

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NİTRİL GRUBU İÇEREN 1,4-DİHİDROPİRİDİN VE
PİRİDİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İlknur AYKAÇ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa ARSLAN

Mayıs 2008

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**NİTRİL GRUBU İÇEREN 1,4-DİHİDROPİRİDİN VE
PİRİDİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**


YÜKSEK LİSANS TEZİ

İlknur AYKAÇ

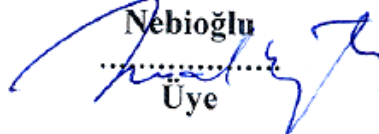
Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Bu tez 29/05/2008 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mustafa Arslan


.....
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Mehmet

Nebioğlu

.....
Üye

Yrd. Doç. Dr. Şenol

Beşoluk

.....
Üye

Bu alışma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Komisyonu tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 2007.05.01.043)

TEŞEKKÜR

Bu çalıŐmayı titizlikle yöneten, çalışma boyunca her türlü yardımını ve fedakarlığını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa ARSLAN'a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitimim süresince bilgi ve tecrübesinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOğLU, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa ZENGİN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet NEBİOğLU hocalarıma teşekkür ederim.

ÇalıŐmalarıma ilgi gösteren, yardımını ve bilgilerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan Sayın AraŐ. Gör. Hülya DEMİRHAN ve Fatih SÖNMEZ hocalarıma teşekkür ederim.

Tüm eęitimim boyunca maddi manevi desteklerinden dolayı sevgili aileme teşekkür ederim.

Saygılarımla,

İlknur AYKAÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xiv
SUMMARY.....	xv

BÖLÜM 1.

GİRİŞ.....	1
------------	---

BÖLÜM 2.

DİHİDROPİRİDİNLER.....	4
2.1. Dihidropiridinlerin Sentezi.....	5
2.1.1 Hantzsch 1,4dihidropiridin sentezi.....	5
2.1.2.Enaminler kullanılarak 1,4-dihidropiridin sentezi.....	5
2.1.3.Enaminonitrilden asimetric 1,4-dihidropiridin sentezi.....	6
2.1.4.AlCl ₃ .6H ₂ O katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi.....	6
2.1.5. Moleküler iyot katalizli 1,4- dihidropiridin sentezi.....	7
2.1.6. HClO ₄ – SiO ₂ katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi.....	8
2.1.7. Ekmek mayası fermantasyonundan 1,4-dihidropiridin sentezi.....	9
2.1.8. İyonik sıvı içinde 2,4,6-triaril-1,4-dihidropiridinlerin sentezi.....	11
2.1.9. 4-Süstitue 1,4- dihidropiridinlerin asimetric sentezi.....	12
2.1.10. Mikrodalga yardımıyla 1,4- dihidropiridinlerin sentezi.....	13

2.1.11. Biginelli reaksiyon şartları altında 1,4-dihidropiridinlerin sentezi.....	14
2.1.12. Asimetrik 1,4- dihidropiridin sentezi.....	15
2.1.13. Silikajel - NaHSO ₄ katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi.....	19
2.1.14. Akridin türevi 1,4 -dihidropiridinlerin sentezi.....	20
2.1.12. Bis-1,4 -dihidropiridin türevlerinin sentezi.....	21
2.2. N- Süstitüe Dihidropiridinlerin Sentezi.....	22
2.2.1. C-H aktivasyonu üzerinden iminler ve alkenlerden 1,4- dihidropiridinler ve piridinlerin sentezi.....	22
2.2.2. Fonksiyonel 1,4-dihidropiridinlerin Bronsted asit katalizli sentezi	23
2.2.3. 1,4-Dihidropiridinlerin CAN katalizli sentezi.....	24
2.2.4. İyot katalizli N-hidroksietil 1,4-dihidropiridinlerin sentezi.	26
2.2.5. N-fenil süstitüe 1,4-dihidropiridinlerin sentezi.....	27
2.3. 1,4-Dihidropiridinlerin Piridinlere Aromatizasyonu.....	27
2.3.1. Heterojen şartlar altında NaNO ₂ ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu.. ..	28
2.3.2. Mn(OAc) ₃ yardımıyla 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu	29
2.3.2. Mangan –Schiff bazı / NaIO ₄ ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu	29
2.3.4. KBrO ₃ / SnCl ₄ .5H ₂ O ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatisasyonu.....	30
2.3.5. Silika kromat ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu.....	30
2.3.5. Hidrojen peroksit – AcOH sistemi ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu.....	31
2.3.6. Okson ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu.....	32
2.3.7. Baryum manganat kullanılarak 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu.....	33
2.3.8. Bizmut nitrat ile 1,4-dihidropiridin oksidasyonu.....	33
2.3.9. Tetrakis- piridin kobalt (II) dikromat (TPCD) ile 1,4- dihidropiridin aromatisasyonu.....	34
2.3.10. Karo asidi / silikajel ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu	34

2.3.11. <i>tert</i> -Butilhidroperoksit kullanılarak 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu.....	35
2.3.12. Demir perklorat – asetik asit ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu.....	35
2.3.13. Nikotinyum dikromat ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatisasyonu	36
2.3.14. Oksijenli şartlar altında DMSO ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu.....	37
2.3.15. Oksijenli şartlar altında NHPI ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu.....	37
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOT.....	38
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.....	38
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	39
3.2.1. 1,4-Dihidropiridin türevlerinin sentez yöntemi.....	39
3.2.2. 1,4-Dihidropiridinlerin aromatisasyonu.....	39
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR.....	40
4.1. Dimedon, 3-Amino Krotonitril ve 4-Süstitue Aldehitler ile 1,4-Dihidropiridin Sentezi	40
4.2. Etil Asetoasetat, 3-Amino Krotonitril ve 4-Süstitue Aldehitler ile 1,4 Dihidropiridin Sentezi.....	44
4.3. 3-Amino Krotonat ve 4-Siyano Benzaldehit ile 1,4-Dihidropiridin Sentezi.....	45
4.4. 3-Amino Krotonitril ve Benzaldehit ile 1,4-Dihidropiridin Sentezi.....	46
4.5. Elde Edilen 1,4-Dihidropiridinlerin Aromatisasyonu.....	47
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR	54

BÖLÜM 6	
TARTIŞMALAR VE ÖNERİLER.....	58
KAYNAKLAR.....	60
EKLER.....	64
ÖZGEÇMİŞ.....	101

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
AcOH	: Asetik asit
Ar	: Aril
β	: Beta
BmIm	: 1-n-butil-3-metil imidazolyum
$^{\circ}\text{C}$: Derece
^{13}C	: Karbon 13
CAN	: Seryum (IV) amonyum nitrat
d	: Dublet
DDQ	: Dikloro disiyano benzokinon
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DHP	: Dihidropiridin
DMF	: Dimetil formamid
Et	: Etil
g	: Gram
^1H	: Proton
m	: Multiplet
Me	: Metil
mmol	: Milimol
ml	: Mililitre
MW	: Mikro dalga
NHPI	: N-hidroksi ftalimid
NDC	: Nikotinyum dikromat
s	: Singlet
t	: Triplet
THF	: Tetra hidro furan
TMSI	: Trimetil silil iyot

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Bazı kalsiyum kanalı antagonistleri	3
Şekil 2.1.	1,4-Dihidropiridinlerin Konformasyonu.....	4
Şekil 2.2.	Hantzsch sentezi ile 1,4-dihidropiridin sentezi.....	5
Şekil 2.3.	Enaminlerden 1,4-dihidropiridin sentezi.....	5
Şekil 2.4.	Asimetrik 1,4-dihidropiridin sentezi	6
Şekil 2.5.	$AlCl_3 \cdot 6H_2O$ katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi	7
Şekil 2.6.	İyot katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi	8
Şekil 2.7.	$HClO_4-SiO_2$ katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi.....	8
Şekil 2.8.	Ekmek mayası fermantasyonundan 1,4-dihidropiridin sentezi.....	9
Şekil 2.9.	1,4-dihidropiridinlerin ekmek mayasından sentezi için önerilen yol.....	10
Şekil 2.10.	2,4,6-triaril-1,4-dihidropiridinlerin sentezi.....	11
Şekil 2.11.	4-sübsitue 1,4-dihidropiridinlerin asimetrik sentezi.....	12
Şekil 2.12.	Mikrodalga altında 1,4-dihidropiridin sentezi.....	13
Şekil 2.13.	Biginelli 1,4-dihidropiridin sentezi.....	14
Şekil 2.14.	Hantzsch sentezinden 1,4-dihidropiridin türevi sentezi.....	15
Şekil 2.15.	2- Bromometil 1,4- dihidropiridininin reaksiyonları.....	18
Şekil 2.16.	Laktam türevi sentezi.....	18
Şekil 2.17.	$SiO_2-NaHSO_4$ katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi.....	19
Şekil 2.18.	Akridin türevi 1,4-dihidropiridin sentezi.....	20
Şekil 2.19.	Bis-1,4-dihidropiridin türevlerinin sentezi.....	21
Şekil 2.20.	İminler ve alkenden N-sübsitue 1,4-dihidropiridin sentezi.....	22
Şekil 2.21.	İminler ve alkenden N-sübsitue 1,4-dihidropiridin sentezinin mekanizması	23
Şekil 2.22.	Asimetrik sübsitue 1,4-dihidropiridinlerin asit katalizli sentezi...	24

Şekil 2.23.	1,4-dihidropiridin katalizörü fosforik asit türevlerinin hazırlanışı.....	24
Şekil 2.24.	4-substitüe 1,4- dihidropiridin türevinin sentezi	25
Şekil 2.25.	CAN katalizli N-sübstitüe 1,4-dihidropiridin sentezi	26
Şekil 2.26.	İyot katalizli N-sübstitüe 1,4-dihidropiridin sentezi.....	26
Şekil 2.27.	N-fenil sübstitüe 1,4-dihidropiridinlerin sentezi.....	27
Şekil 2.28.	Asidik silikajel varlığında NaNO_2 ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu.....	28
Şekil 2.29.	NaNO_2 ve $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu...	28
Şekil 2.30.	NaNO_2 , $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ile 1,4-DHP aromatzasyonu için mekanizma.....	28
Şekil 2.31.	Mangan III asetat yardımcı 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu...	29
Şekil 2.32.	Mangan –Schiff baz kompleksi/ NaIO_4 ile 1,4-DHP oksidasyonu	29
Şekil 2.33.	KBrO_3 / $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatzasyonu.	30
Şekil 2.34.	Silika kromat ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatzasyonu.....	30
Şekil 2.35.	Sulu H_2O_2 –asetik asit ile 1,4- dihidropiridinlerin aromatzasyonu	31
Şekil 2.36.	1,4-DHP'nin sulu H_2O_2 –asetik asit ile aromatzasyonu için önerilen mekanizma.....	31
Şekil 2.37.	1,4-dihidropiridinlerin okson ile aromatzasyonu.....	32
Şekil 2.38.	Okson ile aromatzasyon reaksiyonu için önerilen mekanizma....	32
Şekil 2.39.	Baryum manganat ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatzasyonu.....	33
Şekil 2.40.	Bizmut nitrat ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatzasyonu.....	33
Şekil 2.41.	TPCD ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatzasyonu.....	34
Şekil 2.42.	Karo asidi ve silikajel kullanılarak 1,4- dihidropiridin aromatzasyonu.....	34
Şekil 2.43.	<i>tert</i> -Butilhidroperoksit ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu.....	35
Şekil 2.44.	Demir perklorat ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu.....	35
Şekil 2.45.	1,4-dihidropiridinlerin demir perklorat ile aromatzasyon mekanizması.....	36
Şekil 2.46.	Nikotinyum dikromat ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatzasyonu.	36
Şekil 2.47.	DMSO – O_2 sistemi ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatzasyonu....	37
Şekil 2.48.	NHPI- O_2 ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatzasyonu.....	38

Şekil A-1	2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹ H NMR spektrumu	65
Şekil A-2	2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹³ C NMR spektrumu.....	66
Şekil A-3	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-klorofenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹ H NMR spektrumu.....	67
Şekil A-4	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-klorofenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹³ C NMR spektrumu.....	68
Şekil A-5	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3 -karbonitrilin ¹ H NMR spektrumu.....	69
Şekil A-6	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹³ C NMR spektrumu.....	70
Şekil A-7	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-metilfenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹ H NMR spektrumu.....	71
Şekil A-8	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-metilfenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹³ C NMR spektrumu.....	72
Şekil A-9	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹ H NMR spektrumu.....	73
Şekil A-10	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹³ C NMR spektrumu.....	74
Şekil A-11	Etil -5-siyano- 2,6-dimetil-4-(4 -fenil) 1,4-dihidropiridin-3-karboksilatın ¹ H NMR spektrumu.....	75
Şekil A-12	Etil -5-siyano- 2,6-dimetil-4-(4 -fenil) 1,4-dihidropiridin-3-karboksilatın ¹³ C NMR spektrumu.....	76
Şekil A-13	Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-(2,4-dimetoksifenil)1,4dihidropiridin-3-karboksilatın ¹ H NMR spektrumu.....	77
Şekil A-14	Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-(2,4-dimetoksifenil)1,4dihidropiridin-3-karboksilatın ¹³ C NMR spektrumu.....	78
Şekil A-15	Etil-4-(4-siyanofenil)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilatın ¹ HNMR spektrumu.....	79
Şekil A-16	Etil-4-(4-siyanofenil)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilatın ¹³ C NMR spektrumu.....	80

Şekil A-17	2,6-dimetil- 4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonitrilin ¹ H NMR spektrumu.....	81
Şekil A-18	2,6-dimetil- 4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonitrilin ¹³ C NMR spektrumu.....	82
Şekil A-19	2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹ H NMR spektrumu.....	83
Şekil A-20	2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹³ C NMR spektrumu.....	84
Şekil A-21	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-klorofenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹ H NMR spektrumu.....	85
Şekil A-22	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-klorofenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹³ C NMR.....	86
Şekil A-23	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹ H NMR spektrumu.....	87
Şekil A-24	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹³ C NMR spektrumu.....	88
Şekil A-25	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-metilfenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹ H NMR spektrumu.....	89
Şekil A-26	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-metilfenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹³ C NMR spektrumu.....	90
Şekil A-27	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹ H NMR spektrumu.....	91
Şekil A-28	2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin ¹³ C NMR spektrumu.....	92
Şekil A-29	Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-fenil nikotinatın ¹ H NMR spektrumu.....	93
Şekil A-30	Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-fenil nikotinatın ¹³ C NMR spektrumu.....	94
Şekil A-31	Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-(2,4-dimetoksifenil) nikotinatın ¹ H NMR spektrumu.....	95
Şekil A-32	Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-(2,4-dimetoksifenil) nikotinatın ¹³ C NMR spektrumu.....	96

Şekil A-33	Etil-4-(4-siyanofenil)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karboksilatın ¹ H NMR spektrumu.....	97
Şekil A-34	Etil-4-(4-siyanofenil)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karboksilatın ¹³ C NMR spektrumu.....	98
Şekil A-35	2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dikarbonitrilin ¹ H NMR spektrumu	99
Şekil A-36	2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dikarbonitrilin ¹ H NMR spektrumu	100

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1.	İyot katalizli 1,4-dihidropiridin reaksiyonunun optimum şartları..	8
Tablo 2.2.	HClO ₄ – SiO ₂ kullanılarak çözücüsüz şartlarda 1,4-dihidropiridinlerin tek kademedeki sentezi.....	9
Tablo 2.3.	2,4,6-triaril-1,4-dihidropiridin türevlerinin verim karşılaştırılması.....	11
Tablo 2.4.	Mikrodalga yardımı ile 1,4-dihidropiridinlerin sentezi.....	13
Tablo 2.5.	1,4-dihidropiridinlerin mikrodalga yardımlı ve ısı yardımlı sentezlerinin karşılaştırılması	14
Tablo 2.6.	DHP-CH ₂ -R türevi bileşiklerin verim karşılaştırılması.....	17
Tablo 2.7.	SiO ₂ -NaHSO ₄ katalizli 1,4-DHP sentezi.....	19
Tablo 2.8.	100°C de suda imin ve diketonun reaksiyon sonuçları.....	20
Tablo 2.9.	Bis 1,4-dihidropiridin türevlerinin sentezi.....	21
Tablo 2.10.	4-substitüe 1,4- dihidropiridin türevinin sentezi	25

ÖZET

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum kanalı blokeri, 1,4-dihidropiridinler, piridin, seryum amonyum nitrat, sodyum nitrit.

Substitüe 1,4-dihidropiridin ve piridin bileşikleri antriviral, antikanser, antitümör, antibakteriyel, antieflamatuar, antihipertansif ve anti parkinson aktivitelerinden dolayı büyük farmakolojik öneme sahiptir. Bu bileşiklerin kalsiyum iyonu kanalı blokeleri ve HIV inhibitörü olarak etki gösterdikleri belirlenmiştir. Substitüe dihidropiridinler ve piridinler üzerindeki farklı gruplar, bu grupların doğası, kirallığı ve özellikleri bu maddelerin kalsiyum kanalı blokeleri olarak kullanılmasını artırmaktadır.

Substitüe dihidropiridin ve piridin bileşikleri β -diketonlar, aldehitler ve amonyum asetat veya amonyak kullanarak asit katalizörü eşliğinde sentezlenmektedir.

Nitril grubu içeren substitüe dihidropiridin ve piridin türevi bileşikler ise amonyum asetat yerine amino krotonitril ya da nitril grubu içeren diğer aldehitler kullanılarak elde edilebilir. Daha sonra bu nitril grubu içeren substitüe dihidropiridinler okside edilerek nitril grubu içeren penta substitüe piridin bileşikleri elde edilebilir. Bu bileşikler biyolojik aktiviteleri yüksek olan tetrazol eldelerinde kullanılmaktadır.

SYNTHESIS OF 1,4-DIHYDROPYRIDINE AND PYRIDINE COMPOUNDS CONTAINING NITRILE GROUP

SUMMARY

Keyword : Calcium channel blockers, 1,4-dihydropyridines, pyridines, cerium ammonium nitrate, sodium nitrite.

Substituted 1,4-dihydropyridine and pyridine compounds have important biological activities due to antiviral, anticancer, antibacterial, antiinflammatory, antihypertensive and antiparkinson. The compounds behave as calcium ion channel blocker and HIV inhibitors. Different groups on 1,4- dihydropyridine and pyridine, their nature and chirality increase use of the compounds as calcium ion channel blockers.

Substituted 1,4-dihydropyridine compounds were prepared using β -diketones, aldehydes and ammonium acetate or ammonia in the presence of acid catalysis.

Nitrile containing substituted 1,4-dihydropyridine and pyridine compounds can be prepared by using either aldehyde which has nitrile groups or aminocarbonitrile instead of ammonium acetate. Then nitrile containing penta substituted pyridine compounds can be prepared by oxidizing the nitrile containing substituted dihydropyridine compounds. The compounds can be used as precursor for the synthesis of tetrazole which have great biological activities.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

1,4- Dihidropiridin bileşikleri ilaç kimyasında önemli bir heterosiklik gruptur ve özellikle kardiovasküler hastalıkların tedavisinde kalsiyum kanalı blokeri olarak yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Kalsiyum kanal modülatörleri ekstrasüresel mebranlara karşı Ca^{+2} iyonlarının taşınmasını kontrol eden ya da düzenleyen bir ilaç sınıfıdır. Bu bileşikler 1,4-dihidropiridinler, fenil alkil aminler ve benzotiazepinler olmak üzere üç sınıftır. 1,4-dihidropiridinler bu sınıfın en geniş bileşikleridir.

1,4-Dihidropiridinlerin antihipertansif, bronşodilatör, antiaterosklerotik, hepatoprotektif, antimitojenik, antitümör, geroprotektif, antidiyabetik, nöroprotektant, platelet anti agregatory, serebral antiskemik ajanları kapsayan biyolojik açıdan önemli türevleri vardır.

Çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları için sentez yöntemleri ve reaksiyon tipleri birçok araştırma konusu olmuştur. 1,4- Dihidropiridin sınıfı bileşikler son yıllarda kardiovasküler ajanlar olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bazı kalsiyum kanalı blokeri 1,4-dihidropiridin türevleri şekil 1.1'de verilmiştir.

Nifedipin kliniksel olarak ilk kullanılan 1,4-dihidropiridin bileşiğidir. Nifedipin, 3,5-dimetil 1,4-dihidro- 2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinikarboksilat L-tipi potansiyel bağlı kalsiyum kanallarından Ca^{+2} iyonlarının girişini bloke eden, kalsiyum kanalı antagonistidir. Nifedipin aynı zamanda antiplatelet etki gösterir ve kanın pıhtılaşmasını engeller.

Nifedipinin klinik başarıları benzer analoglarını elde etmek için çalışmalar yapmaya teşvik etmiştir. Bu kalsiyum kanalı antogonistlerinden bazıları nikardipin, nitrendipin, nimodipin, isradipin ve felodipindir.

Nikardipin, 1976'da bir beyinsel vasodilatör olarak tanınmıştır. Nifedipin gibi kardiovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılır.

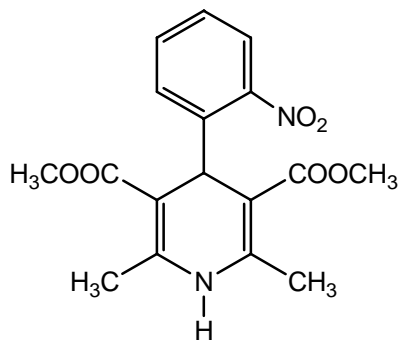
Nitrendipin, nifedipinden daha uzun süre etki gösterir. Miyokardiyumla ilgili vasküler zayıf kaslar için yüksek seçiciliğe sahiptir. Kalp yetmezliklerinde ve hipertansiyonla karışık β -blokeri kombinasyonlarında ve sol karıncıkla ilgili rahatsızlıklarda kullanılmıştır.

Nimodipin, yüksek lipit çözünürlüğe sahip bir 1,4-dihidropiridin türevidir. Kan-beyin bariyerini daha kolay ters düz etme kabiliyeti onun değerini arttırmıştır. Bu güçlü ve yararlı özelliği ile serebral spazm içeren serebralvasküler etkiler üzerine ve migrenin tedavisi için kullanılmıştır.

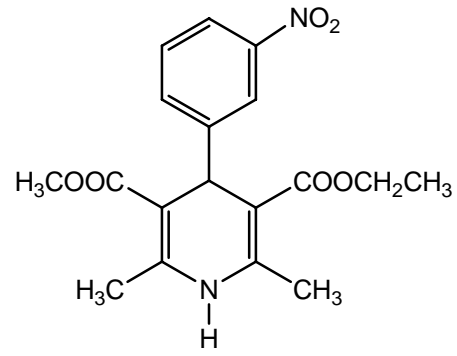
İsradipin, diğer kalsiyum kanalı blokerleri gibi toplam çevre direnmesini indirgenmesinden kan basıncını arttırırken bazı kalsiyum kanalı antagonistlerin aksine bir negatif inotropik etki kullanır. Negatif inotropik etki ile ilişkide olduklarından daha düşük dozlarda güçlü bir vasodilatör etkiye sahiptir. Hipertansiyon, (kroner atardamar hastalığı) ve fazla kan toplanmasına neden olan kalp yetmezliğinin tedavisi için ideal bir ilaç olabileceği ortaya çıkmıştır.

Felodipin, dirençli atardamar kanallarda vasküler zayıf kasları rahatlatarak güçlü bir antihipertansif etki ortaya koyar. Çoğu kalsiyum kanalı antagonisti aksine kalp ile ilgili fonksiyonlar üzerine aynı anda direkt etkiye sahip değildir[1].

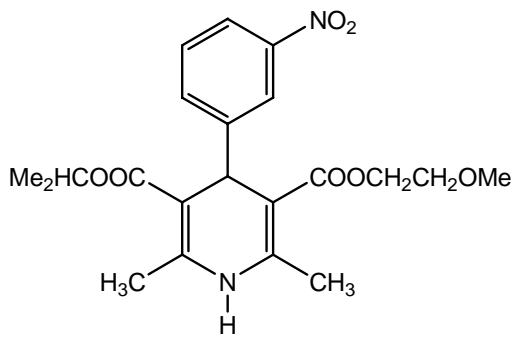
Bu çalışmada kalsiyum kanalı blokeri olarak kullanılabilen çeşitli 1,4-dihidropiridin türevi bileşikler herhangi bir katalizör, mikrodalga, iyonik bir sıvı kullanmadan ve çok az çözücü kullanılarak kısa bir zamanda başarıyla sentezlenmiştir. Elde edilen ürünler için saflaştırma gerektirmemesi ve yan ürünün oluşmaması bu yöntemin avantajlarından biridir.



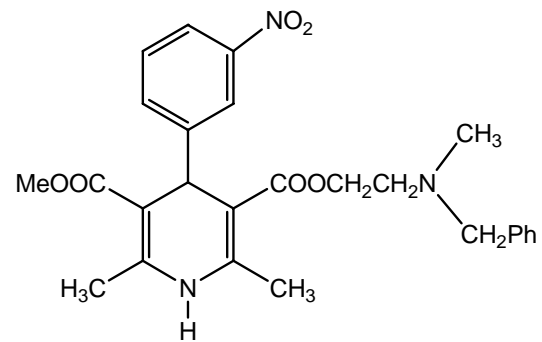
Nifedipin



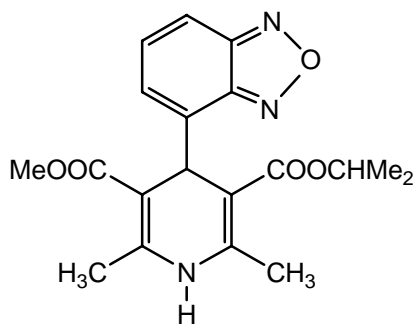
Nitrendipin



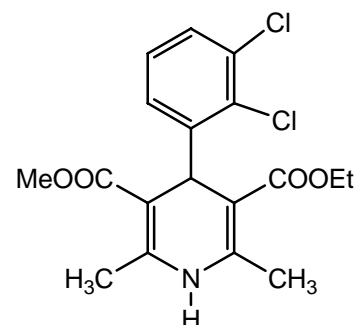
Nimodipin



Nikardipin



Isradipin



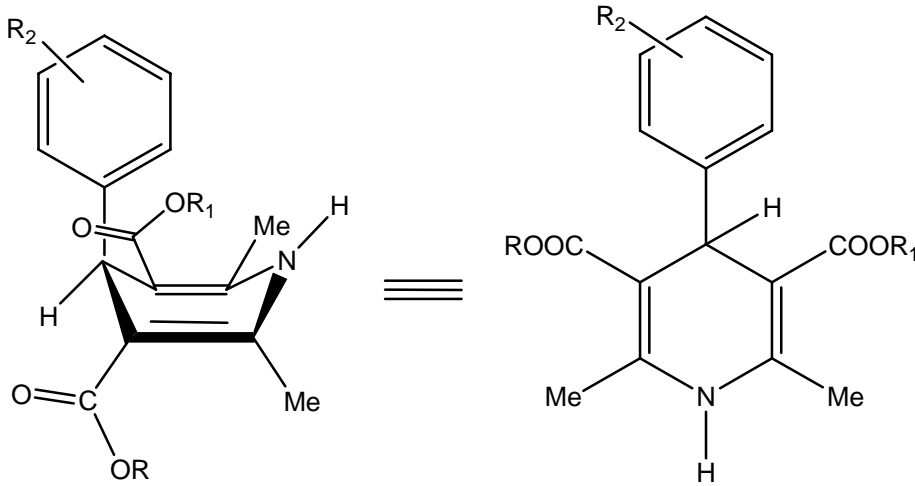
Felodipin

Şekil 1.1. Bazı kalsiyum kanalı antagonistleri

BÖLÜM 2. DİHİDROPİRİDİNLER

Dihidropiridinler 1,6-, 1,4-, 1,2- olmak üç izomer yapıya sahip bileşiklerdir. Bu izomerlerden 1,4-dihidropiridinler termodinamik olarak en kararlı olanıdır. Moleküler hesaplamalar 1,4-dihidropiridinlerin azotun yalnız elektron çifti ve iki olefin bağının elektronlarının delokalize olduğunu belirlemiştir. Enamine konjuge olan C(3) ve C(5) pozisyonunda elektron çeken sübstituentlerin olması da bu delokalizasyonu artırır. Elektron veren grupların aksine dihidropiridin halkası kararsızdır [1].

İlaçsal aktiviteye dihidropiridin merkezine bağlı çeşitli fonksiyonel grupların etkileri incelenmiş ve agonist ya da antagonist aktiviteleri veren yapı özellikleri ile ilgili bilgiler sağlanmıştır. Antagonistler için dihidropiridin halkası genellikle C(4) te aril sübstitue bulunan pseudo aksiyal yönelmeyi sağlayan yassı bot konformasyonunu alır [1].



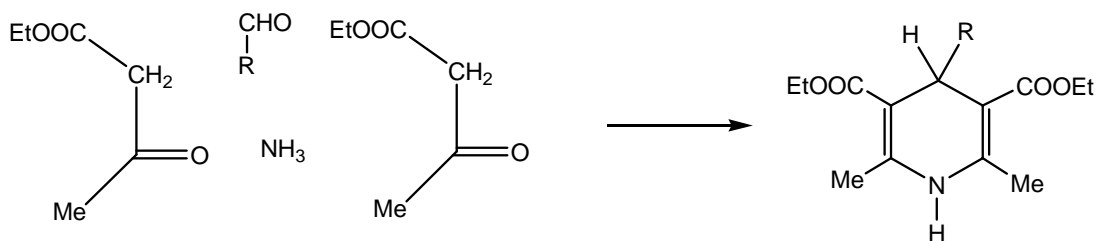
Şekil 2.1. 1,4-Dihidropiridinlerin konformasyonu

2.1. Dihidropiridinlerin Sentezi

1,4- dihidropiridin bileşiklerinin çeşitli sağlık sorunlarında aktif bileşikler olması bu bileşiklerin sentezini daha önemli hale getirmiştir. Dihidropiridin bileşiklerinin sentezi için günümüzde birçok sentez yöntemi vardır. Bunların temelini Hantzsch sentezi oluşturmuştur.

2.1.1.Hantzsch 1,4-dihidropiridin sentezi

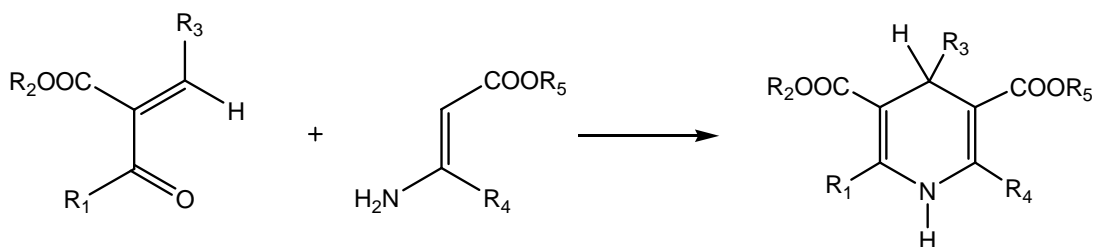
Orijinal Hantzsch 1,4-dihidropiridin sentezi etil asetoasetatın amonyak ve aldehit ile reaksiyonundan oluşur. Simetrik 1,4-dihidropiridin türevleri bu metotla hazırlanmıştır [1].



Şekil 2.2. Hantzsch sentezi ile 1,4-dihidropiridin sentezi

2.1.2. Enaminler kullanılarak 1,4-dihidropiridin sentezi

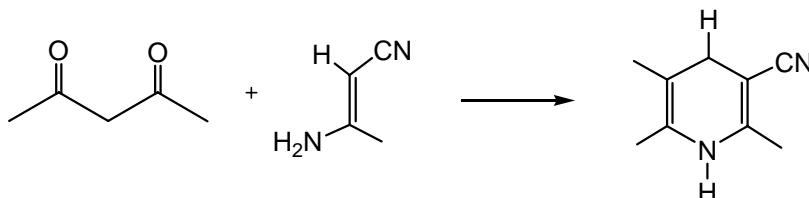
Enamin ile Knoevenagel tipi bileşiğin kondenzasyonuna dayanır [1].



Şekil 2.3. Enaminlerden 1,4-dihidropiridin sentezi

2.1.3. Enaminonitrilden asimetrik 1,4-dihidropiridin sentezi

Asimetrik dihidropiridinler ise tamamen farklı β -dikarbonil bileşiği ve enaminonitril bileşiğinin reaksiyonundan elde edilir [2].



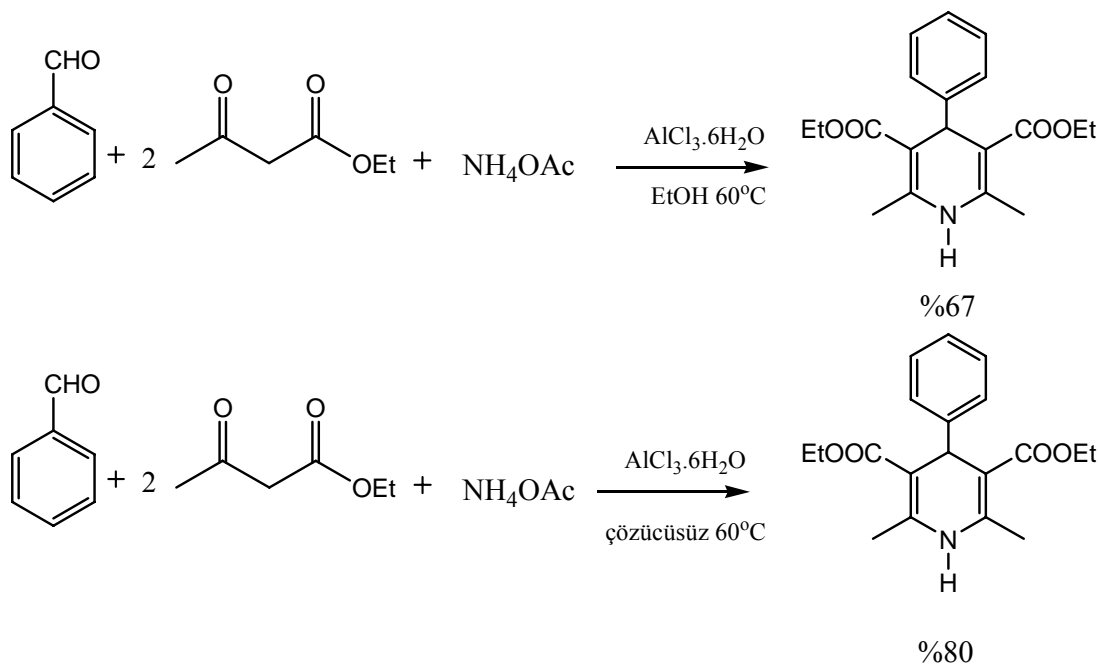
Şekil 2.4. Asimetrik 1,4-dihidropiridin sentezi

Dihidropiridin türevleri bu yöntemler temel alınarak özellikle Hantzsch'ın metoduna bağlı kalınarak reaktif grupların farklı sübstitüentleri ile çalışılarak sentezlenmiştir. Son zamanlarda 1,4-Dihidropiridinler için yapılan sentez çalışmaları uygun bir katalizör kullanılarak, iyonik bir sıvı içinde ya da mikrodalga altında yapılmaya başlanmıştır.

2.1.4. $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi

Literatürde geliştirilmiş metotların bir kısmı mikrodalga (MW), iyonik sıvılar, yüksek sıcaklıkta reflüks, TMSI, I_2 , CAN, silikajel / NaHSO_3 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ gibi reaksiyon yöntemleri içerir. Bu yöntemlerde uzun reaksiyon zamanı, düşük verimler, birkaç yan ürünün meydana gelmesi, güçlü oksidasyonların kullanımı, yüksek sıcaklık, pahalı ve toksik değişik metalik reaktiflerin kullanımı nedeniyle çevreye zararsız ve yeni katalitik sistemler geliştirilmiştir.

$\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ organik dönüşümler için çok yönlü bir reaktif olarak kullanılmıştır. Bunun nedeni ucuz, hazır elde edilebilir, az toksik ve havada kararlı olabilmesidir. Burada $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 'ın % 10 molü ile uygun çözücüler (EtOH, MeOH, MeCN) içinde 60°C sıcaklıkta en fazla %67 verim elde edilmiştir. Aynı miktarda katalizörle çözücüsüz 60°C de çalışıldığında %75 ve üstü verimler sağlanmıştır [3].

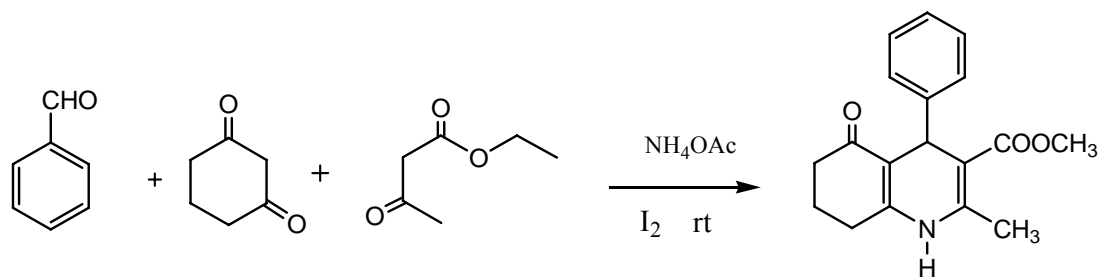


Şekil 2.5. AlCl₃.6H₂O katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi

2.1.5. Moleküler iyot katalizli 1,4- dihidropiridin sentezi

Son zamanlarda moleküler iyotun pahalı olmaması, toksik olmaması, çeşitli organik transformasyonlar için hızlı elde edilebilir katalizör olması, yüksek seçicilikli ile mükemmel verimlerde ürünler vermesi dikkatleri üzerine çekmiştir. İyot ile ılımlı lewis asitleri birleştirildiğinde değerini daha da arttırmıştır. 1,4- dihidropiridinler önemli biyolojik aktif bileşikler olduğu için orta toksik bir katalizörün kullanılması reaksiyonun gelişimine katkıda bulunmuştur.

Burada 1,4-dihidropiridinlerin ambident şartlarda iyotun katalitik miktarları kullanılarak yüksek verimler elde edilmiştir. Benzaldehit, 1,3-sikloheksadion, etilasetoasetat ve amonyum asetat birkaç damla etanol içinde oda sıcaklığında karıştırıldığında 4 saat sonra ürünün sadece %56' sını ham ürünü vermiştir. Ürün verimini geliştirmek için ve reaksiyon şartlarını optimize etmek için katalitik miktarda (%15mol) iyot kullanılarak benzer şartlar altında reaksiyon tekrar yapılmış ve 4 saatte ürün %99 verimle elde edilmiştir. İyot miktarı iki katına çıkarıldığında reaksiyon zamanı 2,5 saate düşmüştür. İyot miktarı aynı kalıp reaksiyon sıcaklığı 40°C'ye çıkarıldığında 30 dakikaya düşmüştür [4].



Şekil 2.6. İyot katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi

Tablo 2.1.Reaksiyon şartlarının optimizasyonu

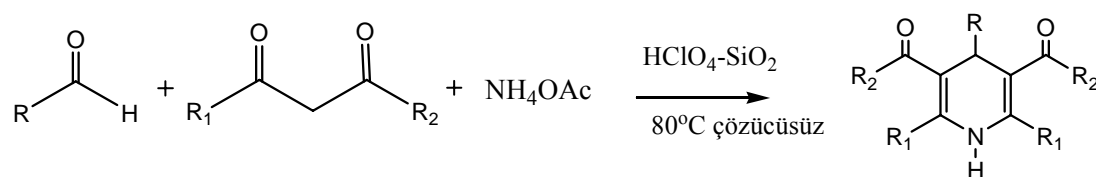
Deney no	İyot (%mol)	Zaman(saat)	Verim (%)
1	0	4	56
2	15	4	99
3	30	2,5	99
4	50	1,5	70

Benzaldehit:1,3-sikloheksadion:etilasetoasetat:amonyum asetat = 1:1:1:1

2.1.6. HClO₄ – SiO₂ katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi

Heterojen katalizörler ekonomik ve çevreye zararsız olmalarından dolayı önem kazanmışlardır. Son zamanlarda silikajel üzerine emdirilmiş perklorik asit heterojen katalizör olarak keşfedilmiştir ve alkol ve fenollerin asetilasyonunu katalizlemek için kullanılmıştır.

Burada çözücü kullanmadan aldehit, β-dikarbonil bileşiği ve amonyum asetatın tek kademede iyi verimde 1,4-dihidropiridin türevleri sentezlenmiştir. Farklı aromatik, alifatik ve heterosiklik aldehitler ve β-dikarbonil bileşikleri ile türevler zenginleştirilmiştir [5].



Şekil 2.7. HClO₄-SiO₂ katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi

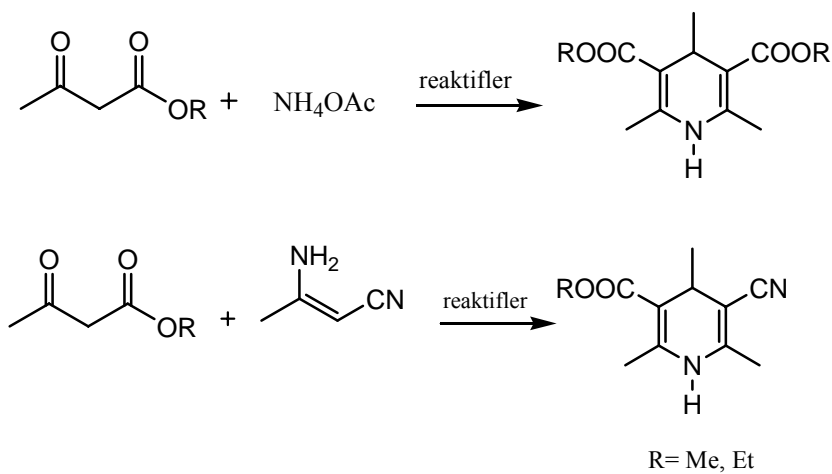
Tablo 2.2. HClO₄-SiO₂ kullanılarak çözücüsüz şartlarda 1,4-dihidropiridinlerin tek kademede sentezi

Deney no	R	R ₁	R ₂	zaman(dk)	verim(%)
1	C ₆ H ₅	CH ₃	OEt	20	95
2	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	OEt	25	90
3	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	OEt	28	92
4	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	OEt	20	89
5	2-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	OEt	26	87
6	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃	OEt	33	92
7	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃	OEt	35	92
8	C ₆ H ₅	CH ₃	OMe	20	94

2.1.7. Ekmek mayası fermantasyonundan 1,4-dihidropiridin sentezi

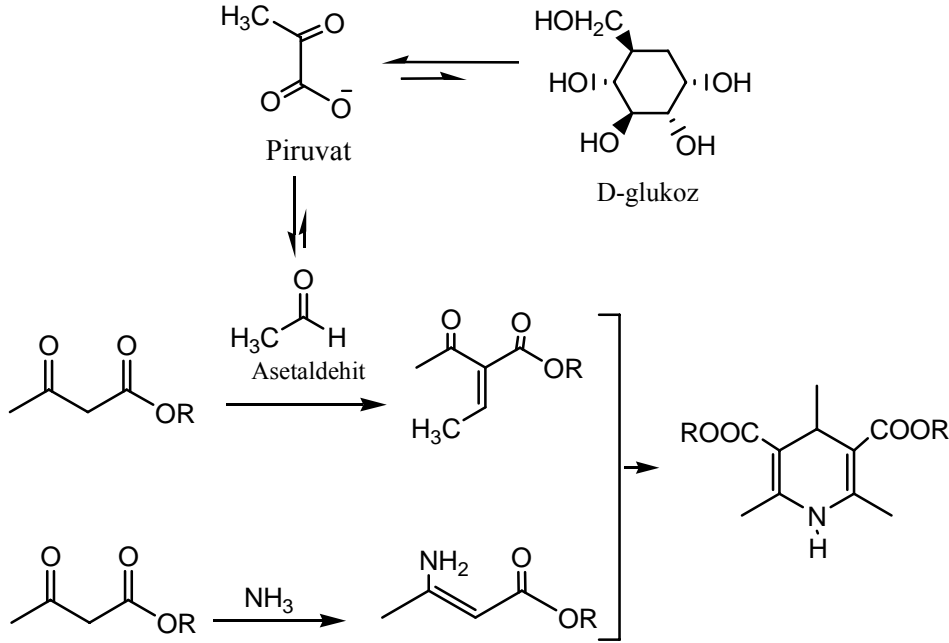
Ekmek mayası (*Saccharomyces cerevisiae*) önceden karbonil bileşiklerini aktif ikinci alkollere indirgemede kullanılmıştır. Alkil asetoasetatın amonyum asetat ile ekmek mayası varlığında reaksiyonu 1,4-dihidropiridinlerin oluşumu ile sonuçlanmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saatte %67-70 verimle tamamlanmıştır.

Benzer şartlar altında amonyum asetat yerine krotonitril kullanılarak 3-siyano-1,4-dihidropiridin %46-49 verimle elde edilmiştir. Reaksiyonlar şekil 2.8 de gösterilmiştir [6].



Reaktifler: Ekmek mayası, maya ekstraktı, D-glukoz, fosfat tamponu

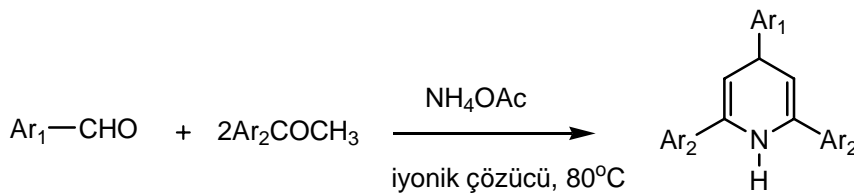
Şekil 2.8. Ekmek mayası fermantasyonundan 1,4-dihidropiridin sentezi
Reaksiyonda glikolizin davranışına göre aerobik şartlarda pirüvattan meydana gelen metabolik aldehitin Hantzsch tipi bir katılma yaptığı düşünülmüştür.



Şekil 2.9. 1,4-dihidropiridinlerin ekmek mayasından sentezi için önerilen yol

2.1.8. İyonik sıvı içinde 2,4,6-triaril-1,4 dihidropiridinlerin sentezi

2,4,6-triaril-1,4 dihidropiridinler iyonik sıvıda aromatik aldehit, asetofenon ve amonyum asetatın aldol/Michael/katılma reaksiyonundan sentezlenir. 2,4,6-triaril 1,4-dihidropiridinler Kröhnke tipi piridinlerin sentezinde kullanışlı ara ürünlerdir. Burada aromatik aldehit, asetofenon ve amonyum asetatın tek kapta reaksiyonundan 2,4,6-triaril-1,4 dihidropiridinlerin sentezi için yeni, ılımlı ve basit bir protokol incelenmiştir. 4-siyano benzaldehit, 2-hidroksiasetofenon ve amonyum asetatın model reaksiyonu için en iyi şartları belirlemek için araştırmalar yapılmış ve HBF_4 en büyük pKa değeri nedeniyle istenen ürünü oluşturabilmek için en etkili çözücü olarak $[\text{BmIm}][\text{BF}_4]$ seçilmiştir [7].



Şekil 2.10. 2,4,6-triaril-1,4-dihidropiridinlerin sentezi

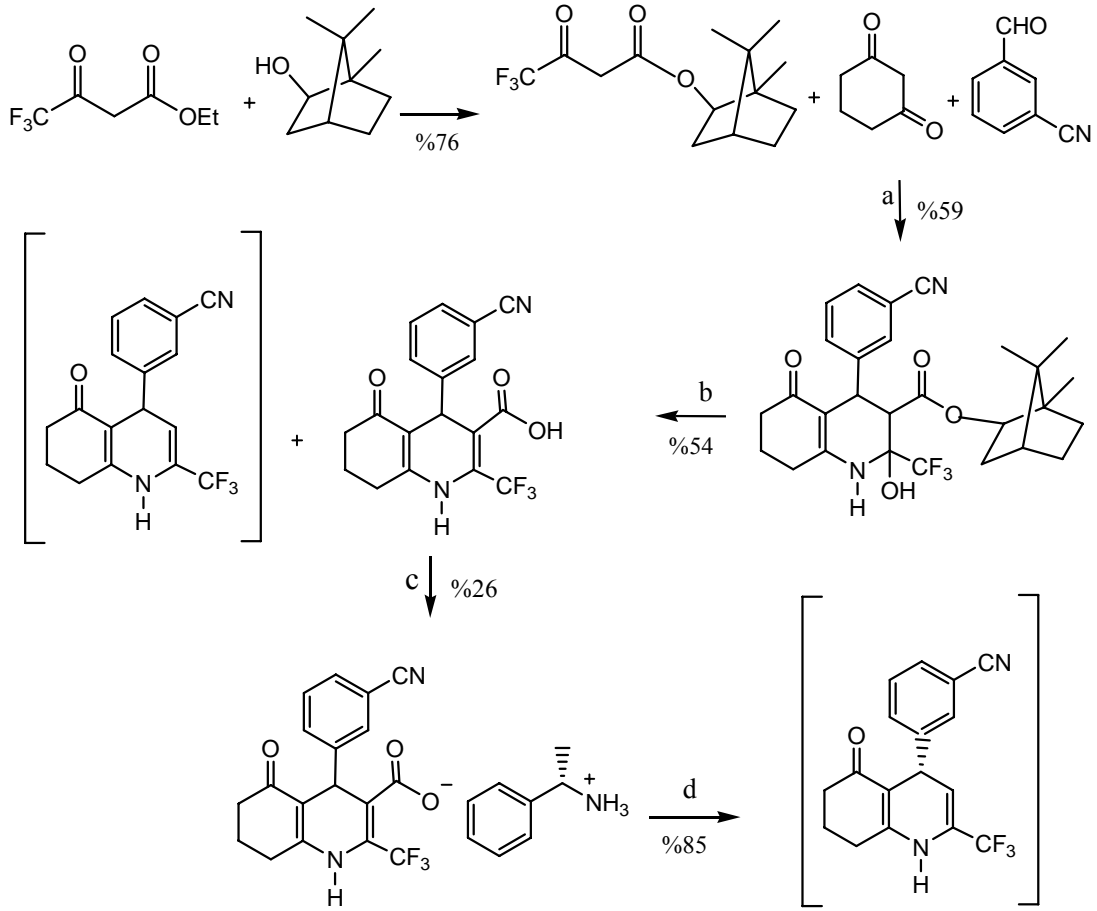
Aromatik aldehitler o-pozisyonunda bir sübstitue gruba sahip olduğunda 2-hidroksiasetofenon ile reaksiyonu m- ya da p-aromatik aldehitlerle karşılaştırıldığı zaman sterik engel nedeniyle reaksiyon zamanını uzatmış ve verimini de düşürmüştür. 3-nitroasetofenon ve 4-nitroasetofenon 2-hidroksiasetofenon ile karşılaştırıldığında reaksiyon süresinin daha kısa ve verimlerin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Tablo 3'te bu karşılaştırmalar verilmiştir.

Tablo 2.3. 2,4,6-triaril-1,4-dihidropiridin türevlerinin verim karşılaştırılması

Deney no	Ar ₁	Ar ₂	zaman (saat)	verim (%)
1	4-CNC ₆ H ₄	2-OHC ₆ H ₄	24	63.5
2	4-Cl C ₆ H ₄	2-OHC ₆ H ₄	20	63.3
3	4-Br C ₆ H ₄	2-OHC ₆ H ₄	23	68.5
4	2-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-OHC ₆ H ₄	24	54.4
5	2-Cl C ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	24	66.7
6	4-Cl C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	23	78.2
7	4-Br C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	24	75.6

2.1.9. 4-Sübstitue 1,4-dihidropiridinlerin asimetric sentezi

Hantzsch reaksiyon ürününün, basit alkil ester analoglarının hidrolize dayanıklı olduğu ve rasemik ürünü arttırmak için verilen serbest asitin önemli dekarboksilasyonu sonucu bu deesterifikasyona etki etmek için gerekli şartlara kılavuzluk ettiği keşfedilmiştir. İzoborneol türevi ester serbest asidin dekarboksilasyonundan kaçınmak için kolaylıkla hidrolizi üzerine almıştır. Enantioselektif Hantzsch sentezinde bir kiral yardımcı ve kemo enzimatik metot kullanılarak kiral piridinler, kiral asetoasetat esterlerinin 4 pozisyonuna aril lityumun diastereoselektif katılması belirtilmiştir [8].

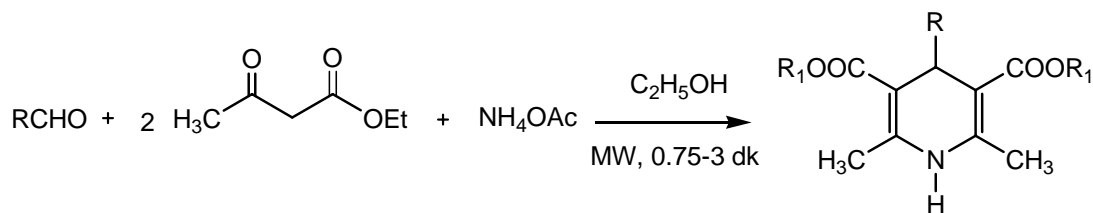


Reaktifler ve şartlar: (a) NH_4OAc , EtOH, reflux;
 (b) *p*-TSA, AcOH, 100°C ;
 (c) (*S*)-(-)-metilbenzilamin, toluen/*n*-BuOH;
 (d) *N*-metilprolidin-2-on, Δ .

Şekil 2.11. 4-sübsitue 1,4-dihidropiridinlerin asimetrik sentezi

2.1.10. Mikrodalga yardımıyla 1,4- dihidropiridinlerin sentezi

Kimyasal reaksiyonlarda termal bozunma ürününü minimuma indirmek, reaksiyon süresini azaltmak ve verimi arttırmak amacıyla mikrodalga tercih edilmektedir. Hantzsch 1,4-dihidropiridinlerinin hazırlanması için alkil veya aromatik aldehit, β -keto ester ve amonyaktan oluşan geleneksel metotlar kullanılmış ama uzun reaksiyon süreleri ve orta verimler verdiği için araştırmacıları yeni yöntemler bulmaya itmiştir. Mikrodalga altında yapılan çalışmalar da bunlardan biridir [9].



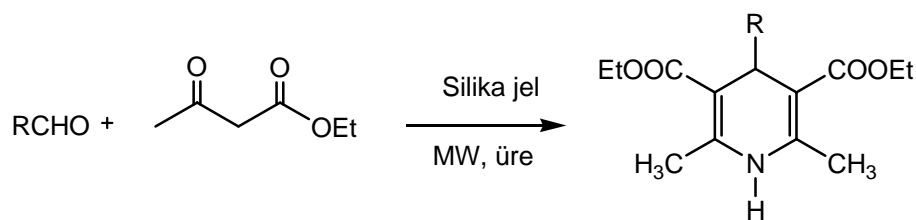
Şekil 2.12. Mikrodalga altında 1,4-dihidropiridin sentezi

Tablo 2.4. Mikrodalga yardımı ile 1,4-dihidropiridinlerin sentezi

Deney no	R	R ₁	zaman (dk)	verim(%)
1	H	CH ₃ CH ₂ -	0.75	96
2	C ₆ H ₅ -	CH ₃ CH ₂ -	2	91
3	m-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ CH ₂ -	2	93
4	m-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	2	89
5	o-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	2	84
6	p-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	2	90
7	o-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	2	86
8	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	3	88
9	p-OCH ₃ -	CH ₃ -	3	66

2.1.11. Biginelli reaksiyon şartları altında 1,4-dihidropiridinlerin sentezi

Katı destekli ve mikrodalga ile yapılan organik reaksiyonlar özellikle çözücüsüz şartlarda olanlar çok dikkat çekmiştir. Bu metotların avantajları büyük seçicilik sağlama, yüksek reaksiyon oranları, temiz ürün elde edilmesi ve pahalı olmamasıdır. Dihidropiridinler geniş biyolojik aktiviteye sahip oldukları için kuru ortamda mikrodalga altında aldehit, β -keto ester ve ürenin siklokondenzasyonundan yeni ve hızlı bir şekilde elde edilmesi önemlidir. Biginelli reaksiyonu şartları aldehit, β -keto ester ve üre arasında üç komponentli kondenzasyondan ibarettir. MW altında hızlı ve yüksek verimlerde 1,4-dihidropiridinler oluşturulmuştur. Ancak silika jel yerine katalizör olarak KSF kil kullanıldığında var olan reaksiyon şartları altında iyi verimlerde pirimidinler elde edilmiştir [10].



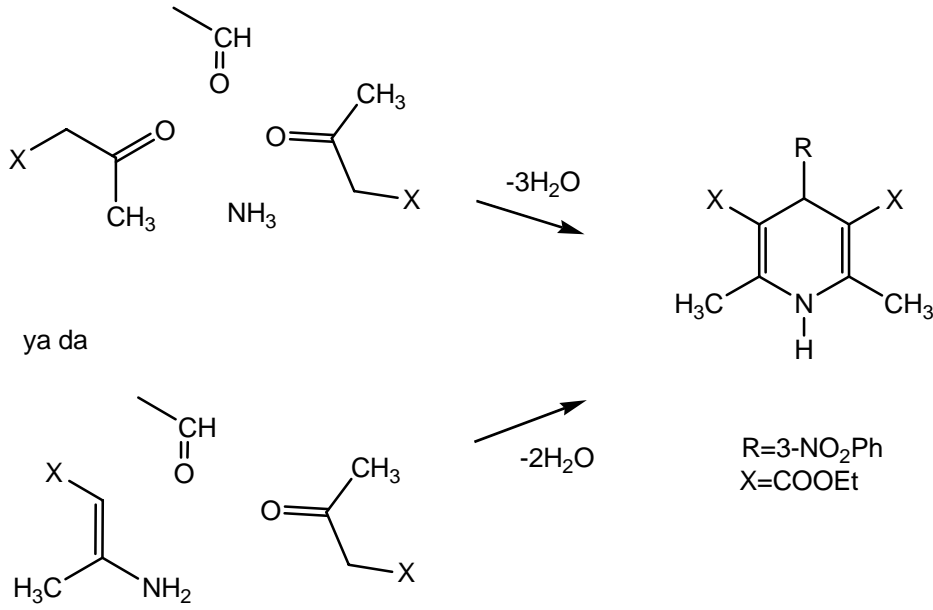
Şekil 2.13. Biginelli 1,4-dihidropiridin sentezi

Tablo 2.5. 1,4-dihidropiridinlerin mikrodalga yardımcı ve ısı yardımcı sentezlerinin karşılaştırılması

Deney no	R	Mikrodalga yardımcı		Isı yardımcı	
		Zaman(dk)	Verim(%)	Zaman(sa)	Verim(%)
1	Fenil	3	90	12	50
2	α -naftil	5	87	12	55
3	2-tienil	2	93	12	77
4	2-fünil	2	90	12	47
5	4-ClC ₆ H ₄	4	85	12	39
6	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4	88	12	47
7	2-MeOC ₆ H ₄	3	89	12	15
8	4-NO ₂ C ₆ H ₄	5	78	12	50
9	Benzil	4	75	12	61
10	izopropil	5	70	12	61

2.1.12. Asimetrik 1,4-dihidropiridin sentezi

1,4-dihidropiridinlerin birçoğu Hantzsch prosedüründen hazırlanmıştır. Farklı bileşik kombinasyonlarında bile tüm bileşenler çalışır. Genel olarak tüm reaksiyon tiplerinde Michael tipi katılma gözlenir. Önce 1,3-dikarbonil bileşiği aromatik aldehit karbonuna saldırır ve Knoevenagel tipi bileşik meydana gelir. Sonra 1,3-dikarbonil bileşiğinin ikinci bir molü bu bileşiğe katılır. En son amonyak ya da enamin türü bir bileşiğin kondenzasyonu ile reaksiyon tamamlanır. Şekil 2.14'de gösterildiği gibi amonyak yerine enamin tipi bir bileşik kullanılmış ve aynı ürün elde edilmiştir.



Şekil 2.14. Hantzsch sentezinden 1,4-dihidropiridin türevi sentezi

3- nitrobenzaldehyt ve amonyak ile etil asetoasetatin etanolde refluks ile Hantzsch reaksiyonundan %58 verimle şekil 2.14'de görülen simetrik 1,4-dihidropiridin bileşiği elde edilmiştir. 1.1 ekivalent piridinyum bromür perbromür ile bu dihidropiridin bileşiğinin diklorometan/piridinde -20°C de 45 dakika reaksiyonu sarı sakızimsı ham ürün 2-Bromo metil 1,4-dihidropiridin bileşiğini vermiştir.

Hantzsch sentezi simetrik dihidropiridinler için ılımlı olarak çalışırken asimetrik dihidropiridinlerin sentezinde istenen verim elde edilememiştir. Bu nedenle bu çalışmada 2-Bromo metil 1,4-dihidropiridin bileşiği üzerinden çeşitli reaktiflerle asimetrik 1,4-dihidropiridin türevleri hazırlanmıştır. Bu bromlanmış ürün daha fazla saflaştırılma gerekmeden şekil 2.15'de görüldüğü gibi 2-süstitue 1,4-dihidropiridin bileşiklerini vermek üzere farklı şartlarda bir nükleofil dizisi ile kapling yapılmıştır.

2-Bromo metil 1,4-dihidropiridin bileşiği düşük kararlılıkta olmasına rağmen ısıtma ile bozunmaya uğrayıp lakton ürününü vermiştir. 2-Bromo metil 1,4-dihidropiridin bileşiğinin tiyoüre, 2-merkaptto-4,6-dimetil pirimidin ve 6-metil-2-tiyourasil ile verdiği reaksiyonlarla çeşitli DHP-CH₂-R bileşiklerini vermiştir.

2-Bromo metil 1,4-dihidropiridin tiyoüre ile refluks etanolde 5 saat reaksiyonunda, solventin buharlaştırılması ve etilasetat/hekzandan tekrar kristallendirme ile izotiyouranyum tuzu meydana gelmiştir.

İzotiyouranyum tuzunun izotiyöüre bileşiğine dönüşümü, serbest baz olarak Na_2CO_3 ile $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 'da oda sıcaklığında güçlü bir şekilde karıştırılmasıyla meydana gelmiştir.

İzotiyüreido grubu kolayca katılabildiği ve izotiyöüreye kolayca dönüşebildiği için yöntem bilhassa farklı sentetik prosedürlere esnek ve uyumludur. İzotiyöüre bileşiği etanol gibi protonlu çözücülerden tekrar kristallendirilmesi esnasında oksitlenmiş olan tiyol türevine bozunmaktadır ve disülfit türevi bileşiğe dönüşmektedir.

İzotiyöüre bileşiğinin tiyol türevi bileşiğe dönüşümü oda sıcaklığında 30 dakika sulu sodyum hidroksitin varlığında inert gaz atmosferi altında yapılmıştır.

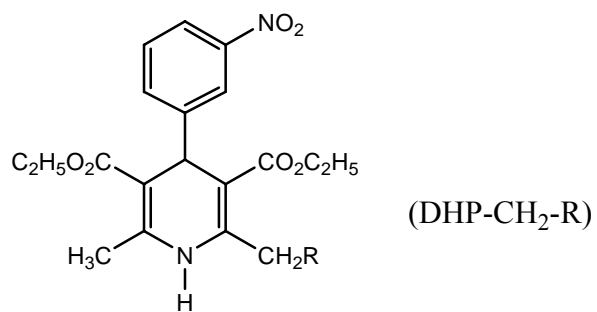
İzotiyöüre bileşiğinin baz ile reaksiyon zamanı arttırılarak komşu ester grupları üzerine ara ürün tiyolat anyonunun nükleofilik atağı ile tiyolakton türevi meydana gelmiştir.

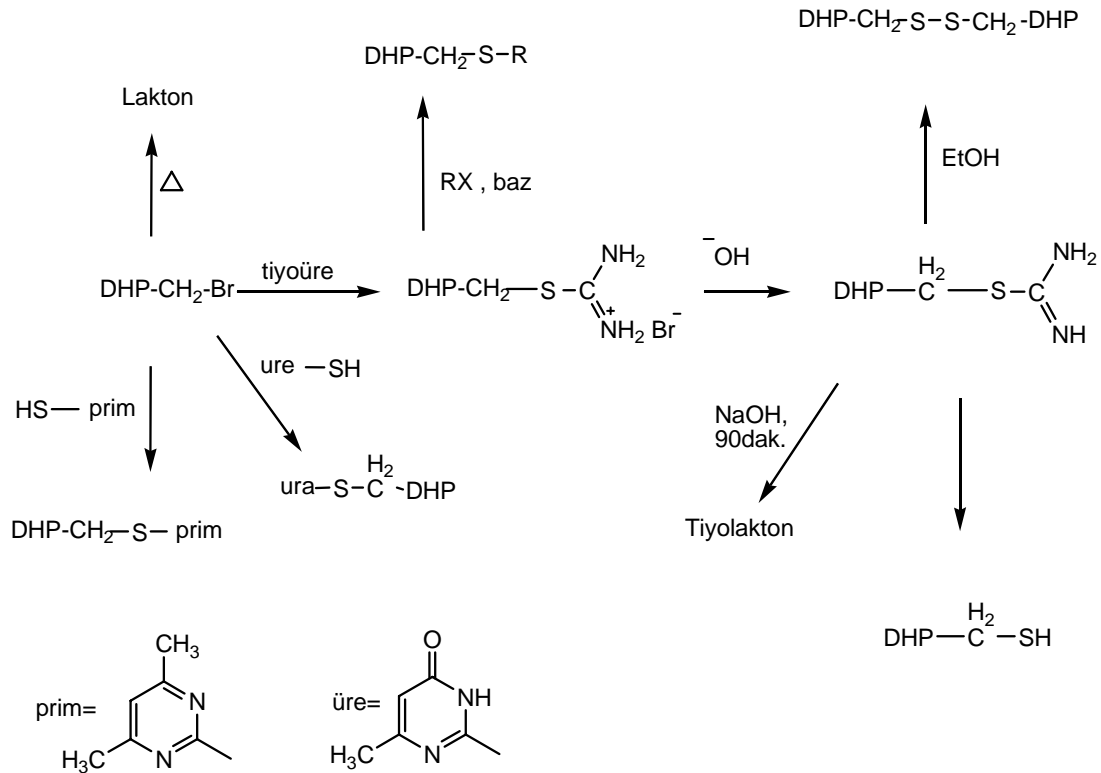
Diğer taraftan izotiyouranyum tuzunun elektrofilik bir tür RX (metil iyodür, 1-bromo hekzan ve allil bromür) ile baz varlığında reaksiyonu ayrı ayrı S-alkillenmiş türevleri vermiştir.

2-merkapt-4,6-dimetil pirimidin herhangi bir baz olmaksızın refluks etanolde bromlanmış dihidropiridin ile reaksiyonu yüksek verimlerde pirimidinli ürünü vermiştir. 6-metil-2-tiyourasil ile bazik şartlarda reaksiyonu üre bağlanmış dihidropiridin türevini vermiştir.

Tablo 2.6. DHP-CH₂-R türevi bileşiklerin verim karşılaştırılması

Deney no	R	Verim
1		80
2		60
3	-SSDHP	30
4	-SH	45
5	-S CH ₃	47
6	-S (CH ₂) ₅ CH ₃	55
7	-S CH ₂ CH = CH ₂	49
8		80
9		31
10	-N ₃	60

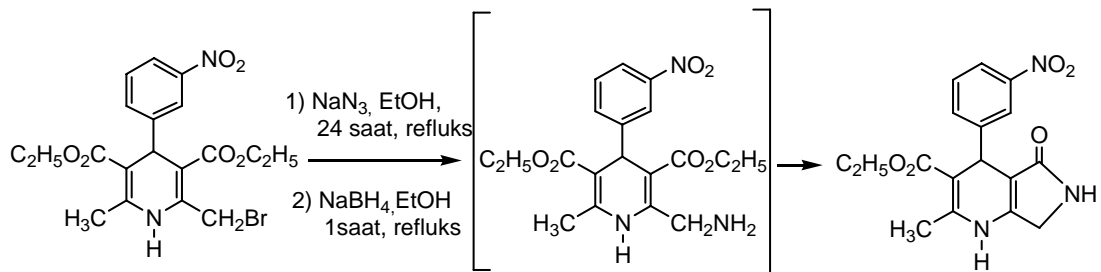




Şekil 2.15. 2- Bromometil 1,4- dihidropiridin reaksiyonları

2- Bromometil 1,4- dihidropiridin sodyum azid ile reflüks etanolde 24 saat reaksiyonu R= N₃ olan azid bağlanmış dihidropiridin bileşimini vermiştir.

Bu bileşimin NaBH₄ ile reflüks etanolde 1 saat redüksiyonu elde edilmiş amin türevinin bitişik ester grubu üzerine nükleofilik atağından sonuçlanan laktam türevi bileşiği vermiştir [11].

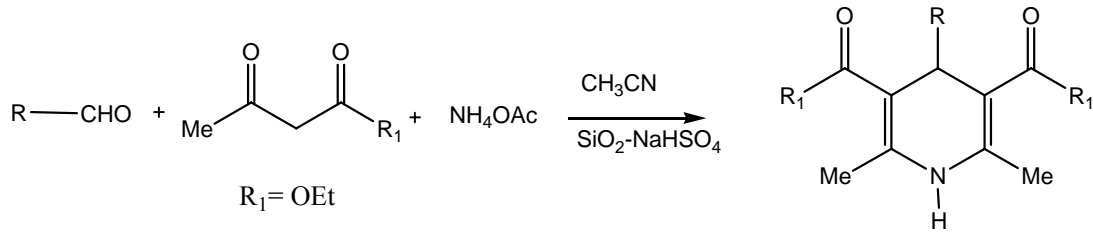


Şekil 2.16. Laktam türevi sentezi

2.1.13. Silikajel - NaHSO₄ katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi

SiO₂-NaHSO₄ düşük fiyatı, çevre dostu, uçucu olmaması, tekrar elde edilebilir olması, kolay elde edilmesi, patlayıcı olmaması gibi avantajları ile çeşitli organik dönüşümlerde heterojen katalizör olarak kullanılmaktadır.

SiO₂-NaHSO₄ katalizli 1,4-DHP sentezi yüksek verimlerde ürünler sağlamıştır. Burada benzaldehit ve amonyum asetatın 1 ekivalenti ile etil asetoasetatın iki ekivalenti sodyum sülfat destekli silikajel varlığında oda sıcaklığında asetonitrilde reaksiyonu uygun 1,4DHP'yi % 75-90 verimle vermiştir [12].



Şekil 2.17. SiO₂-NaHSO₄ katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi

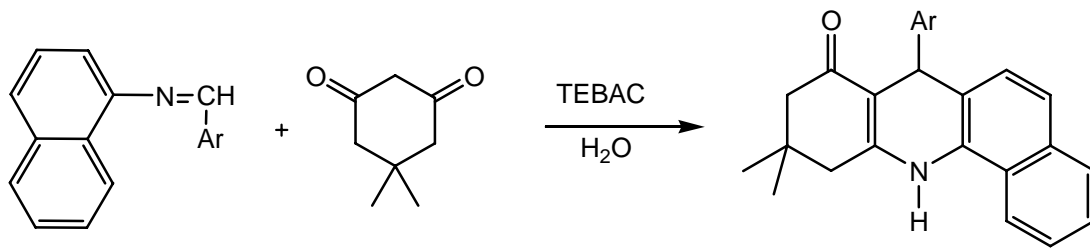
Tablo 2.7. SiO₂-NaHSO₄ katalizli 1,4-DHP sentezi

Deney no	Aldehit	Zaman(saat)	Ürün Verimi(%)
1		5.0	90
2		8.0	75
3		6.0	80
4		6.0	80
5		6.5	78

2.1.14. Akridin türevi 1,4-dihidropiridinlerin sentezi

Amonyum asetat, aldehit ve dimedondan organik bir çözücünde ya da suda kademe kademe ısıtma ile trietilbenzilamonyum klorür TEBAC katalizli ya da mikrodalga altında ya da bir iyonik sıvıda akridin türevleri gibi 1,4-dihidropiridin içeren trisiklik bileşiklerin sentezi için bazı metotlar mevcuttur. Bazı organik çözücüler ve iyonik sıvılar toksik ve uçucu olması nedeniyle çevreye zararsız prosesler için etkili çözücüler olarak çalışmalar yapılmıştır. Organik reaksiyonlarda organik çözücü olarak suyun kullanımı "green kimya"nın uygulamalarında ilgi çekmiştir.

5,5-dimetil-1,3-sikloheksadion ile N-arilidennaftelen-1-aminin TEBAC katalizli su ile reaksiyonu 10,10-dimetil-7aril-7,9,10,11-tetrahidro-9H-benzo[c]akridin-8-on akridin türevi 1,4-dihidropiridin bileşiğini vermiştir [13].



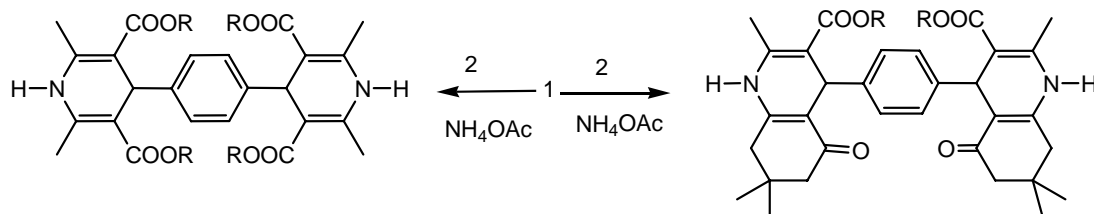
Şekil 2.18. Akridin türevi 1,4-dihidropiridin sentezi

Tablo 2.8. 100°C de suda imin ve diketonun reaksiyon sonuçları

Deney no	- Ar Grup	Zaman(saat)	Verim(%)
1	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	12	95
2	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	18	85
3	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	18	89
4	4-OH-C ₆ H ₄	18	92
5	2,4-Cl-C ₆ H ₄	12	92

2.1.12. Bis-1,4-dihidropiridin türevlerinin sentezi

4-Aril-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat türevleri kardiovasküler hastalıkların tedavisi için geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yüzden şimdiye kadar nadiren incelenmiş bu bileşiklerin sentezi önem kazanmıştır [14].



Şekil 2.19. Bis-1,4-dihidropiridin türevlerinin sentezi

Tablo 2.9. Bis 1,4-dihidropiridin türevlerinin sentezi

Deney no	1	2	Oran	Verim(%)	
1			—	1:4	75
2			—	1:4	78
3			—	1:4	70
4				1:2:2	92
5				1:2:2	90
6				1:2:2	89

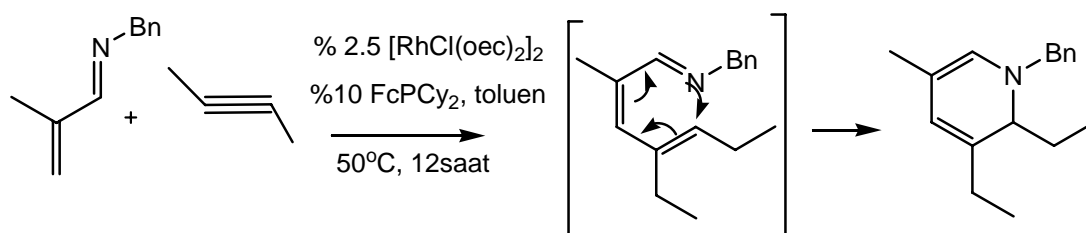
2.2. N- Sübstitüe Dihidropiridinlerin Sentezi

Doğal ürünler ve ilaçlarda yaygın olduğu için N-heterosiklik piridinlerin sentezi önemli bir araştırma alanı olmuştur. N-heterosiklik piridinlerin çoğu ilaçla ilgili araştırmalarda geniş bir şekilde kullanılmıştır ve sentezleri için birçok çalışma yapılmıştır.

2.2.1. C-H aktivasyonu üzerinden iminler ve alkenlerden 1,4-dihidropiridinler ve piridinlerin sentezi

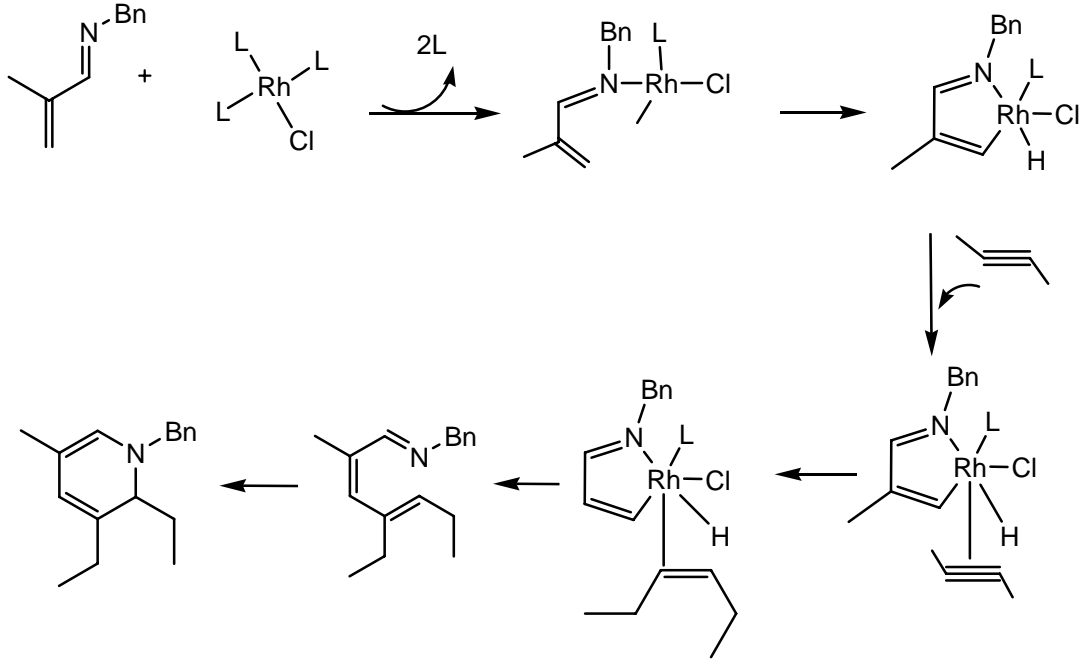
Piridin sentezi için geleneksel metotlar karbonil bileşiği ile aminin kondenzasyonunu kapsar. Fakat tek ürünün yüksek verimleri sadece simetrik sübstitüe sistemler için elde edilmiştir. Siklokatılma reaksiyonları sübstitüe pridinlere hızlı bir yol sağlayabilir. Literatürde özellikle N-vinil amid ve alkenden (ya da alkin) trifilik anhidrit yardımcı piridin sentezi sübstitüe piridinler için de bir yol sağlamıştır. İminoanulasyon β -Bromo- α,β -doymamış iminler ve alkinlerden piridinlerin sentezi için ılımlı bir metotdur.

Burada α,β -doymamış iminler ve alkinlerden sübstitüe piridinlere geçmeyi sağlayan tek kademe C-H alkenilasyonu/ elektrosiklizasyonu/ aromatisasyonu incelenmiştir. Rodyum katalizli C-H aktivasyonu aktiflenmiş öncülere ihtiyaç duymaz. C-H alkenilasyon adımında aktivasyon için spesifik olarak elektron veren (disikloheksilfosfonil) ferrosen ligand, 2:1 ligand: rodyum oranı kullanılarak dihidropiridin, elektrosiklizasyona maruz kalan aza-trien ürün üzerinden elde edilmiştir [15].



Şekil 2.20. İminler ve alkenden N-sübstitue 1,4-dihidropiridin sentezi

Reaksiyon için önerilen mekanizma aşağıda verilmiştir:

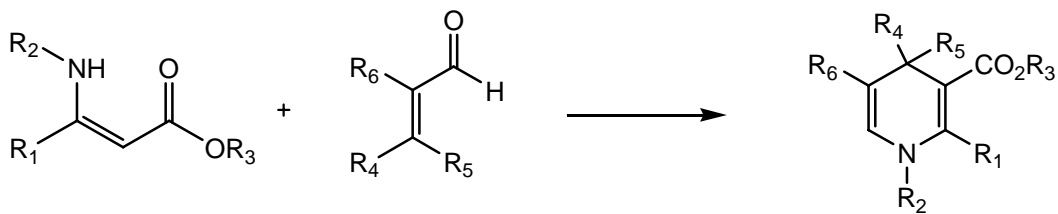


Şekil 2.21. İminler ve alkenden N-sübstitue 1,4-dihidropiridin sentezinin mekanizması

2.2.2. Fonksiyonel 1,4-dihidropiridinlerin Bronsted asit katalizli sentezi

Simetrik 1,4-dihidropiridinler için en bilinen prosedür 2 molekül β - keto ester, 1 molekül aldehit ve 1 molekül amonyağın kondenzasyonundan oluşan klasik Hantzsch sentezidir.

β -aminoketon ya da esterin yüksek sentetik potansiyeli nedeniyle (enamin oluşumunu takip eden) α,β -doymamış aldehitlere β -aminoketonlar ya da esterlerin 1,4-Michael katılması dihidropiridin bileşiğine bir yol olmuştur.



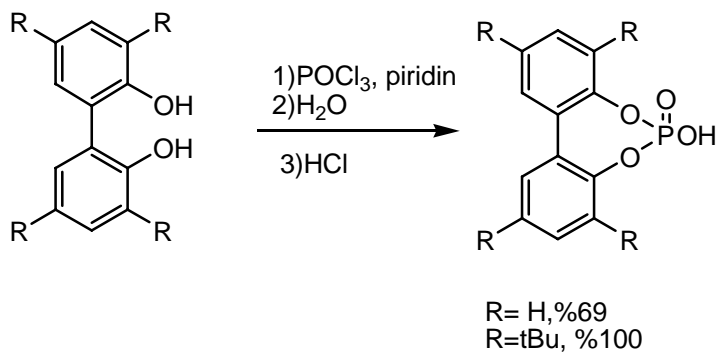
Şekil 2.22. Asimetrik sübstitue 1,4-dihidropiridinlerin asit katalizli sentezi

Elektrofilik aktivasyon, kiral H-bağı dönörlerinden yeni uygulama ve gelişmeler ile enantioselektif kataliz için önemli bir yol olarak ortaya çıkmıştır. Bu organo katalizörler herhangi bir metal içermezler ve çevresel şartlar için avantajlıdır. Lewis asitleri ile karşılaştırıldığında daha az pahalı, kararlı ve neme duyarlıdır.

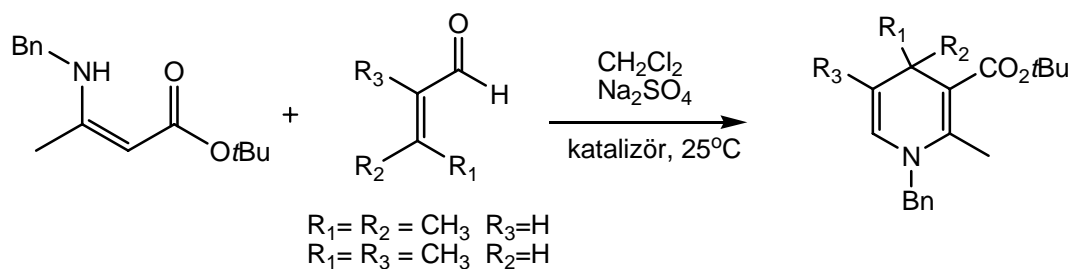
β -enaminokarbonil türevleri ve konjuge edilmiş enallerden simetrik olmayan 1,4-dihidropiridinlerin sentezi için katalizör olarak lewis asitlerinin potansiyeli kanıtlanmıştır.

Biyolojik olarak ilginç heterosiklik bileşiklerin sentezini geliştirmek için Bronsted asitleri katalizinden esinlenerek fosforik asit türevleri hazırlanmıştır. Yapılan katalizörün etkisini kanıtlamak için N-benzil aminobut-2-enoat ve 3-metilbut2enal dan oda sıcaklığında diklorometanda Bronsted asidi olmadan bir şahit reaksiyon yapılmış, 16 saat karıştırmadan sonra yalnızca başlangıç bileşikleri izole edilmiştir.

1,4-dihidropiridin sentezinde hazırlanan fosforik asit türevi bileşiklerin etkisini belirlemek için başlangıç bileşiği olarak 3-N-benzil aminobut-2-enoat seçilmiştir. Diklorometanda 3-N-benzil aminobut-2-enoat ile aldehitin katalizör olarak fosforik asit türevleri kullanıldığında sodyum sülfat varlığında dihidropiridinler iyi verimlerle elde edilmiştir. Ancak her iki reaksiyonda ter-bütoksi grubu bağlı fosforik asit türevi hidrojen bağlı olana göre daha yüksek verimler sağladığı ve her ikisinin de PTSA'dan daha iyi sonuçlar verdiği fark edilmiştir [16].



Şekil 2.23.1,4-dihidropiridin katalizörü fosforik asit türevlerinin hazırlanışı



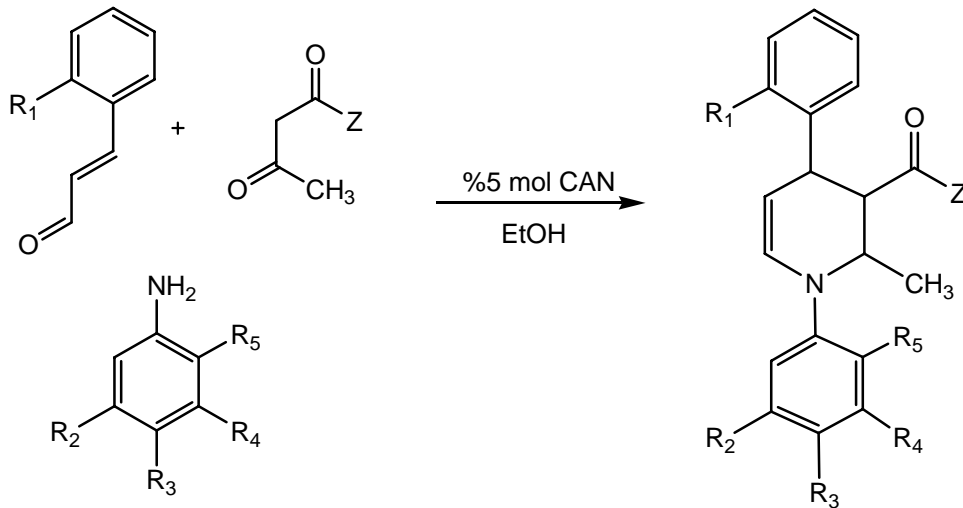
Şekil 2.24. 4-substitüe 1,4- dihidropiridin türevinin sentezi

Tablo 2.10. 4-substitüe 1,4- dihidropiridin türevinin sentezi

Aldehit	Katalizör	Sıcaklık	Verim (%)
$R_1=R_2=\text{CH}_3 \quad R_3=\text{H}$	R=H Fosforik asit	refluks	79
$R_1=R_2=\text{CH}_3 \quad R_3=\text{H}$	R=tBu Fosforik asit	refluks	89
$R_1=R_2=\text{CH}_3 \quad R_3=\text{H}$	PTSA	refluks	39
$R_1=R_3=\text{CH}_3 \quad R_2=\text{H}$	R=H Fosforik asit	oda sıcaklığı	64
$R_1=R_3=\text{CH}_3 \quad R_2=\text{H}$	R=tBu Fosforik asit	oda sıcaklığı	70
$R_1=R_3=\text{CH}_3 \quad R_2=\text{H}$	PTSA	oda sıcaklığı	55

2.2.3. 1,4-Dihidropiridinlerin CAN katalizli sentezi

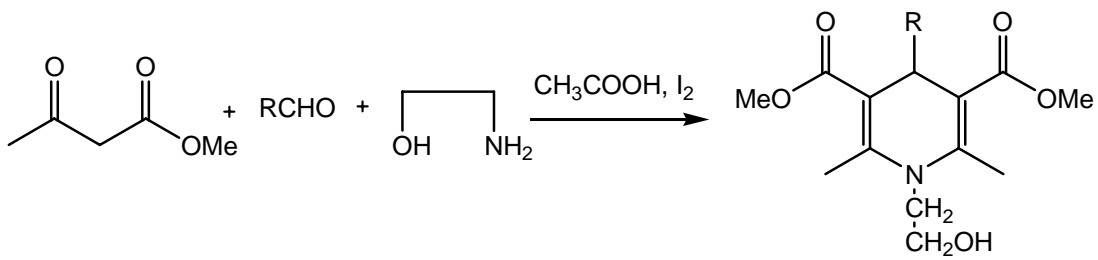
Multikomponent ve domino reaksiyonlar tek işlemde birkaç bağın meydana gelmesine izin verir ve moleküler farklılıkların meydana gelmesi için çoğu güçlü sentetik araçların biri olarak dikkat çekmiştir. Ne Hantzsch sentezi ne de ilgili reaksiyonlar N-aril -1,4-dihidropiridin ve C-5 ve C-6 sübstitüe olmayan 1,4-dihidropiridinleri içeren türevlerin bazı önemli tiplerinin hazırlanmasına imkan vermemiştir. Burada β -dikarbonil bileşiği ve α,β - doymamış imin CAN yardımıyla dihidropiridin sentezlenmeye çalışılmıştır. CAN ile birlikte indiyum triklorür, trifenilfosfonyum perklorat ve potasyum hidrojen sülfat katalizörleri de denenmiş ancak en iyi verim %71 ile CAN ile sağlanmıştır. CAN tek elektron oksidantıdır ve karbon-karbon, karbon-heteroatom bağ oluşumunda son zamanlarda dikkat çekmiştir [17].



Şekil 2.25. CAN katalizli N-sübstüte 1,4-dihidropiridin sentezi

2.2.4. İyot katalizli N-hidroksietil 1,4-dihidropiridinlerin sentezi

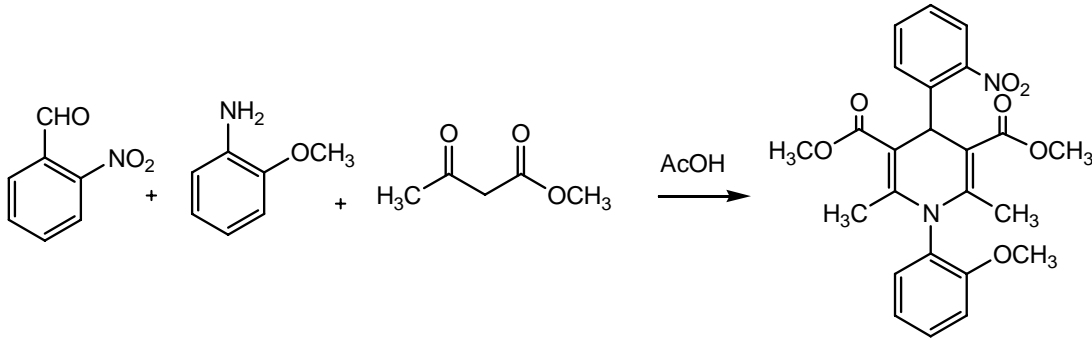
İyot molekülü N-sübstüte olmayan 1,4-dihidropiridinlerin sentezi için kullanılmış olmasına rağmen burada N- sübstüte olanların yeni bir sentezi için kullanılmıştır. İyotun katalitik miktarları kullanılarak çözücüsüz şartlarda 40°C de 1,5-5 saat arasında reaksiyonlar %75-%98 arasında verimler vermiştir [18].



Şekil 2.26. İyot katalizli N-sübstüte 1,4-dihidropiridin sentezi

2.2.5. N-fenil sübstitüe 1,4-dihidropiridinlerin sentezi

N-fenil sübstitüe 1,4-dihidropiridin metil asetoasetat, 2-anisidin ve 2-nitro benzaldehit asetik asit içinde 10 saat reflüksü ile % 65 verimde sentezlenmiştir [19].



Şekil 2.27. N-fenil sübstitüe 1,4-dihidropiridinlerin sentezi

2.3 1,4-Dihidropiridinlerin Piridinlere Aromatizasyonu

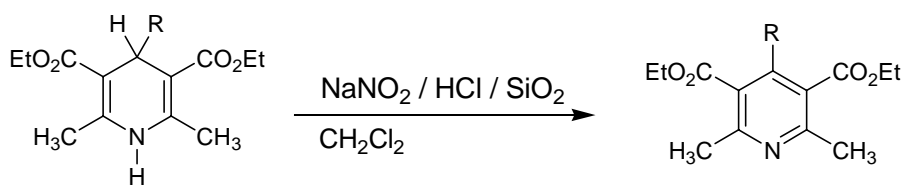
Ca⁺² kanalı blokerleri 1,4-dihidropiridinlerin insan vücudunda uygun piridinlere okside olduğu gözlemlenmiştir. Bu ilaçlar insan vücudunda karaciğerde sitokrom P-450 enzimi tarafından metabolize olurlar. Burada inaktif olan sübstitüe piridinlere okside olurlar. Bu yüzden onların oksidasyonu için etkili, pratik ve kullanışlı oksidantlar incelenmiştir.

Önceki çalışmalarda HNO₃, KMnO₄, CAN gibi güçlü oksidantlar kullanılmıştır. Son zamanlarda ise tert-butil hidroperoksit, Co (II) katalizli otooksidasyon, DDQ, FeCl₃.6H₂O, Fe(ClO₄)₃, NaNO₂, nikotinyum dikromat, N-hidroksiftalimid, tetrakispiridin kobalt (II) dikromat, I₂-MeOH, MnO₂, baryum manganat, bizmut nitrat gibi daha ılımlı oksidantlar denenmiştir. Bu metotların bazıları uzun reaksiyon zamanı, verim düşüklüğü, ürünün izolasyonunun zor olması gibi zor şartlar içermektedir [20].

Literatürdeki çalışmalarda oksijen ortamı, mikrodalga, elektrokimyasal ya da fotokimyasal gibi şartlar altında denenerek farklı oksidasyon yöntemleri keşfedilmiştir.

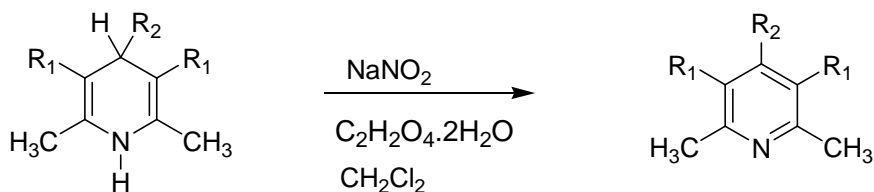
2.3.1. Heterojen şartlar altında NaNO_2 ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu

Organik sentezlerde katı bir madde ile desteklenmiş reaktiflerin kullanımı kolay elde edilme, reaksiyon zamanında azalma ve katalizörün geri kazanılması açısından dikkat çekmiştir. Çeşitli heterojen katalizörlerin arasında silika jel, özellikle HCl ile doyurulmuş olanı kolay hazırlanma ve ürünün verimi nedeniyle tercih edilmiştir [21].

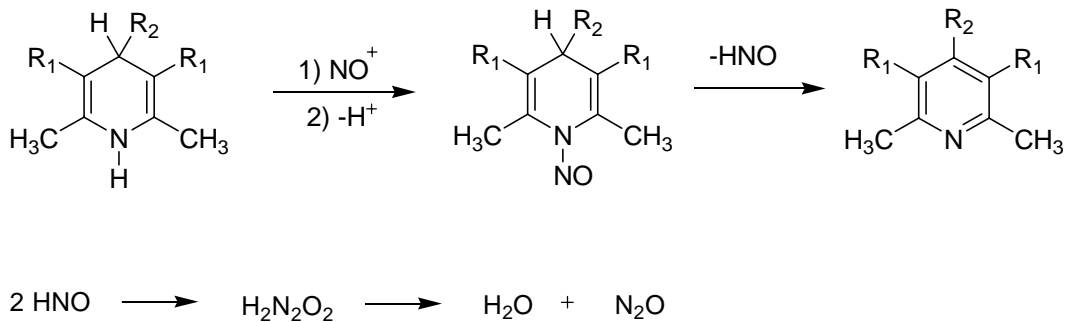


Şekil 2.28. Asidik silikajel varlığında NaNO_2 ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu

NaNO_2 , $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, yaş SiO_2 diklorometan içinde 1,4-dihidropiridinlerle oda sıcaklığında 30-90 dakika karıştırıldığında %82-98 verimlerle uygun piridin türevlerini vermiştir [22].

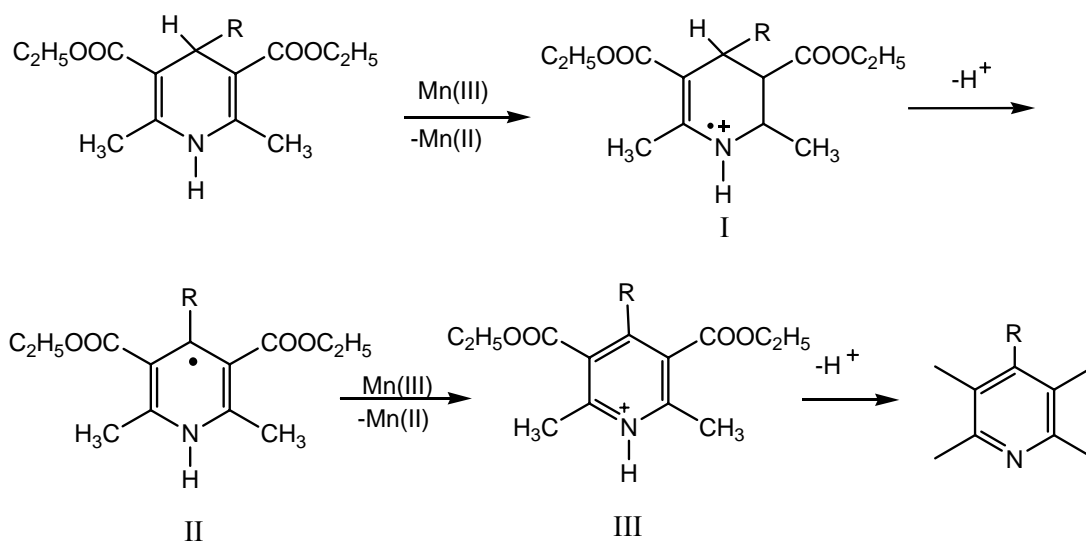


Şekil 2.29. NaNO_2 ve $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu



Şekil 2.30. $\text{NaNO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ile 1,4-DHP aromatisasyonu için mekanizma
2.3.2. $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ yardımıyla 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

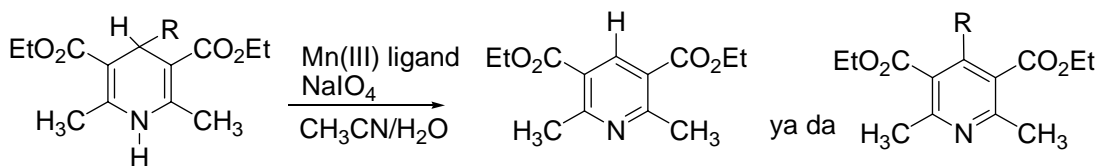
Mangan triasetat tek elektron sağlayarak 1,4-dihidropiridinlerin piridinlere dönüşüm reaksiyonunu gerçekleştirir. Oksidasyon $\text{Mn}(\text{II})$ ve radikal I'i üretmek üzere $\text{Mn}(\text{III})$ 'ün tek elektron transferi ile başlar ve radikal I bir proton kaybederek radikal II'yi oluşturur. $\text{Mn}(\text{III})$ 'ün ikinci molü radikal II'yi piridin III'e oksitler. Son olarak piridinyum çeşidi III bir elektron kaybederek piridin türevini verir [23].



Şekil 2.31. Mangan III asetat yardımlı 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

2.3.2. Mangan –Schiff bazı / NaIO_4 ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

Mangan –Schiff baz ligand kompleksi 4-fenil 1,4-dihidropiridinlerin oksidasyonunda yüksek verimler vermiştir. Burada Schiff baz ligand kompleksi katalitik aktiviteyi arttırmıştır. $\text{Mn}(\text{III})$ -ligand olmadan NaIO_4 ile düşük verimler elde edilmiştir [24].

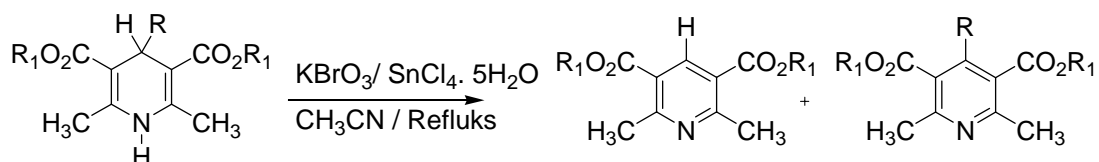


Şekil 2.32. Mangan –Schiff baz kompleksi/ NaIO_4 ile 1,4-DHP oksidasyonu

2.3.4. $\text{KBrO}_3 / \text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatzasyonu

1,4-dihidropiridinlerin uygun pridinlere aromatzasyonu refluks asetonitrilde $\text{KBrO}_3/\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ sistemi ile yapılmıştır. Aktivatör olarak Sn(II) ya da Sn(IV) kullanımı KBrO_3 ile transformasyonların daha etkili olduğunu göstermiştir.

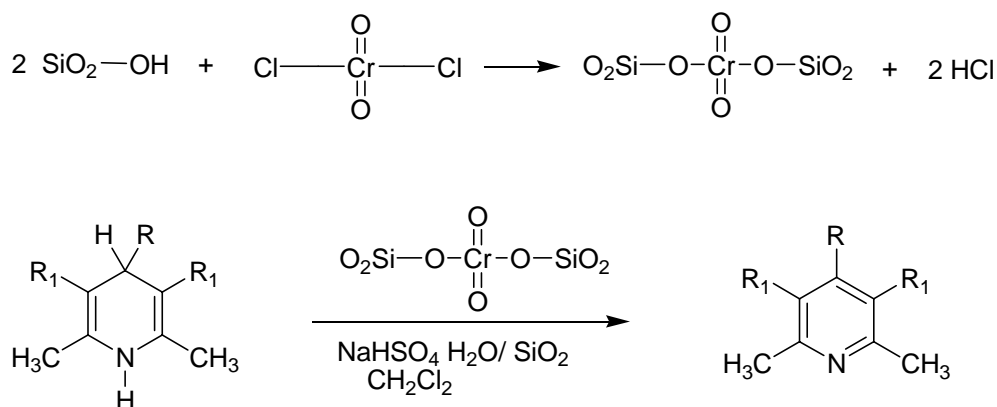
DHP: $\text{KBrO}_3/ \text{Sn(II)}$ ya da Sn(IV) 1:1:0.5 oranındaki aromatzasyon reaksiyonlarında $\text{KBrO}_3/ \text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ sisteminin $\text{KBrO}_3/\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ sisteminden daha hızlı reaksiyon verdiği ancak verimlerin düşük olduğu gözlemlenmiştir [25].



Şekil 2.33. $\text{KBrO}_3 / \text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatzasyonu

2.3.5. Silika kromat ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu

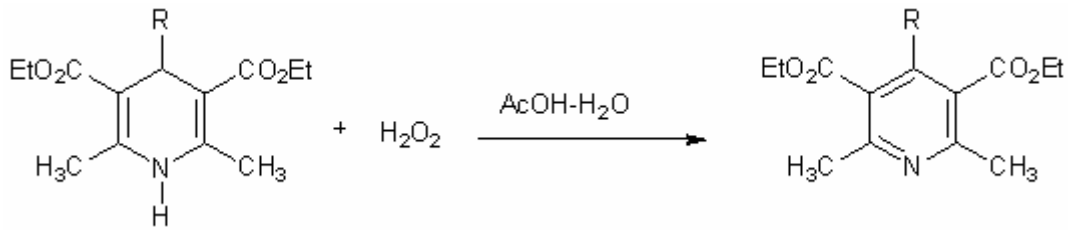
Diklorometanda oda sıcaklığında yaş SiO_2 ve $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ varlığında silika kromat kullanılarak 1,4-dihidropiridinlerin oksidasyonu için etkili, basit, ılımlı bir metottur [26].



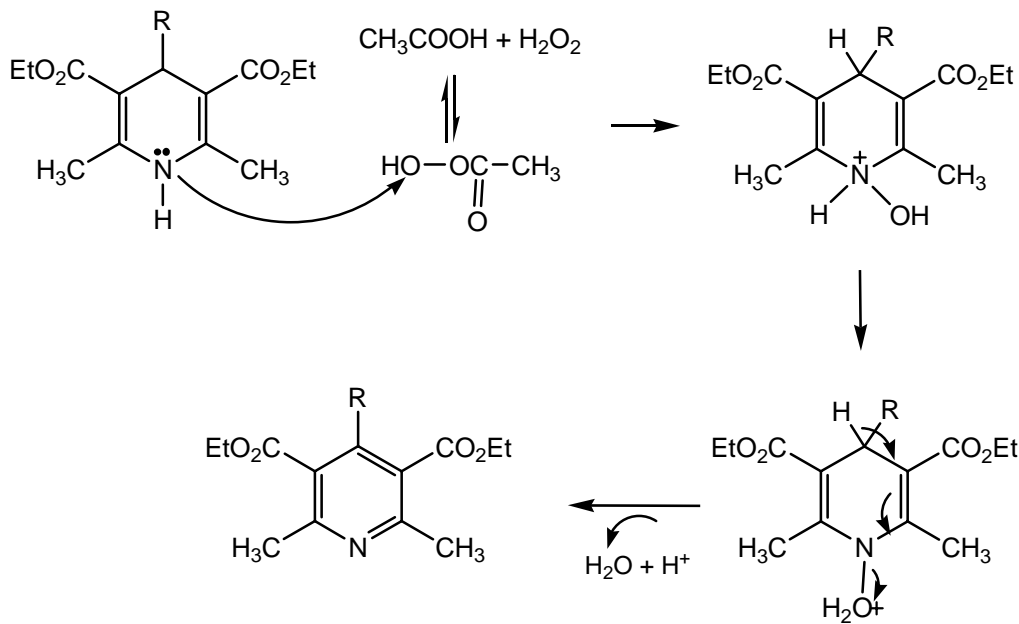
Şekil 2.34. Silika kromat ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatzasyonu

2.3.5. Hidrojen peroksit–AcOH sistemi ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu

H_2O_2 birçok substrat çeşidinin oksidasyonu için etkili bir oksidant olarak hazırlanmıştır. Toksik olmadığı için gren oksidant olarak sayılır. 1,4-dihidropiridinlerin oksidasyonunda H_2O_2 'in katı bir reaktifi üre- H_2O_2 -maleik anhidrit kullanılmıştır. Fakat bu reaktif pahalı olduğu ve organik çözücü kullanmayı gerektirdiği için sulu H_2O_2 'nin kullanılması daha avantajlı olmuştur. Bu yüzden 1,4-dihidropiridin aromatzasyonunda sulu H_2O_2 'nin kullanılması daha pratiktir [27].



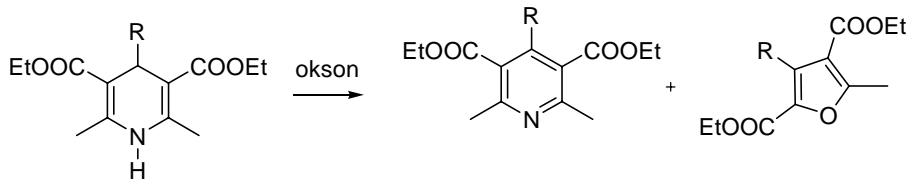
Şekil 2.35. Sulu H_2O_2 –asetik asit ile 1,4- dihidropiridinlerin aromatzasyonu



Şekil 2.36. 1,4-DHP'nin sulu H_2O_2 – asetik asit ile aromatzasyonu için önerilen mekanizma

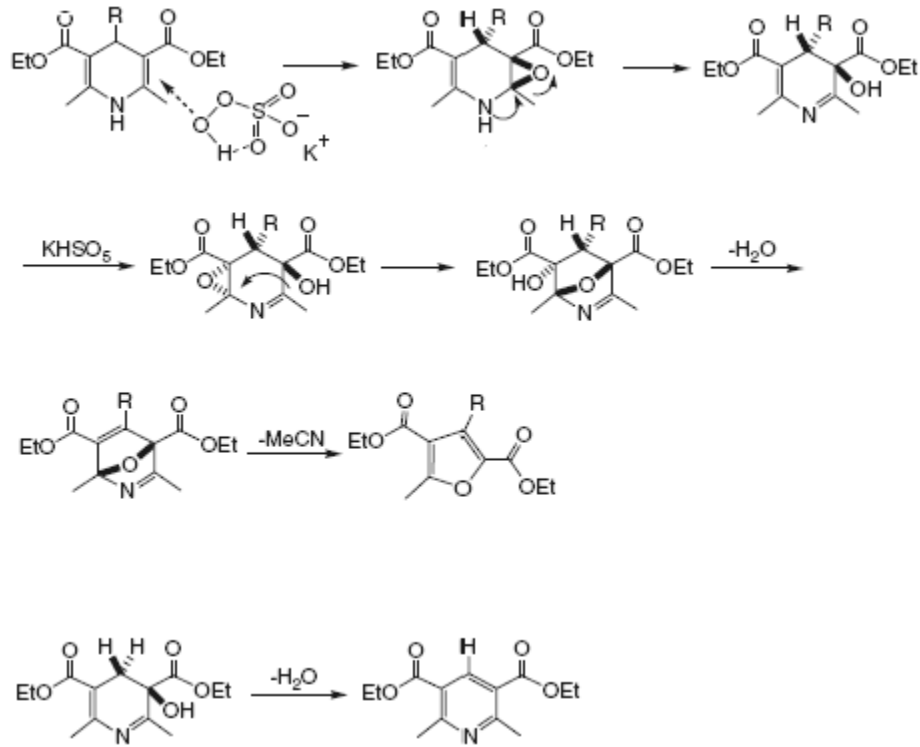
2.3.6. Okson ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu

Okson $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ 'ın üçlü tuzudur. Olefinlerin epoksidasyonu ve bor, azot, fosfor, sülfür içeren bileşiklerin oksidasyonu için kullanılan ılımlı bir oksidanttır. 4-fenil dihidropiridinlerin okson ile asetonitrilde reaksiyonu %28 normal piridin türevi ve %11 4-sübtitue furan olmak üzere iki ürün vermiştir [28].



Şekil 2.37. 1,4-dihidropiridinlerin okson ile aromatzasyonu

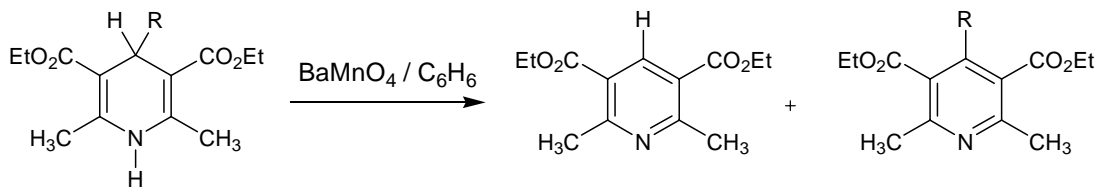
Reaksiyon mekanizmasının şekil 2.38'de gösterildiği gibi yürüdüğü düşünölmüştür:



Şekil 2.38. Okson ile aromatisasyon reaksiyonu için önerilen mekanizma

2.3.7. Baryum manganat kullanılarak 1,4-dihidropiridin oksidasyonu

Oksidant olarak baryum manganat kullanılarak refluks benzen içinde kısa sürelerde DHP'in piridinlere oksidasyonu gerçekleşmiştir [29].

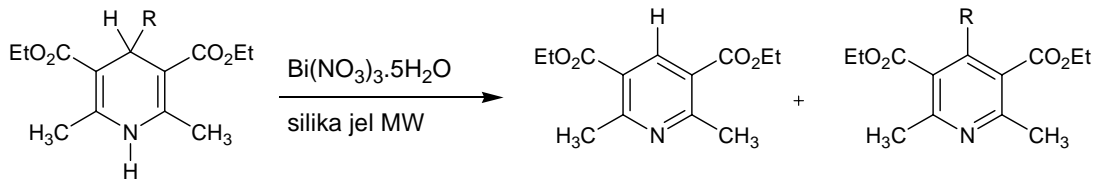


Şekil 2.39. Baryum manganat ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatisasyonu

2.3.8. Bizmut nitrat ile 1,4-dihidropiridin oksidasyonu

Çoğu bizmut bileşikleri toksik olmadığı, kolayca elde edilebildiği, ucuz olduğu ve az miktarda suya duyarlı olduğu için organik sentezlerde kullanılmaktadır. Burada

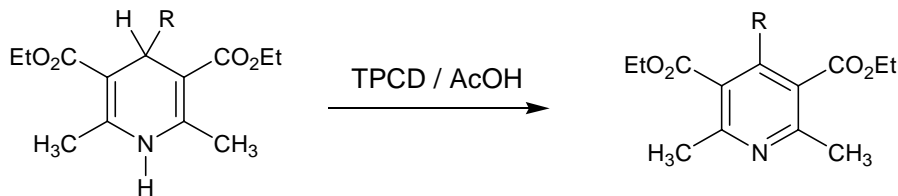
bizmut nitrat pentahidrat 1,4-dihidropiridinlerin oksidasyonu için uygun bir reaktif olarak kullanılmıştır. Bizmut bileşiklerinin avantajlarına rağmen bu metotun uzun reaksiyon süresi (14 saat), çözücü olarak asetik asit kullanımı, orta verimler, ürünün izolasyonunun zor olması gibi dezavantajları da vardır. Organik sentezlerde katı destek üzerine emdirilmiş bu reaktifler (özellikle kuru ortamda etkili olan) seçicilileri ve kolay işlemleri nedeniyle önem kazanmıştır. Bu yöntem 1,4-dihidropiridinlerin piridinlere dönüşümüne mikrodalga altında çözücüsüz ve çevreye zararsız şartlarda olanak sağlamıştır. Ürünün tamamen R=H olması 4 pozisyonunda süstitue grupların bağlı olmaması ile ilgilidir [30].



Şekil 2.40. Bizmut nitrat ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatisasyonu

2.3.9. Tetrakis- piridin kobalt (II) dikromat (TPCD) ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

Tetrakis-piridin kobalt (II) dikromat azot içeren heterosiklik bileşiklerin aromatisasyonunda iyi verimler göstermiştir. Genelde DMF içinde yapılan reaksiyonlarda dihidropiridinin çoğu tekrar elde edilirken asetik asit kullanıldığında oda sıcaklığında %82 verimle aromatize bileşiğin meydana geldiği rapor edilmiştir [31].

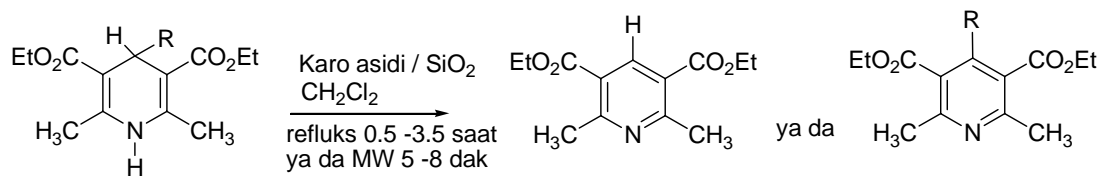


Şekil 2.41. TPCD ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatisasyonu

2.3.10. Karo asidi / silikajel ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

Burada 1,4-dihidropiridinlerin piridinlere dönüşümü mikrodalga altında hem çözücüsüz hem de heterojen şartlarda basit, ucuz, etkili, ekonomik prosedürü incelenmiş ve bazen tek bazen iki ürün karışımı ile iyi verimlerde aromatize 1,4-dihidropiridinler elde edilmiştir.

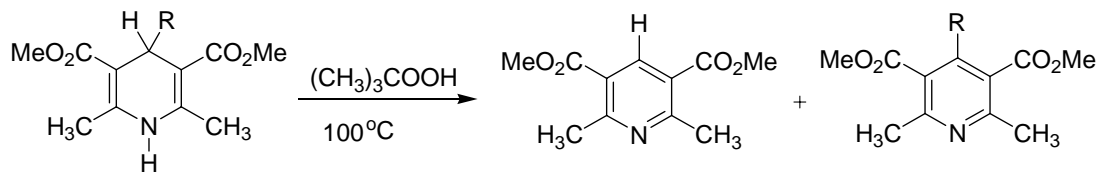
Reaksiyonda kullanılan Caro asidi sülfürik aside potasyum persülfatın azar azar ilavesi sonra öğütülmüş buz ilave edilip buz banyosunda karıştırılmasıyla elde edilmiştir [32].



Şekil 2.42. Caro asidi ve silikajel kullanılarak 1,4- dihidropiridin aromatzasyonu

2.3.11. *tert*-Butilhidroperoksit kullanılarak 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu

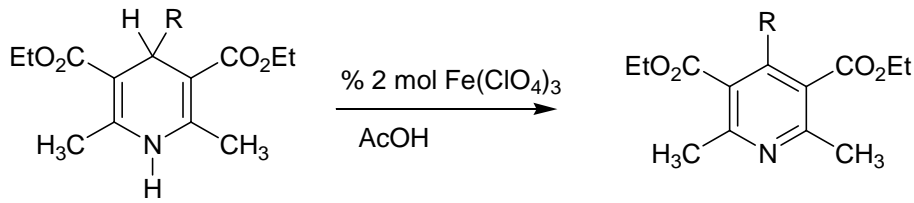
1,4-dihidropiridinlerin uygun piridinlere sulu *tert*-Butilhidroperoksit ile dönüşümü 100°C'de 3 saat karıştırılarak yapılmış ve 4 pozisyonunda aromatik grup türevleri olan piridinler %75 üzeri verimlerle elde edilmiştir. 4 pozisyonunda alkil sübstituentler olduğunda sadece dealkillenmiş piridinler elde edilmiştir [33].



Şekil 2.43. *tert*-Butilhidroperoksit ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu

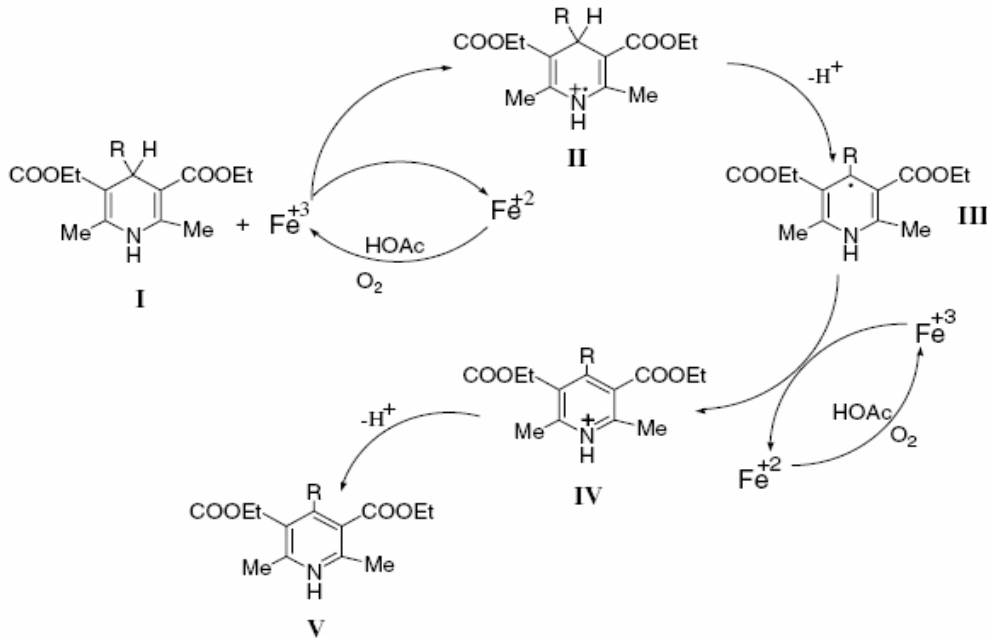
2.3.12. Demir perklorat – asetik asit ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu

Hantzsch 1,4-dihidropiridinlerin uygun piridinlere oksidasyonu asetik asit içinde demir perklorat kullanılarak %88 ve üzeri verimlerle elde edilmiştir. 1,4-dihidropiridin oksidasyonu radikal III'ü oluşturmak için bir proton kaybeden radikal katyonu ve Fe (II)'yi oluşturan Fe (III)'e bir elektron transferi ile başlamıştır. Fe (II)'den Fe (III)'e asit ve hava kullanılarak geçilmiştir. Fe (III), radikal III'ü protonlanmış piridin IV'e oksitlendikten sonra tekrar oluşmuştur. Son olarak piridinyum türevi IV bir proton kaybıyla istenilen ürün V'i vermiştir [34].



Şekil 2.44. Demir perklorat ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

Demir perklorat ile aromatisasyon mekanizması şekil 2.45'de gösterildiği gibi demir III iyonundan bir elektron transferi ile başlar. Daha sonra bir elektron transferi olur ve oksidasyon tamamlanır.

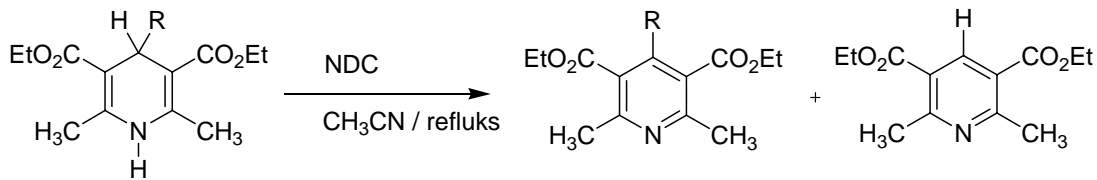


Şekil 2.45. 1,4-dihidropiridinlerin demir perklorat ile aromatisasyon mekanizması

2.3.13. Nikotinyum dikromat ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatisasyonu

Nikotinyum dikromat (NDC) 4-sübstue 1,4-dihidropiridinlerin uygun piridinlere oksidasyonu için ucuz ve mükemmel bir oksidanttır. 4 pozisyonunda sekonder alkil grupları ve benzil grupları olan 1,4-DHP'nin oksidasyonu dealkillenmiş piridin türevlerini bu metotla hızlı bir şekilde verilmiştir.

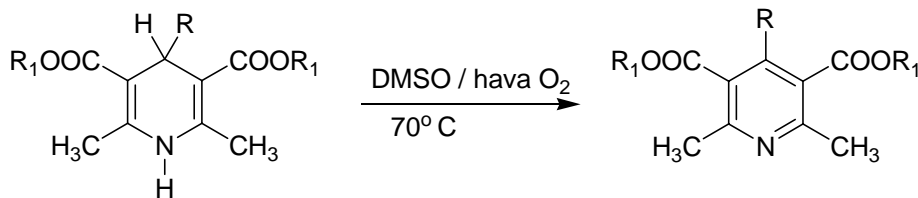
En iyi sonuçlar çözücü olarak aseto nitrilde elde edilmiştir. Reaksiyon çözücüsü olarak benzen, dikloro metan, kloroform gibi çözücüler incelenmiş ancak aseto nitrille karşılaştırıldığında reaksiyon süreleri uzun ürün verimleri düşüktür [35].



Şekil 2.46. Nikotinyum dikromat ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatisasyonu

2.3.14. Oksijenli şartlar altında DMSO ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

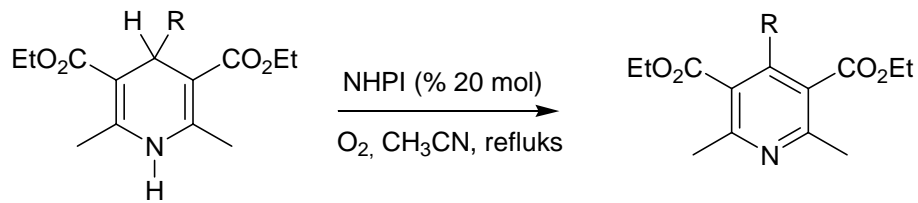
1,4- dihidropiridinlerin aromatisasyonu için oksijen varlığında dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılmıştır. Reaksiyon için optimum sıcaklık 70°C olarak bulunmuştur. Çözücü olarak THF, DMF,1,4-dioksan da denenmiş ancak reaksiyon zamanı ve ürünün verimi açısından DMSO kadar etkili olmamıştır. DMSO ile 4 saat içinde 70°C de yüksek verimlerde temiz ürünler elde edilmiştir [36].



Şekil 2.47. DMSO –O₂ sistemi ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatisasyonu

2.3.15. Oksijenli şartlar altında NHPI ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

N-hidroksiftalimid alkol, keton, karboksilli asit, nitroalkan gibi oksijen içeren bileşikler vermek için O_2 , NO ya da NO_2 atmosferi altında hidrokarbonların fonksiyonizasyonu için çok etkili bir organik katalizördür. NHPI- O_2 sistemi 1,4-dihidropiridinlerin oksidasyonu için etkili, basit, ılımlı bir prosedürdür. Refluks asetondirde oksijen atmosferi altında %98-99 verimlerle sübstiue piridin türevleri elde edilmiştir [37].



Şekil 2.48. NHPI- O_2 ile 1,4-dihidropiridinlerin aromatisasyonu

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide alındı.

Isı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı.

Çözücü uzaklaştırma işlemi için BUCHI Rotavapor R-114 marka döner buharlaştırıcı cihaz kullanıldı.

¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz 'lik NMR cihazı kullanılmıştır.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck ve Sigma firmalarından temin edildi.

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. 1,4-Dihidropiridin türevlerinin sentez yöntemi

Aldehit (5mmol), 3- amino krotonat ya da 3-amino krotonitril (5mmol), etil asetoasetat ya da dimedon (5mmol) bir balon içine alınıp 5ml metanol içinde yağ banyosunda karıştırıcı kullanılarak 5-6 saat 80°C de refluks edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup 250 ml buzlu suya dökülerek karıştırıldı. Oluşan çökelti krozeden süzüldü ve kurutulmaya bırakıldı. Elde edilen bileşiklerin yapıları ¹H ve ¹³C NMR spektrumları ile doğrulandı.

3.2.2. Yöntem A : 1,4-Dihidropiridinlerin NaNO₂ ile aromatisasyonu

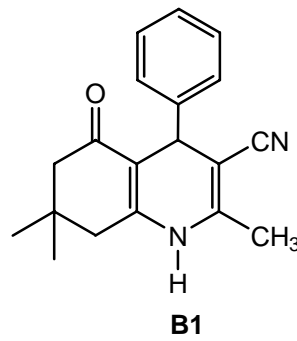
1,4-Dihidropiridin türevi (1mmol) iki boyunlu bir balon içine alındı ve 10ml asetik asit içinde yağ banyosunda karıştırıldı. Bu karışıma NaNO₂ (3 mmol) 30 dakika içinde ilave edildi ve 1 saat 70°C de refluks edildi. Reaksiyon bitirildikten sonra oda sıcaklığına soğutulup yaklaşık 50ml dikloro metan ile ekstrakte edildi. Organik faz su-sodyum bikarbonat-su ile yıkanıp sodyum sülfat ile kurutuldu ve döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi kullanılarak etil asetat / hegzan ile ayırma gerektirdiği için daha kolay olan yöntem B tercih edildi.

3.2.3. Yöntem B :1,4-Dihidropiridinlerin CAN ile aromatisasyonu

1,4-dihidropiridin türevi (1mmol) iki boyunlu balonda 5 ml MeOH içinde çözüldü ve 1,2mmol NH₄SCN eklendi biraz karıştırıldı. Bu çözelti içine damlatma hunisi kullanılarak 10ml MeOH içinde çözülmüş 2 mmol CAN çözeltisi 30dk içinde damlatıldı. 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım 100 ml suya döküldü ve diklorometanla ekstrakte edildi. Organik faz 2 defa su ile yıkandı ve sodyum sülfat ile kurutulup döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ürünün yapıları ¹H ve ¹³C NMR spektrumları ile doğrulandı.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Dimedon, 3-Amino Krotonitril ve Aldehitler ile Dihidropiridin Sentezi

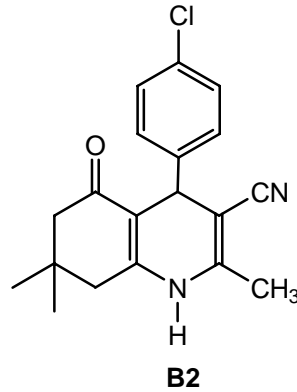


2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitril

0,53 g (5 mmol) benzaldehit, 0,41 g (5 mmol) 3-aminokrotonitril ve 0,7 g (5 mmol) dimedon kullanılarak dihidropiridin sentez yöntemine göre %91 verimle 1,344 g (4,6 mmol) dihidropiridin türevi B1 bileşiği elde edildi. E.N. : 208 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR sonuçları Şekil A-1 ve Şekil A-2 de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.013 (3H, s), 1.088 (3H, s), 2.034 (3H, s), 2.184 (2H, d), 4.609 (1H, s), 6.766 (1H, s), 7.191-7.284 (5H,m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 18.577, 27.677, 29.509, 32.863, 38.628, 41.117, 50.846, 89.155, 109.786, 119.577, 127.934, 127.697, 127.907, 128.483, 128.830, 144.825, 144.963, 148.954, 195.871.



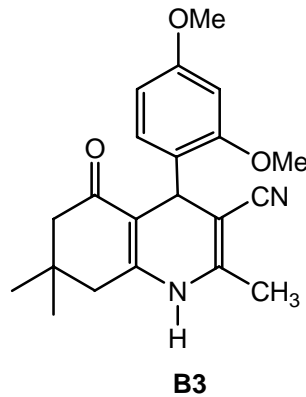
2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-klorofenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitril

0,7 g (5 mmol) 4-kloro benzaldehit, 0,41 g (5 mmol) 3-aminokrotonitril ve 0,7 g (5 mmol) dimedon kullanılarak dihidropiridin sentez yöntemine göre %88 verimle 1,625 g (5 mmol) dihidropiridin türevi B2 bileşiği elde edildi. E.N. : 177 °C.

^1H NMR, ^{13}C NMR sonuçları Şekil A-3 ve Şekil A-4 de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + CDCl_3): δ 0.978 (3H, s), 1.081 (3H, s), 2.078 (3H, s), 2.161 (2H, d), 2.331 (2H, d), 4.556 (1H, s), 7.219 (4H, s), 9.008 (1H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 + CDCl_3): δ 18.088, 27.361, 29.326, 32.432, 38.037, 50.632, 87.022, 108.416, 119.776, 128.437, 129.082, 132.150, 144.238, 146.100, 149.835, 195.356.

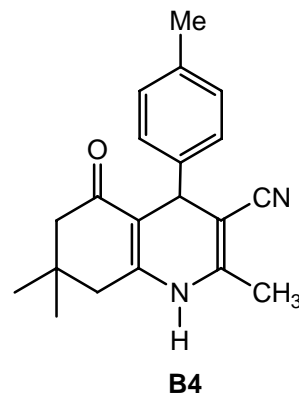


2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitril

0,83 g (5 mmol) 2,4-dimetoksi benzaldehit, 0,41 g (5 mmol) 3-aminokrotonitril ve 0,7 g (5 mmol) dimedon kullanılarak dihidropiridin sentez yöntemine göre %95 verimle 1,605 g (4,64 mmol) dihidropiridin türevi B3 bileşiği elde edildi. E.N. : 190 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR sonuçları Şekil A-5 ve Şekil A-6 da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.973 (3H, s), 1.983 (3H, s), 2.155 (3H, s), 2.195 (4H, d), 3.800 (3H, s), 3.819 (3H, s), 4.947 (1H, s), 6.390-6.433 (2H, m), 6.970 (1H, s), 6.998 (1H, s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 18.398, 27.414, 29.745, 32.008, 32.683, 41.017, 50.873, 55.501, 55.951, 88.667, 98.889, 104.986, 108.977, 119.879, 126.258, 129.700, 144.795, 150.060, 157.875, 160.019, 195.848.

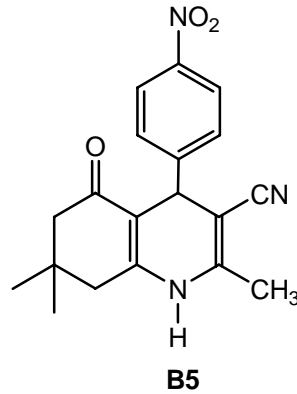


2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-metilfenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitril

0,6 g (5 mmol) 4-metil benzaldehit, 0,41 g (5 mmol) 3-aminokrotonitril ve 0,7 g (5 mmol) dimedon kullanılarak dihidropiridin sentez yöntemine göre %84 verimle 1,525 g (5 mmol) dihidropiridin türevi B4 bileşiği elde edildi. E.N. : 191 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR sonuçları Şekil A-7 ve Şekil A-8 de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.001 (3H, s), 1.090 (3H, s), 1.957 (3H, s), 2.161-2.321 (2H, m), 2.336 (3H, s), 4.552 (1H, s), 7.066-7.146 (4H, m), 7.423 (1H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 18.359, 21.362, 27.628, 29.551, 32.798, 38.269, 40.902, 50.922, 76.884, 88.949, 109.489, 119.852, 127.529, 129.540, 136.877, 142.334, 145.104, 149.759, 196.234.



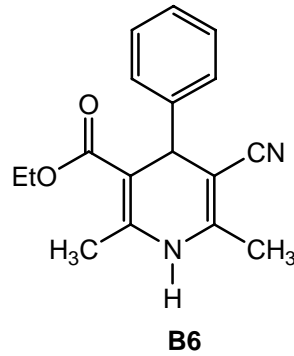
2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitril

0,75 g (5 mmol) 4-nitro benzaldehit, 0,41 g (5 mmol) 3-aminokrotonitril ve 0,7 g (5 mmol) dimedon kullanılarak dihidropiridin sentez yöntemine göre %87 verimle 1,68 g (4,85 mmol) dihidropiridin türevi B5 bileşiği elde edildi. E.N. : 165 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR sonuçları Şekil A-9 ve Şekil A-10 da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.996 (3H, s), 1.100 (3H, s), 2.135 (3H, s), 2.309 (2H, d), 2.345 (2H, d), 4.763 (1H, s), 7.027 (1H, s), 7.452-7.481 (2H, d), 8.156-8.184 (2H, d).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 18.676, 27.628, 29.417, 32.882, 38.994, 41.089, 50.678, 87.617, 108.897, 118.997, 124.217, 128.857, 146.077, 147.027, 149.496, 152.064, 195.722.

4.2. Etil Aseasetat, 3-Amino Krotonitril ve Aldehitler ile 1,4-Dihidropiridin Sentezi

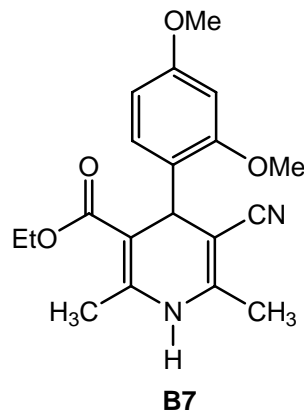


Etil -5-siyano-2,6-dimetil-4-fenil 1,4-dihidropiridin-3-karboksilat

0,53 g (5 mmol) benzaldehit, 0,41 g (5 mmol) 3-aminokrotonitril ve 0,65 g (5 mmol) etil asetoasetat kullanılarak dihidropiridin sentez yöntemine göre %81 verimle 1,14 g (4,05 mmol) dihidropiridin türevi B6 bileşiği elde edildi. E.N. : 155°C. ¹H NMR ve ¹³C NMR sonuçları Şekil A-11 ve Şekil A-12 de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.112 (3H, s), 2.022 (3H, s), 2.315 (3H, s), 3.999-4.091 (2H, m), 4.597 (1H, s), 6.205 (3H, s), 7.206-7.240 (5H, m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.307, 18.329, 18.501, 41.444, 60.190, 84.798, 101.953, 119.177, 127.289, 127.903, 128.102, 128.357, 128.742, 129.273, 142.849, 145.405, 145.844, 167.456.



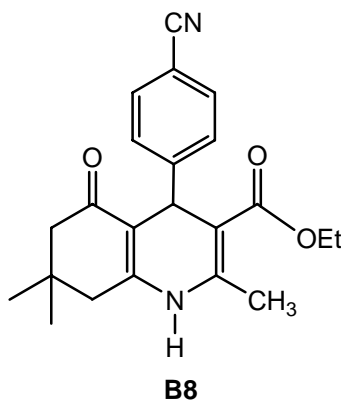
Etil-5-siyano- 2,6-dimetil-4-(2,4-dimetoksifenil) 1,4-dihidropiridin-3-karboksilat

0,83 g (5 mmol) 2,4-dimetoksi benzaldehyt, 0,41 g (5 mmol) 3-aminokrotonitril ve 0,65 g (5 mmol) etil asetoasetat kullanılarak dihidropiridin sentez yöntemine göre%65 verimle 1,12 g (3,25 mmol) dihidropiridin türevi B7 bileşiği elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR sonuçları Şekil A-13 ve Şekil A-14 de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.075 (3H, s), 2.027 (3H, s), 2.354 (3H, s), 3.778 (3H, s), 3.832 (3H, s), 3.909-4.012 (2H, m), 5.023 (1H, s), 5.748 (1H, s), 6.386-6.440 (1H, m), 6.970 (1H, s), 6.998 (1H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.219, 18.596, 19.691, 33.759, 55.520, 55.779, 59.950, 87.293, 98.549, 101.651, 104.730, 120.039, 127.193, 129.708, 144.436, 144.501, 157.554, 159.897, 167.559.

4.3. 3-Amino Krotonat ve 4-Siyano benzaldehyt ile 1,4-Dihidropiridin Sentezi



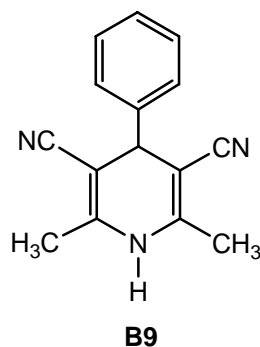
Etil-4-(4-siyanofenil)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilat

0,65 g (5 mmol) 4-siyano benzaldehyt, 0,64 g (5 mmol) 3-aminokrotonat ve 0,7 g (5 mmol) dimedon kullanılarak dihidropiridin sentez yöntemine göre %97 verimle 1,66 g (4,9 mmol) dihidropiridin türevi B8 bileşiği elde edildi. E.N. : 211°C. ^1H NMR, ^{13}C NMR sonuçları Şekil A-17 ve Şekil A-18 de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.905 (3H, s), 1.079 (3H, s), 1.175 (3H, t), 2.162 (3H, s), 2.255 (2H, d), 2.389 (2H, d), 4.014-4.086 (2H, m), 5.097 (1H, s), 6.457 (1H, s), 7.448 (2H, d), 7.496 (2H, d).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.429, 19.630, 27.296, 29.619, 32.950, 37.525, 41.131, 50.804, 60.278, 105.116, 109.748, 11.339, 119.570, 129.170, 132.100, 144.711, 149.087, 152.621, 167.177, 195.741.

4.4. 3-Amino Krotonitril ve Benzaldehit ile 1,4-Dihidropiridin Sentezi



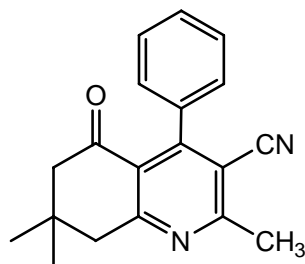
2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonitril

0,53 g (5 mmol) benzaldehit, 0,82 g (10 mmol) 3-aminokrotonat kullanılarak dihidropiridin sentez yöntemine göre %71 verimle 0,86 g (3,63 mmol) dihidropiridin türevi B9 bileşiği elde edildi. ^1H NMR, ^{13}C NMR sonuçları Şekil A-19 ve Şekil A-20 de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$): δ 2.083 (6H, s), 4.316 (1H, s), 7.281-7.396 (5H, m), 8.911 (1H, s).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$): δ 18.249, 42.158, 83.725, 119.509, 127.804, 127.888, 128.975, 143.452, 146.588.

4.5. Elde Edilen 1,4-Dihidropiridinlerin Aromatizasyonu



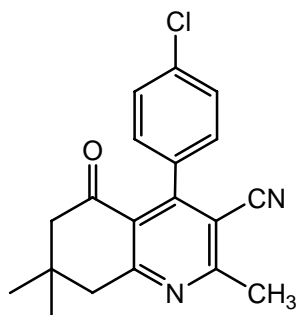
B10

2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitril

0,298 g B1 bileşiği (1 mmol) 0,097 g (1 mmol) amonyum tiyosiyanat ve 15 ml metanol içinde çözülmüş 1,1 g CAN (2 mmol) kullanılarak daha basit olan ve temiz ürün veren yöntem B'ye göre %95 verimle sentezlendi. Bileşik B10'un ^1H NMR ve ^{13}C NMR sonuçları Şekil A-21 ve Şekil A-22 de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.123 (6H,s), 2.503 (2H,s), 2.836 (3H,s), 3.132 (2H,s), 7.177-7.204 (2H,m), 7.264-7.447 (1H,m), 7.457-7.482 (2H,m).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.773, 28.421, 32.680, 47.927, 53.654, 110.710, 115.807, 123.656, 127.479, 128.658, 128.910, 129.143, 136.572, 155.334, 165.014, 165.987, 196.352.



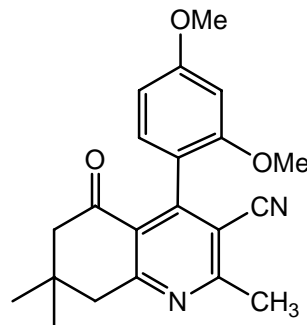
B11

2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-klorofenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitril

0,3255 g B2 bileşiği (1 mmol) 0,097 g (1 mmol) amonyum tiyosiyanat ve 15 ml metanol içinde çözülmüş 1,1 g CAN (2 mmol) kullanılarak daha basit olan ve temiz ürün veren yöntem B'ye göre %96 verimle sentezlendi. Bileşik B11'in ^1H NMR ve ^{13}C NMR sonuçları Şekil A-23 ve Şekil A-24 de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.128 (6H,s), 2.509 (2H,s), 2.837 (3H,s), 3.135 (2H,s), 7.435 (2H,d), 7.144 (2H,s).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.785, 28.383, 32.664, 47.927, 53.620, 110.553, 115.617, 123.496, 129.002, 129.017, 134.935, 135.324, 154.044, 165.205, 166.182, 196.341.



B12

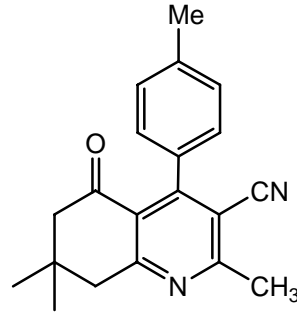
2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitril

0,321 g B3 bileşiği (1 mmol) 0,097 g (1 mmol) amonyum tiyosiyanat ve 15 ml metanol içinde çözülmüş 1,1 g CAN (2 mmol) kullanılarak daha basit olan ve temiz ürün veren yöntem B'ye göre % 94 verimle sentezlendi. Bileşik B12'nin ^1H NMR spektrumu Şekil

A-25 ve Şekil A-26 da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.105 (3H,s), 1.140 (3H,s), 2.450 (2H,d), 2.51(2H,d), 6 2.821 (3H,s), 3.683 (3H,s), 3.861 (3H,s), 6.510-6.599 (1H,m), 6.634 (2H,d), 7.120 (2H,d).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.793, 28.387, 28.475, 32.500, 47.820, 53.196, 55.612, 99.205, 104.849, 110.923, 116.441, 118.036, 124.835, 129.765, 151.575, 156.879, 162.194, 164.930, 165.018, 196.474.



B13

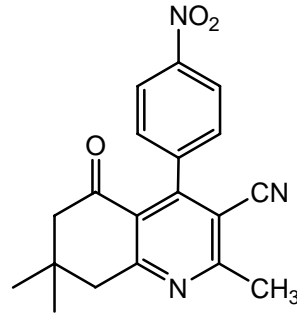
2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-metilfenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitril

0,305 g B4 bileşiği (1 mmol) 0,097 g (1 mmol) amonyum tiyosiyanat ve 15 ml metanol içinde çözülmüş 1,1 g CAN (2 mmol) kullanılarak daha basit olan ve temiz ürün veren yöntem B'ye göre % 97 verimle sentezlendi. Bileşik B13'ün ^1H NMR spektrumu Şekil

A-27 ve Şekil A-28 de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.123 (6H,s), 2.423 (3H,s), 2.505 (2H,s), 2.860 (3H,s), 3.124 (2H,s), 7.101 (2H,d), 7.290 (2H,d).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 21.717, 24.751, 28.421, 32.668, 47.946, 53.734, 110.767, 115.990, 123.824, 127.514, 129.403, 130.105, 133.508, 139.106, 155.566, 164.953, 165.903, 196.451.

**B14**

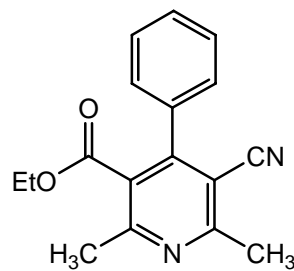
2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitril

0,336 g B5 bileşiği (1 mmol) 0,097 g (1 mmol) amonyum tiyosiyanat ve 15 ml metanol içinde çözülmüş 1,1 g CAN (2 mmol) kullanılarak daha basit olan ve temiz ürün veren yöntem B'ye göre % 93 verimle sentezlendi. Bileşik B14'ün ¹H NMR spektrumu Şekil

A-29 ve Şekil A-30 da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.995 (3H,s), 1.098 (3H,s), 2.129 (3H,s), 2.228 (2H,d), 2.311 (2H,d), 7.478 (H,d), 8.155 (2H,d).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 19.011, 27.581, 29.117, 32.648, 51.108, 86.798, 107.867, 120.011, 127.997, 128.763, 132.116, 144.355, 146.113, 150.007, 195.465.

**B15**

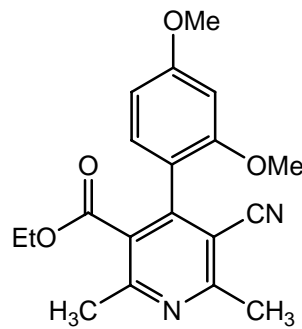
Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-fenil nikotinat

0,251 g B6 bileşiği (1 mmol) 0,097 g (1 mmol) amonyum tiyosiyanat ve 15 ml metanol içinde çözülmüş 1,1 g CAN (2 mmol) kullanılarak daha basit olan ve temiz ürün veren yöntem B'ye göre % 95 verimle sentezlendi.

Bileşik B15'in ^1H NMR, ^{13}C NMR sonuçları Şekil A-31 ve Şekil A-32 de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.86 (3H,t), 2.60 (3H,s), 2.77 (3H,s), 3.95-4.02 (2H,q), 7.31-7.33 (2H,m), 7.41-7.44 (1H,m), 7.48-7.54 (2H,m).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.742, 23.617, 24.896, 62.007, 107.127, 107.569, 115.411, 128.258, 128.410, 128.880, 129.345, 135.095, 151.762, 158.829, 162.454, 165.315, 167.132.



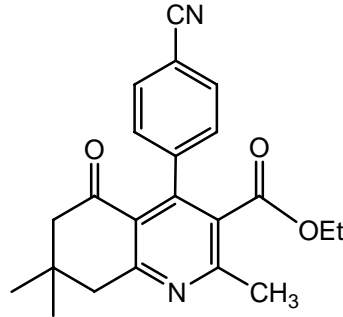
B16

Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-(2,4-dimetoksifenil) nikotinat

0,311 g B7 bileşiği (1 mmol) 0,097 g (1 mmol) amonyum tiyosiyanat ve 15 ml metanol içinde çözülmüş 1,1 g CAN (2 mmol) kullanılarak daha basit olan ve temiz ürün veren yöntem B'ye göre % 96 verimle sentezlendi. Bileşik B16'nın ^1H NMR spektrumu Şekil A-35 ve Şekil A-36'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.023 (3H,t), 2.644 (3H,s), 2.789 (3H,s), 3.795 (3H,s), 3.797 (3H,s), 4.036-4.106 (2H,m), 6.551 (2H,d), 6.559 (1H,m), 7.071 (2H,d).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.937, 23.827, 24.262, 55.676, 55.829, 61.717, 99.038, 104.975, 108.893, 116.685, 116.784, 127.914, 130.608, 149.488, 157.612, 158.928, 161.870, 162.526, 167.177.



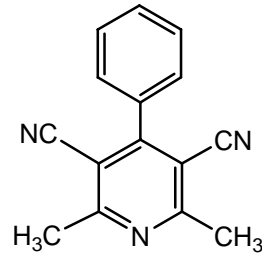
B17

Etil-4-(4-siyanofenil)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karboksilat

0,339 g B9 bileşiği (1 mmol) 0,097 g (1 mmol) amonyum tiyosiyanat ve 15 ml metanol içinde çözülmüş 1,1 g CAN (2 mmol) kullanılarak daha basit olan ve temiz ürün veren yöntem B'ye göre % 97 verimle sentezlendi. Bileşik B17'nin ^1H NMR spektrumu Şekil A-37 ve Şekil A-38'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.922 (3H,t), 1.076 (6H,s), 2.427 (2H,d), 2.575(3H,s), 3.065 (2H,d), 3.909-3.981 (2H,q), 7.218 (2H,d), 7.633 (2H,d).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.899, 23.587, 32.702, 47.553, 53.585, 61.946, 111.709, 118.898, 122.477, 128.720, 129.582, 131.696, 142.879, 146.500, 159.249, 163.770, 167.086, 197.306.

**B18**

2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dikarbonitril

0,234 g B10 bileşiği (1 mmol) 0,097 g (1 mmol) amonyum tiyosiyanat ve 15 ml metanol içinde çözülmüş 1,1 g CAN (2 mmol) kullanılarak daha basit olan ve temiz ürün veren yöntem B'ye göre % 98 verimle sentezlendi. Bileşik B18'in ¹H NMR spektrumu Şekil A-39 ve Şekil A-40'da verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.878 (6H,s), 7.522-7.603 (5H,m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.945, 107.604, 115.449, 127.468, 128.670, 128.910, 129.154, 129.395, 131.341, 133.153, 157.005, 165.376.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

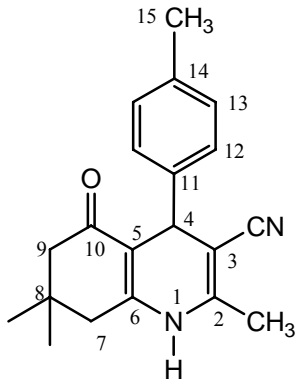
Bu çalışmada çeşitli 1,4-dihidropiridin türevlerinin hazırlanması için çok yönlü ve etkili bir metot kanıtlanmıştır. Mikrodalga ve katalizör gibi yardımcı şartlar kullanmadan çok az çözücü kullanılarak 80 °C refluks metanolde çeşitli 4-süstitue 1,4-dihidropiridinler iyi verimlerde sentezlendi. Ilımlı şartlar, toksik olmaması, kolay reaksiyon sonlandırma ve çoğu ürünün ileri bir saflaştırma gerektirmemesi bu metodun avantajlarıdır.

1,3-dikarbonil bileşiği olarak dimedon kullanıldığında ürün daha temiz ve yüksek verimle elde edilirken 1,3-dikarbonil bileşiği olarak etil asetoasetat kullanıldığında reaksiyon süresi uzamış ve ürün diklorometan / hegzandan kristallenme gerekmiştir. Bunun nedeni keto-enol tautomerizasyonundaki denge farkıdır.

1,4-Dihidropiridinlerin aromatisasyonu için sodyum nitrit ve seryum amonyum nitrat kullanıldı. Sodyum nitrit ile yapılan aromatisasyon reaksiyonunda ürün kolon ile saflaştırma gerekirken seryum amonyum nitrat ile yapılan aromatisasyon reaksiyonunda saflaştırma gerekmemektedir.

Elde edilen 1,4-dihidropiridin bileşikleri ve piridin bileşikleri NMR spektrumları ile doğrulanmıştır.

Protonlar 0 ile 14 ppm arasında rezonans olmaktadır. Bazen protonlar beklenen bölgelerde yer almazlar. Bunun nedeni protonların çevresinde bulunan elektronların oluşturduğu lokal diamanyetik etki ve komşu atom ve atom gruplarının meydana getirdiği manyetik alan etkisidir. Çekirdek etrafında elektron yoğunluğu ne kadar fazla ise oluşan sekonder manyetik alan şiddeti de o kadar fazla olur ve perdeleme o oranda artar. Sonuçta kimyasal kayma değerleri yukarı alana doğru kayar. Elektron yoğunluğu azaldığında ise tam tersi gerçekleşir.



Yukarıdaki bileşikte protonun bağlı olduğu 1 nolu azot atomu iki çift bağa komşudur. Azotun ortaklanmamış elektronları bu bağlarla delokalize olduğu için proton çevresindeki elektron yoğunluğu azalır ve proton aşağı alanda 6.76 ppm de rezonansa gelir.

2 nolu karbon atomuna bağlı metil grubunun protonları, bağlı olduğu karbondan indüktif olarak elektron çekildiği için proton çevresindeki elektron yoğunluğu azalır ve proton rezonans frekansı aşağı alana kayar ve 2 ppm de rezonansa gelir. Komşu karbonlarda yaracak proton olmadığından singlet bir pik gözlemlenir. 15 nolu karbona bağlı metil protonları indüktif olarak elektron vermesinden dolayı alifatik metil protonlarına göre daha aşağı alanda 2.3 ppm de rezonansa gelir.

4 nolu karbona bağlı proton hem iki çift bağa hem de aromatik gruba komşudur. Bağlı olduğu karbondan indüktif olarak elektron çekilir ve karbondaki elektron yoğunluğu azalır. Bunun sonucunda proton rezonans frekansı aşağı alanda 4.5 ppm de gelir. Komşu karbonlarda yaracak proton olmadığından pik singlettir.

Aromatik halka protonları pi elektronlarının sürekli delokalizasyonu nedeniyle 7.0 ile 7.2 arasında aşağı alanda rezonansa gelir. Halkaya elektron çekici bir grup bağlı olduğunda orto protonları daha aşağı alana kayar. Halkaya elektron verici bir grup bağlı olduğunda orto konumlarında elektron yoğunluğu meta konumundakine göre biraz daha fazladır ve bu protonlar daha yukarı alana kayar.

7 ve 9 nolu karbonlara bağlı alilik metilen protonları, bağlı oldukları karbondan elektron çekilmesiyle 2,5 ppm civarında rezonans olurlar. 8 nolu karbona bağlı metil protonları beklenildiği gibi 1 ppm civarlarında singlet olarak rezonansa gelir.

12-13 ppm de rezonansa gelen alifatik metil karbonları 2 nolu karbona bağlı olduğu gibi çift bağa komşu olduğunda 18 ppm'e kadar çıkar. 15 nolu metil karbon (-) indüktif etkiden dolayı 21 ppm de rezonansa gelir.

145-149 ppm de 2 ve 6 nolu azota bağlı çift bağ karbonları rezonansa gelir. 38 ppm de hem benzilik hem alilik olan 4 nolu karbon piki gözlemlenir.

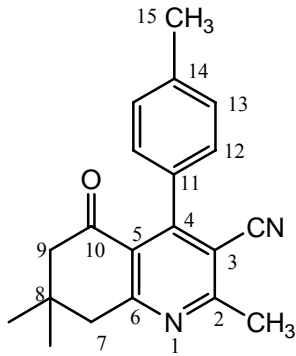
3 nolu karbon atomu 88 ppm de rezonansa gelir. Nitril grubunu ile konjugasyon bu karbon üzerinde elektron yoğunluğu hissedilmesine ve bunun neticesinde kimyasal kayma değerinin daha yukarı alana kaymasına neden olur. Çift bağa nitril yerine proton bağlı olsa 120 ppm'in üstünde rezonans olurdu. 119 ppm de karakteristik nitril karbonu rezonansa gelir.

32 ppm de 7 nolu dimedonun alilik karbonu rezonans olur. 51 ppm de 9 nolu karbonile komşu olan karbonun piki görülür. 7 nolu karbona göre daha aşağı alanda çıkması karbonil oksijeninin indüktif olarak elektron çekmesine ve karbondaki elektron yoğunluğunu azaltması ile açıklanabilir.

40 ppm de 8 nolu karbon rezonansa gelir. 8 nolu karbona bağlı metil karbonları 27-29 ppm 'de rezonansa gelir

196 ppm de 10 nolu dimedonun karbonil grubu rezonans olur. Etil aseto asetat ile yapılan dihidropiridinlerdeki karbonil grubu karbonu ester karbonili olduğu için daha yukarı alanda rezonans olur. Esterdeki oksijenin karbonile elektron vermesiyle perdeleme artar ve daha yukarı alanda rezonansa gelmesine neden olur.

11 nolu aromatik karbon alilik bir sisteme komşu olduğundan 142 ppm de rezonans olur. 127-129 ppm de 12 ve 13 nolu aromatik halkanın proton bağlı karbonları rezonans olurlar. 136 ppm de 14 nolu aromatik karbon rezonansa gelir.



4 konumundaki proton ile N-H protonlarının kaybolması bize molekülün aromatize olduğunu gösterir. Bu fark molekülün karbon NMR spekturumundan da görülebilir.

18 ppm de gelen 2 nolu allilik karbona bağlı metil karbonu molekül aromatize olunca benzilik olduğundan 24 ppm'e kaymıştır. Aromatik değilken 27-29 ppm de ayrı gelen 8 nolu karbona bağlı metil karbonları molekül aromatik olduktan sonra 28 ppm de rezonans olurlar. 32 ppm de gelen 7 nolu dimedonun allilik karbonu artık aromatik bir sisteme komşu olduğundan 47 ppm'e kayar.

145-149 ppm de gelen 2 ve 6 nolu çift bağ karbonları molekül aromatize olduktan sonra 164-165ppm'e kayar.

88 ppm deki 3 nolu karbon molekül aromatize olduktan sonra pi elektronlarının delokalizasyonu sonucu 110 ppm'e kadar kayar. 119 ppm de gelen 3 nolu karbona bağlı nitril karbonu molekül aromatize olduktan sonra 115 ppm'e kayar.

38 ppm de gelen 4 nolu benzilik karbon bileşik aromatize olduktan sonra 155 ppm'e kayar. Çünkü artık aromatik bir karbon atomudur.

109 ppm de rezonans olan 5 nolu karbon atomu molekül aromatize olduktan sonra 123 ppm'e kayar.

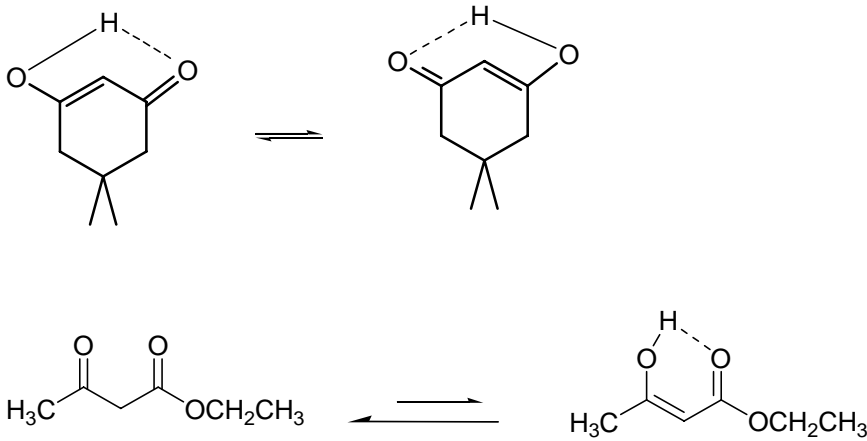
142 ppm de gelen 11 nolu aromatik karbon molekül aromatize olduktan sonra 133 ppm'e kayar.

BÖLÜM 6. TARTIŞMALAR VE ÖNERİLER

Etil asetoasetat, 3-aminokrotonitril ve 4-sübstüte aldehytler ile yapılan 1,4-dihidropiridinler için daha kısa sürede sonlanan ve saflaştırma gerektirmeyen bir yöntem geliştirilebilir. Verimi yükseltmek için reaksiyon süresi uzatılarak ya da çeşitli katalizörlerle denenerek bu problem giderilebilir. Verimin düşük olmasının nedeni enolizasyon mekanizması ile açıklanabilir.

β -dikarbonil bileşiklerinde enol tautomer oldukça fazladır. Etilasetoasetatda enol tautomer % 7,5 oranında dengede iken dimedon benzeri asetil asetonunda %75 civarındadır.

Bazı β -dikarbonil bileşiklerinin enol tautomerinin daha kararlı olması konjuge ikili bağların rezonans kararlılığı ve hidrojen bağından kazanılan kararlılık ile ilişkilidir. Etil asetoasetatda enol halinin az olması reaksiyonda verimin düşük olmasına yol açar.



Elde edilen nitril grubu içeren 1,4-dihidropiridinlerin ilaç aktif maddesi olarak kullanılabilirliği araştırılabilir.

Nitril grubu üzerinden çeşitli 1,3-dipolar katılmalar yapılabilir. Örneğin alkil azid ya da aril azidler kullanılarak tetrazol türevleri elde edilebilir. Bu bileşiklerin farmakolojik aktiviteleri araştırılabilir.

Nitronlar, nitronatlar, azometin, nitril oksitler gibi bileşikler elde edilen bileşiklerdeki nitril grupları ile 1,3-dipolar katılma sonucu oluşan ürünler ve biyolojik aktiviteleri incelenebilir.

KAYNAKLAR

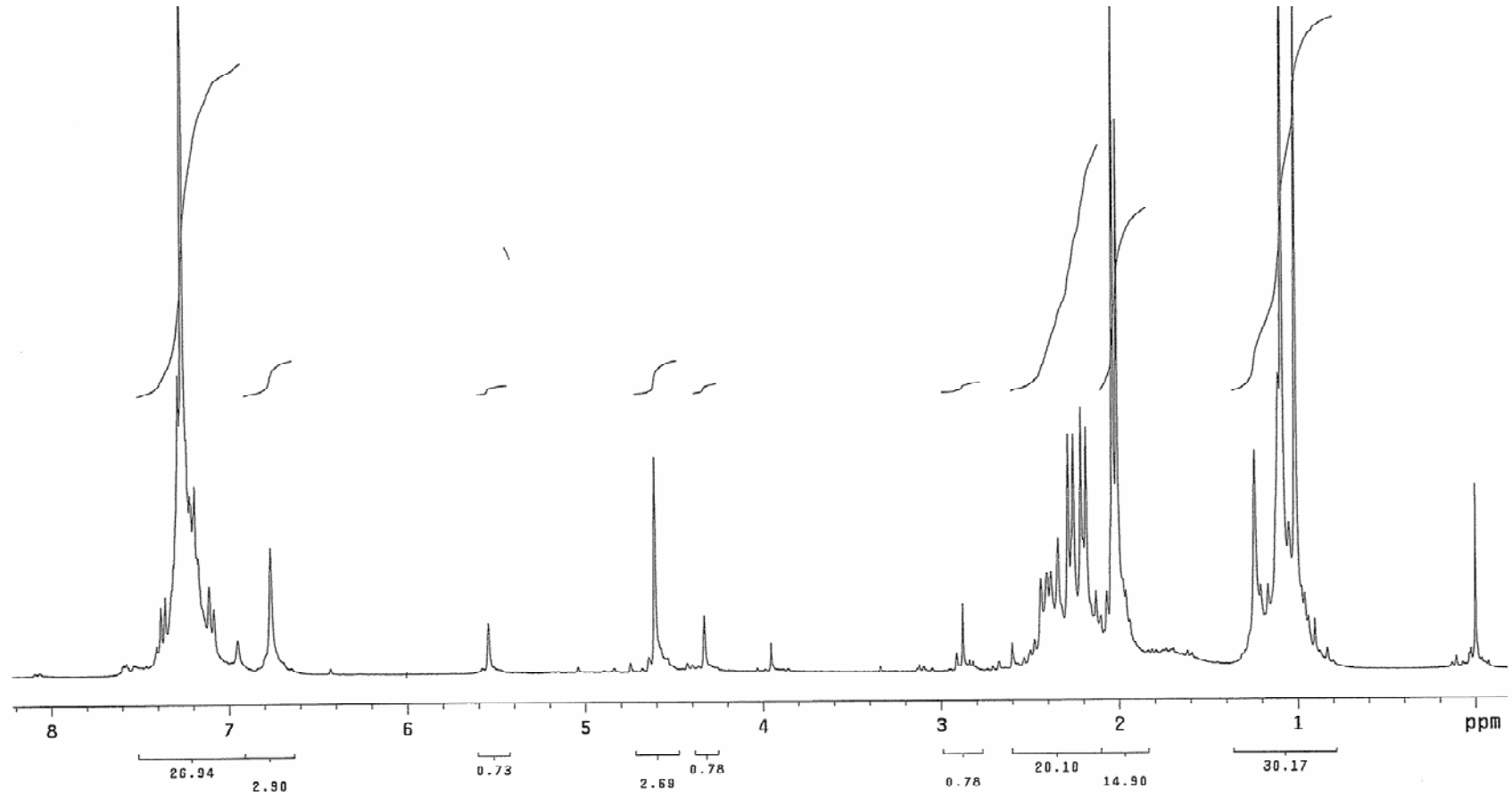
- [1] ANANA, R., 1,4-Dihydropyridine calcium channel modulators as cardiovascular agent. Doctora Theses, University of Alberta, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Canada, Spring 1996.
- [2] JOULE, J.A., SMITH, G.F., Heterocyclic Chemistry, English Languge Book Society, England; pp. 74-75; 1978.
- [3] SHARMA, S.D., HAZARIKA, P., KONWAR, D., A simple green and one-pot four-component synthesis of 1,4-dihydropyridines and their aromatization. *Catalysis Communications*. 9:709-714; 2008.
- [4] KO, S., SASTRY, M.N.V., LIN, C., YAO, C., Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of 4- substituted- 1,4- dihydropyridine derivatives via Hantzsch reaction. *Tetrahedron Letters*. 46:5771-5774; 2005.
- [5] MUCHCHINTALA, M., SIDDAIAH, V., RAO, Y.K., TZENGY, Y.M., SRIDHAR, C., A simple and efficient one-pot synthesis of 1,4-dihydropyridine using heterogeneous catalyst under solvent-free conditions. *Journal of Molecular Catalysis*. 260:179-180; 2006.
- [6] LEE, J.H., Synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by fermenting bakers' years. *Tetrahedron Letters*. 46:7329-7330; 2005.
- [7] WU, H., WAN, Y., LU, L.L., SHEN, Y., YE, L., ZHANG, F., Catalyst-free one-pot synthesis of 2,4,6-triaryl-1,4- dihydropyridines in ionic liquid and their catalyzed activity on two simple Diels-Alder reactions. *Synthetic Communications*. 38:666-673; 2008.
- [8] ASHWORTH, I., HOPES, P., LEVIN, D., PATEL, I., SALLOO, R., An asymmetric synthesis of 4- substituted- 1,4- dihydropyridine. *Tetrahedron Letters*. 43:4931-4933; 2002.
- [9] ANNIYAPPAN, M., MURALIDHARAN, D., PERUMAL, T.P., Synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines under microwave irradiation. *Synthetic Communications*. 32(4):659-663; 2002.
- [10] YADAW, J.S., REDDY, B.V.S., REDDY, P.T., Unprecedented synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines under Biginelli reaction conditions. *Synthetic Communications*. 31(3):425-430; 2001.

- [11] ZENOUIZ, A., M., Synthesis of novel asymmetrical 1,4-dihydropyridine derivatives. *Synthetic Communications*. 35:2895-2903; 2005.
- [12] CHARI, M., A., SYAMASUNDAR, K., Silica gel /NaHSO₄ catalyzed one-pot synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines at ambient temperature. *Catalysis Communications*. 6:624-626; 2005.
- [13] WANG, S., ZHANG, M., ZENG, Z., SHI, D., A clean procedure for synthesis of benzo[c]acridine derivatives: reaction of N-arylidene naphthalen-1-amine with 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexadione in aqueous medium. *Arkivoc*. (ii):117-123; 2006.
- [14] ZHU, S., TU, S., GAO, Y., MIAO, C., LI, T., ZHANG, X., FANG, F., SHI, D., Synthesis of Bis-1,4-dihydropyridines derivatives. *Synthetic Communications*. 35:1011-1015; 2005.
- [15] COLBY, D.A., BERGMAN R.G., ELLMAN, J.A., Synthesis of 1,4-dihydropyridine and pyridine from imines and alkynes via C-H activation. *A. J. AM. Chem. Soc.* 130:3645-3651; 2008.
- [16] MOREAU, J., DUBOC, A., HUBERT, C., HURVOIS, J.P., RENAUD, J.L., Metal-free Bronsted acids catalyzed synthesis of functional 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron Letters*. 48:8647-8650; 2007.
- [17] SRIDHARAN, V., PERUMAL, P.T., AVENDANO, C., MENENDEZ, C., A new three-component domino synthesis 1,4-dihydropyridines. *Tetrahedron Letters*. 2007; 63:4407-4413.
- [18] ZOLFIGOL, M.A., SALEHI, P., ZAD, A.K., SHAYEGH, M., Iodine-catalyzed synthesis of novel Hantzsch N-hydroxyethyl 1,4-dihydropyridines under mild conditions. *Journal of molecular catalysis*. 261:88-92; 2007.
- [19] NAVEEN, S., KARIA, D., SHAH, A., PRASAD, J.S., Synthesis and crystal structure of a novel n-substituted 1,4-dihydropyridine. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 474:55-65; 2007.
- [20] ZOLFIGOL, M.A., BORAZJANI, M.K., SADEGHI, M.M., BALTORK, I.M., MEMARIAN, H.R., Aromatization of 1,4-dihydropyridines under mild and heterogeneous conditions. *Synthetic Communications* 30(21):3919-3923; 2000.
- [21] HASHEMI, M., GHAFURI, H., JABERI, Z., Room temperature catalytic aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by sodium nitrite in the presence of acidic silica gel. *Monatshefte für chemie*. 137:197-200; 2006.

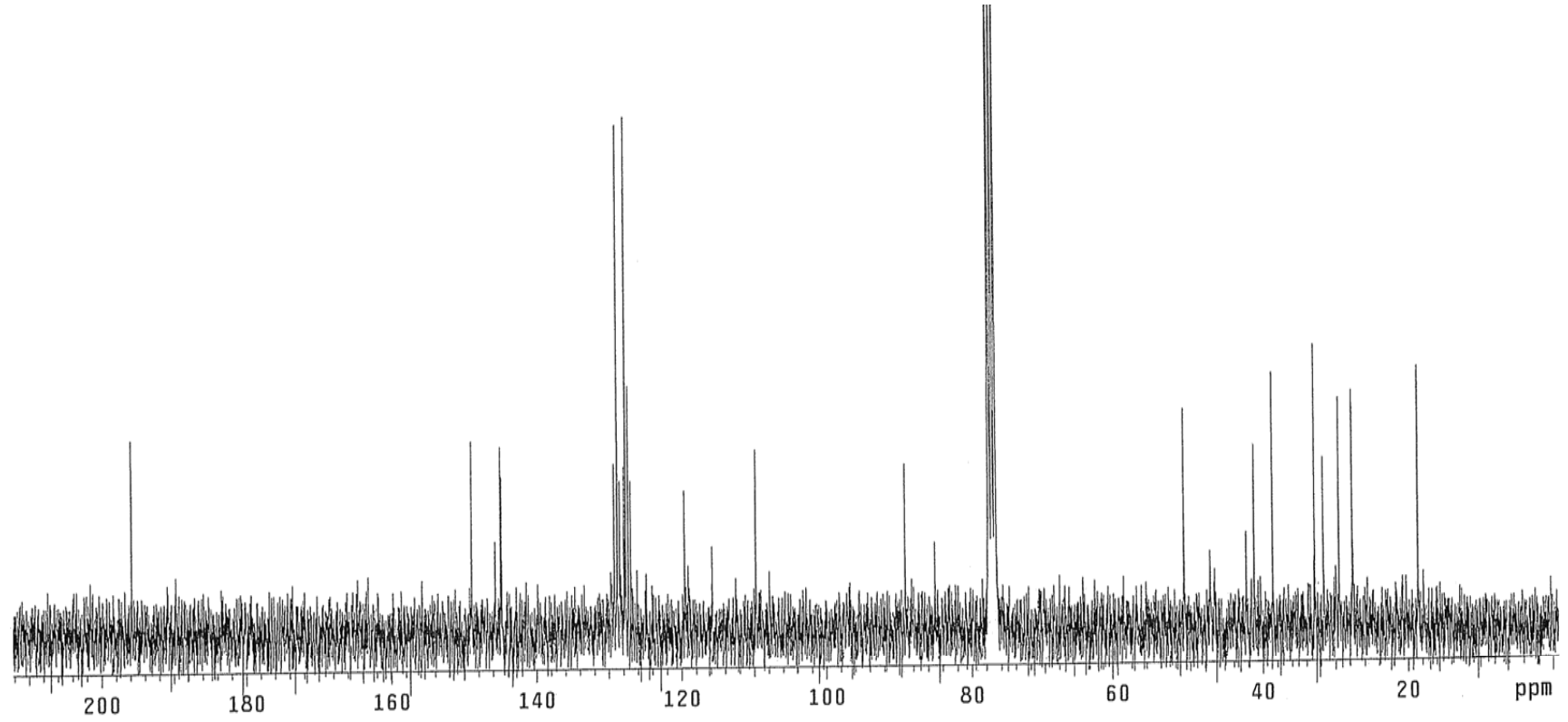
- [22] ZOLFIGOL, M.A., BORAZJANI, M.K., SADEGHI, M.M., BALTORK, I.M., MEMARIAN, H.R., An efficient method for the oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines to their corresponding pyridine derivatives under mild and heterogeneous conditions. *Synthetic Communications*. 30(3):551-558; 2000.
- [23] VARMA, R.S., KUMAR, D., Manganese triacetate mediated oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines to pyridines. *Tetrahedron Letters*. 40:21, 24; 1999.
- [24] ESFAHANI, M.N., MOGHADAM, M., TANGESTANINEJAD, S., MIRKHANI, V., MOMENI, A.R., Rapid and efficient oxidation of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with sodium periodate catalyzed by manganese (III) Schiff base complexes. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. 14:2720-2724; 2006.
- [25] ZEYNIZADEH, B., DILMAGHANI, K.A., ROOZIJAY, A., Oxidative-aromatization of Hantzsch ester 1,4-dihydropyridines by $\text{KBrO}_3/\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ under mild condition. *Synthetic Communications*. 35(4):557-562; 2005.
- [26] ZOLFIGOL, M.A., SALEHI, P., CHOGHAMARANI, A.G., SAFAIEE, M., SHAHAMIRIAN, M., Silica chromate as a novel oxidizing agent for the oxidation of 1,4-dihydropyridines. *Synthetic Communications*. 37(11):1817-1823; 2007.
- [27] CHEN, Z.Y., ZHANG, W., Oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by aqueous hydrogen peroxide-acetic acid. *Chinese Chemical Letters*. 18:1443-1446; 2007.
- [28] LIU, Z., YU, W., YANG, L., LIU, Z.L., A novel oxidation-ring-contraction of Hantzsch 1,4-dihydropyridines to polysubstituted furans. *Tetrahedron Letters*. 48: 5321-5324; 2007.
- [29] MEMARIAN, H.R., SADEGHI, M.M., MOMENI, A.R., Aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines using barium manganate. *Synthetic Communications*. 31(15):2241-2244; 2001.
- [30] TAJBAKHSI, M., HERAVI, M.M., HOSSEINI, A., SHAHREZAIEE, A., Old reagent, new results: aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with supported bismuth nitrate under microwave irradiation in solventless system. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* 178(4):773-776; 2003.
- [31] WANG, B., HU, Y., HU, H., The aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by tetrakis-pyridine cobalt (II) dichromate (TPCD). *Synthetic Communications*. 29(23):4193-4199; 1999.

- [32] TAJBAKSHI, M., LAKOURAJ, M.M., KHOJASTEH, V., Caro's acid supported on silica gel. Part 7: A versatile reagent for the aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines under non-aqueous condition and microwave irradiation. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 179(3):463-468; 2004.
- [33] CHAVAN, S.P., DANTALE, S.W., KALKOTE, U.R., JYOTHIRMAI, V.S., KHARUL, R.K., An efficient oxidation of 1,4-dihydropyridines using aqueous tert-butylhydroperoxide. *Synthetic Communications*. 28(15):2789-2792; 1998.
- [34] HERAVI, M.M., BEHBAHANI, F.K., OSKOOIE, H.A., SHOAR, R.H., Catalytic aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines by ferric perchlorate in acetic acid. *Tetrahedron Letters*. 46:2775-2777; 2005.
- [35] SADEGHI, M.M., BALTORK, I.M., MEMARIAN, H.R., SOBHANI, S., Efficient oxidation of 1,4-dihydropyridines with nicotinium dichromate. *Synthetic Communications*. 30(9):1661-1665; 2000.
- [36] SAINI, A., KUMAR, S., SANDHU, J.S., New strategy for the oxidation of 1,4-dihydropyridines and dihydropyrido[2,3-d] pyrimidines catalyzed by DMSO under aerobic conditions. *Synthetic Communications*. 34(14):2317-2324; 2007.
- [37] HAN, B., LIU, Z., LIU, O., YANG, L., YU, W., An efficient aerobic oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines and 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *Tetrahedron*. 62:2492-2496; 2006.

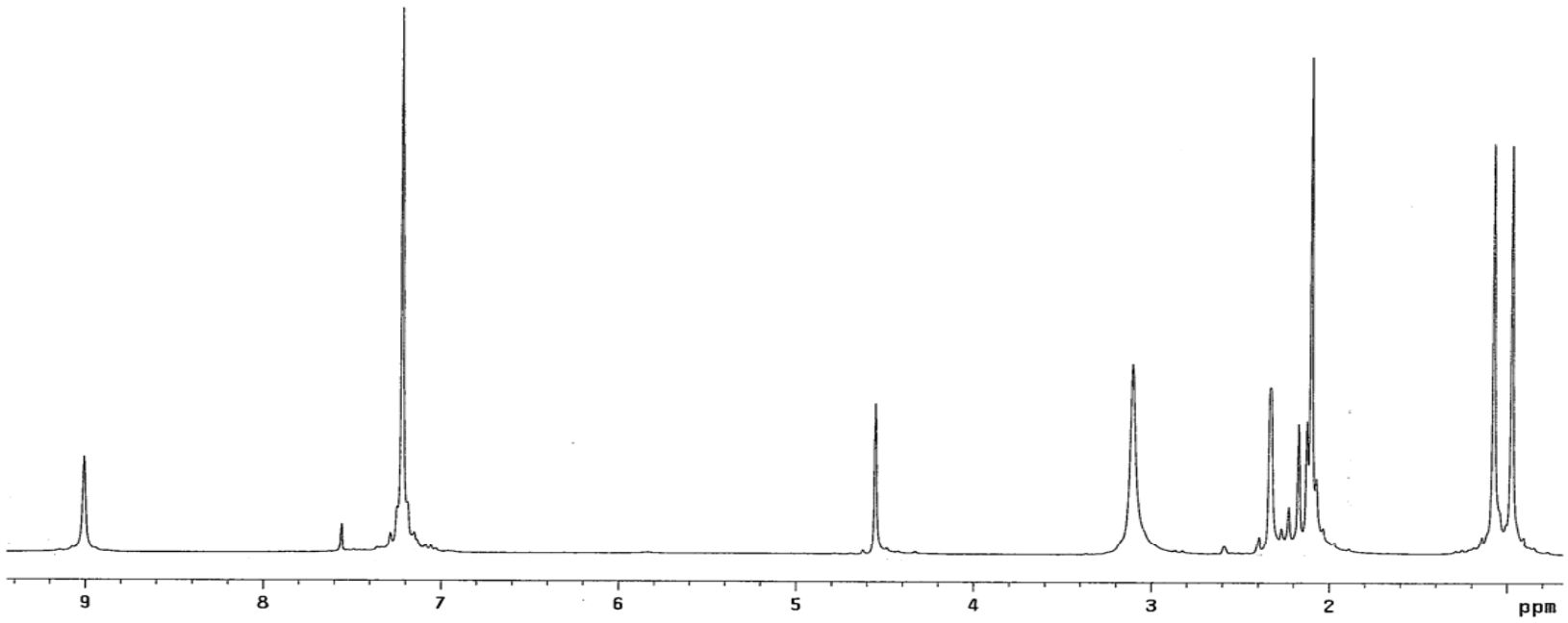
EKLER



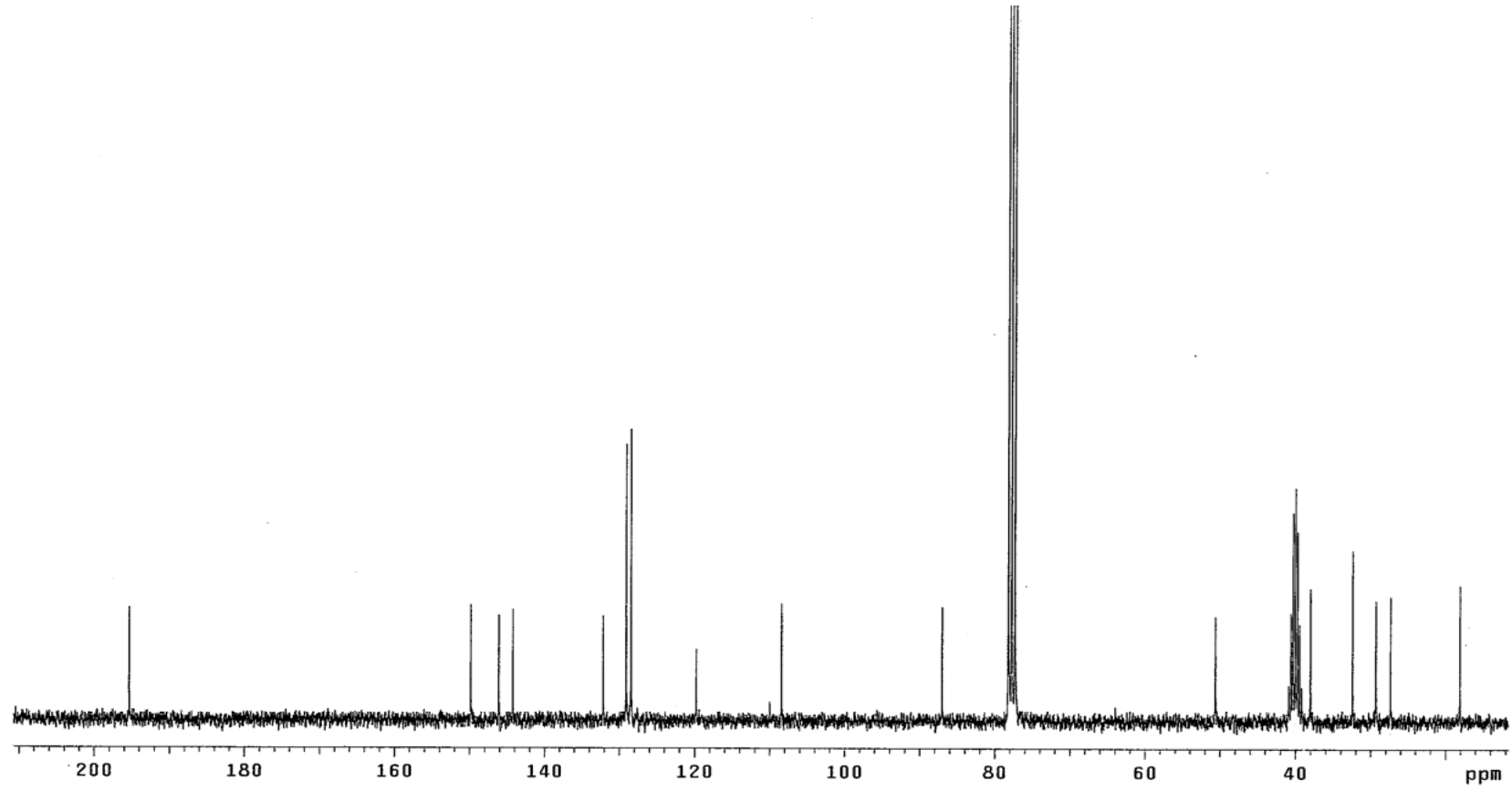
Şekil A-1. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitril (B-1) ¹H NMR spektrumu (CDCl₃ 300 MHz)



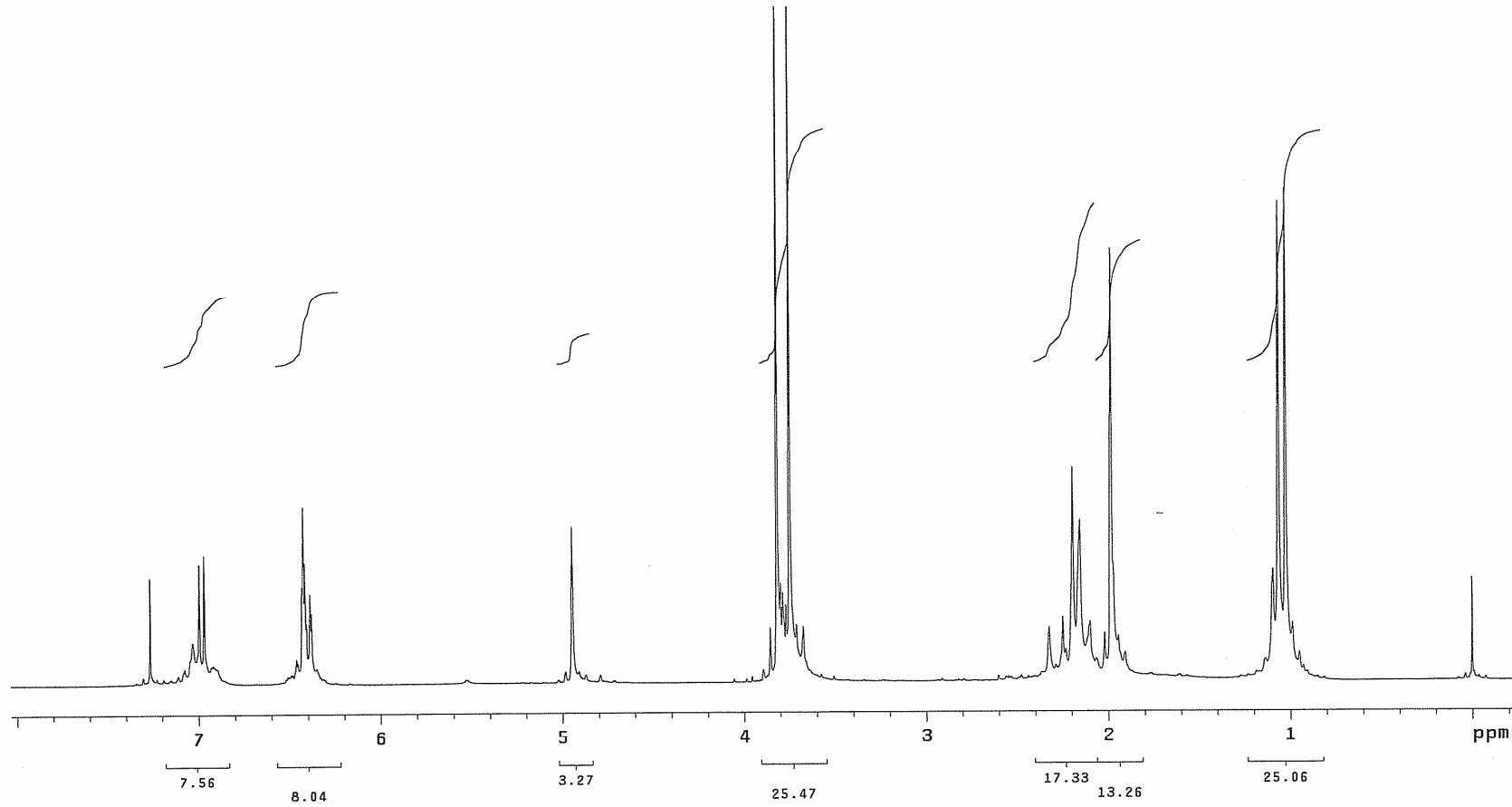
Şekil A-2. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-1) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 75 MHz)



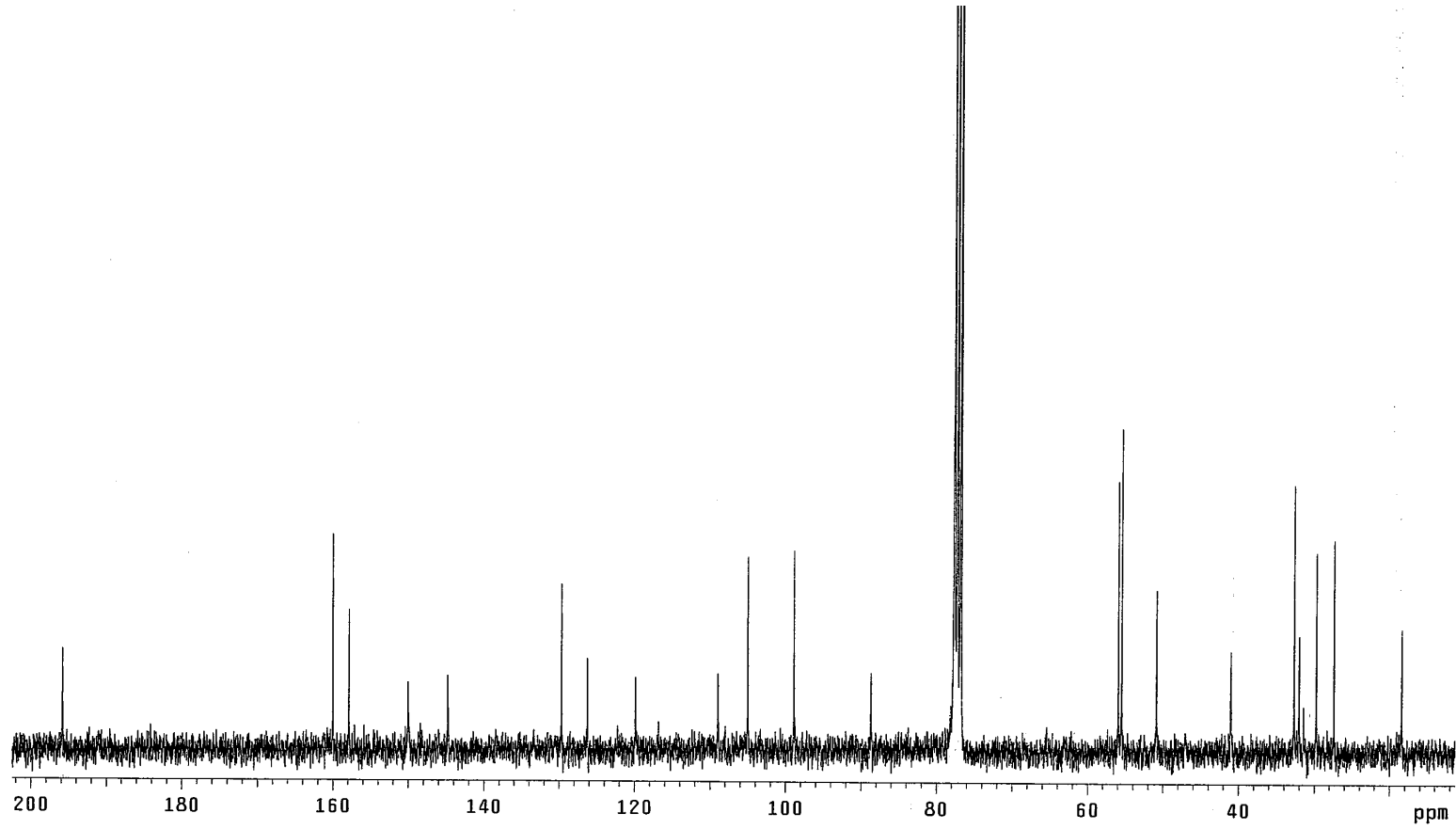
Şekil A-3. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-klorofenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitril (B-2) ^1H NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ 300 MHz)



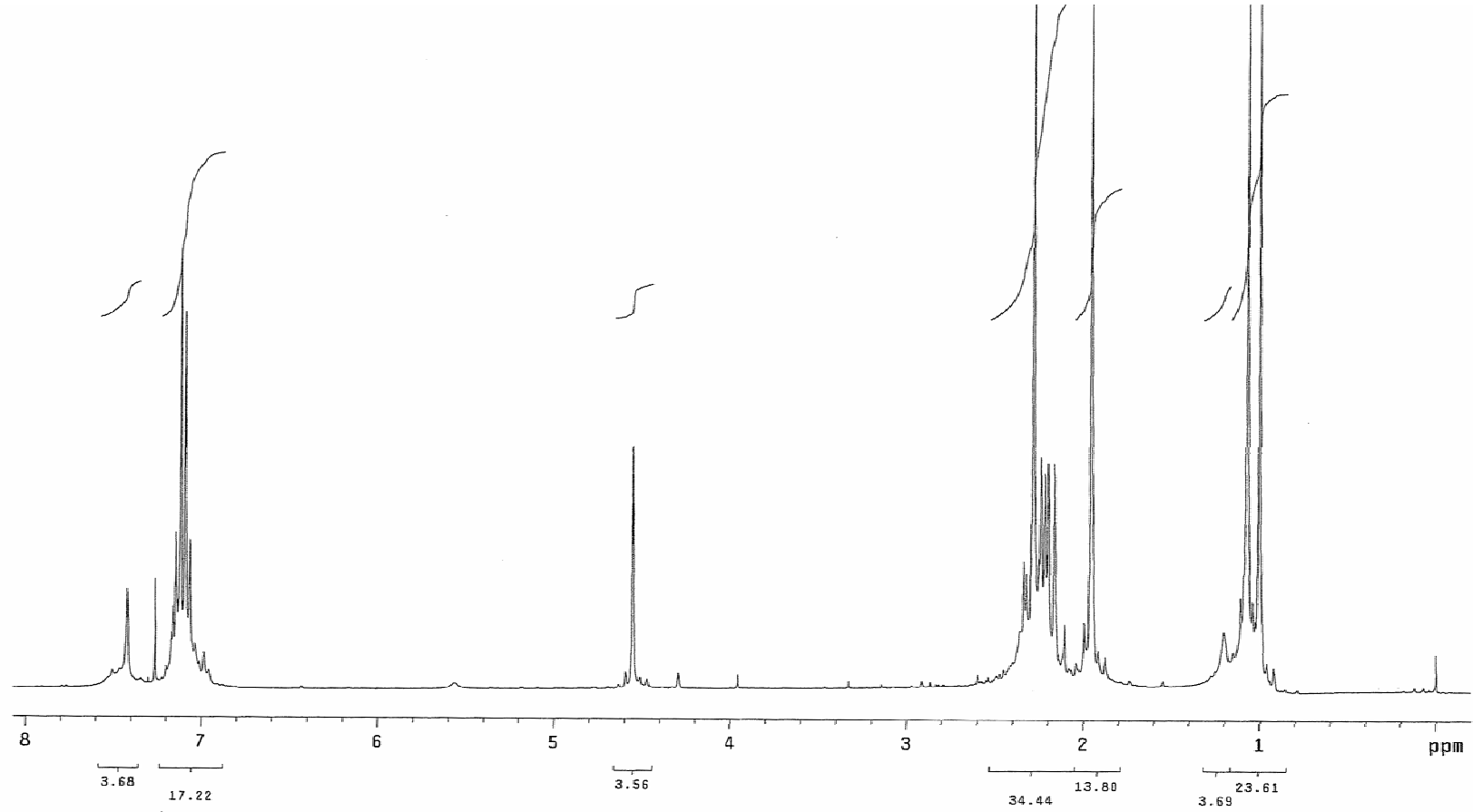
Şekil A-4. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-klorofenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitril (B-2) ^{13}C NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ 75 MHz)



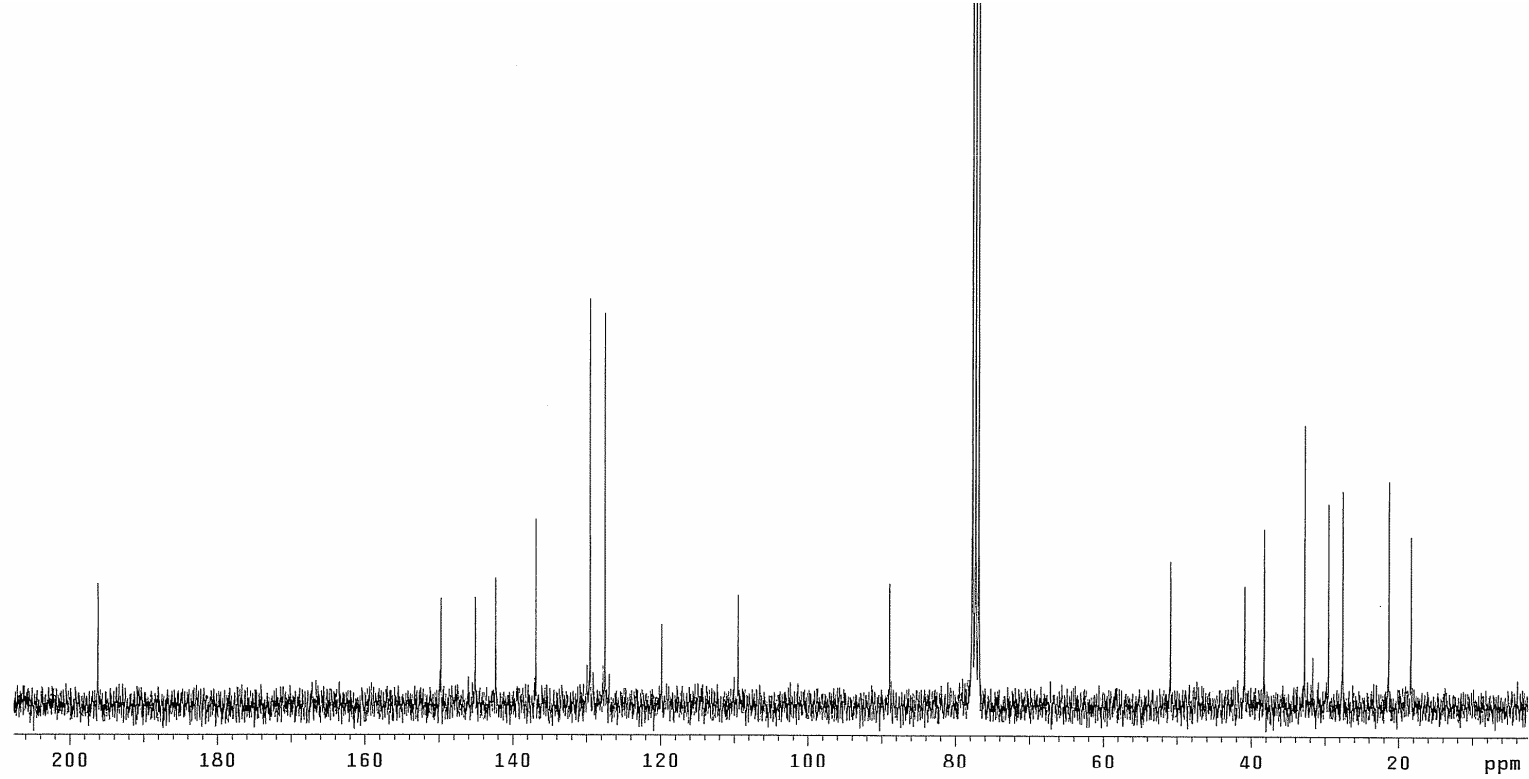
Şekil A-5. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-3) ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz)



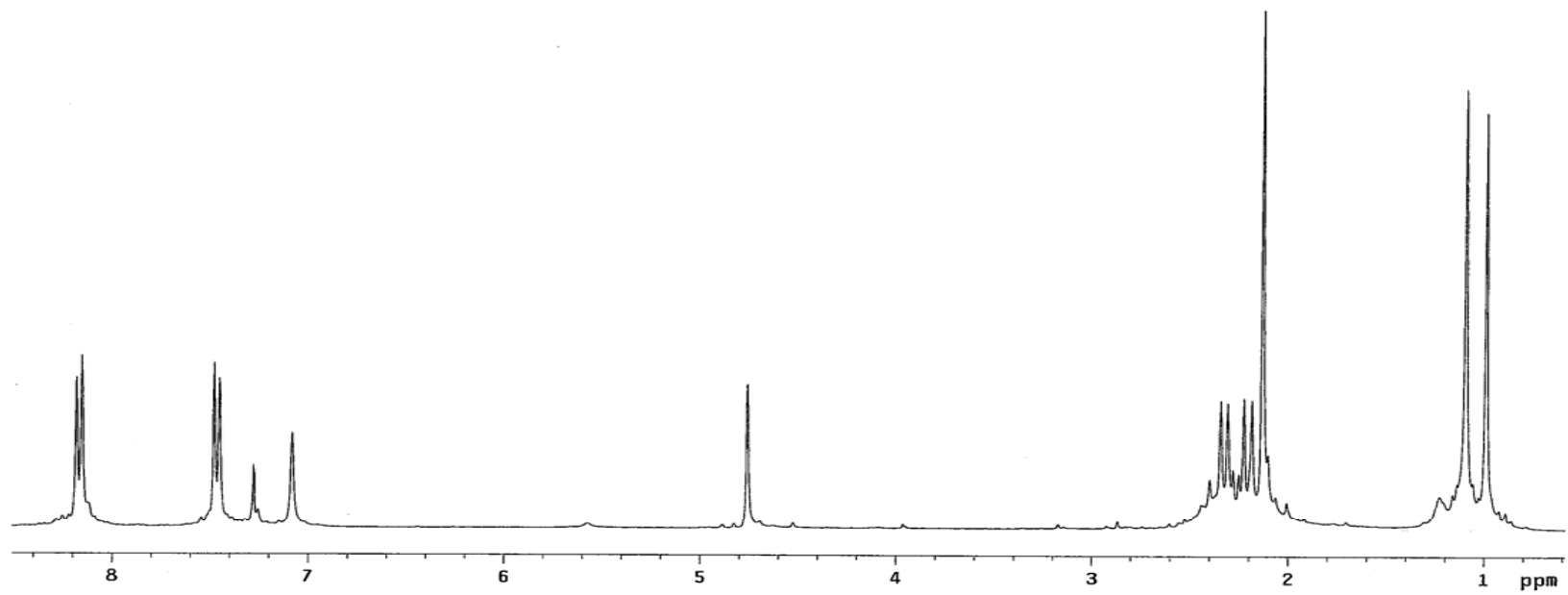
Şekil A-6. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-3) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 , 75 MHz)



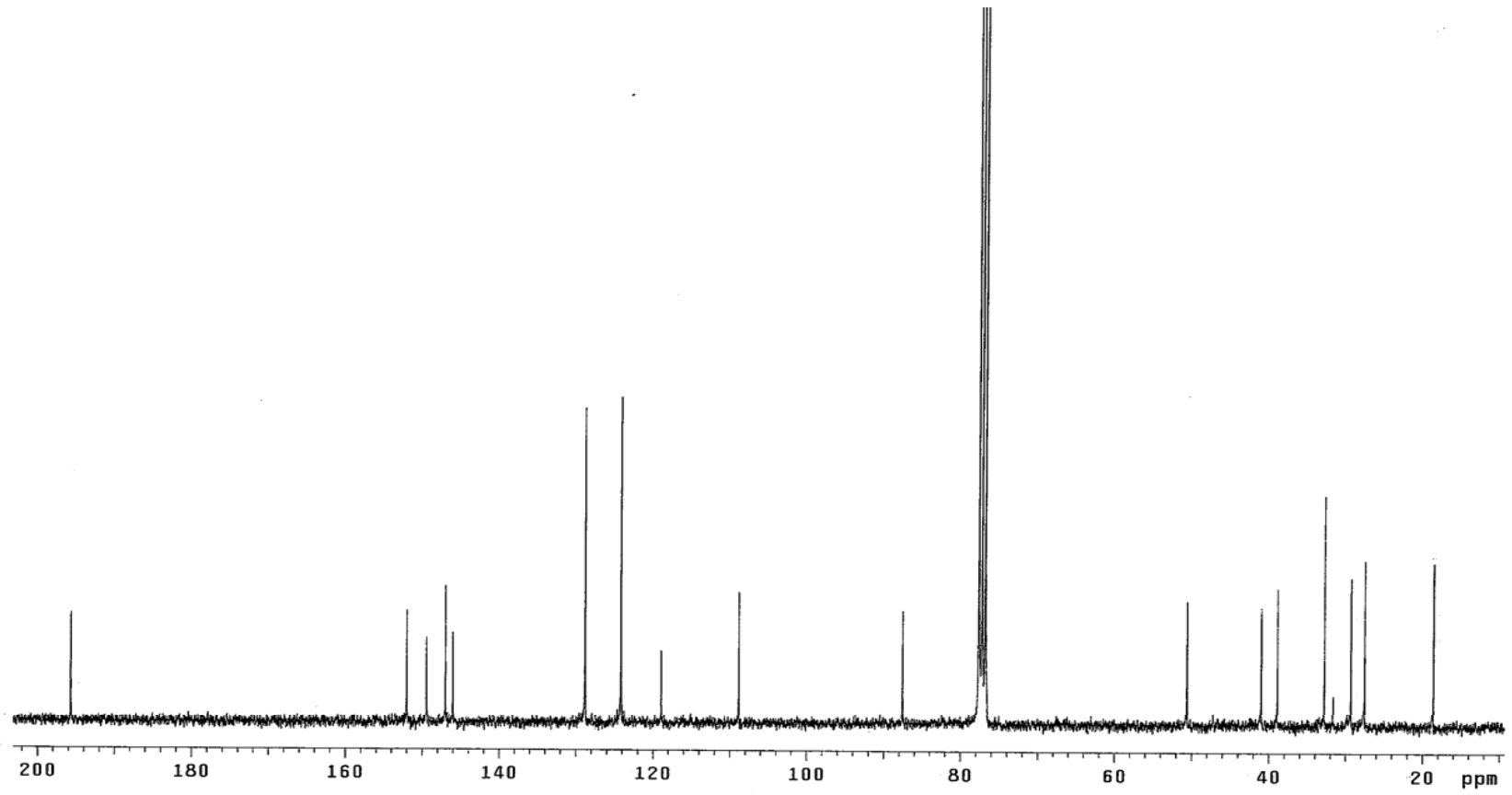
Şekil A-7. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-metilfenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-4) ¹H NMR spektrumu (CDCl₃ 300 MHz)



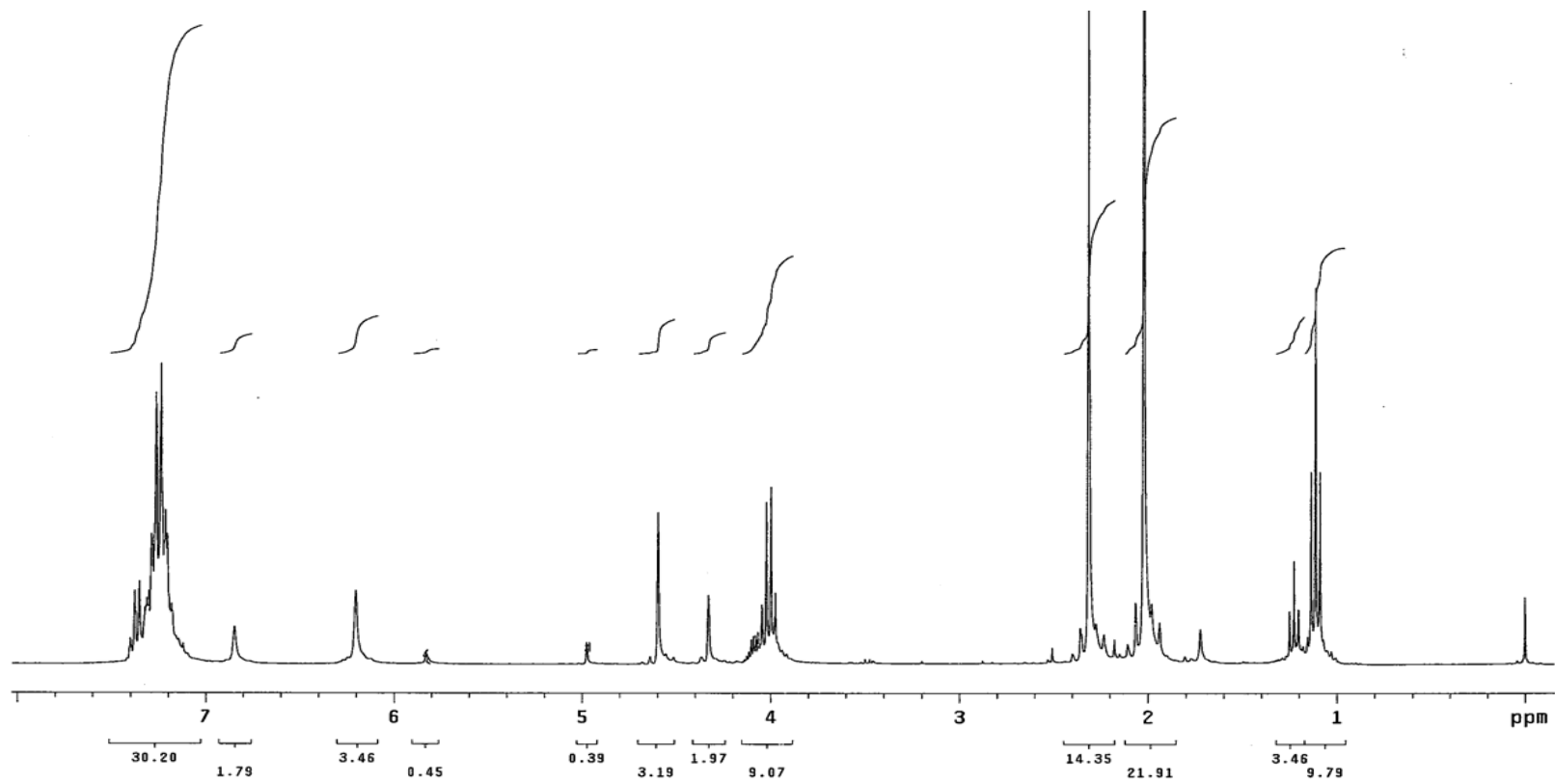
Şekil A-8. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-metilfenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-4) ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃, 75 MHz)



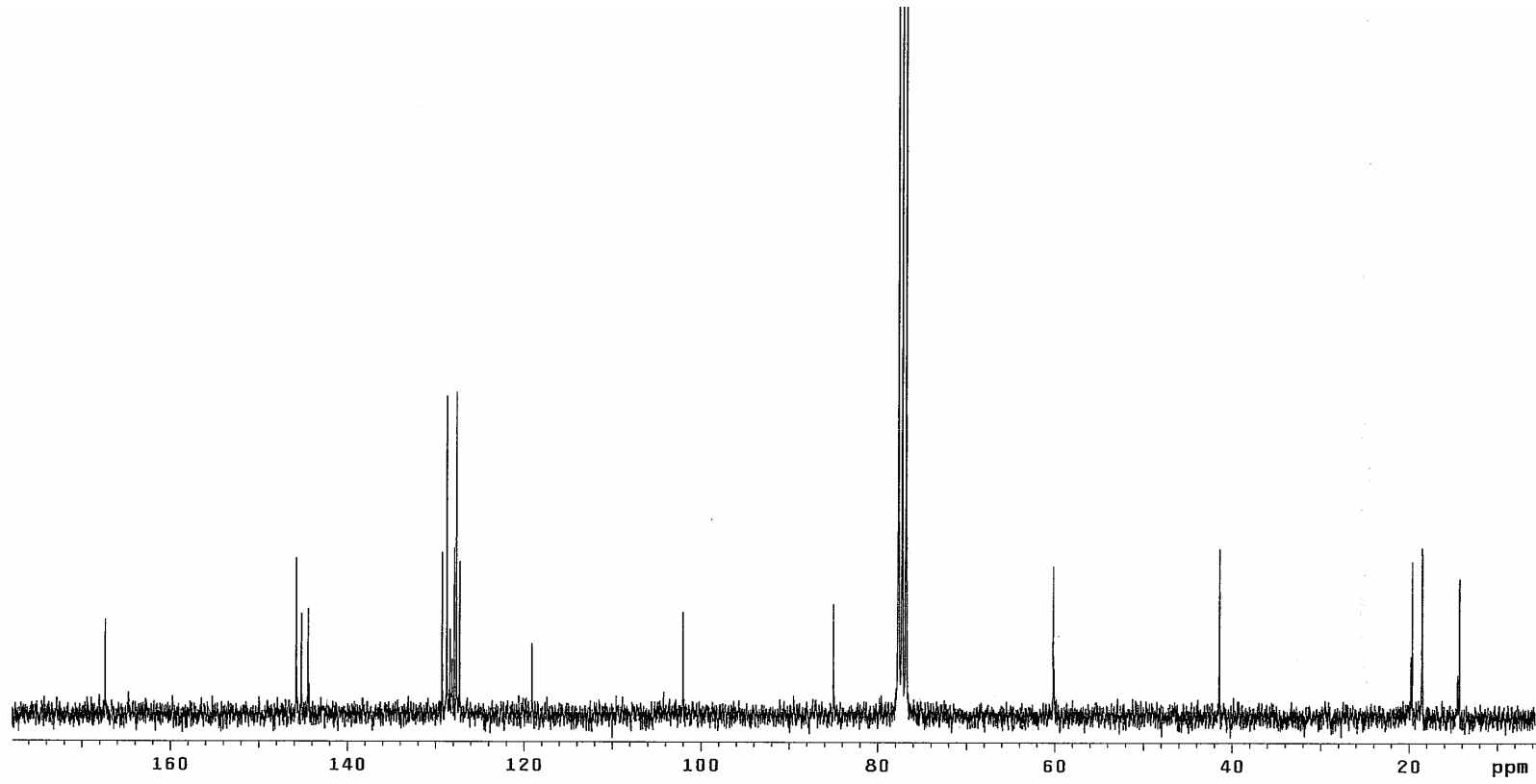
Şekil A-9. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-5) ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz)



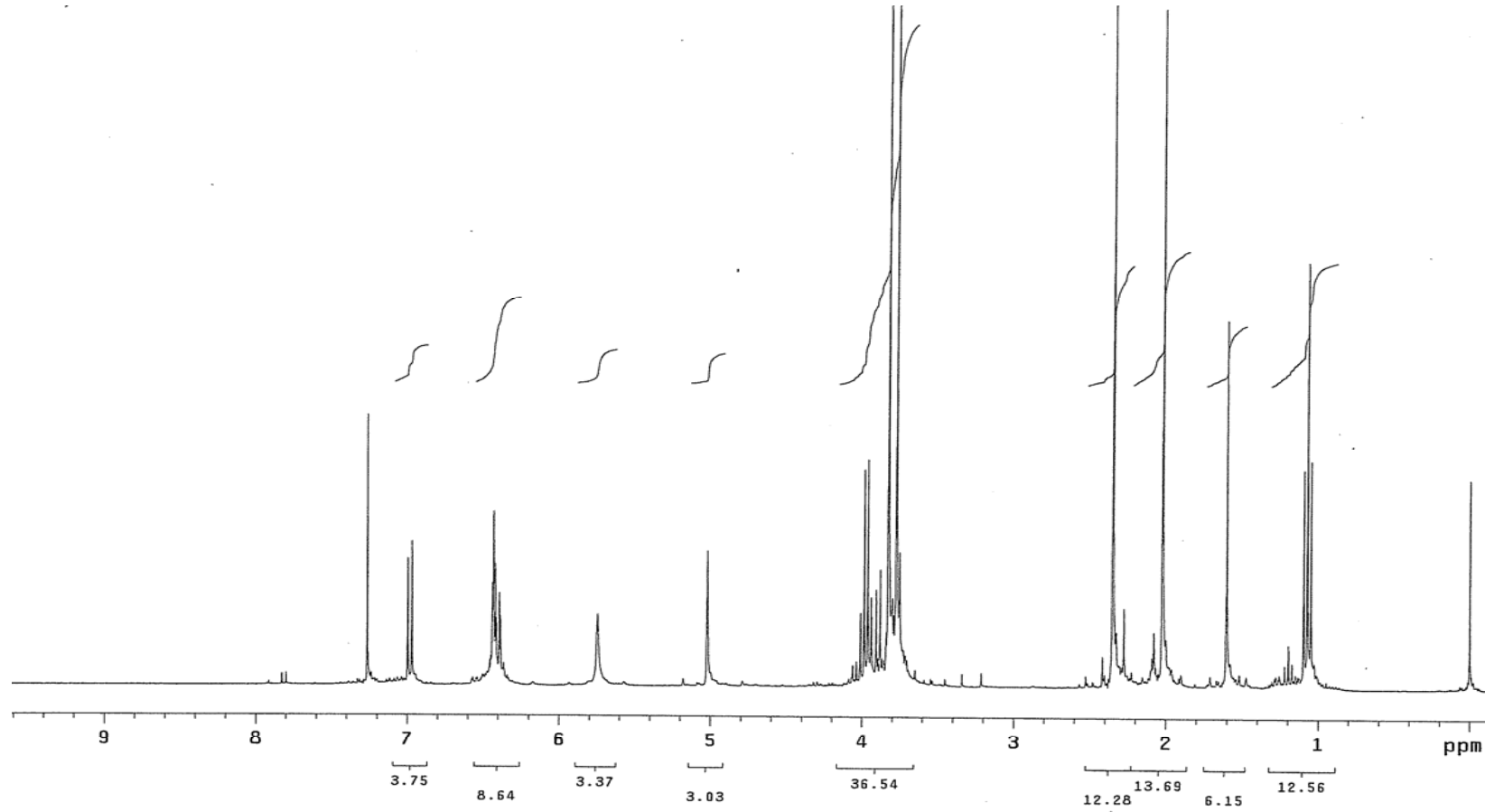
Şekil A-10. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-5) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 75 MHz)



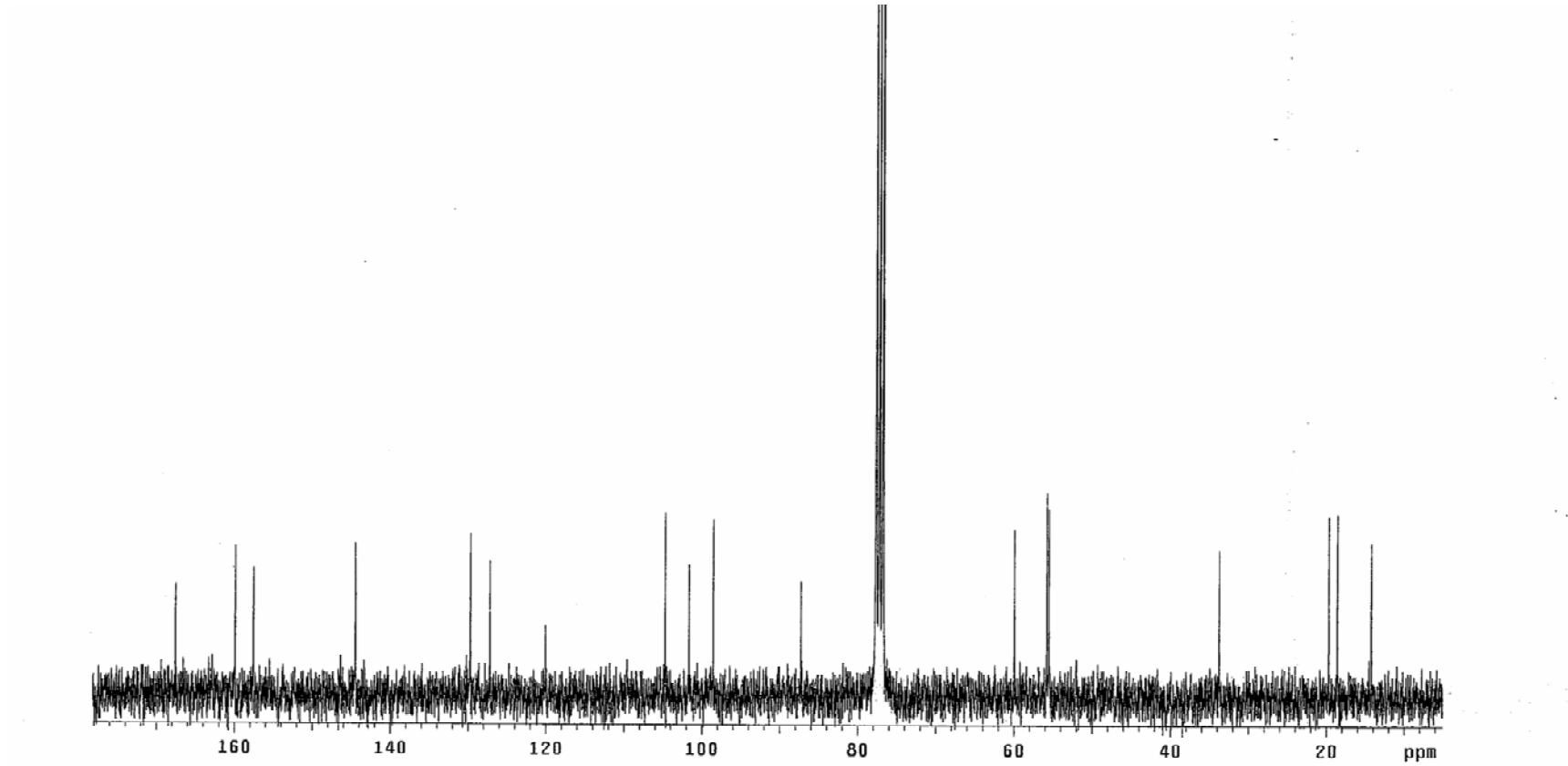
Şekil A-11. Etil -5-siyano- 2,6-dimetil-4-fenil 1,4-dihidropiridin-3-karboksilatın (B-6) ¹H NMR spektrumu (CDCl₃ 300 MHz)



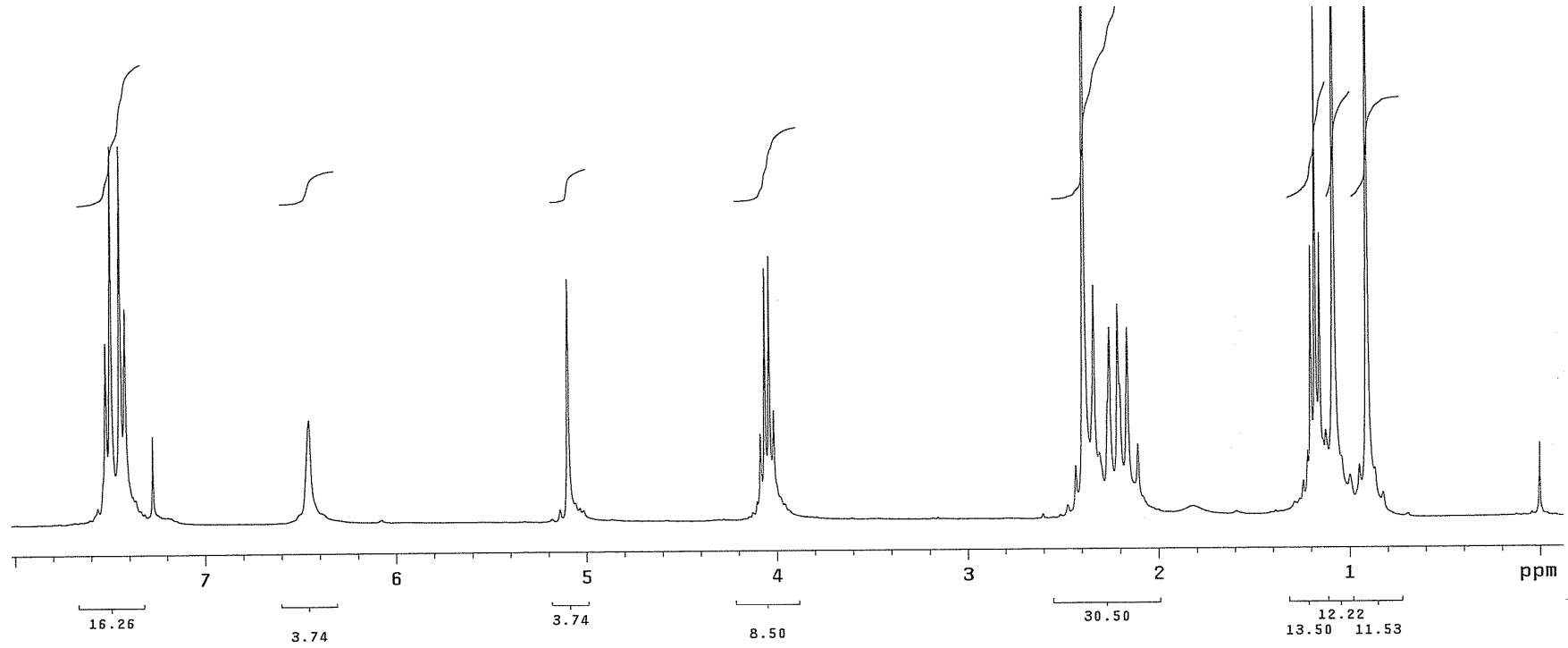
Şekil A-12. Etil -5-siyano- 2,6-dimetil- 4-fenil 1,4-dihidropiridin-3-karboksilatın (B-6) ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃ 75 MHz)



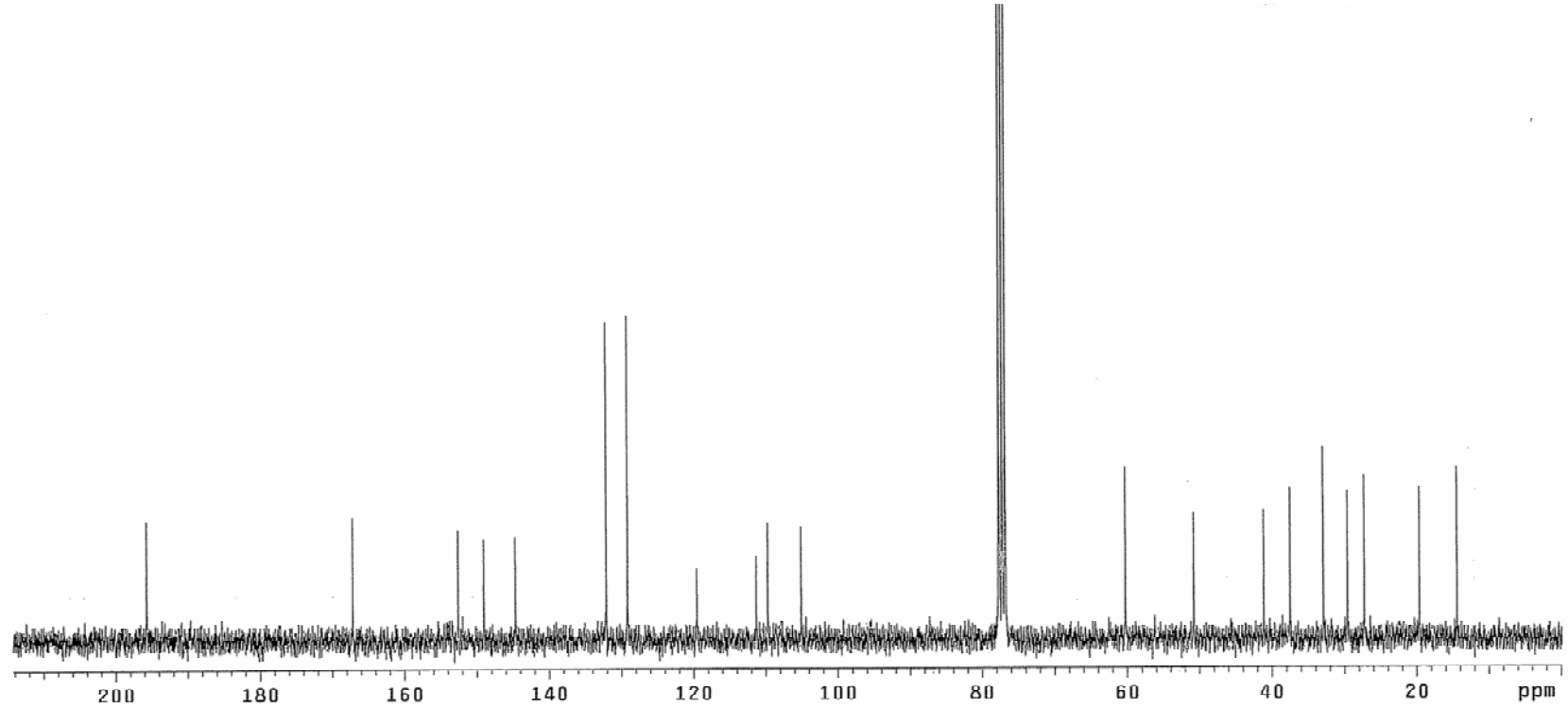
Şekil A-13. Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-(2,4-dimetoksifenil) 1,4-dihidropiridin-3-karboksilatın (B-7) ¹H NMR spektrumu (CDCl₃ 300 MHz)



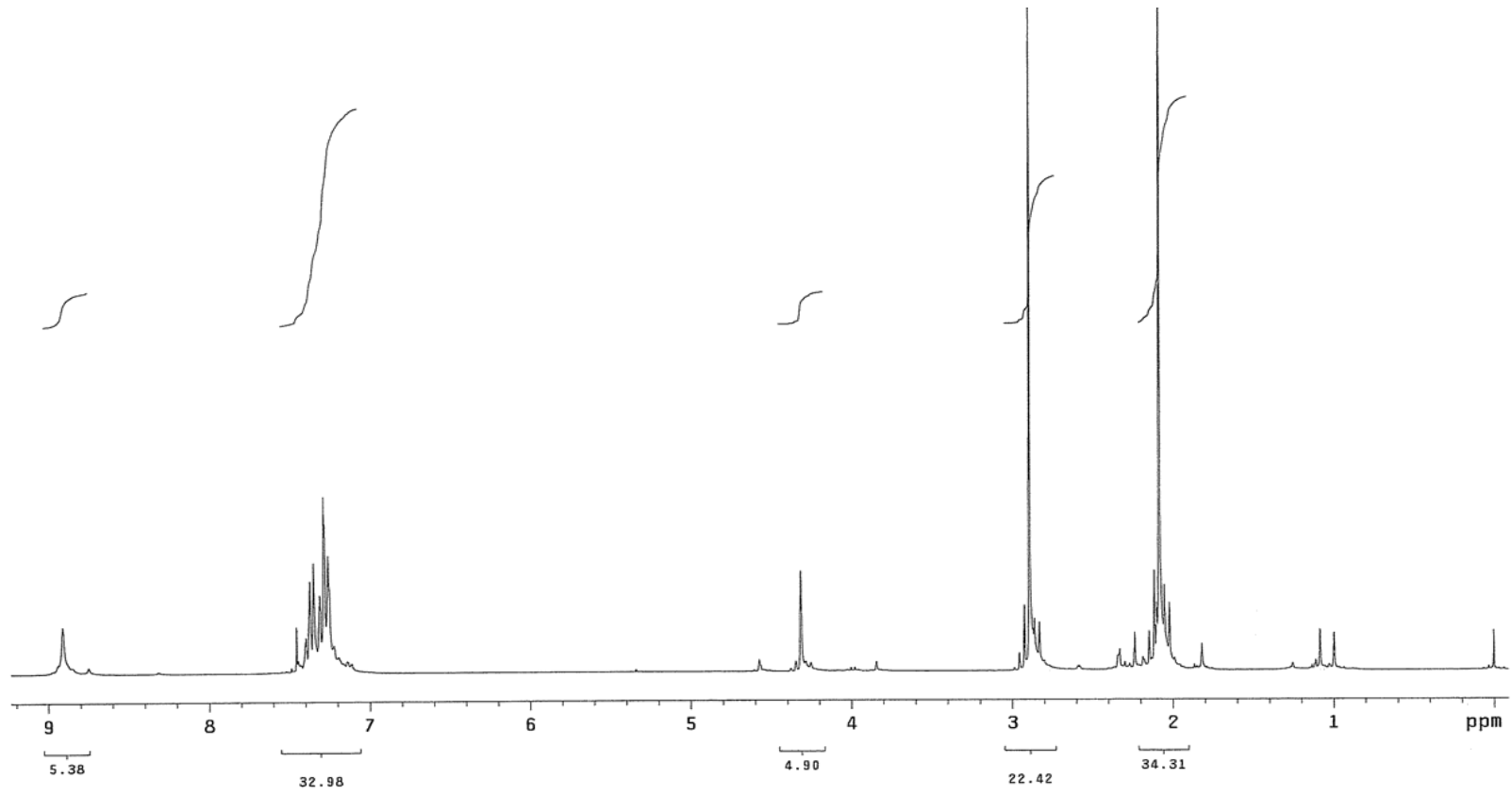
Şelik A-14. Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-(2,4-dimetoksifenil) 1,4-dihidropiridin-3-karboksilatın (B-7) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 75 MHz)



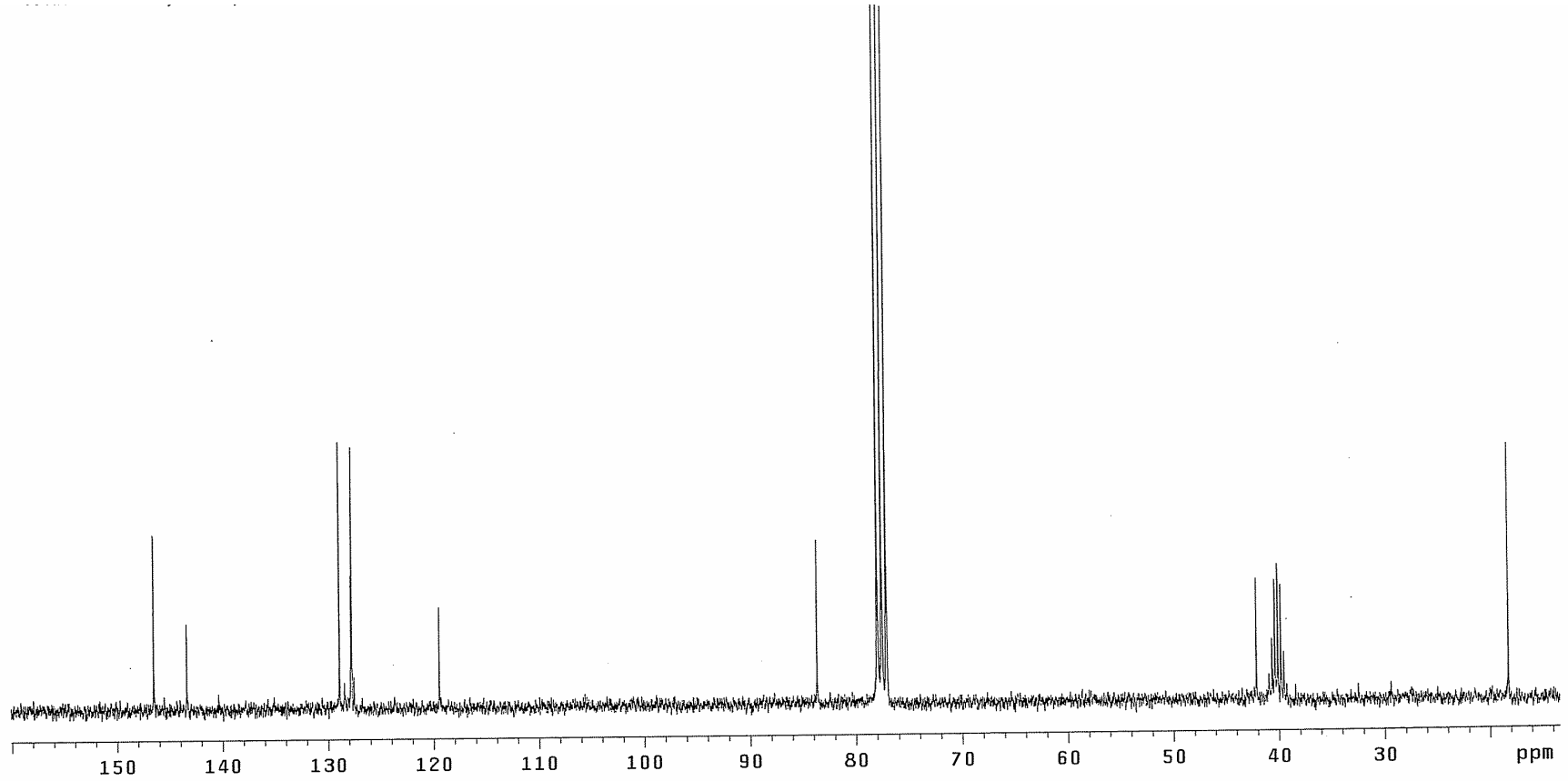
Şekil A-15. Etil-4-(4-siyanofenil)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilatın (B-8) ¹H NMR spektrumu (CDCl₃ 300 MHz)



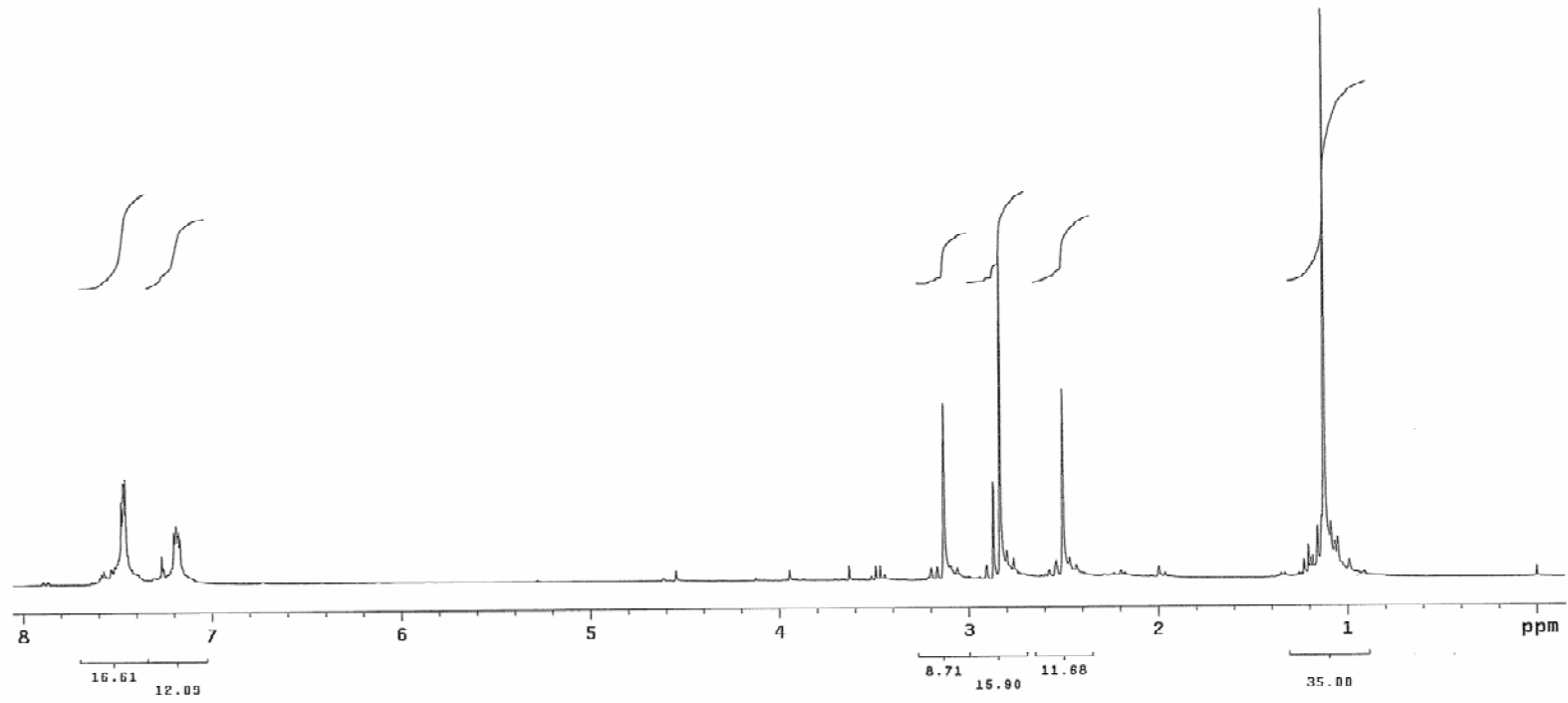
Şekil A-16. Et-4-(4-siyanofenil)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-hekzahidrokinolin-3-karboksilatın (B-8) ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃ 75 MHz)



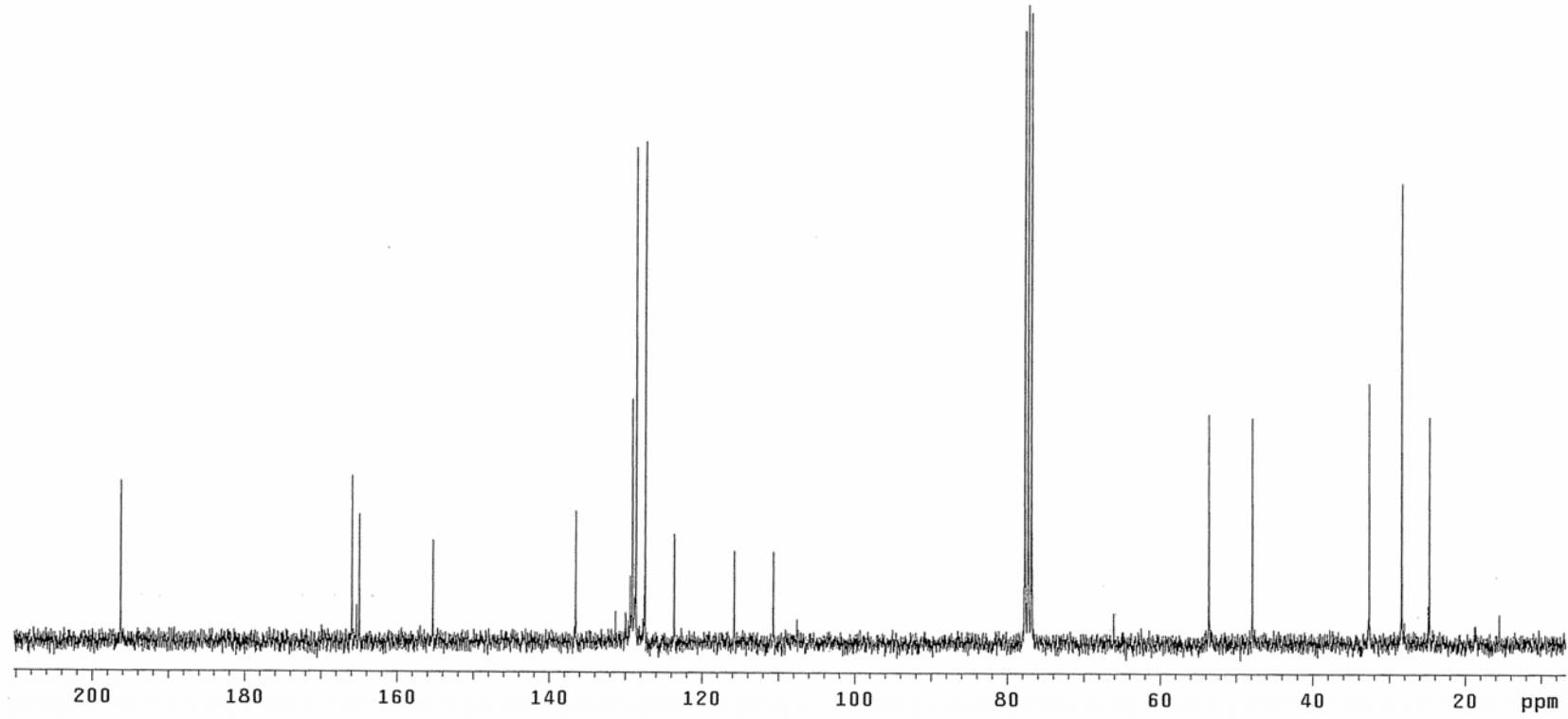
Şekil A-17. 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonitrilin (B-9) ^1H NMR spektrumu ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ 300 MHz)



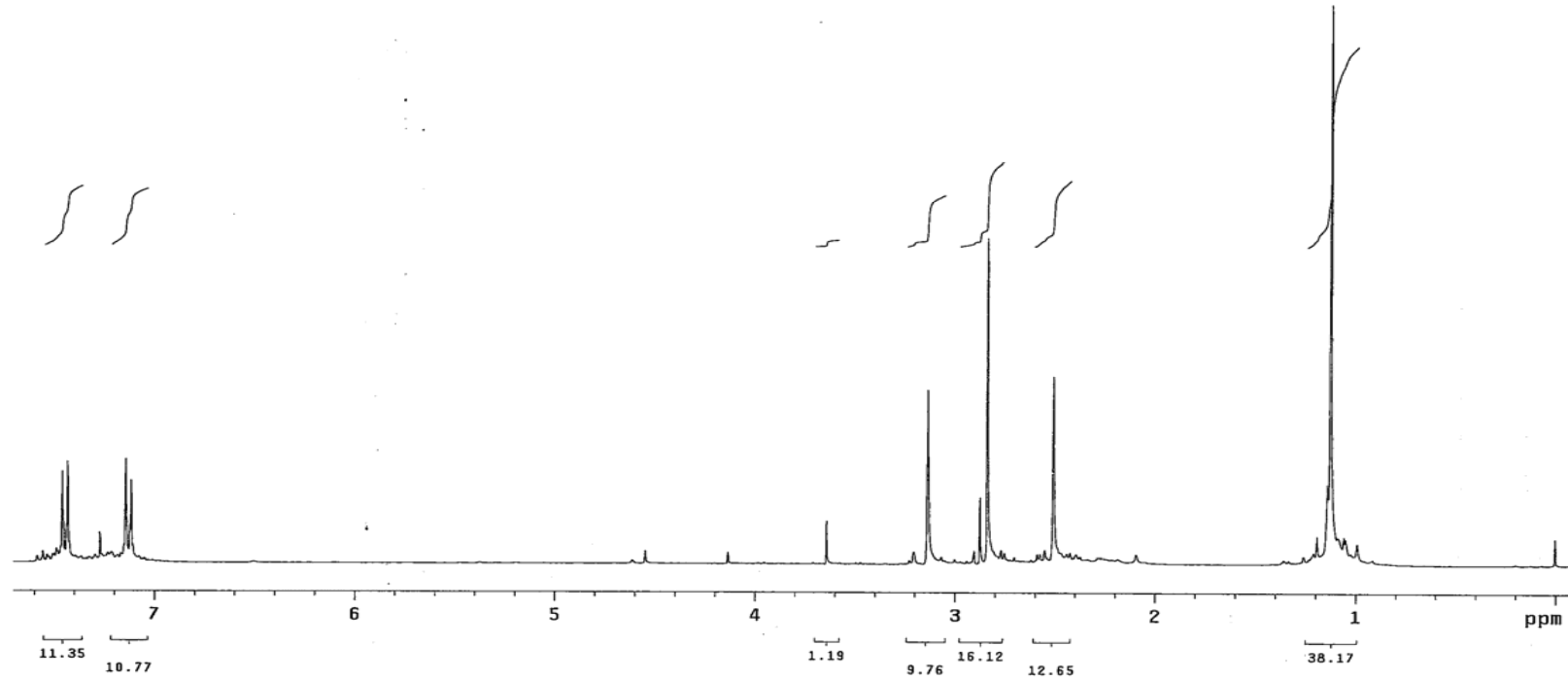
Şekil A-18. 2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarbonitrilin (B-9) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 + DMSO-d_6 75 MHz)



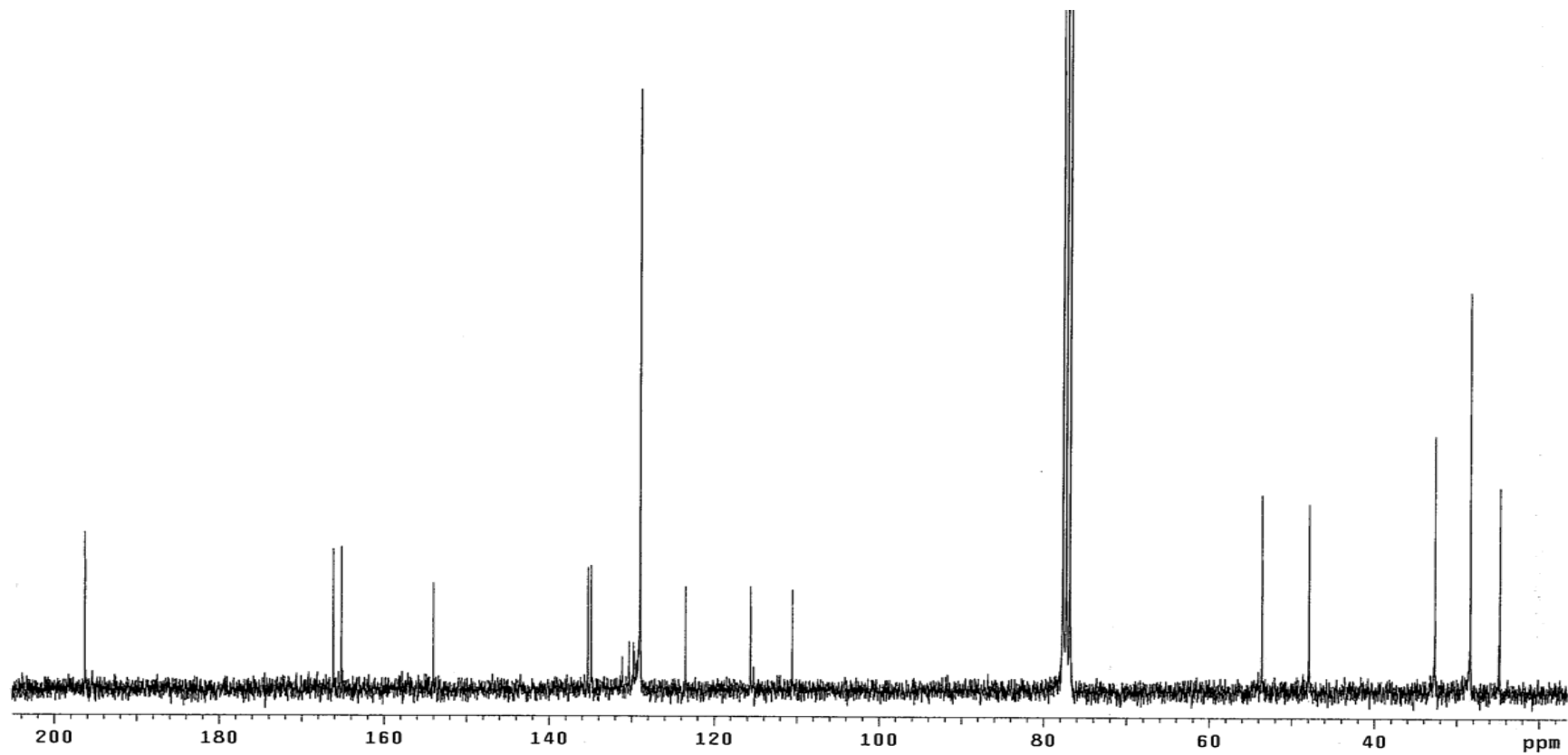
Şekil A-19. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-10) ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 300 MHz)



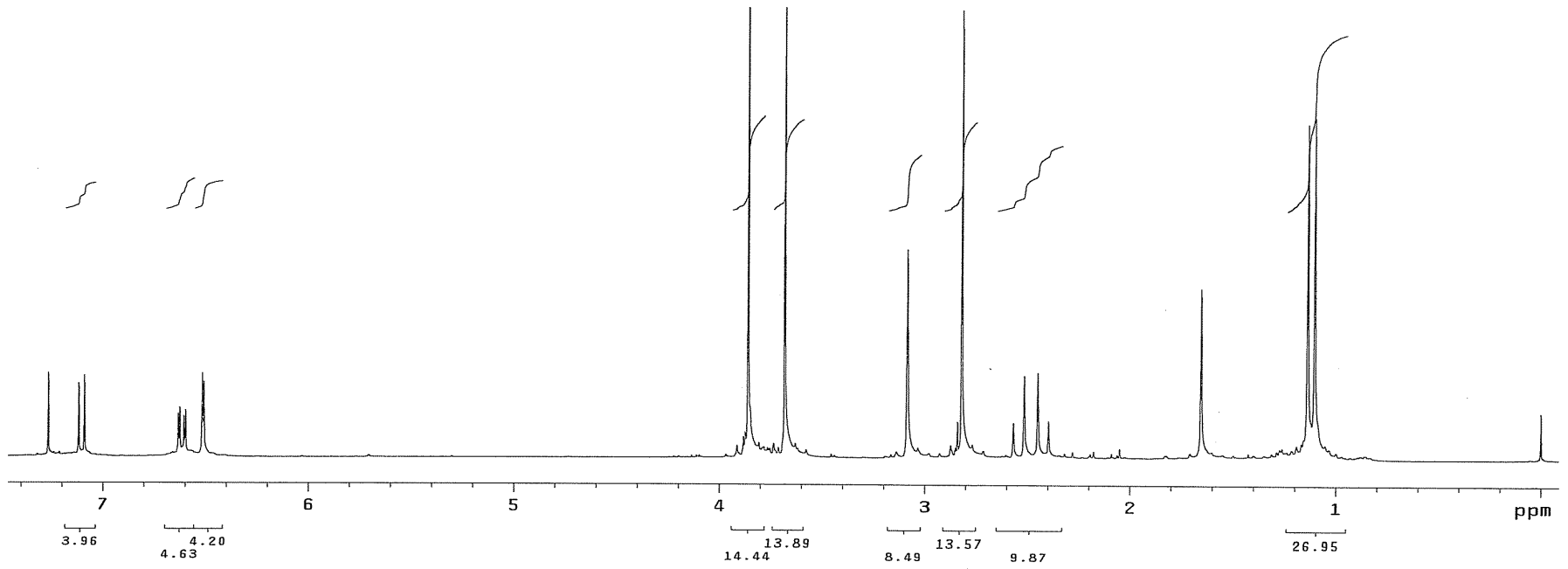
Şekil A-20. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-fenil-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-10) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 , 75 MHz)



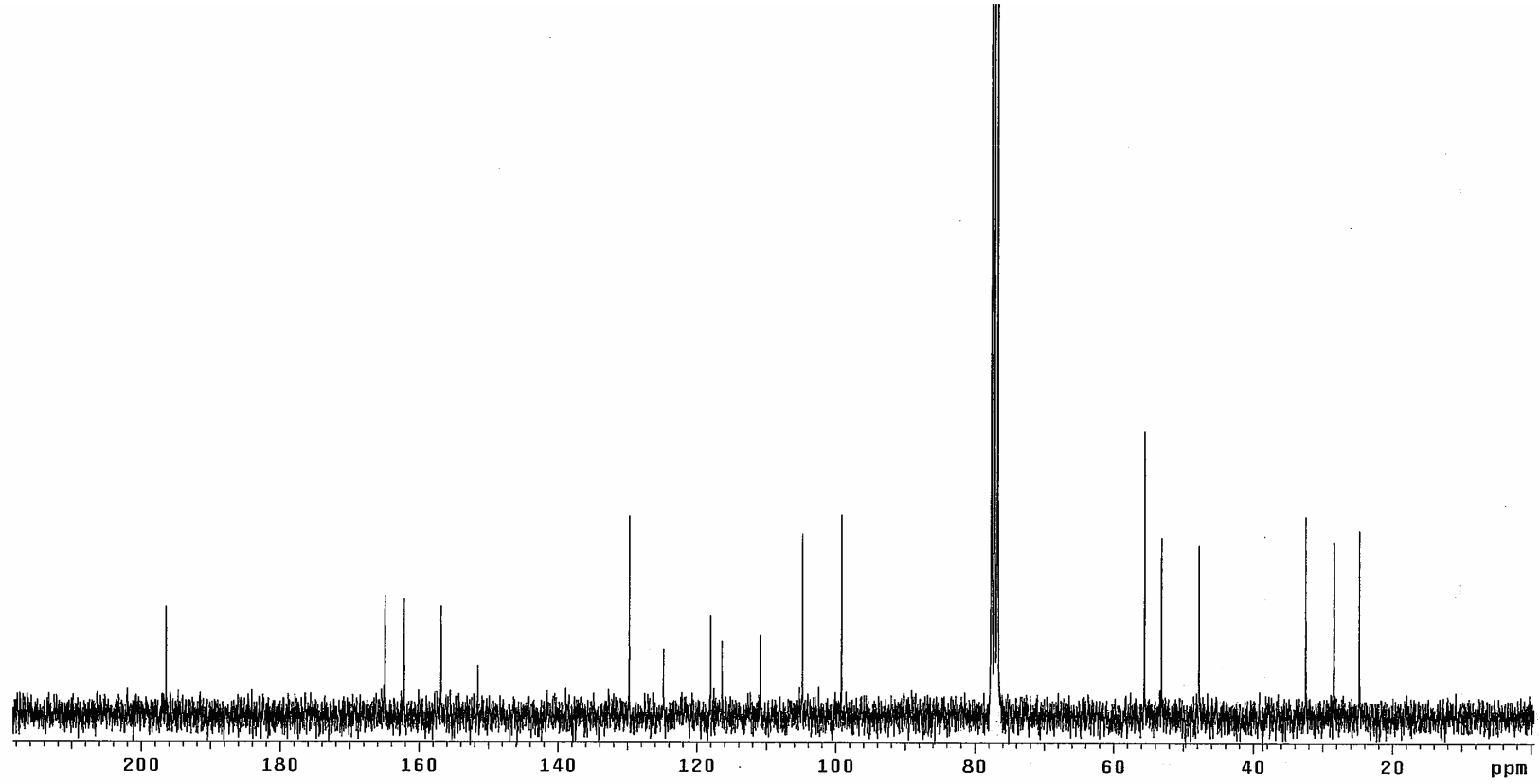
Şekil A-21. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4- klorofenil) -1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-11) ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz)



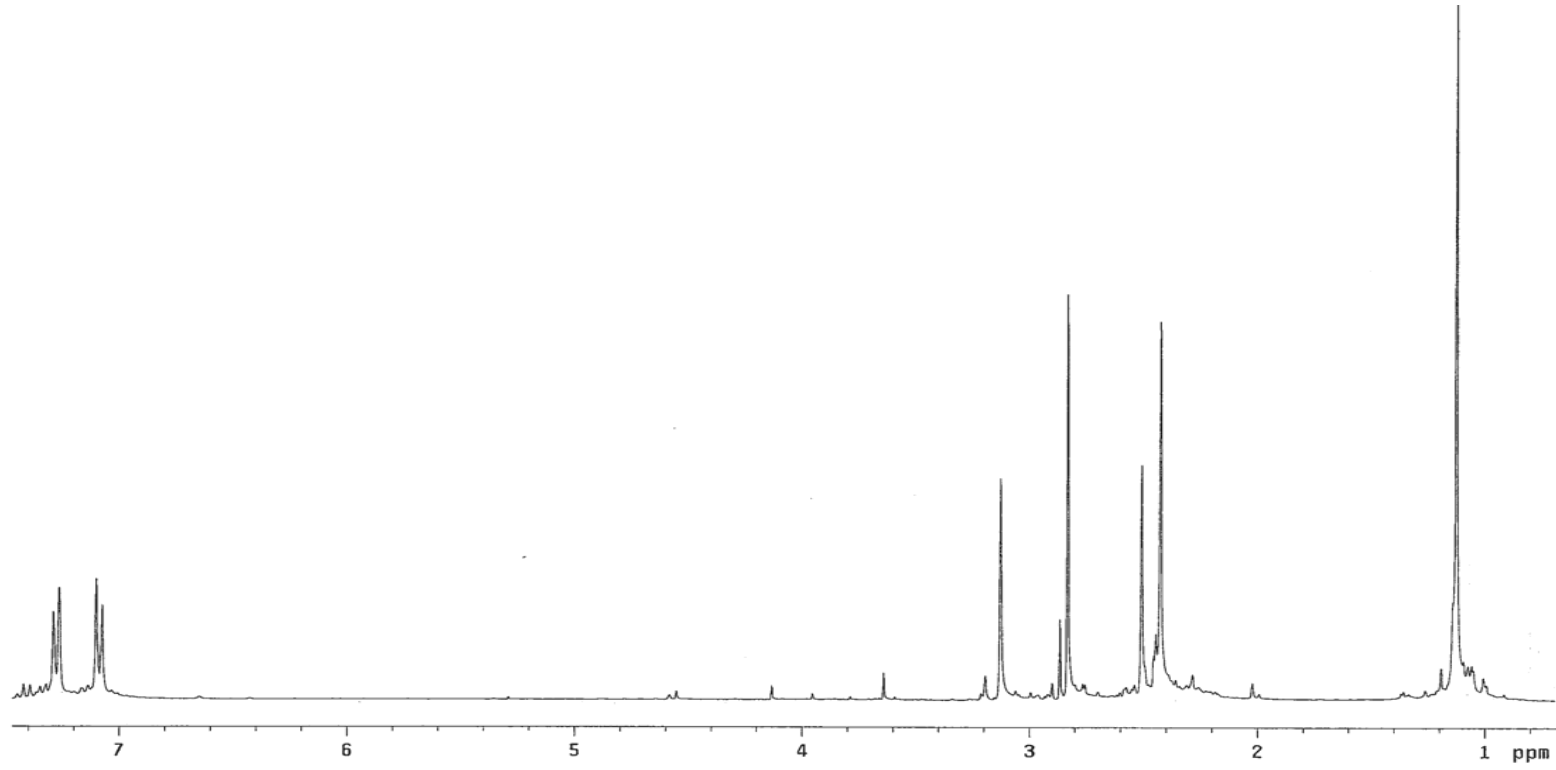
Şekil A-22. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4- klorofenil) -1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-11) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 , 75 MHz)



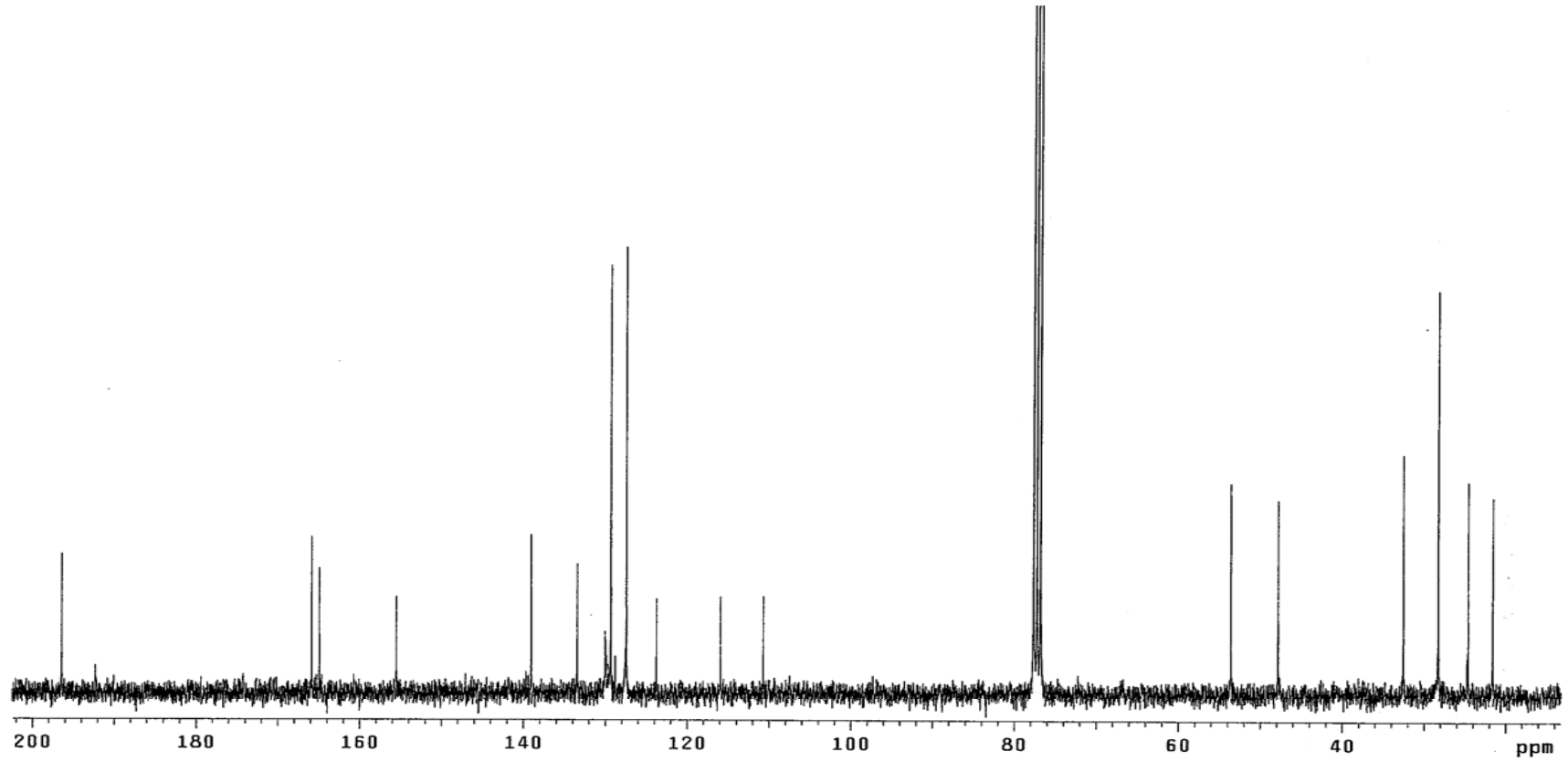
Şekil A-23. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-12) ¹H NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz)



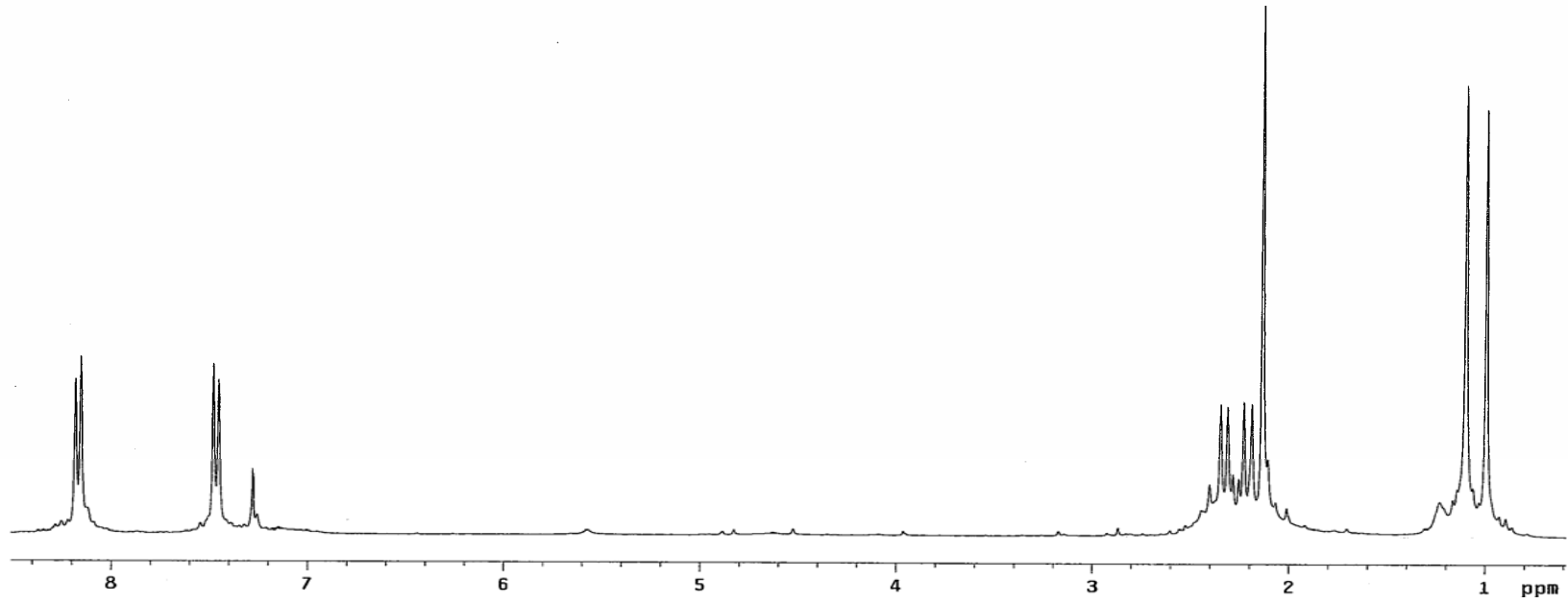
Şekil A-24. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(2,4-dimetoksifenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-12) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 75 MHz)



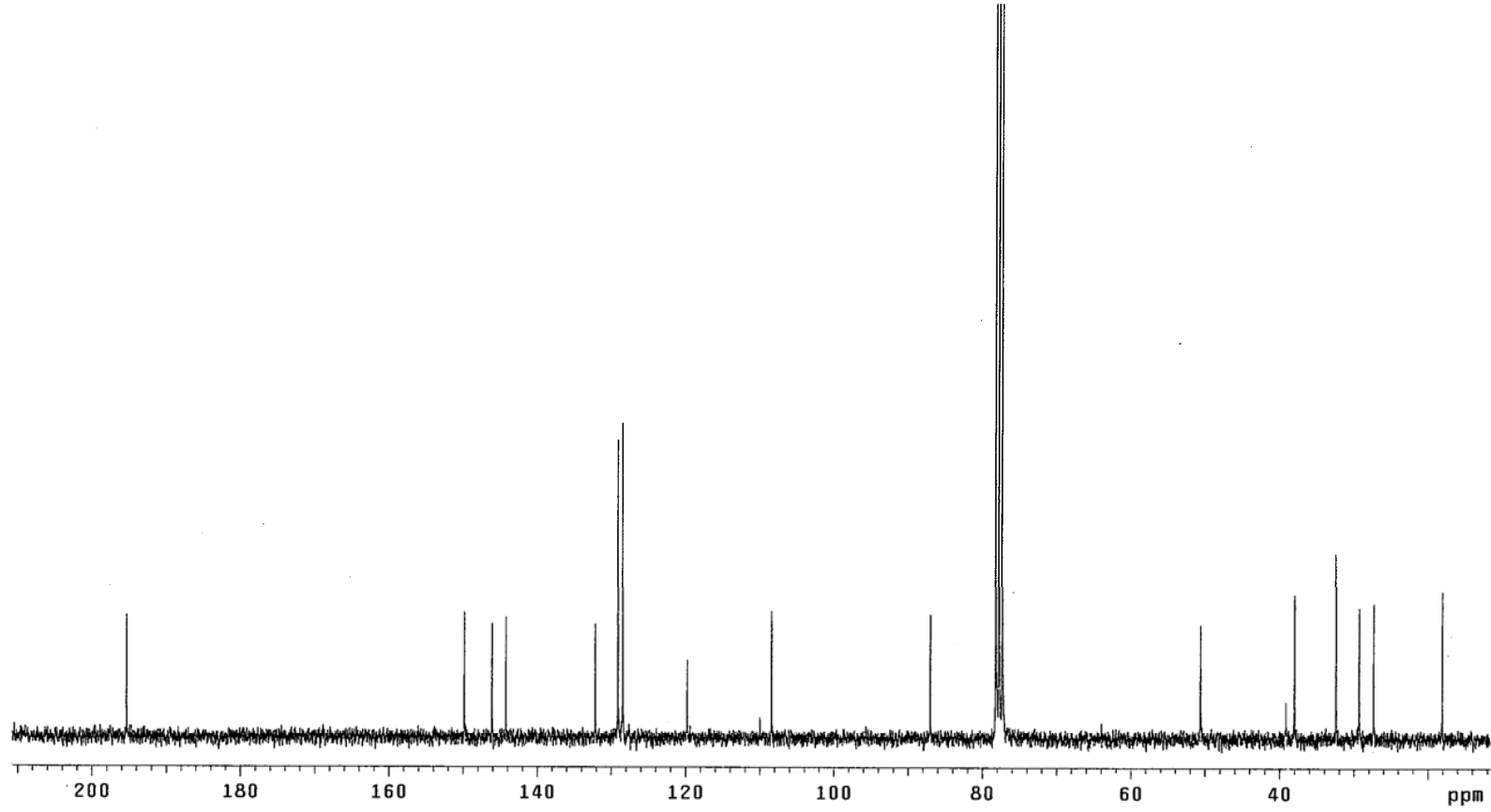
Şekil A-25. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-metil fenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-13) ¹H NMR spektrumu (CDCl₃ 300 MHz)



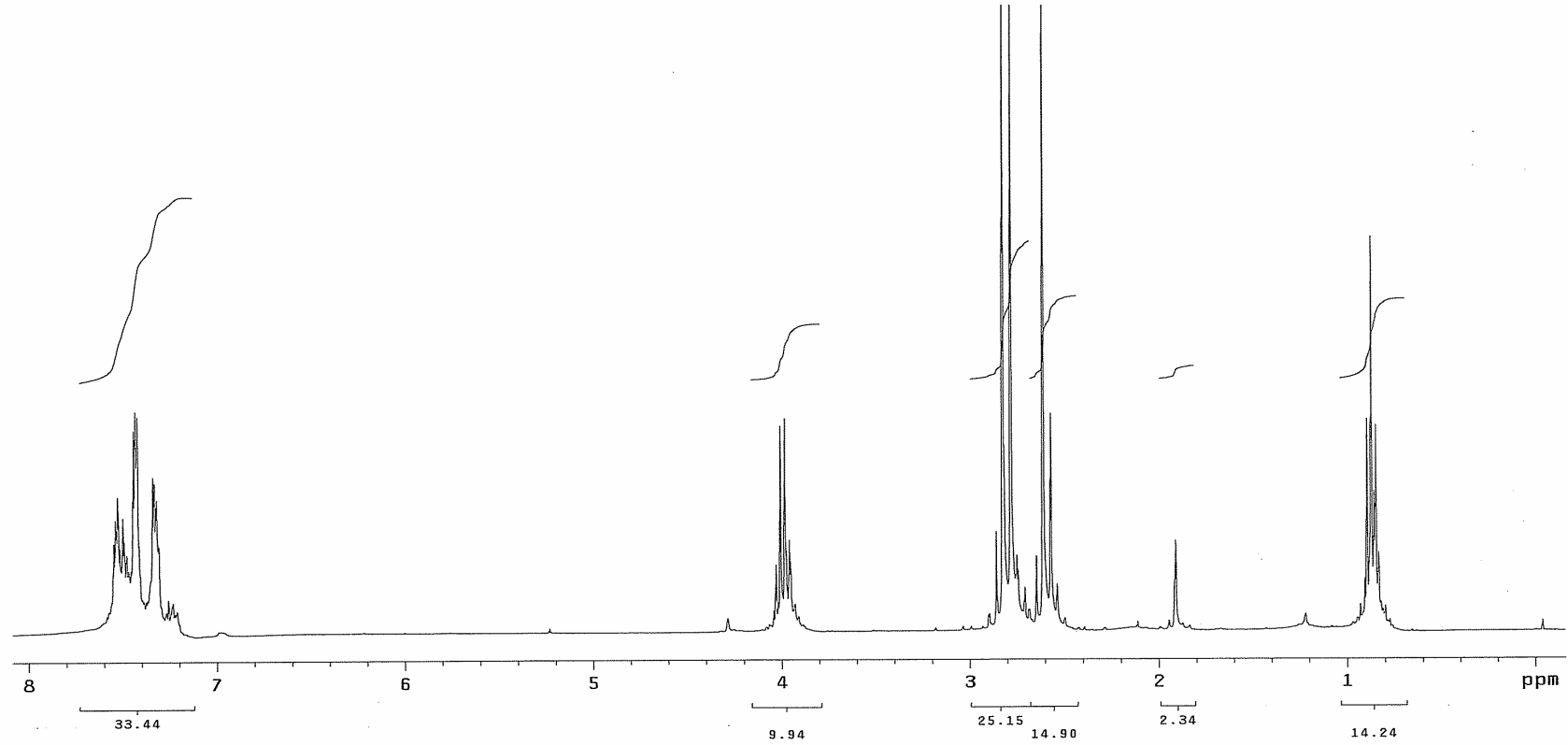
Şekil A-26. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-metil fenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-13) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 75 MHz)



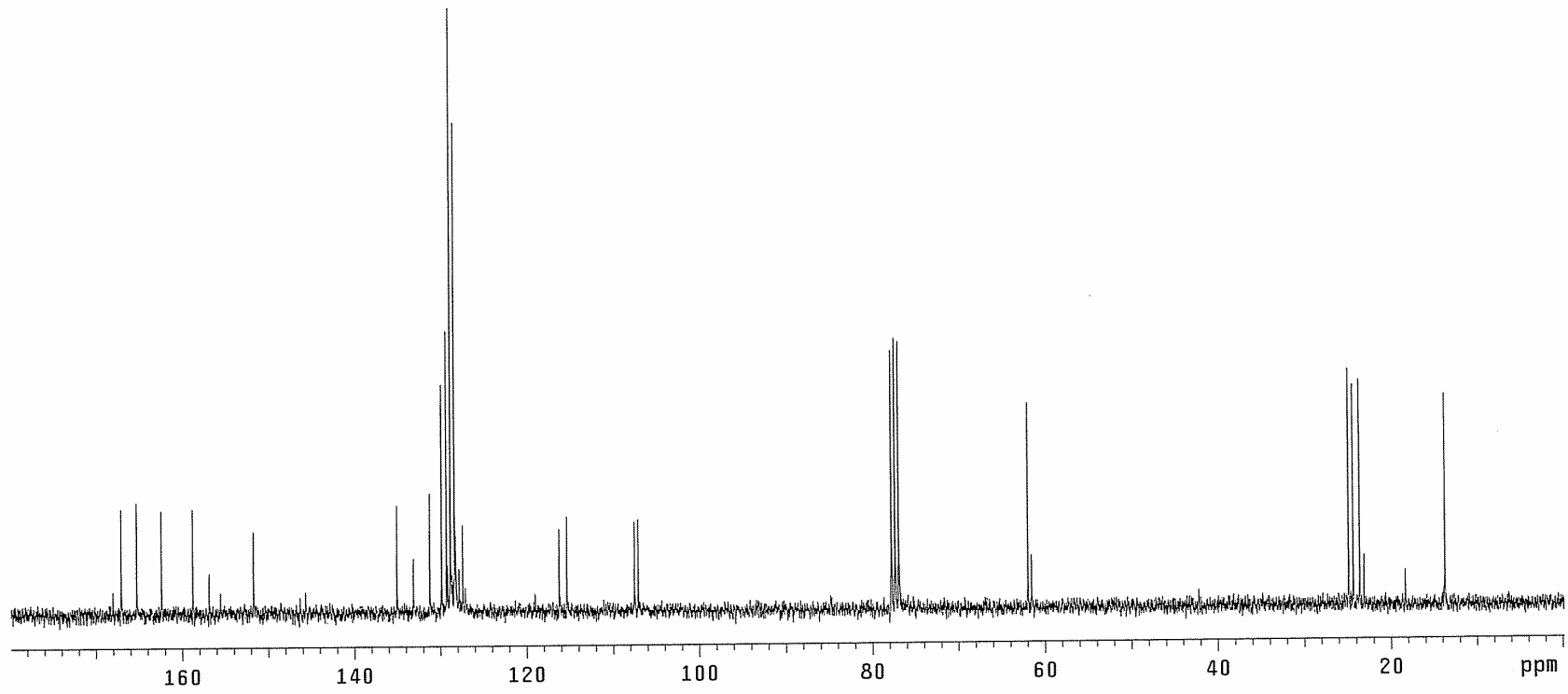
Şekil A-27. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitro fenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-14) ¹H NMR spektrumu (CDCl₃, 300 MHz)



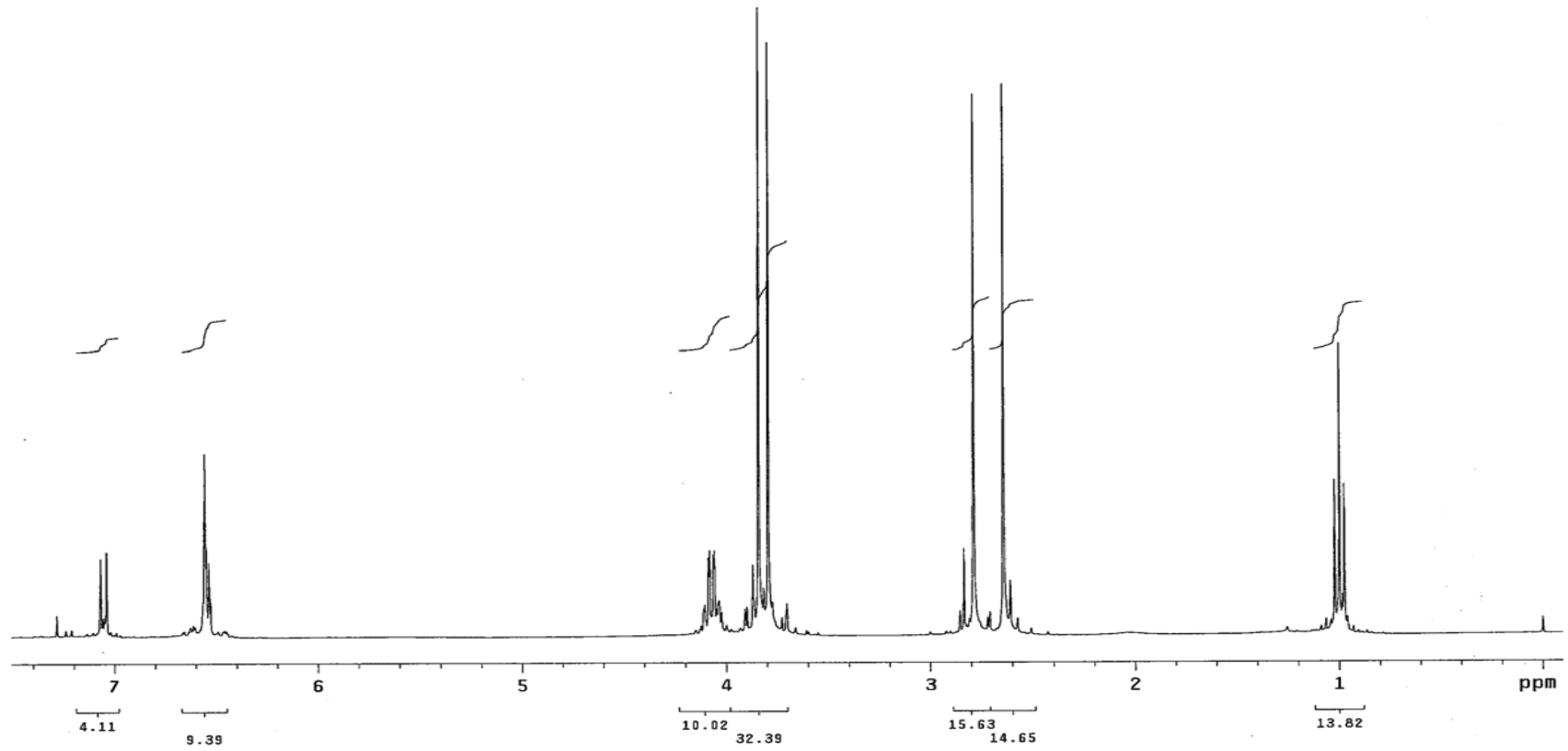
Şekil A-28. 2,7,7-trimetil-5-okso-4-(4-nitro fenil)-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karbonitrilin (B-14) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 75 MHz)



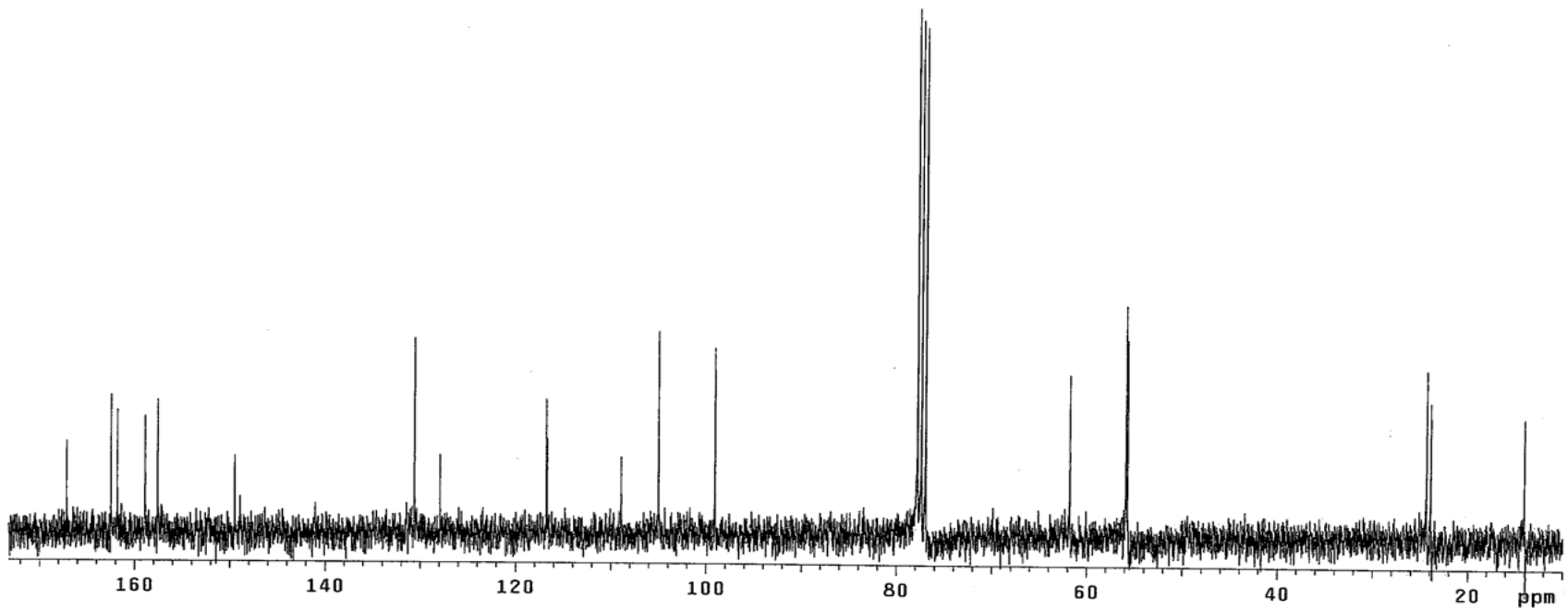
Şekil A-29. Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-fenil nikotinatın (B-15) ¹H NMR spektrumu (CDCl₃ 300 MHz)



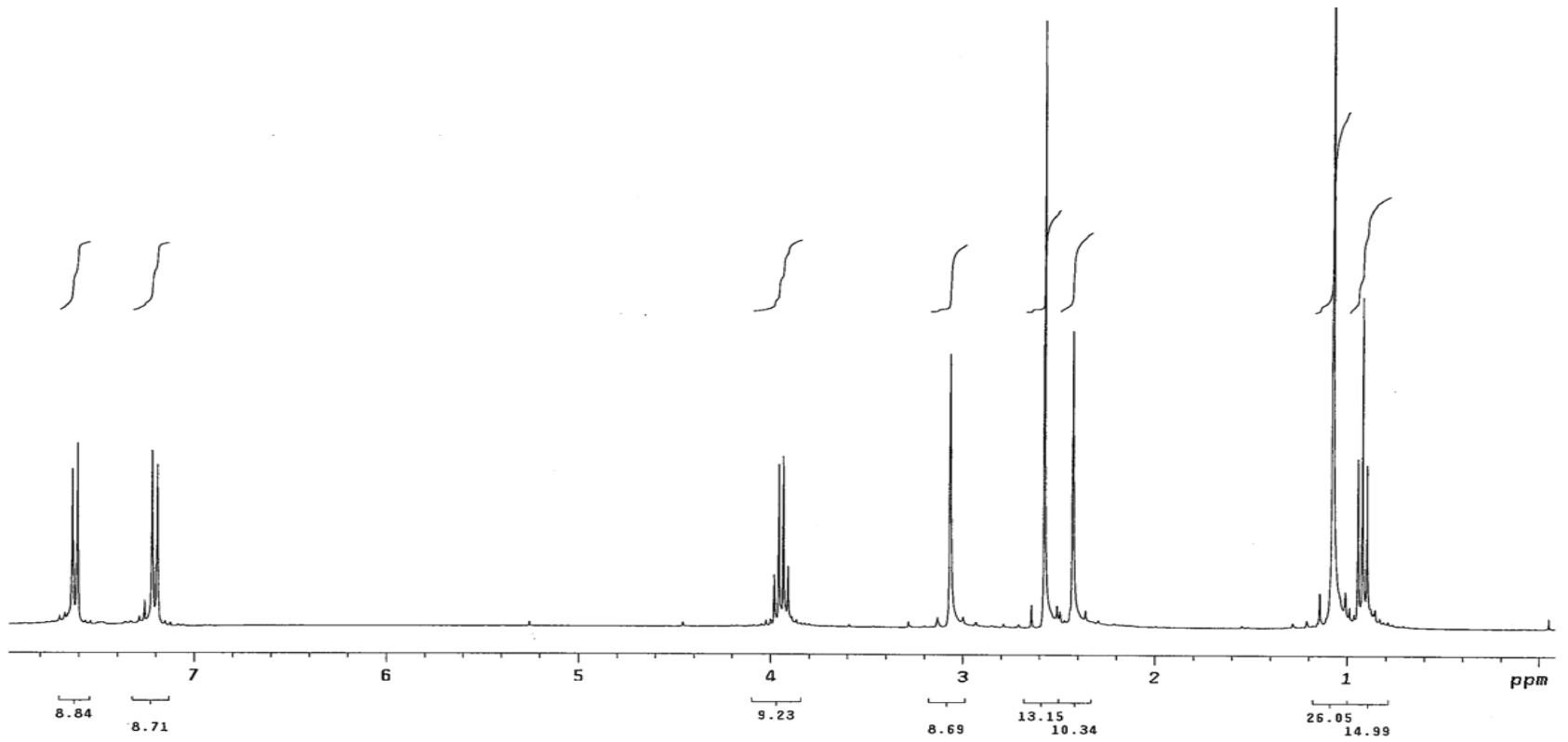
Şekil A-30. Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-fenil nikotinatın (B-15) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 75 MHz)



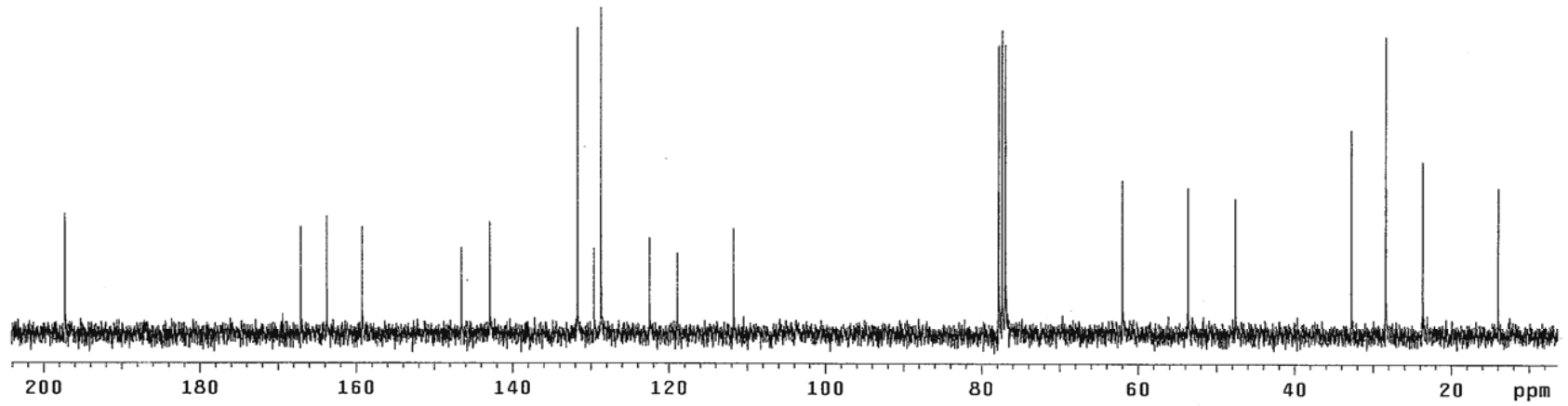
Şekil A-31. Etil-5-siyano-2,6-dimetil-4-(2,4-dimetoksifenil) nikotinatın (B-16) ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 300 MHz)



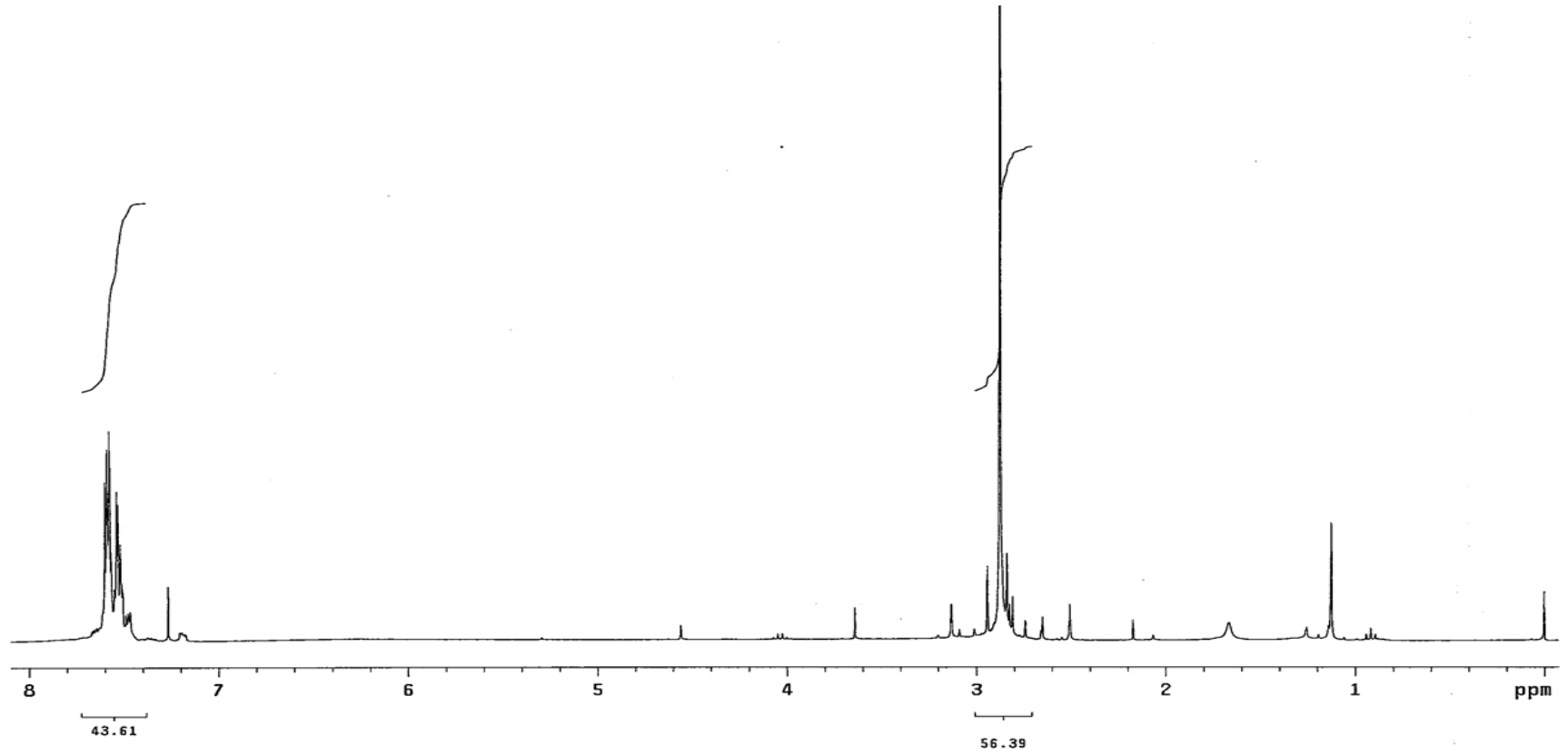
Şekil A-32. Et-5-siyano-2,6-dimetil-4-(2,4-dimetoksifenil) nikotinatın (B-16) ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃ 75 MH)



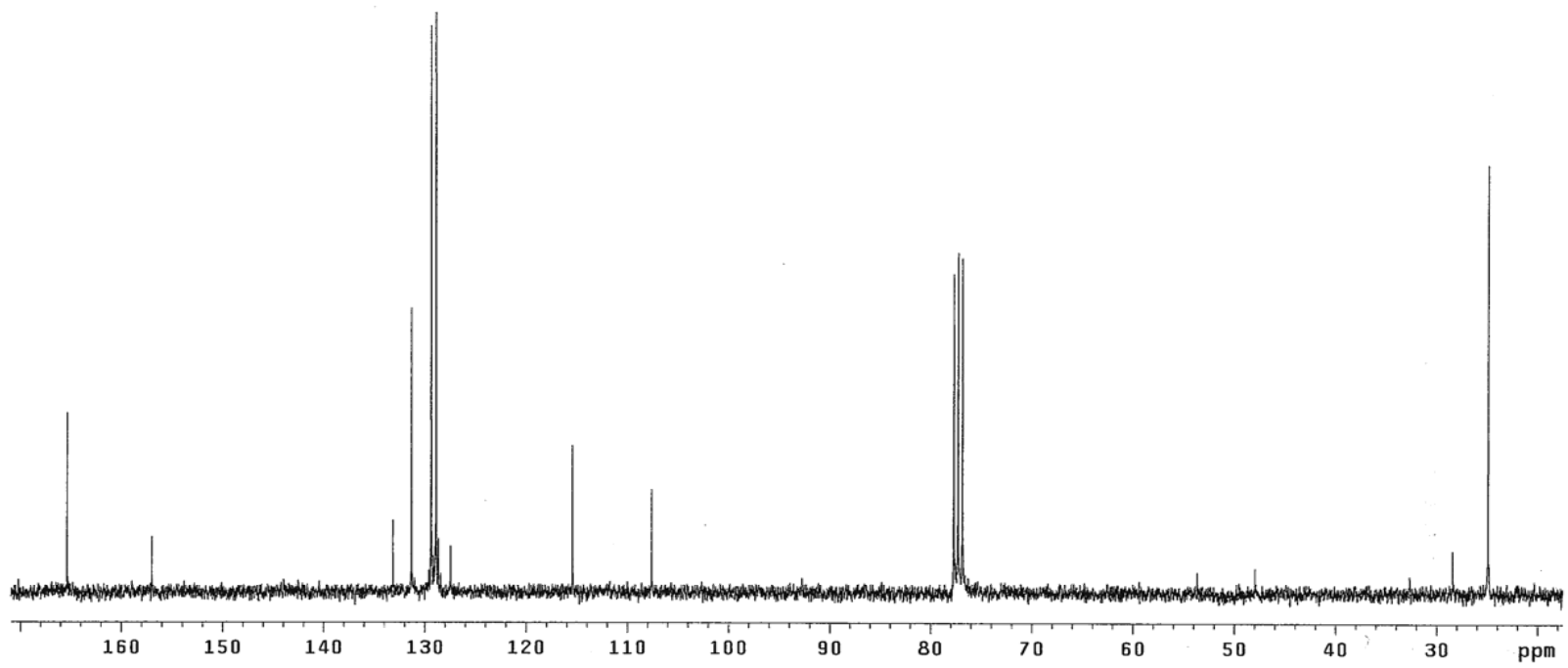
Şekil A-33. Etil-4-(4-siyanofenil)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karboksilatın (B-17) ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 M)



Şekil A-34. Et-4-(4-siyanofenil)-2,7,7-trimetil-5-okso-1,4,5,6,7,8-tetrahidrokinolin-3-karboksilatın (B-17) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 75 MHz)



Şekil A-35. 2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dikarbonitrilin (B-18) ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz)



Şekil A-36. 2,6-dimetil-4-fenil-piridin-3,5-dikarbonitrilin (B-18) ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 , 75 MHz)

ÖZGEÇMİŞ

İlknur AYKAÇ, 1983 Kastamonu'da doğdu. İlk okulu, orta okulu ve liseyi İstanbul da tamamladı. 2002 yılında Karaelmas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. İkinci sınıfta Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne yatay geçiş yaptı. 2006 yılında lisans eğitimini tamamladı ve yüksek lisans eğitimine başladı. 2007 yılında SAKÇEV LTD.ŞTİ. bünyesinde atık su laboratuvarında 6 ay analiz görevlisi olarak çalıştı.