

DOPAMİNERJİK 2-AMİNO-5-METOKSİ-1,2,3,4-
TETRAHİDRONAFTALİN'İN
ALTERNATİF SENTEZİ

Necla ÖZTAŞKIN

Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Doç. Dr. Süleyman GÖKSU
2009
Her hakkı saklıdır.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DOPAMİNERJİK 2-AMİNO-5-METOKSİ-1,2,3,4-
TETRAHİDRONAFTALİN'İN ALTERNATİF SENTEZİ

Necla ÖZTAŞKIN

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM
2009

Her hakkı saklıdır

Doç. Dr. Süleyman GÖKSU danışmanlığında, Necla ÖZTAŞKIN tarafından hazırlanan bu çalışma 14/08/2009 tarihinde aşağıdaki juri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

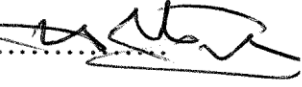
Başkan : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza : 

Üye : Doç. Dr. Süleyman GÖKSU

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

İmza : 

Yukarıdaki sonucu onaylarım

.....

Prof. Dr. Ömer AKBULUT
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DOPAMİNERJİK 2-AMİNO-5-METOKSİ-1,2,3,4-TETRAHİDRONAFTALİN'İN ALTERNATİF SENTEZİ

Necla ÖZTAŞKIN

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışmanı: Doç. Dr. Süleyman GÖKSU

Bu tez kapsamında, önemli biyolojik aktivitelere sahip 2-amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin'in alternatif bir sentezi, naftalin-2-karboksilik asit'den çıkılarak yedi kademedeki ve %25 toplam verimle gerçekleştirildi.

2-Naftoik asit'in yer seçici bromlanması 5-brom-2-naftoik asit'i, bu bileşiğin asit katalize MeOH ile esterleştirme reaksiyonu metil-5-brom-2-naftoat'ı verdi. Bu bileşiğin CuI katalizörlüğünde NaOMe ile reaksiyonu akabinde NaOH ile ester hidrolizi 5-metoksinaftalin-2-karboksilik asiti verdi. Bu bileşiğinin sıvı amonyak içerisinde metalik Na ile Birch indirgenmesi sonucunda asit 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asiti verdi. Bunun da difenil fosforil azid ile Curtius reaksiyonu ve karışımın benzil alkol ile reaksiyonu karbamat 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-benziloksikarbamatı verdi. Karbamatın Pd-C katalizörlüğünde hidrojenolizi sonucunda 2-amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin hidrojen klorür tuzu halinde elde edildi.

2009, 58 sayfa

Anahtar Kelimeler: ADTN, dopamin, serotonin, melatonin, 2-amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin

ABSTRACT

MS Thesis

AN ALTERNATIVE SYNTHESIS OF DOPAMINERGIC 2-AMINO-5-METHOXY- 1,2,3,4-TETRAHYDRONAPHTHALENE

Necla ÖZTAŞKIN

Department of Chemistry
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Atatürk University
Supervisor: Assoc Prof. Süleyman GÖKSU

In the present thesis an alternative synthesis of 2-amino-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene having important biological activities was achieved starting from naphthalene-2-carboxylic acid in seven steps with an overall yield of 25%.

Regioselective bromination of naphthalene-2-carboxylic acid gave 5-bromo-2-naphthalene-2-carboxylic acid. Acid catalyzed esterification of this compound with MeOH afforded methyl-5-bromo-2-naphthoate. Cu catalyzed reaction of this compound with NaOMe followed by the hydrolysis of the ester group with aqueous NaOH gave 5-methoxynaphthalene-2-carboxylic acid. The synthesis of 5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid was performed by the Birch reduction of 5-methoxynaphthalene-2-carboxylic acid with metallic Na in liquid ammonia and then the Curtius reaction of 5-methoxynaphthalene-2-carboxylic acid with diphenylphosphoryl azide followed by the reaction of the residue with benzylalcohol gave 5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-benzyloxy carbamate. 2-Amino-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene was obtained as hydrogen chloride salt by Pd-C catalyzed hydrogenolysis of 5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-benzyloxy carbamate.

2009, 58 pages

Keywords: ADTN, dopamine, serotonin, melatonin, 2-Amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde yapılmıştır.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi birikimlerinden faydalandığım, tezimin yazımında büyük bir emekle ve titizlikle yol gösteren saygı değer danışman hocam Sayın Doç. Dr. Süleyman GÖKSU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren, bu bölümü daha da çok sevdiren ve üzerimde emeği olan tüm Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine teşekkür ederim. Kıymetli fikirlerinden yararlandığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Latif KELEBEKLİ, Sayın Yrd. Doç. Dr. Halis Türker BALAYDIN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat GÜNEY'e laboratuvar çalışmalarımın her türlü yardımı sağlayan ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Sayın Yusuf AKBABA, Sayın Neslihan BALCI, Sayın Leyla POLAT, Sayın Arş. Gör. Sara TAŞKESENLIOĞLU, Sayın Arş. Gör. Erdin DALKILIÇ, Sayın Selçuk EŞSİZ, Sayın Meryem FİSTİKÇİ ve Sayın Nurdan ALCAN'a, NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Doç. Dr. Cavit KAZAZ, Sayın Uzman Barış ANIL ve Sayın Uzman Murat ACAR'a kütle spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Hamdullah KILIÇ'a elementel analiz spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Öğr. Gör. Dr. Ebru METE'ye IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Duygu EKİNCİ'ye, depo sorumlusu Sayın Fatih AKIN ve teknisyen Sayın Aydın AKIN'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Necla ÖZTAŞKIN
Ağustos, 2009

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ	1
2.KAYNAK ÖZETLERİ	2
2.1. Dopamin Analogu Bileşiklerin Biyolojik Önemi.....	2
2.2. 5-Metoksi-2-aminotetralin Hidrojen klorür (19)'un Literatür Sentezi.....	7
2.3. 2-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-6,7-diol (6,7-ADTN) (4)'ün Literatür Sentezi	10
2.4. 5,6-Dimetoksi naftalin-2-karboksilik Asit (43)'ün Biyolojik Önemi ve Sentezi	11
2.5. 2-Amino -1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,6-diol (5,6-ADTN) (6)'nın Literatür Sentezi	13
2.6. Çalışmanın Amacı	14
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER	16
3.1. 5-Brom-2-naftoik Asit (57)'nin Sentezi	16
3.2. Metil 5-brom-2-naftoat (58)'in Sentezi	17
3.3. 5-Metoksi-2-naftoik Asit (60)'ın Sentezi	18
3.3.1. Aril halojenürlerin bakır katalize nükleofilik yer değiştirmesi	18
3.4. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik Asit (61)'in Sentezi.....	21
3.4.1. Aromatik bileşiklerin birch indirgemesi.....	21
3.5. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-benziloksikarbamat (62)'nin Sentezi	24
3.5.1. Curtius düzenlenmesi	24
3.6. 2-Amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin Hidrojen klorür (63)'ün Sentezi	27
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	29
4.1. Saflaştırma.....	29

4.1.1. DMF	29
4.1.2. Hekzan.....	29
4.1.3. Karbon tetraklorür	29
4.1.4. Kloroform.....	29
4.1.5. Etil asetat	30
4.1.6. Metanol.....	30
4.1.7. Etanol.....	30
4.1.8. Benzen	30
4.2. Kromotografik Ayırmalar.....	31
4.2.1. Kolon kromotografisi	31
4.2.2. İnce tabaka kromotografisi.....	31
4.3. Spektrumlar	31
4.3.1. ¹ H-NMR Spektrumları.....	31
4.3.2. ¹³ C-NMR Spektrumları	31
4.3.3. IR Spektrumu	31
4.3.4. Kütle spektrumları	32
4.3.5. Elementel analiz	32
4.4. Deneyler	32
4.4.1. 5-Brom-2-naftoik asit (57)'nin sentezi.....	32
4.4.2. Metil 5-brom-2-naftoat (58)'in sentezi.....	33
4.4.3. 5-Metoksi-2-naftoik asit (60)'in sentezi.....	34
4.4.4. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (61)'in sentezi.....	35
4.4.5. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-benziloksikarbamat (62)'nin sentezi	36
4.4.6. 2-Amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin hidrojenklorür (63)'ün sentezi	37
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	39
KAYNAKLAR	41
EKLER.....	45
EK.1.....	45
EK.2.....	58
ÖZGEÇMİŞ	59

SİMGELER DİZİNİ

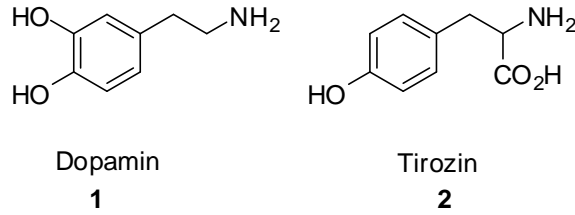
5,6-ADTN	2-Amino-5,6-dihidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin
6,7-ADTN	2-Amino-6,7-dihidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin
bd	Geniş dublet
bs	Geniş singlet
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
DEAD	Dietil azo dikarboksilat
DMF	Dimetil formamid
dt	Dubletin tripleti
L-DOPA	Levodopa (3,4-dihidroksi-L-fenilalanin)
m	Multiplet
NEt ₃	Trietil amin
NBS	N-Bromsüksinimid
Pd-C	Paladyum karbon
ppm	Milyonda bir kısım
pTSA	Para toluen sülfonik asit
(PhO) ₂ P(O)N ₃	Difenil fosforil azid
q	Kuvarter
s	Singlet
t	Triplet

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. 5-Metoksi-2 aminotetralin hidrojenklorür (19)'un sentezi	7
Şekil 2.2. Aminotetralin (29) sentezi	7
Şekil 2.3. Aminotetralin (29) sentezi	8
Şekil 2.4. 5-Metoksi-2-aminotetralin hidrojenklorür (19) sentezi	9
Şekil 2.5. 2-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-6,7-diol hidrobromit (4)'ün sentezi.....	11
Şekil 2.6. 5,6-Dimetoksi naftalin-2-karboksilik asit (43) 'ün sentezi.....	13
Şekil 2.7. 2-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,6-diol (5,6-ADTN) (6)'nın sentezi	13
Şekil 2.8. 2-Amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (63)'ün hedeflenen sentez dizaynı	15
Şekil 3.1. 5-Brom-2-naftoik asit (57)'nin sentezi	16
Şekil 3.2. Metil 5-brom-2-naftoat (58)'in sentezi	17
Şekil 3.3. Aril halojenürlerin bakır katalize nükleofilik yer değiştirmesi.....	19
Şekil 3.4. 5-Metoksi-2-naftoik asit (60)'in sentezi	19
Şekil 3.5. Birch indirgemesi mekanizması.....	21
Şekil 3.6. 1,4-Sikloheksadienin kararlılığı.....	22
Şekil 3.7. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (61)'in sentezi	23
Şekil 3.8. Curtius düzenlenmesiyle primer amin eldesi.....	24
Şekil 3.9. Üre türevlerinin oluşumu	25
Şekil 3.10. 1,3,5-Triaminosikloheksanın sentezi	25
Şekil 3.11. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-benziloksikarbamat (62)'nin sentezi.....	26
Şekil 3.12. 2-Amino-5 metoksi-1,2,3,4 tetrahidronaftalin hidrojenklorür (63)'ün sentezi.....	27
Şekil 5.1. 2-Amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (63)'ün sentezi	39

1. GİRİŞ

Günümüzde pek çok hastalığın keşfedilmesi ve bu hastalıklarla ilgili yapılan araştırmalar sonucunda çok değişik ve faydalı ilaçlar üretilmektedir. Bu ilaçların yapıları incelendiğinde amin fonksiyonel grubu içeren pek çok biyolojik aktif bileşiğin olduğu anlaşılmaktadır. Dopamin (**1**) ve dopamine benzer yapıdaki bileşikler de amin fonksiyonel grubu ihtiva ederler. Dopamin (**1**) nöronlar arası iletişimi sağlayan hormon benzeri bir bileşiktir (Blaschko 1957). Omurgalıların merkezi sinir sisteminde dopamine duyarlı reseptörler vardır. Bu reseptörler D₁, D₂, D₃, D₄ ve D₅ reseptörleridir. Bu reseptörler G proteini ile birleşerek adenilat siklaz ile fosfodiesterazı aktive ederler. Bu reseptörlerin öğrenmede, motivasyonda, motor hareketinde ve nöronlar arası haber göndermede önemli etkileri olduğu bilinmektedir.

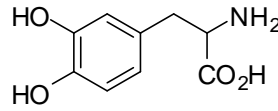


Dopaminin (**1**) nörotransmitter (nöronlar arası iletişimi sağlayan) bir bileşik olabileceği ilk olarak 1957 yılında Blaschko tarafından ileri sürülmüştür (Blaschko 1957). Dopamin, vücutta tirozin (**2**) aminoasidinden doğal olarak üretilen ve beyinde dopamin reseptörlerini aktive etmek suretiyle nörotransmitter olarak görev yapar. Dopamin, hipotalamustan da salgılanır ve kana karışarak nörohormon görevi yapar. Nörohormon olarak görevi hipofizin ön lobundan prolaktin salgılanmasını baskılamaktır. Bilindiği gibi prolaktin süt salgısını uyarmasının yanı sıra, cinsel bezlerden gonadotrofin salgılanmasını, böbreklerden su, sodyum ve potasyum atılmasını etkileyen bir hormondur.

2.KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Dopamin Analoğu Bileşiklerin Biyolojik Önemi

Yapılan çalışmalar dopaminin (1) merkezi sinir sistemiyle ilgili şizofreni ve parkinson gibi hastalıklarda ömenli rol oynadığı ortaya konulmuştur (Haadsma-Svensson *et al.* 1998). Ayrıca sempatik sinir sistemindeki etkileri dolayısıyla, kalp atışlarını hızlandırmak ve kan basıncını yükseltmek için ilaç olarak da kullanılır. Dopamin, kan-beyin-omurilik sıvısı bariyerini geçemediğinden, Parkinson hastalarına veya dopa duyarlı distoni hastalarına dışarıdan verilen dopamin merkezi sinir sistemini doğrudan etkileyemez. Bu maksatla L-DOPA (3) veya benzer aktiviteye sahip ilaçlar kullanılır.

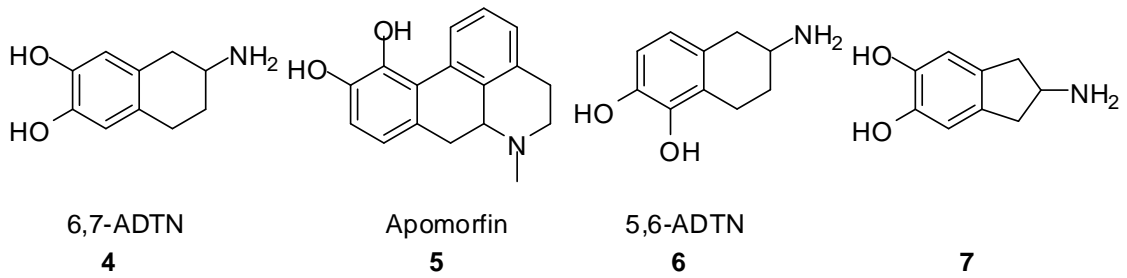


L-DOPA

3

Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda dopamine benzer aktivite gösteren ya da dopaminden daha yüksek aktivite gösteren maddeler sentezlenmiştir (Cannon 1985). 2-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1,2-diol (6,7-ADTN) (4)'ün dopaminden çok daha yüksek bir aktiviteyle dopamin reseptörleriyle etkileştiği ve potansiyel dopamin agonisti olduğu bildirilmiştir (Woodruff 1971). Yapılan çalışmalar, 6,7-ADTN (4)'ün güçlü bir merkezi sinir sistemi uyarıcısı olduğunu (Woodruff *et al.* 1974) ve ATP'yi AMP'ye dönüştüren adenilat siklaz enzimini üretmede de dopamin kadar aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Cannon *et al.* 1978). Çok kuvvetli dopamin aktivitesine sahip olan apomorfın (5), şiddetli ve kronik Parkinson hastalıklarıyla diğer nörolojik bozuklukları içeren hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (Gancher *et al.* 1989). 2-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,6-diol (5,6-ADTN) (6)'nın yapı olarak apomorfın (5)'e benzediği görülmektedir. 5,6-ADTN (6), güvercinlerde ve köpeklerde kusturucu aktiviteye sahiptir (Sprenger *et al.* 1969; Cannon *et al.* 1972). McDermed *et al.* (1976),

5,6-ADTN (**6**)'nin dopamin enerjik aktiviteye sahip olduğunu, bu bileşiğin apomorfinden 50 kat daha fazla dopamin enerjik aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca 5,6-ADTN (**6**)'nin [³H]-DA üzerinde güçlü inhibitör aktivitesi gösterdiği de bildirilmiştir (Horn *et al.* 1978). Bu bileşiğin kardiyatik kas büzülme-kasılmaları üzerine olan etkileri ve kan basıncına karşı aktivitesi de incelenmiştir (Gorczyński *et al.* 1981).

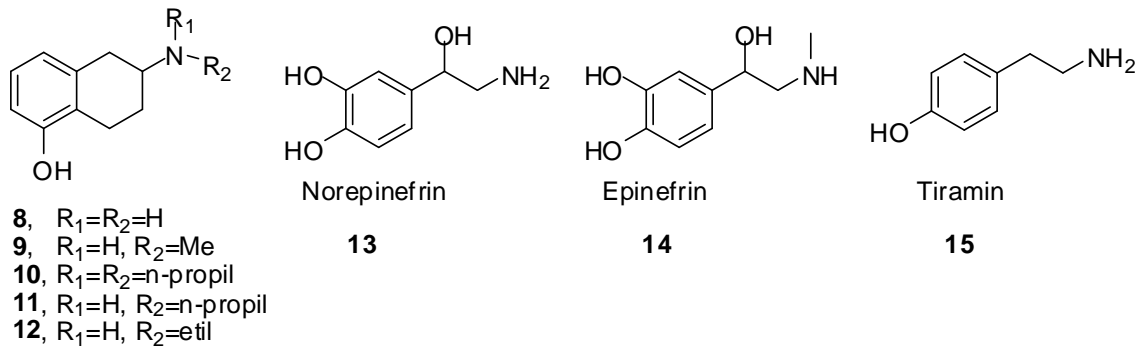


2-Aminoindan-5,6-diol (**7**) ve bunun N-alkillenmiş bazı türevlerinin köpeklerde şiddetli kusturucu etkiye sahip olduğu Cannon *et al.* (1982), tarafından ileri sürülmüştür. Bu bileşiğin aynı zamanda merkezi sinir sisteminde kalbe giden uyarıların yayılmasını bloke ettiğini de bu çalışmayla belirtmişlerdir. Aminoindan **7**'nin α -adrenerjik aktiviteye sahip olduğu da rapor edilmiştir (Gray *et al.* 1973). Aminoindan **7**'nin hidroklorür tuzu ağrı kesici bir ilaçtır (Richter *et al.* 1959). 2-Aminoindan-5,6-diol (**7**)'nin fenolik gruplarının metilfenol eter türevine dönüştürülmüş süstitüe türevleri hayvan modellerinde antipsikotik aktivite göstermekte ve dopamin D₃ reseptörlerinin antagonisti olarak davranmaktadır (Haadsma-Svensson *et al.* 2001).

Monofenolik aminotetralinler içerisinde en önemlisi ve en çok dopamin enerjik aktivite gösteren 2-amino-1,2,3,4-terahidronaftalin-5-ol (**8**)'dir (Cannon 1985). Martin *et al.* (1973), **8** bileşiğinin türevi olan **9** bileşiğinin ağrı kesici aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. McDermed *et al.* (1976), yine **8** bileşiğinin di-N-propillenmiş türevi olan **10** bileşiğinin apomorfine (**5**)'den daha fazla dopamin enerjik aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Seiler *et al.* (1982), fareler üzerine yaptıkları çalışmada **10** bileşiğinin dopamine hassas adenilat siklaz enzimi üzerinde ve D₁ reseptörleri üzerinde güçlü bir aktivite gösterdiğini ortaya koymuşlardır. (D₁ ve D₅ reseptörleri D₁ benzeri reseptörler

olarak bilinir ve D₁ benzeri reseptörler G-proteini ile birleşerek adenilat siklazı aktive ederler). Hacksell *et al.* (1979), **8** bileşiğinin türevi olan mono N-propil veya mono N-etil **11** ve **12** bileşiklerinin dopamin enerjik aktiviteye sahip olduğunu, bu sübtitüentler yerine butil veya daha uzun bir alkil grubunun bağlanması durumunda ise dopamin enerjik aktivitenin kaybolduğunu belirtmişlerdir. Pless ve Seiler (1978) yapmış oldukları çalışmada **8**, **9**, **10** ve bunların bazı türevlerinin α ve β -adreno reseptörleriyle dopamin reseptörlerini uyaran faydalı bileşikler olduğunu ortaya koymuşlardır. Bilindiği gibi norepinefrin (**13**) ve epinefrin (**14**), dopamin (**1**) gibi hormon benzeri nörotransmitter maddelerdir ve dopamin (**1**) gibi vücutta tirozin (**2**) amino asidinden sentezlenirler. **8** Bileşiğinin ve bazı türevlerinin α -adrenerjik bileşikler olduğu, bu bileşiklerin norepinefrin (**13**) kadar α_1 -agonist aktiviteye sahip olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (DeMarinis *et al.* 1982; Hieble *et al.* 1982).

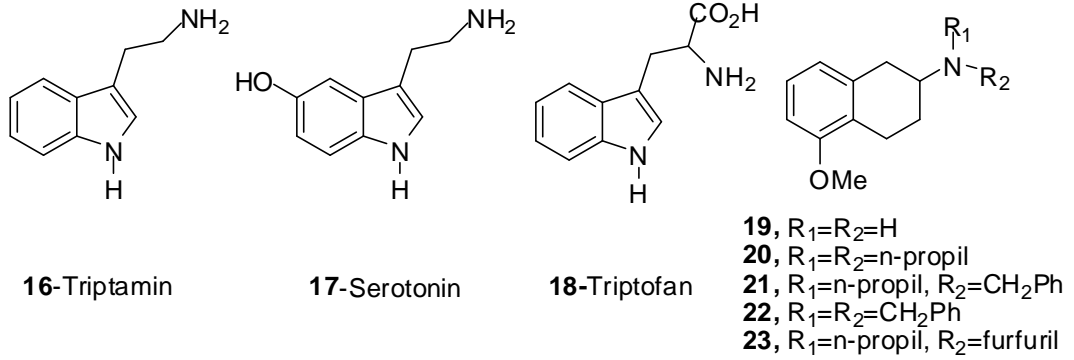
Beaulieu *et al.* (1984) N,N-disüstitüe aminotetralinlerin D₂ dopamin reseptörlerinin güçlü agonisti olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle **8** bileşiğinin mono ve di-N-süstitüe türevlerinin D₂ Dopamin reseptörlerini uyardığını da ortaya koymuşlardır (Beaulieu *et al.* 1984) (D₂, D₃ ve D₄ reseptörleri D₂ tipi reseptörler olarak bilinir ve bu reseptörler G-proteini ile birleşerek fosfodiesteraz aktivitesini artırırılar). 5-OH-DPAT (**10**)'un çok güçlü bir dopamin agonisti olduğu D₂ ve D₃ dopamin reseptörleri üzerinde dopaminden 26 kat daha seçici ve güçlü aktivite gösterdiği de bildirilmiştir (VanVliet *et al.* 1996).



Fenil etanolamin N-metil transferaz enzimi, norepinefrini metilleyerek Epinefrine dönüştüren bir enzimdir. Tiramine (**15**) fenil etanolamin N-metil transferaz enzimini

inhibe eden bir bileşiktir. Ye ve Grunewald yaptıkları çalışmada **8** bileşiğinin fenil etanolamin N-metil transferaz enzimini tiramin (**15**) gibi inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır (Ye and Grunewald 1989).

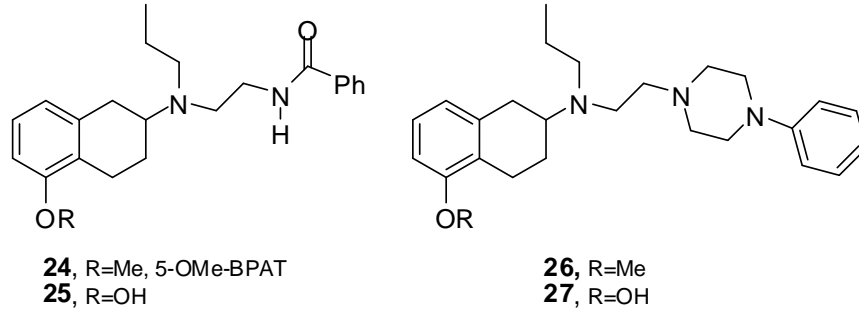
Bilindiği gibi triptamin (**16**) monoamin alkaloid olup bitki ve hayvanlarda bulunan bir bileşiktir. Serotonin (**17**) de dopamin, norepinefrin ve epinefrin gibi hormon benzeri alkaloiddir. Bu bileşikler memelilerde triptofan amino asidi (**18**)'den sentezlenmekte ve bu bileşikler de merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev almaktadırlar. Serotoninin merkezi sinir sistemindeki nörotransmitter olarak, görevi sinirlenmeyi inhibe etme, vücut ısısını ayarlama, moral verme, uyku uyuma, kusma, iştah vermedir. Hacksel *et al.* (1986) bir seri monometoksi süstitüe 2-aminotetralin bileşiklerini sentezleyerek bu bileşiklerin serotonin (**17**) enerjik aktivitesini incelemiştir. Yaptıkları bu çalışmada 2-amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**19**)'un dolaylı yolla serotonerjik aktivite gösterdiğini ortaya koymuşlardır.



Höök *et al.* (1999) **20**, **21**, **22**, **23**'ün (**R**) izomerlerinin dopamin D_{2A} reseptörleri üzerindeki antagonis (hücreye karşı eylemi durduran) ve invers agonist (hücrede eylem oluşturan) aktivitesini incelemiştir. **20** Bileşiğinin D_{2A} reseptörleri üzerinde oldukça yüksek agonist aktivite gösterdiğini, **21**'in biraz daha düşük aktivite gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Yaptıkları çalışmada azot grubuna bağlı en az bir tane propil grubunun olması durumunda aktivitenin olduğu belirtilmiştir. Ancak **22** ve **23** bileşiklerinde olduğu gibi propil yerine benzil ya da furfuril gruplarının takılmasıyla aktivitenin

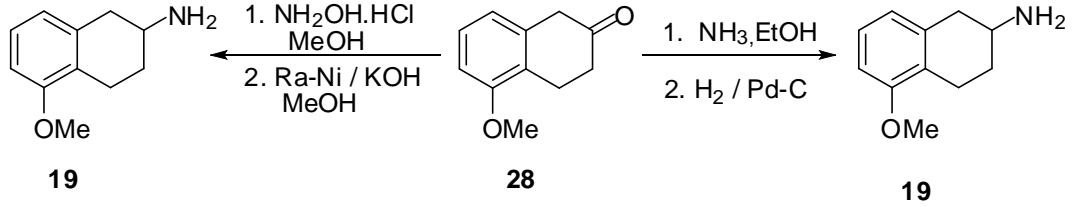
kaybolduğunu ortaya koymuşlardır. **19** Bileşiğinin uzun zincirli mono N-alkil türevlerinin anti fungal aktivite gösterdiği de bildirilmiştir (Yao *et al.* 2007).

Homan *et al.* (1998, 1999) yapmış oldukları birden fazla çalışma sonucunda yapı olarak **8** ve **19** bileşiklerine benzeyen N-benzamid, N-propil süstitüe bileşikler sentezlemiş ve bunların dopamin D₂, D₃ ve serotonin 5-HT_{1A} reseptörlerine bağlanma özelliklerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmalarda 5-metoksi-2-[N-(2-benzamidoetil)-N-*n*-propilamino]tetralin (5-OMe-BPAT, **24**) bileşiğinin dopamin D_{2A}, D₃ ve 5HT_{1A} reseptörleri üzerinde yüksek aktivite gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmayla aynı zamanda 2-[N-(2-benzamidoetil)-N-*n*-propilamino]tetralin-2-ol (**25**) 'in **24**'den de daha güçlü aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.



Ayrıca **24** bileşiğinin (**R**) ve (**S**) izomerlerini karşılaştırdıklarında ise her iki izomerin de Dopamin D_{2A}, D₃ ve 5HT_{1A} reseptörleri üzerinde yüksek aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Biswas *et al.* (2008) **26** ve **27** bileşiklerinin dopamin D₂ ve D₃ reseptörlerinde oldukça yüksek agonist aktivite gösterdiğini ortaya koymuşlardır.

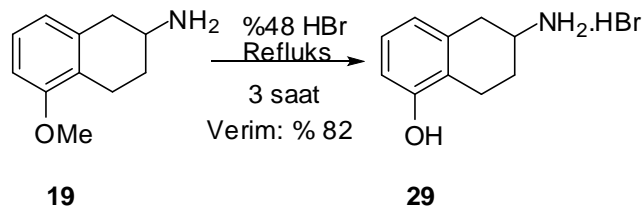
2.2. 5-Metoksi-2-aminotetralin Hidrojenklorür (19)'un Literatür Sentezi



Şekil 2.1. 5-Metoksi-2 aminotetralin hidrojenklorür (19)'un sentezi

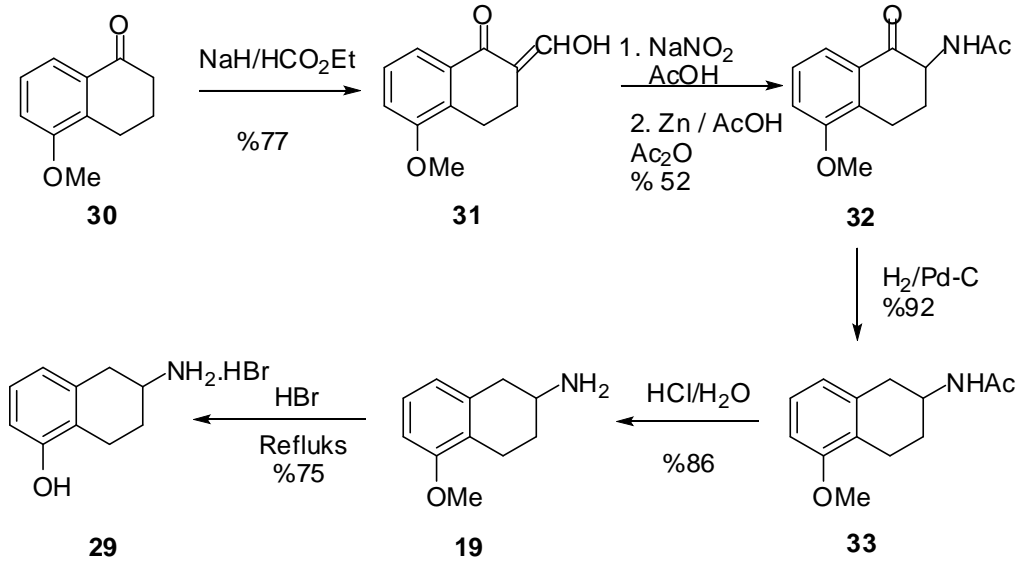
Martin *et al.* (1973) 5-metoksi-2-tetralon (28)'in hidroksi aminle oksimledikten sonra oluşan oksimi Ra-Ni ile indirgeyerek ya da ilgili ketonu imin türevine dönüştürüp, imini de Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyona tabi tutarak 5-metoksi-2-aminotetralin hidrojenklorür (19) bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.1).

Hacksell *et al.* (1979), Martin'in verdiği yöntemde olduğu gibi 5-metoksi-2-tetralon (28)'den çıkarak iminine dönüştürüp hidrojenasyona tabi tutmak suretiyle 5-metoksi-2-aminotetralin hidrojenklorür (19)'u ve 19'un da %48 HBr ile demetillenmesi sonucunda aminotetralin 29'u, 8'in hidrobromür türevi olarak sentezlemişlerdir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Aminotetralin (29) sentezi

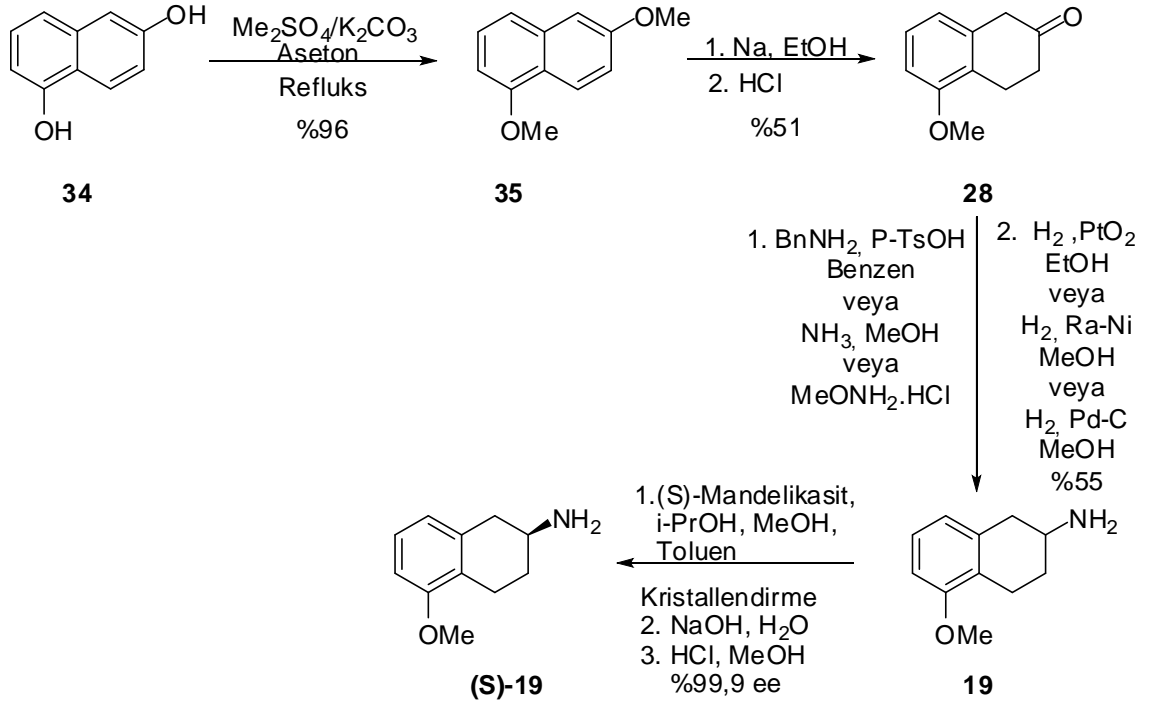
Ye and Grunewald (1989) 1-tetralon (30)'un bazik ortamda (NaH) etil formiyat ile reaksiyonu neticesinde 31 bileşiğini sentezlemişler. Bu bileşiğin önce NaNO_2 ile asetik asit varlığındaki ve takiben Zn ile yine asetik asit varlığındaki reaksiyonuyla 32 bileşiğini sentezlemişlerdir.



Şekil 2.3. Aminotetralin (**29**) sentezi

32 bileşiğinin Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu, akabinde asetat hidroliziyle aminotetralin **19**'u elde etmişlerdir. Bu bileşiğin de HBr ile demetillenmesi neticesinde **29** bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.3).

Hirayama *et al.* (2005) naftalin-1,6-diol (**34**)'ü aseton içerisinde ve K_2CO_3 varlığında Me_2SO_4 ile metoksit türevi **35**'e dönüştürdükten sonra, bu bileşiği EtOH içerisinde Na ile reaksiyona tabi tutarak ilgili 2-tetralon **28**'i elde etmişlerdir. 5-Metoksi-2-tetralon (**28**)'i benzilamin, N-metoksiamin, amonyak ile ilgili iminlerine dönüştürdükten sonra bu iminleri Ra-Ni ile ya da PtO_2 veya Pd-C varlığında hidrojenasyonu sonucunda rasemik aminotetralin **19**'u elde etmişlerdir. Bu bileşiği de (S)-mandelikasit ile muamele ederek diastreomerlerine dönüştürmüş ve bu diastreomerlerden (S) izomerini kristallendirmek suretiyle %99,9 ee ile ayırmışlardır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. 5-Metoksi-2-aminotetralin hidroklorür (**19**) sentezi

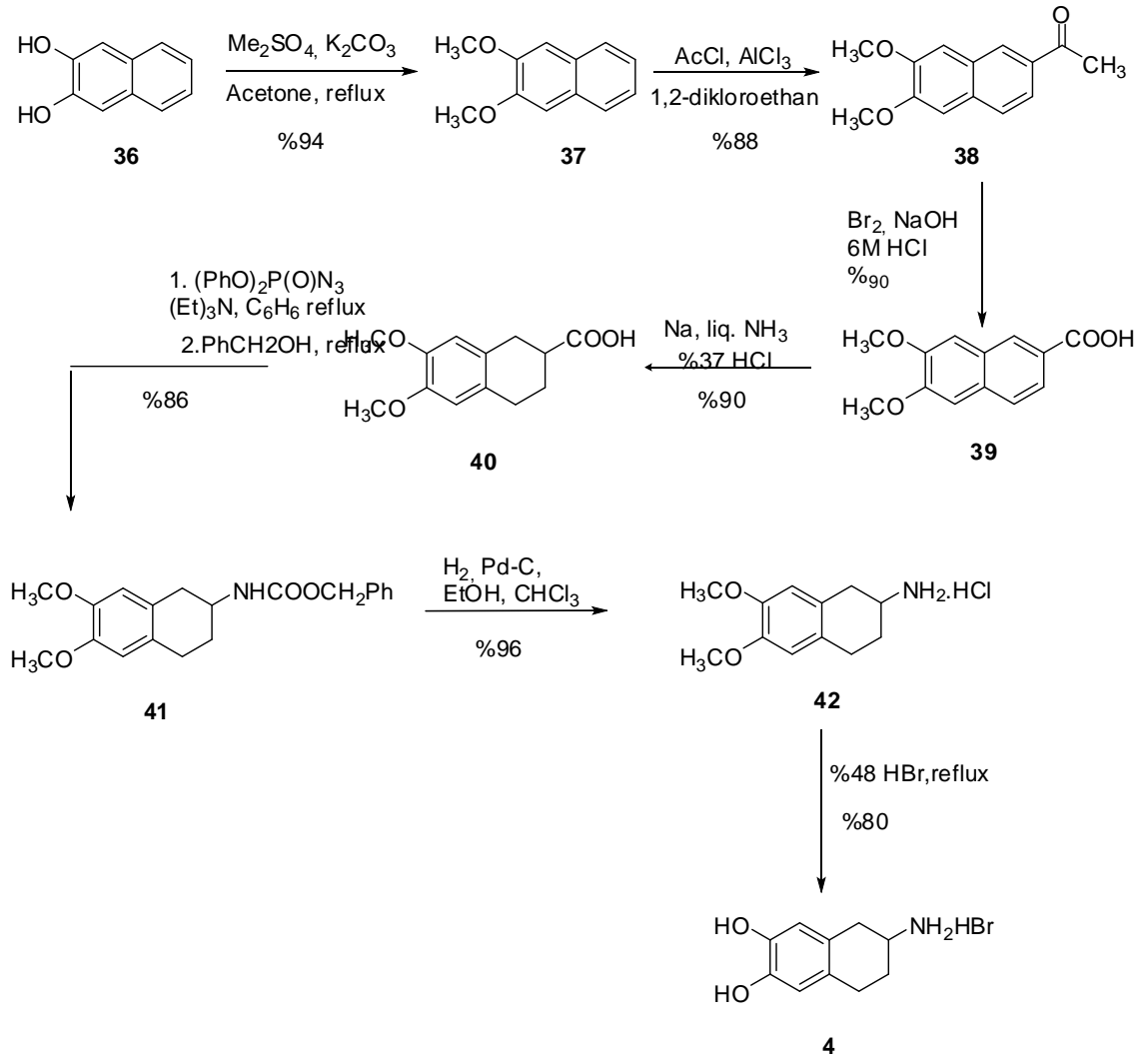
Yao *et al.* (2007) şekil 2.4'deki benzer yolu izlemek suretiyle yani fenolik **34**'ten çıkarak **19** bileşiğini sentezlemişlerdir.

Literatür özetlerinden de anlaşılacağı gibi 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5-ol (**8**) ve bunun metoksi türevi olan 2-amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**19**) önemli biyolojik aktivitelere sahiptirler.

Görüldüğü gibi bu önemli bileşiklerin literatür sentezi sadece tetralon **28** ve tetralon **30**'dan çıkılarak gerçekleştirilmiştir ve pek çok kademelerde reaksiyon verimleri de oldukça düşüktür. Ayrıca reaksiyonlar uzun kademelerde gerçekleşmekte ve tetralon sentezi de o kadar kolay değildir.

2.3. 2-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-6,7-diol (6,7-ADTN) (4)'ün Literatür Sentezi

Göksu *et al.* (2003) yapmış oldukları çalışmada önemli biyolojik aktivitelere sahip olan 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-6,7-diol (6,7-ADTN) (4)'ü daha kolay bir yolla sentezlemişlerdir. Bunun için, naftalin-2,3-diol (36)'nın aseton içerisinde K_2CO_3 varlığında Me_2SO_4 ile reaksiyonu sonucunda metoksi türevi 37'yi elde etmişlerdir. Dimetoksi 37'nin 1,2-dikloroetan içerisinde $AcCl$ ile $AlCl_3$ katalizörlüğünde Friedel-Craft açilasyonu neticesinde 38 bileşiğini sentezlemişlerdir. Keton 38 bileşiği moleküler brom ve $NaOH$ ile haloform reaksiyonu ve akabinde de ortamın asitlendirilmesi sonucunda yüksek verimle 39 bileşiğini sentezlemişlerdir. Asit 39 bileşiği sıvı NH_3 içerisinde Birch reaksiyonuna tabi tutularak ilgili 6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (40) elde edilmiştir. Bu bileşik benzen içinde $(PhO)_2P(O)N_3$, Et_3N , varlığındaki reaksiyonu ve akabinde de $PhCH_2OH$ ile reaksiyonu sonucunda Curtius düzenlenmesi ile karbamat 41'e dönüştürülmüştür. Karbamat 41'in $Pd-C$ varlığında hidrojenasyonu ile 42'yi ve bunun da %48 HBr ile demetillenmesi neticesinde 6,7 ADTN 4'ü sentezlemişlerdir (Şekil 2.5).

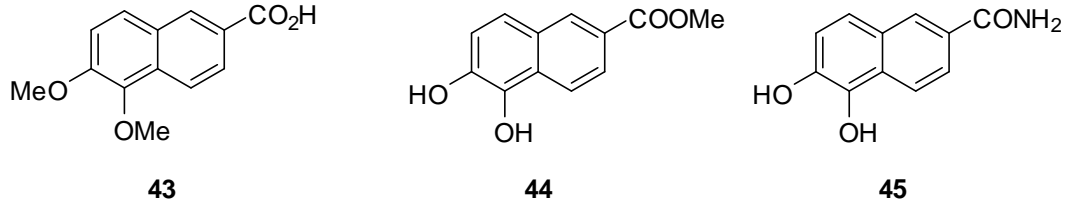


Şekil 2.5. 2-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-6,7-diol hidrobromit (**4**)'ün sentezi

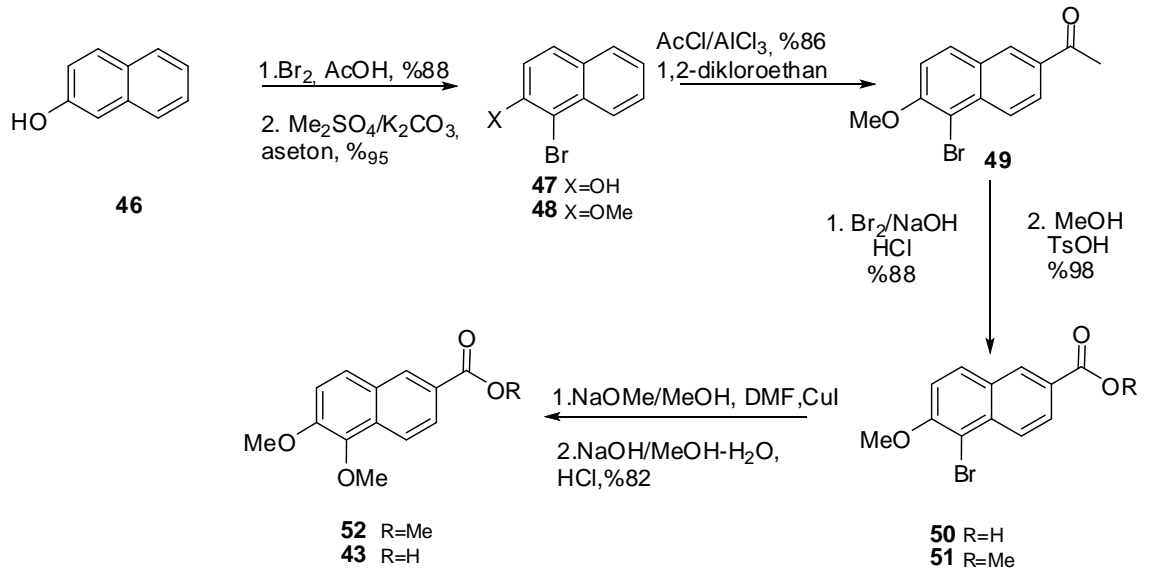
2.4. 5,6-Dimetoksi naftalin-2-karboksilik Asit (**43**)'ün Biyolojik Önemi ve Sentezi

Naftalin 2-karboksilik asit bileşikleri şekil 2.5'ten de görüleceği gibi 2-amino tetralinlerin sentezinde önemli bileşikler olmalarının yanı sıra önemli biyolojik aktiviteler gösteren bileşiklerdir. 5,6-Dimetoksi naftalin-2-karboksilik asit (**43**), dimetil esteri (**44**) ve amid (**45**) analogları protein trozin kinazlar üzerinde inhibitör aktivitesine sahiptirler (Burke *et al.* 1993). 5,6-Dimetoksi naftalin-2-karboksilik asitin metil esteri, HIV-1 integraze enzimini inhibe eden kafeik asid fenil esteri (CAPE) ile aynı aktiviteyi gösterir (Burke *et al.* 1995; Zhao *et al.* 1997). Aynı zamanda bu bileşik ve bunun bazı

türevlerinin önemli anti bakteriyel aktiviteler gösterdiği de ortaya konulmuştur (Göksu *et al.* 2005).



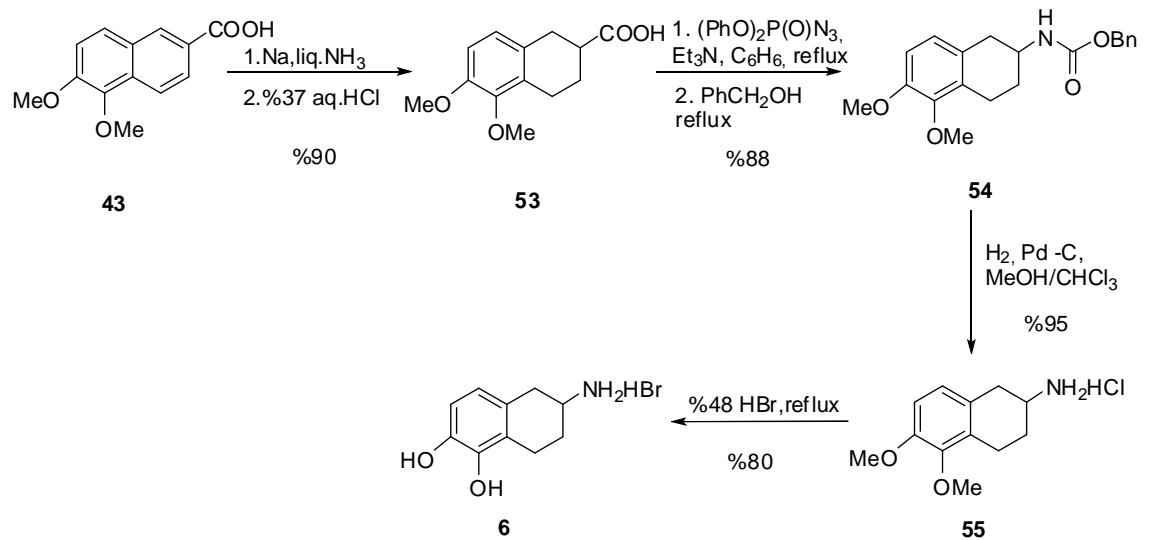
5,6-dimetoksi naftalin-2-karboksilik asit **43**'ün en kolay sentezi 2-naftol (**46**)'dan çıkılarak gerçekleştirilmiştir. Burada ilk önce 2-naftol'ün (**46**) asetik asit içerisinde bromlaması ile 1-brom-2-naftol (**47**) bileşiği sentezlenmiştir. 1-Brom-2-naftol (**47**)'nin aseton içerisinde K₂CO₃ varlığında Me₂SO₄ ile reaksiyonu sonucunda metoksi türevi **48**'in sentezi gerçekleştirilmiştir. 1-Brom-2-metoksi-naftalin (**48**)'in 1,2-dikloroetan içerisinde AlCl₃ varlığında AcCl ile Friedel-Craft açilasyonu sonucunda **49** bileşiğini sentezlemişlerdir. Daha sonra asetil bileşiği **49** moleküler brom ve NaOH ile haloform reaksiyonu akabinde HCl ile asitlendirme sonucunda karboksilik asit **50** sentezlenmiştir. **50** Bileşiğinin *p*-toluen sulfonik asit (*p*-TSA) katalizörlüğünde metanol ile reaksiyonundan ise ester **51**'in sentezi gerçekleştirilmiştir. Ester **51**'in CuI eşliğinde NaOMe ile reaksiyonundan **52** elde edilmiş ve ester grubunun hidrolizi ile 5,6-dimetoksi naftalin-2-karboksilik asit **43**, %46 toplam verimle sentezlenmiştir (Göksu *et al.* 2005) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. 5,6-Dimetoksi naftalin-2-karboksilik asit (43) 'ün sentezi

2.5. 2-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,6-diol (5,6-ADTN) (6)'nın Literatür

Sentezi

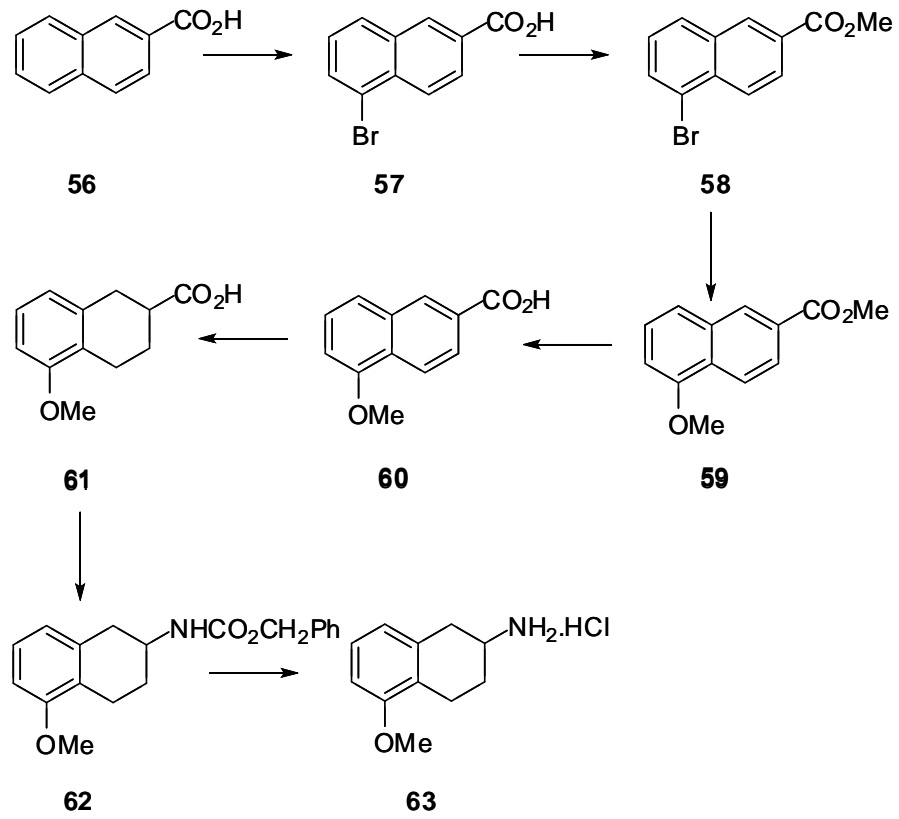


Şekil 2.7. 2-Amino -1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,6-diol (5,6-ADTN) (6)'nın sentezi

Önemli biyolojik aktivitelere sahip olan 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,6-diol (5,6-ADTN) (**6**)'nın en kolay sentezlerinden biri 5,6-dimetoksinaftalin-2-karboksilik asit (**43**)'den çıkılarak gerçekleştirilmiştir. Burada ilk önce asit **43** bileşiği sıvı NH₃ içerisinde Birch reaksiyonuna tabi tutularak ilgili karboksilik asiti **53** elde edilmiştir. Asit **53** difenil fosforil azitle NEt₃ varlığındaki reaksiyonuyla Curtius düzenlenmesi ve akabinde de PhCH₂OH ile reaksiyonuyla karbamat **54**'e dönüştürülmüştür. Karbamat **54**'nin Pd-C varlığında hidrojenasyonu ile **55**'i ve bunun da HBr ile demetillenmesi neticesinde **6** bileşiğini sentezlemişlerdir (Göksu *et al.* 2006) (Şekil 2.7).

2.6. Çalışmanın Amacı

Görülüyor ki naftalin-2-karboksilik asitler ve amino tetralin bileşikleri önemli biyolojik aktivitelere sahiptir. Bu çalışma kapsamında önemli biyolojik aktivite gösterebilecek 5-metoksi naftalin 2-karboksilik asit ile önemli biyolojik aktivitelere sahip olan 2-amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalinin alternatif bir sentezi amaçlandı. Bunun için 2-naftoik asit çıkış bileşiği olarak kullanıldı. Aşağıdaki şekilden de görüleceği gibi öncelikle naftoik asit seçici bir şekilde bromlanarak **57** bileşiğinin sentezi hedeflendi. Bu bileşiğin esterleştirilmesi ve akabinde CuI katalizörlüğünde NaOMe ile reaksiyonu sonucunda oluşan ester **59**'un hidrolizi ve oluşan asidin de Birch indirgenmesi sonucunda asit **61**'in sentezi düşünüldü. Bu bileşiğin de Curtius reaksiyonu ve hidrojenolizi sonucunda hedef bileşiği olan **63**'ün sentezi amaçlandı (Şekil 2.8).

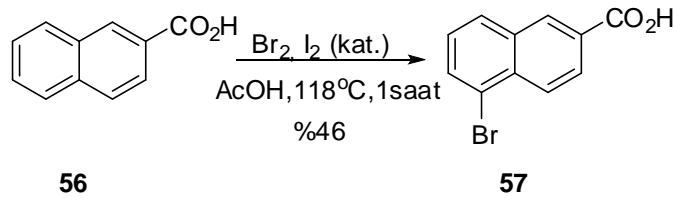


Şekil 2.8. 2-Amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**63**)'ün hedeflenen sentez dizaynı

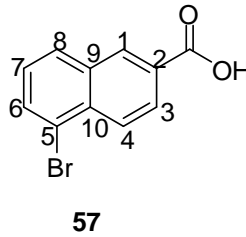
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

3.1. 5-Brom-2-naftoik Asit (57)'nin Sentezi

5-Brom-2-naftoik asit (57)'nin sentezi literatürde bilinen yöntemle yapıldı (Gopalsamy *et al.* 2004). Ticari olarak temin edilen 2-naftoik asit (56)'nın, asetik asit içerisinde iyot katalizörlüğünde, moleküler brom ile bromlanması sonucu elde edilen karışım nuçe erleninden süzülde ve çökelek 60°C'de etüvde 3-4 saat kurutulup, beyaz, katı 5-brom-2-naftoik asit (57) %46 verimle sentezlendi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. 5-Brom-2-naftoik asit (57)'nin sentezi



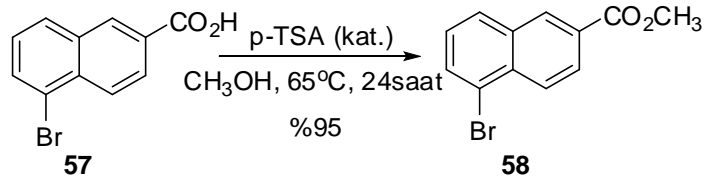
5-Brom-2-Naftoik asit (57)'nin $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) spektrumuna bakıldığında $\delta=8.69$ ppm'deki yayvan singlet H_1 protonuna aittir. $\delta=8.23$ ppm'deki AB sisteminin A kısmı oluşturan H_4 protonu dublet olarak rezonans olup $J_{3,4}=8.8$ Hz'dir. ABX sisteminin X kısmını oluşturan H_8 protonu $\delta=8.21$ ppm'de dublet ($J_{7,8}=7.7$ Hz) olarak rezonans olmuştur. $\delta=8.15$ ppm'deki H_3 protonu AB sisteminin B kısmını oluşturup dubletin dubleti ($J_{3,4}=8.8$ Hz, $J_{1,3}=1.6$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. $\delta=8.03$ ppm'deki H_6 protonu ABX sisteminin A kısmını oluşturur ve dublet ($J_{6,7}=7.4$ Hz) olarak rezonans verir. $\delta=7.54$ ppm'deki ABX sisteminin B kısmını oluşturan H_7 protonuna ise

yayvan ($J=7.8$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. $\delta=3.4$ ppm'deki geniş singlet hidroksi grubuna aittir (EK 1.a).

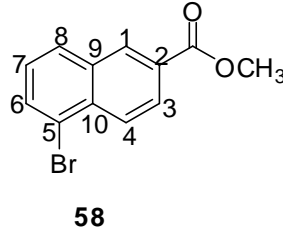
^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6) spektrumunun yapıyla uyumlu olduğu, karbonil grubunun karbonunun $\delta=168.7$ ppm'de ve aromatik halkadaki karbonların sırasıyla $\delta=135.4, 134.8, 134.0, 132.9, 131.5, 131.0, 129.3, 128.8, 128.6, 123.3$ ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir (EK 1.b).

3.2. Metil 5-brom-2-naftoat (58)'in Sentezi

Metil 5-brom-2-naftoat (58)'in sentezi literatürde bilinen yöntemle yapıldı. 5-Brom-2-naftoik asit (57) bileşiğinin metanol içerisinde *p*-toluen sülfonik asit (p-TSA) katalizörlüğünde 24 saat kaynatıldı. MeOH'ın fazlası evaporatörde uzaklaştırılarak CHCl_3 ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra doygun Na_2CO_3 ile 3 kez yıkandı. MgSO_4 üzerinden kurutulup CHCl_3 evaporatörden uzaklaştırıldı ve beyaz renkli katı bir madde olan metil 5-brom-2-naftoat (58) %95 verimle sentezlendi (Adcock and Wells 1965; Gopalsamy *et al.* 2004) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Metil 5-brom-2-naftoat (58)'in sentezi



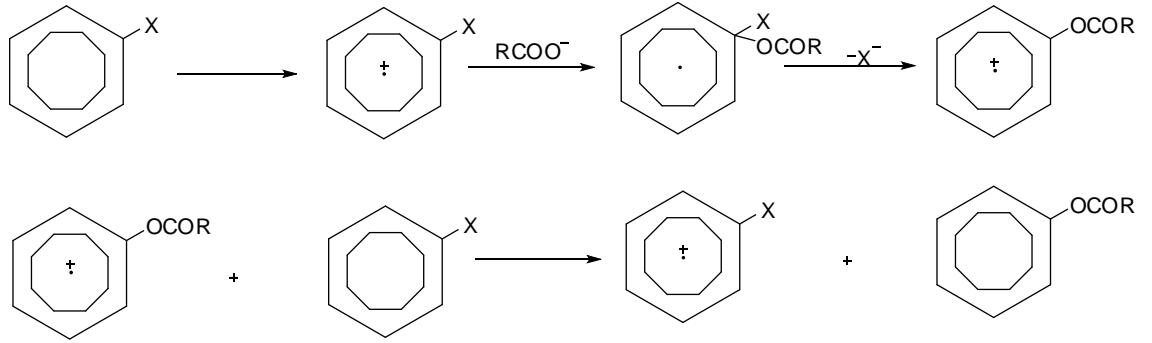
Metil 5-brom-2-naftoat (**58**)'in $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) spektrumu incelendiği zaman $\delta=8.56$ ppm'de geniş singlet H_1 protonuna aittir. $\delta=8.12-8.0$ ppm'deki H_3 , H_4 , H_6 , H_8 protonları multiplere olarak rezonans vermekteler. $\delta=7.46$ ppm'de H_7 protonuna aittir ve yayvan triplet ($J=7.8$ Hz) olarak rezonans olmaktadır. Ayrıca metoksi protonları $\delta=3.92$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur (EK 1.c).

Metil 5-brom-2-naftoat (**58**)'in $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO-d_6) spektrumunu ele alındığında, $\delta=167.5$ ppm'deki sinyal ester karbonuna aittir. Aromatik halkadaki karbonlar sırasıyla $\delta=135.2$, 134.8, 134.1, 132.8, 131.4, 129.6, 129.3, 128.6, 128.2, 123.3 ppm'de sinyal verirken, ester grubunun metil karbonu ise $\delta=54.1$ ppm'de sinyal vermiştir (EK 1.d).

3.3. 5-Metoksi-2-naftoik Asit (**60**)'in Sentezi

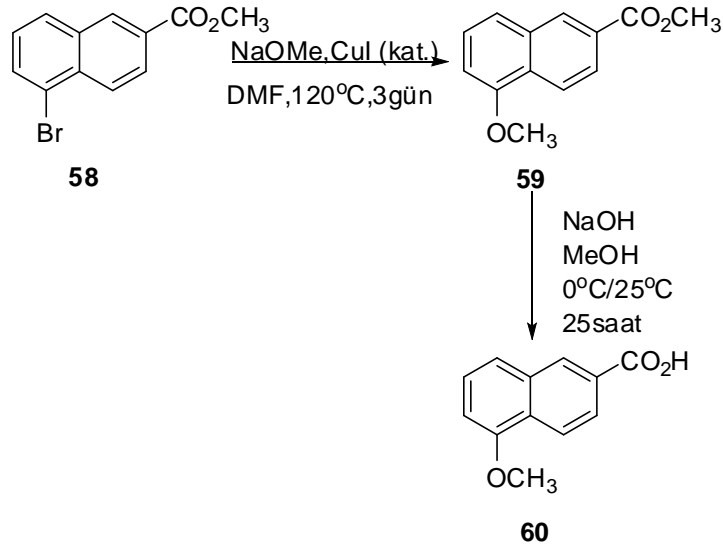
3.3.1. Aril halojenürlerin bakır katalize nükleofilik yer değiştirmesi

Aril halojenürler alkoksitlerle Cu(I) katalizörlüğünde radikal katyon üzerinden yürüyen mekanizmayla katılma reaksiyonu verirler (Smith and March 2007) (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Aril halojenürlerin bakır katalize nükleofilik yer değiştirmesi

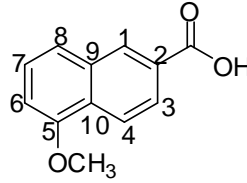
Bizde bu yöntemden yararlanarak metil 5-brom-2-naftoat (**58**)’den çıkararak metoksi ürünü (**59**)’u elde ettik. Metil 5-brom-2-naftoat (**58**) DMF içerisinde çözüldü. CuI katalizörlüğünde sodyum metoksit ile sübsitüsyon reaksiyonu sonucu metoksi ürünü (**59**) %75 verimle beyaz katı bir madde olarak sentezlendi (Ellingboe *et al.* 1993) (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. 5-Metoksi-2-naftoik asit (**60**)’in sentezi

Metil 5-metoksi-2-naftoat (**59**)in ester grubu metanol içerisinde sodyum hidroksit ile hidroliz edildi. Metanol evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra pH kağıdıyla pH=2 olana kadar seyreltik HCl ile asitlendirildi. Metilen klorür ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra

MgSO₄ üzerinden kurutulup çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Sonuçta %70 verimle beyaz renkli, katı 5-metoksi-2-naftaik asit (**60**) elde edildi (Adcock and Wells 1965).

**60**

5-Metoksi-2-naftaik asit (**60**)'ın ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆) spektrumu incelendiğinde H₁ protonu δ=8.57 ppm'de dublet olarak rezonans olmuştur (J_{1,3}=1.7 Hz). H₄ protonu δ=8.24 ppm'de AB sisteminin A kısmını oluşturur ve dublet (J_{3,4}=8.8 Hz) olarak rezonans olur. δ=7.98 ppm'deki H₃ protonu AB sisteminin B kısmını oluşturup dubletin dubleti (J_{3,4}=8.8 Hz, J_{1,3}=1.7 Hz) olarak rezonans verir. δ=7.67 ppm'de H₈ protonunun ABX sisteminin A kısmını oluşturup dublet olarak rezonans olduğu tespit edilmiştir (J_{7,8}=8.3 Hz). δ=7.53 ppm'de H₇ protonu ABX sisteminin B kısmını oluşturur ve yayvan triplet (J=8.0 Hz) olarak rezonans olmuştur. δ=7.12 ppm'de ABX sisteminin X kısmını oluşturan H₆ protonunun dublet olarak rezonans verdiği gözlenmiştir (J_{6,7}=6.8 Hz). δ=4.00 ppm'de metoksi grubunun singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir. δ=3.38 ppm'deki geniş singlet hidroksi grubuna aittir (EK 1.e).

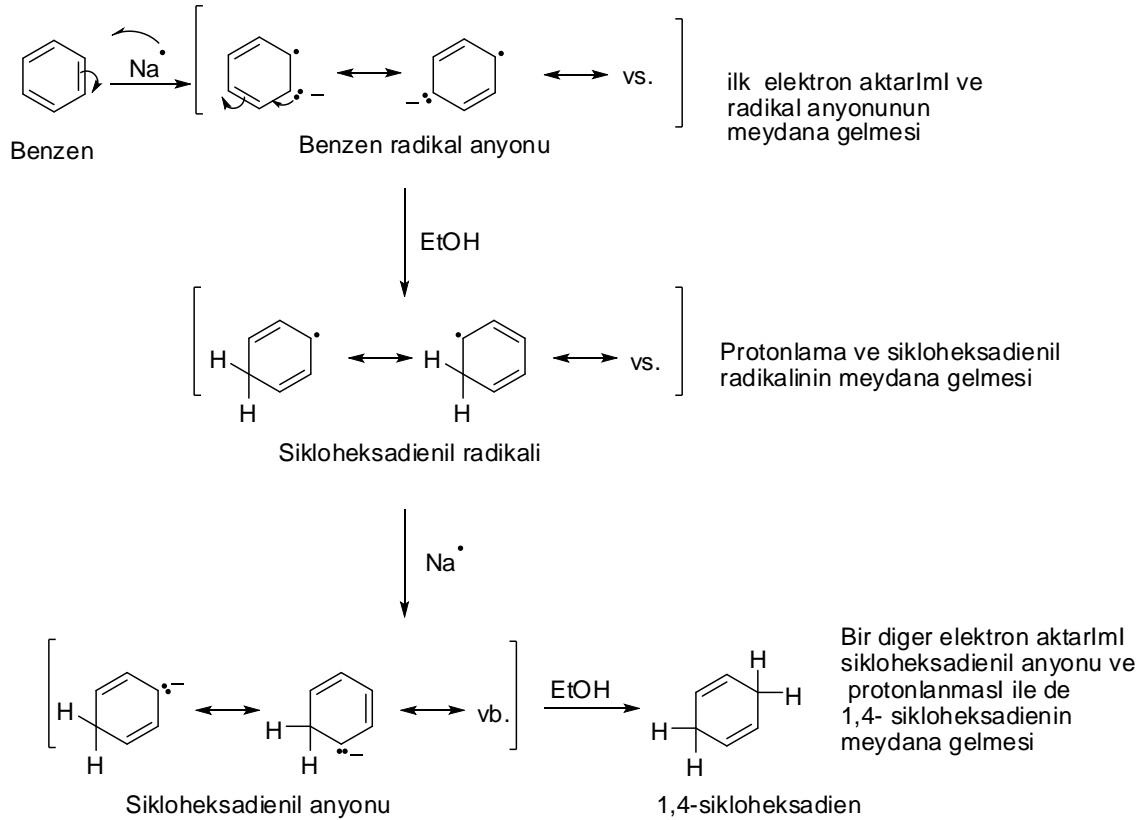
¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆) spektrumu incelendiğinde, karbonil karbonunun karbon atomu 169.2 ppm'de sinyal verirken, aromatik halkanın karbonları sırasıyla δ=156.5, 135.0, 131.8, 130.4, 128.9, 128.5, 126.3, 123.7, 123.0, 108.4 ppm'de, oksijene bağlı metil karbonu ise δ=57.5 ppm'de sinyal vermiştir (EK 1.f).

3.4. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik Asit (61)'in Sentezi

3.4.1. Aromatik bileşiklerin birch indirgenmesi

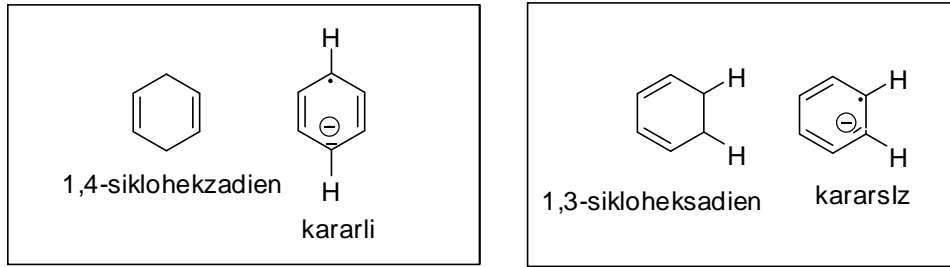
İlk kez 1944 yılında Avusturyalı araştırmacı A. J. Birch tarafından keşfedilen Birch indirgenmesinde aromatik bileşikler sıvı amonyak ve alkol karışımı içerisinde bir alkali metal (sodyum, lityum veya potasyum) ile etkileşerek 1,4-sikloheksadien ve türevlerine indirgenebilir. Birch indirgenmesinde alkali metalden elektron aktarımı ve akabinde alkolden (etanol, *t*-bütanol gibi alkoller) proton aktarımı gerçekleşir (Şekil 3.5).

MEKANİZMA



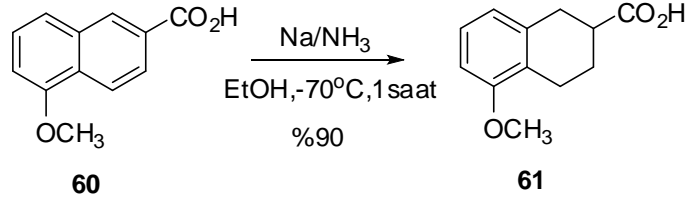
Şekil 3.5. Birch indirgenmesi mekanizması

Metalden elektron transferiyle radikal anyonu oluşur ve bu radikal anyonun nötral hale geçmesi için proton gereklidir. Proton kaynağı olarak alkoller kullanılır. Sisteme ikinci bir elektron transferi ile tekrar bir karbanyon oluşur. Alkol molekülünden ikinci bir proton transferi indirgenmeyi sonlandırır ve 1,4-sikloheksadien veya türevleri meydana gelir. Birch indirgenmesinde dikkat edilmesi gereken bir nokta da termodinamik açıdan daha kararlı olan konjuge 1,3-sikloheksadien yerine 1,4-sikloheksadienin meydana gelmesidir.

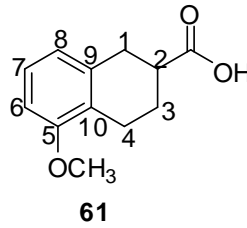


1,3-sikloheksadienin meydana gelmesi için gerekli ara üründe elektronlar birbirlerine çok yakın olduklarından birbirlerini iterler ve bu ara ürünü kararsız kılarlar. 1,4-sikloheksadieni incelersek gerekli radikal anyonunda elektronların birbirlerinden mümkün olduğunca en uzak konumda bulunurlar (Balcı 2008; Solomons 1988).

Sentezi Jhonson and Mander (1974) tarafından da gerçekleştirilen 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (**61**)'in alternatif bir sentezi 5-metoksi-2-naftoik asit (**60**)'dan çıkılarak tarafımızdan gerçekleştirildi. Bunun için **60** bileşiği THF-etanol içinde çözüldü, -70°C 'de ortama yavaş yavaş sıvı amonyak verilip çözelti içine sodyum küçük parçalar halinde bir saatte ilave edildi ve reaksiyon aynı sıcaklıkta bir süre daha karıştırıldı. Bu karışıma azot gazı atmosferinde yarı yarıya etanol-su içeren çözelti damla damla ilave edildi. Amonyak ve etanol evaporatörde uzaklaştırıldı. Ortamın pH=3 olana kadar seyreltik HCl ilave edilip etil asetatla ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu, indirgenmeyen çıkış kısmı kloroform-hekzanla (1:2) kristallendirildi ve beyaz katı 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (**61**) %90 verimle sentezlendi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (**61**)'in sentezi



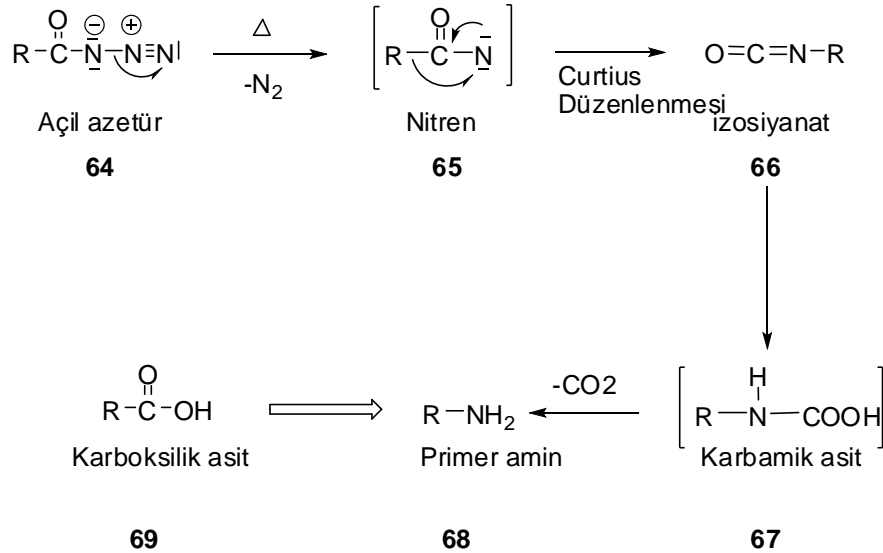
5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (**61**)'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, CDCl_3) incelendiği zaman $\delta=11.6$ ppm'de yayvan singlet OH grubuna aittir. $\delta=7.11$ ppm'de H_7 protonunun yayvan triplet vererek rezonans olduğu görülmektedir. ($J=7.8$ Hz). $\delta=6.74$ ppm'de H_8 protonu dublet olarak rezonans olmaktadır ($J_{7,8}=7.8$ Hz). $\delta=6.68$ ppm'de H_6 protonunun dublet vererek rezonans olur ($J_{6,7}=8.2$ Hz). $\delta=3.82$ ppm'de gelen singletin metoksi grubuna ait olduğu bilinmektedir. Asit grubunun bağlı olduğu halkadaki protonlardan 3 tanesi multipler şeklinde rezonans olurken, $\delta=2.79$ - 2.71 ppm'deki bir proton multipler, $\delta=2.60$ ppm'deki proton dubletinin dubletini ($J=17.2, 10.9, 6.2$ Hz), $\delta=2.32$ - 2.25 ppm'deki proton multipleri ve $\delta=1.85$ ppm'deki proton ise dubletinin dubletinin dubletini vererek ($J=17.2, 13.2, 11.3, 5.9$ Hz) rezonans olmaktadır (EK 1.g).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) spektrumunun yapıyla uyumlu olduğu görülmektedir. Karbonil grubunun karbon atomu $\delta=181.5$ ppm'de sinyal verirken, aromatik halkadaki karbonlar sırasıyla $\delta=157.5, 136.2, 126.5, 124.8, 121.4, 107.5$ ppm'de sinyal vermiştir. Metoksi karbonu $\delta=55.4$ ppm'de, alifatik karbonlar ise 4 tane olup sırasıyla $\delta=39.7, 31.7, 25.6, 22.6$ ppm'de sinyal vermiştir (EK 1.h).

3.5. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-benziloksikarbamat (62)'nin Sentezi

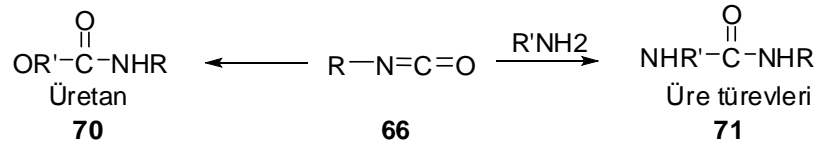
3.5.1. Curtius düzenlenmesi

Açıl azetürlerin ısı ile muamelesi sonucu izosiyanatların elde edilmesine Curtius düzenlenmesi denir. Ara ürün izosiyanatı izole etmek için aprotik bir çözücü kullanılır. Ara ürün izosiyanatların H₂O ile reaksiyonu sonucu karbamik asit ve karbamik asitlerden de CO₂ çıkartılarak primer aminler elde edilmektedir (Şekil 3.8).



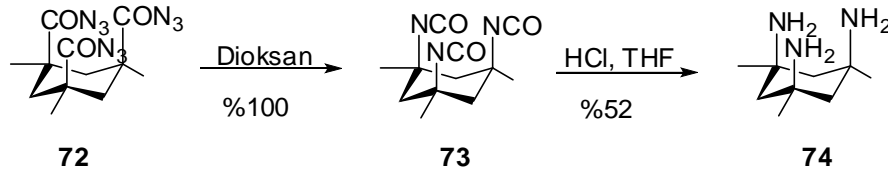
Şekil 3.8. Curtius düzenlenmesiyle primer amin eldesi

Açıl azetürler aprotik bir çözücü içinde ısıtılınca N₂ gazı çıkartarak yapısında elektron boşluğu bulunduran ara reaktifler olan açıl nitrenlere dönüşürler. Bu sistem elektron boşluğunu ortadan kaldırmak için azot üzerinde bulunan bağ yapmayan elektronlar azot ile karbonil karbonu arasında yeni bir bağ meydana getirirken -R grubu ise bağ elektronları ile elektron boşluğu olan azot atomuna göç eder. Bu olay sonucu izosiyanat oluşur. İzosiyanatlar H₂O ile muamele edilerek izole edilemeyen kararsız bileşikler olan karbamik asitlere ve dekarboksilasyonu sonucu ile de primer aminlere çevrilirler (Balcı 2008) (Şekil 3.8).



Şekil 3.9. Üre türevlerinin oluşumu

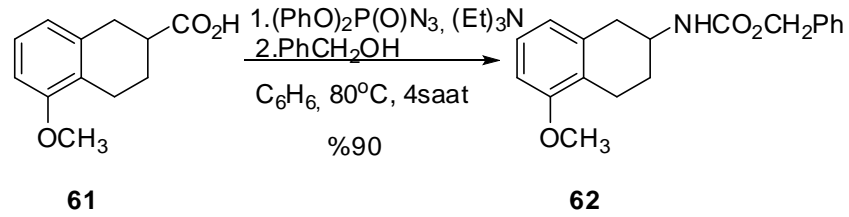
Azetürlerin ısı ile bozunması alkol içerisinde yapılırsa, alkol molekülleri izosiyanatlara katılarak kararlı bileşikler olan üretanlara dönüşürler, izosiyanatlar aminlerle reaksiyona sokulunca üre türevleri oluşur (Şekil 3.9). İzosiyanatlar, farklı nükleofillerle de tepkimeye girerek çeşitli heteroatom içeren bileşiklere dönüşürler.



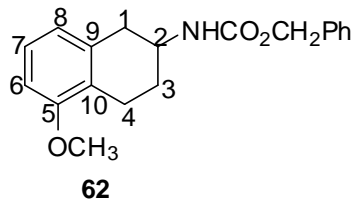
Şekil 3.10. 1,3,5-triaminosikloheksanın sentezi

Curtius düzenlenmesiyle Menger *et al.* (2002), 1,3,5-triaminosikloheksanın sentezini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir (Smith 1946; Cram and Bradshaw 1963; Menger *et al.* 2002; Balcı 2008) (Şekil 3.10).

5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilikasit (**61**)'in benzen içerisinde trietilamin varlığında difenilfosforilazid ile Curtius düzenlenmesi sonucunda alkilizosiyanat elde edildi. Oluşan alkil izosiyanatın benzil alkol ile reaksiyonu sonucunda beyaz renkli 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-benziloksikarbamat (**62**) %90 verimle sentezlendi (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-benziloksikarbamat (**62**)'nin sentezi



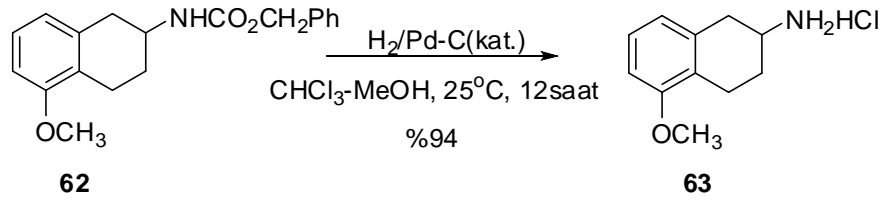
5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-benziloksikarbamat (**62**)'nin $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde karbamat grubuna bağlı fenil grubundaki aromatik protonlar $\delta=7.44-7.32$ ppm'de multipler olarak rezonans olmaktadır. $\delta=7.12$ ppm'de H_7 protonuna bağlı olan protonların yayvan ve triplet olarak rezonans olduğu gözlenmiştir ($J=7.8$ Hz). $\delta=6.70$ ppm'de H_6 ve H_8 deki protonlar geniş dublet ($J=8.0$ Hz) vererek rezonans olmuştur. Karbamat grubuna bağlı metilenik protonlar $\delta=5.13$ ppm'de singlet olarak rezonans oldukları görülmektedir. $\delta=4.88$ ppm'de gözlenen yayvan sinyal amin grubunun varlığını göstermektedir. 2 Nolu karbona bağlı proton 1 ve 3 nolu karbonlardaki protonlarla farklı olarak etkileşir ve $\delta=4.06$ ppm'de multipler olarak rezonans olur. Aromatik halkaya bağlı metoksi grubu ise beklenildiği gibi $\delta=3.84$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur. 1 Nolu karbon atomuna bağlı proton yine 1 nolu karbon atomuna bağlı proton ile iki bağ üzerinden (geminal) ve iki nolu karbon atomuna bağlı proton ile üç bağ üzerinden (visinal) etkileşip 3.13 ppm'de dubletin dubleti ($^2J=15.6$, $^3J=4.7$ Hz) olarak rezonans olmuştur. $\delta=2.95-2.6$ ppm, $\delta=2.17-2.00$ ppm ve $\delta=1.89-1.64$ ppm'de alifatik protonlar ise multipler olarak rezonans olmuştur (EK 1.1).

62'nin $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde yapıyla uyum içerisinde olduğu gözlemlendi. Karbamat grubuna bağlı karbon atomu $\delta=159.2$ ppm'de sinyal

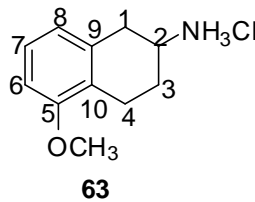
vermiştir. Aromatik halkanın karbon atomlarının üçü çakışmış olup toplam 9 sinyal gözlenmiştir. Bunlar sırasıyla $\delta=157.8, 138.6, 137.3, 130.5, 130.1, 128.5, 126.4, 123.6, 109.4$ ppm'dir. Ester ve fenil grubunun bağlı olduğu karbon $\delta=68.6$ ppm'de sinyal vermiştir. Metoksi grubunun karbonu $\delta=57.2$ ppm'de sinyal verirken, alifatik bölgedeki karbon atomları da sırasıyla $\delta=48.4, 38.0, 30.4, 23.0$ ppm'de sinyal vermektedir (EK 1.i).

3.6. 2-Amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin Hidrojenklorür (63)'ün Sentezi

Karbamat **62**'nin MeOH ve CHCl_3 içerisinde Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu neticesinde **19** bileşiğinin hidrojen klorür tuzu olan katı ve beyaz renkteki 2-Amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin hidrojenklorür (**63**) %94 verimle elde edildi (Yao *et al.* 2007) (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. 2-Amino-5 Metoksi-1,2,3,4 tetrahidronaftalin hidrojenklorür (**63**)'ün sentezi



Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) spektrumu incelendiğinde $\delta=7.03$ ppm'de H_7 protonu triplet olarak rezonans olmuştur ($J=7.9$ Hz). $\delta=6.68$ ppm'de H_8 protonu dublet olarak rezonans olmaktadır. ($J_{7,8}=8.1$ Hz). $\delta=6.64$ ppm'de H_6 protonun dublet olarak rezonans olmaktadır ($J_{6,7}=7.8$ Hz). $\delta=4.65$ ppm'de NH_3^+ tuzu yayvan singlet verip rezonans olduğu görülmektedir. $\delta=3.64$ ppm'de metoksi singlet vererek, $\delta=3.37$ ppm'de

H₂ protonunun multipler vererek rezonans olduğu gör÷lmektedir. $\delta=2.97$ ppm'de 1 nolu karbon atomuna bağlı proton yine 1 nolu karbon atomuna bağlı proton ile iki bağ üzerinden (geminal) ve iki nolu karbon atomuna bağlı proton ile üç bağ üzerinden (visinal) etkileşip $\delta=2.97$ ppm'de dubletin dubleti ($^2J=16.1$ Hz, $^3J=4.4$ Hz) olarak rezonans olmuştur. $\delta=2.73-2.65$ ppm'de alifatik protonlar multipler vererek rezonans olmuştur. $\delta=2.43$ ppm'deki alifatik protonlar dubletin dubletinin dubletini vererek rezonans olmaktadır (J=14.3, 10.3, 6.2 Hz). $\delta=2.04$ ppm'deki alifatik proton multipler vererek rezonans olduğu gözlenmektedir. $\delta=1.64$ ppm'deki alifatik proton dubletin dubletinin dubletinin dubleti olarak rezonans vermektedir.(J=16.5, 12.8, 10.3, 5.9 Hz) (EK 1.j).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O) spektrumunun yapıyla uyum içerisinde olduğu gözlendi. Aromatik halkaya bağlı karbon atomlarının sırasıyla $\delta=156.8, 133.8, 127.3, 123.6, 121.9, 109.0$ ppm'de, metoksi grubuna bağlı karbon atomunun $\delta=55.7$ ppm'de alifatik bölgedeki karbon atomlarının ise sırasıyla $\delta=47.2, 32.9, 22.2, 20.8$ ppm'de sinyal verdiği gör÷lmektedir (EK 1.k).

4.ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan çözücü ve kimyasallar literatürde belirtildiği gibi saflaştırıldı (Perin 1966).

4.1.1. DMF

CaH₂ üzerinden 30-45 dk ısıtıldıktan sonra destilasyona geçildi.

4.1.2. Hekzan

1 lt hekzan içerisine derişik H₂SO₄ katıp oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve hekzan fazı ayrılıp doygun NaHCO₃ çözeltisi ile (3x100 mL) ve su ile yıkandı. Hekzan fazı CaCl₂ üzerinden kurutuldu. Atmosfer basıncında destillenerek saflaştırıldı.

4.1.3. Karbon tetraklorür

Karbon tetraklorür CaCl₂ üzerinden kurutulup süzüldükten sonra atmosfer basıncında destillenerek saflaştırıldı.

4.1.4. Kloroform

1 litre kloroform önce doygun NaHCO₃ (2x100 mL) ve su ile yıkandı. Kloroform fazı CaCl₂ üzerinden kurutulup, atmosfer basıncında destillenerek saflaştırıldı.

4.1.5. Etil asetat

Etil asetatta safsızlık olarak su, etil alkol ve asetik asit bulunur. Safılaştırmak için etil asetat önce %5'lik NaHCO₃ çözeltisi, sonra NaCl çözeltisi ve su ile yıkanarak MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Kurutulan etil asetat atmosfer basıncında destillenerek safılaştırıldı.

4.1.6. Metanol

Metanol bol miktarda CaO ile beraber bir geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra destillendi. Çok kuru metanol destillemek için 5 gr magnezyum, 0,5 gr iyot ve 100 mL CaO ile kurutulmuş metanol karışımı, iyodun rengi gidinceye kadar ısıtıldı. Magnezyumun tümünün reaksiyona girmesinden sonra karışıma 900 mL CaO üzerinden kurutulmuş metanol eklendi ve karışım 30 dakika kaynatıldı. Metanol daha sonra atmosfer basıncında destillenerek safılaştırıldı.

4.1.7. Etanol

Etanol, metanolün safılaştırılmasında kullanılan yöntem ile safılaştırıldı.

4.1.8. Benzen

Bir litre benzen (3x25 mL) derişik H₂SO₄ ile iyice çalkalanıp, Na₂CO₃'ün doygun çözeltisi ile yıkandı. P₂O₅ üzerinden kurutulup, sodyum metali üzerinde bir gece bekletilerek atmosfer basıncında destillendi. Destilat mutlak benzen olarak kullanıldı.

4.2. Kromotografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

Silika jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Fluka)

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Silika jel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ¹H-NMR Spektrumları

Varian 60 MHz spektrometre

Varian 200 MHz spektrometre

Varian 400 MHz spektrometre

4.3.2. ¹³C-NMR Spektrumları

Varian 50 MHz Spektrometri

Varian 100 MHz Spektrometre

4.3.3. IR Spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

4.3.4. Kütle spektrumları

ThermoFinnigan Trace GC/Trace DSQ/A1300, (E.I.Quadrapole),EI, 70 eV, taşıyıcı gaz Helyum, BPX5 MS kapilary kolon (30 m x 0.25 mm i.d.,0.25 µm).

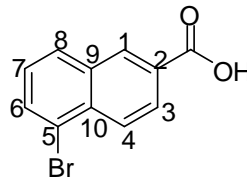
4.3.5. Elementel analiz

Leco CHNS-932

4.4. Deneyler

Bu çalışmada kullanılan 2-naftoik asit satın alındı ve herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanıldı.

4.4.1. 5-Brom-2-naftoik asit (**57**)'nin sentezi



57

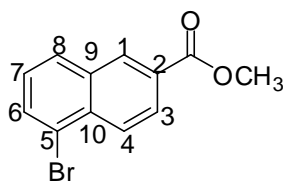
2-Naftoik asit (**56**) (5.00 g, 29.06 mmol) 25 mL asetik asitte çözüldü. Çözelti asetik asitin kaynama sıcaklığına ısıtıldı. Bir damlatma hunisi ile 5.00 g brom (31.25 mmol) ve 0.15 g iyot kaynayan reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. Karışım 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. 1 saat sonra karışım nuçe erleninden süzöldü. Elde edilen katı 60°C'ye ayarlanmış etüvde 3-4 saat kurutuldu. %46 verimle 3.35 g beyaz katı 5-brom-2-naftoik asit (**57**) elde edildi (Adcock and Wells 1965; Gopalsamy *et al.* 2004).

E.N: 259-261°C (Adcock and Wells 1965 EN: 267-269 °C)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ =8.69 (bs , 1H , H₁), 8.23 (d, AB sisteminin A kısmı J_{3,4}=8.8 Hz, 1H, H₄), 8.21 (d, ABX sisteminin X kısmı J_{7,8}=7.7 Hz, 1H, H₈), 8.15 (dd, AB sisteminin B kısmı J_{3,4}=8.8 Hz, J_{1,3}=1.6 Hz, 1H, H₃), 8.03 (d, ABX sisteminin A kısmı J_{6,7}=7.4 Hz, 1H, H₆), 7.54 (quasid, ABX sisteminin B kısmı, 1H, H₇), 3.40 (bs, 1H, OH).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ =168.7, 135.4, 134.8, 134.0, 132.9, 131.5, 131.0, 129.3, 128.8, 128.6, 123.3

4.4.2. Metil 5-brom-2-naftoat (58)'in sentezi



58

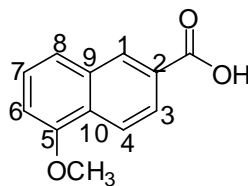
5-Brom-2-naftoik asit (**57**) (3.00 g, 12.00 mmol) MeOH (35 mL) içerisinde çözüldü. Katalitik miktarda p-toluen sülfonik asit (p-TSA) ilave edilerek 24 saat kaynatıldı. Metanol evaporatörde uçuruldu 50 mL kloroform ve 50 mL su ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar doygun sodyum bikarbonat çözeltisiyle (3x50 mL) yıkandı. MgSO₄ üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uçuruldu ve %95 verimle beyaz renkli 3.00 g metil-5-brom-2-naftoat (**58**) elde edildi (Adcock and Wells 1965; Gopalsamy *et al.* 2004).

E.N: 70-72°C (Gopalsamy *et al.* 2004 EN:72-73°C)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ =8.56 (bs , 1H , H₁), 8.12-8.02 (m, 4H H₃, H₄, H₆, H₈), 7.46 (quasid, J₇=7.8 Hz, 1H, H₇), 3.92 (s, 3H, OMe)

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ=167.5, 135.2, 134.8, 134.1, 132.8, 131.4, 129.6, 129.3, 128.6, 128.2, 123.3, 54.1

4.4.3. 5-Metoksi-2-naftoik asit (60)'ın sentezi



60

0.52 g sodyum alınarak azot atmosferinde ısıtılan 50 mL metanol'e parça parça ilave edildi. Na parçaları tamamen kaybolduktan sonra bu çözeltiliye 20 mL yeni destillenmiş DMF ilave edildi. Daha sonra bu karışıma 50 mg CuI katalizör olarak ilave edildikten sonra 30 mL DMF'de çözülen metil-5-brom-2-naftoat (**58**) (2.00 g, 7.55 mmol) karışıma ilave edilerek 3 gün 120°C sıcaklığında karıştırıldı. Metanol evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra 50 mL kloroform ve 30 mL su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz su (5x50 mL) ile yıkandı. MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. İlave bir saflaştırma yapılmadan karışım 100 mL metanol'de çözüldü.

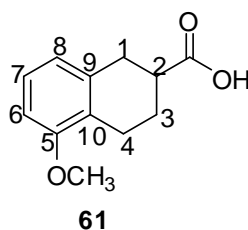
NaOH (2.22 g, 55.5 mmol) 10 mL suda çözülerek damlalıklı yukarıdaki çözeltiliye ilave edildi. 1 saat buz banyosunda daha sonra da 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Metanol evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra pH kağıdıyla pH=2 olana kadar seyreltik HCl ile asitlendirildi. Metilen klorür ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Sonuçta %75 verimle 4.2 g beyaz katı 5-metoksi-2-naftoik asit (**60**) elde edildi (Adcock and Wells 1965).

E.N: 212-214°C (Adcock and Wells 1965 EN: 214-216°C)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ =8.57 (d , $J_{1,3}$ =1.7 Hz, 1H, H₁, H₂), 8.24 (d, AB sisteminin A kısmı $J_{3,4}$ =8.8 Hz, 1H, H₄), 7.98 (dd, AB sisteminin B kısmı $J_{3,4}$ =8.8 Hz, $J_{1,3}$ =1.7 Hz, 1H, H₃), 7.67 (d, ABX sisteminin A kısmı $J_{7,8}$ =8.3 Hz, 1H, H₈), 7.53 (quasid, ABX sisteminin B kısmı, J =8.0 Hz, 1H, H₇), 7.12 (d, ABX sisteminin X kısmı, $J_{6,7}$ =6.8 Hz, 1H, H₆), 4.00 (s, 3H, OMe), 3.38 (bs, OH)

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ =169.2, 156.5, 135.0, 131.8, 130.4, 128.9, 128.5, 126.3, 123.7, 123.0, 108.4, 57.5

4.4.4. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (61)'in sentezi



150 mL sıvı amonyak içinde (5.00 g, 24.75 mmol) 5-metoksi-2-naftoik asit (**60**) -70°C' de yavaş yavaş ortama verilerek çözüldü ve bu sıcaklıkta (2.27 g, 98.7 mmol) ince kesilmiş metalik sodyum küçük parçalar halinde 1 saatte reaksiyon ortamına ilave edildi. Bu sıcaklıkta 1 saat daha mekanik olarak karıştırıldıktan sonra karışıma azot gazı atmosferinde yarı yarıya etanol-su içeren (20 mL) çözelti damla damla ilave edildi. Soğutma sistemi kaldırıldıktan sonra karışımın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Bu esnada amonyağın çoğu uçmuş olmakla beraber kalan amonyak ve etanol evaporatörde uzaklaştırıldı. Ortama 30 mL su ilave edildikten sonra seyreltik HCl ile pH=3 olana kadar asitlendirildi ve tuzla iyice doyurulduktan sonra 3x50 mL etil asetatla ekstrakte edildi. Etil asetat fazı Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün kloroform-*n*-heksan (1:2) ile kristallendirildi. %90 verimle 4.6 g renksiz katı 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (**61**) elde edildi (Jhonson and Mander 1974).

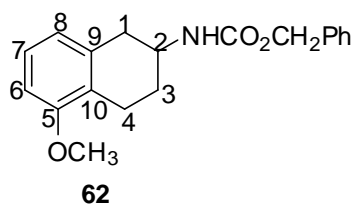
E.N:146-148°C (Jhonson and Mander 1974 EN:150-151°C)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=11.6 (bs, 1H, OH), 7.11 (quasid, J=7.8 Hz, 1H, H₇), 6.74 (d, J_{7,8}=7.8 Hz, 1H, H₈), 6.68 (d, J_{6,7}=8.2 Hz, 1H, H₆), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.08-2.90 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.60 (ddd, J=17,2; 10,9; 6,2 Hz, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.85 (ddd, J=17,2; 13,2; 11,3; 5,9 Hz, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ=181.5, 157.5, 136.2, 126.5, 124.8, 121.4, 107.5, 55.4, 39.7, 31.7, 25.6, 22.6

IR (KBr, cm⁻¹):3677, 3014, 2961, 2935, 2993, 2838, 2651,1698, 1587, 1469, 1436, 1419. 1309, 1259, 1218, 1094, 1074.

4.4.5. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-benziloksikarbamat (62)'nin sentezi



5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (**61**) (0.5 g, 2.43 mmol) 25 mL benzende çözüldükten sonra (0.75 g, 2.90 mmol) difenilfosforilazid ilave edildi ve trietilamin (0.3 g, 2.97 mmol) ilave edildi ve 4 saat kaynatıldı. Daha sonra reaksiyon karışımına benzilalkol (1.57 g, 14.53 mmol) ilave edilerek 30 saat kaynatıldı. Benzen uzaklaştırıldı ve %20 etilasetat:*n*-hekzan ile silikajel kolon üzerinden saflaştırıldı. Sonuçta %90 verimle beyaz renkli, katı 0.68 g karbamat **62** bileşiği elde edildi.

E.N: 84-86°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ =7.44-7.32 (m, 5H, Ph in 5Ar-H), 7.12 (quasi t, J=7.8 Hz, 1H, H₇), 6.70 (bd, 2H, H₆ and J=8.0 Hz, 1H, H₈), 5.13 (s, 2H, OCH₂), 4.88 (bs, 1H, NH), 4.06 (m, 1H, H₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.13 (dd, ²J=15,6 Hz, ³J=4,7 Hz, 1H, H₁), 2.95-2.60 (m, 3H), 2.17-2.00 (m, 3H), 1.89-1.64 (m, 1H)

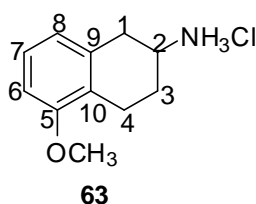
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ =159.2, (CO) 157.8 (C-5) .138.6, 137.3, 130.5, 130.1 (2C), 128.5, 126.4, 123.6, 109.4, 68.6, 57.2, 48.5, 48.4, 38.0, 30.4, 23.0

IR (KBr, cm⁻¹): 3631, 3326, 3064, 3034, 2937, 2837, 2248, 2140, 1699, 1586, 1470, 1456, 1439, 1344, 1306, 1257, 1220, 1092, 1077, 913.

MS (70 eV) m/z: 311.1 (M⁺, 3), 219.8 (28), 173.8 (20), 160.9 (25), 159.9 (75), 158.7 (100), 143.7 (28), 90.8 (65)

Elementel analiz: C₁₉H₂₁NO₃ : Hesaplanan: C, 73.29 ; H, 6.80 ; N, 4,50 Bulunan: C, 73.32 ; H, 6.97 ; N, 4.60

4.4.6. 2-Amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin hidroklorür (63)'ün sentezi



Karbamat **62** (0.5 g, 1.6 mmol) ve kloroform (1 mL), metanolde (30 mL) çözüldükten sonra katalitik miktarda Pd-C ilave edilerek hidrojen gazıyla hidrojenolize tabi tutuldu. 12 saat sonra karışım süzgeç kağıdından süzüldü ve metanol uzaklaştırıldıktan sonra metanol-eter (1:2) karışımında kristallendirme yapılarak 0.32 g beyaz renkli kristal yapıdaki 2-amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin hidroklorür (**63**) tuzu %94 verimle sentezlendi (Yao *et al.* 2007).

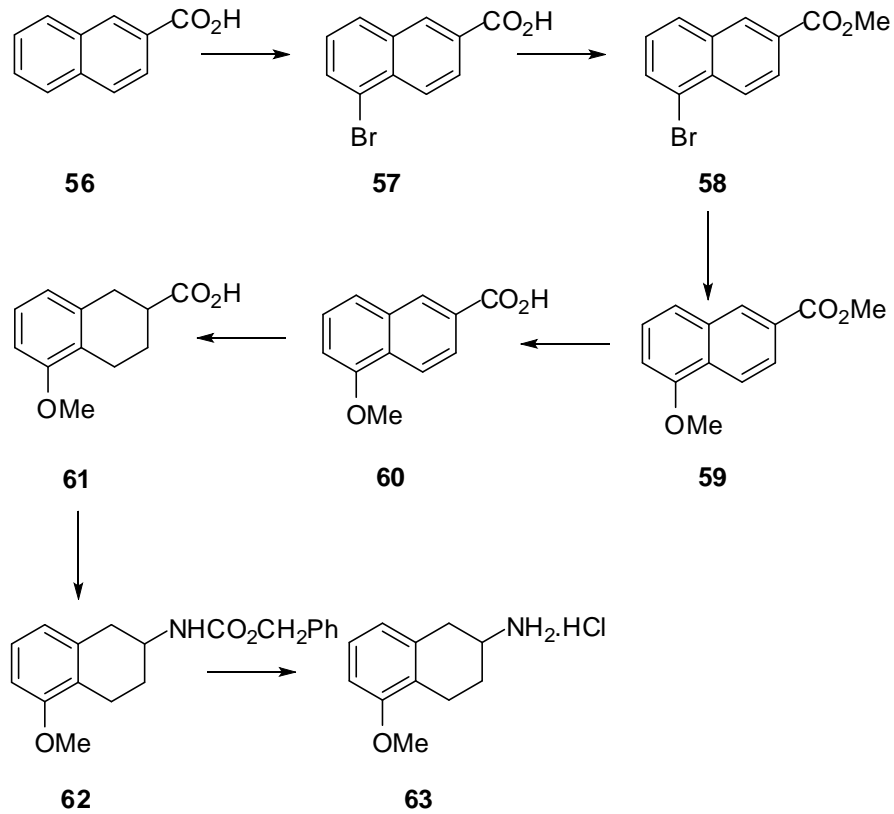
E.N>270°C (Yao *et al.* 2007 EN:266-267°C)

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ=7.03 (t, J=7.9 Hz, 1H, H₇), 6.68 (d, J_{7,8}=8.1 Hz 1H, H₈), 6.64 (d, J_{6,7}=7.8 Hz, 1H, H₆), 4.65 (bs, NH₃⁺). 3.64 (s, 3H, OMe), 3.37 (m, 1H, H₂), 2.97 (dd, ²J=16.1 Hz, ³J=4.4 Hz, 1H, H₁), 2.73-2.65 (m, 3H), 2.43 (ddd, J=14.3, 10.3, 6.2 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.64 (ddd, J=16.5, 12.8, 10.3, 5.9 Hz)

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ=156.8, 133.8, 127.3, 123.6, 121.9, 109.0, 55.7, 47.2, 32.9, 22.2, 20.8

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu tez kapsamında, dominerjik, seratonerjik, meltoninerjik, antifungal, antibakteriyel, fenil etanol amin N-metil transferaz enzimini inhibe edici gibi önemli biyolojik aktivitelere sahip olan 2-amino-5-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**8**)'in metoksit türevi olan ve benzer aktivitelere sahip 2-amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**19**)'un alternatif bir sentezi, naftalin-2-karboksilik asit (**56**)'dan çıkılarak gerçekleştirildi.



Şekil 5.1. 2-Amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**63**)'ün sentezi

Öncelikle naftalin-2-karboksilik asit (**56**) katalitik miktardaki iyot varlığında moleküler brom ile bromlanarak ilgili 5-bromnaftalin-2-karboksilik asit (**57**) sentezlendi. Bu bileşiğin p-TSA katalizörlüğünde MeOH ile esterleştirilmesi akabinde de CuI katalizörlüğünde MeONa ile reaksiyonu ve ester grubunun MeOH içerisinde NaOH

çözültüsüyle hidrolizi neticesinde 5-metoksinaftalin-2-karboksilik asit (**60**) alternatif bir yolla sentezlenmiş oldu. Bu bileşiğin sıvı amanyak içerisinde küçük parçalar halinde ince kıyılmış metalik Na ile Birch indirgenmesi sonucunda 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (**61**) alternatif ve daha kolay bir yolla sentezlendi. Asit bileşiğinin benzen içerisinde ve NEt_3 varlığında difenil fosforil azid ile reaksiyonu akabinde oluşan alkil izosiyanatın benzil alkol ile reaksiyonu neticesinde karbamat **62**'nin literatüdeki ilk sentezi tarafımızdan gerçekleştirilmiş oldu. **62** bileşiği CHCl_3 varlığında Pd-C katalizörlüğünde ve MeOH içerisinde hidrojenolize tabii tutularak 2-amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**19**)'un hidrojen klorür tuzu olan **63** sentezlendi ve bütün bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

KAYNAKLAR

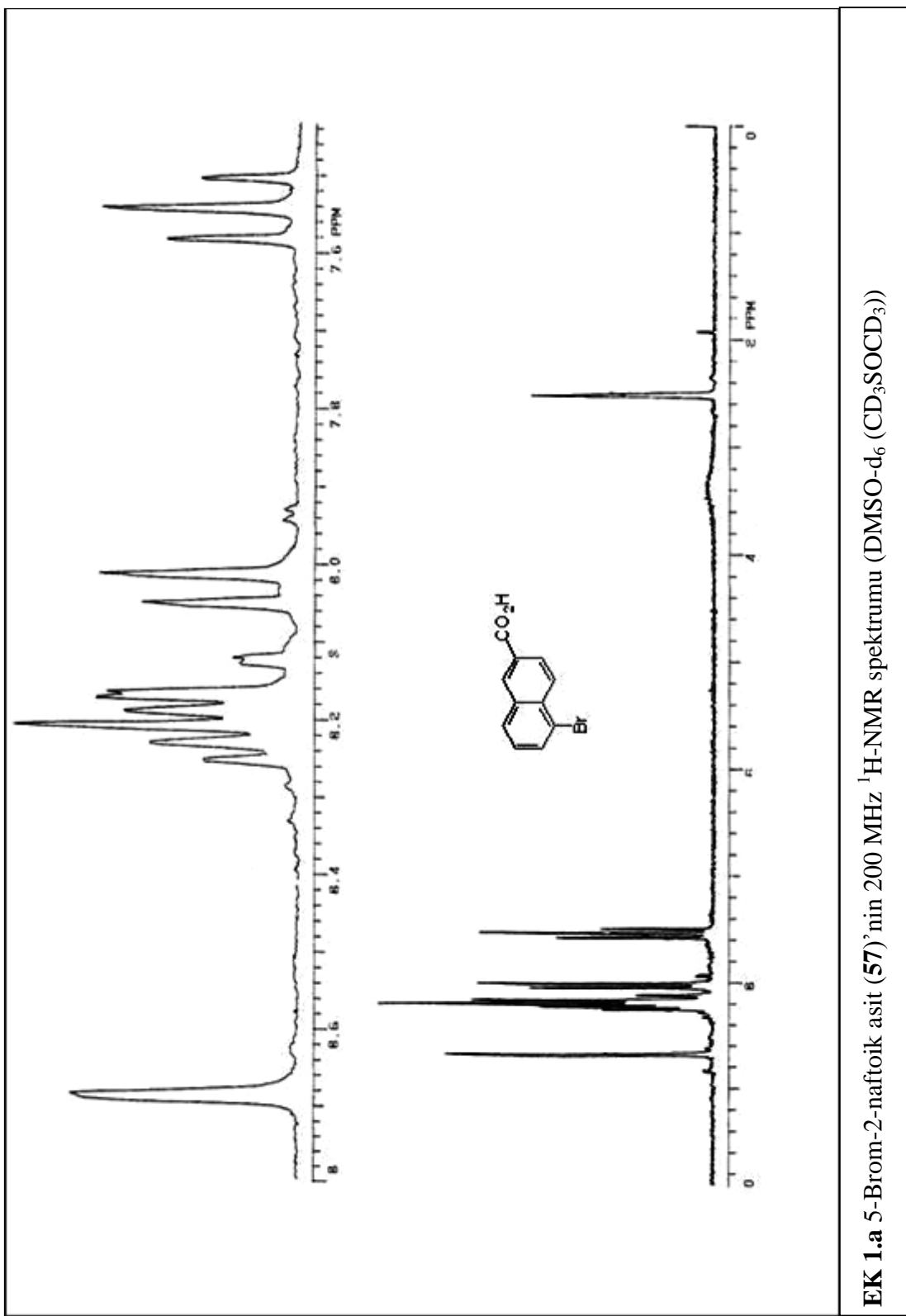
- Adcock, W., Wells, P.R., **1965**. The Syntheses of 4, 5, 6, 7, and 8-Substituted 2-Naphthoic Acids. *Aust. J. Chem.*, 18, 1351-1364.
- Balçı, M., **2008**. *Organik Kimya Reaksiyon Mekanizmaları*. TÜBA, 480 s, Ankara.
- Beaulieu, M., Itoh, Y., Tepper, P.G., Horn, A.S., Keabian, J.W., **1984**. N-N-Disubstituted 2-Aminotetralins are Potent D-2 Dopamine Agonists. *Eur. J. Pharmacol.*, 105, 15-21.
- Biswas, S., Zhang, S., Fernandez, F., Ghosh, B., Zhen, J., Kuzhikandathi, E., Reith M. E.A., Dutta, A.K., **2008**. Further Structure–Activity Relationships Study of Hybrid-7-{[2-(4-Phenylpiperazin-1-yl)ethyl]propylamino}-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ol Analogues: Identification of a High-Affinity D3-Preferring Agonist with Potent in Vivo Activity with Long Duration of Action. *J. Med. Chem.*, 51, 101-117.
- Blaschko, H., **1957**. Metabolism and Storage of Biogenic Amines. *Experientia*, 13 (1), 9-13.
- Burke, T.R., Lim, B., Marquez, V.E., Li, Z.H., Bolen, J.B., Stefanova I., Horak, I.D., **1993**. Bicyclic Compounds as Ring-constrained Inhibitors of Protein-Tyrosine Kinase p56lck. *J. Med. Chem.*, 36, 425-432,
- Burke, T.R., Fesen, M., Mazumder, A., Yung, J., Wang, J., Carothers, A.M., Grunberger, D., Driscoll, J., Pommier Y., Kohn, K., **1995**. Hydroxylated Aromatic Inhibitors of HIV-1 Integrase. *J. Med. Chem.*, 38, 4171-4178.
- Cannon, J.G., Perez, J.A., Bhatnagar, R.K., Long, J.P., Sharabi, F.M., **1982**. Conformationally Restricted Congeners of Dopamine Derived from 2-Aminoindan. *J. Med. Chem.*, 25, 1442–1446.
- Cannon, J.G., Kim, J.C., Aleem, M.A., Long, J.P., **1972**. Centrally Acting Emetics. 6. Derivatives of Beta-Naphthylamine and 2-Indanamine. *J. Med. Chem.*, 15, 348–350.
- Cannon, J.G., **1985**. Dopamine Agonists: Structure-activity Relationships. *Progress in Drug Res.*, 29, 303.
- Cannon, J.G., Costall, B., Laduron, P.M., Leysen, J.E., Naylor, R.J., **1978**. Effects of Some Derivatives of 2-Aminotetralin on Dopamine-Sensitive Adenylate Cyclase and on The Binding of (3H)Haloperidol to Neuroleptic Receptors in The Rat Striatum. *Biochem. Pharmacol.*, 27, 1417-20.
- Cram, D.J., Bradshaw J.S., **1963**. *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1108.
- DeMarinis, R.M., Shah D.H., Hall R.F., Heible J.P., Pendleton R.G., **1982**. Alpha Adrenergic Agents. 2. Synthesis and Alpha-1-Agonist Activity of 2-Aminotetralins. *J. Med. Chem.*, 25, 136-141.
- Ellingboe, J.W., Lombardo, L.J., Alessi, T.R., Nguyen, T.T., Guzzo, F., Guinosso, C.J., Bullington, J., Browne, E.N.C., Bagli, J.F., **1993**. Antihyperglycemic Activity of Novel Naphthalenylmethyl-3H-1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides. *J. Med. Chem.*, 36 (17), pp 2485–2493.
- Gancher, S.T., Woodward, W.R., Boucher, B., Nutt, J.G., **1989**. Peripheral Pharmacokinetics of Apomorphine in Humans *Ann. Neurol.*, 26, 232-238.

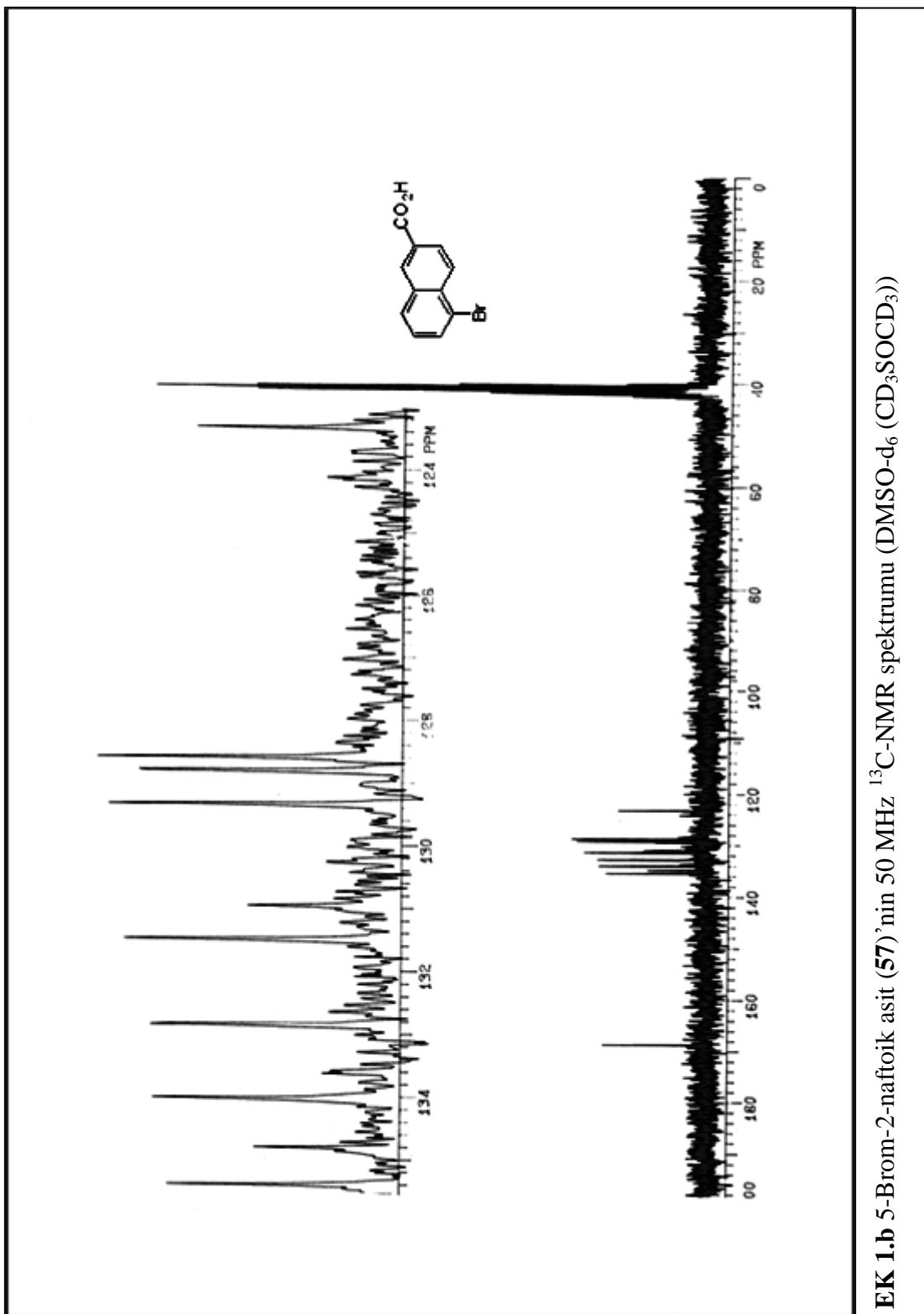
- Gopalsamy, A., Lim, K., Ellingboe, J.W., Mitsner, B., Nikitenko, A., Upeslakis, J., Mansour, T.S., Olson, M.W., Bebernitz, G.A., Grinberg, D., Feld, B., Moy, F.J., and O'Connell J., **2004**. Design and Syntheses of 1,6-Naphthalene Derivatives as Selective HCMV Protease Inhibitors. *J. Med. Chem.*, 47 (8), 1893–1899.
- Gorczyński, R.J., Anderson, W.G., Stout, D.M., **1981**. N-Alkyl Substitution of 2-Amino-5,6-and-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalenes.1. Cardiac and Pressor/Depressor Activities. *J. Med. Chem.*, 24, 835-839.
- Göksu, S., Secen, H., **2005**. Concise Syntheses of 2-Aminoindans Via Indan-2-ol. *Tetrahedron*, 61, 6801-6807.
- Göksu, S., Kazaz, C., Sutbeyaz, Y., Secen, H., **2003**. A Concise Synthesis of 2-Amino-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene-6,7-diol ('6,7-ADTN') from Naphthalene-2,3-diol. *Helv. Chim. Acta.*, 86, 3310-3313.
- Göksu, S., Sutbeyaz, Y., Secen, H., **2006**. An Alternative Synthesis of the Dopaminergic Drug 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-5,6-diol (5,6-ADTN). *Helv. Chim. Acta.*, 89, 270-273.
- Gray, A.P., Reit, E., Ackerly, J.A., **1973**. Conformational Requirements for Direct Adrenergic Stimulation. *J. Med. Chem.*, 16, 1023-1027.
- Haadsma-Svensson, S.R., Svensson, K.A., **1998**. A Preferential Dopamine D₃ Receptor Antagonist. *CNS Drug Reviews*, 4, 42-57.
- Haadsma-Svensson, S.R., Cleek, K.A., Dinh, D.M. Duncan, J.N., Haber, C.L., Huff, R. M., Lajiness, M.E., Nichols, N.F., Smith, M.W., Svensson, K.A., Zaya, M.J., Carlsson, A., Lin, C.H., **2001**. Dopamine D₃ Receptor Antagonists. 1. Synthesis and Structure–Activity Relationships of 5,6-Dimethoxy-N-alkyl- and N-Alkylaryl-Substituted 2-Aminoindans. *J. Med. Chem.*, 44, 4716-4732.
- Hacksell, U., Svensson, U., Nilsson, J.L.G., Hjorth, S., Carlsson, A., Wikstrom, H., Lindberg, P., Sanchez D., **1979**. N-Alkylated 2-Aminotetralins: Central Dopamine-Receptor Stimulating Activity. *J. Med. Chem.*, 22, 1469-1475.
- Hacksell, U., Arvidsson, L.E., Johansson, A.M. Lars, J., Nilsson, G., Sanchez, D., Lindberg, P., Wikstroem, H., Svensson, K, **1986**. C1- and C3-Methyl-Substituted Derivatives of 7-Hydroxy-2-(di-n-propylamino) Tetralin: Activities at Central Dopamine Receptors. *Acta Pharm. Suec.*, 23, 77.
- Hieble, J.P., Sarau, H.M., Foley, J.J., Demarinis, R.M., Pendleton, R.G., **1982**. Comparison of Central and Peripheral Alpha 1-Adrenoceptors. *Arch. Pharm.*, 318, 267-273.
- Hirayama, Y., Ikunata, M., Matsumoto, J., Hirayama, Y., Ikunata, M., Matsumoto, J., **2005**. An Expeditious Scalable Synthesis of (S)-2- Amino-5-Methoxytetralin Via Resolution. *Org. Procc. Res. Dev.*, 9(1), 30-38.
- Homan, E.J., Copinga, S., Unelius, L., Jackson, D.M., Wikstrom, H.V., Grol, C.J., **1999**. Synthesis and Pharmacology of The Enantiomers of The Potential Atypical Antipsychotic Agents 5-OMe-BPAT and 5-OMe-(2,6-di-OMe)-BPAT. *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 1263-1267.
- Homan, E.J., Copinga, S., Elfstrom, L., Vander Veen, T., Hallema, J.P., Mohell, N., Unelius, L., Johansson, R., Wikstrom, H.V., Grol, C.J., **1998**. 2-Aminotetralin-Derived Substituted Benzamides with Mixed Dopamine D₂, D₃, and Serotonin 5-HT_{1A} Receptor Binding Properties: A Novel Class of Potential Atypical Antipsychotic Agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 6, 2111.

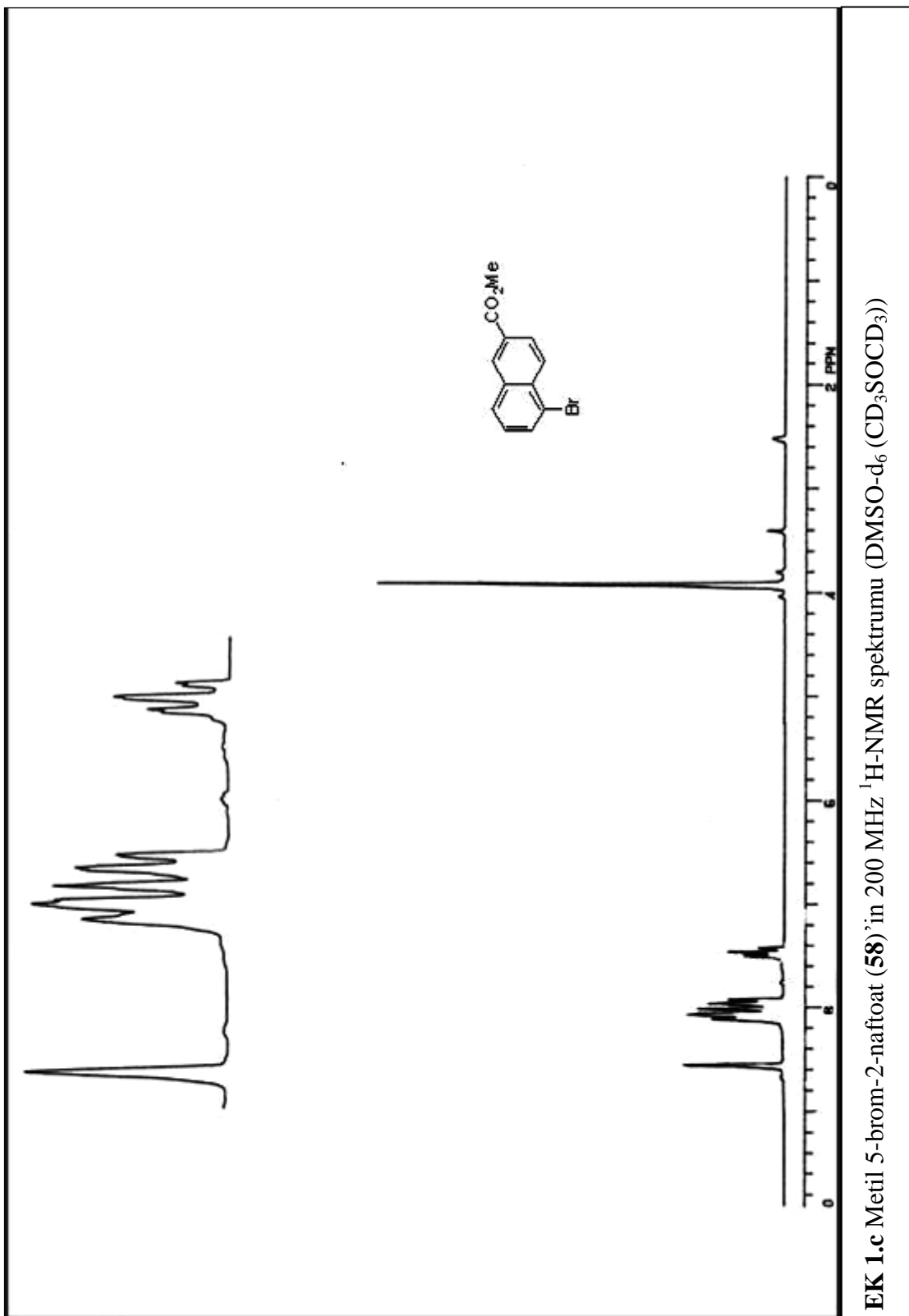
- Homan, E.J., Kroodsmas, E., Copinga, S., Unelius, L., Mohell, N., Wikstrom, H.V., Grol, C.J., **1999**. Structural Analogues of 5-OMe-BPAT: Synthesis and Interactions with Dopamine D₂, D₃, and Serotonin 5-HT_{1A} Receptors. *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 1111.-1121.
- Höök, B.B., Brege, C., Linnanen, T., Mikaelis, A., Malmberg, A., Johansson, A.M., **1999**. Derivatives of (R)-2-Amino-5-Methoxytetralin: Antagonists and Inverse Agonists at The Dopamine D_{2A} Receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 2167-2172.
- Jhonson, D.W., Mander, L.N., **1974**. Studies on Intramolecular Alkylation. VI* *ortho*-Alkylation in Phenolic Diazoketones : The Preparation of Intermediates Containing The Cyclohexa-2,4-Dienone Moiety Suitable for Gibberellin Synthesis. *Aust. J. Chem.*, 27, 1277-1286.
- Martin, Y.C., Jarboe, C.H., Krause, R.A., Lynn, K.R., Dunnigan, D., Holland, J.B., **1973**. Potential anti-Parkinson Drugs Designed by Receptor Mapping. *J. Med. Chem.*, 16, 147-150.
- Menger, E.S.M., Bian, J., Azov, V.A., **2002**. A 1,3,5-Triaxial Triaminocyclohexane: The Triamine Corresponding to Kempf's Triacid. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 2581.
- McDermed, J.D., McKenzie, G.M., Freeman, H.S., **1976**. Synthesis and Dopaminergic Activity of (±)-, (+)-, and (-)-2 Dipropylamino-5-Hydroxy-1,2,3,4,-Tetrahydronaphthalene. *J. Med. Chem.*, 19, 547.
- Pless, J., Seiler, M. P. Ger. Offen Patent DE2752659, **1978**, *Chem. Abstr.*, **1978**, 89, 146658.
- Perrin, D.D., Armearago, W.L.F., **1966**. Purification of Laboratory Chemicals. Pergamon Press Ltd., New York.
- Richter, H., Schenck, M., *Chem. Abstr.*, **1959**, 53, 2190
- Seiler, M.P., Markstein, R., **1982**. Further Characterization of Structural Requirements for Agonists at The Striatal Dopamine D₁ Receptor. Studies with a Series of Monohydroxyaminotetralins on Dopamine-Sensitive Adenylate Cyclase and a Comparison with Dopamine Receptor Binding. *Mol. Pharmacol.*, 22, 281-289.
- Smith, P.A.S., **1946**. *Org. React.*, 5, 337.
- Smith, B.M., March J., 2007. *March's Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, 1807, New Jersey.
- Sprenger, W.K., Cannon, J.G., Barman, B.K., Burkman, A.M., **1969**. Centrally Acting Emetics. 3. Derivatives of Beta-Naphthylamine. *J. Med. Chem.*, 12, 487-490.
- Solomons, G., **1988**. *Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, 1186, New York.
- Vanvliet, L.A., Teper, P.G., Dijkstra, D., Damsma, G., Wikstrom, H., Pugsley, T.A., Akunne, H.C., Heffner, T.G., Glase, S.A., Wise, L.D., **1996**. A.; and Wise, L.D., Affinity for Dopamine D₂, D₃, and D₄ Receptors of 2-Aminotetralins. Relevance of D₂ Agonist Binding for Determination of Receptor Subtype Selectivity. *J. Med. Chem.*, 39, 4233-4237.
- Woodruff, G.N., **1971**. Dopamine Receptors: A Review *Comp. Gen. Pharmacol.*, 2(8), 439-455.
- Woodruff, G.N., Elkhawad, A.O., Pinder, R.M., **1974**. Long Lasting Stimulation of Locomotor Activity Produced by The Intraventricular Injection of A Cyclic Analogue of Dopamine into Conscious Mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 25, 80-86.

- Yao, B., Ji, H., Cao, Y., Zhou, Y., Zhu, J., Lü, J., Li, Y., Chen, J., Zheng, C., Jiang, Y., Liang, R., Tang, H., **2007**. Synthesis and Antifungal Activities of Novel 2-Aminotetralin Derivatives. *J. Med. Chem.*, 50 (22), 5293–5300.
- Ye, Q., Grunewald, G.L., **1989**. Conformationally Restricted and Conformationally Defined Tyramine Analogues as Inhibitors of Phenylethanolamine N-Methyltransferase. *J. Med. Chem.*, 32, 478–486.
- Zhao, H., Neamati, N., Mazumder, A., Sunder, S., Pommier Y., Burke, T.R., **1997**. Arylamide Inhibitors of HIV-1 Integrase. *J. Med. Chem.*, 40, 1186-11

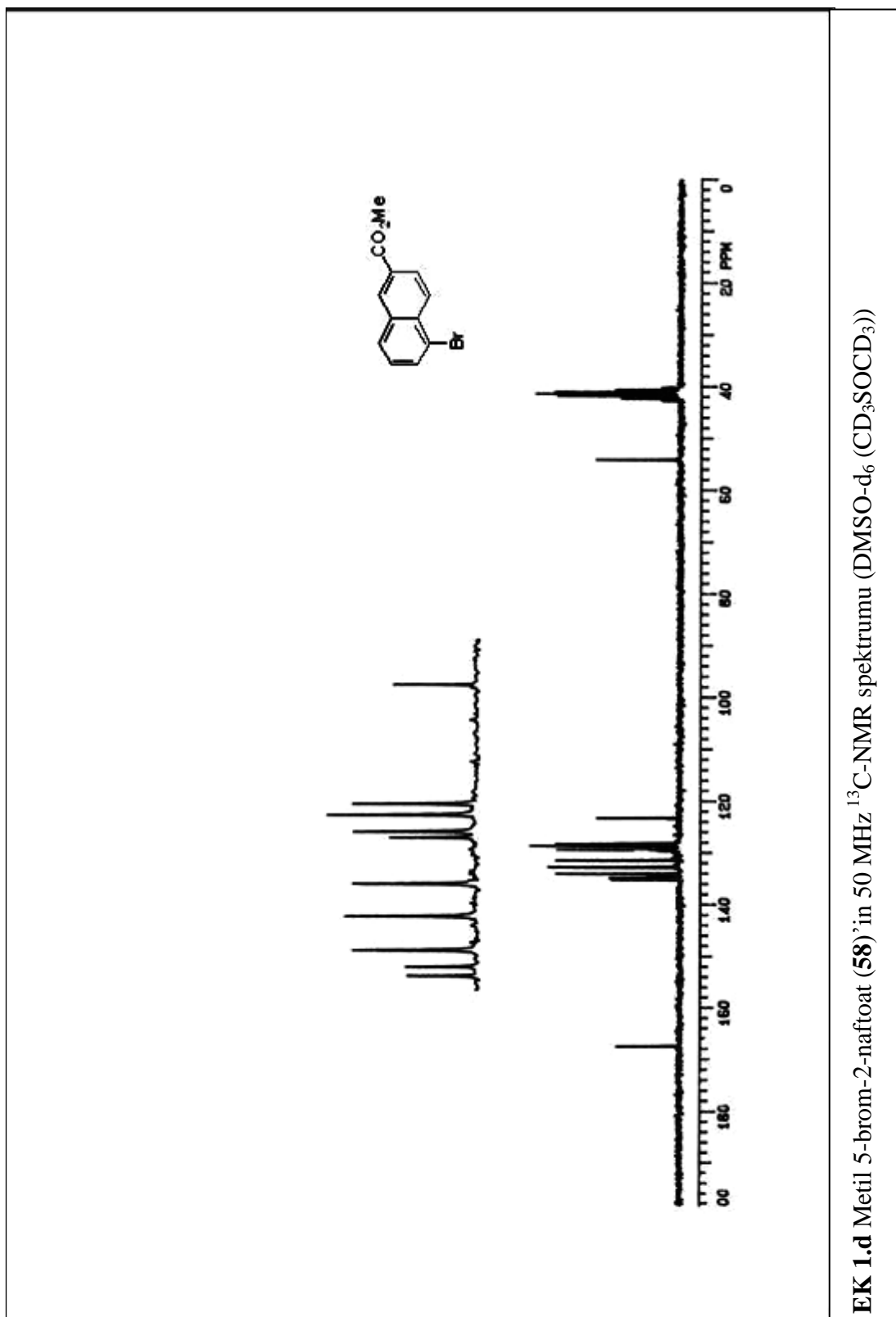
EKLER**EK 1. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR SPEKTRUMLARI**



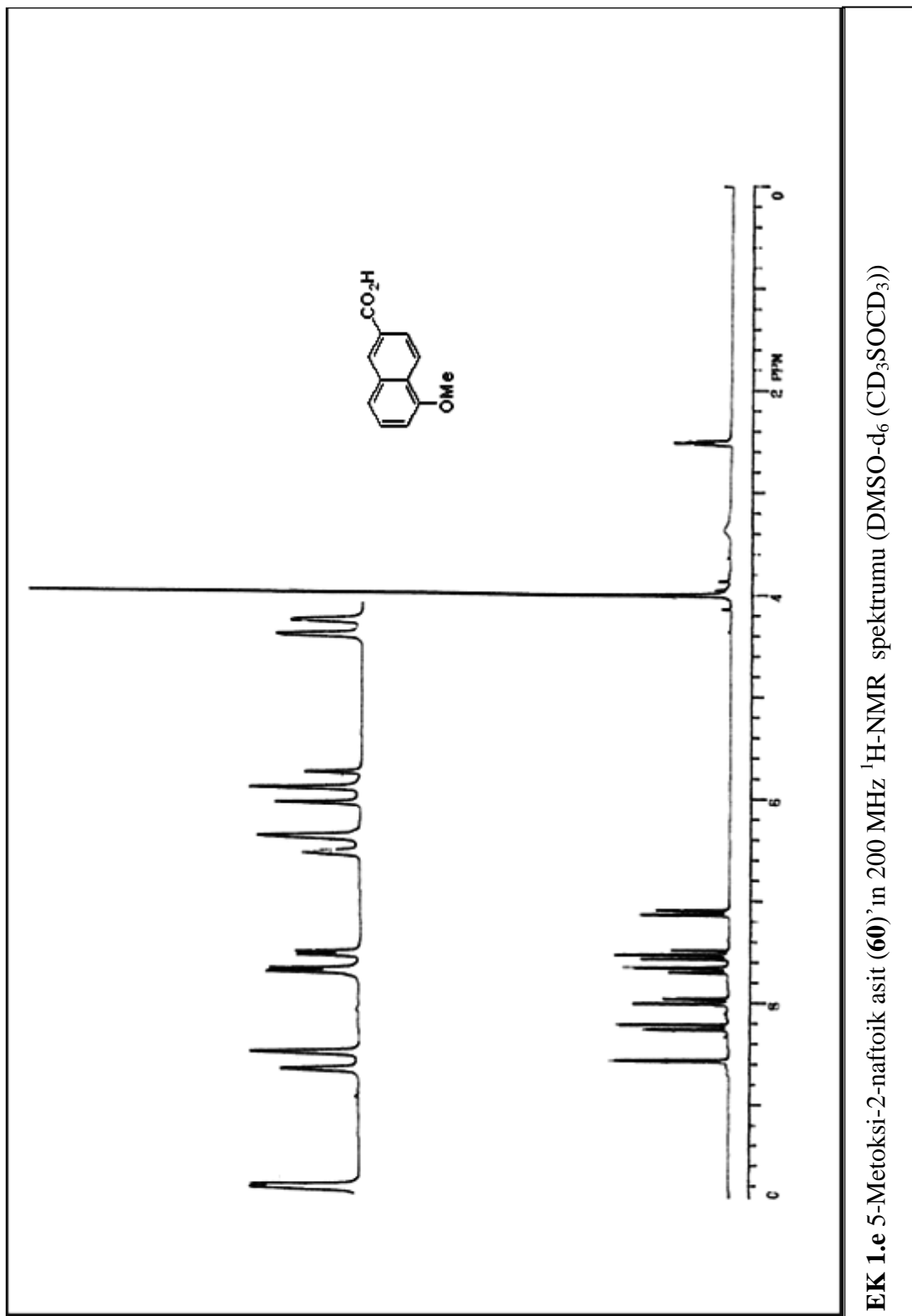


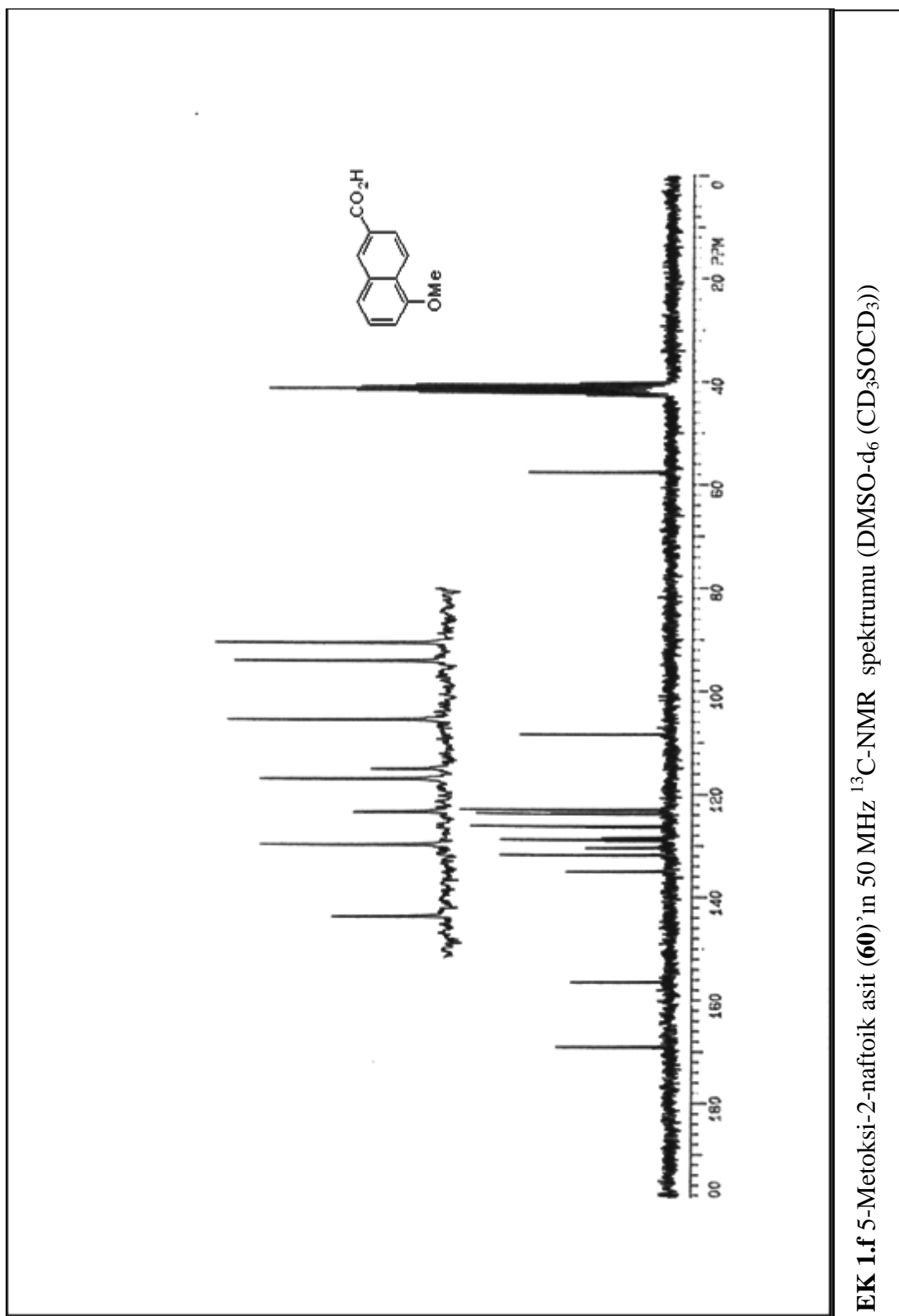


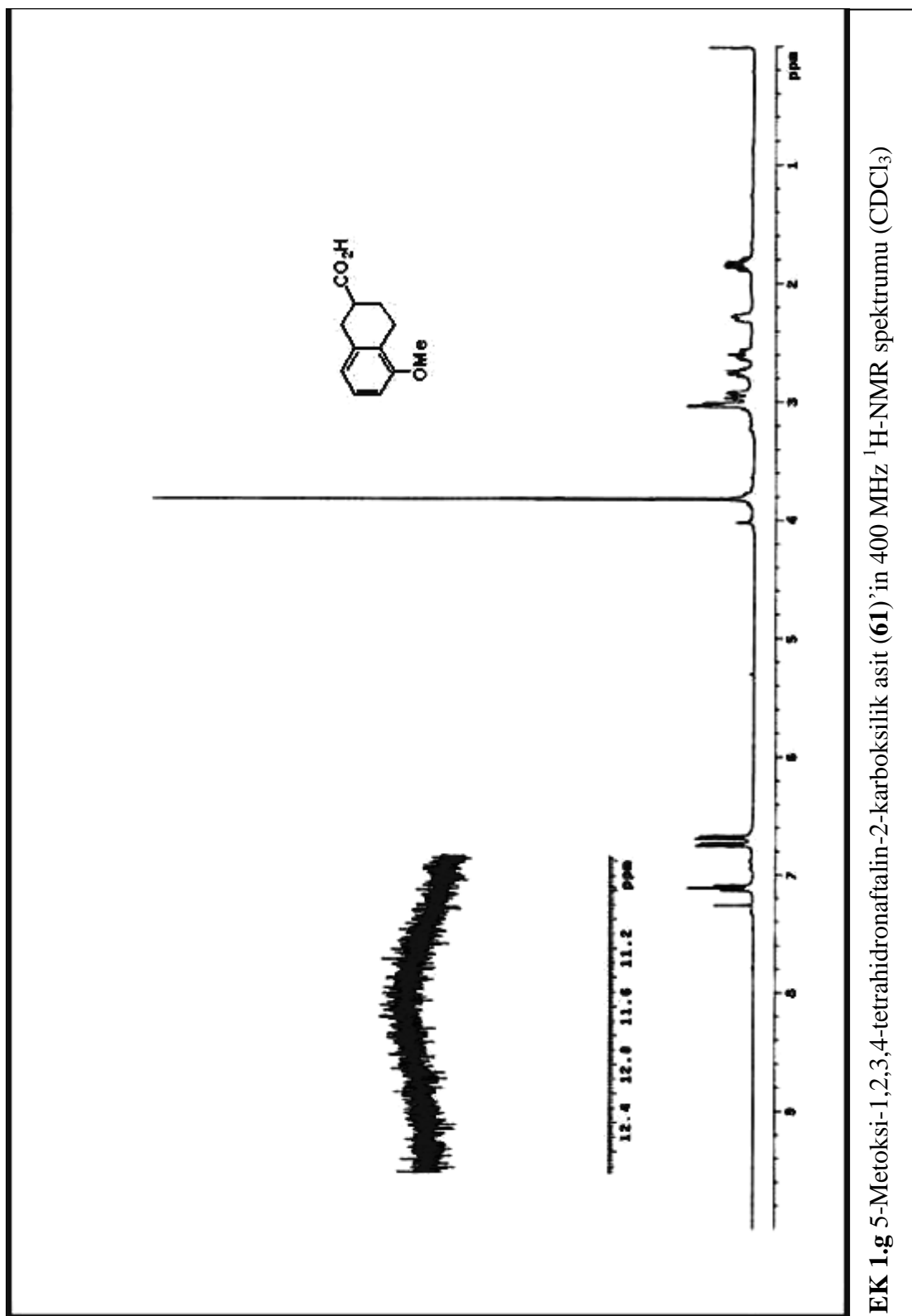
EK 1.c Metil 5-brom-2-naftoat (**58**)[†] in 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO-d_6 (CD_3SOCD_3))



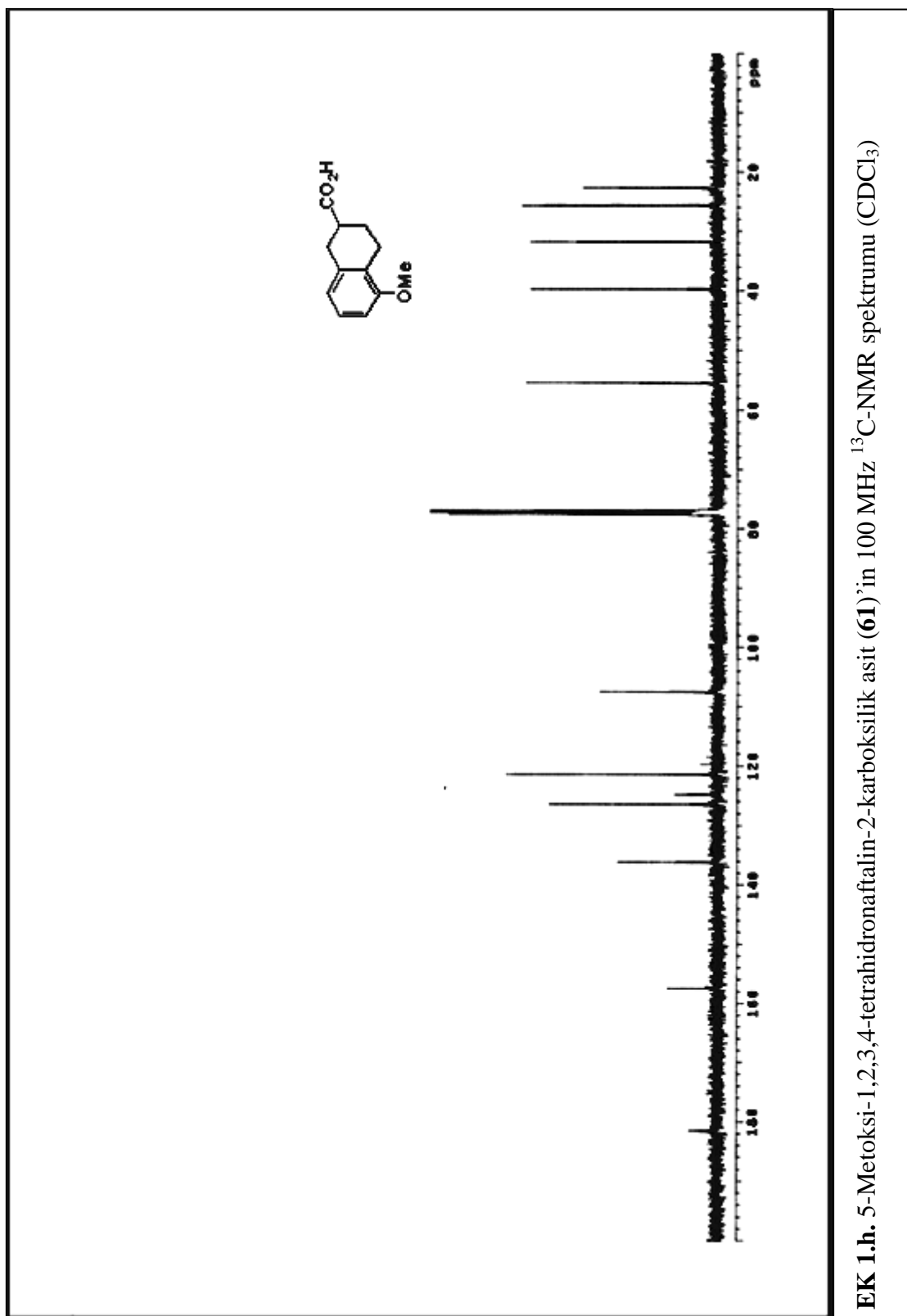
EK 1.d Metil 5-brom-2-naftoat (58) v 50 MHz ^{13}C -NMR spektrum (DMSO- d_6 (CD_3SOCD_3))

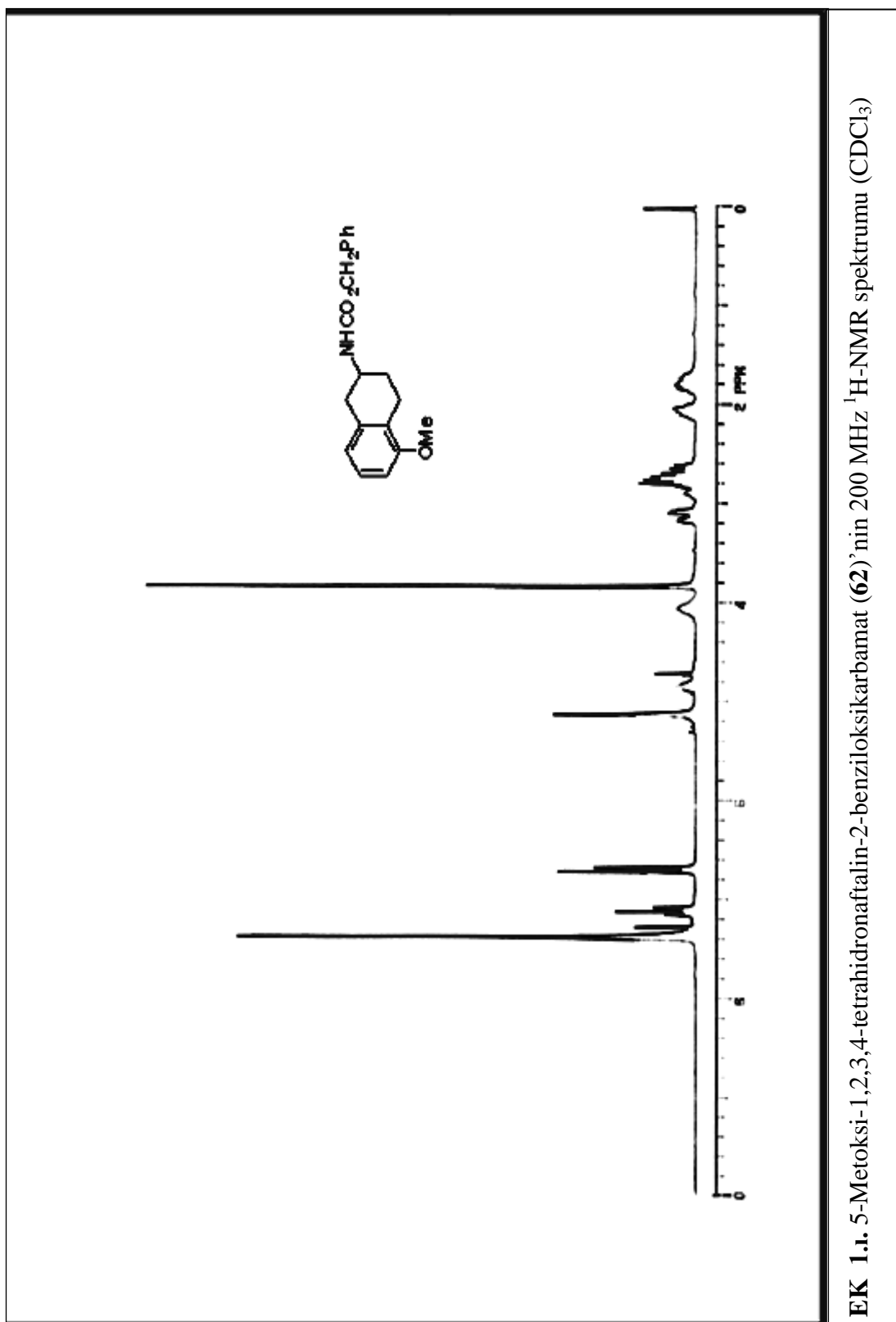


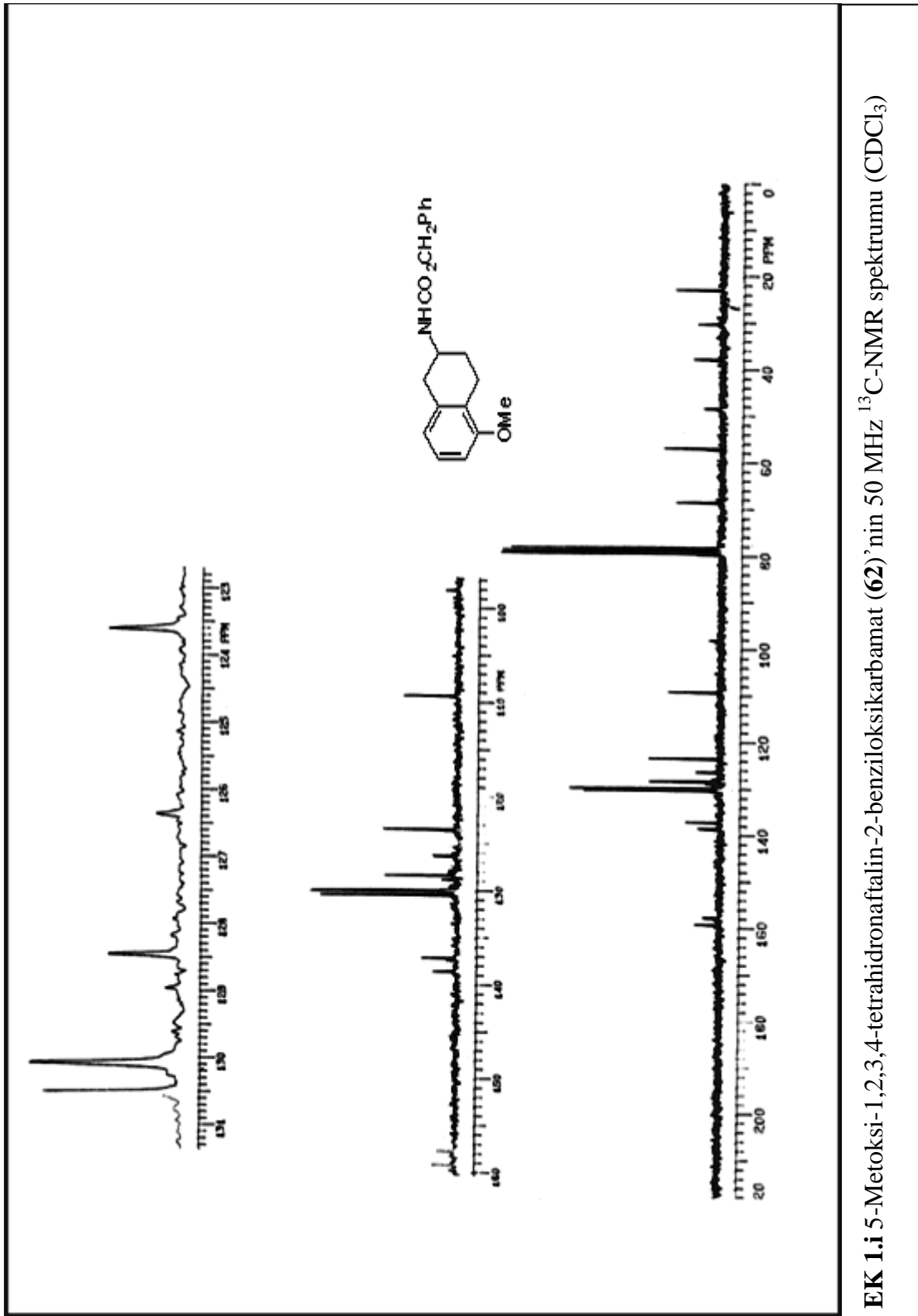


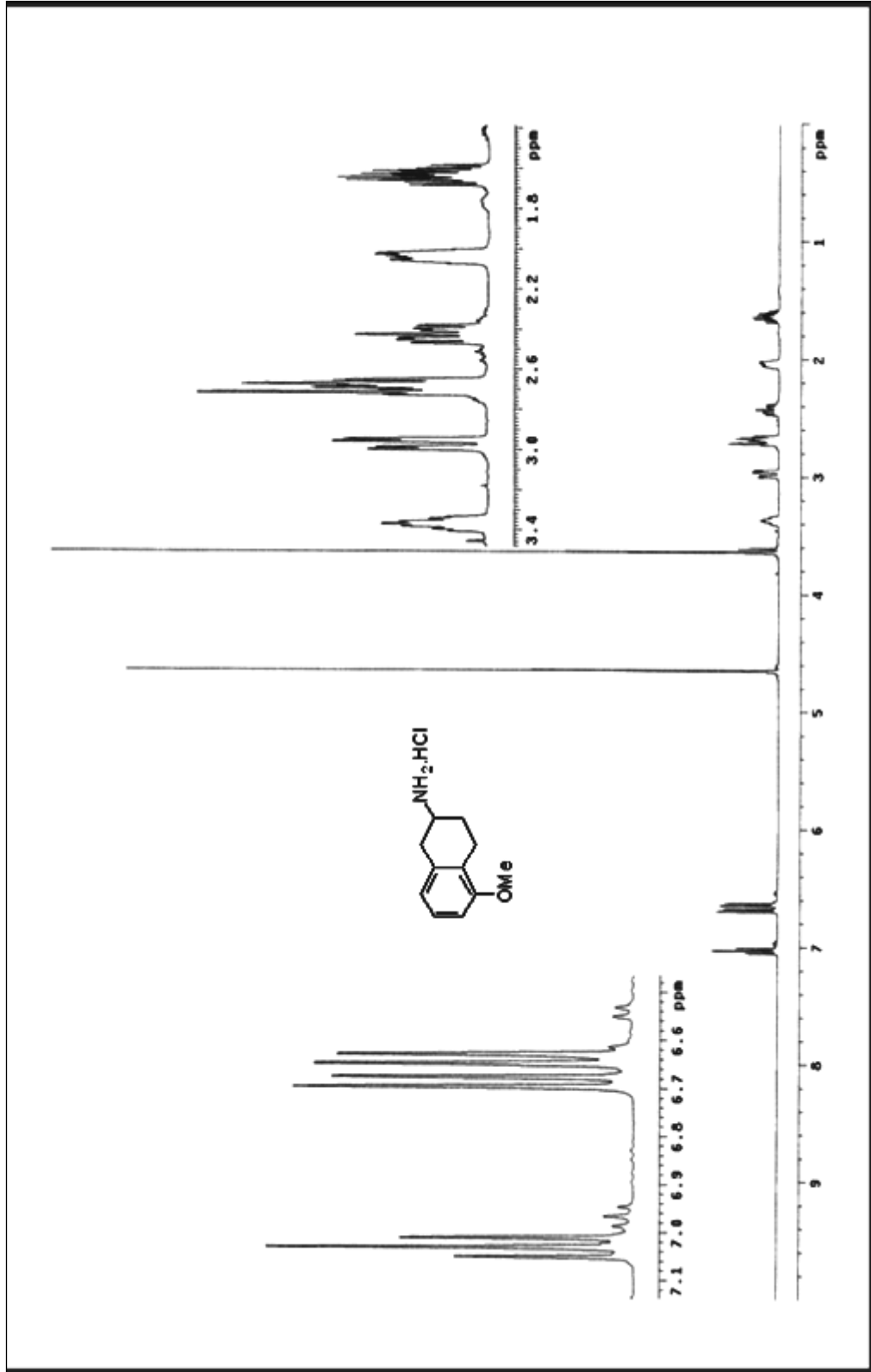


EK 1.g 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (**61**) in $400\text{ MHz } ^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

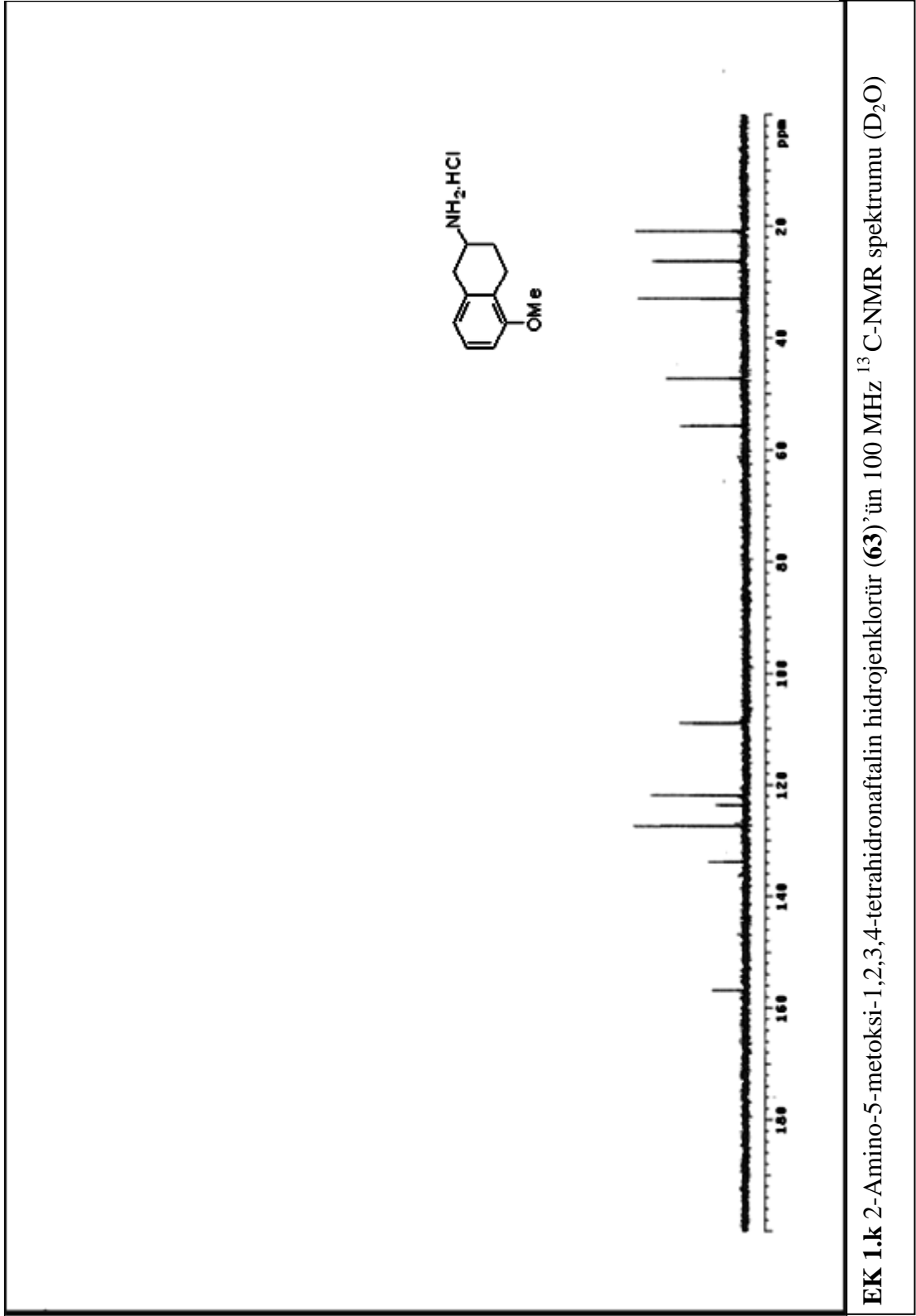






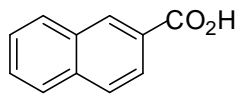


EK 1.j 2-Amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin hidrojenklorür (63)'ün 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (D_2O)

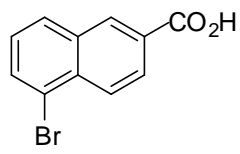


EK 2. YAPI ÇİZELGESİ

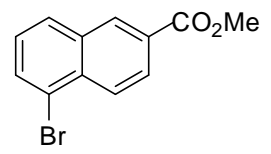
YAPI ÇİZELGESİ



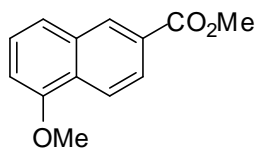
56



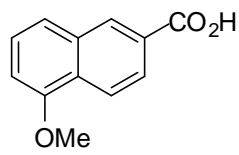
57



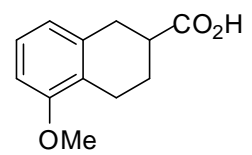
58



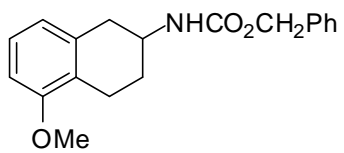
59



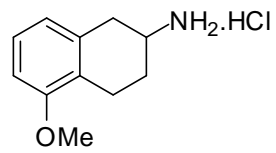
60



61



62



63

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Erzurum’da doğdu. İlk öğrenimini 30 Ağustos İlköğretim Okulu’nda , orta öğrenimini 23 Nisan İlköğretim Okulunda, liseyi Namık Kemal Lisesi’nde tamamladı. 1996 yılında girdiği Ondokuzmayıs Üniversitesi, Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümünden 2000 yılında mezun oldu. 2004 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü’nde öğrenimine devam etmektedir.