

**DOPAMİN, ROTİGOTİN, RASAGİLİN ANALOGU
YENİ BİLEŞİKLERİN ASİMETRİK AYIRMALARI**

Akın AKINCIOĞLU

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Süleyman GÖKSU
2013
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DOPAMİN, ROTİGOTİN, RASAGİLİN ANALOGU YENİ
BİLEŞİKLERİN ASİMETRİK AYIRMALARI**

Akın AKINCIOĞLU

KİMYA ANA BİLİM DALI

**ERZURUM
2013**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**DOPAMİN, ROTİGOTİN, RASAGİLİN ANALOGU YENİ BİLEŞİKLERİN
ASİMETRİK AYIRMALARI**

Prof. Dr. Süleyman GÖKSU danışmanlığında, Akın AKINCIOĞLU tarafından hazırlanan bu çalışma 15.07.2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak ~~oybirliği/oy çokluğu~~ **(3./3.)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

İmza

Üye : Doç. Dr. Halis Türker BALAYDIN

İmza

Üye : Yrd. Doç. Dr. Özgür Altan BOZDEMİR

İmza :

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DOPAMİN, ROTİGOTİN, RASAGİLİN ANALOĞU YENİ BİLEŞİKLERİN ASİMETRİK AYIRMALARI

Akın AKINCIOĞLU

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı

Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

Bu tez kapsamında dopamin ve rotigotin analogu 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin ile 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin'in asimetrik ayırmaları gerçekleştirildi. Ayrıca rasagillin ve ladostigil analogu olan 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin, 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin ve 5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin bileşiklerinin de ilk asimetrik ayırmaları da tarafımızdan gerçekleştirilmiş oldu.

2013, 80 sayfa

Anahtar Kelimeler: Dopamin, rotigotin, rasagilin, ladostigil, aminotetralin ve aminoindan

ABSTRACT

MS Thesis

ASYMETRIC RESOLUTION OF DOPAMINE, ROTIGOTINE, RASAGILINE ANALOGUES NOVEL COMPOUND

Akın AKINCIOĞLU

Department of Chemistry
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Atatürk University

Supervisor: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

In the present thesis, asymeric resolution of dopamine and rotigotine analogues 7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-amine and 4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-indene-2-amine were achieved. In addition, asymeric resolution of rasagiline, ladostigil analogues, 6,7-dimethoxy-2,3-dihydro-indene-1-amine, 5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-indene-1-amine and 5,7- dimethoxy-2,3-dihydro-indene-1-amine were also realized by us for the first time.

2013, 80 pages

Keywords: Dopamine, rotigotine, rasagiline, ladostigil, aminotetralin and aminoindane

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK (Proje No: 109T241) ve Atatürk Üniversitesi BAP (2012/152) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamı maddi açıdan destekleyen bu kurumlara teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi birikimlerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Süleyman GÖKSU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Üzerimde emeği olan Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyeleri ve elemanlarına desteklerinden dolayı ve laboratuvar çalışmalarında bana destek olan laboratuvar arkadaşlarım Sayın Dr. Yusuf AKBABA, Sayın Uzm. Ufuk ATMACA, Sayın Arş. Gör. Kadir AKSU, Sayın Arş. Gör. Bünyamin ÖZGERİŞ, Sayın Tuba SARUHAN'a, NMR çalışmalarında bana destek olan Sayın Uzm. Barış ANIL'a, yüksek lisans eğitimime başlamama vesile olan ve her açıdan yardımlarını esirgemeyen Sayın Uzm. Hülya GÖÇER'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca hayatımın her döneminde bana destek olan sevgili anne ve babama sonsuz minnettarlığımı ve saygılarımı bu tez aracılığıyla sunmaktan mutluluk duyarım.

Akın AKINCIOĞLU

Temmuz, 2013

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Dopamin ve Benzeri Bileşiklerin Biyolojik Önemi	1
2. KAYNAK ÖZETİ.....	5
2.1. (R)-6-Amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2,3-diol (25)'in Literatür Sentezi.....	5
2.2. (S)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrojen klorür (35)'in Literatür Sentezi	6
2.3. (S)-4-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (42a) ve (R)-4-metoksi-2,3- -dihidro-1H-inden-2-amin (42b)'nin Literatür Sentezleri.....	7
2.4. (2R)-8- sübtitüe-2-aminotetralin Türevlerinin Literatür Sentezleri.....	8
2.5. (R)-N-((R)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-metilpropan-2- sülfinamid (51) ve (R)-N-((S)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)- 2- metilpropan-2-sülfinamid (52)'nin Literatür Sentezleri.....	9
2.6. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (56)'nın Literatür Sentezi.....	10
2.7. (R)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (R)-56'nın Literatür Sentezi	11
2.8. N-(4-metoksifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (61)'in Literatür Sentezi.....	11
2.9. Çalışmanın Amacı	12
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER.....	13
3.1. (R)-2-Klor-2-okso-1-feniletil asetat (69)'un Sentezi	13
3.2. (R)-2-((±)-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ylamino)-2-okso- 1-feniletil asetat (70a, 70b) diastereomerik karışımının sentezi (Diastereomerik Karışım Sentezi ve Diastereomerlerin Ayrılması İçin Genel Yöntem)	14
3.3. (+)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrojen klorür (719)'in sentezi (Amidlerin Hidrolizi İçin Genel Yöntem).....	16

3.4. (-)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrogen klorür (71)'in sentezi.....	17
3.5. (R)-2-((±)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ylamino)-2-okso- 1-feniletil asetat (72a, 72b) diastereomerik karışımının sentezi	17
3.6. (+)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidrogen klorür tuzu (73)'ün sentezi.....	19
3.7. 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan-1-ol (75)'in Sentezi.....	20
3.8. 1-Azid-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan (76)'nın Sentezi.....	20
3.9. 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin klorür (77)'nin Sentezi	21
3.10. (R)-2-((±)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletil asetat (78) diastereomerik karışımının sentezi.....	22
3.11. (+)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (77)'nin sentezi	25
3.12. (R)-2-((±)-6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso- 1-feniletil asetat (79a, 79b) diastereomerik karışımının sentezi	25
3.13. (-)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (80)'in sentezi	28
3.14. (+)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (80)'in sentezi	28
3.15. (R)-2-((±)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletil asetat (81a, 81b) diastereomerik karışımının sentezi.....	29
3.16. (-)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (82)'nin sentezi	31
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	32
4.1. Saflaştırma.....	32
4.2. Kromatografik Ayırmalar.....	32
4.2.1. Kolon kromatografisi	32
4.3. Spektrumlar	32
4.3.1. ¹ H-NMR Spektrumları	32
4.3.2. ¹³ C-NMR Spektrumları	32
4.3.3. IR Spektrumu	32
4.3.4. Kütle spektrumları	33

4.3.5. Elementel analiz	33
4.4. Deneyler	33
4.4.1. (R)-2-Klor-2-okso-1-feniletil asetat (69)'un sentezi	33
4.4.2. (R)-2-((±)-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ylamino)-2 okso-1-feniletil asetat (70a, 70b) diastereomerik karışımının sentezi	34
4.4.3. (+)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrojen klorür (71)'in sentezi (Amidlerin Hidrolizi İçin Genel Yöntem)	36
4.4.4. (-)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrojen klorür (71)'in sentezi.....	38
4.4.5. (R)-2-((±)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ylamino)-2-okso-1-feniletil asetat (72a, 72b) diastereomerik karışımının sentezi	39
4.4.6. (+)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidrojen klorür tuzu (73)'ün sentezi.....	40
4.4.7. 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan-1-ol (75)'in Sentezi.....	41
4.4.8. 1-Azid-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan (76)'nın sentezi.....	42
4.4.9. 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrojen klorür (77)'nin sentezi.....	43
4.4.10. (R)-2-((±)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2- okso-1-feniletil asetat (78) diastereomerik karışımının sentezi	44
4.4.11. (+)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrojen klorür (77)'nin sentezi.....	47
4.4.12. (R)-2-((±)-6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2- okso-1-feniletil asetat (79a, 79b) diastereomerik karışımının sentezi	48
4.4.13. (-)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrojen klorür (80)'nin sentezi.....	50
4.4.14. (+)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrojen klorür (80)'in sentezi.....	51
4.4.15. (R)-2-((±)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso- 1-feniletil asetat (81a, 81b) diastereomerik karışımının sentezi.....	52
4.1.16. (-)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrojen klorür (82)'nin sentezi.....	53
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	55

KAYNAKLAR	60
EKLER.....	63
EK 1.....	63
ÖZGEÇMİŞ	81

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

α	Alfa
AcCl	Asetil klorür
AlCl ₃	Alüminyum klorür
CHCl ₃	Kloroform
D ₂ O	Döteryum oksit
DBU	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DPPA	Difenil fosforil azid
Et ₃ SiH	Trietilsililhidrür
HCl	Hidroklorik asit
KOH	Potasyum hidroksit
MeOH	Methanol
NaBH ₄	Sodyumborhidrür
NaN ₃	Sodyum azid
NaOH	Sodyum hidroksit
n-BuLi	n-bütil lityum
PCl ₅	Fosfor pentaklorür
Pd-C	Paladyum karbon
SnCl ₄	Kalay (IV) klorür
SOCl ₂	Tiyonil klorür
Ti(OEt) ₄	Titanyum etoksit
TsCl	Tosil klorür

Kısaltmalar

bd	Broad (geniş) dublet
bs	Broad (geniş) singlet
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
dddd	Dubletin dubletinin dubletinin dubleti

HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
m	Multiplet
MAO-A	Mono amin oksidaz-A
MAO-B	Mono amin oksidaz-B
s	Singlet
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Dopaminin biyolojik sentezi.....	1
Şekil 1.2. Dopaminin biyolojik yıkımı.	2
Şekil 2.1. (R)-6-Amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2,3-diol (25)'in Sentezi.....	5
Şekil 2.2. (S)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrojen klorür (35)'in Sentezi.....	6
Şekil 2.3. (S)-4-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (42a) ve (R)-4-metoksi-2,3- dihidro-1H-inden-2-amin (42b) Sentezleri	7
Şekil 2.4. (2R)-8- süstitüe-2-aminotetralin Türevlerinin Sentezleri	8
Şekil 2.5. (R)-N-((R)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-metilpropan-2- sülfinamid (51) ve (R)-N-((S)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2- metilpropan-2-sülfinamid (52)'nin Sentezleri.....	9
Şekil 2.6. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (56)'nın Sentezi.....	10
Şekil 2.7. (R)-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (R)-56'nın Sentezi.....	11
Şekil 2.8. N-(4-metoksifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (61)'in Sentezi.....	11
Şekil 3.1. (R)-2-Klor-2-okso-1-feniletıl asetat (69)'un sentezi	13
Şekil 3.2 (R)-2-((±)-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ylamino)-2-okso-1- feniletıl asetat (70a, 70b) diastereomerik karışımının sentezi.....	14
Şekil 3.3. 70a ve 70b diastereomerik karışımının HPLC kromatogramı.....	15
Şekil 3.4. 70a stereo izomerinin HPLC kromatogramı.....	15
Şekil 3.5. 70b stereo izomerinin HPLC kromatogramı.....	16
Şekil 3.6. (+)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrojen klorür (71)'in sentezi.....	16
Şekil 3.7. (-)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrojen klorür (71)'in sentezi.....	17
Şekil 3.8. (R)-2-((±)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (72a, 72b) diastereomerik karışımının sentezi	17
Şekil 3.9. 72a ve 72b stereo izomerlerinin HPLC kromatogramı.....	18
Şekil 3.10. 72a stereo izomerinin HPLC kromatogramı.....	19

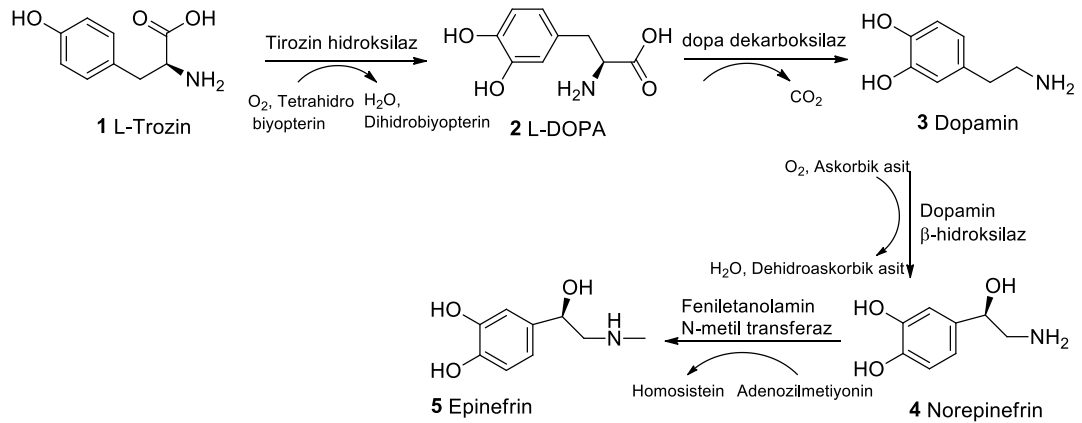
Şekil 3.11. (+)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidrojen klorür tuzu (73)'ün sentezi.....	19
Şekil 3.12. 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan-1-ol (75)'in sentezi.....	20
Şekil 3.13. 1-Azid-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan (76)'nın sentezi.....	20
Şekil 3.14. 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin klorür (77)'nin sentezi.....	21
Şekil 3.15. (R)-2-((±)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1- feniletil asetat (78) diastereomerik karışımının sentezi	22
Şekil 3.16. Diastereomerik karışım 78 bileşiğinin HPLC kromatogramı.....	23
Şekil 3.17. 78a stereo izomerinin HPLC kromatogramı.....	24
Şekil 3.18. 78b stereo izomerinin HPLC kromatogramı	24
Şekil 3.19. (+)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrojen klorür (77)'nin senteti.....	25
Şekil 3.20. (R)-2-((±)-6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1- feniletil asetat (79a, 79b) diastereomerik karışımının sentezi.....	25
Şekil 3.21. 79a ve 79b stereo izomerlerinin HPLC kromatogramı.....	26
Şekil 3.22. 79a stereo izomerinin HPLC kromatogramı.....	27
Şekil 3.23. 79b stereo izomerinin HPLC kromatogramı.....	27
Şekil 3.24. (-)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrojen klorür (80)'in senteti.....	28
Şekil 3.25. (+)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrojen klorür (80)'in senteti.....	28
Şekil 3.26. (R)-2-((±)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1- feniletil asetat (81a, 81b) diastereomerik karışımının sentezi.....	29
Şekil 3.27. 81a ve 81b stereo izomerlerinin HPLC kromatogramı.....	30
Şekil 3.28. 81a stereo izomerinin HPLC kromatogramı.....	30
Şekil 3.29. (-)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrojen klorür (82)'nin senteti.....	31
Şekil 5.1. 7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin (62)'nin enantiomerlerine ayrılması.....	55
Şekil 5.2. 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (63)'ün enantiomerlerine ayrılması	56

Şekil 5.3. 5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (64) bileşiğinin enantiomerlerine ayrılması.....	57
Şekil 5.4. 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (65) bileşiğinin enantiomerlerine ayrılması	58
Şekil 5.5. 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (66) bileşiğinin enantiomerlerine ayrılması	59

1. GİRİŞ

1.1. Dopamin ve Benzeri Bileşiklerin Biyolojik Önemi

Vücudumuzda karbohidrat, protein, nükleik asit ve lipidlerin dışında bazı organik maddeler bulunmaktadır. Bu kimyasal maddeler vücudun bazı fonksiyonları için görevler üstlenmektedir. Özellikle 20. yüzyılın ortalarında bilimdeki ilerlemelere paralel olarak bu kimyasal maddelerin ve vücudumuzdaki görevlerinin neler olduğuyla ilgili araştırmalar oldukça yaygınlaşmıştır. Bu maddelerin tanınması, vücutta bulunan miktarlarının azlığı veya çokluğu çoğu hastalığın teşhis ve tedavisinde önemli rol oynadığı gibi yan etkisi daha az olan yeni ilaçların geliştirilmesine de olanak sağlamaktadır. Bu organik maddeler hormon olarak bilinirler (Wuttke *et al.* 2010). Dopamin de norepinefrin (4) ve epinefrin (5) gibi bir mono amin hormonudur (Cameron *et al.* 1988). Dopamin, norepinefrin ve epinefrin vücutta doğal olarak tirozin (1) amino asidinden sentezlenmektedirler (Vieira-Coelho *et al.* 2009) (Şekil 1.1).

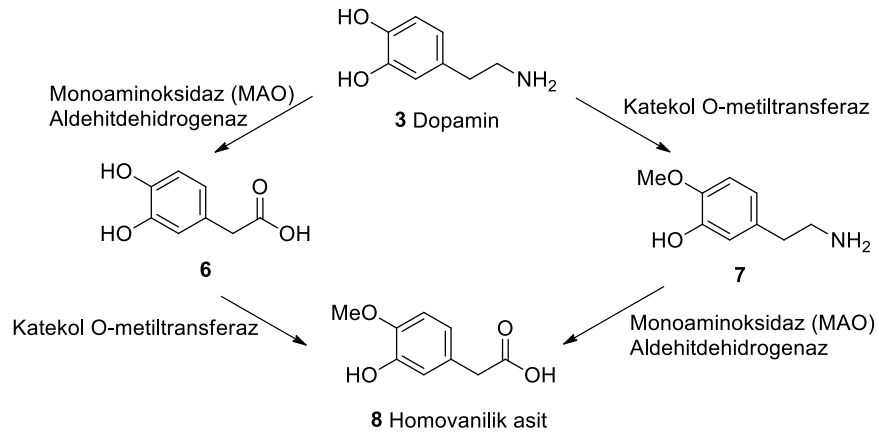


Şekil 1.1. Dopaminin biyolojik sentezi

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. Dopamin, dopamin reseptörlerini aktive etmek suretiyle nörotransmitter (nöronlar arası iletişimi sağlayan madde) olarak görev yapmaktadır.

Dopamin nörotransmitter olarak görevini tamamladıktan sonra enzimatik olarak vücutta parçalanır (Eisenhofer *et al.* 2004) (Şekil 1.2).

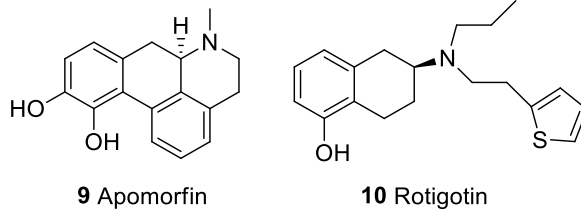


Şekil 1.2. Dopaminin biyolojik yıkımı.

Yapılan çalışmalar dopamin (3)'ün merkezi sinir sistemiyle ilgili şizofreni, Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklarda önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (Haadsma-Svensson *et al.* 1998). Ayrıca dopamin, sempatik sinir sistemindeki etkilerinden dolayı, kalp atışlarını hızlandırmak ve kan basıncını yükseltmek için ilaç olarak da kullanılır. 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 bezleri, gonadotropin salgılanmasını, böbreklerden su, sodyum ve potasyum atılmasını etkileyen bir hormondur (Crowley *et al.* 1999).

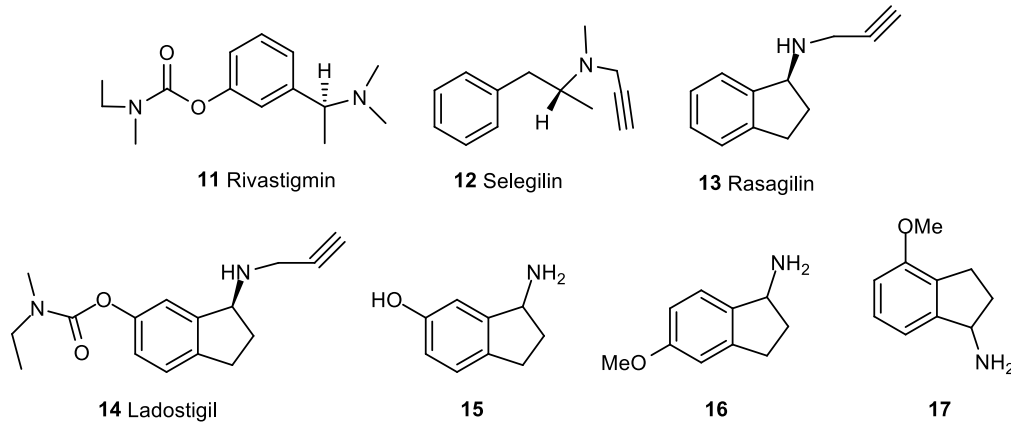
Dopamin eksikliğinde Parkinson veya Alzheimer hastalıkları gibi merkezi sinir sistemiyle ilgili nörolojik bozukluklar meydana gelir. Bu nedenle dopamin eksikliğini gidermek için bu tür hastalara dopaminle benzer aktiviteler gösteren apomorfin (9) ve rotigotin (10) gibi ilaçlar (Millan *et al.* 2002 ve Chen *et al.* 2009) veya dopaminin

yıkımında görev alan mono amin oksidaz-B enziminin inhibitörü olan ilaçlar verilir (Gallagher *et al.* 2008 ve Weinstock *et al.* 2000).



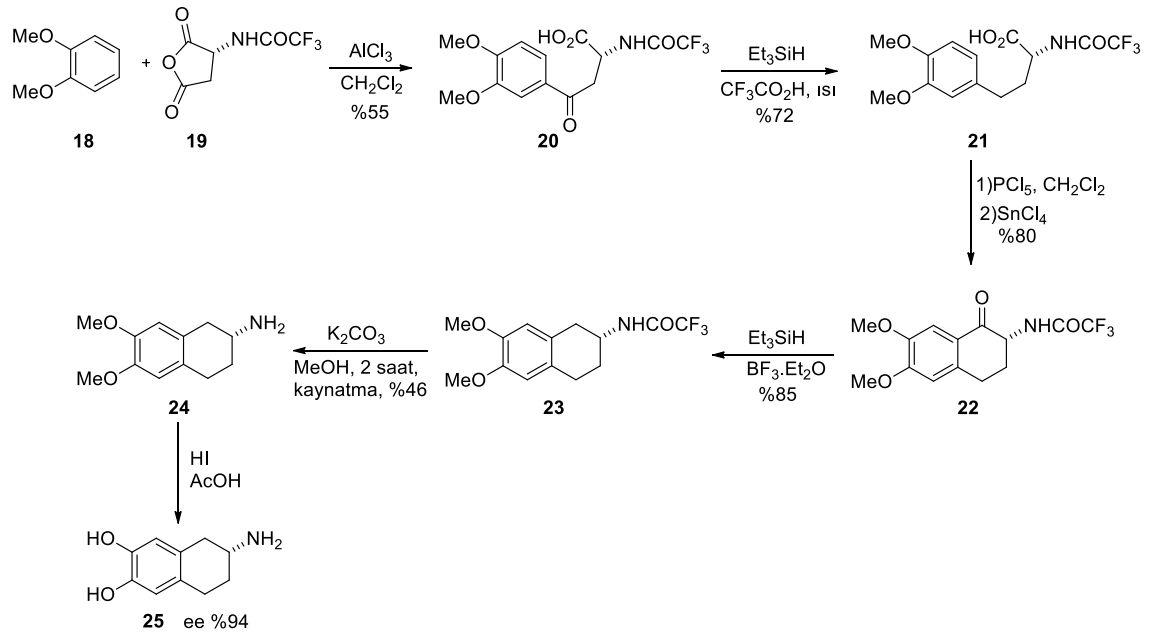
Yapı olarak dopamine benzemeyen rivastigmin (**11**) bir benzil amin türevidir. Exelon ticari ismiyle klinikte kullanılan bir ilaçtır. Parasempatomimetik veya kolinerjik bir ajan olarak Parkinson ve Alzaymer hastalıklarından kaynaklanan akıl hastalıklarının tedavisinde kullanılır (Burn *et al.* 2006). Dopamin gibi fenil etil amin türevi olan Selegilin (**12**) ticari olarak L-deprenyl, eldepryl, emsam, zelapar gibi ticari isimlerle satılan Parkinson hastalığı, bunama ve depresyon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. İnsan hücresi mono amin oksidaz-A (MAO-A) ve mono amin oksidaz-B (MAO-B) olmak üzere iki tür mono amin oksidaz enzimi içermektedir. MAO-A beyinde bulunan serotonin, melatonin, epinefrin ve norepinefrinin deaminlenmesi için kullanılırken MAO-B beyinde dopaminin yıkımını (dopaminin deaminlenmesi) gerçekleştiren enzimlerdir. Genel olarak MAO inhibitörleri antidepresan ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Selegilin (**12**) MAO-B'yi dönüşümsüz olarak inhibe etmek suretiyle aktivite göstermektedir. Selegilin (**12**) MAO-B'yi dönüşümsüz inhibe ettiği için Parkinson hastalığının tedavi edilmesinde kullanılır. Şayet Selegilin (**12**) uygun dozda alınmazsa MAO-A'yı da inhibe eder. MAO-A'nın inhibe edilmesi durumunda hasta serotonin krizi veya hipertansiyon krizine girebilir (Riederer *et al.* 2004). Yine yapı olarak dopamine benzemeyen rasagilin (**13**), azelict ve TVP-1012 gibi ticari isimlerle bilinmektedir. Rasagilin (**13**), rivastigmin (**11**) gibi benzil amin yapısındadır. Dolayısıyla rasagilin, MAO-B enzimini dönüşümsüz inhibe etmek suretiyle aktivite gösterir ve bu yüzden de Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (Guay *et al.* 2006).

Ladostigil (**14**), TV-3,326 ismiyle bilinen nörolojik olarak koruyucu bir ajandır. Yapı olarak rivastigmin (**11**) ile rasagilin (**13**)’e benzemektedir ve bu iki ilacın bir kombinasyonu şeklindedir. Dolayısıyla biyolojik olarak da bu iki ilacın göstermiş olduğu aktiviteleri Ladostigil (**14**) tek başına göstermektedir. Yapılan çalışmalar, ladostigil ilacının alzheimer, Parkinson ve lewy cisimciği hastalıklarından kaynaklanan nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılan önemli bir ilaç olduğunu ortaya koymaktadır (Weinstock *et al.* 2000). Ladostigil (**14**) asetil kolin esterase ve butiril kolin esterase enzimlerini dönüşümlü olarak, MAO-B’yi de dönüşümsüz olarak inhibe etmek suretiyle inhibitör görevi görür (Weinreb *et al.* 2009). Ladostigil antidepresan etkiye sahip olduğundan dolayı depresyon ve panik atak hastalarının tedavisinde de kullanılır (Weinstock *et al.* 2003). Bar-Am ve grubu **15** bileşiğinin de rasagilin ve ladostigil gibi benzer aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Bar-Am *et al.* 2007). Ayrıca amino indan **16** ve **17** bileşiklerinin hidrojen klorür tuzlarının biyolojik aktivite çalışmalarının da yapıldığı görülmektedir. Martin ve grubu yapmış oldukları çalışmada **16** ve **17** bileşiklerinin hidrojen klorür tuzlarının MAO-B enziminin inhibitörü olduğunu ortaya koymuşlardır (Martin *et al.* 1973). **16** bileşiğinin antihipertansif aktivitesiyle ilgili çalışmalarda yapılmıştır (Trivedi *et al.* 1991).



2. KAYNAK ÖZETİ

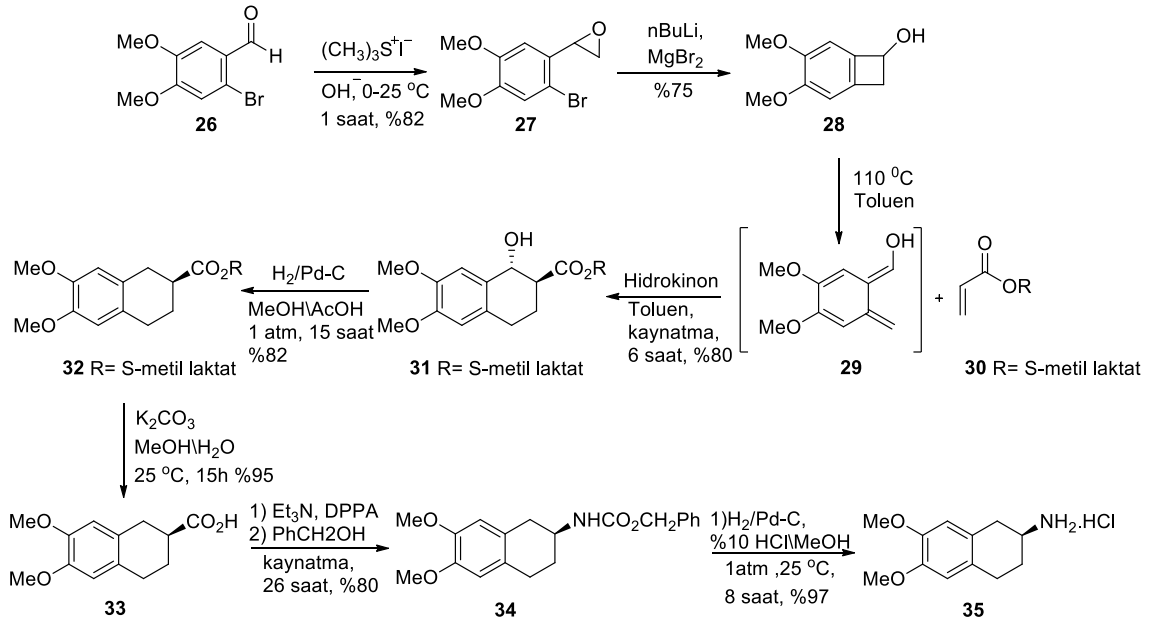
2.1. (R)-6-Amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2,3-diol (25)'in Literatür Sentezi



Şekil 2.1. (R)-6-Amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2,3-diol (**25**)'in Sentezi

Nordlander ve grubu, (R)-6-Amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2,3-diol (**25**)'in sentezini Şekil 2.1'deki gibi veratrol (**18**)'den çıkararak gerçekleştirmişlerdir. Buna göre veratrol (**18**)'i AlCl_3 varlığında (R)-(**19**) ile reaksiyonu sonucu α -amino asit (**20**) bileşiğini sentezlemişler. **20** bileşiğinin Et_3SiH (Trietilsililhidrür) ile keton grubu indirgenerek **21** bileşiğini elde etmişlerdir. **21** bileşiğinin PCl_5 ve SnCl_4 varlığında Friedel–Crafts acilasyonu sonucu kenetleme ürünü **22** bileşiğini elde etmişlerdir. Akabinde **22** bileşiğinin keton grubunu indirgeyerek triflorasetamid (**23**) bileşiğini oluşturmuşlardır. **23** bileşiğinin de bazık hidrolizi sonucu amin (**24**)'ün sentezini gerçekleştirmişlerdir. Son olarak demetilleme reaksiyonu ile de (R)-6-Amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2,3-diol (**25**) bileşiğini %94 enantiomerik aşırılıkla sentezlemişlerdir. (Nordlander *et al.* 1985).

2.2. (S)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrogen klorür (35)'in Literatür Sentezi

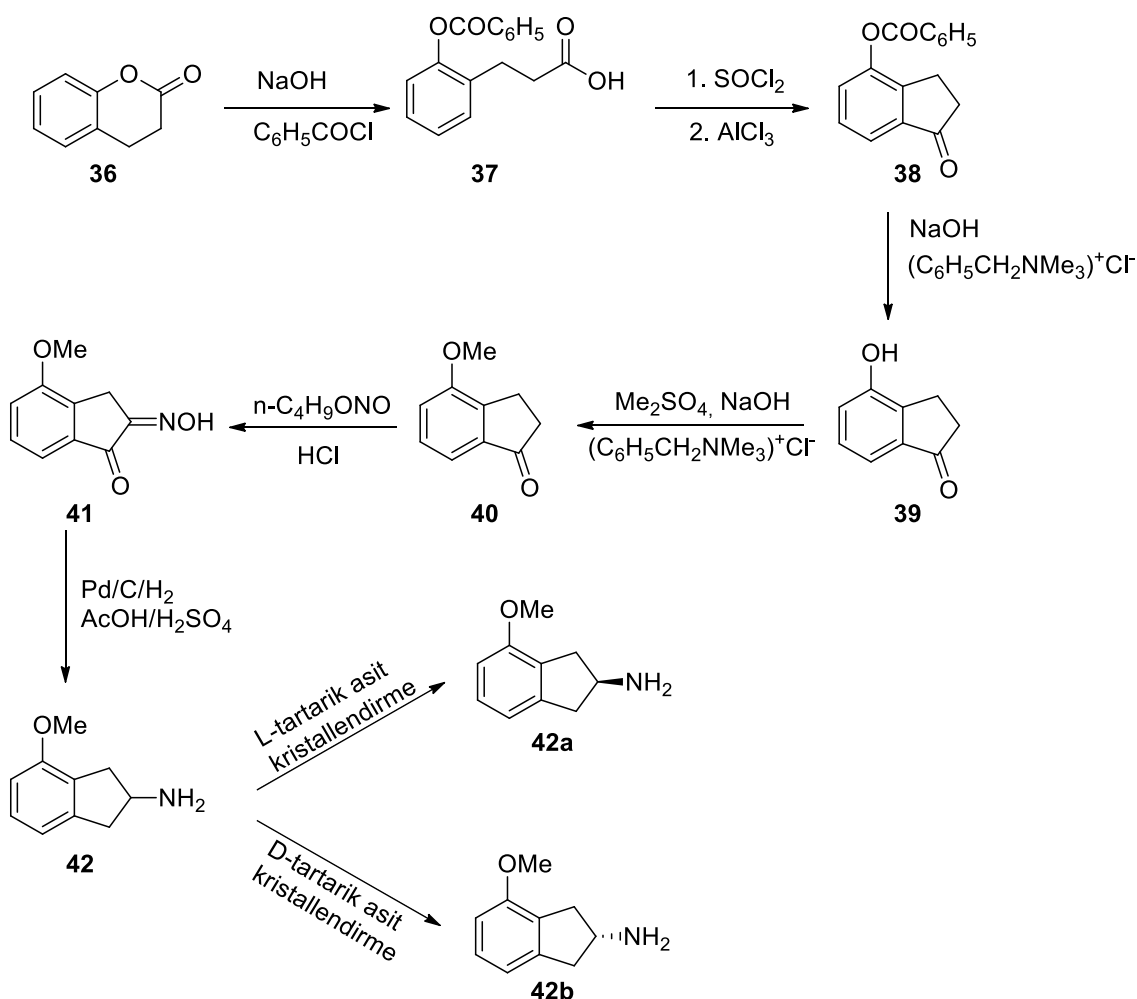


Şekil 2.2. (S)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrogen klorür (35)'in Sentezi

Charlton ve grubu (S)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrogen klorür (35)'in sentezini Şekil 2.2'deki gibi gerçekleştirmişlerdir. Buna göre benzaldehit (26)'nın sülfür yilidi ile Johnson–Corey–Chaykovsky reaksiyonunu sonucu ilgili epoksit 27 bileşiğini elde etmişlerdir. 27 bileşiğinin nBuLi (n-bütillityum) ve magnezyum bromür ile reaksiyonu sonucu alkol 28'i sentezlemişlerdir. 28 bileşiğinin de 110⁰C'de ısıtılmasıyla 29 bileşiğini reaksiyon ortamında oluşturmuşlardır. 29 bileşiğinin akrilat türevi 30 bileşiği ile [4+2] Diels-Alder siklo katılması sonucu 31 bileşiğini sentezlemişlerdir. 31 bileşiğinin asetik asit varlığında hidrojenasyonu sonucu ester 32 elde edilmiş, hemen akabinde ester bileşiğinin bazik ortamda hidrolizi sonucu asit 33'ün sentezlemişlerdir. Sentezlenen asit bileşiğinin Curtius düzenlenmesi sonucu oluşan ürünün benzilalkol ile reaksiyonu sonucunda karbamat türevi 34 elde edilmiştir. Karbamat 34'ün bileşiğinin de asidik ortamda hidrojenolizi ile (S)-6,7-dimethoxy-

1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidroklorür tuzu (35)'i >%97 enantiomerik aşırılıkla sentezlenmiştir (Charlton *et al.* 1990).

2.3. (S)-4-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (42a) ve (R)-4-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (42b)'nin Literatür Sentezleri



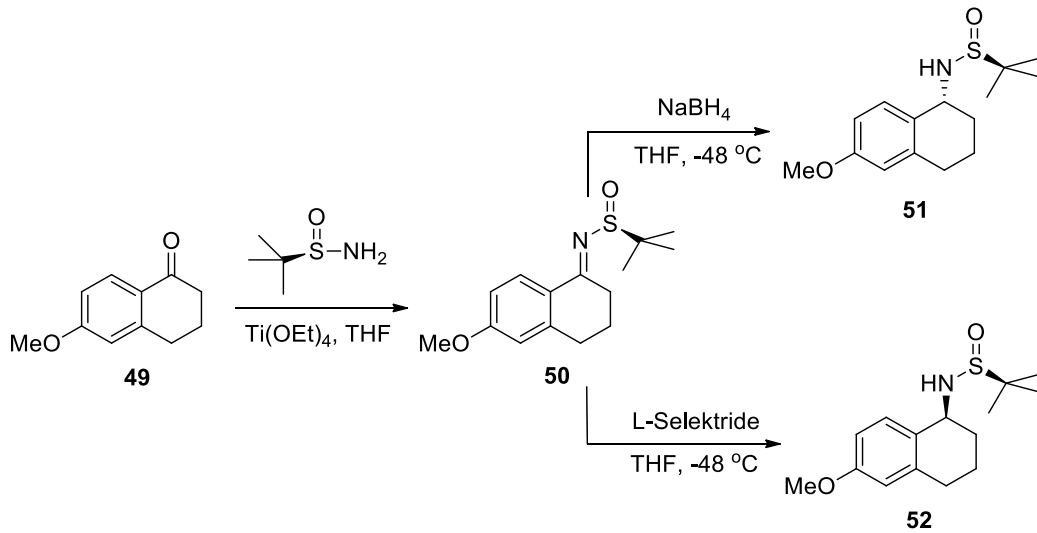
Şekil 2.3. (S)-4-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (42a) ve (R)-4-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (42b) Sentezleri

Canon ve grubu tarafından yapılan çalışmada (S)-4-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (42a) ve (R)-4-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (42b)'nin sentezleri Şekil 2.3'de gösterildiği gibi gerçekleştirilmiştir. Buna göre kroman-2-on (36)'nın NaOH ve benzoil klorür ile reaksiyonu sonucu 37 bileşiğini elde etmişlerdir. 37 bileşiğinin SOCl₂

Şekil 2.4. (2R)-8- sübstitüe-2-aminotetralin Türevlerinin Sentezleri

Orsini ve grubunun yaptığı çalışmada 8-sübstitüe-2 aminotetralin bileşiklerinin sentezi Şekil 2.4'de gösterildiği gibi iki farklı yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemlerde ortak çıkış bileşiği olarak 1,2-diol **43**'ün hidrojenasyon reaksiyonu sonucu **44** bileşiği sentezlenmiş ve akabinde **44** bileşiğinin asidik ortamda hidrojenasyonu sonucu **45** bileşiği elde edilmiştir. İlk yöntem için **45** bileşiğinin TsCl (tosil klorür) ile reaksiyonu sonucu **46** bileşiği sentezlenmiştir. **46** bileşiğinin NaN₃ (sodyum azid) ile reaksiyonundan **47** bileşiği ve bu bileşiğin de hidrojenasyonu sonucunda **48** bileşiği tek bir enantiomer olarak sentezlenmiştir. İkinci yöntemde ise **45** bileşiği Mitsunobu reaksiyonuna tabii tutulmuş ve ilgili azid türevi **47** sentezlenmiştir. Akabinde **47**'nin hidrojenasyonu sonucunda ise sübstitüe-2-aminotetralin türevlerinin asimetrik sentezleri gerçekleştirilmiştir (Orsini *et al.* 2002).

2.5. (R)-N-((R)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-metilpropan-2-sülfinamid (51) ve (R)-N-((S)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-metilpropan-2-sülfinamid (52)'nin Literatür Sentezleri

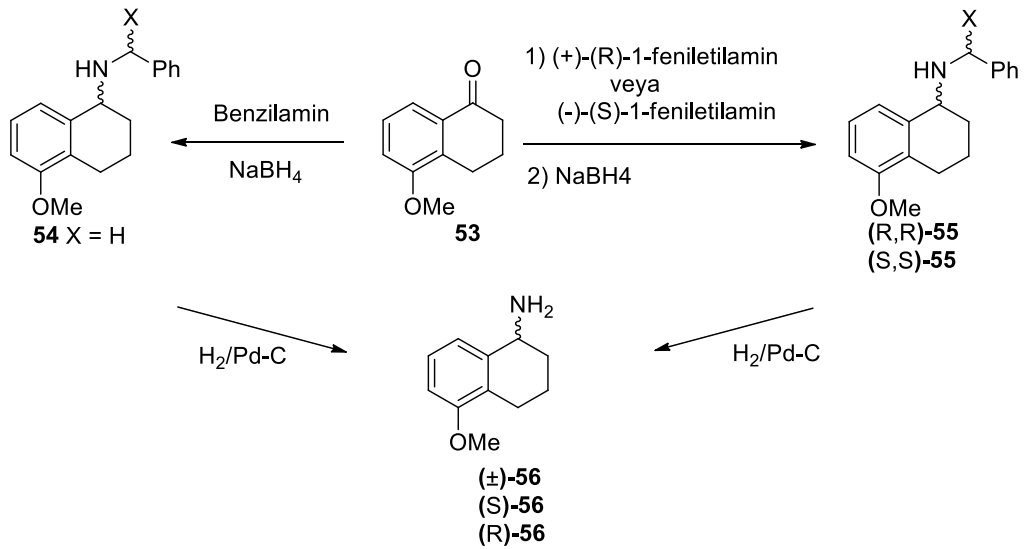


Şekil 2.5. (R)-N-((R)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-metilpropan-2-sülfinamid (**51**) ve (R)-N-((S)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-metilpropan-2-sülfinamid (**52**)'nin Sentezleri

Ellman sülfinamid yöntemi kullanılarak (R)-N-((R)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-metilpropan-2-sülfinamid (**51**) ve (R)-N-((S)-6-metoksi-

1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-metilpropan-2-sülfinamid (**52**)'nin sentezleri Şekil 2.5'de gösterilmiştir. Bu yöntemle göre 6-metoksi-3,4-dihidronaftalin-1(2H)-on (**49**)'un $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ ve (R)-tertbutansülfinamid ile reaksiyonu **50** bileşiğini vermiştir. **50** bileşiğinin THF içerisinde ve -48°C 'de NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu 91:9 diastereomerik oranla (R)-N-((R)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-metilpropan-2-sülfinamid (**51**)'i elde edilmiştir. Ayrıca **50** bileşiğinin L-selektride ile indirgenmesi sonucunda da diğer diastereomer olan (R)-N-((S)-6-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-2-metilpropan-2-sülfinamid (**52**) 97:3 diastereomerik oranla sentezlenmiştir (Tanuwidjaja *et al.* 2006).

2.6. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (**56**)'nın Literatür Sentezi

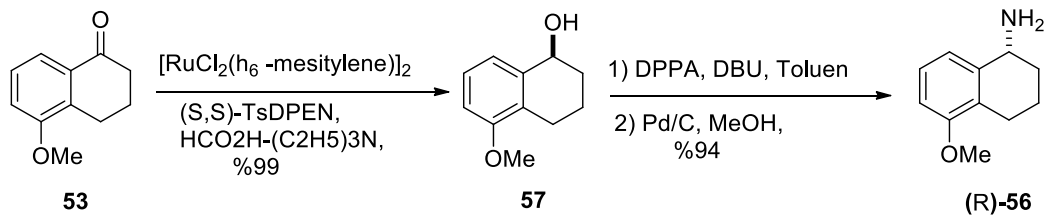


Şekil 2.6. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (**56**)'nın Sentezi

Abate ve grubu yaptıkları çalışmada redüktif aminasyon yöntemini kullanarak hem rasem karışım halde, hemde enantioselektif olarak 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (**56**)'nin sentezini Şekil 2.6'daki gibi gerçekleştirmişlerdir. Bu yöntemle göre **56** bileşiğinin rasemik sentezi için keton **53**'ü benzilamin ve NaBH_4 ile reaksiyona tabii tutarak **54** bileşiğini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri **54** bileşiğinin de hidrojenolizi sonucu (±)-**56** bileşiğini elde etmişlerdir. **56** bileşiğinin asimetric sentezi için ise **53** bileşiğinin (+)-(R)-1-feniletilamin veya (-)-(S)-1-feniletilamin ve NaBH_4 ile olan reaksiyonu sonucu %95'den fazla bir diastereo seçicilikle ilgili (R,R)-**55**, (S,S)-**55**

bileşiklerini elde etmişlerdir. Elde edilen (**R,R**)-55, (**S,S**)-55 diastreomerlerinin Pd-C katalizörlüğünde hidrojenolizi sonucunda (**S**)-56 ve (**R**)-56 bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Abate *et al.* 2011).

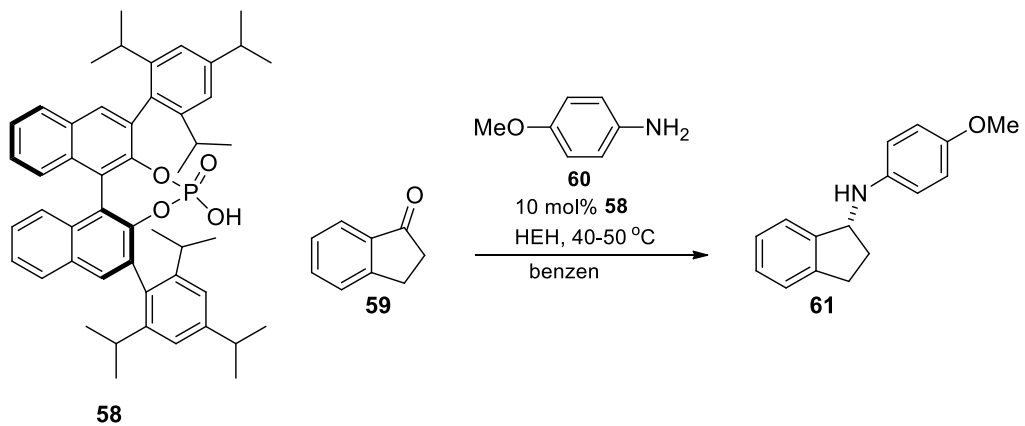
2.7. (**R**)-5-methoxy-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (**R**)-56'nın Literatür Sentezi



Şekil 2.7. (**R**)-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (**R**)-56'nın Sentezi

Hattori ve grubunun 5-methoxy-1-tetralon (**53**)'ü kiral rutenyum kompleksi kullanarak ilgili optikçe aktif alkolü (**57**)'ye indirgemişlerdir. Akabinde bu alkolü DPPA ve DBU bazı varlığında azidine çevirmişlerdir. Azid bileşiğinin de Pd-C varlığında metanol içerisinde hidrojenasyonu sonucu optikçe aktif amin (**R**)-56'yi yüksek verimle elde etmişlerdir (Hattori *et al.* 2005) (Şekil 2.7).

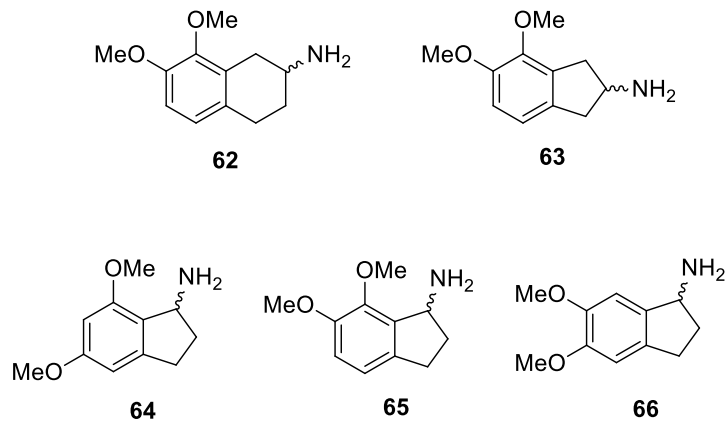
2.8. N-(4-metoksifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (**61**)'in Literatür Sentezi



Şekil 2.8. N-(4-metoksifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (**61**)'in Sentezi

Storer ve grubu 1-aminoindan türevi **61**'in asimetrik sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu yöntemle göre **58** yada türevi olan binaftil bileşiklerini asimetrik çevre oluşturmak için kullanarak sekonder amin türevi **61** bileşiğini %85 enantiomerik aşırılıkta tek kademede elde etmişlerdir (Storer *et al.* 2006) (Şekil 2.8).

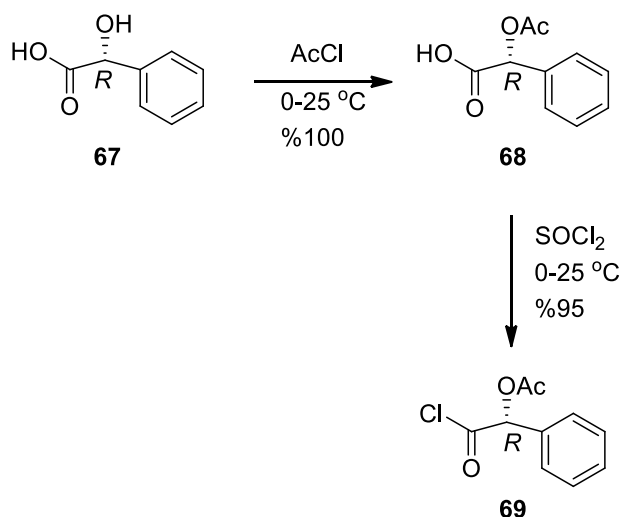
2.9. Çalışmanın Amacı



Görüldüğü gibi dopamin (**3**), rotigotin (**10**), rasagilin (**13**) ve ladostigil (**14**) önemli biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir. Dolayısıyla bu tez kapsamında bu bileşiklerin türevleri olan 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**62**), 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**63**), 5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (**64**), 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**65**) ve 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**66**)'nın ilk asimetrik ayırmalarının gerçekleştirilmesi hedeflendi.

3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

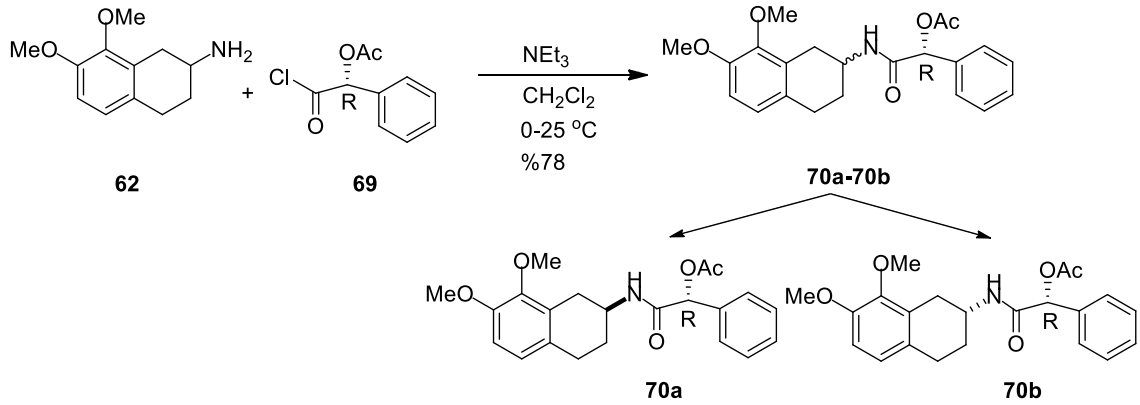
3.1. (R)-2-Klor-2-okso-1-feniletıl asetat (69)'un Sentezi



Şekil 3.1. (R)-2-Klor-2-okso-1-feniletıl asetat (69)'un sentezi

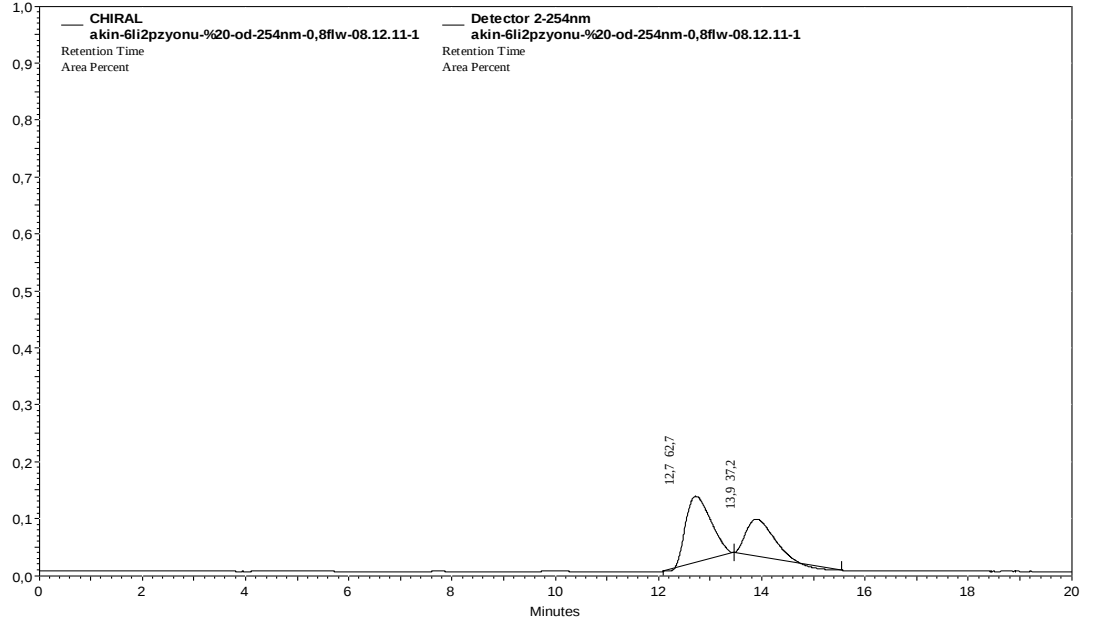
Literatürde α -hidroksi oksazolin türevlerinin asimetric ayırmalarında (S) ve (R)-mandelik asit (67) asetil klorürle ilgili asetatı 68'e dönüştürülmüş ve bu bileşiğin de tıyonil klorür ile reaksiyonu neticesinde ilgili asimetric açıl klorür 69 sentezlenmiştir (Bolm *et al.* 2004). Aynı yöntemle (R)-mandelik asitten çıkılarak asimetric açıl klorür 69 elde edildi. Buna göre (R)-mandelik asit (67) alınarak AcCl ile ilgili asetatı (68)'e dönüştürüldü. Asetat (68)'in tıyonil klorür ile reaksiyonu neticesinde asimetric 69 elde edilmiş oldu (Şema 3.1).

3.2. (R)-2-((±)-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (70a, 70b) diastereomerik karışımının sentezi (Diastereomerik Karışım Sentezi ve Diastereomerlerin Ayrılması İçin Genel Yöntem)

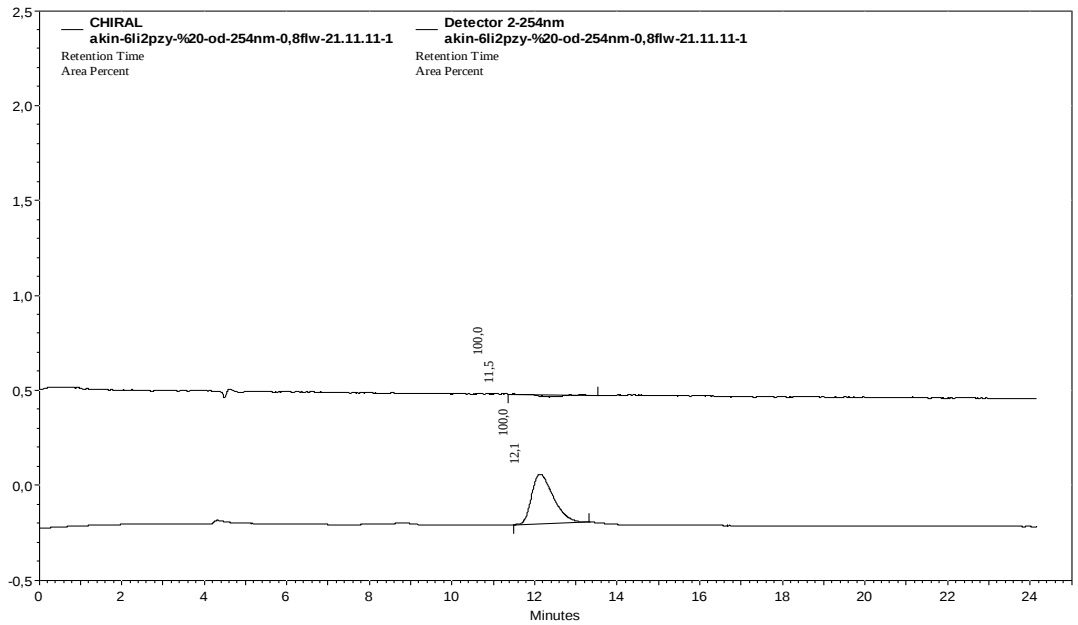


Şekil 3.2 (R)-2-((±)-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (**70a**, **70b**) diastereomerik karışımının sentezi

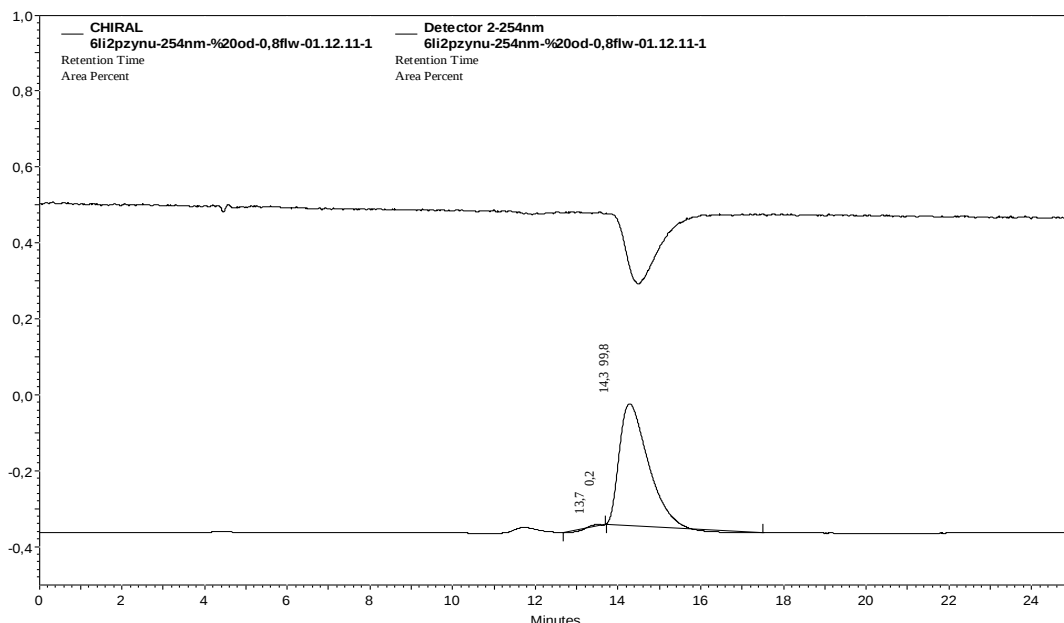
7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**62**) trietilamin varlığında açıl klorür **69** ile reaksiyona tabi tutuldu. Ekstraksiyon işlemleri ve kalıntının silikajel kolonda kromatografik ayırmaya tabi tutulması sonucunda diastereomerik karışım **70a** ve **70b** %78 verimle sentezlendi (Şekil 3.2). Diastereomerik karışım HPLC’de OD kolonda %20 hekzan-izopropanol (4/1) çözücü karışımında 254 nm’de ve akış hızı 0,8 flowda geliş süreleri tespit edildi Diastereomerlerin HPLC’de geliş süreleri sırasıyla ilki 12,7. dakika diğer diastereomerin ise 13,9. dakika olduğu görüldü. Daha sonra diastereomerik **70a** ve **70b** karışımı etilasetat-hekzan içerisinde kontrollü bir şekilde kristallendirmeye tabi tutuldu. Buna göre stereoizomerlerden **70a** %100:0 diastereomerik oranla ayrıldığı ve polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41$ (c 1, CHCl_3) olduğu, diğer diastereomer **70b**’nin ise %99.8:0.2 diastereomerik oranla ayrıldığı HPLC’de aynı şartlarda yürütülmesiyle belirlendi. Polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -86$ (c 1, CHCl_3) olduğu belirlendi (Şekil 3.3, Şekil 3.4 ve Şekil 3.5).



Şekil 3.3. 70a ve 70b diastreomerik karışımının HPLC kromatogramı

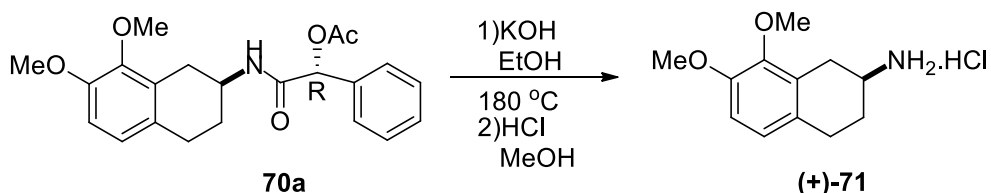


Şekil 3.4. 70a stereo izomerinin HPLC kromatogramı



Şekil 3.5. 70b stereo izomerinin HPLC kromatogramı

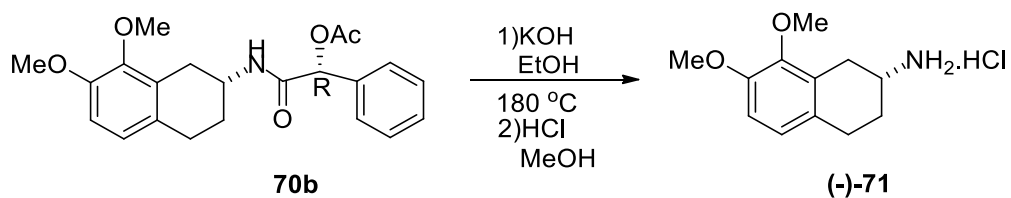
3.3. (+)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrogen klorür (71)'in sentezi (Amidlerin Hidrolizi İçin Genel Yöntem)



Şekil 3.6. (+)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrogen klorür (71)'in sentezi

(R)-2-((+)-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ylamino)-2-okso-1-fenilatil asetat (70a) kapalı tüp içerisinde 10 ekivalent KOH ile 180°C de hidroliz edildi. Ekstraksiyon işlemleri, kurutma ve HCl ile asitlendirilmesi sonucunda elde edilen kalıntı kristallendirildi. Kristallendirme sonucunda (+)-71 %100 ee (enantiomerik aşırılık) ile ve %75 verimle sentezlendi. Polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]_D^{25} = +25.5$ (c 1, MeOH) olduğu belirlendi (Şekil 3.6).

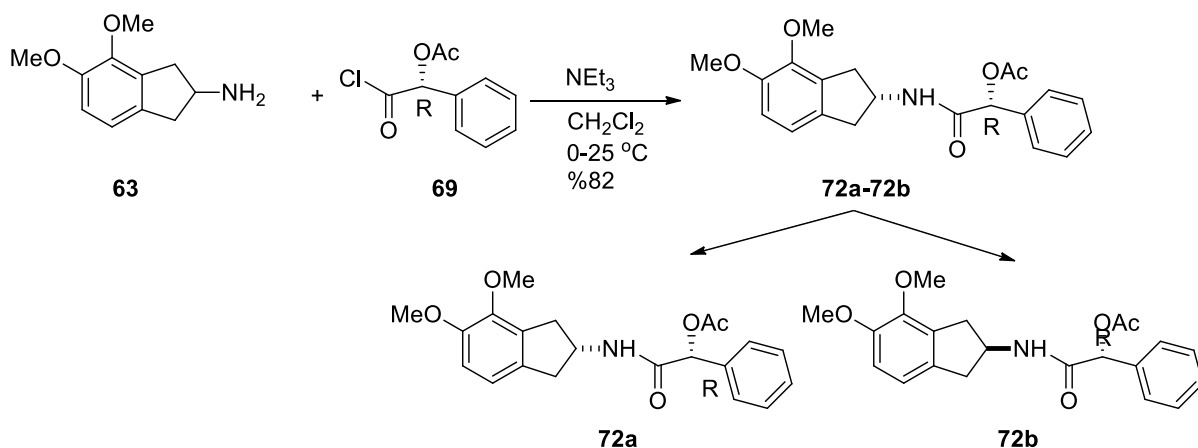
3.4. (-)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrogen klorür (71)'in sentezi



Şekil 3.7. (-)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrogen klorür (71)'in sentezi

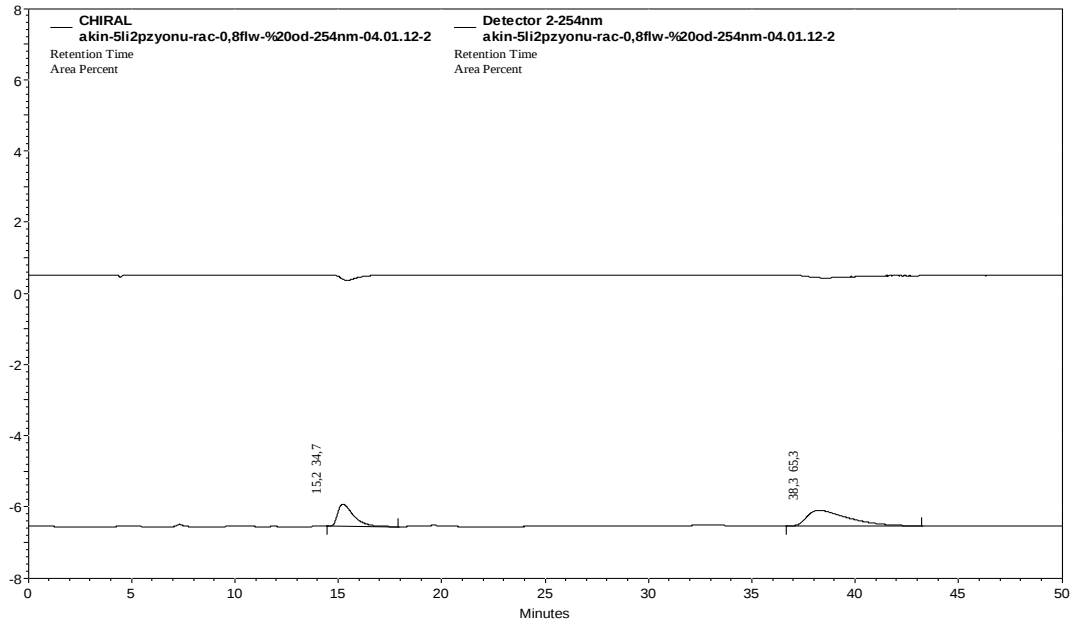
3.3'de amidlerin hidrolizi için verilen genel yöntem (70b)'ye uygulandı. Reaksiyon sonucunda (-)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrogen klorür (71) %99.6 enantiomerik aşırılıkta ve %72 verimle sentezlendi. Polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.5$ (c 1, MeOH) olduğu belirlendi (Şekil 3.7).

3.5. (R)-2-((±)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (72a, 72b) diastereomerik karışımının sentezi

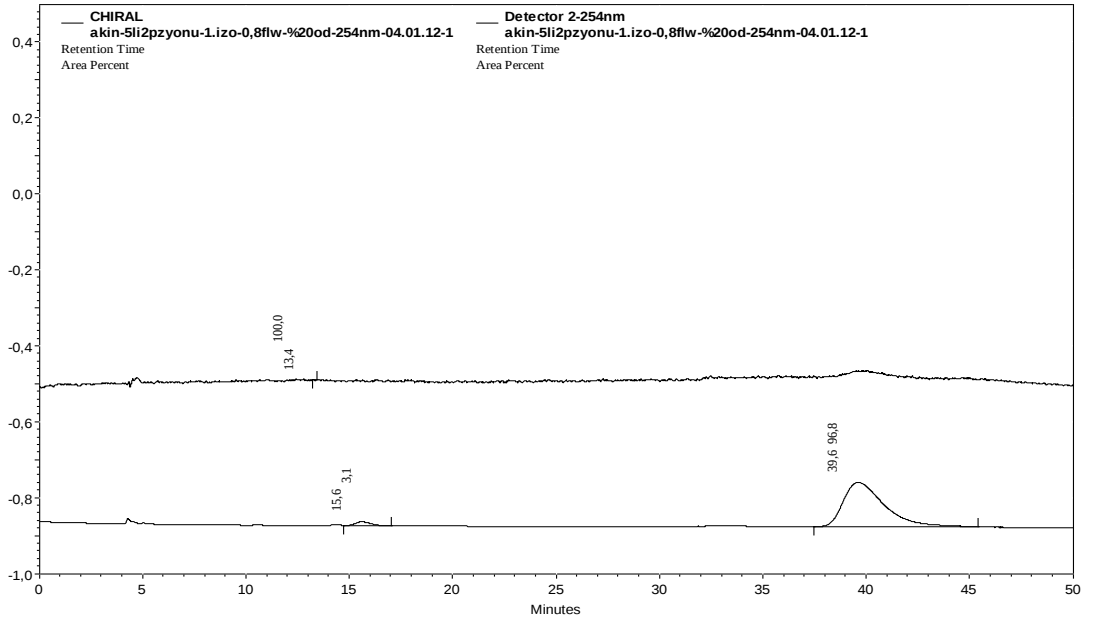


Şekil 3.8. (R)-2-((±)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (72a, 72b) diastereomerik karışımının sentezi

Yukarıda 3.2’de verilen yöntemin aynısı 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (63)’e uygulanarak diasteromerik karışım **72a** ve **72b** %82 verimle sentezlendi (Şekil 3.8). Reaksiyon sonucunda oluşan diasteromerlerin HPLC’de OD kolonda %20 izopropanol-hekzan çözücü karışımında 254 nm de ve akış hızı 0.8 flowda geliş süreleri tespit edildi. Diasteromerlerin HPLC’de geliş süreleri sırasıyla ilki 15,6. dakika diğer diasteromer ise 39,6. dakika olduğu görüldü (Şekil 3.9). Daha sonra diasteromerik karışım etilasetat-hekzan içerisinde kontrollü bir şekilde kristallendirmeye tabi tutuldu. Buna göre stereoizomerlerden **72a** %96,8:3,1 diasteromerik oranla ayrıldığı (Şekil 3.10) ve polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]_D^{25} = -52$ (c 1, CHCl₃) olduğu görüldü. Buna karşın diğer diasteromer **72b**’nin kristallendirilmesi yeterli seçicilikte gerçekleştirilemedi.

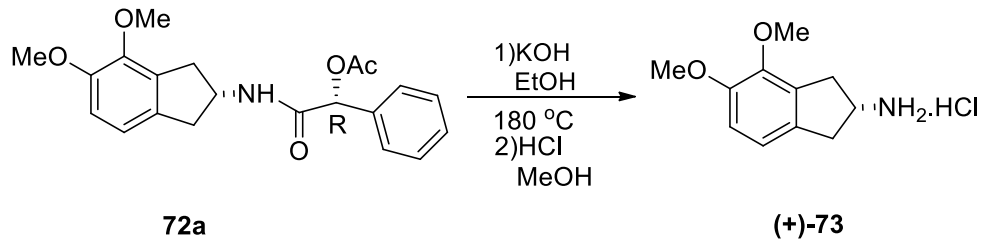


Şekil 3.9. **72a** ve **72b** stereo izomerlerinin HPLC kromatogramı



Şekil 3.10. 72a stereo izomerinin HPLC kromatogramı

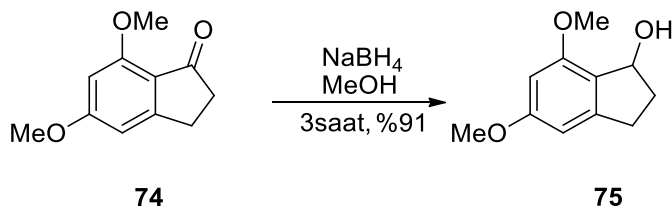
3.6. (+)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidrogen klorür tuzu (73)'ün sentezi



Şekil 3.11. (+)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidrogen klorür tuzu (73)'ün sentezi

Yukarıda 3.3'de amidlerin hidrolizi için verilen genel yöntem 72a'ya uygulandı. Hidrogen klorür tuzu (+)-73 %93.7 enantiomerik aşırılıkta %78 verimle sentezlendi. Polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +23$ (c 1, MeOH) olduğu belirlendi (Şekil 3.11).

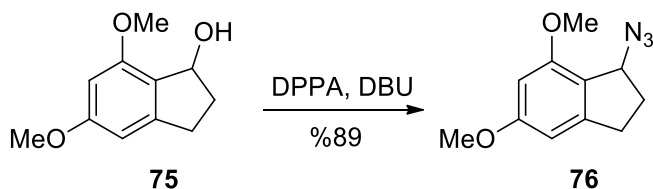
3.7. 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan-1-ol (75)'in Sentezi



Şekil 3.12. 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan-1-ol (75)'in sentezi

Gu ve grubunun ketonların indirgenmesi için verdikleri yöntem 5,7-dimetoksi-1-indanon (**74**)'e uygulandı. Bu amaçla **74** bileşiği MeOH-Et₂O içerisinde çözüldü. NaBH₄ ile indirgenme yapıldı ve reaksiyon TLC ile kontrol edildi. 3 saat sonra reaksiyon karışımının çözücüsü uzaklaştırıldı. Ekstraksiyon işlemleri neticesinde 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan-1-ol (**75**) %91 verimle kahverengi katı bir madde olarak sentezlendi (Şekil 3.12) (Gu *et al.* 2000).

3.8. 1-Azid-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan (76)'nın Sentezi

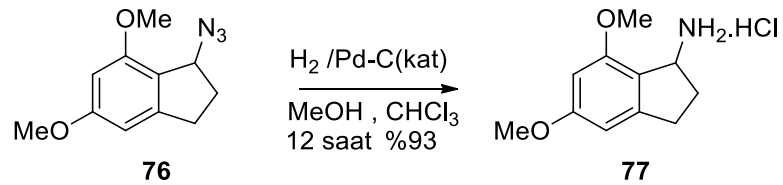


Şekil 3.13. 1-Azid-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan (**76**)'nın sentezi

Sekonder alkoller PPh₃ varlığında dietil azodikarboksilat ve HN₃ ile Mitsunobu reaksiyonu sonucunda ilgili azid türevlerine dönüştürülürler (Göksu *et al* 2002 ve 2004). Yapmış olduğumuz bazı çalışmalarda benzil alkollerin aynı yöntemle eliminasyon reaksiyonu verdiklerini gözlemledik. Benzilik pozisyonundaki sekonder alkoller alternatif Mitsunobu reaksiyonu olarak bilinen DBU varlığında susuz çözücü içerisinde difenil fosforil azid ile ilgili azid türevlerine dönüştürülmektedirler (Kuliszewska *et al.* 2008). Aynı yöntem (**75**) bileşiğine uygulandı. Buna göre DBU

varlığında **75** bileşiğinin DPPA ile 0-25°C'deki reaksiyonu, ekstraksiyon işlemleri ve silikajel kolondan kromatografik ayırma sonucunda azid **76** sıvı bir madde olarak %89 verimle elde edildi (Şekil 3.13).

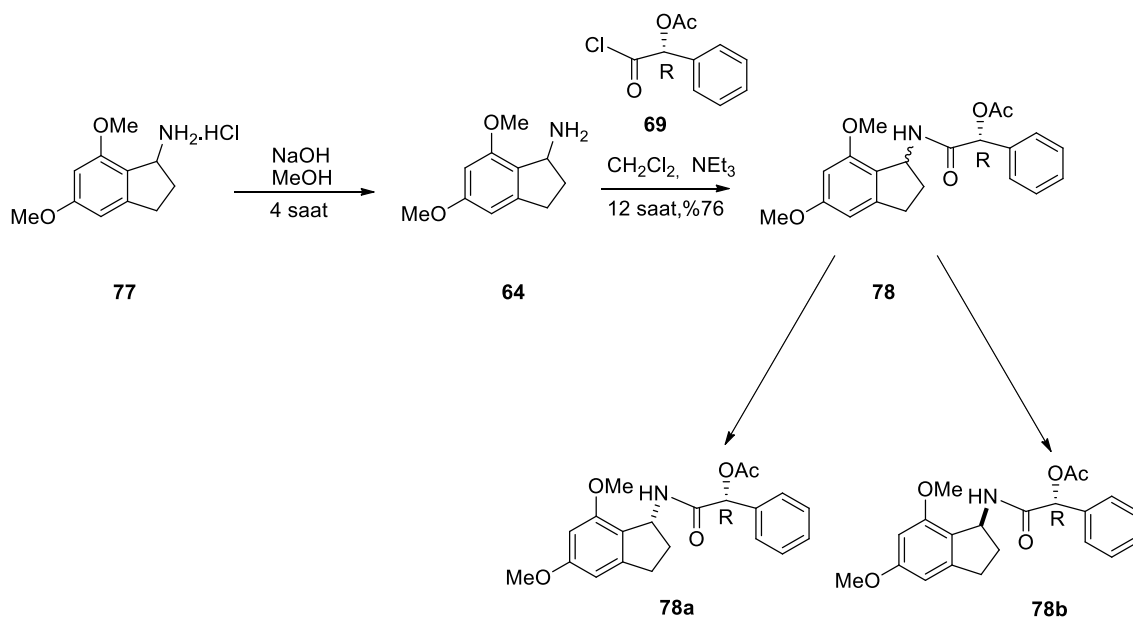
3.9. 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin klorür (**77**)'nin Sentezi



Şekil 3.14. 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin klorür (**77**)'nin sentezi

1-azid-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan (**76**) MeOH içerisinde çözüldü ve üzerine $CHCl_3$ ilave edildi. Çözeltiye katalitik miktarda Pd/C ilave edilerek H_2 gazı ile hidrojenasyon yapıldı. Karışımdaki katalizörü uzaklaştırmak için reaksiyon karışımı mavi bantlı süzgeç kağıdından süzülülerek uzaklaştırılması, çözücünün evaporatörde uçurularak uzaklaştırılması ve kristallendirme işlemleri sonucunda amin tuzu **77** bileşiği katı halde %93 verimle elde edilmiş oldu (Şekil 3.14).

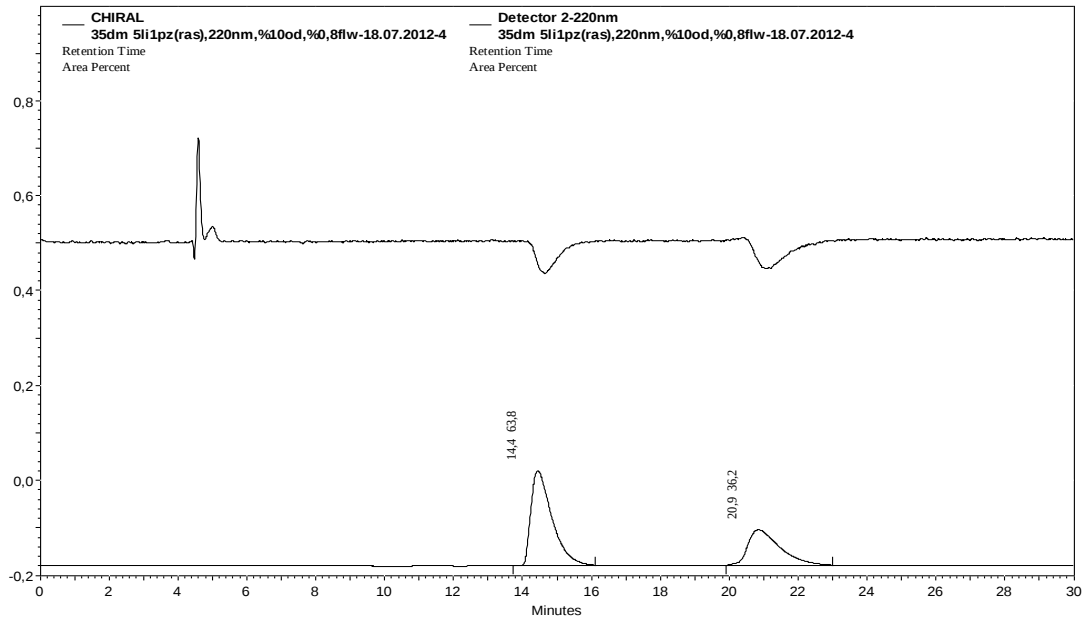
3.10. (R)-2-((±)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (78) diastereomerik karışımının sentezi



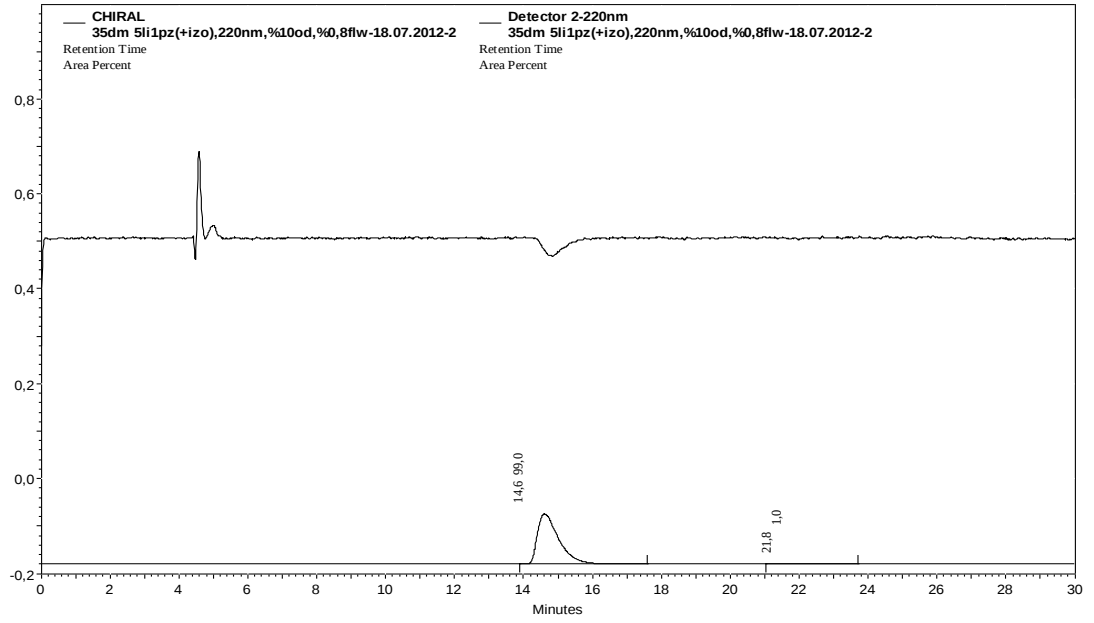
Şekil 3.15. (R)-2-((±)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (78) diastereomerik karışımının sentezi

Amin tuzu **77** metanol içerisinde çözüldü 1 M NaOH ile hidroliz edildi. Reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalan kalıntının ekstraksiyonu, Na₂SO₄ üzerinden kurutululması ve karışımın çözücüsünün evaporatörde uçurularak uzaklaştırılması sonucunda 5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (**64**) kahverengi sıvı bir madde olarak %96 verimle sentezlendi. Herhangi ileri saflaştırma işlemi yapılmadan yukarıda 3.2’de verilen yöntem kullanılarak **64** CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek trietilamin varlığında açıl klorür **69** ile reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uçurularak uzaklaştırılarak, kalıntı silikajel kolondan kromatografik ayırmaya tabi tutuldu ve diastereomerik karışım **78** %76 verimle elde edildi (Şekil 3.15). Diastereomerik karışımın HPLC’de OD kolonda %10 izopropanol-hekzan çözücüsünde ve akış hızı 0,8 flowda ve 220 nm yürütüldü. Karışımın %63.8:%36.2 diastereomerik orana sahip olduğu ve diastereomerlerin HPLC’de geliş

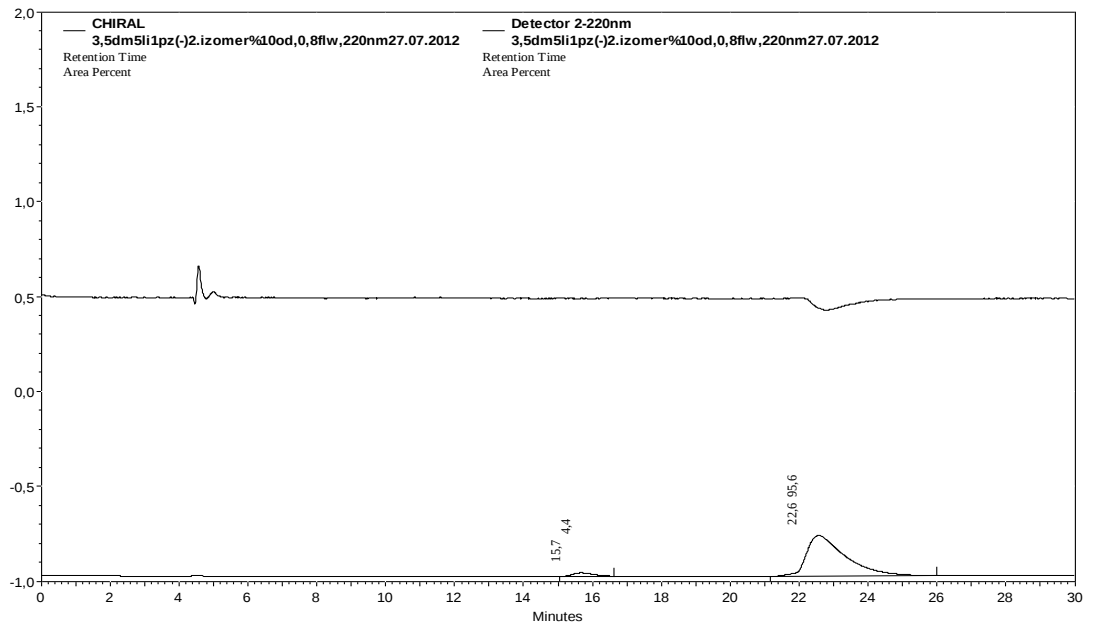
süreleri sırasıyla ilki için 14,4. dakika diğer diasteromer için 20,9. dakika olduğu belirlendi (Şekil 3.16). Polarimetrede yapılan ölçümde diasteromerik karışımın çevirme açısının $[\alpha]^{25}_D = -114$ (c 1, CHCl_3) olduğu tespit edildi. Daha sonra diasteromerik karışım etilasetat-hekzan içerisinde kontrollü bir şekilde kristallendirildi. Kristallendirme sonucunda stereoizomerlerden **78a** %99:1 diasteromerik oranla ayrıldığı (Şekil 3.17) ve polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]^{25}_D = -116$ (c 1, CHCl_3) olduğu görüldü. İkinci izomer **78b** ise %95.6:4.4 diasteromerik oranla ayrıldığı (Şekil 3.18) ve çevirme açısının $[\alpha]^{25}_D = -97$ (c 1, CHCl_3) olduğu görüldü.



Şekil 3.16. Diasteromerik karışım **78** bileşiğinin HPLC kromatogramı

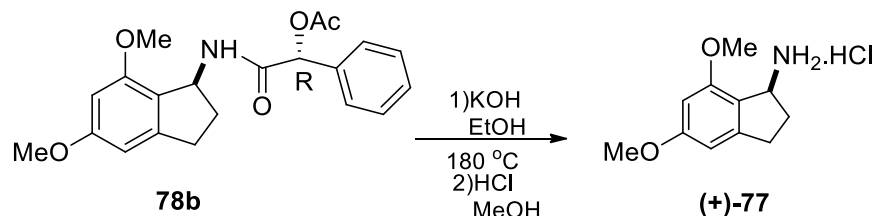


Şekil 3.17. 78a stereo izomerinin HPLC kromatogramı



Şekil 3.18. 78b stereo izomerinin HPLC kromatogramı

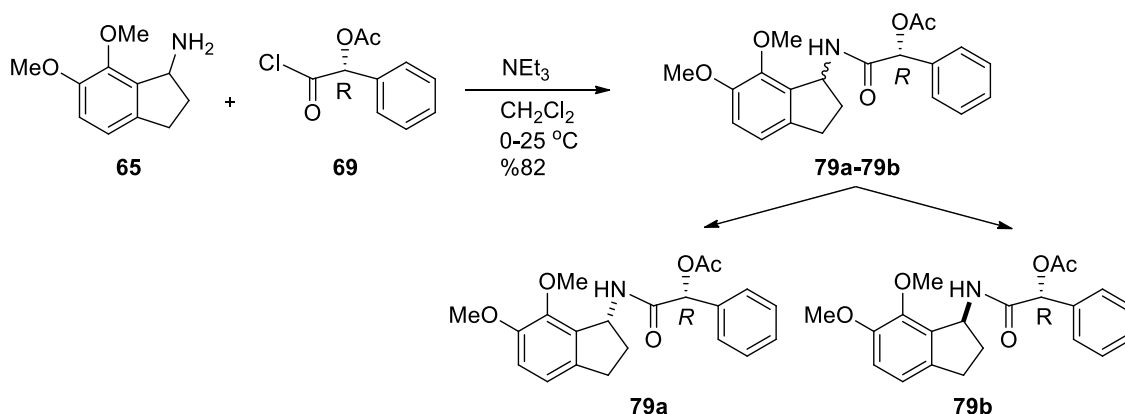
3.11. (+)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (77)'nin sentezi



Şekil 3.19. (+)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (77)'nin sentezi

Yukarıda 3.3' de amidlerin hidrolizi için verilen genel yöntem **78b**'ye uygulandı. Reaksiyon sonunda (+)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (77) %91.2 enantiomerik aşırılıkta %72 verimle sentezlendi (Şekil 3.19). Polarimetrede çevirme açısının $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15$ (c 1, MeOH) olduğu ölçüldü.

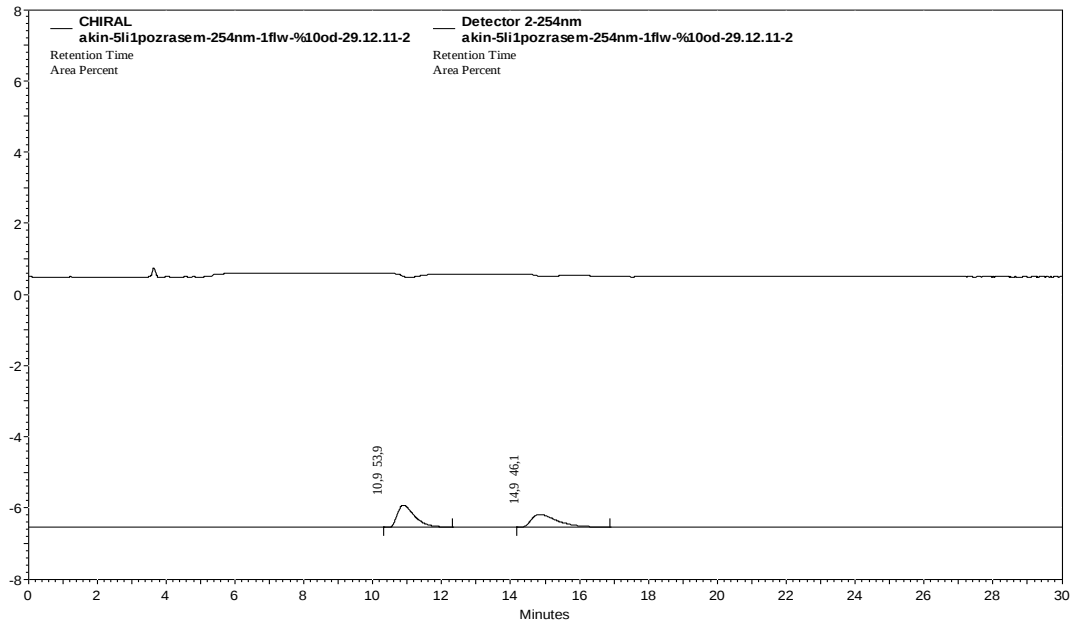
3.12. (R)-2-((±)-6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (79a, 79b) diastereomerik karışımının sentezi



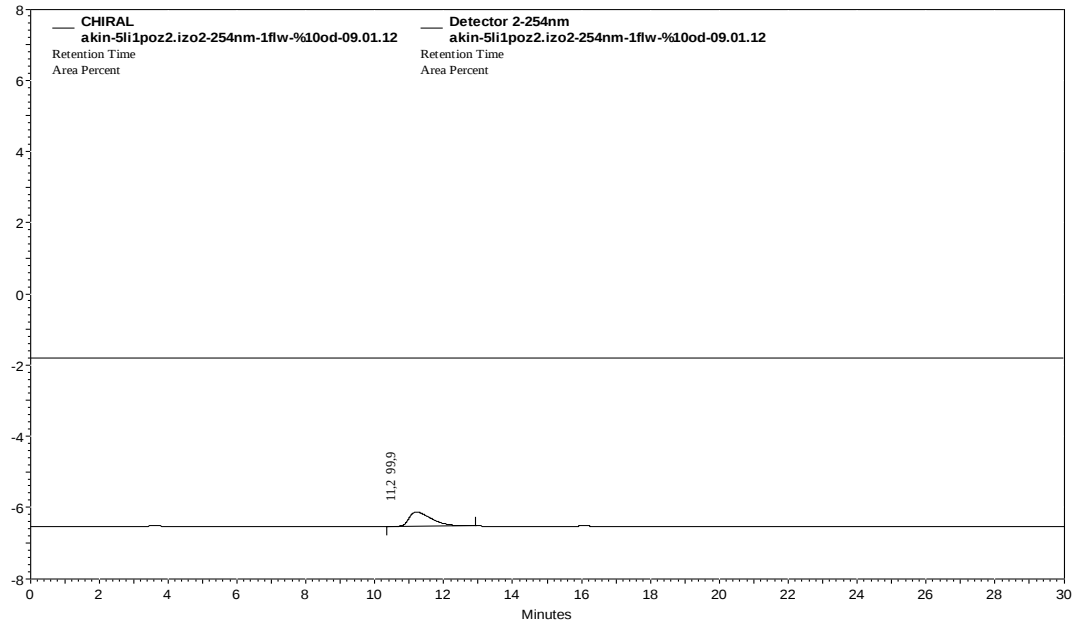
Şekil 3.20. (R)-2-((±)-6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (**79a**, **79b**) diastereomerik karışımının sentezi

Yukarıda 3.2'de verilen yöntemin aynısı 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (**65**)'e uygulanarak diastereomerik karışım **79a** ve **79b** %82 verimle sentezlendi (Şekil

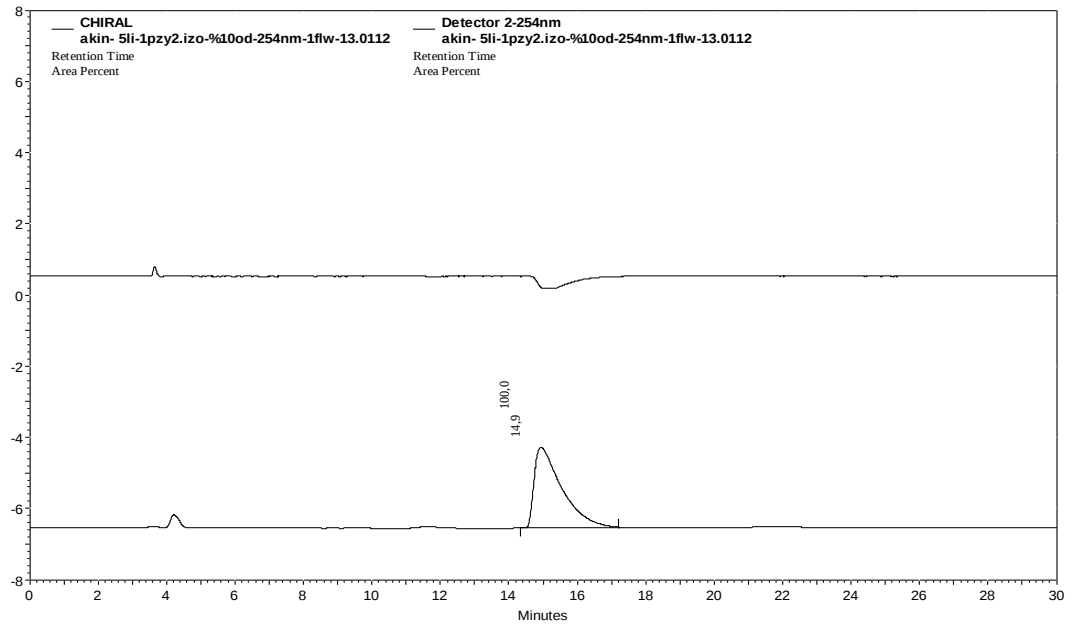
3.20). Reaksiyon sonunda oluşan diasteromerlerin HPLC’de OD kolonda %10 izopropanol-hekzan çözücü karışımında 254 nm de ve akış hızı 1 flowda geliş süreleri tespit edildi. Diasteromerlerin HPLC’de geliş süreleri sırasıyla ilki 10,9 dakika diğer diasteromer ise 14,9 dakika olduğu görüldü (Şekil 3.21). Daha sonra diasteromerik karışım etilasetat-hekzan içerisinde kontrollü bir şekilde kristallendirmeye tabi tutuldu. Buna göre stereoizomerlerden **79a** %99,9:0,1 diasteromerik oranla ayrıldığı (Şekil 3.22) ve polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]_D^{25} = -121$ (c 1, CHCl₃) olduğu görüldü. Diğer diasteromer **79b**’nin ise %100:0,0 diasteromerik oranla HPLC’de aynı şartlarda ayrıldığı (Şekil 3.23) ve polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]_D^{25} = -53$ (c 1, CHCl₃) olduğu belirlendi.



Şekil 3.21. **79a** ve **79b** stereo izomerlerinin HPLC kromatogramı

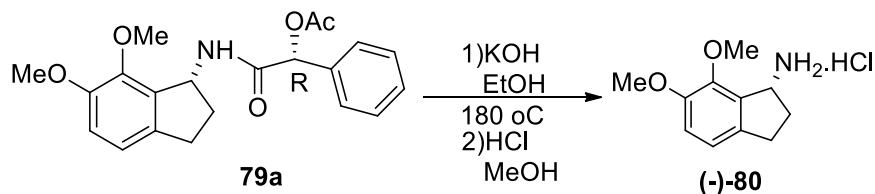


Şekil 3.22. 79a stereo izomerinin HPLC kromatogramı



Şekil 3.23. 79b stereo izomerinin HPLC kromatogramı

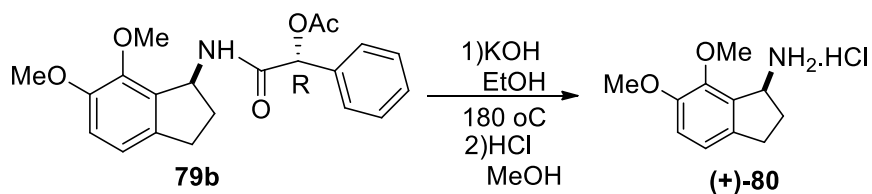
3.13. (-)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (80)'in sentezi



Şekil 3.24. (-)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (80)'in sentezi

Yukarıda 3.3'de amidlerin hidrolizi için verilen genel yöntem **79a**'ya uygulandı. Reaksiyon sonunda (-)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (**80**) %99 enantiomerik aşırılıkta %83 verimle sentezlendi (Şekil 3.24). Polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]^{25}_D = -16$ (c 1, MeOH) olduğu belirlendi.

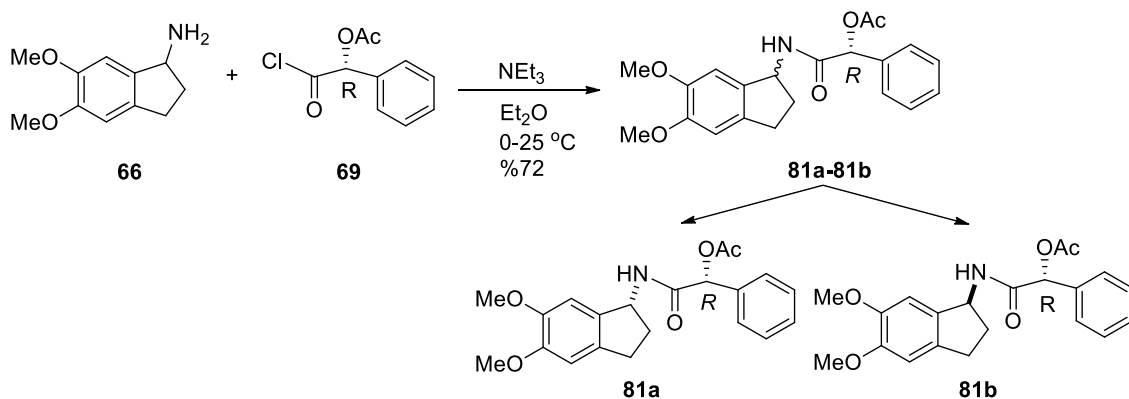
3.14. (+)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (80)'in sentezi



Şekil 3.25. (+)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (80)'in sentezi

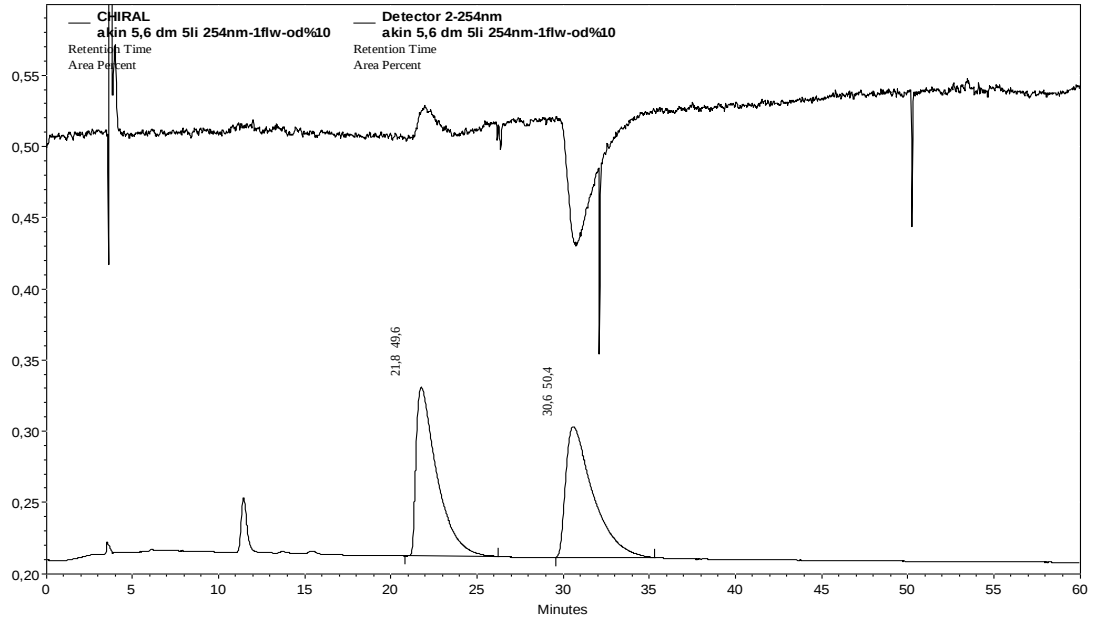
Yukarıda 3.3'de amidlerin hidrolizi için verilen genel yöntem **79b**'ye uygulandı. Reaksiyon sonunda (+)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (**80**) %100 enantiomerik aşırılıkta %75 verimle sentezlendi (Şekil 3.23). Polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]^{25}_D = +16$ (c 1, MeOH) olduğu belirlendi.

3.15. (R)-2-((±)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-fenilettil asetat (81a, 81b) diastereomerik karışımının sentezi

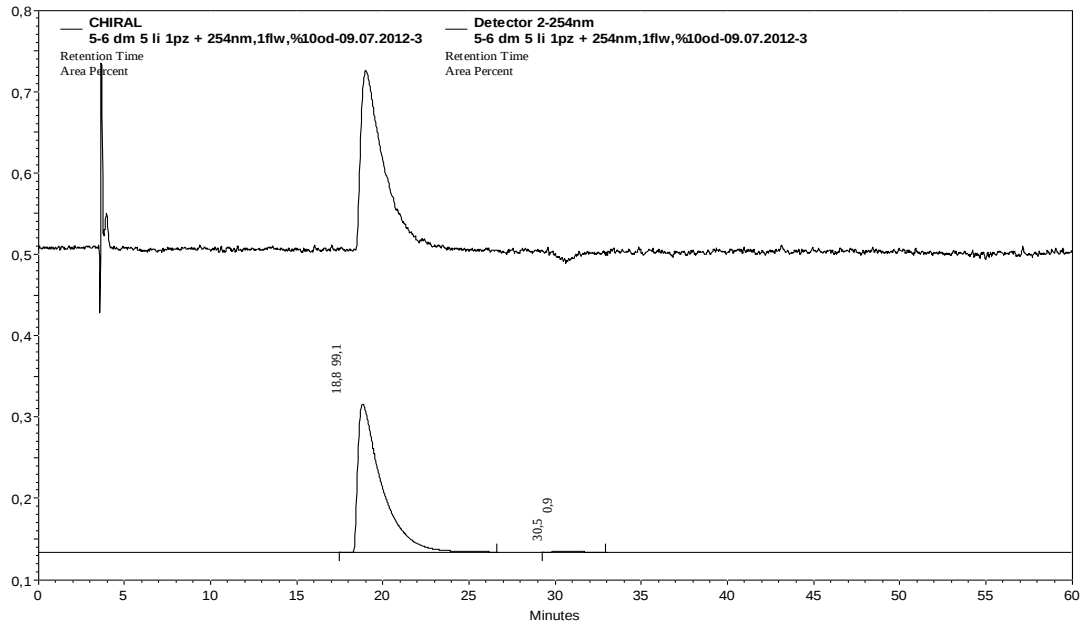


Şekil 3.26. (R)-2-((±)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-fenilettil asetat (**81a**, **81b**) diastereomerik karışımının sentezi

Yukarıda **3.2**'de verilen yöntemin aynısı 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (**66**)'ya uygulanarak diasteromerik karışım (**81a**, **81b**) %72 verimle sentezlendi (Şekil 3.26). Diasteromerik karışımın HPLC'de OD kolonda %10 izopropanol-hekzan çözücüsünde ve akış hızı 1 flowda ve 254 nm yürütüldü, diasteromerik karışımın %49.6:%50.4 diasteromerik orana sahip olduğu ve diastereomerlerin HPLC'de geliş süreleri sırasıyla ilki için 21,8. dakika diğer diasteromer için 30,6. dakika olduğu belirlendi (Şekil 3.27). Polarimetrede yapılan ölçümde diasteromerik karışımın çevirme açısının $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -76$ (c 1, CHCl_3) olduğu tespit edildi. Daha sonra sentezlenen diasteromerik karışım etilasetat-hekzan içerisinde kontrollü bir şekilde kristallendirmeye tabi tutuldu. Kristallendirme sonucunda stereoizomerlerden **81a**'nın %99.1:0.9 diasteromerik oranla ayrıldığı (Şekil 3.28) ve polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -50$ (c 1, CHCl_3) olduğu belirlendi. Ancak diğer diasteromer **81b**'nin kristallendirilmesi yeterli seçicilikte gerçekleştirilemediğinden dolayı bu diastereomerle ilgili saflaştırma çalışmalarımız hali hazırda devam etmektedir.

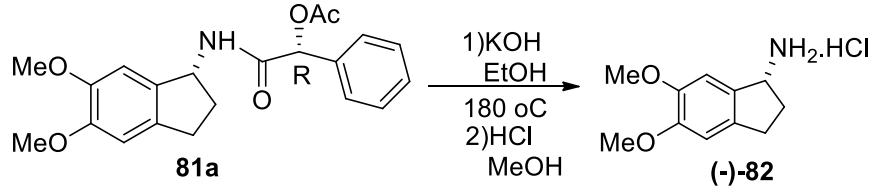


Şekil 3.27. 81a ve 81b stereo izomerlerinin HPLC kromatogramı



Şekil 3.28. 81a stereo izomerinin HPLC kromatogramı

3.16. (-)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (82)'nin sentezi



Şekil 3.29. (-)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (**82**)'nin sentezi

Yukarıda 3.3'de amidlerin hidrolizi için verilen genel yöntem **81a**'ya uygulandı. Reaksiyon sonunda (-)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (-)-**82** %98.2 enantiomerik aşırılıkta %77 verimle sentezlendi (Şekil 3.29). Polarimetrede yapılan ölçümde çevirme açısının $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40$ (c 1, MeOH) olduğu görüldü.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Perin 1966).

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ^1H -NMR Spektrumları

Varian 400 MHz spektrometre

4.3.2. ^{13}C -NMR Spektrumları

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).

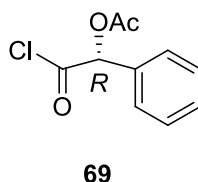
4.3.5. Elementel analiz

Leco CHNS-932

4.4. Deneyler

Bu çalışmada kullanılan 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**62**), 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**63**), 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**65**), ve 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**66**) bileşiklerinin rasemik sentezi grubumuz tarafından başka bir tez çalışması kapsamında gerçekleştirilmiştir (Polat 2011). Bunun haricinde 5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (**64**)'ün rasemik sentezi 5,7-dimetoksi-1-indanon (**74**)'den çıkılarak gerçekleştirilmiştir (Qadeer *et al.* 2007).

4.4.1. (R)-2-Klor-2-okso-1-feniletil asetat (**69**)'un sentezi



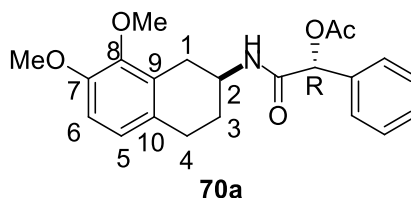
(R)-mandelik asit (**67**) (3.00 g, 19.72 mmol) alınarak 0°C'de AcCl (7.74 g, 98.59 mmol) içerisinde çözüldü. Karışım oda sıcaklığında manyetik olarak 18 saat karıştırıldı. Daha sonra AcCl'nin fazlası evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Ham ürün dieterler içerisinde kristallendirilerek (R)-2-asetoksi-2-fenilasetik asit (**68**) %100 verimle (3.82 g) beyaz renkte katı bir madde olarak sentezlendi. (R)-2-asetoksi-2-fenilasetik asit (**68**)

(3,50 g, 18.02 mmol) alınarak 100 ml'lik bir balon içerisinde 0°C'de üzerine tiyonil klorür (10.72 g, 90.12 mmol) ilave edilerek 3 saat reaksiyon devam ettirildi. Daha sonra 50°C'de 1 saat manyetik olarak karıştırıldı. Tiyonil klorürün fazlası düşük basınçta uçurularak uzaklaştırılması sonucunda açıl klorür **69** (%95 verim, 3,65 g) elde edildi (Bolm *et al.* 2004).

4.4.2. (R)-2-((±)-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (**70a**, **70b**) diastereomerik karışımının sentezi

7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**62**) (1.00 g, 4.82 mmol) CH₂Cl₂ (25 ml) içerisinde çözülerek 0°C'de üzerine trietilamin (0.49 g, 4.82 mmol) ve hemen ardından asimetrik açıl klorür **69** (1.03 g, 4.82 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 3 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon sonunda ortamda oluşan trietilamonyum klorür tuzunu uzaklaştırmak için karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzöldü. Reaksiyon karışımının çözöcüsü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı %20 EtOAc/Hekzan (1/4) ile 30 g silikajel ihtiva eden kolondan saflaştırılarak diastereomerik **70a** ve **70b** karışımı (1.44 g, %78 verimle) beyaz renkli katı halde elde edildi. Daha sonra kristallendirme yapılarak diastereomerik karışım ilgili stereoisomerleri olan **70a** ve **70b** bileşiklerine ayrıldı. (**Ek 1.1**, **Ek 1.2**).

2-((+)-7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (**70a**)



Erime Noktası: 121-123°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.44-7.35 (m, 5H, Ar-H), 6.82 (d, AB sisteminin A kısmı; 1H, H-5, J= 8.41 Hz), 6.76 (d, AB sisteminin B kısmı; 1H, H-6, J= 8.4 Hz), 6.15 (bd, 1H, NH, J= 7.9 Hz), 6.05 (s, 1H, CH), 4.27-4.23 (m, 1H, H-2), 3.84

(s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.13 (dd, 1H, H-1 ²J=17.0 Hz, ³J=5.1 Hz), 2.86-2.74 (m, 2H, H-4 ve H-4^I), 2.54(dd, 1H, H-1^I, ²J=17.0 Hz, ³J=8.8 Hz), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.10-2.00 (m, 1H, H-3), 1.71(dddd, 1H, H-3^I, ²J=15.6 Hz, ³J=12.5 Hz, ³J=9.5 Hz, ³J=6.1 Hz).

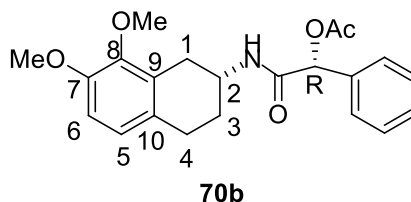
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 169.5(CO), 168.1 (CO), 150.7 (C-7 veya C-8), 146.9 (C-7 veya C-8), 135.9 (Ph'in C), 129.2(Ph'in CH), 129.0 (Ph'in 2CH), 128.8 (C-9 veya C-10), 128.4 (C-9 veya C-10), 127.6 (Ph'in 2CH), 124.2 (C-5 veya C-6), 110.9 (C-5 veya C-6), 75.8 (CHOAc), 60.3 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 45.6 (CH-NH), 30.12 (C-1 veya C-3 veya C-4), 28.8 (C-1 veya C-3 veya C-4), 27.0 (C-1 veya C-3 veya C-4), 21.3 (CH₃)

Elementel Analiz: C₂₂H₂₅NO₅ için hesaplanan; C 68.91, H 6.57, N 3.65 bulunan; C 68.89, H 6.62, N 3.64.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3299, 3064, 2937, 2834, 1743, 1660, 1602, 1536, 1492, 1455, 1372, 1281, 1228, 1099, 1076, 1048.

[α]²⁵_D = -41 (c 1, CHCl₃)

2-((-)-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ylamino)-2-okso-1-feniletil asetat (70b)



Erime Noktası: 153-155°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.44-7.36 (m, 5H, Ar-H), 6.80 (d, AB sisteminin A kısmı; 1H, H-5, J= 8.4 Hz), 6.76 (d, AB sisteminin B kısmı; 1H, H-6, J= 8.4 Hz), 6.11 (bd, 1H, NH, J= 7.7 Hz), 6.07 (s, 1H, CH), 4.31-4.26 (m, 1H, H-2), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.12 (dd, 1H, H-1 ²J=17.1 Hz, ³J=5.3 Hz), 2.86-2.78 (m, 2H, H-4 ve H-4^I), 2.60 (dd, 1H, H-1^I, ²J=17.1 Hz, ³J=8.4 Hz), 2.15 (s, 3H, CH₃), 2.10-2.00 (m, 1H, H-3), 1.70 (dddd, 1H, H-3^I, ²J=15.0 Hz, ³J=12.8 Hz, ³J=9.3 Hz, ³J=5.5 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 169.4(CO), 167.9 (CO), 150.7 (C-7 veya C-8), 147.0 (C-7 veya C-8), 135.8 (Ph'in C), 129.2(Ph'in CH), 129.0 (Ph'in 2CH), 128.8 (C-9 veya C-10), 128.4 (C-9 veya C-10), 127.6 (Ph'in 2CH), 124.0 (C-5 veya C-6), 110.9 (C-5 veya C-6), 75.8 (CHOAc), 60.3 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 45.4 (CH-NH), 30.06 (C-1 veya C-3 veya C-4), 28.7 (C-1 veya C-3 veya C-4), 26.8 (C-1 veya C-3 veya C-4), 21.3 (CH₃).

Elementel Analiz: C₂₂H₂₅NO₅ için hesaplanan; C 68.91, H 6.57, N 3.65 bulunan; C 68.93, H 6.60, N 3.70.

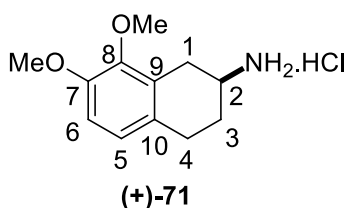
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3300, 3058, 2938, 2834, 1743, 1660, 1535, 1492, 1455, 1281, 1228, 1100, 1076, 1048.

[α]_D²⁵ = -86 (c 1, CHCl₃)

4.4.3. (+)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrojen klorür (71)'in sentezi (Amidlerin Hidrolizi İçin Genel Yöntem)

(R)-2-((+)-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ylamino)-2-okso-1-fenilatil asetat (70a) (0.1 g, 0.26 mmol) alınarak kapalı tüp içerisinde etanolde çözüldü, üzerine su içerisinde çözülmüş KOH (0.15g, 2.61 mmol) ilave edilerek 180°C de reaksiyon 5 gün devam ettirildi. Reaksiyon sonunda etanol vakumda uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntın üzerine CH₂Cl₂ (20 ml) ve su (15 ml) ilave edildi. Organik faz ayrıldı. Su fazı (2x15 ml)

CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak vakum altında uzaklaştırıldı. Kalıntı metanolde (10 ml) çözülerek üzerine Derişik HCl (1ml) ilave edildi. 3-4 dak karıştırıldıktan sonra Çözeltinin çözücüsü uçurularak uzaklaştırıldı. Elde edilen (+)-**71** amin klorür tuzu metanol-eterde kristallendirildi. (+)-**71** %100 enantiomerik aşırılıkta %75 verimle (0.048 g) elde edildi (**Ek 1.3**).



Erime Noktası: 209-212°C'de bozundu.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O , ppm): δ= 6.712 (s, 1H, H-5), 6.707 (s, 1H, H-6), 4.65 (bs, 3H, NH₃⁺ ve 1H, D₂O), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.41-3.38 (m, 1H, H-2), 3.15 (dd, 1H, H-1, ²J= 16.7 Hz), 2.67-2.58 (m, 2H, H-4 ve H-4'), 2.51 (dd, 1H, H-1', ³J= 9.6, ²J= 16.7 Hz), 2.0-1.96 (m, 1H, H-3), 1.60 (m, 1H, H-3').

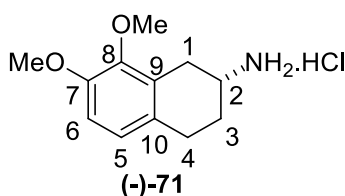
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ= 150.1 (C7 ve C8), 145.6 (C7 veya C8), 128.6 (C9 veya C10), 126.7 (C9 veya C10), 125.0 (C5), 111.9 (C6), 60.4 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 47.4 (C2), 27.3 (C1), 26.5(C4), 25.8 (C3).

Elementel Analiz : C₁₂H₁₈ClNO₂ için hesaplanan; C 59.13, H 7.44, N 5.75 bulunan; C 59.09, H 7.42, N 5.78.

[α]_D²⁵ = +25.5 (c 1, MeOH)

4.4.4. (-)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin hidrogen klorür (71)'in sentezi

4.4.3'de amidlerin hidrolizi için verilen genel yöntem (R)-2-((-)-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (70b)'ye uygulandı. (-)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2- hidrogen klorür (71) %99.6 enantiomerik aşırılıkta %72 verimle (0.075 g) beyaz renkli katı bir madde olarak sentezlendi (Ek 1.4).



Erime Noktası: 209-212°C'de bozundu.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O , ppm): δ= 6.79 (s, 2H, H-5 ve H-6), 4.65 (bs, 3H, NH₃⁺ ve 1H, D₂O), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.48-3.41 (m, 1H, H-2), 3.07 (dd, 1H, H-1, ²J= 16.7 Hz, ³J= 5.3 Hz), 2.73-2.61 (m, 2H, H-4 ve H-4'), 2.55 (dd, 1H, H-1', ²J= 16.7, ³J= 9.4 Hz), 2.03-1.98 (m, 1H, H-3), 1.64 (dddd, 1H, H-3', ²J= 16.6, ³J= 12.6 Hz, ³J=10.1 Hz, ³J= 6.3 Hz)

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ= 150.1 (C7 ve C8), 145.6 (C7 veya C8), 128.6 (C9 veya C10), 126.7 (C9 veya C10), 125.0 (C5), 111.9 (C6), 60.4 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 47.4 (C2), 27.3 (C1), 26.5(C4), 25.8 (C3).

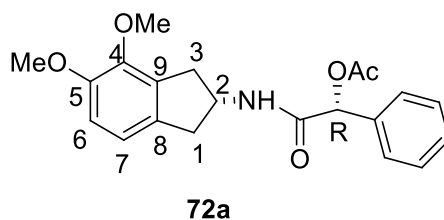
Elementel Analiz : C₁₂H₁₈ClNO₂ için hesaplanan; C 59.13, H 7.44, N 5.75 bulunan; C 59.20, H 7.40, N 5.74.

[α]_D²⁵ = -25.5 (c 1, MeOH)

4.4.5. (R)-2-((±)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ylamino)-2-okso-1-fenilettil asetat (72a, 72b) diastereomerik karışımının sentezi

Yukarıda 4.4.2’de verilen yöntemin aynısı 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin (63)’e uygulanarak diastereomerik karışım 72a-72b %82 verimle sentezlendi. 72a-72b diastereomerik karışımı kristallendirmeye tabi tutularak diastereomerik karışım ilgili stereoizomeri olan 72a’ya yüksek diastereomerik aşırılıkta ayrıldı (Ek 1.5). Ancak 72b stereoizomerinin yeteri saflıkta kristallendirilemediğinden detaylı spektral analizleri yapılamadı.

(R)-2-((-)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ylamino)-2-okso-1-fenilettil asetat (72a)



Erime Noktası: 171-173°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.42-7.35 (m, 5H, Ar-H), 6.89 (d, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-7, J= 8.1 Hz), 6.77 (d, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-6, J= 8.1 Hz), 6.30 (bd, 1H, NH, J= 7.9 Hz), 6.03 (s, 1H, CH-OAc), 4.76 (dddd, 1H, H-2, ²J= 15.0 Hz, ³J= 12.3 Hz, ³J= 7.4 Hz), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (dd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-1 veya H-3, ²J= 16.5 Hz, ³J= 7.4 Hz), 3.27 (dd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-1 veya H-3, ²J= 15.9 Hz, ³J= 7.4 Hz), 2.84 (dd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-1^I veya H-3^I, ²J= 16.5 Hz, ³J= 4.7 Hz), 2.84 (dd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-1^I veya H-3^I, ²J= 15.9 Hz, ³J= 4.9 Hz), 2.14 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 169.4 (CO), 168.3 (CO), 151.5 (C4 veya C5), 145.8 (C4 veya C5), 135.7 (C8 veya C9 veya Ph'in C'si), 134.3 (C8 veya C9 veya Ph'in C'si), 133.8 (C8 veya C9 veya Ph'in C'si), 129.3 (Ph'in CH'ı), 129.0 (Ph'in 2 CH'si), 127.6 (Ph'in 2CH'si), 119.9 (C7), 111.8 (C6), 75.7 (CHOAc), 60.5 (OCH₃), 56.4 (OCH₃), 51.2 (CH-NH), 39.7 (C1 veya C3), 37.4 (C1 veya C3), 21.3 (CH₃).

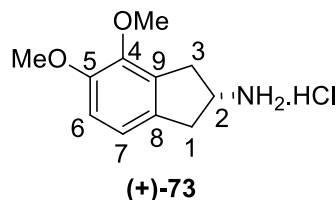
Elementel Analiz : C₂₁H₂₃NO₅ için hesaplanan; C 68.28, H 6.28, N 3.79 bulunan; C 68.21, H 6.33, N 3.81.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3305, 3064, 2941, 2834, 1739, 1658, 1541, 1489, 1454, 1370, 1267, 1228, 1074, 1043.

[α]_D²⁵ = -52 (c 1, CHCl₃)

4.4.6. (+)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidrojen klorür tuzu (73)'ün sentezi

Yukarıda 4.4.3'de amidlerin hidrolizi için verilen genel yöntem (R)-2-((-)-4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-ylamin)-2-okso-1-feniletıl asetat (72a)'ya uygulandı. (+)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amin hidrojen klorür (73) %93.7 enantiomerik aşırılıkta %78 verimle (0.045 g) beyaz renkli katı bir madde olarak sentezlendi (Ek 1.6).



Erime Noktası: 174-176°C.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD, ppm): δ = 6.97 (d, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-7, ³J= 8.5 Hz), 6.9 (d, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-6, ³J= 8.5 Hz), 4.84 (s, 3H, NH₃⁺, MeOD'dan gelen -OH), 4.10 (m, 1H, H-2), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.41-3.30 (m, 2H, H-1 veya H-3), 3.04-2.94 (m, 2H, H-1¹ veya H-3¹).

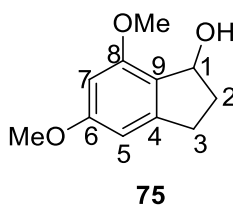
¹³C-NMR (100 MHz, MeOD, ppm): δ = 151.9 (C4 veya C5), 145.6 (C4 veya C5), 132.5 (C8 veya C9), 132.2 (C8 veya C9), 119.9 (C7), 112.6 (C6), 59.5 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 51.8 (C2), 37.1 (C1 veya C3), 34.6 (C1 veya C3).

Elementel Analiz : C₁₁H₁₆ClNO₂ için hesaplanan; C 57.52, H 7.02, N 6.10 bulunan; C 57.60, H 7.10, N 6.06

[α]_D²⁵ = +23 (c 1, MeOH)

4.4.7. 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan-1-ol (75)'in Sentezi

5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (74) (2.2 g, 11.45 mmol) CH₃OH (80 ml) içerisinde çözüldü. 0°C'da karışan karışıma NaBH₄ (0.43 g, 11.45 mmol) ilave edildi. Karışımın oda sıcaklığında 4 saat karışması sağlandı. Daha sonra çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı su ve 2x50 ml CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı %20 EtOAc/Hekzan (1/4) ile 30 gr silikajel kolonda saflaştırıldı. 5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan-1-ol (75) (0.99 g, 10.30 mmol) %91 verimle kahverengi katı bir madde olarak sentezlendi (Ek 1.7).



Erime Noktası: 83-85°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.37 (bs, 1H, H-5), 6.28 (d, 1H, H-7, J=1.5 Hz), 5.39 (dd, 1H, H-1, ³J=3.7 Hz, ³J =7 Hz), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.01 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, H-3 ³J=5.9 Hz, ³J =8.8 Hz, ²J=15.8 Hz), 2.76 (AB sisteminin B kısmı, ddd, 1H, H-3¹, ³J =5.3 Hz, ³J =8.8 Hz, ²J=15.8 Hz), 2.52 (bs, 1H, OH), 2.40 (AB sisteminin A kısmı, dddd, 1H, H-2, ³J =5.9 Hz, ³J =7.0 Hz, ³J =13.4 Hz, ²J =15.7 Hz), 2.01 (AB sisteminin B kısmı, dddd, 1H, H-2¹, ³J =4.0 Hz, ³J =5.3 Hz, ³J =8.8 Hz, ²J =15.7 Hz).

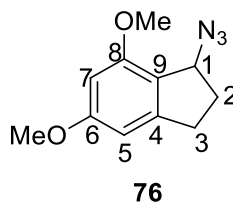
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ =162.2 (C8 veya C6), 157.2 (C8 veya C6), 146.8 (C4), 125.3 (C9), 100.9 (C5), 96.9 (C7), 74.1 (C1), 55.7 (OMe), 55.4 (OMe), 34.5 (C2), 31.0 (C3).

Elementel Analiz : C₁₁H₁₄O₃ için hesaplanan; C 68.02, H 7.27 bulunan; C 67.89, H 7.29.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹) : 3423, 2997, 2940, 2838, 1601, 1491, 1465, 1427, 1323, 1226, 1204, 1141, 1079, 1040.

4.4.8. 1-Azid-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan (76)'nın sentezi

5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan-1-ol (75) (1.5 g, 7.76 mmol) destile THF içerisinde çözüldü. Azot atmosferi altında ve 0°C'da karışan karışıma DPPA (2,55 g, 9,28 mmol) ve DBU (1.40 g, 9.28 mmol) ilave edildi ve bu sıcaklıkta 2 saat karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı %5'lik HCl çözeltisi ile asitlendirildi ve CH₂Cl₂ (3X50 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı %10 EtOAc/Hekzan(1/10) ile silikajel kolonda saflaştırıldı. 1-azid-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan (76) (1.51 g, 6.88 mmol) %89 verimle açık sarı renkli bir sıvı olarak elde edildi (**Ek 1.8**).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.40 (bs, 1H, H-5), 6.28 (d, 1H, H-7, J =1.8 Hz), 5.04 (dd, 1H, H-1, 3J =1.8 Hz, 2J =7.3 Hz), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.12-3.03 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, H-3), 2.79 (AB sisteminin B kısmı, ddd, 1H, H-3', 3J =2.6 Hz, 3J =8.8 Hz, 2J =16.1 Hz), 2.38-2.28 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, H-2), 2.11 (AB sisteminin B kısmı, dddd, 1H, H-2', 3J =2.6 Hz, 3J =4.8 Hz, 3J =10.4 Hz, 2J =16.1 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 162.6 (C8 veya C6), 157.6 (C8 veya C6), 147.6 (C4), 121.1 (C9), 100.9 (C5), 97.1 (C7), 63.9 (C1), 55.8 (OMe), 55.5 (OMe), 33.1 (C2), 31.5 (C3).

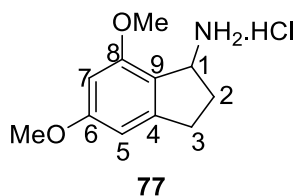
Elementel Analiz : C₁₁H₁₃N₃O₂ için hesaplanan; C 60.26, H 5.98, N 19.17 bulunan; C 60.20, H 6.02, N 19.25.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3329, 3001, 2942, 2839, 2484, 2095, 1602, 1491, 1465, 1427, 1337, 1303, 1259, 1204, 1140, 1079, 1046, 1009.

4.4.9. 5,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (77)'nin sentezi

1-Azid-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-indan (**76**) (1.4 g, 6.39 mmol) CH₃OH (50 ml) ve CHCl₃ (2 ml) içerisinde çözüldü. Pd/C (50-100 mg) ilave edilerek 12 saat oda sıcaklığında H₂ gazı ile hidrojenasyon yapıldı. Daha sonra reaksiyon karışımında bulunan katalizörü uzaklaştırmak için karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. 5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-

amin hidrojen klorür (**77**) (1.37 g, 5.94 mmol) %93 verim beyaz renkli katı bir madde olarak elde edildi (**Ek 1.9**).



Erime Noktası: 223-225°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ = 6.41 (bs, 1H, H-5), 6.30 (bs, 1H, H-7), 4.65 (bs, 4H, NH₃ ve H-1 ve D₂O'dan gelen H₂O), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 2.95 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, H-3 ³J=6.2 Hz, ³J =8.8 Hz, ²J=15.7 Hz), 2.76 (AB sisteminin B kısmı, ddd, 1H, H-3', ³J =5.7 Hz, ³J =9.1 Hz, ²J=15.7 Hz), 2.48-2.41 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, H-2), 1.98-1.92 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, H-2').

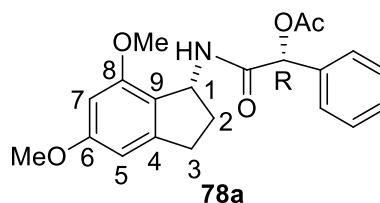
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ = 162.5 (C8 veya C6), 157.1 (C8 veya C6), 147.8 (C4), 118.1 (C9), 101.8 (C5), 96.8 (C7), 55.9 (OMe), 55.5 (OMe), 53.9 (C1), 30.5 (C2 veya C3), 30.1 (C2 veya C3).

Elementel Analiz : C₁₁H₁₆ClNO₂ için hesaplanan; C 57.52, H 7.02, N 6.10 bulunan; C 57.48, H 7.32, N 6.20

4.4.10. (R)-2-((±)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-fenilettil asetat (**78**) diastereomerik karışımının sentezi

Yukarıda 4.4.2'de verilen yöntemin aynısı 5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (**64**)'e uygulanarak diastereomerik karışım **78** %76 verimle sentezlendi. Diastereomerik karışım (**78**) kristallendirilerek stereoizomerleri **78a** ve **78b**'ye ayırımı yapıldı (**Ek 1.10**, **Ek 1.11**).

(R)-2-((+)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletil asetat (78a) :



Erime Noktası: 188-190°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.45-7.35 (m, 5H, Ar-H), 6.43 (d, 1H, NH, J= 5.9 Hz), 6.39 (s, 1H, H-5), 6.26 (s, 1H, H-7), 6.07 (s, 1H, CHOAc), 5.35 (genişdd, 1H, H-1, ³J= 7.0 Hz, ²J= 13.2 Hz), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.97 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, H-3 ³J=5.5 Hz, ³J=8.8 Hz, ²J=15.1 Hz), 2.84-2.76 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, H-3'), 2.68-2.59 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, H-2), 2.15(s, 3H, CH₃), 1.96-1.98 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, H-2').

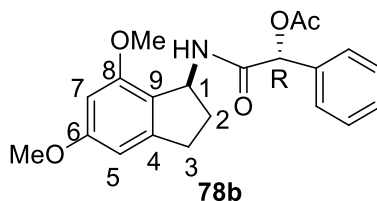
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 169.4 (CO), 168.0 (CO), 162.2 (C6 veya C8), 157.4 (C6 veya C8), 147.6 (C4), 136.0 (Ph'in C'si), 129.1 (Ph'in CH'i), 128.9 (Ph'in 2 C'si), 127.8 (Ph'in 2 C'si), 121.4 (C9) 101.0 (C5), 97.2 (C7), 75.8 (CHOAc), 55.8 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 53.7 (CH-NH), 34.1 (C2 veya C3), 31.4 (C2 veya C3), 21.2 (CH₃).

Elementel Analiz: C₂₁H₂₃NO₅ için hesaplanan; C 68.28, H 6.28, N 3.79 Ölçülen C 68.06, H 6.36, N 3.79.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3294, 3064, 2997, 2941, 2834, 1740, 1661, 1601, 1524, 1493, 1462, 1454, 1426, 1370, 1334, 1320, 1228, 1205, 1155, 1141, 1079, 1043.

[α]_D²⁵ = -116 (c 1, CHCl₃)

(R)-2-((-)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletil asetat (78b)



Erime Noktası: 162-165°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.48-7.32 (m, 5H, Ar-H), 6.51 (d, 1H, NH, J= 7.2 Hz) 6.38 (d, 1H, H-5, J=1.6 Hz), 6.28 (d, 1H, H-7, J=1.6 Hz), 6.10 (s, 1H, CHOAc), 5.45 (ddd, 1H, H-1, ³J= 5.0 Hz, ³J= 7.2 Hz, ²J= 13.5 Hz), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 2.96 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, H-3 ³J=5.7 Hz, ³J=8.8 Hz, ²J=16.0 Hz), 2.80 (AB sisteminin B kısmı, ddd, 1H, H-3', ³J=6.1 Hz, ³J=8.8 Hz, ²J=15.4 Hz), 2.59 (AB sisteminin A kısmı, dddd, 1H, H-2, ³J=5.7 Hz, ³J=8.3 Hz, ³J=13.5 Hz, ²J=16.0 Hz), 2.12 (s, 3H, CH₃), 1.90 (AB sisteminin B kısmı, dddd, 1H, H-2', ³J=5.7 Hz, ³J=8.8 Hz, ³J=13.5 Hz, ²J=16.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 169.0 (CO), 167.5 (CO), 162.1 (C6 veya C8), 157.3 (C6 veya C8), 147.3 (C4), 136.2 (Ph'in C'si), 128.8 (Ph'in CH'i), 128.6 (Ph'in 2 C'si), 127.7 (Ph'in 2 C'si), 121.4 (C9) 100.8 (C5), 97.0 (C7), 75.6 (CHOAc), 55.5 (OCH₃), 55.1 (OCH₃), 52.9 (CH-NH), 33.8 (C2 veya C3), 31.2 (C2 veya C3), 21.1 (CH₃).

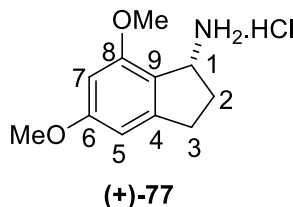
Elementel Analiz: C₂₁H₂₃NO₅ için hesaplanan; C 68.28, H 6.28, N 3.79 bulunan; C 67.96, H 6.26, N 3.78.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3295, 3062, 2997, 2939, 2835, 1740, 1661, 1601, 1524, 1493, 1462, 1458, 1426, 1370, 1320, 1228, 1155, 1141, 1079, 1043.

$$[\alpha]_D^{25} = -97 \text{ (c 1, CHCl}_3\text{)}$$

4.4.11. (+)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (77)'nin sentezi

Yukarıda 4.4.3'de amidlerin hidrolizi için verilen genel yöntem (R)-2-((-)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-2-okso-1-feniletıl asetat (78b)'ye uygulandı. Reaksiyon sonunda (+)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (77) %91.2 enantiomerik aşırılıkta %72 verimle (0,022g) sentezlendi (Ek 1.12).



Erime Noktası: 223-225°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ= 6.41 (s, 1H, H-5), 6.30 (s, 1H, H-7), 4.69-4.58 (m, 4H, NH₃ ve H-1 ve D₂O'dan gelen H₂O), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.95-2.90 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, H-3), 2.76-2.73 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, H-3'), 2.47-2.40 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, H-2), 1.94 (AB sisteminin B kısmı, dddd, 1H, H-2', J=5.1, J= 8.9, J=14.0, J=19.3 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ= 162.5 (C8 veya C6), 157.1 (C8 veya C6), 147.8 (C4), 118.1 (C9), 101.8 (C5), 96.8 (C7), 55.8 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 53.8 (C1), 30.5 (C2 veya C3), 30.1 (C2 veya C3).

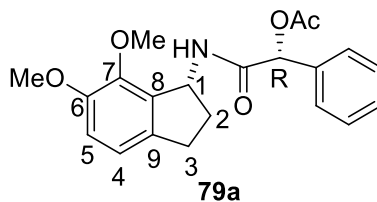
Elementel Analiz : C₁₁H₁₆ClNO₂ için hesaplanan; C 57.52, H 7.02, N 6.10 bulunan; C 57.33, H 7.21, N 6.15.

$$[\alpha]_D^{25} = +15 \text{ (c 1, MeOH)}$$

4.4.12. (R)-2-((±)-6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (79a, 79b) diastereomerik karışımının sentezi

Yukarıda 4.4.2’de verilen yöntemin aynısı 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (65)’e uygulanarak diastereomerik karışım halinde (79a ve 79b) %82 verimle sentezlendi. Diastereomerik karışım (79a ve 79b) kristallendirilerek ilgili stereoizomerleri 79a ve 79b’ye ayırmaları gerçekleştirildi (Ek 1.13, Ek 1.14).

(R)-2-((+)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (79a)



Erime Noktası: 180-182°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.46-7.32 (m, 5H, Ar-H), 6.93 (d, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-4, J= 8.1 Hz), 6.84 (d, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-5, J= 8.1 Hz), 6.82 (bd, 1H, NH, J= 5.6 Hz), 6.09 (s, 1H, CHOAc), 5.42 (dd, 1H, H-1, ²J= 13.5 Hz, ³J= 6.6 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.96-2.88 (m, 3H, H-3 ve H-3' ve H-2), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.90-1.85 (m, 1H, H-2').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 169.6 (CO), 168.4 (CO), 151.5 (C6 veya C7), 146.1 (C6 veya C7), 137.7 (C8 veya C9 veya Ph'in C'si), 135.9 (C8 veya C9 veya Ph'in C'si), 134.4 (C8 veya C9 veya Ph'in C'si), 129.2 (Ph'in CH'i), 129.0 (Ph'in 2 C'si),

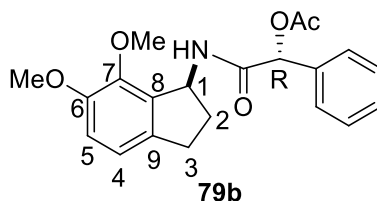
127.6 (Ph'in 2 C'si), 120.2 (C4), 113.6 (C5), 75.8 (CHOAc), 60.6 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 54.6 (CH-NH), 35.2 (C2 veya C3), 30.1 (C2 veya C3), 21.3 (CH₃).

Elementel Analiz: C₂₁H₂₃NO₅ için hesaplanan; C 68.28, H 6.28, N 3.79 bulunan; C 68.26, H 6.24, N 3.80.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3271, 3064, 2941, 2834, 1737, 1653, 1546, 1489, 1370, 1275, 1237, 1079, 1046.

[α]²⁵_D = -121 (c 1, CHCl₃)

R)-2-((-)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletil asetat (79b)



Erime Noktası: 160-162°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.52-7.33 (m, 5H, Ar-H), 6.94 (d, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-4, J= 8.1 Hz), 6.86 (d, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-5, J= 8.1 Hz), 6.75 (bd, 1H, NH, J= 7.3 Hz), 6.11 (s, 1H, CHOAc), 5.50 (dd, 1H, H-1, ²J= 14.0 Hz, ³J= 7.0 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 2.95-2.65 (m, 3H, H-3 ve H-3' ve H-2), 2.13 (s, 3H, CH₃), 1.91-1.82 (m, 1H, H-2').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 169.3 (CO), 168.2 (CO), 151.5 (C6 veya C7), 146.2 (C6 veya C7), 137.8 (C8 veya C9 veya Ph'in C'si), 136.1 (C8 veya C9 veya Ph'in C'si), 134.5 (C8 veya C9 veya Ph'in C'si), 129.1 (Ph'in CH'i), 128.9 (Ph'in 2 C'si),

127.8 (Ph'in 2 C'si), 120.2 (C4), 113.6 (C5), 75.9 (CH), 60.7 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 54.2 (CH-NH), 35.2 (C2 veya C3), 30.0 (C2 veya C3), 21.4 (CH₃).

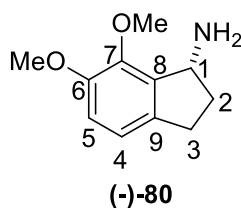
Elementel Analiz : C₂₁H₂₃NO₅ için hesaplanan; C 68.28, H 6.28, N 3.79 bulunan; C 68.27, H 6.23, N 3.85.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹) : 3281, 3067, 2940, 2837, 1742, 1655, 1546, 1490, 1456, 1427, 1371, 1326, 1276, 1234, 1189, 1079, 1050.

[α]_D²⁵ = -53 (c 1, CHCl₃)

4.4.13. (-)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrojür (80)'nin sentezi

Yukarıda 4.4.3'de amidlerin hidrolizi için verilen genel yöntem (R)-2-(+)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (79a)'ya uygulandı. Reaksiyon sonunda (-)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrojür klorür (80) %99 enantiomerik aşırılıkta %83 verimle sentezlendi (Ek 1.15).



Erime Noktası : >223-225°C'de bozuldu.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm) : δ= 6.94 (d, 1H, H-4, J=8.4 Hz), 6.91 (d, 1H, H-5, J=8.4 Hz), 4.84-4.81 (m, 1H, H-1), 4.64 (bs, 3H, NH₃ ve D₂O'dan gelen H), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.90 (ddd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-3, ³J=5.5 Hz,

$^3J=8.4$ Hz, $^2J=15.5$ Hz), 2.76-2.78 (m, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-3^h), 2.51-2.42 (m, 1H, H-2), 1.99-1.92 (m, 1H, H-2^h).

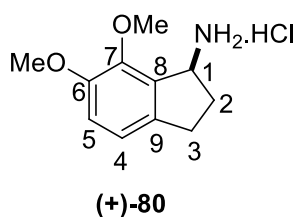
^{13}C -NMR (100 MHz, D₂O, ppm) : δ = 150,4 (C6 veya C7), 145.2 (C6 veya C7), 138.1 (C8 veya C9), 130.9 (C8 veya C9), 121.0 (C4), 115.9 (C5), 61.1 (OMe), 56.5 (OMe), 54.0 (C1), 30.9 (C2 veya C3), 29.3 (C2 veya C3).

Elementel Analiz : C₁₁H₁₆ClNO₂ için hesaplanan; C 57.52, H 7.02, N 6.10 bulunan; C 57.60, H 7.10, N 6.12

$[\alpha]_D^{25} = -16$ (c 1, MeOH)

4.4.14. (+)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (80)'in sentezi

Yukarıda 4.4.3'de amidlerin hidrolizi için verilen genel yöntem (R)-2-((-)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (79b)'ye uygulandı. Reaksiyon sonunda (+)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (80) %100 enantiomerik aşırılıkta %75 verimle sentezlendi (Ek 1.16).



Erime Noktası : 225-227°C'de bozundu.

^1H -NMR (400 MHz, MeOD, ppm) : δ = 7.05 (d, AB sisteminin A kısmı 1H, H-4, $J=8.3$ Hz), 6.98 (d, AB sisteminin B kısmı 1H, H-5, $J=8.3$ Hz), 4.90 (s, 3H, MeOD den gelen OH ve H-1 ve NH₃), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.31-3.29(m, MeOD nin –

CH₃) 3.08 (ddd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-3, ³J=5.1 Hz, ³J=8.95 Hz, ²J=15.1 Hz), 2.93-2.85 (m, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-3¹), 2.51-2.42 (m, 1H, H-2), 1.99-1.92 (m, 1H, H-2¹).

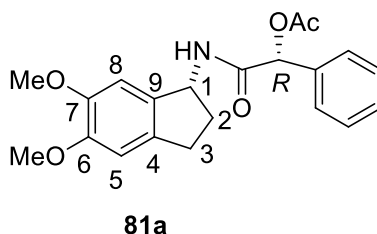
¹³C-NMR (100 MHz, MeOD, ppm) : δ= 151.0 (C6 veya C7), 145.9 (C6 veya C7), 137.2 (C8 veya C9), 130.7 (C8 veya C9), 119.8 (C4), 115.8 (C5), 60.2 (OMe), 55.7 (OMe), 54.1 (C1), 31.1 (C2 veya C3), 29.3 (C2 veya C3).

Elementel Analiz : C₁₁H₁₆ClNO₂ için hesaplanan; C 57.52, H 7.02, N 6.10 bulunan; C 57.41, H 7.21, N 6.11

[α]_D²⁵ = +16 (c 1, MeOH)

4.4.15. (R)-2-((±)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletil asetat (81a, 81b) diastereomerik karışımının sentezi

Yukarıda 4.4.2’de verilen yöntemin aynısı 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (66)’ya uygulanarak diastereomerik karışım halinde (81a ve 81b) %72 verimle sentezlendi. Diastereomerik karışım (81a ve 81b) kristallendirmeye tabii tutularak 81a stereoizomeri yüksek diastereomerik aşırılıkta saflaştırıldı (Ek 1.17). Ancak 81b stereoizomerinin saflaştırma işlemleri hali hazırda devam etmektedir.



Erime Noktası : 178-180°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm) : δ = 7.48-7.35(m, 5H, Ar-H), 6.75 (s, 1H, H-5 veya H-8), 6.62 (s, 1H, H-5 veya H-8), 6.17 (d, 1H, NH, J= 8.4 Hz), 6.07 (s, 1H, CHOAc), 5.48 (dd, 1H, H-1, ³J= 7.7 Hz, ²J= 16.1), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, H-3 ³J=3.7 Hz, ³J =8.8 Hz, ²J=15.7 Hz), 2.85-2.77 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, H-3'), 2.60 (AB sisteminin A kısmı, dddd, 1H, H-2, ³J=4.0 Hz, ³J =8.1 Hz, ³J=12.1 Hz, ²J=16.1 Hz), 2.16 (s, 3H, CH₃), 1.87-1.77 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, H-2').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm) : δ = 169.6 (CO), 168.3 (CO), 149.7 (C6 veya C7), 148.8 (C6 veya C7), 135.8 (C4 veya C9 veya Ph'in C'si), 135.3 (C4 veya C9 veya Ph'in C'si), 134.5 (C4 veya C9 veya Ph'in C'si), 129.3 (Ph'in CH'i), 129.1 (Ph'in 2 C'si), 127.6 (Ph'in 2 C'si), 107.7 (C5 veya C8) 106.8 (C5 veya C8), 75.9 (CHOAc), 56.3 (2OCH₃), 54.9 (CH-NH), 34.3 (C2 veya C3), 30.4 (C2 veya C3), 21.3 (CH₃).

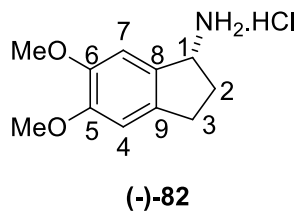
Elementel Analiz : C₂₁H₂₃NO₅ için hesaplanan; C 68.28, H 6.28, N 3.79 bulunan C 68.60, H 6.18, N 3.87.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹) : 3747, 3647, 3282, 3064, 3002, 2935, 2851, 2834, 1742, 1661, 1605, 1541, 1503, 1462, 1454, 1409, 1370, 1309, 1261, 1224, 1188, 1102, 1040, 1001.

[α]_D²⁵ = -50 (c 1, CHCl₃)

4.1.16. (-)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (82)'nin sentezi

Yukarıda 4.4.3'de amidlerin hidrolizi için verilen genel yöntem (R)-2-((-)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ylamino)-2-okso-1-feniletıl asetat (**81a**)'ya uygulandı. Reaksiyon sonunda (-)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür (**82**) %98.2 enantiomerik aşırılıkta %77 verimle sentezlendi (**Ek 1.18**).



Erime noktası : 246-248°C

¹H-NMR (400 MHz, D₂O , ppm) : δ = 6.91 (s, 1H, H-7), 6.83 (s, 1H, H-4), 4.69-4.57 (m, 4H, H-1, NH₃'ün 3H'ı ve D₂O'dan gelen H₂O), 3.65 (s, 6H, 2xOMe), 2.93-2.85 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, H-3), 2.72 (AB sisteminin B kısmı, ddd, 1H, H-3^l, J=4.6, J=9.0, J=14.9 Hz), 2.44-2.35 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, H-2), 1.98-1.90 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, H-2^l).

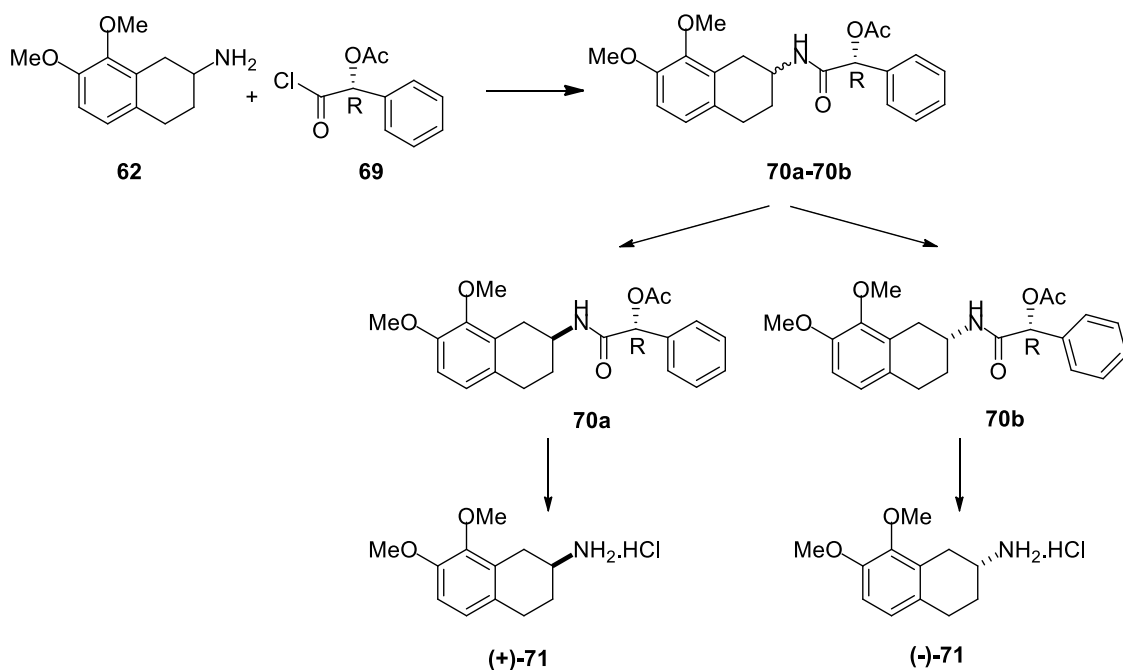
¹³C-NMR (100 MHz, D₂O , ppm) : δ = 149.7 (C5 veya C6), 147.6 (C5 veya C6), 137.6 (C8), 130.0 (C9), 108.3 (C4 veya C7), 107.6 (C4 veya C7), 56.1 (OMe), 55.9 (OMe), 55.8 (C1), 30.4 (C3), 29.6 (C2).

Elementel Analiz : C₁₁H₁₆ClNO₂ için hesaplanan; C 57.52, H 7.02, N 6.10 bulunan; C 57.18, H 6.95, N 6.22

$[\alpha]_D^{25}$ = -40 (c 1, MeOH)

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

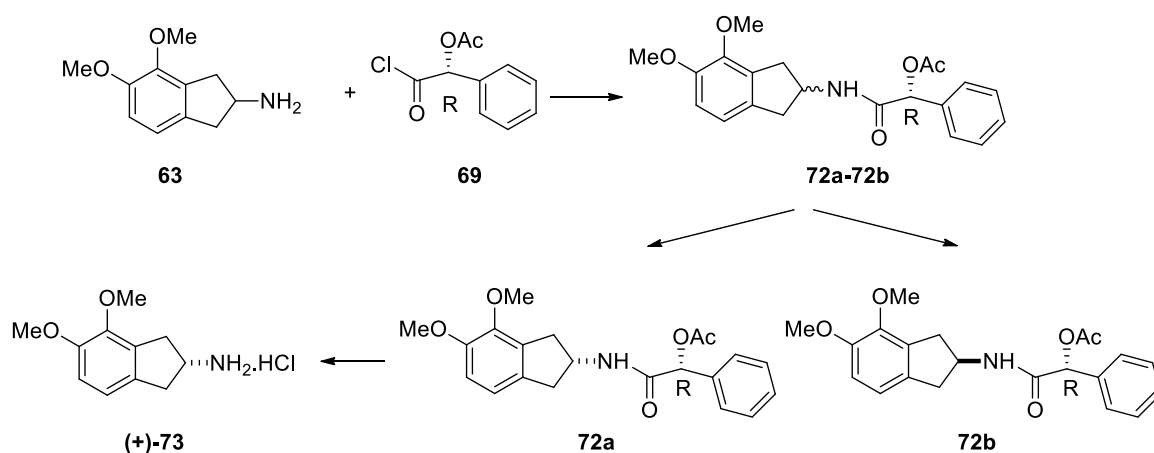
Bu tez kapsamında önemli biyolojik aktivitelere sahip olan dopamin (**3**), apomorfine (**9**), rotigotine (**10**), selegiline (**12**) ve benzil amin yapısında olan rivastigmine (**11**), rasagiline (**13**), ladostigil (**14**) ilaçlarının yeni türevleri olan 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**62**), 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**63**), 5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (**64**), 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**65**) ve 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**66**)'nın asimetrik ayırmaları gerçekleştirildi.



Şekil 5.1. 7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amin (**62**)'nin enantiomerlerine ayrılması

Buna göre 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**62**)'nin NEt₃ bazı varlığında (R)-2-Klor-2-okso-1-feniletıl asetat (**69**) reaksiyonu sonucu diastereomerik karışım halinde amid türevi **70a-70b** sentezlendi. Sentezi gerçekleştirilen **70a** ve **70b** karışımının kontrollü olarak kristallendirilmesi sonucu ilgili diastereomerler yüksek diastereomerik

aşırılıkta elde edildi. Elde edilen yüksek diastereomerik aşırılıktaki **79a** ve **79b** KOH ile hidroliz reaksiyonu sonucunda ilgili amin **62** bileşiminin enantiomerleri olan (+)-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrogen klorür tuzu (**71**) ve (-)-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrogen klorür tuzu (**71**) ilk kez tarafımızdan sentezlenmiş oldu (Şekil 5.1).

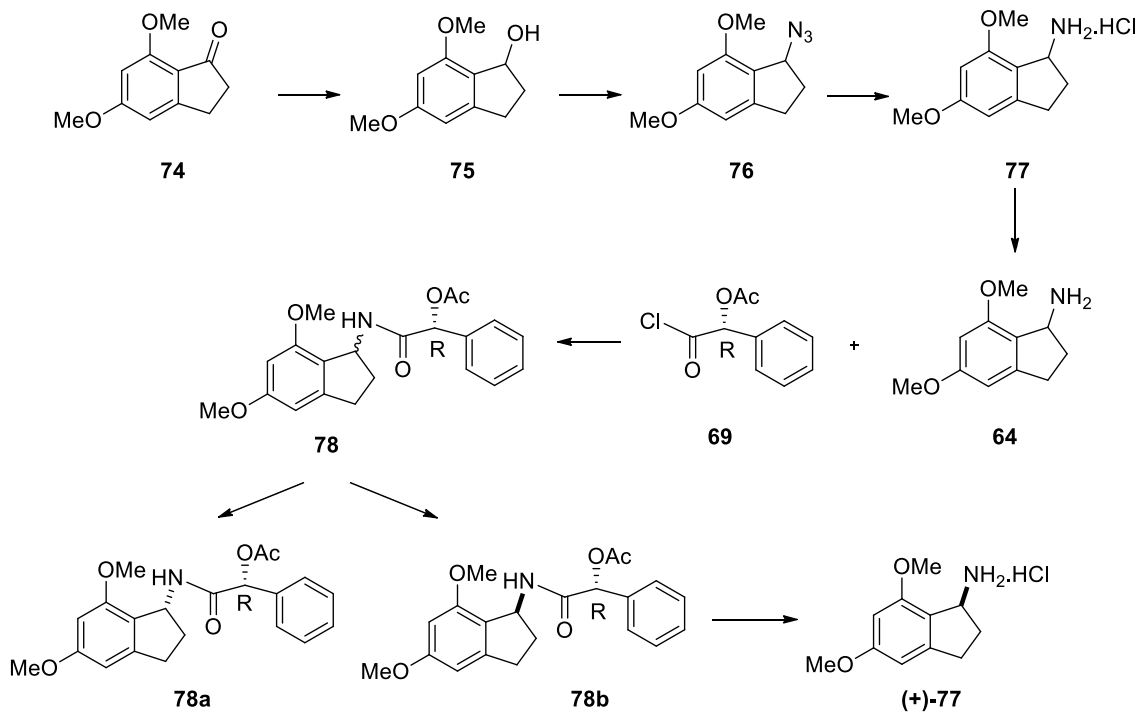


Şekil 5.2. 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**63**)'ün enantiomerlerine ayrılması

Aynı şekilde 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**63**)'ün NEt_3 bazı varlığında (R)-2-Klor-2-okso-1-feniletıl asetat (**69**) ile reaksiyonu sonucunda diastereomerik karışım halinde amid türevi **72a** ve **72b** sentezlendi. Sentezi gerçekleştirilen **72a** ve **72b** karışımının kontrollü olarak kristallendirilmesi sonucu ilgili diastereomerlerden **72a** yüksek diastereomerik aşırılıkta elde edildi ve elde edilen **72a**'nın KOH ile hidrolizi sonucunda da ilgili amin **63** bileşiminin enantiomeri olan (+)-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin hidrogen klorür tuzu (**73**) ilk kez tarafımızdan elde edildi. Burada diğer diastereomer **72b** istenen yüksek diastereomerik oranlarda elde edilemedi (Şekil 5.2).

5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanon (**74**) bileşiği NaBH_4 ile indirgenip **75** nolu alkolüne dönüştürüldü. Ardından DPPA ve DBU ile reaksiyonu sonucu azid **76** elde edildi. Sentezlenen **76**'nın da %5 CHCl_3 ihtiva eden CH_3OH içerisinde Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucunda amin tuzu olan **77** bileşiği sentezlenmiş oldu. Bu bileşiğin de NaOH ile hidrolizi sonucunda 5,7-dimetoksi 2,3-dihidro-indan-1-

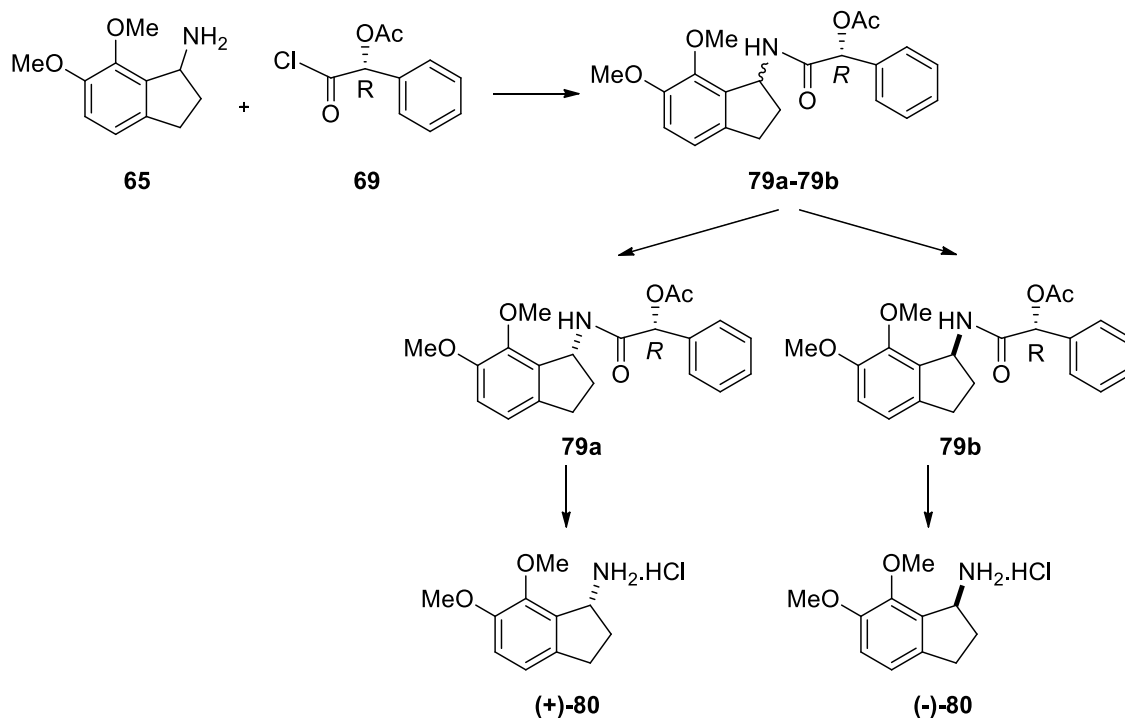
amin (**64**)'ün sentezi gerçekleştirildi. Amin **64** bileşiğinin NEt_3 bazı varlığında (R)-2-klor-2-okso-1-feniletıl asetat (**69**) reaksiyonu sonucu diastereomerik karışım halinde amid türevi **78** sentezlendi. Sentezi gerçekleştirilen **78**'in kontrollü olarak kristallendirilmesi sonucu ilgili diastereomerler yüksek diastereomerik aşırılıkta elde edildi ve elde edilen yüksek diastereomerik aşırılıktaki **78b** bileşiğinin KOH ile hidrolizi sonucu ilgili amin **77** bileşiğinin bir enantiomeri olan (+)-5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin hidrogen klorür tuzu (**77**) ilk kez tarafımızdan sentezlenmiş oldu. (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. 5,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin (**64**) bileşiğinin enantiomerlerine ayrılması

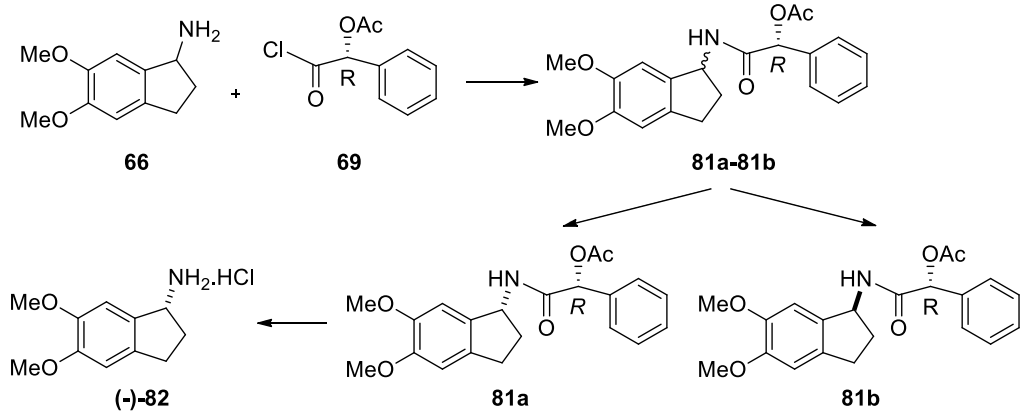
6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**65**)'in NEt_3 bazı varlığında (R)-2-Klor-2-okso-1-feniletıl asetat (**69**) reaksiyonu sonucu diastereomerik karışım halinde amid türevi **78** sentezlendi. Sentezi gerçekleştirilen **78**'in kontrollü olarak kristallendirilmesi sonucu ilgili diastereomerlerden **79a** ve **79b** yüksek diastereomerik aşırılıklarda elde edildi. Elde edilen yüksek diastereomerik aşırılıktaki **79a** ve **79b** bileşiklerinin KOH ile hidrolizi sonucunda da ilgili amin **65** bileşiğinin enantiomerleri olan (+)-6,7-dimetoksi-

2,3-dihidro-indan-2-amin hidrogen klorür tuzu (**80**) ve (-)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin hidrogen klorür tuzu (**80**) ilk kez tarafımızdan sentezlenerek yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı (Şekil 5.4).



Şekil 5.4. 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**65**) bileşiğinin enantiomerlerine ayrılması

Yine 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**66**)'nın (Polat 2011) NEt_3 bazı varlığında (R)-2-klor-2-okso-1-feniletıl asetat (**69**) ile reaksiyonu sonucunda diastereomerik karışım halinde amid türevi **81a-81b** sentezlendi. Sentezi gerçekleştirilen **81a-81b** karışımının kontrollü olarak kristallendirilmesi sonucu ilgili diastereomerlerden **81a** yüksek diastereomerik aşırılıkta elde edildi. Elde edilen yüksek diastereomerik aşırılıktaki **81a**'nın KOH ile hidrolizi sonucunda ilgili amin **66**'nın enantiomerlerinden biri olan (-)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrogen klorür tuzu (**82**) ilk kez tarafımızdan elde edildi (Şekil 5.5).



Şekil 5.5. 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**66**) bileşiğinin enantiomerlerine ayrılması

KAYNAKLAR

- Abate, C. Niso, M. Lacivita, E. Mosier, P.D. Toscano, A. Perrone, R., 2011. Analogues of σ Receptor Ligand 1-Cyclohexyl-4-[3-(5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-propyl]piperazine (PB28) with Added Polar Functionality and Reduced Lipophilicity for Potential Use as Positron Emission Tomography Radiotracers. *J. Med. Chem.*, 54, 1022-1032.
- Bar-Am, O. Amit, T. Youdim, M.B.H., 2007. Aminoindan and hydroxyaminoindan, metabolites of rasagiline and ladostigil, respectively, exert neuroprotective properties in vitro. *J. Neurochem.*, 103, 500-508.
- Bolm, C. Zani, L. Rudolph, J. Schiffrers, I., 2004. New Chiral Ligands from Mandelic Acid: Synthesis and Application in the Asymmetric Phenyl Transfer Reaction to an Aromatic Aldehyde. *Synthesis*, 13, 2173-2180.
- Burn D., Emre M., McKeith I., De Deyn P. P., Aarsland D., Hsu C., Lane R., 2006. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 21, 1899–1907.
- Cameron, O.G. Nesse, R. M., 1988. Systemic hormonal and physiological abnormalities in anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 13 (4), 287-307.
- Cannon, J.G. Dushin, R.G. Long, J. P. Ilhan, M. Jones, N. D. Swartzendruber J. K., 1985. Synthesis and Dopaminergic Activity of (R)- and (S)-4-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)indan. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28, 515-518.
- Charlton, J.L. Koh, K. Plourde, G.L. , 1990. An asymmetric synthesis of 2-amino-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthaen(eA DTN). *Can. J. Chem.*, 68, 2028-2032.
- Chen, J.J. Swope, D.M. Dashtipour, K. Lyons, K.E., 2009. Transdermal rotigotine: a clinically innovative dopamine-receptor agonist for the management of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy*, 29 (12), 1452–1467.
- Crowley, W. R., 1999. Toward Multifactorial Hypothalamic Regulation of Anterior Pituitary Hormone Secretion, *Physiology*, 14, 54-58.
- Eisenhofer, G. Kopin, I. J. Goldstein D. S., 2004. Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine. *Pharmacol. Rev*, 56 (3), 331-349.
- Gallagher, D.A. Schrag, A., 2008. Impact of newer pharmacological treatments on quality of life in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 22 (7), 563–586.
- Goksu, S. Secen, H. Sutbeyaz, Y., 2002. One-pot and stereospecific synthesis of cis-1,2-diazides via Mitsunobu reaction of epoxides. *Synthesis-Stuttgart*, 16, 2373-2378.
- Goksu, S. Ozalp, C. Secen, H. Sutbeyaz, Y. Saripinar, E., 2004. Double Mitsunobu reactions of cis-cycloalk-2-ene-1,4-diols and 3,4-epoxycycloalkenes: Rearrangements of allylic diazides. *Synthesis-Stuttgart*, 17, 2849-2854.
- Gu, X.H. Yu, H. Jacobson, A.E. Rothman, R.B. Dersch, C.M. George, C. Flippen-Anderson, J.L. Rice, K.C., 2000. Design, synthesis, and monoamine transporter binding site affinities of methoxy derivatives of indatraline. *J. Med. Chem.*, 43, 4868-4876.

- Guay, D.R.P., 2006. Rasagiline (TVP-1012): A new selective monoamine oxidase Inhibitor for Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother*, 4, 330-346.
- Haadsma-Svensson, S.R. Svensson, K.A., 1998. PNU-99194A: A preferential dopamine D3 receptor antagonist. *CNS Drug Rev*, 4, 42-53.
- Hattori, K. Okitsu, O. Tabuchi, S. Taniguchi, K. Nishio, M. Koyama, S. Seki, J. Sakane, K., 2005. Discovery of new diphenyloxazole derivatives containing a pyrrolidine ring: Orally active prostacyclin mimetics. Part 2. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15, 3279-3283.
- Kuliszewska, E., Hanbauer, M. Hammerschmidt, F., 2008. Preparation of alpha-Aminobenzylphosphonic Acids with a Stereogenic Quaternary Carbon Atom via Microscopically Configurationally Stable alpha-Aminobenzylolithiums. *Chemistry-a European Journal*, 14(28), 8603-8614.
- 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(2), 147-50.
- Millan, M.J. Maiorini, L. Cussac, D. Audinot, V. Boutin, J.A. Newman-Tancredi, A., 2002. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J. Pharm. Exper. Ther.* 303 (2), 791–804.
- Nordlander, J. E. Payne, M. J. Njoroge, F. G. Vishwanath, V. M. Han, G. R. Laikos, G. D. Balk M. A., 1985. A Short Enantiospecific Synthesis of 2-Amino-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene(ADTN). *J. Org. Chem*, 50, 3619-3622.
- Orsini, F. Sello, G. Travainia, E. Gennaro, P.D., 2002. A chemoenzymatic synthesis of (2R)-8-substituted-2-aminotetralins. *Tetrahedron Asymmetry*, 13, 253-259.
- Perrin, D.D. Armarego, W.L.F., 1966. *Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press Ltd, New York.
- Polat, L., 2011. Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan Rotigotin, rasagilin ve lisdostigil ilaçlarının bazı türevlerinin sentezi. Y.Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Riederer, P. Lachenmayer, L. Laux, G., 2004. Clinical applications of MAO-inhibitors. *Curr Med Chem*, 11(15), 2033-2043.
- Storer, R.I. Carrera, D.E. Ni, Y. MacMillan, D.W.C., 2006. Enantioselective Organocatalytic Reductive Amination. *J. Am. Chem. Soc*, 128, 84-86.
- Tanuwidjaja, J. Peltier, H.M. Ellman, J.A., 2006. One-Pot Asymmetric Synthesis of Either Diastereomer of tert-Butanesulfinyl-protected Amines from Ketones. *J. Org. Chem*, 72, 626-629.
- Trivedi, B.K. Blankley, C.J. Bristol, J.A. Hamilton, H.W. Patt, W.C. Kramer, W.J. Johnson, S.A. Bruns, R.F. Cohen, D.M. Ryan, M.J., 1991. N6-Substituted adenosine receptor agonists: potential antihypertensive agents. *J. Med. Chem*, 34(3), 1043-1049.
- Vieira-Coelho, M. A. Serrao, M. P. Afonso, J. Pinto C.E. Moura, E., 2009. Catecholamine synthesis and metabolism in the central nervous system of mice lacking $\alpha 2$ -adrenoceptor subtypes. *Br J Pharmacol*, 158(3), 726–737.
- Qadeer, G. Rama, N. H. Shah, S. J. H., 2007. A new total synthesis of natural isocoumarin, thunberginol. *B. Arkivoc*, 14, 12-19.

- Weinreb, O. Mandel, S. Bar-Am, O. Yogev-Falacha, M. Avramovich-Tirosha, Y. Amita, T. Youdim, M.B.H., 2009. Multifunctional neuroprotective derivatives of rasagiline as anti-Alzheimer's disease drugs. *Neurotherapeutics*, 6, 163–174.
- Weinstock, M. Bejar, C. Wang, R.H. Poltyrev, T. Gross, A. Finberg, J.P. Youdim, M.B., 2000. TV3326, a novel neuroprotective drug with cholinesterase and monoamine oxidase inhibitory activities for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl.*, (60), 157-169.
- Weinstock, M. Gorodetsky, E. Poltyrev, T. Gross, A. Sagi, Y. Youdim, M., 2003. A novel cholinesterase and brain-selective monoamine oxidase inhibitor for the treatment of dementia comorbid with depression and Parkinson's disease. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 27, 555–561.
- Wuttke, W. Jarry, H. Seidlova-Wuttke, D., 2010. Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals. *Hormones*, 9(1), 9 -15.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Kayseri’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Kayseri’de tamamladı. 2004 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nden 2008 yılında mezun oldu. 2011 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya Ana Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü’nde öğrenimine devam etmektedir.