

**PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE
KULLANILAN ROTİGOTİN, RASAGİLİN VE
LADOSTİGİL İLAÇLARININ
BAZI TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Leyla POLAT

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Doç. Dr. Süleyman GÖKSU
2011
Her hakkı saklıdır.**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN
ROTİGOTİN, RASAGİLİN VE LADOSTİGİL İLAÇLARININ
BAZI TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Leyla POLAT

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM

2011

Her hakkı saklıdır.



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Rotigotin, Rasagilin ve Ladostigil İlaçlarının
Bazı Türevlerinin Sentezi

Doç. Dr. Süleyman GÖKSU danışmanlığında, Leyla POLAT tarafından hazırlanan bu çalışma 10/08/2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya/Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği/oyçokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

İmza

Üye : Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU

İmza

Üye : Doç. Dr. Süleyman GÖKSU

İmza

(imza)
Yukarıdaki sonucu onaylıyorum
Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Ömer AKBULUT

Bu çalışma TÜBİTAK projesi kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 109T241

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

PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ROTİGOTİN, RASAGİLİN VE LADOSTİGİL İLAÇLARININ BAZI TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Leyla POLAT

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışmanı: Doç. Dr. Süleyman GÖKSU

Rotigotin, Rasagilin ve Ladotigilin merkezi sinir sistemindeki bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu yüzden bu tez kapsamında, rotigotin, rasagilin ve ladostigile benzer 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin, 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin, 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin, 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin, ve 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin sentezi uygun çıkış bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi.

2011, 121 sayfa

Anahtar Kelimeler: Dopamin, Rotigotin, Rasagilin, Ladostigil, Karbamat, Curtius hidrojenolizi, Mitsunobu alkil azidleri, Redüksiyon.

ABSTRACT

MS Thesis

SYNTHESIS OF SOME DERIVATIVES OF ROTIGOTINE, RASAGILINE AND LADOSTIGILE DRUGS USED IN THE THREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Leyla POLAT

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

Supervisor: Assoc Prof. Süleyman GÖKSU

Rotigotine, Rasagiline and Ladostigile are using for threatening CNS-related disorders. Therefore in the present thesis rotigotine, rasagiline and ladostigile like 7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-amine, 4,5-dimethoxy-2,3-dihydro-indene-2-amine, 7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-1-amine, 6,7-dimethoxy-2,3-dihydro-indene-1-amine and 5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-indene-1-amine were synthesized from convenient starting compounds.

2011, 121 pages

Keywords: Dopamine, Rotigotine, Rasagiline, Ladostigile, Carbamate, Curtius hydrogenolysis, Mitsunobu alkyl azides, Reduction.

TEŞEKKÜR

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

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

Beni yetiştiren, üzerimde emeği olan tüm Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine ve özellikle Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Nurullah SARAÇOĞLU'na ve Bölüm Başkan Yardımcısı Sayın Doç. Dr. M. Serder GÜLTEKİN'e teşekkür ederim. Tez yazım aşamasındaki yardımlarından dolayı Sayın Selçuk EŞSİZ'e, NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları özverili çalışmalarından dolayı Sayın Doç. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzman Barış ANIL'a ve Sayın Uzman Murat ACAR'a teşekkür ederim. Erime noktası analizlerinde olanak sağlayan Sayın Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ'a, IR analizlerinin alınmasında gösterdiği titiz çalışmalarından dolayı Sayın Arş. Gör. Kader DAĞCI'ya, Elementel analiz spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Uzman Ufuk ATMACA'ya, Kütle Spektrumlarının alınmasında yapmış olduğu çalışmalarından dolayı Sayın Nejat ARÇELİK'e ve çalışma grup arkadaşım Sayın Süleyman YILMAZ'a teşekkür ederim.

Eğitim hayatım ve çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme ve tez yazımında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen nişanlım Sayın Arş. Gör. Aytekin KÖSE'ye sonsuz teşekkür ederim.

Leyla POLAT

Ağustos, 2011

İÇİNDEKİLER

ÖZET...	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Dopamin	1
1.2. Dopamin Analogu Bileşiklerin Biyolojik Önemi.....	2
1.3. Parkinson Hastalığı.....	3
1.4. Parkinson Hastalığının Tedavi Yöntemleri	3
1.5. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	4
2. KAYNAK ÖZETİ	10
2.1. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (16)'nın Literatür Sentezi.....	10
2.2. 6-Amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-1-ol Hidrojen Bromür (21)'in Literatür Sentezi	10
2.3. (R)-5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (23)'ün Literatür Sentezi	11
2.4. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (23)'ün Literatür Sentezi.....	12
2.5. 6,7-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (27)'nin Literatür Sentezi	12
2.6. 2-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,6-diol (5,6-ADTN) (32)'nin Literatür Sentezi.....	13
2.7. 4-Metoksi-2,3-dihidro-İndan-2-amin (39)'un Literatür Sentezi	14
2.8. 5-Metoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (42)'nin Literatür Sentezi.....	15
2.9. 4-Metoksi-2,3-dihidro-İndan-2-amin (39)'un Literatür Sentezi	16
2.10. 5-Metoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (47)'nin Literatür Sentezi.....	17
2.11. Çalışmanın Amacı	17
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER	18
3.1. Metil 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoat (54)'ün Sentezi	18

3.2. Metil 4-(2-brom-3,4-dimetoksifenil) bütanoat (55)'in Sentezi	18
3.3. 4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil) bütanoik Asit (56)'nın Sentezi	19
3.4. 5-Brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (57)'nin Sentezi (Keton Sentezi İçin Genel Yöntem)	19
3.5. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (58)'in Sentezi (α Karboksilleme İçin Genel Yöntem)	20
3.6. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (60)'ın Sentezi (β -Keto Esterlerin İndirgenmesi İçin Genel Yöntem)	21
3.7. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik Asit (61)'in Sentezi (Ester Hidrolizi İçin Genel Yöntem)	22
3.8. Benzil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karbamat (62)'nin Sentezi (Curtius Reaksiyonu İçin Genel Yöntem)	22
3.9. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin Hidrojen Bromür (63)'ün Sentezi (Hidrojenoliz İçin Genel Yöntem)	23
3.10. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (48)'in Sentezi (Amin Tuzundan Amin Sentezi İçin Genel Yöntem)	24
3.11. 7,8-Dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (64)'ün Sentezi	24
3.12. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol (65)'in Sentezi (Ketonların NaBH_4 İle İndirgenmesi İçin Genel Yöntem)	25
3.13. 1-Azido-5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (66)'nın Sentezi (Alkolden Azid Eldesi İçin Genel Yöntem)	25
3.14. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-amin Hidrojen Bromür (67)'nin Sentezi (Azid İndirgenmesi İçin Genel Yöntem)	26
3.15. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (50)'nin Sentezi	27
3.16. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoat (69)'un Sentezi	27
3.17. Metil 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoat (70)'in Sentezi	28
3.18. 3-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil) propanoik Asit (71)'in Sentezi	29
3.19. 4-Brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (72)'nin Sentezi	29
3.20. Metil 4-brom-6,7-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (73)'ün Sentezi	30
3.21. Metil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (75)'in Sentezi	30

3.22. 7-Brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilik Asit (76)'nin Sentezi.....	31
3.23. Benzil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karbamat (77)'nin Sentezi.....	31
3.24. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin Hidrojen Bromür (78)'in Sentezi	32
3.25. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (49)'un Sentezi	32
3.26. 4-Brom-6,7-dimetoksi-1-indanol (79)'un Sentezi.....	33
3.27. 1-Azido-4-brom-6,7-dimetoksi-indan (80)'in Sentezi	33
3.28. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin Hidrojen Bromür (81)'in Sentezi	34
3.29. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (51)'in Sentezi	34
3.30. 5,6-Dimetoksi-1-indanol (83)'ün Sentezi.....	35
3.31. 1-Azido-5,6-dimetoksi-indan (84)'ün Sentezi	35
3.32. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin Hidrojen Klorür (85)'in Sentezi	36
3.33. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (52)'nin Sentezi	36
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	38
4.1. Saflaştırma.....	38
4.2. Kromatografik Ayırmalar.....	38
4.2.1. Kolon kromatografisi	38
4.3. Spektrumlar	38
4.3.1. ¹ H-NMR Spektrumları	38
4.3.2. ¹³ C-NMR Spektrumları	38
4.3.3. IR Spektrumu	38
4.3.4. Kütle spektrumları.....	39
4.3.5. Elementel analiz	39
4.4. Deneyler	39
4.4.1. Metil 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoat (54)'ün Sentezi	39
4.4.2. Metil 4-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) bütanoat (55)'in Sentezi	40
4.4.3. 4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil) bütanoik Asit (56)'nin Sentezi	41
4.4.4. 5-Brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (57)'nin Sentezi (Keton Sentezi İçin Genel Yöntem).....	42

4.4.5. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (58)'in Sentezi (α Karkoksilleme İçin Genel Yöntem).....	43
4.4.6. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (60)'in Sentezi (β -Keto Esterlerin İndirgenmesi İçin Genel Yöntem).....	44
4.4.7. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik Asit (61)'in Sentezi (Ester Hidrolizi İçin Genel Yöntem).....	46
4.4.8. Benzil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karbamat (62)'nin Sentezi (Curtius Reaksiyonu İçin Genel Yöntem).....	47
4.4.9. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin Hidrojen Bromür (63)'ün Sentezi (Hidrojenoliz İçin Genel Yöntem)	48
4.4.10. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (48)'in Sentezi (Amin Tuzundan Amin Sentezi İçin Genel Yöntem)	49
4.4.11. 7,8-Dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (64)'ün Sentezi	50
4.4.12. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol (65)'in Sentezi (Ketonların NaBH ₄ İle İndirgenmesi İçin Genel Yöntem).....	51
4.4.13. 1-Azido-5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (66)'nın Sentezi (Alkolden Azid Eldesi İçin Genel Yöntem)	53
4.4.14. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-amin Hidrojen Bromür (67)'nin Sentezi (Azid İndirgenmesi İçin Genel Yöntem)	54
4.4.15. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (50)'nin Sentezi	55
4.4.16. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoat (69)'un Sentezi	56
4.4.17. Metil 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoat (70)'in Sentezi.....	57
4.4.18. 3-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil) propanoik Asit (71)'in sentezi.....	58
4.4.19. 4-Brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (72)'nin Sentezi	59
4.4.20. Metil 4-brom-6,7-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (73)'ün Sentezi	60
4.4.21. Metil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (75)'in Sentezi	60
4.4.22. 7-Brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilik Asit (76)'nın Sentezi	61

4.4.23. Benzil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karbamat (77)'nin Sentezi	62
4.4.24. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin hidrojen bromür (78)'in Sentezi...	63
4.4.25. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (49)'un Sentezi	64
4.4.26. 4-Brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanol (79)'un Sentezi	65
4.4.27. 1-Azido-4-brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan (80)'in Sentezi	66
4.4.28. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin Hidrojen Bromür (81)'in Sentezi .	67
4.4.29. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (51)'in Sentezi	68
4.4.30. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanol (83)'ün Sentezi	69
4.4.31. 1-Azido-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan (84)'ün Sentezi	70
4.4.32. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin Hidrojen Klorür (85)'in Sentezi ...	71
4.4.33. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (52)'nin sentezi.....	72
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	73
KAYNAKLAR	80
EKLER 85	
EK 1. ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI.....	85
EK 2. YAPI ÇİZELGESİ	118
ÖZGEÇMİŞ	122

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	Alfa
AcOH	Asetik asit
5,6-ADTN	2-Amino-5,6-dihidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin
6,7-ADTN	2-Amino-6,7-dihidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin
β	Beta
BnOH	Benzil alkol
bs	Geniş singlet
CH ₃ CN	Asetonitril
(CH ₃ O)CO	Dimetil karbonat
d	Dublet
DBU	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
DMF	Dimetil formamid
DPPA	Difenil fosforil azid
dt	Dubletin tripleti
Et ₃ SiH	Trietilsililhidrür
L-DOPA	Levodopa (3,4-dihidroksi-L-fenilalanin)
m	Multiplet
NaBH ₄	Sodyumborhidrür
NaH	Sodyumhidrür
NEt ₃	Trietil amin
NBS	N-Bromsüksinimid
Pd-C	Paladyum karbon
ppm	Milyonda bir kısım
<i>p</i> -TSA	<i>Para</i> -toluen sülfonik asit
TFA	Triforoasetik asit
THF	Tertahidrofuran

s

Singlet

t

Triplet

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (16)'nın Sentezi.....	10
Şekil 2.2. 6-Amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-1-ol hidrojen bromür (21)'in Sentezi.....	10
Şekil 2.3. (R)-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (23)'ün Sentezi.....	11
Şekil 2.4. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (23)'ün Sentezi.....	12
Şekil 2.5. 6,7-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (27)'nin Sentezi	12
Şekil 2.6. 2-Amino -1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,6-diol (5,6-ADTN) (32)'nin Sentezi	13
Şekil 2.7. 4-Metoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (39)'un Sentezi	14
Şekil 2.8. 5-Metoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (42)'nin Sentezi.....	15
Şekil 2.9. 4-Metoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (39)'un Sentezi	16
Şekil 2.10. 5-Metoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (47)'nin Sentezi.....	17
Şekil 3.1. Metil 4-(3,4-dimetoksifenil)bütanoat (54)'ün Sentezi.....	18
Şekil 3.2. Metil 4-(2-brom-3,4-dimetoksifenil)bütanoat (55)'in Sentezi	19
Şekil 3.3. 4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil)bütanoik asit (56)'nin Sentezi.....	19
Şekil 3.4. 5-Brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (57)'nin Sentezi	20
Şekil 3.5. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (58)'in Sentezi.....	21
Şekil 3.6. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (60)'in Sentezi.....	21
Şekil 3.7. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik Asit (61)'in Sentezi	22
Şekil 3.8. Benzil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karbamat (62)'nin Sentezi	23
Şekil 3.9. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrojen bromür (63)'ün Sentezi	23
Şekil 3.10. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (48)'in Sentezi	24
Şekil 3.11. 7,8-Dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (64)'ün Sentezi	25
Şekil 3.12. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol (65)'in Sentezi	25

Şekil 3.13. 1-Azido-5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (66)'nin Sentezi	26
Şekil 3.14. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-amin hidrojen bromür (67)'nin Sentezi	27
Şekil 3.15. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (50)'nin Sentezi	27
Şekil 3.16. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (69)'un Sentezi	28
Şekil 3.17. Metil 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)propanoat (70)'in Sentezi	28
Şekil 3.18. 3-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil)propanoik Asit (71)'in Sentezi	29
Şekil 3.19. 4-Brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (72)'nin Sentezi	29
Şekil 3.20. Metil 4-brom-6,7-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (73)'ün Sentezi	30
Şekil 3.21. Metil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (75)'in Sentezi	30
Şekil 3.22. 7-Brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilik Asit (76)'nin Sentezi	31
Şekil 3.23. Benzil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karbamat (77)'nin Sentezi	31
Şekil 3.24. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin hidrojen bromür (78)'in Sentezi	32
Şekil 3.25. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (49)'un Sentezi	33
Şekil 3.26. 4-Brom-6,7-dimetoksi-1-indanol (79)'un Sentezi	33
Şekil 3.27. 1-Azido-4-brom-6,7-dimetoksi-indan (80)'in Sentezi	34
Şekil 3.28. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen bromür (81)'in Sentezi	34
Şekil 3.29. 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (51)'in Sentezi	35
Şekil 3.30. 5,6-Dimetoksi-1-indanol (83)'ün Sentezi	35
Şekil 3.31. 1-Azido-5,6-dimetoksi-indan (84)'ün Sentezi	36
Şekil 3.32. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen klorür (85)'in Sentezi	36
Şekil 3.33. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (52)'nin Sentezi	37
Şekil 5.1. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (48)'in sentezi	74

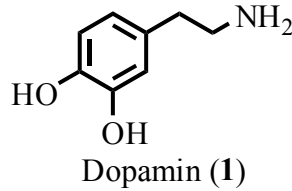
Şekil 5.2. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (49)’un sentezi	76
Şekil 5.3. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (50)’nin sentzi.....	77
Şekil 5.4. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (51)’in sentezi	78
Şekil 5.5. 5,6-Dimetoksi 2,3-dihidro-indan-1-amin (52)’nin hedeflenen sentez dizaynı	79

1. GİRİŞ

Vücudumuzda karbohidrat, protein, nükleik asit ve lipidlerin dışında bazı organik kimyasal 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 olduğu ile 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 pek çok olanak sağlamıştır. Bu organik maddelerden biri de dopamin (1)'dir.

1.1. Dopamin

Katekol amin olan dopamin (1) nöronlar arası iletişimi sağlar ve hayvanların pek çoğunda bulunan bir alkaloiddir. Dopamin, D₁, D₂, D₃, D₄ ve D₅ gibi dopamin reseptörlerini uyararak nörotransmitter (nöronlar arası iletişimi sağlama) olarak görev yapar (Cannon 1985). Dopamin hipotalamustan da salgılanır ve kana karışarak nörohormon görevini üstlenir. Nörohormon olarak görevi hipofizin ön lobundan prolaktin salgılanmasını baskılamaktır (Ben-Jonathan 1985). Sempatik sinir sistemindeki etkileri dolayısıyla ilaç olarak; kalp atışlarını hızlandırmak ve kan basıncını yükseltmek için kullanılır (Ben-Jonathan and Hnasko 2001).

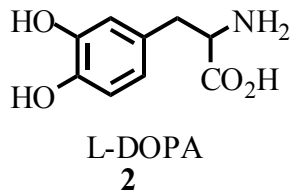


Dopamin (1), Parkinson hastalığı ve Şizofreni gibi merkezi sinir sistemiyle ilgili hastalıkların ortaya çıkmasında da önemli rol oynamaktadır. Parkinson hastalığında bazal ganglion hasarı söz konusudur. Bazal ganglionlar genelde inhibitör devreleri

içerir. Yani vücutta istemsiz olarak meydana gelebilen hareketlerin oluşmasını inhibe eder. Birbirinden farklı görev yapan birden çok kas grubu içeren hareketleri yaptırır. Dopamin (1) bazal ganglion sinapslarında (iki nöron arasındaki boşluk, nöron sinir hücresi) nöronlar arası iletişimi sağlar. Ve dopamin (1) gereksiz impuls iletimini engeller. Beyindeki dopamin (1) eksikliğinde vücut istemsiz hareketleri kontrol edemeyerek Parkinson hastalığına, fazlalığında ise Şizofreni hastalığına yol açmaktadır (Haadsma-Sevensson and Svensson 1998).

1.2. Dopamin Analöğü Bileşiklerin Biyolojik Önemi

Yapılan çalışmalar dopaminin (1) merkezi sinir sistemiyle ilgili Parkinson ve Şizofreni gibi hastalıklarda önemli rol oynadığı ortaya konulmuştur (Haadsma-Svensson *et al.* 1998). Diğer yandan sempatik sinir sistemindeki etkileri dolayısıyla heyecan anında, kalp atışlarını hızlandırmak, kan basıncını yükseltmek ve kanın pıhtılaşmasını hızlandırmak için ilaç olarak da kullanılır. Dopamin, kan-beyin-omurilik sıvısı bariyerini geçememektedir. Çünkü kan-beyin bariyeri (suda çözünen) maddelerin kandan merkezi sinir sistemine geçişini sınırlayan bir özelliktir ve burada damarların iç yüzeyi olan endotel (kandan beyine seçici olarak maddelerin taşınmasına olanak sağlar) kalınlığının farklı olması rol oynamaktadır. Bu nedenle Parkinson hastalarına veya dopa duyarlı distoni hastalarına dışarıdan verilen dopamin merkezi sinir sistemini doğrudan etkileyemez. Bu maksatla L-DOPA (2) veya benzer aktiviteye sahip ilaçlar kullanılır.



Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda dopamine benzer aktivite gösteren ya da dopaminden daha yüksek aktivite gösteren maddeler sentezlenmiştir (Cannon 1985).

1.3. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı beynin alt kısımlarındaki gri cevher çekirdeklerinin bozukluğuna bağlı bir sinir sistemi hastalığıdır. Gri cevher beynimizin korteks tabakasında en üstte yer alır. Gri olmasının nedeni bu tabakanın nöronların gövde kısmından oluşmasıdır. Beyaz cevhere rengini veren miyalin kılıf burada bulunmadığı için gri renklidir. Dopamin de gri cevher denilen bölgede yer alır ve eksikliğinde hareketler kontrol edilemez duruma gelerek Parkinson hastalığı ortaya çıkar. Parkinson hastalığının sebepleri biliniyor ise parkinsonenin sendromlar adını alırken, sebepleri bilinmediği ya da teşhis edilemediği durumda idiyopatik (oluşum nedeni ve kökeni bilinmeyen, isimlendirmekte ve kategoriye ayırmakta güçlük çekilen) Parkinson adını alır. Genellikle orta yaş hastalığı olarak bilinir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülen bir hastalıktır. Adını hastalığı ilk defa 1817'de titremeli felç olarak tarif eden James Parkinson'dan almıştır. Binde bir sıklıkla görülen, müzmin, ilerleyici ve tedavisi mümkün olmayan bir hastalıktır (Jankovic 2008). Parkinson hastalığına neden olan faktörleri kısaca şu şekilde sıralayabiliriz (Langston 1989).

- a) Geçirilmiş beyin enfeksiyonları,
- b) Bazı ilaçlar,
- c) Arterioskleroz,
- d) Ailevi sebepler,
- e) Travma,
- f) Zehirlenmeler,
- g) Tümörler,
- h) Kandaki kırmızı hücrelerin aşırı yükselmesi.

1.4. Parkinson Hastalığının Tedavi Yöntemleri

Henüz hastalığın gelişimini durduran ya da yavaşlatan herhangi bir tedavi yöntemi geliştirilmiş değil. Bunun yerine tedavi yöntemleri can sıkıcı belirtileri iyileştirmek üzere yoğunlaştırılmıştır. Bu nedenle Parkinson hastalığı için mevcut bir standart ya da

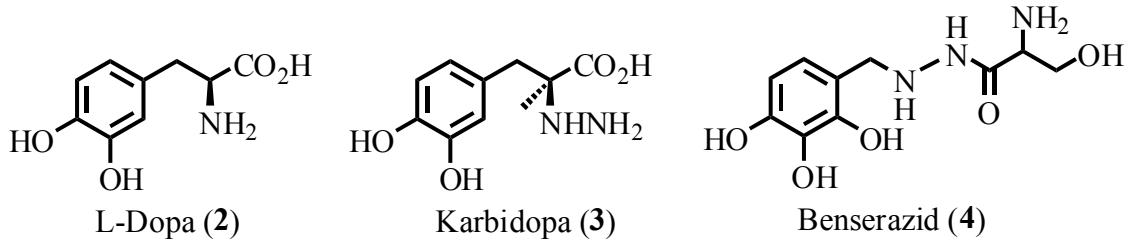
iyi bir tedavi yönteminden bahsetmek mümkün değildir. Tedavi yaklaşımları, yaşamın daha iyi sürdürülmesi için aşağıdaki gibi belirtilmiştir.

Uygulanan tedavi yöntemleri;

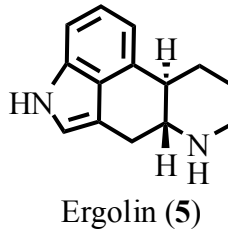
1. Hastayı, faydalı aktiviteler ve zihni faaliyetlerle içe kapanık ve toplumdan ayrı olmaktan korumak.
2. Cerrahi tedavi; hastanın ağrılarını azaltmak için kullanılan bir yöntemdir ve hasta bölgenin, elektrik veya alkolle tahribinden ibarettir. Cerrahi tedaviyle titreme genellikle düzelir, ancak katılık ve hareketlerde gözle görülür bir iyileşme olmaz.
3. Bugün Parkinson hastalığının esas tedavisi olarak ele alınan tedavi ilaçla tedavidir.

1.5. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

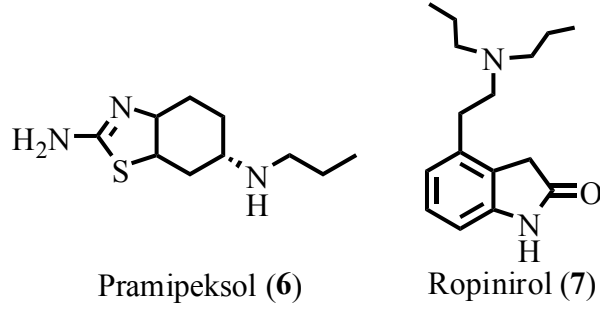
Günümüzde uygulanan en etkin yöntem ilaçla tedavi yöntemidir. Parkinson hastalığının tedavisinde bu dopamin eksikliğinin yerine konulması gerekmektedir. Ancak dopaminin kendisi kan-beyin bariyerini geçemez ve bu yüzden hastalara dopamin yerine, dopamine benzer aktiviteler gösteren veya beyine geçtikten sonra dopamine kolayca dönüşebilen ilaç öncüsü maddeler verilir (Miyasaki *et al.* 2002). Bu problem kan-beyin engelini aştıktan sonra dopamine dönüşen, L-DOPA (2)'nin bulunması ile çözümlenmiştir. L-DOPA (2) 30 yılı aşkın bir süredir Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan dopamin öncüsü bir ilaçtır. Çünkü beyine geçen L-DOPA (2), dopaminerjik nöronlarda dopamine dönüştürülür. Tedavide L-DOPA (2) belirtilerin kaybolduğu doza kadar arttırılarak verilir. İlaç olarak vücuda alınan L-DOPA (2)'nin ancak %1 oranındaki miktarı kan-beyin bariyerini geçebilir. Geriye kalan miktarı ise kusma ve hareket bozukluğu gibi yan etkiler gösterir. Bu yüzden L-DOPA (2) ile beraber hastalara karbidopa (3) veya benserazid (4) verilir. 3 ve 4 bileşikleri periferik dopa dekarboksilaz enziminin inhibitörüdür. Bu maddelerin alınması durumunda L-DOPA (2)'nin yan etkisi giderilmiş olur (Watanabe *et al.* 1971).



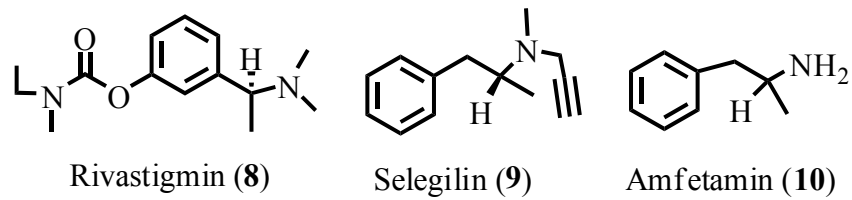
Parkinson hastalığının tedavisinde, kan beyin bariyerini rahatlıkla geçebilen dopamin agonist ilaçlar da kullanılır (Goldenberg 2008). Dopamin agonisti olan bir madde dopamin yokluğunda dopamin reseptörleriyle hücre dışındaki kimyasal uyarıyı taşıyan G-proteini (guanin nükleotid-bağlayıcı proteini) arasındaki sinyal gönderme görevini üstlenir.



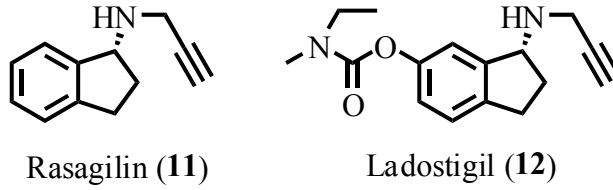
Ergolin [(6aR)- 4,6,6a,7,8,9,10,10a- octahidroindolo [4,3-fg] kinolin, **5**], pek çok alkaloidin yapısında bulunan bir kimyasaldır. Ergolin türevleri convolvulaceae bitkisinden ve ergot fungusinden izole edilmektedir. Ergolin türevleri klinikte hipotansiyon, migren ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan önemli ilaçlardandır (Markert 2008). Ergolin ve ergolin türevleri aromatik halkaya bağlı sikloheksan halkasının 2 nolu karbonunda N grubunun bağlı olduğu yapılardır. Bu yönüyle dopamine benzerlik göstermektedirler. Ancak dopaminde aromatik halkaya OH grupları süstitüent olarak bağlıyken ergolin ve ergolin türevlerinde aromatik halkaya NH grubunun bağlı olduğu dikkat çekmektedir.



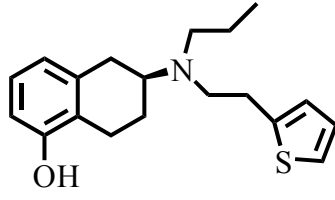
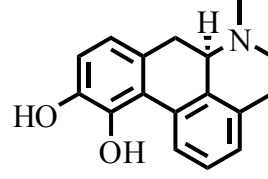
Egolin türevi olmayan dopaminerjik aktiviteye sahip ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların olduğu da görülmektedir. Pramipeksol [(S)-N6-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazole-2,6-diamine, **6**], ergolin yapısında olmayan ticari olarak Mirapex, Mirapexin, Sifrol gibi isimlerle dünya çapında yaygın bir şekilde Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaç dopamin D_2 reseptörlerinin agonistidir (Eisenreich *et al.* 2010). Paremipeksol, D_{2S} , D_{2L} , D_3 , D_4 , 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, ve α_2 -adrenergic reseptörlerinde önemli afinite göstermektedir (Kvernmo *et al.* 2006). Pramipeksol (**6**) yapısından da anlaşılacağı gibi dopamine benzer şekilde aromatik halka içermemektedir. Diğer bir ergolin yapısında olmayan ve Parkinson hastalığı ile titremeli bacak sendromu hastalığının tedavisinde kullanılan, indol türevi Ropinirol (4-[2-(dipropilamino)etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-on, **7**) dir. Ropinirol, Requip, Ropark, Adartrel gibi ticari isimlerle satılmaktadır. Ropinirol, dopamin D_2 , D_3 ve D_4 reseptörlerinin agonistidir. Bu ilaç, özellikle dopamin D_3 reseptörleri üzerinde yüksek afinite göstermektedir (Kvernmo *et al.* 2006). Ropinirol (**7**), dopaminde olduğu gibi benzen halkası ve etilamin grubuna sahiptir. Ancak dopaminde aromatik halkaya bağlı OH grupları mevcutken ropinirolde aromatik halkaya NH grubunun bağlı olduğu görülmektedir.



Yapı olarak dopamine veya L-DOPA'ya benzemeyen Rivastigmin [(S)-N-Etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil] karbamat, **8**] 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; Touchon *et al.* 2006). Rivastigmin (**8**) şimdiye kadar altı milyondan fazla hasta tarafından kullanıldığı bildirilmektedir. Dopamin gibi fenil etil amin türevi olan Selegilin [(R)-N-metil-N-(1-fenilpropan-2-il)prop-2-in-1-amin, **9**] 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 içermektedir. MAO-A beyinde bulunan serotonin, melatonin, epinefrin ve norepinefrinin deaminlenmesi için kullanılırken MAO-B beyinde dopaminin yıkımını (dopaminin deaminlenmesi) gerçekleştiren reseptörlerdir. Genel olarak MAO inhibitörleri antidepresan ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Selegilin (**9**) MAO-B'yi dönüşümsüz olarak inhibe etmek suretiyle aktivite göstermektedir. Selegilin MAO-B'yi dönüşümsüz inhibe ettiği için Parkinson hastalığının tedavi edilmesinde kullanılır. Şayet Selegilin uygun dozda alınmazsa MAO-A'yı da inhibe eder. MAO-A'nın inhibe edilmesi durumunda hasta serotonin krizi veya hipertansiyon krizine girebilir. Selegilin yapı olarak bir uyuşturucu olan amfetamin (**10**)'e benzemektedir. Bu yüzden de selegilinle yapılan tedavilerde amfetamine benzer uyuşturucu etkisi de gözlenmektedir. Bu özelliğinden dolayı selegilin ancak uzman doktor kontrolünde verilebilir. Yapı olarak dopamine ve ergoline benzemeyen Rasagilin [(R)-N-(prop-2-inil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin, **11**], Azelit ve TVP-1012 gibi ticari isimlerle bilinmektedir. Rasagilin (**11**) selegilin (**9**) 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 2006; Oldfield *et al.* 2007; Gallagher and Schrag 2008). Rasagilinle tedavi gören hastalar üzerinde yapılan araştırmalar, Rasagilin'in hiper tansiyona yol açmadığını ortaya koymaktadır (White *et al.* 2008).



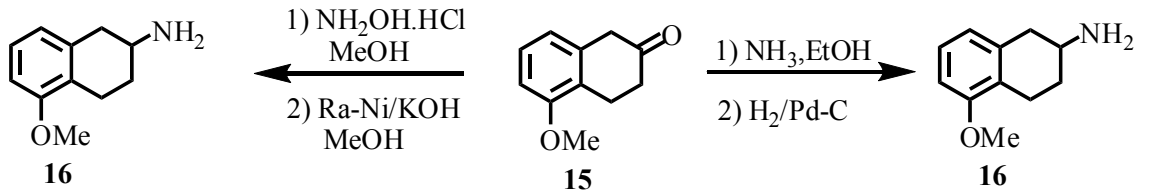
Ladostigil ([*(3R)*-3-(prop-2-ynylamino)indan-5-yl]-N-propylcarbamate, **12**), TV-3,326 ismiyle bilinen nörolojik olarak koruyucu bir ajandır. Yapı olarak Rivastigmin (**8**) ve Rasagilin (**11**)'ya benzemektedir ve bu iki ilacın bir kombinasyonu şeklindedir. Dolayısıyla biyolojik olarak da bu iki ilacın göstermiş olduğu aktiviteleri Ladostigil (**12**) 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; Yogev-Falach *et al.* 2006). Ladostigil (**12**) asetil kolin esteraz ve butiril kolin esteraz enzimlerini dönüşümlü olarak, MAO-B'yi de dönüşümsüz olarak inhibe etmek suretiyle inhibitör görevi görür (Bar-Am *et al.* 2009; Weinreb *et al.* 2009). Ladostigil antidepresan etkiye de sahip olduğundan dolayı depresyondaki ve heyecan korku içerisinde olan hastaların tedavisinde de kullanıma potansiyeline sahip bir ilaçtır (Weinstock *et al.* 2002, 2003). Şimdiye kadar anlatılan dopamin agonisti olan ilaçların tamamı tablet şeklinde kullanılan ilaçlardır. Ancak Neupro ticari ismiyle satılan Rotigotin [(*S*)-6-[propyl(2-thiophen-2-ylethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol, **13**] plaster şeklinde kullanılan bir ilaçtır. Rotigotin (**13**) dopamin agonisti olup Parkinson ve titremeli bacak sendromu hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Stiasny-Kolster *et al.* 2004; Chen *et al.* 2009). Günde bir kez kullanılan yeni bir ilaçtır. Bir amino tetralin türevi olan rotigotin anti depresan etkisinin olduğu da bildirilmiştir (Bertaina-Anglade 2006). Rotigotin bütün dopamin reseptörleri üzerinde agonist aktivite gösterirken α_{2B} -adrenergic receptorler üzerinde antagonist aktivite ve 5-HT_{1A} reseptörleri üzerinde de kısmi bir agonist aktivite göstermektedir (Scheller *et al.* 2009).

Rotigotin (**13**)Apomorphin (**14**)

Apokyn, Ixense, Spontane, Uprima gibi ticari isimlerle satılan Apomorphin [(6aR)-6-metil-5,6,6a,7-tetrahidro-4H-dibenzo[de,g]kinolin-10,11-diol, **14**], seçici dopamin agonisti olan ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. İlaç güçlü dopaminerjik aktiviteye sahiptir. Genel olarak hastaya enjekte edilmek suretiyle tedavi uygulanır. Ağızdan alındığında kusturucu etkisi bulunmaktadır. Dolayısıyla bu durumda antiemetik ilaçlarla beraber kullanıldığında güçlü bir etki gösterir (Cotzias *et al.* 1970; Corsini *et al.* 1979; Chaudhuri and Clough 1998; Millan *et al.* 2002). Apomorphin (**14**)'un alzheimer hastalığının tedavisinde de kullanılmaktadır (Lashuel *et al.* 2002).

2. KAYNAK ÖZETİ

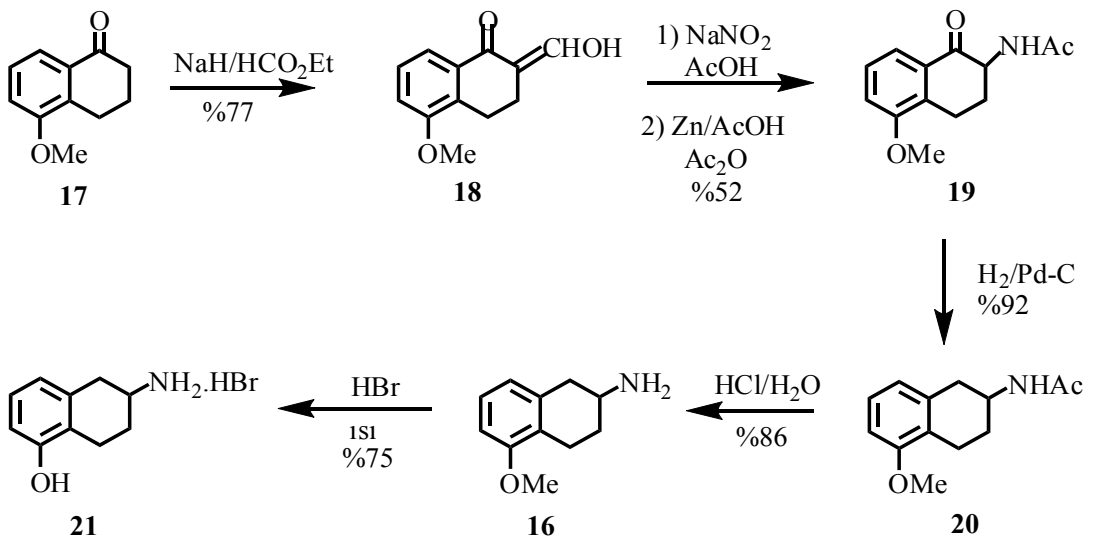
2.1. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (16)'nın Literatür Sentezi



Şekil 2.1. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (16)'nın sentezi

Martin *et al.* (1973), 5-metoksi-3,4-dihidronaftalin-2-on (15)'i Şekil 2.1'deki gibi hidroksi aminle oksimledikten sonra oluşan oksimi Ra-Ni ile indirgeyerek ya da ilgili ketonu imin türevine dönüştürüp, imini de Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyona tabi tutarak 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (16) bileşiğini sentezlemişlerdir.

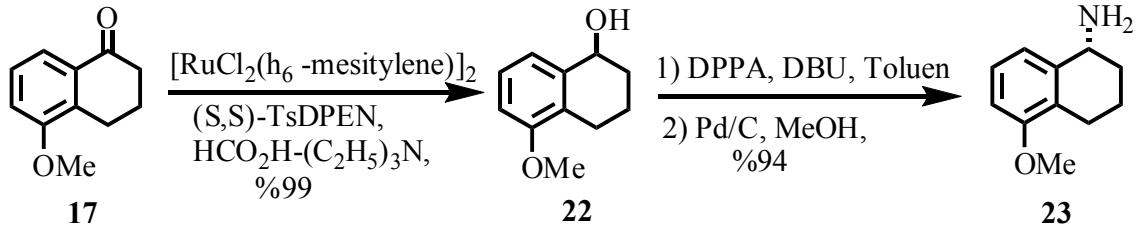
2.2. 6-Amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-1-ol Hidrojen Bromür (21)'in Literatür Sentezi



Şekil 2.2. 6-Amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-1-ol hidrojen bromür (21)'in sentezi

Ye and Grunewald (1989), 5-metoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**17**)'nin bazik ortamda (NaH) etil formiyat ile reaksiyonu neticesinde **18** bileşiğini sentezlemişler. Bu bileşiğin önce NaNO₂ ile AcOH varlığındaki ve takiben Zn ile yine AcOH varlığındaki reaksiyonuyla **19** bileşiğini sentezlemişlerdir. **19** bileşiğinin Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu, akabinde asetat hidroliziyle aminotetralin **16**'yı elde etmişlerdir. Bu bileşiğin de HBr ile demetillenmesi neticesinde **21** bileşiğini sentezlenmişlerdir.

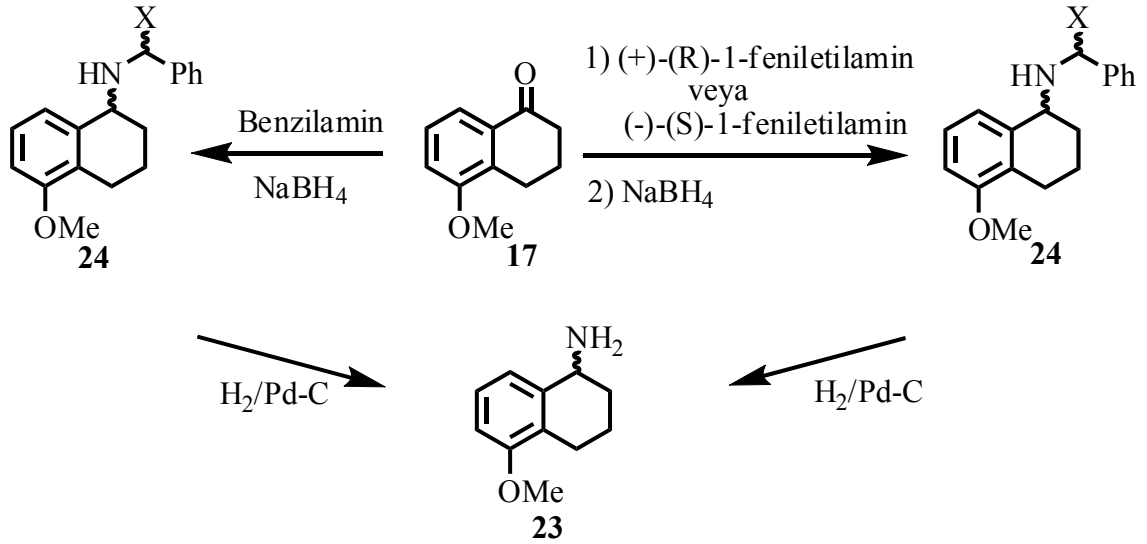
2.3. (R)-5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (**23**)'ün Literatür Sentezi



Şekil 2.3. (R)-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (**23**)'ün sentezi

Hattori *et al.* (2005), ticari olarak satılan 5-methoxy-1-tetralon (**17**)'den çıkarak kiral rutenyum kompleksi ile bu bileşiği optikçe aktif alkolü (**22**)'ye dönüştürmüşlerdir. Akabinde bu alkolü (**22**) DPPA ve DBU bazı varlığında azitine çevirmiş, azit grubunu da Pd-C varlığında metanol içerisinde optikçe aktif amin (**23**)'e dönüştürmüşlerdir.

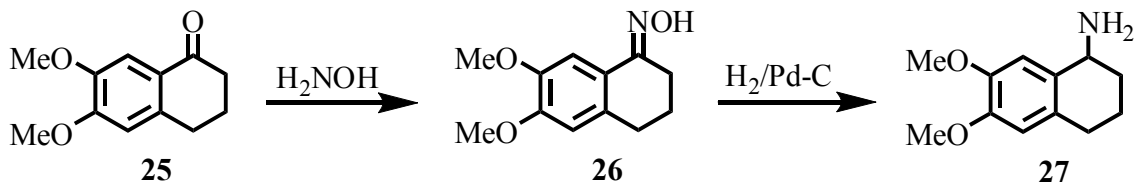
2.4. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (23)'ün Literatür Sentezi



Şekil 2.4. 5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (23)'ün sentezi

Abate *et al.* (2011), 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-on (17)'yi ya benzilamin ve NaBH₄ ya da (+)-(R)-1-feniletilamin veya (-)-(S)-1-feniletilamin ve NaBH₄ ile %95'den daha fazla bir diastereo selektivite ile ilgili keton analoglarının uygun bir yolla redüktif aminasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen 24 bileşikler de Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucunda 23 nolu amin bileşiğini sentezlemişlerdir.

2.5. 6,7-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (27)'nin Literatür Sentezi

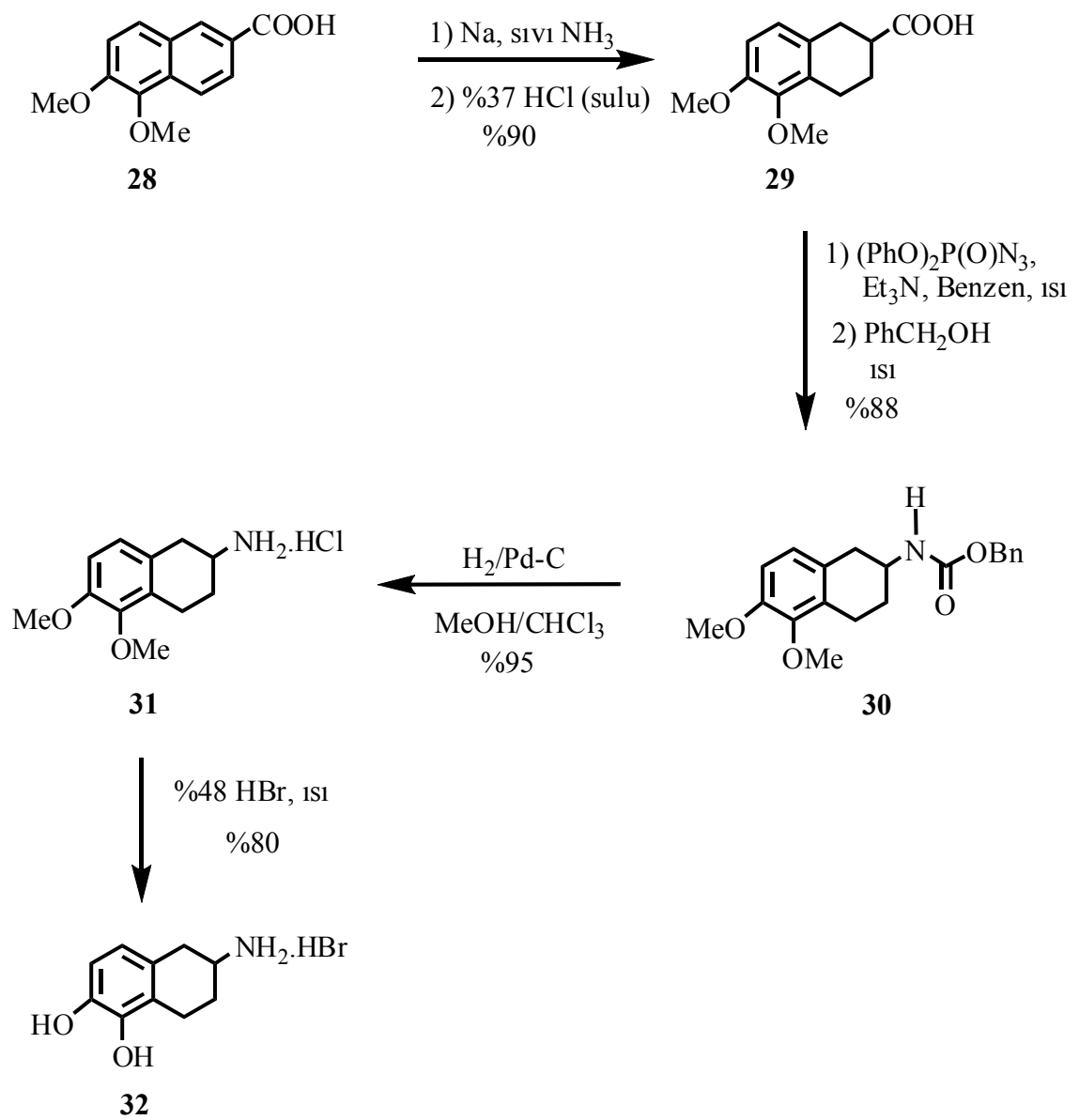


Şekil 2.5. 6,7-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (27)'nin sentezi

Dunbar *et al.* (1989), 6,7-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (25)'i hidroksiamin ile muamele ederek 6,7-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on'u oksimine (26)'ya

çevirmişlerdir. Daha sonra oksim (**26**) bileşiğinin de Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucu 6,7-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (**27**)'yi sentezlemişlerdir.

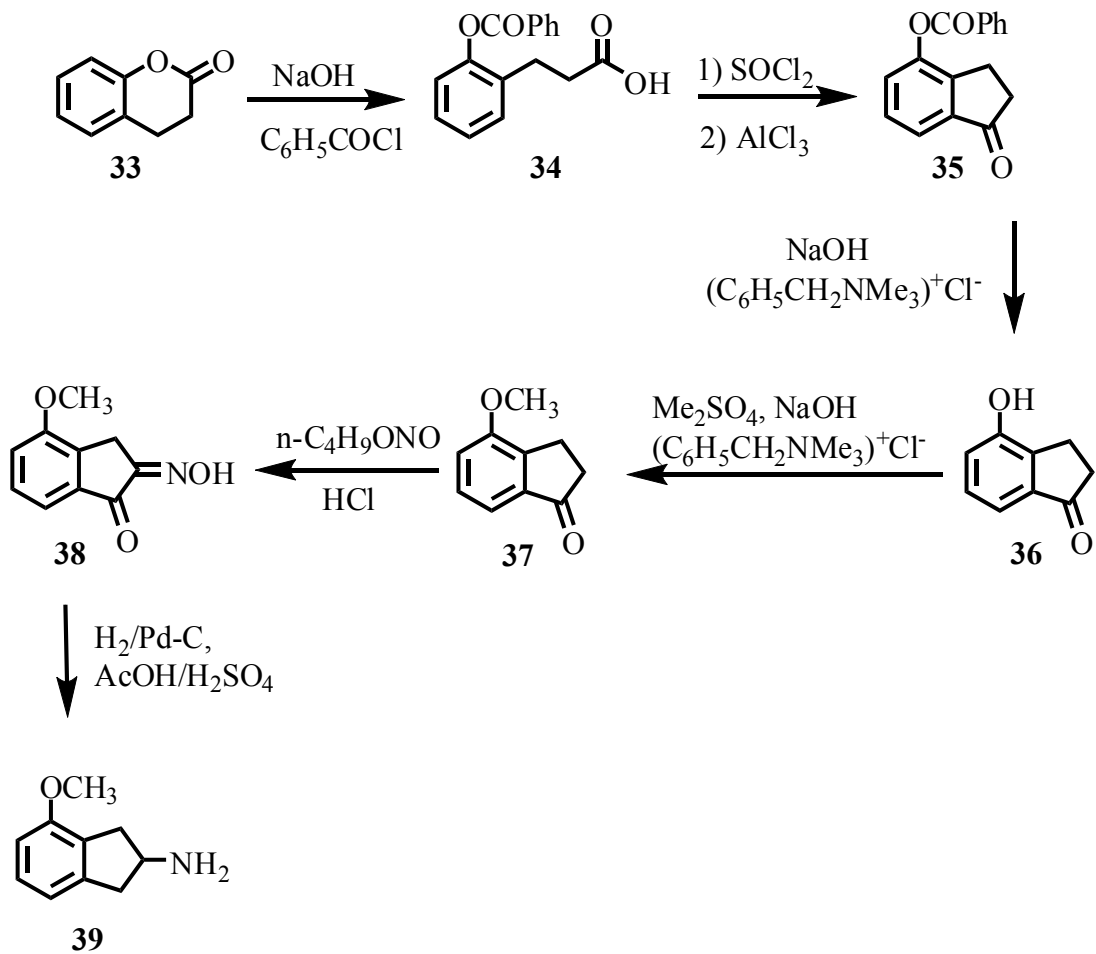
2.6. 2-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,6-diol (5,6-ADTN) (**32**)'nin Literatür Sentezi



Şekil 2.6. 2-Amino -1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,6-diol (5,6-ADTN) (**32**)'nin sentezi

Önemli biyolojik aktivitelere sahip olan 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,6-diol (5,6-ADTN) (**32**)'nin en kolay sentezlerinden biri 5,6-dimetoksinaftalin-2-karboksilik asit (**28**)'den çıkılarak gerçekleştirilmiştir. Burada ilk önce asit **28** bileşiği sıvı NH_3 içerisinde Birch reaksiyonuna tabi tutularak ilgili karboksilik asiti **29** elde edilmiştir. Asit **29** DPPA ve NEt_3 varlığındaki reaksiyonuyla Curtius düzenlenmesi ve akabinde de PhCH_2OH ile reaksiyonuyla karbamat **30**'a dönüştürülmüştür. Karbamat **30**'un Pd-C varlığında hidrojenasyonu ile **31**'i ve bunun da HBr ile demetillenmesi neticesinde 2-Amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-5,6-diol (5,6-ADTN) (**32**)'yi sentezlemişlerdir (Göksu vd 2006).

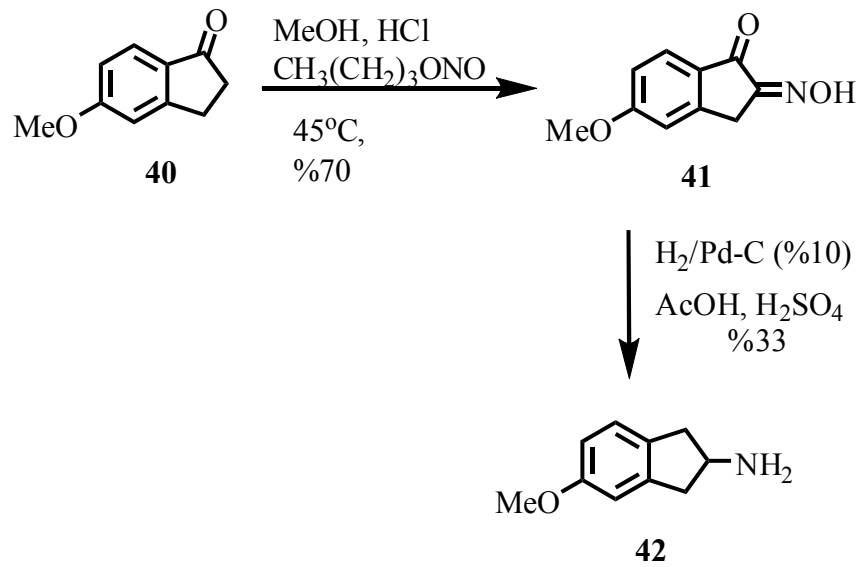
2.7. 4-Metoksi-2,3-dihidro-İndan-2-amin (**39**)'un Literatür Sentezi



Şekil 2.7. 4-Metoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**39**)'un sentezi

Cannon *et al.* (1984), dihidrokumarin (**33**)’den çıkarak bu bileşiği NaOH ve benzoil klorür ortamında parçalayarak 3-[2-(benzoiloksi)fenil]propionik asit (**34**)’e dönüştürmüşlerdir. Asit bileşiğine de tyonil klorür ilave ederek bir süspansiyon oluşturup bu süspansiyonu da az miktarda DMF ihtiva eden metilende çözerek kenetlenme ürürü olan 4-(benzoiloksi)-1-indanon (**35**)’i sentezlemişlerdir. Sentezledikleri indanon (**35**)’i NaOH ortamında ve metilen klorür içerisinde benziltrimetilamonyum klorür ile muamele ederek benzoiloksi grubunu hidroksiline (**36**)’ya dönüştürmüşlerdir. 4-Hidroksi-1-indanon (**36**)’yı da 4-metoksi-1-indanon (**37**)’ye dönütürüp n-butil nitrit yardımı ile asidik ortamda oksimi (**38**)’e dönüştürüp son olarak AcOH ve az miktarda sülfürük asit içerisinde ve Pd-C katalizörlüğündeki hidrojenasyonu sonucu 4-metoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**39**)’u sentezlemişlerdir.

2.8. 5-Metoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**42**)’nin Literatür Sentezi

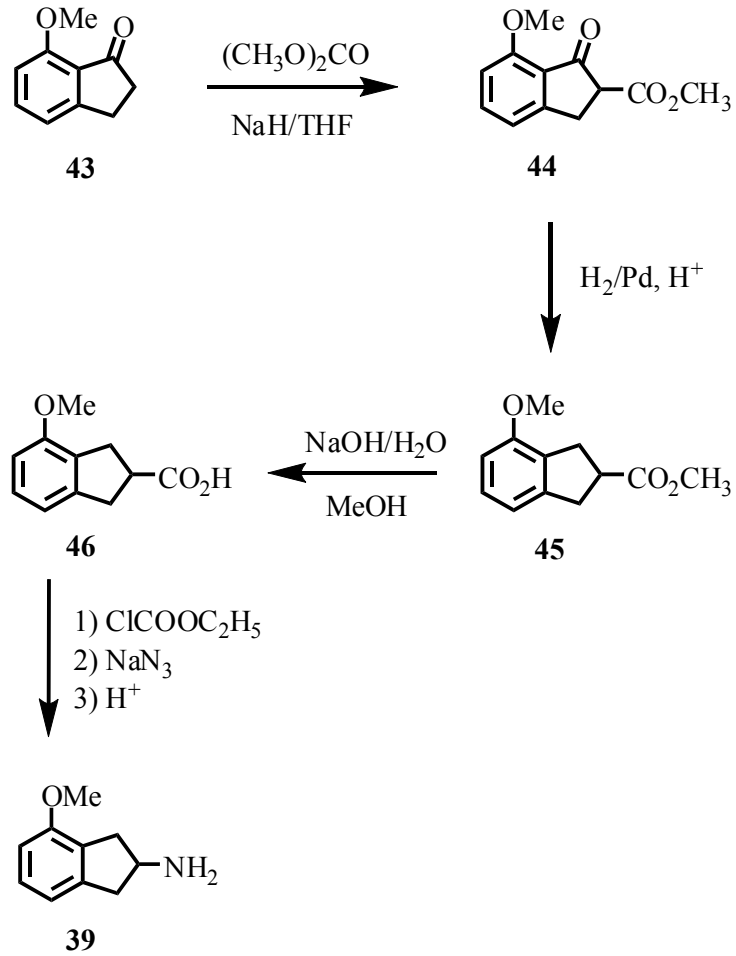


Şekil 2.8. 5-Metoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**42**)’nin sentezi

Matthews *et al.* (2007), 5-metoksi-1-indanon (**40**)’ı sıcakta butil nitrit ile muamele ederek oksimi (**41**)’e dönüştürmüşlerdir. Sentezledikleri oksim (**41**)’i de AcOH ve az miktardaki sülfirik asit içerisinde, yüksek basınçta ve Pd-C katalizörlüğündeki hidrojenasyonu sonucu amine dönüştürerek 5-metoksi-1-amino-indan (**42**)’yi

sentezlemişlerdir.

2.9. 4-Metoksi-2,3-dihidro-İndan-2-amin (39)'un Literatür Sentezi

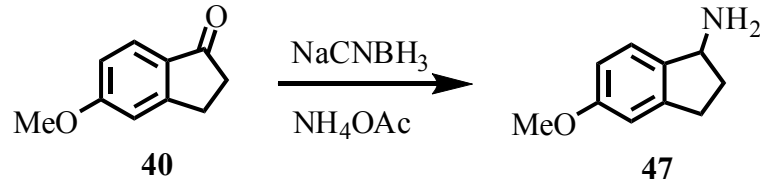


Şekil 2.9. 4-Metoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (39)'un sentezi

Hacksell *et al.* (1981), 7-metoksi-1-indanon (43)'ü THF içerisinde NaH ile muamele ederek α pozisyonuna $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CO}$ yardımı ile ester grubu takarak (44) nolu α -keto esteri sentezlemişlerdir. Daha sonra 44 numaralı bileşiğinin asidik ortamda hidrojenasyonu sonucu keton grubunun alkana indirgenmesini sağlayarak metil-4-metoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (45)'i sentezlemişlerdir. Daha sonra bu bileşiği bazik ortamda metanol içerisinde hidroliz ederek ester grubunu asitine (46) çevirdikten sonra sırasıyla etil kloro formiyat, sodyum azit ve asit ile muamelesi sonucu 4-metoksi-

2,3-dihidro-indan-2-amin (**39**)'u sentezlemişlerdir.

2.10. 5-Metoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**47**)'nin Literatür Sentezi

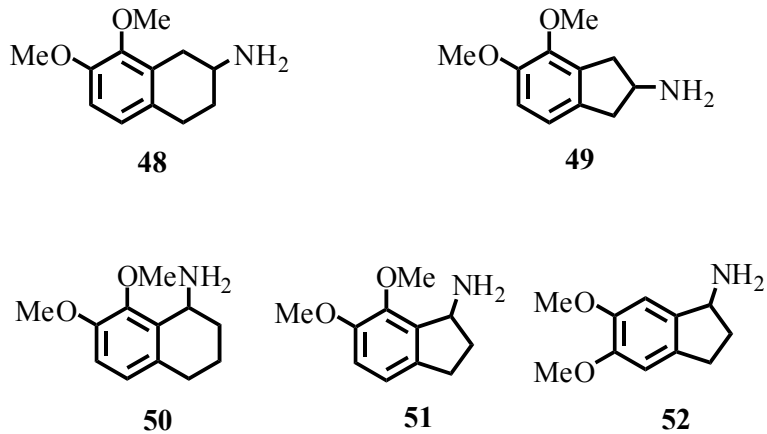


Şekil 2.10. 5-Metoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**47**)'nin sentezi

Herzig *et al.* (2006), 5-metoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (**40**)'ı sodyum siyanoborhidrür ve amonyumasetat ile muamele ederek tek kademede 5-metoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**47**)'yi sentezlemişlerdir.

2.11. Çalışmanın Amacı

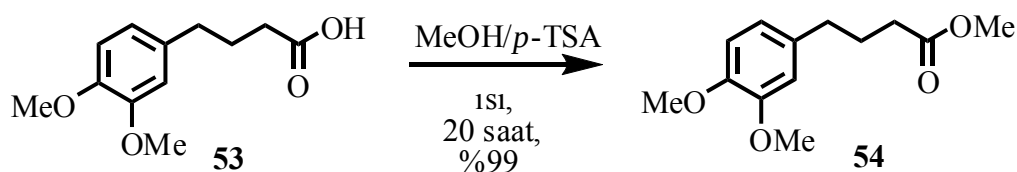
Görülüyor ki dopamin analogu amino tetralin ve amino indan bileşikleri önemli biyolojik aktivitelere sahiptirler ve bunların bir kısmı da ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu yüzden bu tez kapsamında 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**48**), 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**49**), 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (**50**), 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**51**), ve 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**52**)'nin sentezini amaçladık.



3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

3.1. Metil 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoat (54)'ün Sentezi

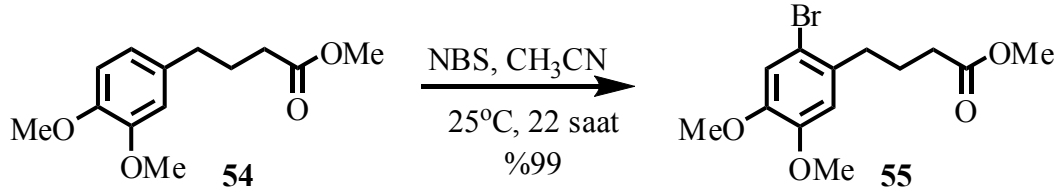
Metil 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoat (54)'ün sentezi, ticari olarak satın alınan 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoik asit (53)'den çıkılarak literatür yöntemine göre gerçekleştirildi. 4-(3,4-Dimetoksifenil) bütanoik asit (53) MeOH içerisinde çözöldü ve kaynama sıcaklığına kadar ısıtıldı. Kaynama sıcaklığında karışan karışıma katalitik miktarda p-toluen sülfonik asit (p-TSA) ilave edilerek 20 saat karışması sağlandı. Belirtilen süre sonunda reaksiyonun karışması durdurularak çözöcö evaporatörde uzaklaştırıldı. Ekstraksiyon işlemleri sonucunda metil 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoat (54) %99 verimle renksiz sıvı bir madde olarak sentezlendi (Deshmukh *et al.* 1992).



Şekil 3.1. Metil 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoat (54)'ün sentezi

3.2. Metil 4-(2-brom-3,4-dimetoksifenil) bütanoat (55)'in Sentezi

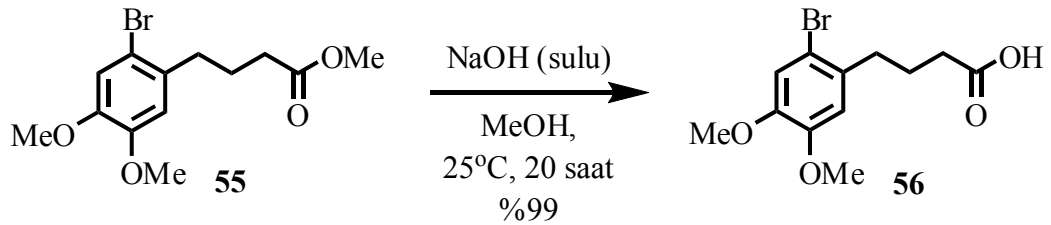
Metil 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoat (54) CH₃CN içerisinde çözölererek karanlık ortamda NBS ile 22 saat oda sıcaklığında bromlama yapıldı. Daha sonra karışımın çözöcüsü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı EtOAc içerisinde çözöldü. Bu çözeltiye n-hekzan ilave edilerek safsızlıklar çöktüröldü. Sıvı kısım dekante edilerek ayrıldı. Çözöcüsünün uçurulması neticesinde metil 4-(2-brom-3,4-dimetoksifenil) bütanoat (55) %99 verimle turuncu renkli sıvı bir madde olarak sentezlendi.



Şekil 3.2. Metil 4-(2-brom-3,4-dimetoksifenil) bütanoat (**55**)'in sentezi

3.3. 4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil) bütanoik Asit (**56**)'nın Sentezi

Metil 4-(2-brom-3,4-dimetoksifenil) bütanoat (**55**) MeOH içerisinde çözüldü. Çözeltinin üzerine NaOH'in (2 ekv) sulu çözeltisi oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon 20 saat manyetik olarak karıştırıldıktan sonra MeOH evaporatörde uçuruldu. Kalıntının üzerine buzlu su ilave edildi ve pH=1 olana kadar seyreltik HCl ile asitlendirildi. Ekstraksiyon işlemleri sonunda 4-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) bütanoik asit (**56**) %99 verimle elde edildi.

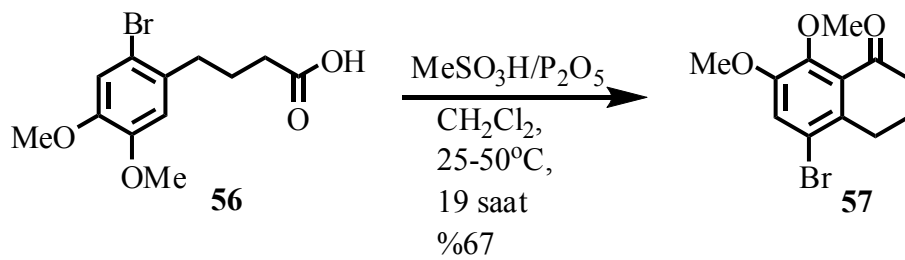


Şekil 3.3. 4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil) bütanoik asit (**56**)'nın sentezi

3.4. 5-Brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**57**)'nin Sentezi (Keton Sentezi İçin Genel Yöntem)

Keton **57**'nin literatürdeki sentezi **56** numaralı asitin polifosforik asitle Friedel-Crafts açılması tarzı coupling reaksiyonuyla ve %15 gibi düşük bir verimle gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde verimin çok düşük olması nedeniyle farklı bir yöntemle bu bileşiğin sentezi gerçekleştirildi. CH₃SO₃H ve P₂O₅ karışımı Argon gazı atmosferinde 50°C'de 1 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve üzerine CH₂Cl₂ ilave edildi. Yeni destilenmiş CH₂Cl₂'de çözünmüş 4-(2-brom-4,5-

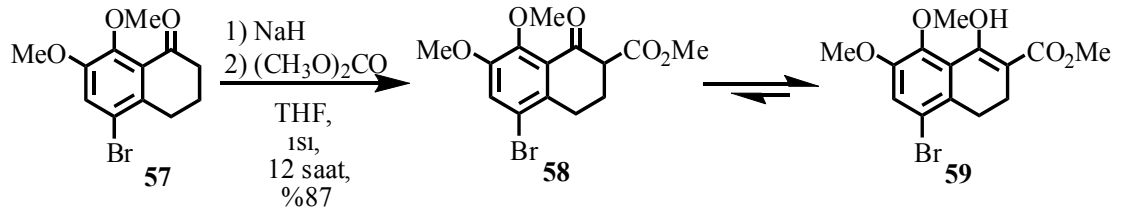
dimetoksifenil)bütanoik asit (**56**) karışıma yavaş bir şekilde ilave edildi ve 19 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. 19 saat sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve reaksiyon karışımına buz ilave edildi, %10'luk NaOH çözeltisi ile pH=10 olana kadar ortam bazikleştirildi. Ekstraksiyon işlemleri ve silika jel kolondan kromatografik ayırma işlemleri neticesinde 5-brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**57**) %67 verimle sarı renkli katı bir madde olarak sentezlendi (Siddiqui 1940).



Şekil 3.4. 5-Brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**57**)'nin sentezi

3.5. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**58**)'in Sentezi (α Karboksilleme İçin Genel Yöntem)

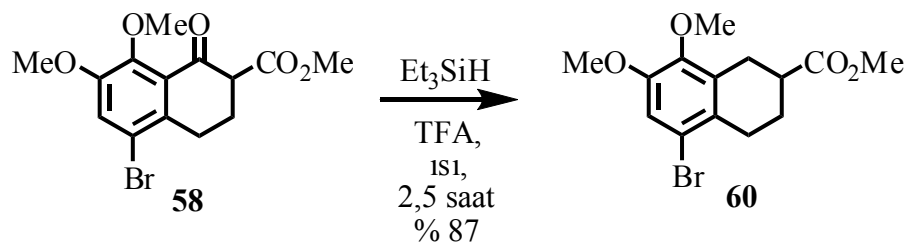
Johnson and Mander (1974), ketonların NaH varlığında dimetilkarbonat ile α karboksilleme reaksiyonu verdiğini ortaya koymuşlardır. Benzer yöntem Hacksell *et al.* (1981) tarafından kullanılmıştır. Aynı yöntem 5-brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**57**)'ye uygulandı. Bu amaçla **57** bileşiği destile THF içerisinde çözüldü ve kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Karışan karışıma önce NaH (3 ekv) ve hemen ardından $(\text{CH}_3\text{O})\text{CO}$ (2.5 ekv) damla damla ilave edilerek 12 saat karıştırıldı. 12 saat sonra reaksiyonun karıştırılması durduruldu ve oda sıcaklığına soğutularak karışımın üzerine 2 ml glasiyel AcOH damla damla verilerek ortam asitlendirildi. Daha sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak kalıntı doygun Na_2CO_3 çözeltisi ve etil asetat (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon işlemleri sonunda elde edilen madde silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**58**) %87 verimle açık sarı renkli katı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi.



Şekil 3.5. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**58**)'in sentezi

3.6. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**60**)'ın Sentezi (β-Keto Esterlerin İndirgenmesi İçin Genel Yöntem)

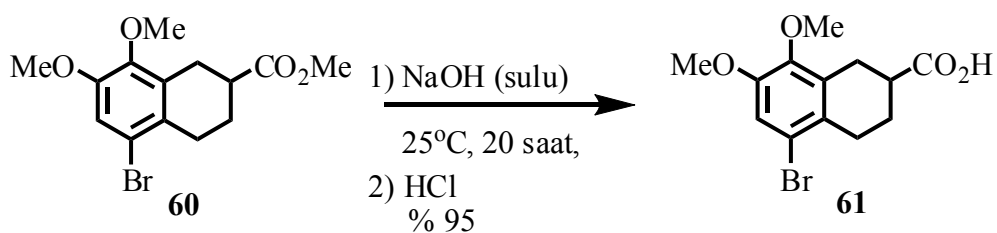
Nordlander *et al.* (1985) β-keto esterlerini ilgili ester türevlerine dönüştürmek için bir yöntem geliştirmişlerdir. Aynı yöntem metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**58**)'e uygulandı. Bunun için **58** bileşiği 50 ml'lik bir balona alındı ve üzerine TFA (20 ekv) ilave edilerek karıştırıldı. Karışım üzerine Et_3SiH (4 ekv) ilave edilerek N_2 gazı atmosferinde 2.5 saat kaynatıldı. Daha sonra TFA evaporatörde uzaklaştırılarak kalıntı ekstrakte edildi. Elde edilen katı madde hekzan ile yıkanarak saflaştırıldı. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**60**) %87 verimle beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi.



Şekil 3.6. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**60**)'ın sentezi

3.7. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik Asit (61)'in Sentezi (Ester Hidrolizi İçin Genel Yöntem)

Tracy and Acton (1984)'un vermiş olduğu ester hidroliz yöntemi metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (60)'a uygulandı. Bunun için 60 bileşiği CH₃OH içerisinde çözüldü ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Oda sıcaklığında karışan karışıma NaOH'in (2 ekv) sulu çözeltisi damla damla ilave edildi ve karışım 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyonun karıştırılması durduruldu ve çözücü evaporatörde uçuruldu. Kalıntı ekstrakte edildi. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (61) %95 verimle beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi (Hacksell *et al.* 1981).

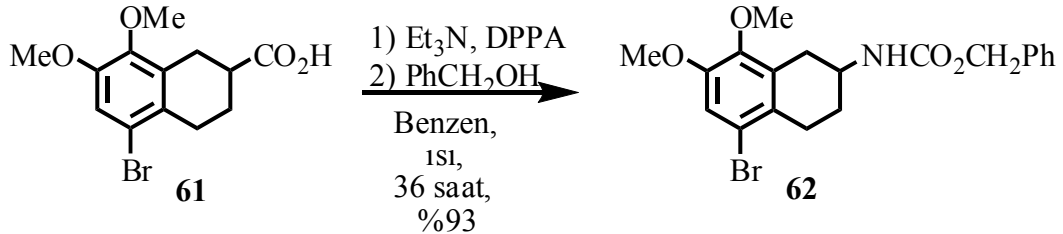


Şekil 3.7. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (61)'in sentezi

3.8. Benzil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karbamat (62)'nin Sentezi (Curtius Reaksiyonu İçin Genel Yöntem)

Grubumuz karboksilli asitleri Curtius reaksiyonu ile ilgili karbamat türevlerine dönüştürmektedir. Benzer yöntem 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (61)'e uygulandı. 61 Bileşiği benzende çözüldü ve N₂ gazı atmosferinde kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Karışan karışıma NEt₃ (1.2 ekv) ve akabinde DPPA (1.2 ekv) damla damla ilave edilerek 4 saat karıştırıldı. 4 saat sonra karışan karışıma BnOH (3 ekv) ilave edilerek 32 saat daha kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon durduruldu ve benzen evaporatörde uçuruldu. Kalıntı silika jel kolon kromatografisinde ayrılarak etilasetat-hekzanda kristallendirilerek saflaştırıldı. Benzil 5-brom-7,8-

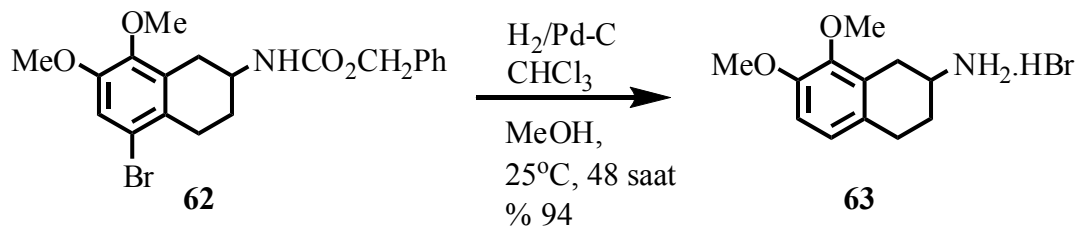
dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karbamat (**62**) %93 verimle beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi (Öztaşkın vd 2011).



Şekil 3.8. Benzil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karbamat (**62**)'nin sentezi

3.9. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin Hidrojen Bromür (**63**)'ün Sentezi (Hidrojenoliz İçin Genel Yöntem)

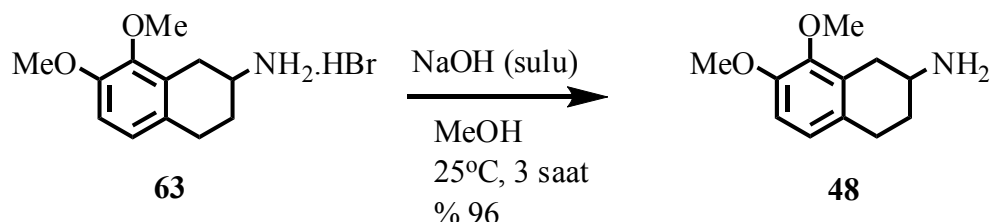
Grubumuz karbamatları hidrojenolizle ilgili amonyumhalojenür tuzlarına dönüştürmektedirler. Aynı yöntem benzil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karbamat (**62**)'ye uygulandı. Bu amaçla **62** bileşiği çift boyunlu balonda CH₃OH içerisinde oda sıcaklığında çözüldü. Üzerine CHCl₃ ve katalitik miktarda Pd-C ilave edilerek 48 saat oda sıcaklığında H₂ gazı ile hidrojenasyona tabi tutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımından katalizörü uzaklaştırmak için karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzüldü. Çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kristallendirmeye yapılan saflaştırma sonucunda 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrojen bromür (**63**) %94 verimle beyaz renkli bir katı olarak sentezlendi (Cannon *et al.* 1984; Göksu vd 2003; Yao *et al.* 2007; Öztaşkın vd 2011).



Şekil 3.9. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrojen bromür (**63**)'ün sentezi

3.10. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (48)'in Sentezi (Amin Tuzundan Amin Sentezi İçin Genel Yöntem)

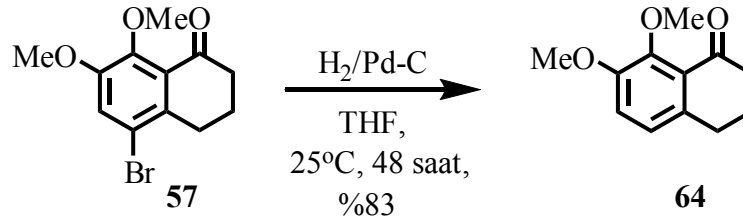
7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrojen bromür (63) CH₃OH içerisinde oda sıcaklığında çözüldü ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Karışan karışıma NaOH'in (2 ekv) sulu çözeltisi damla damla ilave edilerek 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uçuruldu. Kalıntı ekstrakte edildi. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (48) %96 verimle açık sarı renkli sıvı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi.



Şekil 3.10. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (48)'in sentezi

3.11. 7,8-Dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (64)'ün Sentezi

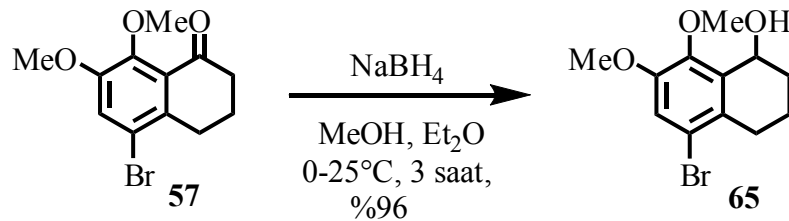
5-Brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (57) literatürde biliniyor olmasına karşın bu bileşiğin nasıl sentezlendiğiyle ilgili detaylı bir bilgiye rastlanmadı (Bruce and Thomson 1955). Ancak verilen patentlerden birinde aril bütirik asitlerin doğrudan Bi, Ga, In, Hf gibi metal tuzlarıyla ilgili ketonlara dönüştürüldüğü bildirilmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada 7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (64)'ün sentezi 5-brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (57)'den çıkılarak gerçekleştirildi. Buna göre 5-brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (57) THF içerisinde çözüldü. Çözeltiye katalitik miktarda Pd-C ilave edilerek 48 saat oda sıcaklığında H₂ gazı ile hidrojenasyon yapıldı. Karışımındaki katalizörü uzaklaştırmak için reaksiyon karışımı mavi bantlı süzgeç kağıdından süzildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı silika jel kolondan saflaştırıldı. Sonuçta 7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (64) %83 verimle sarı sıvı halde sentezlendi.



Şekil 3.11. 7,8-Dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**64**)’ün sentezi

3.12. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol (**65**)’in Sentezi (Ketonların NaBH_4 İle İndirgenmesi İçin Genel Yöntem)

Gu *et al.* (2000)’un ketonların NaBH_4 ile indirgenmesi için vermiş olduğu yöntem 5-brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**57**)’ye uygulandı. Bu amaçla **57** bileşiği $\text{MeOH-Et}_2\text{O}$ içerisinde çözüldü. 0°C ’ye soğutulan çözeltinin üzerine kontrollü bir şekilde ve azar azar NaBH_4 ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı ve İTK ile kontrol edildi. 3 saat sonra reaksiyon karışımının çözücüsü uzaklaştırıldı. Ekstraksiyon işlemleri neticesinde beyaz renkli katı bir madde olan 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol (**65**) %96 verimle ilk kez tarafımızdan sentezlendi.

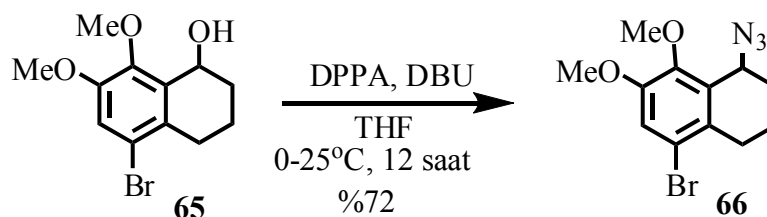


Şekil 3.12. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol (**65**)’in sentezi

3.13. 1-Azido-5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**66**)’nın Sentezi (Alkolden Azid Eldesi İçin Genel Yöntem)

Sekonder alkoller dietil azodikarboksilat ve HN_3 ile Mitsunobu reaksiyonu sonucunda ilgili azid türevlerine dönüştürülürler (Göksu vd 2002, 2004). Ancak sekonder alkoller benzilik pozisyonunda ise bu durumda yapmış olduğumuz bazı çalışmalarda eliminasyon

reaksiyonu verdiklerini gözlemledik. Benzilik pozisyonundaki sekonder alkollerin azidleme yöntemi için daha çok yine Mitsunobu reaksiyonu olarak bilinen DBU varlığında susuz çözücü içerisinde difenil fosforil azid kullanılır (Gu *et al.* 2000; Kuliszewska *et al.* 2008). 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol (**65**) 0°C’de ve argon gazı atmosferinde destile THF içerisinde çözüldü. Üzerine DBU ve DPPA (difenil fosforil azid) ilave edildi ve 0°C’de 2 saat karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığında da 10 saat manyetik olarak karıştırıldı. THF evaporatörde düşük basınçta ve 30°C’de uzaklaştırıldı (NOT: Azidler yüksek sıcaklıkta azot gazı çıkardıklarından patlayıcı özellik gösterebilirler). Kalıntı %5 lik HCl ile asitlendirilip CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Kurutma ve çözücünün uçurulması ve silika jel kolondan kromatografik ayırma sonucunda 1-azido-5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**66**) renksiz sıvı bir madde olarak %72 verimle ilk kez tarafımızdan sentezlendi.

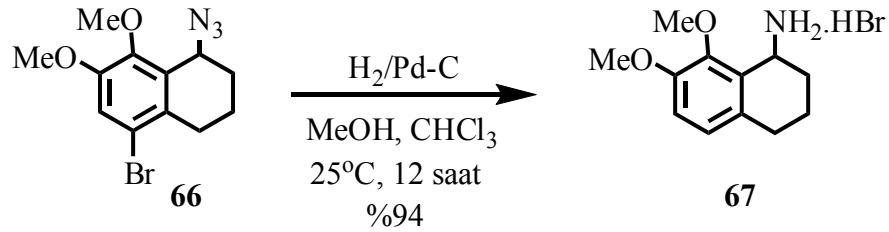


Şekil 3.13. 1-Azido-5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**66**)’nin sentezi

3.14. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-amin Hidrojen Bromür (**67**)’nin Sentezi (Azid İndirgenmesi İçin Genel Yöntem)

Grubumuz azidler hidrojenasyonla ilgili amin türevlerine dönüştürmektedir (Göksu ve Seçen 2005). Aynı yöntem 1-Azido-5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**66**)’ya uygulandı. Bu amaçla **66** bileşiği CH₃OH içerisinde çözüldü. Üzerine CHCl₃ ve katalitik miktarda Pd-C ilave edilerek 12 saat oda sıcaklığında H₂ gazı ile hidrojenasyona tabi tutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımından katalizörü uzaklaştırmak için karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzüldü. Çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kristallendirmeyele yapılan saflaştırma sonucunda 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-amin hidrojen bromür (**67**) %94

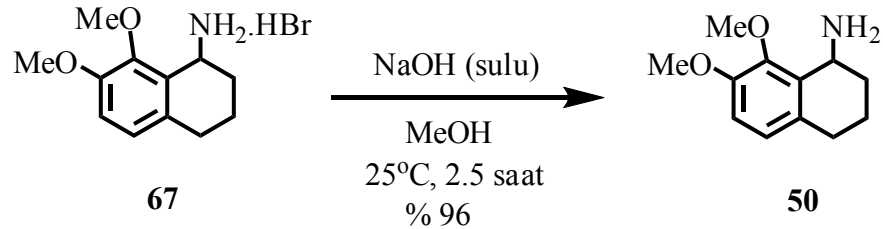
verimle beyaz renkli katı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi.



Şekil 3.14. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-amin hidrojen bromür (67)'nin sentezi

3.15. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (50)'nin Sentezi

Yukarıda 3.10.'da amin tuzundan amin sentezi için verilen yöntem 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-amin hidrojen bromür (67)'ye uygulandı. Ekstraksiyon işlemi sonunda 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (50) açık sarı renkli sıvı halde %96 verimle ilk kez tarafımızdan sentezlendi.

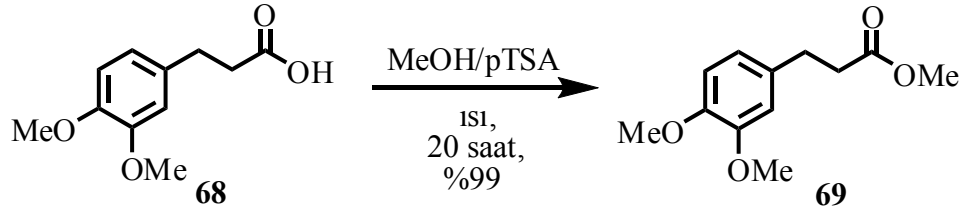


Şekil 3.15. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (50)'nin sentezi

3.16. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoat (69)'un Sentezi

Metil 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoat (69) sentezi, ticari olarak satın alınan 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoik asit (68)'den çıkılarak literatür yöntemine göre gerçekleştirildi. 3-(3,4-Dimetoksifenil) propanoik asit (68) MeOH içerisinde çözüldü ve kaynama sıcaklığına kadar ısıtıldı. Kaynama sıcaklığında karışan karışıma katalitik miktarda *p*-toluen sülfonik asit (*p*-TSA) ilave edilerek 20 saat karışması sağlandı.

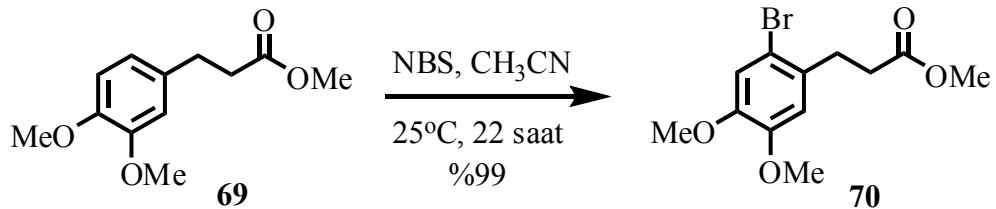
Belirtilen süre sonunda reaksiyonun karışması durdurularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı ekstrakte edildi. Bu işlemler sonucunda metil 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoat (**69**) %99 verimle renksiz sıvı bir madde olarak sentezlendi (Deshmukh *et al.* 1992).



Şekil 3.16. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoat (**69**)’un sentezi

3.17. Metil 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoat (**70**)’in Sentezi

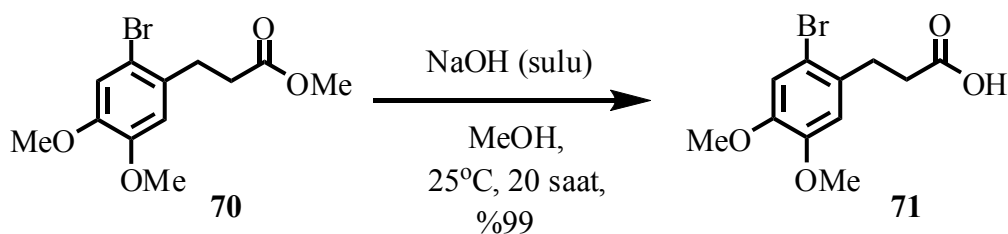
Metil 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoat (**69**) CH₃CN içerisinde çözülerek karanlık ortamda NBS ile 22 saat oda sıcaklığında bromlama yapıldı. Daha sonra karışımın çözücüsü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı EtOAc içerisinde çözüldü. Bu çözeltiye n-Hekzan ilave edilerek safsızlıklar çöktürüldü. Sıvı kısım dekante edilerek ayrıldı. Çözücüsünün uçurulması neticesinde metil 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoat (**70**) %99 verimle turuncu renkli sıvı bir madde olarak sentezlendi (Whaley *et al.* 1954).



Şekil 3.17. Metil 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoat (**70**)’in sentezi

3.18. 3-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil) propanoik Asit (71)'in Sentezi

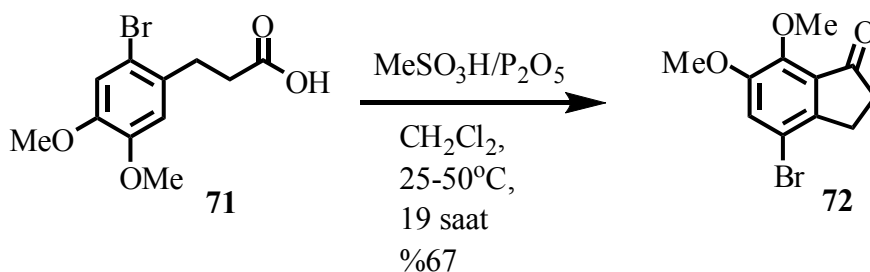
Metil 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoat (70) CH_3OH içerisinde çözüldü. Çözeltinin üzerine NaOH 'in (2 ekv) sulu çözeltisi oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon 20 saat manyetik olarak karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Kalıntının üzerine buzlu su ilave edildi ve $\text{pH}=1$ olana kadar seyreltik HCl ile asitlendirildi. Organik madde ekstrakte edildi. 3-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil) propanoik asit (71) %99 verimle sarı renkli katı bir madde olarak elde edildi (Whaley *et al.* 1954).



Şekil 3.18. 3-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil) propanoik asit (71)'in sentezi

3.19. 4-Brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (72)'nin Sentezi

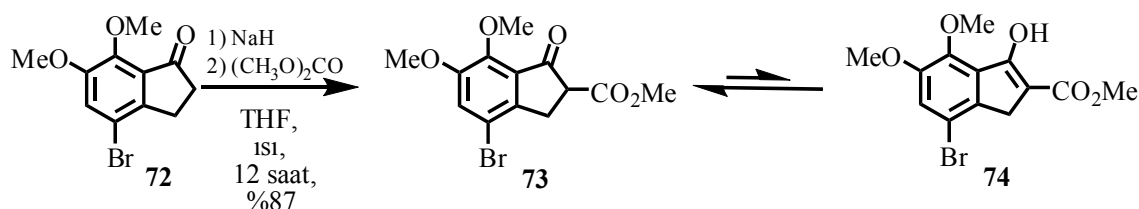
Yukarıda 3.4.'te keton sentezi için verilen yöntem 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoik asit (71)'e uygulandı. Saflaştırma işlemleri neticesinde 4-brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (72) %67 verimle sarı renkli katı bir madde olarak sentezlendi.



Şekil 3.19. 4-Brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (72)'nin sentezi

3.20. Metil 4-brom-6,7-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (73)'ün Sentezi

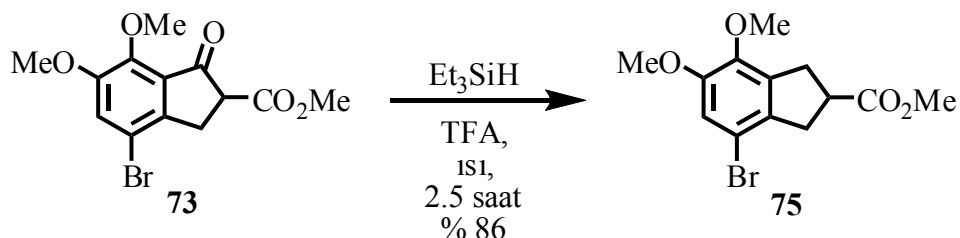
Yukarıda 3.5.'te α karboksilleme için verilen yöntem 4-brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (72)'ye uygulandı. Saflaştırma işlemleri sonucunda metil 4-brom-6,7-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (73) %87 verimle açık sarı renkli katı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi (Johnson and Mander 1974; Hacksell *et al.* 1981).



Şekil 3.20. Metil 4-brom-6,7-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (73)'ün sentezi

3.21. Metil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (75)'in Sentezi

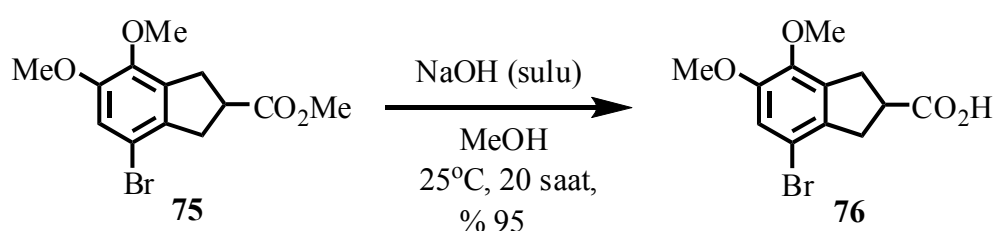
Yukarıda 3.6.'da β -keto ester indirgeme yöntemi metil 4-brom-6,7-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (73 ve 74)'e uygulandı (Nordlander *et al.* 1985). Saflaştırma işlemleri neticesinde metil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (75) %86 verimle sarı renkli katı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi.



Şekil 3.21. Metil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (75)'in sentezi

3.22. 7-Brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilik Asit (76)'nın Sentezi

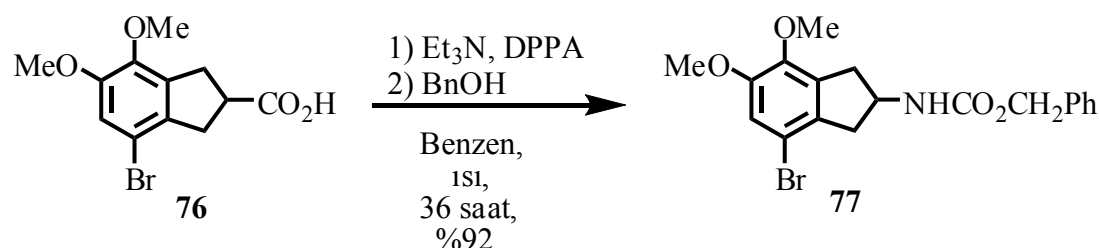
Yukarıda 3.7.'de ester hidrolizi için verilen yöntem metil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (75)'e uygulandı (Hacksell *et al.* 1981; Tracy and Acton 1984). Saflaştırma işlemleri sonunda 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilik asit (76) %95 verimle sarı renkli katı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi.



Şekil 3.22. 7-Brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilik asit (76)'nın sentezi

3.23. Benzil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karbamat (77)'nin Sentezi

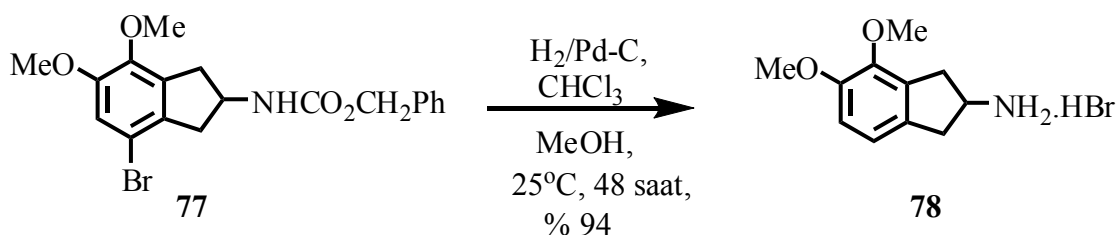
Yukarıda 3.8.'de curtius reaksiyonu için kullanılan yöntem 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilik asit (76)'ya uygulandı. Benzil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karbamat (77) %92 verimle beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi (Göksu vd 2003; Öztaşkın vd 2011).



Şekil 3.23. Benzil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karbamat (77)'nin sentezi

3.24. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin Hidrojen Bromür (78)'in Sentezi

Cannon *et al.* (1972), 4,5-dimetoksi-2-amino-1-indanon bileşiğini glasiyel AcOH içerisinde %10 Pd-C katalizörlüğünde 38°'de 48 saat hidrojenasyona tabi tutmuşlardır. Daha sonra ortama HClO₄ ilave ederek 70°'de 18 saat daha hidrojenasyon yapmışlardır. Belirtilen süre sonunda katalizörü uzaklaştırarak kalıntıyı ekstrakte ederek %66 verimle **78** bileşiğini HCl tuzu halinde sentezlemişlerdir. Yukarıda **3.9.**'da hidrojenoliz için verilen yöntem benzil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karbamat (**77**)'ye uygulandı. Kristallendirmeye yapılan saflaştırma sonucunda 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin hidrojen bromür (**78**) %94 verimle beyaz renkli bir katı olarak alternatif bir yöntemle tarafımızdan sentezlendi (Göksu vd 2003, 2006).

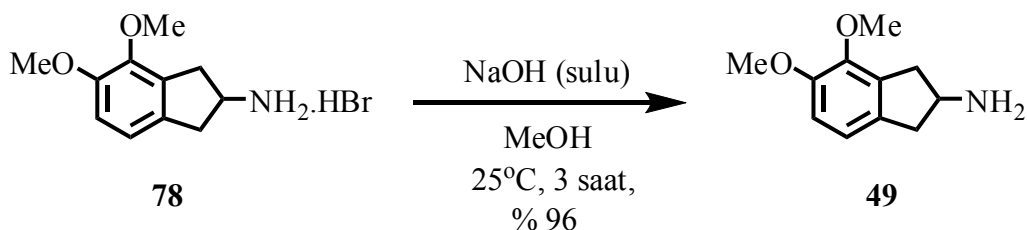


Şekil 3.24. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin hidrojen bromür (**78**)'in sentezi

3.25. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (49)'un Sentezi

4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**49**) literatürde ilk kez Cannon *et al.* (1982) tarafından sentezlenmiştir. Cannon *et al.* (1982), **49** bileşiğini 4,5-dimetoksi-2-oksimino-1-indanon bileşiğinden çıkararak sentezlemişlerdir. Bu amaçla 4,5-dimetoksi-2-oksimino-1-indanon'u asetik asit ve H₂SO₄ içerisinde çözerek %5 Pd-C katalizörlüğünde yüksek basınçta 2 saat hidrojenasyona tabi tutmuşlardır. Daha sonra ortamdaki katalizörü uzaklaştırmış asidin bir kısmını evaporatörde uçurarak ortamın konsantrasyonunu arttırmışlardır. Ekstraksiyon işlemleri sonucunda **49** bileşiğini %92 verimle sentezlemişlerdir. Yukarıda **3.10.**'da amin sentezi için kullanılan yöntem 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin hidrojen bromür (**78**)'e uygulandı. Saflaştırma

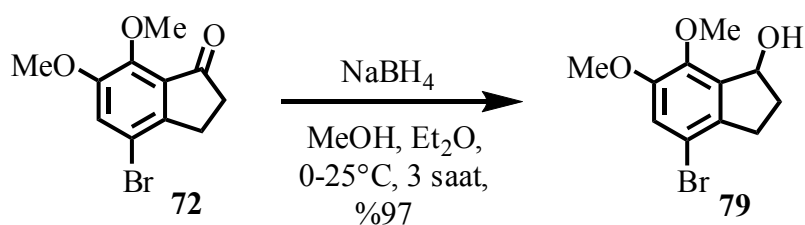
işlemleri neticesinde 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**49**) %96 verimle açık sarı renkli sıvı halde sentezlendi (Kim 1981).



Şekil 3.25. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**49**)’un sentezi

3.26. 4-Brom-6,7-dimetoksi-1-indanol (**79**)’un Sentezi

Yukarıda **3.12.**’de Gu *et al.* (2000)’un ketonların indirgenmesi için verdikleri yöntem 4-brom-6,7-dimetoksi-1-indanon (**72**)’ye uygulandı. Ekstraksiyon işlemleri neticesinde 4-brom-6,7-dimetoksi-1-indanol (**79**) %97 verimle beyaz renkli katı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi.

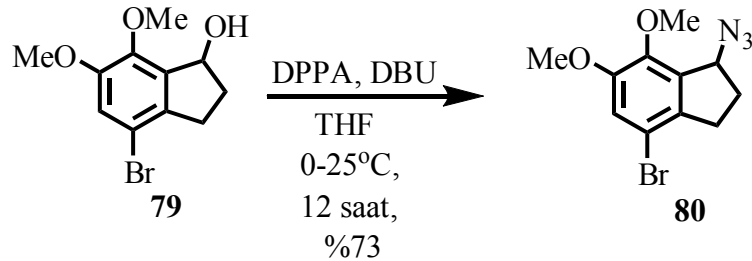


Şekil 3.26. 4-Brom-6,7-dimetoksi-1-indanol (**79**)’un sentezi

3.27. 1-Azido-4-brom-6,7-dimetoksi-indan (**80**)’in Sentezi

Gu *et al.* (2000) ile Kuliszewska *et al.* (2008), benzilalkollerin Mitsunobu reaksiyonu ile ilgili azid türevlerine dönüştürülmesi için verdikleri yöntem yukarıda **3.13.**’te anlatıldığı şekilde 4-brom-6,7-dimetoksi-1-indanol (**79**)’e uygulandı. Kurutma, çözücünün uçurulması ve silika jel kolondan kromatografik ayırma sonucunda 1-azido-4-brom-6,7-

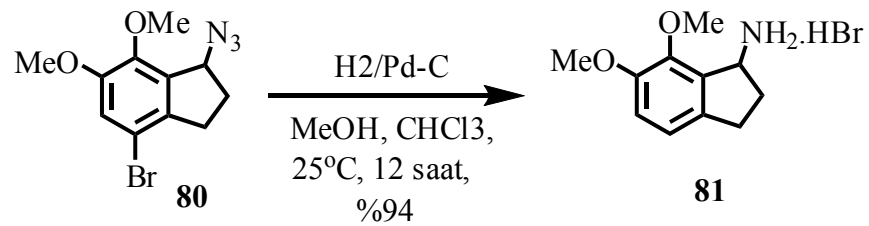
dimetoksi-indan (**80**) %73 verimle renksiz sıvı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi.



Şekil 3.27. 1-Azido-4-brom-6,7-dimetoksi-indan (**80**)'in sentezi

3.28. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin Hidrojen Bromür (**81**)'in Sentezi

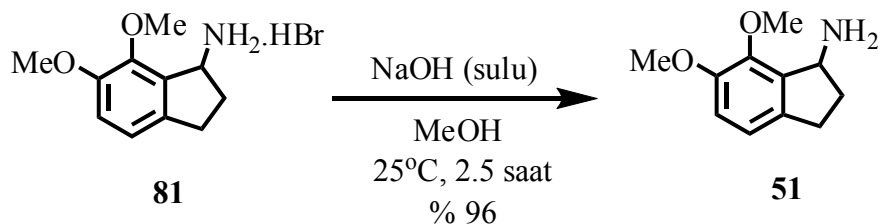
Yukarıda **3.14.**'te azid indirgenmesi için verilen yöntem 1-azido-4-brom-6,7-dimetoksi-indan (**80**)'e uygulandı. Kristallendirmeyeyle yapılan saflaştırma sonucunda 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen bromür (**81**) %94 verimle beyaz renkli katı madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi (Göksu ve Seçen 2005).



Şekil 3.28. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen bromür (**81**)'in sentezi

3.29. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**51**)'in Sentezi

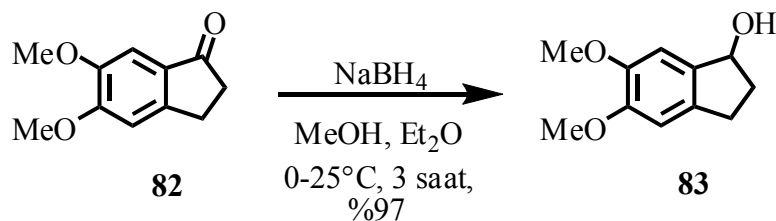
Yukarıda **3.10.**'da amin tuzundan amin sentezi için verilen yöntem 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen bromür (**81**)'e uygulandı. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**51**) %96 verimle açık sarı renkli sıvı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi.



Şekil 3.29. 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**51**)'in sentezi

3.30. 5,6-Dimetoksi-1-indanol (**83**)'ün Sentezi

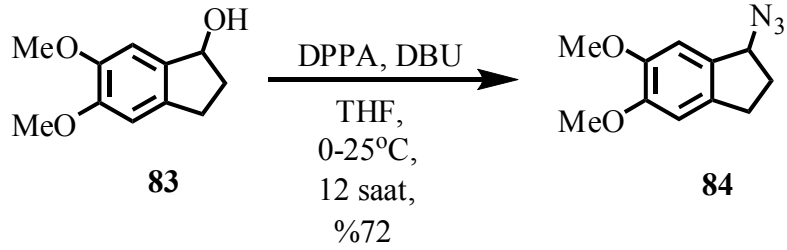
Fraga and Cabrera (2003), 5,6-dimetoksi-1-indanon (**82**)'nin dimerizasyonunu gerçekleştirdiklerinde 5,6-dimetoksi-1-indanol (**83**)'ü de etmişlerdir. Bizde **83** bileşiğini sentezlemek için yukarıda **3.12.**'de ketonların NaBH₄ indirgenme reaksiyonunu 5,6-dimetoksi-1-indanon (**82**)'ye uyguladık. Ekstraksiyon işlemleri neticesinde 5,6-dimetoksi-1-indanol (**83**) %97 verimle beyaz renkli katı bir madde olarak sentezlendi.



Şekil 3.30. 5,6-Dimetoksi-1-indanol (**83**)'ün sentezi

3.31. 1-Azido-5,6-dimetoksi-indan (**84**)'ün Sentezi

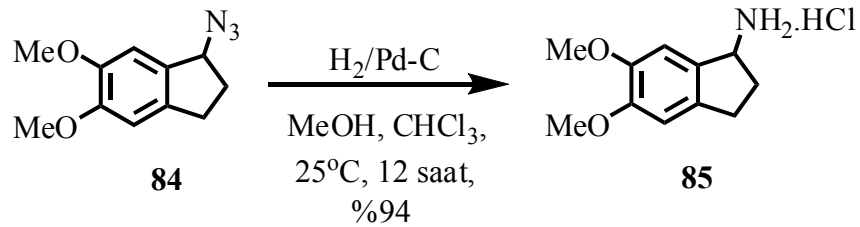
Yukarıda **3.13.**'te alkolden azid eldesi için verilen yöntem 5,6-dimetoksi-1-indanol (**83**)'e uygulandı. 1-Azido-5,6-dimetoksi-indan (**84**) %72 verimle renksiz sıvı bir madde olarak elde edildi (Gu *et al.* 2000; Kuliszewska *et al.* 2008).



Şekil 3.31. 1-Azido-5,6-dimetoksi-indan (**84**)’ün sentezi

3.32. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin Hidrojen Klorür (**85**)’in Sentezi

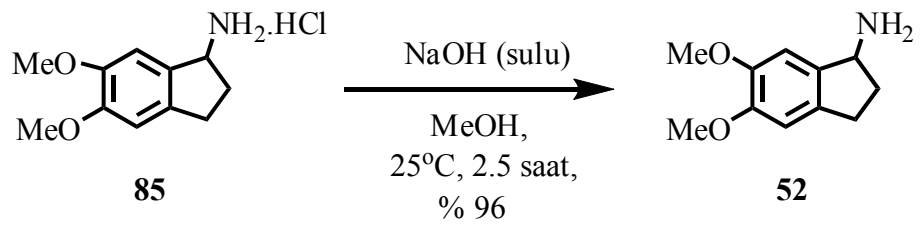
Grubumuz alkil azidlerin, alkil amin hidrojen klorür tuzlarına dönüştürmektedir (Göksu ve Seçen 2005). Yukarıda **3.14.**’te azid indirgenmesi için kullanılan yöntem 1-azido-5,6-dimetoksi-indan (**84**)’e uygulandı. Kristallendirmeyeyle yapılan saflaştırma sonucunda 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen klorür (**85**) %94 verimle beyaz renkli katı madde olarak elde edildi (Trikojus and White 1940).



Şekil 3.32. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen klorür (**85**)’in sentezi

3.33. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**52**)’nin Sentezi

Yukarıda **3.10.**’da amin sentezi için verilen yöntem 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen klorür (**85**)’e uygulandı. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**52**) %96 verimle açık sarı renkli sıvı halde sentezlendi (Trikojus and White 1940).



Şekil 3.33. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**52**)'nin sentezi

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Perrin 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. Quadrupole), EI, 70 eV, taşıyıcı gaz Helyum, BPX5 MS kapilary kolon (30 m x 0.25 mm i.d., 0.25 µm).

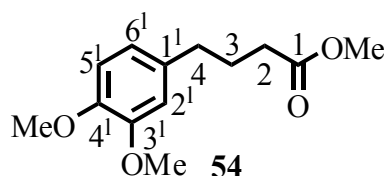
4.3.5. Elementel analiz

Leco CHNS-932

4.4. Deneyler

Bu çalışmada kullanılan 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoik asit (**53**), 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoik asit (**68**) ve 5,6-dimetoksi-1-indanon (**82**) bileşikleri satın alındı ve herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanıldı.

4.4.1. Metil 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoat (**54**)'ün Sentezi



Metil 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoat (**54**) sentezi, ticari olarak satın alınan 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoik asit (**53**)'den çıkılarak literatür yöntemine göre gerçekleştirildi. 4-(3,4-Dimetoksifenil) bütanoik asit (**53**) (1.00 g, 4.46 mmol) CH₃OH (50 ml) içerisinde çözüldü ve kaynama sıcaklığına kadar ısıtıldı. Kaynama sıcaklığında karışan karışıma katalitik miktarda *p*-toluen sülfonik asit (*p*-TSA) (40 mg) ilave edilerek 20 saat karışması sağlandı. Belirtilen süre sonunda reaksiyonun karışması durdurularak çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı EtOAc içerisinde çözülerek ve su ilave edildi. Karışım ekstrakte edildikten sonra organik faz ayrıldı ve su fazı EtOAc (2x50 ml) ile tekrar ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak

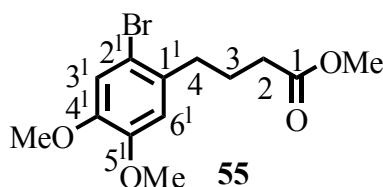
süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Bu işlemler sonucunda metil 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoat (**54**) %99 verimle (1.05 g) renksiz sıvı bir madde olarak sentezlendi (Deshmukh *et al.* 1992) (**EK 1.1**).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.77 (d, 1H, H-5, $J_{5,6}$ = 8.4 Hz), 6.70-6.68 (m, 2H, H-2 ve H-6), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 2.57 (t, 2H, H-2, J = 7.3 Hz), 2.31 (t, 2H, H-4, J = 7.3 Hz), 1.92 (quinted, 2H, H-3, J = 7.3 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 173.9 (CO), 148.8 (C3)^a, 147.3 (C4)^a, 134.0 (C1¹), 120.3 (C6¹), 111.7 (C2¹)^b, 111.2 (C5¹)^b, 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 51.4 (OCH₃), 34.7 (C4)^c, 33.3 (C2)^c, 26.7 (C3).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3677, 2950, 2836, 1737, 1590, 1516, 1463, 1418, 1260, 1237, 1155, 1029, 850.

4.4.2. Metil 4-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) bütanoat (**55**)'in Sentezi



Metil 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoat (**54**) (5.23 g, 21.97 mmol) CH₃CN (80 ml) içerisinde çözüldü. Karanlık ortamdaki çözeltiye NBS (5.87 g, 32.94 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 22 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntıya EtOAc ilave edilerek sıcakta çözüldü ve sonrasında damla damla Hekzan ilave edildi. NBS'den gelen istenmeyen safsızlıklar kristallendirme ile uzaklaştırıldı. Çözelti fazında kalan bromlanmış ürünün çözücüsü düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. Metil 4-(2-brom-3,4-dimetoksifenil) bütanoat (**55**) %99 verimle (6.90 g) turuncu renkli sıvı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi (**EK 1.2**).

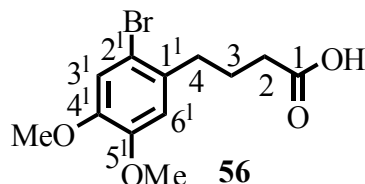
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 6.99 (s, 1H, H-3^l), 6.71 (s, 1H, H-6^l), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 2.70 (t, 2H, H-4, J= 7.4 Hz), 2.37 (t, 2H, H-2, J= 7.4 Hz), 1.93 (quintet, 2H, H-3, J= 7.4 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 173.8 (CO), 148.4 (C4^l)^a, 147.9 (C5^l)^a, 132.6 (C1^l), 115.6 (C3^l)^b, 114.0 (C2^l), 113.0 (C6^l)^b, 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 51.5 (OCH₃), 34.9 (C4)^c, 33.3 (C2)^c, 28.7 (C3).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3695, 2997, 2951, 2835, 1737, 1603, 1508, 1439, 1383, 1340, 1257, 1218, 1165, 1031, 957, 855.

Elementel analiz: C₁₃H₁₇BrO₄: Hesaplanan: C, 49.23; H, 5.40 Bulunan: C, 49.63; H, 5.47.

4.4.3. 4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil) bütanoik Asit (**56**)'nın Sentezi



Metil 4-(2-brom-3,4-dimetoksifenil) bütanoat (**55**) (6.93 g, 21.86 mmol) alınarak CH₃OH (90 ml) içerisinde çözüldü ve tuz buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Çözeltiye NaOH'in (1.79 g, 44.8 mmol) sulu çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve oda sıcaklığında 20 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon çözücüsü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntının üzerine buzlu su ilave edildikten sonra seyreltik HCl çözeltisi ile pH=1 olana kadar ortam asitlendirildi. Daha sonra CH₂Cl₂ (3x50 ml) ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organik fazlar 80 ml su ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. 4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil) bütanoik asit (**56**) %99 verimle (6.56 g) sarı renkli katı bir madde olarak elde edildi (**EK 1.3**).

Erime noktası: 137-139°C (Lit EN: 137.8-138.8°C, Fieser 1938; 139-140°C, Siddiqui 1940).

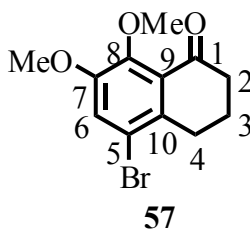
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 10.67 (bs, 1H, OH), 6.99 (s, 1H, H-3^l), 6.71 (s, 1H, H-6^l), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.73 (t, 2H, H-4, J= 7.7 Hz), 2.41 (t, 2H, H-2, J= 7.7 Hz), 1.95 (kuintet, 2H, H-3, J= 7.4 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 179.2 (CO), 148.7 (C4^l)^a, 148.3(C5^l)^a, 132.7 (C1^l), 116.0 (C3^l)^b, 114.3 (C2^l), 113.4(C6^l)^b, 56.4 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 35.1 (C4)^c, 33.4 (C2)^c, 25.3 (C3).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3436, 2088, 1701, 1645, 1506, 1467, 1379, 1256, 1206, 1163, 1028.

Elementel analiz: C₁₂H₁₅BrO₄: Hesaplanan: C,47.54; H, 4.99 Bulunan: C, 47.41; H, 4.89.

4.4.4. 5-Brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (57)'nin Sentezi (Keton Sentezi İçin Genel Yöntem)



CH₃SO₃H (5.4 ml, 83.1 mmol) ve P₂O₅ (1.05 g, 7.40 mmol) karışımı Argon gazı atmosferi altında 50°C'de 1 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve destile CH₂Cl₂ (10 ml) ilave edildi. Destile CH₂Cl₂ (30 ml) içerisinde çözünmüş 4-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) bütanoik asit (**56**) (0.624 g, 2.06 mmol) karışıma yavaş bir şekilde ilave edildi. Karışım 19 saat boyunca oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücüsü düşük basınçta

uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntının üzerine buz ilave edildikten sonra %10'luk NaOH çözeltisi ile pH=10 olana kadar ortam bazikleştirildi. CH₂Cl₂ (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve sırasıyla doygun NaHCO₃ çözeltisi (70 ml), su (70 ml) ve son olarak doygun tuz çözeltisi (100 ml) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uçurularak uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı %10 EtOAc-Hekzan ile silika jel kolonda saflaştırıldı. 5-Brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**57**) %67 verimle (0.39 g) sarı renkli katı halde elde edildi (**EK 1.4**).

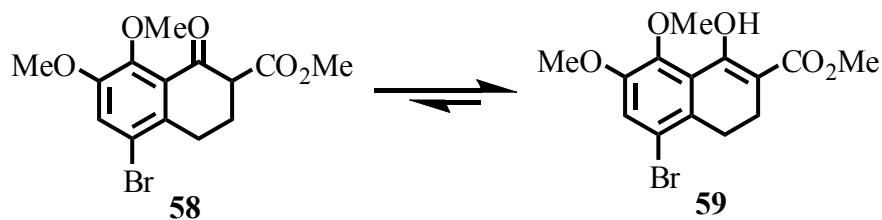
Erime noktası: 89-91°C (Lit EN: 91-92°C, Siddiqui 1940).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.26 (s, 1H, H-6), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.87 (t, 2H, H-2, J=6.4 Hz), 2.58 (t, 2H, H-4, J=6.4 Hz), 2.06 (quinted, 2H, H-3, J=6.4 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 197.2 (CO), 152.7 (C7)^a, 149.6(C8)^a, 135.7 (C10)^b, 129.0 (C9)^b, 121.2 (C6), 118.3 (C5), 61.6 (OCH₃), 56.7 (OCH₃), 40.3 (C2), 30.5 (C4), 22.5 (C3).

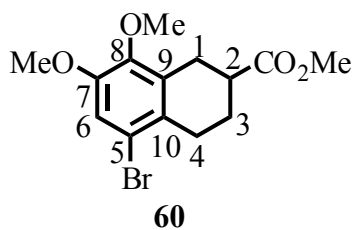
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3698, 2934, 1695, 1470, 1262, 1026, 955, 908.

4.4.5. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**58**)'in Sentezi (α Karkoksilleme İçin Genel Yöntem)



5-Brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**57**) (1.00 g, 3.51 mmol) destile THF (40 ml) içerisinde çözüldü ve kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Karışan karışıma önce NaH (0.25 g, 10.53 mmol) ve hemen ardından (CH₃O)CO (0.74 ml, 8.77 mmol) damla damla ilave edilerek 12 saat karıştırıldı. 12 saat sonra reaksiyonun karıştırılması durduruldu ve oda sıcaklığına soğutularak karışım üzerine 2 ml glasiyel AcOH damla damla verilerek ortam asitlendirilip karıştırıldı. Daha sonra çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntının üzerine EtOAc (50 ml) ve doymun Na₂CO₃ çözeltisi (50 ml) ilave edildi. Organik faz ayrıldı ve su fazı EtOAc (2x50 ml) ile tekrar ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen madde %25 EtOAc-Hekzan ile 20 g silika jel kolonda saflaştırıldı. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**58**) %87 verimle (1.05 g) sarı renkli katı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi. Elde edilen madde keto-enol tautomeri (**58** ve **59**) halindedir (EK 1.5). Dolayısıyla ileri bir saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki kademeye geçildi.

4.4.6. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**60**)'ın Sentezi (β-Keto Esterlerin İndirgenmesi İçin Genel Yöntem)



Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**58**) (1.00 g, 2.92 mmol) 50 ml'lik bir balona alındı ve üzerine TFA (4.47 ml, 58.31 mmol) (trifloroasetik asit) ilave edilerek karıştırıldı. Karışım üzerine Et₃SiH (1.85 ml, 11.66 mmol) ilave edilerek N₂ gazı atmosferinde 2.5 saat kaynatıldı. Daha sonra TFA evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı doymun Na₂CO₃ çözeltisi (PH>8) ve EtOAc (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar seyreltik HCl çözeltisi (PH<5) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzöldü ve çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Elde edilen katı kalıntı hekzan ile

yıkılarak saflaştırıldı. Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**60**) %87 verimle (0.834 g) beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi (**EK 1.6**).

Erime noktası: 102-104°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.98 (s, 1H, H-6), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.4 (dd, 1H, H-1, ³J= 5,0 Hz, ²J= 17.2 Hz), 2.87-2.73 (m, 2H, H-1¹ ve H-4), 2.62-2.52 (m, 2H, H-2 ve H-4¹), 2.18-2.14 (m, 1H, H-3), 1.76 (dddd, 1H, H-31, ³J= 5.7, ³J= 11.2, ³J= 13.0, ²J= 16.8 Hz).

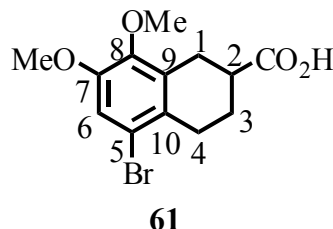
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 175.8 (CO), 151.1 (C7 veya C8), 146.2 (C7 veya C8), 131.4 (C9 veya C10), 128.2 (C9 veya C10), 119.1 (C5), 114.7 (C6), 60.2 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 52.0 (OCH₃), 39.3 (C2), 29.4 (C1), 26.6 (C4), 25.9 (C3).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2990, 2948, 2836, 1725, 1595, 1479, 1436, 1402, 1371, 1337, 1291, 1226, 1202, 1173, 1104, 1067, 1047, 1016, 974, 930.

Elementel analiz: C₁₄H₁₇BrO₄: Hesaplanan: C, 51.08; H, 5.21 Bulunan: C, 50.93; H, 5.24.

MS (70 eV) m/z: 330.1 (30), 329.3 (15), 328.1 (30), 299.1 (15), 297.0 (18), 270.9 (90), 269.9 (30), 269.0 (100), 268.2 (30), 250.1 (18).

4.4.7. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik Asit (61)'in Sentezi (Ester Hidrolizi İçin Genel Yöntem)



Metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**60**) (1.00 g, 3.04 mmol) CH₃OH (40 ml) içerisinde çözüldü ve manyetik olarak karıştırıldı. Oda sıcaklığında karışan karışıma NaOH'in (0.24 g, 6.08 mmol) sulu çözeltisi çözeltisi damla damla ilave edildi ve karışım 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyonun karıştırılması durduruldu ve çözücü evaporatörde uçuruldu. Kalıntı EtOAc (3x50 ml) ve su ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek %10'luk HCl (40 ml) çözeltisi ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutulup süzülde ve son olarak çözücü evaporatörde uçuruldu. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (**61**) %95 verimle (0.91 g) beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan elde edildi (**EK 1.7**).

Erime noktası: 173-175°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 12.4 (bs, 1H, OH), 7.02 (s, 1H, H-6), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.17 (dd, 1H, H-1, ²J= 16.8, ³J= 4,8 Hz), 2.92-2.72 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 1H, H-3), 1.89-1.79 (m, 1H, H-3¹).

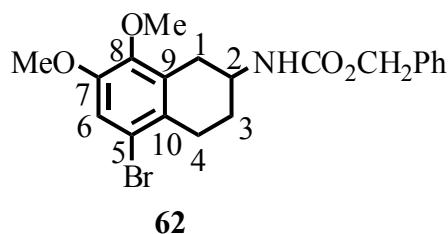
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 181.4 (CO), 151.1 (C7 veya C8), 146.2 (C7 veya C8), 131.2 (C9 veya C10), 128.1 (C9 veya C10), 119.1 (C5), 114.8 (C6).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3428, 2099, 1646, 1479, 1424, 1290, 1225, 1175, 1106, 1066, 1043, 1013.

Elementel analiz: C₁₃H₁₅BrO₄: Hesaplanan: C, 49.54; H, 4.80 Bulunan: C, 49.85; H, 4.54.

MS (70 eV) m/z: 316.0 (35), 314.0 (35), 271.0 (90), 270.2 (40), 269.0 (100), 268.1 (28), 236.0 (28).

4.4.8. Benzil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karbamat (62)'nin Sentezi (Curtius Reaksiyonu İçin Genel Yöntem)



5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (**61**) (1.00 g, 3.17 mmol) Benzende (30 ml) çözüldü ve N₂ gazı atmosferinde kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Karışan karışıma NEt₃ (0.52 ml, 3.81 mmol) damla damla verilerek hemen akabinde DPPA (0.82 ml, 3.81 mmol) damla damla ilave edilerek 4 saat karıştırıldı. 4 saat sonra karışan karışıma BnOH (0.99 ml, 9.52 mmol) ilave edilerek 32 saat daha kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon durduruldu ve benzen evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı %30 EtOAc-Hekzan ile 20 g silika jel kolonda saflaştırıldı. Ardından EtOAc-Hekzan ile kristallendirme işlemi yapıldı. Benzil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karbamat (**62**) %93 verimle (1.24 g) beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi (**EK 1.8**).

Erime noktası: 142-144°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.4-7.3 (m, 5H, Ph), 7.01 (s, 1H, H-6), 5.1 (s, 2H, OCH₂), 4.83 (d, 1H, NH, J= 5.8 Hz), 4.05-3.93 (m, 1H, H-2), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.11 (dd, 1H, H-1, ³J= 5.1, ²J= 17.2 Hz), 2.85- 2.67 (m, 2H, H-4 ve

H-1¹), 2.60 (dd, 1H, H-4¹, ³J= 7.68, ²J= 16.7 Hz), 2.04-1.98 (m, 1H, H-3), 1.80-1.69 (m, 1H, H-3¹).

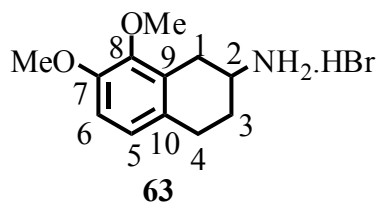
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 155.9 (CO), 151.2 (C7 veya C8), 146.4 (C7 veya C8), 136.7 (C9 veya C10 veya C-Ph), 130.5 (C9 veya C10 veya C-Ph), 128.8 (2C, Ph), 128.4 (2C, Ph), 127.9 (C9 veya C10 veya C-Ph), 120.0 (C5), 115.0 (C6), 66.9 (OCH₂), 60.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 46.3 (C2), 30.7 (C1 veya C3 veya C4), 28.8 (C1 veya C3 veya C4), 28.0 (C1 veya C3 veya C4).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3349, 2139, 1646, 1536, 1478, 1400, 1305, 1290, 1255, 1223, 1169, 1098, 1055, 1025, 969.

Elementel analiz: C₂₀H₂₂BrNO₄: Hesaplanan: C, 57.15; H, 5.28; N, 3.33 Bulunan: C, 56.84; H, 5.21; N, 3.70.

MS (70 eV) m/z: 313.0 (22), 312.1 (12), 310.9 (20), 271.1 (90), 270.3 (45), 269.0 (100), 233.0 (20).

4.4.9. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin Hidrojen Bromür (63)'ün Sentezi (Hidrojenoliz İçin Genel Yöntem)



Benzil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karbamat (**62**) (1.00 g, 2.38 mmol) çift boyunlu balonda CH₃OH (50 ml) içerisinde oda sıcaklığında çözüldü. Üzerine CHCl₃ (1.5 ml) ve katalitik miktarda Pd-C (50-100 mg) ilave edilerek 48 saat oda sıcaklığında H₂ gazı ile hidrojenasyona tabi tutuldu. Daha sonra reaksiyon

karışımından katalizörü uzaklaştırmak için karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzüldü. Çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kristallendirmeye yapılan saflaştırma sonucunda 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrojen bromür (**63**) %94 verimle (0.64 g) beyaz renkli bir katı olarak sentezlendi (**EK 1.9**).

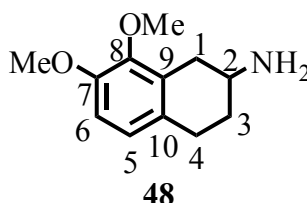
Erime noktası: 222-224°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ = 6.83 (s, 2H, H-5 ve H-6), 4.65 (bs, 3H, NH₃⁺), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.49-3.47 (m, 1H, H-2), 3.10 (dd, 1H, H-1, ³J= 5.5, ²J= 16.8 Hz), 2.74-2.68 (m, 2H, H-4 ve H-4¹), 2.58 (dd, 1H, H-1¹, ³J= 9.5, ²J= 16.8 Hz), 2.05-2.01 (m, 1H, H-3), 1.68 (dddd, 1H, H-3¹, ³J= 6.33, ³J= 10.4, ³J= 12.6, ²J= 16.7 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ = 150.1 (C7 ve C8), 145.6 (C7 veya C8), 128.7 (C9 veya C10), 126.8 (C9 veya C10), 125.0 (C5), 111.9 (C6), 60.4 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 47.4 (C2), 27.4 (C1), 26.5(C4), 25.8 (C3).

Elementel analiz: C₁₂H₁₈BrNO₂: Hesaplanan: C, 50.01; H, 6.30; N, 4.86 Bulunan: C, 49.89; H, 6.01; N, 4.93.

4.4.10. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**48**)’in Sentezi (Amin Tuzundan Amin Sentezi İçin Genel Yöntem)



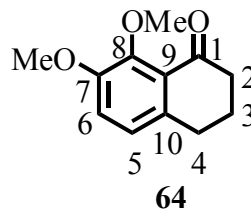
7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrojen bromür (**63**) (1.00 g, 3.47 mmol) CH₃OH (40 ml) içerisinde oda sıcaklığında çözüldü ve manyetik karıştırıcı ile

karıştırıldı. Karışan karışıma NaOH'in (0.14 g, 3.47 mmol) sulu çözeltisi damla damla ilave edilerek 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uçuruldu. Kalıntı EtOAc içerisinde çözüldü ve su ilave edildi. Ekstrakte işlemi sonunda organik faz ayrıldı ve su fazı EtOAc (2x50 ml) ile tekrar ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**48**) %96 verimle (0.69 g) açık sarı renkli sıvı halde sentezlendi (**EK 1.10**).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 6.80 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, H-5, ³J= 8.4 Hz), 6.72 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, H-6, ³J= 8.4 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.36 (dd, 1H, H-2, ³J= 10.9, ²J= 18.2 Hz), 1.97-1.90 (m, 1H, H-3), 1.57-1.40 (m, 3H, H-3¹ ve NH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 150.6 (C7 veya C8), 146.9 (C7 veya C8), 130.0 (C9 veya C10), 129.4 (C9 veya C10), 124.0 (C5), 110.6 (C6), 60.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 47.4 (C2), 33.8 (C1), 33.0 (C4), 27.9 (C3).

4.4.11. 7,8-Dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**64**)'ün Sentezi



5-Brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**57**) (1.00 g, 3.51 mmol) destile THF (40 ml) içinde çözüldü. Pd-C (50-100 mg) ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında H₂ gazı ile hidrojenasyon yapıldı. Daha sonra reaksiyon karışımında bulunan katalizörü uzaklaştırmak için karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücüsü uçurularak uzaklaştırıldı. Elde edilen madde %10 Aseton-Hekzan ile silika jel (20 g)

ihativa eden kolondan saflaştırıldı. 7,8-Dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**64**) %83 verimle (0.60 g) sarı renkli katı bir madde olarak elde edildi (**EK 1.11**).

Erime noktası: 56-58°C (Lit EN: 57.5°C, Bruce and Thomson 1955).

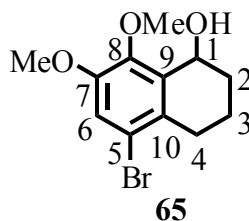
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.97 (d, 1H, H-6, J_{5,6}= 8.4 Hz), 6.87 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=8.4 Hz), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.78(t, 2H, H-2, J=6.0 Hz), 2.53 (t, 2H, H-4, J=6.6 Hz), 1.97 (quinted, 2H, H-3, J=6.3 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 197.7 (CO), 152.3 (C8)^a, 150.0 (C7)^a, 137.7 (C10)^b, 127.3 (C9)^b, 124.0 (C5), 117.6 (C6), 61.3 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 41.0 (C2), 30.0 (C4), 23.3 (C3).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3696, 2938, 1684, 1596, 1572, 1483, 1449, 1407, 1349, 1296, 1267, 1217, 1189, 1070, 1043, 1026, 963, 811.

Elementel analiz: C₁₂H₁₄O₃: Hesaplanan: C, 69.88; H, 6.84 Bulunan: C, 70.39; H, 7.12.

4.4.12. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol (**65**)'in Sentezi (Ketonların NaBH₄ İle İndirgenmesi İçin Genel Yöntem)



5-Brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**57**) (1.00 g, 3.51 mmol) CH₃OH (40 ml) ve Et₂O (5 ml) içerisinde çözüldü. Karışıma 0°C'de NaBH₄ (0.133 g, 3.51 mmol) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 3 saat manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntıya H₂O (40 ml) ve CH₂Cl₂ (50

ml) ilave edildi. Ekstrakte işlemi yapıldıktan sonra organik faz ayrıldı ve su fazı, CH_2Cl_2 (2x30 ml) ile tekrar ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı %14 EtOAc-Hekzan ile 20 g silika jel ihtiva eden kolonda saflaştırıldı. 5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol (**65**) %96 verimle (0.97 g) beyaz renkli katı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi (**EK 1.12**).

Erime noktası: 78-80°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.09 (s, 1H, H-6), 5.05 (dd, 1H, H-1, $J_{1,2\text{cis}}=4.0$, $J_{1,2\text{trans}}=6.4$ Hz), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.95 (bs, 1H, OH), 2.78 (ddd, AB sisteminin A kısmı 1H, H-4, $J_{3,4\text{cis}}=4.6$, $J_{3,4\text{trans}}=9.4$, $^2J=17.0$ Hz), 2.48 (ddd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-4, $J_{3,4\text{cis}}=4.4$, $J_{3,4\text{trans}}=9.9$, $^2J=17.0$ Hz), 2.02-1.90 (m, 1H, H-2), 1.89-1.80 (m, 1H, H-2'), 1.78-1.74 (m, 2H, H-3).

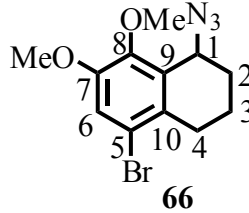
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 150.9 (C8), 147.1 (C7), 134.5 (C9), 129.9 (C10), 119.4 (C5), 116.5 (C6), 63.7 (C1), 61.2 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 30.4 (C2), 30.3(C4), 18.3 (C3).

IR (CH_2Cl_2 cm^{-1}): 3418, 2939, 2840, 1596, 1558, 1480, 1428, 1379, 1337, 1289, 1229, 1165, 1106, 1075, 1049, 1010, 984, 938.

Elementel analiz: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$: Hesaplanan: C, 50.19; H, 5.27 Bulunan: C, 49.71; H, 5.29.

MS (70 eV) m/z: 288.0 (42), 287.1 (25), 286.0 (45), 284.9 (18), 271.0 (90), 270.0 (60), 268.9 (100), 268.0 (40), 208.1 (60), 207.1 (48), 190.1 (28), 189.0 (25).

4.4.13. 1-Azido-5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (66)'nın Sentezi (Alkolden Azid Eldesi İçin Genel Yöntem)



5-Brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol (**65**) (1.00 g, 3.48 mmol) destile THF (40 ml) içerisinde çözüldü. Argon gazı atmosferi altında ve 0°C'de manyetik olarak karıştırılan karışıma sırasıyla DBU (0.62 ml, 4.16 mmol) ve DPPA (0.89 ml, 4.16 mmol) damla damla ilave edildi ve bu sıcaklıkta 2 saat karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığında 10 saat manyetik olarak karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı %5'lik HCl (40 ml) çözeltisi ile asitlendirildi ve CH₂Cl₂ (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı %10 EtOAc-Hekzan ile 25 g silika jel ihtiva eden kolondan saflaştırıldı. 1-Azido-5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**66**) %72 verimle (0.78 g) renksiz sıvı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi (**EK 1.13**).

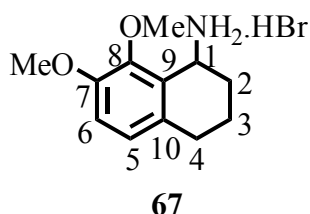
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.14 (s, 1H, H-6), 4.94 (dd, 1H, H-1, J_{1,2cis}=3.0, J_{1,2trans}=6.0 Hz), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.85 (ddd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-4, J_{1,2cis}=3.7, J_{1,2trans}=7.5, ²J=17.5 Hz), 2.44 (ddd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-4¹, J_{3,4cis}=4.0, J_{3,4trans}=8.4, ²J=17.5 Hz), 2.10 (dm, J=16.5 Hz, H-1, H-2, H-3), 1.90-1.80 (m, 2H, 2H-3 veya 1H-3 ve 1H-2), 1.60-1.70 (m, 1H, 1H-3 veya 1H-2).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 150.9 (C8), 147.20 (C7), 129.5 (C10), 129.4 (C9), 119.2 (C5), 117.4 (C6), 61.1 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 54.4 (C1), 29.5 (C2), 28.7 (C4), 17.6 (C3).

IR (CH₂Cl₂ cm⁻¹): 3323, 2941, 2839, 2512, 2098, 1595, 1477, 1428, 1398, 1317, 1290, 1230, 1187, 1165, 1110, 1086, 1048, 1010, 973.

Elementel analiz: C₁₂H₁₄BrN₃O₂: Hesaplanan: C, 46.17; H, 4.52; N, 13.46 Bulunan: C, 46.36; H, 4.72; N, 13.16.

4.4.14. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-amin Hidrojen Bromür (67)'nin Sentezi (Azid İndirgenmesi İçin Genel Yöntem)



1-Azido-5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**66**) (1.00 g, 3.20 mmol) CH₃OH (40 ml) ve CHCl₃ (1.5 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 uçurularak uzaklaştırıldı. MeOH-Et₂O ile kristallendirme yapılarak 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-amin hidrojen bromür (**67**) %94 verimle (0.87 g) beyaz renkli katı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi (**EK 1.14**).

Erime noktası: 201-203°C.

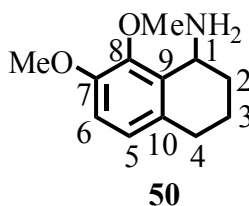
¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ= 6.94 (AB sisteminin A kısmı, 1H, H-5^l, J_{5,6}=8.6 Hz), 6.85 (AB sisteminin B kısmı, 1H, H-6, J=8.6 Hz J_{5,6}=8.6 Hz), 4.64 (bs, 3H, NH₃ ve D₂O'dan gelen H₂O), 4.56 (dd, 1H, H-1, J_{1,2cis}=5.0 Hz, J_{1,2trans}=10.10 Hz), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 2.63 (ddd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-4, J_{3,4cis}=5.0 Hz, J_{3,4trans}=10.10 Hz,

$^2J=16.7$ Hz), 2.51 (ddd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-4¹, $J_{3,4cis}=3.6$ Hz, $J_{3,4trans}=10.20$ Hz, $J=16.7$ Hz) 2.00-1.84(m, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H).

^{13}C -NMR (100 MHz, D₂O, ppm): $\delta=$ 149.8 (C8), 146.7 (C7), 131.9 (C9), 125.6 (C10), 124.7 (C5), 114.6 (C6), 60.9 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 45.3 (C1), 27.7 (C4), 27.3 (C2), 18.0 (C3).

Elementel analiz: C₁₂H₁₈BrNO₂: Hesaplanan: C, 50.01; H, 6.30; N, 4.86 Bulunan: C, 49.84; H, 6.06; N, 4.86.

4.4.15. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (50)'nin Sentezi



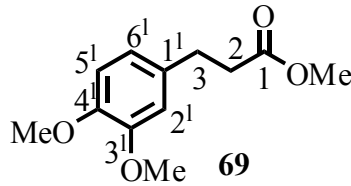
Yukarıda 4.4.10.'da amin tuzundan amin sentezi için verilen yöntem 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-amin hidrojen bromür (1.00 g, 3.47 mmol) (67)'ye uygulandı. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (50) %96 verimle (0.69 g) açık sarı renkli sıvı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi (EK 1.15).

1H -NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta=$ 6.76-6.71 (m, 2H, H-5, H6), 4.17-4.15 (m, 1H, H-1), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.72-2.55 (m, 2H, H-4 ve H-4¹), 1.81-1.65 (m, 6H, 2H-1, 2H-3 ve NH₂).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta=$ 150.6 (C8), 147.6 (C7), 135.4 (C9 veya C10), 129.8 (C9 veya C10), 124.5 (C5), 111.7 (C6), 60.8 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 44.5 (C1), 31.7 (C2 veya C4), 29.9 (C2 veya C4), 29.3 (C3).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3367, 3300, 2992, 2935, 2863, 2835, 1600, 1578, 1491, 1454, 1420, 1368, 1320, 1280, 1230, 1091, 1049, 1024, 990, 953.

4.4.16. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoat (**69**)’un Sentezi

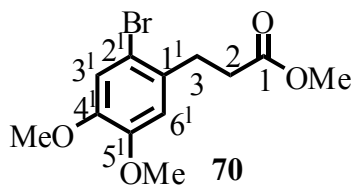


Metil 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoat (**69**) sentezi, ticari olarak satın alınan 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoik asit (**68**)’den çıkılarak literatür yöntemine göre gerçekleştirildi. 3-(3,4-Dimetoksifenil) propanoik asit (1.00 g, 4.76 mmol) (**68**) CH₃OH (40 ml) içerisinde çözüldü ve kaynama sıcaklığına kadar ısıtıldı. Kaynama sıcaklığında karışan karışıma katalitik miktarda *p*-toluen sülfonik asit (*p*-TSA) ilave edilerek 20 saat karışması sağlandı. Belirtilen süre sonunda reaksiyonun karışması durdurularak çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı EtOAc (3x50 ml) ve su (35 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzülde ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Bu işlemler sonucunda metil 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoat (**69**) %99 verimle (1.06 g) renksiz sıvı bir madde olarak sentezlendi (Deshmukh *et al.* 1992) (**EK 1.16**).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 6.80 (d, 1H, H-5, J_{5,6}= 8.4 Hz), 6.72-6.74 (m, 2H, H-2 ve H-6), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 2.90 (t, 2H, H-2, J= 7.3 Hz), 2.60 (t, 2H, H-4, J= 7.3 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 173.2 (CO), 148.7 (C3)^a, 147.4 (C4)^a, 133.0 (C1¹), 119.9 (C6¹), 111.5 (C2¹)^b, 111.2 (C5¹)^b, 55.8 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 51.4 (OCH₃), 35.8 (C2)^c, 30.4 (C1)^c.

4.4.17. Metil 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoat (70)'in Sentezi



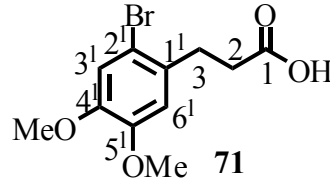
Metil 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoat (1.00 g, 4.46 mmol) (**69**) CH₃CN (30 ml) içerisinde çözülerek karanlık ortamda NBS (1.20 g, 6.70 mmol) ile 22 saat oda sıcaklığında bromlama yapıldı. Daha sonra karışımın çözücüsü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı EtOAc içerisinde çözüldü. Bu çözeltiye *n*-hekzan ilave edilerek safsızlıklar çöktürüldü. Sıvı kısım dekante edilerek ayrıldı. Çözücüsünün uçurulması neticesinde metil 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoat (**70**) %99 verimle (1.34 g) turuncu renkli sıvı bir madde olarak sentezlendi (**EK 1.17**).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 6.98 (s, 1H, H-3¹), 6.75 (s, 2H, H-6¹), 3.88(s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.97 (t, 2H, H-3, J= 7.6 Hz), 2.60 (t, 2H, H-2, J= 7.6 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 173.4 (CO), 148.6 (C4¹)^a, 148.4 (C5¹)^a, 131.9 (C1¹), 115.8 (C3¹)^b, 114.2 (C2¹), 113.3 (C6¹)^b, 56.4 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 51.9 (OCH₃), 34.5 (C3), 31.4 (C2).

Elementel analiz: C₁₂H₁₅BrO₄: Hesaplanan: C, 47.54; H, 4.99 Bulunan: C, 47.07; H, 4.90.

4.4.18. 3-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil) propanoik Asit (71)'in sentezi



Metil 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoat (1.00 g, 3.30 mmol) (**70**) CH₃OH (40 ml) içerisinde çözüldü. Çözeltinin üzerine NaOH'in (0.26 g, 6.6 mmol) sulu çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon 20 saat manyetik olarak oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu. Kalıntının üzerine buzlu su ilave edildi ve pH=1 olana kadar seyreltik HCl ile asitlendirildi. Organik madde CH₂Cl₂ (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzüldü. Son olarak çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoik asit (**71**) %99 verimle (0.94 g) sarı renkli katı bir madde olarak elde edildi (**EK 1.18**).

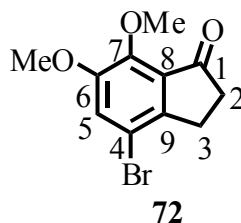
Erime noktası: 119-119.5°C (Lit. EN: 119-119.3°C, Whaley *et al.* 1954).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 10.6 (bs, 1H, OH), 7.0 (s, 1H, H-3¹), 6.8 (s, 1H, H-6¹), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.0 (t, 2H, H-3, J= 7.6 Hz), 2.7 (t, 2H, H-2, J= 7.6 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 178.7 (CO), 148.6 (C4¹)^a, 148.5 (C5¹)^a, 131.5 (C1¹), 115.8 (C3¹)^b, 114.2 (C2¹), 113.4 (C6¹)^b, 56.4 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 34.3 (C3)^c, 31.1 (C2)^c.

Elementel analiz: C₁₁H₁₃BrO₄: Hesaplanan: C, 45.70; H, 4.53 Bulunan: C, 46.25; H, 4.47.

4.4.19. 4-Brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (72)'nin Sentezi



Yukarıda 4.4.4.'te keton sentezi için verilen yöntem 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoik asit (0.60 g, 2.06 mmol) (71)'e uygulandı. 4-Brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (72) %67 verimle (0.37 g) sarı renkli katı bir madde olarak sentezlendi (EK 1.19).

Erime noktası: 120-122°C (Lit. EN: 120-121°C, Haworth *et al.* 1927).

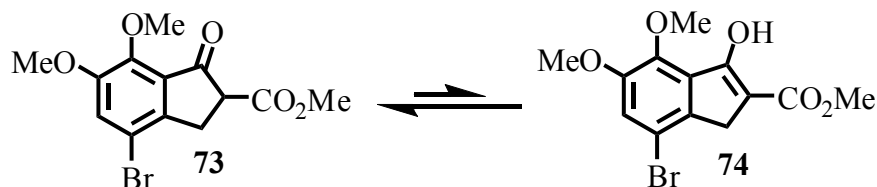
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.30 (s, 1H, H-5), 3.97 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 2.95-2.60 (m, A₂B₂ sistemi, 4H, 2H, H-2, 2H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 204.0 (CO), 152.5 (C6), 147.0 (C8), 146.9 (C7), 130.9 (C9), 122.6 (C5), 114.8 (C4), 62.3 (OCH₃), 57.3 (OCH₃), 37.6 (C3), 26.2 (C2).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2939, 1706, 1485, 1421, 1326, 1269, 1248, 1174, 1053, 1021, 958.

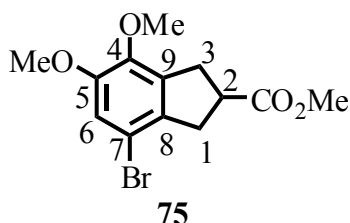
Elementel analiz: C₁₁H₁₁BrO₃: Hesaplanan: C, 48.73; H, 4.09 Bulunan: C, 48.31; H, 3.80.

4.4.20. Metil 4-brom-6,7-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (73)'ün Sentezi



Yukarıda 4.4.5.'te α karboksilleme için verilen yöntem 4-brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (1.00 g, 3.69 mmol) (72)'ye uygulandı. Metil 4-brom-6,7-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (73) %87 verimle (1.06 g) sarı renkli katı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi (Johnson and Mander 1974; Hacksell *et al.* 1981). Elde edilen madde keto-enol tautomeri (73 ve 74) halindedir. Bu yüzden ileri bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan bir sonraki aşamaya geçildi (EK 1.20).

4.4.21. Metil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (75)'in Sentezi



Yukarıda 4.4.6.'da β -keto esterlerin indirgenmesi için verilen yöntem metil 4-brom-6,7-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (1.00 g, 3.04 mmol) (73)'e uygulandı. Metil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (75) %86 verimle (0.823 g) sarı renkli katı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi (EK 1.21).

Erime noktası: 69-71°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 6.84 (s, 1H, H-6), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.33-3.29 (m, 3H, 1H, H-1, 1H, H-2, 1H, H-3), 3.15-3.12 (m, 2H, H-1¹ ve H-3¹).

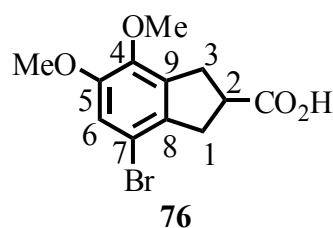
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 175.3 (CO), 152.3 (C4 veya C5), 144.8 (C4 veya C5), 135.9 (C8 veya C9), 135.2 (C8 veya C9), 114.8 (C7), 112.6 (C6), 60.5 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 52.2 (OCH₃), 42.8 (C2), 37.4 (C1), 34.5 (C3).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3418, 2099, 1645, 1487, 1276, 1217, 1161, 1084, 964.

Elementel analiz: C₁₃H₁₅BrO₄: Hesaplanan: C, 49.54; H, 4.80 Bulunan: C, 49.98; H, 5.08.

MS (70 eV) m/z: 316.0 (M⁺, 45), 315.1 (25), 314.0 (52), 313.2 (20), 285 (55), 284.2 (20), 282.9 (58), 264.1 (25), 257.0 (100), 256.1 (45), 254.8 (90), 261.1 (55).

4.4.22. 7-Brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilik Asit (76)'nın Sentezi



Yukarıda 4.4.7.'de ester hidrolizi için verilen yöntem metil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (1.00 g, 3.17 mmol) (75)'e uygulandı. 7-Brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilik asit (76) %95 verimle (0.91 g) sarı renkli katı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi (EK 1.22).

Erime noktası: 175-177°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 10.4 (bs, 1H, OH), 6.88 (s, 1H, H-6), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.42-3.34 (m, 3H, 1H, H-1, 1H, H-2, 1H, H-3), 3.24-3.20 (m, 2H, H-1¹ ve H-3¹).

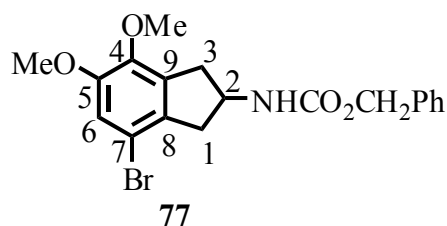
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 181.0 (CO), 152.4 (C4 veya C5), 144.8 (C4 veya C5), 135.7 (C8 veya C9), 135.1 (C8 veya C9), 114.9 (C7), 112.7 (C6), 60.6 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 42.8 (C2), 37.3 (C1), 34.3 (C3).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3430, 2091, 1645, 1485, 1449, 1426, 1332, 1270, 1217, 1175, 1083, 1036.

Elementel analiz: C₁₂H₁₃BrO₄: Hesaplanan: C, 47.86; H, 4.35 Bulunan: C, 47.52; H, 4.37.

MS (70 eV) m/z: 302.0 (25), 300.1 (30), 257.1 (35), 255.0 (30), 222.0 (100).

4.4.23. Benzil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karbamat (77)'nin Sentezi



Yukarıda **4.4.8.**'de Curtius reaksiyonu için verilen yöntem 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilik asit (1.00 g, 3.32 mmol) (**76**)'ya uygulandı. Benzil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karbamat (**77**) %92 verimle (1.24 g) beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi (**EK 1.23**).

Erime noktası: 127-129°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.40-7.30 (m, 5H, Ph), 6.88 (s, 1H, H-6), 5.10 (s, 2H, OCH₂), 5.00 (d, 1H, NH, J= 6.0 Hz), 4.56-4.48 (m, 1H, H-2), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (dd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-1 veya H-3, ³J= 7.3, ²J= 16.6 Hz), 3.25 (dd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-1 veya H-3, ³J= 7.0, ²J= 16.5 Hz), 2.92 (dd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-1¹ veya H-3¹, ³J= 4.1, ²J= 16.6 Hz), 2.76 (dd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-1¹ veya H-3¹, ³J= 4.5, ²J= 16.5).

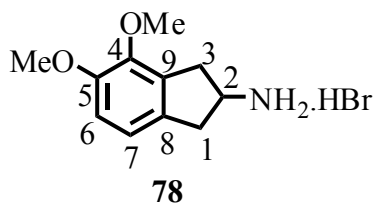
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 156.0 (CO), 152.5 (C6 veya C7), 136.6 (C6 veya C7), 135.0 (C8 veya C9), 134.5 (C8 veya C9), 128.8 (3C, Ph), 128.4 (2C, Ph), 114.9 (C4), 113.2 (C5), 67.0 (OCH₂), 60.6 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 51.8 (C2), 41.3 (C1), 38.7 (C3).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3419, 2844, 2099, 1645, 1486, 1425, 1328, 1258.

Elementel analiz: C₁₉H₂₀BrNO₄: Hesaplanan: C, 56.17; H, 4.96; N, 3.45 Bulunan: C, 55.92; H, 5.15; N, 3.56.

MS (70 eV) m/z: 299.1 (10), 257.0 (20), 255.0 (24), 254.0 (15), 90.8 (100), 78.9 (22).

4.4.24. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin hidrogen bromür (78)'in Sentezi



Yukarıda 4.4.9.'da hidrojenoliz için verilen yöntem benzil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karbamat (1.00 g, 2.46 mmol) (77)'ye uygulandı. Kristallendirmeyeyle

yapılan saflaştırma sonucunda 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin hidrojen bromür (**78**) %94 verimle (0.63 g) beyaz renkli katı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi. Ancak bu bileşik HCl tuzu halinde bilinmektedir ve erime noktası da 205-206.5°C olarak belirlenmiştir (Cannon *et al.* 1972) (**EK 1.24**).

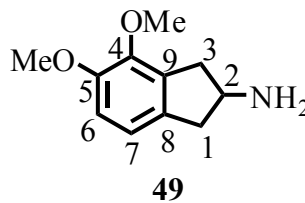
Erime noktası: 183-185°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ = 6.95 (d, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-7, ³J= 8.4 Hz), 6.87 (d, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-6, ³J= 8.4 Hz), 4.65 (bs, 3H, NH₃⁺, D₂O'dan gelen H₂O), 4.08 (tt, 1H, H-2, J= 3.78, J= 7.24 Hz), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (dd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-1 veya H-3, ³J= 7.3, ²J= 17.2 Hz), 3.23 (dd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-1 veya H-3, ³J= 7.3, ²J= 16.8 Hz), 2.97 (dd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-1¹ veya H-3¹, ³J= 3.6, ²J= 17.2 Hz), 2.88 (dd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-1¹ veya H-3¹, ³J= 3.7, ²J= 16.8 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ = 150.8 (C4 veya C5), 144.7 (C4 veya C5), 133.5 (C8 veya C9), 132.1 (C8 veya C9), 120.97 (C7), 113.0 (C6), 60.6 (OCH₃), 56.4 (OCH₃), 52.2 (C2), 36.8 (C1 veya C3), 34.6 (C1 veya C3).

Elementel analiz: C₁₁H₁₆BrNO₂: Hesaplanan: C, 48.19; H, 5.88; N, 5.11 Bulunan: C, 47.98; H, 5.62; N, 5.26.

4.4.25. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**49**)'un Sentezi



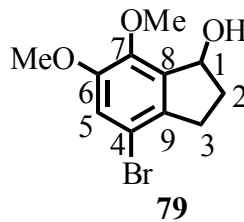
Yukarıda **4.4.10.**'da amin tuzundan amin sentezi için verilen yöntem 4,5-dimetoksi-2,3-

dihidro-indan-2-amin hidrojen bromür (1.00 g, 3.65 mmol) (**78**)'e uygulandı. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**49**) %96 verimle (0.68 g) açık sarı renkli sıvı halde sentezlendi (Cannon *et al.* 1982) (**EK 1.25**).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.83 (d, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-7, ³J= 8.1 Hz), 6.69 (d, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-6, ³J= 8.1 Hz), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.77-3.60 (m, 1H, H-2), 3.17 (dd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-1 veya H-3, ³J= 6.7, ²J= 16.0 Hz), 3.08 (dd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-1 veya H-3, ³J= 6.7, ²J= 15.4 Hz), 2.66 (dd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-1¹ veya H-3¹, ³J= 5.1, ²J= 16.0 Hz), 2.58 (dd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-1¹ veya H-3¹, ³J= 5.2, ²J= 15.4 Hz), 1.72 (bs, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 151.2 (C4 veya C5), 146.0 (C4 veya C5), 135.7 (C8 veya C9), 134.8 (C8 veya C9), 119.9 (C7), 111.6 (C6), 60.4 (OCH₃), 56.4 (OCH₃), 53.7 (C2), 42.7 (C1 veya C3), 40.4 (C1 veya C3).

4.4.26. 4-Brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanol (**79**)'un Sentezi



Yukarıda **4.4.12.**'de ketonların NaBH₄ ile indirgenmesi için verilen yöntem 4-brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (1.00 g, 3.69 mmol) (**72**)'ye uygulandı. 4-Brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanol (**79**) %97 verimle (0.98 g) beyaz renkli katı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi (**EK 1.26**).

Erime noktası: 61-63°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.96 (s, 1H, H-5), 5.47 (dd, 1H, H-1, $J_{1,2cis}$ =3.6, $J_{1,2trans}$ =10.3 Hz), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.98 (ddd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-3, $J_{2,3cis}$ =5.4, $J_{3,4trans}$ =8.8, 2J =16.27 Hz), 2.73 (bs, 1H, OH), 2.71 (ddd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-3¹, $J_{3,4cis}$ =5.9, $J_{3,4trans}$ =9.9, 2J =16.27 Hz), 2.41 (m, 1H, H-2), 2.01 (m, 1H, H-2¹).

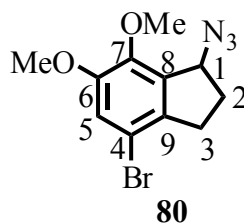
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 152.0 (C7), 145.4 (C6), 138.9 (C8 veya C9), 137.1 (C8 veya C9), 116.8 (C5), 116.8 (C4), 75.5 (C1), 61.2 (OCH₃), 56.7 (OCH₃), 34.2 (C2 veya C3), 31.2 (C2 veya C3).

IR (CH₂Cl₂ cm⁻¹): 3402, 2940, 2838, 1652, 1606, 1568, 1486, 1430, 1328, 1261, 1224, 1173, 1087, 1048, 960.

Elementel analiz: C₁₁H₁₃BrO₃: Hesaplanan: C, 48.37; H, 4.80 Bulunan: C, 48.24; H, 4.65.

MS (70 eV) m/z: 274.0 (62), 272.0 (65), 256.9 (100), 255.9 (40), 255.0 (99), 231.1 (30), 228.9 (32), 194.1 (35), 193.0 (33), 176.0 (35).

4.4.27. 1-Azido-4-brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan (80)'in Sentezi



Yukarıda 4.4.13.'de alkolden azid eldesi için verilen yöntem 4-brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanol (1.00 g, 3.66 mmol) (79)'a uygulandı. 1-Azido-4-brom-6,7-

dimetoksi-2,3-dihidro-indan (**80**) %73 verimle (0.80 g) beyaz renkli sıvı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi (**EK 1.27**).

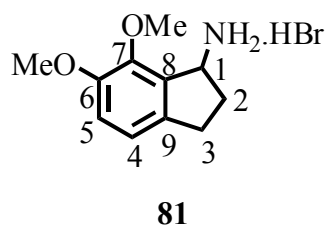
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.01 (s, 1H, H-5), 5.12 (dd, 1H, H-1, $J_{1,2cis}$ =2.6, $J_{1,2trans}$ =7.3 Hz), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.00 (dt, AB sisteminin A kısmı 1H, H-3, $J_{2,3cis}$ =8.1, 2J =16.2 Hz), 2.80 (ddd, AB sisteminin B kısmı 1H, H-3¹, $J_{3,4cis}$ =3.3, $J_{3,4trans}$ =8.8, 2J =16.2 Hz), 2.36 (m, 1H, H-2), 2.13 (m, 1H, H-2¹).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 152.3 (C7), 145.8 (C6), 137.4 (C8 veya C9), 135.0 (C8 veya C9), 117.3 (C5), 113.0 (C4), 65.2 (C1), 61.3 (OCH₃), 56.7 (OCH₃), 32.5 (C2 veya C3), 32.0 (C2 veya C3).

IR (CH₂Cl₂ cm⁻¹): 2941, 2840, 2100, 1609, 1558, 1487, 1431, 1327, 1283, 1224, 1173, 1088, 1039, 963.

Elementel analiz: C₁₁H₁₂BrN₃O₂: Hesaplanan: C, 44.31; H, 4.06; N, 14.09 Bulunan: C, 44.79; H, 4.09; N, 14.27.

4.4.28. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin Hidrojen Bromür (**81**)'in Sentezi



Yukarıda **4.4.14.**'de azid indirgenmesi için verilen yöntem 1-azido-4-brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan (1.00 g, 3.36 mmol) (**80**)'e uygulandı. Kristallendirme işlemi neticesinde 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen bromür (**81**) %94 verimle (0.86 g) beyaz renkli katı madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi (**EK 1.28**).

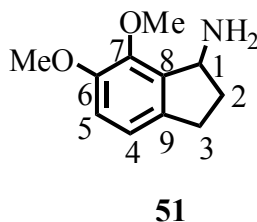
Erime noktası: 241-243°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ = 6.96 (d, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = 8.2 Hz), 6.92 (d, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-5, $J_{4,5}$ = 8.2 Hz), 4.84 (dd, 1H, H-1, $J_{1,2\text{cis}}$ = 5.5, $J_{1,2\text{trans}}$ = 7.86 Hz), 4.64 (bs, 3H, NH₃ ve D₂O'dan gelen H₂O), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.90 (ddd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-3, $J_{2,3\text{cis}}$ = 5.5, $J_{2,3\text{trans}}$ = 8.6, 2J = 15.8 Hz), 2.74 (AB sisteminin B kısmı, 1H, H-3¹, $J_{2,3\text{cis}}$ = 2.1, $J_{2,3\text{trans}}$ = 8.6 Hz, J = 15.8 Hz), 2.47 (m, 1H, H-2), 1.95 (m, 1H, H-2¹).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ = 150.5 (C7), 145.2 (C6), 138.1 (C8 veya C9), 130.9 (C8 veya C9), 121.0 (C4), 115.9 (C5), 61.1 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 54.1 (C1), 30.9 (C3), 29.3 (C2).

Elementel analiz: C₁₁H₁₆BrNO₂: Hesaplanan: C, 48.19; H, 5.88; N, 5.11 Bulunan: C, 47.98; H, 5.60; N, 5.55.

4.4.29. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (51)'in Sentezi



Yukarıda **4.4.10.**'da amin tuzundan amin sentezi için verilen yöntem 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen bromür (1.00 g, 3.65 mmol) (**81**)'e uygulandı. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**51**) %96 verimle (0.676 g) açık sarı renkli sıvı halde sentezlendi (**EK 1.29**).

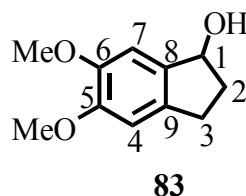
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.86 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, H-5, J = 8.4 Hz), 6.78 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, H-4, J = 8.4 Hz), 4.58 (t, 1H, H-1), 3.90 (s,

^1H , OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 2.96 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.5-2.3 (m, 3H, 1H, H_2^1 , 2H, NH_2), 1.8 (quinted, 1H, H-2).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 151.2 (C6 veya C7), 146.1 (C8 veya C9), 137.0 (C6 veya C7), 132.6 (C8 veya C9), 119.9 (C4 veya C5), 113.1 (C4 veya C5), 60.9 (OCH_3), 56.5 (OCH_3), 55.9 (C1), 35.6 (C3), 30.0 (C2).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3368, 3291, 2938, 2099, 1716, 1605, 1586, 1488, 1459, 1318, 1267, 1223, 1172, 1147, 1077, 1046, 951.

4.4.30. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanol (83)'ün Sentezi



Yukarıda 4.4.12.'de ketonların NaBH_4 ile indirgenmesi için verilen yöntem 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanon (1.00 g, 5.21 mmol) (82)'ye uygulandı. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanol (83) %97 verimle (0.98 g) beyaz renkli katı bir madde olarak sentezlendi (EK 1.30).

Erime noktası: 65-67°C.

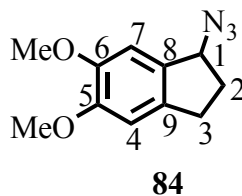
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 6.93 (s, 1H, H-7), 6.75 (s, 1H, H-4), 5.18 (dd, 1H, H-1, $J_{1,2\text{cis}}$ = 5.5, $J_{1,2\text{trans}}$ = 11.7 Hz), 3.86 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.00 (ddd, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-3 $J_{2,3\text{cis}}$ = 5.1, $J_{2,3\text{trans}}$ = 8.4, 2J = 15.7 Hz), 2.75 (ddd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-3¹, $J_{2,3\text{cis}}$ =5.8, $J_{2,3\text{trans}}$ =8.3, 2J =15.7 Hz), 2.45 (dddd, 1H, H-2, $J_{1,2\text{cis}}$ = 5.5, $J_{2,3\text{cis}}$ = 5.8, $J_{1,2\text{trans}}$ = 11.7, $J_{2,3\text{trans}}$ = 15.7 Hz), 1.97-1.87 (m, 2H, 1H, H-2¹, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 149.9 (C5 veya C6), 148.6 (C5 veya C6), 136.8 (C8 veya C9), 135.5 (C8 veya C9), 107.7 (C7), 107.2 (C4), 77.0 (C1), 56.24 (OCH₃), 56.22 (OCH₃), 36.6 (C3), 30.0 (C2).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3391, 3064, 2986, 2937, 2853, 1608, 1504, 1464, 1410, 1311, 1264, 1223, 1189, 1094, 1036, 956.

Elementel analiz: C₁₁H₁₄O₃: Hesaplanan: C, 68.02; H, 7.27 Bulunan: C, 67.69; H, 7.21.

4.4.31. 1-Azido-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan (84)'ün Sentezi



Yukarıda **4.4.13.**'de alkolden azid sentezi için verilen yöntem 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanol (1.00 g, 5.15 mmol) (**83**)'e uygulandı. 1-Azido-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan (**84**) %72 verimle renksiz sıvı bir madde (0.81 g) olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi (**EK 1.31**).

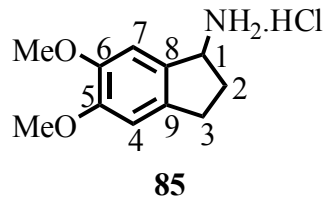
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.88 (s, 1H, H-7), 6.77 (s, 1H, H-4), 4.79 (dd, 1H, H-1, $J_{1,2cis}$ = 4.2, $J_{1,2trans}$ = 7.1 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.02 (m, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-3), 2.80 (ddd, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-3^l, $J_{2,3cis}$ = 4.8, $J_{2,3trans}$ = 8.4, 2J = 15.4 Hz), 2.50-2.41 (m, 1H, H-2), 2.17-2.10 (m, 1H, H-2^l).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 150.3 (C5 veya C6), 148.7 (C5 veya C6), 136.0 (C8 veya C9), 132.4 (C5 veya C6), 107.7 (C4 veya C7), 107.4 (C4 veya C7), 66.7 (C1), 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 33.1 (C3), 30.7 (C2).

IR (CDCl₃ cm⁻¹): 3313, 3071, 2938, 2857, 2833, 2484, 2092, 1607, 1505, 1465, 1414, 1311, 1224, 1188, 1092, 1036, 1009, 961.

Elementel analiz: C₁₁H₁₃N₃O₂: Hesaplanan: C, 60.26; H, 5.98; N, 19.17 Bulunan: C, 60.32; H, 6.08; N, 18.68.

4.4.32. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin Hidrojen Klorür (85)'in Sentezi



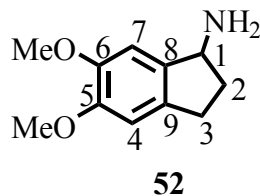
Yukarıda 4.4.14.'de azid indirgenmesi için verilen yöntem 1-azido-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan (1.00 g, 4.57 mmol) (**84**)'e uygulandı. Kristallendirme işlemi sonunda 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen klorür (**85**) %94 verimle (0.98 g) beyaz renkli katı madde olarak elde edildi (**EK 1.32**).

Erime noktası: 248-250°C (Lit. EN: 249-250°C, Trikojus and White 1940).

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ= 6.91 (s, 1H, H-7), 6.88 (s, 1H, H-4), 4.64-4.58 (m, 4H, 1H, H-1, 3H, NH₃, D₂O'dan gelen H₂O), 3.67 (s, 6H, 2 x OCH₃), 2.95-2.87 (m, AB sisteminin A kısmı, 1H, H-3), 2.77-2.69 (m, AB sisteminin B kısmı, 1H, H-3¹), 2.42 (m, 1H, H-2), 2.00-1.93 (m, 1H, H-2¹).

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), 56.2 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.8 (C1), 30.4 (C3), 29.7 (C2).

4.4.33. 5,6-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**52**)'nin sentezi



Yukarıda **4.4.10.**'da amin tuzundan amin sentezi için verilen yöntem 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen klorür (1.00 g, 4.37 mmol) (**85**)'e uygulandı. 5,6-Dimetoksi 2,3-dihidro-indan-1-amin (**52**) %96 verimle (0.81 g) açık sarı renkli sıvı halde sentezlendi (**EK 1.33**).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.88 (s, 1H, H-4 veya H-7), 6.75 (s, 1H, H-4 veya H-7), 4.32 (t, 1H, H-1, J= 7.1 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.93-2.86 (m, 1H, H-3), 2.74 (quinted, 1H, H-3¹, J= 8.1 Hz), 2.55-2.47 (m, 1H, H-2), 1.73-1.63 (m, 3H, H-2¹ ve NH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 149.0 (C5 veya C6), 148.5 (C5 veya C6), 139.1 (C8 veya C9), 134.9 (C8 veya C9), 107.9 (C4 veya C7), 106.8 (C4 veya C7), 57.7 (OCH₃), 56.31 (OCH₃), 56.26 (C1), 38.3 (C3), 30.2 (C2).

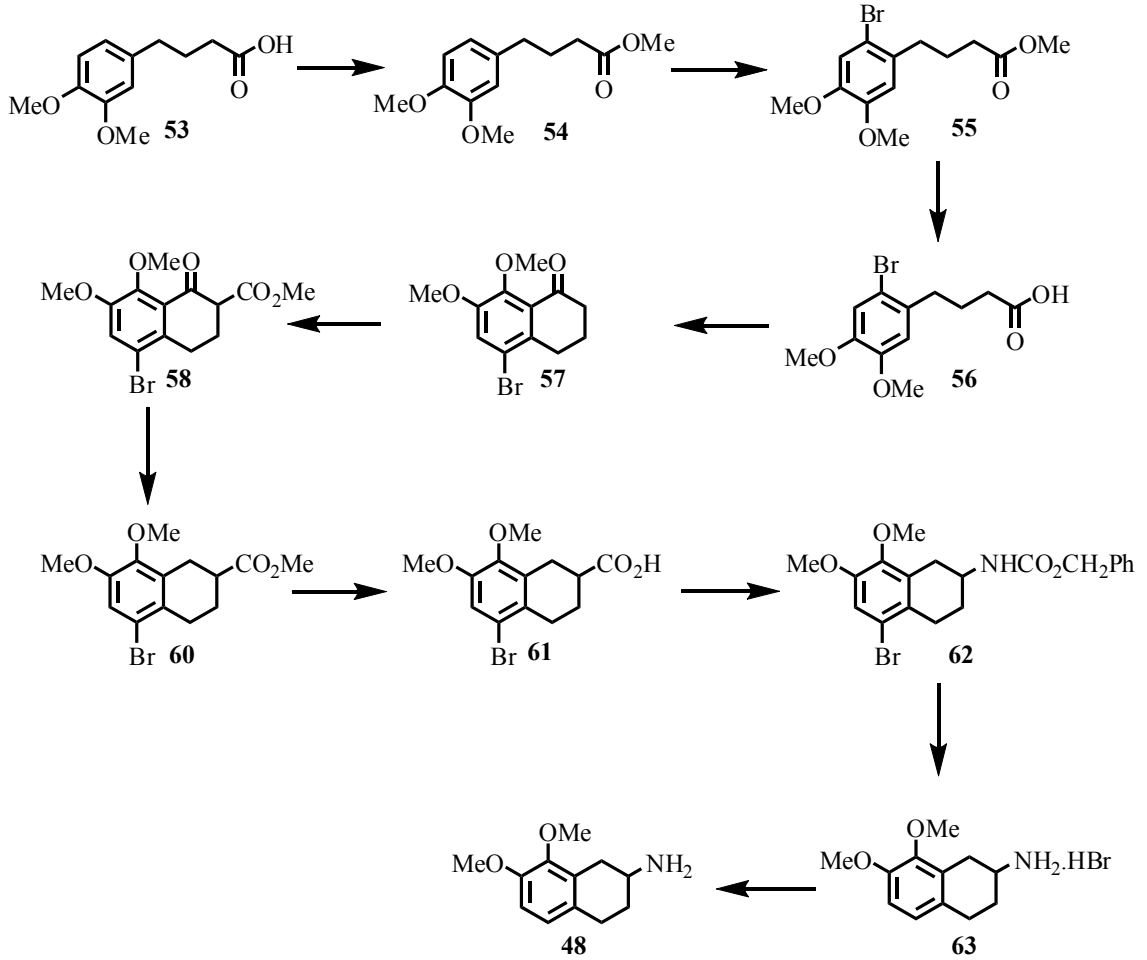
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3352, 2937, 2834, 2091, 1607, 1502, 1464, 1375, 1308, 1266, 1222, 1188, 1088, 1026, 992.

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu tez kapsamında önemli biyolojik aktivitelere sahip olan ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan Rotigotin, Rasagilin ve Ladostigil ilaçlarının türevleri olan 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**48**), 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**49**), 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (**50**), 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**51**) ve 5,6-dimetoksi 2,3-dihidro-indan-1-amin (**52**) bileşiklerinin bazıları ilk kez sentezlendi, bazılarının da alternatif bir yöntemle sentezi 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoik asit (**53**), 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoik asit (**68**) ve 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanon (**83**)’den çıkılarak gerçekleştirildi.

Öncelikle 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoik asit (**53**) asidik ortamda esteri olan metil 4-(3,4-dimetoksifenil) bütanoat (**54**)’e dönüştürülüp ardından **54** bileşiğinin de NBS ile seçici bromlanarak metil 4-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) bütanoat (**55**)’in sentezi gerçekleştirildi. Bromlanmış **55** nolu bileşiğinin de hidroliz edilmesi neticesinde 4-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) bütanoik asit (**56**) sentezlendi. Akabinde **56** nolu asit bileşiğinin de $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ve P_2O_5 varlığında kenetlenmesi sonucu 5-brom-7,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1-on (**57**) sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen **57** numaralı keton bileşiği de THF içerisinde önce NaH ve hemen ardından $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CO}$ varlığında sırasıyla keton grubunun α karboksillenmesi gerçekleştirilerek metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1-okso-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**58**)’e dönüştürüldü. Daha sonra keton grubunun TFA içerisinde Et_3SiH ile indirgenmesi sonucu metil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**60**)’a dönüştürüldü. **60** Nolu bileşiğin bazik ortamdaki sabunlaşması ve ardından asitlendirilerek hidrolizi ile ilgili asit bileşiği olan 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (**61**) elde edildi. Akabinde **61** bileşiği benzen içerisinde DPPA, NEt_3 ve BnOH ile muamele edilerek curtius reaksiyonu sonucunda asit fonksiyonel grubu karbamata dönüştürülerek benzil 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karbamat (**62**) sentezlendi. Elde edilen **62** bileşiği de %5 CHCl_3 ihtiva eden CH_3OH içerisinde Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucu amin tuzu olan 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrojen bromür (**63**)’e dönüştürülüp son olarak bu tuzunda

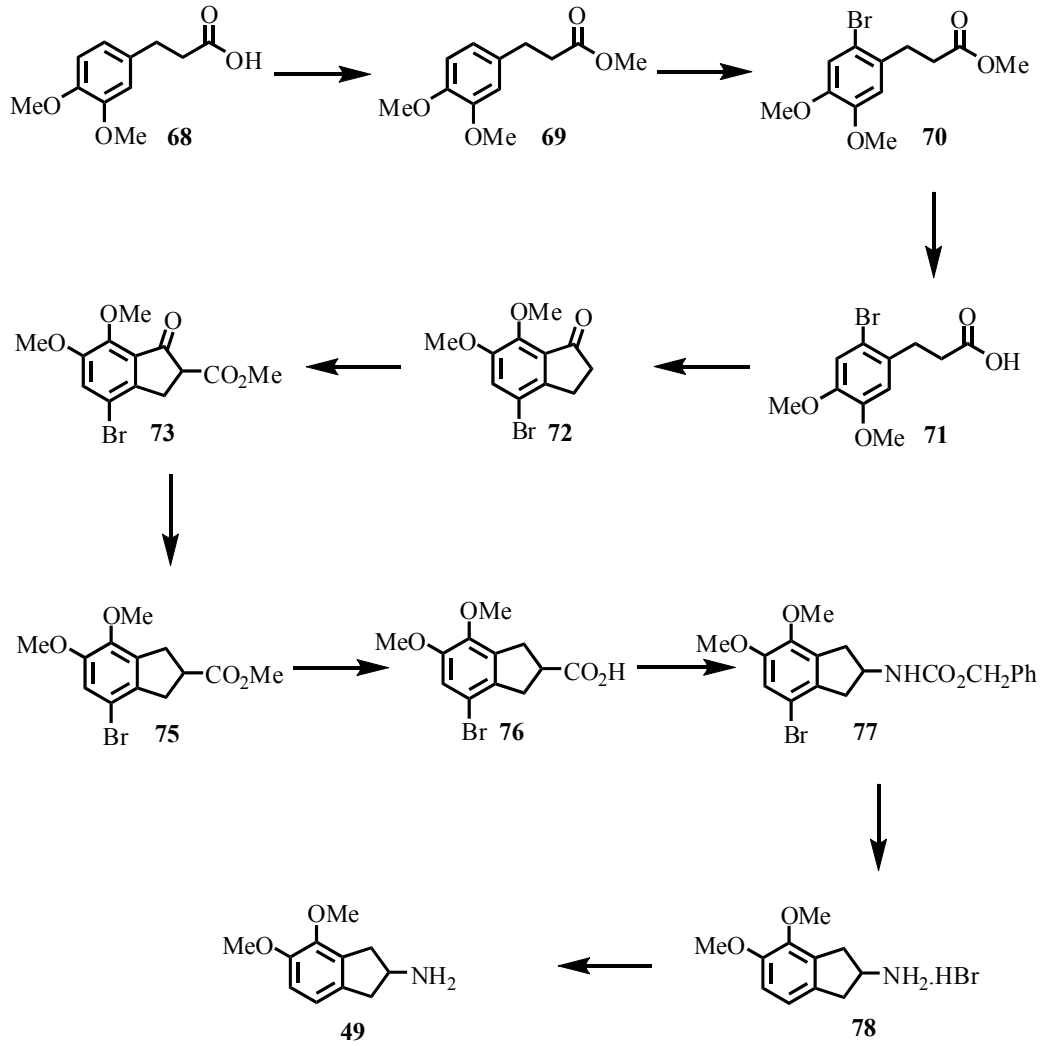
hidrolizi ile 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**48**) bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**48**)'in sentezi

3-(3,4-Dimetoksifenil) propanoik asit (**68**) asidik ortamda esterleştirilerek metil 3-(3,4-dimetoksifenil) propanoat (**69**)'a dönüştürüldü. Daha sonra **69** bileşiği NBS ile seçici bromlanarak metil 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoat (**70**)'in sentezi gerçekleştirildi. Bromlanmış **70** bileşiği de hidroliz edilerek 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil) propanoik asit (**71**) sentezlendi ve akabinde **71** bileşiğinin de $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ve P_2O_5 varlığında kenetlenmesi sonucu keton bileşiği olan 4-brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (**72**)'nin sentezi gerçekleştirildi. Diğer yandan sentezi gerçekleştirilen **72** numaralı keton bileşiği THF içerisinde önce NaH ve hemen ardından

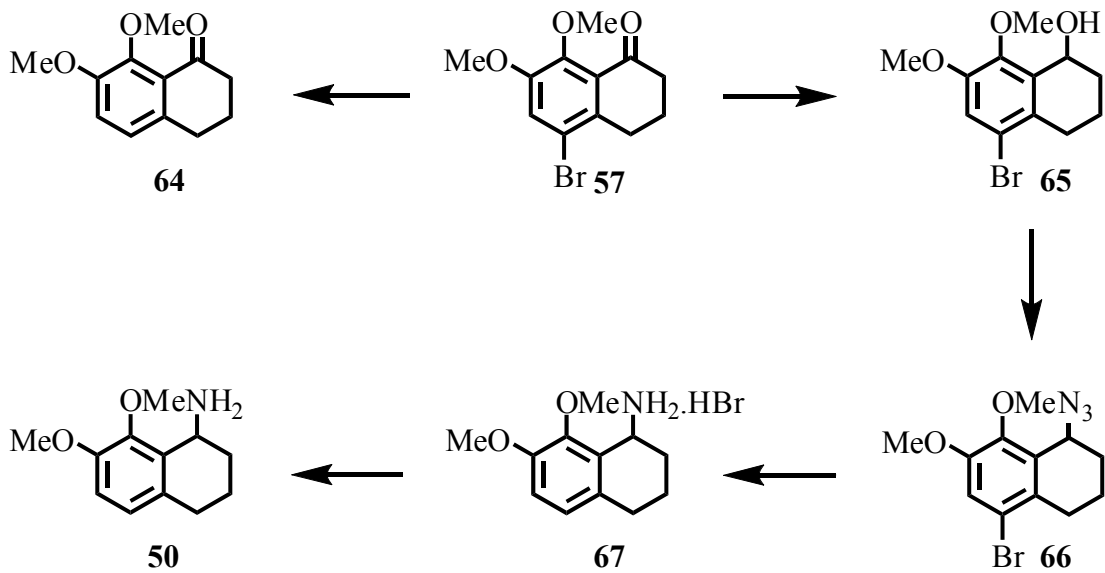
(CH₃O)₂CO ile muamelesi neticesinde metil 4-brom-6,7-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (**73**) sentezi gerçekleştirildi. Daha sonra **73** bileşiğinin keton grubunun TFA içerisinde Et₃SiH ile indirgenmesi sonucu metil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilat (**75**)'e dönüştürülmesi gerçekleştirildi. **75** Bileşiğinin bazik ortamdaki sabunlaşması ve ardından asitlendirilerek hidrolizi ile ilgili asiti olan 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karboksilik asit (**76**) elde edildi. Akabinde **76** bileşiğinin de benzen içerisinde DPPA, NEt₃ ve BnOH ile muamelesi sonucunda benzil 7-brom-4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-karbamat (**77**)'ye dönüştürüldü. Elde edilen **77** bileşiği de %5 CHCl₃ ihtiva eden CH₃OH içerisinde Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucu amin tuzu olan 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin hidrojen bromür (**78**)'e dönüştürüldü. Son olarak **78** numaralı tuzunda hidroliz edilmesi ile 4,5-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (**49**) bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi (**Şekil 5.2**).



Şekil 5.2. 4,5-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-2-amin (49)'un sentezi

Sentezlenen **57** nolu bileşiğinin hidrojenasyonu sonucu **64** nolu bileşiğe dönüştürülmesi sağlanmıştır. Daha sonra **64** bileşiğinin keton grubunun alkolüne indirgenmesi akabinde asidik ortamda 1 mol su çıkışı gerçekleştirilerek alken elde edilmesi hedeflenmişti. Sentezlenen akenin de OsO_4 ile diolüne çevrilmesi ve elde edilen diolün benzilik pozisyonundaki alkol fonksiyonel grubunun da hidrojenasyonla indirgenmesi amaçlanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda 2 pozisyonundaki alkol fonksiyonel grubunu da Mitsunobu benzeri bir yöntemle azid fonksiyonel grubuna çevrilip bu azid grubunun da amin tuzuna ve son olarak bu tuzun da hidrolizi ile 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**48**)'nin sentezi amaçlanmıştır. Ancak bu yöntemlerde keton grubunun indirgenmesi aşamasında elde edilen yan ürünler nedeni ile 7,8-dimetoksi-

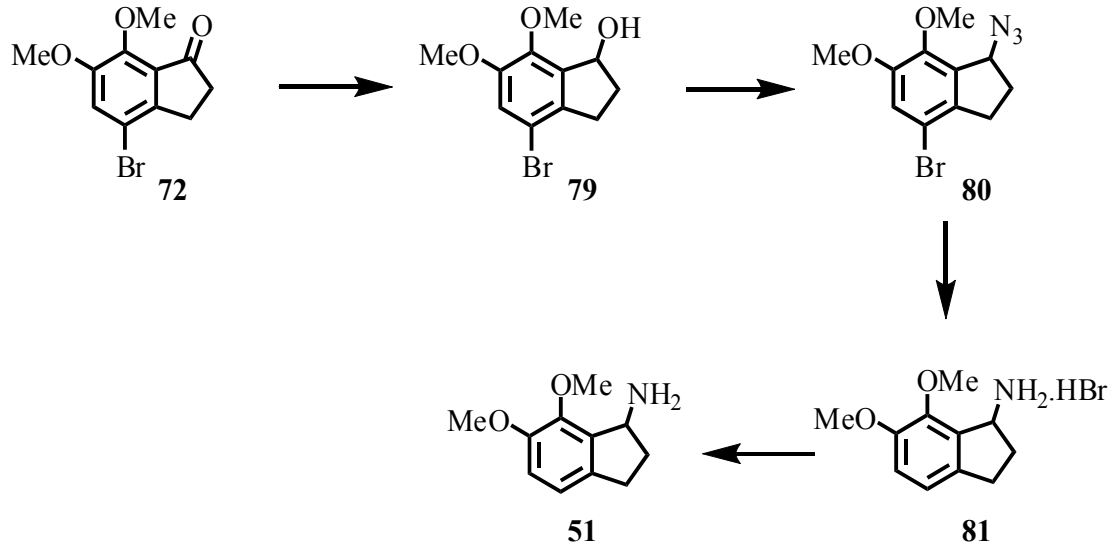
1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin (**48**) sentezi için bu yöntemi kullanmaktan vazgeçtik fakat 1 pozisyonunda amin sentezi için bahsedilen bu yöntemlerin bir kısmını gerçekleştirdik. Bunun için **57** nolu bileşik NaBH_4 ile indirgenip 5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-ol (**65**)'in sentezi gerçekleştirildi. Ardından **65** bileşiği de destile THF içerisinde DPPA ve DBU bazı ile muamele edilerek 1-azido-5-brom-7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**66**)'ya dönüştürüldü. Sentezlenen **66** bileşiğinin de %5 CHCl_3 ihtiva eden CH_3OH içerisinde Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucu amin tuzu 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-amin hidrojen bromür (**67**)'ye dönüştürülüp son olarak bu tuzunda hidrolizi ile 7,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (**50**) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. 7,8-Dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-amin (**50**)'nin sentezi

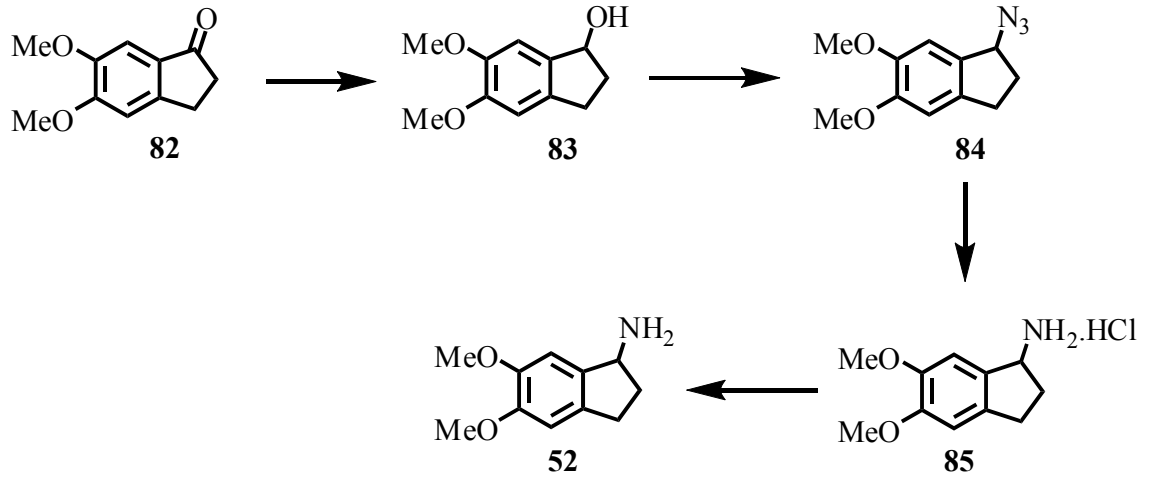
Daha önce tarafımızdan sentezlenmiş olan 4-brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-on (**72**) öncelikle NaBH_4 ile indirgenip 4-brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanol (**79**) elde edildi. Akabinde **79** bileşiği de destile THF içerisinde DPPA ve DBU bazı varlığında alkol grubunun azidine dönüştürülmesi ile 1-azido-4-brom-6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan (**80**)'in sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen **80** bileşiğinin de %5 CHCl_3 ihtiva eden CH_3OH içerisinde Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucu amin tuzu olan 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen bromür (**81**)'e

dönüştürölüp son olarak bu tuzunda hidrolizi ile 6,7-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**51**)'in sentezi gerçekleştirilmiştir (**Şekil 5.4**).



Şekil 5.4. 6,7-Dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin (**51**)'in sentezi

Diğer yandan ticari olarak satın alınan 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanon (**82**) NaBH_4 ile indirgenip 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1-indanol (**83**)'e dönüştürüldü. Daha sonra **83** bileşiğinin DPPA ve DBU bazı varlığında alkol grubunun da azidine dönüştürülerek 1-azido-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan (**84**)'ün sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen **84** bileşiğinin de %5 CHCl_3 ihtiva eden CH_3OH içerisinde Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucu amin tuzu olan 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-indan-1-amin hidrojen klorür (**85**)'e dönüştürüldü. Son olarak **85** bileşiğin de hidrolizi ile 5,6-dimetoksi 2,3-dihidro-indan-1-amin (**52**) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir (**Şekil 5.5**). Bu tez kapsamında sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 5.5. 5,6-Dimetoksi 2,3-dihidro-indan-1-amin (**52**)'nin hedeflenen sentezi

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., Weinreb, O., Amit, T., Youdim, M. B. H., **2009**. The Novel Cholinesterase–Monoamine Oxidase Inhibitor and Antioxidant, Ladostigil, Confers Neuroprotection in Neuroblastoma Cells and Aged Rats. *J. Mol. Neurosci.*, 37, 135–145.
- Ben-Jonathan, N., **1985**. Dopamine: a prolactin inhibiting hormone. *Endocr. Rev.*, 6, 564– 589.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R., **2001**. Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocr. Rev.*, 22, 724–763.
- Bertaina-Anglade, V., La Rochelle, C. D., Scheller, D. K., **2006**. Antidepressant properties of rotigotine in experimental models of depression. *Eur. J. Pharmacol.*, 548, 106–114.
- Bruce, D. B., Thomson, H., **1955**. The Chemistry of Naphthazurin. *J. Chem. Soc.*, 1089-1096.
- 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.
- Cannon, J. G., Kim, J. C., Aleem, M. A., Long, J. P., **1972**. Centrally Acting Emetics. 6. Derivatives of β -Naphthylamine and 2-Indanamine. *J. Med. Chem.*, 15(4). 348-350.
- Cannon, J. G., Perez, J. A., Bhatnagar, R. K., Long, J. P., Sharabi, F. M., **1982**. Conformationally Restricted Congeners of Dopamine Derived from 2-Aminoindan. *J. Med. Chem.*, 25, 1442-1446.
- Cannon, J. G., Pease, J. P., Hamer, R. L., Ilhan, M., Bhatnagar, R. K., Long, J. P. **1984**. Resorcinol Congeners of Dopamine Derived from Benzocycloheptene and Indan. *J. Med. Chem.*, 27, 186-189.
- Cannon, J. G., **1985**. Dopamine agonists: Structure-activity relationships. *Prog. Drug. Res.*, 29, 303-414.
- Cannon, J. G., Dushin, R. G., Long, J. P., Ilhan, M., Jones, N. D., Swartzendruber, J. K., **1985**. Synthesis and dopaminergic activity of (R)-4-Hydroxy-2-(di-normal-propylamino)indan and (S)-4-Hydroxy-2-(di-N-propylamino)indan. *J. Med. Chem.*, 28, 515-518.
- Chaudhuri, K., Clough, C., **1998**. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *BMJ* 316, 641.
- 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, 1452–1467.

- Corsini, G., Del Zompo, M., Gessa, G., Mangoni, A., **1979**. Therapeutic efficacy of apomorphine combined with an extracerebral inhibitor of dopamine receptors in Parkinson's disease. *Lancet*, 313, 954–956.
- Cotzias, G., Papavasiliou, P., Fehling, C., Kaufman, B., Mena, I., **1970**. Similarities between neurologic effects of L-dopa and of apomorphine. *N. Engl. J. Med.*, 282, 31–33.
- Deshmukh, A. R., Tran, L., Biehl, E. R. **1992**. Reaction of 2-Butenoic Acid Dianion and Its N-(4-Methoxyphenyl)amide with Methoxy-Substituted Arynes. *J. Org. Chem.*, 57 (2), 667-670.
- Dunbar, J. E., Nader, B. S., Gerwick, B. C., Hedstrand, D. M., Woo, E. P., Bass, S. L., **1989**. Synthesis and Herbicidal Activity of Some Novel Cyanoguanidines and Related Cyanoisothioureas. *J. Agric. Food Chem.*, 37, 809-814.
- Eisenreich, W., Sommer, B., Hartter, S., Jost, W. H., **2010**. *Parkinson's Disease*, **2010**, 1-7.
- Fieser, L. F.; Holmes, H. L. **1938**. The Synthesis of Phenanthrene and Hydrophenanthrene Derivatives. VIII. Substances Related to Degradation Products of Morphine. *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 2548-2555.
- Fraga, B. M.; Cabrera, I.; **2003**. The Dimerisation of 5,6-dimethoxy-indene. *Journal of Chemical Research, Synopses*, 5, 252-253.
- Gallagher, D. A., Schrag, A., **2008**. Impact of newer pharmacological treatments on quality of life in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*, 22, 563–586.
- Göksu, S.; Seçen, H., Sütbeyaz, Y. **2002**. One-pot and stereospecific synthesis of cis-1,2-diazides via mitsunobu reaction of epoxides. *Synthesis*, 16, 2373-2378.
- Göksu, S., Kazaz, C., Sütbeyaz, Y., Seçen, H., **2003**. A Concise Synthesis of 2-Amino-1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene-6,7-diol ('6,7-ADTN') from Naphthalene-2,3-diol. *Helv. Chim. Acta*, 86, 3310-3313.
- Göksu, S., Özalp, C., Seçen, H., Sütbeyaz, Y., Sarıpınar, E., **2004**. Double Mitsunobu reactions of cis-cycloalk-2-ene-1,4-diols and 3,4-epoxycycloalkenes: Rearrangements of allylic diazides. *Synthesis*, 17, 2849-2854.
- Göksu, S., Seçen, H., **2005**. Concise syntheses of 2-aminoindans via indan-2-ol. *Tetrahedron*, 61 (28), 6801-6807.
- Göksu, S., Sütbeyaz, Y., Seçen, H., **2006**. An Alternative Synthesis of the Dopaminergic Drug 2-Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-5,6-diol (5,6-ADTN). *Helv. Chim. Acta.*, 89, 270-273.
- Goldenberg, M. M., **2008**. Medical Management of Parkinson's Disease. *P&T*, 33, 590-594.
- 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.
- Hacksell, U., Arvidsson, L. E., Svensson, U., Nilsson, J. L. G., **1981**. Monophenolic 2-(Dipropylamino)indans and Related Compounds: Central Dopamine-Receptor Stimulating Activity. *J. Med. Chem.*, 24, 429-434.

- 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.
- Haworth, R. D., Koepfli, J. B., Perkin, W. H., **1927**. A New Synthesis of Oxyberberine and a Synthesis of Palmatine. *J. Chem. Soc.*, 548-554.
- Herzig, Y., Lerman, L., Goldenberg, W., Lerner, D., Gottlieb, H. E., Nudelman, A., Hydroxy-1-aminoindans and Derivatives: Preparation, Stability, and Reactivity. **2006**. *J. Org. Chem.*, 71, 4130-4140.
- Jankovic, J., **2008**. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 368-376.
- Johnson, D. W., Mander, L. N., **1974**. Studies on intramolecular alkylation .6. Ortho-alkylation in phenolic diazoketones - preparation of intermediates containing cyclohexa-2,4-dienone moiety suitable for gibberellin synthesis. *Aust. J.Chem.*, 27, 1277-1286.
- Kim, J. C., **1981**. Unusual Transposition of the Carbonyl Group in the reduction of 2-Amino-1-indanone. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 54, 3197-3199.
- Kuliszewska, E., Hanbauer, M., Hammerschmidt, F. **2008**. Preparation of α -Aminobenzylphosphonic Acids with a Stereogenic Quaternary Carbon Atom via Microscopically Configurationally Stable α -Aminobenzyllithiums. *Chem. Eur. J.*, 14, 8603-8614.
- Kvernmo, T., Härtter, S., Burger, E., **2006**. A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clinical Therapeutics*, 28, 1065–1078.
- Langston, J. W., **1989**. Current theories on the cause of Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 13-17.
- Lashuel, H. A., Hartley, D. M., Balakhaneh, D., Aggarwal, A., Teichberg, S., Callaway, D. J. E., **2002**. New class of inhibitors of amyloid- β fibril formation. Implications for the mechanism of pathogenesis in Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.*, 277, 42881-42890.
- Markert, A., Steffan, N., Ploss, K., Hellwig, S., Steiner, U., Drewke, C., Li, S. M., Boland, W., Leistner, E., **2008**. Biosynthesis and Accumulation of Ergoline Alkaloids in a Mutualistic Association between *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) and a Clavicipitalean Fungus. *Plant Physiol.*, 147, 296–305.
- Martin, Y. C., Jarboe, C. H., Krause, R. A., Lynn, K. R., Dunnigan, D., Holland, J. B., **1973**. Potential anti-Parkinson Drugs Designed by Receptor Mapping. *J. Med. Chem.*, 16, 147-150.
- Matthews, J. M., Chen, X., Cryan, E., Hlasta, D. J., Rybczynski, P. J., Strauss, K., Tang, Y., Xu, J. Z., Yang, M., Zhou, L., Demarest, K. T., **2007**. Design and synthesis of indane-ureido-thioisobutyric acids: A novel class of PPAR α agonists *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17, 6773-6778.
- Millan, M. J., Maiofiss, 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. Pharmacol. Exper. Ther.*, 303, 791–804.

- Miyasaki, J. M., Martin, W., Suchowersky, O., Weiner, W. J., Lang, A. E., **2002**. Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review. *Neurology*, 58, 11-17.
- 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 (19), 3619-3622.
- Oldfield, V., Keating, G. M., Perry, C. M., **2007**. Rasagiline: a review of its use in the management of Parkinson's disease. *Drugs*, 67, 1725–1747.
- Öztaşkın, N., Göksu, S., Seçen, H., **2011**. Alternative and Straightforward Synthesis of Dopaminergic 5-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amine. *Synthetic Communications*, 41 (13), 2017-2024.
- Perrin, D. D., Armarego, W. L. F., 1966. Purification of Laboratory Chemicals. Pergamon Press Ltd., New York.
- Scheller, D., Ullmer, C., Berkels, R., Gwarek, M., Lübbert, H., **2009**. The in vitro receptor profile of rotigotine: a new agent for the treatment of Parkinson's disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 379, 73–86.
- Siddiqui, R. H., **1940**. Naphthalene series. I. Synthesis of 1-keto-5-bromo-(or chloro)-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene. *J. Indian Chem. Soc.*, 17, 145-147.
- Stiasny-Kolster, K., Kohnen, R., Schollmayer, E., Möller, J. C., Oertel, W. H., and The Rotigotine SP 666 Study Group, **2004**. Patch Application of the Dopamine Agonist Rotigotine to Patients With Moderate to Advanced Stages of Restless Legs Syndrome: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study, *Movement Disorders*, 19, 1432–1438.
- Tracy, M., Acton, E. M., **1984**. Synthesis of Tetrahydrobenzo[*b*]phenazines as Anthracyclinone N-Isosteres. *J. Org. Chem.*, 49 (26), 5116-5124.
- Touchon, J., Bergman, H., Bullock, R., Rapatz, G., Nagel, J., Lane, R., **2006**. Response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease and symptoms suggestive of concomitant Lewy body pathology. *Curr. Med. Res. Opin.*, 22, 49–59.
- Trikojus, V. M., White, D. E., **1940**. Substituted indenenes I. *J. Proc. Royal Soc. New South Wales.*, 74, 82-87.
- Watanabe, A. M., Parks, L. C., Kopin, I. J., **1971**. Modification of the cardiovascular effects of l-dopa by decarboxylase inhibitors. *J. Clin. Invest.*, 50, 1322–1328.
- 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. Neur. Transmis.*, 157–169.
- Weinstock, M., Poltyrev, T., Bejar, C., Youdim, M. B., **2002**. Effect of TV3326, a novel monoamine-oxidase cholinesterase inhibitor, in rat models of anxiety and depression. *Psychopharmacology*, 160, 318–324.
- 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.
- Whaley, W. M., Meadow, M., Dean, W. L., **1954**. *J. Org. Chem.*, 19, 1022-1026.
- White, W.B., Salzman, P., Schwid, S.R., **2008**. Transtelephonic Home Blood Pressure to Assess the Monoamine Oxidase-B Inhibitor Rasagiline in Parkinson Disease. *Hypertension*, 52, 587-593.
- Yao, B; Ji, H, Cao, Y; Zhou, Y; Zhu, J; Lu, J; Li, Y; Chen, J; Zheng, C; Jiang, Y; Liang, R; Tang, H. **2007**. Synthesis and Antifungal Activities of Novel 2-Aminotetralin Derivatives. *J. Med. Chem.*, 50, 5293-5300.
- Ye, Q. Z., Grunewald, G. L., **1989**. Conformationally Restricted and Conformationally Defined Tyramine Analogues as Inhibitors of Phenylethanolamine N-Methyltransferase. *J. Med. Chem.*, 32, 478-486.
- Yogev-Falach, M., Bar-Am, O., Amit, T., Weinreb, O., Youdim, M. B. H., **2006**. A multifunctional, neuroprotective drug, ladostigil (TV3326), regulates holo-APP translation and processing. *The FASEB Journal*, 20, 2177-2179.

ÖZGEÇMİŞ

1983 Yılında Ağrı'da doğdu. İlköğrenimini Cihangir İlköğretim Okulu'nda ve Mareşal Fevzi Çakmak İlköğretim Okulunda, orta öğrenimini Avcılar Lisesi'nde tamamladı. 2004 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2008 yılında birincilikle mezun oldu. 2008 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenimine devam etmektedir.