



**α -BENZİL DOPAMİN ve BAZI SÜLFAMİT
TÜREVLERİNİN İLK SENTEZİ**

Ali NADERİ

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

2017

Her hakkı saklıdır

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Doktora Tezi

α -BENZİL DOPAMİN ve BAZI SÜLFAMİT TÜREVLERİNİN İLK
SENTEZİ

Ali NADERİ

KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı

ERZURUM
2017

Her hakkı saklıdır.



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
TEZ ONAY FORMU



α -BENZİL DOPAMİN VE BAZI SÜLFAMİT TÜREVLERİNİN İLK SENTEZİ

Prof. Dr. Süleyman Göksu danışmanlığında, Ali NADERİ tarafından hazırlanan bu çalışma, 14/08/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda doktora tezi olarak **oybirliği / oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

İmza :

Üye : Doç. Dr. Ahmet MARAŞ

İmza :

Üye : Doç. Dr. Halis Türker BALAYDIN

İmza :

Üye : Doç. Dr. Harun BUDAK

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun **07.09/2017** tarih ve **35.../... 21** nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu 1001-Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı projeleri kapsamında desteklenmiştir.

Proje No: 112T881, 115Z442

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

ÖZET

Doktora Tezi

α -BENZİL DOPAMİN ve BAZI SÜLFAMİT TÜREVLERİNİN İLK SENTEZİ

Ali NADERİ

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı

Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

Sülfamit ve dopamin analoglarının önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı bu tez kapsamında bir seri yeni sülfamit ve α -benzildopamin türevlerinin sentezi gerçekleştirildi.

Bu maksatla, benzilaminlerden çıkılarak altı tane yeni sülfamit sentezlendi. Benzilaminlerin benzilalkol varlığında CSI ile reaksiyonu sulfamoil karbamatları verdi. Sulfamoil karbamatların Pd-C katalizörlüğünde hidrojenolizi benzil sülfamitleri verdi. Ayrıca 3-fenilpropanik asitlerden çıkılarak beş tane yeni sülfamit türevi de sentezlendi. Propanoik asitler literatür yöntemleri kullanılarak ilgili 3-fenil propil aminlere dönüştürüldü. Propil aminlerin N,N-dimetilsulfamoil klorürle reaksiyonu sonucunda da yeni sülfamitler sentezlendi. Yine dokuz tane α -benzildopamin türevlerinin sentezi 3-fenilpropanoik asitlerden çıkılarak gerçekleştirildi. Metoksibenzenlerin propanoik asitlerle açillenmesi, ilgili ketonların dimetil karbonat ile α -karboksillenmesi, keton gruplarının indirgenmesi, ester hidrolizi, asitlerin Curtius reaksiyonu ve karbamatların hidrojenolizi ilgili α -benzildopamin türevlerini verdi. Sentezlenen α -benzildopaminlerin bir kısmı da sülfamit türevlerine dönüştürüldü.

2017, 275 sayfa

Anahtar Kelimeler: Sülfamit, sulfamoilkarbamat, karboksilli asitler, Curtius reaksiyonu, karbamat, dopamin, α -benzildopamin,

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

THE FIRST SYNTHESIS OF α - BENZYLDOPAMINES AND SULFAMIDE DERIVATIVES

Ali NADERI

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

Because of the important biological activities of sulfamides and dopamine analogues, the synthesis of novel sulfamides and α -benzyldopamine derivatives were carried out in the present thesis.

In this context, six new sulfamides were synthesized from benzylamines. The reaction of benzylamines in the presence of benzylalcohols with CSI gave sulfamoylcarbmates. Pd-C catalyzed hydrogenolysis of sulfamylcarbmates afforded benzylsulfamides. On the other hand, five novel sulfamides were also synthesized starting from 3-phenylpropanoic acids. Propanoic acids were converted into their corresponding 3-phenylpropylamines by using literature methods. New sulfamides were synthesized from the reaction of propylamines with N,N-dimethylsulfamoyl chloride. Again, the synthesis of nine novel α -benzyldopamine derivatives was achieved from 3-phenylpropanoic acids. Acylation of methoxybenzenes with propanoic acids, α -carboxylation of the corresponding ketones with dimethylcarbonate, the reduction of ketone groups, hydrolysis of ester groups, Curtius reaction of acids and hydrogenolysis of the carbamates furnished the corresponding α -benzyldopamine analogues. Some of these synthesized α -benzyldopamines were also converted into their sulfamide derivatives.

2017, 275 pages

Keywords: Sulfamide, sulfamoylcarbmate, carboxylic acids, Curtius reaction, carbamate, dopamine, α -benzyldopamine

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım boyunca TÜBİTAK tarafından desteklenen projelerde (109T241, 112T881 ve 115Z442) görev aldım. Doktora Tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenen 112T881 nolu projede yer alan çalışmaların bir kısmını içermektedir. Dolayısıyla bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin çoğu TÜBİTAK tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamı maddi açıdan destekleyen her iki kuruma da teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

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

Laboratuar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan ve aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli grup arkadaşlarıma, NMR alımlarında ve spektroskopik konularda büyük yardımlarını gördüğüm kıymetli hocam Prof. Dr. Cavit KAZAZ yanı sıra Uz. Barış ANIL'a, elementel analiz spektrumlarının alınmasında gösterdikleri çalışmalarından dolayı Sayın Uzman Ufuk ATMACA'ya teşekkürlerimi sunarım.

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

Ali NADERİ

Ağustos, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xviii
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Dopamin Analogu Bileşiklerin Biyolojik Önemi.....	1
1.2. Sülfamidlerin Biyolojik Aktiviteleri	7
2. KAYNAK ÖZETLERİ	12
2.1. Dopamin Analogu Bileşiklerin Sentezi	12
2.1.1. 6,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrogen klorür tuzu (81)’in Sentezi.....	12
2.1.2. 1,3-Bis(4-metoksifenil)-2-propanamin (86)’nın Sentezi.....	13
2.1.3. 1,3-Bis (fenil)-2-propanamin türevlerinin Sentezi	14
2.1.4. Meskalin Türevlerinin Sentezi	16
2.1.5. 4-(2-Aminoetil)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidrobenezofuran (11)’in Sentezi.....	16
2.1.6. 1-(8-Metoksi-2,3,5,6-tetrahidrobenzo[1,2-b:5,4-b']difuran-4-il)-2-aminoetan (131)’in sentezi	17
2.2. Sülfamidlerin Sentezi	18
2.2.1. Dopamin Analogu Bileşiklerin Sülfamid Türevlerinin Sentezi	18
2.2.2. Topiramate Türevi Sülfamid Bileşiklerinin Sentezi.....	19
2.2.3. N,N-Disüstitüe Simetrik Sülfamidlerin Sentezi	21
2.2.4. Histamin Homologu Benzilsülfamid Türevlerinin Sentezi.....	22
2.3. Çalışmanın Amacı	23
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	26
3.1. Sülfamoil karbamat Sentezi İçin Genel Yöntem [Benzil N-(2-metoksibenzil) sülfamoilkarbamat (192)’nin Sentezi]	26
3.2. Benzil N-(3-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (193)’ün Sentezi	26

3.3. Benzil N-(4-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (194)'ün Sentezi	27
3.4. Benzil N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (195)'in Sentezi	27
3.5. Benzil N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (196)'nın Sentezi	28
3.6. Benzil N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (197)'nin Sentezi	28
3.7. Sülfamoil Karbamatlardan Sülfamit Sentezi İçin Genel Yöntem	
[N-(2-metoksibenzil)sülfamit (160)'in Sentezi]	28
3.8. N-(3-metoksibenzil)sülfamit (161)'in Sentezi	29
3.9. N-(4-metoksibenzil)sülfamit (162)'nin Sentezi	29
3.10. N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamit (163)'ün Sentezi	30
3.11. N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamit (164)'ün Sentezi	30
3.12. N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamit (165)'in Sentezi	31
3.13. 3-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-ol (199)'un Sentezi	31
3.14. 1-(3-brompropil)-2,4-dimetoksibenzen (200)'ün sentezi	31
3.15. 4-(2,4-dimetoksifenil)butannitril (201)'in sentezi	32
3.16. 4-(2,4-dimetoksifenil)butanoik asit (202)'nin sentezi	32
3.17. Karbamatların Sentezi İçin Genel Yöntem: [Benzil 3-(2,4-	
dimetoksifenil)propilkarbamat (203)'ün sentezi]	33
3.18. Benzil 3-(3,5-dimetoksifenil)propilkarbamat (205)'in sentezi	34
3.19. Benzil 3-(3,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (207)'nin sentezi	34
3.20. Benzil 3-(4-metoksifenil)propilkarbamat (209)'un sentezi	34
3.21. Benzil 3-fenilpropilkarbamat (211)'in Sentezi	35
3.22. Karbamatların Hidrojenolizi İçin Genel Yöntem: [3-(2,4-dimetoksifenil)	
propil amin Hidrojen Klorür Tuzu (212)'nin Sentezi]	35
3.23. 3-(3,5-dimetoksifenil)propilamin Hidrojen Klorür Tuzu (213)'ün Sentezi	36
3.24. 3-(3,4-dimetoksifenil)propilamin Hidrojen Klorür Tuzu (214)'ün Sentezi	36
3.25. 3-(4-metoksifenil)propilamin Hidrojen Klorür Tuzu (215)'in Sentezi	37
3.26. 3-Fenilpropilamin Hidrojen Klorür Tuzu (216)'nın Sentezi	37
3.27. Amin Tuzlarından Sülfamit Sentezi için Genel Yöntem: [<i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -	
[3-(2,4-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (166)'nın Sentezi]	38
3.28. <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -[3-(3,5-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (167)'nin Sentezi	39
3.29. <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -[3-(3,4-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (168)'in Sentezi	39

3.30. <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -[3-(4-metoksifenil)propil]-sülfamid (169)’un Sentezi	39
3.31. <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -(3-fenilpropil)-sülfamid (170)’in sentezi	40
3.32. 1,3-Difenilpropanonların Sentezi İçin Genel Yöntem: [1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (220)’nin Sentezi]	40
3.33. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (222)’nin Sentezi.....	41
3.34. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (224)’ün Sentezi	41
3.35. 3-(4-metoksifenil)-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (226)’nın Sentezi.....	42
3.36. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (228)’in Sentezi	42
3.37. 1-(3,4-dimetoksifenil)- 3-fenilpropan-1-on (229)’un Sentezi	42
3.38. 3-Fenil-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (230)’un Sentezi.....	43
3.39. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (233)’ün Sentezi.....	43
3.40. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propan-1-on (234)’ün Sentezi.....	44
3.41. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil)propan-1-on (235)’in Sentezi.....	45
3.42. 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (237)’nin Sentezi.....	45
3.43. 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(3,4- dimetoksifenil)propan-1-on (238)’in Sentezi.....	46
3.44. Ketonların Alfa Karboksilleme Reaksiyonu İçin Genel Yöntem [Metil 3-(2,4- dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (239)’un Sentezi]	46
3.45. Metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (240)’in Sentezi.....	47
3.46. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (241)’in Sentezi.....	47
3.47. Metil 2-benzil-3-(2,4- dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (242)’nin Sentezi	47
3.48. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (243)’ün Sentezi	48

3.49. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)- 3-oksopropanoat (244)'ün Sentezi	48
3.50. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3- oksopropanoat (245)'in Sentezi	49
3.51. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)- 3-oksopropanoat (246)'nin Sentezi.....	49
3.52. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksi benzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)- 3-oksopropanoat (247)'nin Sentezi.....	50
3.53. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)- 3-oksopropanoat (248)'in Sentezi.....	50
3.54. Keton Gruplarının İndirgenmesi için Genel Yöntem [Metil 2-(2,4- dimetoksibenzil)-3-(4-metoksibenzil)propanoat (249)'un Sentezi]	51
3.55. Metil 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoat (250)'nin Sentezi.....	51
3.56. Metil 2-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4-dimetoksifenil)propanoat (251)'in Sentezi.....	52
3.57. Metil 2-benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (252)'nin Sentezi.....	52
3.58. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (253)'ün Sentezi.....	52
3.59. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (254)'ün Sentezi.....	53
3.60. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil) propanoat (255)'in Sentezi.....	53
3.61. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (256)'nin Sentezi.....	54
3.62. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (257)'nin Sentezi.....	54
3.63. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (258)'in Sentezi.....	55
3.64. Karboksilli Asit Sentezi için Genel Yöntem [2-(2,4-dimetoksibenzil)- 3-(4-metoksifenil)propanoik asit (259)'un Sentezi]	55

3.65. 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (260)’ın Sentezi.....	56
3.66. 2-(3,4- dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (261)’in Sentezi....	56
3.67. 2-Benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (262)’nin Sentezi.....	57
3.68. 2-Benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (263)’ün Sentezi	57
3.69. 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (264)’ün Sentezi.....	58
3.70. 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metoksifenil)propanoik asit (265)’in Sentezi.....	58
3.71. 2-(6-brom-2,3- dimetoksibenzil)-3-(3,4- dimetoksifenil)propanoik asit (266)’nın Sentezi.....	59
3.72. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (267)’nin Sentezi.....	59
3.73. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (268)’in Sentezi.....	60
3.74. Benzil 1-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (269)’un Sentezi.....	60
3.75. Benzil 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (270)’in Sentezi	61
3.76. Benzil 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4- metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (271)’in Sentezi.....	61
3.77. Benzil 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (272)’nin Sentezi .	62
3.78. Benzil 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (273)’ün Sentezi ..	62
3.79. Benzil 1-(6-brom-2,3- dimetoksifenil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propan-2-ilkarbamat (274)’ün Sentezi	63
3.80. Benzil 1-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-ilkarbamat (275)’in Sentezi.....	63
3.81. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propan-2-ilkarbamat (276)’nın Sentezi.....	64
3.82. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-ilkarbamat (277)’nin Sentezi.....	64

3.83. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (171)'in Sentezi	65
3.84. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (172)'nin Sentezi	65
3.85. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (173)'ün Sentezi	66
3.86. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (174)'ün Sentezi	66
3.87. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (175)'in Sentezi	67
3.88. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (176)'nin Sentezi	67
3.89. 1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (177)'nin Sentezi	68
3.90. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (178)'in Sentezi	68
3.91. 1,3-Bis(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (179)'un Sentezi	69
3.92. Benzil N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamoylkarbamat (278)'in Sentezi	69
3.93. N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (180)'in Sentezi	70
3.94. N,N-Dimetil-N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (181)'in Sentezi	70
3.95. N,N-Dimetil-N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(fenil)-2-propil)]-sülfamit (182)'nin Sentezi	71
3.96. N,N-Dimetil-N'-[(1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (183)'ün Sentezi	71
Şekil 3.96. N,N-Dimetil-N'-[(1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)]	71

3.97. N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]- sülfamit (184)'ün Sentezi.....	72
3.98. N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]- sülfamit (185)'in Sentezi.....	72
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	73
4.1. Saflaştırma.....	73
4.2. Kromatografik ayrımlar.....	73
4.2.1. Kolon kromatografisi	73
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	73
4.3. Spektrumlar	73
4.4. Kütle ve elemental analiz	73
4.5. Deneyler	74
4.5.1. Benzilsülfamitlerin Sentezi İçin Genel Yöntem: [Benzil N- (2-metoksibenzil) sülfamoilkarbamat (192)'nin Sentezi]	74
4.5.2. Benzil N-(3-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (193)'ün Sentezi	75
4.5.3. Benzil N-(4-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (194)'ün Sentezi	76
4.5.4. Benzil N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (195)'in Sentezi.....	77
4.5.5. Benzil N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (196)'nin Sentezi.....	78
4.5.6. Benzil N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (197)'nin Sentezi	79
4.5.7. Sülfamit Sentezi İçin Genel Yöntem:[N-(2-metoksibenzil)sülfamit (160)'in Sentezi]	80
4.5.8. N-(3-metoksibenzil)sülfamit (161)'in Sentezi	81
4.5.9. N-(4-metoksibenzil)sülfamit (162)'nin Sentezi	82
4.5.10. N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamit (163)'ün Sentezi	82
4.5.11. N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamit (164)'ün Sentezi	83
4.5.12. N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamit (165)'in Sentezi.....	84
4.5.13.3-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-ol (199)'ün Sentezi.....	85
4.5.14. 1-(3-brompropil)-2,4-dimetoksibenzen (200)'ün Sentezi	86
4.5.15. 4-(2,4-dimetoksifenil)butannitril (201)'in Sentezi	87
4.5.16. 4-(2,4-dimetoksifenil)butanoik asit (202)'nin Sentezi	88

4.5.17. Karbamatların Sentezi İçin Genel Yöntem: [Benzil 3-(2,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (203)'ün Sentezi]	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
4.5.18. Benzil 3-(3,5-dimetoksifenil)propilkarbamat (205)'in Sentezi	90
4.5.19. Benzil 3-(3,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (207)'nin Sentezi	91
4.5.20. Benzil 3-(4-metoksifenil)propilkarbamat (209)'un Sentezi	92
4.5.21. Benzil 3-fenilpropilkarbamat (211)'in Sentezi	93
4.5.22. Karbamatların Hidrojenolizi İçin Genel Yöntem: [3-(2,4-dimetoksifenil)propilamin Hidrojen Klorür Tuzu (212)'nin Sentezi]	93
4.5.23. 3-(3,5-dimetoksifenil)propilamin Hidrojen Klorür Tuzu (213)'ün Sentezi ...	94
4.5.24. 3-(3,4-dimetoksifenil)propilamin Hidrojen Klorür Tuzu (214)'ün Sentezi ...	95
4.5.25. 3-(4-metoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (221)'in Sentezi	96
4.5.26. 3-Fenilpropilamin Hidrojen Klorür Tuzu (216)'nın Sentezi	97
4.5.27. Amin Tuzlarından Sülfamid Sentezi için Genel Yöntem: [<i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -3-(2,4-dimetoksifenil)propilsülfamid (166)'nın Sentezi]	97
4.5.28. <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -3-(3,5-dimetoksifenil)propilsülfamid (167)'nin sentezi	99
4.5.29. <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -3-(3,4-dimetoksifenil)propilsülfamid (168)'in Sentezi	99
4.5.30. <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -3-(4-metoksifenil)propilsülfamid (169)'un Sentezi	100
4.5.31. <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -3-fenilpropilsülfamid (170)'in Sentezi	101
4.5.32. Keton Sentezi İçin Genel Yöntem: [1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (220)'nin Sentezi]	102
4.5.33. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (222)'nin Sentezi	103
4.5.34. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (224)'ün Sentezi	103
4.5.35. 3-(4-metoksifenil)-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (226)'nın Sentezi	104
4.5.36. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (228)'in Sentezi	105
4.5.37. 1-(3,4-dimetoksifenil)- 3-fenilpropan-1-on (229)'un Sentezi	105
4.5. 38. 3-Fenil-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (230)'un Sentezi	106
4.5.39. a) 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)propanoik asit (232)'nin Sentezi	107
4.5.40. b) 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (233)'ün Sentezi	108

4.5.41. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propan-1-on (234)'ün Sentezi	109
4.5.42. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil)propan-1-on (235)'in Sentezi.....	110
4.5.43. 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (237)'nin Sentezi.....	111
4.5.44. 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(3,4- dimetoksifenil)propan-1-on (238)'in Sentezi.....	112
4.5.45. Ketonların Alfa Karboksillenme Reaksiyonu İçin Genel Yöntem: [Metil 3-(2,4- dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (239)'un Sentezi]	113
4.5.47. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (241)'in Sentezi.....	114
4.5.48. Metil 2-benzil-3-(2,4- dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (242)'nin Sentezi.....	115
4.5.49. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (243)'ün Sentezi ..	116
4.5.50. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (244)'ün Sentezi	116
4.5.51. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-oksopropanoat (245)'in Sentezi	118
4.5.52. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (246)'nın Sentezi.....	119
4.5.53. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksi benzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (247)'nin Sentezi	120
4.5.54. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (248)'in Sentezi	121
4.5.55. Karbonil Gruplarının İndirgenmesi için Genel Yöntem: [Metil 2-(2,4- dimetoksibenzil)-3-(4-metoksibenzil)propanoat (249)'un Sentezi]	122
4.5.56. Metil 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoat (250)'nin Sentezi.....	123

4.5.57. Metil 2-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4-dimetoksifenil)propanoat (251)'in Sentezi.....	124
4.5.58. Metil 2-benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (252)'nin Sentezi.....	125
4.5.59. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (253)'ün Sentezi.....	126
4.5.60. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (254)'ün Sentezi.....	127
4.5.61. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propanoat (255)'in Sentezi.....	128
4.5.62. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (256)'nın Sentezi.....	129
4.5.63. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (257)'nin Sentezi.....	130
4.5.64. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (258)'in Sentezi.....	131
4.5.65. Karboksili Asit Sentezi için Genel Yöntem:[2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (259)'un Sentezi]	132
4.5.66. 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (260)'in Sentezi.....	133
4.5.67. 2-(3,4- dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (261)'in Sentezi.....	134
4.5.68. 2-Benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (262)'nin Sentezi.....	135
4.5.69. 2-Benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (263)'ün Sentezi.....	136
4.5.70. 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (264)'ün Sentezi.....	137
4.5.71. 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metoksifenil)propanoik asit (265)'in Sentezi.....	138
4.5.72. 2-(6-brom-2,3- dimetoksibenzil)-3-(3,4- dimetoksifenil)propanoik asit (266)'nın Sentezi.....	139
4.5.73. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (267)'nin Sentezi.....	140

4.5.74. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (268)'in Sentezi.....	141
4.5.76. Benzil 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan- 2-ilkarbamat (270)'in Sentezi	143
4.5.77. Benzil 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4- metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (271)'in Sentezi.....	144
4.5.78. Benzil 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (272)'nin Sentezi.....	145
4.5.79. Benzil 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (273)'ün Sentezi.....	145
4.5.80. Benzil 1-(6-brom-2,3- dimetoksifenil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil) propan-2-ilkarbamat (274)'ün Sentezi	147
4.5.81. Benzil 1-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2- ilkarbamat (275)'in Sentezi.....	148
4.5.82. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propan-2- ilkarbamat (276)'nın Sentezi.....	149
4.5.83. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2- ilkarbamat (277)'nin Sentezi.....	150
4.5.84. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (171)'in Sentezi.....	151
4.5.85. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (172)'nin Sentezi.....	152
4.5.86. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (173)'ün Sentezi	153
4.5.87. 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (174)'ün Sentezi.....	154
4.5.88. 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (175)'in Sentezi.....	155
4.5.89. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (176)'nın Sentezi.....	156

4.5.90. 1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (177)'nin Sentezi.....	157
4.5.91. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (178)'in Sentezi.....	158
4.5.92. 1,3-Bis(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (179)'un Sentezi.....	159
4.5.93. Benzil N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamoil karbamat (278)'in Sentezi.....	160
4.5.94. N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (180)'in Sentezi.....	161
4.5.95. N,N-Dimetil-N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (181)' in Sentezi.....	162
4.5.96. N,N-Dimetil-N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(fenil)-2-propil)]-sülfamit (182)'nin Eldesi	163
4.5.97. N,N-Dimetil-N'-[(1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (183)'ün Eldesi	164
4.5.98. N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]- sülfamit (184)' ün Sentezi.....	165
4.5.99. N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (185)'in Sentezi.....	166
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	168
KAYNAKLAR	174
EKLER.....	179
EK 1.....	179
ÖZGEÇMİŞ	277

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

5,6-ADTN	2-amino-5,6-dihidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin
6,7-ADTN	2-amino-6,7-dihidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin
AcCl	Asetil klorür
AMDA	9-(aminometil)-9,10-dihidroantrasen
APM	Apomorfin
BnOH	Benzil Alkol
CH ₂ Cl ₂	Diklormetan
CHCl ₃	Kloroform
CSI	Klorosülfonil izosiyanat
DAF	Diaseton fruktoz
D ₂ O	Döteryum oksit
DMF	Dimetilformamid
DPPA	Difenil fosforil azid
Et ₃ N	Trietilamin
EtOAC	Etil asetat
Et ₃ SiH	Trietilsilan
LiAlH ₄	Lityum alüminyum hidrid
HCl	Hidroklorik asit
KCN	Potasyum Siyanür
KOH	Potasyum hidroksit
K ₂ CO ₃	Potasyum Karbonat
MeOH	Metanol
NaBH ₄	Sodyum borhidrür
NaH	Sodyum hidrür
NaN ₃	Sodyum azid
NaOH	Sodyum hidroksit
NMDA	N-metil-D-aspartik asit
Pd-C	Paladyum karbon

PNU-99194A	5,6-dimetoksi-2-(N-dipropil)-aminoindan
SO ₂ Cl ₂	Sülfüril klorür
t-BuOH	Tersiyer bütanol
TFA	Trifluoroasetik asit
(±)-UH-232	(±)-5-OH-1-Me-DPAT
(±)-UH-242	(±)-5-OMe-1-Me-DPAT
4-MTA	4-metiltioamfetamin
bs	Broad (geniş) singlet
CSI	Klorosülfonil izosiyanat
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
DAF	Diaseton fruktoz
ET _A	Endotelin reseptör-A
ET _B	Endotelin reseptör-B
MAO-A	Mono amin oksidaz-A
MAO-B	Mono amin oksidaz-B
m	Multiplet
PPA	Polifosforik asit
PT1B	Protein tirozin fosfataz-1B
S	Singlet
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Dopamin (1)'in yapısı.....	1
Şekil 1.2. Rivastigmin (2) ve Rotigotin (3)'ün yapısı.....	1
Şekil 1.3. Norepinefrin (4), epinefrin (5), melatonin (6) ve serotonin (7)'nin yapısı.....	2
Şekil 1.4. 1-Aminoindan türevleri 8 ve 9'un yapısı.....	3
Şekil 1.5. Meskalin 10 ve türevi 11-17'nin yapısı.....	3
Şekil 1.6. 6,7-ADTN (18), 5,6-ADTN (19) ve APM (20)'nin yapısı.....	4
Şekil 1.7. (±)-UH-232 (21) ve (±)-UH-242 (22)'nin yapısı.....	5
Şekil 1.8. AMDA (23) ve türevleri 24-28'in yapıları.....	5
Şekil 1.9. 2-aminoindan türevi 29 ve PNU99194A (30)'un yapısı.....	6
Şekil 1.10. α-Benzil sübstitüe fenetilamin türevi 31-40'ın yapısı.....	7
Şekil 1.11. Kinagolid (41) ve Doripenem (42)'nin yapısı.....	7
Şekil 1.12. 3-(benzotiofenil)metilsülfamit (43) ve famotidin (44)'ün yapısı.....	8
Şekil 1.13. Macitentan (45) ve türevi bileşikler 46-50'nin yapısı.....	9
Şekil 1.14. Topiramate (51) ve türevi bileşikler 52-59'un yapısı.....	10
Şekil 1.15. 60-69 bileşiklerinin yapısı.....	11
Şekil 1.16. Sülfamit 70-74'ün yapısı.....	11
Şekil 2.1. 6,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidroklorür tuzu (81)'nin sentezi.....	12
Şekil 2.2. 1,3-Bis(4-metoksifenil)-2-propanamin (86)'nin sentezi.....	14
Şekil 2.3. 99 ve 95'in sentezi.....	14
Şekil 2.4. 35-39'un sentezi.....	15
Şekil 2.5. 1,3-bis(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)propan-2-amin (39)'un sentezi.....	15
Şekil 2.6. 4-(2-Aminoetil)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidrobenzofuran (11)'in sentezi.....	16
Şekil 2.7. 1-(8-Metoksi-2,3,5,6-tetrahidrobenzo[1,2-b:5,4-b']difuran-4-il)- 2-aminoetan (12)'nin sentezi.....	18
Şekil 2.8. Fenetil sülfamit 128-132 bileşiklerinin sentezi.....	19
Şekil 2.9. Topiramate türevi sülfamit (53)'ün sentezi.....	20
Şekil 2.10. Topiramate türevi sülfamit (52)'nin sentezi.....	21

Şekil 2.11. N,N-disübstitüe simetrik sülfamitlerin sentezi	21
Şekil 2.12. Histamin homoloğu benzilsülfamit türevlerinin sentezi.....	23
Şekil 2.13. Sülfamit 160-170 'in yapısı	24
Şekil 2.14. α -Benzil dopamin analogu 171-179 'un ve sülfamit 180-185 'in yapısı.....	25
Şekil 3.1. Benzil N-(2-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (192)'nin sentezi	26
Şekil 3.2. Benzil N-(3-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (193)'ün sentezi	27
Şekil 3.3. Benzil N-(4-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (194)'ün sentezi	27
Şekil 3.4. Benzil N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (195)'in sentezi.....	27
Şekil 3.5. Benzil N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (196)'nın sentezi.....	28
Şekil 3.6. Benzil N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (197)'nin sentezi	28
Şekil 3.7. N-(2-metoksibenzil)sülfamit(160)'in sentezi	29
Şekil 3.8. N-(3-metoksibenzil)sülfamit(161)'in sentezi	29
Şekil 3.9. N-(4-metoksibenzil)sülfamit(162)'nin sentezi	30
Şekil 3.10. N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamit(163)'ün sentezi	30
Şekil 3.11. N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamit(164)'ün sentezi	30
Şekil 3.12. N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamit(165)'in sentezi.....	31
Şekil 3.13. 3-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-ol (199)'un sentezi.....	31
Şekil 3.14. 1-(3-brompropil)-2,4-dimetoksibenzen (200)'ün sentezi	32
Şekil 3.15. 4-(2,4-dimetoksifenil)butannitril (201)'in sentezi	32
Şekil 3.16. 4-(2,4-dimetoksifenil)butanoik asit (202)'nin sentezi	33
Şekil 3.17. Benzil 3-(2,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (203)'ün sentezi.....	33
Şekil 3.18. Benzil 3-(3,5-dimetoksifenil)propilkarbamat (205)'in sentezi.....	34
Şekil 3.19. Benzil 3-(3,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (207)'nin sentezi.....	34
Şekil 3.20. Benzil 3-(4-metoksifenil)propilkarbamat (209)'un sentezi	35
Şekil 3.21. Benzil 3-fenilpropilkarbamat (211)'in sentezi	35
Şekil 3.22. 3-(2,4-dimetoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (212)'nin sentezi	36
Şekil 3.23. 3-(3,5-dimetoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (213)'ün sentezi	36
Şekil 3.24. 3-(3,4-dimetoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (214)'ün sentezi	37
Şekil 3.25. 3-(4-metoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (215)'in sentezi	37
Şekil 3.26. 3-fenilpropilamin hidrojen klorür tuzu (216)'nın sentezi	38
Şekil 3.27. N,N-dimetil-N'-[3-(2,4-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (166)'nın sentezi...	38

Şekil 3.28. <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -(3-(3,5-dimetoksifenil)propil)-sülfamit (167)'nin sentezi...	39
Şekil 3.29. <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -[3-(3,4-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (168)'in sentezi.....	39
Şekil 3.30. <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -[3-(4-metoksifenil)propil]-sülfamit (169)'un sentezi	40
Şekil 3.31. <i>N,N</i> -dimetil- <i>N'</i> -(3-fenilpropil)-sülfamit (170)'in sentezi.....	40
Şekil 3.32. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (220)'nin sentezi	41
Şekil 3.33. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (222)'nin sentezi.....	41
Şekil 3.34. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (224)'ün sentezi	41
Şekil 3.35. 3-(4-metoksifenil)-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (226)'nin sentezi.....	42
Şekil 3.36. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (228)'in sentezi.....	42
Şekil 3.37. 1-(3,4-dimetoksifenil)- 3-fenilpropan-1-on (229)'un sentezi	43
Şekil 3.38. 3-fenil-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (230)'un sentezi.....	43
Şekil 3.39. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (233)'ün sentezi.....	44
Şekil 3.41. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil)propan-1-on (235)'in sentezi.....	45
Şekil 3.42. 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (237)'nin sentezi.....	45
Şekil 3.43. 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(3,4- dimetoksifenil)propan-1-on (238)'in sentezi.....	46
Şekil 3.44. Metil 3-(2,4- dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (239)'un sentezi.....	46
Şekil 3.45. Metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (240)'in sentezi.....	47
Şekil 3.46. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (241)'in sentezi.....	47
Şekil 3.47. Metil 2-benzil-3-(2,4- dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (242)'nin sentezi.....	48
Şekil 3.48. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (243)'ün sentezi ...	48

Şekil 3.49. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (244)’ün sentezi	48
Şekil 3.50. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-oksopropanoat (245)’in sentezi	49
Şekil 3.51. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (246)’nın sentezi	49
Şekil 3.52. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksi benzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (247)’nin sentezi	50
Şekil 3.53. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (248)’ün sentezi	50
Şekil 3.54. Metil 2-(2,4- dimetoksibenzil)-3-(4-metoksibenzil)propanoat (249)’un sentezi.....	51
Şekil 3.55. Metil 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoat (250)’nin sentezi.....	51
Şekil 3.56. Metil 2-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4-dimetoksifenil)propanoat (251)’in sentezi.....	52
Şekil 3.57. Metil 2-benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (252)’nin sentezi.....	52
Şekil 3.58. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (253)’ün sentezi.....	53
Şekil 3.59. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (254)’ün sentezi.....	53
Şekil 3.60. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propanoat (255)’in sentezi.....	54
Şekil 3.61. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (256)’nın sentezi.....	54
Şekil 3.62. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (257)’nin sentezi.....	55
Şekil 3.63. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (258)’in sentezi.....	55
Şekil 3.64. 2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (259)’un sentezi.....	56

Şekil 3.65. 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (260)'ın sentezi.....	56
Şekil 3.66. 2-(3,4- dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (261)'in sentezi.....	57
Şekil 3.67. 2-benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (262)'nin sentezi	57
Şekil 3.68. 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (263)'ün sentezi.....	58
Şekil 3.69. 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (264)'ün sentezi.....	58
Şekil 3.70. 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metoksifenil) propanoik asit (265)'in sentezi.....	59
Şekil 3.71. 2-(6-brom-2,3- dimetoksibenzil)-3-(3,4- dimetoksifenil)propanoik asit (266)'nın sentezi.....	59
Şekil 3.72. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (267)'nin sentezi.....	60
Şekil 3.73. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (268)'in sentezi.....	60
Şekil 3.74. Benzil 1-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (269)'un sentezi.....	61
Şekil 3.75. Benzil 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2- ilkarbamat (270)'in sentezi.....	61
Şekil 3.76. Benzil 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4- metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (271)'in sentezi.....	62
Şekil 3.77. Benzil 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (272)'nin sentezi.....	62
Şekil 3.78. Benzil 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (273)'ün sentezi.....	62
Şekil 3.79. Benzil 1-(6-brom-2,3- dimetoksifenil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil) propan-2-ilkarbamat (274)'ün sentezi.....	63
Şekil 3.80. Benzil 1-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan- 2-il karbamat (275)'in sentezi	63

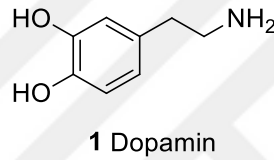
Şekil 3.81. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propan-2-il karbamat (276)’nın sentezi	64
Şekil 3.82. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-il karbamat (277)’nin sentezi	64
Şekil 3.83. (1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (171))’in sentezi	65
Şekil 3.84. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (172)’nin sentezi	65
Şekil 3.85. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (173)’ün sentezi	66
Şekil 3.86. 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin hidrojen klorür tuzu (174)’ün sentezi.....	66
Şekil 3.87. 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin hidrojen klorür tuzu (175)’in sentezi.....	67
Şekil 3.88. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil-3-(2,3-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (176)’nın sentezi.....	67
Şekil 3.89. 1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (177)’nin sentezi	68
Şekil 3.90. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (178)’in sentezi	68
Şekil 3.91. 1,3-Bis(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (179)’un sentezi.....	69
Şekil 3.92. Benzil N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamoilkarbamat (278)’in sentezi.....	69
Şekil 3.93. N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (180)’in sentezi.....	70
Şekil 3.94. N,N-Dimetil-N’-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (181)’in sentezi.....	70
Şekil 3.95. N,N-Dimetil-N’-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(fenil)-2-propil)]-sülfamit (182)’nin sentezi.....	71
-2-propil)]-sülfamit (183)’ün sentezi	71

Şekil 3.97. N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]- sülfamit (184)'ün sentezi.....	72
Şekil 3.98. N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (185)'in sentezi.....	72
Şekil 5.1. Benzilsülfamitler 160-165 'in sentezi.....	168
Şekil 5.2. 3-Fenil propilaminlerin sülfamit türevleri 166-170 'in sentezi	169
Şekil 5.3. 1,3-Difenilpropanonlar 220-238 'in sentezi.	169
Şekil 5.4. 2-Benzil-3-fenilpropanoik asitler 259-268 'in sentezi.....	170
Şekil 5.5. Karbamatlar 269-277 'nin sentezi	171
Şekil 5.7. Sülfamit türevleri 180-185 'in sentezi	172

1.GİRİŞ

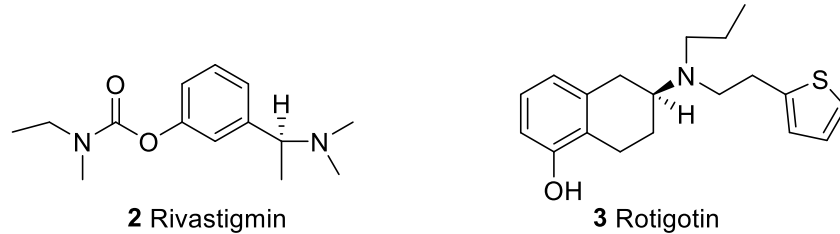
1.1. Dopamin Analöğü Bileşiklerin Biyolojik Önemi

Amin fonksiyonel grubu pek çok ilacın yapısında bulunmaktadır. Dopamin (1) de amin fonksiyonel grubu içerir. Bir monoamin hormon olan dopamin (1), beyinde D₁, D₂, D₃, D₄ ve D₅ dopamin reseptörlerini aktive ederek nöronlar arası iletişimi sağlar. Beyinde dopamin (1) miktarının az olduğu durumlarda Parkinson hastalığı, fazla olduğu durumlarda ise şizofreni hastalığı ortaya çıkar (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Dopamin (1)'in yapısı

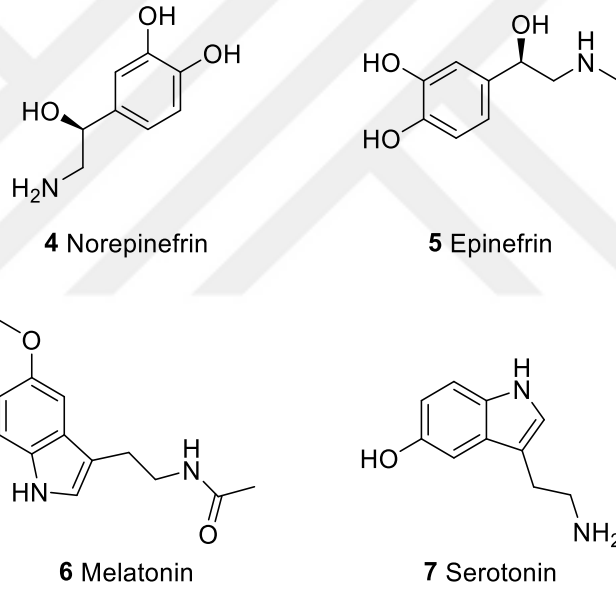
Dopamin (1), kan-beyin-omurilik sıvısı bariyerini geçemez. Bu yüzden Parkinson hastalarına dopaminerjik ilaçlar ya da monoamin oksidaz enziminin inhibitörü olan ilaç etken maddeleri verilerek hastalığın tedavisi sağlanır. Yapı olarak dopamin (1)'e benzemeyen benzil âmin yapısındaki rivastigmin (2), Exelon ticari ismiyle satılır. Parasempatomimetik veya kolinerjik bir ajan olarak davranır. Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının tedavisinde kullanılır (Burn *et al.* 2006) (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Rivastigmin (2) ve Rotigotin (3)'ün yapısı

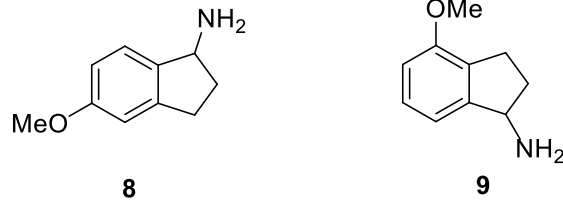
Rotigotin (3), dopamin (1) agonisti bir ilaç olup titremeli felç olarak bilinen Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca diğer dopamin agonistleri gibi antidepresan etkiye sahip olduğundan dolayı depresyon tedavisinde de kullanılmaktadır.

İnsan vücudunda monoamin oksidaz-A (MAO-A) ve monoamin oksidaz-B (MAO-B) olmak üzere iki tür monoamin oksidaz enzimi bulunmaktadır. MAO-A; beyinde bulunan norepinefrin (4), epinefrin (5) , melatonin (6) ve serotonin (7)'nin deaminlenmesi için kullanılırken, MAO-B ise; beyinde dopaminin yıkımını gerçekleştiren enzimdir (Şekil 1.3).



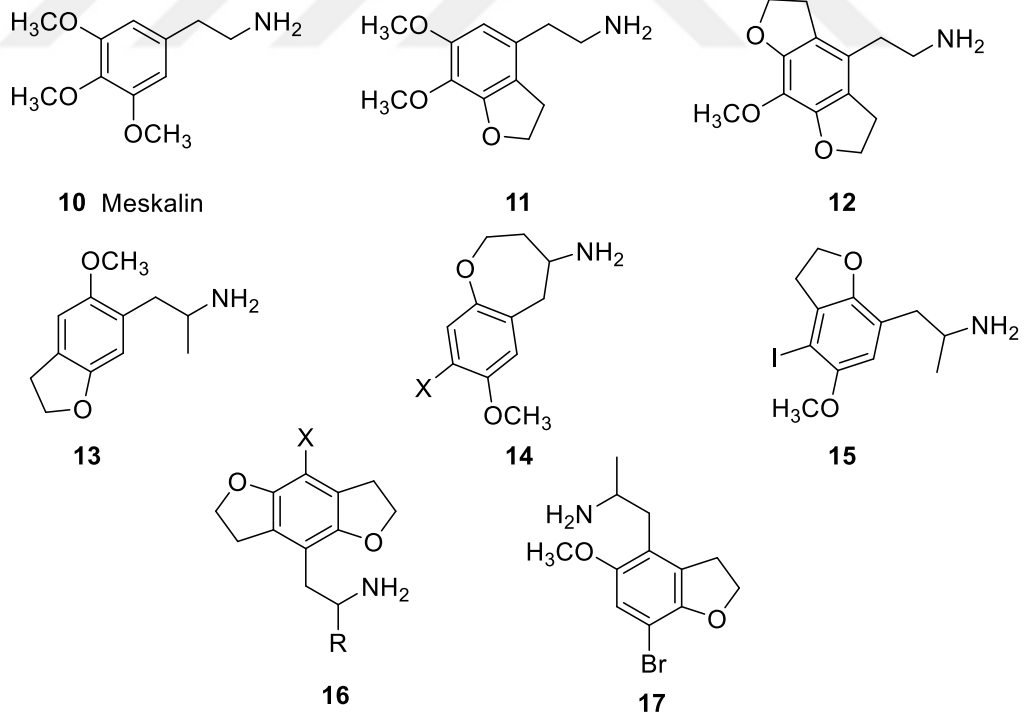
Şekil 1.3. Norepinefrin (4), epinefrin (5), melatonin (6) ve serotonin (7)'nin yapısı

Genel olarak monoamin oksidaz inhibitörleri antidepresan ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Martin vd. yapmış oldukları bir çalışmada 8 ve 9 bileşiklerinin hidrojen klorür tuzlarının MAO-B enziminin inhibitörü olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca 8 bileşiğinin anti-hipertansif aktivitesi de ilgili çalışmalarda rapor edilmiştir (Trivedi *et al.* 1991) (Şekil 1.4).



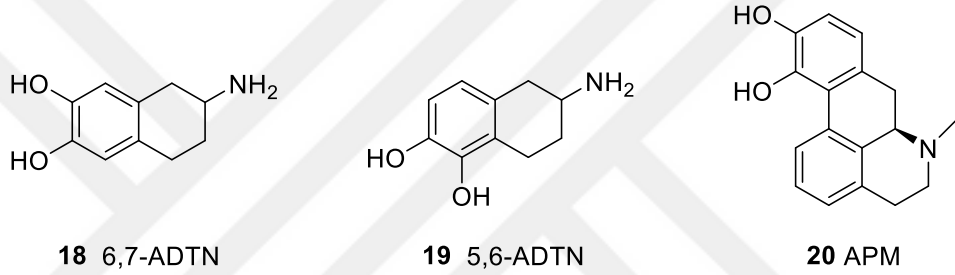
Şekil 1.4. 1-Aminoindan türevleri **8** ve **9**'un yapısı

Bir fenetilamin türevi olan meskalin (**10**) (3,4,5-trimetoksi-β-fenetilamin), Peyote kaktüs ailesinde doğal olarak bulunan ve halüsinasyona sebep olan bir alkaloiddir. İlk olarak 1896 yılında Arthur Heffter tarafından bulunup farmakolojik olarak incelenen meskalin (**10**)'un ilk kimyasal sentezi ise 1919 yılında gerçekleştirilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen meskalin benzeri bileşikler **11-17**'nin hem halüsinojenik özellikleri hem de serotonin ve dopamin reseptörlerine karşı agonist ve antagonist etkileri Monte vd. tarafından rapor edilmiştir (Monte *et al.* 1997) (Şekil 1.5).



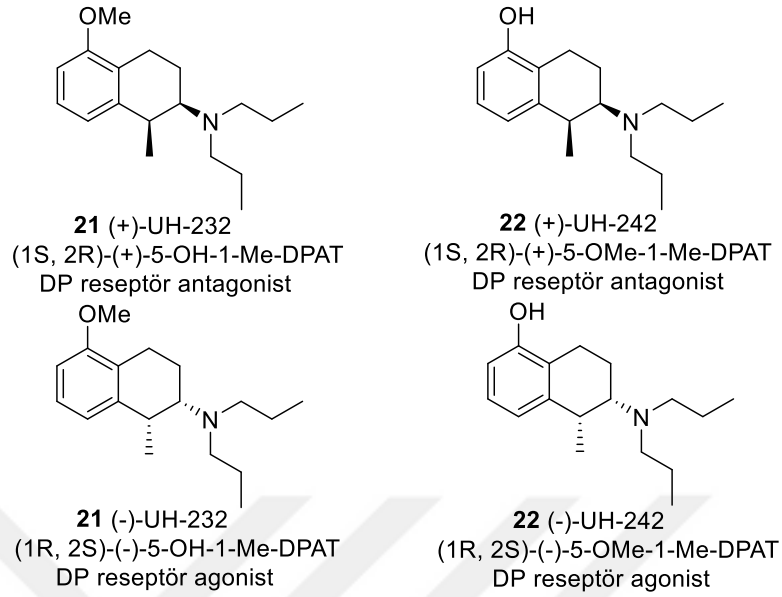
Şekil 1.5. Meskalin **10** ve türevi **11-17**'nin yapısı

Merkezi sinir sistemiyle alakalı hastalıkların tedavisinde etkin ilaçların geliştirilmesi her zaman ilgi odağı olduğundan dolayı yapı aktivite ilişkisiyle ilgili yapılan çalışmalar 2-amino-6,7-dihidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (6,7-ADTN) (**18**)'in dopamin reseptörlerinin potansiyel agonisti olduğunu ortaya koymuştur (Woodruff 1971). 6,7-ADTN (**18**)'in dopamin reseptörleri ile yüksek bir aktivite göstererek etkileştiği bildirilmiştir (Abel ve Clement-Cormier 1978). N-propillenmiş 5,6-ADTN (**19**) türevlerinin apomorfin (**20**)'den 50 kat daha fazla dopaminerjik aktivite gösterdiği de yine yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (McDermed *et al.* 1975) (Şekil 1.6).



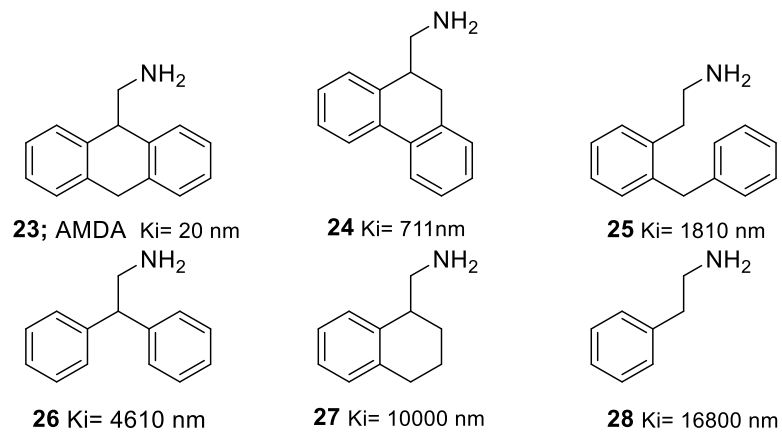
Şekil 1.6. 6,7-ADTN (**18**), 5,6-ADTN (**19**) ve APM (**20**)'nin yapısı

(±)-UH-232 (**21**) ve (±)-UH-242 (**22**)'nin dopaminerjik aktiviteye sahip olduğu Svensson vd. tarafından rapor edilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre (1R, 2S)-(-)-5-OH-1-Me-DPAT (**21**) ve (1R, 2S)-(-)-5-OMe-1-Me-DPAT (**22**)'nin dopamin reseptörü agonisti olduğu halde diğer enantiyomerleri olan (+)-UH-232 (**21**) ve (+)-UH-242 (**22**)'nin ise dopamin reseptörü antagonisti olduğu bildirilmiştir (Svensson *et al.* 1986) (Şekil 1.7).



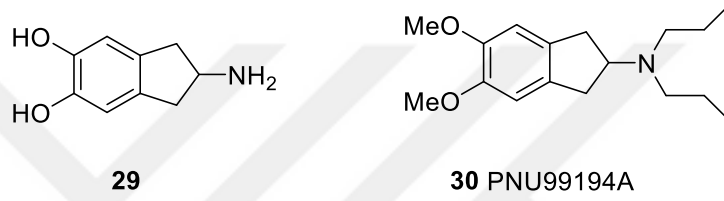
Şekil 1.7. (±)-UH-232 (**21**) ve (±)-UH-242 (**22**)'nin yapısı

Bir antrasen türevi olan 9-(aminometil)-9,10-dihidroantrasen (**23**) 5-HT_{2A} reseptörü antagonistidir (Westkaemper *et al.* 1999). Runyon vd tarafından AMDA (**23**) ve türevleri olan **24-28** bileşikler sentezlendi. Bu bileşiklerin ligant olarak 5-HT_{2A} reseptörü üzerine etkisi incelenmiş ve bu bileşikler içinde AMDA (**23**)'ün aktivitesinin en yüksek olduğunu belirlemişlerdir (Runyon *et al.* 2002) (Şekil 1.8).



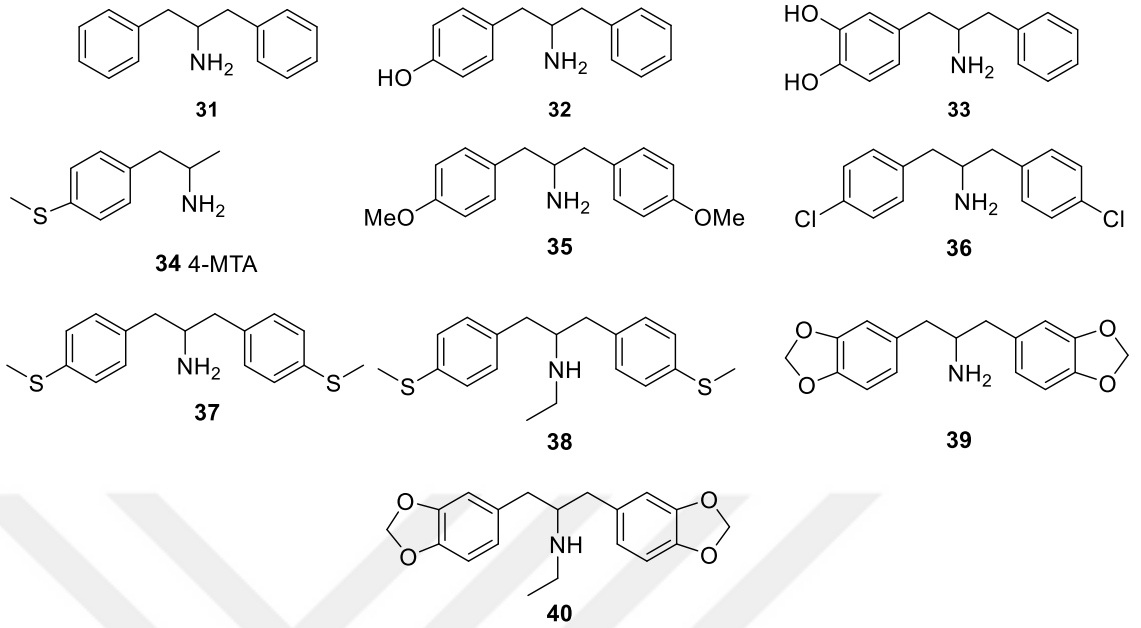
Şekil 1.8. AMDA (**23**) ve türevleri **24-28**'in yapıları

Yapı-aktivite ilişkisiyle ilgili yapılan çalışmalar 2-aminotetralinlerde olduğu gibi dopamin benzeri 2-aminoindan bileşiklerinin de önemli biyolojik aktiviteler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Gray vd. yapmış oldukları çalışmalar sonucu **29**'un adrenerjik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Gray *et al.* 1973). 5,6-dimetoksi-2-(N-dipropil)-aminoindan (PNU-99194A) (**30**)'un seçici dopamin D₃ reseptörlerinin antagonisti bir ilaçtır. Hayvan modellerinde antipsikotik özellik gösterdiği ise yine yapılan çalışmalar sonucu ortaya konulmuştur. (Haadsma-Svensson *et al.* 2001) (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. 2-aminoindan türevi **29** ve PNU99194A (**30**)'un yapısı

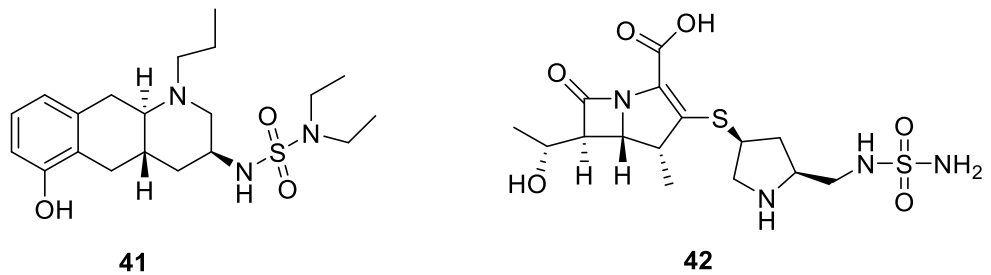
α -Benzil sübstitüe fenetilamin türevi **31** bileşiğinin glutamat reseptörü olan NMDA (N-metil-D-aspartik asit) reseptörünün antagonisti olduğu bildirilmiştir (Asghar *et al.* 1999). Jemnitz vd. yapmış oldukları çalışmalar sonucunda α -benzil sübstitüe fenetilamin türevi **31** ve α -benzilsübstitüe p-tiramin türevi **32** bileşiklerinin sitokrom P450 enzim sisteminde mikrozomal mono oksijenlenmeyi inhibe ettiği bildirilmiştir (Jemnitz *et al.* 1981). Ayrıca **31**'in akut toksisite aktivitesi üzerine de çalışmalar yapılmıştır (Noggle *et al.* 1984). α -Benzil sübstitüe dopamin türevi olan **33** ve bazı N-alkil türevlerinin ise dopaminerjik aktivitesinin yanı sıra anti-aritmik etkiye sahip oldukları da belirtilmiştir (Valenta *et al.* 1984). 4-Metiltioamfetamin (**34**) antikanser özelliğe sahip olan bir amfetamin türevidir. Hücre büyümesini engellemekte kullanılan (antiproliferatif) etki taşıdığı için McNamara vd. tarafından bir seri yeni 4-MTA (**34**)'e benzeri bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen **35-40**'ın serotonerjik ve antikanser aktiveleri incelenmiştir (McNamara *et al.* 2011) (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. α-Benzil süstitüe fenetilamin türevi **31-40**'ın yapısı

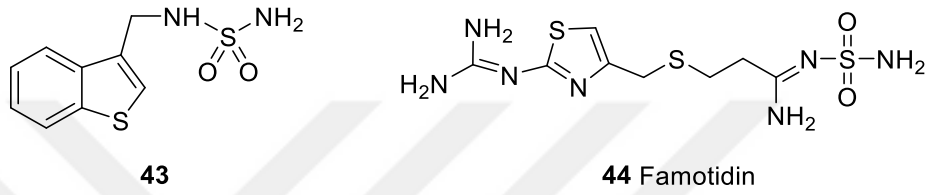
1.2. Sülfamitlerin Biyolojik Aktiviteleri

Sülfamitler sentetik organik kimyada ve ilaç kimyasında önemli bileşiklerdir. Bu nedenle de pek çok ilacın yapısında sülfamit fonksiyonel grubu bulunmaktadır. Kinagolid (**41**) seçici dopamin D₂ reseptörlerinin agonisti olup hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Ticari olarak Norprolac adıyla satılmaktadır (Barlier ve Jaquet 2006). Doripenem adıyla bilinen sülfamit **42** ise geniş spektrumlu enjekte edilebilir bir ilaçtır (Brown ve Traczewski, 2005) (Şekil 1.11).



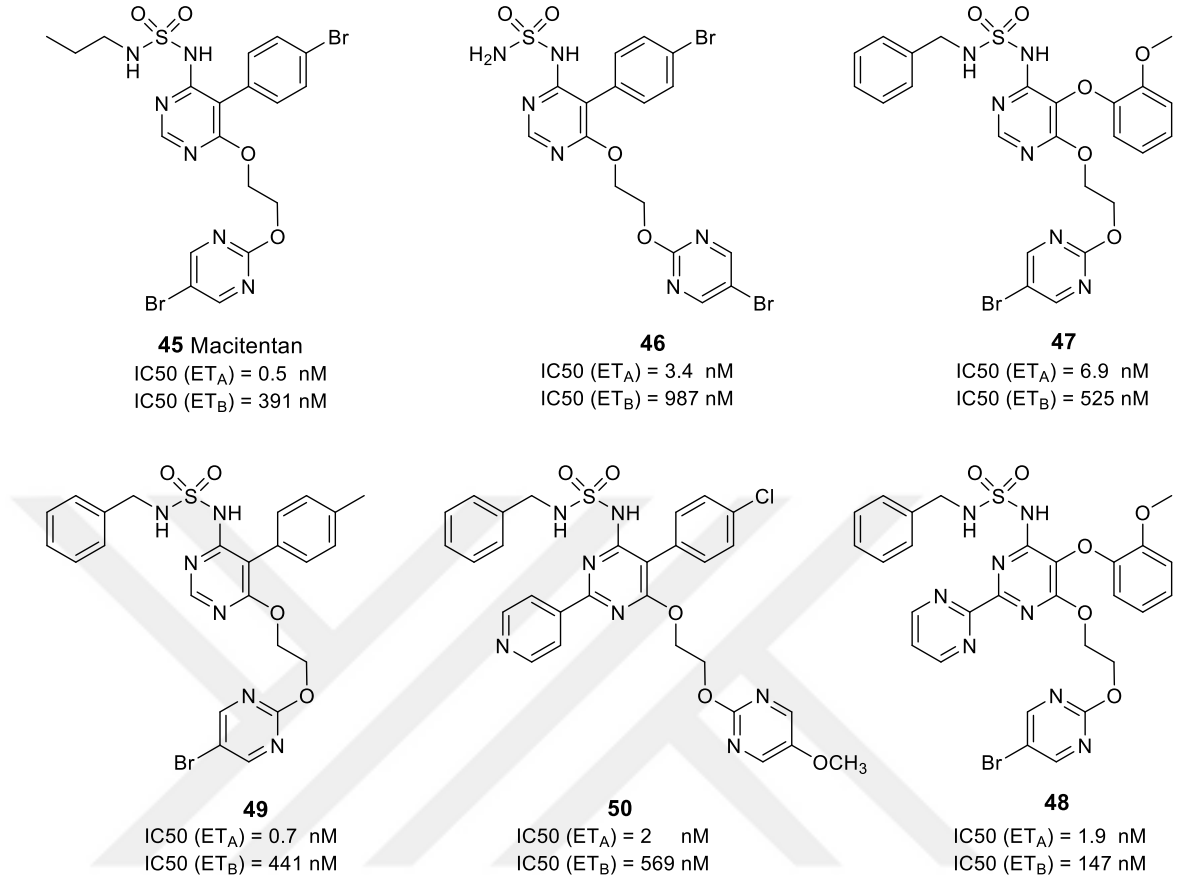
Şekil 1.11. Kinagolid (**41**) ve Doripenem (**42**)'nın yapısı

Johnson & Johnson firması tarafından patenti alınmış olan 3-(benzotiofenil)metilsülfamid (**43**) bileşiğinin antikonvulsan aktiviteye sahip olduğu ve epilepsi tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (Reitz *et al* 2009). Famotidin (**44**) ise histain H₂-reseptörü antagonisti olup mide asidinin üretimini inhibe ederek ülser tedavisinde kullanılan bir ilaç etken maddesidir (Humphries ve Merritt 1999) (Şekil 1.12).



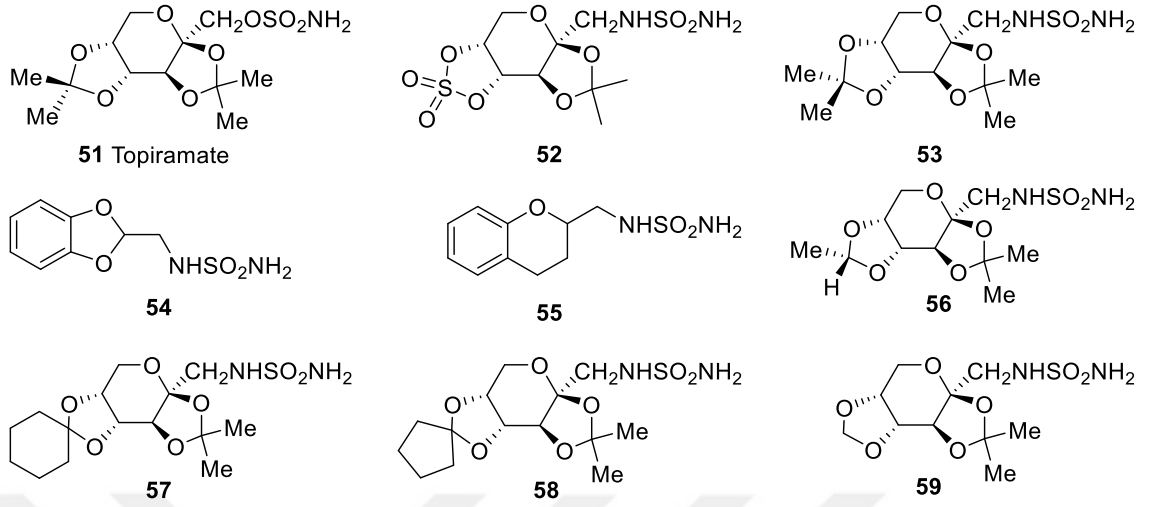
Şekil 1.12. 3-(benzotiofenil)metilsülfamid (**43**) ve famotidin (**44**)'ün yapısı

Macitentan (**45**) endotelin reseptörü antagonisti olup pulmoner arterial hipertansiyonda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Macitentan (**45**) türevi **46-50** bileşiklerinin ET_A (endotelin reseptör-A) ve ET_B (endotelin reseptör-B) aktiviteleri de yapılan çalışmalar sonucu rapor edilmiştir. Bileşikler **46-50**'nin IC₅₀ değerlerine bakıldığında bu reseptörlere karşı önemli aktivite gösterdikleri söylenebilir (Bolli *et al.* 2012) (Şekil 1.13).



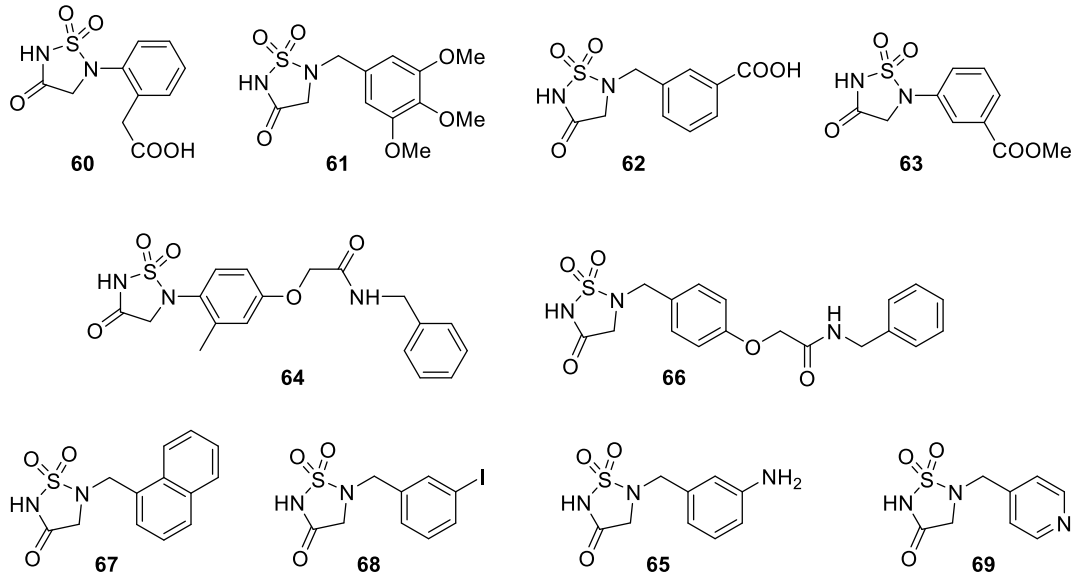
Şekil 1.13. Macitentan (**45**) ve türevi bileşikler **46-50**'nin yapısı

Topiramate (**51**) bir ilaç etken maddesi olarak epilepsi ve migren hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Topiramate (**51**) yapısına benzer bir seri sülfamid türevi **52-59**'un sentezi ve bu bileşiklerin hCA-II inhibisyon aktiviteleri Maryanoff vd. tarafından rapor edilmiştir (Maryanoff *et al.* 1998 ve 2005) (Şekil 1.14).



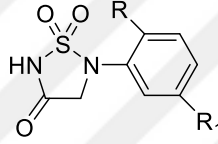
Şekil 1.14. Topiramate (51) ve türevi bileşikler 52-59'un yapısı

1,2,5- tiyadiazolidin-3-on 1,1 dioksit yapısında olan ASTRA ZENECA ve Novartis firması tarafından **60-69** bileşiklerinin patentlenmiş olup protein tirozin fosfataz inhibitörü olduğu bildirilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen sulfamit **60-69** protein tirozin fosfataz inhibitörlerdir ve bu bileşikler diyabet ve epilepsi hastalıklarının tedavisinde kullanılabilecek potansiyele sahiptir (Winum *et al.* 2006) (Şekil 1.15).



Şekil 1.15. 60-69 bileşiklerinin yapısı

Black vd. bir seri 1,2,5- tiyadiazolidin-3-on-1,1-dioksit türevleri **70-74**'ün sentezlerini gerçekleştirmişlerdir. Sentezini gerçekleştirdikleri **70-74**'ün protein tirozin fosfataz-1B (PT1B) inhibisyon aktivitelerine bakıldığında mikromolar seviyede inhibisyon etkisine sahip olduğu görülmektedir (Black *et al.* 2005) (Şekil 1.16).



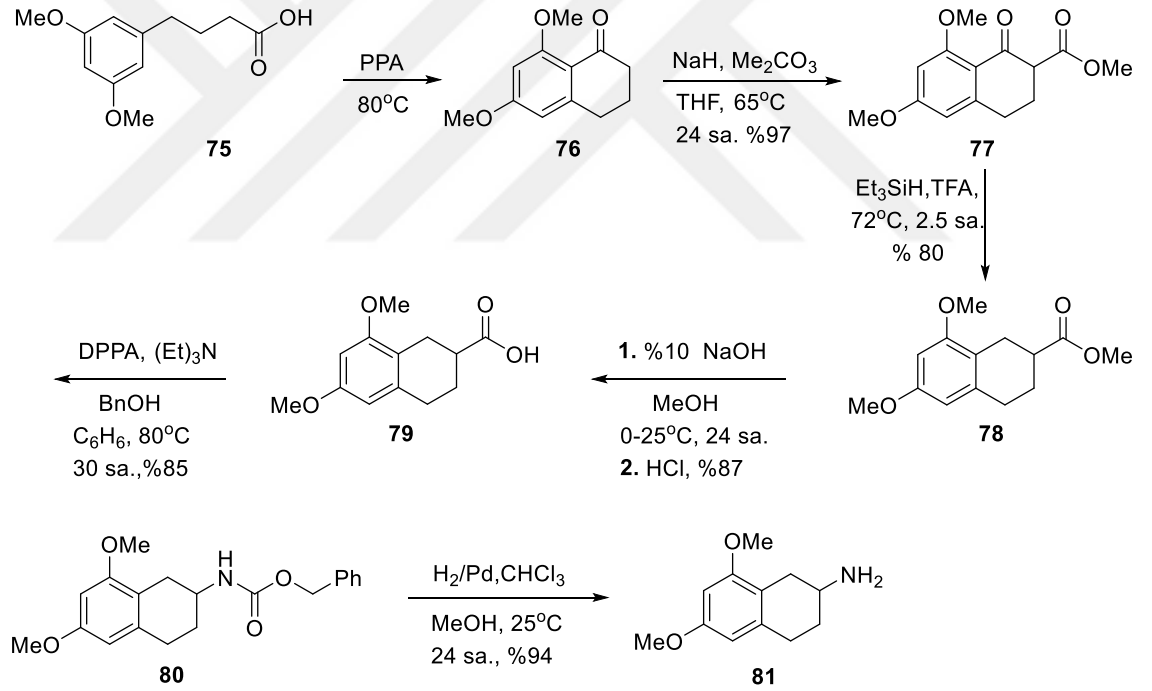
70 R= H, R ₁ = H ; PT1B Inhibition	IC ₅₀ = 1608 µM
71 R= H, R ₁ = Br; PT1B Inhibition	IC ₅₀ = 203 µM
72 R= CH ₃ , R ₁ = H; PT1B Inhibition	IC ₅₀ = 138 µM
73 R= OCH ₃ , R ₁ = H; PT1B Inhibition	IC ₅₀ = 2.47 µM
74 R= OCH ₃ , R ₁ = Ph; PT1B Inhibition	IC ₅₀ = 132 µM

Şekil 1.16. Sülfamit 70-74'ün yapısı

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Dopamin Analöğü Bileşiklerin Sentezi

2.1.1. 6,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrojen klorür tuzu (81)'in Sentezi



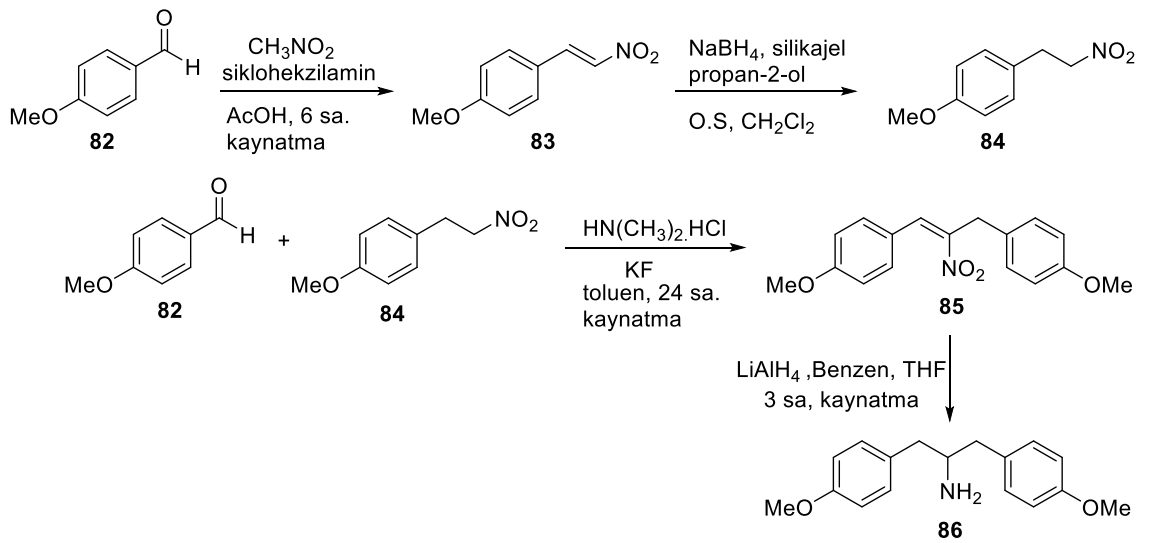
Şekil 2.1. 6,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrojen klorür tuzu (**81**)'nin sentezi

H₃PO₄ ile P₂O₅'in karıştırılması sonucu oluşturulan polifosforik asit (PPA) varlığında 3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**75**)'in reaksiyonu ve ekstraksiyon işlemleri sonucunda 6,8-dimetoksi-3,4-dihidronaftalin-1(2H)-on (**76**) sentezlenmiştir. Destile THF içerisinde çözülen keton **76**, NaH ve dimetil karbonat varlığında ketoester **77**'ye

dönüştürülmüştür. Elde edilen ketoester **77**'nin trifloraasetik asit varlığında trietilsilan (Et_3SiH) ile muamelesi sonucu 6,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilat (**78**) sentezlenmiştir. İlgili esterin bazik ortamda hidrolizi sonucu elde edilen karboksilik asit **79**'un, DPPA, NEt_3 ve BnOH varlığında Curtius düzenlenmesi sonucu karbamat **80** sentezlenmiştir. MeOH ve CHCl_3 içerisinde karbamat **80**'in Pd-C katalizörlüğünde $\text{H}_{2(g)}$ ile hidrojenolizi sonucu 6,8-dimetoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-amin hidrojen klorür tuzu (**81**) elde edilmiştir (Yılmaz ve Göksu. 2014) (Şekil 2.1).

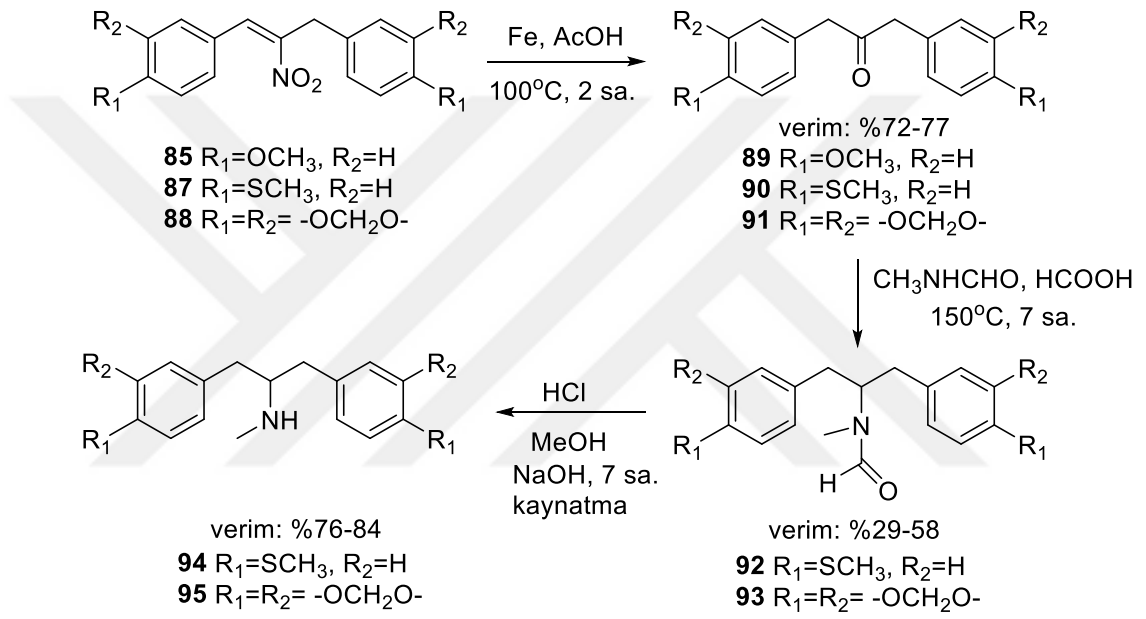
2.1.2. 1,3-Bis(4-metoksifenil)-2-propanamin (**86**)'nın Sentezi

4-Metoksibenzaldehit (**82**)'nin nitrometan ve sikloheksilamin ile glasiyal asetik asit içerisinde reaksiyonu sonucunda 1-(4-metoksifenil)-2-nitroeten (**83**) elde edilmiştir. Nitroeten **83**'ün 2-propanol ve silikajel varlığında NaBH_4 ile çift bağının indirgenmesi sonucu 1-(4-metoksifenil)-1-nitroetan (**84**)'ün sentezi gerçekleştirilmiştir. 4-metoksibenzaldehit (**82**) ve 1-(4-metoksifenil)-1-nitroetan (**84**)'ün toluen içerisinde kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilen (Z)-4,4'-(2-nitroprop-1-en-1,3-diil)bis(metoksibenzen) (**85**)'in LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucu ise 1,3-bis(4-metoksifenil)propan-2-amin (**86**) elde edilmiştir (McNamara *et al.* 2011) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. 1,3-Bis(4-metoksifenil)-2-propanamin (**86**)'nın sentezi

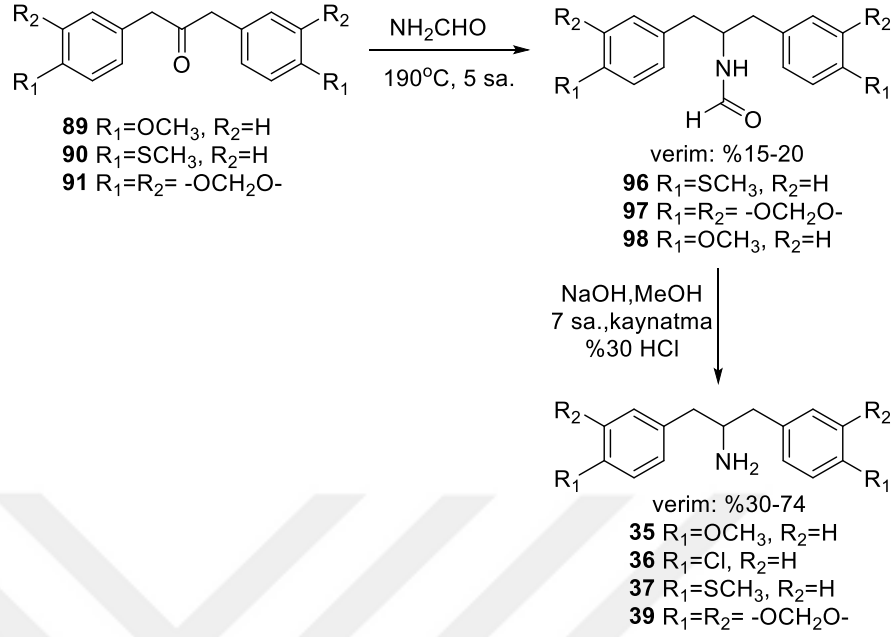
2.1.3. 1,3-Bis (fenil)-2-propanamin türevlerinin Sentezi



Şekil 2.3. **99** ve **95**'in sentezi

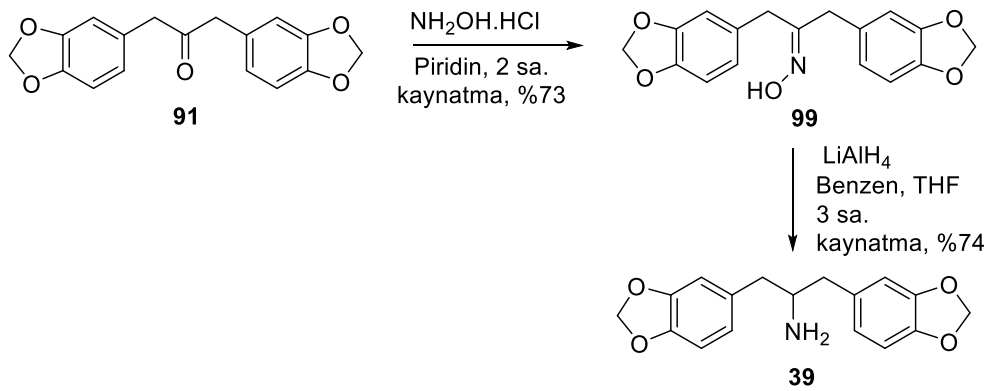
a) Doymamış nitroalken **85-87 ve 88**'in asetik asit içerisinde Fe ile indirgenmesi sonucu keton **89-91** elde edilmiştir. Keton **89-91**'in N-Metilformamit ile formik asit varlığında Leuckart reaksiyonu sonucu amit **92 ve 93**'ün sentezi gerçekleştirilmiştir. Amit **92 ve 93**'ün $MeOH$ içerisinde HCl ile hidrolizi sonucu amin **94 ve 95**'in sentezi gerçekleştirilmiştir (McNamara *et al.* 2011) (Şekil 2.3).

b) Keton **89-91**'in formamit ile $190^\circ C$ ' de reaksiyonu sonucu sentezlenen amit **96-98**'in metanol içerisinde HCl ile hidroliz edilmesi sonucu amin **35-39** sentezlenmiştir (McNamara *et al.* 2011) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. 35-39'un sentezi

c) Keton **91**'in etanol içerisinde piridin varlığında hidroksilamin, hidrojen klorür tuzu ile reaksiyonu sonucu oksim **99** sentezlenmiştir. Oksim **99**'un LiAlH_4 ile indirgenme sonucu ise 1,3-bis(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)propan-2-amin (**39**) %74 verimle elde edilmiştir (McNamara *et al.* 2011) (Şekil 2.5).

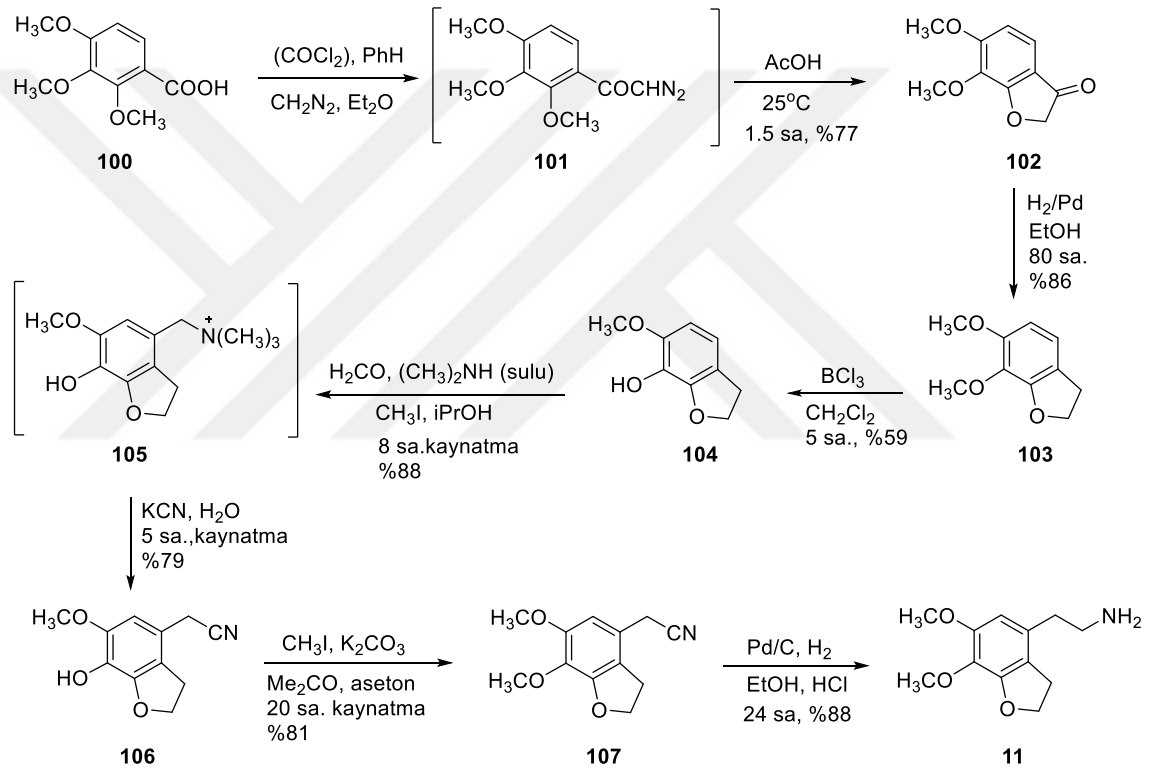


Şekil 2.5. 1,3-bis(benzo[d][1,3]dioksol-5-il)propan-2-amin (**39**)'un sentezi

2.1.4. Meskalin Türevlerinin Sentezi

Meskalin (**10**)’un hem halüsinojenik özellikleri hem de serotonin ve dopamin reseptörlerine karşı agonist ve antagonist etkisinden dolayı Monte vd. tarafından bir seri meskalin türevi bileşiklerin sentezini gerçekleştirilmiştir (Monte *et al.* 1997).

2.1.5. 4-(2-Aminoetil)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidrobenzofuran (**11**)’in Sentezi



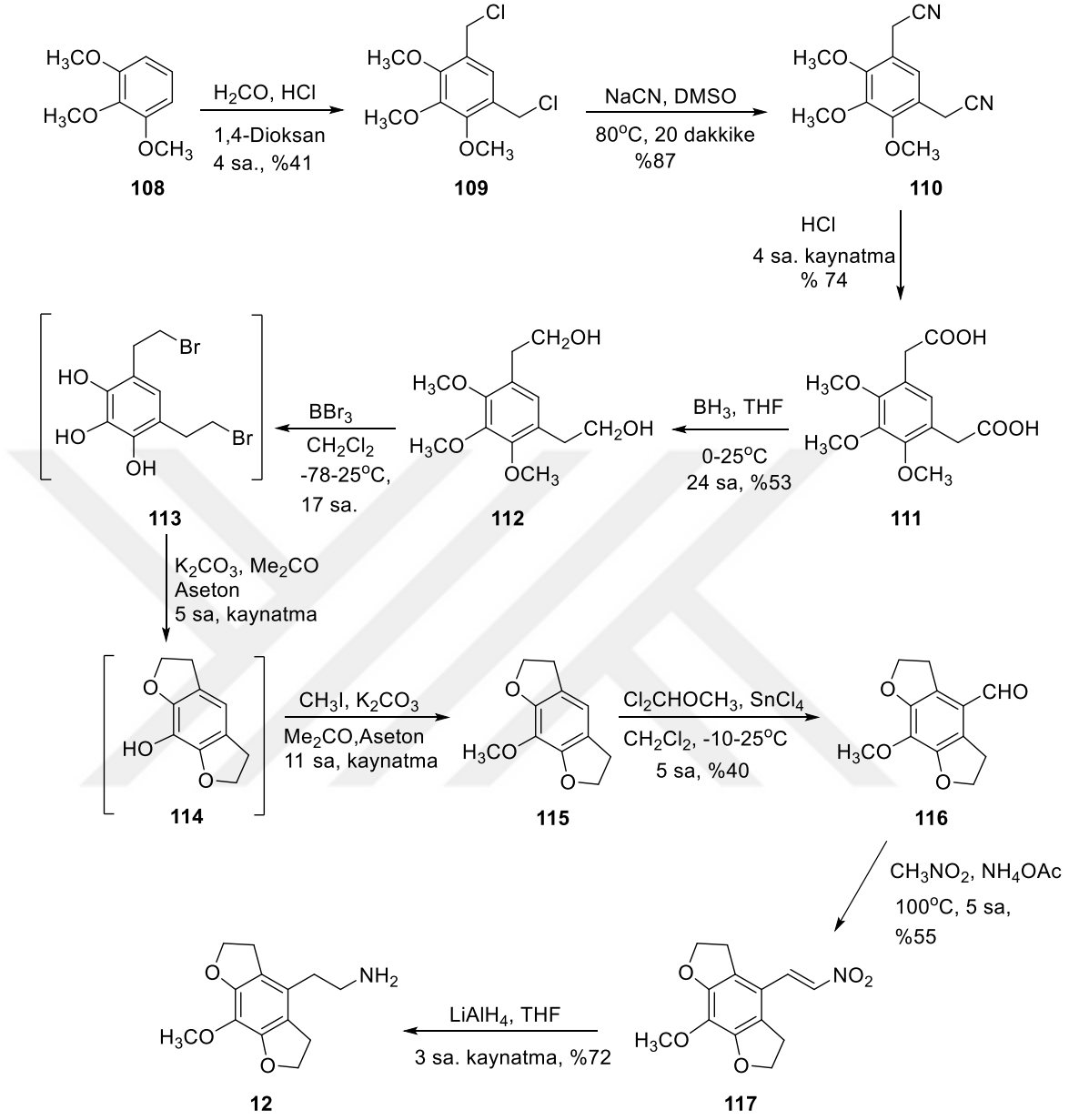
Şekil 2.6. 4-(2-Aminoetil)-6,7-dimetoksi-2,3-dihidrobenzofuran (**11**)’in sentezi

2,3,4-trimetoksibenzoik asit (**100**) Jung ve Albrecht tarafından yapılan reaksiyon sonucunda ilgili diazometilketon **101**’e dönüştürülmüştür. Asetik asit varlığında elde edilen 6,7-dimetoksibenzofuran-3-(2H)-on (**102**)’nin Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucunda karbonil grubunun CH_2 ’ye indirgenmesiyle dihidrobenzofuran **103**’ün sentezi gerçekleştirilmiştir. **103**’ün 7 pozisyonunda olan metoksi grubu yer seçici olarak bor triklorür ile demetillenmesi sonucu **104** bileşiği elde

edilmiştir. Mannich reaksiyonu ile methiyodid tuzu **105** elde edilmiştir. KCN kullanarak methiyodid tuzu **105**'ten fenilasetonitril türevi **106** bileşiği %79 verimle sentezlenmiştir. Daha sonra fenol grubu K_2CO_3 varlığında iyodometan kullanılarak tekrar metoksi grubuna dönüştürülmüş ve **107** elde edilmiştir. Nitril grubunun katalitik Pd/C varlığında hidrojenasyonu sonucu amin **11** bileşiği sentezlenmiştir (Monte *et al.* 1997) (Şekil 2.6).

2.1.6. 1-(8-Metoksi-2,3,5,6-tetrahidrobenzo[1,2-b:5,4-b']difuran-4-il)-2-aminoetan (**131**)'in sentezi

Bis-klorometil **109** bileşiği Dallacker'in metodu ile 1,2,3-trimetoksibenzen **108**'den sentezlenmiştir. Bis-klorometil **109** bileşiğindeki Cl gruplarının KCN varlığında CN gruplarıyla yer değiştirmesi sonucu elde edilen **110** bileşiğinin HCl ile hidrolizi sonucu 2,2'-(4,5,6-trimetoksi-1,3-fenilen)diasetik asit (**111**) elde edilmiştir. Sentezlenmiş olan asit **111** BH_3 varlığında diol **112**'ye indirgenmiştir. 2,2'-(4,5,6-trimetoksi-1,3-fenilen)bis(etan-1-ol) (**112**) BBr_3 'ün aşırısı ile demetilasyon ve brominasyona tabi tutularak ara ürün olarak 2,3,5,6-tetrahidrobenzo[1,2-b:5,4-b']difuran-8-ol (**114**) elde edilmiştir. Fenolik ara ürün **114** iyodometan kullanılarak ilgili metoksi türevi **115**'e dönüştürülmüştür. Friedel-Crafts yöntemi kullanarak 8-metoksi-2,3,5,6-tetrahidrobenzo[1,2-b:5,4-b']difuran-4-karbaldehit (**116**)'nın sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra nitrometan varlığında ve amonyum asetat katalizörlüğünde ilgili nitroeten **117** sentezlenmiştir. **117** bileşiğinin $LiAlH_4$ ile indirgenmesi sonucu 2-(8-metoksi-2,3,5,6-tetrahidrobenzo[1,2-b:5,4-b']difuran-4-il)etan-1-amin (**12**)'nin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Monte *et al.* 1997) (Şekil 2.7).

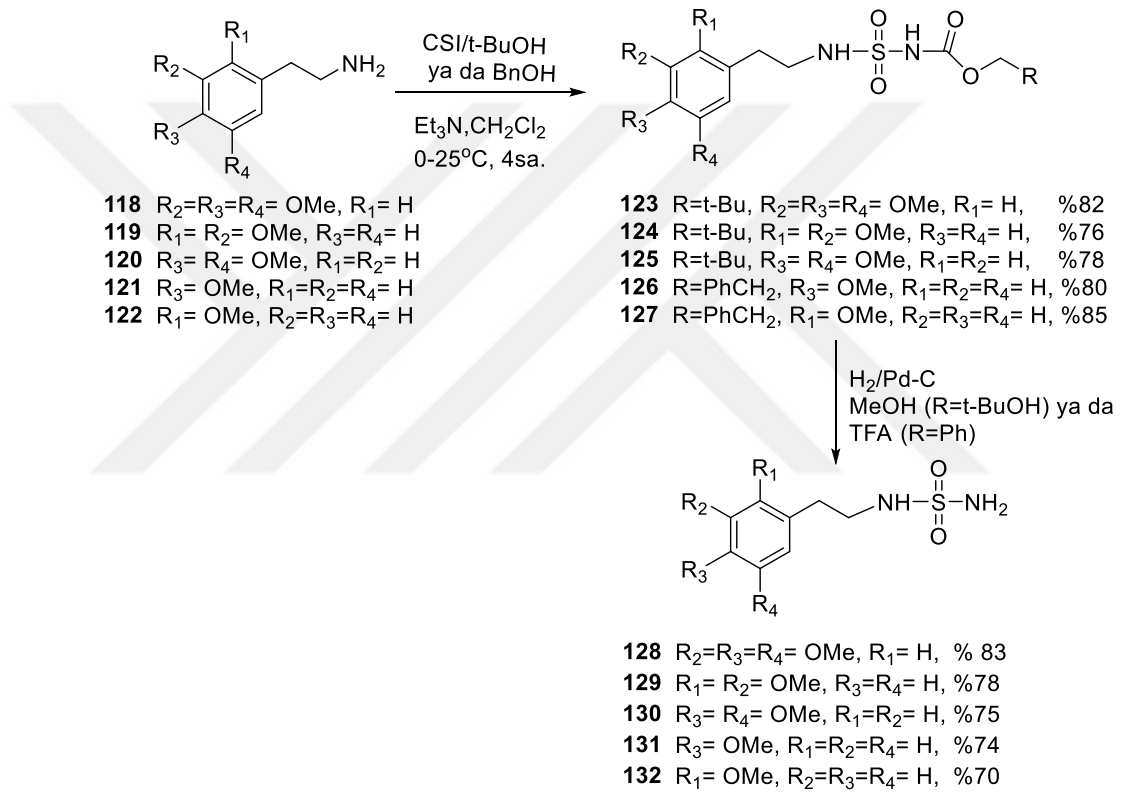


Şekil 2.7. 1-(8-Metoksi-2,3,5,6-tetrahidrobenzo[1,2-b:5,4-b']difuran-4-il)-2-aminoetan (**12**)'nin sentezi

2.2. Sülfamidlerin Sentezi

2.2.1. Dopamin Analogu Bileşiklerin Sülfamid Türevlerinin Sentezi

Grubumuz tarafından bir seri dopamin türevi sülfamid bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemle göre CSI (klorosülfonil izosiyanat)'ın t-BuOH ya da BnOH ile olan reaksiyonu sonucu oluşan ürünlerin ilgili aminler ile Et₃N varlığında, reaksiyon sonucu sülfamoil karbamat türevleri **123-127** sentezlemiştir. Sentezlenen benziloksi karbamatlar Pd-C katalize hidrojeneliz edilirken, BOC grupları da TFA ile uzaklaştırılarak sülfamid **128-132** elde edilmiştir (Aksu *et al.* 2013) (Şekil 2.8).

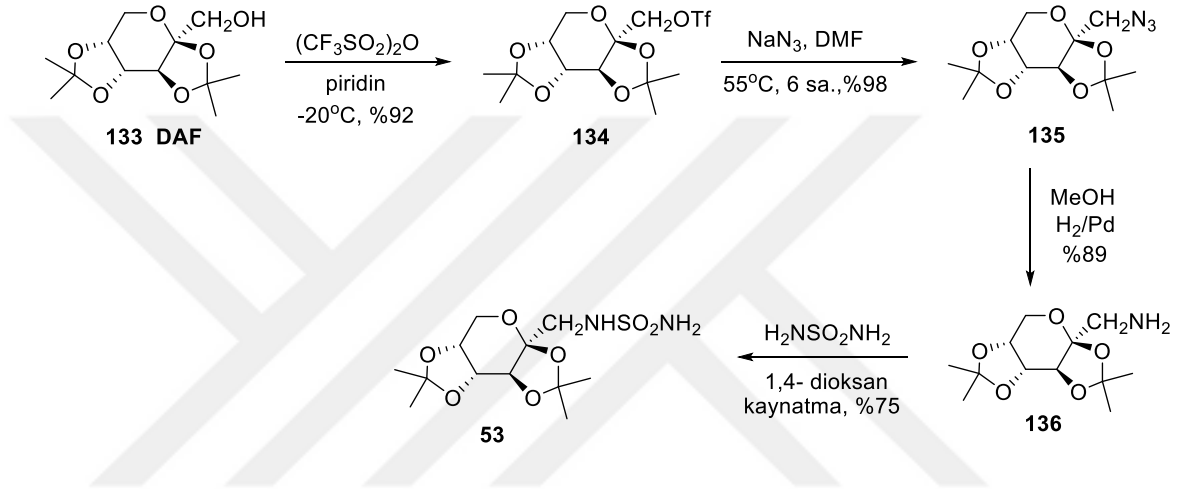


Şekil 2.8. Fenetil sülfamid **128-132** bileşiklerinin sentezi

2.2.2. Topiramate Türevi Sülfamid Bileşiklerinin Sentezi

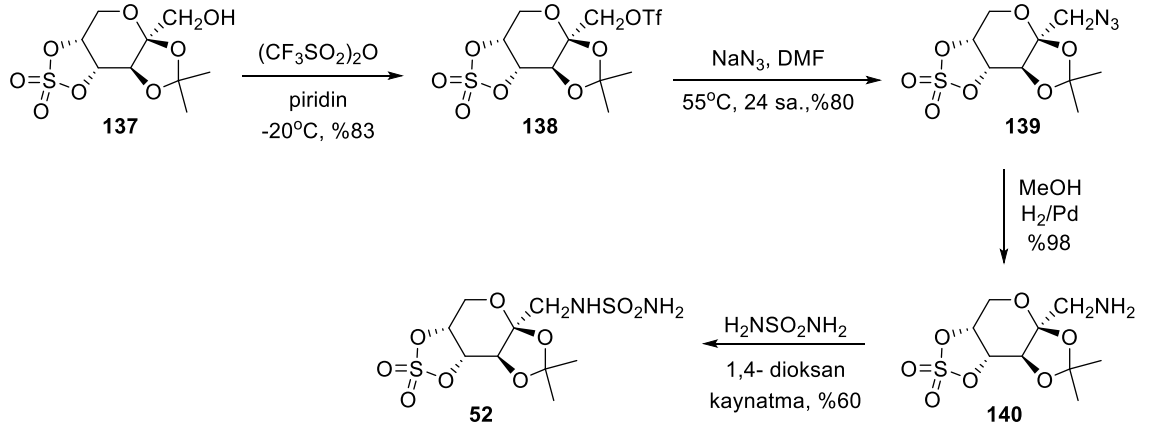
Topiramate (**51**) migren ve epilepsi hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir ilaç olup bunun sülfamid türevlerinin önemli aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir. Şekil.2.9'da Maryanoff vd. tarafından yapılan çalışmada sülfamid (**53**)'ün sentezi verilen yöntem ile gerçekleştirilmiştir. Yukarıda verilen yöntemle göre diaseton fruktoz (DAF) bileşiği triflorometansülfonik anhidrid ile reaksiyonu sonucu triflat **134** sentezi

gerçekleştirilmiştir. Elde edilen triflat **134** DMF içerisinde NaN_3 ile yerdeğiştirme tepkimesi sonucunda azid türevi **135** sentezlenmiştir. Sentezlenen azid **135** katalizör olarak kullanılan Pd-C ile hidrojenasyona tabi tutularak ilgili amin **136**'ya dönüştürülmüştür. Amin **136** dioksanda çözünerek sülfamit ($\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$) ile reaksiyonu sonucu Topiramat türevi olan sülfamit **53** yüksek verimle elde edilmiştir (Maryanoff *et al.* 2005) (Şekil 2.9).



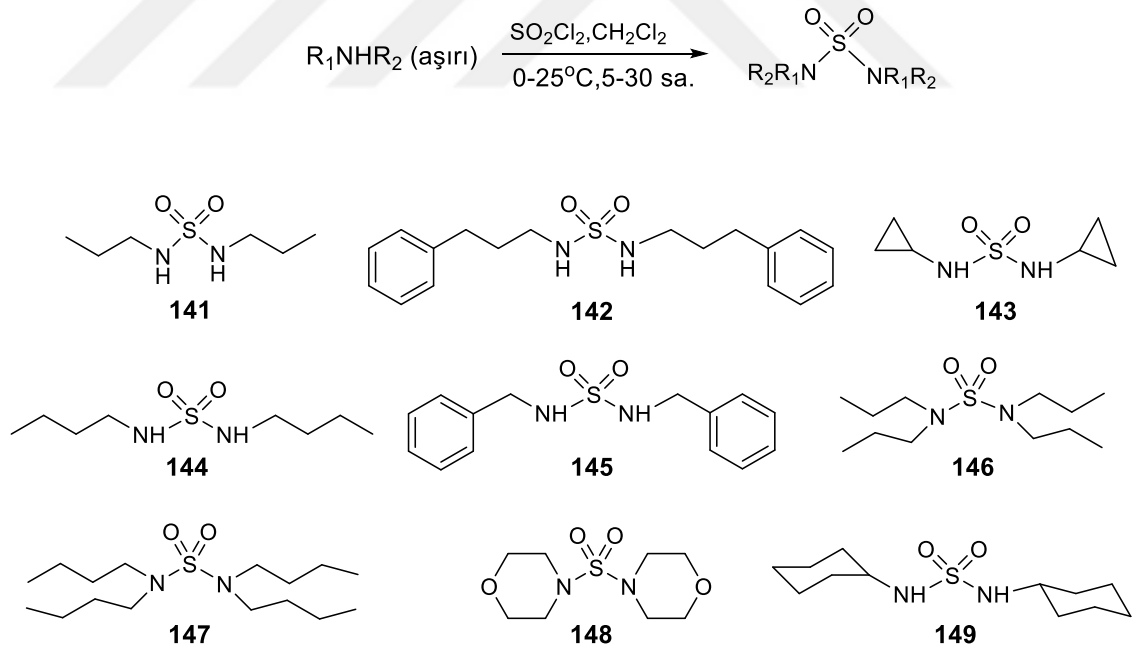
Şekil 2.9.Topiramate türevi sülfamit (**53**)'ün sentezi

Ketal **53** sentezlendiği gibi ketallenme yerine sülfat halkası içeren sülfamit **52**'in sentezi de gerçekleştirilmiştir. Şekil 2.9'da izah edilen reaksiyon şartlarının benzeri uygulanarak ve **137**'den çıkılarak sülfamit **52**'nin sentezi yine Maryanof vd. tarafından gerçekleştirilmiştir (Maryanoff *et al.* 2005) (Şekil 2.10).



Şekil 2.10.Topiramate türevi sülfamit (52)'nin sentezi

2.2.3. N,N-Disüstitüe Simetrik Sülfamitlerin Sentezi



Şekil 2.11. N,N-disüstitüe simetrik sülfamitlerin sentezi

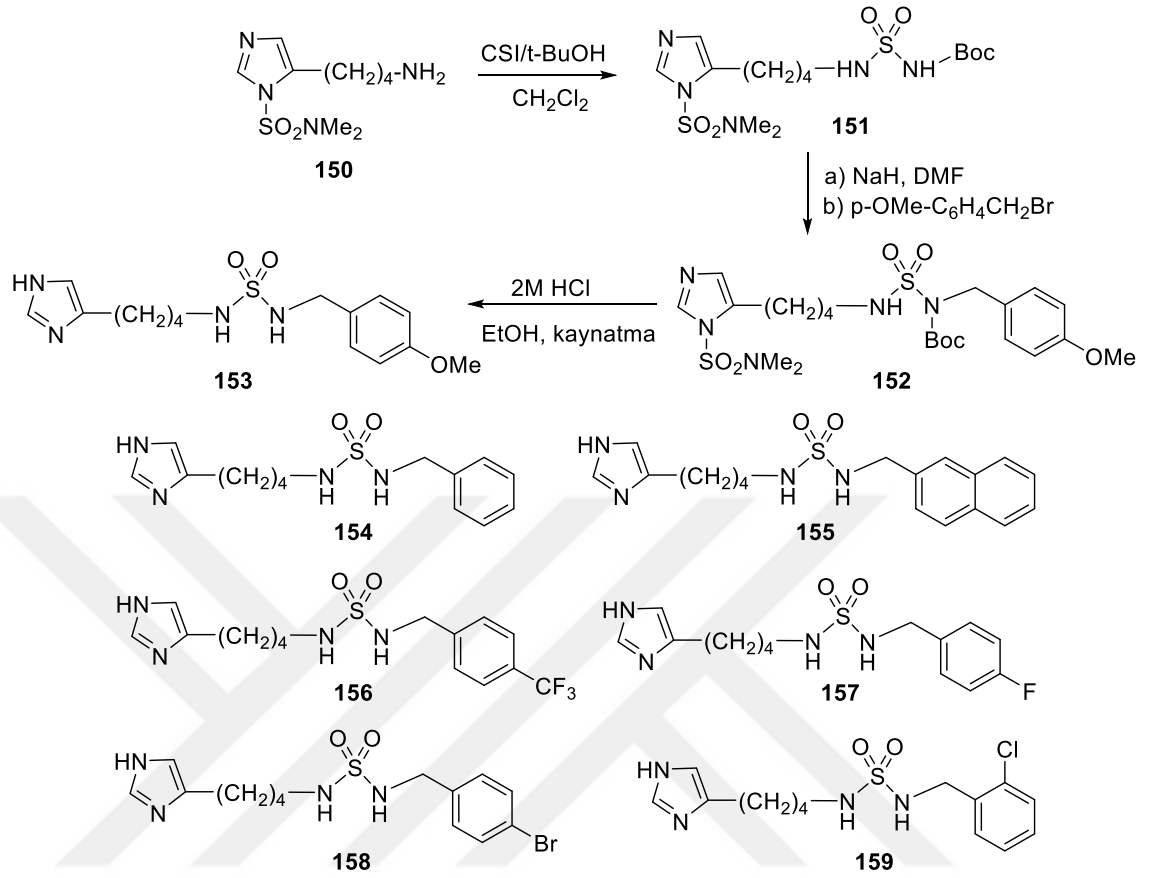
Gavernet vd. antikonvülsan aktiviteye sahip bir seri disüstitüe sülfamit bileşiğini sentezlemeyi hedeflemişlerdir. Bu amaçla ilgili aminlerin aşırısını kullanarak SO_2Cl_2 ile

olan reaksiyonları sonucu disüstitüe sülfamid **141-149** bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Gavernet *et al.* 2007) (Şekil 2.11).

2.2.4. Histamin Homoloğu Benzilsülfamid Türevlerinin Sentezi

Tozer vd histamin **150** bileşiğinden çıkarak bir seri benzilsülfamidlerin sentezini Şekil 2.12'deki gibi gerçekleştirmişlerdir (Tozer *et al.* 1999).

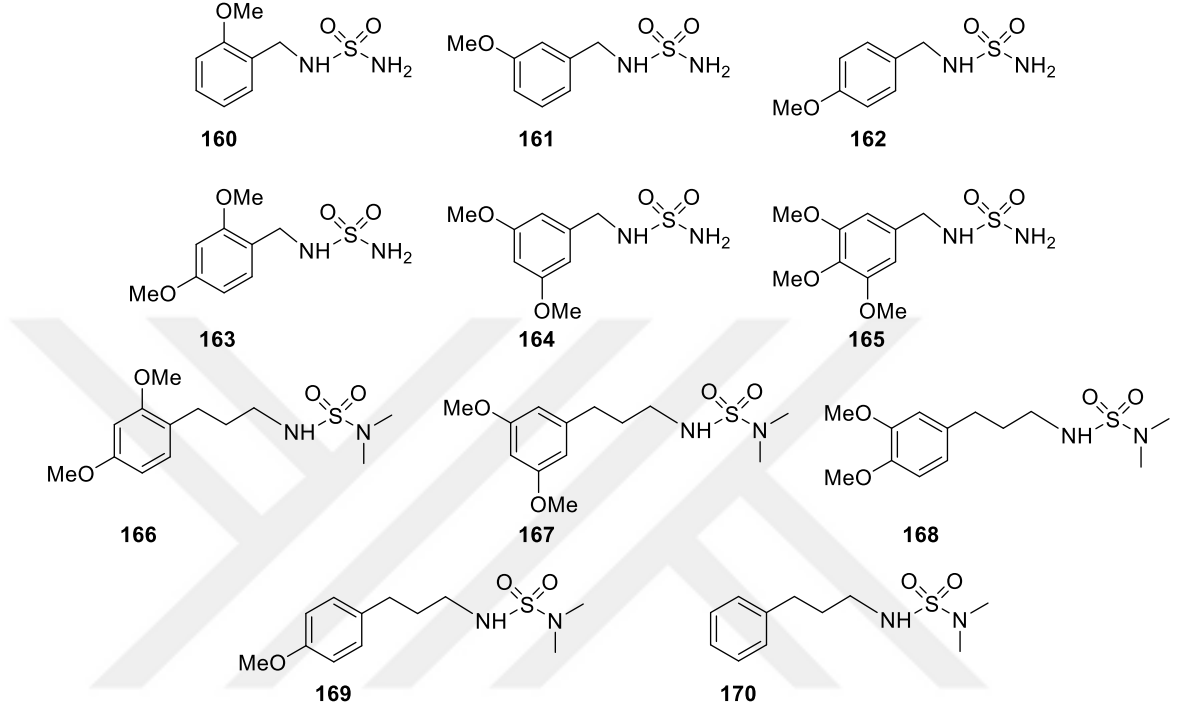
İmidazol-4(5)-ilalkil-amin (**150**) klorosülfonilizosiyanat (CSI) ve t-BuOH ile reaksiyonu sonucu ilgili sülfamoil karbamat türevi **151**'i sentezlemişlerdir. Daha sonra **151**'in NaH ile uçtaki -NH grubundan bir proton kopartılarak 4-OMe-C₆H₄CH₂Br ile yerdeğiştirme reaksiyonu sonucu N-alkillenmiş sülfamoil karbamat türevi **152**'yi elde etmişlerdir. **152**'nin asidik ortamda hidrolizi sonucu ilgili sülfamid türevi **153**'ün sentezini gerçekleştirmişlerdir. Ayrıca izah edilen yöntem ile sülfamid **154-159**'un sentezi Winum vd. tarafından gerçekleştirilmiştir (Winum *et al.* 2006) (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Histamin homoloğu benzilsülfamit türevlerinin sentezi

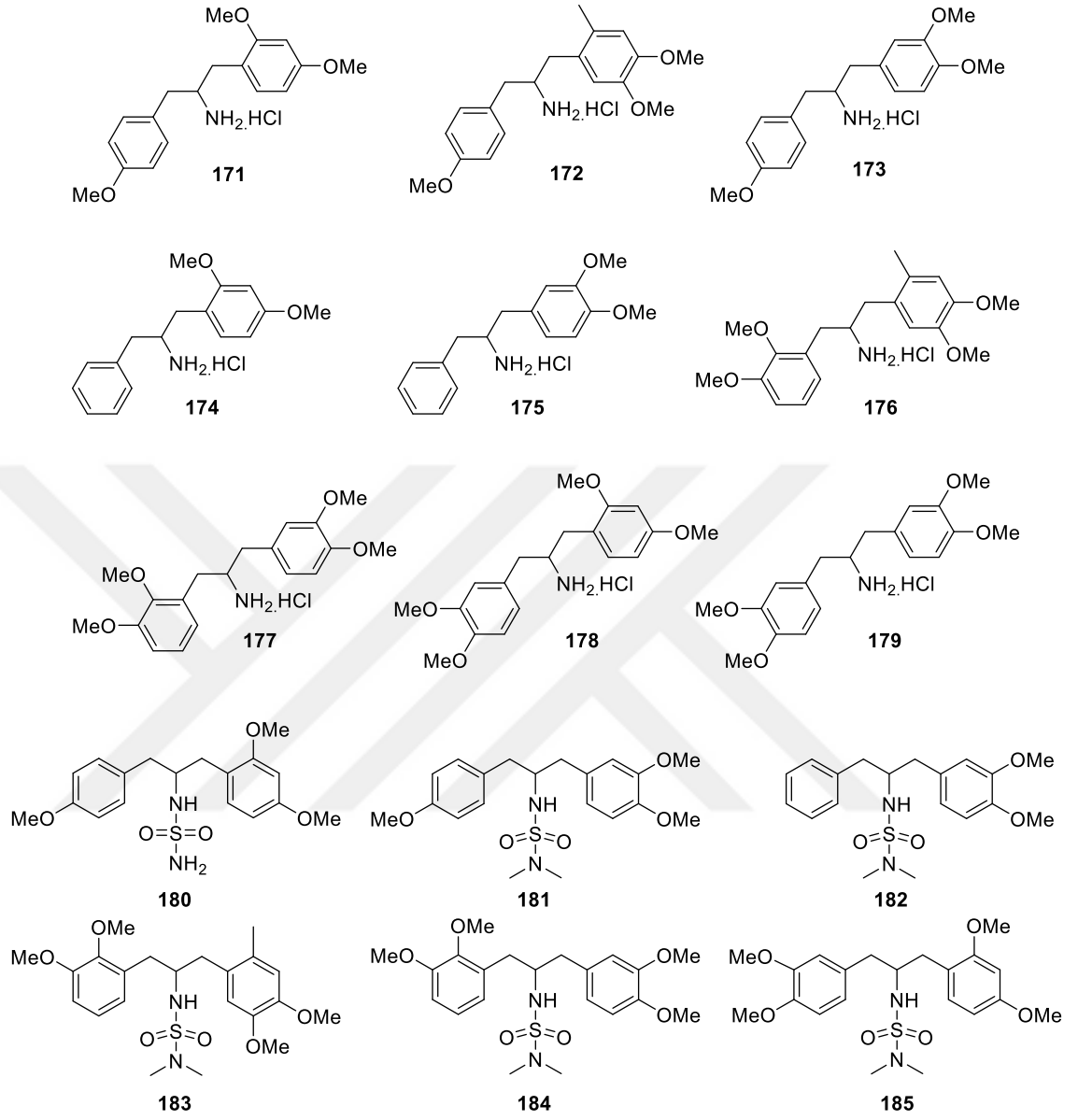
2.3. Çalışmanın Amacı

Sülfamitlerin önemli biyolojik aktiviteleri dikkate alınarak bu tez kapsamında bir seri yeni sülfamit türevleri **160-170**'in ilk sentezi amaçlandı (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Sülfamit **160-170**'in yapısı

Ayrıca dopamin türevleri ve α -benzil dopamin analoglarının da biyolojik aktiviteleri dikkate alınarak yeni α -benzil dopamin analogu **171-179**'un sentezi de amaçlandı. Ayrıca dopamin analogu **171-173-175-176-177-178**'den çıkılarak bu bileşiklerin sülfamit türevleri olan **180-185**'in sentezi de amaçlandı (Şekil 2.14).



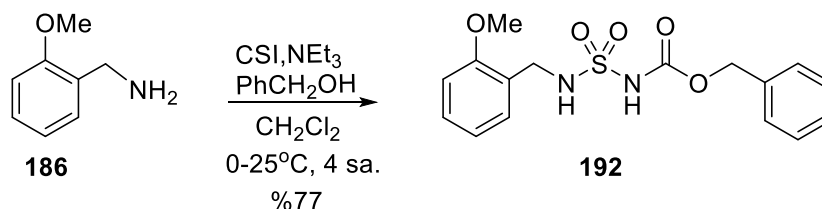
Şekil 2.14. α-Benzil dopamin analogu 171-179'un ve sülfamit 180-185'in yapısı

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu çalışmada kullanılan benzilamin **186-191** ticari olarak satılan bileşiklerdir. Bu aminler satın alınarak reaksiyonlarda kullanıldı.

3.1. Sülfamoil karbamat Sentezi İçin Genel Yöntem [Benzil N-(2-metoksibenzil) sülfamoilkarbamat (**192**)'nin Sentezi]

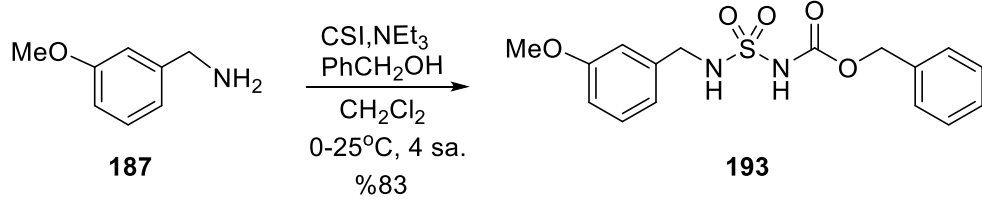
Grubumuz aminlerin benzil alkol varlığında kloro sülfonil izosiyanat (CSI) ile reaksiyonu neticesinde ilgili sülfamoil karbamatları sentezlemişlerdir (Akıncioğlu *et al.* 2013). (2-metoksifenil)metanamin (**186**) Et₃N varlığında diklormetan içerisinde çözüldü. Üzerine CSI ve benzil alkol karışımı eklendi ve NEt₃ varlığında oda sıcaklığında karıştırıldı. Ekstraksiyon ve ardından silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi sonucunda benzil N-(2-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**192**) %77 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Benzil N-(2-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**192**)'nin sentezi

3.2. Benzil N-(3-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**193**)'ün Sentezi

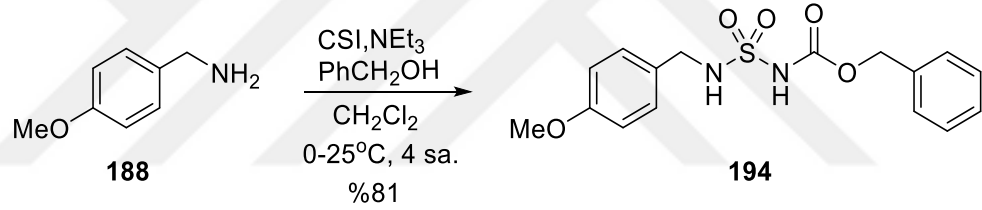
Yukarıda **3.1**'de verilen yöntem (3-metoksifenil)metanamin **187**'ye uygulandı. Ekstraksiyon ve kromatografik ayırma sonucunda benzil N-(3-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**193**) %83 verimle beyaz katı halde sentezlendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Benzil N-(3-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**193**)'ün sentezi

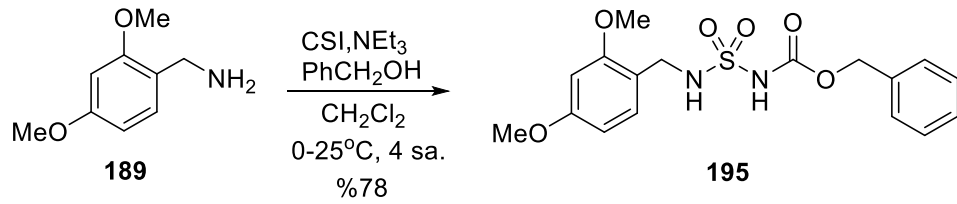
3.3. Benzil N-(4-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**194**)'ün Sentezi

(4-metoksifenil)metanamin (**188**)'e 3.1'de verilen genel yönteminin uygulanması sonucunda benzil N-(4-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**194**) %81 verimle beyaz katı halde sentezlendi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Benzil N-(4-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**194**)'ün sentezi

3.4. Benzil N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**195**)'in Sentezi

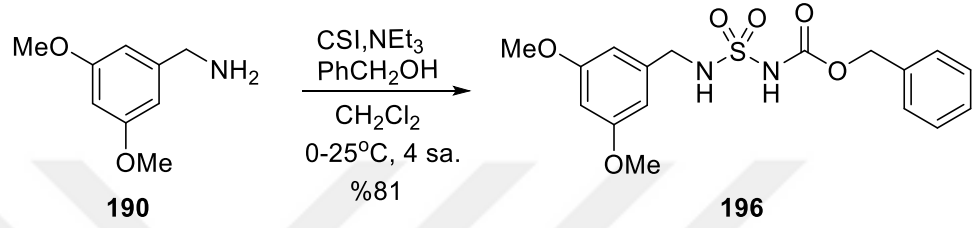


Şekil 3.4. Benzil N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**195**)'in sentezi

Sülfamoilkarbamat için 3.1'de verilen sentez yönteminin aynısı amin **189**'a uygulandı. Benzil N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**195**) %78 verimle beyaz katı halde sentezlendi (Şekil 3.4).

3.5. Benzil N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (196)'nın Sentezi

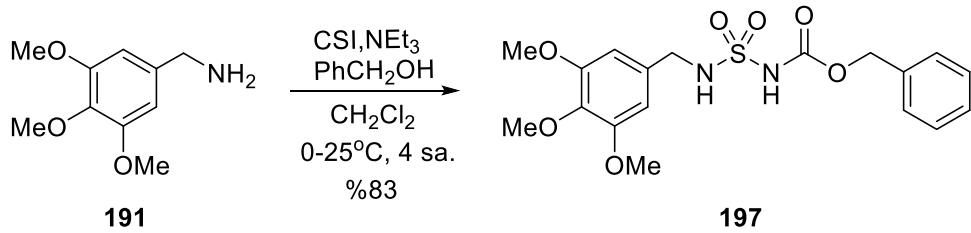
Benzil N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (196), 3.1'de verilen yöntemin aynısının (3,5-dimetoksifenil)metanamin 190'a uygulanması sonucunda %81 verimle beyaz katı halde sentezlendi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Benzil N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (196)'nın sentezi

3.6. Benzil N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (197)'nin Sentezi

3.1'deki anlatılan sülfamoilkarbamat sentez yöntemi (3,4,5-trimetoksifenil)metanamin (191)'e uygulanması sonucunda benzil N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (197) %83 verimle beyaz katı halde sentezlendi (Şekil 3.6).

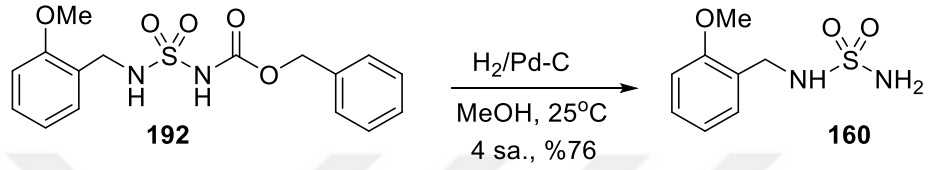


Şekil 3.6. Benzil N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (197)'nin sentezi

3.7. Sülfamoil Karbamatlardan Sülfamit Sentezi İçin Genel Yöntem [N-(2-metoksibenzil)sülfamit (160)'ın Sentezi]

Grubumuz benzilsülfamoil karbamatları Pd-C katalizörlüğünde hidrojenolize tabi tutarak ilgili sülfamitleri sentezlemiştirler (Akıncıoğlu *et al.* 2013). Bu tez kapsamında

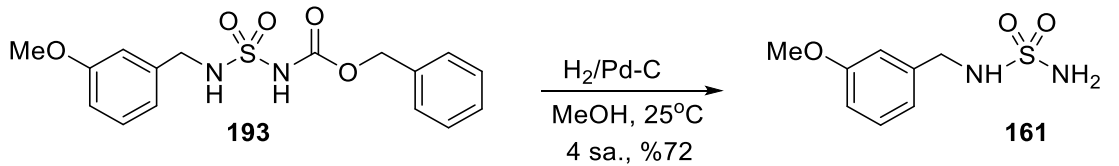
da aynı yöntem uygulandı. Buna göre benzil N-(2-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**192**) alınarak MeOH içerisinde çözüldü. Üzerine Pd/C ilave edilerek oda sıcaklığında H₂ gazı ile hidrojenolize tabi tutuldu. Katalizörün süzülerek ayrılması, çözücünün uçurularak uzaklaştırılması ve silikajel kolonda kromatografik ayırma neticesinde N-(2-metoksibenzil)sülfamit (**160**) %76 verimle beyaz katı halde sentezlendi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. N-(2-metoksibenzil)sülfamit(**160**)'ın sentezi

3.8. N-(3-metoksibenzil)sülfamit (**161**)'in Sentezi

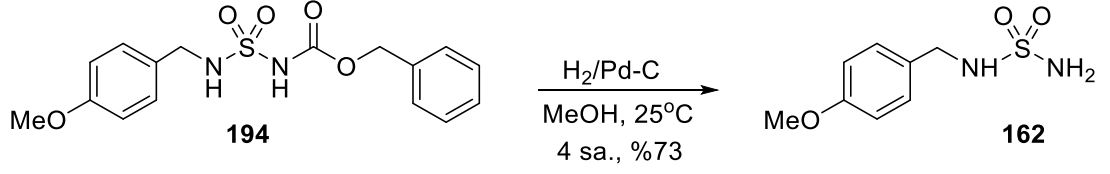
3.7'de verilen yöntemin aynısı sülfamoilkarbamat **193**'e uygulandı. Saflaştırma işlemleri sonucunda N-(3-metoksibenzil)sülfamit (**161**) %72 verimle beyaz katı halde sentezlendi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. N-(3-metoksibenzil)sülfamit(**161**)'in sentezi

3.9. N-(4-metoksibenzil)sülfamit (**162**)'nin Sentezi

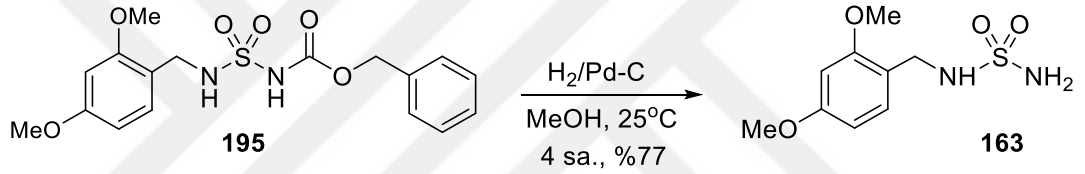
3.7'de anlatılan genel yöntem benzil N-(3-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat **194**'e uygulanması ve kristallendirme ile sonucunda N-(4-metoksibenzil)sülfamit (**162**) %73 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. N-(4-metoksibenzil)sülfamit(**162**)’nin sentezi

3.10. N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamit (**163**)’ün Sentezi

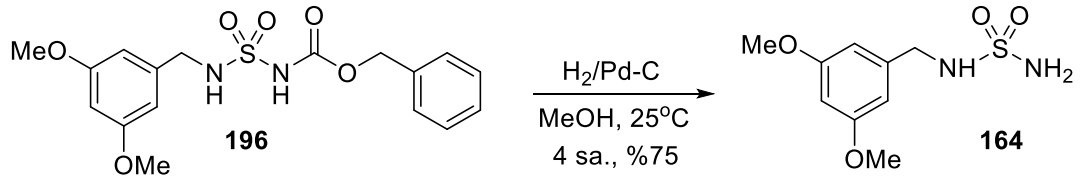
Sülfamoilkarbamat **195**’e 3.7’deki verilen hidrojenoliz yöntemi uygulandı. N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamit (**163**) %77 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamit(**163**)’ün sentezi

3.11. N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamit (**164**)’ün Sentezi

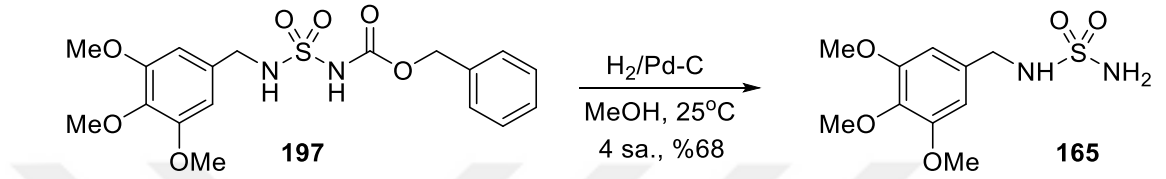
Yukarıda 3.7’de sülfamoil karbamatların hidrojenoliz yönteminin uygulanmasıyla **196** bileşiğinden sülfamit **164** %75 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamit(**164**)’ün sentezi

3.12. N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamit (165)'in Sentezi

Yukarıda 3.7'de anlatılan hidrojenoliz yöntemin aynısı sülfamoilkarbamat **197**'ye uygulandı. Kromatografik ayırma ve kristallendirme sonucunda N-(3,4,5-trimetoksibenzil) sülfamit (**165**) %68 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamit(**165**)'in sentezi

3.13. 3-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-ol (**199**)'un Sentezi



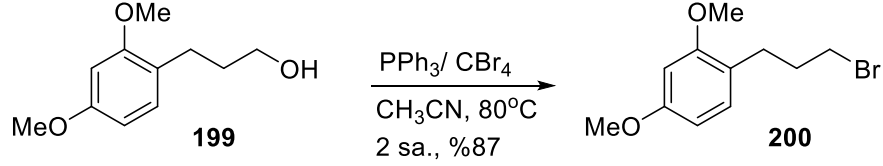
Şekil 3.13. 3-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-ol (**199**)'un sentezi

Literatürde alkol **199** THF içerisinde LiAlH_4 kullanarak 3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit **198**'den sentezlenmiştir (Lal *et al.* 1987). Literatürde verilen yöntem **198**'e uygulandı. 3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit THF içerisinde çözüldü ve üzerine LiAlH_4 ilave edildi. İndirgenme ürünü 3-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-ol (**199**) sarı renkli bir sıvı olarak %91 verimle elde edildi (Şekil 3.13).

3.14. 1-(3-brompropil)-2,4-dimetoksibenzen (**200**)'ün sentezi

Literatürde 1-(3-brompropil)-2,4-dimetoksibenzen (**200**)'ün sentezi bilinmektedir (Yadav ve Mishara, 2002). Bu çalışmada Yılmaz vd'nin verdiği yöntem kullanılarak (**200**)'ün alternatif sentezi gerçekleştirildi. Buna göre 3-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-ol

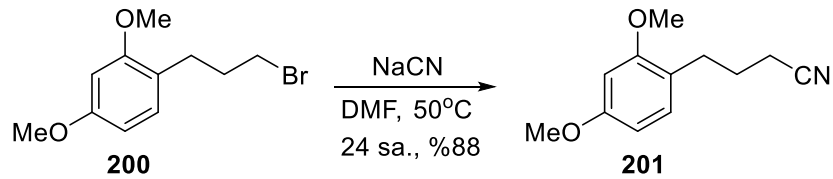
(**199**) alınarak asetonitril içerisinde çözülüp üzerine PPh_3 ve hemen ardından CBr_4 ilave edildi. Daha sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı silikajel kolondan EtOAc-hekzan ile saflaştırıldı. Sonuçta 1-(3-brompropil)-2,4-dimetoksibenzen (**200**) %87 verimle renksiz sıvı bir madde olarak sentezlendi (Yılmaz ve Göksu 2014) (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. 1-(3-brompropil)-2,4-dimetoksibenzen (**200**)'ün sentezi

3.15. 4-(2,4-dimetoksifenil)butannitril (**201**)'in sentezi

Alkil halojenürler NaCN ile süstitüsyon reaksiyonuna tabi tutularak ilgili nitril türevlerine dönüştürülmektedir (Yılmaz ve Göksu 2014). Literatürde verilen yöntemin aynısı alkil bromür (**200**)'e uygulandı. 1-(3-brompropil)-2,4-dimetoksibenzen DMF içerisinde çözöldü NaCN ilave edilerek reaksiyon gerçekleştirildi. Ekstraksiyon yapıldıktan sonra silikajel kolondan kromatografik ayırma sonucunda sarı renkli bir sıvı olan 4-(2,4-dimetoksifenil)butannitril (**201**) %88 verimle sentezlenmiş oldu (Şekil 3.15).

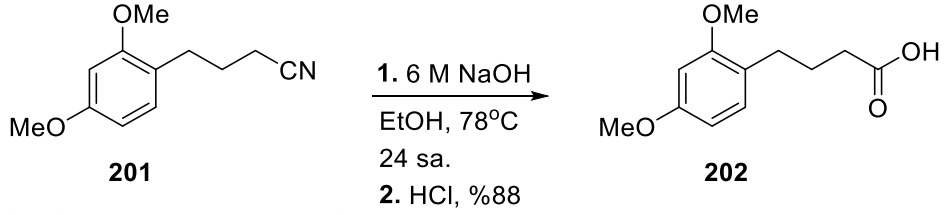


Şekil 3.15. 4-(2,4-dimetoksifenil)butannitril (**201**)'in sentezi

3.16. 4-(2,4-dimetoksifenil)butanoik asit (**202**)'nin sentezi

Grubumuz nitril hidroliziyle ilgili asit türevini sentezlemişlerdir (Yılmaz ve Göksu, 2014). 4-(2,4-dimetoksifenil)butannitril (**201**)'in hidrolizi için literatürde verilen yöntem

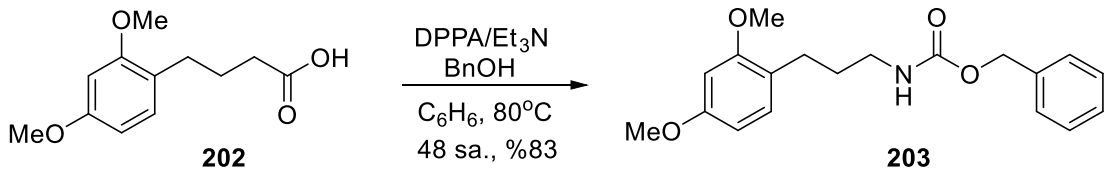
uygulandı. Buna göre 4-(2,4-dimetoksifenil)butannitril (**201**) EtOH içerisinde çözüldükten sonra üzerine %10 luk NaOH ilave edildi, asitlendirme ve ekstraksiyon işlemleri neticesinde 4-(2,4-dimetoksifenil)butanoik asit (**202**) %88 verimle elde edildi (Şekil 3.16).



Şekil 3.16. 4-(2,4-dimetoksifenil)butanoik asit (**202**)’nin sentezi

3.17. Karbamatların Sentezi İçin Genel Yöntem: [Benzil 3-(2,4-dimetoksifenil)propilkarbammat (**203**)’ün sentezi]

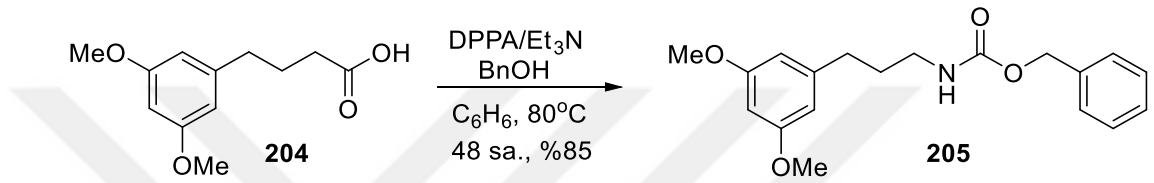
Karboksilli asitlerin Curtius reaksiyonu ile ilgili alkil izosiyanatlarına dönüştürülmesi ve benzil alkol ilavesi neticesinde de karbamatların sentezi grubumuz tarafından yaygın bir şekilde gerçekleştirilen bir yöntemdir (Göksu *et al.* 2006). Grubumuz tarafından önceki çalışmalarımızda kullandığımız yöntem kullanılarak 4-(2,4-dimetoksifenil)butanoik asit (**202**)’nin benzen içerisinde trietilamin varlığında difenil fosforil azid (DPPA) ile Curtius düzenlenmesi sonucunda alkil izosiyanat elde edildi. Oluşan alkil izosiyanatın benzil alkol (BnOH) ile reaksiyonu ve kolon kromatografisiyle saflaştırma işlemi sonucunda benzil 3-(2,4-dimetoksifenil)propilkarbammat (**203**) %83 verimle renksiz sıvı bir madde olarak sentezlendi (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. Benzil 3-(2,4-dimetoksifenil)propilkarbammat (**203**)’ün sentezi

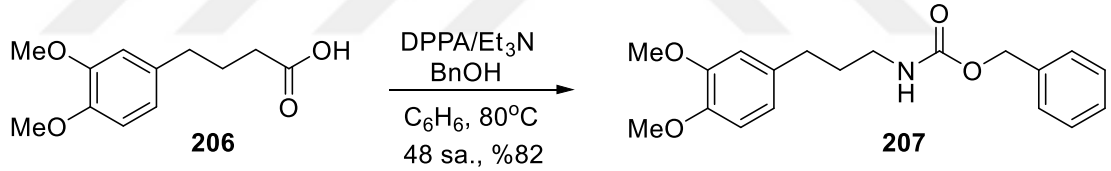
3.18. Benzil 3-(3,5-dimetoksifenil)propilkarbamat (205)'in sentezi

Asit **204** daha önce grubumuz tarafından sentezlenmiştir (Yılmaz ve Göksu, 2014). Dolayısıyla asit **204** grubumuzun verdiği yönteme göre yeniden sentezlendi. **3.17**'de verilen yöntem asit **204**'e uygulandı. Kromatografik ayırma işlemleri sonucunda beyaz renkli benzil 3-(3,5-dimetoksifenil)propilkarbamat (**205**) %85 verimle ilk kez tarafımızdan sentezlendi (Şekil 3.18).



Şekil 3.18. Benzil 3-(3,5-dimetoksifenil)propilkarbamat (**205**)'in sentezi

3.19. Benzil 3-(3,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (207)'nin sentezi



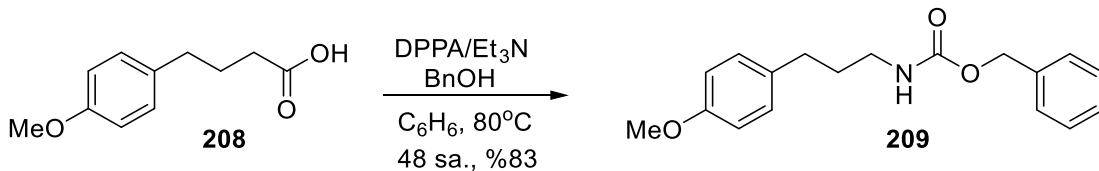
Şekil 3.19. Benzil 3-(3,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (**207**)'nin sentezi

Asit **206** ticari olarak satın alındı ve reaksiyonlarda kullanıldı. 4-(3,4-dimetoksifenil)bütanoik asit (**206**)'ya **3.17**'deki genel yöntem uygulandı. Saflaştırma işlemi neticesinde benzil 3-(3,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (**207**) %82 verimle beyaz renkli, katı madde olarak sentezlendi (Şekil 3.19) .

3.20. Benzil 3-(4-metoksifenil)propilkarbamat (209)'un sentezi

Yukarıda **3.17**'de verilen genel yöntem ticari olarak satın alınan asit **208**'e uygulandı. Silikajel kolondan kromatografik ayırma yapılarak benzil 3-(4-

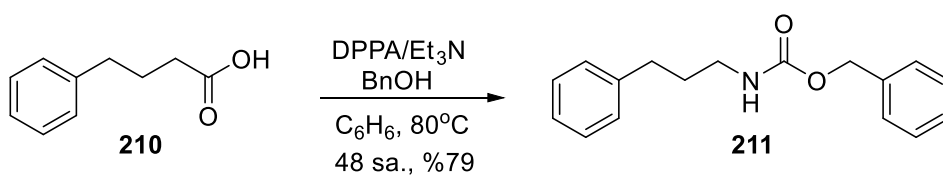
metoksifenil)propilkarbamat (**209**) %83 verimle beyaz katı halde sentezlendi (Şekil 3.20).



Şekil 3.20. Benzil 3-(4-metoksifenil)propilkarbamat (**209**)’un sentezi

3.21. Benzil 3-fenilpropilkarbamat (**211**)’in Sentezi

211’in literatürdeki sentezi amidlerin aldehitlerle imin türevine dönüştürülüp redüktif indirgemeyeyle (Das ve Ghorai, 2012) ya da karbamat alkil halojenürlerin benzil bromür ile birleşme tepkimesi sonucunda sentezlendiği görülmektedir (Everson *et al.* 2010). **211**’in sentezini alternatif bir yöntemle gerçekleştirdik. Buna göre ticari olarak satın alınan asit **210**’a 3.17’de verilen yöntemin uygulanması ve akabinde kromatografik ayırmalar sonucunda benzil 3-fenilpropilkarbamat (**211**) %79 verimle renksiz sıvı madde olarak sentezlendi (Şekil 3.21).

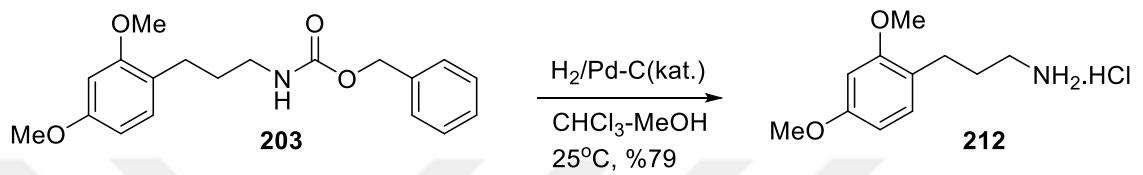


Şekil 3.21. Benzil 3-fenilpropilkarbamat (**211**)’in sentezi

3.22. Karbamatların Hidrojenolizi İçin Genel Yöntem: [3-(2,4-dimetoksifenil)propil amin Hidrojen Klorür Tuzu (**212**)’nin Sentezi]

Grubumuz amin tuzlarının sentezini ilgili karbamatların Pd-C katalize hidrojenoliz reaksiyonuyla gerçekleştirmektedir (Öztaşkın *et al.* 2011). Aynı yöntem amin tuzu **212**’nin sentezi için de kullanıldı. Buna göre benzil 3-(2,4-

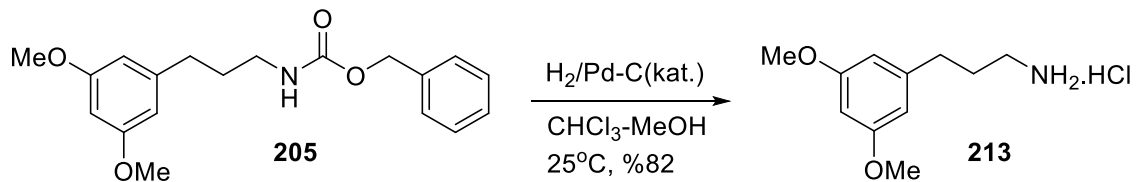
dimetoksifenil)propilkarbamat (**203**) metanolde-kloroform içerisinde çözüldükten sonra katalitik miktarda Pd-C ilave edilerek hidrojen gazıyla hidrojenolize tabi tutuldu. Kalıntı metanol-eter karışımında kristallendirmeye tabi tutuldu ve beyaz renkli kristal yapıdaki 3-(2,4-dimetoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (**212**) %79 verimle sentezlendi (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. 3-(2,4-dimetoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (**212**)'nin sentezi

3.23. 3-(3,5-dimetoksifenil)propilamin Hidrojen Klorür Tuzu (**213**)'ün Sentezi

Yukarıda 3.22'de verilen yöntem karbamat **205**'e uygulandı. Kristallendirme işlemi sonucunda 3-(3,5-dimetoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (**213**) %82 verimle beyaz katı halde sentezlendi (Şekil 3.23).

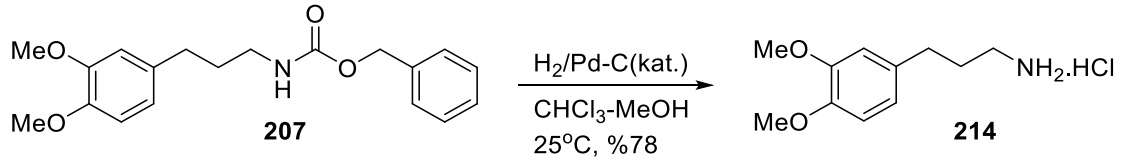


Şekil 3.23. 3-(3,5-dimetoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (**213**)'ün sentezi

3.24. 3-(3,4-dimetoksifenil)propilamin Hidrojen Klorür Tuzu (**214**)'ün Sentezi

Literatürde 3-(3,4-dimetoksifenil)propannitril $LiAlH_4$ ile indirgenerek 3-(3,4-dimetoksifenil)propilamin sentezlenmiştir (Hu *et al.* 2016). Bu tez kapsamında ise **214** alternatif bir yöntemle sentezlendi. Buna göre 3.22'de kullandığımız hidrojenoliz yöntemi **207**'ye uygulandı. Kristallendirme sonucunda beyaz renkli katı halde 3-(3,4-

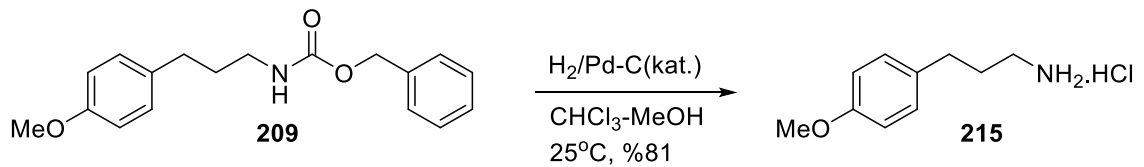
dimetoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (**214**) %78 verimle sentezlendi (Şekil 3.24).



Şekil 3.24. 3-(3,4-dimetoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (**214**)'ün sentezi

3.25. 3-(4-metoksifenil)propilamin Hidrojen Klorür Tuzu (**215**)'in Sentezi

Literatürde amin tuzu **215**'in sentezi 3-(4-metoksifenil)propanol'ün ilgili benzil aminlerle reaksiyonu ve akabinde benzilik grubun hidrojenoliz reaksiyonu ile giderilmesi neticesinde gerçekleştirilmiştir (Lamb *et al.* 2009). Ancak bu tez kapsamında adı geçen bileşiğin sentezi karbamat **209**'dan çıkılarak alternatif bir yöntemle gerçekleştirildi. Bunun için 3.22'de verilen yöntem uygulandı. Kristallendirme yapılarak beyaz renkli katı halde 3-(4-metoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (**215**) %81 verimle sentezlendi (Şekil 3.25).

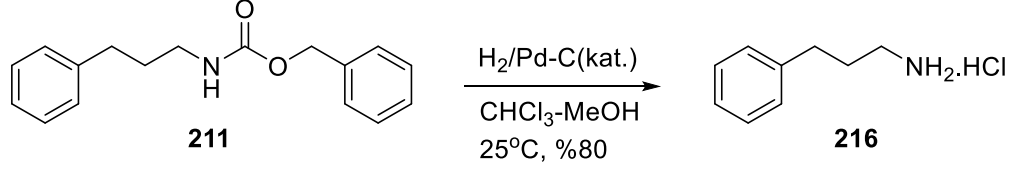


Şekil 3.25. 3-(4-metoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (**215**)'in sentezi

3.26. 3-Fenilpropilamin Hidrojen Klorür Tuzu (**216**)'nın Sentezi

Literatürde 3-fenilpropan nitril'in $Pd-C$ katalizörlüğünde H_2 gazı ile hidrojenasyonu ve asitlendirilmesi neticesinde 3-fenilpropilamin hidrojen klorür tuzu sentezlenmiştir (Bornschein *et al.* 2014). Bu tez kapsamında ise **216** alternatif bir yöntemle sentezlendi. 3.22'de verilen $Pd-C$ katalize hidrojenoliz yöntemi benzil 3-fenilpropilkarbamat (**211**)'e uygulanması sonucunda beyaz renkli katı halde 3-fenilpropilamin hidrojen klorür tuzu

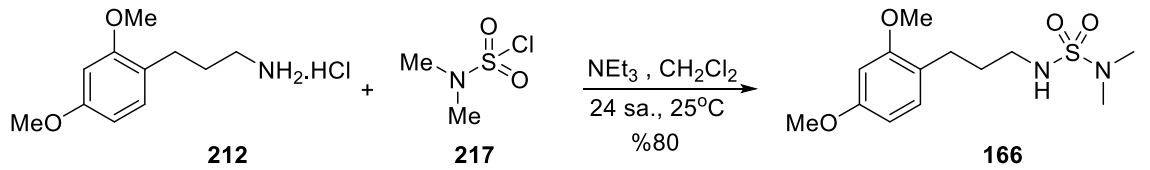
(**216**) %80 verimle sentezlendi (Şekil 3.26). **216** bileşiği alternatif bir yöntemle tarafımızdan sentezlenmiş oldu.



Şekil 3.26. 3-fenilpropilamin hidrojen klorür tuzu (**216**)’nın sentezi

3.27. Amin Tuzlarından Sülfamit Sentezi için Genel Yöntem:[*N,N*-dimetil-*N*’-[3-(2,4-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (**166**)’nın Sentezi]

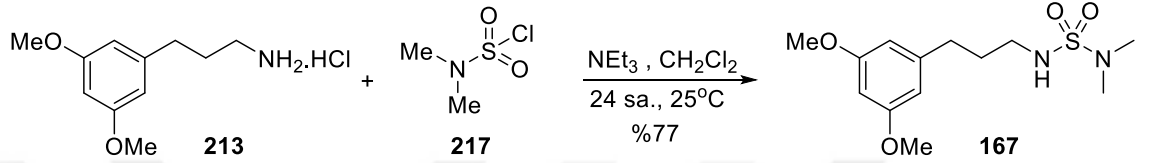
Grubumuz son zamanlarda yapmış olduğu çalışmalarda amin tuzlarının NEt_3 varlığında *N,N*-dimetil sülfamoil klorür ile reaksiyonu neticesinde sülfamitlerin kolay bir şekilde sentezlenebileceğini ortaya koymuştur (Özgeriş *et al.* 2016). Aynı yöntem uygulanarak ilgili sülfamitlerin sentezi gerçekleştirildi. Buna göre, 3-(2,4-dimetoksifenil)propilamin tuzu (**212**) CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü ve aşırı NEt_3 varlığında *N,N*-dimetilsülfamoil klorür (**217**) ile tepkimeye tabi tutuldu. Ekstraksiyon işlemleri ve silikajel kolon kromatografisiyle saflaştırma neticesinde *N,N*-dimetil-*N*’-[3-(2,4-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (**166**) %80 verimli jelimsi bir madde olarak sentezlendi (Şekil 3.27).



Şekil 3.27. *N,N*-dimetil-*N*’-[3-(2,4-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (**166**)’nın sentezi

3.28. *N,N*-dimetil-*N'*-[3-(3,5-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (167)'nin Sentezi

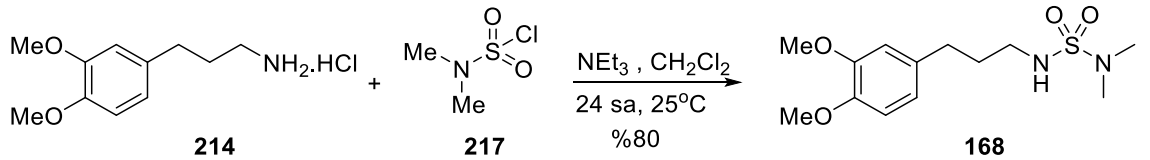
3.27'de anlatılan yöntemin 3-(3,5-dimetoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (213)'e uygulanması sonucu *N,N*-dimetil-*N'*-[3-(3,5-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (167) %77 verimle jelimsi bir madde olarak sentezlendi (Şekil 3.28).



Şekil 3.28. *N,N*-dimetil-*N'*-(3-(3,5-dimetoksifenil)propil)-sülfamit (167)'nin sentezi

3.29. *N,N*-dimetil-*N'*-[3-(3,4-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (168)'in Sentezi

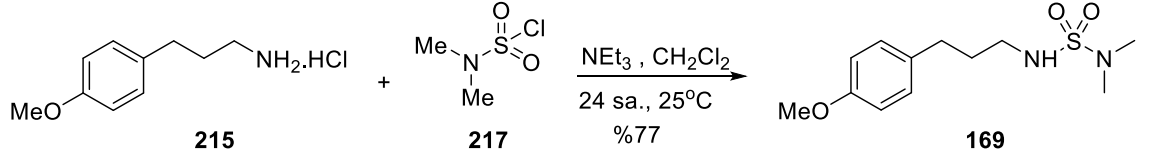
3-(3,4-dimetoksifenil)propilamin tuzu (214)'e 3.27'deki genel yöntemin uygulanması sonucunda *N,N*-dimetil-*N'*-[3-(3,4-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (168)'in sentezi %80 verimle jelimsi bir madde olarak gerçekleştirildi (Şekil 3.29).



Şekil 3.29. *N,N*-dimetil-*N'*-[3-(3,4-dimetoksifenil)propil]-sülfamit (168)'in sentezi

3.30. *N,N*-dimetil-*N'*-[3-(4-metoksifenil)propil]-sülfamit (169)'un Sentezi

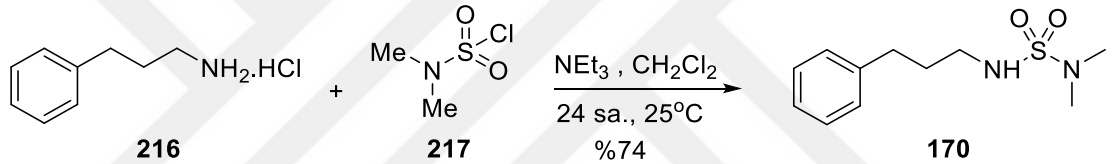
Yukarıda 3.27'de anlatılan genel yöntemin aynısı uygulanmak suretiyle, 3-(4-metoksifenil)propilamin hidrojen klorür tuzu (215)'den çıkılarak *N,N*-dimetil-*N'*-[3-(4-metoksifenil)propil]-sülfamit **169**'un sentezi %77 verimle jelimsi halde ilk kez tarafımızdan gerçekleştirildi (Şekil 3.30).



Şekil 3.30. *N,N*-dimetil-*N'*-[3-(4-metoksifenil)propil]-sülfamit (**169**)'un sentezi

3.31. *N,N*-dimetil-*N'*-(3-fenilpropil)-sülfamit (**170**)'in sentezi

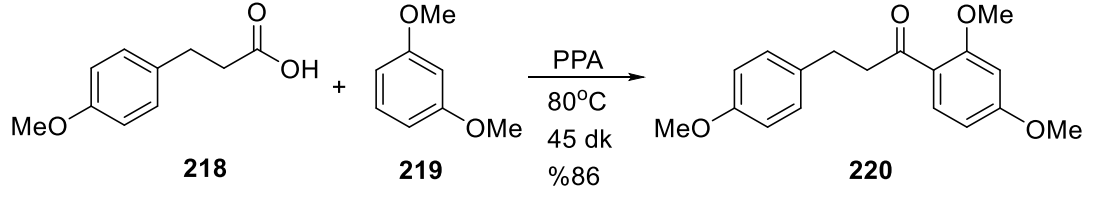
3.27'de verilen yöntemin aynısı amin tuzu **216**'ya uygulanarak *N,N*-dimetil-*N'*-(3-fenilpropil)-sülfamit **170** %74 verimli jelimsi halde elde edildi (Şekil 3.31).



Şekil 3.31. *N,N*-dimetil-*N'*-(3-fenilpropil)-sülfamit (**170**)'in sentezi

3.32. 1,3-Difenilpropanonların Sentezi İçin Genel Yöntem:[1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**220**)'nin Sentezi]

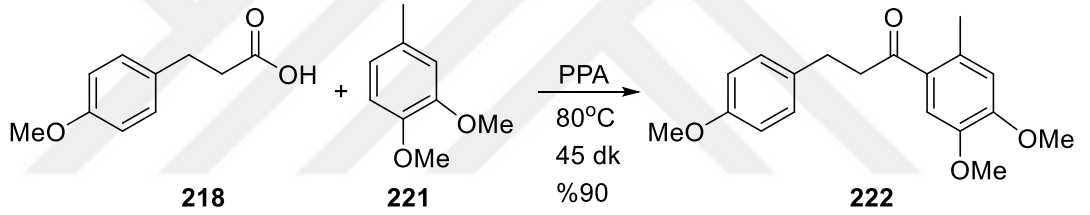
220 Bileşiği, kalkon türevinin hidrojenasyonu ile elde edilmiştir (Severi *et al.* 1998). Biz bu bileşiği alternatif bir yöntemle sentezledik. Karboksilli asitler süstitüe benzenlerle kenetleme reaksiyonu sonucunda ilgili keton türevlerini verirler (Öztaşkın *et al.* 2015). Aynı yöntem 3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**218**) ve 1,3-dimetoksibenzen (**219**)'a uygulandı. Bu yöntemle göre 3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**218**) ve 1,3-dimetoksibenzen (**219**) polifosforik asit (PPA) varlığındaki reaksiyonu, ekstraksiyon ve silikajel kolondan saflaştırılması sonucunda 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**220**) %86 verimle, beyaz renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.32).



Şekil 3.32. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**220**)'nin sentezi

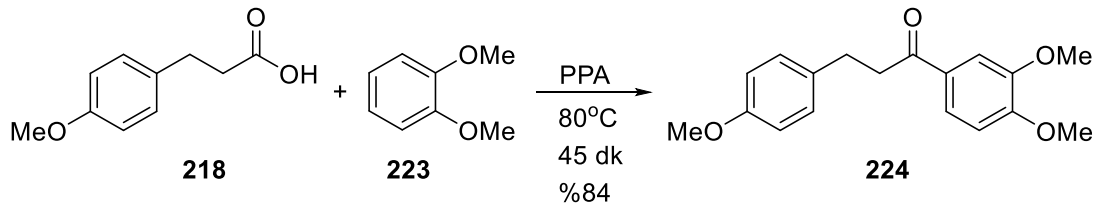
3.33. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**222**)'nin Sentezi

Yukarıda 3.32'de verilen yöntem 3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**218**) ve 1,2-dimetoksi-4-metilbenzen (**221**)'e uygulandı. Reaksiyon sonucunda elde edilen kalıntının saflaştırılması sonucunda 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**222**) %90 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.33).



Şekil 3.33. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**222**)'nin sentezi

3.34. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**224**)'ün Sentezi

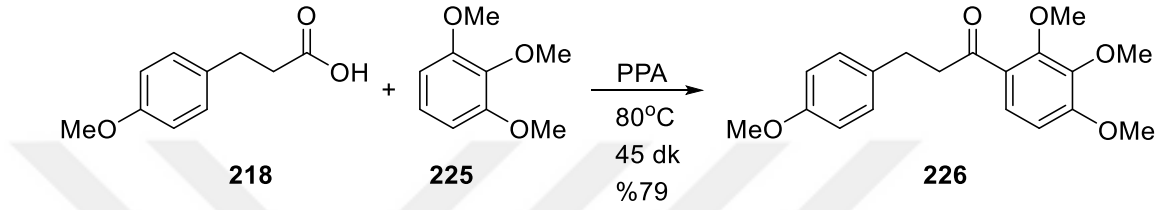


Şekil 3.34. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**224**)'ün sentezi

Asit **218** ve 1,2-dimetoksibenzen (**223**)'e 3.32'de verilen yöntemin uygulanması sonucu keton **224** %84 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi. Bu bileşiğin başka bir yöntemle sentezi de yine literatürde bildirilmiştir (Mayer *et al.* 1928) (Şekil 3.34).).

3.35. 3-(4-metoksifenil)-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (226)'nın Sentezi

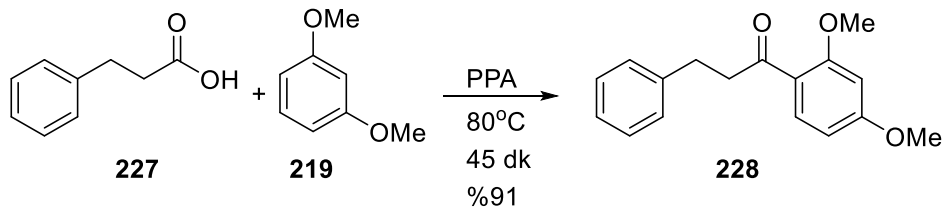
3.32'deki verilen sentez yönteminin aynısı asit **218** ve 1,2,3-trimetoksibenzen (**225**)'e uygulandı reaksiyon sonucunda kromatografik ayırma yapılarak 3-(4-metoksifenil)-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (**226**) %79 verimle sarı sıvı halde sentezlendi (Şekil 3.35).



Şekil 3.35. 3-(4-metoksifenil)-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (**226**)'nın sentezi

3.36. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (228)'in Sentezi

Vitali vd. kalkon türevini indirgeyerek **228** bileşiğini sentezlemişlerdi. Bu çalışma kapsamında **228** bileşiğinin alternatif bir sentezi gerçekleştirildi (Vitali *et al.* 2004). Yukarıda 3.32'de verilen yöntemin aynısı 3-fenilpropanoik asit (**227**) ve 1,3-dimetoksibenzen (**219**)'a uygulandı. Silikajel kolondan saflaştırma işlemi sonucunda keton **228** %91 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.36).

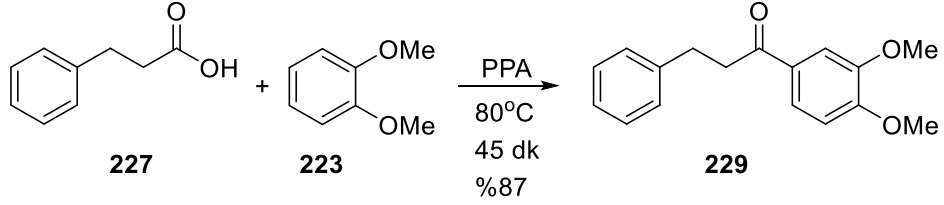


Şekil 3.36. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (**228**)'in sentezi

3.37. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (229)'un Sentezi

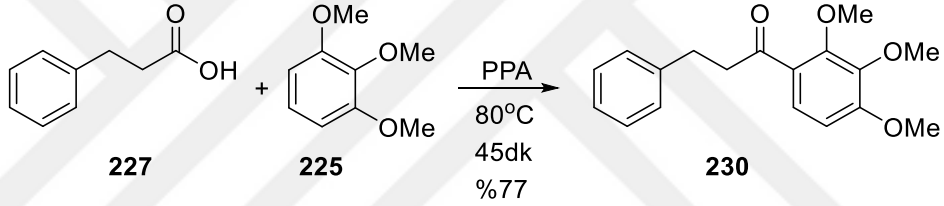
229 bileşiğinin sentezi kalkon bileşiğinin hidrojenasyonu ile gerçekleştirilmiştir (Sundar *et al.* 1998). 3-Fenilpropanoik asit (**227**) ve (**223**)'e 3.32'de verilen yöntemin

uygulanması sonucunda 1-(3,4-dimetoksifenil)- 3-fenilpropan-1-on (**229**) %87 verimle sarı renkli katı halde elde edildi (Şekil 3.37).



Şekil 3.37. 1-(3,4-dimetoksifenil)- 3-fenilpropan-1-on (**229**)’un sentezi

3.38. 3-Fenil-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (**230**)’un Sentezi



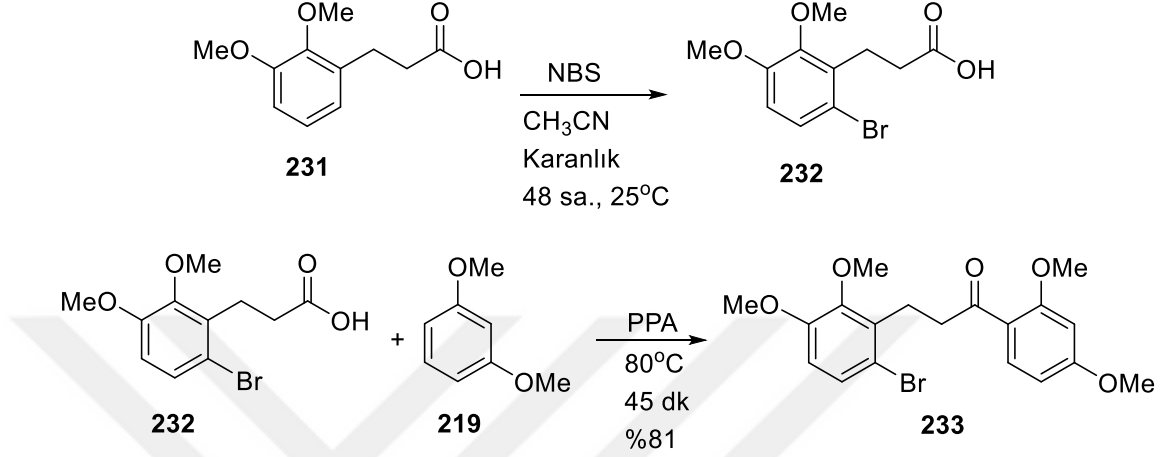
Şekil 3.38. 3-fenil-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (**230**)’un sentezi

230 bileşiğinin sentezi literatürde kalkon türevlerinden de gerçekleştirilmiştir (Zhang ve Liang, 2008). Yukarıda 3.32’de anlatılan yöntem asit **227** ve 1,2,3-trimetoksibenzen (**225**)’e uygulanması sonucu keton **230** %77 verimle sarı sıvı halde sentezlendi (Şekil 3.38).

3.39. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (**233**)’ün Sentezi

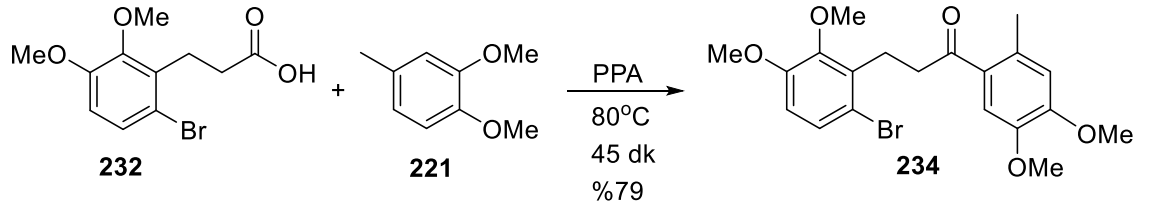
Bromlu propanoik asit **232**, propanoik asit **231**’in NBS ile asetonitril içerisindeki bromlama reaksiyonu sonucunda elde edildi. 3.32’de verilen yöntemin aynısı 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)propanoik asit (**232**) ve 1,3-dimetoksibenzen (**219**)’a uygulanma sonrası kalıntı silikajel kolondan saflaştırıldı. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-

1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (233) %81 verimle kahve renkli katı halde ilk kez sentezlendi (Şekil 3.39).



Şekil 3.39. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (233)'ün sentezi

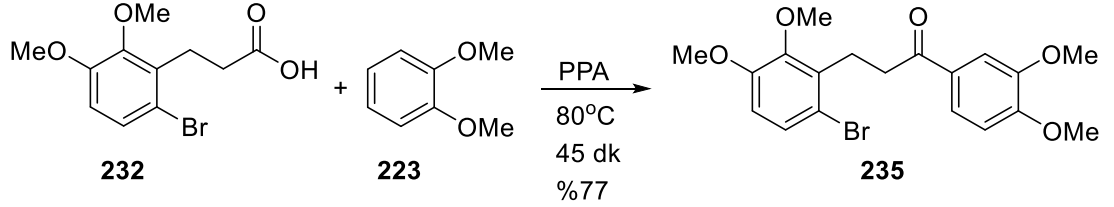
3.40. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propan-1-on (234)'ün Sentezi



Şekil 3.40. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propan-1-on (234)'ün sentezi

3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil) propanoik asit (232) ve 1,2-dimetoksi-4-metilbenzen (221)'e 3.32'de verilen yöntemin aynısının uygulanması sonucu elde edilen kalıntı silikajel ihtiva eden kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propan-1-on (234) %79 verimle sarı renkli katı halde ilk kez sentezlendi (Şekil 3.40).

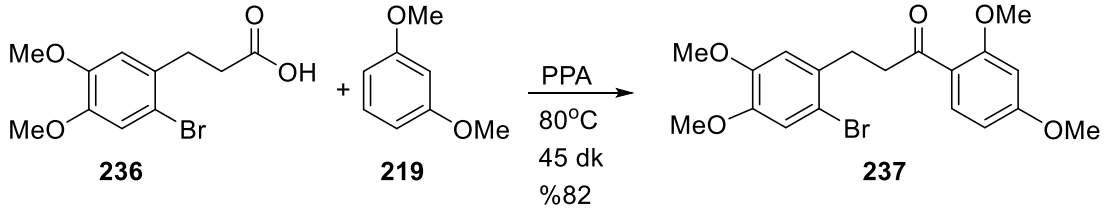
3.41. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil)propan-1-on (235)'in Sentezi



Şekil 3.41. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil)propan-1-on (**235**)'in sentezi

3.32'deki genel yöntem 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil) propanoik asit (**232**) ve (**223**)'e uygulandı. Saflaştırma işlemi sonrası 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil)propan-1-on (**235**) %77 verimle beyaz renkli katı halde ilk kez sentezlendi (Şekil 3.41).

3.42. 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (237)'nin Sentezi

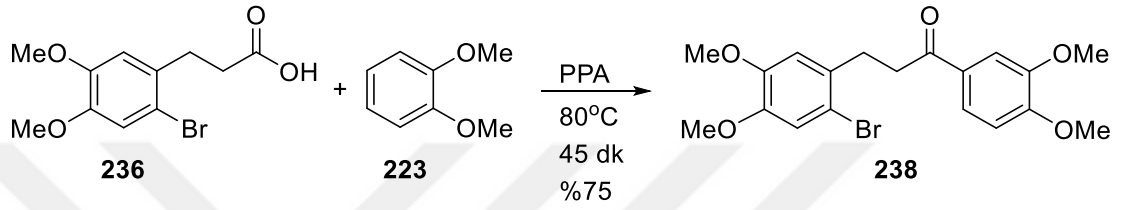


Şekil 3.42. 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (**237**)'nin sentezi

Asit **236** Vincze ve grubunun verdiği yöntem uygulanarak sentezlendi (Vincze *et al.* 2006). Sonrasında 3.32'de verilen yöntem 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)propanoik asit (**236**) ve 1,3-dimetoksibenzene (**219**)'a uygulandı ve keton **237** %82 verimle sarı renkli katı halde ilk kez sentezlendi (Şekil 3.42).

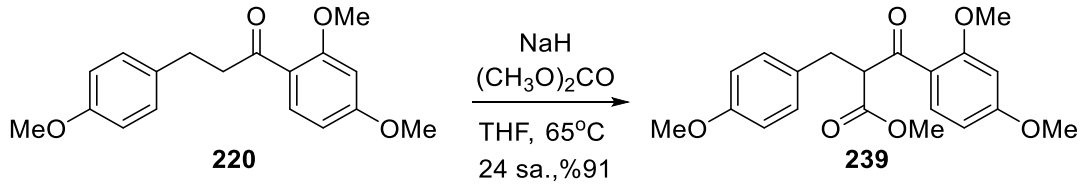
3.43. 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(3,4- dimetoksifenil)propan-1-on (238)'in Sentezi

3.32'deki verilen sentez yöntemi 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)propanoik asit'e (236) ve 223'e uygulandı. Saflaştırma sonucunda keton 238 %75 verimle sarı renkli katı halde ilk kez sentezlendi (Şekil 3.43).



Şekil 3.43. 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(3,4- dimetoksifenil)propan-1-on (238)'in sentezi

3.44. Ketonların Alfa Karboksilleme Reaksiyonu İçin Genel Yöntem [Metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (239)'un Sentezi]

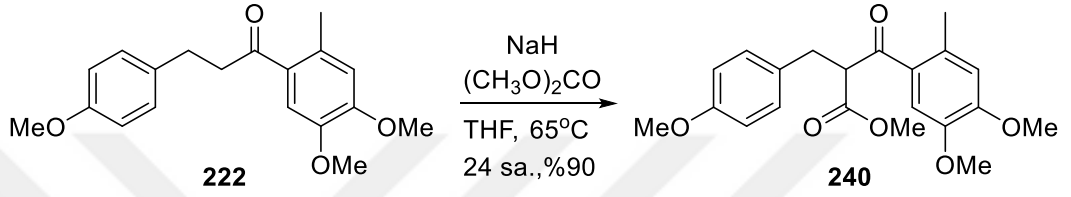


Şekil 3.44. Metil 3-(2,4- dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (239)'un sentezi

Ketonlar NaH bazı varlığında dimetilkarbonat ile alfa karboksilleme reaksiyonu verirler ve ilgili ketoesterler sentezlenir (Johnson *et al.*1974). Bu yöntem keton 220'ye uygulanarak ketoester 239 sentezlendi. Buna göre 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (220) THF içerisinde NaH varlığında dimetil karbonat ile reaksiyonu ve saflaştırma işlemi sonucunda metil 3-(2,4- dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (239) %91 verimle sarı renkli, sıvı halde ilk kez sentezlendi (Şekil 3.44).

3.45. Metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (240)'ın Sentezi

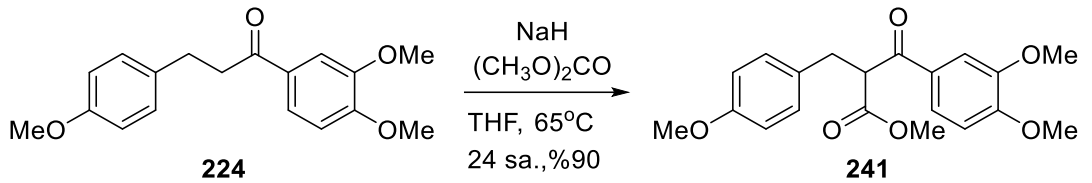
Yukarıda 3.44'de ketonların alfa karboksillenme reaksiyonu için verilen yöntemin, keton 222'ye uygulanması sonucu metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (240) %90 verimle beyaz renkli katı halde ilk kez sentezlendi (Şekil 3.45).



Şekil 3.45. Metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (240)'ın sentezi

3.46. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (241)'in Sentezi

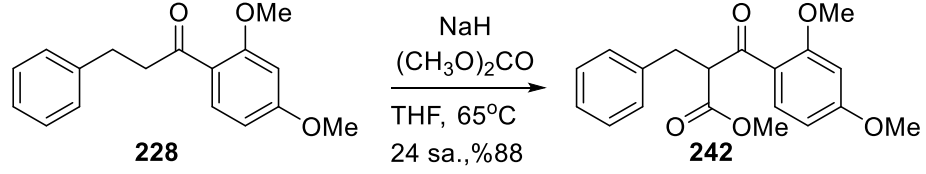
Keton 224'e 3.44'de verilen yöntemin uygulanması sonucu oksopropanoat 241'in sentezi %90 verimle sarı renkli katı halde gerçekleştirildi (Şekil 3.46).



Şekil 3.46. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (241)'in sentezi

3.47. Metil 2-benzil-3-(2,4- dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (242)'nin Sentezi

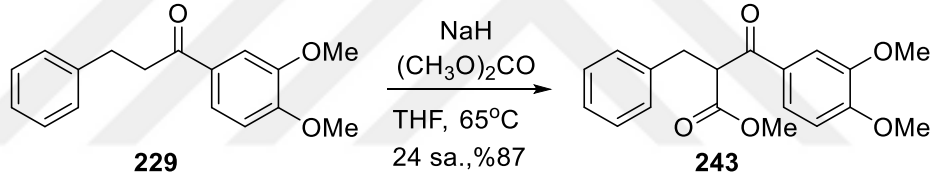
3.44'deki genel yönteme göre metil 2-benzil-3-(2,4- dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (242) %88 verimle sarı renkli sıvı halde sentezlendi (Şekil 3.47).



Şekil 3.47. Metil 2-benzil-3-(2,4- dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (**242**)’nin sentezi

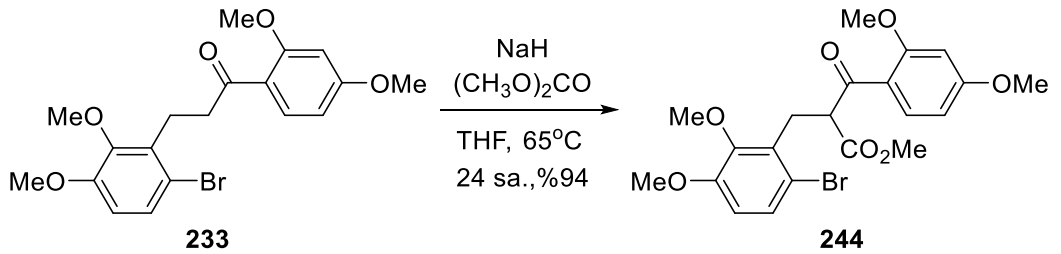
3.48. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (**243**)’ün Sentezi

Literatürde **243**’ün sentezi Sunder vd. tarafından Heck reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir (Sunder ve Bhat, 1998). Bu çalışmada ise alternatif bir yöntemle bu sentez gerçekleştirildi. **3.44**’teki alfa karboksillenme reaksiyonu keton **229**’a uygulandı. **243** %87 verimle sarı renkli sıvı halde sentezlendi (Şekil 3.48).



Şekil 3.48. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (**243**)’ün sentezi

3.49. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (**244**)’ün Sentezi

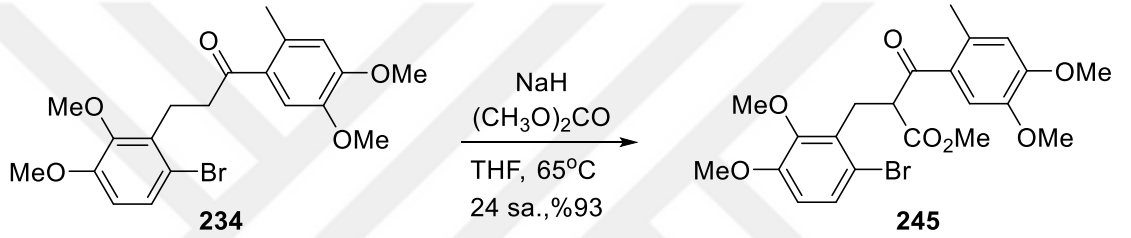


Şekil 3.49. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (**244**)’ün sentezi

Yukarıda 3.44’de anlatılan genel yöntemin aynısı keton 233’e uygulandı. Saflaştırma işlemi sonucunda metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (244) %94 verimle sarı renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.49).

3.50. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-oksopropanoat (245)’in Sentezi

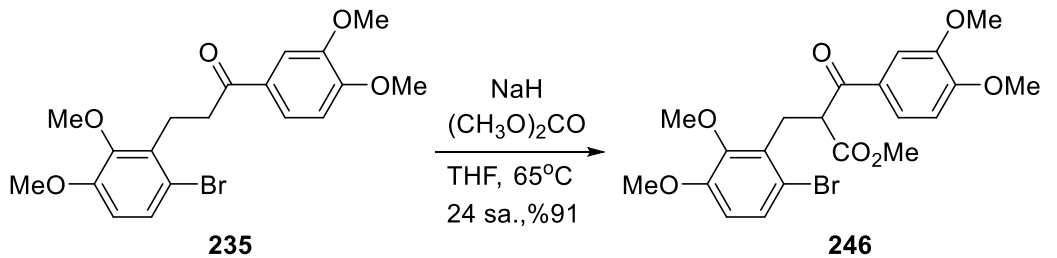
Keton 234’e 3.44’de verilen yöntemin uygulanması sonucu oksopropanoat 245 %93 verimle sarı renkli katı halde elde edildi (Şekil 3.50).



Şekil 3.50. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-oksopropanoat (245)’in sentezi

3.51. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (246)’nın Sentezi

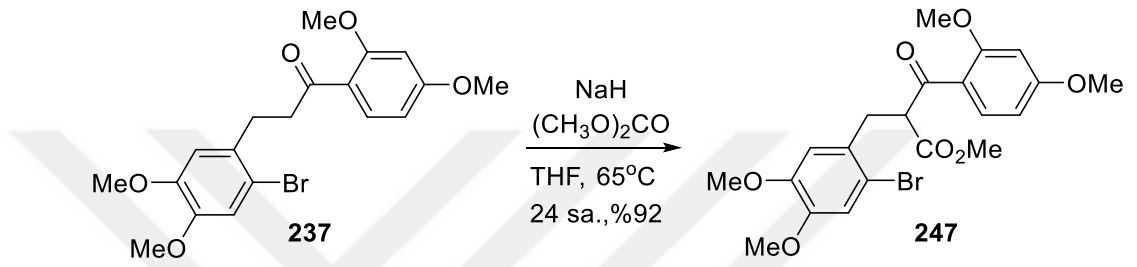
3.44’deki yöntem keton 235’e uygulandı ve metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (246) %91 verimle sarı renkli sıvı halde sentezlendi (Şekil 3.51).



Şekil 3.51. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (246)’nın sentezi

3.52. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksi benzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (247)'nin Sentezi

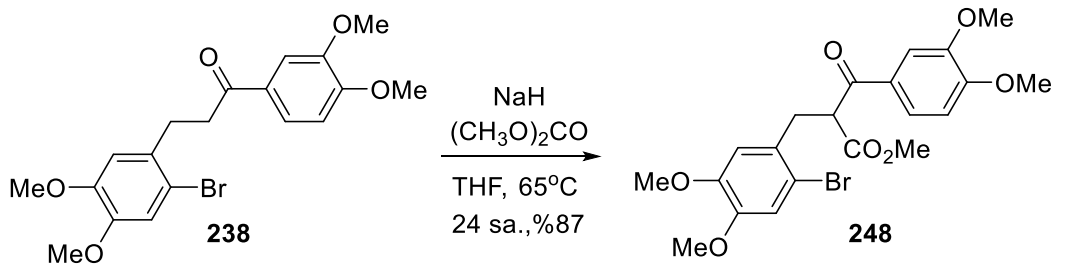
Yukarıda 3.44'de verilen yöntem takip edilerek ve 237 bileşiğinden çıkılarak metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksi benzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (247) %92 verimle sarı renkli sıvı halde sentezlendi (Şekil 3.52).



Şekil 3.52. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksi benzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (247)'nin sentezi

3.53. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (248)'in Sentezi

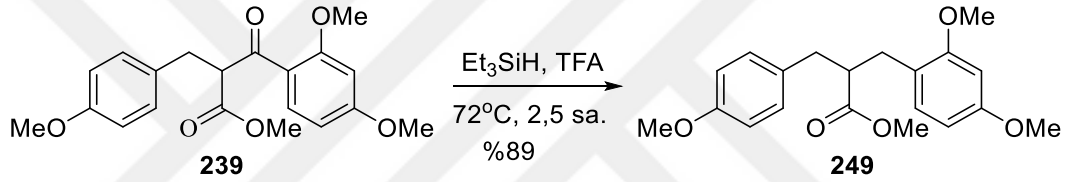
Ketonların alfa karboksillenme reaksiyonu için 3.44'de verilen yöntemin aynısı 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil)propan-1-on (238)'e uygulandı ve oksopropanoat 248 %87 verimle sarı renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.53).



Şekil 3.53. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (248)'ün sentezi

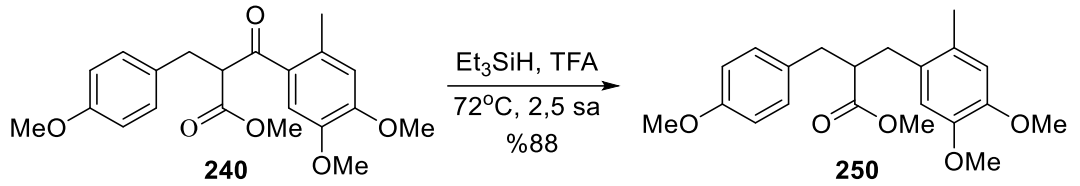
3.54. Keton Gruplarının İndirgenmesi için Genel Yöntem [Metil 2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksibenzil)propanoat (249)'un Sentezi]

Literatürde benzilik keton gruplarının indirgenmesi triflor asetic asit (TFA) içerisinde Et_3SiH ile gerçekleştirilmektedir (Nordlander *et al.* 1985). Aynı yöntem metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**239**)'a uygulandı. **239**'un N_2 atmosferinde TFA ve Et_3SiH ile reaksiyonu ve silikajel kolondan saflaştırılması neticesinde indirgenme ürünü metil 2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksibenzil)propanoat (**249**) %89 verimle sarı renkli sıvı halde ilk kez sentezlendi (Şekil 3.54).



Şekil 3.54. Metil 2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksibenzil)propanoat (**249**)'un sentezi

3.55. Metil 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoat (250)'nin Sentezi

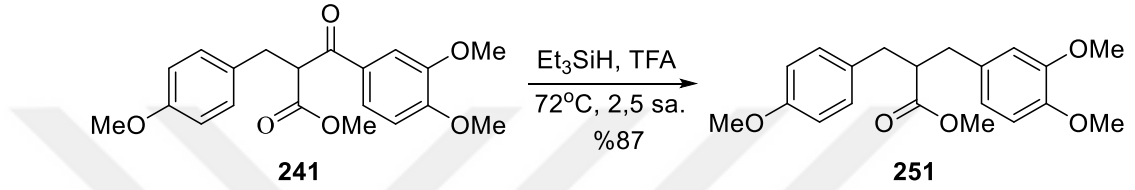


Şekil 3.55. Metil 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoat (**250**)'nin sentezi

3.54'de keton grubunun indirgenmesi için verilen yöntemin aynısı **240**'a uygulandı ve **250** %88 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.55).

3.56. Metil 2-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4-dimetoksifenil)propanoat (251)'in Sentezi

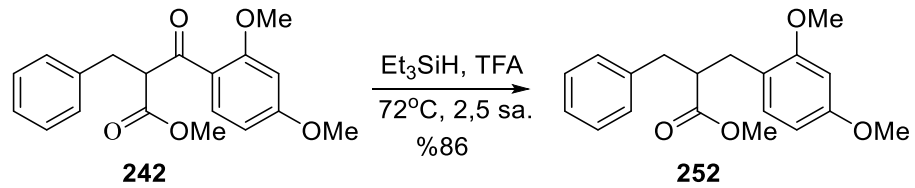
3.54'de verilen yöntemin aynısı **241**'e uygulandı. Kolon kromatografisiyle saflaştırma sonucunda indirgenme ürünü metil 2-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4-dimetoksifenil)propanoat (**251**) %87 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi (Şekil 3.56).



Şekil 3.56. Metil 2-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4-dimetoksifenil)propanoat (**251**)'in sentezi

3.57. Metil 2-benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (252)'nin Sentezi

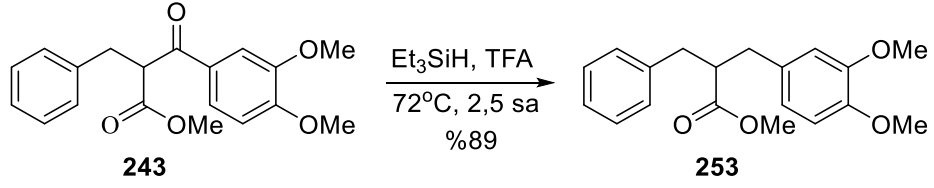
Metil 2-benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropnoat (**242**)'e 3.54'deki verilen yöntem aynısı uygulandı ve indirgenme ürünü propanoat **252** %86 verimle sarı renkli sıvı halde sentezlendi (Şekil 3.57).



Şekil 3.57. Metil 2-benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (**252**)'nin sentezi

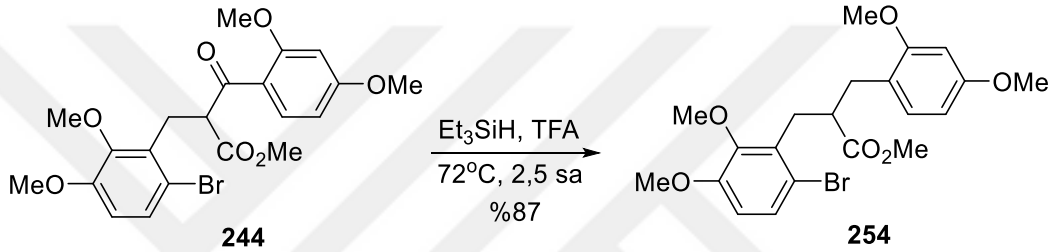
3.58. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (253)'ün Sentezi

3.54'deki yöntemin **243**'e uygulanması ve saflaştırma işlemleri sonucunda ester **253** %89 verimle sarı renkli sıvı halde elde edilmiş oldu (Şekil 3.58).



Şekil 3.58. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (**253**)'ün sentezi

3.59. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (254**)'ün Sentezi**

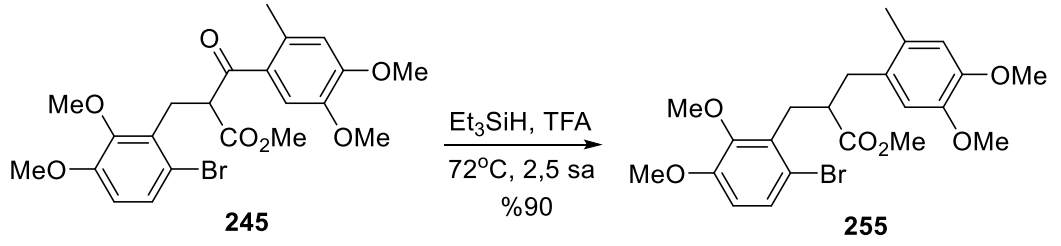


Şekil 3.59. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (**254**)'ün sentezi

3.54'deki yöntemle **244**'den çıkılarak metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (**254**) %87 verimle sarı renkli sıvı halde sentezlendi (Şekil 3.59).

3.60. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propanoat (255**)'in Sentezi**

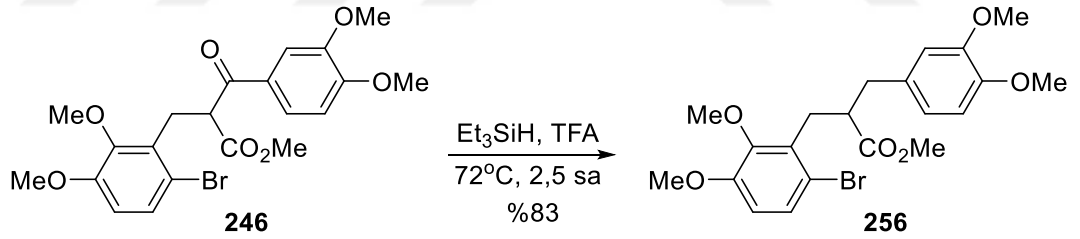
Oksopropanoat **245**'e 3.54'deki yöntem uygulandı ve ester **255** %90 verimle sarı renkli sıvı halde sentezlendi (Şekil 3.60).



Şekil 3.60. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propanoat (**255**)'in sentezi

3.61. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (**256**)'nın Sentezi

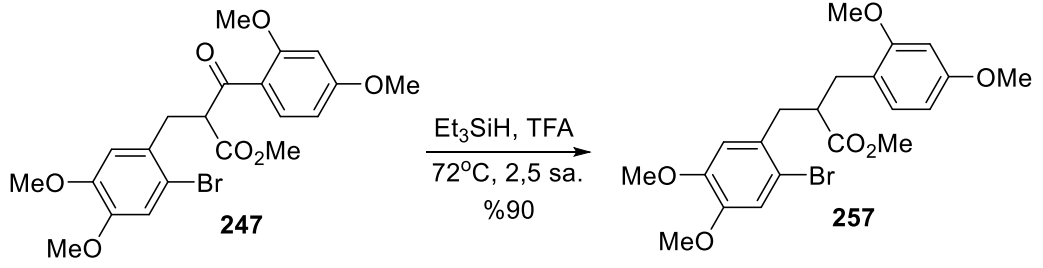
3.54'deki yöntem kullanılarak metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (**246**)'dan metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (**256**) %83 verimle sarı renkli sıvı halde sentezlendi (Şekil 3.61).



Şekil 3.61. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (**256**)'nın sentezi

3.62. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (**257**)'nin Sentezi

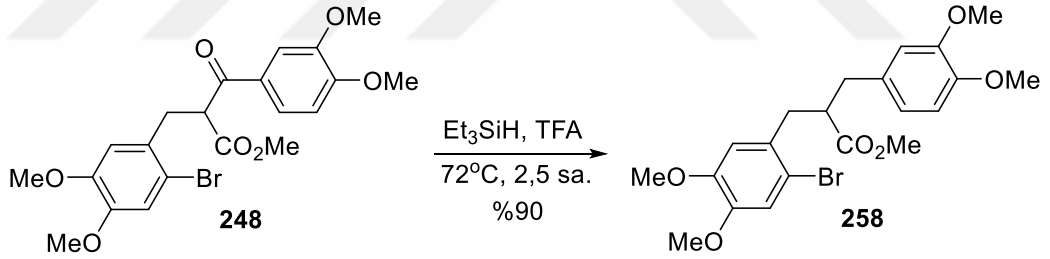
3.54'de keton grubunun indirgenmesi için verilen yöntemle **247**'den çıkılarak propanoat **257** %90 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.62).



Şekil 3.62. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (**257**)'nin sentezi

3.63. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (**258**)'in Sentezi

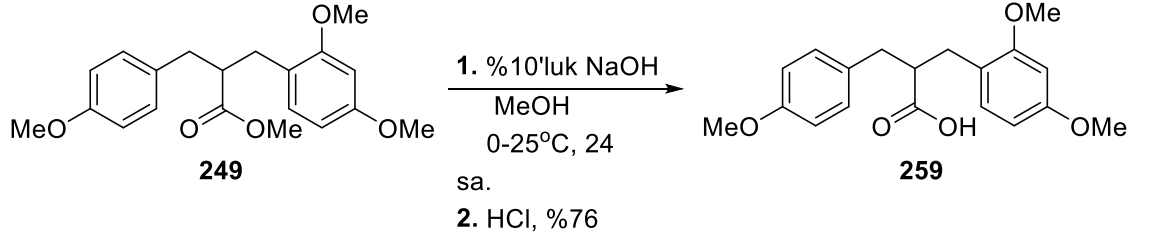
3.54'deki indirgenme genel yöntemi **248**'e uygulandı. İndirgenme ürünü metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (**258**) ilgili saflaştırma işlemleri sonucunda %90 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.63).



Şekil 3.63. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (**258**)'in sentezi

3.64. Karboksilli Asit Sentezi için Genel Yöntem [2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**259**)'un Sentezi]

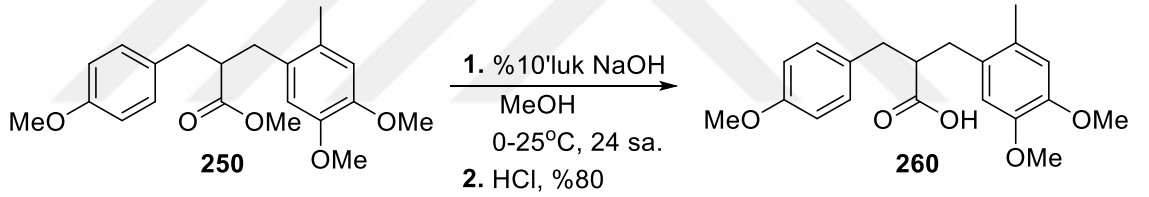
Tarcy ve Acton'un ester hidrolizi için verdikleri yöntem, ester **249**'a uygulandı (Tracy ve Acton 1984). Ester grubunun %10'luk NaOH ve MeOH'dan ibaret çözeltisi içerisindeki hidrolizi, oluşan karışımın HCl ile pH=3 olana kadar asitlendirilmesi ve kristallendirme sonucunda 2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**259**) %76 verimle beyaz renkli, katı bir madde olarak sentezlendi (Şekil 3.64).



Şekil 3.64. 2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**259**)'un sentezi

3.65. 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**260**)'ın Sentezi

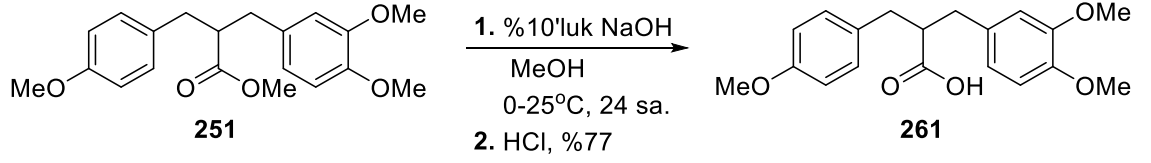
Yukarıda **3.64**'de verilen ester hidroliz yönteminin aynısı **250**'ye uygulandı. 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**260**) %80 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi (Şekil 3.65).



Şekil 3.65. 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**260**)'ın sentezi

3.66. 2-(3,4- dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**261**)'in Sentezi

3.64'deki genel yöntem **251**'e uygulandı ve saflaştırma işlemi sonrası 2-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**261**) %77 verimle beyaz renkli katı halde ilk edildi (Şekil 3.66).

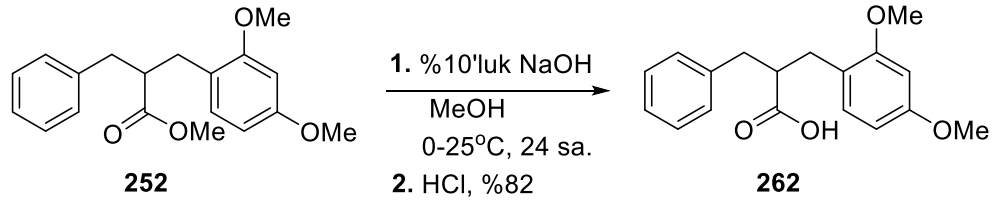


Şekil 3.66. 2-(3,4- dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**261**)’in sentezi

3.64’deki genel yöntem **251**’e uygulandı ve saflaştırma işlemi sonrası 2-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**261**) %77 verimle beyaz renkli katı halde ilk edildi (Şekil 3.66).

3.67. 2-Benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**262**)’nin Sentezi

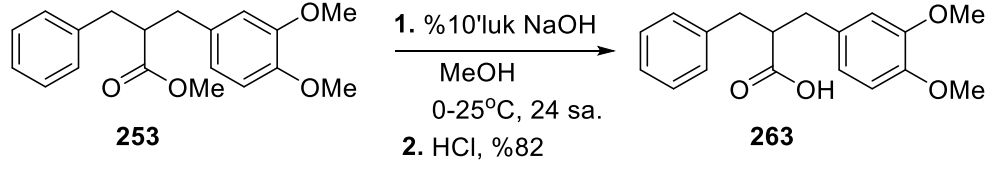
3.64’deki genel yöntemin **252** için uygulanması ve kalıntının saflaştırması sonucunda 2-benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**262**) %82 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi (Şekil 3.67).



Şekil 3.67. 2-benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**262**)’nin sentezi

3.68. 2-Benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**263**)’ün Sentezi

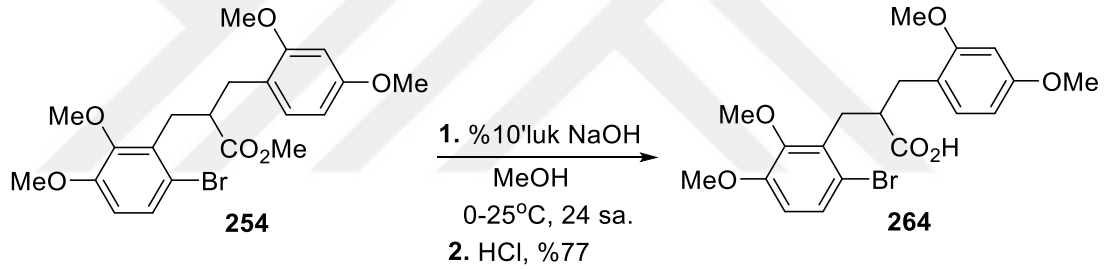
Literatürde **263**’ün sentezi malonat ester türevinden çıkılarak gerçekleştirilmiştir (Buckley ve Rapoport, 1980). Burada ise farklı bir yöntemle hedef bileşiğin sentezi gerçekleştirildi. 3.64’de verilen ester hidroliz yöntemi **253** için uygulandı. 2-benzil-3-(3,4- dimetoksifenil)propanoik asit (**263**) %82 verimle beyaz bir katı olarak elde edildi (Şekil 3.68).



Şekil 3.68. 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**263**)'ün sentezi

3.69. 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**264**)'ün Sentezi

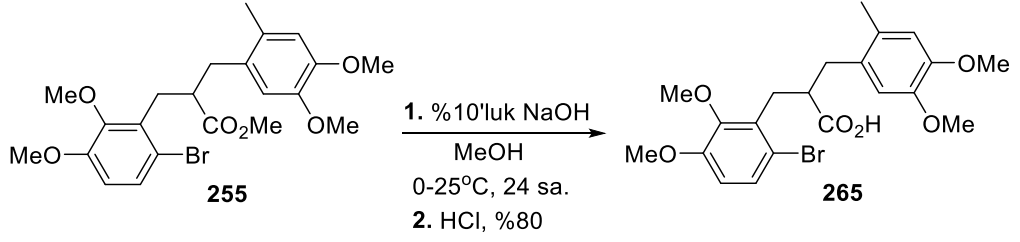
Ester **254**'e **3.64**'de anlatılan genel yöntem uygulandı. 2-(6-brom-2,3- dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**264**) %77 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi (Şekil 3.69).



Şekil 3.69. 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**264**)'ün sentezi

3.70. 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metoksifenil)propanoik asit (**265**)'in Sentezi

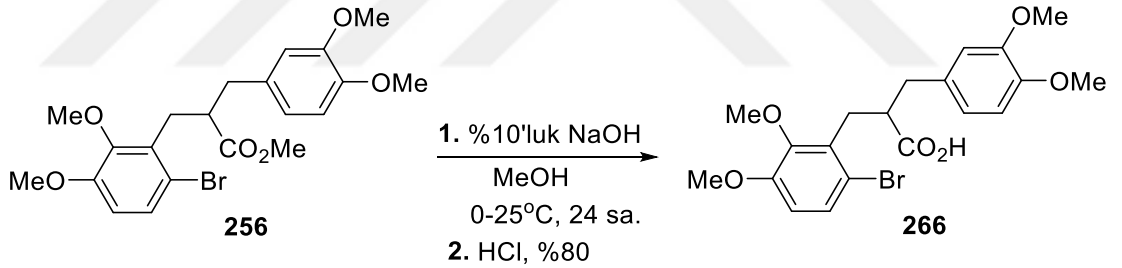
3.64'de verilen ester hidroliz yöntem metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propanoat (**255**)'e uygulandı. Asit **265** %80 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi (Şekil 3.70).



Şekil 3.70. 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metoksifenil)propanoik asit (**265**)'in sentezi

3.71. 2-(6-brom-2,3- dimetoksibenzil)-3-(3,4- dimetoksifenil)propanoik asit (**266**)'nın Sentezi

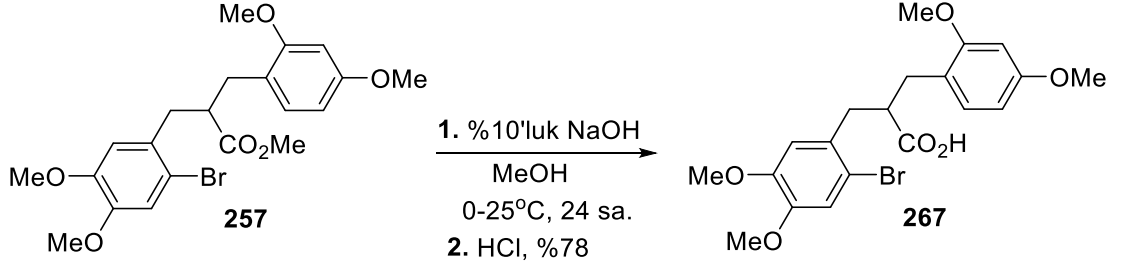
256 bileşiğinin **3.64**'de verilen hidroliz yöntemiyle hidroliz edilmesi neticesinde 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**266**) %80 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi (Şekil 3.71).



Şekil 3.71. 2-(6-brom-2,3- dimetoksibenzil)-3-(3,4- dimetoksifenil)propanoik asit (**266**)'nın sentezi

3.72. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**267**)'nin Sentezi

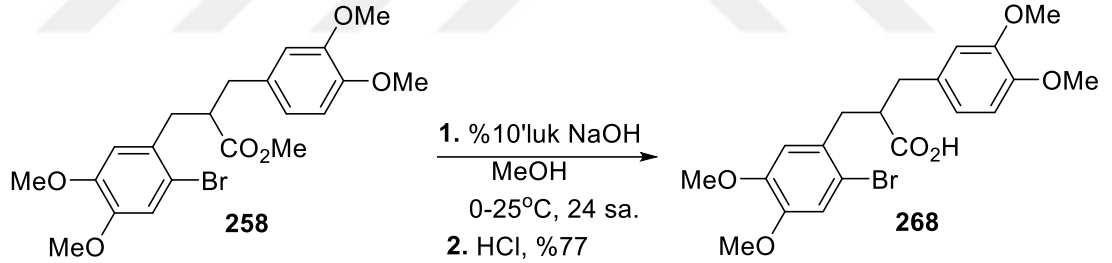
Yukarıda **3.64**'de verilen genel yöntem ester **257** için uygulandı. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**267**) %78 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi (Şekil 3.72).



Şekil 3.72. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (267)'nin sentezi

3.73. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (268)'in Sentezi

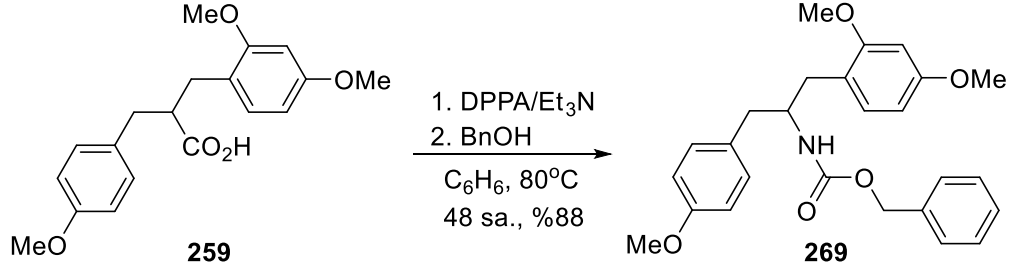
258'den çıkılarak 3.64'deki hidroliz yönteminin uygulanması neticesinde 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (268) %77 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi (Şekil 3.73).



Şekil 3.73. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (268)'in sentezi

3.74. Benzil 1-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (269)'un Sentezi

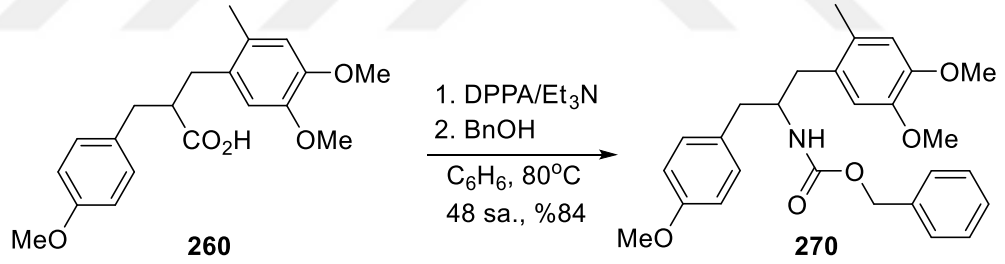
3.17'deki Curtius düzenlenmesi yöntemi 2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (259)'a uygulandı. Kolon kromatografisiyle saflaştırma işlemi sonucunda beyaz renkli benzil 1-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (269) %88 verimle ilk kez tarafımızdan sentezlendi (Şekil 3.74).



Şekil 3.74. Benzil 1-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbammat (269)'un sentezi

3.75. Benzil 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbammat (270)'in Sentezi

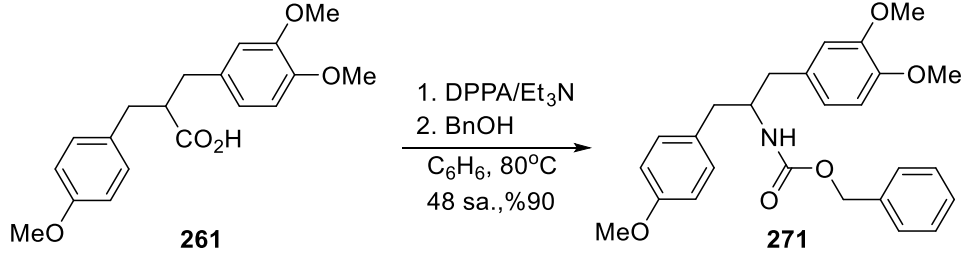
3.17'de verilen yöntemin aynısı **260** için uygulandı. Reaksiyon sonunda benzil 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksiyfenil)propan-2-ilkarbammat (**270**) %84 verimle ilk kez tarafımızdan katı bir madde olarak sentezlendi (Şekil 3.75).



Şekil 3.75. Benzil 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbammat (270)'in sentezi

3.76. Benzil 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbammat (271)'in Sentezi

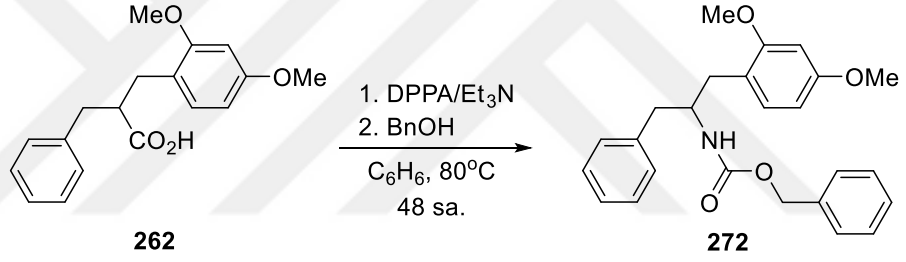
Asit **261** bileşiğine 3.17'de verilen yöntemin uygulanması sonucu benzil 1-(3,4-dimetoksiyfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbammat (**271**) %90 verimle ilk kez tarafımızdan sentezlendi (Şekil 3.76).



Şekil 3.76. Benzil 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4- metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (271)'in sentezi

3.77. Benzil 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (272)'nin Sentezi

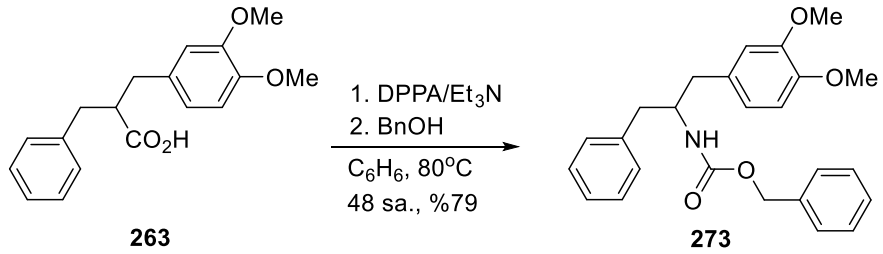
Propanoik asit **262**'e yukarıda 3.17'de verilen yöntem uygulandı. Karbamat **273** saflaştırılmadığından bir sonraki basamağa geçildi (Şekil 3.77).



Şekil 3.77. Benzil 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (272)'nin sentezi

3.78. Benzil 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (273)'ün Sentezi

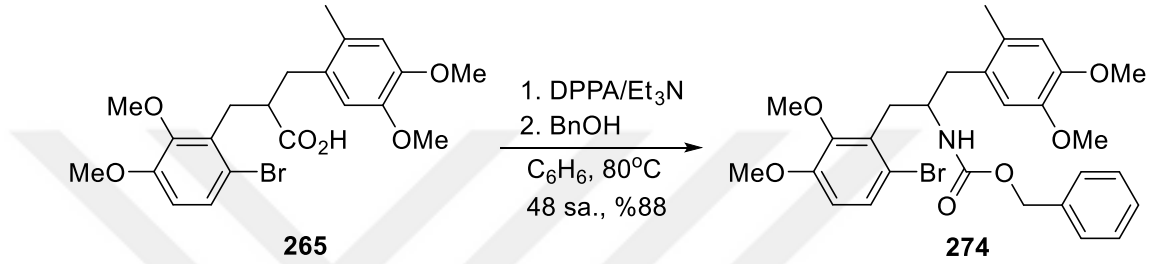
Propanoik asit **263**'e yukarıda 3.17'de verilen yöntem uygulandı ve karbamat **273** %79 verimle sentezlendi (Şekil 3.77).



Şekil 3.78. Benzil 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (273)'ün sentezi

3.79. Benzil 1-(6-brom-2,3- dimetoksifenil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propan-2-ilkarbammat (274)'ün Sentezi

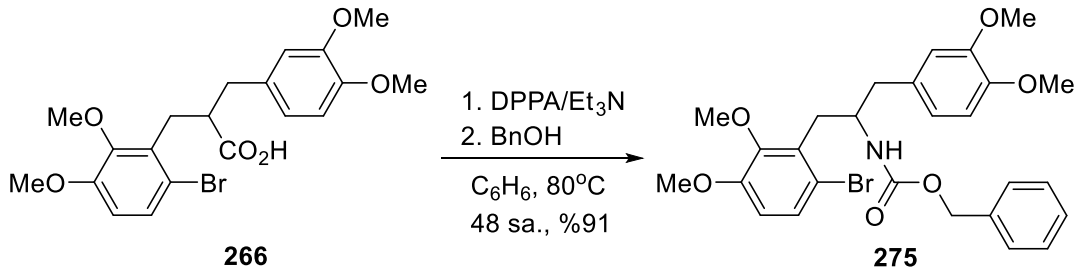
Asit **265** için 3.17'de verilen yöntemin aynısı uygulanması sonucunda benzil 1-(6-brom-2,3- dimetoksifenil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propan-2-ilkarbammat (**274**) %88 verimle sentezlendi (Şekil 3.78).



Şekil 3.79. Benzil 1-(6-brom-2,3- dimetoksifenil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propan-2-ilkarbammat (**274**)'ün sentezi

3.80. Benzil 1-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-il karbammat (275)'in Sentezi

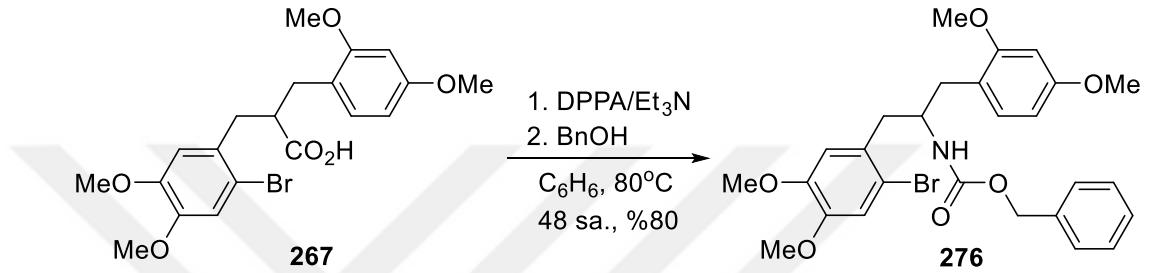
3.17'de anlatılan genel yöntem propanoik asit **266** için uygulandı ve reaksiyon sonunda karbammat **275** %91 verimle ilk kez tarafımızdan sentezlendi (Şekil 3.79).



Şekil 3.80. Benzil 1-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-il karbammat (**275**)'in sentezi

3.81. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propan-2-il karbamat (276)'nın Sentezi

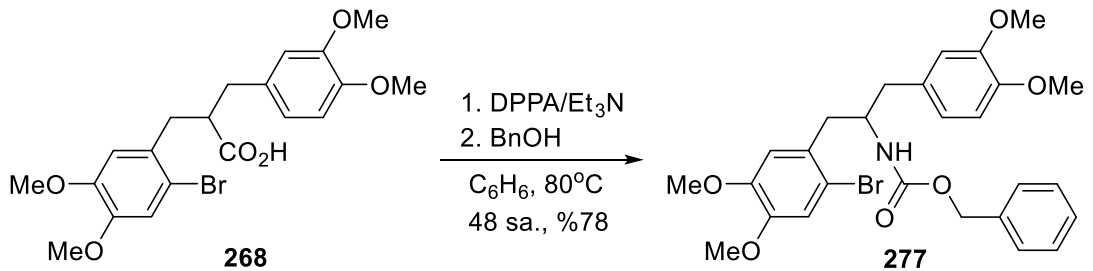
Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propan-2-ilkarbamat (276)'nın sentezi, propanoik asit 267'ye yukarıda 3.17'de verilen yöntemin uygulanması sonucu %80 verimle ilk kez tarafımızdan gerçekleştirildi (Şekil 3.80).



Şekil 3.81. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propan-2-il karbamat (276)'nın sentezi

3.82. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-il karbamat (277)'nin Sentezi

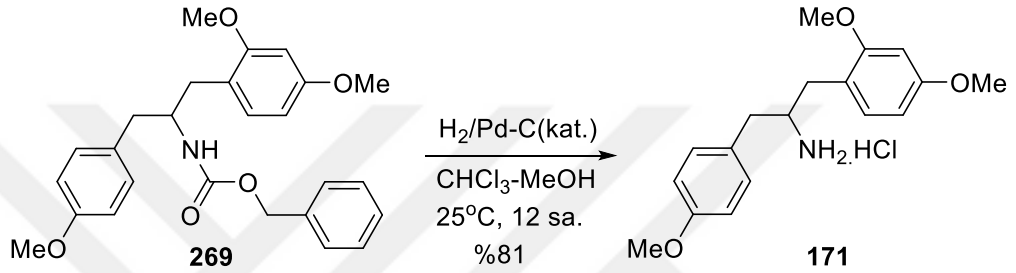
Asit 268 için 3.17'de verilen yöntem uygulandı. Reaksiyon sonunda benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-ilkarbamat (277) %78 verimle ilk kez tarafımızdan sentezlendi (Şekil 3.81).



Şekil 3.82. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-il karbamat (277)'nin sentezi

3.83. (1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (171)'in Sentezi

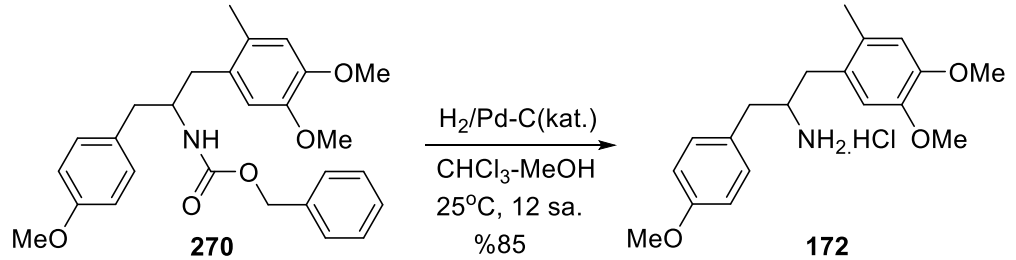
3.22'de verilen genel yönteme göre benzil 1-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbamat **269**'un hidrojenolizi neticesinde katı ve beyaz renkli bir madde olan 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**171**) %81 verimle elde edildi (Şekil 3.82).



Şekil 3.83. (1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**171**)'in sentezi

3.84. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (172)'nin Sentezi

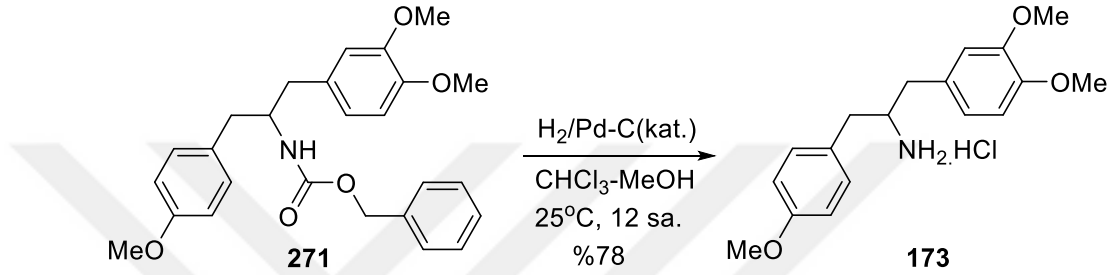
3.22'de verilen yöntem karbamat **270**'e uygulandı. Beyaz renkli katı halde 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**172**) %85 verimle sentezlendi (Şekil 3.83).



Şekil 3.84. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**172**)'nin sentezi

3.85. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (173)'ün Sentezi

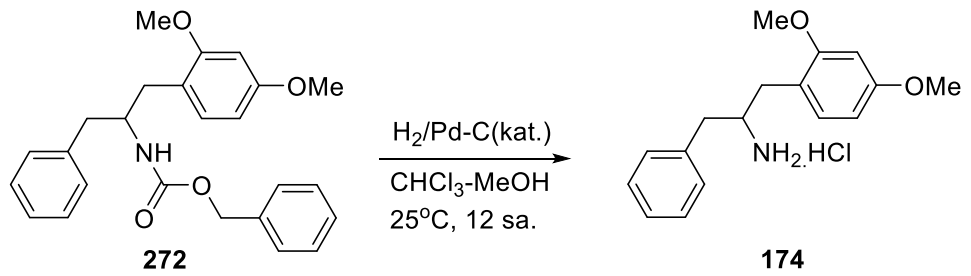
Karbamat **271**'e 3.22'deki verilen hidrojenoliz yöntemi uygulandı. Kristallendireyle saflaştırma sonucunda 1-(3,4- Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**173**) %78 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.84).



Şekil 3.85. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**173**)'ün sentezi

3.86. 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (174)'ün Sentezi

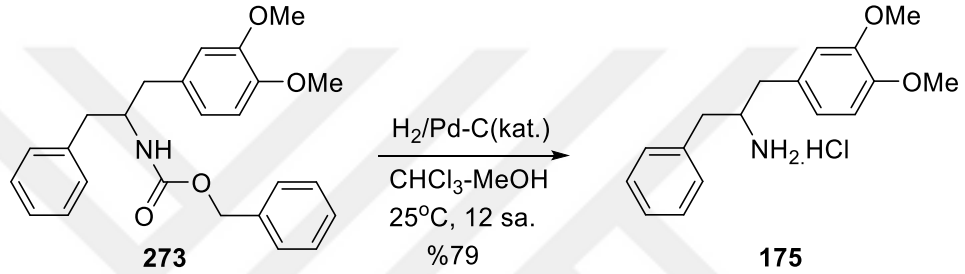
Yukarıda 3.22'de verilen yöntem karbamat **272**'e uygulanması sonucunda beyaz renkli katı halde 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**174**) verimle sentezlendi (Şekil 3.85).



Şekil 3.86. 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**174**)'ün sentezi

3.87. 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (175)'in Sentezi

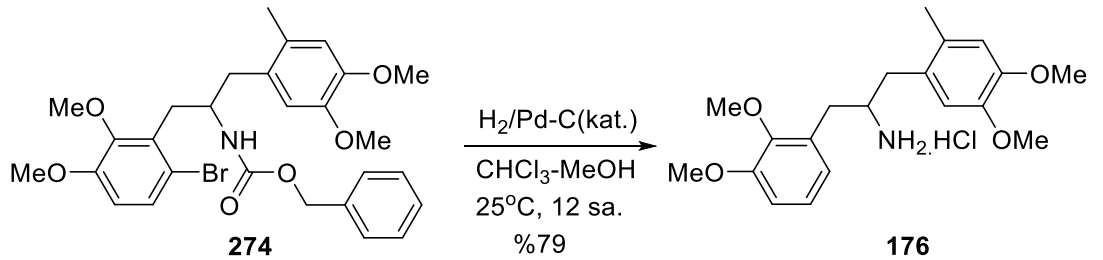
Literatürde **175** bileşiğinin sentezi, dimetoksifenil aseto nitrlden çıkılarak gerçekleştirilmiştir (Valenta *et al.* 1984). Çalışma kapsamında bu bileşiğin alternatif bir yöntemle sentezi gerçekleştirildi. 3.22’de verilen yöntem **273**’e uygulandı. Beyaz renkli katı halde 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**175**) %79 verimle sentezlendi (Şekil 3.86).



Şekil 3.87. 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**175**)’in sentezi

3.88. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil-3-(2,3-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (176)’nın Sentezi

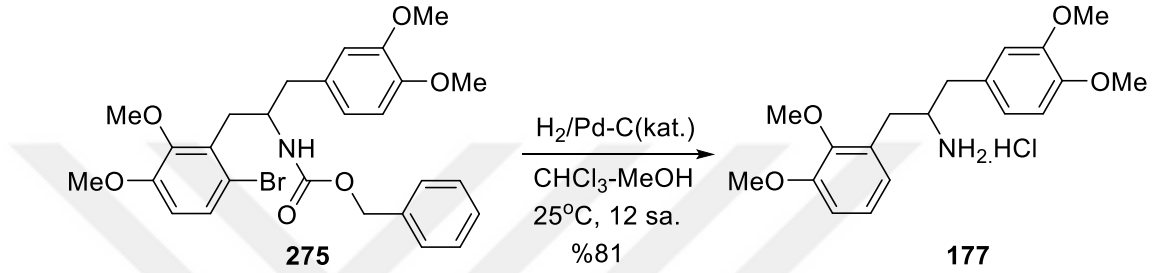
Karbamat **274**’e 3.22’deki anlatılan genel yöntem uygulanarak ve kristallendirme neticesinde 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil-3-(2,3-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**176**) %79 verimle sentezlendi (Şekil 3.87).



Şekil 3.88. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil-3-(2,3-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**176**)’nın sentezi

3.89. 1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (177)'nin Sentezi

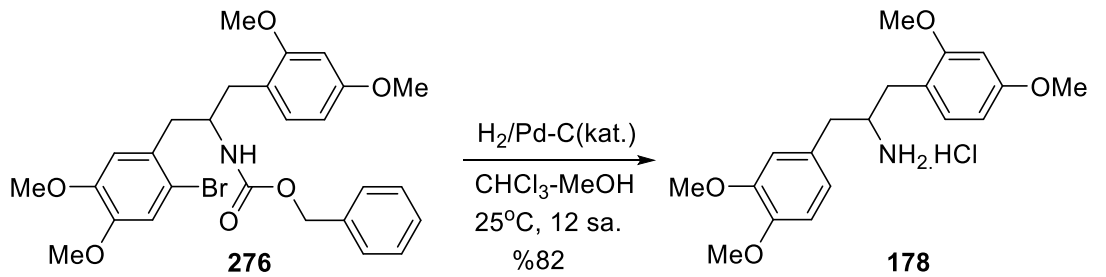
Karbamat **275** için 3.22'deki verilen hidrojenoliz yöntemi uygulandı. Beyaz renkli katı halde 1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**177**) %81 verimle sentezlendi (Şekil 3.88).



Şekil 3.89. 1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**177**)'nin sentezi

3.90. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (178)'in Sentezi

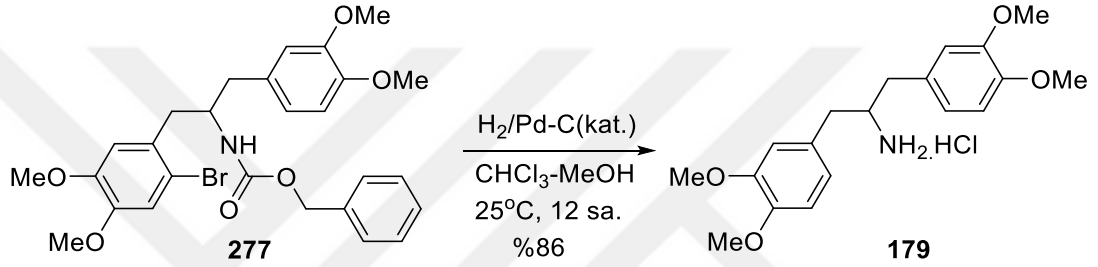
3.22'de verilen genel yöntem göre karbamat **276**'nın hidrojenolizi neticesinde beyaz renkli katı halde amin hidrojen klorür tuzu **178** %82 verimle sentezlendi (Şekil 3.89).



Şekil 3.90. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**178**)'in sentezi

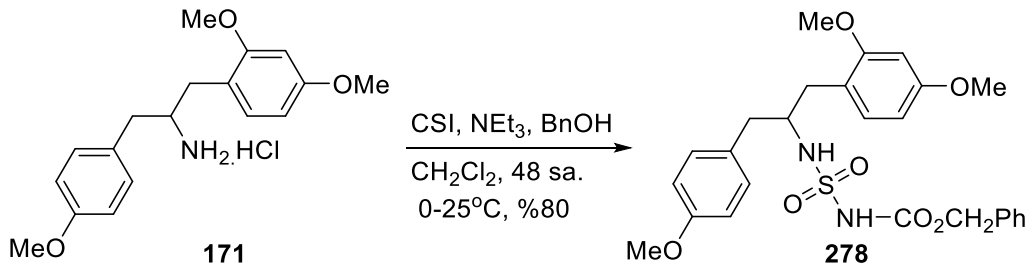
3.91. 1,3-Bis(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (179)'un Sentezi

Literatürde **179**'un sentezi başka yöntemle gerçekleştirilmiştir (Sugasawa *et al.* 1940). Bu çalışmada bu bileşiğin alternatif sentezi gerçekleştirildi. **3.22**'de verilen yöntem **277** için uygulandı. Beyaz renkli katı halde 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**179**) %86 verimle sentezlendi (Şekil 3.90).



Şekil 3.91. 1,3-Bis(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**179**)'un sentezi

3.92. Benzil N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamoilkarbamat (**278**)'in Sentezi

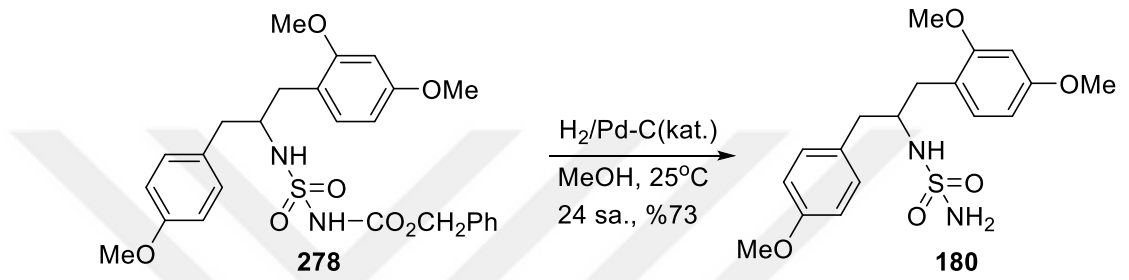


Şekil 3.92. Benzil N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamoilkarbamat (**278**)'in sentezi

3.1'de sülfamoil karbamat sentezi için verilen yöntem, amin tuzu **171**'e uygulandı. Silikajel kolondan kromatografik ayırma sonucunda benzil N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamoilkarbamat (**278**) %80 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.91).

3.93. N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamid (180)'in Sentezi

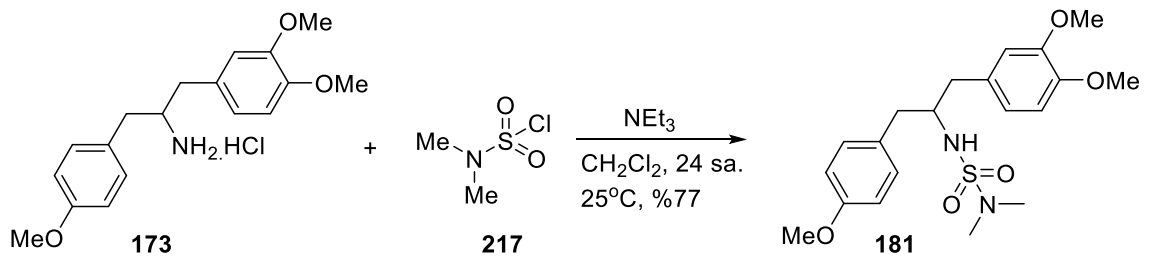
3.7'de anlatılan hidrojenoliz genel yöntemi sülfamoilkarbamat **278**'e uygulandı. EtOAc-hekzan ile kristallendirilmesi sonucunda N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamid (**180**)'in sentezi %73 verimle gerçekleştirildi (Şekil 3.92).



Şekil 3.93. N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamid (**180**)'in sentezi

3.94. N,N-Dimetil-N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamid (181)' in Sentezi

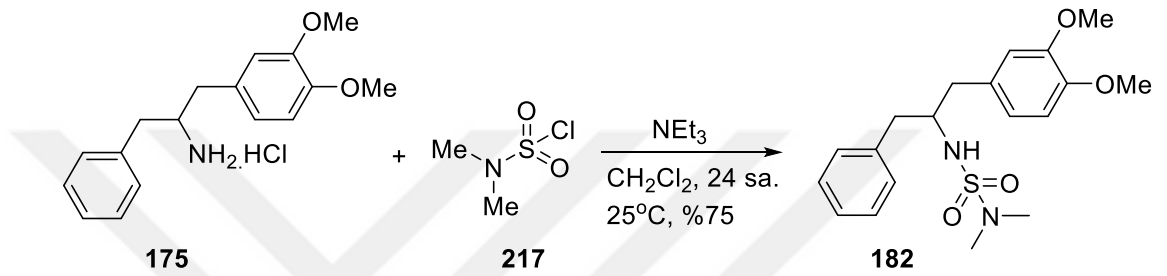
Amin tuzu **173**'e 3.27'de anlatılan yöntemin aynısı uygulandı. Ekstraksiyon ve kolon kromatografisiyle saflaştırma işlemleri sonucunda sülfamid **181** %77 verimle jelimsi halde sentezlendi (Şekil 3.92).



Şekil 3.94. N,N-Dimetil-N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamid (**181**)'in sentezi

3.95. N,N-Dimetil-N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(fenil)-2-propil)]-sülfamit (182)'nin Sentezi

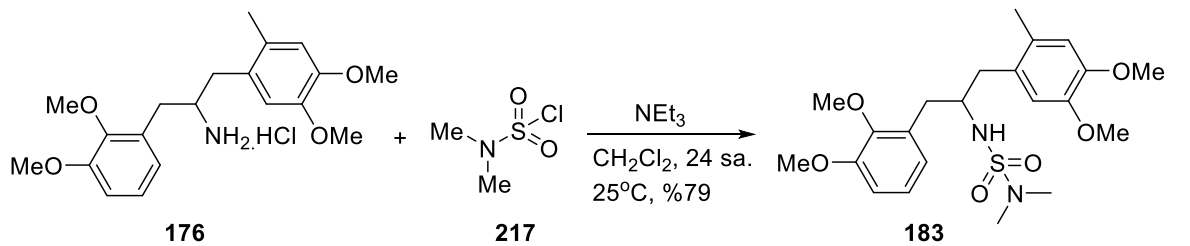
Amin tuzu **175**'den çıkılarak ve **3.27**'deki yöntem uygulanarak N,N-Dimetil-N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(fenil)-2-propil)]-sülfamit (**182**) %75 verimle jelimsi bir madde olarak tarafımızdan ilk defa sentezlenmiş oldu (Şekil 3.94).



Şekil 3.95. N,N-Dimetil-N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(fenil)-2-propil)]-sülfamit (**182**)'nin sentezi

3.96. N,N-Dimetil-N'-[(1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (**183**)'ün Sentezi

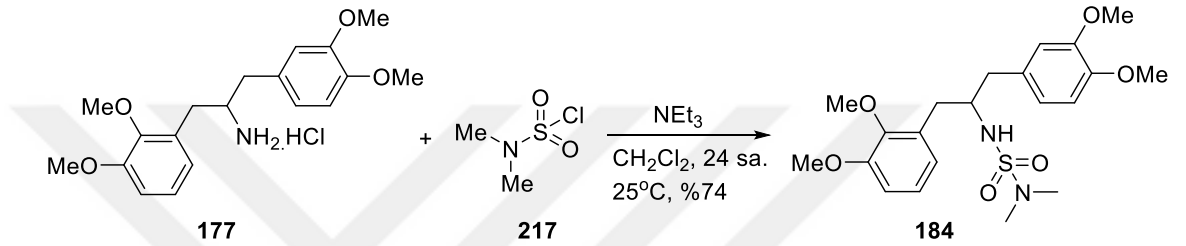
Sülfamit **183**, amin tuzu **176**'dan çıkılıp **3.27**'deki sülfamit sentez yönteminin uygulanması sonucu %79 verimle jelimsi bir madde olarak sentezlendi (Şekil 3.95).



Şekil 3.96. N,N-Dimetil-N'-[(1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (**183**)'ün sentezi

3.97. N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (184)'ün Sentezi

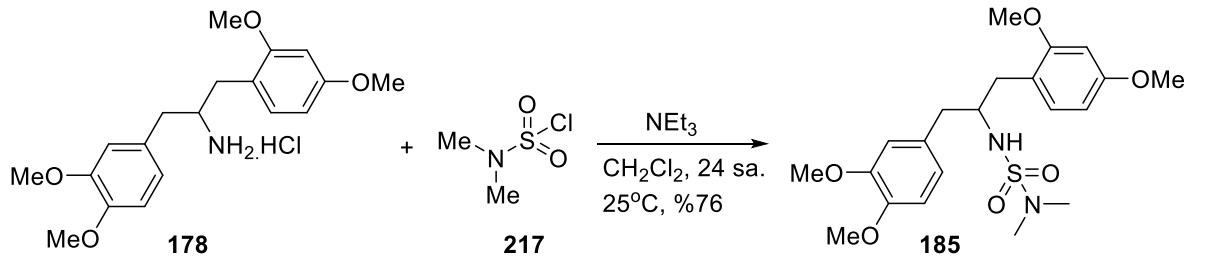
Amin tuzu **177**'den çıkılarak ve yukarıda **3.27**'deki anlatılan yöntemin aynısı uygulanarak N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (**184**) %74 verimle jelimsi bir madde olarak tarafımızdan ilk defa sentezlendi (Şekil 3.96).



Şekil 3.97. N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (**184**)'ün sentezi

3.98. N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (185)'in Sentezi

1-(4,5-dimetoksifenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propan-2-amin hidroklorür tuzu (**178**)'e **3.27**'deki genel yöntem uygulanarak sülfamit **185** %76 verimle jelimsi bir madde olarak sentezlendi (Şekil 3.97).



Şekil 3.98. N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (**185**)'in sentezi

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde açıklanan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklandığı gibi yapıldı (Merck 2007).

4.2. Kromatografik ayrımlar

4.2.1. Kolon kromatografisi

Silika Jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Silika Jel (Preparatif) (254-366 mesh ASTM) (Merck)

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 60 MHz spektrometre

¹H-NMR Varian 200 MHz spektrometre

¹H-NMR Varian 400 MHz spektrometre

¹³C-NMR Varian 50 MHz spektrometre

¹³C-NMR Varian 100 MHz spektrometre

4.4. Kütle ve elemental analiz

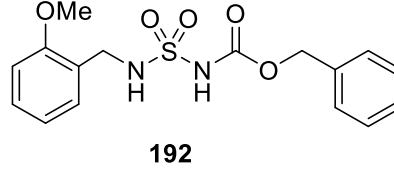
Elemental : Leco CHNS-932 Michigan, USA),

HRMS : LC–MS TOF elektrosprey iyonizasyon tekniği (1200/6210, Agilent)

Organik bileşiklerin havaya karşı duyarlı bütün reaksiyonları azot atmosferi altında standart teknikler kullanılarak yapıldı.

4.5. Deneyler

4.5.1. Benzilsülfamidlerin Sentezi İçin Genel Yöntem: [Benzil N-(2-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (192)'nin Sentezi]



Kloro sülfonil izosiyanat (1.13 g, 8.02 mmol) alınarak CH_2Cl_2 (5mL) içerisinde çözüldü. Üzerine benzil alkol (1.10 g, 10.21 mmol) yavaş yavaş eklendi. Hazırlanan karışım, 0°C 'de diklorometan içerisinde çözünmüş (2-metoksifenil)metanamin (**186**) (1.00 g, 7.29 mmol) çözeltisinin üzerine damla damla ilave edildi. Hemen ardından çözeltinin üzerine trietilamin (0.811 g, 8.02 mmol) eklenerek kurutucu başlık takıldı ve 0°C 'de 60 dakika, daha sonra oda sıcaklığında 3 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımının çözücüsü uzaklaştırıldı. Kalıntının üzerine 0,1 N HCl çözeltisi (50 mL) ilave edilerek asitlendirildi. Üzerine CH_2Cl_2 (50 mL) ilave edildi ve organik faz ayrıldı. Su fazı CH_2Cl_2 ($2 \times 50\text{mL}$) ile yeniden ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu ve çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı silikajel (50 g) kolon kromatografisinde %30 EtOAc-Hekzan ile saflaştırıldı. Benzil N-(2-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**192**) (1.97 g, 5,62 mmol) %77 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi.

Erime Noktası: $134\text{-}136^\circ\text{C}$.

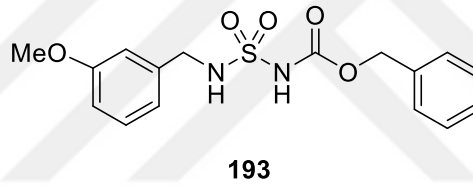
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aseton- d_6) : δ = 9.90 (bs, 1H, NH), 7.41-7.33 (m, 6H, Ar-H), 7.29 (td, 1H, Ar-H, J = 8.1 ve 1.7 Hz), 6.98 (d, 1H, Ar-H, J = 8.1 Hz), 6.90 (td, 1H, Ar-H, J = 7.5 ve J = 1.0 Hz), 6.71 (t, 1H, NH, J = 6.2 Hz), 5.00 (s, 2H, OCH_2), 4.27 (d, 2H, CH_2N , J = 6.2 Hz), 3.85 (s, 3H, OCH_3)

¹³C-NMR (100 MHz, Aseton-d₆): δ =157.7 (CO), 151.7 (C), 136.1 (C), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (2CH), 128.4 (CH), 128.3 (2CH), 124.9 (C), 120.5 (CH), 110.6 (CH), 67.3 (OCH₂), 55.1 (OCH₃), 43.4 (CH₂N).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3280, 3194, 2943, 2839, 1712, 1604, 1589, 1495, 1475, 1456, 1440, 1426, 1377, 1353, 1293, 1249, 1164, 1156, 1116, 1051, 1040, 1030.

Elementel Analiz : C₁₆H₁₈N₂O₅S için hesaplanan; C, 54.85; H, 5.18; N, 7.99; S, 9.15 bulunan; C, 54.81; H, 5.20; N, 8.01; S, 9.13.

4.5.2. Benzil N-(3-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (193)'ün Sentezi



(3-metoksifenil)metanamin **187**'ye (1.00 g, 7.29 mmol) **4.5.1**'deki genel yöntem uygulandı. Saflaştırma işlemi sonrası benzil N-(3-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**193**) (2.12 g, 6.05 mmol) %83 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi.

Erime Noktası: 106-108°C.

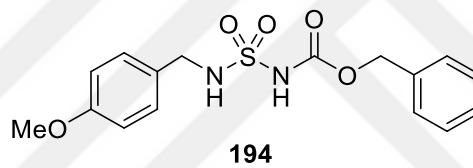
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 11.26 (bs, 1H, NH), 8.37 (t, 1H, NH, J = 6.2 Hz), 7.39-7.32 (m, 5H, Ar-H), 7.20 (t, 1H, Ar-H, J = 7.9 Hz), 6.88-6.84 (m, 2H, Ar-H), 6.80 (dd, 1H, Ar-H, J = 2.3 ve J = 8.2 Hz), 5.03 (s, 2H, OCH₂), 4.08 (d, 2H, CH₂N, J = 6.2 Hz), 3.71 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 159.8 (CO), 152.1 (C), 140.0 (C), 136.4 (C), 129.9 (CH), 129.1 (2CH), 128.7 (2CH), 120.3 (CH), 113.7 (CH), 113.3 (CH), 67.3 (OCH₂), 55.6 (OCH₃), 46.9 (CH₂N).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3473, 3272, 3064, 2936, 1729, 1598, 1546, 1490, 1465, 1454, 1346, 1263, 1232, 1153, 1093, 1049.

Elementel Analiz : C₁₆H₁₈N₂O₅S için hesaplanan; C, 54.85; H, 5.18; N, 7.99; S, 9.15 bulunan; C, 54.88; H, 5.21; N, 7.95; S, 9.12.

4.5.3. Benzil N-(4-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (194)'ün Sentezi



4.5.1'deki anlatılan sülfamoilkarbamat sentez yöntemi (4-metoksifenil)metanamin **188**'e (1.00 g, 7.29 mmol) uygulanması sonucunda benzil N-(4-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**194**) (2.08 g, 5.94 mmol) %81 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi.

Erime Noktası: 141-142°C.

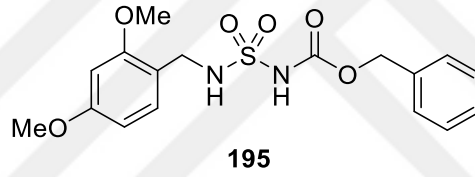
^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.38-7.31 (m, 6H, Ar-H ve NH), 7.18 (d, 2H, Ar-H, J = 8.7 Hz), 6.83 (d, 2H, Ar-H, J = 8.7 Hz), 5.42 (t, 1H, NH, J = 6.1 Hz), 5.10 (s, 2H, OCH₂), 4.16 (d, 2H, CH₂N, J = 6.1 Hz), 3.77 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 159.6 (CO), 151.1 (C), 134.5 (C), 129.6 (2CH), 128.9 (CH), 128.8 (2CH), 128.5 (2CH), 127.3 (C), 114.2 (2CH), 68.6 (OCH₂), 55.3 (OCH₃), 47.6 (CH₂N).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3419, 3332, 3273, 3197, 3034, 2934, 1689, 1608, 1445, 1403, 1344, 1151, 1121, 1084, 1071.

Elementel Analiz : C₁₆H₁₈N₂O₅S için hesaplanan; C, 54.85; H, 5.18; N, 7.99; S, 9.15 bulunan; C, 54.81; H, 5.20; N, 7.97; S, 9.17.

4.5.4. Benzil N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (195)'in Sentezi



Yukarıda 4.5.1'de verilen yöntemin (2,4-dimetoksifenil)metanamin **189**'a (1.00 g, 5.98 mmol) uygulanması sonucunda benzil N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**195**) (1.78 g, 4.68 mmol) % 78 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi.

Erime Noktası: 96-98°C.

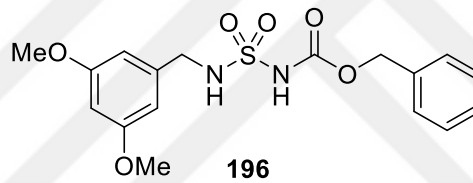
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 11.21 (bs, 1H, NH), 7.87 (t, 1H, NH, J = 6.2 Hz), 7.37-7.32 (m, 5H, Ar-H), 7.15 (d, 1H, Ar-H, J = 8.4 Hz), 6.50 (d, 1H, Ar-H, J = 2.3 Hz), 6.35 (dd, 1H, Ar-H, J = 2.3 ve 8.4 Hz), 5.04 (s, 2H, OCH₂), 4.01 (d, 2H, CH₂N, J = 6.2 Hz), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 160.6 (C), 158.2 (CO), 152.2 (C), 136.5 (C), 129.8 (CH), 129.1 (2CH), 128.9 (CH), 128.7 (2CH), 118.0 (C), 104.9 (CH), 98.7 (CH), 67.3 (OCH₂), 56.1 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 41.6 (CH₂N).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3478, 3287, 3019, 2935, 2851, 2350, 1735, 1614, 1590, 1549, 1508, 1453, 1347, 1290, 1265, 1210, 1158, 1132, 1036.

Elementel Analiz : C₁₇H₂₀N₂O₆S için hesaplanan; C, 53.67; H, 5.30; N, 7.36; S, 8.43 bulunan; C, 53.70; H, 5.32; N, 7.35; S, 8.40.

4.5.5. Benzil N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (196)'nın Sentezi



4.5.1'de sülfamoilkarbamat için verilen sentez yöntemi (3,5-dimetoksifenil)metanamin **190**'a (1.00 g, 5.98 mmol) uygulandı. Ekstraksiyon işlemleri ve silikajel kolondan kromatografik ayırma sonucunda benzil N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**196**) (1.85 g, 4.86 mmol) %81 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi.

Erime Noktası: 125-127°C.

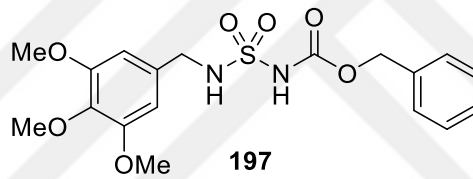
¹H-NMR (400 MHz, Aseton-d₆): δ = 9.93 (bs, 1H, NH), 7.43-7.32 (m, 5H, Ar-H), 7.17 (t, 1H, NH, J = 6.3 Hz), 6.58 (d, 2H, Ar-H, J = 2.3 Hz), 6.39 (t, 1H, Ar-H, J = 2.3 Hz), 5.08 (s, 2H, OCH₂), 4.23 (d, 2H, CH₂N, J = 6.3 Hz), 3.76 (s, 6H, 2OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, Aseton-d₆): δ = 161.2 (2C), 151.7 (CO), 139.8 (C), 136.1 (C), 128.7 (2CH), 128.4 (CH), 128.3 (2CH), 106.0 (2CH), 99.5 (CH), 67.4 (OCH₂), 54.9 (2OCH₃), 47.5 (CH₂N).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3277, 3002, 2940, 2841, 1725, 1598, 1458, 1432, 1355, 1297, 1225, 1205, 1157, 1064.

Elementel Analiz : C₁₇H₂₀N₂O₆S için hesaplanan; C, 53.67; H, 5.30; N, 7.36; S, 8.43 bulunan; C, 53.69; H, 5.34; N, 7.33; S, 8.41.

4.5.6. Benzil N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (197)'nin Sentezi



(3,4,5-trimetoksifenil)metanamin (**191**)'e (1.00 g, 5.07 mmol) **4.5.1**'de verilen genel yönteminin uygulanması sonucunda benzil N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**197**) (1.72 g, 4.19 mmol) %83 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi.

Erime Noktası: 131-133°C.

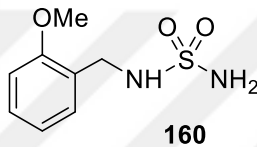
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (bs, 1H, NH), 7.36-7.30 (m, 5H, Ar-H), 6.52 (s, 2H, Ar-H), 5.57 (t, 1H, NH, J = 6.3 Hz), 5.11 (s, 2H, OCH₂), 4.17 (d, 2H, CH₂N, J = 6.3 Hz), 3.83 (s, 6H, 2OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 153.7 (2C), 151.4 (CO), 134.6 (C), 131.2 (C), 129.1 (CH), 129.0 (2CH), 128.8 (C), 128.7 (2CH), 105.1 (2CH), 68.9 (OCH₂), 61.1 (OCH₃), 56.4 (2OCH₃), 48.4 (CH₂N).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3257, 2939, 2834, 1737, 1594, 1546, 1508, 1463, 1420, 1346, 1328, 1235, 1156, 1127, 1003.

Elementel Analiz : C₁₈H₂₂N₂O₇S için hesaplanan; C, 52.67; H, 5.40; N, 6.83; S, 7.81 bulunan; C, 52.64; H, 5.42; N, 6.84; S, 7.83.

4.5.7. Sülfamit Sentezi İçin Genel Yöntem:[N-(2-metoksibenzil)sülfamit (160)'ın Sentezi]



Benzil N-(2-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**192**) (1.00 g, 2.85 mmol) alınarak MeOH (50 mL) içerisinde çözöldü. Üzerine Pd/C (80 mg) ilave edilerek 4 saat oda sıcaklığında H₂ gazı ile hidrojenolize tabi tutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımı içerisindeki katalizörü ayırmak için mavi bantlı süzgeç kâğıdından süzöldü ve çözöcö evaporatörde düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. EtOAc-Hekzan içerisinde kristallendirme sonucunda N-(2-metoksibenzil)sülfamit (**160**) (0.470 g, 2.17 mmol) %76 verimle beyaz katı halde sentezlendi.

Erime Noktası: 59-61°C.

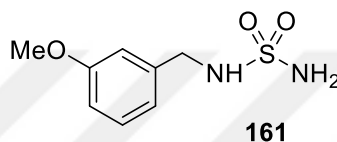
¹H-NMR (400 MHz, Aseton-d₆): δ= 7.40-7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.26 (td, 1H, Ar-H, J = 8.1 ve 1.7 Hz), 6.96 (d, 1H, Ar-H, J = 8.1 Hz), 6.91 (td, 1H, Ar-H, J = 7.5 ve 1.1 Hz), 5.91 (bs, 2H, NH₂), 5.85 (t, 1H, NH, J = 6.2 Hz), 4.25 (d, 2H, CH₂N, J = 6.2 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, Aseton-d₆): δ= 157.5 (C), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 126.3 (C), 120.5 (CH), 110.5 (CH), 55.1 (OCH₃), 42.6 (CH₂N).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3512, 3355, 3283, 2942, 2839, 1603, 1495, 1464, 1440, 1330, 1291, 1247, 1158, 1120, 1050, 1027.

Elementel Analiz : C₈H₁₂N₂O₃S için hesaplanan; C, 44.43; H, 5.59; N, 12.95; S, 14.83 bulunan; C, 44.45; H, 5.61; N, 12.98; S, 14.80.

4.5.8. N-(3-metoksibenzil)sülfamit (161)'in Sentezi



4.5.7'deki verilen hidrojenoliz yöntemi sülfamoilkarbamat **193**'e (1.00 g, 2.85 mmol) uygulandı. Reaksiyon sonunda N-(3-metoksibenzil)sülfamit (**161**) (0.450 g, 2.07 mmol) %72 verimle beyaz katı bir madde olarak sentezlendi.

Erime Noktası: 47-49°C.

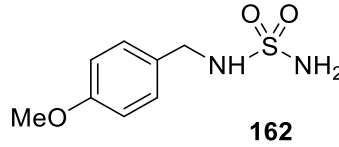
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 7.20 (t, 1H, Ar-H, J= 8.1 Hz), 7.01 (t, 1H, NH, J = 6.6 Hz), 6.91-6.88 (m, 2H, Ar-H), 6.78 (dd, 1H, Ar-H, J= 8.1 ve 2.2 Hz), 6.60 (bs, 2H, NH₂), 4.02 (d, 2H, CH₂N, J = 6.6 Hz), 3.72 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 158.9 (C), 141.0 (C), 129.9 (CH), 120.5 (CH), 113.8 (CH), 113.1 (CH), 55.7 (OCH₃), 46.7 (CH₂N).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3274, 2941, 2838, 1602, 1587, 1491, 1456, 1437, 1326, 1264, 1156, 1045.

Elementel Analiz : C₈H₁₂N₂O₃S için hesaplanan; C, 44.43; H, 5.59; N, 12.95; S, 14.83 bulunan; C, 44.40; H, 5.57; N, 12.93; S, 14.85.

4.5.9. N-(4-metoksibenzil)sülfamit (162)'nin Sentezi



Benzil N-(4-metoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**194**)'ten (1.00 g, 2.85 mmol) çıkılarak ve 4.5.7'deki genel yöntem ile hidrojenoliz sonucunda beyaz katı bir madde olan N-(4-metoksibenzil)sülfamit (**162**) (0.452 g, 2.09 mmol) %73 verimle elde edildi.

Erime Noktası: 112-114°C.

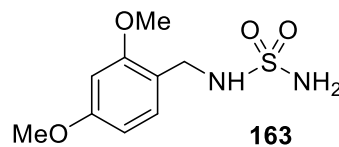
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 7.23 (d, 2H, Ar-H, J = 8.8 Hz), 6.91 (t, 1H, NH, J = 6.2 Hz), 6.86 (d, 2H, Ar-H, J = 8.8 Hz), 6.56 (bs, 2H, NH₂), 3.97 (d, 2H, CH₂N, J = 6.2 Hz), 3.71 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 159.0 (C), 131.2 (C), 129.7 (2CH), 114.2 (2CH), 55.7 (OCH₃), 46.3 (CH₂N).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3327, 3272, 3114, 1513, 1432, 1403, 1334, 1253, 1151, 1030.

Elementel Analiz : C₈H₁₂N₂O₃S için hesaplanan; C, 44.43; H, 5.59; N, 12.95; S, 14.83 bulunan; C, 44.46; H, 5.60; N, 12.93; S, 14.81.

4.5.10. N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamit (163)'ün Sentezi



4.5.7'deki anlatılan genel hidrojenoliz yöntemine göre benzil N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**195**) (1.00 g, 2.63 mmol) alınarak reaksiyonu gerçekleştirildi ve N-(2,4-dimetoksibenzil)sülfamit (**163**) (0.500 g, 2.03 mmol) %77 verimle beyaz katı bir madde olarak sentezlendi.

Erime Noktası: 88-90°C.

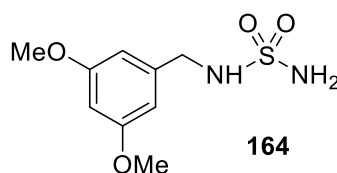
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.22 (d, 1H, Ar-H, J = 8.4 Hz), 6.62 (t, 1H, NH, J = 6.5 Hz), 6.53 (bs, 2H, NH₂), 6.50 (d, 1H, Ar-H, J = 2.3 Hz), 6.47 (dd, 1H, Ar-H, J = 8.4 ve 2.3 Hz), 3.96 (d, 2H, CH₂N, J = 6.5 Hz), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 160.3 (C), 158.1 (C), 129.7 (CH), 119.0 (C), 104.9 (CH), 98.7 (CH), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 41.3 (CH₂N).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3273, 3109, 3002, 2939, 2834, 1614, 1590, 1508, 1459, 1420, 1328, 1290, 1208, 1157, 1131, 1034.

Elementel Analiz : C₉H₁₄N₂O₄S için hesaplanan; C, 43.89; H, 5.73; N, 11.37; S, 13.02 bulunan; C, 43.91; H, 5.75; N, 11.36; S, 13.00.

4.5.11. N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamit (**164**)'ün Sentezi



Sülfamoilkarbamat **196** (1.00 g, 2.63 mmol) alınarak 4.5.7'de verilen yöntemle hidrojenoliz reaksiyonuna tabi tutuldu. Sonuç olarak N-(3,5-dimetoksibenzil)sülfamit (**164**) (0.485 g, 1.97 mmol) %75 verimle beyaz katı bir madde olarak sentezlendi.

Erime Noktası: 108-110°C.

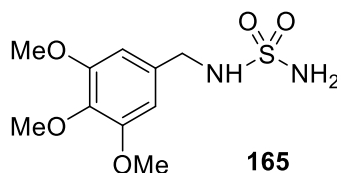
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.99 (t, 1H, NH, J = 6.6 Hz), 6.59 (bs, 2H, NH₂), 6.50 (d, 2H, Ar-H, J = 2.2 Hz), 6.34 (t, 1H, Ar-H, J = 2.2 Hz), 3.98 (d, 2H, CH₂N, J = 6.6 Hz), 3.70 (s, 6H, 2OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ =161.0 (2C), 141.7 (C), 106.2 (2CH), 99.4 (CH), 55.8 (2OCH₃), 46.8 (CH₂N).).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3350, 3327, 3266, 3002, 2935, 2834, 1737, 1598, 1464, 1429, 1404, 1356, 1317, 1206, 1130, 1049.

Elementel Analiz : C₉H₁₄N₂O₄S için hesaplanan; C, 43.89; H, 5.73; N, 11.37; S, 13.02 bulunan; C, 43.90; H, 5.74; N, 11.35; S, 13.01.

4.5.12. N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamit (165)'in Sentezi



4.5.7'deki verilen hidrojenoliz yöntemi benzil N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamoilkarbamat (**197**)'ye (1.00 g, 2.44 mmol) uygulandı. N-(3,4,5-trimetoksibenzil)sülfamit (**165**) (0.460 g, 1.66 mmol) %68 verimle beyaz katı bir madde olarak sentezlendi.

Erime Noktası: 149-151°C.

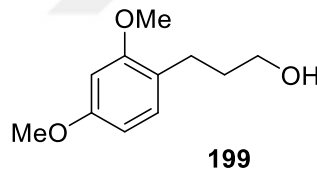
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.99 (t, 1H, NH, J = 6.5 Hz), 6.66 (s, 2H, Ar-H), 6.63 (bs, 2H, NH₂), 4.01 (d, 2H, CH₂N, J = 6.5 Hz), 3.77 (s, 6H, 2OCH₃), 3.63 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 153.3 (2C), 136.9 (C), 134.8 (C), 105.5 (2CH), 60.7 (OCH₃), 56.4 (2OCH₃), 46.9 (CH₂N).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3245, 3098, 3019, 2924, 2831, 1734, 1630, 1595, 1546, 1507, 1462, 1422, 1342, 1264, 1216, 1149, 1125.

Elementel Analiz : C₁₀H₁₆N₂O₅S için hesaplanan; C, 43.47; H, 5.84; N, 10.14; S, 11.60 bulunan; C, 43.45; H, 5.5.82; N, 10.13; S, 11.62.

4.5.13.3-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-ol (**199**)’un Sentezi



3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**198**) (2.00 g, 9.51 mmol) THF (30 mL) içerisinde çözüldü ve tuz buz banyosunda 0°C’ye soğutuldu. Çözeltiye dikkatli bir şekilde LiAlH₄ (0.722 g, 19.03 mmol) ilave edildi. Karışım bu sıcaklıkta 1 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 24 saat manyetik olarak karıştırmaya devam edildi. Tuz-Buz banyosunda 0°C’ye soğutulan karışımın üzerine 10 mL THF ve 10 mL sudan oluşan çözelti damla damla ilave edildi. THF uçurulduktan sonra karışıma H₂O (30 mL) ve EtOAc (50 mL) ilave edildi. Organik faz ayrıldı. Su fazı EtOAc (2x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün rotary evaporatörde uzaklaştırılması sonucunda sarı renkli bir sıvı olan 3-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-ol (**199**) (1.70 g, 8.66 mmol) %91 verimle elde edildi.

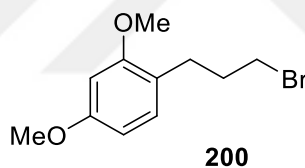
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): ¹H-NMR değerleri literatürle uyum içerisindedir (Lal *et al.* 1987).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 159.4 (C), 158.4 (C), 130.5 (CH), 122.5 (C), 104.4 (CH), 98.7 (CH), 62.2 (CH₂), 55.6 (2OCH₃), 33.3 (CH₂), 25.5 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3455, 2999, 2939, 2836, 1737, 1614, 1588, 1507, 1465, 1439, 1418, 1388, 1366, 1290, 1259, 1208, 1156, 1130, 1039.

Elementel Analiz : C₁₁H₁₆O₃ için hesaplanan; C, 67.32; H, 8.22 bulunan; C, 67.30; H, 8.24.

4.5.14. 1-(3-brompropil)-2,4-dimetoksibenzen (200)'ün Sentezi



3-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-ol (**199**) (1.00 g, 5.10 mmol) alınarak asetonitril (10 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine PPh₃ (2.67 g, 10.19 mmol) ve hemen ardından CBr₄ (3.38 g, 10.19 mmol) ilave edilerek 2 saat reaksiyon 80°C'de devam ettirildi. Reaksiyon sonunda çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı silikajel (20 g) kolondan %20 EtOAc-hekzan ile elüe edildi. Sonuçta 1-(3-brompropil)-2,4-dimetoksibenzen (**200**) (1.15 g, 4.44 mmol) %87 verimle renksiz sıvı bir madde olarak sentezlendi.

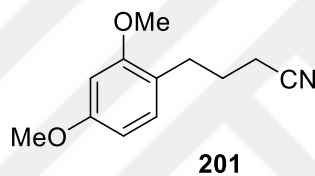
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.04 (d, 1H, Ar-H, J= 8.2 Hz), 6.44 (d, 1H, Ar-H, J= 2.3 Hz), 6.42 (dd, 1H, Ar-H, J= 2.3 ve J= 8.2 Hz), 3.79 (s, 6H, 2OCH₃), 3.39 (t, 2H, CH₂, J= 6.9 Hz), 2.69 (t, 2H, CH₂, J= 6.9 Hz), 2.11 (p, 2H, CH₂, J= 6.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 159.7 (C), 158.6 (C), 130.6 (CH), 121.5 (C), 104.0 (CH), 98.8 (CH), 55.6 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 34.00 (CH₂), 33.1 (CH₂), 28.4 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2997, 2952, 2936, 2834, 1613, 1588, 1506, 1464, 1290, 1261, 1208, 1156, 1140, 1037.

Elementel Analiz : C₁₁H₁₅BrO₂ için hesaplanan; C, 50.98; H, 5.83; bulunan;. C, 50.96; H, 5.86.

4.5.15. 4-(2,4-dimetoksifenil)butannitril (**201**)'in Sentezi



1-(3-bromopropil)-2,4-dimetoksibenzen (**200**) (2.00 g, 7.72 mmol) DMF (15 mL) içerisinde çözüldü ve 50°C'de NaCN (1.13 g, 23.15 mmol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon 24 saat aynı sıcaklıkta manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışıma EtOAc (30 mL) ve H₂O (40 mL) ilave edildi. Organik faz ayrıldı. Su fazı EtOAc (2x30 mL) ile tekrar ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar DMF'yi uzaklaştırmak için H₂O (3x40 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı silikajel (15 g) kolonda %5'ten %20'ye kadar değişen oranlarda EtOAc-Hekzan ile fraksiyonlu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Sarı renkli bir sıvı olan 4-(2,4-dimetoksifenil)butannitril (**201**) (1.40 g, 6.82 mmol) %88 verimle ilk kez tarafımızdan sentezlenmiş oldu.

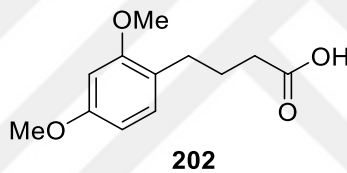
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.00 (d, 1H, Ar-H, J= 8.4 Hz), 6.44 (d, 1H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.42 (dd, 1H, Ar-H, J= 2.4 ve J= 8.4 Hz), 3.79 (s, 6H, 2OCH₃), 2.69 (t, 2H, CH₂, J= 7.1 Hz), 2.28 (t, 2H, CH₂, J= 7.1 Hz), 1.90 (p, 2H, CH₂, J= 7.1 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.9 (C), 158.6 (C), 130.6 (CH), 120.7 (CN), 120.2 (C), 104.1 (CH), 98.8 (CH), 55.6 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 28.9 (CH₂), 25.9 (CH₂), 16.7 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3002, 2938, 2837, 2245, 1613, 1588, 1508, 1457, 1439, 1419, 1329, 1290, 1262, 1209, 1156, 1125, 1039.

Elementel Analiz : C₁₂H₁₅NO₂ için hesaplanan; C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82; bulunan; C, 70.24; H, 7.35; N, 6.85.

4.5.16. 4-(2,4-dimetoksifenil)butanoik asit (**202**)'nin Sentezi



4-(2,4-dimetoksifenil)butannitril (**201**) (2.00 g, 9.74 mmol) EtOH (40 mL) içerisinde çözüldü. Çözeltinin üzerine %10 luk NaOH sulu çözeltisi (20 mL) oda sıcaklığında ilave edildi. Kaynama sıcaklığında reaksiyon bir gece manyetik olarak karıştırıldıktan sonra EtOH evaporatörde uçuruldu. Su fazı pH=1 olana kadar seyreltik HCl ile asitlendirildi. Su fazının üzerine CH₂Cl₂ (20 mL) ilave edildi ve organik faz ayrıldı. Su fazı CH₂Cl₂ (2x30 mL) ile yine ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün evaporatörde uçurularak uzaklaştırılması sonucunda beyaz renkli bir katı olarak 4-(2,4-dimetoksifenil)butanoik asit (**202**) (1.80 g, 8.56 mmol) %88 verimle elde edildi.

Erime Noktası: 46-48°C. (Lit. Erime Noktası: 45-47°C; Davies *et al.* 1955).

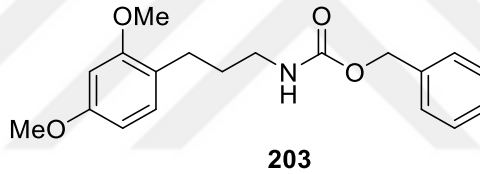
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.75 (bs, 1H, OH), 7.01 (d, 1H, Ar-H, J= 8.1 Hz), 6.44 (d, 1H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.41 (dd, 1H, Ar-H, J= 2.4 ve J= 8.1 Hz), 3.79 (s, 3H,

OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.60 (t, 2H, CH₂, J= 7.5 Hz), 2.35 (t, 2H, CH₂, J= 7.5 Hz), 1.90 (p, 2H, CH₂, J= 7.5 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 179.9 (C=O), 159.5 (C), 158.5 (C) 130.4 (CH), 122.2 (C), 104.0 (CH), 98.7 (CH), 55.5 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 33.6 (CH₂), 28.9 (CH₂), 25.2 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2422, 2991, 2936, 2840, 1706, 1613, 1587, 1507, 1459, 1289, 1261, 1208, 1154, 1123, 1039.

4.5.17. Karbamatların Sentezi İçin Genel Yöntem: [Benzil 3-(2,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (203)'ün Sentezi]



4-(2,4-dimetoksifenil)butanoik asit (**202**) (2.00 g, 8.92 mmol) 25 mL benzende çözüldükten sonra difenilfosforilazid (DPPA) (2.95 g, 10.70 mmol) ve trietilamin (NEt₃) (1.08 g, 10.70 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı çözücünün kaynama sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımına benzilalkol (3.86 g, 35.67 mmol) ilave edilerek 48 saat kaynatma işlemi devam ettirildi. Benzen uçurularak uzaklaştırıldı %15, %20 ve %30 etilasetat-hekzan ile silikajel (20 g) kolon üzerinden saflaştırıldı. Benzil 3-(2,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (**203**) (2.45 g, 7.44 mmol) %83 verimle renksiz sıvı bir madde olarak elde edildi.

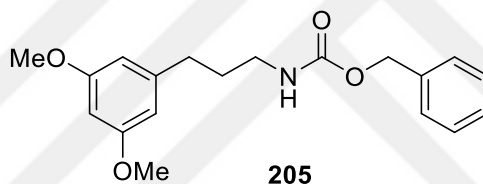
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.37-7.29 (m, 5H, Ar-H), 7.00 (d, 1H, Ar-H, J= 7.9 Hz), 6.44-6.40 (m, 2H, Ar-H), 5.09 (s, 2H, CH₂), 4.89 (bs, 1H, NH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.59 (t, 2H, CH₂, J= 7.3 Hz), 1.77 (p, 2H, CH₂, J= 7.3 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.5 (C), 158.4 (C), 156.6 (C=O), 136.9 (C), 130.3 (2CH), 128.7 (2CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 122.3 (C), 104.2 (CH), 98.7 (CH), 66.7 (CH₂), 55.6 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 40.7 (CH₂), 30.5 (CH₂), 26.7 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3340, 2931, 1707, 1612, 1587, 1507, 1454, 1289, 1258, 1208, 1155, 1132, 1037.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₃NO₄ için hesaplanan; C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25; bulunan; C, 69.30; H, 7.00; N, 4.28.

4.5.18. Benzil 3-(3,5-dimetoksifenil)propilkarbamat (205)'in Sentezi



Yukarıda 4.5.17'deki verilen yöntemin aynısı 4-(3,5-dimetoksifenil)bütanoik asit **204**'e (2.00 g, 8.92 mmol) uygulandı. Silikajel kolondan kromatografik ayırma sonucunda benzil 3-(3,5-dimetoksifenil)propilkarbamat (**205**) (2.50 g, 7.59 mmol) %85 verimle beyaz katı halde sentezlendi.

Erime Noktası: 54-56°C.

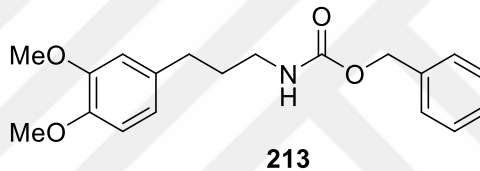
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.29 (m, 5H, Ar-H), 6.33 (bs, 2H, Ar-H), 6.31 (d, 1H, Ar-H, J= 1.9 Hz), 5.09 (s, 2H, CH₂), 4.81 (bs, 1H, NH), 3.77 (s, 6H, 2OCH₃), 3.28-3.20 (m, 2H, CH₂), 2.59 (t, 2H, CH₂, J= 7.4 Hz), 1.80 (p, 2H, CH₂, J= 7.4 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 161.0 (2C), 156.7 (C=O), 144.0 (C), 136.5 (C), 128.8 (2CH), 128.3 (2CH), 127.2 (CH), 106.6 (2CH), 98.1 (CH), 66.9 (CH₂), 55.5 (2OCH₃), 40.9 (CH₂), 33.6 (CH₂), 31.6 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3338, 2937, 2840, 1703, 1596, 1530, 1456, 1243, 1205, 1150, 1058.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₃NO₄ için hesaplanan; C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25; bulunan; C, 69.25; H, 7.02; N, 4.29.

4.5.19. Benzil 3-(3,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (207)'nin Sentezi



Bütanoik asit **206**'ya (2.00 g, 8.92 mmol) **4.5.17**'deki anlatılan genel yöntemin uygulanması sonucunda benzil 3-(3,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (**207**) (2.42 g, 7.35 mmol) %82 verimle beyaz renkli, katı bir madde olarak sentezlendi.

Erime Noktası: 63-65°C.

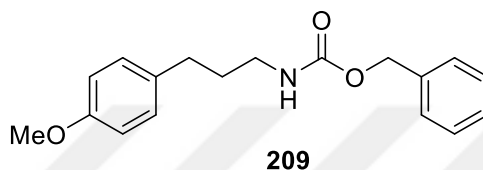
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.35-7.29 (m, 5H, Ar-H), 6.77 (d, 1H, Ar-H, J= 8.6 Hz), 6.71-6.69 (m, 2H, Ar-H), 5.09 (s, 2H, CH₂), 4.87 (bs, 1H, NH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.24-3.19 (m, 2H, CH₂), 2.58 (t, 2H, CH₂, J= 7.3 Hz), 1.80 (p, 2H, CH₂, J= 7.3 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 156.7 (C=O), 149.1 (C), 147.5 (C), 136.8 (C), 134.2 (C), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 120.4 (2CH), 111.9 (CH), 111.5 (3CH), 66.8 (CH₂), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 40.9 (CH₂), 32.8 (CH₂), 32.0 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3365, 3036, 2935, 2857, 1704, 1590, 1515, 1454, 1259, 1140, 1028.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₃NO₄ için hesaplanan; C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25; bulunan; C, 69.26; H, 7.15; N, 4.22.

4.5.20. Benzil 3-(4-metoksifenil)propilkarbamat (209)'un Sentezi



4.5.17'deki genel yöntemle göre benzil 3-(4-metoksifenil)propilkarbamat (**209**) (2.57 g, 8.58 mmol) ilgili asit **208**'den (2.00 g, 10.30 mmol) çıkılarak %83 verimle beyaz katı bir madde olarak elde edildi.

Erime Noktası: 48-50°C.

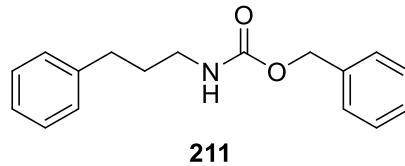
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.37-7.32 (m, 5H, Ar-H), 7.09 (d, 2H, Ar-H, J= 8.4 Hz), 6.83 (d, 2H, Ar-H, J= 8.4 Hz), 5.10 (s, 2H, CH₂), 4.84 (bs, 1H, NH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.24-3.19 (m, 2H, CH₂), 2.59 (t, 2H, CH₂, J= 7.6 Hz), 1.80 (p, 2H, CH₂, J= 7.6 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 158.1 (C), 156.7 (C=O), 136.8 (C), 133.7 (C), 129.5 (3CH), 128.8 (2CH), 128.3 (2CH), 114.1 (2CH), 66.8 (CH₂), 55.5 (OCH₃), 40.9 (CH₂), 32.3 (CH₂), 32.0 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3334, 3030, 2935, 2857, 1698, 1612, 1512, 1454, 1245, 1177, 1134, 1034.

Elementel Analiz : $C_{18}H_{21}NO_3$ için hesaplanan; C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68; bulunan; C, 72.28; H, 7.04; N, 4.66.

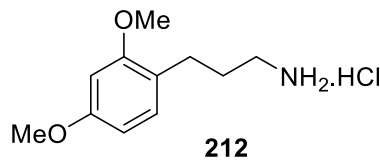
4.5.21. Benzil 3-fenilpropilkarbamat (211)'in Sentezi



4-fenilbütanoik asit (**210**) (2.00 g, 12.18 mmol) alınarak **4.5.17**'de verilen sentez yöntemi uygulandı. Silikajel kolondan kromatografik ayırma sonucunda benzil 3-fenilpropilkarbamat (**211**) (2.60 g, 9.65 mmol) %79 verimle renksiz sıvı bir madde olarak elde edildi.

211 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri literatürle uyum içerisindedir (Everson *et al.* 2010)

4.5.22. Karbamatların Hidrojenolizi İçin Genel Yöntem: [3-(2,4-dimetoksifenil)propilamin Hidrojen Klorür Tuzu (**212**)'nin Sentezi]



Benzil 3-(2,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (**203**) (1.00 g, 3.04 mmol) kloroform (4 mL) ve metanol (30 mL) içerisinde çözüldükten sonra katalitik miktarda Pd-C ilave edilerek hidrojen gazıyla hidrojenolize tabi tutuldu. 12 saat sonra karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzüldü ve metanol uzaklaştırıldı. Kalıntı metanol-eter karışımında kristallendirmeyeyle saflaştırıldı ve beyaz renkli kristal yapıdaki 3-(2,4-

dimetoksifenil)propilamin hidrogen klorür tuzu (**212**) (0.560 g, 2.42 mmol) %79 verimle ilk kez tarafımızdan sentezlendi .

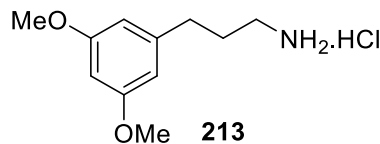
Erime Noktası: 178-180°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 7.03 (d, 1H, Ar-H, J= 8.3 Hz), 6.51 (d, 1H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 6.47 (dd, 1H, Ar-H, J= 2.4 ve J= 8.3 Hz), 4.64 (bs, NH₃ ve D₂O'dan gelen H sinyali), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (t, 2H, CH₂N, J= 7.4 Hz), 2.52 (t, 2H, CH₂, J= 7.4 Hz), 1.79 (p, 2H, CH₂, J= 7.4 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 159.0 (C), 158.2 (C), 130.8 (CH), 121.8 (C), 105.6 (CH), 99.1 (CH), 55.7 (2OCH₃), 39.1 (CH₂), 27.5 (CH₂), 25.6 (CH₂).

Elementel Analiz : C₁₁H₁₈ClNO₂ için hesaplanan; C, 57.02; H, 7.83; N, 6.04; bulunan; C, 57.95; H, 7.75; N, 6.10.

4.5.23. 3-(3,5-dimetoksifenil)propilamin Hidrogen Klorür Tuzu (**213**)'ün Sentezi



4.5.22'deki anlatılan hidrojenoliz genel yöntemine göre benzil 3-(3,5-dimetoksifenil)propilkarbamat (**205**) (1.00 g, 3.04 mmol) alınarak reaksiyon gerçekleştirildi. 3-(3,5-dimetoksifenil)propilamin hidrogen klorür tuzu (**213**) (0.580 g, 2.50 mmol) %82 verimle beyaz katı bir madde olarak ilk kez tarafımızdan sentezlendi.

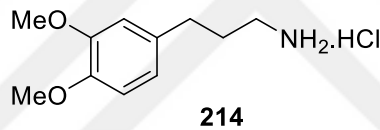
Erime Noktası: 150-152°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 6.38 (d, 2H, Ar-H, J= 2.2 Hz), 6.31 (t, 1H, Ar-H, J= 2.2 Hz), 4.64 (bs, NH₃ ve D₂O'dan gelen H sinyali), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (t, 2H, CH₂N, J= 7.6 Hz), 2.53 (t, 2H, CH₂, J= 7.6 Hz), 1.83 (p, 2H, CH₂, J= 7.6 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 160.5 (2C), 143.9 (C), 107.1 (2CH), 98.3 (CH), 55.6 (2OCH₃), 39.1 (CH₂), 32.1 (CH₂), 28.3 (CH₂).

Elementel Analiz : C₁₁H₁₈ClNO₂ için hesaplanan; C, 57.02; H, 7.83; N, 6.04; bulunan; C, 57.11; H, 7.75; N, 5.84.

4.5.24. 3-(3,4-dimetoksifenil)propilamin Hidrojen Klorür Tuzu (214)'ün Sentezi



4.5.22'deki verilen yöntem benzil 3-(3,4-dimetoksifenil)propilkarbamat (**207**) için (1.00 g, 3.04 mmol) uygulandı. Hidrojenoliz reaksiyonu sonucunda amin hidrojen klorür tuzu **214** (0.550 g, 2.37 mmol) %78 verimle beyaz katı bir madde olarak elde edildi.

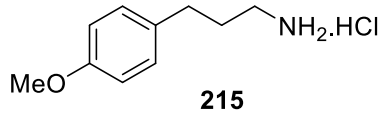
Erime Noktası: 146-148°C. (Lit. Erime Noktası: 160-162°C; Karim *et al.* 1960).

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 6.86 (d, 1H, Ar-H, J= 8.2 Hz), 6.82 (d, 1H, Ar-H, J= 1.5 Hz), 6.73 (dd, 1H, Ar-H, J= 1.5 ve 8.2 Hz), 4.64 (bs, NH₃ ve D₂O'dan gelen H sinyali), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.85 (t, 2H, CH₂N, J= 7.4 Hz), 2.53 (t, 2H, CH₂, J= 7.4 Hz), 1.84 (p, 2H, CH₂, J= 7.4 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 148.3 (C), 146.7 (C), 134.3 (C), 121.0 (CH), 112.4 (CH), 112.2 (CH), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 39.1 (CH₂), 31.5 (CH₂), 28.7 (CH₂).

Elementel Analiz : $C_{11}H_{18}ClNO_2$ için hesaplanan; C, 57.02; H, 7.83; N, 6.04; bulunan; C, 58.10; H, 7.91; N, 6.13.

4.5.25. 3-(4-metoksifenil)propilamin hidrogen klorür tuzu (221)'in Sentezi



Karbamat **209** (1.00 g, 3.34 mmol) alınarak yukarıda 4.5.22'de anlatılan yöntem ile hidrojenolize tabi tutuldu. Reaksiyon sonucunda 3-(4-metoksifenil)propilamin hidrogen klorür tuzu (**215**) (0.550 g, 2.73 mmol) %81 verimle beyaz katı bir madde olarak sentezlendi.

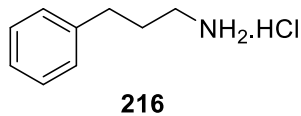
Erime Noktası: 220-222°C (Lit Erime Noktası: 220-225°C; Goldschmiedt ve Fraenkel, 1914).

^1H -NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.09 (dd, 2H, Ar-H, J= 2.0 ve J= 6.6 Hz), 6.82 (dd, 2H, Ar-H, J= 2.1 ve J= 6.6 Hz), 4.64 (bs, NH_3 ve D_2O 'dan gelen H sinyali), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (t, 2H, CH_2N , J= 7.7 Hz), 2.52 (t, 2H, CH_2 , J= 7.7 Hz), 1.79 (p, 2H, CH_2 , J= 7.7 Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O): δ = 157.4 (C), 133.6 (C), 129.7 (2CH), 114.3 (2CH), 55.5 (OCH_3), 39.1 (CH_2), 31.0 (CH_2), 28.7 (CH_2).

Elementel Analiz : $C_{10}H_{16}ClNO$ için hesaplanan; C, 59.55; H, 8.00; N, 6.94; bulunan; C, 59.53; H, 7.89; N, 7.11.

4.5.26. 3-Fenilpropilamin Hidrojen Klorür Tuzu (216)'nın Sentezi



4.5.22'deki anlatılan prosedüre göre benzil 3-fenilpropilkarbammat (**211**) (1.00 g, 3.71 mmol) alınarak hidrojenolize tabi tutuldu. 3-fenilpropilamin hidrojen klorür tuzu (**216**) (0.510 g, 2.97 mmol) %80 verimle beyaz katı bir halinde elde edildi.

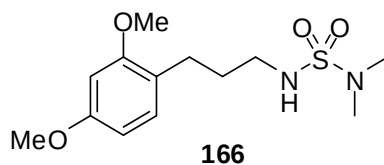
Erime Noktası: 192-194°C. (Lit. Erime Noktası: 218-219°C; Koziara *et al.* 1985).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.22-7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.13- 7.10 (m, 3H, Ar-H), 4.64 (bs, NH₃ ve D₂O'dan gelen H sinyali), 2.82 (t, 2H, CH₂N, J= 7.8 Hz), 2.55 (t, 2H, CH₂, J= 7.8 Hz), 1.80 (p, 2H, CH₂, J= 7.8 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 141.0 (C), 128.9 (2CH), 128.6 (2CH), 126.5 (CH), 39.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 28.6 (CH₂).

Elementel Analiz : C₉H₁₄ClN için hesaplanan; C, 62.97; H, 8.22; N, 8.16; bulunan; C, 62.89; H, 8.28; N, 8.13.

4.5.27. Amin Tuzlarından Sülfamit Sentezi için Genel Yöntem: [N,N-dimetil-N'-3-(2,4-dimetoksifenil)propilsülfamit (166)'nın Sentezi]



3-(2,4-dimetoksifenil)propilamin hidrogen klorür tuzu (**212**) (0.500 g, 2.16 mmol) CH_2Cl_2 (20 mL) içerisinde çözüldü ve çözelti tuz-buz banyosunda 0°C 'ye soğutuldu. Çözeltinin üzerine bu sıcaklıkta $\text{N}(\text{Et})_3$ (0.546 g, 5.39 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığına getirildi ve 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra karışım 0°C 'ye soğutuldu ve üzerine *N,N*-dimetilsülfamoil klorür (**217**) (0.340 g, 2.37 mmol) eklendi. Reaksiyon karışımı 0°C 'de 30 dak. karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi ve oda sıcaklığında 24 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 0.1 M HCl ile asitlendirildi. Organik faz ayrıldıktan sonra su fazı CH_2Cl_2 (2x30 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve reaksiyonun çözücüsü düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. Silikajel kolonda (20 g) %20 EtOAc-hekzan ile kromatografik saflaştırma sonucunda *N,N*-dimetil-*N'*-3-(2,4-dimetoksifenil)propil-sülfamit (**166**) (0.525 g, 1.74 mmol) %80 verimli jelimsi bir madde olarak sentezlendi.

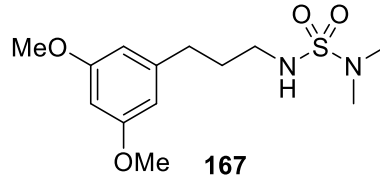
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.00 (d, 1H, Ar-H, J =8.00 Hz), 6.44-6.40 (m, 2H, Ar-H), 4.47(t, 1H, NH, J =5.7 Hz), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.0 (q, 2H, CH_2 , J = 6.6 Hz), 2.77 (s, 6H, 2 CH_3), 2.60 (t, 2H, CH_2 , J = 7.1 Hz), 1.79 (p, 2H, CH_2 , J = 7.1 Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.6 (C), 158.4 (C), 130.4 (CH), 121.8 (C), 104.5 (CH), 98.8 (CH), 55.6 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 43.1 (CH_2), 38.2 (3 CH_3), 30.4 (CH_2), 26.5 (CH_2).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3301, 2997, 2938, 2838, 1612, 1588, 1508, 1459, 1439, 1419, 1324, 1291, 1261, 1208, 1179, 1153, 1084, 1043.

Elementel Analiz : $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ için hesaplanan; C, 51.64; H, 7.33; N, 9.26; S, 10.60 bulunan;. C, 51.60; H, 7.35; N, 9.28; S, 10.63.

4.5.28. *N,N*-dimetil-*N'*-3-(3,5-dimetoksifenil)propilsülfamid (167)'nin sentezi



4.5.27'de verilen genel yöntem 3-(3,5-dimetoksifenil)propilamin hidrogen klorür tuzu (**213**)'e (0.500 g, 2.16 mmol) uygulandı. Kolon kromatografisiyle saflaştırılan *N,N*-dimetil-*N'*-3-(3,5-dimetoksifenil)propilsülfamid (**167**) (0.510 g, 1.69 mmol) %78 verimli jelimsi bir madde olarak sentezlendi.

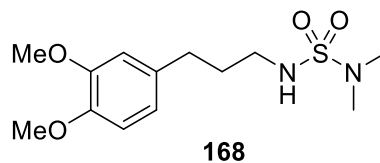
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.34 (d, 2H, Ar-H, J =2.0 Hz), 6.32 (t, 1H, Ar-H, J =2.0 Hz), 4.28 (t, 1H, NH, J =5.5 Hz), 3.78 (s, 6H, 2OCH₃), 3.08 (q, 2H, CH₂, J = 6.7 Hz), 2.79 (s, 6H, 2CH₃), 2.62 (t, 2H, CH₂, J = 7.5 Hz), 1.87 (p, 2H, CH₂, J = 7.5 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 161.1 (2C), 143.6 (C), 106.7 (2CH), 98.2 (CH), 55.5 (2OCH₃), 43.2 (CH₂), 38.2 (2CH₃), 33.3 (CH₂), 31.4 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3300, 2940, 2840, 1596, 1460, 1429, 1324, 1259, 1205, 1149, 1055.

Elementel Analiz : C₁₃H₂₂N₂O₄S için hesaplanan; C, 51.64; H, 7.33; N, 9.26; S, 10.60 bulunan;. C, 51.66; H, 7.35; N, 9.29; S, 10.63.

4.5.29. *N,N*-dimetil-*N'*-3-(3,4-dimetoksifenil)propilsülfamid (168)'in Sentezi



Amin tuzu (**214**)'e (0.500 g, 2.16 mmol) 4.5.27'de anlatılan genel yöntemin uygulanması sonucunda *N,N*-dimetil-*N'*-3-(3,4-dimetoksifenil)propil-sülfamit (0.520 g, 1.72 mmol) (**168**)'in sentezi %80 verimle jelimsi bir madde olarak gerçekleştirildi.

Erime Noktası: 100-102°C.

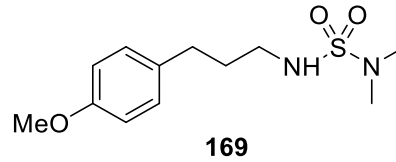
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 6.78 (d, 1H, Ar-H, J= 8.6 Hz), 6.71-6.69 (m, 2H, Ar-H), 4.37 (t, 1H, NH, J= 5.8 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.06 (q, 2H, CH₂, J= 6.7 Hz), 2.78 (s, 6H, 2CH₃), 2.61 (t, 2H, CH₂, J= 7.6 Hz), 1.84 (p, 2H, CH₂, J= 7.6 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 149.2 (C), 147.6 (C), 133.8 (C), 120.4 (CH), 112.0 (CH), 111.5 (CH), 56.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 43.2 (CH₂), 38.3 (2CH₃), 32.6 (CH₂), 31.8 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3295, 2937, 2840, 1591, 1516, 1463, 1419, 1325, 1260, 1235, 1144, 1083, 1027.

Elementel Analiz : C₁₃H₂₂N₂O₄S için hesaplanan; C, 51.64; H, 7.33; N, 9.26; S, 10.60 bulunan;. C, 51.66; H, 7.25; N, 9.28; S, 10.65.

4.5.30. *N,N*-dimetil-*N'*-3-(4-metoksifenil)propilsülfamit (**169**)'un Sentezi



Yukarıda 4.5.27'de anlatılan deneysel yöntemin aynısı uygulanmak suretiyle, 3-(4-metoksifenil)propilamin hidrogen klorür tuzu (**215**)'den (0.500 g, 2.48 mmol) çıkılarak sülfamit **169** (0.520 g, 1.91 mmol) %77 verimle jelimsi halde elde edildi.

Erime Noktası: 82-84°C.

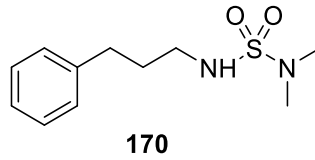
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.08 (d, 2H, Ar-H, J= 8.3 Hz), 6.81 (d, 2H, Ar-H, J= 8.4 Hz), 4.47 (t, 1H, NH, J= 5.7 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.05 (q, 2H, CH₂, J= 6.7 Hz), 2.78 (s, 6H, 2CH₃), 2.61 (t, 2H, CH₂, J= 7.6 Hz), 1.84 (p, 2H, CH₂, J= 7.6 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 158.1 (C), 133.3 (C), 129.5 (2CH), 114.1 (2CH), 55.5 (OCH₃), 43.2 (CH₂), 38.2 (2CH₃), 32.2 (CH₂), 31.9 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3283, 2957, 2931, 2857, 1610, 1514, 1457, 1436, 1326, 1255, 1240, 1150, 1077, 1029.

Elementel Analiz : C₁₂H₂₀N₂O₃S için hesaplanan; C, 52.92; H, 7.40; N, 17.62; S, 11.77 bulunan; C, 52.96; H, 7.48; N, 17.56; S, 11.75.

4.5.31. *N,N*-dimetil-*N'*-3-fenilpropilsülfamid (**170**)'in Sentezi



3-Fenilpropilamin tuzu **216**'ya (0.500 g, 2.91 mmol) **4.5.27**'deki genel sentez yönteminin uygulanması neticesinde *N,N*-dimetil-*N'*-3-fenilpropilsülfamid (**170**) (0.520 g, 2.15 mmol) %74 verimle jelimsi halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi.

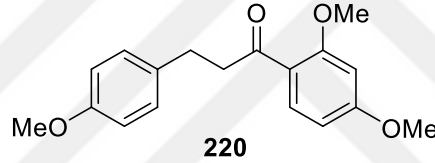
¹H-NMR (400 MHz, Aseton-d₆): δ= 7.36-7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.22-7.17 (m, 3H, Ar-H), 4.41 (bs, 1H, NH), 3.09 (q, 2H, CH₂, J= 6.8 Hz), 2.78 (s, 6H, 2CH₃), 2.68 (t, 2H, CH₂, J= 7.5 Hz), 1.88 (p, 2H, CH₂, J= 7.5 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, Aseton-d₆): δ = 141.2 (C), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 126.3 (CH), 43.3 (CH₂), 38.2 (2CH₃), 33.1 (CH₂), 31.7 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3297, 3026, 2938, 2879, 1702, 1602, 1496, 1454, 1324, 1255, 1148, 1084, 1055.

Elementel Analiz : C₁₁H₁₈N₂O₂S için hesaplanan; C, 54.52; H, 7.49; N, 11.56; S, 13.23, bulunan; C, 54.55; H, 7.53; N, 11.58; S, 13.20.

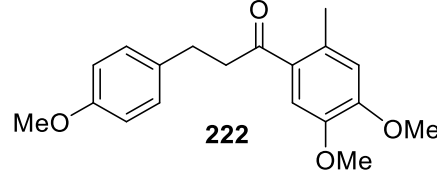
4.5.32. Keton Sentezi İçin Genel Yöntem: [1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (220)'nin Sentezi]



100 mL'lik bir beher içerisine H₃PO₄ (13.05 g, 133.18 mmol) ve P₂O₅ (13.78 g, 97.10 mmol) ilave edildi ve bu karışım 80°C'ye ısıtıldı. Karışıma 3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**218**) (3.00 g, 16.65 mmol) ve 1,3-dimetoksibenzen (**219**) (2.94 g, 21.31 mmol) ilave edilerek 45 dakika bagetle karıştırıldı. Karıştırma işlemi yapıldıktan sonra karışımın üzerine 50 mL buzlu su ilave edildi ve EtOAc (50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra su fazı EtOAc (2x50 mL) ile yine ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar doygun NaHCO₃ çözeltisi (50 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücüsü düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolondan saflaştırıldı. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**220**) (4.30 g) %86 verimle beyaz renkli katı halde alternatif bir yöntemle sentezlendi (Severi et al. 1998).

NMR değerleri Çelikkaleli'nin verdiği değerlerle uyum içerisindedir (Çelikkaleli, 2012).

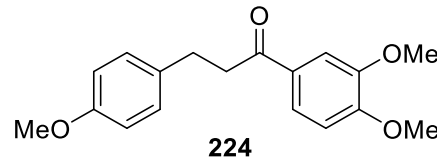
4.5.33. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (222)'nin Sentezi



Yukarıda 4.5.32'de verilen yöntem 3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**218**) (3.00 g, 16.65 mmol) ve 1,2-dimetoksi-4-metilbenzen (**221**) (3.24 g, 21.31 mmol) için uygulandı. Elde edilen kalıntı %25 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolondan saflaştırıldı. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**222**) (4.20 g) %90 verimle beyaz renkli katı halde ilk kez sentezlendi.

NMR değerleri Çelikkaleli'nin verdiği değerlerle uyum içerisindedir (Çelikkaleli, 2012).

4.5.34. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (224)'ün Sentezi

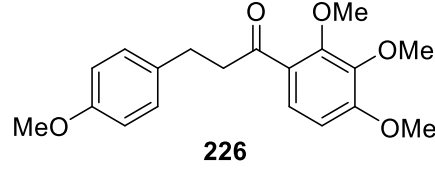


Asit **218** (3.00 g, 16.65 mmol) ve 1,2-dimetoksibenzen (**223**) (2.94 g, 21.31 mmol) için 4.7.1'de verilen yöntemin aynısı uygulandı. Elde edilen kalıntı %15, %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolondan saflaştırıldı. Keton **224** (4.20 g) %84 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi.

Erime noktası: 63-65°C (Lit. Erime Noktası: 64-65°C; Pathak *et al.* 2014).

NMR değerleri elikkaleli'nin verdiği değerlerle uyum içerisindedir (Çelikkaleli, 2012).

4.5.35. . 3-(4-metoksifenil)-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (226)'nın Sentezi



Propanoik asit **218** (4.00 g, 22.20 mmol) ve trimetoksibenzen **225**'e (4.78 g, 28.41 mmol) **4.5.32**'de verilen yöntem uygulandı. Kalıntı %20, %25 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolondan saflaştırıldı. Sonuçta 3-(4-metoksifenil)-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (**226**) (5.80 g) %79 verimle sarı sıvı halde sentezlendi.

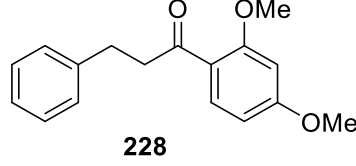
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.45 (d, 1H, Ar-H, J= 8.9 Hz), 7.14 (d, 2H, Ar-H, J = 6.6 Hz), 6.80 (dd, 2H, Ar-H, J = 2.2 ve J= 6.6 Hz), 6.68 (d, 1H, Ar-H, J = 8.9 Hz), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.25-3.22 (m, 2H, CH₂), 2.97-2.93 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=200.2 (CO), 158.1 (C), 157.5 (C), 154.0 (C), 142.3 (C), 133.9 (C), 129.5 (2CH), 126.2 (C), 125.6 (CH), 114.0 (2CH), 107.3 (CH), 61.6 (OCH₃), 61.0 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 45.0 (CH₂), 29.8 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2995, 2939, 2837, 1669, 1610, 1587, 1512, 1492, 1462, 1410, 1359, 1289, 1247, 1207, 1178, 1099, 1034, 1011.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₂O₅ için hesaplanan; C, 69.07; H, 6.71; bulunan;. C, 69.1; H, 6.74.

4.5.36. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (228)'in Sentezi

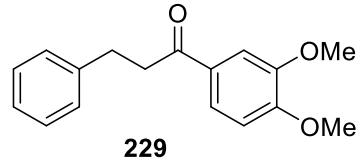


4.5.32'deki verilen sentez yönteminin aynısı 3-fenilpropanoik asit (**227**) (3.00 g, 19.98 mmol) ve 1,3-dimetoksibenzen (**219**)'e (3.53 g, 25.57 mmol) uygulanması ve %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolondan saflaştırılma sonucu keton **228** (4.90 g) %91 verimle beyaz renkli katı elde edildi.

Erime noktası: 66-68°C (Lit. Erime Noktası: 67-68°C; Vitali *et al.* 2004).

NMR değerleri Vitali vd. verdiği değerlerle uyum içerisindedir (Vitali *et al.* 2004).

4.5.37. 1-(3,4-dimetoksifenil)- 3-fenilpropan-1-on (229)'un Sentezi



4.5.32'deki anlatılan genel yöntem 3-fenilpropanoik asit (**227**) (3.00 g, 19.98 mmol) ve 1,2-dimetoksibenzen (**223**) (3.53 g, 25.57 mmol) için uygulandı. Elde edilen kalıntı %20, %25 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolondan saflaştırıldı. Keton **229** (4.70 g) %87 verimle sarı renkli katı halde sentezlendi.

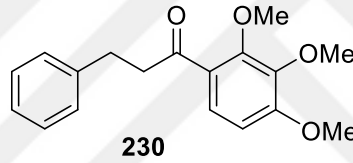
Erime noktası: 95-97°C (Lit. Erime Noktası: 78°C; Bar *et al.* 1958).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): Literatür ile uyum içerisinde (Sundar *et al.* 1998).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =198.1 (CO), 153.4 (C), 149.2 (C), 141.7 (C), 130.3 (C), 128.8 (2CH), 128.7 (CH), 126.3 (CH), 122.9 (2CH), 110.3 (CH), 110.2 (CH), 56.3 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 40.3 (CH_2), 30.7 (CH_2).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3061, 3025, 2937, 2838, 1673, 1585, 1514, 1452, 1417, 1338, 1264, 1151, 1130, 1022.

4.5. 38. 3-Fenil-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (230)'un Sentezi



Propanoik asit **227** (4.00 g, 26.64 mmol) ve trimetoksibenzen **225**'e (5.73 g, 34.09 mmol) **4.5.32**'de anlatılan deneysel yöntemin uygulanması ve %15, %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolondan saflaştırılma sonucu 3-fenil-1-(2,3,4-trimetoksifenil)propan-1-on (**230**) (6.20 g) %77 verimle sarı sıvı halde elde edildi.

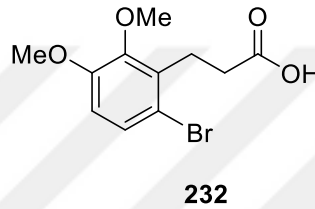
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =7.49 (d, 1H, Ar-H, J = 8.8 Hz), 7.30-7.16 (m, 5H, Ar-H), 6.70 (d, 1H, Ar-H, J = 8.8 Hz), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.29 (t, 2H, CH_2 , J = 7.3 Hz), 3.03 (t, 2H, CH_2 , J = 7.3 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): 200.1 (CO), 157.5 (C), 154.1 (C), 142.3 (C), 141.9 (C), 128.7 (2CH), 128.6 (2CH), 126.14 (CH), 126.13 (C), 125.7 (CH), 107.3 (CH), 61.7 (OCH_3), 61.1 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 44.8 (CH_2), 30.7 (CH_2).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2939, 2834, 1670, 1589, 1493, 1462, 1410, 1360, 1290, 1206, 1100, 1011.

Elementel Analiz : C₁₈H₂₀O₄ için hesaplanan; C, 71.98; H, 6.71; bulunan;. C, 71.96; H, 6.75.

4.5.39. a) 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)propanoik asit (232)'nin Sentezi



3-(2,3-dimetoksifenil)propanoik asit (**231**) (5.00 g, 23.78 mmol) CH₃CN (30 mL) içerisinde çözüldü. Karanlık ortamdaki çözeltiye NBS (4.66 g, 26.16 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile 22 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntıya sıcak EtOAc (10 mL) ilave edilerek çözüldü ve sonrasında damla damla hekzan (5 mL) ilave edildi. NBS'den gelen istenmeyen safsızlıklar kristallendirme ile uzaklaştırıldı. Çözelti fazında kalan bromlanmış ürünün çözücüsü düşük basıçta uçurularak uzaklaştırıldı. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)propanoik asit (**232**) (6.70 g) sarı renkli katı bir madde olarak %97 verimle sentezlendi.

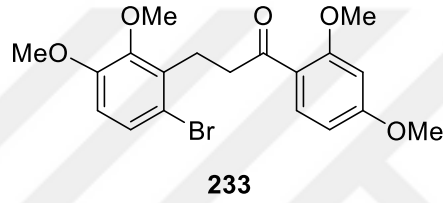
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 10.97 (bs, 1H, OH), 7.24 (d, 1H, Ar-H, J = 8.8 Hz), 6.69 (d, 1H, Ar-H, J = 8.8 Hz), 3.85 (s, 6H, 2OMe), 3.12 (t, 2H, CH₂, J=2.0 Hz), 2.60 (t, 2H, CH₂, J=2.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 178.5 (CO), 152.4 (C), 148.4 (C), 133.9 (C), 127.9 (CH), 115.4 (C), 112.2 (CH), 61.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 33.4 (CH₂), 25.8 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3213, 2940, 2837, 1708, 1573, 1472, 1415, 1284, 1226, 1080, 1013.

Elementel Analiz : C₁₁H₁₃BrO₄ için hesaplanan; C, 45.70; H, 4.53; bulunan;. C, 45.72; H, 4.55.

4.5.40. b) 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (233)'ün Sentezi



Yukarıda **4.5.32**'de verilen yöntemin aynısı 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)propanoik asit (**232**) (3.00 g, 10.38 mmol) ve 1,3-dimetoksibenzen (**219**) (1.83 g, 13.28 mmol) için uygulandı. Elde edilen kalıntı %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolondan saflaştırıldı. Keton **233** (3.45 g) %81 verimle kahve renkli katı halde sentezlendi.

Erime noktası: 83-85°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.87 (d, 1H, Ar-H, J= 8.8 Hz), 7.24 (d, 1H, Ar-H, J= 8.8 Hz), 6.68 (d, 1H, Ar-H, J= 8.8 Hz), 6.52 (dd, 1H, Ar-H, J= 2.3 ve J= 8.8 Hz), 6.42 (d, 1H, Ar-H, J= 2.3 Hz), 3.84 (s, 6H, 2OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.21-3.13 (m, 4H, 2CH₂).

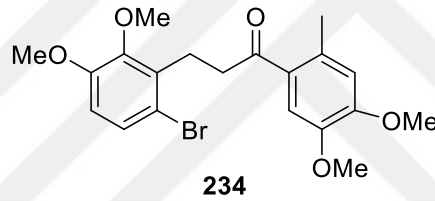
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=199.4 (CO), 164.6 (C), 161.2 (C), 152.5 (C), 148.3 (C), 135.9 (C), 132.9 (CH), 127.9 (CH), 121.1 (C), 115.7 (C), 111.5 (CH), 105.2

(CH), 98.5 (CH), 61.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.74 (OCH₃), 55.68 (OCH₃), 43.1 (CH₂), 25.7 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3080, 3053, 3001, 2940, 2838, 2620, 2415, 2217, 2153, 2047, 2010, 1889, 1846, 1655, 1602, 1499, 1451, 1360, 1274, 1128, 1081, 1014.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₁BrO₅ için hesaplanan; C, 55.76; H, 5.17; bulunan;. C, 55.79; H, 5.20.

4.5.41. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propan-1-on (234)'ün Sentezi



Asit **232** (3.00 g, 10.38 mmol) ve 1,2-dimetoksi-4-metilbenzen (**221**) (2.02 g, 13.28 mmol) için **4.5.32**'de verilen sentez yöntemi uygulandı ve kalıntı %15, %20, %25 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 20 g silikajel kolondan saflaştırıldı. Keton **234** (3.50 g) %79 verimle sarı renkli katı halde sentezlendi.

Erime noktası: 62-64°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.24-7.21 (m, 2H, Ar-H), 6.69-6.66 (m, 2H, Ar-H), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.17-3.05 (m, 4H, 2CH₂), 2.54 (s, 3H, CH₃).

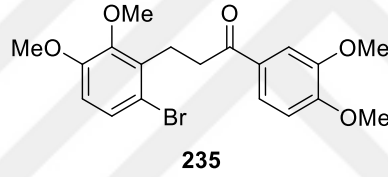
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=200.97 (CO), 152.5 (C), 151.6 (C), 148.2 (C), 146.5 (C), 135.2 (C), 133.9 (C), 129.0 (C), 127.9 (CH), 115.4 (C), 114.8 (CH), 112.8

(CH), 111.8 (CH), 61.2 (OCH₃), 56.4 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.05 (OCH₃), 40.5 (CH₂), 26.1 (CH₂), 22.2 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3081, 2991, 2937, 2840, 1672, 1604, 1571, 1519, 1470, 1414, 1386, 1358, 1340, 1266, 1225, 1130, 1078, 1040, 1009.

Elementel Analiz : C₂₀H₂₃BrO₅ için hesaplanan; C, 56.75; H, 5.48; bulunan; C, 56.77; H, 5.44.

4.5.42. 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil)propan-1-on (235)'in Sentezi



4.5.32'deki genel yöntem propanoik asit **232** (3.00 g, 10.38 mmol) ve **223** (1.83 g, 13.28 mmol) için uygulanması sonucu elde edilen kalıntı %20, %25 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolon kromatografisiyle saflaştırıldı . 3-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil)propan-1-on (**235**) (3.3 g) %77 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi.

Erime noktası: 85-86°C.

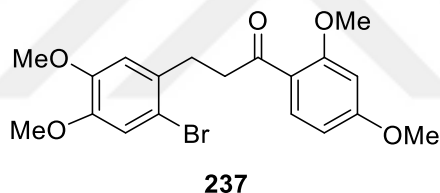
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.61 (dd, 1H, Ar-H, J= 2.1 ve J= 8.4 Hz), 7.53 (d, 1H, Ar-H, J= 2.1 Hz), 7.24 (d, 1H, Ar-H, J= 8.8 Hz), 6.85 (d, 1H, Ar-H, J= 8.4 Hz), 6.69 (d, 1H, Ar-H, J= 8.8 Hz), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.916 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.20-3.11 (m, 4H, 2CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=198.2 (CO), 153.4 (C), 152.5 (C), 149.1 (C), 148.2 (C), 135.2 (C), 130.2 (C), 128.0 (CH), 123.0 (CH), 115.4 (C), 111.8 (CH), 110.3 (CH), 110.2 (CH) 61.17 (OCH₃) 56.28 (OCH₃), 56.20 (OCH₃), 56.07 (OCH₃), 37.9 (CH₂), 25.9 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3075, 2997, 2937, 2837, 1673, 1586, 1515, 1470, 1416, 1342, 1274, 1158, 1130, 1080, 1022.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₁BrO₅ için hesaplanan; C, 55.76; H, 5.17; bulunan;. C, 55.78; H, 5.15.

4.5.43. 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(2,4-dimetoksifenil)propan-1-on (237)'nin Sentezi



Propanoik asit **236** (3.00 g, 10.38 mmol) ve 1,3-dimetoksibenzen (**219**)'a (1.83 g, 13.28 mmol) 4.5.32'de verilen yöntemin aynısı uygulandı. Kalıntı %15, %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 20 g silikajel kolondan saflaştırıldı. Keton **237** (3.50 g) %82 verimle sarı renkli katı halde sentezlendi.

rime noktası: 104-106°C.

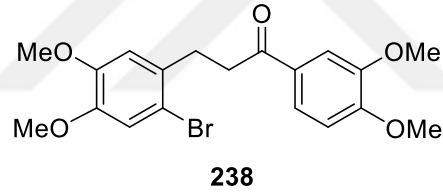
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.80 (d, 1H, Ar-H, J= 8.8 Hz), 6.99 (s, 1H, Ar-H), 6.79 (s, 1H, Ar-H), 6.52 (dd, 1H, Ar-H, J= 2.2 ve J= 8.8 Hz), 6.43 (d, 1H, Ar-H, J= 2.2 Hz), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.839 (s, 3H, OCH₃), 3.834 (s, 3H, OCH₃), 3.25 (t, 2H, CH₂, J= 7.5 Hz), 3.05 (t, 2H, CH₂, J= 7.5 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 199.4 (CO), 164.6 (C), 161.0 (C), 148.5 (C), 148.05 (C), 133.5 (C), 132.9 (CH), 121.3 (C), 115.7 (CH), 114.2 (C), 113.6 (CH), 105.3 (CH), 98.6 (CH), 56.4 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 55.75 (OCH₃), 55.74 (OCH₃), 43.9 (CH₂), 31.01 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3076, 2941, 2839, 1663, 1600, 1574, 1507, 1463, 1438, 1382, 1359, 1331, 1256, 1214, 1163, 1125, 1029.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₁BrO₅ için hesaplanan; C, 55.76; H, 5.17; bulunan;. C, 55.77; H, 5.20.

4.5.44. 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(3,4- dimetoksifenil)propan-1-on (238)'in Sentezi



4.5.32'deki genel yöntem propanoik asit **236** (3.00 g, 10.38 mmol) ve (**223**) (1.83 g, 13.28 mmol) için uygulandı. Kalıntı %20, %25 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 20 g silikajel kolondan saflaştırma işlemi sonrası 3-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil)propan-1-on (**238**) (3.20 g) %75 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi.

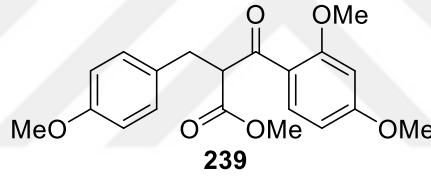
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.59 (dd, 1H, Ar-H, J= 1.5 ve J= 8.4 Hz), 7.51 (d, 1H, Ar-H, J= 1.5 Hz), 6.99 (s, 1H, Ar-H), 6.86 (d, 1H, Ar-H, J= 8.4 Hz), 6.80 (s, 1H, Ar-H), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 6H, 2OCH₃), 3.20 (t, 2H, CH₂, J= 8.1 Hz), 3.07 (t, 2H, CH₂, J= 8.1 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 198.1 (CO), 153.5 (C), 149.2 (C), 148.6 (C), 148.3 (C), 132.8 (C), 130.2 (C), 123.0 (CH), 115.7 (CH), 114.1 (C), 113.7 (CH), 110.3 (CH), 110.2 (CH), 56.4 (OCH₃), 56.3 (2OCH₃), 56.2 (OCH₃), 38.7 (CH₂), 31.3 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3059, 3002, 2937, 2840, 1664, 1598, 1497, 1452, 1419, 1383, 1336, 1265, 1160, 1130, 1025.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₁BrO₅ için hesaplanan; C, 55.76; H, 5.17; bulunan;. C, 55.4; H, 5.24.

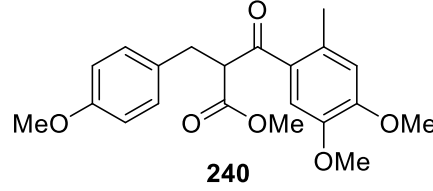
4.5.45. Ketonların Alfa Karboksillenme Reaksiyonu İçin Genel Yöntem: [Metil 3-(2,4- dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (239)'un Sentezi]



1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**220**) (0.80 g, 3.14 mmol) destile THF (30 mL) içerisinde çözüldü. Çözeltinin üzerine azot atmosferinde NaH (0.23 g, 9.41 mmol) ilave edildi. Daha sonra dimetil karbonat (0.85 g, 9.41mmol) THF (10 mL) içerisinde çözümlenerek reaksiyon karışımına yavaş bir şekilde ilave edildi. Karışım 24 saat kaynama sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve üzerine asetik asit (2 mL) ilave edildi. Reaksiyon karışımının çözücüsü uzaklaştırıldı. Kalıntıya CH₂Cl₂ (60 mL) ilave edilerek Na₂CO₃ sulu çözeltisi (50 mL) ile yıkandı. Organik faz son olarak su (40 mL) ile yıkanıp Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı silikajel (10 g) kolonda %25 EtOAc-Hekzan çözücüsü ile elüe edildi. 3-(2,4- dimetoksifenil)-2-(4- metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**239**) (0.90 g) %91 verimle sarı renkli, sıvı halde elde edildi.

NMR değerleri elikkaleli'nin verdiği değerlerle uyum içerisindedir (Çelikkaleli, 2012).

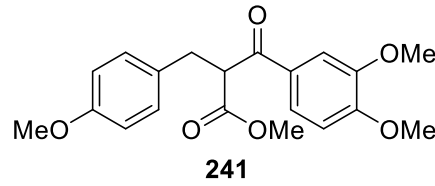
4.5.46. Metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (240)'ın Sentezi



Yukarıda 4.5.45'te verilen yöntemin aynısı keton **222** (1.72 g, 7.68 mmol) için uygulandı. Kalıntı silikajel (15 g) kolonda %25 EtOAc-Hekzan özücüsü ile elüe edildi. 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**240**) (1.42 g) %90 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi.

NMR değerleri elikkaleli'nin verdiği değerlerle uyum içerisindedir (Çelikkaleli, 2012).

4.5.47. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (241)'in Sentezi

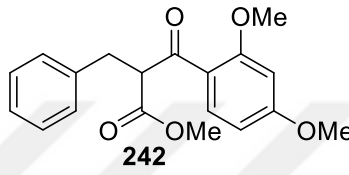


Ketonların alfa karboksilleme reaksiyonu için 4.5.45'te verilen yöntemin aynısı keton **224** (1.72 g, 7.68 mmol) için uygulandı. Kalıntı %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolondan saflaştırıldı. **241** (1.42 g) %90 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi.

Erime noktası: 107-109°C.

NMR değerleri Çelikkaleli'nin verdiği değerlerle uyum içerisindedir (Çelikkaleli, 2012).

4.5.48. Metil 2-benzil-3-(2,4- dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (242)'nin Sentezi



4.5.45'teki genel yöntemin keton **228**'e (3.50 g, 12.95 mmol) uygulanması ve Kalıntı %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolondan saflaştırılma sonucunda **242** (3.73 g) %88 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi.

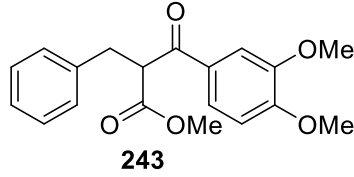
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.81 (d, 1H, Ar-H, J=8.7 Hz), 7.27-7.14 (m, 5H, Ar-H), 6.51 (dd, 1H, Ar-H, J=2.2 ve J=8.7 Hz), 6.41 (d, 1H, Ar-H, J=2.2 Hz), 4.67 (t, 1H, CH, J=7.1 Hz), 3.82 (s, 6H, 2OMe), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.33 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J=7.3 ve J=13.9 Hz), 3.21 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, CH-H_b, J=7.3 ve J=13.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 194.1 (CO), 171.1 (CO), 165.3 (C), 160.7 (C), 139.5 (C), 133.8 (CH), 129.2 (2CH), 128.5 (2CH), 126.5 (CH), 119.9 (C), 105.9(CH), 98.9(CH), 60.1 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 52.3 (CH), 34.9 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3085, 3061, 3027, 3004, 2949, 2841, 1729, 1667, 1602, 1496, 1455, 1159, 1128, 1080, 1030 .

Elementel Analiz : $C_{19}H_{20}O_5$ için hesaplanan; C, 69.50; H, 6.14; bulunan;. C, 69.53; H, 6.19.

4.5.49. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (243)'ün Sentezi

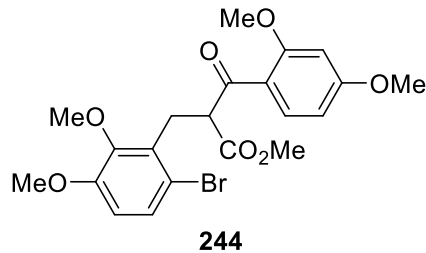


Keton **229** (3.50 g, 12.95 mmol) için **4.5.45**'te verilen yöntemin aynısı uygulandı. Kalıntı %20, %25 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolondan saflaştırma işlemi sonucunda metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (**243**) (3.70 g) %87 verimle sarı renkli sıvı halde sentezlendi.

$^1\text{H-NMR}$ değerleri literatürde verilen değerler ile uyum içerisindedir (Sunder ve Bhat, 1998).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 193 (C=O), 170.2 (C=O), 154.0 (C), 149.3 (C), 138.7 (C), 129.4 (C), 129.1 (2CH), 128.7 (2CH), 126.8 (CH), 123.7 (CH), 110.8 (CH), 110.3 (CH), 56.3 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 52.7 (CH), 35.2 (CH_2).

4.5.50. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (244)'ün Sentezi



Ketonların alfa karboksilleme reaksiyonu için yukarıda **4.5.45**'te verilen yöntemin aynısı **233** (3.50 g, 8.55 mmol) için uygulandı. Kalıntı %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolondan saflaştırıldı. **244** (3.75 g) %94 verimle sarı renkli katı halde sentezlendi.

Erime noktası:74-76°C.

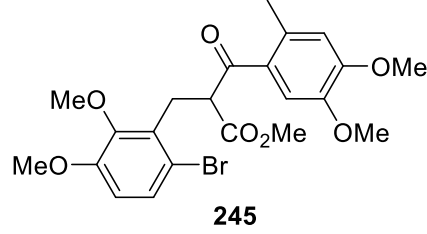
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.89 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 7.18 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.65 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.50 (dd, 1H, Ar-H, J=2.2 ve J=8.8 Hz), 6.34 (d, 1H, Ar-H, J=2.2 Hz), 4.56 (dd, 1H, CH, J=5.8 ve J=8.8 Hz), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.58 (s, 3H, OMe), 3.45 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J=8.8 ve J=13.9 Hz), 3.38 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, CH-H_b, J=5.8 ve J=13.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 193.8 (CO), 170.9 (CO), 165.1 (C), 160.9 (C), 152.2 (C), 148.8(C), 133.7 (CH), 133.09 (C), 127.6 (CH), 119.9 (C), 116.1 (C), 112.2 (CH), 105.7(CH), 98.1(CH), 60.8 (OCH₃), 57.3 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.7(OCH₃), 55.2 (OCH₃), 52.3(CH), 29.9 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3056, 2947, 2840, 1833, 1726, 1659, 1598, 1448, 1283, 1077, 1029.

Elementel Analiz : C₂₁H₂₃BrO₇ için hesaplanan; C, 53.97; H, 4.96; bulunan;. C, 54.00; H, 4.92.

4.5.51. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-oksopropanoat (245)'in Sentezi



4.5.45'teki genel yöntem **234**'e (3.50 g, 8.27 mmol) uygulandı ve %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 22 g silikajel kolondan saflaştırılma sonucu **245** (3.70 g) %93 verimle sarı renkli katı bir madde olarak sentezlendi.

Erimme noktası: 95-97°C.

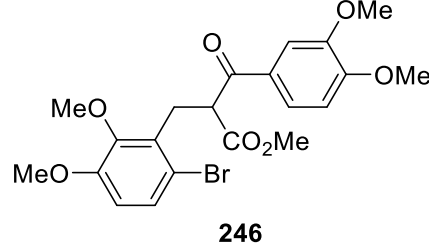
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.18 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 7.00 (s, 1H, Ar-H), 6.66 (s, 1H, Ar-H), 6.64 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 4.65 (t, 1H, CH, J=7.2 Hz), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 6H, 2OMe), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.5 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J=7.2 ve J=13.9 Hz), 3.42 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, CH-H_b, J=7.2 ve J=13.9 Hz), 2.50 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 196.2 (CO), 170.7 (CO), 152.3 (C), 151.7 (C), 148.7 (C), 146.2 (C), 134.9 (C), 132.3 (C), 128.5 (C), 127.9 (CH), 115.7 (C), 114.7 (CH), 112.5 (CH), 112.4 (CH), 60.9 (OCH₃), 56.09 (OCH₃), 56.06 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 54.9 (OCH₃), 52.7 (CH), 30.2 (CH₂), 21.9 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2997, 2949, 2842, 1741, 1678, 1605, 1569, 1521, 1470, 1414, 1387, 1351, 1268, 1207, 1123, 1080, 1008.

Elementel Analiz : C₂₂H₂₅BrO₇ için hesaplanan; C, 54.90; H, 5.24; bulunan; C, 54.93; H, 5.28.

4.5.52. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (246)'nın Sentezi



Keton **235** (3.70 g, 9.04 mmol) için yukarıda **4.5.45**'te verilen yöntemin aynısı uygulandı. Kalıntı %15, %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 25 g silikajel kolon ile elüe edildi. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (**246**) (3.85 g) %91 verimle sarı renkli sıvı halde sentezlendi.

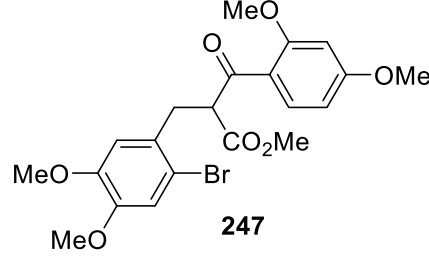
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.51 (dd, 1H, Ar-H, J=2.2 ve J=8.4 Hz), 7.44 (d, 1H, Ar-H, J=2.2 Hz), 7.17 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.8 (d, 1H, Ar-H, J=8.4 Hz), 6.64 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 4.68 (dd, 1H, CH, J=6.3 ve J=8.1 Hz), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.50 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J=8.1 ve J=13.9 Hz), 3.42 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, CH-H_b, J=6.3 ve J=13.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 193.5 (CO), 170.5 (CO), 153.7 (C), 152.3 (C), 149.1(C), 148.7 (C), 132.2 (C), 129.5 (C), 127.9 (CH), 123.5 (CH), 115.7 (C), 112.5 (CH), 110.8 (CH), 110.2 (CH), 60.9 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.03 (OCH₃), 52.9 (OCH₃), 52.7 (CH), 30.1 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3059, 2951, 2840, 1838, 1731, 1687, 1588, 1508, 1448, 1265, 1076, 1018.

Elementel Analiz : C₂₁H₂₃BrO₇ için hesaplanan; C, 53.97; H, 4.96; bulunan;. C, 54.03; H, 4.91.

4.5.53. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksi benzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (247)'nin Sentezi



4.5.45'te anlatılan sentez yöntemi keton **237**'ye (3.50 g, 8.55 mmol) uygulandı. Kalıntı %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 22 g silikajel kolondan saflaştırıldı. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksi benzil)-3-(2,4- dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (**247**) (3.70 g) %92 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi.

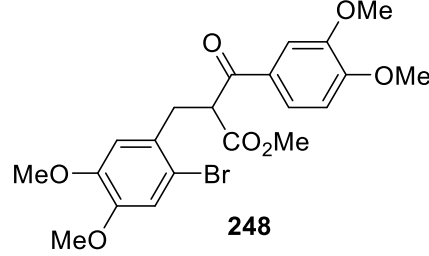
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ =7.73 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.92 (s, 1H, Ar-H), 6.67 (s, 1H, Ar-H), 6.46 (dd, 1H, Ar-H, J=2.2 ve J=8.8 Hz), 6.34 (d, 1H, Ar-H, J=2.2 Hz), 4.77 (t, 1H, CH, J=7.3 Hz), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.61 (s, 3H, OMe) 3.33-3.24 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 194.2 (CO), 170.8 (CO), 165.2 (C), 160.8 (C), 148.3 (C), 148.2 (C), 133.5 (CH), 130.4 (C), 120.3 (C), 115.5 (CH), 114.6 (C), 114.4 (CH), 105.8 (CH), 98.3(CH), 57.6 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 52.3 (CH), 35.1 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3002, 2948, 2841, 1736, 1664, 1600, 1573, 1508, 1464, 1438, 1383, 1334, 1257, 1214, 1164, 1127, 1027.

Elementel Analiz : C₂₁H₂₃BrO₇ için hesaplanan; C, 53.97; H, 4.96; bulunan;. C, 54.00; H, 4.91.

4.5.54. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (248)'in Sentezi



Ketonların alfa karboksilleme reaksiyonu için **4.5.45**'te verilen yöntem keton **238**'e (3.00 g, 7.33 mmol) uygulandı. Kalıntı %15 ve %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 20 g silikajel kolon ile elüe edildi. **248** (3.00 g) %87 verimle sarı renkli katı halde sentezlendi.

Erime noktası: 137-139°C.

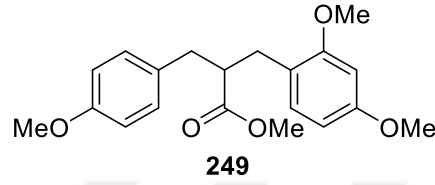
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.61 (dd, 1H, Ar-H, J=2.0 ve J=8.5 Hz), 7.48 (d, 1H, Ar-H, J=2.0 Hz), 6.95 (s, 1H, Ar-H), 6.85 (d, 1H, Ar-H, J=8.5 Hz), 6.76 (s, 1H, Ar-H), 4.80 (t, 1H, CH, J=7.5 Hz), 3.92 (s, 3H, OMe), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.37 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J=7.5 ve J=13.9 Hz), 3.29 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, CH-H_b, J=7.5 ve J=13.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 193.4 (CO), 169.9 (CO), 154.7 (C), 149.3 (C), 148.7 (C), 148.4(C), 129.6 (C), 129.5 (C), 123.9 (CH), 115.6 (CH), 114.8 (CH), 114.4 (C), 110.8 (CH), 110.3 (CH), 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 56.25 (OCH₃), 56.18 (OCH₃), 52.9 (OCH₃), 52.7 (CH), 35.5 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3061, 3003, 2953, 284, 1738, 1674, 1586, 1505, 1445, 1418, 1384, 1338, 1209, 1156, 1025.

Elementel Analiz : $C_{21}H_{23}BrO_7$ için hesaplanan; C, 53.97; H, 4.96; bulunan; C, 54.1; H, 4.96.

4.5.55. Karbonil Gruplarının İndirgenmesi için Genel Yöntem: [Metil 2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksibenzil)propanoat (249)'un Sentezi]



Metil 3-(2,4- dimetoksifenil)-2-(4- metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**239**) (2.00 g, 5.58 mmol) alındı ve azot gazı atmosferinde üzerine trifloro asetik asit (12.71 g, 111.4 mmol) ve Et_3SiH (2.60 g, 22.32 mmol) ilave edilerek 2,5 saat kaynatıldı. Daha sonra trifloro asetik asit evaporatörde uzaklaştırılarak kalıntıya doymuş Na_2CO_3 çözeltisi ile pH=8'e ayarlandı ve EtOAc (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar seyreltik HCl çözeltisi ile pH=5'e ayarlanarak tekrar ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutularak süzüldü ve çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı %10, %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 15 g silikajel kolondan saflaştırıldı. **249** (1.72 g) %89 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ =7.08 (dd, 2H, Ar-H, J=2.2 ve J=6.5 Hz), 6.99 (d, 1H, Ar-H, J=8.4 Hz), 6.81 (dd, 2H, Ar-H, J=2.2 ve J=6.5 Hz), 6.43 (d, 1H, Ar-H, J=2.3 Hz), 6.34 (dd, 1H, Ar-H, J=2.3 ve J=8.4 Hz), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 6H, 2OMe), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.04-2.97 (m, 1H, CH), 2.89 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH- H_a , J=5.8 ve J=13.5 Hz), 2.82 (d, 2H, CH_2 , J=7.3 Hz), 2.73 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, CH- H_b , J=5.8 ve J=13.5 Hz).

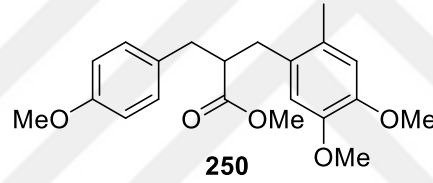
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 176.2 (CO), 159.8 (C), 158.7 (C), 158.2 (C), 131.8 (C), 131.1 (CH), 130.0 (2CH), 120.1 (C), 113.9 (2CH), 103.9 (CH), 98.6 (CH),

55.5 (OCH₃), 55.44 (OCH₃), 55.41 (OCH₃), 51.5 (OCH₃), 48.2 (CH), 37.7 (CH₂), 32.9 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2999, 2950, 2836, 1878, 1732, 1614, 1588, 1505, 1455, 1419, 1373, 1336, 1289, 1246, 1208, 1155, 1123, 1038.

Elementel Analiz : C₂₀H₂₄O₅ için hesaplanan; C, 69.75; H, 7.02; bulunan;. C, 69.77; H, 6.68.

4.5.56. Metil 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoat (250)'nin Sentezi



Yukarıda 4.5.55'de ketoesterlerin Et₃SiH ile indirgenmesi için verilen genel yöntemin aynısı metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**240**)'a (2.00 g, 5.37 mmol) uygulandı. Elde edilen kalıntı %10, %15 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 15 g silikajel kolon ile saflaştırıldı. Sonuç olarak **250** (1.70 g) %88 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi.

Erime noktası: 71-73°C.

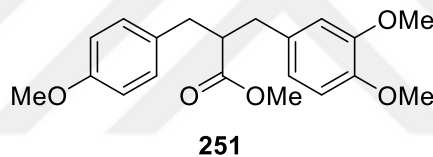
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.07 (dd, 2H, Ar-H, J=2.1 ve J=6.6 Hz), 6.80 (dd, 2H, Ar-H, J=2.1 ve J=6.6 Hz), 6.63 (s, 1H, Ar-H), 6.61 (s, 1H, Ar-H), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.50 (s, 3H, OMe), 2.94-2.86 (m, 1H, CH), 2.85-2.71 (m, 4H, 2CH₂), 2.15 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 175.9 (CO), 158.4 (C), 147.4 (C), 146.9 (C), 131.4 (C), 130.0 (2CH), 129.4 (C), 128.3 (C), 114.0 (2CH), 113.8 (CH), 113.1 (CH), 56.2 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 49.2 (CH), 37.9 (CH₂), 35.4 (CH₂), 19.0 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2996, 2950, 2835, 1733, 1611, 1583, 1550, 1464, 1369, 1300, 1268, 1248, 1228, 1177, 1162, 1102, 1035.

Elementel Analiz : C₂₁H₂₆O₅ için hesaplanan; C, 70.37; H, 7.31; bulunan; C, 70.39; H, 7.36.

4.5.57. Metil 2-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4-dimetoksifenil)propanoat (251)'in Sentezi



4.5.55'de verilen genel yöntem **241**'e (2.00 g, 5.58 mmol) uygulandı. Kalıntı %10, %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 18 g silikajel kolondan saflaştırıldı ve indirgenme ürünü metil 2-(3,4-dimetoksibenzil)-3-(4-dimetoksifenil)propanoat (**251**) (1.68 g) %87 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.07 (dd, 2H, Ar-H, J=2.2 ve J=6.6 Hz), 6.80 (dd, 2H, Ar-H, J=2.2 ve J=6.6 Hz), 6.76 (d, 1H, Ar-H, J=8.1 Hz), 6.69 (dd, 1H, Ar-H, J=2.0 ve J=8.1 Hz), 6.65 (d, 1H, Ar-H, J=2.0 Hz), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.50 (s, 3H, OMe), 2.93-2.86 (m, 3H, CH₂ ve CH), 2.76-2.70 (m, 2H, CH₂).

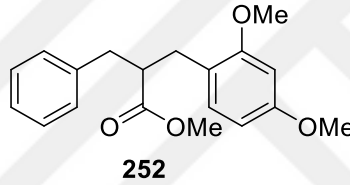
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=175.9 (CO), 158.4 (C), 148.9 (C), 147.7 (C), 131.9 (C), 131.3 (C), 130.1 (2CH), 121.1 (CH), 114.0 (2CH), 112.2 (CH), 111.3 (CH),

56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 50.3 (CH), 37.9 (CH₂), 37.6 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3003, 2953, 2838, 1736, 1675, 1611, 1594, 1585, 1455, 1463, 1418, 1345, 1270, 1248, 1217, 1153, 1131, 1109, 1022.

Elementel Analiz : C₂₀H₂₄O₅ için hesaplanan; C, 69.75; H, 7.02; bulunan; C, 69.77; H, 7.09.

4.5.58. Metil 2-benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (252)'nin Sentezi



(242)'ye (2.00 g, 6.09 mmol) 4.5.55'te anlatılan sentez yöntemi uygulandı. Kalıntı %8, %15 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 20 g silikajel kolon ile saflaştırıldı. Saflaştırılması sonucunda metil 2-benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (252) (1.65 g) %86 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi.

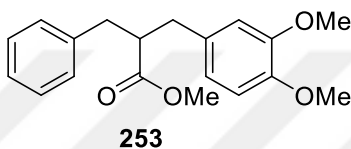
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.29-7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.21-7.16 (m, 3H, Ar-H), 7.01 (d, 1H, Ar-H, J=8.4 Hz), 6.42 (d, 1H, Ar-H, J=2.4 Hz), 6.40 (dd, 1H, Ar-H, J=2.4 ve J=8.4 Hz), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.10-3.03 (m, 1H, CH), 2.99-2.94 (m, 1H, CH-H_a), 2.85 (d, 2H, CH₂, J= 6.7 Hz), 2.80 (dd, 1H, CH-H_b, J=5.8 ve J=13.5 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=176.0 (CO), 159.9 (C), 158.7 (C), 139.8 (C), 131.1 (CH), 129.1 (2CH), 128.5 (2CH), 126.4 (CH), 120.1 (C), 104.0 (CH), 98.7 (CH), 55.5 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 51.5 (OCH₃), 48.0 (CH), 38.6 (CH₂), 33.0 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3061, 3026, 3000, 2948, 2836, 1872, 1731, 1606, 1495, 1455, 1373, 1287, 1206, 1336, 1125, 1080, 1002.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₂O₄ için hesaplanan; C, 72.59; H, 7.05; bulunan;. C, 72.61; H, 7.01.

4.5.59. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (253)'ün Sentezi



4.5.55'te keton gruplarının indirgenmesi için verilen genel yöntem **243**'e (2.00 g, 6.09 mmol) uygulandı. Elde edilen kalıntı %5, %10, %15 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 20 g silikajel kolon ile saflaştırıldı. Metil 2-benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (**253**) (1.70 g) %89 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi.

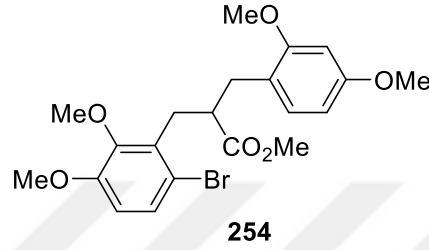
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.28-7.13 (m, 5H, Ar-H), 6.77 (d, 1H, Ar-H, J=8.1 Hz), 6.69 (dd, 1H, Ar-H, J=1.7 ve J=8.1 Hz), 6.66 (d, 1H, Ar-H, J=1.7 Hz), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.00-2.89 (m, 3H, CH ve CH₂), 2.84-2.72 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=175.6 (CO), 148.9 (C), 147.8 (C), 139.3 (C), 131.8 (C), 129.1 (2CH), 128.7 (2CH), 126.7 (CH), 121.1 (CH), 112.2 (CH), 111.3 (CH), 56.04 (OCH₃), 56.02 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 50.1 (CH), 38.4 (CH₂), 38.1 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3060, 2935, 2836, 1877, 1804, 1728, 1590, 1507, 1451, 1372, 1252, 1042.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₂O₄ için hesaplanan; C, 72.59; H, 7.05; bulunan;. C, 72.60; H, 8.20.

4.5.60. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (254)'ün Sentezi



Ketonların Et₃SiH ile indirgenmesi için 4.5.55'te verilen genel yöntemin aynısı **244**'e (2.00 g, 4.28 mmol) uygulandı. Kalıntı %8, %15 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 20 g silikajel kolon ile saflaştırıldı. Ester **254** (1.70 g) %87 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi.

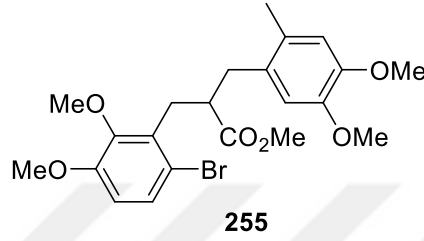
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.20 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 7.01 (d, 1H, Ar-H, J=8.1 Hz), 6.66 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.38 (dd, 1H, Ar-H, J=2.4 ve J=8.1 Hz), 6.35 (d, 1H, Ar-H, J=2.4 Hz), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.16-3.07 (m, 3H, CH ve CH₂), 2.99-2.75 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=175.9 (CO), 159.7 (C), 158.8 (C), 152.3 (C), 133.5 (C), 131.3 (C), 131.2 (CH), 127.7 (CH), 120.4 (C), 116.0 (C), 112.1 (CH), 103.8 (CH), 98.5 (CH), 60.8 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 45.4 (CH), 33.2 (CH₂), 32.6 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3075, 2953, 2837, 1841, 1731, 1607, 1470, 1373, 1270, 1073.

Elementel Analiz : $C_{21}H_{25}BrO_6$ için hesaplanan; C, 55.64; H, 5.56; bulunan; C, 55.67; H, 5.52.

4.5.61. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propanoat (255)'in Sentezi



Yukarıda 4.5.55'te verilen yöntemin **245**'e (2.00 g, 4.16 mmol) uygulanması ve %8, %15 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 20 g silikajel kolon ile saflaştırılma sonucunda metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propanoat (**255**) (1.70 g) %90 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi.

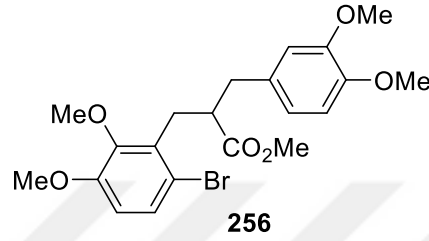
^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ =7.21 (d, 1H, Ar-H, J =8.8 Hz), 6.67 (d, 1H, Ar-H, J =8.8 Hz), 6.64 (s, 1H, Ar-H), 6.60 (s, 1H, Ar-H), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.806 (s, 3H, OMe), 3.800 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.17-3.11 (m, 1H, CH), 3.06-2.92 (m, 3H, CH_2), 2.73 (dd, 1H, CH- H_b , J =4.6 ve J =13.5 Hz), 2.15 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ =175.7 (CO), 152.3 (C), 148.7 (C), 147.3 (C), 146.8 (C), 133.1 (C), 129.7 (C), 128.5 (C), 127.9 (CH), 115.9 (C), 113.8 (CH), 113.4 (CH), 112.3 (CH), 60.8 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 56.07 (OCH_3), 56.04 (OCH_3), 51.8 (OCH_3), 46.2 (CH), 35.2 (CH_2), 33.3 (CH_2), 18.9 (CH_3).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2949, 2838, 1732, 1610, 1574, 1519, 1470, 1413, 1370, 1338, 1270, 1227, 1163, 1129, 1103, 1080, 1011.

Elementel Analiz : $C_{22}H_{27}BrO_6$ için hesaplanan; C, 56.54; H, 5.82; bulunan; C, 56.55; H, 5.84.

4.5.62. Metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (256)'nın Sentezi



4.5.55'teki yönteme göre **246**'dan çıkılıp (2.00 g, 4.28 mmol), kalıntı %10, %15 EtOAc-hekzan       sistemiyle 18 g silikajel kolon ile saflaştırma işlemi sonucu metil 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (**256**) (1.60 g) %83 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi.

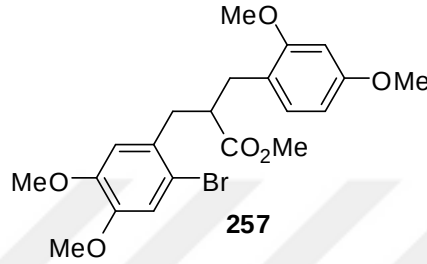
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =7.18 (d, 1H, Ar-H, J =8.8 Hz), 6.72 (d, 1H, Ar-H, J =8.0 Hz), 6.68-6.63 (m, 3H, Ar-H), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.50 (s, 3H, OMe), 3.12-2.94 (m, 4H, CH ve CH_2 ve CH-H_a), 2.69 (dd, 1H, CH-H_b , J =5.1 ve J =13.3 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =175.5 (CO), 152.3 (C), 148.8 (C), 148.6 (C), 147.6 (C), 133.1 (C), 131.2 (C), 127.9 (CH), 121.1 (CH), 115.8 (C), 112.3 (CH), 112.2 (CH), 111.2 (CH), 60.8 (OCH_3), 56.02 (OCH_3), 56.01 (OCH_3), 55.9 (OCH_3), 51.8 (OCH_3), 47.4 (CH), 37.7(CH_2), 33.2 (CH_2).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2955, 2912, 2877, 2733, 1733, 1573, 1515, 1459, 1414, 1378, 1237, 1075, 1004.

Elementel Analiz : $C_{21}H_{25}BrO_6$ için hesaplanan; C, 55.64; H, 5.56; bulunan; C, 55.67; H, 5.57.

4.5.63. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoat (257)'nin Sentezi



Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)-3-oksopropanoat (**247**)'e (2.00 g, 4.28 mmol) yukarıda **4.5.55**'de ketonların Et_3SiH ile indirgenmesi için verilen genel yöntemin aynısı uygulandı. Kalıntı %5, %15 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 20 g silikajel kolon ile elüe edilerek saflaştırıldı. **257** (1.65 g) %90 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi.

Erime noktası: 92-94°C.

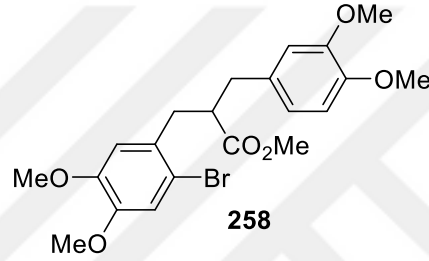
^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ =7.00 (d, 1H, Ar-H, J =7.8 Hz), 6.96 (s, 1H, Ar-H), 6.68 (s, 1H, Ar-H), 6.40 (dd, 1H, Ar-H, J =2.4 ve J =7.8 Hz), 6.37 (d, 1H, Ar-H, J =2.4 Hz), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.17-3.09 (m, 1H, CH), 2.90-2.79 (m, 4H, 2CH₂).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ =176.0 (CO), 159.9 (C), 158.7 (C), 148.2 (2C), 131.17 (C), 131.14 (CH), 119.8 (C), 115.6 (CH), 114.6 (C), 113.8 (CH), 103.9 (CH), 98.6 (CH), 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 51.6 (OCH₃), 46.3 (CH), 38.2 (CH₂), 33.2 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3000, 2950, 2838, 1732, 1613, 1588, 1507, 1463, 1439, 1382, 1338, 1289, 1259, 1209, 1163, 1123, 1035.

Elementel Analiz : C₂₁H₂₅BrO₆ için hesaplanan; C, 55.64; H, 5.56; bulunan;. C, 55.65; H, 5.53.

4.5.64. Metil 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (258)'in Sentezi



Yukarıda 4.5.55'deki anlatılan genel yöntem **248** (2.00 g, 4.28 mmol) için uygulandı ve kalıntıdan Et₃SiH'ün fazlası uzaklaştırmak için %10 ve %15 EtOAc-hekzan çözücü sistemi ile 20 g silikajel kolon kullanılarak ester **258** (1.75 g) %90 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi.

Erime noktası: 67-69°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=6.97 (s, 1H, Ar-H), 6.77 (d, 1H, Ar-H, J=8.1 Hz), 6.70 (dd, 1H, Ar-H, J=1.9 ve J=8.1 Hz), 6.68 (d, 1H, Ar-H, J=1.9 Hz), 6.67 (s, 1H, Ar-H), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.08-3.01 (m, 1H, CH), 2.98-2.89 (m, 3H, CH-H_a ve CH₂), 2.76 (dd, 1H, CH-H_b, J= 6.3 ve 13.5 Hz).

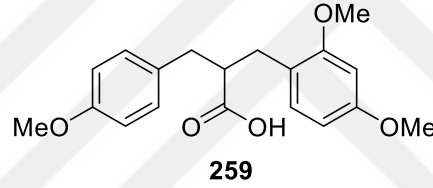
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 175.6 (CO), 148.9 (C), 148.4 (C), 148.3(C), 147.8 (C), 131.5 (C), 130.7 (C), 121.2 (CH), 115.7 (CH), 114.6 (C), 113.8 (CH), 112.2

(CH), 111.2 (CH), 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 51.7 (OCH₃), 48.3 (CH), 38.5 (CH₂), 38.3 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2999, 2950, 2837, 1733, 1603, 1591, 1510, 1463, 1442, 1419, 1382, 1338, 1307, 1260, 1238, 1222, 1190, 1164, 1029.

Elementel Analiz : C₂₁H₂₅BrO₆ için hesaplanan; C, 55.64; H, 5.56; bulunan; C, 55.66; H, 5.58.

4.5.65. Karboksili Asit Sentezi için Genel Yöntem:[2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (259)'un Sentezi]



Metil 2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksibenzil)propanoat (**249**) (1.50 g, 4.36 mmol) MeOH (50 mL) içerisinde çözüldü ve 0°C'de üzerine %10'luk NaOH (20 mL) ilave edildi. Daha sonra oda sıcaklığında reaksiyon 24 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon sonunda MeOH uçurularak uzaklaştırıldı. Karışıma buzlu su (50 mL) ve CH₂Cl₂ (30 mL) ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz atıldıktan sonra su fazı pH=1 olana kadar seyreltik HCl ile asitlendirildi ve CH₂Cl₂ (3x40 mL) ilave edilerek ekstrakte edildi. Organik fazın Na₂SO₄ üzerinden kurutulması ve çözücüsünün uzaklaştırılması sonucunda 2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**259**) (1.10 g) %76 verimle beyaz renkli, katı bir madde olarak sentezlendi.

Erime noktası: 121-123°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=10.65 (bs, 1H, OH), 7.09 (dd, 2H, Ar-H, J=2.0 ve J=6.7 Hz), 7.00 (d, 1H, Ar-H, J=8.1 Hz), 6.80 (dd, 2H, Ar-H, J=2.0 ve J=6.7 Hz),

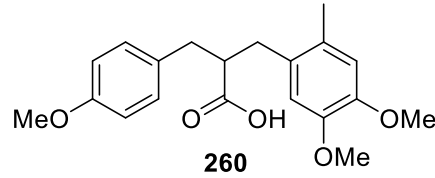
6.41 (d, 1H, Ar-H, J=2.3 Hz), 6.38 (dd, 1H, Ar-H, J=2.3 ve J=8.1 Hz), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.02-2.95 (m, 1H, CH), 2.93-2.77 (m, 3H, CH-H_a, ve CH₂), 2.73 (dd, 1H, CH-H_b, J=5.8 ve J=13.7 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 181.3 (CO), 159.7 (C), 158.5 (C), 158.1(C), 131.2 (C), 130.9 (CH), 129.8 (2CH), 119.6 (C), 113.7 (2CH), 103.8 (CH), 98.4 (CH), 55.3 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 55.0 (OCH₃), 47.7 (CH), 37.0 (CH₂), 32.4 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3000, 2935, 2835, 1731, 1705, 1612, 1587, 1475, 1464, 1418, 1290, 1247, 1208, 1178, 1155, 1123, 1036.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₂O₅ için hesaplanan; C, 69.07; H, 6.71; bulunan;. C, 70.22; H, 6.76.

4.5.66. 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**260**)'ın Sentezi



4.5.65'de verilen ester hidroliz yönteminin aynısı **250** (1.30 g, 3.63 mmol) için uygulandı. 2-(4,5-dimetoksi-2-metilbenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**260**) %80 verimle (1.00 g) beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan elde edildi.

Erime noktası: 82-83°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=9.22 (bs, 1H, OH), 7.08 (d, 2H, Ar-H, J=8.4 Hz), 6.81 (d, 2H, Ar-H, J=8.4 Hz), 6.64 (s, 1H, Ar-H), 6.63 (s, 1H, Ar-H), 3.83 (s, 3H,

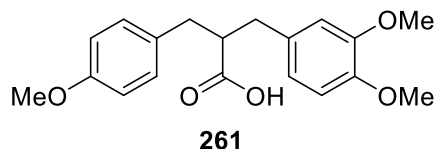
OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 2.98-2.84 (m, 4H, CH ve CH-H_a ve CH₂), 2.73 (dd, 1H, CH-H_b, J=5.1 ve J=13.2 Hz), 2.15 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 181.6 (CO), 158.5 (C), 147.5 (C), 146.9 (C), 131.0 (C), 130.09 (2CH), 129.1 (C), 128.4 (C), 114.1 (2CH), 113.8 (CH), 113.2 (CH), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 49.0 (CH), 37.4 (CH₂), 35.0 (CH₂), 19.0 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2998, 2936, 2835, 1735, 1706, 1611, 1584, 1550, 1464, 1398, 1342, 1247, 1201, 1178, 1152, 1102, 1035.

Elementel Analiz : C₂₀H₂₄O₅ için hesaplanan; C, 69.75; H, 7.02; bulunan;. C, 69.73; H, 7.24.

4.5.67. 2-(3,4- dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**261**)'in Sentezi



Ester **251** (1.20 g, 3.48 mmol) için 4.5.65'deki genel hidroliz yönteminin uygulanması sonunda 2-(3,4- dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**261**) %77 verimle (0.88 g) beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan elde edildi.

Erime noktası: 87-89°C.

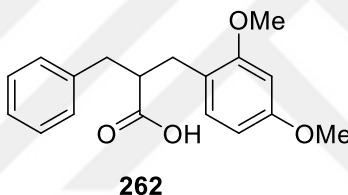
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=10.86 (bs, 1H, OH), 7.08 (d, 2H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.82 (d, 2H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.77 (d, 1H, Ar-H, J=8.2), 6.70 (dd, 1H, Ar-H, J=1.9 ve J=8.2 Hz), 6.67(d, 1H, Ar-H, J=1.9 Hz), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.93-2.89 (m, 3H, CH ve CH₂), 2.77-2.73 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 180.8 (CO), 158.4 (C), 149.0 (C), 147.8 (C), 131.5 (C), 130.9 (C), 130.1 (2CH), 121.1 (CH), 114.1 (2CH), 112.2 (CH), 111.3 (CH), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 49.8 (CH), 37.5 (CH₂), 37.1 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2997, 2935, 2835, 1735, 1705, 1611, 1590, 1530, 1464, 1418, 1246, 1178, 1156, 1139, 1108, 1029.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₂O₅ için hesaplanan; C, 69.07; H, 6.71; bulunan;. C, 69.3; H, 6.75.

4.5.68. 2-Benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (262)'nin Sentezi



4.5.65'de genel ester hidrolizi yönteminin aynısı **252** (0.80 g, 2.54 mmol) için uygulandı. 2-benzil-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**262**) %82 verimle (0.63 g) beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan sentezlendi.

Erime noktası: 94-96°C.

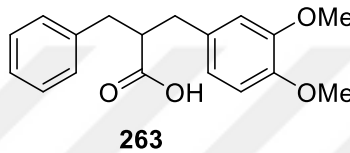
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ =11.43 (bs, 1H, OH), 7.29-7.17 (m, 5H, Ar-H), 7.00 (d, 1H, Ar-H, J= 8.2 Hz), 6.40 (d, 1H, Ar-H, J=2.4), 6.38 (dd, 1H, Ar-H, J=2.4 ve 8.2 Hz), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.05-2.76 (m, 5H, 2CH₂ ve CH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 181.7 (CO), 159.9 (C), 158.7 (C), 139.4 (C), 131.2 (CH), 129.1 (2CH), 128.5 (2CH), 126.5 (CH), 119.7 (C), 103.9 (CH), 98.6(CH), 55.5 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 47.7 (CH), 38.1 (CH₂), 32.7 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3027, 3002, 2936, 2836, 1804, 1705, 1614, 1588, 1507, 1455, 1439, 1419, 1337, 1289, 1264, 1208, 1156, 1123, 1038.

Elementel Analiz : C₁₈H₂₀O₄ için hesaplanan; C, 71.98; H, 6.71; bulunan; C, 72.00; H, 6.73.

4.5.69. 2-Benzil-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**263**)'ün Sentezi



Ester **253** (0.90 g, 2.86 mmol) için yukarıda **4.5.65**'de verilen ester hidroliz yönteminin aynısı uygulandı. Asit **263** %82 verimle (0.71 g) beyaz renkli katı bir madde olarak elde edildi.

Erime noktası: 101-103°C. (Lit. E.N. 100-102°C, Buckley ve Rapoport, 1980).

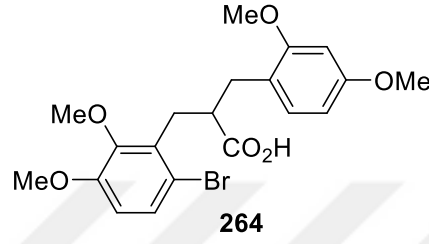
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.29-7.16 (m, 5H, Ar-H), 6.76 (d, 1H, Ar-H, J=8.1 Hz), 6.71 (dd, 1H, Ar-H, J=1.8 ve J=8.1 Hz), 6.67 (d, 1H, Ar-H, J=1.8 Hz), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 2.99-2.92 (m, 3H, CH ve CH₂), 2.81-2.74 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 181.2 (CO), 149.0 (C), 147.8 (C), 139.0 (C), 131.5 (C), 129.1 (2CH), 128.7 (2CH), 126.8 (CH), 121.2 (CH), 112.3 (CH), 111.4 (CH), 56.1 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 49.7 (CH), 37.9 (CH₂), 37.6 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3311, 3084, 3061, 3025, 3003, 2941, 2839, 1809, 1662, 1600, 1497, 1464, 1438, 1419, 1362, 1328, 1213, 1182, 1163, 1125, 1125, 1111, 1077, 1002.

Elementel Analiz : C₁₈H₂₀O₄ için hesaplanan; C, 71.98; H, 6.71; bulunan; C, 72.2; H, 6.73.

4.5.70. 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (264)'ün Sentezi



2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (**264**) (0.90 g) 4.5.65'deki verilen ester hidroliz yöntemini uygulanmasının sonunda **254**'den (1.20 g, 2.65 mmol) çıkarak %77 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi.

Erime noktası: 150-152°C.

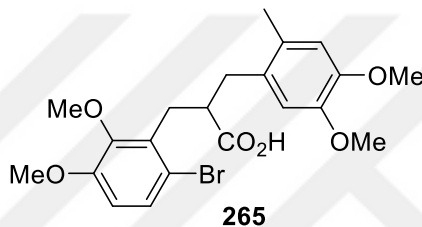
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=10.33 (bs, 1H, OH), 7.22 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 7.02 (d, 1H, Ar-H, J=7.8 Hz), 6.68 (d, 1H, Ar-H, J= 8.8 Hz), 6.37-6.33 (m, 2H, Ar-H), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.17-3.13 (m, 2H, CH ve CH-H_a), 3.02-2.98 (m, 1H, CH-H_b), 2.90 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J = 7.9 ve 13.5 Hz), 2.75 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, CH-H_b, J = 7.9 ve 13.5 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 180.8 (CO), 159.7 (C), 158.7 (C), 152.2 (C), 148.8 (C), 133.1(C), 131.3 (CH), 127.8 (CH), 120.2 (C), 116.1 (C), 112.2 (CH), 103.8 (CH), 98.5 (CH), 60.9 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 45.1 (CH), 33.0 (CH₂) , 32.3 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3270, 2997, 2937, 2836, 1705, 1614, 1588, 1507, 1471, 1415, 1290, 1208, 1156, 1131, 1081, 1038, 1011.

Elementel Analiz : C₂₀H₂₃BrO₆ için hesaplanan; C, 54.68; H, 5.28; bulunan;. C, 54.69; H, 5.32.

4.5.71. 2-(6-brom-2,3-dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metoksifenil)propanoik asit (265)'in Sentezi



Ester **255** (1.00 g, 2.14 mmol) için **4.5.65**'de verilen ester hidroliz yönteminin aynısı uygulandı. 2-(6-brom-2,3- dimetoksibenzil)-3-(4,5-dimetoksi-2- metoksifenil)propanoik asit (**265**) (0.75 g) %77 verimle beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan elde edildi.

Erime noktası: 138-140°C.

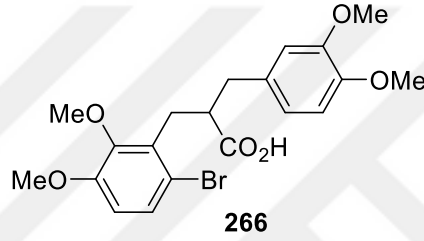
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=10.87 (bs, 1H, OH), 7.21 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.68 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.66 (s, 1H, Ar-H), 6.61 (s, 1H, Ar-H), 3.81 (s, 6H, 2OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.19 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J=6.6 ve 11.9 Hz), 3.09-2.93 (m, 3H, CH ve CH-H_b ve CH-H_a¹), 2.71 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, CH-H_b¹, J = 4.9 ve 14.0 Hz), 2.13 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 181.6 (CO), 152.2 (C), 148.8 (C), 147.3 (C), 146.8 (C), 132.7 (C), 129.4 (C), 128.5 (C), 127.9 (CH), 115.9 (C), 113.7 (CH), 113.4 (CH), 112.4 (CH), 60.8 (OCH₃), 56.09 (OCH₃), 56.08 (OCH₃), 56.04 (OCH₃), 46.03 (CH) , 34.7 (CH₂) , 33.1 (CH₂) , 18.9 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3265, 2937, 2837, 1735, 1706, 1610, 1573, 1518, 1471, 1413, 1340, 1270, 1226, 1201, 1160, 1129, 1102, 1080, 1010 .

Elementel Analiz : C₂₁H₂₅BrO₆ için hesaplanan; C, 55.64; H, 5.56; bulunan;. C, 55.67; H, 5.50.

4.5.72. 2-(6-brom-2,3- dimetoksibenzil)-3-(3,4- dimetoksifenil)propanoik asit (266)'nın Sentezi



Yukarıda 4.5.65'de verilen ester hidroliz yönteminin aynısı **256** (0.900 g, 1.99 mmol) için uygulandı. 2-(6-brom-2,3- dimetoksibenzil)-3-(3,4- dimetoksifenil)propanoik asit (**266**) %80 verimle (0.70 g) sarı renkli sıvı halde ilk kez tarafımızdan elde edildi.

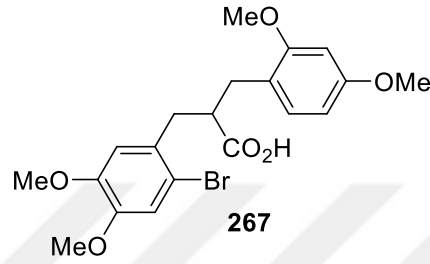
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=10.38 (bs, 1H, OH), 7.22 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.76-6.72 (m, 2H, Ar-H), 6.70-6.67 (m, 2H, Ar-H), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 6H, 2OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.19-2.97 (m, 4H, CH ve CH₂ ve CH-H_a), 2.70 (dd, 1H, CH-H_b, J = 5.3 ve 13.8 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 181.1 (CO), 152.2 (C), 148.8 (C), 148.7 (C), 147.6 (C), 132.7 (C), 131.9 (C), 127.9 (CH), 121.1 (CH), 115.9 (C), 112.35 (CH), 112.32 (CH), 111.2 (CH), 60.9 (OCH₃), 56.1 (2OCH₃), 55.9 (OCH₃), 47.1 (CH) , 37.2 (CH₂), 33.1 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3274, 2997, 2937, 2836, 1706, 1573, 1516, 1471, 1415, 1265, 1235, 1157, 1140, 1081, 1011.

Elementel Analiz : $C_{20}H_{23}BrO_6$ için hesaplanan; C, 54.68; H, 5.28; bulunan; C, 54.71; H, 5.33.

4.5.73. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propanoik asit (267)'nin Sentezi



257 (0.90 g, 1.99 mmol) için **4.5.65**'de anlatılan ester hidroliz yönteminin uygulanması sonucunda 2-(2-brom-4,5- dimetoksibenzil)-3-(2,4- dimetoksifenil)propanoik asit (**267**) %78 verimle (0.68 g) beyaz renkli katı halde sentezlendi.

Erime noktası: 124-126°C.

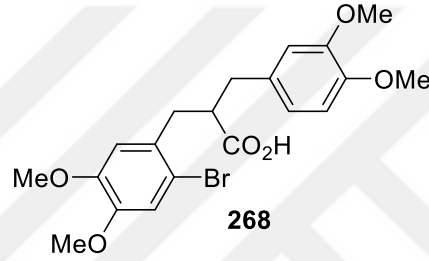
^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ =11.27 (bs, 1H, OH), 7.01 (d, 1H, Ar-H, J=8.1 Hz), 6.96 (s, 1H, Ar-H), 6.71 (s, 1H, Ar-H), 6.40 (d, 1H, Ar-H, J=2.2 Hz), 6.37 (dd, 1H, Ar-H, J=2.2 ve J=8.1 Hz), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.16-3.10 (m, 1H, CH), 2.94-2.86 (m, 3H, CH_2 ve CH- H_a), 2.81 (dd, 1H, J= 6.3 ve 13.5 Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 181.4 (CO), 160.0 (C), 158.8 (C), 148.3 (C), 148.2 (C), 131.3 (CH), 130.8 (C), 119.4 (C), 115.7 (CH), 114.6 (C), 113.9 (CH), 103.9 (CH), 98.6 (CH), 56.3 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 46.1 (CH) , 37.9 (CH₂), 32.9 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3302, 3001, 2936, 2838, 1734, 1704, 1613, 1588, 1507, 1464, 1440, 1419, 1383, 1338, 1288, 1260, 1209, 1163, 1123, 1036.

Elementel Analiz : C₂₀H₂₃BrO₆ için hesaplanan; C, 54.68; H, 5.28; bulunan;. C, 54.69; H, 5.26.

4.5.74. 2-(2-brom-4,5-dimetoksibenzil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoik asit (268)'in Sentezi



4.5.65'de verilen ester hidroliz yönteminin aynısı **258** (0.80 g, 1.76 mmol) için uygulandı. 2-(2- propanoik asit (**268**) %77 verimle (0.60 g) beyaz renkli katı halde ilk kez tarafımızdan elde edildi.

Erieme noktası: 134-136°C.

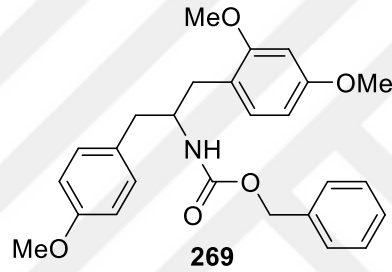
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=10.76 (bs, 1H, OH), 6.96 (s, 1H, Ar-H), 6.76 (d, 1H, Ar-H, J= 8.0 Hz), 6.72-6.70 (m, 3H, Ar-H), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 6H, 2OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.1-2.85 (m, 4H, CH ve CH₂ ve CH-H_a), 2.76 (dd, 1H, CH-H_b, J = 6.4 ve 13.6 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 181.4 (CO), 148.9 (C), 148.5 (C), 148.3 (C), 147.9 (C), 131.0 (C), 130.3 (C), 121.3 (CH), 115.73 (CH), 114.6 (C), 113.9 (CH), 112.3 (CH), 111.2 (CH), 56.3 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.05 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 47.9 (CH) , 38.0 (CH₂), 37.7 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3510, 3058, 3002, 2936, 2838, 1731, 1706, 1604, 1592, 1511, 1464, 1442, 1419, 1383, 1338, 1260, 1237, 1219, 1191, 1164, 1140, 1029.

Elementel Analiz : C₂₀H₂₃BrO₆ için hesaplanan; C, 54.68; H, 5.28; bulunan;. C, 54.61; H, 5.31.

4.5.75. Benzil 1-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (269)'un Sentezi



4.5.17'deki anlatılan genel yöntem 2-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**259**)'a (0.6 g, 1.82 mmol) uygulandı. Kalıntı %15, %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 15 g silikajel kolon üzerinden saflaştırıldı. Beyaz renkli, katı benzil 1-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (**269**) (0.70 g) %88 verimle elde edildi.

Erime noktası: 96-98°C.

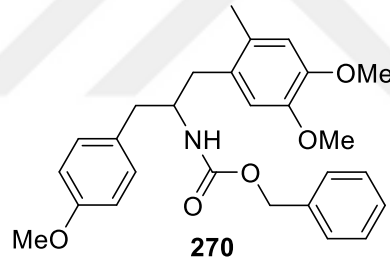
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.35-7.24 (m, 5H, Ar-H), 7.13 (d, 2H, Ar-H, J=7.9 Hz), 6.96 (d, 1H, Ar-H, J=7.7 Hz), 6.83 (d, 2H, Ar-H, J=7.9 Hz), 6.43-6.39 (m, 2H, Ar-H), 5.01 (s, 2H, CH₂), 4.98 (bs, 1H, NH), 4.07-4.06 (m, 1H, CH), 3.796 (s, 3H, OMe), 3.792 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.85-2.67 (m, 4H, 2CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 159.6 (C), 158.4 (C), 158.1 (C), 155.9 (CO), 131.3 (2CH), 130.4 (2CH), 128.4 (CH), 128.2 (C), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 119.1 (C), 113.8 (C), 113.7 (2CH), 104.2 (CH), 98.5 (2CH), 66.1 (OCH₂), 55.3 (OCH₃), 55.25 (OCH₃), 55.20 (OCH₃), 53.6 (CH-N), 40.1 (CH₂), 33.7 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3333, 2997, 2936, 2834, 1709, 1612, 1586, 1545, 1454, 1328, 1288, 1247, 1208, 1178, 1155, 1102, 1036.

Elementel Analiz : C₂₆H₂₉NO₅ için hesaplanan; C, 71.70; H, 6.71; N, 3.22; bulunan; C, 71.72; H, 6.73; N, 3.26.

4.5.76. Benzil 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (270)'in Sentezi



Karbamat sentezi için 4.5.17'de verilen yöntem asit **260**'a (0.65 g, 1.89 mmol) uygulandı. Elde edilen kalıntı %10, %15, %25 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 12 g silikajel kolon ile saflaştırıldı. Benzil 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (**270**) (0.72 g) %84 verimle beyaz renkli, katı bir madde olarak elde edildi.

Erime noktası: 109-111°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.36-7.21 (m, 5H, Ar-H), 7.07 (d, 2H, Ar-H, J=8.2 Hz), 6.81 (d, 2H, Ar-H, J=8.2 Hz), 6.65 (s, 1H, Ar-H), 6.62 (s, 1H, Ar-H), 4.99 (s,

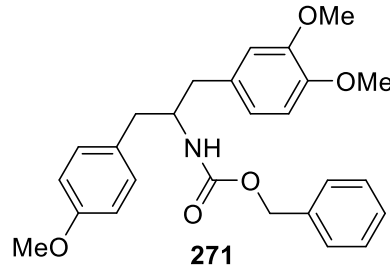
2H, CH₂), 4.64 (bs, 1H, NH), 4.13-4.02 (m, 1H, CH-N), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 2.85-2.67 (m, 4H, 2CH₂), 2.20 (s, 3H, CH₃) .

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 158.5 (C), 156.1 (CO), 147.5 (C), 147.0 (C), 136.9 (C), 130.5 (2CH), 130.2 (C), 128.7 (CH), 128.4 (2C), 128.2 (2CH), 128.1 (CH), 114.1 (2CH), 113.9 (2CH), 113.6 (CH), 66.6 (CH₂), 56.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 53.1 (CH-N) , 40.1 (CH₂), 37.9 (CH₂), 19.3 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3331, 3058, 3030, 2997, 2935, 2834, 1707, 1611, 1586, 1535, 1453, 1398, 1247, 1178, 1099, 1036.

Elementel Analiz : C₂₇H₃₁NO₅ için hesaplanan; C, 72.14; H, 6.95; N, 3.12; bulunan; C, 72.16; H, 6.98; N, 3.15.

4.5.77. Benzil 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4- metoksifenil)propan-2-ilkarbamat (271)'in Sentezi



Asit **261** için (0.80 g, 2.42 mmol) **4.6.17**'de anlatılan karbamat sentez yöntemi uygulandı. Elde edilen kalıntı %10, %20, %30 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 15 g silikajel kolon ile saflaştırıldı. Karbamat **271** (0.95 g) %90 verimle beyaz renkli, katı bir madde olarak sentezlendi.

Erime noktası: 118-121°C.

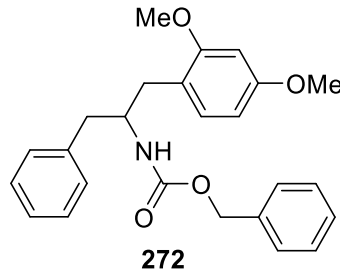
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.35-7.24 (m, 5H, Ar-H), 7.08 (d, 2H, Ar-H, J=8.3 Hz), 6.82 (d, 1H, Ar-H, J=8.7 Hz), 6.77 (d, 2H, Ar-H, J=8.3 Hz), 6.71-6.68 (m, 2H, Ar-H), 5.03 (s, 2H, CH₂), 4.66 (d, 1H, NH, J=7.7 Hz), 4.22-4.03 (m, 1H, CH-N), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.82-2.67 (m, 4H, 2CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 158.6 (C), 156.0 (CO), 149.0 (C), 147.8 (C), 136.9 (C), 130.6 (CH), 130.5 (2CH), 130.1 (C), 128.7 (2CH), 128.3 (2CH), 128.1 (C), 121.6 (2CH), 114.2 (2CH), 112.6 (CH), 111.4 (CH), 66.6 (CH₂O), 56.09 (OCH₃), 56.03 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 53.5 (CH), 39.9 (CH₂), 39.5 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3337, 3000, 2935, 2834, 1702, 1611, 1588, 1555, 1464, 1418, 1246, 1178, 1156, 1140, 1028.

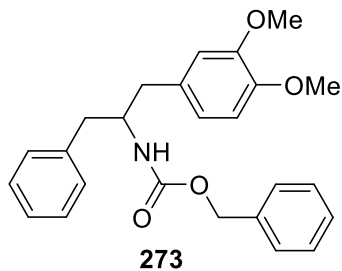
Elementel Analiz : C₂₆H₂₉NO₅ için hesaplanan; C, 71.70; H, 6.71; N, 3.22; bulunan; C, 71.73; H, 6.72; N, 3.23.

4.5.78. Benzil 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (272)'nin Sentezi



4.5.17'de verilen sentez yöntemi asit 262'ye uygulandı. Karbamat 273 saflaştırılmadığından bir sonraki basamağa geçildi.

4.5.79. Benzil 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-ilkarbamat (273)'ün Sentezi



4.5.17’de verilen sentez yöntemin asit **263**’e (0.40 g, 1.33 mmol) uygulandı. kalıntı %5, %15, %25 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 10 g silikajel kolon ile saflaştırıldı. Karbamat **273** (0.43 g) %79 verimle beyaz renkli, katı bir madde olarak elde edildi.

Erime noktası: 93-95°C.

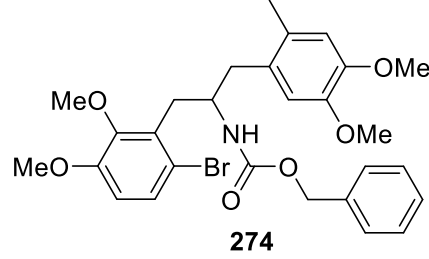
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.36-7.21 (m, 8H, Ar-H), 7.17 (d, 2H, Ar-H, J=7.3 Hz), 6.78 (d, 1H, Ar-H, J=8.5 Hz), 6.72-6.69 (m, 2H, Ar-H), 5.02 (s, 2H, CH₂), 4.64 (d, 1H, NH, J=8.1 Hz), 4.22-4.13 (m, 1H, CH-N), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 2.87-2.69 (m, 4H, 2CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 155.9 (CO), 149.0 (C), 147.8 (C), 138.1 (C), 130.5 (2C), 129.6 (2CH), 128.72 (2CH), 128.69 (2CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 121.6 (2CH), 112.6 (CH), 111.3 (CH), 66.6 (CH₂O), 56.09 (OCH₃), 56.03 (OCH₃), 53.3 (CH-N), 40.4 (CH₂), 39.9 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3330, 3082, 3025, 3003, 2957, 2935, 2839, 1675, 1595, 1515, 1453, 1417, 1360, 1341, 1267, 1157, 1130, 1078, 1023.

Elementel Analiz : C₂₅H₂₇NO₄ için hesaplanan; C, 74.05; H, 6.71; N, 3.45; bulunan; C, 74.33; H, 6.70; N, 3.48.

4.5.80. Benzil 1-(6-brom-2,3- dimetoksifenil)-3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)propan-2-ilkarbamat (274)'ün Sentezi



4.5.17'deki genel yönteme göre asit **265**'den (0.50 g, 1.14 mmol) çıkıp kalıntı %10, %15, %30 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 12 g silikajel kolondan saflaştırıldı. Karbamat **274** (0.55 g) %88 verimle beyaz renkli, katı bir madde olarak sentezlendi.

Erime noktası: 116-118°C.

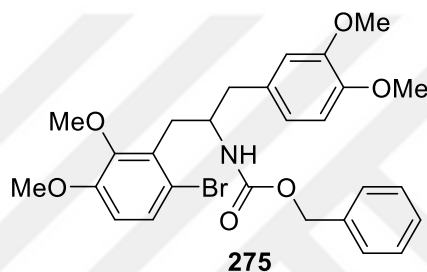
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.32-7.22 (m, 5H, Ar-H), 7.19 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.73 (s, 1H, Ar-H), 6.68-6.65 (m, 2H, Ar-H), 5.31 (d, 1H, NH, J=7.7 Hz), 5.03 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, CH-H_a, J= 12.5 Hz), 4.91 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, CH-H_b, J= 12.5 Hz), 4.17-4.08 (m, 1H, CH-N), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 6H, 2OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.08 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J= 5.8 ve 14.0 Hz), 2.94-2.81 (m, 2H, CH-H_b ve CH-H_a¹), 2.69 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, CH-H_b¹, J= 8.0 ve 13.8 Hz), 2.34 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 156.2 (CO), 152.2 (C), 148.4 (C), 147.9 (C), 146.9 (C), 137.2 (C), 132.5 (C), 129.0 (C), 128.4 (CH), 128.03 (2CH), 128.00 (2CH), 115.9 (2C), 114.0 (CH), 113.8 (2CH), 112.4 (CH), 66.3 (CH₂O), 60.8 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 56.09 (OCH₃), 56.07 (OCH₃), 52.8 (CH-N), 39.5 (CH₂), 34.3 (CH₂), 19.4 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3374, 3053, 2936, 2837, 1718, 1609, 1573, 1517, 1470, 1414, 1341, 1273, 1249, 1224, 1102, 1082, 1041, 1027, 1008.

Elementel Analiz : C₂₈H₃₂BrNO₆ için hesaplanan; C, 60.22; H, 5.78; N, 2.51; bulunan; C, 60.25; H, 5.72; N, 2.52.

4.5.81. Benzil 1-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-ilkarbamat (275)'in Sentezi



4.5.17'de verilen yöntemin aynısının **266**'ya (0.80 g, 1.82 mmol) uygulandı. Kalıntı %8, %15, %30 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 10 g silikajel kolon ile saflaştırıldı. Karbamat **275** %91 verimle beyaz renkli, katı bir madde olarak elde edildi.

Erime noktası: 98-100°C.

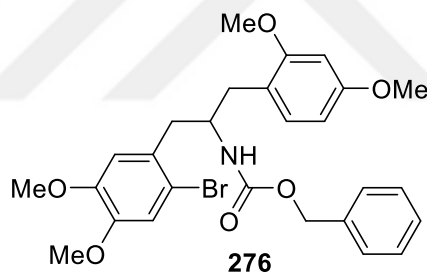
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.35-7.22 (m, 5H, Ar-H), 7.21 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.82 (m, 3H, Ar-H), 6.68 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 5.31 (d, 1H, NH, J=8.4 Hz), 5.07 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, CH-H_a, J= 12.5 Hz), 4.97 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, CH-H_b, J= 12.5 Hz), 4.21-4.08 (m, 1H, CH), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.07 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J= 5.0 ve 13.5 Hz), 2.95-2.78 (m, 2H, CH-H_b ve CH-H_a¹), 2.75 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, CH-H_b¹, J= 7.9 ve 13.4 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 156.2 (CO), 152.2 (C), 149.0 (C), 148.4 (C), 147.7 (C), 132.5 (C), 131.0 (C), 128.6 (2CH), 128.1 (3CH), 121.9 (CH), 116.1 (C), 115.9 (C), 115.7 (CH), 112.7 (CH), 112.4 (CH), 111.1 (CH), 66.3 (CH₂O), 60.8 (OCH₃), 56.1 (3OCH₃), 53.2 (CH-N), 41.8 (CH₂), 34.3 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3401, 3061, 3031, 2999, 2937, 2836, 1716, 1606, 1573, 1515, 1470, 1416, 1334, 1262, 1156, 1141, 1083, 1028, 1009.

Elementel Analiz : C₂₇H₃₀BrNO₆ için hesaplanan; C, 59.56; H, 5.55; N, 2.57; bulunan; C, 59.58; H, 5.56; N, 2.53.

4.5.82. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propan-2-ilkarbamat (276)'nın Sentezi



4.5.17'de verilmiş olan karbamat sentezi yöntemi asit **267**'ye (0.50 g, 1.14 mmol) uygulandı. Kalıntı %5, %15, %30 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 12 g silikajel kolondan saflaştırıldı. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propan-2-ilkarbamat (**276**) (0.50 g) %80 verimle beyaz renkli, katı bir madde olarak sentezlendi.

Erime noktası: 128-130°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.33-7.20 (m, 5H, Ar-H), 6.99-6.97 (m, 2H, Ar-H), 6.74 (s, 1H, Ar-H), 6.41-6.38 (m, 2H, Ar-H), 4.98 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H,

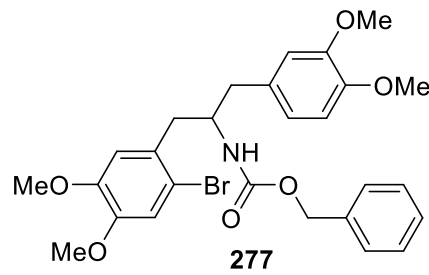
CH-H_a, J= 12.5 Hz), 4.95 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, CH-H_b, J= 12.5 Hz), 4.94 (bs, 1H, NH), 4.18-4.10 (m, 1H, CH-N), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 6H, 2OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.97-2.87 (m, 2H, CH₂), 2.84-2.74 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 159.8 (C), 158.7 (C), 156.1 (CO), 148.4 (C), 148.2 (C), 137.1 (C), 131.5 (CH), 130.4 (C), 128.6 (2CH), 128.1 (CH), 127.9 (2CH), 119.2 (C), 115.6 (CH), 115.0 (C), 113.7 (CH), 104.4 (CH), 98.7 (CH), 66.3 (CH₂O), 56.29 (OCH₃), 56.21 (OCH₃), 55.55 (OCH₃), 55.52 (OCH₃), 53.4 (CH-N), 40.6 (CH₂), 34.5 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3347, 3000, 2935, 2837, 1708, 1612, 1587, 1508, 1464, 1455, 1439, 1383, 1337, 1288, 1259, 1210, 1163, 1123, 1038.

Elementel Analiz : C₂₇H₃₀BrNO₆ için hesaplanan; C, 59.56; H, 5.55; N, 2.57; bulunan; C, 59.57; H, 5.57; N, 2.52.

4.5.83. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-ilkarbamat (277)'nin Sentezi



Asit **268** (0.60 g, 1.37 mmol) için 4.5.17'de anlatılan genel yöntemin aynısı uygulandı ve kalıntı %10, %20, %30 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 12 g silikajel kolon ile saflaştırıldı. Benzil 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-ilkarbamat (**277**) (0.58 g) %78 verimle beyaz renkli, katı bir madde olarak sentezlendi.

Erime noktası: 145-147°C.

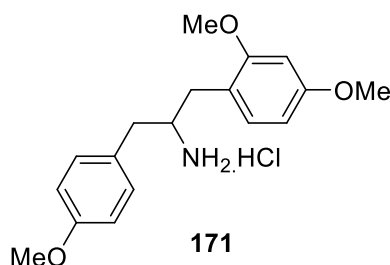
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.34-7.23 (m, 5H, Ar-H), 6.97 (s, 1H, Ar-H), 6.79 (d, 1H, Ar-H, J= 8.0 Hz), 6.74-6.72 (m, 2H, Ar-H), 6.67 (s, 1H, Ar-H), 4.99 (s, 2H, CH₂O), 4.69 (d, 1H, NH, J=8.0 Hz), 4.23-4.12 (m, 1H, CH-N), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 2.94 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J= 5.0 ve 14.4 Hz), 2.86-2.84 (m, 3H, CH₂ ve CH-H_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 155.9 (CO), 149.0 (C), 148.5 (C), 148.4 (C), 147.9 (C), 136.8 (C), 130.5 (C), 129.9 (C), 128.7 (2CH), 128.3 (2CH), 128.1 (CH), 121.7 (CH), 115.6 (CH), 114.9 (C), 113.6 (CH), 112.6 (CH), 111.4 (CH), 66.6 (CH₂O), 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 53.2 (CH-N), 40.9 (CH₂), 40.1 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3327, 2991, 2932, 2840, 1696, 1600, 1512, 1464, 1381, 1334, 1260, 1245, 1164, 1028.

Elementel Analiz : C₂₇H₃₀BrNO₆ için hesaplanan; C, 59.56; H, 5.55; N, 2.57; bulunan; C, 59.59; H, 5.50; N, 2.60.

4.5.84. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-methoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (171)'in Sentezi



4.5.22'deki anlatılan genel yöntemle göre benzil 1-(2,4-dimetoksibenzil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-ilkarbat (269) (0.80 g, 1.84 mmol) hidrojenolize tabi tutuldu. Beyaz renkli kristal yapıdaki 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (171) (0.45 g) %81 verimle sentezlendi.

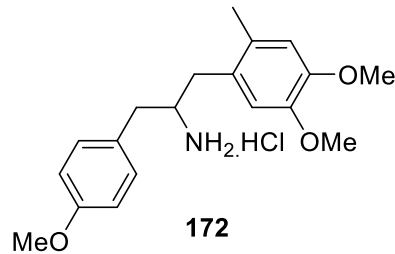
Erime noktası: 171-173°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ=7.03 (d, 2H, Ar-H, J=8.4 Hz), 6.92 (d, 1H, Ar-H, J=8.1 Hz), 6.81 (d, 2H, Ar-H, J=8.4 Hz), 6.42 (d, 1H, Ar-H, J = 2.3 Hz), 6.40 (dd, 1H, Ar-H, J=2.3 ve 8.1 Hz), 4.64 (bs, 3H, NH₃ ve D₂O'dan gelen H), 3.70-3.58 (m, 10H, 3OMe ve CH), 2.78-2.69 (m, 3H, CH₂ ve CH-H_a), 2.64 (dd, 1H, CH-H_b, J= 8.0 ve 14.3 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ= 159.9 (C), 158.5 (C), 158.0 (C), 132.1 (CH), 130.6 (2CH), 128.6 (C), 116.6 (C), 114.4 (2CH), 105.4 (CH), 98.8 (CH), 55.6 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 53.6 (CH-N), 37.5 (CH₂) , 32.7 (CH₂).

Elementel Analiz : C₁₈H₂₄ClNO₃ için hesaplanan; C, 63.99; H, 7.16; N, 4.15; bulunan; C, 64.11; H, 7.10; N, 4.22.

4.5.85. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (172)'nin Sentezi



4.5.22’de verilen yöntem karbamat **270** (0.75 g, 1.67 mmol) için uygulandı. Beyaz renkli katı halde 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**172**) (0.45 g) %85 verimle sentezlendi.

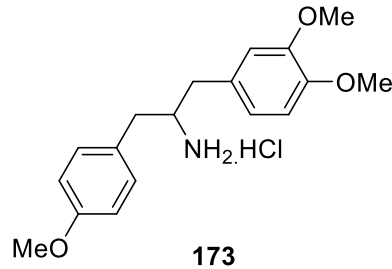
Erime noktası: 203-205°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ= 8.03 (bs, 3H, NH₃), 7.16 (d, 2H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.87 (d, 2H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.79 (s, 1H, Ar-H), 6.73 (s, 1H, Ar-H), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 3.44-3.41 (m, 1H, CH-N), 2.96 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J= 6.2 ve 13.8 Hz), 2.79-2.66 (m, 3H, CH₂ ve CH-H_b), 2.03 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): δ= 158.8 (C), 148.0 (C), 147.3 (C), 131.1 (2CH), 128.9 (C), 128.8 (C), 126.9 (C), 114.96 (CH), 114.93 (CH), 114.7 (2CH), 56.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 53.3 (CH-N), 38.2 (CH₂), 35.6 (CH₂), 19.07 (CH₃).

Elementel Analiz : C₁₉H₂₆ClNO₃ için hesaplanan; C, 64.86; H, 7.45; N, 3.98; bulunan; C, 64.76; H, 7.53; N, 3.97.

4.5.86. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (**173**)’ün Sentezi



Karbamat **271** (0.65 g, 1.49 mmol) için **4.5.22**'de anlatılan hidrojenoliz yöntemin aynısı uygulandı. Sonuç ürünü olan 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**173**) (0.35 g) %78 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi.

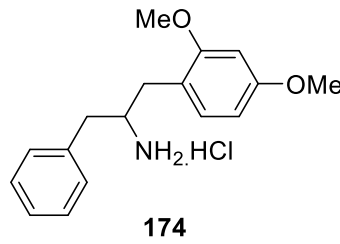
Erime noktası: 140-142°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ =7.08 (d, 2H, Ar-H, J = 8.8 Hz), 6.88-6.83 (m, 3H, Ar-H), 6.75-6.73 (m, 2H, Ar-H), 4.65 (bs, 3H, NH₃ ve D₂O'dan gelen H), 3.74-3.65 (m, 10H, 3OCH₃ ve CH), 2.88-2.77 (m, 4H, 2CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ = 158.2 (C), 148.4 (C), 147.5 (C), 130.8 (2CH), 129.0 (C), 128.5 (C), 122.3 (CH), 114.6 (2CH), 112.9 (CH), 112.3 (CH), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 54.5 (CH-N), 37.9 (CH₂) , 37.6(CH₂).

Elementel Analiz : C₁₈H₂₄ClNO₃ için hesaplanan; C, 63.99; H, 7.16; N, 4.15; bulunan;. C, 64.16; H, 7.22; N, 4.10.

4.5.87. 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (**174**)'ün Sentezi



Hidrojenoliz ürünü olan 1-(2,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2- amin hidrojen klorür tuzu (**174**) (0.35 g) **4.5.22**'de verilen yöntemin **272**'e (0.65 g, 1.60 mmol) uygulanması sonucunda beyaz renkli katı halde %80 verimle elde edildi.

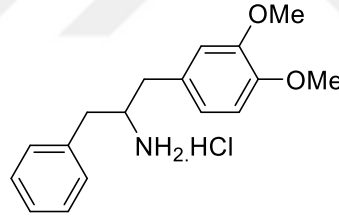
Erime noktası: 185-187°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ =7.27-7.17 (m, 3H, Ar-H), 7.12 (d, 2H, Ar-H, J=6.7 Hz), 6.93 (d, 1H, Ar-H, J=7.8 Hz), 6.43-6.39 (m, 2H, Ar-H), 4.65 (bs, 3H, NH₃ ve D₂O'dan gelen H), 3.67-3.65 (m, 7H, 2OMe ve CH), 2.84-2.69 (m, 4H, 2CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ = 159.9 (C), 158.6 (C), 136.1 (C), 132.2 (CH), 129.5 (2CH), 129.1(2CH), 127.6 (CH), 116.5 (C), 105.4 (CH), 98.8 (CH), 55.6 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 53.6 (CH-N), 38.4 (CH₂) , 32.7 (CH₂).

Elementel Analiz : C₁₇H₂₂ClNO₂ için hesaplanan; C, 66.33; H, 7.20; N, 4.55; bulunan; C, 66.25; H, 7.28; N, 4.50.

4.5.88. 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (175)'in Sentezi



175

Karbamat **273** (0.70 g, 1.73 mmol) için yukarıda **4.5.22**'de verilen yöntem uygulandı. Beyaz renkli katı halde 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**175**) (0.37 g) %79 verimle sentezlendi.

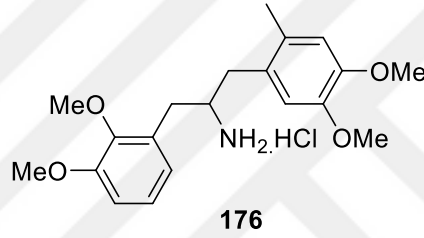
Erime noktası: 175-177°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ =7.26-7.16 (m, 3H, Ar-H), 7.11 (d, 2H, Ar-H, J=6.8 Hz), 6.82 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.70-6.69 (m, 2H, Ar-H), 4.64 (bs, 3H, NH₃ ve D₂O'dan gelen H), 3.67-3.62 (m, 7H, 2OMe ve CH), 2.89-2.70 (m, 4H, 2CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ = 148.4 (C), 147.5 (C), 135.9 (C), 129.5 (2CH), 129.2 (2CH), 128.8 (C), 127.6 (CH), 122.3 (CH), 112.8 (CH), 112.2 (CH), 55.8 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 54.5 (CH-N), 38.3 (CH₂) , 37.9 (CH₂).

Elementel Analiz : C₁₇H₂₂ClNO₂ için hesaplanan; C, 66.33; H, 7.20; N, 4.55; bulunan; C, 66.30; H, 7.31; N, 4.52.

4.5.89. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil-3-(2,3-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (176)’nın Sentezi



4.5.22’de anlatılan hidrojenoliz genel yöntem ile beyaz renkli katı halde amin tuzu **176** (0.45 g) karbamat **274**’den (0.750 g, 1.34 mmol) çıkılarak %79 verimle elde edildi.

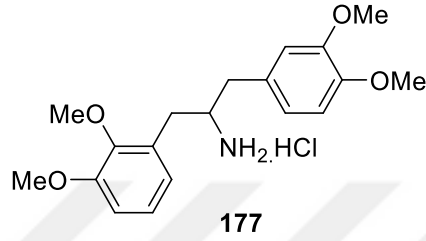
Erime noktası: 188-190°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ =6.88 (dd, 1H, Ar-H, J=7.7 ve 8.0 Hz), 6.79 (d, 1H, Ar-H, J=8.0 Hz), 6.64 (s, 1H, Ar-H), 6.60 (d, 1H, Ar-H, J=7.7 Hz), 6.54 (bs, 1H, Ar-H), 4.64 (bs, 3H, NH₃ ve D₂O’dan gelen H), 3.63-3.56 (m, 10H, 3OMe ve CH), 3.40 (s, 3H, OMe), 2.73-2.65 (m, 4H, 2CH₂), 1.96 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ = 152.4 (C), 146.9 (C), 146.6 (C), 145.9 (C), 129.9(C), 129.8 (C), 126.5 (C), 125.3 (CH), 123.1 (CH), 114.3(CH), 113.8 (CH), 112.5 (CH), 60.5 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 55.73 (OCH₃), 55.72 (OCH₃), 52.5 (CH-N), 35.8 (CH₂) , 33.2 (CH₂) , 17.9 (CH₃).

Elementel Analiz : $C_{20}H_{28}ClNO_4$ için hesaplanan; C, 62.90; H, 7.39; N, 3.67; bulunan; C, 62.93; H, 7.44; N, 3.63.

4.5.90. 1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (177)'nin Sentezi



Karbamat **275** (0.85 g, 1.56 mmol) için **4.5.22**'de verilen hidrojenoliz yöntemi uygulandı. Beyaz renkli katı halde 1-(6-brom-2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**177**) (0.52 g) %81 verimle sentezlendi.

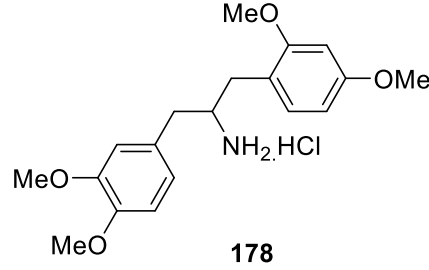
Erime noktası: 177-179°C.

^1H -NMR (400 MHz, D_2O , ppm): δ =6.87 (t, 1H, Ar-H, J =8.1 Hz), 6.78 (d, 1H, Ar-H, J =8.1 Hz), 6.73 (d, 1H, Ar-H, J =8.1 Hz), 6.61-6.58 (m, 3H, Ar-H), 4.64 (bs, 3H, NH_3 ve D_2O 'dan gelen H), 3.66-3.57 (m, 10H, 3OMe ve CH), 3.43 (s, 3H, OMe), 2.76-2.59 (m, 4H, 2CH₂).

^{13}C -NMR (100 MHz, D_2O , ppm): δ = 152.4 (C), 148.1 (C), 147.2 (C), 146.6 (C), 129.7 (C), 128.9 (C), 125.3 (CH), 123.1(CH), 122.1 (CH), 112.6 (CH), 112.5 (CH), 111.9 (CH), 60.5 (OCH₃), 55.7 (2OCH₃), 55.6 (OCH₃), 53.6 (CH-N), 38.1 (CH₂) , 33.0 (CH₂).

Elementel Analiz : $C_{19}H_{26}ClNO_4$ için hesaplanan; C, 62.04; H, 7.12; N, 3.81; bulunan; C, 61.96; H, 7.15; N, 3.87.

4.5.91. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (178)'in Sentezi



4.5.22'de verilen yöntemin karbamat **276**'ya (1.00 g, 1.84 mmol) uygulanması sonucu 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**178**) (0.62 g) sentezi beyaz renkli katı olarak %82 verimle sentezlendi.

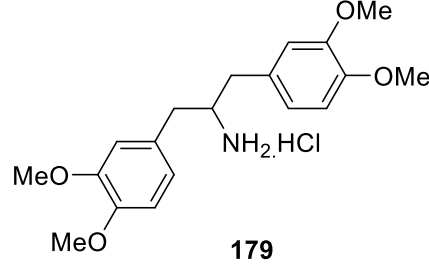
Erime noktası: 167-169°C.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): 6.85 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.76 (d, 1H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.63-6.61 (m, 2H, Ar-H), 6.35-6.33 (m, 2H, Ar-H), 4.64 (bs, 3H, NH₃ ve D₂O'dan gelen H), 3.66-3.56 (m, 13H, 4OMe ve CH), 2.71-2.63 (m, 4H, 2CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ= 159.8 (C), 158.4 (C), 148.2 (C), 147.2 (C), 132.1 (CH), 129.2 (C), 122.1 (CH), 116.6 (C), 112.6 (CH), 112.0 (CH), 105.3 (CH), 98.6 (CH), 55.8 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 55.3 (CH-N), 53.2 (OCH₃), 38.1 (CH₂), 32.9 (CH₂).

Elementel Analiz : C₁₉H₂₆ClNO₄ için hesaplanan; C, 62.04; H, 7.12; N, 3.81; bulunan; C, 62.12; H, 7.19; N, 3.78.

4.5.92. 1,3-Bis(3,4-dimetoksifenil)propan-2-amin Hidrojen Klorür Tuzu (179)'un Sentezi



4.5.22'de anlatılan genel yöntem karbamat **277** (1.00 g, 1.84 mmol) için uygulandı. Beyaz renkli katı halde 1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-3-(3,4- dimetoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**179**) (0.65 g) %86 verimle elde edildi.

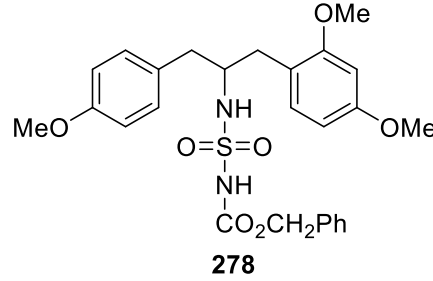
Erime noktası: 148-150°C. (Lit. E.N. 147-149°C, Sugasawa. 1940).

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, ppm): δ = 6.75 (d, 2H, Ar-H, J=8.1 Hz), 6.62 (dd, 2H, Ar-H, J=1.9 ve J=8.1 Hz), 6.60 (d, 2H, Ar-H, J=1.9 Hz), 4.64 (bs, 3H, NH₃ ve D₂O'dan gelen H), 3.64-3.61 (m, 13H, 4OMe ve CH), 2.76-2.73 (m, 4H, 2CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, ppm): δ = 148.1 (2C), 147.2 (2C), 129.0 (2C), 122.2 (2CH), 112.7 (2CH), 112.0 (2CH), 55.8 (2OCH₃), 55.6 (2OCH₃), 54.2 (CH-N), 38.1 (2CH₂).

Elementel Analiz : C₁₉H₂₆ClNO₄ için hesaplanan; C, 62.04; H, 7.12; N, 3.81; bulunan; C, 62.11; H, 7.03; N, 3.84.

4.5.93. Benzil N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamoil karbamat (278)'in Sentezi



Sülfamoilkarbamat **278**'in sentezi yukarıda **4.5.1**'de verilen yönteme göre 171'den (1.00 g, 2.96 mmol) çıkılarak yapıldı. Kalıntının %10, %20 ve %30 EtOAc-hekzan çözücü sisteminde silikajel (15 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılması neticesinde benzil N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamoilkarbamat (**278**)'in sentezi (1.22 g) %80 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi.

Erime noktası: 110-112°C.

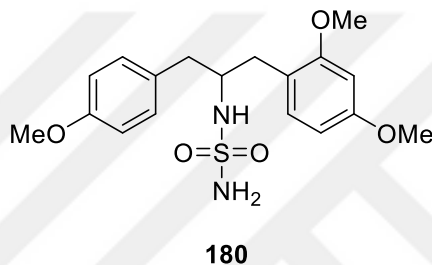
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.33-7.26 (m, 5H, Ar-H), 7.13 (d, 2H, Ar-H, J=8.6 Hz), 6.92 (d, 1H, Ar-H, J=8.2 Hz), 6.84 (d, 2H, Ar-H, J=8.6 Hz), 6.44 (d, 1H, Ar-H, J=2.4 Hz), 6.39 (dd, 1H, Ar-H, J=2.4 Hz ve J=8.2 Hz), 5.65 (d, 1H, NH, J=6.1 Hz), 4.96 (AB sisteminin A kısmı, 1H, CH-H_a, J=12.1 Hz), 4.89 (AB sisteminin B kısmı, 1H, CH-H_b, J=12.1 Hz), 3.8-3.78 (m, 7H, 2OMe ve CH-N), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.90 (dd, 1H, CH-H'_a, J=5.4 ve J=13.9 Hz), 2.77 (dd, 1H, CH-H'_b, J=7.4 ve J=13.9 Hz), 2.68-2.66 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 160.06 (C=O), 158.6 (C), 158.5 (C), 150.7 (C), 134.9 (C), 131.8 (CH), 130.8 (3CH), 129.8 (C), 128.85 (2CH), 128.43 (2CH), 118.2 (C), 114.1 (2CH), 104.5 (CH), 98.9 (CH), 68.3 (CH₂O), 58.1 (OCH₃), 55.54 (OCH₃), 55.51 (OCH₃), 55.45 (CH-N), 40.9 (CH₂), 33.9 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3280, 3065, 3033, 3002, 2936, 2836, 1732, 1613, 1587, 1511, 1455, 1355, 1289, 1247, 1209, 1180, 1128.

Elementel Analiz : C₂₆H₃₀N₂O₇S için hesaplanan; C, 60.68; H, 5.88; N, 5.44; S, 6.23 bulunan;. C, 60.70; H, 5.86; N, 5.45; S, 6.24.

4.5.94. N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (180)'in Sentezi



4.5.7'deki verilen hidrojenoliz yöntemi sülfamoilkarbamat **278**'e (0.50 g, 0.97 mmol) uygulandı. Reaksiyon karışımının mavi bantlı süzgeç kâğıdından süzülmesi ve çözücünün uçurularak uzaklaştırılmasından sonra EtOAc-hekzan ile kristallendirilmesi sonucunda benzil N-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (**180**)'in (0.27 g) %73 verimle jelimsi halde sentezlendi.

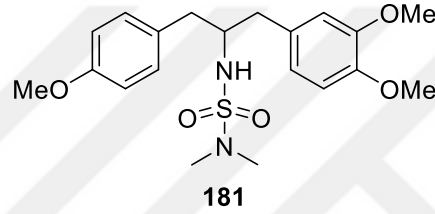
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.16 (d, 2H, Ar-H, J=8.8), 6.99 (d, 1H, Ar-H, J=8.1 Hz), 6.84 (d, 2H, Ar-H, J=8.8 Hz), 6.45 (d, 1H, Ar-H, J=2.3 Hz), 6.41 (dd, 1H, Ar-H, J=2.3 ve J=8.1 Hz), 4.87 (d, 1H, NH, J=7.7 Hz), 3.91 (bs, 2H, NH₂), 3.82-3.74 (m, 10H, 3OMe ve CH), 2.80 (d, 2H, CH₂, J=6.4 Hz), 2.77 (dd, 1H, CH-H_a, J=5.0 ve J=13.9 Hz), 2.65 (dd, 1H, CH-H_b, J=8.7 ve J=13.9 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 160.1 (C), 158.6 (C), 158.5 (C), 131.9 (CH), 130.9 (2CH), 130.3 (C), 119.0 (C), 114.0 (2CH), 104.6 (CH), 98.9 (CH), 57.2 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 55.4 (CH-N), 41.3 (CH₂), 34.8 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3281, 3001, 2953, 2836, 1612, 1586, 1511, 1464, 1440, 1327, 1290, 1247, 1208, 1157, 1127, 1035.

Elementel Analiz : C₁₈H₂₄N₂O₅S için hesaplanan; C, 56.83; H, 6.36; N, 7.36; S, 8.43 bulunan;. C, 56.80; H, 6.39; N, 7.34; S, 8.46.

4.5.95. N,N-Dimetil-N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (181)' in Sentezi



4.5.27'de verilen genel yöntem 1-(3,4- dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-2-amin hidroklorür tuzu (**173**) (0.40 g, 1.18 mmol) için uygulandı. Kalıntı %10, %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 10 g silikajel kolon ile saflaştırıldı. N,N-Dimetil-N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (**181**) (0.38 g) %77 verimle jelimsi bir madde olarak sentezlendi.

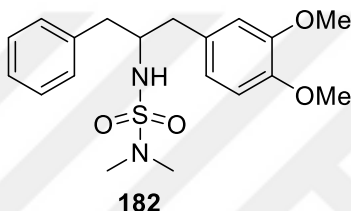
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.10 (d, 2H, Ar-H, J=8.5 Hz), 6.84 (d, 2H, Ar-H, J=8.5 Hz), 6.80 (d, 1H, Ar-H, J=8.7 Hz), 6.74-6.73 (m, 2H, Ar-H), 4.10 (d, 1H, NH, J=8.8 Hz), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.69-3.64 (m, 1H, CH-N), 2.87-2.79 (m, 2H, CH₂), 2.74-2.68 (m, 2H, CH₂), 2.39 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 158.6 (C), 149.1 (C), 148.0 (C), 130.9 (2CH), 130.2 (C), 129.9 (C), 122.0 (CH), 114.1 (2CH), 113.2 (CH), 111.4 (CH), 57.7 (OCH₃), 56.1 (2OCH₃), 55.5 (CH-N), 40.7 (CH₂), 40.2 (CH₂), 37.8 (2CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3298, 3000, 2932, 2837, 1731, 1611, 1590, 1514, 1464, 1420, 1327, 1302, 1262, 1248, 1179, 1145, 1110, 1074, 1030.

Elementel Analiz : C₂₀H₂₈N₂O₅S için hesaplanan; C, 58.80; H, 6.91; N, 6.86; S, 7.85 bulunan;. C, 58.83; H, 6.96; N, 6.88; S, 7.84.

4.5.96. N,N-Dimetil-N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(fenil)-2-propil)]-sülfamid (182)'nin Eldesi



Amin tuzu **175**'e (0.40 g, 1.30 mmol) **4.5.27**'de anlatılan yöntem uygulanarak ve kalıntı %10, %15 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 10 g silikajel kolon ile saflaştırıldı. sülfamid **182**'nin sentezi (0.37 g) %75 verimle ilk kez tarafımızdan gerçekleştirildi.

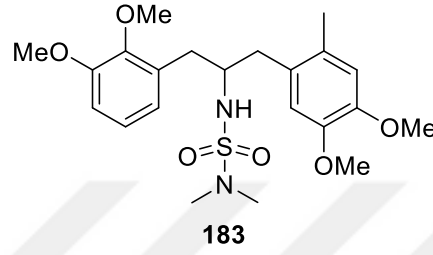
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=7.33-7.19 (m, 5H, Ar-H), 6.83 (dd, 1H, Ar-H, J=1.9 ve J=6.8 Hz), 6.77-6.75 (m, 2H, Ar-H), 3.96 (d, 1H, NH, J= 9.1 Hz), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.86-3.71 (m, 1H, CH-N), 2.89 (dd, 1H, CH-H_a, J=5.9 ve J=13.8 Hz), 2.82-2.68 (m, 3H, CH₂ ve CH-H_b), 2.38 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ=149.1 (C), 148.1 (C), 138.0 (C), 130.0 (C), 129.9 (2CH), 128.7 (2CH), 126.9 (CH), 122.0 (CH), 113.2 (CH), 111.4 (CH), 57.5 (OCH₃), 56.1 (OCH₃ ve CH-N), 41.1 (CH₂), 40.9 (CH₂), 37.7 (2CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3283, 3002, 2931, 2845, 1590, 1516, 1454, 1327, 1262, 1238, 1143, 1028.

Elementel Analiz : C₁₉H₂₆N₂O₄S için hesaplanan; C, 60.29; H, 6.92; N, 7.40; S, 8.47 bulunan;. C, 60.30; H, 6.95; N, 7.37; S, 8.50.

4.5.97. N,N-Dimetil-N'-[(1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(2,3-dimetoksifenil)-2-propil)]-süfamid (183)'ün Eldesi



1-(2,3- dimetoksifenil)-3-(4,5-dimetoksi-2- metoksifenil)propan-2-amin hidrojen klorür tuzu (**176**)'ya (0.400 g, 1.05 mmol) **4.5.27**'deki anlatılan genel sentez yöntemin uygulanması ve %10, %15 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 10 g silikajel kolon ile saflaştırılması sonucu sülfamid **183** (0.35 g) %79 verim ile elde edildi.

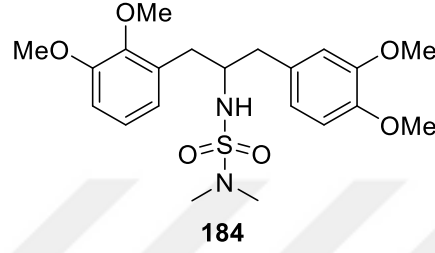
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ=6.98 (t, 1H, Ar-H, J=8.0 Hz), 6.81 (dd, 1H, Ar-H, J=1.3 Hz ve J=8.0 Hz), 6.69-6.67 (m, 3H, Ar-H), 4.64 (d, 1H, NH, J=7.7 Hz), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.73-3.67 (m, 1H, CH-N), 3.01 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J=6.2 ve J=13.9 Hz), 2.82-2.76 (m, 2H, CH₂), 2.68 (AB sisteminin B kısmı, 1H, CH-H_b, J=7.8 ve J=13.9 Hz), 2.32 (s, 6H, 2CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 153.0 (C), 147.5 (C), 147.0 (C), 132.3 (2C), 128.9 (C), 128.6 (C), 124.4 (CH), 123.2 (CH), 114.3 (CH), 113.9 (CH), 111.3 (CH), 60.6 (CH), 57.2 (2OCH₃), 56.3 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 55.9 (CH-N), 39.8 (CH₂), 37.6 (2CH₃), 35.5 (CH₂), 19.3 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3295, 2932, 2845, 1585, 1518, 1473, 1271, 1227, 1146, 1104, 1082, 1005.

Elementel Analiz : $C_{22}H_{32}N_2O_6S$ için hesaplanan; C, 58.39; H, 7.13; N, 6.19; S, 7.09 bulunan;. C, 58.31; H, 7.17; N, 6.21; S, 7.03.

4.5.98. N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (184)' ün Sentezi



N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,3-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (**184**) (0.36 g) 4.5.27'deki anlatılan yöntemin amin tuzu **177**'ye (0.400 g, 1.09 mmol) uygulanması sonucuda %74 verimle jelimsi bir madde olarak elde edildi.

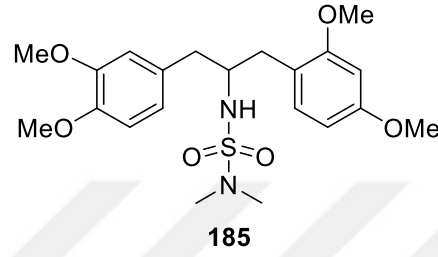
^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ =6.96 (t, 1H, Ar-H, J =7.8 Hz), 6.82-6.75 (m, 4H, Ar-H), 6.69 (dd, 1H, Ar-H, J =1.3 ve J =7.8 Hz), 4.60 (d, 1H, NH, J =8.0 Hz), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.81-3.71 (m, 4H, OMe ve CH), 2.89 (dd, 1H, CH- H_a , J =5.4 Hz ve J =13.8), 2.81-2.72 (m, 3H, CH_2 ve CH- H_b), 2.34 (s, 6H, 2 CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ =153.0 (C), 149.0 (C), 147.9 (C), 147.5 (C), 132.3 (C), 130.6 (C), 124.3 (CH), 123.3 (CH), 122.0 (CH), 113.2 (CH), 111.4 (CH), 111.3 (CH), 60.6 (OCH₃), 57.5 (OCH₃), 56.1 (2OCH₃), 55.9 (CH), 41.7 (CH₂), 37.6 (2CH₃), 35.3 (CH₂).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3299, 2935, 2836, 1720, 1586, 1516, 1474, 1326, 1264, 1238, 1144, 1081, 1028, 1008.

Elementel Analiz : $C_{21}H_{30}N_2O_6S$ için hesaplanan; C, 57.51; H, 6.90; N, 6.39; S, 7.31 bulunan;. C, 57.53; H, 6.84; N, 6.41; S, 7.33.

4.5.99. N,N-Dimetil-N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-propil)]-sülfamit (185)'in Sentezi



Yukarıda 4.5.27'de anlatılan deneysel yöntemin aynısı uygulanmak suretiyle, 1-(4,5-dimetoksifenil)-3-(2,4-dimetoksifenil)propan-2-amin hidroklorür tuzu (**178**)'den (0.4 g, 0.9 mmol) çıkılarak ve %10, %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle 20 g silikajel kolon ile saflaştırılması sonucunda sülfamit **185**'in sentezi (0.36 g) %76 verimle jelimsi halde ilk kez tarafımızdan gerçekleştirildi.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ =6.95 (d, 1H, Ar-H, J =8.1 Hz), 6.82-6.75 (m, 3H, Ar-H), 6.43 (d, 1H, Ar-H, J =2.3 Hz), 6.41 (dd, 1H, Ar-H, J =2.3 ve J = 8.1 Hz), 4.41 (d, 1H, NH, J =8.1 Hz), 3.87 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.74-3.68 (m, 1H, CH-N), 2.86-2.80 (m, 2H, CH_2), 2.73 (AB sisteminin A kısmı, 1H, CH- H_a , J =4.7 ve J =13.8 Hz), 2.60 (AB sisteminin B kısmı, 1H, CH- H_b , J =9.0 ve J =13.8 Hz), 2.37 (s, 6H, 2 CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ =160.1 (C), 158.7 (C), 149.0 (C), 147.8 (C), 131.9 (CH), 130.5 (C), 122.1 (CH), 119.1 (C), 113.3 (CH), 111.3 (CH), 104.5 (CH), 98.8 (CH), 57.1 (OCH_3), 56.1 (2 OCH_3), 55.6 (OCH_3), 55.5 (CH-N), 41.5 (CH_2), 37.7 (2 CH_3), 34.5 (CH_2).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3302, 3002, 2919, 2845, 1721, 1611, 1588, 1509, 1464, 1419, 1289, 1262, 1238, 1208, 1143, 1030.

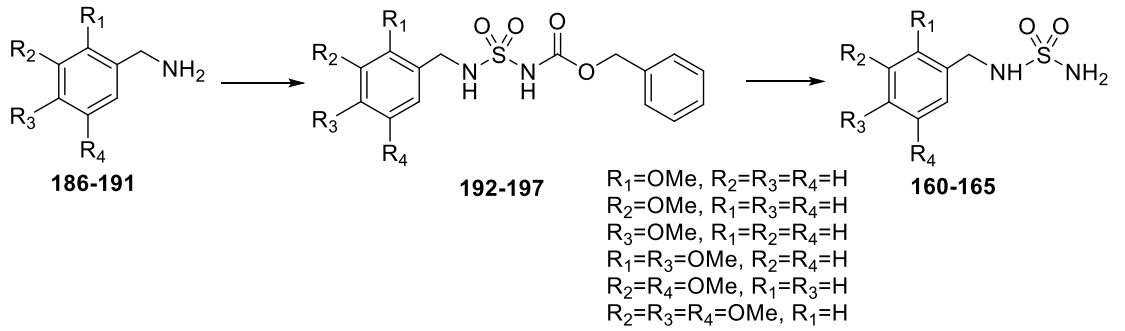
Elementel Analiz : C₂₁H₃₀N₂O₆S için hesaplanan; C, 57.51; H, 6.90; N, 6.39; S, 7.31 bulunan;. C, 57.48; H, 6.93; N, 6.42; S, 7.29.



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Benzilaminler, dopamin analogu bileşikler ve sülfamidlerin önemli biyolojik aktiviteler gösterdiği bilinmektedir. Dolayısıyla bu tez kapsamında benzil aminlerden ve propil aminlerden çıkarak bir seri yeni sülfamid türevi sentezlendi. Ayrıca fenil propanoik asitlerden çıkarak bir seri yeni α -benzildopamin türevleri ve bunların da bazı sülfamid türevlerinin sentezi gerçekleştirildi.

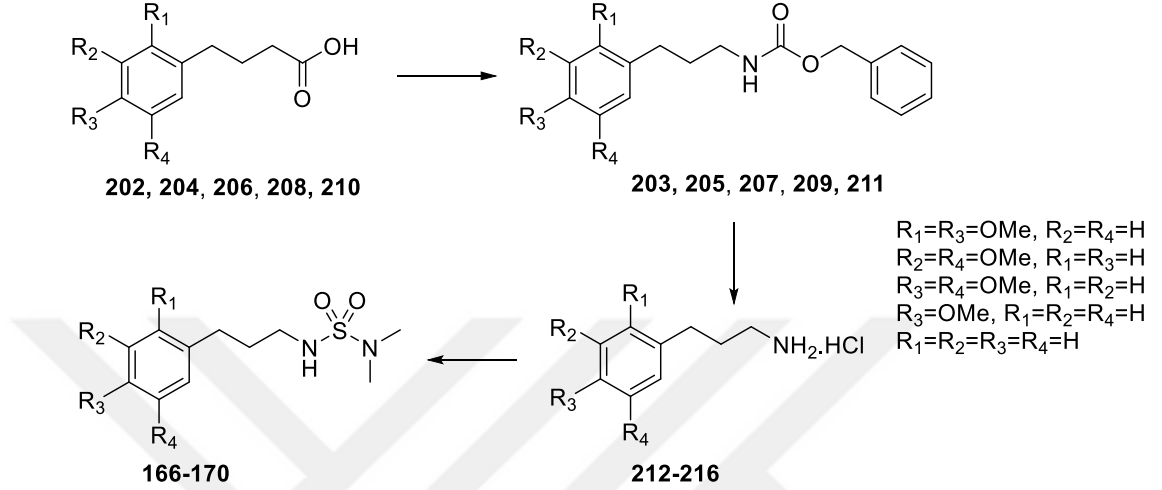
Benzil sülfamidlerin sentezi ticari olarak satın alınan ilgili benzil aminlerden çıkılarak gerçekleştirildi. Buna göre benzil amin **186-191**'in benzil alkol varlığında CSI ile olan reaksiyonu sonucunda sülfamoil karbamatlar **192-197** sentezlendi. Elde edilen bu sülfamoil karbamatların da Pd-C katalizörlüğünde $H_2(g)$ ile hidrojenoliz reaksiyonuna tabi tutulması neticesinde benzilsülfamid **160-165** sentezlenmiş oldu (Şekil 5.1).



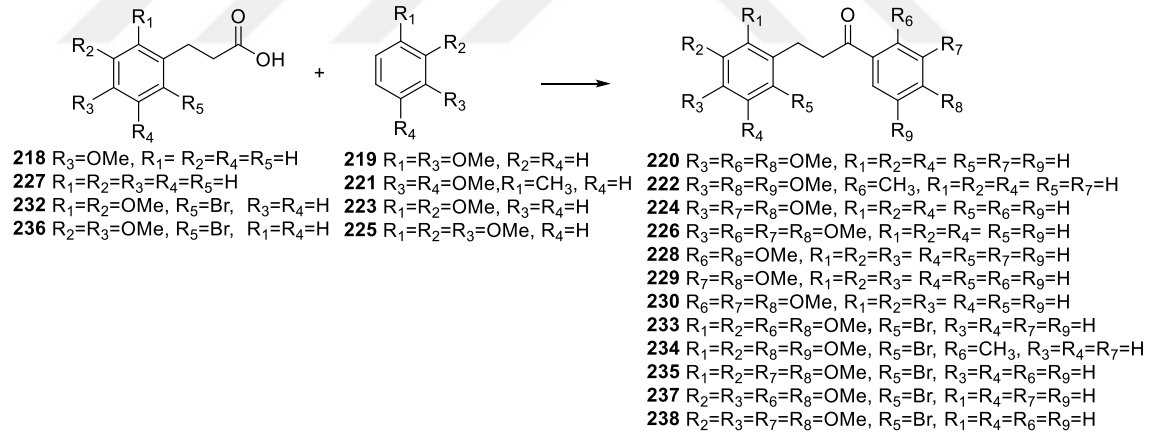
Şekil 5.1. Benzilsülfamidler **160-165**'in sentezi

Ayrıca 3-fenilpropanoik asitler **202, 204, 206, 208** ve **210** NEt_3 varlığında difenilfosforilazid (DPPA) ile Curtius reaksiyonuna tabi tutuldu. Oluşan alkil izosiyanatların benzil alkol ile reaksiyonu sonucunda ilgili karbamatlar **203, 205, 207, 209** ve **211** elde edildi. İlgili karbamatların MeOH ve $CHCl_3$ içerisinde, Pd-C katalizörlüğünde hidrojenolizi neticesinde amin tuzları **212-216** sentezlendi. Elde edilen

amin tuzlarının NEt_3 varlığında N,N-dimetilsülfamoil klorür ile reaksiyonu sonucunda ise sülfamit **166-170**'in sentezi gerçekleştirilmiş oldu (Şekil 5.2).



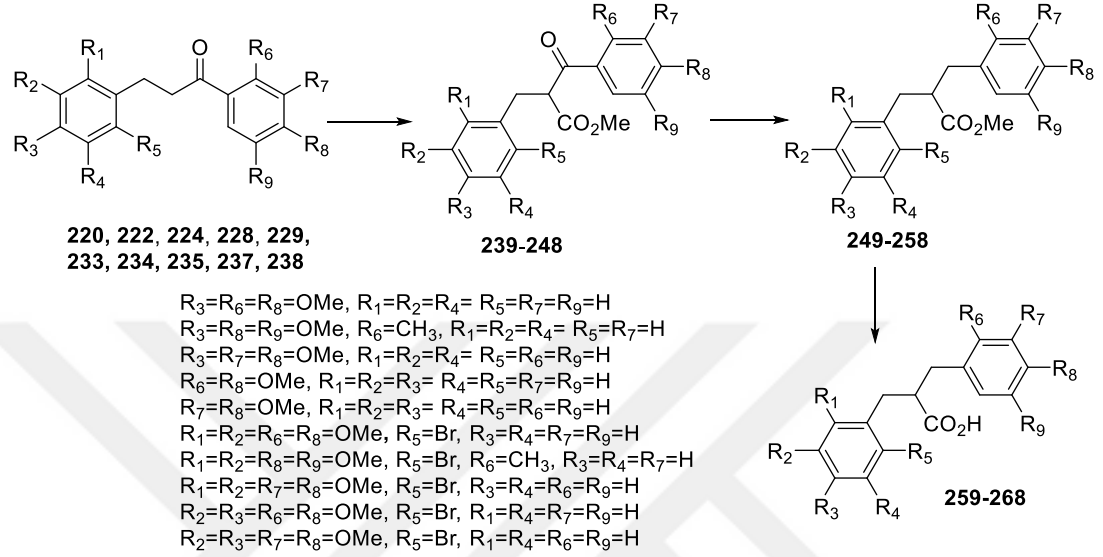
Şekil 5.2. 3-Fenil propilaminlerin sülfamit türevleri **166-170**'in sentezi



Şekil 5.3. 1,3-Difenilpropanonlar **220-238**'in sentezi.

α -Benzildopamin türevlerinin sentezi ise karboksilli asit **218**, **227**, **232** ve **236**'den çıkılarak gerçekleştirildi. Buna göre öncelikle metoksi benzenlerin fosforik asit ve P_2O_5 varlığında ilgili asitlerle açılma reaksiyonu sonucunda keton **220**, **222**, **224**, **226**, **228-230**, **233-235**, **237** ve **238** elde edildi. Literatürde bu tarz ketonların sentezi ilgili kalkon türevlerinin hidrojenasyonu yöntemiyle gerçekleştirilmektedir. Dolayısıyla bu tez

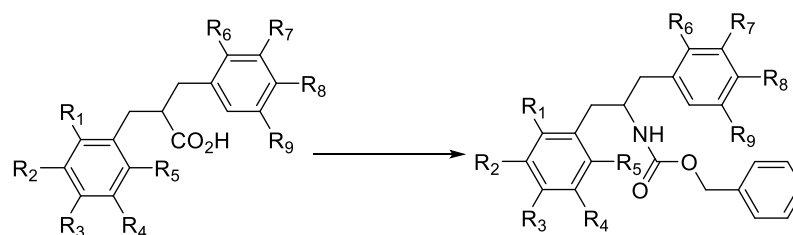
kapsamında 1,3-difenilpropanonların sentezi için yeni bir yöntem geliştirilmiş oldu (Şekil 5.3).



Şekil 5.4. 2-Benzil-3-fenilpropanoik asitler **259-268**'in sentezi

Elde edilen ketonların NaH varlığında dimetil karbonat ile reaksiyonu sonucu ilgili ketoesterler sentezlendi. Ketoester **239-248**'in trifloro asetik asit varlığında trietilsilan (Et_3SiH) ile reaksiyonu sonucu ester **249-258**'in sentezi gerçekleştirildi. Esterlerin bazik ortamda (NaOH çözeltisi ile) hidrolizi sonucunda ise tamamı yeni karboksilli asitler **259-268** elde edilmiş oldu (Şema 5.4).

Karboksilli asit **259-263** ve **265-268**'in NEt_3 varlığında difenilfosforilazid (DPPA) ile reaksiyonu sonucu Curtius düzenlenmesiyle alkil izosiyanatlar oluşturuldu ve oluşan alkil izosiyanatların benzil alkol ile reaksiyonu sonucunda da karbamatlar **269-277** elde edildi (Şekil 5.5).

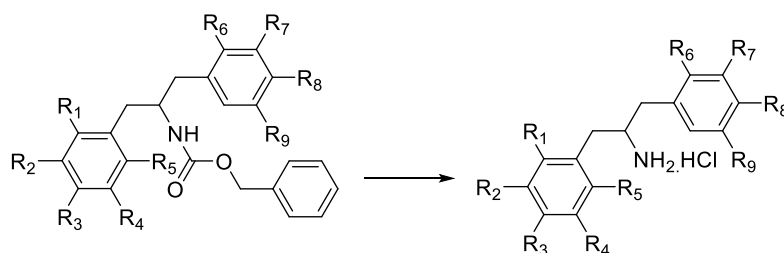


- 259** $R_3=R_6=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_4=R_5=R_7=R_9=H$
260 $R_3=R_6=R_9=OMe$, $R_6=CH_3$, $R_1=R_2=R_4=R_5=R_7=H$
261 $R_3=R_7=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_4=R_5=R_6=R_9=H$
262 $R_6=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_7=R_9=H$
263 $R_7=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=R_9=H$
265 $R_1=R_2=R_8=R_9=OMe$, $R_5=Br$, $R_6=CH_3$, $R_3=R_4=R_7=H$
266 $R_1=R_2=R_7=R_8=OMe$, $R_5=Br$, $R_3=R_4=R_6=R_9=H$
267 $R_2=R_3=R_6=R_8=OMe$, $R_5=Br$, $R_1=R_4=R_7=R_9=H$
268 $R_2=R_3=R_7=R_8=OMe$, $R_5=Br$, $R_1=R_4=R_6=R_9=H$

- 269** $R_3=R_6=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_4=R_5=R_7=R_9=H$
270 $R_3=R_8=R_9=OMe$, $R_6=CH_3$, $R_1=R_2=R_4=R_5=R_6$
271 $R_3=R_7=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_4=R_5=R_6=R_9=H$
272 $R_6=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_7=R_9=H$
273 $R_7=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=R_9=H$
274 $R_1=R_2=R_8=R_9=OMe$, $R_6=CH_3$, $R_3=R_4=R_5=R_7=H$
275 $R_1=R_2=R_7=R_8=OMe$, $R_3=R_4=R_5=R_6=R_9=H$
276 $R_2=R_3=R_6=R_8=OMe$, $R_1=R_4=R_5=R_7=R_9=H$
277 $R_2=R_3=R_7=R_8=OMe$, $R_1=R_4=R_5=R_6=R_9=H$

Şekil 5.5. Karbamatlar **269-277**'nin sentezi

Karbamatlar **269-277** MeOH ve $CHCl_3$ içerisinde, Pd-C katalizörlüğünde hirojenoliz reaksiyonuna tabi tutularak yeni dopamin analogu olan α -benzildopamin türevleri **171-179** sentezlendi (Şekil 5.6).

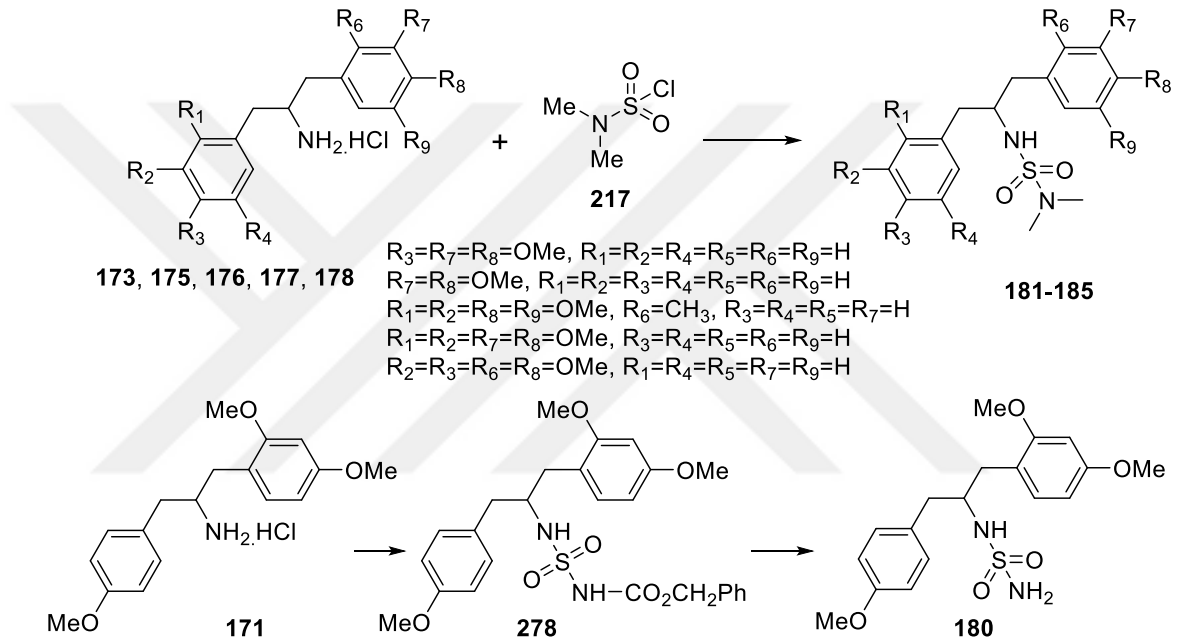


- 269** $R_3=R_6=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_4=R_5=R_7=R_9=H$
270 $R_3=R_8=R_9=OMe$, $R_6=CH_3$, $R_1=R_2=R_4=R_5=R_6$
271 $R_3=R_7=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_4=R_5=R_6=R_9=H$
272 $R_6=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_7=R_9=H$
273 $R_7=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=R_9=H$
274 $R_1=R_2=R_8=R_9=OMe$, $R_6=CH_3$, $R_3=R_4=R_5=R_7=H$
275 $R_1=R_2=R_7=R_8=OMe$, $R_3=R_4=R_5=R_6=R_9=H$
276 $R_2=R_3=R_6=R_8=OMe$, $R_1=R_4=R_5=R_7=R_9=H$
277 $R_2=R_3=R_7=R_8=OMe$, $R_1=R_4=R_5=R_6=R_9=H$

- 171** $R_3=R_6=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_4=R_5=R_7=R_9=H$
172 $R_3=R_8=R_9=OMe$, $R_6=CH_3$, $R_1=R_2=R_4=R_5=R_6$
173 $R_3=R_7=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_4=R_5=R_6=R_9=H$
174 $R_6=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_7=R_9=H$
175 $R_7=R_8=OMe$, $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=R_9=H$
176 $R_1=R_2=R_8=R_9=OMe$, $R_6=CH_3$, $R_3=R_4=R_5=R_7=H$
177 $R_1=R_2=R_7=R_8=OMe$, $R_3=R_4=R_5=R_6=R_9=H$
178 $R_2=R_3=R_6=R_8=OMe$, $R_1=R_4=R_5=R_7=R_9=H$
179 $R_2=R_3=R_7=R_8=OMe$, $R_1=R_4=R_5=R_6=R_9=H$

Şekil 5.6. Amin tuzları **171-179**'un sentezi

Amin tuzları **173**, **175**, **176**, **177** ve **178**'in NEt_3 varlığında N,N-dimetilsülfamoil klorür ile reaksiyonu sonucunda sülfamit **181-185**'in sentezi de gerçekleştirildi (Şekil 5.7). Ayrıca sentezi gerçekleştirilen amin tuzu **171**'in de NEt_3 varlığında klorosülfonil izosiyanat (CSI) ve BnOH ile reaksiyon sonucu sülfamoil karbamat **278** elde edildi. Sülfamoil karbamat **278**'in Pd-C katalizörlüğünde $\text{H}_2(\text{g})$ ile hidrojenoliz reaksiyonuna tabi tutulması neticesinde de sülfamit **180**'in sentezi gerçekleştirildi (Şekil 5.7).



Şekil 5.7. Sülfamit türevleri **180-185**'in sentezi

Bu tez kapsamında sentezi gerçekleştirilmiş olan bileşiklere bakıldığında tamamının belli ilaçlarla benzer yapılar gösterdiği ya da piyasada satılan ilaçların birer hibrit molekülü olduğu görülmektedir. Rivastigmin (**2**) ilacı ve bu ilaca benzer ilaçların depresyon ve bezer hastalıkların tedavisinde önem arz ettiği bilinmektedir. Ayrıca kinagolid (**41**) gibi yapısında sülfamit fonksiyonel grubu içeren ilaçların da önemli hastalıkların tedavisinde kullanıldıkları bilinmektedir. Dolayısıyla bu tez kapsamında sentezlenmiş olan sülfamit **160-165** özellikle rivastigmin ilacının hibrit molekülleri şeklindedirler. Yine sentezi gerçekleştirilmiş olan sülfamit **166-170** bileşiklerinin de

önemli biyolojik aiviteye sahip olabileceği düşünülmektedir. Dopamin eksikliğinde merkezi sinir sisteminde önemli hasarlar oluşmaktadır. Dopamin eksikliğini gidermek için genellikle hastalara dopaminle benzer ativiteler gösteren ve birer dopamin analogu olan rotigotin (3) ve apomorfin (AMP, 20) gibi ilaçlar yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Dopamin türevlerinin farmakolojik açıdan ne kadar önemli ilaçlar olduğu gerçeğinden hareketle bu tez kapsamında bir seri yeni α -benzil dopamin türevinin (171-179) sentezi de gerçekleştirildi. Kinagolid (41)'in yapısına bakıldığında hem dopamin analogu bir bileşitir hem de yapısında sülfamit fonksiyonel grubu bulundurmaktadır. Bu husus dikkate alınarak sentezi gerçekleştirilen α -benzil dopamin 171, 173 ve 175-178 bileşiklerinin bir kısmı sülfamit türevleri 180-185'e dönüştürüldü.

Bu tez kapsamında sentezi gerçekleştirilmiş olan bütün bileşikler sentetik organik kimyada ve farmasötik kimyada önemli bileşiklerdir. Dolayısıyla bu bileşiklerin sentezi için uygulanan sentez yöntemleri ve sentezlenen bileşikler sentetik organik kimyada ve ilaç kimyasında yol gösterici olacaktır.

Sentezlenen sülfamit 160-165'in biyolojik aktivite çalışmaları da yapılarak bu aktiviteler ve sentez yöntemi hali hazırda yayınlanmıştır (Göksu *et al.* 2014).

KAYNAKLAR

- Abel, M. and Clementcormier, Y., **1978**, Dopamine Receptor Characterization-agonist Requirements for Binding Using [H-3]-6, 7,-Dihydroxy 1, 2, 3, 4-tetra hydronaphthalene(ADTN)-Potential Specific Dopamine Receptor Ligand, Pharmacologist. Amer Soc Pharm exp Ther 9650 Rockville Pike, Bethesda, MD **2014**, pp. 241-241.Abstr. 131:317787 (1999).
- Akıncıoğlu, A., Akbaba, Y., Göçer, H., Göksu, S., Gülçin, İ. and Supuran, C.T., **2013**. Novel sulfamides as potential carbonic anhydrase isoenzymes inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21 (6), 1379-1385.
- Aksu, K., Nar, M., Tanc, M., Vullo, D., Gülçin, İ., Göksu, S., Tümer, F. and Supuran, C.T., **2013**. Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of sulfamides structurally related to dopamine. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 21 (11), 2925-2931.
- Asghar, A.; Cabero, J. L.; Dray, A.; King, A. *PCT Int. Appl.* (**1999**), WO 9955323 A1. Chem Abstr. 131:317787 (1999).
- Bar, D., **1958**. Research on a series of aryl-benzyl-ethanolamines, *Annales pharmaceutiques francaises*, pp. 235-248.
- Barlier, A. and Jaquet, P., **2006**. Quinagolide—a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *European journal of endocrinology*, 154 (2), 187-195.
- Black, E., Breed, J., Breeze, A.L., Embrey, K., Garcia, R., Gero, T.W., Godfrey, L., Kenny, P.W., Morley, A.D. and Minshull, C.A., **2005**. Structure-based design of protein tyrosine phosphatase-1B inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15 (10), 2503-2507.
- Bolli, M.H., Boss, C., Binkert, C., Buchmann, S., Bur, D., Hess, P., Iglarz, M., Meyer, S., Rein, J. and Rey, M., **2012**. The discovery of N-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl) oxy] ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-propylsulfamide (Macitentan), an orally active, potent dual endothelin receptor antagonist. *Journal of medicinal chemistry*, 55 (17), 7849-7861.
- Bornschein, C., Werkmeister, S., Wendt, B., Jiao, H., Alberico, E., Baumann, W., Junge, H., Junge, K. and Beller, M., **2014**. Mild and selective hydrogenation of aromatic and aliphatic (di) nitriles with a well-defined iron pincer complex. *Nature communications*, 5, 4111.
- Brown, S.D. and Traczewski, M.M., **2005**. Comparative in vitro antimicrobial activity of a new carbapenem, doripenem: tentative disc diffusion criteria and quality control. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 55 (6), 944-949.
- Buckley III, T.F. and Rapoport, H., **1980**. Dependence of aryl ether acylation upon Lewis acid stoichiometry. *Journal of the American Chemical Society*, 102 (9), 3056-3062.
- Burn, D., Emre, M., McKeith, I., De Deyn, P.P., Aarsland, D., Hsu, C. and Lane, R., **2006**. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Movement disorders*, 21 (11), 1899-1907.

- Çelikkaleli, H., 2012. Dopamin ve Rivastigmin Analöğü Bazı Bileşiklerin Sentezi. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Das, B.G. and Ghorai, P., **2012**. The direct reductive amination of electron-deficient amines with aldehydes: the unique reactivity of the Re 2 O 7 catalyst. *Chemical Communications*, 48 (66), 8276-8278.
- Everson, D.A., Shrestha, R. and Weix, D.J., **2010**. Nickel-catalyzed reductive cross-coupling of aryl halides with alkyl halides. *Journal of the American Chemical Society*, 132 (3), 920-921.
- Gavernet, L., Barrios, I., Cravero, M.S. and Bruno-Blanch, L., **2007**. Design, synthesis, and anticonvulsant activity of some sulfamides. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15 (16), 5604-5614.
- Goldschmiedt, G. and Fraenkel, O.v., 1914. über γ , p-Oxyphenylpropylamin. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 35 (4), 383-390.
- Göksu, S., Seçen, H. and Sütbeyaz, Y., **2006**. An Alternative Synthesis of the Dopaminergic Drug 2-Amino-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalene-5, 6-diol (5, 6-ADTN). *Helvetica chimica acta*, 89 (2), 270-273.
- Göksu, S., Naderi, A., Akbaba, Y., Kalın, P., Akıncioğlu, A., Gülçin, İ., Durdağı, S., Salmas, R. E., **2014**. Carbonic Anhydrase Inhibitory Properties of Novel Benzylsulfamides Using Molecular Modelling and Experimental Studies, *Bioorg. Chem.*, 56, 75-82.
- Gray, A.P., Reit, E., Ackerly, J.A. and Hava, M., **1973**. Conformational requirements for direct adrenergic stimulation. *Journal of medicinal chemistry*, 16 (9), 1023-1027.
- Karim, M., Linnell, W. and Sharp, L., **1960**. POTENTIAL RESERPINE ANALOGUES: Part II. 3, 4, 5-Trimethoxybenzoic Acid Derivatives. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 12 (1), 82-86.
- Koziara, A., Osowska-Pactwicka, K., Zawadzki, S. and Zwierzak, A., **1985**. One-pot transformation of alkyl bromides into primary amines via the Staudinger reaction. *Synthesis*, 1985 (02), 202-204.
- Haadsma-Svensson, S.R., Cleek, K.A., Dinh, D.M., Duncan, J.N., Haber, C.L., Huff, R.M., Lajiness, M.E., Nichols, N.F., Smith, M.W. and Svensson, K.A., **2001**. Dopamine D3 Receptor Antagonists. 1. Synthesis and Structure– Activity Relationships of 5, 6-Dimethoxy-N-alkyl-and N-Alkylaryl-Substituted 2-Aminoindans. *Journal of medicinal chemistry*, 44 (26), 4716-4732.
- Hu, H., Dyke, J.C., Bowman, B.A., Ko, C.-C. and You, W., **2016**. Investigation of Dopamine Analogues: Synthesis, Mechanistic Understanding, and Structure– Property Relationship. *Langmuir*, 32 (38), 9873-9882.
- Humphries, T. and Merritt, G., **1999**. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 13, 18-26.
- Jemnitz, K.; Szammer, J.; Otvos, L. **1981**. ‘‘The inhibition of microsomal mixed function oxydase system by β - α -phenylethylamine compounds’’, *Drugs, Biochem. Metab., Sci. Mater. Pap. Colloq.* 259-262.
- Johnson, D. and Mander, L., **1974**. Studies on intramolecular alkylation. VI. ortho-Alkylation in phenolic diazoketones: the preparation of intermediates containing

- the Cyclohexa-2, 4-dienonemoiety suitable for gibberellin synthesis. *Australian Journal of Chemistry*, 27 (6), 1277-1286.
- Lal, K., Ghosh, S. and Salomon, R.G., **1987**. Hydroxyl-directed regioselective monodemethylation of polymethoxyarenes. *The Journal of Organic Chemistry*, 52 (6), 1072-1078.
- Lamb, G.W., Watson, A.J., Jolley, K.E., Maxwell, A.C. and Williams, J.M., **2009**. Borrowing hydrogen methodology for the conversion of alcohols into N-protected primary amines and in situ deprotection. *Tetrahedron Letters*, 50 (26), 3374-3377.
- Martin, Y.C., Jarboe, C.H., Krause, R.A., Lynn, K.R., Dunnigan, D. and Holland, J.B., **1973**. Potential anti-Parkinson drugs designed by receptor mapping. *Journal of medicinal chemistry*, 16 (2), 147-150.
- Maryanoff, B.E., McComsey, D.F., Costanzo, M.J., Hochman, C., Smith-Swintosky, V. and Shank, R.P., **2005**. Comparison of sulfamate and sulfamide groups for the inhibition of carbonic anhydrase-II by using topiramate as a structural platform. *Journal of medicinal chemistry*, 48 (6), 1941-1947.
- Maryanoff, B.E., McComsey, D.F., Lee, J., Smith-Swintosky, V.L., Wang, Y., Minor, L.K. and Todd, M.J., **2008**. Carbonic Anhydrase-II Inhibition. What are the True Enzyme-Inhibitory Properties of the Sulfamide Cognate of Topiramate? *Journal of medicinal chemistry*, 51 (8), 2518-2521.
- Mayer, F., Philipps, H., Ruppert, F. and Schmitt, A.T., **1928**. Über die Aufspaltung von Hydro-carbostyryl und seinen Abkömmlingen zu [2-Amino-phenyl]-propion-und-buttersäuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 61 (8), 1966-1975.
- McDermid, J.D., McKenzie, G.M. and Phillips, A.P., **1975**. Synthesis and pharmacology of some 2-aminotetralins. Dopamine receptor agonists. *Journal of medicinal chemistry*, 18 (4), 362-367.
- McNamara, Y.M., Cloonan, S.M., Knox, A.J., Keating, J.J., Butler, S.G., Peters, G.H., Meegan, M.J. and Williams, D.C., **2011**. Synthesis and serotonin transporter activity of 1, 3-bis (aryl)-2-nitro-1-propenes as a new class of anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19 (3), 1328-1348.
- McNamara, Y.M., Cloonan, S.M., Knox, A.J., Keating, J.J., Butler, S.G., Peters, G.H., Meegan, M.J. and Williams, D.C., **2011**. Synthesis and serotonin transporter activity of 1, 3-bis (aryl)-2-nitro-1-propenes as a new class of anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19 (3), 1328-1348.
- Merck., *Laboratuar El Kitabı. Başak Matbaacılık.*, **2007**, Turkey.
- Monte, A.P., Waldman, S.R., Marona-Lewicka, D., Wainscott, D.B., Nelson, D.L., Sanders-Bush, E. and Nichols, D.E., **1997**. Dihydrobenzofuran Analogues of Hallucinogens. 4. 1 Mescaline Derivatives 2. *Journal of medicinal chemistry*, 40 (19), 2997-3008.
- Noggle Jr, F.T., Clark, C.R., Davenport, T.W. and Coker, S.T., **1984**. Synthesis, identification, and acute toxicity of alpha-benzylphenethylamine and alpha-benzyl-N-methylphenethylamine. Contaminants in clandestine preparation of amphetamine and methamphetamine. *Journal-Association of Official Analytical Chemists*, 68 (6), 1213-1222.

- Nordlander, J.E., Payne, M.J., Njoroge, F.G., Vishwanath, V.M., Han, G.R., Laikos, G.D. and Balk, M.A., **1985**. A short enantiospecific synthesis of 2-amino-6, 7-dihydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalene (ADTN). *The Journal of Organic Chemistry*, 50 (19), 3619-3622.
- Özgeriş, B., Göksu, S., Köse, L.P., Gülçin, I., Salmas, R.E., Durdagi, S., Tümer, F. and Supuran, C.T., **2016**. Acetylcholinesterase and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel urea and sulfamide derivatives incorporating dopaminergic 2-aminotetralin scaffolds. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 24 (10), 2318-2329.
- Öztaşkın, N., Göksu, S. and Secen, H., **2011**. Alternative and straightforward synthesis of dopaminergic 5-methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalen-2-amine. *Synthetic communications*, 41 (13), 2017-2024.
- Öztaşkın, N., Çetinkaya, Y., Taslimi, P., Göksu, S. and Gülçin, İ., **2015**. Antioxidant and acetylcholinesterase inhibition properties of novel bromophenol derivatives. *Bioorganic chemistry*, 60, 49-57.
- Pathak, V., Ahmad, I., Kahlon, A.K., Hasanain, M., Sharma, S., Srivastava, K.K., Sarkar, J., Shankar, K., Sharma, A. and Gupta, A., **2014**. Syntheses of 2-methoxyestradiol and eugenol template based diarylpropenes as non-steroidal anticancer agents. *RSC Advances*, 4 (66), 35171-35185.
- Perrin, D. and Armarego, W., **1966**. Purification of laboratory chemistry. Pergamon Press.
- Reitz, A.B., Smith, G.R. and Parker, M.H., **2009**. The role of sulfamide derivatives in medicinal chemistry: a patent review (2006–2008). *Expert opinion on therapeutic patents*, 19 (10), 1449-1453.
- Runyon, S.P., Peddi, S., Savage, J.E., Roth, B.L., Glennon, R.A. and Westkaemper, R.B., **2002**. Geometry– Affinity Relationships of the Selective Serotonin Receptor Ligand 9-(Aminomethyl)-9, 10-dihydroanthracene. *Journal of medicinal chemistry*, 45 (8), 1656-1664.
- Severi, F., Benvenuti, S., Costantino, L., Vampa, G., Melegari, M. and Antolini, L., **1998**. Synthesis and activity of a new series of chalcones as aldose reductase inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 33 (11), 859-866.
- Sugasawa, S., Kodama, K. and Inagaki, H., **1940**. Studies on the Synthesis of Dibenzopyridocoline-Derivatives (IV). *Proceedings of the Imperial Academy*, 16 (9), 473-477.
- Sundar, N. and Bhat, S.V., **1998**. Facile synthesis of 1, 3-diaryl-propanones through Heck reaction. *Synthetic communications*, 28 (12), 2311-2316.
- Svensson, K., Johansson, A.M., Magnusson, T. and Carlsson, A., **1986**. (+)-AJ 76 and (+)-UH 232: central stimulants acting as preferential dopamine autoreceptor antagonists. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 334 (3), 234-245.
- Tozer, M.J., Buck, I.M., Cooke, T., Kalindjian, S.B., McDonald, I.M., Pether, M.J. and Steel, K.I., **1999**. 4-Chlorobenzyl sulfonamide and sulfamide derivatives of histamine homologues: The design of potent histamine H₃ receptor antagonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 9 (21), 3103-3108.

- Tracy, M. and Acton, E.M., **1984**. Synthesis of tetrahydrobenzo [b] phenazines as anthracyclinone N-isosteres. *The Journal of Organic Chemistry*, 49 (26), 5116-5124.
- Trivedi, B., Blankley, C., Bristol, J., Hamilton, H., Patt, W., Kramer, W., Johnson, S., Bruns, R., Cohen, D. and Ryan, M., **1991**. N6-Substituted adenosine receptor agonists: potential antihypertensive agents. *Journal of medicinal chemistry*, 34 (3), 1043-1049.
- Valenta, V., Dlabáč, A., Valchář, M. and Protiva, M., **1984**. α -Benzyldopamine and some related compounds: Synthesis and pharmacological screening. *Collection of Czechoslovak chemical communications*, 49 (4), 1002-1008.
- Vincze, Z., Bíró, A.B., Csékei, M., Timári, G. and Kotschy, A., **2006**. The palladium-catalyzed preparation of condensed tetracyclic heterocycles and their application to the synthesis of rac-mangochinine. *Synthesis*, 2006 (08), 1375-1385.
- Vitali, A., Giardina, B., Delle Monache, G., Rocca, F., Silvestrini, A., Tafi, A. and Botta, B., **2004**. Chalcone dimethylallyltransferase from *Morus nigra* cell cultures. Substrate specificity studies. *FEBS letters*, 557 (1-3), 33-38.
- Westkaemper, R.B., Runyon, S.P., Bondarev, M.L., Savage, J.E., Roth, B.L. and Glennon, R.A., **1999**. 9-(Aminomethyl)-9, 10-dihydroanthracene is a novel and unlikely 5-HT 2A receptor antagonist. *European journal of pharmacology*, 380 (1), R5-R7.
- Winum, J.Y., Scozzafava, A., Montero, J.L. and Supuran, C.T., **2006**. Therapeutic potential of sulfamides as enzyme inhibitors. *Medicinal Research Reviews*, 26 (6), 767-792.
- Woodruff, G., **1971**. Dopamine receptors: a review. *Comparative and general pharmacology*, 2 (8), 439-455.
- Yadav, J. and Mishra, R.K., 2002. Single step transformation of PMB ethers to bromides using a CBr 4-TPP reagent system. *Tetrahedron Letters*, 43 (31), 5419-5422.
- Yılmaz, S. and Göksu, S., **2014**. First synthesis of dopamine and rotigotin analogue 2-amino-6, 8-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalene. *Synthetic communications*, 44 (8), 1058-1065.
- Zhang, L., Zhang, W., Wang, X., Bao, K., Lu, G. and Lin, J., **2008**. Ultrasound assisted selective reduction of chalcones to dihydrochalcones by Zn/HOAc. *Letters in Organic Chemistry*, 5 (5), 370-373.

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Ardabil-İRAN da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Ardabil’de tamamladı. Azad-e İslam Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümünden 2006 yılında mezun oldu. Aynı üniversiteden, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya ana bilim dalında yüksek lisans eğitimini tamamladı. 2012 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya ana bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya ana bilim dalında öğrenimine devam etmektedir.