



**POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF YENİ
PROPARGİL, SÜLFAMİT, ÜRE VE
SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Akın AKINCIOĞLU

**Doktora Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Süleyman GÖKSU
2017
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF YENİ PROPARGİL, SÜLFAMİT, ÜRE VE
SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Akın AKINCIOĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2017**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



TEZ ONAY FORMU

**POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF YENİ PROPARGİL, SÜLFAMİT, ÜRE VE
SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Prof. Dr. Süleyman Göksu danışmanlığında, Akın Akıncıoğlu 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 14.09/2017 tarih ve 36..../ 51..... 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 ve Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri kapsamında desteklenmiştir.

Proje No: 112T881, MARŞL.2015.001, MARŞL.2017.001

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

POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF YENİ PROPARGİL, SÜLFAMİT, ÜRE VE SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Akın AKINCIOĞLU

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

Bu tez üç ana başlık altında sunulmuştur. İlk olarak biyolojik aktiviteye sahip Rasagilin, Ladostigil, Rivastigmin analoğu bileşiklerin dört propargil, dört sülfamit ve dört üre türevinin sentezi gerçekleştirildi. Çalışmanın ikinci kısmında asetofenon türevi beş benzilic sülfamoil karbamat ve beş sülfamit bileşiklerinin sentezi başarıyla gerçekleştirildi. Son olarak potansiyel biyolojik aktif indan halkası içeren dört yeni N-alkil sübtitüe sülfonamit ve beş yeni asimetrik N-amino asit metil ester sübtitüe sülfonamitlerin ilk sentezleri gerçekleştirilmiş oldu.

2017, 158 sayfa

Anahtar Kelimeler: Rasagilin, Ladostigil, Rivastigmin, Propargil Amin, Sülfamoil Karbamat, Sülfamit, Üre ve Sülfonamit

ABSTRACT

PhD Thesis

SYNTHESIS OF POTANTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE NOVEL PROPARGYL, SULFAMIDE, UREA AND SULFONAMIDE DERIVATIVES

Akın AKINCIOĞLU

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

Supervisor: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

This thesis has been presented under three main topics. Firstly, the synthesis of four propargyl, four sulfamide and four urea derivatives of the biologically active Rasagiline, Ladostigil and Rivastigmine analogue compounds were carried out. In the second part of the study, the synthesis of five benzyl sulfamoyl carbamate and five sulfamide compounds derived from acetophenones was successfully realized. Finally, the first syntheses of the four new potentially biologically active N-alkyl substituted sulfonamides and five new asymmetric N-amino acid methyl ester substituted sulfonamides incorporating indane skeleton have been performed.

2017, 158 pages

Keywords: Rasagiline, Ladostigil, Rivastigmine, Propargylamine, Sulfamoyl Carbamate, Sulfamide, Urea and Sulfonamide

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu 1001-Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı (112T881) ve Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (MARŞL.2015.001) ve (MARŞL.2017.001) kapsamında desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamı maddi açıdan destekleyen bu kurumlara teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi birikimlerinden her daim faydalandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Süleyman GÖKSU'ya en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım

Üzerimde emeği olan Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyeleri ve elemanlarına desteklerinden dolayı ve laboratuvar çalışmalarında bana destek olan laboratuvar arkadaşlarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Yusuf AKBABA, Sayın Yrd. Doç. Dr. Bünyamin ÖZGERİŞ, Sayın Nejla ÖZTAŞKIN'a, Sayın Elveda Burcu TOPAL'a, Sayın Fadime ÖZBEY'e, Sayın Ali NADERİ'ye, Sayın Dilek KOÇAK'a, NMR çalışmalarında bana destek olan Sayın Uzm. Barış ANIL'a, elementel analiz çalışmalarında yardımlarını sunan Sayın Uzm. Dr. Ufuk ATMACA'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca hayatımın her döneminde bana destek olan sevgili anneme, babama, eşim Doç. Dr. Hülya AKINCIOĞLU'na ve varlığıyla hayata bakış açımı değiştirmeme sebep olan kızım Zeynep Asrın AKINCIOĞLU'na sonsuz minnettarlığımı ve saygılarımı bu tez aracılığıyla sunmaktan mutluluk duyarım.

Akın AKINCIOĞLU

Ağustos, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Benzil Amin Yapısındaki Rivastigmin, Ladostigil, Rasagilin İlaçları ve Analoglarının Biyolojik Aktiviteleri	1
1.2. Sülfamit Türevleri Hakkında Genel Bilgi ve Biyolojik Aktiviteleri.....	2
1.3. Üre Türevleri Hakkında Genel Bilgi ve Biyolojik Aktiviteleri	6
1.4. Sülfonamit Türevleri Hakkında Genel Bilgi ve Biyolojik Aktiviteleri.....	7
2. KAYNAK ÖZETİ	11
2.1. PROPARGİL AMİN İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ	11
2.1.1. (R)-Rasagilin mezilat (42)'nin Kemoenzimatik Dinamik Kinetik Rezolüsyon Yöntemiyle Sentezi	11
2.1.2. Ladostigil (46)'nin Sentezi.....	12
2.2. ÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ	13
2.2.1. Aminlerin Fosgen veya Trifosgenle Olan Reaksiyonundan Üre Sentezi.....	13
2.2.2. 1,1'-karbonildiimidazol ile Aminlerin Reaksiyonundan Üre Sentezi.....	14
2.2.3. S,S-Dimetil Ditiyokarbonat ile Aminlerin Reaksiyonundan Üre Sentezi.....	15
2.2.4. Karbamatların AlMe ₃ Varlığında Aminlerle Reaksiyonundan Üre Sentezi	16
2.2.5. Aminlerin CO, O ₂ ve S Varlığında Aromatik Aminlerle ve Sekonder Aminlerle Olan Reaksiyonundan Üre Sentezi	17
2.3. SÜLFAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ	18
2.3.1. Aminlerin Sülfamitle Olan Reaksiyonundan Sülfamit Sentezi.....	18
2.3.2. Aminlerin Kloro Sülfonil İzosiyanat ve Benzil Alkol ile Reaksiyonundan Oluşan Sülfamoil Karbamatın Hidrojenolizinden Sülfamit Sentezi	19
2.3.3. Redüktif Aminleme ile Aldehitlerden Mono Sübstitüe Sülfamit Sentezi.....	19

2.3.4. Aminlerin Kloro Sülfonil İzosiyanat ve t-Bütil Alkol ile Reaksiyonundan Oluşan Sülfamoil Karbamatin Trifloroasetikasit ile Olan Reaksiyonundan Sülfamit Sentezi	20
2.3.5. Sülfür Dioksit ile Aminlerin Reaksiyonundan Simetrik Sülfamit Sentezi :	21
2.3.6. Aminlerin Sülfürl Klorür Reaksiyonundan Simetrik Sülfamit Sentezi	21
2.3.7. Simetrik Olmayan Asimetrik Sülfamitlerin Sentezi	22
2.3.8. N,N'-sülfürildiimidazol ile Simetrik Olmayan Sülfamitlerin Sentezi.....	23
2.4. SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ.....	24
2.4.1. N-S Bağı Oluşumu Üzerinden Sülfonamit Türevlerinin Sentezleri.....	24
2.4.1.1. Mikrodalga Yöntemi Kullanılarak Sülfonik Asit Türevlerinden Sülfonamit Sentezi	24
2.4.1.2. N-klor Süksinimit Varlığında Tiyolden Sülfonamit Sentezi.....	24
2.4.1.3. Demir Katalize Arilsülfonamit Sentezi	25
2.4.2. C-N Bağı Oluşumu Üzerinden Sülfonamit Türevlerinin Sentezleri	25
2.4.2.1. Methansülfonamitin Paladyum Katalize N-Arillenmesi	25
2.4.2.2. Bakır Katalize Chan-Lam Kenetleme Reaksiyonu Sonucu N-Arilsülfonamit Sentezi	26
2.4.2.3. MnO ₂ Katalize Sülfamitlerin N-Alkillenmesi	26
2.4.3. C-C Bağı Oluşumu Üzerinden Sülfonamit Türevlerinin Sentezleri	27
2.4.3.1. Katalitik Enantiyoselektif Sekonder Sülfonamitlerin Sentezi.....	27
2.5. ÇALIŞMANIN AMACI	28
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER	30
3.1. 1,3-difenil Propanonların Sentezi İçin Genel Yöntem [1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (169)'un Sentezi]	30
3.2. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (171)'in Sentezi	30
3.3. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (173)'ün Sentezi.....	31
3.4. 1-(3,4-dimetoksifenil)- 3-fenilpropan-1-on (174)'ün Sentezi.....	31
3.5. 1,3-difenil Propanonların Redüktif Aminlenmesi için Genel Yöntem [1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (175)'in Sentezi].....	32
3.6. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (5)'in Sentezi	32
3.7. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (176)'nın Sentezi.....	33
3.8. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (177)'nin Sentezi.....	33

3.9. Propargil Amin Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem [N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (141)'in Sentezi].....	34
3.10. N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (142)'nin Sentezi	34
3.11. N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (143)'ün Sentezi	35
3.12. N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (144)'ün Sentezi	35
3.13. Aminlerin N,N-dimetil Sülfamoil klorür ile Reaksiyonu için Genel Yöntem N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamit (145)'in Sentezi].....	36
3.14. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamit (146)'nın Sentezi	37
3.15. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamit (147)'nin Sentezi	37
3.16. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamit (148)'in Sentezi	38
3.17. Üre Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Yöntem [N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (154)'ün Sentezi]	38
3.18. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (155)'in Sentezi	39
3.19. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (156)'nin Sentezi	39
3.20. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (157)'nin Sentezi	40
3.21. Asetofenon Türevlerinin Redüktif Aminleme Reaksiyonu ile Amin Türevlerinin Sentezi	40
3.22. Sülfamoil Karbamat Sentezi için Genel Yöntem [Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (188)'in Sentezi].....	41
3.23. Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (189)'un Sentezi	41
3.24. Benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (190)'ın Sentezi	42
3.25. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (191)'in Sentezi	42
3.26. Benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (192)'nin Sentezi	43

3.27. Benziletilsülfamid Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem [Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamid (149)'un Sentezi].....	43
3.28. Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamid (150)'nin Sentezi	44
3.29. Benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamid (151)'in Sentezi.....	45
3.30. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamid (152)'nin Sentezi.....	45
3.31. Benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamid (153)'ün Sentezi	46
3.32. 5-Brom-2,3-dihidro-1H-indan (194)'ün Sentezi	46
3.33. 6-Brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonil klorür (195)'in Sentezi	47
3.34. 6-Brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid (158)'in Sentezi.....	47
3.35. N-Alkil Sübstitüe ve Asimetrik N-Amino Asit Sübstitüe Sülfonamidlerin Sentezi için Genel Yöntem [6-Brom-N-etil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid (159)'un Sentezi].....	48
3.36. 6-Brom-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid (160)'ın Sentezi	48
3.37. 6-Brom-N-(tert-bütil)-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid (161)'in Sentezi.....	49
3.38. Amino Asitlerin Metil Ester Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem.....	49
3.39. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid)-3-fenilpropanoat (162)'nin Sentezi	50
3.40. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid)-3-(3,4-dimetoksi fenil)propanoat (163)'ün Sentezi	51
3.41. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid)-3-metilbütanoat (164)'ün Sentezi	51
3.42. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid)-4-(metiltiyo) bütanoat (165)'in Sentezi	52
3.43. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid)-3-(4-hidroksifenil) propanoat (166)'nin Sentezi	52
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	54
4.1. Saflaştırma.....	54
4.2. Kromatografik Ayırmalar	54
4.2.1. Kolon kromatografisi	54
4.3. Spektrumlar	54
4.3.1. ¹ H-NMR Spektrumları	54
4.3.2. ¹³ C-NMR Spektrumları	54

4.3.3. IR Spektrumu	54
4.3.4. Kütle spektrumları.....	55
4.3.5. Elementel analiz	55
4.4. Deneyler	55
4.4.1. 1,3-difenil Propanonların Sentezi İçin Genel Yöntem [1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (169)'un Sentezi].....	55
4.4.2. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (171)'in Sentezi	56
4.4.3. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (173)'ün Sentezi.....	57
4.4.4. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (174)'ün Sentezi.....	58
4.4.5. 1,3-difenil Propanonların Redüktif Aminlenmesi için Genel Yöntem [1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (175)'in Sentezi].....	58
4.4.6. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (5)'in Sentezi	60
4.4.7. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (176)'nın Sentezi.....	60
4.4.8. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (177)'nin Sentezi.....	61
4.4.9. Propargil Amin Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem [N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (141)'in Sentezi].....	62
4.4.10. N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (142)'nin Sentezi	64
4.4.11. N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (143)'ün Sentezi	65
4.4.12. N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (144)'ün Sentezi	66
4.4.13. Aminlerin N,N-dimetil Sülfamoil klorür ile Reaksiyonu için Genel Yöntem N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamid (145)'in Sentezi].....	67
4.4.14. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamid (146)'nın Sentezi	68
4.4.15. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamid (147)'nin Sentezi	69
4.4.16. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamid (148)'in Sentezi	70

4.4.17. Üre Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Yöntem [N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (154)'ün Sentezi]	71
4.4.18. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (155)'in Sentezi	73
4.4.19. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (156)'nin Sentezi ..	74
4.4.20. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (157)'nin Sentezi ..	75
4.4.21. Asetofenon Türevlerinin Redüktif Aminleme Reaksiyonu ile Amin Türevlerinin Sentezi	76
4.4.22. Sülfamoil Karbamat Sentezi için Genel Yöntem [Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (188)'in Sentezi]	77
4.4.23. Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (189)'un Sentezi	78
4.4.24. Benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (190)'in Sentezi	79
4.4.25. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (191)'in Sentezi	80
4.4.26. Benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (192)'nin Sentezi	81
4.4.27. Benziletilsülfamid Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem [Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamid (149)'un Sentezi]	82
4.4.28. Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamid (150)'nin Sentezi	84
4.4.29. Benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamid (151)'in Sentezi	84
4.4.30. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamid (152)'nin Sentezi	86
4.4.31. Benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamid (153)'ün Sentezi	86
4.4.32. 5-brom-2,3-dihidro-1H-indan (194)'ün Sentezi	87
4.4.33. 6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonil klorür (195)'in Sentezi	88
4.4.34. 6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid (158)'in Sentezi	89
4.4.35. N-Alkil Süstitüe ve N-Amino Asit Süstitüe Sülfonamidlerin Sentezi için Genel Yöntem [6-brom-N-etil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid (159)'un Sentezi] ..	90
4.4.36. 6-brom-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid (160)'in Sentezi	91
4.4.37. 6-brom-N-(tert-bütil)-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid (161)'in Sentezi	92
4.4.38. Amino Asitlerin Metil Ester Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem	92
4.4.39. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid)-3-fenilpropanoat (162)'nin Sentezi	93
4.4.40. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamid)-3-(3,4-dimetoksi fenil)propanoat (163)'ün Sentezi	94

4.4.41. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-metilbütanoat (164)'ün Sentezi	96
4.4.42. (S)-methil2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-4-(metiltiyo) bütanoat (165)'in Sentezi	97
4.4.43. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(4-hidroksifenil) propanoat (166)'nın Sentezi	98
5. SONUÇ VE TARTIŞMA.....	100
KAYNAKLAR	106
EKLER.....	120
EK 1.	121
ÖZGEÇMİŞ	159

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

BBr ₃	Bor tribromür
BnOH	Benzil alkol
HCC	Hepatosellüler karsinomalı
AgNCO	Gümüş siyanat
EN	Erime Noktası
FDA	Food and drug administration
TCT	2,4,6-triklor-[1,3,5]-triazin
BnOH	Benzil alkol
BOP	Benzotriazol-1-iloksi)tris(dimetilamino)fosfonyum hekzaflor
CALB	<i>Candida antarctica</i> lipaz B
CHCl ₃	Kloroform
CSI	Kloro sülfonil izosiyanat
ClSO ₃ H	Klorosülfonik asit
CDI	1,1'-karbonildiimidazol
DCE	Dikloroetan
DIEA	<i>N,N</i> -Diizopropiletilamin
DMDCAH	trans- <i>N,N'</i> -dimetil-1,2-diaminsikloheksan
HCl	Hidroklorik asit
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
K ₂ CO ₃	Potasyum karbonat
MeCN	Asetonitril
MeOH	Metanol
MS	Kütle spektroskopisi
NaBH ₄	Sodyum borhidrür
NaBCNH ₃	Sodyum siyano borhidrür
NaOH	Sodyum hidroksit
NEt ₃	Trietilamin
NH ₃	Amonyak

NH ₄ OAc	Amonyum asetat
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NCS	N-klor süksinimit
PCl ₅	Fosfor pentaklorür
Pd/C	Paladyum karbon
P ₂ O ₅	Fosfor pentaoksit
PPA	Polifosforik asit
SO ₂ Cl ₂	Sülfüril klorür
SOCl ₂	Tiyonil klorür
t-BuOH	Tersiyer bütanol
t-Bu ₄ NCl	Tetrabütilamonyumklorür
TFA	Trifloroasetik asit
TEA	triethanolamin
THF	Tetrahidrofuran
Zn	Çinko
β	Beta

Kısaltmalar

bd	Broad (geniş) dublet
bs	Broad (geniş) singlet
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
dddd	Dubletin dubletinin dubletinin dubleti
m	Multiplet
s	Singlet
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce tabaka kromatografisi
hCA-I	İnsan karbonikanhidraz enzimi-I
hCA-II	İnsan karbonikanhidraz enzimi-II

AChE	Asetilkolin esteraz
MAO-B	Monoamin oksidaz B



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Benzil amin yapısındaki ilaç etken maddeleri	1
Şekil 1.2. Sülfamit grubu içeren bazı ilaçlar	5
Şekil 1.3. Üre fonksiyonel grubu içeren ilaçlar	7
Şekil 1.4. Prontozil (24)'ün metabolitik olarak Sülfanilamit (25)'e dönüşümü	8
Şekil 1.5. Sülfonamit grubu içeren ilaç etken maddeleri	9
Şekil 2.1.1. (R)-Rasagilin mezilat (42)'nin Sentezi	11
Şekil 2.1.2. Ladostigil (46)'nin Sentezi	12
Şekil 2.2.1. 1-(2-hidroksifenil)-3-fenilüre (50)'nin Sentezi	13
Şekil 2.2.2 (S)-metil 2-(3-((S)-1,3-bis(benziloksi)-1-oksopropan-2-il)ureido)-3- metilbütanoat (55)'in Sentezi	14
Şekil 2.2.3. N-benzil-3,4-dihidroizokinolin-2(1H)-karboksiamid (59)'un Sentezi	14
Şekil 2.2.4. 1-benzil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)üre (67)'nin Sentezi	15
Şekil 2.2.5. 1-bütil-3-fenilüre (70)'in Sentezi	16
Şekil 2.2.6. 1-bütil-3-(3,4-diklorfenil)-1-metilüre (73)'ün Sentezi	17
Şekil 2.3.1. N-((3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-3-il)metil)sülfamit (85)'in Sentezi	18
Şekil 2.3.2. (S)-3-fenil-2-(sülfamoilamin)propanoik asit (12a)'nin Sentezi	19
Şekil 2.3.3. Redüktif Aminleme ile Aldehitlerden Mono Süstitüe Sülfamit Sentezi	20
Şekil 2.3.4. t-BuOH/CSI ile Aminlerin Reaksiyonundan Elde Edilen Sülfamoil Karbamatın TFA ile Reaksiyonundan Sülfamit Sentezi	20
Şekil 2.3.5. Sülfür Dioksit ile Aminlerin Reaksiyonundan Simetrik Sülfamit Sentezi	21
Şekil 2.3.6. Aminlerin Sülfürl Klorür Reaksiyonundan Simetrik Sülfamit Sentezi	21
Şekil 2.3.7. Simetrik Olmayan Asimetrik Sülfamitlerin Sentezi	22
Şekil 2.3.8. N,N'-sülfürildiimidazol ile Simetrik Olmayan Sülfamitlerin Sentezi	23
Şekil 2.4.1. Mikrodalga Yöntemiyle 4-tosilmorfolin (125)'in Sentezi	24
Şekil 2.4.2. N-benzil-1-fenilmetansülfonamit (128)'in Sentezi	25
Şekil 2.4.3. Demir katalize Arilsülfonamit 131'in Sentezi	25

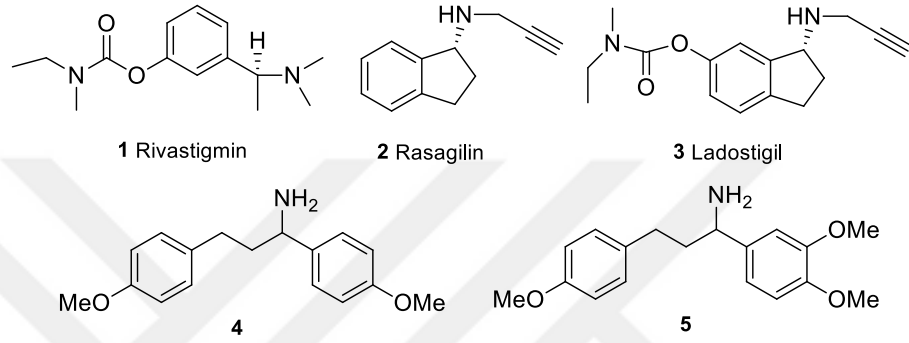
Şekil 2.4.4. Methansülfonamitin Paladyum Katalize N-Arillenme Reaksiyonu	26
Şekil 2.4.5. Bakır Katalize Kenetleme Reaksiyonu Sonucu N-Arilsülfonamit Sentezi	26
Şekil 2.4.6. MnO ₂ Katalize Sülfamidlerin N-Alkilasyon Reaksiyonu.....	27
Şekil 2.4.7. Katalitik Enantiyoselektif Sekonder Sülfonamidlerin Sentezi	27
Şekil 3.1. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (169)’un Sentezi.....	30
Şekil 3.2. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (171)’in Sentezi.....	31
Şekil 3.3. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (173)’ün Sentezi	31
Şekil 3.4. 1-(3,4-dimetoksifenil)- 3-fenilpropan-1-on (174)’ün Sentezi	32
Şekil 3.5. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (175)’in Sentezi	32
Şekil 3.6. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (5)’in Sentezi.....	33
Şekil 3.7. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (176)’nın Sentezi	33
Şekil 3.8. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (177)’nin Sentezi	33
Şekil 3.9. N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (141)’in Sentezi.....	34
Şekil 3.10. N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (142)’nin Sentezi.....	35
Şekil 3.11. N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (143)’ün Sentezi	35
Şekil 3.12. N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (144)’ün Sentezi	36
Şekil 3.13. N’-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamid (145)’in Sentezi	36
Şekil 3.14. N’-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamid (146)’nın Sentezi	37
Şekil 3.15. N’-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamid (147)’nin Sentezi	37
Şekil 3.16. N’-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamid (148)’in Sentezi	38
Şekil 3.17. N’-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (154)’ün Sentezi	38

Şekil 3.18. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (155)'in Sentezi	39
Şekil 3.19. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (156)'nın Sentezi	39
Şekil 3.20. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (157)'nin Sentezi	40
Şekil 3.21. Redüktif Aminasyonla 183-187 Aminlerinin Sentezi	40
Şekil 3.22 Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (188)'in Sentezi.....	41
Şekil 3.23. Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (189)'un Sentezi.....	42
Şekil 3.24. Benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (190)'ın Sentezi	42
Şekil 3.25. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (191)'in Sentezi	43
Şekil 3.26. Benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (192)'nin Sentezi	43
Şekil 3.27. Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamit (149)'un Sentezi.....	44
Şekil 3.28. Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamit (150)'nin Sentezi.....	44
Şekil 3.29. Benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamit (151)'in Sentezi	45
Şekil 3.30. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamit (152)'nin Sentezi	45
Şekil 3.31. Benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamit (153)'ün Sentezi.....	46
Şekil 3.32. 5-Brom-2,3-dihidro-1H-indan (194)'ün Sentezi	46
Şekil 3.33. 6-Brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonil klorür (195)'in Sentezi.....	47
Şekil 3.34. 6-Brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (158)'in Sentezi	47
Şekil 3.35. 6-Brom-N-etil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (159)'un Sentezi	48
Şekil 3.36. 6-Brom-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (160)'ın Sentezi	48
Şekil 3.37. 6-Brom-N-(tert-bütil)-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (161)'in Sentezi	49
Şekil 3.38 Amino Asitlerin Metil Ester Türevlerinin Sentezi.....	49
Şekil 3.39 (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-fenilpropanoat (162)'nin Sentezi.....	50

Şekil 3.40 (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(3,4-dimetoksi fenil)propanoat (163)’ün Sentezi.....	51
Şekil 3.41 (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-metilbütanoat (164)’ün Sentezi	51
Şekil 3.42 (S)-methil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-4-(metiltiyo)bütanoat (165)’in Sentezi	52
Şekil 3.43 (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(4-hidroksifenil)propanoat (166)’nın Sentezi	52
Şekil 5.1. Sentezi gerçekleştirilen keton bileşikleri	100
Şekil 5.2. Sentezi gerçekleştirilen 5, 175-177 amin bileşikleri.....	100
Şekil 5.3. Sentezi gerçekleştirilen propargil amin türevleri.....	101
Şekil 5.4. Sentezi gerçekleştirilen benzilik sülfamid türevleri	101
Şekil 5.5. Sentezi gerçekleştirilen üre türevleri	102
Şekil 5.6. Sentezi gerçekleştirilen asetofenon türevi sülfamoyl karbamat ve sülfamid bileşikleri.....	102
Şekil 5.7. 6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonil klorür (195)’in Sentezi	103
Şekil 5.8. Sentezi gerçekleştirilen N-alkil sübstitüe sülfonamidler	103
Şekil 5.9. Sentezi gerçekleştirilen L-amino asit metilester türevleri	104
Şekil 5.10. Sentezi gerçekleştirilen N-amino asit metilester sübstitüe sülfonamidler...	104

1. GİRİŞ

1.1. Benzil Amin Yapısındaki Rivastigmin, Ladostigil, Rasagilin İlaçları ve Analoglarının Biyolojik Aktiviteleri



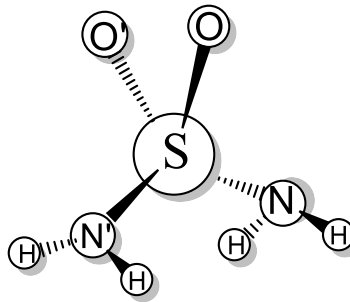
Şekil 1.1. Benzil amin yapısındaki ilaç etken maddeleri

Kullanılan çoğu ilacın yapısı incelendiğinde amin fonksiyonel grubu içerdikleri görülmektedir. Amin fonksiyonel grubunun türevlendirilmesiyle bir çok ilaç etken maddesi elde edilebilir. Bakıldığında Rivastigmin (1) bir benzil amin türevidir. Exelon ticari ismiyle klinikte kullanılan bir ilaçtır. Parasempatomimetik veya kolinerjik bir ajan olarak Parkinson ve Alzheimer hastalıklarından kaynaklanan akıl hastalıklarının tedavisinde kullanılır (Burn *et al.* 2006). Rivastigminin şimdiye kadar altı milyondan fazla hasta tarafından kullanıldığı bildirilmektedir. Rasagilin (2) Azelict ve TVP-1012 gibi ticari isimlerle bilinmektedir. Rasagilin benzil amin yapısında olup 1-amino indan bileşiğinin propargillenmiş halidir. MAO-B enzimini dönüşümsüz inhibe etmek suretiyle aktivite gösterir ve bu yüzden de Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (Guay 2006). Ladostigil (3), TV-3,326 ismiyle bilinen nörolojik olarak koruyucu bir ajandır. Yapı olarak Rivastigmin (1) ve Rasagilin (2)'ye benzemektedir ve bu iki ilacın bir birleşimi şeklindedir. Dolayısıyla biyolojik olarak da bu iki ilacın göstermiş olduğu aktiviteleri Ladostigil (3) tek başına göstermektedir. Yapılan çalışmalar Ladostigil ilacının, Alzheimer, Parkinson ve Lewy cisimciği hastalıklarından kaynaklanan nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılan önemli bir ilaç olduğunu

ortaya koymaktadır (Weinstock *et al.* 2000). Ladostigil asetilkolin esterase ve bütirilkolin esterase enzimlerini dönüşümlü olarak, MAO-B'yi de dönüşümsüz olarak inhibe etmek suretiyle inhibitör görevi görür (Bar-Am *et al.* 2009 ve Weinreb *et al.* 2009). Ladostigil antidepresan etkiye de sahip olduğundan dolayı depresyondaki ve heyecan korku içerisinde olan hastaların tedavisinde de kullanılma potansiyeline sahip bir ilaçtır (Weinstock *et al.* 2003). Benzil amin 4'ün antispazmodik aktivitesi (Starita *et al.* 1974) ve antihistaminik aktivitesi (De Vazquez *et al.* 1986) bildirilmiştir. 5 bileşiğinin bazı türevleri de oreksin antagonistidirler (Gobbi *et al.* 2008).

1.2. Sülfamid Türevleri Hakkında Genel Bilgi ve Biyolojik Aktiviteleri

Sülfamidler, fonksiyonel grup olarak $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ (6) yapısında olan elektronca zengin organik bileşikler olup önemli biyolojik aktiviteler gösterdiklerinden dolayı farmasötik kimyada oldukça önemli bir yere sahiptirler (Reitz *et al.* 2009). Sülfamid (6) ilk olarak 1838 yılında Fransız kimyacı Henri Victor Regnault tarafından SO_2Cl_2 (sülfürl klorür) ve $\text{NH}_3(\text{g})$ reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Regnault 1838). Sülfamid molekülünü oluşturan bağların uzunlukları ve bağ açıları Tablo 1.1'de görülmektedir (De Zea Bermudez *et al.* 1997).



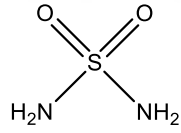
6 Sülfamid molekülü

Sülfamidlerdeki kükürt atomu tetrahedral yapıda olduğundan dolayı konformasyon olarak zengin bileşiklerdir. Böylelikle bağlanacağı substrat ilgisine konformasyonel olarak artı bir değer katar. Bakıldığında sülfamat (7), sülfonamid (8), üre (9), karbamat (10) fonksiyonel grupları sülfamid (6) fonksiyonel grubunun biyoizosterik türevleridir.

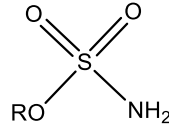
Yani sülfamit fonksiyonel grupları biyoizosterik türevlerinin kullanılabileceği alanlarda da kullanılabilirler (Reitz *et al.* 2009).

Atomlar	Bağ Uzunlukları(Å)	Atomlar	Bağ Açıları(°)
S-O	1.391	O-S-O'	119.4
S-N	1.600	N-S-N'	112.1
O-O'	2.402	O-S-N	106.6
N-N'	2.654	O-S-N'	106.2
O-N	2.401		
O-N'	2.394		

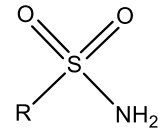
Tablo 1.1 Sülfamit molekülünün bağ uzunlukları ve bağ açıları



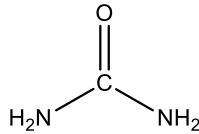
6



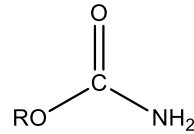
7



8

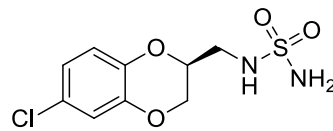


9



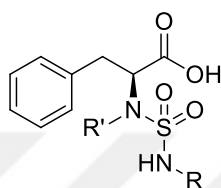
10

Sülfamit yapısına bakıldığında iki amin grubunu ihtiva etmesinden dolayı mono, di, tri, tetra süstitüe sülfamit türevlerinin elde edilmesi mümkündür. Sülfamitler ayrıca halkalı yapıda da sentezlenebilirler. Bu açıdan birçok türevi elde edilebilir.



11 JNJ-26489112

Yukarıda bahsedildiği üzere sülfamit fonksiyonel grubu içeren bileşikler biyolojik olarak aktif bileşiklerdir; Literatürde McComsey ve grubu tarafından yapılan çalışmada Johnson & Johnson firması tarafından geliştirilen ve epilepsi hastalığının tedavisinde antikonvülzan olarak kullanılan JNJ-26489112 (**11**) bileşiğinin türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikonvülzan aktiviteye sahip olduklarını ratlar üzerinde yaptıkları çalışmayla ortaya koymuşlardır (McComsey *et al.* 2013).



12a R=H, R'=H

12b R=CH₃, R'=H

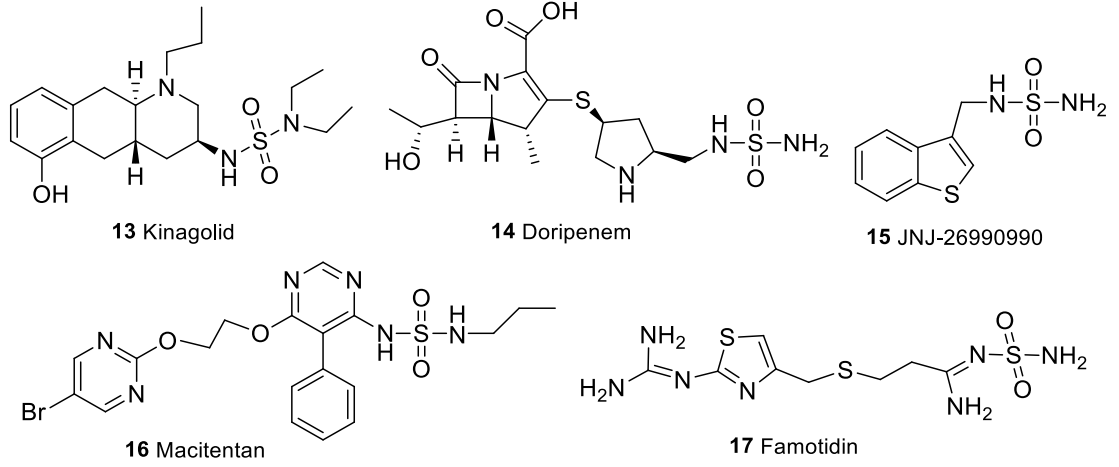
12c R=H, R'=CH₃

12d R=CH(CH₃)₂, R'=H

12e R=CH₂Ph, R'=H

12f R=CH₂CH₂Ph, R'=H

Park ve grubu tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise fenilalanin yapısında asimetric sülfamit türevleri **12a-12f** sentezlenmiş ve sentezi gerçekleştirilen amino asit yapısındaki sülfamit türevlerinin karboksipeptidaz A inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir (Park *et al.* 2002). Ayrıca sülfamit fonksiyonel grubuna sahip bileşiklerin β_3 -adrenerjik reseptörünün agonisti (Dow *et al.* 2004), HIV-1 proteaz inhibitör aktiviteleri (Anna *et al.* 2005), nörovirüs inhibitörü (Dou *et al.* 2012), 15-lipogenaz inhibitörü (Ngu *et al.* 2011), kolesterol açıltransferaz inhibitör (Takahashi *et al.* 2010), karbonik anhidraz enziminin inhibitörü (Ohradanova *et al.* 2012), glikojen fosforilaz inhibitörü (Tite *et al.* 2012), renin inhibitörü (Wu *et al.* 2011), 11 β -hidroksisteroiddehidrogenaz 1 inhibitörü (Kim *et al.* 2012), anti tümör aktiviteye (Crespo *et al.* 2010), seçici norepinefrin reuptake inhibitör aktiviteye (O'Neill *et al.* 2010) ve daha pek çok aktivitelere sahip oldukları literatürde bildirilmiştir. Grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda sülfamit türevlerinin asetilkolin esterase ve bütirilkolin esterase enzimlerini inhibe ettiği ortaya konulmuştur (Akıncioğlu *et al.* 2015).



Şekil 1.2. Sülfamit grubu içeren bazı ilaçlar

Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve sülfamit grubu içeren ilaç etken maddelerine baktığımızda; Kinagolid (13) dopamin D2 reseptörlerinin seçici agonisti olup hiperprolaktinemde kullanılan bir ilaçtır (Barlier *et al.* 2006). Ticari olarak doribax isimli doripenem (14) geniş spektrumlu enjekte edilebilir bir antibiyotiktir (Brown *et al.* 2005). JNJ-26990990 (15) Johnson & Johnson firması tarafından geliştirilen bir antikonvülzan ilaçtır. Enflamatuvar ağrıda, nöropatik ağrıda, ve depresyon tedavisinde potansiyel kullanıma sahiptir (Smith-Swintosky 2007). Macitentan (16) endothelin reseptörü antagonisti olup (Bolli *et al.* 2012) pulmoner arterial hipertansiyonda kullanılmak üzere geliştirilmiş bir ilaçtır. Famotidin (17) ise histamin H₂-reseptörü antagonistidir, mide asidinin üretimini inhibe eder ve ülser tedavisinde kullanılır (Humphries *et al.* 1999).

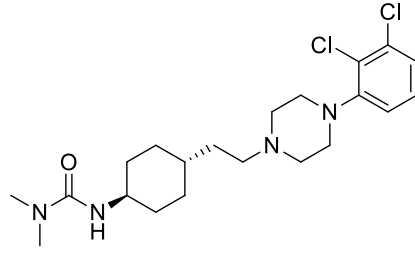
Sülfamitler sentetik organik kimya açısından da önemli bileşiklerdir. Örneğin moleküler self-assembly (kendiliğinden bir araya gelme) reaksiyonlarında (Hof *et al.* 2000), organokatalizör olarak (Chen *et al.* 2011) ve şelat yapıcı maddeler olarak da kullanılabilecekleri literatürde bildirilmiştir (Mills *et al.* 2002).

1.3. Üre Türevleri Hakkında Genel Bilgi ve Biyolojik Aktiviteleri

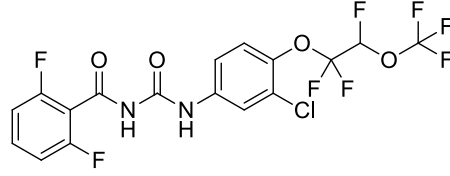
Karbamid olarak da bilinen üre genel olarak NH_2CONH_2 kimyasal formülüne sahip bileşiklerdir. İlk olarak 1727 yılında Alman kimyacı Herman Boerhaave tarafından idrardan kristallendirme yoluyla elde edilmesine rağmen kimyasal olarak ilk sentezi Alman kimyacı Friedrich Wöhler tarafından gümüş siyanat (AgNCO) ve amonyum klorür (NH_4Cl) bileşiklerinin reaksiyonundan elde edilmiştir (Kurzer ve Sanderson 1956).

Literatürde bazı üre türevlerinin tirozin kinaz inhibitörü (Engen *et al.* 2010), antimikrobiyal aktiviteleri (Suresha *et al.* 2011), anyon ve katyon sensörü olarak kullanıldıkları (Babu *et al.* 2008; Yang *et al.* 2007), halkalı üre bileşiklerinin anti-HIV özelliğe sahip oldukları (Huang *et al.* 2004) bilinmektedir. Farmasötik, kozmetik ve tarım ilacı alanlarında kullanılan biyolojik yönden aktif moleküller oldukları da (Dommarco *et al.* 1998; Doi *et al.* 2009) anlaşılmaktadır.

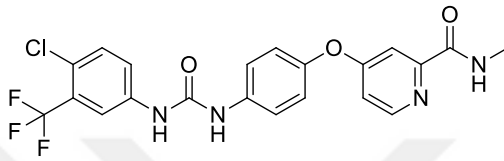
Bunlara ek olarak çeşitli sinir sistemi hastalıklarının tedavisi için ilaç olarak kullanıldıkları da (Gool *et al.* 2008) görülmektedir. Günümüzde ilaç olarak kullanılan birçok üre türevi bileşik mevcuttur. Bunlardan Vraylar olarak bilinen Cariprazine (**18**) D2, D3 reseptörleri agonisti olup şizofreni ve bipolar bozuklukların tedavisi için kullanılan bir ilaçtır (Kiss *et al.* 2010). Novaluron (**19**) ise pestisit olarak kullanılan bir tarım ilacının etken maddesidir (Kostyukovsky *et al.* 2006). Sorafenib (**20**) ticari olarak Nexavar olarak bilinen VEGFR-2, c-Kit, PDGFR β , Raf kinaz inhibitörüdür ve böbrek kanseri, hepatosellüler karsinomalı (HCC) tedavisinde kullanılan bir ilaç etken maddesidir (Wagdy *et al.* 2015). Sorafenib (**20**)'nin florlu türevi olan Regorafenib (**21**)'in de VEGFR-1/3, PDGFR β , FGFR1, Tie-2 inhibitörü ve anti-proliferatif aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir. 2012 yılında FDA tarafından metastatik kolorektal kanser (mCRC) tedavisi için kullanılabileceği bildirilmiş ve 2013 yılında bu kapsamını genişleterek gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisi için de kullanılabileceği rapor edilmiştir (Wagdy *et al.* 2015).



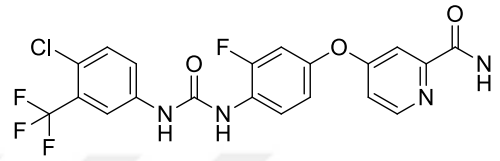
18 Cariprazine



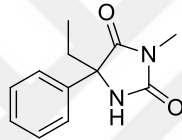
19 Novaluron



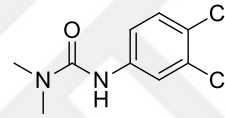
20 Sorafenib



21 Regorafenib



22 Mephentoin



23 DCMU

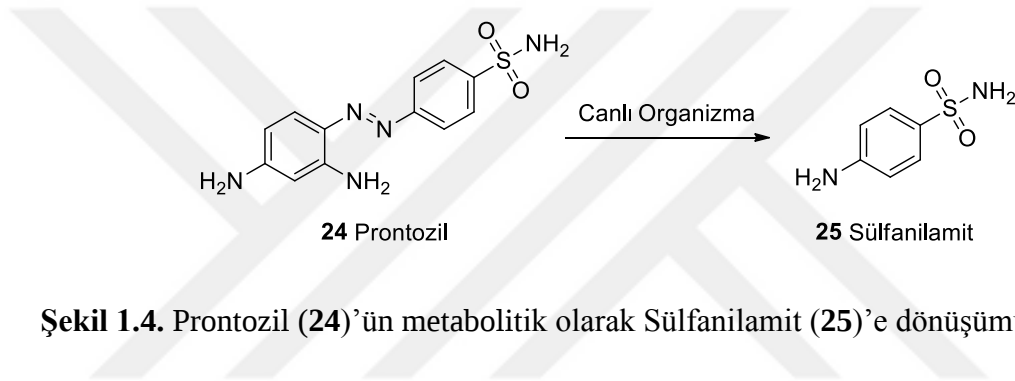
Şekil 1.3. Üre fonksiyonel grubu içeren ilaçlar

Mephentoin (22) epilepsi tedavisinde kullanılan antikonvülzan bir ilaçtır (Wise *et al.* 1955). DCMU (23) Bayer firması tarafından 1954 yılında piyasaya Diuron ticari ismiyle sürülmüştür. Herbisit olarak fotosentezin ikinci evresini seçici olarak inhibe eden bir bileşiktir (Metz *et al.* 1986).

1.4. Sülfonamit Türevleri Hakkında Genel Bilgi ve Biyolojik Aktiviteleri

Sülfonamitler $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{R}$ genel formülüyle gösterilen sülfamit grubu bileşiklerin biyoizosterik türevlerindendir. Sülfonamit fonksiyonel grubu ihtiva eden bileşikler yaygın olarak antibakteriyel ilaç olarak bilinmekle beraber, farmasötik kimyada çok geniş bir çalışma alanına sahiptirler (Pandya *et al.* 2003). Sülfonamitler, çeşitli hastalıklara karşı önleyici ve kemoterapötik tedavide sistematik olarak kullanılan ilk ilaçlardır (Kołaczek *et al.* 2014). 20. yüzyılın başlarında sülf ilaçların keşfi bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için bir dönüm noktası olarak kabul edilir ve modern tıpta yeni

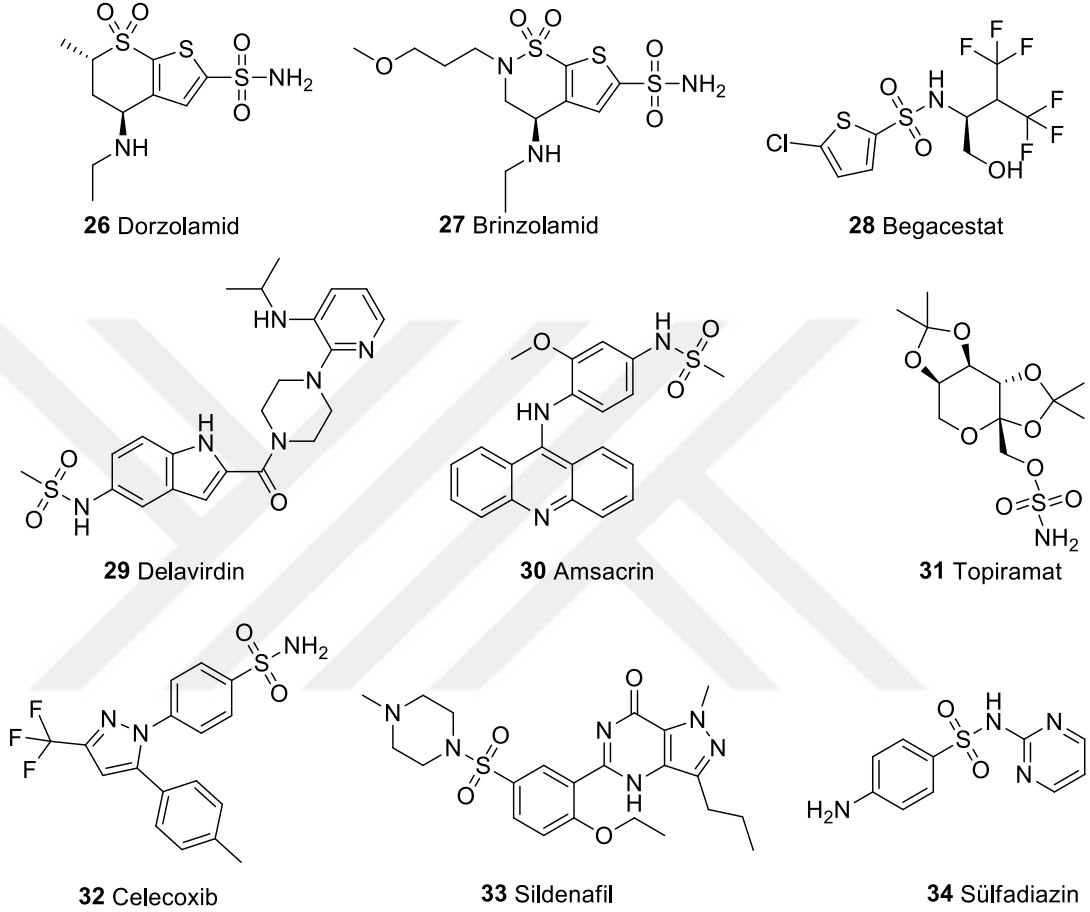
bir dönemin kapısını aralamıştır (Baunach *et al.* 2015). İlaç olarak bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde klinikte kullanılan ilk sülfonamid bileşiği yün boyalarında kullanılan Prontozil (24) olarak bilinen 4'-sülfamil-2,4-diaminazo-benzen'dir. Fakat Prontozil (24) *in vivo* ortamda antibakteriyel etki gösterirken *in vitro* ortamda yapılan çalışmalarda herhangi bir antibakteriyel etkisinin olmadığı gerçek etkinin canlı organizma metabolizmasında Prontozil (24)'ün sülfanilamid (25)'e dönüşümüyle sağlandığının anlaşılmasıyla sülfanilamid (25) türevi bir çok bileşiğin sentezinin gerçekleştirilmesine sebebiyet vermiştir (Lee 2007) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Prontozil (24)'ün metabolitik olarak Sülfanilamid (25)'e dönüşümü

Sülfonamidler antibakteriyel etkilerinin keşfinden sonra birçok çalışma alanına konu olmuştur. Sülfonamidler antibakteriyel aktivitesi yanında diğer biyolojik aktivitelerine bakılacak olursa; antifungal (Rahavi Ezabadi *et al.* 2008), karbonik anhidraz inhibitör (Vullo *et al.* 2013), anti-inflamatör (Chandna *et al.* 2013), antiepileptik (Thiry *et al.* 2008), antimigren (Humphrey *et al.* 1991), antikanser (Ghorab *et al.* 2011), antitümör (Akurathi *et al.* 2014), antiviral HIV proteaz inhibitör (Kołaczek *et al.* 2014), hipoglisemide (Boyd *et al.* 1988), diüretik olarak (Temperini *et al.* 2008), erektil disfonksiyon tedavisinde (Kim *et al.* 2001), sistein proteaz inhibitörü olarak Alzheimer hastalığı tedavisinde (Roush *et al.* 2014), antiglokoma ajanı olarak (Abbate *et al.* 2004), herbisit ve fungusit olarak kullanıldıkları gibi tekstil sanayisinde UV koruma ajanı olarak da kullanılmaktadırlar (Gaffer *et al.* 2013). Sülfonamidler hem asidik hem bazik koşullara dayanıklı olmasından dolayı organik kimya reaksiyonlarında amin ve alkol fonksiyonel gruplarını içeren bileşiklerin korunması amacıyla da kullanılırlar (O'Connell *et al.* 1992). Ayrıca hidroksil gruplarının sülfolanmasıyla süstitüsyon ve eliminasyon reaksiyonlarında kolay ayrılan gruplar haline dönüşmesini sağlarlar.

Sülfonamid etken grubu içeren hali hazırda ilaç etken maddesi olarak kullanılan otuzun üzerinde ilaç vardır (Kołaczek *et al.* 2014).



Şekil 1.5. Sülfonamid grubu içeren ilaç etken maddeleri

Dorzalamid (**26**) ve ticari olarak Azopt olarak satılan Brinzolamid (**27**) karbonik anhidraz enziminin güçlü birer inhibitörü olarak glokoma tedavisinde kullanılan ilaç etken maddeleridir (Inoue 2014). Begacestat (**28**) gama sekretaz inhibitörü olarak Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılabileceği düşünülen klinik ön çalışmaları bitmiş bir ilaç adayıdır (Mayer *et al.* 2008). Rescriptor ticari ismiyle satılan Delavirdin (**29**) HIV tip-1'in tedavisinde kullanılır (Wang *et al.* 2008). Amsacrin (**30**) akut lenfositik lösemi tedavisinde antineoplastik ajan olarak kullanılan ilaç etken maddesidir (Graziano *et al.* 1996). Topiramet (**31**) ticari olarak Topamax adı altında satılan

antiepileptik bir ilaçken (Perucca 1997), Celecoxib (32) dejeneratif eklem ağrılarında, romatizma ağrılarında, akut ağrılarda ve bayanlarda menstrual döngü ağrılarında ağrı kesici olarak kullanılan etken maddedir (Tindall 1999). Sildenafil (33) Viagra olarak bilinen erektil disfonksiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır (Pandya *et al.* 2003). Ayrıca Sülfadiazin (34) bir antibakteriyel ilaç olup, ikinci ve üçüncü derece yanıklarda ve yara enfeksiyonlarına karşı tedavi edici ve önleyici olarak endikedir (Pandya *et al.* 2003).

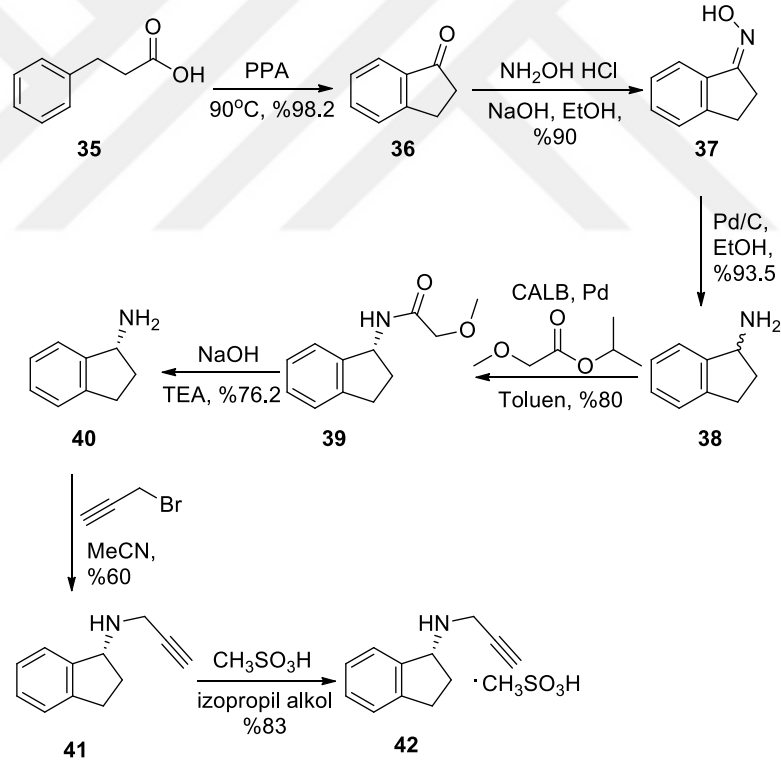


2. KAYNAK ÖZETİ

2.1. PROPARGİL AMİN İÇEREN BİLEŞİKLERİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

Propargil aminler ya serbest aminlerin bazik ortamda propargil bromürle reaksiyonundan (Herzig *et al.* 2006) ya da ketonların propargil amin ile imine dönüştürülüp indirgenmesinden elde edilirler (Yao ve Chen 2011).

2.1.1. (R)-Rasagilin mezilat (42)'nin Kemoenzimatik Dinamik Kinetik Rezolüsyon Yöntemiyle Sentezi

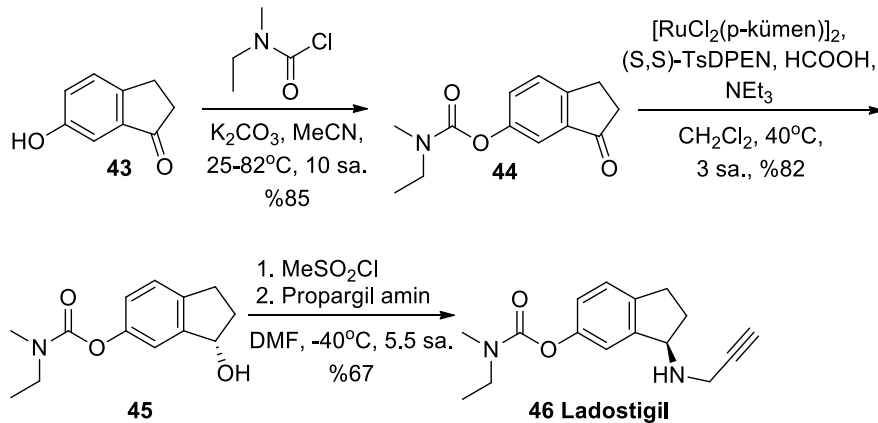


Şekil 2.1.1. (R)-Rasagilin mezilat (42)'nin Sentezi

Ma ve grubu tarafından yapılan çalışmada monoamin oksidaz-B (MOA-B) enzimini inhibe etmek yoluyla Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan Rasagilin mezilat (42)'yi sentezlemeyi hedeflemişlerdir. Bu çalışmaya göre 3-fenilpropanoik asit (35)'den

çıkılarak polifosforik asit (PPA) varlığında Friedel-Crafts kenetleme reaksiyonu sonucu indanon (**36**)'yı sentezlemişlerdir. Keton **36**'nın NaOH varlığında hidroksilamin hidroklorür ile reaksiyonu sonucu oksim **37**'yi elde etmişlerdir. Oksim **37**'nin Pd/C katalize hidrojenasyonu ile ($\pm$)-Rasagilin (**38**)'in sentezini gerçekleştirmişlerdir. Rasemik **38** amin bileşiğinin kemoenzimatik olarak *C. antarctica* lipaz B (CALB) enzimiyle izopropil 2-metoksiasetat varlığında Pd nanokatalize dinamik kinetik rezolüsyonu sonucu (R)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metoksiasetamid (**39**)'u %80 verimle %99'un üzerinde enantiomerik aşırılıkta sentezmeyi başarmışlardır. **39**'un triethanolamin (TEA) içerisinde NaOH (suda) ile hidrolizi sonucu (R)-2,3-Dihidro-1-indanamin (**40**)'ı %76.2 verimle sentezlemişlerdir. Sentezini gerçekleştirdikleri 1-aminoindan **40** bileşiğinin asetonitril içerisinde propargil bromürle olan reaksiyonu sonucu ilgili (R)-Rasagilin (**41**)'i %59.7 verimle tek enantiomer olarak elde etmişlerdir. **41**'in izopropil alkol içerisinde methansülfonik asit ile reaksiyonundan sonuç ürün (R)-Rasagilin mezilat (**42**)'yi %83 verimle enantiomerik saflıkta sentezmeyi başarmışlardır (Ma *et al.* 2014).

2.1.2. Ladostigil (**46**)'nın Sentezi



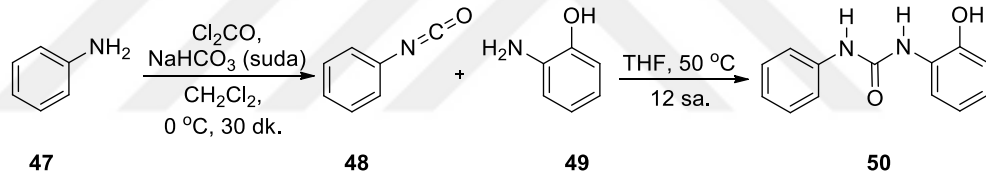
Şekil 2.1.2. Ladostigil (**46**)'nın Sentezi

Ladostigil (**46**) asetilkolin esterase ve bütirilkolin esterase dönüşümlü, MAO-B'yi dönüşümsüz olarak inhibe etmek suretiyle Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan

bir ilaç etken maddesidir. Bu açıdan sentezi önem arzeden Ladostigil (**46**)'nin sentezi Luo ve grubu tarafından Şekil 2.1.2'deki gibi gerçekleştirilmiştir. Buna göre 6-hidroksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**43**) bileşiğinin K_2CO_3 varlığında etilmetil karbamoil klorür ile reaksiyonu sonucu keton türevi **44** elde edilmiştir. **44** bileşiğinin $[RuCl_2(p\text{-kümen})]_2$ katalizörü varlığında asimetrik indirgenmesi sonucu ilgili alkol türevi **45**'i %82 verimle %99 ee ile sentezlemişlerdir. Alkol türevi **45**'in metan sülfonil klorür ile tepkimesinden ve hemen akabinde propargil amin ile reaksiyonu sonucu %82 verimle %89 ee ile Ladostigil (**46**)'nin sentezini gerçekleştirmişlerdir.

2.2. ÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

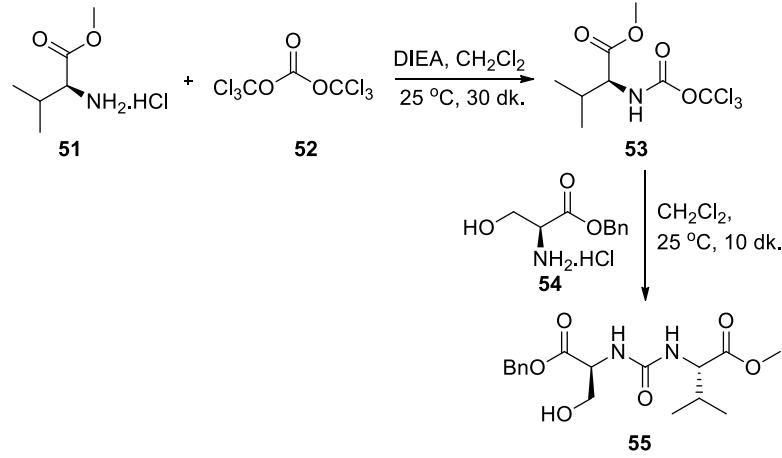
2.2.1. Aminlerin Fosgen veya Trifosgenle Olan Reaksiyonundan Üre Sentezi



Şekil 2.2.1. 1-(2-hidroksifenill)-3-fenilüre (**50**)'nin Sentezi

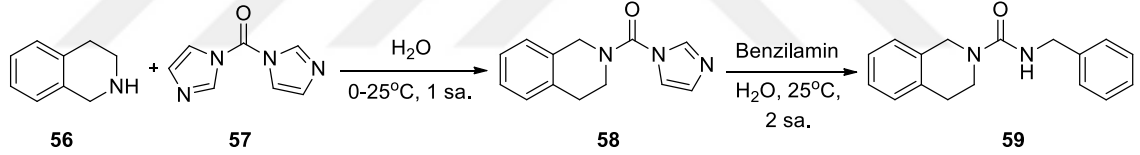
Bakshi ve grubu tarafından yapılan çalışmada anilin (**47**)'nin bazik ortamda fosgenle tepkimesinden izosiyanat **48**'i elde etmişler ve izosiyanat **48**'in 2-aminofenol (**49**) ile olan reaksiyonundan ilgili üre türevi 1-(2-hidroksifenill)-3-fenilüre (**50**)'yi %49 verimle sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.2.1) (Bakshi *et al.* 2009).

Bir diğer çalışmada ise Majer ve grubu Şekil 2.2.2 deki gibi amino asitler **51** ve **54**'ün trifosgen (**52**) ile *N,N*-Diizopropiletilamin (DIEA) varlığında ki reaksiyonu sonucu ilgili *N,N'* simetrik olmayan üre türevi (S)-metil 2-(3-((S)-1,3-bis(benziloksi)-1-oksopropan-2-il)ureido)-3-metilbütanoat (**55**)'in sentezini %89 verimle gerçekleştirmişlerdir (Majer *et al.* 1994).



Şekil 2.2.2 (S)-metil 2-(3-((S)-1,3-bis(benziloksi)-1-oksopropan-2-il)ureido)-3-metilbütanoat (55)'in Sentezi

2.2.2. 1,1'-karbonildiimidazol ile Aminlerin Reaksiyonundan Üre Sentezi

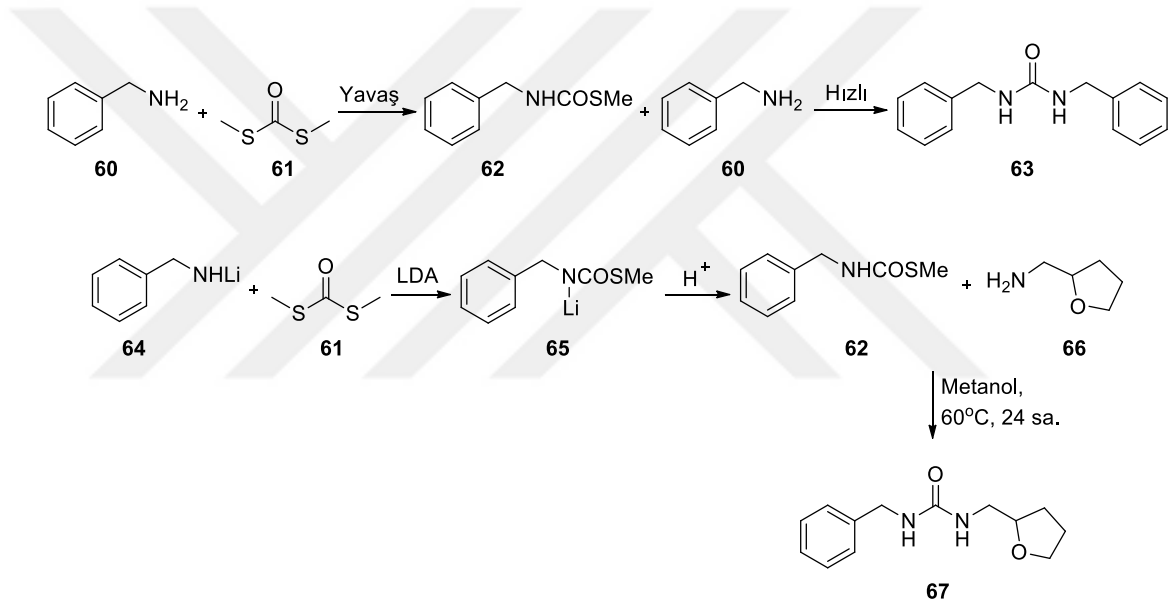


Şekil 2.2.3. N-benzil-3,4-dihidroizokinolin-2(1H)-karboksiamid (59)'un Sentezi

Padiya ve grubu tarafından yapılan çalışmada 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) (57) ile 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (56) 0-25°C de suda gerçekleştirdikleri reaksiyon sonucu yüksek verimle 58 bileşiğini sentezlemişlerdir. Sentezledikleri 58 bileşiğinin yine suda benzilamin ile olan reaksiyonundan simetrik olmayan üre türevi 59'u %81 verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.2.3). Bilindiği üzere CDI su ile reaksiyona girerek karbonmonoksit gazı çıkışıyla bozunur. Fakat burada gerçekleştirilen reaksiyonda çözücü olarak su kullanmışlar ve ilgili 58 bileşiğini sentezlemeyi başarmışlardır. Yaptıkları çalışmada bu durumun izahını şu şekilde yapmaktadırlar: Su molekülleri CDI'nın karbonil grubuyla ve imidazol gruplarıyla güçlü hidrojen bağları yapmaktadır. Bu durum karbonil karbonunun elektrofiliğinin artmasına sebep olur. Böylelikle imidazol halkalarının elektron yoğunluklarının hidrojen bağlarından kaynaklı azalmasıyla imidazol halkasının

CDI molekülünden ayrılması kolaylaşır. Ek olarak aminlerin sudaki nükleofilik reaktiviteleri bir organik çözücüye göre daha fazladır. Bu iki durumu göz önüne aldığımızda sulu ortamda aminlerin yüksek reaktiviteleri ve CDI'nın su ile bozunma hızları karşılaştırılmıştır. Buna göre aminlerin nükleofil olarak reaksiyona girme istekleri, suyun CDI ile olan bozunma reaksiyonundan daha tercihlidir şeklinde açıklanmıştır (Padiya *et al.* 2012).

2.2.3. S,S-Dimetil Ditiyokarbonat ile Aminlerin Reaksiyonundan Üre Sentezi

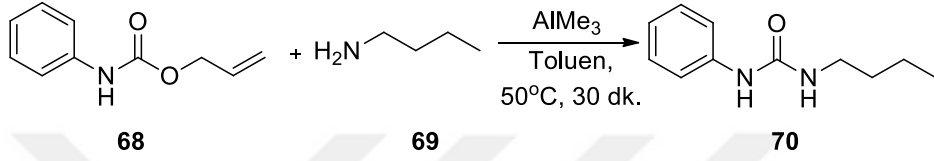


Şekil 2.2.4. 1-benzil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)üre (67)'nin Sentezi

Leung ve grubu yaptıkları çalışmada S,S-dimetil ditiyokarbonat (61) ile simetrik olmayan üre türevlerini sentezlemeyi amaçlamışlardır. Fakat benzilamin (60) ile S,S-dimetil ditiyokarbonat (61)'in tepkimesi sonucu 62:63 bileşiklerinin 1:30 oranında oluştuğunu tespit etmişlerdir. Bu durumu 62 bileşiğinin oluşumunun, bisüre türevi 63 bileşiğinin oluşumundan yavaş gerçekleştiğinden dolayı oluşan 62 bileşiği direk 63'e dönüşmektedir şeklinde izah etmişlerdir. Bu yüzden S-metil tiyokarbamat (62)'nin sentezi için 64 bileşiği ile S,S-dimetil ditiyokarbonat (61)'in reaksiyonu sonucu 65 bileşiğini sentezlemişler ve bu bileşiğin de asidik ortamda protonlanması sonucu 62 bileşiğini %62 verimle sentezlemeyi başarmışlardır. Daha sonra 62 bileşiğinin

tetrahidrofurfuril amin (**66**) ile metanol içerisinde tepkimesi sonucu ilgili simetrik olmayan üre türevi 1-benzil-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)üre (**67**)'nin sentezini %88 verimle gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.2.4) (Leung *et al.* 1996).

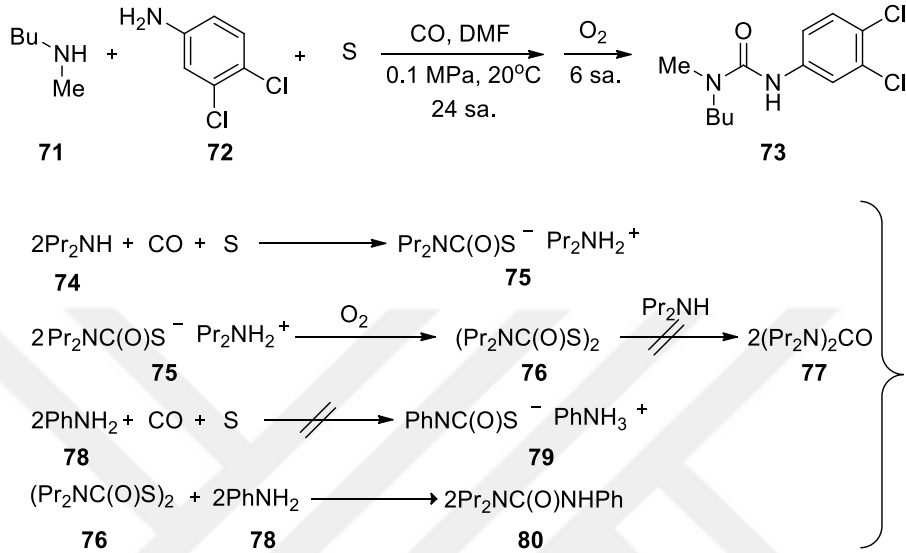
2.2.4. Karbamatların AlMe₃ Varlığında Aminlerle Reaksiyonundan Üre Sentezi



Şekil 2.2.5. 1-bütül-3-fenilüre (**70**)'in Sentezi

Lee ve grubunun yaptıkları çalışmada farklı koruyucu gruplar olarak kullanılan metil karbamat, Boc, Cbz, Alloc, Troc, Fmoc ve Teoc ile korunmuş karbamat türevlerinin AlMe₃ varlığında aminlerle olan reaksiyonları sonucu ilgili simetrik olmayan üre türevi bileşikleri yüksek verimlerle sentezlemeyi başarmışlardır. Şekil 2.2.5'de allil karbamat türevi **68** bileşiğinin bütül amin (**69**) ile AlMe₃ varlığında reaksiyonu sonucu 1-bütül-3-fenilüre (**70**)'i %99 verimle sentezlemişlerdir (Lee *et al.* 2004).

2.2.5. Aminlerin CO, O₂ ve S Varlığında Aromatik Aminlerle ve Sekonder Aminlerle Olan Reaksiyonundan Üre Sentezi



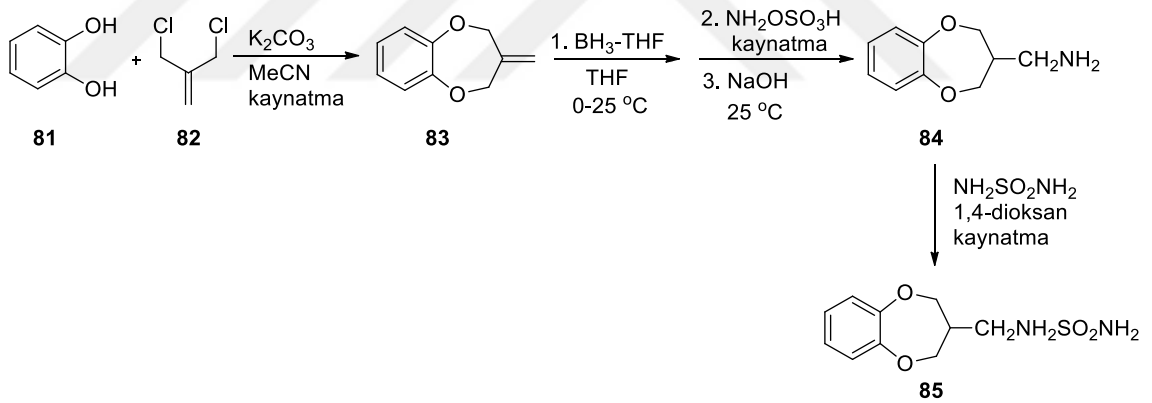
Şekil 2.2.6. 1-bütıl-3-(3,4-diklorfenil)-1-metılüre (73)'ün Sentezi

Mizuno ve grubu tarafından yapılan çalışmada ılıman şartlarda sülfür destekli karbonmonoksit ile karboksilleme ve moleküler oksijen varlığında yükseltgemeyle simetrik olmayan üre türevlerinin sentezi hedeflenmiştir. Şekil 2.2.6'da görüldüğü üzere amin 71 ile amin 72'nin sülfür varlığında 0.1 MPa basınç altında karbon monoksit ile önce karboksillenme reaksiyonu ve hemen akabinde moleküler oksijen ile yükseltgenmesi sonucu ilgili simetrik olmayan üre türevi 73'ü %79 verimle sentezlemeyi başarmışlardır. Şekil 2.2.6'da bu reaksiyon için önerilen mekanizma verilmiştir. Bu mekanizmaya göre dipropilamin (74)'ün CO ve S ile reaksiyonu sonucu *N,N*-dipropiltiyokarbamat tuzu (75) oluşmaktadır. Oluşan 75 tuzunun moleküler oksijenle oksidasyonu sonucu disülfid türevi 76 bileşiği sentezlenmektedir. Fakat beklenildiği gibi bir simetrik üre türevi olan 77 elde edilememiştir. Aynı reaksiyon şartlarında anilin (78)'in CO ve S ile reaksiyonu sonucu ilgili tiyokarbamat tuzu elde edilememiştir. Bunun sebebinde anilin nükleofilik olarak zayıf bir amin olması gösterilmiştir. Bu iki durumu göz önüne aldığımızda simetrik olmayan 80 bileşiğinin nasıl oluştuğu önerilen mekanizma ile ortaya konulmuştur (Mizuno *et al.* 2009).

Ayrıca üre türevlerinin sentezi; N-klor sülfonilizosiyanatın aminlerle olan reaksiyonundan (McLaughlin *et al.* 2006), aminlerin N,N-dimetil karbamoil klorür ile olan reaksiyonundan (McDonald *et al.* 2016), Curtius, Lossen ve Hoffman düzenlenmeleriyle oluşan izosiyanatların aminlerle olan reaksiyonlarından (Chong *et al.* 1998; Guichard *et al.* 1999; El Dine *et al.* 2013), 1,1-karbonilbisbenzotriazol ile aminlerin reaksiyonundan (Katritzky *et al.* 1997) ve halkalı üre türevlerinin sentezi de alkenlerin metal katalize diaminasyon reaksiyonları sonucu gerçekleştirilebilir (de Jong *et al.* 2012).

2.3. SÜLFAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

2.3.1. Aminlerin Sülfamitle Olan Reaksiyonundan Sülfamit Sentezi

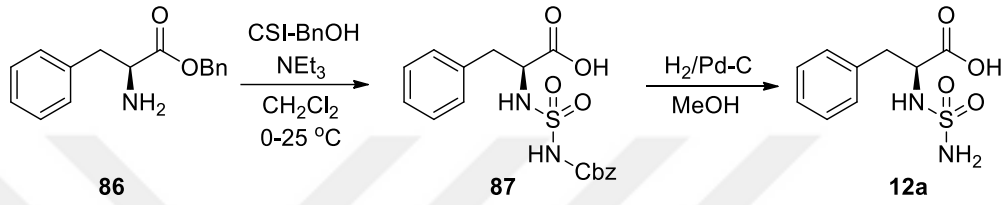


Şekil 2.3.1. N-((3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-3-il)metil)sülfamit (**85**)’in Sentezi

McComsey ve grubu, N-((3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-3-il)metil)sülfamit (**85**)’in sentezini Şekil 2.3.1’deki gibi katekol (**81**)’den çıkarak gerçekleştirmişlerdir. Buna göre katekol (**81**)’in K_2CO_3 varlığında **82** ile reaksiyonu sonucu alken **83** bileşiği elde edilmiştir. **83** bileşiğinin BH_3 -THF ile olan reaksiyonu sonucu oluşan organoboran bileşiği ile hidrosillamin-O-sülfonik asitin reaksiyonu sonucu anti-Markovnikov ürünü olan amin hidrojen klorür tuzunun NaOH ile reaksiyonu sonucu amin **84** bileşiğini elde etmişlerdir. **84** bileşiğinin 1,4-dioksan içerisinde sülfamit ile olan reaksiyonundan (N-

((3,4-Dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioksepin-3-il)metil)sülfamit (**85**)'i %41 verimle sentezlemişlerdir (McComsey *et al.* 2013).

2.3.2. Aminlerin Kloro Sülfonil İzosiyanat ve Benzil Alkol ile Reaksiyonundan Oluşan Sülfamoil Karbamatın Hidrojenolizinden Sülfamit Sentezi

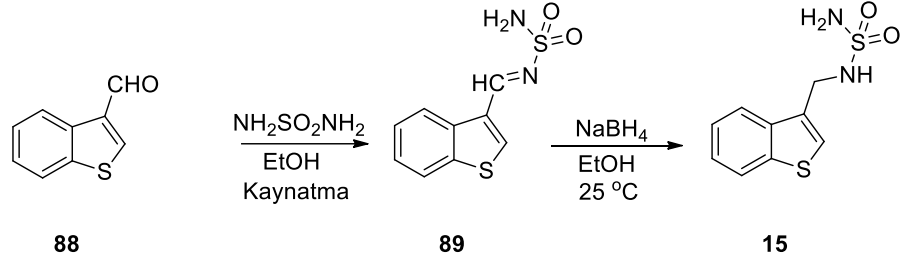


Şekil 2.3.2. (S)-3-fenil-2-(sülfamoilamin)propanoik asit (**12a**)'nın Sentezi

Park ve grubu (S)-3-fenil-2-(sülfamoilamin)propanoik asit (**12a**)'nın sentezini Şekil 2.3.2'deki gibi gerçekleştirmişlerdir. Buna göre CH_2Cl_2 içerisinde CSI (kloro sülfonil izosiyanat) ve BnOH (benzil alkol) ile hazırlanmış CbzSO_2Cl ile fenilalanin (**86**)'nın reaksiyonu sonucu ilgili sülfamoil karbamat **87**'yi %96 verimle elde etmişlerdir. Hemen akabinde Pd-C katalizörü varlığında **87**'nin hidrojenoliz reaksiyonucu sonucu fenilalanin türevi sülfamit **12a** bileşiğini kantitatif verimle sentezlemişlerdir (Park *et al.* 2002).

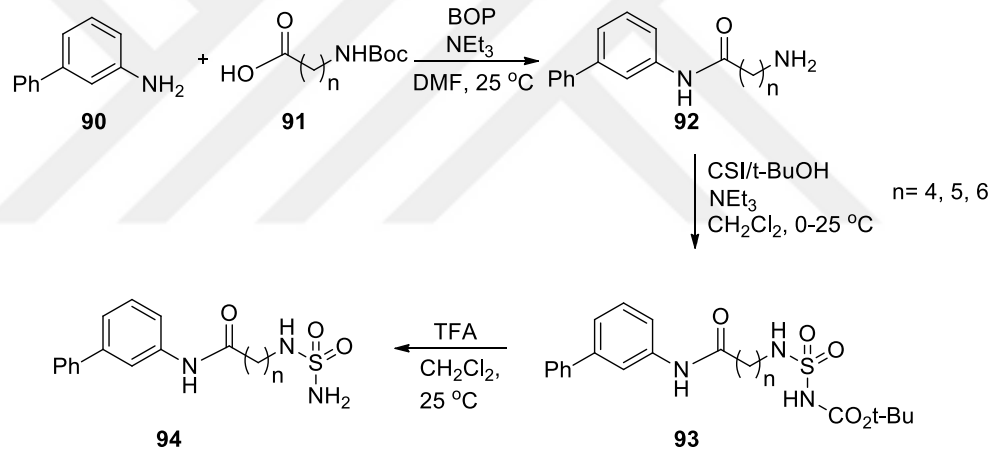
2.3.3. Redüktif Aminleme ile Aldehitlerden Mono Sübstitüe Sülfamit Sentezi

Parker ve grubu yaptıkları çalışmada N-((Benzo[b]tiyofen-3-il)metil)sülfamit (**15**)'in sentezini Şekil 2.3.3'deki gibi gerçekleştirmişlerdir. Buna göre aldehit **88** bileşiğinin sülfamit ile reaksiyonu sonucu oluşan imin türevi **89** bileşiğini sentezlemişler ve aynı reaksiyon ortamında NaBH_4 ile reaksiyona tabii tutarak imini ilgili sülfamit türevi **15**'e indirgeyerek %72 toplam verimle sentezlemişlerdir. (Parker *et al.* 2009).



Şekil 2.3.3. Redüktif Aminleme ile Aldehitlerden Mono Süstitüe Sülfamit Sentezi

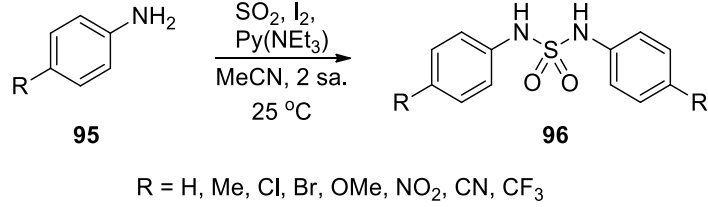
2.3.4. Aminlerin Kloro Sülfonil İzosiyanat ve t-Bütil Alkol ile Reaksiyonundan Oluşan Sülfamoil Karbamatın Trifloroasetikasit ile Olan Reaksiyonundan Sülfamit Sentezi



Şekil 2.3.4. t-BuOH/CSI ile Aminlerin Reaksiyonundan Elde Edilen Sülfamoil Karbamatın TFA ile Reaksiyonundan Sülfamit Sentezi

Wahhab ve grubu tarafından yapılan çalışmada anilin türevi **90** bileşiğinin Benzotriazol-1-iloksi)tris(dimetilamino)fosfonyum hekzaflorofosfat (BOP) ve NEt_3 varlığında **91** bileşiği ile reaksiyonu sonucu amit **92** bileşiğini elde etmişlerdir. Amit **92**'nin CSI ve t-BuOH ile reaksiyonundan sülfamoil karbamat **93**'ü sentezlemişlerdir. Sentezledikleri **93** bileşiğinin TFA ile olan reaksiyonundan ilgili sülfamit **94**'ün sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.3.4) (Wahhab *et al.* 2009).

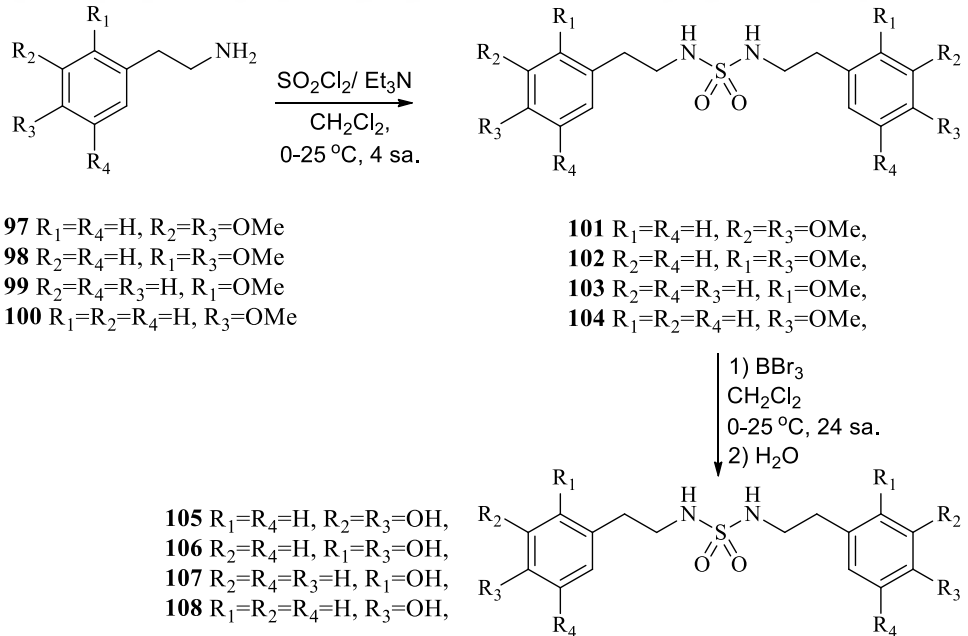
2.3.5. Sülfür Dioksit ile Aminlerin Reaksiyonundan Simetrik Sülfamid Sentezi :



Şekil 2.3.5. Sülfür Dioksit ile Aminlerin Reaksiyonundan Simetrik Sülfamid Sentezi

Leontiev ve grubunun yaptığı çalışmada anilin türevlerinin pridin, NEt_3 ve I_2 varlığında sülfür dioksit ile olan reaksiyonundan ilgili simetrik sülfamid türevlerini %20-%87 arasında değişen verimlerle sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.3.5) (Leontiev *et al.* 2006).

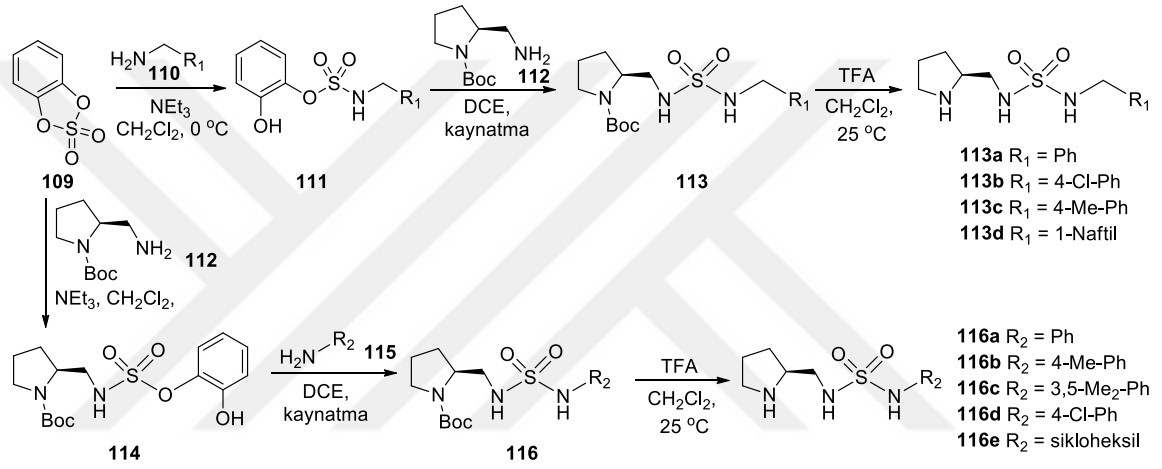
2.3.6. Aminlerin Sülfürlü Klorür Reaksiyonundan Simetrik Sülfamid Sentezi



Şekil 2.3.6. Aminlerin Sülfürlü Klorür Reaksiyonundan Simetrik Sülfamid Sentezi

Grubumuzun yapmış olduğu bir çalışmada dopamin türevi **97-100**'ün NEt_3 varlığında SO_2Cl_2 ile reaksiyonundan ilgili simetrik sülfamidler **101-104**'ün sentezi %73-%83 arasında değişen verimlerle gerçekleştirilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen **101-104** bileşiklerinin BBr_3 ile demetilleme reaksiyonu sonucu ilgili fenolik sülfamid türevleri **105-108** sentezlenmiştir (Şekil 2.3.6) (Aksu *et al.*2015).

2.3.7. Simetrik Olmayan Asimetrik Sülfamidlerin Sentezi



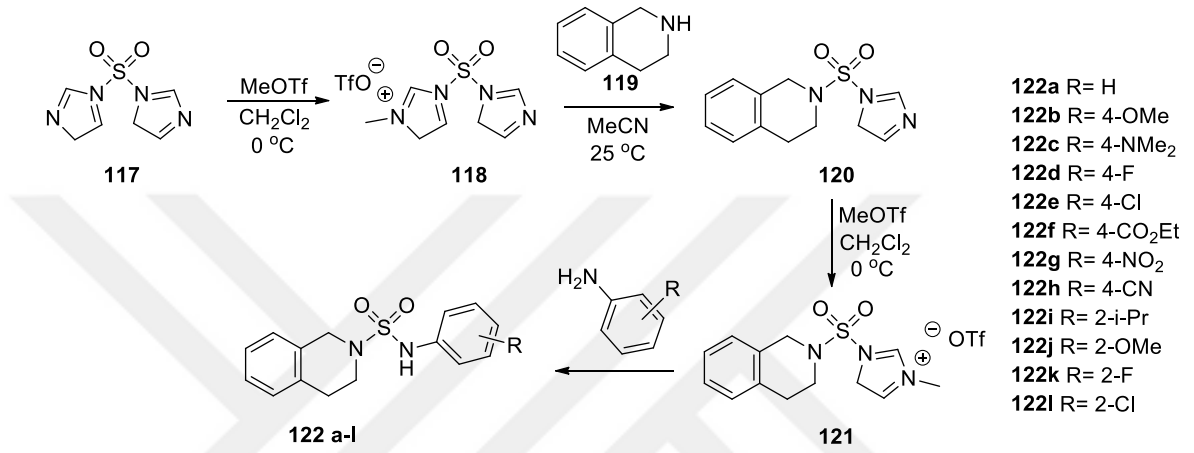
Şekil 2.3.7. Simetrik Olmayan Asimetrik Sülfamidlerin Sentezi

Chen ve grubunun yaptığı çalışmada simetrik olmayan sülfamidlerin sentezini iki farklı yolla gerçekleştirilmiştir. İlk yönteme göre katekol sülfat **109**'ün NEt_3 varlığında primer amin **110** ile reaksiyonu sonucu ilgili sülfamat **111**'i sentezlemişlerdir. Sentezlenen sülfamat **111**'in prolin türevi **112** ile olan reaksiyonundan Boc grubu içeren sülfamid türevi **113**'ü elde etmişlerdir. Koruma amaçlı kullanılan Boc grubunun TFA ile uzaklaştırılmasıyla asimetrik ve simetrik olmayan sülfamidler **113a-113d** bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir.

İkinci yolda ise katekol sülfat **109** ile önce prolin türevi amin bileşiğini reaksiyona sokarak sülfamat **114**'ü sentezlemişler. Daha sonra **114** bileşiğinin DCE içerisinde primer amin **115** ile kaynatılmasından ilgili Boc grubu içeren sülfamid türevleri **116**'nın sentezini gerçekleştirmişlerdir. Yine koruma amaçlı kullanılan Boc grubunun TFA ile

uzaklaştırılmasından sonra sülfamit **116a-116e**'yi sentezlemişlerdir (Şekil 2.3.7) (Chen *et al.* 2011).

2.3.8. N,N'-sülfürildiimidazol ile Simetrik Olmayan Sülfamitlerin Sentezi



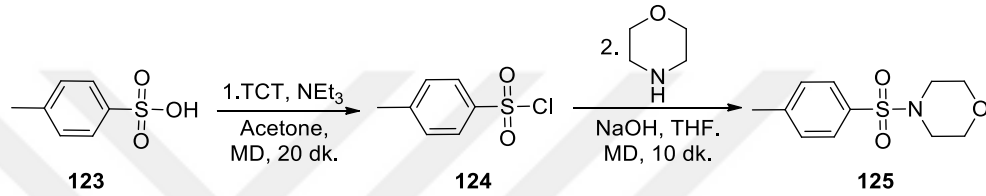
Şekil 2.3.8. N,N'-sülfürildiimidazol ile Simetrik Olmayan Sülfamitlerin Sentezi

Beaudoin ve grubunun yaptıkları çalışmada N,N'-sülfürildiimidazol (**117**)'nin metil trifilat ile olan reaksiyonundan oluşan **118** tuzunu sentezlemelerinin amacı imidazol halkasının kolay ayrılan bir gruba dönüştürmektir. Bu oluşan tuzun 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (**119**) ile olan reaksiyonundan **120** bileşiğini sentezlemişler ve **120** bileşiğinin tekrar metil trifilat ile olan reaksiyonundan trifilat tuzu **121**'in sentezini gerçekleştirmişlerdir. Oluşan **121** bileşiğinin anilin türevleri ile olan reaksiyonu sonucu ilgili simetrik olmayan sülfamit türevi **122a-l** bileşiklerin sentezini yüksek verimlerle gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.3.8) (Beaudoin *et al.* 2003).

2.4. SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

2.4.1. N-S Bağı Oluşumu Üzerinden Sülfonamit Türevlerinin Sentezleri

2.4.1.1. Mikrodalga Yöntemi Kullanılarak Sülfonik Asit Türevlerinden Sülfonamit Sentezi



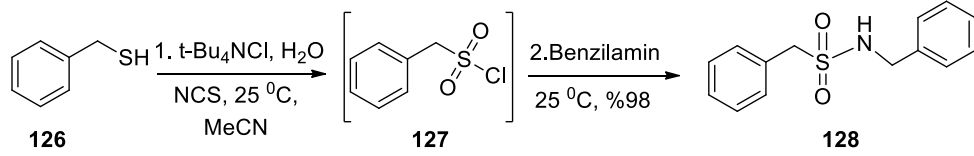
Şekil 2.4.1. Mikrodalga Yöntemiyle 4-tosilmorfolin (125)'in Sentezi

Luca ve grubu tarafından yapılan çalışmada p-toluen sülfonik asit (123)'ün trietilamin varlığında aseton içerisinde 2,4,6-triklor-[1,3,5]-triazin (TCT) ile olan mikrodalgada gerçekleştirdikleri reaksiyondan p-toluen sülfonil klorür (124)'ü sentezlemişlerdir. Sentezini gerçekleştirdikleri 124'ün THF içerisinde 2 M NaOH_(suda) bazı varlığında morfolin ile mikrodalga destekli reaksiyonu sonucu 4-tosilmorfolin (125)'i sentezlemişlerdir (Şekil 2.4.1). Ayrıca klasik termal yöntemle, mikrodalga yöntemini karşılaştırmışlardır. Buna göre klasik termal yöntemle aynı reaksiyon gerçekleştirildiğinde reaksiyon kaynatma sıcaklığında 20 saatte %86 verim ile gerçekleşirken, mikrodalga yöntemi kullanıldığında ise 80⁰C'de 30 dakikada %95 verimle 125 bileşiğinin sentezini gerçekleştirmeyi başarmışlardır (De Luca *et al.* 2008).

2.4.1.2. N-klor Süksinimit Varlığında Tiyolden Sülfonamit Sentezi

Veisi ve grubu tarafından yapılan çalışmada fenilmetantiyol (126)'nın sulu ortamda tetrabütilamonyumklorür (t-Bu₄NCl) ve N-klor süksinimit (NCS) ile oksidatif klorlanma reaksiyonu sonucu sülfonil klorür türevi 127 bileşiğini sentezlemişlerdir. 127'nin benzilaminle reaksiyonundan ilgili N-benzil-1-fenilmetansülfonamit (128)'in

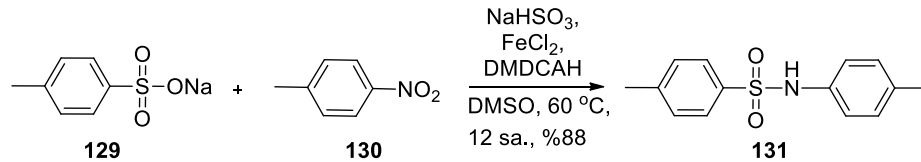
sentezini tek kademede %98 verimle gerçekleştirmişlerdir (Veisi *et al.* 2011) (Şekil 2.4.2).



Şekil 2.4.2. N-benzil-1-fenilmetansülfonamit (**128**)’in Sentezi

2.4.1.3. Demir Katalize Arilsülfonamit Sentezi

Zhang ve grubu tarafından yapılan çalışmada sodyum arilsülfonat **129**’un ve nitroaren **130**’un NaHSO_3 ve trans-N,N’-dimetil-1,2-diaminsikloheksan (DMDCAH) varlığında FeCl_2 katalize kenetlenme reaksiyonu sonucu %88 verimle 4-metil-N-(p-tolil)benzensülfonamit (**131**)’in sentezini gerçekleştirmişlerdir (Zhang *et al.* 2015) (Şekil 2.4.3).



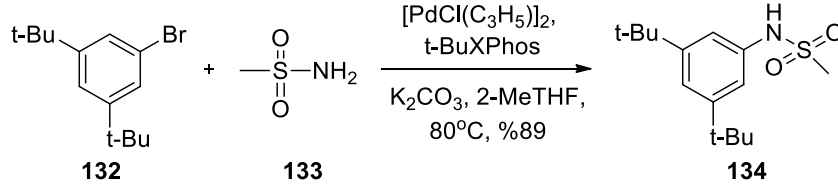
Şekil 2.4.3. Demir katalize Arilsülfonamit **131**’in Sentezi

2.4.2. C-N Bağı Oluşumu Üzerinden Sülfonamit Türevlerinin Sentezleri

2.4.2.1. Methansülfonamitin Paladyum Katalize N-Arillenmesi

Şekil 2.4.4’de Rosen ve grubu tarafından yapılan çalışmada 1-brom-3,5-di-tert-bütilbenzen (**132**) ve methansülfonamit (**133**)’ün Pd katalize çapraz kenetlenme reaksiyonu sonucu N-arilsülfonamit türevi **134** bileşiğini sentezlemişlerdir. Buna göre K_2CO_3 varlığında ligand olarak t-BuXphos (2-Di-tert-bütilfosfin-2’,4’,6’-triizopropilbifenil) kullanılarak Pd katalize çapraz kenetleme reaksiyonu sonucu ilgili

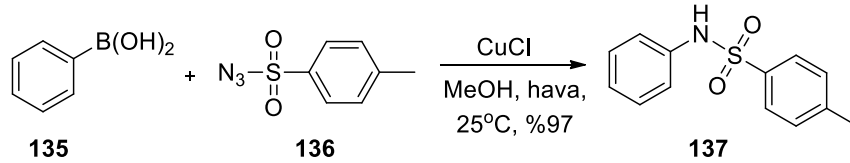
N-(3,5-di-tert-bütilfenil)methansülfonamit (**134**)'ü %89 gibi yüksek verimle sentezlemişlerdir (Rosen *et al.* 2011).



Şekil 2.4.4. Methansülfonamitin Paladyum Katalize N-Arillenme Reaksiyonu

2.4.2.2. Bakır Katalize Chan-Lam Kenetleme Reaksiyonu Sonucu N-Arilsülfonamit Sentezi

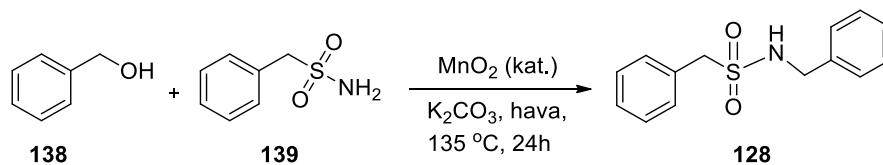
Moon ve grubu tarafından yapılan çalışmada fenilboronik asit (**135**) ve sülfonil azit **136**'nın bakır katalize Chan-Lam Kenetlenme reaksiyonu sonucu 4-metil-N-fenilbenzensülfonamit (**137**)'yi %97 verimle sentezini gerçekleştirmişlerdir (Moon *et al.* 2014) (Şekil 2.4.5).



Şekil 2.4.5. Bakır Katalize Kenetleme Reaksiyonu Sonucu N-Arilsülfonamit Sentezi

2.4.2.3. MnO₂ Katalize Sülfamidlerin N-Alkillenmesi

Yu ve grubu tarafından yapılan çalışmada mangandioksit (MnO₂) katalize N-alkilasyon reaksiyonları çeşitli sülfonamidler ve aminlerle yapılmıştır. Bu çalışmaya göre benzil alkol (**138**) ve sülfonamid **139**'un K₂CO₃ varlığında MnO₂ katalize N-alkilasyon reaksiyonu çözücüsüz ortamda yapılmış ve sonuç ürün **128** %89 verimle izole edilmiştir (Yu *et al.* 2011) (Şekil 2.4.6).

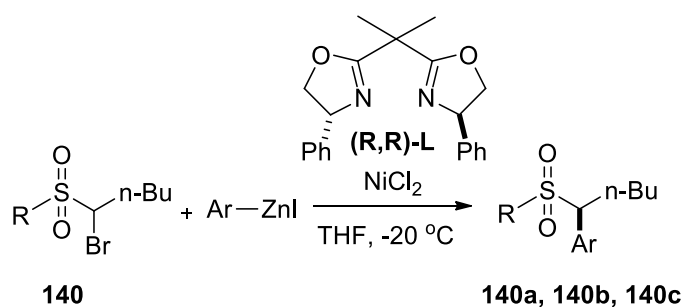


Şekil 2.4.6. MnO₂ Katalize Sülfamidlerin N-Alkilasyon Reaksiyonu

2.4.3. C-C Bağı Oluşumu Üzerinden Sülfonamid Türevlerinin Sentezleri

2.4.3.1. Katalitik Enantiyoselektif Sekonder Sülfonamidlerin Sentezi

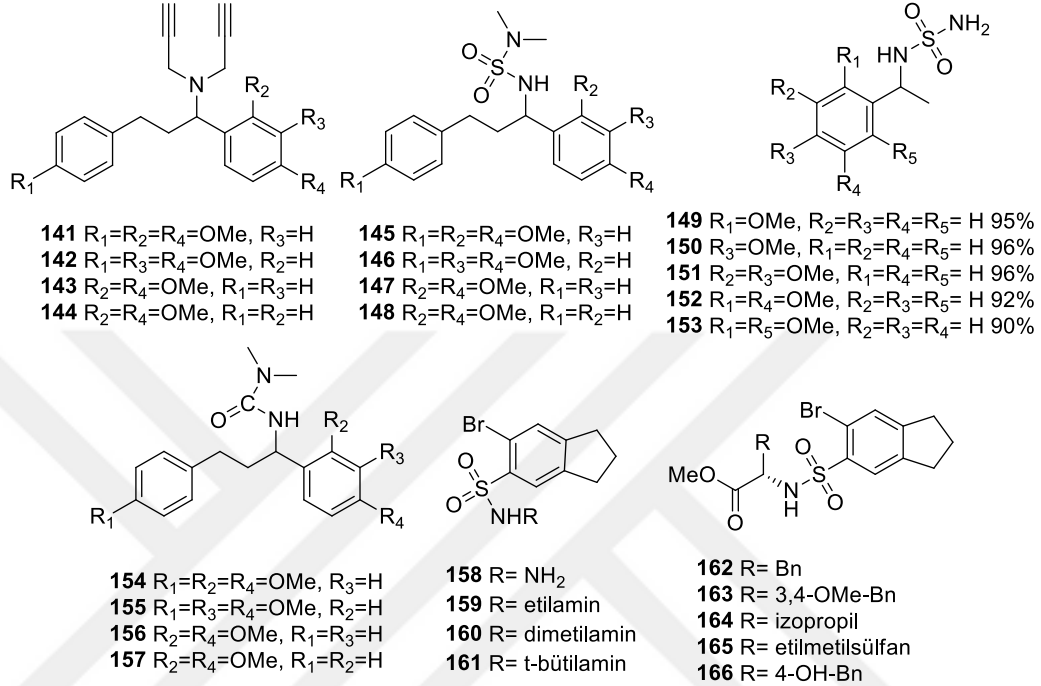
Choi ve grubunun yaptıkları çalışmada nikel katalize enantiyoselektif Negishi arilasyon reaksiyonu ile bir seri α -bromsülfonamid üzerine denemeler yapmışlardır. Şekil 2.4.7'deki yapılan çalışmaya göre α -bromsülfonamid ve organo çinko bileşiklerinin THF içerisinde ligand olarak (R,R)-bisoksazolin kullanarak nikel katalize Negishi arilasyon reaksiyonu sonucu rasemik α -bromsülfonamid **140** bileşiklerinden **140a-c** %89-%99 gibi yüksek verimlerle elde etmeyi başarmışlardır. Bu reaksiyonda oluşan **140a-c** nin %96 ve %97 enantiyomerik aşırılıkta sentezlendiği rapor edilmiştir (Choi *et al.* 2014).



	R	Ar		ee(%)	Verim
140a	Me ₂ N		X= Me	96	89
140b	Me ₂ N		CF ₃	96	94
140c	Me ₂ N		CO ₂ Et	97	>99

Şekil 2.4.7. Katalitik Enantiyoselektif Sekonder Sülfonamidlerin Sentezi

2.5. ÇALIŞMANIN AMACI



Sağlık alanında, gün geçtikçe yeni ilaçlara ihtiyaç artmaktadır. Bu ilaçların sentezi için organik kimya ve farmasötik kimya alanında modern sentetik yöntemlerin geliştirildiği görülmektedir. Giriş kısmındaki literatür özetinden anlaşıldığı gibi benzil amin yapısındaki benzil süstitüe propargil türevi bileşiklerin Parkinson, Alzheimer ve depresyon hastalıklarının tedavisinde ilaç etken maddesi olarak kullanıldıkları rapor edilmiştir. Sülfamid fonksiyonel grubu içeren bileşikler de biyolojik olarak çok önemli aktivitelere sahiptirler. Hatta bir çoğu günümüzde yaygın olarak ilaç olarak kullanılmaktadır. Üre yapısındaki bileşikler önemli biyolojik aktivitelere sahip olup ilaç olarak kullanılan alkil üre türevleri de bilinmektedir. Yine sülfonamid grubu içeren bileşiklerden en az otuz tanesi hali hazırda ilaç olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla bu tez kapsamında benzil süstitüe propargillenmiş amin türevleri **141-144**'ün, benzil süstitüe N,N-dimetilsülfamid **145-148**'in ve yine 1-benziletilsülfamid **149-153**'ün, benzil süstitüe N,N-dimetilüre türevi **154-157**'nin ve indan bileşiğinin mono bromlanmış türevinden çıkarak sülfonamid **158-161** ile L-aminoasitlerin metil ester

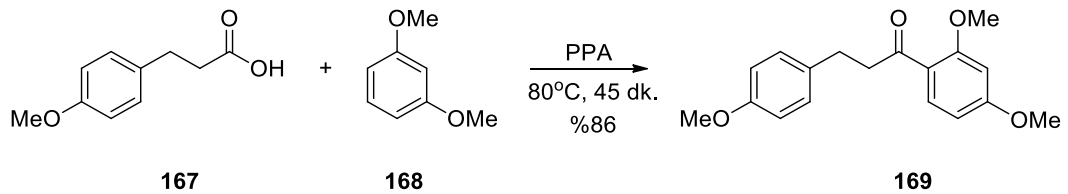
türevlerini ihtiva eden sülfonamit **162-166**'nın ilk sentezlerinin gerçekleştirilmesi amaçlandı.



3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

3.1. 1,3-difenil Propanonların Sentezi İçin Genel Yöntem [1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (169)'un Sentezi]

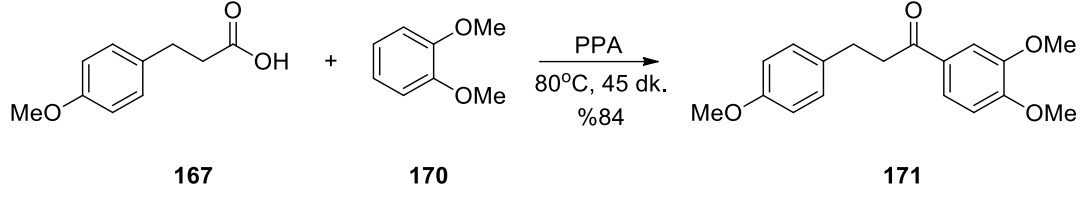
169 bileşiği, kalkon türevinin hidrojenasyonu ile elde edilmiştir (Severi *et al.* 1998). Bu tez kapsamında bu bileşik alternatif bir yöntemle sentezlendi. Grubumuzun benzoik asit türevleri ve metoksi benzen türevlerinin kenetleme reaksiyonlarında kullandığı yöntemin aynısı 3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**167**) ve 1,3-dimetoksibenzen (**168**)'e uygulandı (Öztaşkın *et al.* 2015). Bu yöntemle göre 3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**167**) ve 1,3-dimetoksibenzen (**168**), H_3PO_4 ile P_2O_5 'in karıştırılması sonucu oluşturulan polifosforik asit (PPA) varlığındaki reaksiyonu ve ekstraksiyon işlemleri sonucunda elde edilen kalıntı silikajel kolondan saflaştırıldı. Saflaştırma sonucunda 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**169**) %86 verimle, beyaz renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**169**)'un Sentezi

3.2. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**171**)'in Sentezi

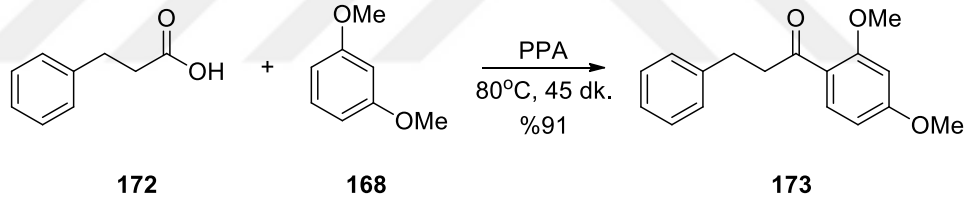
Alt başlık 3.1'de verilen yöntemin propanoik asit **167** ve 1,2-dimetoksibenzen (**170**)'e uygulanması sonucu keton **171** %84 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**171**)'in Sentezi

3.3. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (**173**)'ün Sentezi

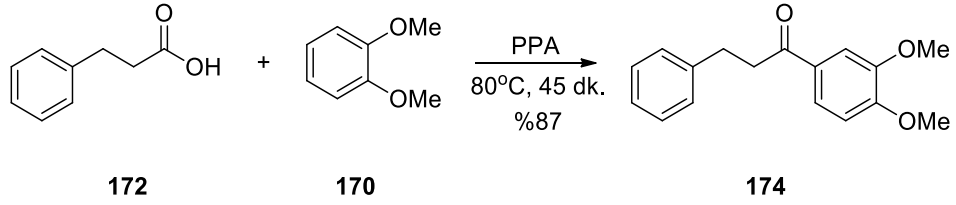
Vitali ve grubu kalkon türevini indirgeyerek **173** bileşiğini sentezlemişlerdir (Vitali *et al.* 2004). Bu tez kapsamında **173** bileşiğinin alternatif bir yöntemle sentezi gerçekleştirildi. Yukarıda 3.1'de verilen yöntemin aynısı 3-fenilpropanoik asit (**172**) ve 1,3-dimetoksibenzen (**168**)'e uygulandı ve keton **173** %91 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (**173**)'ün Sentezi

3.4. 1-(3,4-dimetoksifenil)- 3-fenilpropan-1-on (**174**)'ün Sentezi

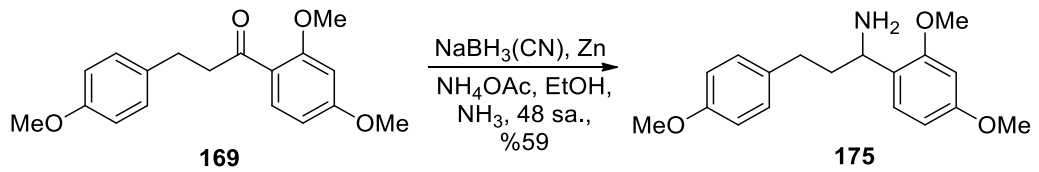
174 bileşiğinin literatür sentezi kalkon bileşiğinin hidrojenasyonu ile gerçekleştirilmiştir (Sundar *et al.* 1998). Bu tez kapsamında **174**'ün sentezi ise alternatif bir yöntemle gerçekleştirildi. Buna göre 3.1'de verilen yöntemin aynısı 3-fenilpropanoik asit (**172**) ve 1,2-dimetoksibenzen (**170**)'e uygulandı. Saflaştırma sonucunda 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (**174**) %87 verimle sarı renkli katı halde sentezlendi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. 1-(3,4-dimetoksifenil)- 3-fenilpropan-1-on (174)'ün Sentezi

3.5. 1,3-difenil Propanonların Redüktif Aminlenmesi için Genel Yöntem [1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (169)'in Sentezi]

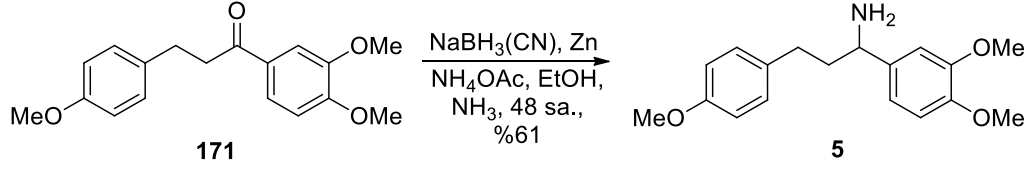
Dangerfield ve grubu tarafından kullanılan redüktif aminleme yöntemi keton **169**'a uygulandı (Dangerfield *et al.* 2010). Bu yönteme göre etanol NH_4OAc ile doyuruldu. Üzerine Zn, 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**169**), NaBCNH_3 eklendi. Son olarak %30'luk NH_3 (suda) eklenerek kaynama sıcaklığında reaksiyon gerçekleştirildi. NaOH ile bazikleştirme ve ekstraksiyon işlemleri sonucunda herhangi ileri saflaştırma işlemi yapılmadan 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (**175**) %59 verimle açık sarı renkli yağmsı halde elde edildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (175)'in Sentezi

3.6. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (5)'in Sentezi

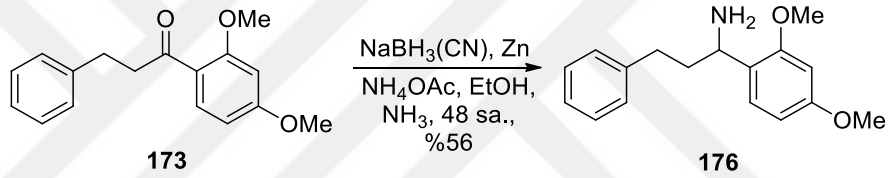
Yukarıda 3.5'de bahsedilen yöntemin aynısı **171** için uygulandı ve 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (**5**) %61 verimle şeffaf yağmsı halde elde edildi (Şekil 3.6). Bu bileşiğin farklı bir yöntemle sentezi Gobbi ve grubu tarafından da bildirilmiştir (Gobbi *et al.* 2008).



Şekil 3.6. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (**5**)’in Sentezi

3.7. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (**176**)’nin Sentezi

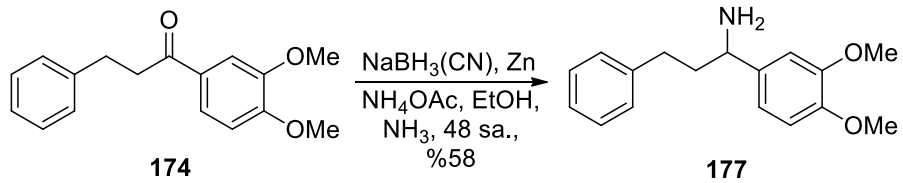
Alt başlık 3.5’de bahsedilen yöntemin aynısı keton **173**’e uygulandı ve amin **176** %56 verimle şeffaf sıvı halde elde edildi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (**176**)’nin Sentezi

3.8. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (**177**)’nin Sentezi

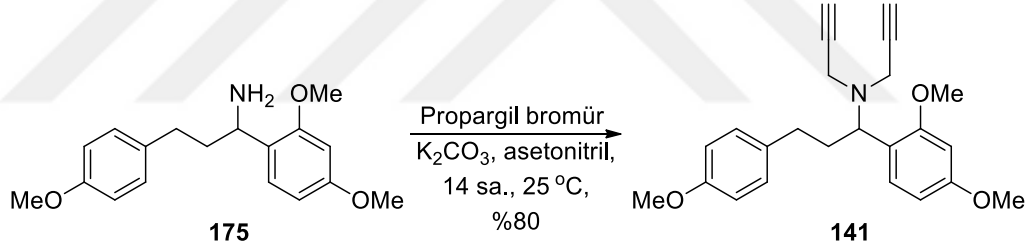
174 nolu bileşiğe 3.5’de bahsedilen yöntem uygulandı ve 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (**177**) %58 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (**177**)’nin Sentezi

3.9. Propargil Amin Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem [N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (141)'in Sentezi]

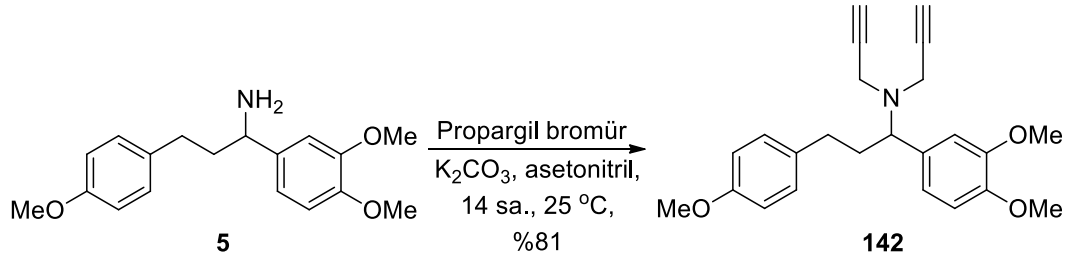
Propargil aminlerin sentezi literatür yöntemine göre gerçekleştirildi (Tayama *et al.* 2007). Bu yönteme göre 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (**175**) asetonitrilde çözüldü ve üzerine K_2CO_3 ilave edildi hemen akabinde azot atmosferi altında propargil bromür damla damla ilave edilerek oda sıcaklığında 15 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı ve silikajel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda literatürde bahsedildiği gibi mono propargilleme yerine di propargil ürünü olan N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**141**) %80 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**141**)'in Sentezi

3.10. N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**142**)'nin Sentezi

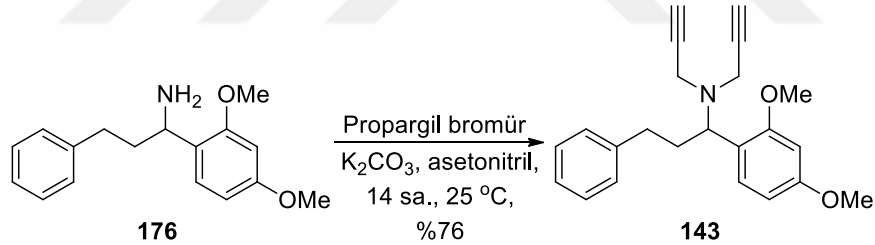
Yukarıda 3.9'da bahsedilen yöntemin aynısı benzil amin 5'e uygulandı ve dipropargillenmiş ürün N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**142**) %81 verimle şeffaf sıvı halde elde edildi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**142**)'nin Sentezi

3.11. N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**143**)'ün Sentezi

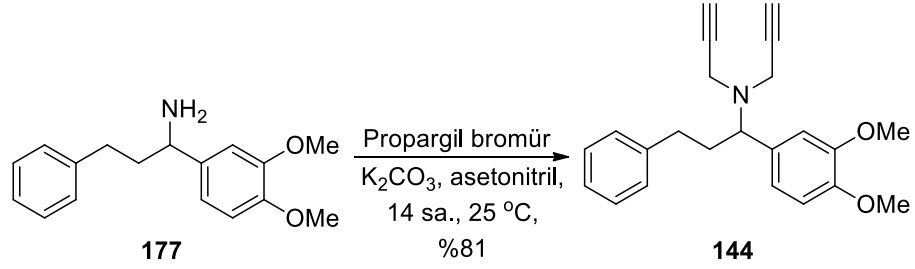
Alt başlık 3.9'da bahsedilen yöntem amin **176** için uygulandı ve yine dipropargillenmiş ürün olan N-(3-(4,5- dimetoksifenil)-1-(2,4- dimetoksifenil)propil)prop-2-in-1-amin (**143**) %76 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**143**)'ün Sentezi

3.12. N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**144**)'ün Sentezi

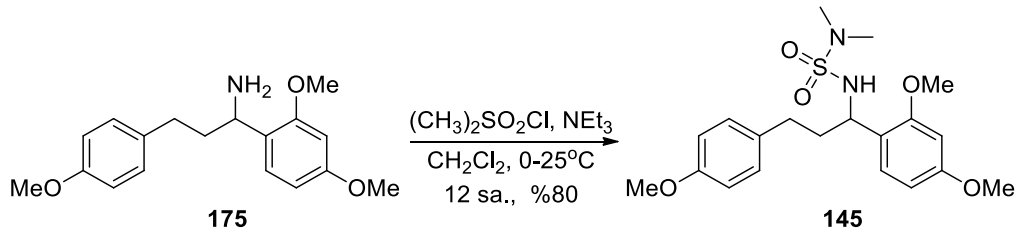
3.9'da verilen yöntemin aynısı **177**'ye uygulandı ve dipropargillenmiş ürün **144** %81 verimle turuncu renkte katı halde elde edildi (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (144)'ün Sentezi

3.13. Aminlerin N,N-dimetil Sülfamoil klorür ile Reaksiyonu için Genel Yöntem N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamit (145)'in Sentezi]

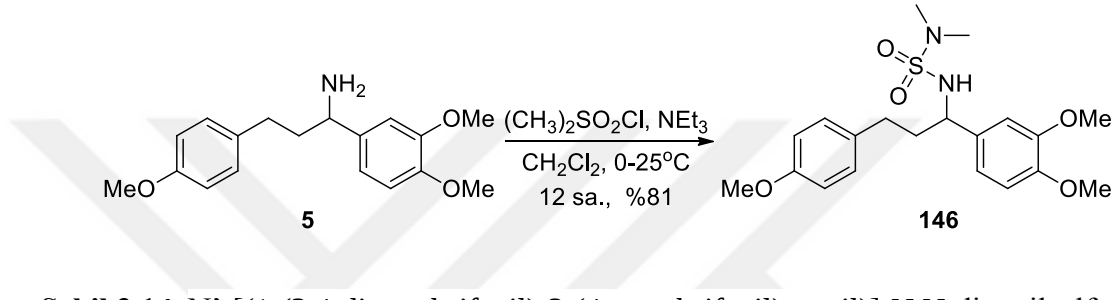
Amin bileşiklerinin azot atmosferi altında ve NEt_3 varlığında N,N-dimetilsülfamoil klorür ile tepkimesinden sülfamit türevi bileşiklerin sentezi literatürde bilinmektedir (Serk *et al.* 2002). Sülfamit bileşiği 145'in sentezi, ilgili amin bileşiği 175'ten çıkılarak literatürdeki yöntemle göre gerçekleştirildi. Bu yöntemle göre NEt_3 varlığında 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (175)'in üzerine 0°C 'de N,N-dimetilsülfamoil klorür damla damla eklendi ve daha sonra oda sıcaklığına 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda ekstraksiyon işlemleri ve kalıntının silikajel kolonda kromatografik ayırmaya tabi tutulması sonucunda N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamit (145) %80 verimle şeffaf sıvı halde elde edildi (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamit (145)'in Sentezi

3.14. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamid (146)'nın Sentezi

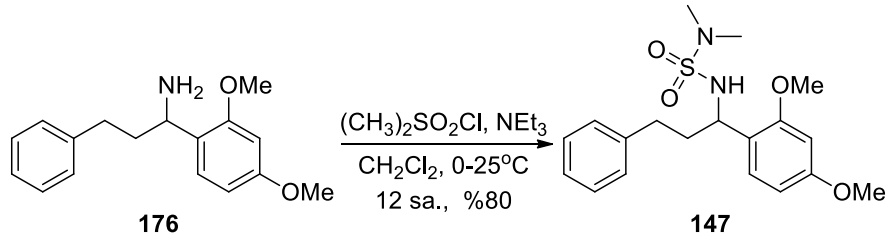
3.13'de verilen yöntem 5'e uygulandı ve N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamid (**146**) %81 verimle sarı renkli jel halinde elde edildi (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamid (**146**)'nın Sentezi

3.15. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamid (147)'nin Sentezi

Alt başlık 3.13'de verilen yöntem amin **176**'ya uygulandı ve N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamid (**147**) %80 verimle sarı renkli jel halinde elde edildi (Şekil 3.15).

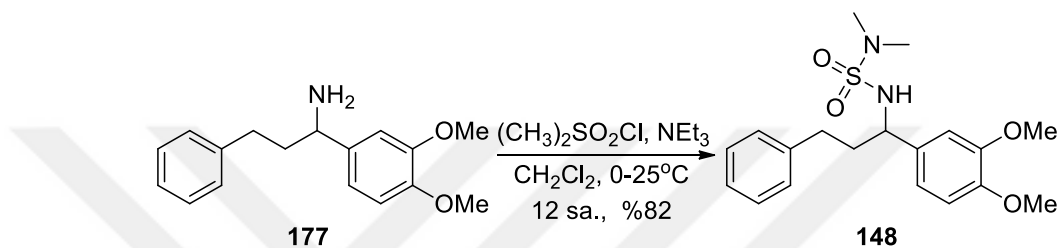


Şekil 3.15. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamid (**147**)'nin Sentezi

3.16. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamid (148)'in

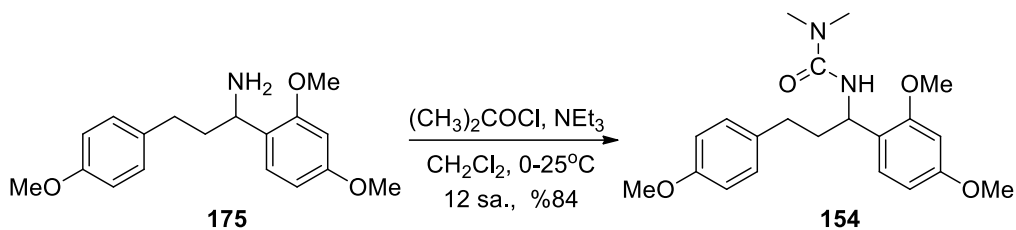
Sentezi

Yukarıda sülfamid sentezi için 3.13'de verilen genel yöntem amin **177**'ye uygulandı ve N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamid (**148**) %82 verimle sarı renkli jel halinde elde edildi (Şekil 3.16).



Şekil 3.16. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamid (**148**)'in Sentezi

3.17. Üre Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Yöntem [N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (154)'ün Sentezi]



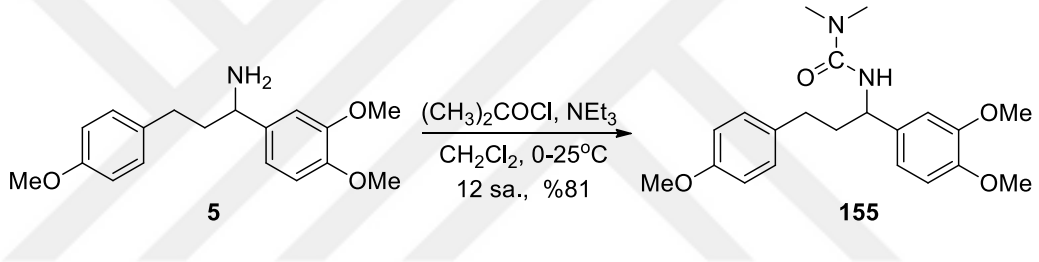
Şekil 3.17. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (**154**)'ün Sentezi

Amin bileşiklerinin azot atmosferi altında NEt_3 varlığında N,N-dimetilkarbamoil klorür ile tepkimesinden üre türevi bileşiklerin sentezi literatürde bilinmektedir (McDonald *et al.* 2016). Üre bileşiği **154**'ün sentezi, ilgili amin bileşiği **175**'ten çıkılarak literatürdeki yönteme göre gerçekleştirildi. Bu yönteme göre amin **175**'in NEt_3 varlığında N,N-dimetilkarbamoil klorür ile reaksiyonu sonucu oluşan kalıntının ekstraksiyon işlemleri

ve kalıntının silikajel kolonda kromatografik saflaştırılması neticesinde N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (**154**) %84 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.17).

3.18. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (**155**)'in Sentezi

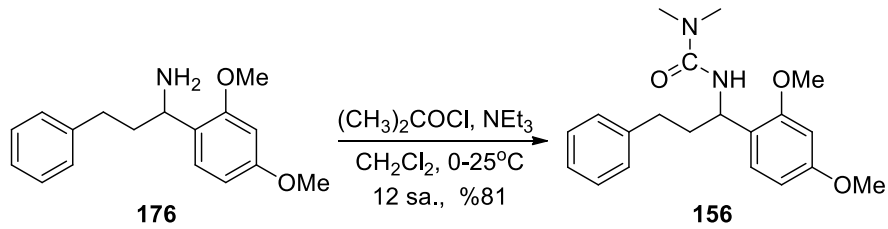
3.17'de verilen yöntemin aynısı benzilamin **5**'e uygulandı ve N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (**155**) %81 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.18).



Şekil 3.18. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (**155**)'in Sentezi

3.19. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (**156**)'nın Sentezi

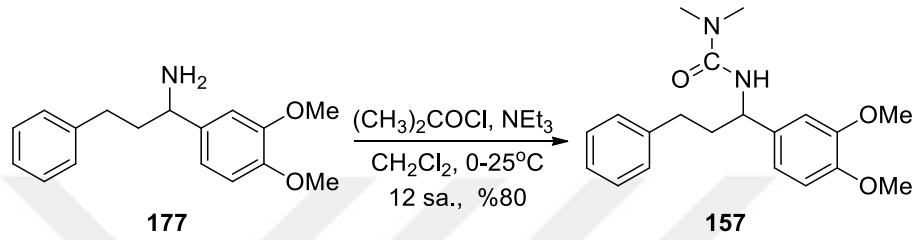
Yukarıda üre sentezi için verilen 3.17'deki genel yöntemin aynısı benzilamin **176**'ya uygulandı ve N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (**156**) %81 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.19).



Şekil 3.19. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (**156**)'nın Sentezi

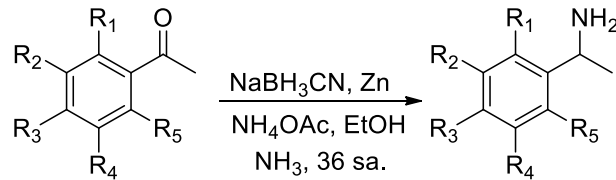
3.20. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (157)'nin Sentezi

3.17'de verilen genel yöntemin aynısı **177**'ye uygulandı ve N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (**157**) %80 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.20).



Şekil 3.20. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (**157**)'nin Sentezi

3.21. Asetofenon Türevlerinin Redüktif Aminleme Reaksiyonu ile Amin Türevlerinin Sentezi



178 $\text{R}_1=\text{OMe}, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$
179 $\text{R}_3=\text{OMe}, \text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$
180 $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OMe}, \text{R}_1=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$
181 $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{OMe}, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_5=\text{H}$
182 $\text{R}_1=\text{R}_5=\text{OMe}, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$

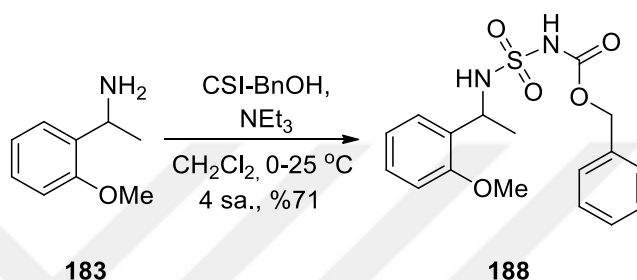
183 $\text{R}_1=\text{OMe}, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}, \%72$
184 $\text{R}_3=\text{OMe}, \text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}, \%69$
185 $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OMe}, \text{R}_1=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}, \%75$
186 $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{OMe}, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_5=\text{H}, \%75$
187 $\text{R}_1=\text{R}_5=\text{OMe}, \text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}, \%67$

Şekil 3.21. Redüktif Aminasyonla **183-187** Aminlerinin Sentezi

Dangerfield ve grubu tarafından kullanılan yöntem asetofenon türevlerine uygulandı (Dangerfield *et al.* 2010). Asetofenonların NH_4OAc , Zn , NaBH_3CN ve %30 lük NH_3 çözeltisi ile reaksiyonu ve 80°C 'de gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucunda çözelti uzaklaştırılıp 1 M NaOH ile bazikleştirme ve ekstraksiyon işlemleri sonucunda herhangi ileri saflaştırma işlemi yapılmadan literatürde de sentezleri bilinen aminler **183** (Kündig

et al. 2004), **184** (Wang *et al.* 2010), **185** (Lamblin *et al.* 2008), **186** (Kohara *et al.* 1999), **187** (Bringmann *et al.* 1989) şeffaf renkte sıvı halde elde edildi (Şekil 3.21).

3.22. Sülfamoil Karbamat Sentezi için Genel Yöntem [Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**188**)’in Sentezi]

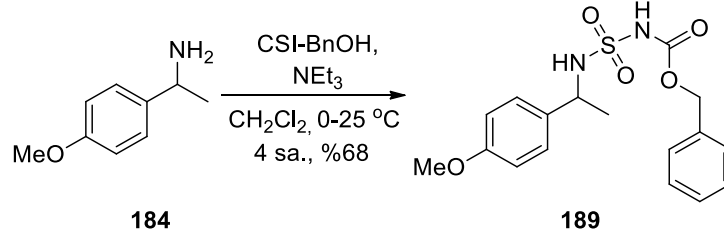


Şekil 3.22 Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**188**)’in Sentezi

Grubumuz tarafından daha önce verilen yöntem kullanılarak sülfamoilkarbamat sentezleri gerçekleştirildi (Akıncıoğlu *et al.* 2013). Amin **183** NEt₃ varlığında kloro sülfonilizosiyanat (CSI) ve benzil alkol ile reaksiyona tabi tutuldu. Ekstraksiyon işlemleri ve silikajel kolondan kromatografik ayırma işlemleri sonucunda benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**188**) %71 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.22).

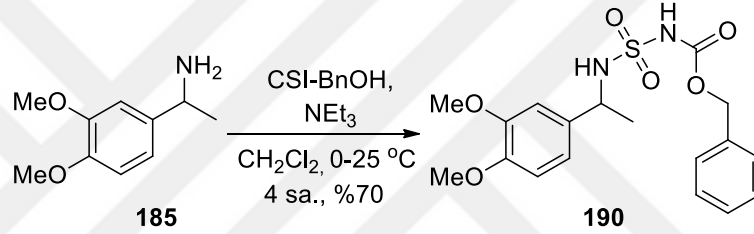
3.23. Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**189**)’un Sentezi

3.22’deki sülfamoilkarbamat sentezi için verilen genel yöntem (1-(4-metoksifenil)etanamin (**184**)’e uygulandı. Kalıntı kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Sonuç olarak benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**189**) %68 verimle beyaz katı halde sentezlendi (Şekil 3.23).



Şekil 3.23. Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**189**)’un Sentezi

3.24. Benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**190**)’ın Sentezi

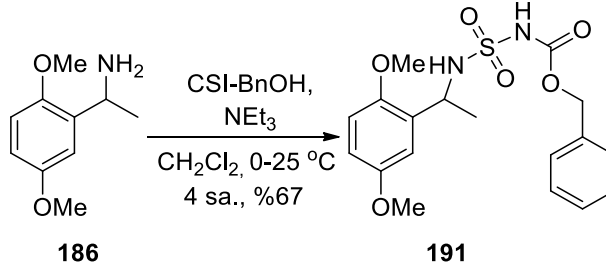


Şekil 3.24. Benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**190**)’ın Sentezi

Yukarıda sülfamoilkarbamat sentezi için 3.22’de verilen genel yöntem 1-(3,4-dimetoksifenil)etanamin (**185**)’e uygulandı. Reaksiyon sonunda benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**190**) %70 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.24).

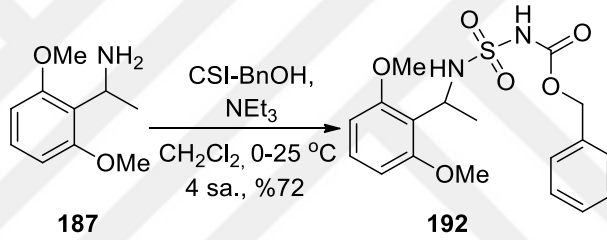
3.25. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**191**)’in Sentezi

3.22’deki sülfamoilkarbamat sentezi için verilen genel yöntem 1-(2,5-dimetoksifenil)etanamin (**186**)’ya uygulandı. Reaksiyon sonunda benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**191**) %67 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.25).



Şekil 3.25. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**191**)’in Sentezi

3.26. Benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**192**)’nin Sentezi



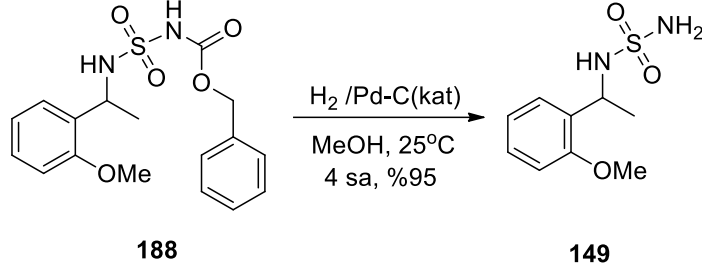
Şekil 3.26. Benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**192**)’nin Sentezi

3.22’deki genel yöntem (1-(2,6-dimetoksifenil)etanamin (**187**))’ye uygulandı. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**192**) %72 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.26).

3.27. Benziletilsülfamit Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem [Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamit (**149**)’un Sentezi]

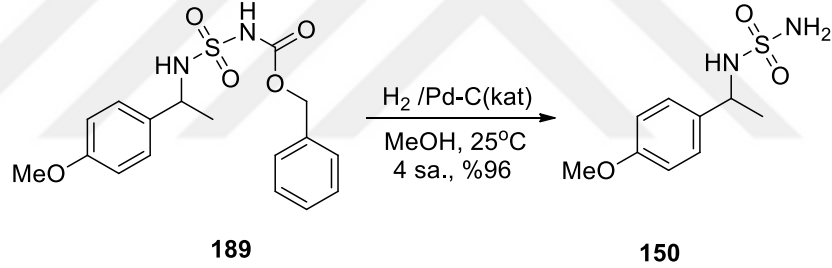
Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**188**) MeOH içerisinde çözöldü ve üzerine katalitik miktarda Pd/C ilave edilerek H₂ gazı ile hidrojenasyon yapıldı. Karışımındaki katalizörün uzaklaştırması için reaksiyon karışımı mavi bantlı süzgeç kağıdından süzöldü ve çözöcü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kristallendirme

işlemleri sonucunda benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamit (**149**) beyaz katı halde %95 verimle elde edildi (Şekil 3.27).



Şekil 3.27. Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamit (**149**)’un Sentezi

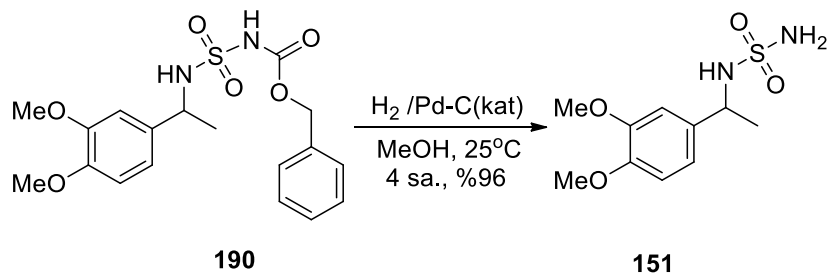
3.28. Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamit (**150**)’nin Sentezi



Şekil 3.28. Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamit (**150**)’nin Sentezi

3.27’deki sülfamit sentezi için verilen genel yöntem benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**189**)’a uygulandı. Reaksiyon sonunda Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamit (**150**) %96 verimle şeffaf sıvı halde elde edildi (Şekil 3.28).

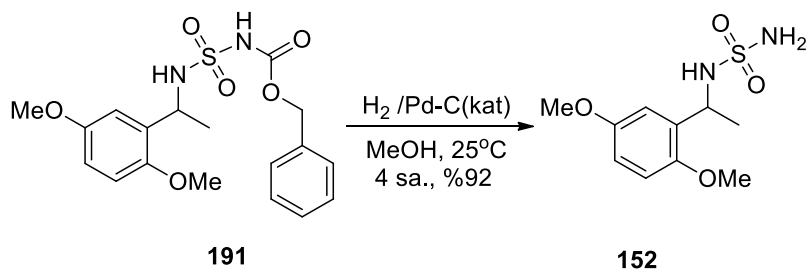
3.29. Benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamid (151)'in Sentezi



Şekil 3.29. Benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamid (**151**)'in Sentezi

Yukarıda alt başlık 3.27’de sülfamid sentezi için verilen genel yöntem benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**190**)’a uygulandı. Reaksiyon sonunda benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamid (**151**) %96 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.29).

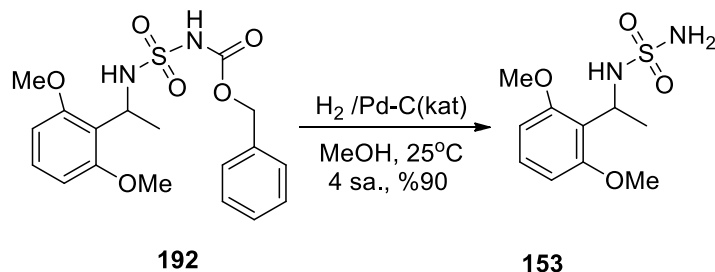
3.30. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamid (152)'nin Sentezi



Şekil 3.30. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamid (**152**)'nin Sentezi

3.27’deki sülfamid sentezi için verilen genel yöntem benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**191**)’e uygulandı. Reaksiyon sonucunda benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamid (**152**) %92 verimle sarı yağmsı halde elde edildi (Şekil 3.30).

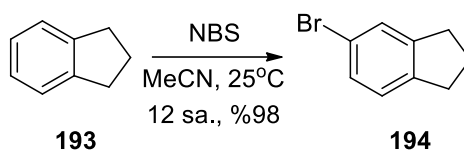
3.31. Benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamid (153)'ün Sentezi



Şekil 3.31. Benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamid (153)'ün Sentezi

Alt başlık 3.27'deki sülfamid sentezi için verilen genel yöntem benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**192**)'ye uygulandı. Reaksiyon sonunda benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamid (**153**) %90 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.31).

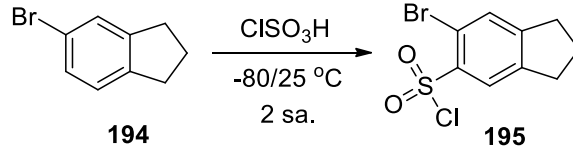
3.32. 5-Brom-2,3-dihidro-1H-indan (194)'ün Sentezi



Şekil 3.32. 5-Brom-2,3-dihidro-1H-indan (194)'ün Sentezi

Grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda, aromatik bileşiklerin karanlıkta N-bromsüksinimit (NBS) ile seçici mono bromlanmış türevlere dönüştüğü bilinmektedir (Goksu *et al.* 2005). Bu yöntem indan (**193**)'e uygulandı. Bu yöntemle indan (**193**) MeCN içerisinde çözülerek karanlık ortamda NBS ile oda sıcaklığında 12 saat reaksiyona tabi tutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Ekstraksiyon işlemleri sonucu 5-brom-2,3-dihidro-1H-indan (**194**) %98 verimle sarı renkli sıvı halde elde edildi (Şekil 3.32).

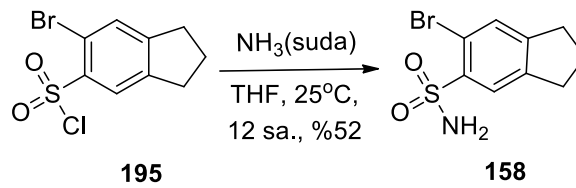
3.33. 6-Brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonil klorür (195)'in Sentezi



Şekil 3.33. 6-Brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonil klorür (195)'in Sentezi

Literatürde aromatik bileşiklerin çözücüsüz ortamda klorosülfonik asit ile elektrofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonu sonucu ilgili sülfonil klorür türevlerinin eldesi bildirilmiştir (Chazalette *et al.* 2004). Bu yöntemle göre 5-brom-2,3-dihidro-1H-indan (194)'ün -80°C 'de aşırı klorosülfonik asit (ClSO_3H) ile reaksiyonu gerçekleştirildi. Buzlu su ile ClSO_3H 'ün aşırısının uzaklaştırılmasından sonra ekstraksiyon işlemleri sonunda çözücü düşük basıçta uçurularak uzaklaştırıldı. Sonuçta 6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonil klorür (195) elde edildi (Şekil 3.33). Elde edilen sülfonil klorür 195'e herhangi ileri saflaştırma işlemi uygulanmadan sülfonamit türevlerinin sentezinde kullanıldı.

3.34. 6-Brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (158)'in Sentezi

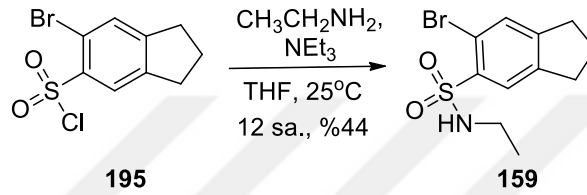


Şekil 3.34. 6-Brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (158)'in Sentezi

Sülfonil klorür türevi bileşiklerin aminlerle olan reaksiyonundan sülfonamit bileşiklerinin sentezi literatürde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Chazalette *et al.* 2004). Bu yöntemle göre ilgili sülfonil klorür türevi 195'in $\text{NH}_3(\text{suda})$ çözeltisi ile reaksiyonu, reaksiyon karışımının pH'sı 7'ye ayarlamak için 1 M HCl ilavesi ve akabinde ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirildi. Kalıntı silikajel kolon

kromatografisiyle saflaştırıldı. Saflaştırma işleminin sonucunda 6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**158**) %52 verimle beyaz katı halde elde edildi (Şekil 3.34).

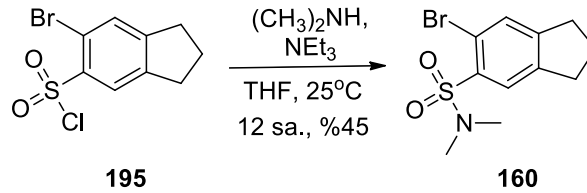
3.35. N-Alkil Sübstitüe ve Asimetrik N-Amino Asit Sübstitüe Sülfonamitlerin Sentezi için Genel Yöntem [6-Brom-N-etil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**159**)’un Sentezi]



Şekil 3.35. 6-Brom-N-etil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**159**)’un Sentezi

3.34’deki yöntemin küçük bir modifikasyonu sonucu ilgili sülfonamit **159**’un sentezi gerçekleştirildi. Bu yöntemle göre sülfonil klorür türevi **195** bileşiği NEt_3 varlığında etilamin ile reaksiyona tabi tutuldu. Karışımının pH’sını 7’ye ayarlamak için 1 M HCl ile asitlendirme yapıldı. Ekstraksiyon işlemleri sonucunda elde edilen ekstraktın silikajel kolon kromatografisiyle saflaştırılması beyaz katı bir madde olan 6-brom-N-etil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**159**)’u verdi (%44 verim) (Şekil 3.35).

3.36. 6-Brom-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**160**)’ın Sentezi

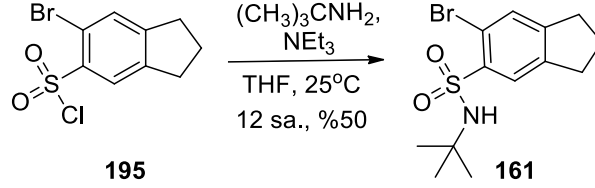


Şekil 3.36. 6-Brom-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**160**)’ın Sentezi

3.35’de sülfonamit sentezi için verilen genel yöntem ve N,N-dimetilamine kullanılarak **195** ile reaksiyon yapıldı. Ekstraksiyon işlemleri ve kolon kromatografisi ile

saflaştırılma sonucunda 6-brom-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**160**) beyaz katı halde %45 verimle elde edildi (Şekil 3.36).

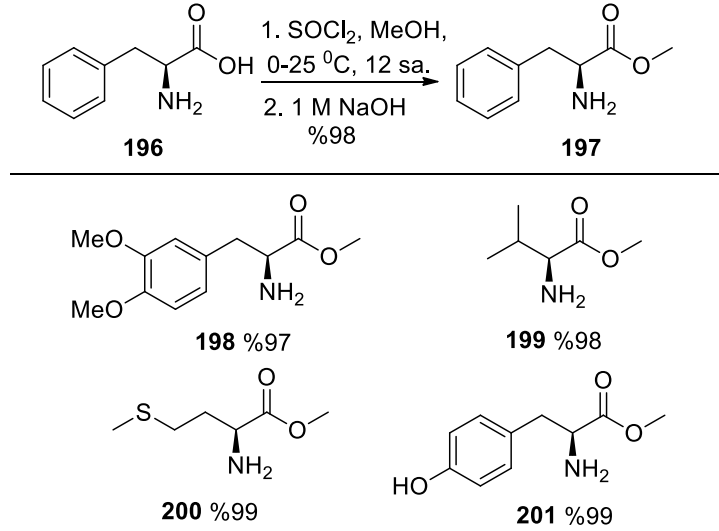
3.37. 6-Brom-N-(tert-bütıl)-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**161**)'in Sentezi



Şekil 3.37. 6-Brom-N-(tert-bütıl)-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**161**)'in Sentezi

Yukarıda alt başlık 3.35’de verilen yöntem tersiyer bütılamine uygulandı. Karışımının ekstraksiyon işlemleri ve kolon kromatografisi ile saflaştırılması neticesinde 6-brom-N-(tert-bütıl)-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**161**) beyaz katı halde %50 verimle elde edildi (Şekil 3.37).

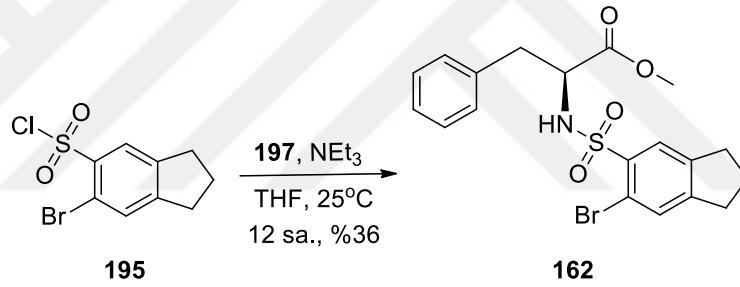
3.38. Amino Asitlerin Metil Ester Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem



Şekil 3.38 Amino Asitlerin Metil Ester Türevlerinin Sentezi

Amino asitlerin metil ester türevlerinin sentezi için Wang ve grubu tarafından yapılan çalışmada verilen yöntem kullanıldı (Wang *et al.* 2011). Bu yöntemle göre metanol içerisinde tiyonil klorür (SOCl_2) varlığında L-amino asitlerin esterleştirilmesi sonucu oluşan L-amino asit metil ester hidrojen klorür tuzlarının pH'ları 1 M NaOH ile pH=8'e ayarlandı ve ekstraksiyon işlemleri sonucunda ilgili L-amino asit metil ester türevleri **197-201** yüksek verimlerle elde edildi (Şekil 3.38). Sentezi gerçekleştirilen L-amino asit metil ester türevleri **197-201**'e herhangi ileri saflaştırma tekniği uygulanmadan sülfonamid türevlerinin sentezinde kullanıldı.

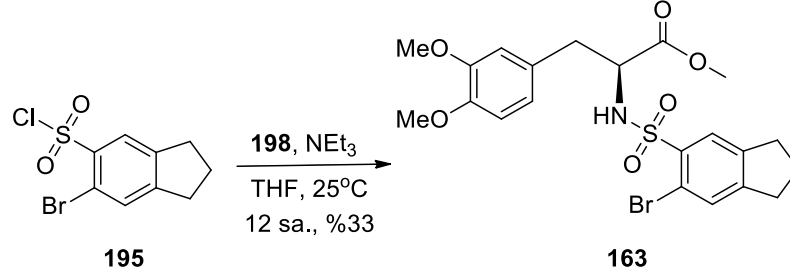
3.39. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-fenilpropanoat (**162**)'nin Sentezi



Şekil 3.39 (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-fenilpropanoat (**162**)'nin Sentezi

3.35'de verilen genel yöntem L-fenilalanin metilester (**197**)'ye uygulandı. Reaksiyon sonucunda oluşan reaksiyon karışımının ekstraksiyon işlemleri ve kolon kromatografisi ile saflaştırılması sonucu (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-fenilpropanoat (**162**) beyaz katı halde %36 verimle elde edildi (Şekil 3.39).

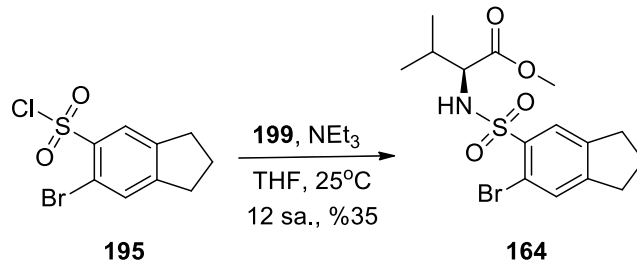
3.40. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(3,4-dimetoksi fenil)propanoat (163)'ün Sentezi



Şekil 3.40 (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(3,4-dimetoksi fenil)propanoat (163)'ün Sentezi

3.35'de sülfonamit sentezi için verilen genel yöntem 3-(3,4-dimetoksifenil)-L-alanin metilester (198)'e uygulandı. Reaksiyon sonucunda oluşan reaksiyon karışımının ekstraksiyon işlemleri ve kolon kromatografisi ile saflaştırılması ile (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (163) beyaz katı halde %33 verimle elde edildi (Şekil 3.40).

3.41. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-metilbütanoat (164)'ün Sentezi

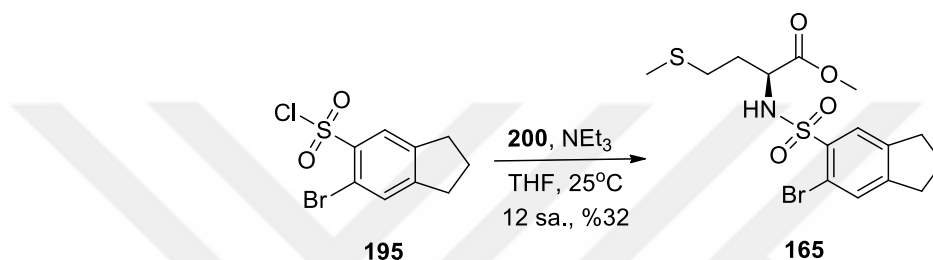


Şekil 3.41 (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-metilbütanoat (164)'ün Sentezi

Sülfonamit sentezi için verilen genel yöntem 3.35'de tanımlanmıştır. Bu yöntem L-valin metilester (199)'a uygulandı. Reaksiyon karışımının ekstraksiyon işlemleri ve kolon

kromatografisi ile saflaştırılması beyaz katı bir madde olan (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-metilbütanoat (**164**)'ü %35 verimle ile verdi (Şekil 3.41).

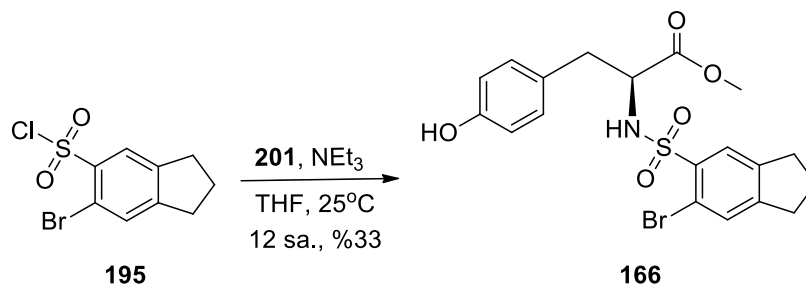
3.42. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-4-(metiltiyo) bütanoat (**165**)'in Sentezi



Şekil 3.42 (S)-methil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-4-(metiltiyo) bütanoat (**165**)'in Sentezi

3.35'de verilen genel yöntem L-metiyonin metilester (**200**)'e uygulandı. Saflaştırma işlemleri neticesinde (S)-methil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-4-(metiltiyo)bütanoat (**165**) beyaz katı halde %32 verimle elde edildi (Şekil 3.42).

3.43. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(4-hidroksifenil) propanoat (**166**)'nın Sentezi



Şekil 3.43 (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(4-hidroksifenil) propanoat (**166**)'nın Sentezi

3.35’de sülfonamit sentezi için verilen yöntemin L-trozin metilester (**201**)’e uygulanması, ekstraksiyon işlemleri kromatografik yöntemlerle saflaştırma sonucunda (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(4-hidroksifenil)propanoat (**166**) beyaz katı halde %33 verimle sentezlendi (Şekil 3.43).



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Perrin *et al.* 1966).

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ^1H -NMR Spektrumları

Varian 400 MHz yada Bruker 400 MHz Spektrometre

4.3.2. ^{13}C -NMR Spektrumları

Varian 100 MHz yada Bruker 100 MHz Spektrometre

4.3.3. IR Spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

4.3.4. Kütle spektrumları

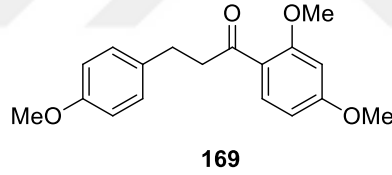
ThermoFinnigan Trace GC/Trace DSQ/A1300, (E.I.Quadrapole), EI, 70 eV, taşıyıcı gaz Helyum, BPX5 MS kapilary kolon (30 m x 0.25 mm i.d., 0.25 µm).

4.3.5. Elementel analiz

Leco CHNS-932

4.4. Deneyler

4.4.1. 1,3-difenil Propanonların Sentezi İçin Genel Yöntem [1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (169)'un Sentezi]



100 ml'lik bir beher içerisine H_3PO_4 (13.05 g, 133.18 mmol) ve P_2O_5 (13.78 g, 97.10 mmol) ilave edildi ve bu karışım 80°C 'ye ısıtıldı. Karışıma 1,3-dimetoksibenzen (**168**) (2.94 g, 21.31 mmol) ve 3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**167**) (3.00 g, 16.65 mmol) eklenerek 45 dakika bagetle karıştırıldı. Daha sonra karışımın üzerine 50 ml buzlu su ilave edildi ve EtOAc (3x50 ml) ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra organik faz bir kez de doygun NaHCO_3 çözeltisi (50 ml) ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 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 (**169**) (4.30 g) %86 verimle, beyaz renkli katı halde alternatif bir yöntemle sentezlendi (Ek 1.1).

Erime noktası: $71-73^\circ\text{C}$ (Lit EN: $74-76^\circ\text{C}$ (Severi *et al.* 1998)).

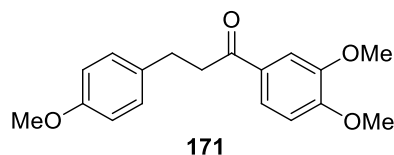
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.81 (d, 1H, Ar-H, J= 8.8 Hz), 7.16 (dd, 2H, Ar-H, J = 2.0 ve 6.6 Hz), 6.83(dd, 2H, Ar-H, J = 2.0 ve 6.6 Hz), 6.52 (dd, 1H, Ar-H, J = 2.6 ve 8.8 Hz), 6.45 (d, 1H, Ar-H, J= 2.6 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.78(s, 3H, OCH₃), 3.22 (t, 2H, CH₂, J= 7.5 Hz), 2.93 (t, 2H, CH₂, J = 7.5 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 199.8 (CO), 164.6 (C), 160.9 (C), 157.9 (C), 134.3 (C), 132.9 (CH), 129.6 (2CH), 121.3 (C), 113.9 (2CH), 105.3 (CH), 98.5 (CH) 55.7 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 45.9 (CH₂), 30.0 (CH₂).

Elementel Analiz: C₁₈H₂₀O₄ için hesaplanan; C, 71.98; H, 6.71.bulunan; C, 71.96; H, 6.74.

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3003, 2940, 2836, 1662, 1600, 1512, 1465, 1439, 1419, 1359, 1285, 1248, 1212, 1178, 1163, 1125, 1112, 1031.

4.4.2. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (171)'in Sentezi



4.4.1'de verilen yöntemin aynısı 3-(4-metoksifenil)propanoik asit (**167**) (3.00 g, 16.65 mmol) ve 1,2-dimetoksibenzen (**170**) (2.94 g, 21.31 mmol) için uygulandı. Elde edilen kalıntı %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle silikajel (20 g) kolondan saflaştırıldı. Keton **171** (4.20 g) %84 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi (Ek 1.2).

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

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): 7.57 (dd, 1H, Ar-H, J= 1.8 ve J= 8.4 Hz), 7.52 (d, 1H, Ar-H, J= 1.8 Hz), 7.17 (dd, 2H, Ar-H, J= 1.8 ve J= 6.5 Hz), 6.88-6.82 (m, 3H, Ar-

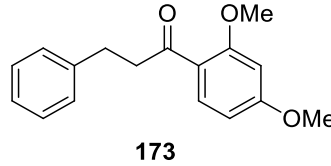
H), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.78(s, 3H, OCH₃), 3.22 (t, 2H, CH₂, J= 1.9 Hz), 3.02 (t, 2H, CH₂, J= 7.6 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 198.3 (CO), 158.2 (C), 153.4 (C), 149.2 (C), 133.7 (C), 130.4 (C), 129.6 (CH), 122.9 (CH), 114.1 (CH), 110.3 (CH), 110.2 (CH) 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 40.5 (CH₂), 29.8 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3070, 2997, 2935, 2836, 1673, 1586, 1513, 1463, 1417, 1344, 1297, 1267, 1245, 1154, 1130, 1024.

Elementel Analiz: C₁₈H₂₀O₄ için hesaplanan; C, 71.98; H, 6.71.bulunan; C, 72.01; H, 6.70.

4.4.3. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (173)'ün Sentezi

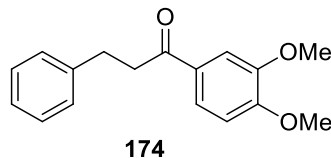


Yukarıda 4.4.1'de verilen yöntem 3-fenilpropanoik asit (**172**) (3.00 g, 19.98 mmol) ve 1,3-dimetoksibenzen (**168**)'e (3.53 g, 25.57 mmol) uygulandı. %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle silikajel (20 g) kolondan saflaştırma işlemi sonucunda keton **173** (4.90 g) %91 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi (Ek 1.3).

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

Bileşiğin ¹H ve ¹³C-NMR değerleri literatür ile uyum içerisinde olduğu için verilmedi (Vitali *et al.* 2004).

4.4.4. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-on (174)'ün Sentezi



3-fenilpropanoik asit (**172**) (3.00 g, 19.98 mmol) ve 1,2-dimetoksibenzen (**170**) (3.53 g, 25.57 mmol) için yukarıda 4.4.1'de verilen yöntem uygulandı. Kalıntı %20 EtOAc-hekzan çözücü sistemiyle silikajel kolondan saflaştırıldı ve **174** (4.70 g) %87 verimle sarı renkli katı halde sentezlendi (Ek 1.4).

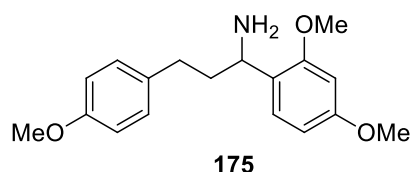
Erime noktası: 95-97°C (Lit EN : 78°C (Bar ve Erb-Debruyne 1958)).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): literatür ile uyum içerisindedir (Sundar *et al.* 1998). Bakınız Ek 1.4.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 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 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 40.3 (CH₂), 30.7 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3082, 3061, 3025, 3003, 2957, 2935, 2839, 2605, 2281, 2033, 1877, 1674, 1595, 1515, 1463, 1453, 1417, 1360, 1341, 1295, 1267, 1242, 1196, 1157, 1130, 1078, 1023.

4.4.5. 1,3-difenil Propanonların Redüktif Aminlenmesi için Genel Yöntem [1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (175)'in Sentezi]



100 ml'lik bir balonda ethanol (15 ml) NH_4OAc ile doyuruldu. Üzerine Zn (0.82 g, 12.50 mmol), 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**169**) (0.75 g, 2.50 mmol), NaBCNH_3 (0.47 g, 7.50 mmol) eklendi. Son olarak %30'luk NH_3 (suda) 10 ml eklenerek 80°C 'de 48 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntının üzerine 1 M NaOH (30 ml) ve EtOAc (50 ml) ilave edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra su fazı EtOAc (2x50 ml) ile yeniden ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Evaporatörde çözücü uçuruldu. Herhangi ileri saflaştırma işlemi uygulanmadan 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (**175**) (0.45 g) %59 verimle açık sarı renkli yağimsı halde elde edildi (Ek 1.5).

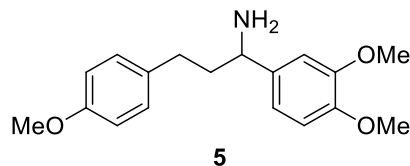
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.15 (d, 1H, Ar-H, J = 9.1 Hz), 7.06 (d, 2H, Ar-H, J = 8.5 Hz), 6.78 (d, 2H, Ar-H, J = 8.5 Hz), 6.44-6.42 (m, 2H, Ar-H), 4.06 (t, 1H, CH, J = 7.1 Hz), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 2.58 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, CH- H_a , J = 6.1 ve 10.1 ve 15.7 Hz), 2.45 (AB sisteminin B kısmı, ddd, 1H, CH- H_b , J = 6.1 ve 10.1 ve 15.7 Hz), 2.07-1.90 (m, 4H, CH_2 ve NH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 159.8 (C), 158.0 (C), 157.7 (C), 134.3 (C), 129.3 (2CH), 127.8 (CH), 126.1 (C), 113.7 (2CH), 104.0 (CH), 98.8 (CH), 55.3 (OCH_3), 55.23 (OCH_3), 55.19 (OCH_3), 50.9 (CH), 39.2 (CH_2), 32.2 (CH_2).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3369, 3299, 2998, 2936, 2835, 1610, 1586, 1511, 1464, 1439, 1418, 1288, 1245, 1208, 1178, 1157, 1121, 1035.

Elementel Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ için hesaplanan; C, 71.73; H, 7.65; N, 4.65. bulunan; C, 71.70; H, 7.67; N, 4.63.

4.4.6. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (5)'in Sentezi



4.4.5'de verilen redüktif aminleme yöntemi keton **171**'e (1.50 g, 4.99 mmol) uygulandı ve ekstraksiyon işlemleri sonucunda 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (**5**) (0.92 g) %61 verimle şeffaf sıvı halde elde edildi (Ek 1.6).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.07 (d, 2H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 6.88-6.83 (m, 3H, Ar-H), 6.81 (d, 2H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 3.89-3.77 (m, 7H, 2OCH₃ ve CH), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.61-2.46 (m, 2H, CH₂), 2.07-1.89 (m, 2H, CH₂), 1.53 (bs, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 157.8 (C), 149.1 (C), 147.9 (C), 139.0 (C), 134.0 (C), 129.2 (2CH), 118.5 (CH), 113.8 (2CH), 111.1 (CH), 109.5 (CH), 55.92 (OCH₃), 55.88 (OCH₃), 55.5 (CH), 55.2 (OCH₃), 41.4 (CH₂), 31.9 (CH₂).

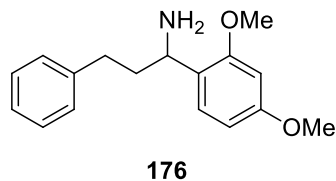
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3366, 3299, 2998, 2934, 2834, 1608, 1512, 1463, 1419, 1297, 1245, 1177, 1138, 1028.

Elementel Analiz: C₁₈H₂₃NO₃ için hesaplanan; C, 71.73; H, 7.65; N, 4.65. bulunan; C, 71.72; H, 7.64; N, 4.60.

4.4.7. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (176)'nın Sentezi

Redüktif aminleme için 4.4.5'deki yöntem **173** (1.25 g, 4.62 mmol) için uygulandı ve 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (**176**) (0.70 g) %56 verimle şeffaf sıvı halde elde edildi (Ek 1.7).

61



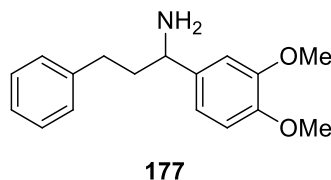
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.27-7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.17-7.13 (m, 4H, Ar-H), 6.47 – 6.44 (m, 2H, Ar-H), 4.09 (t, 1H, CH, J= 7.0 Hz), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.68 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, CH-H_a, J= 6.2, 10.2 ve 14.2 Hz), 2.59 – 2.51 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH-H_b), 2.11 – 1.94 (m, 2H, CH₂), 1.70 (bs, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 159.7 (C), 158.0 (C), 142.4 (C), 128.4 (2CH), 128.3 (2CH), 127.6 (CH), 126.3 (C), 125.7 (CH), 104.0 (CH), 98.8 (CH), 55.4 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 50.9 (CH), 39.0 (CH₂), 33.2 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3371, 3301, 3083, 3060, 3024, 3000, 2936, 2835, 2348, 2067, 1949, 1872, 1610, 1587, 1504, 1463, 1454, 1439, 1419, 1384, 1288, 1259, 1208, 1180, 1156, 1120, 1035.

Elementel Analiz: C₁₇H₂₁NO₂ için hesaplanan; C, 75.25; H, 7.80; N, 5.16. bulunan; C, 75.26; H, 7.78; N, 5.18.

4.4.8. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (177)'nin Sentezi



4.4.5’de verilen yöntemin keton **174**’e (1.00 g, 3.70 mmol) uygulandı ve ekstraksiyon işlemleri yapılarak 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-1-amin (**177**) (0.58 g) %56 verimle şeffaf sıvı halde elde edildi (Ek 1.8).

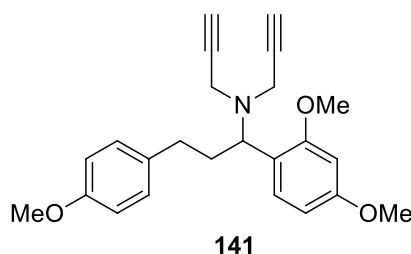
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.28-7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.18-7.14 (m, 3H, Ar-H), 6.88–6.83 (m, 3H, Ar-H), 3.88-3.86 (m, 7H, 2OCH₃ ve CH), 2.65-2.51 (m 2H, CH₂), 2.05 – 1.91 (m, 2H, CH₂), 1.55 (bs, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 149.1 (C), 148.0 (C), 142.0 (C), 138.9 (C), 128.38 (2CH), 128.37 (2CH), 125.8 (CH), 118.5 (CH), 111.1 (CH), 109.4 (CH), 55.93 (CH), 55.89 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 41.1 (CH₂), 32.9 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3366, 3299, 3060, 3024, 2999, 2934, 2834, 2054, 1871, 1603, 1592, 1515, 1463, 1454, 1419, 1381, 1330, 1267, 1234, 1180, 1138, 1067, 1028.

Elementel Analiz: C₁₇H₂₁NO₂ için hesaplanan; C, 75.25; H, 7.80; N, 5.16. bulunan; C, 75.28; H, 7.82; N, 5.15.

4.4.9. Propargil Amin Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem [N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**141**)’in Sentezi]



1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (**175**) (0.40 g, 1.33 mmol) asetonitril (30 ml) içerisinde çözüldü ve üzerine K₂CO₃ (0.46 g, 3.32 mmol) ilave edildi hemen akabinde azot atmosferi altında propargil bromür (0.32 g, 2.65 mmol) damla

damla ilave edilerek oda sıcaklığında 14 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımının çözücüsü düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı %30 EtOAc-hekzan çözücü sisteminde 25 g silikajel kolondan saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**141**) (0.40 g) %80 verimle beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.9).

Erime noktası: 93-95°C

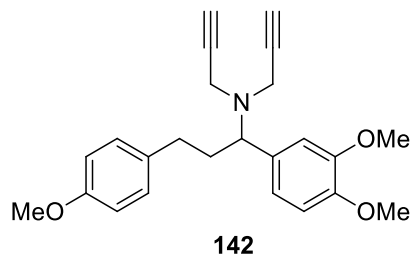
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.33 (d, 1H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 6.99 (d, 2H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 6.77 (d, 2H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 6.52 (dd, 1H, Ar-H, J= 2.4 ve 8.5 Hz), 6.45 (d, 1H, Ar-H, J= 2.4 Hz), 4.13 (dd, 1H, CH, J= 4.4 ve 9.4 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.50-3.49 (m, 4H, 2NCH₂), 2.40-2.27 (m, 2H, CH₂), 2.24-2.14 (m, 3H, CH-H_a ve 2CH), 1.97-1.90 (m, 1H, CH-H_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 159.8 (C), 159.0 (C), 157.6 (C), 134.6 (C), 129.3 (CH), 129.2 (2CH), 121.5 (C), 113.6 (2CH), 104.7 (CH), 98.3 (CH), 79.8 (2C), 72.4 (2CH), 56.9 (CH), 55.4 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 39.7 (2CH₂), 35.1 (CH₂), 31.0 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3289, 2999, 2934, 2835, 2063, 1880, 1729, 1611, 1536, 1512, 1464, 1440, 1419, 1374, 1289, 1245, 1208, 1178, 1157, 1116, 1036.

Elementel Analiz: C₂₄H₂₇NO₃ için hesaplanan; C, 76.36; H, 7.21; N, 3.71. bulunan; C, 76.39; H, 7.20; N, 3.71.

4.4.10. N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**142**)'nin Sentezi



Yukarıda 4.4.9'da bahsedilen yöntem 5'e (0.12 g, 0.40 mmol) uygulandı ve kalıntı %30 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)prop-2-in-1-amin (**142**) (0.12 g) %81 verimle şeffaf sıvı halde elde edildi (Ek 1.10).

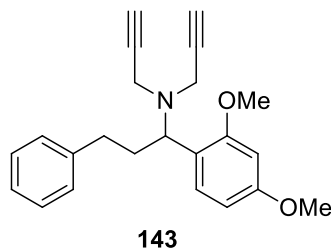
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.00 (d, 2H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 6.88 (s, 1H, Ar-H), 6.84-6.81 (m, 2H, Ar-H), 6.79 (d, 2H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 3.89 (s, 6H, 2OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.54-3.40 (m, 5H, 2NCH₂, CH), 2.31-2.17 (m, 5H, CH₂ ve 2CH, CH-H_a), 1.93-1.84 (m, 1H, CH-H_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 157.7 (C), 149.1 (C), 148.4 (C), 133.9 (C), 133.5 (C), 129.2 (2CH), 120.9 (CH), 113.7 (2CH), 110.9 (CH), 110.8 (CH), 79.3 (2C), 72.9 (2CH), 64.9 (CH), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 39.9 (2CH₂), 35.5 (CH₂), 31.5 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3290, 3000, 2935, 2835, 2594, 2277, 2104, 2058, 1881, 1732, 1610, 1593, 1514, 1463, 1419, 1371, 1326, 1258, 1177, 1138, 1101, 1029.

Elementel Analiz: C₂₄H₂₇NO₃ için hesaplanan; C, 76.36; H, 7.21; N, 3.71. bulunan; C, 76.35; H, 7.25; N, 3.70.

4.4.11. N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (143)'ün Sentezi



Aminlerin propargil bromürle olan reaksiyonu için 4.4.9'da verilen yöntem **176**'ya (0.16 g, 0.59 mmol) uygulandı ve çözücünün düşük basıçta uzaklaştırıldı. Kalıntı %20 etilasetat-hekzan çözücü sistemiyle silikajel (20 g) içeren kolonda saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi neticesinde N-(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**143**) (0.16 g) %76 verimle beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.11).

Erime noktası: 77-79°C

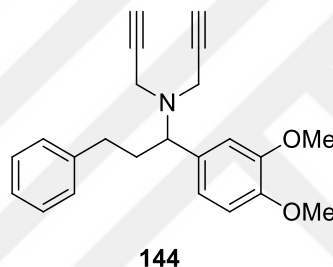
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.34 (d, 1H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 7.25-7.21 (m, 2H, Ar-H), 7.15-7.08 (m, 3H, Ar-H), 6.52 (dd, 1H, Ar-H, J= 2.3 ve 8.5 Hz), 6.45 (d, 1H, Ar-H, J= 2.3 Hz), 4.14 (dd, 1H, CH, J= 4.3 ve 9.2 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.54-3.45 (m, 4H, 2NCH₂), 2.47-2.39 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH-H_a), 2.37-2.30 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH-H_b), 2.26-2.17 (m, 3H, CH-H_a' ve 2CH), 2.00-1.90 (m, 1H, CH-H_b').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 159.8 (C), 159.0 (C), 142.5 (C), 129.2 (CH), 128.3 (2CH), 128.2 (2CH), 125.6 (CH), 121.5 (C), 104.7 (CH), 98.3 (CH), 79.8 (2C), 72.4 (2CH), 56.8 (CH), 55.4 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 39.7 (2CH₂), 34.9 (CH₂), 32.0 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3297, 3084, 3060, 3026, 3001, 2936, 2836, 1873, 1808, 1731, 1610, 1586, 1504, 1464, 1454, 1439, 1419, 1375, 1328, 1289, 1265, 1208, 1181, 1156, 1116, 1036.

Elementel Analiz: C₂₃H₂₅NO₂ için hesaplanan; C, 79.51; H, 7.25; N, 4.03. bulunan; C, 79.49; H, 7.28; N, 4.00.

4.4.12. N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (144)'ün Sentezi



4.4.9'da verilen yöntem, amin **177**'ye (0.11 g, 0.41 mmol) uygulandı ve kalıntı %15 etilasetat-hekzan ile silikajel (20 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Saflaştırma sonunda N-(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)-N-(prop-2-in-1-il)prop-2-in-1-amin (**144**) (0.11 g) %81 verimle turuncu renkte katı halde elde edildi (Ek 1.12).

Erime noktası: 122-124°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.23 (d, 2H, Ar-H, J= 7.4 Hz), 7.18-7.14 (m, 1H, Ar-H), 7.09 (d, 2H, Ar-H, J= 7.4 Hz), 6.89 (s, 1H, Ar-H), 6.87-6.82 (m, 2H, Ar-H), 3.90 (s, 6H, 2OCH₃), 3.55-3.41 (m, 5H, 2NCH₂ ve CH), 2.37-2.20 (m, 5H, CH₂ ve 2CH, CH-H_a), 1.93-1.87 (m, 1H, CH-H_b).

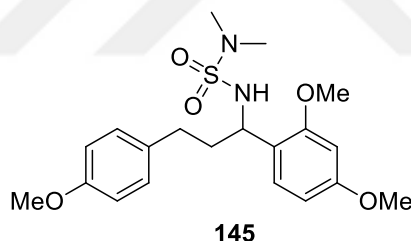
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 149.1 (C), 148.4 (C), 142.0 (C), 133.5 (C), 128.4 (2CH), 128.3 (2CH), 125.8 (CH), 121.0 (CH), 110.84 (CH), 110.78 (CH), 79.3

(2C), 72.9 (2CH), 65.0 (CH), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 39.9 (2CH₂), 35.3 (CH₂), 32.4 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3300, 3060, 3027, 3002, 2954, 2933, 2850, 2836, 2305, 1727, 1675, 1603, 1594, 1513, 1464, 1454, 1442, 1420, 1372, 1327, 1263, 1234, 1155, 1139, 1103, 1028.

Elementel Analiz: C₂₃H₂₅NO₂ için hesaplanan; C, 79.51; H, 7.25; N, 4.03. bulunan; C, 79.47; H, 7.25; N, 4.05.

4.4.13. Aminlerin N,N-dimetil Sülfamoil klorür ile Reaksiyonu için Genel Yöntem N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamit (145)'in Sentezi]



1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (175) N₂(g) atmosferi altında (0.20 g, 0.66 mmol) CH₂Cl₂ (10 ml) içerisinde çözüldü ve tuz-buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu. Çözeltinin üzerine NEt₃ (0.11 ml, 0.80 mmol) eklendi. Daha sonra üzerine N,N-dimetilsülfamoil klorür (0.07 ml, 0.66 mmol) damla damla eklendi ve oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 0.1 M HCl (15 ml) ile asitlendirildi ve üzerine CH₂Cl₂ (25 ml) ilave edilerek organik faz ayrıldı. H₂O fazı CH₂Cl₂ (2x25 ml) ile yeniden ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve reaksiyonun çözücüsü düşük basınçta uçuruldu. Kalıntı %40 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel (25 g) kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Aynı olan elüatlar birleştirilerek çözücüsü evaporatörde uçuruldu ve N'-[(1-(2,4-

dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamid (**145**) bileşiği (0.22 g) %80 verimle şeffaf sıvı halde elde edildi (Ek 1.13).

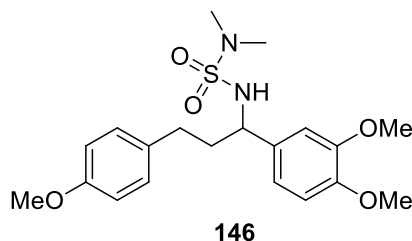
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.06 (d, 2H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 6.99 (d, 1H, Ar-H, J= 8.3 Hz), 6.80 (d, 2H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 6.47 (d, 1H, Ar-H, J= 2.2 Hz), 6.43 (dd, 1H, Ar-H, J= 2.2 ve 8.3 Hz), 5.34 (d, 1H, NH, J= 10.1 Hz), 4.29 (dd, 1H, CH, J= 7.5 ve 17.1 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.65-2.57 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH-H_a), 2.53 (s, 6H, 2CH₃), 2.51-2.43 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH-H_b), 2.24-2.15 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH-H_a'), 2.08-1.98 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH-H_b').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 160.3 (C), 157.9 (C), 157.8 (C), 133.6 (C), 129.7 (CH), 129.3 (2CH), 122.2 (C), 113.7 (2CH), 104.1 (CH), 99.2 (CH), 56.7 (CH), 55.4 (2OCH₃), 55.3 (OCH₃), 38.0 (CH₂), 37.7 (2CH₃), 31.9 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3530, 3303, 3002, 2937, 2837, 2056, 1882, 1612, 1588, 1512, 1459, 1440, 1330, 1299, 1246, 1209, 1178, 1151, 1069, 1035.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₈N₂O₅S için hesaplanan; C, 58.80; H, 6.91; N, 6.86; S, 7.85. bulunan; C, 58.82; H, 6.93; N, 6.83; S, 7.81.

4.4.14. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamid (**146**)'nın Sentezi



4.4.13'de bahsedilen yöntem 5'e (0.28 g, 0.94 mmol) uygulandı ve kalıntı %25 etilasetat-hekzan çözücü sisteminyle silikajel (30 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilsülfamit (**146**) (0.31 g) %81 verimle sarı renkli jel halinde elde edildi (Ek 1.14).

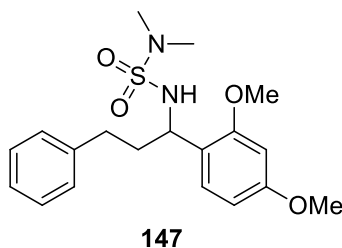
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.05 (d, 2H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 6.84-6.77 (m, 5H, Ar-H), 5.13 (d, 1H, NH, J= 7.3 Hz), 4.24 (dd, 1H, CH, J= 7.3 ve 14.5 Hz), 3.88 (m, 3H, OCH₃), 3.87 (m, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.57-2.45 (m, 8H, CH₂ ve 2CH₃), 2.19-2.10 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH-H_a), 2.04-1.94 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH-H_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 157.9 (C), 149.1 (C), 148.5 (C), 134.7 (C), 133.0 (C), 129.3 (2CH), 119.1 (CH), 113.9 (2CH), 111.1 (CH), 109.8 (CH), 57.9 (CH), 55.97 (OCH₃), 55.90 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 39.6 (CH₂), 37.6 (2CH₃), 31.5 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3527, 3293, 3059, 3001, 2937, 2837, 2283, 2056, 1884, 1735, 1610, 1594, 1584, 1512, 1464, 1440, 1327, 1302, 1247, 1209, 1178, 1147, 1110, 1068, 1028.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₈N₂O₅S için hesaplanan; C, 58.80; H, 6.91; N, 6.86; S, 7.85. bulunan; C, 58.80; H, 6.91; N, 6.85; S, 7.84.

4.4.15. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamit (**147**)'nin Sentezi



Yukarıda 4.4.13’de verilen genel yöntem **176**’ya (0.15 g, 0.55 mmol) uygulandı ve kalıntı %20 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde sikajel (20 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi neticesinde N’-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamid (**147**) (0.17 g) %80 verimle sarı renkli jel halinde elde edildi (Ek 1.15).

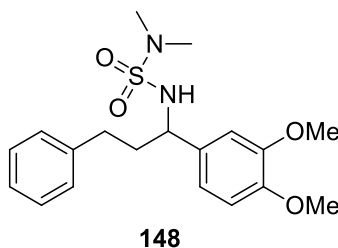
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.24 (d, 2H, Ar-H, J= 7.7 Hz), 7.17-7.13 (m, 3H, Ar-H), 7.01 (d, 1H, Ar-H, J= 8.2 Hz), 6.47 (s, 1H, Ar-H), 6.43 (dd, 1H, Ar-H, J= 1.5 ve 8.2 Hz), 5.39 (d, 1H, NH, J= 9.8 Hz), 4.31 (dd, 1H, CH, J= 7.6 ve 17.0 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.69 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, CH-H_a, J= 6.1 ve 10.2 ve 14.3 Hz), 2.56-2.49 (m, 7H, 2CH₃ ve CH-H_b), 2.27-2.18 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH-H_a’), 2.12-2.02 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH-H_b’).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 160.4 (C), 157.9 (C), 141.6 (C), 129.7 (CH), 128.4 (2CH), 128.3 (2CH), 125.8 (CH), 122.1 (C), 104.1 (CH), 99.2 (CH), 56.7 (CH), 55.39 (OCH₃), 55.38 (OCH₃), 37.8 (CH₂), 37.7 (2CH₃), 32.8 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3550, 3303, 3084, 3061, 3025, 3003, 2936, 2840, 2056, 1952, 1876, 1810, 1735, 1611, 1588, 1512, 1507, 1455, 1329, 1264, 1208, 1150, 1035.

Elementel Analiz: C₁₉H₂₆N₂O₄S için hesaplanan; C, 60.29; H, 6.92; N, 7.40; S, 8.47. bulunan; C, 60.26; H, 6.95; N, 7.36; S, 8.48.

4.4.16. N’-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamid (**148**)’in Sentezi



Aminlerin N,N-dimetil sülfamoil klorür ile reaksiyonu için 4.4.13’de verilen genel yöntem, amin **177**’ye (0.16 g, 0.59 mmol) uygulandı. Reaksiyon karışımının ekstraksiyon işlemleri ve %20 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel (25 g) kolonda saflaştırılması neticesinde N’-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilsülfamit (**148**) (0.18 g) %82 verimle sarı renkli jel halinde elde edildi (Ek 1.16).

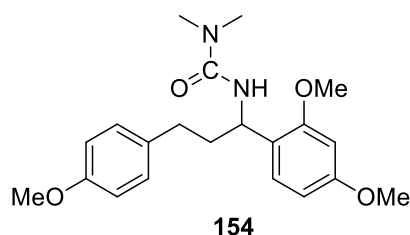
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.25 (d, 2H, Ar-H, J= 7.6 Hz), 7.24-7.12 (m, 3H, Ar-H), 6.83-6.81 (m, 3H, Ar-H), 5.07 (d, 1H, NH, J= 7.3 Hz), 4.26 (dd, 1H, CH, J= 7.3 ve 14.5 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.65-2.52 (m, 8H, CH₂ ve 2CH₃), 2.23-2.14 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH-H_a), 2.07-1.98 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH-H_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 149.1 (C), 148.5 (C), 141.0 (C), 134.6 (C), 128.43 (2CH), 128.40 (2CH), 126.1 (CH), 119.1 (CH), 111.0 (CH), 109.7 (CH), 58.0 (CH), 55.99 (OCH₃), 55.90 (OCH₃), 39.3 (CH₂), 37.6 (2CH₃), 32.4 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3548, 3293, 3061, 3025, 3002, 2935, 2838, 1952, 1735, 1604, 1594, 1516, 1497, 1454, 1328, 1262, 1238, 1209, 1147, 1068, 1027.

Elementel Analiz: C₁₉H₂₆N₂O₄S için hesaplanan; C, 60.29; H, 6.92; N, 7.40; S, 8.47. bulunan; C, 60.28; H, 6.92; N, 7.42; S, 8.45.

4.4.17. Üre Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Yöntem [N’-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (**154**)’ün Sentezi]



1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin (**175**) (0.20 g, 0.66 mmol) CH_2Cl_2 (10 ml) içerisinde azot atmosferi altında çözüldü. Çözelti tuz-buz banyosu yardımıyla 0°C 'ye soğutularak üzerine NEt_3 (0.11 ml, 0.80 mmol) eklendi. Daha sonra aynı sıcaklıkta çözeltiye N,N-dimetilkarbamoil klorür (0.06 ml, 0.66 mmol) damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığına getirilerek oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımının üzerine 0.1 M HCl (15 ml) ilave edildi. Asitlendirilen karışıma CH_2Cl_2 (30 ml) ilave edilerek organik faz ayrıldı. Su fazı CH_2Cl_2 (2x30 ml) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve reaksiyonun çözücüsü düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı %40 etilasetat-hekzan ile silikajel (25 g) kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (**154**) (0.21 g) %84 verimle beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.17).

Erime noktası: $92-94^\circ\text{C}$

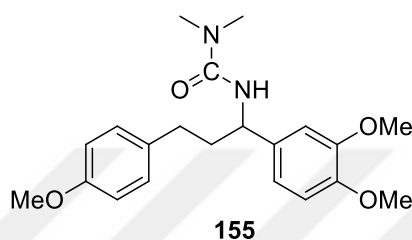
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 7.00$ (d, 1H, Ar-H, $J = 8.3$ Hz), 6.97 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.6$ Hz), 6.70 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.6$ Hz), 6.38 (d, 1H, Ar-H, $J = 2.3$ Hz), 6.33 (dd, 1H, Ar-H, $J = 2.3$ ve 8.3 Hz), 5.40 (d, 1H, NH, $J = 8.9$ Hz), 4.86 (dd, 1H, CH, $J = 7.6$ ve 16.2 Hz), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 2.76 (s, 6H, 2CH_3), 2.49 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, CH- H_a , $J = 6.1$ ve 10.2 ve 14.6 Hz), $2.39-2.32$ (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH- H_b), $2.09-2.00$ (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH- H_a'), $1.99-1.90$ (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH- H_b').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 159.9$ (C), 158.2 (C), 157.8 (C), 157.6 (C), 134.3 (C), 129.8 (CH), 129.2 (2CH), 123.4 (C), 113.7 (2CH), 104.1 (CH), 99.3 (CH), 55.35 (OCH_3), 55.31 (OCH_3), 55.2 (OCH_3), 53.3 (CH), 37.7 (CH_2), 36.0 (2CH_3), 32.2 (CH_2).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3456, 3351, 2999, 2933, 2855, 2835, 2058, 1879, 1633, 1613, 1587, 1511, 1464, 1418, 1377, 1299, 1245, 1208, 1178, 1156, 1129, 1035.

Elementel Analiz: $C_{21}H_{28}N_2O_4$ için hesaplanan; C, 67.72; H, 7.58; N, 7.52. bulunan; C, 67.75; H, 7.54; N, 7.56.

4.4.18. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (155)'in Sentezi



4.4.17'de üre türevlerinin sentezi için verilen yöntem 5'e (0.18 g, 0.60 mmol) uygulandı ve kalıntı %35 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel (20 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propil)]-N,N-dimetilüre (155) (0.18 g) %81 verimle beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.18).

Erime noktası: 120-122°C

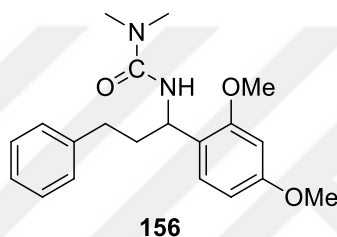
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 7.07 (d, 2H, Ar-H, J = 8.6 Hz), 6.87-6.79 (m, 5H, Ar-H), 4.84 (dd, 1H, CH, J = 7.3 ve 14.6 Hz), 4.59 (d, 1H, NH, J = 7.3 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (s, 6H, $2CH_3$), 2.62-2.49 (m, 2H, CH_2), 2.20-2.11 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH- H_a), 2.08-1.99 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH- H_b).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 157.8 (C), 157.7 (C), 149.0 (C), 148.1 (C), 136.1 (C), 133.8 (C), 129.3 (2CH), 118.3 (CH), 113.8 (2CH), 111.3 (CH), 110.4 (CH), 55.9 ($2OCH_3$), 55.2 (OCH_3), 54.4 (CH), 38.4 (CH_2), 36.1 ($2CH_3$), 31.8 (CH_2).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3342, 2998, 2935, 2835, 1630, 1594, 1513, 1464, 1420, 1376, 1300, 1246, 1177, 1140, 1111, 1066, 1029.

Elementel Analiz: C₂₁H₂₈N₂O₄ için hesaplanan; C, 67.72; H, 7.58; N, 7.52. bulunan; C, 67.72; H, 7.59; N, 7.51.

4.4.19. N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (156)'nın Sentezi



4.4.17'de verilen üre sentez yöntemi benzilamin **176**'ya (0.12 g, 0.44 mmol) uygulandı. Kalıntı %45 etilasetat-hekzan çözücü sistemiyle silikajel (25 g) kolon kromatografisi uygulanarak saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda N'-[(1-(2,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (**156**) (0.12 g) %81 verimle beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.19).

Erime noktası: 126-128°C

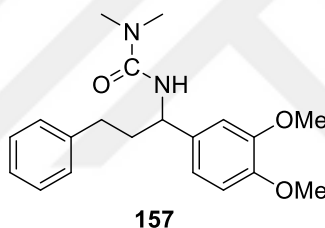
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.22 (d, 2H, Ar-H, J= 7.2 Hz), 7.15-7.13 (m, 3H, Ar-H), 7.09 (d, 1H, Ar-H, J= 8.3 Hz), 6.47 (d, 1H, Ar-H, J= 2.2 Hz), 6.42 (dd, 1H, Ar-H, J= 2.2 ve 8.3 Hz), 5.48 (d, 1H, NH, J= 8.9 Hz), 4.97 (dd, 1H, CH, J= 7.6 ve 16.2 Hz), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (s, 6H, 2CH₃), 2.64 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, CH-H_a, J= 6.2 ve 10.5 ve 14.4 Hz), 2.54-2.46 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH-H_b), 2.22-2.12 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH-H_a'), 2.11-2.02 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH-H_b').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 159.9 (C), 158.2 (C), 157.8 (C), 142.3 (C), 129.8 (CH), 128.4 (2CH), 128.2 (2CH), 125.6 (CH), 123.3 (C), 104.1 (CH), 99.4 (CH), 55.37 (OCH₃), 55.32 (OCH₃), 53.4 (CH), 37.5 (CH₂), 36.0 (2CH₃), 32.2 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3457, 3347, 3083, 3059, 3025, 3000, 2935, 2859, 2836, 1874, 1631, 1588, 1507, 1454, 1439, 1419, 1377, 1299, 1260, 1208, 1156, 1128, 1034.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₆N₂O₃ için hesaplanan; C, 70.15; H, 7.65; N, 8.18. bulunan; C, 70.18; H, 7.66; N, 8.14.

4.4.20. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (157)'nin Sentezi



Üre sentezi için 4.4.17'de verilen yöntem **177**'ye (0.14 g, 0.52 mmol) uygulandı. Reaksiyon karışımının ekstraksiyon işlemleri ve çözücünün uçurularak uzaklaştırılması neticesinde elde edilen kalıntı %65 etilasetat-hekzan ile silikajel (35 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. N'-[(1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropil)]-N,N-dimetilüre (**157**) (0.14 g) %80 verimle beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.20).

Erime noktası: 116-118⁰C

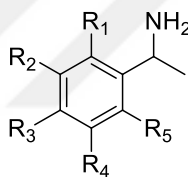
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.25 (d, 2H, Ar-H, J= 7.3 Hz), 7.18-7.15 (m, 3H, Ar-H), 6.88-6.82 (m, 3H, Ar-H), 4.86 (dd, 1H, CH, J= 7.3 ve 14.6 Hz), 4.56 (d, 1H, NH, J= 7.3 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (s, 6H, 2CH₃), 2.68-2.54 (m, 2H, CH₂), 2.24-2.15 (AB sisteminin A kısmı, m, 1H, CH-H_a), 2.12-2.01 (AB sisteminin B kısmı, m, 1H, CH-H_b).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 157.6 (C), 149.0 (C), 148.1 (C), 141.8 (C), 136.0 (C), 128.42 (2CH), 128.40 (2CH), 125.9 (CH), 118.3 (CH), 111.3 (CH), 110.4 (CH), 55.9 (2OCH₃), 54.6 (CH), 38.2 (CH₂), 36.1 (2CH₃), 32.8 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3339, 3059, 3025, 3000, 2934, 2859, 2835, 1630, 1594, 1515, 1463, 1454, 1421, 1377, 1312, 1259, 1235, 1140, 1083, 1066, 1028.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₆N₂O₃ için hesaplanan; C, 70.15; H, 7.65; N, 8.18. bulunan; C, 70.12; H, 7.67; N, 8.17.

4.4.21. Asetofenon Türevlerinin Redüktif Aminleme Reaksiyonu ile Amin Türevlerinin Sentezi

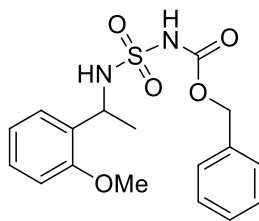


- 183** R₁=OMe, R₂=R₃=R₄=R₅= H
184 R₃=OMe, R₁=R₂=R₄=R₅= H
185 R₂=R₃=OMe, R₁=R₄=R₅= H
186 R₁=R₄=OMe, R₂=R₃=R₅= H
187 R₁=R₅=OMe, R₂=R₃=R₄= H

4.4.5’de diaril propilaminlerin sentezi için verilen genel yöntemin aynısı asetofenon türevlerine uygulanarak redüktif aminleme yapıldı. Herhangi ileri saflaştırma işlemi uygulanmadan amin türevleri elde edildi. Elde edilen amin **183** (Kündig *et al.* 2004), **184** (Wang *et al.* 2010), **185** (Lamblin *et al.* 2008), **186** (Kohara *et al.* 1999), **187** (Bringmann *et al.* 1989) literatürde farklı yöntemlerle sentezlenmiştir. Asetofenonlardan sentezlenen aminlerin NMR değerleri literatür ile uyum içerisindedir.

4.4.22. Sülfamoil Karbamat Sentezi için Genel Yöntem [Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (188)'in Sentezi]

Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**188**)'in sentezi için kloro sülfonilizosiyanat (CSI) (0.415 g, 2.94 mmol) CH_2Cl_2 (20 ml) içerisinde çözüldü, üzerine benzil alkol (0.318 g, 2.94 mmol) damla damla ilave edildi. Hazırlanan karışım tuz buz banyosunda 0°C 'ye soğutulmuş olan ve CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş amin **183** (0.370 g, 2.45 mmol) üzerine damla damla eklendi. Hemen akabinde NEt_3 (0.347 g, 3.43 mmol) ilave edilerek kurutucu başlık takıldı. 0°C 'de 1 saat, oda sıcaklığında ise 3 saat manyetik olarak karıştırıldı. Çözeltinin üzerine 50 ml 0,1 N HCl çözeltisi ilave edilerek asitlendirildi ve organik faz ayrıldı. Su fazı CH_2Cl_2 (2x50 ml) ile yeniden ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar birleştirildi. Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde düşük basınçta uçuruldu. Elde edilen kalıntı %30 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel (25 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**188**) (0.631 mg, 1.73 mmol) %71 verimle beyaz renkli katı halde elde edildi (Ek 1.21).



188

Erime Noktası: 138-140°C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.37–7.26 (m, 4H, 3Ph-H ve NH), 7.25–7.13 (m, 4H, 2Ph-H ve 2Ar-H), 6.88 (dt, 1H, Ar-H, J = 0.8 ve 7.5 Hz), 6.81 (d, 1H, Ar-H, J = 8.3 Hz), 6.35 (d, 1H, NH, J = 9.6 Hz), 4.84 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, CH, J = 12.1 Hz), 4.69 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, CH, J = 12.1 Hz), 4.65–4.59 (m, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 1.54 (d, 3H, CH_3 , J = 7.1 Hz).

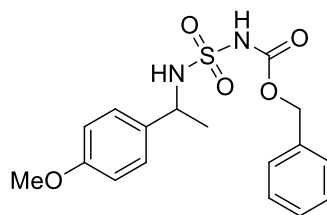
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): 156.8 (C), 150.7 (CO), 134.6 (C), 129.1 (CH), 128.8 (C), 128.6 (3CH), 128.4 (CH), 128.3 (2CH), 120.8 (CH), 110.9 (CH), 68.0 (OCH₂), 55.3 (OCH₃), 53.5 (CH), 21.8 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3276, 3068, 3034, 2976, 2932, 2839, 1707, 1601, 1588, 1494, 1436, 1373, 1356, 1293, 1242, 1199, 1158, 1133, 1083, 1054, 1023.

Elementel Analiz: C₁₇H₂₀N₂O₅S için hesaplanan; C, 56.03; H, 5.53; N, 7.69; S, 8.80.bulunan; C, 56.01; H, 5.70; N, 7.74; S, 8.77.

4.4.23. Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (189)'un Sentezi

4.4.22'de sülfamoilkarbamat sentezi için verilen genel yöntem ((1-(4-metoksifenil)etanamin (184)'e uygulandı. Kalıntı %20 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel (25 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonunda benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (189) %68 verimle (0.525 g, 1.44 mmol) beyaz katı halde sentezlendi (Ek 1. 22).



189

Erime Noktası: 111-113°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.46 (bs, 1H, NH), 7.39–7.32 (m, 3H, Ph-H), 7.27–7.21 (m, 2H, Ph-H), 7.19 (d, 2H, Ar-H, J= 8.7 Hz), 6.80 (d, 1H, Ar-H, J= 8.7 Hz), 5.71 (d, 1H, NH, J= 7.7 Hz), 4.99 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, CH, J= 11.9 Hz), 4.89

(AB sisteminin B kısmı, d, 1H, CH, J= 11.9 Hz), 4.55–4.48 (m, 1H, CH), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 1.48 (d, 3H, CH₃, J= 6.9 Hz).

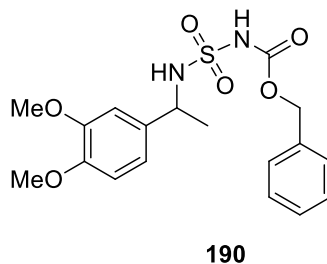
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 159.1 (C), 151.3 (CO), 134.6 (C), 133.6 (C), 128.7 (CH), 128.6 (2CH), 128.4 (2CH), 127.6 (2CH), 114.0 (2CH), 68.3 (OCH₂), 55.2 (OCH₃), 54.1 (CH), 22.9 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3302, 3221, 2969, 2932, 2833, 1708, 1616, 1585, 1516, 1499, 1468, 1446, 1428, 1378, 1354, 1306, 1288, 1239, 1206, 1178, 1156, 1122, 1082, 1068, 1031.

Elementel Analiz: C₁₇H₂₀N₂O₅S için hesaplanan; C, 56.03; H, 5.53; N, 7.69; S, 8.80. bulunan; C, 56.08; H, 5.57; N, 7.63; S, 8.78.

4.4.24. Benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (190)'ın Sentezi

4.4.22'de sülfamoilkarbamat sentezi için verilen yöntem ((1-(3,4-dimetoksifenil)ethanamin (185)'e uygulandı. Kalıntı %30 etilasetat-hekzan ile silikajel (20 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı ve benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (190) %70 verimle (0.765 g, 1.94 mmol) beyaz katı halde sentezlendi (Ek 1.23).



Erime Noktası: 108-110°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.76 (bs, 1H, NH), 7.30–7.28 (m, 3H, Ph-H), 7.20–7.18 (m, 2H, Ph-H), 6.86 (s, 1H, Ar-H), 6.82 (dd, 1H, Ar-H, J = 1.8 ve 8.2 Hz), 6.73 (d, 1H, Ar-H, J = 8.2 Hz), 5.96 (d, 1H, NH, J = 7.8 Hz), 4.95 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, CH, J = 11.9 Hz), 4.80 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, CH, J = 11.9 Hz), 4.54–4.50 (m, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 1.49 (d, 3H, CH₃, J = 6.9 Hz).

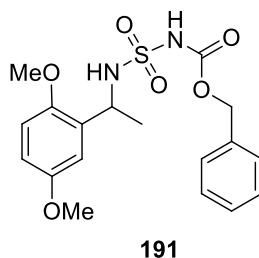
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 151.4 (CO), 149.3 (C), 148.9 (C), 134.6 (C), 134.3 (C), 128.9 (CH), 128.8 (2CH), 128.6 (2CH), 118.8 (CH), 111.2 (CH), 109.6 (CH), 68.6 (OCH₂), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 54.7 (CH), 23.2 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3273, 3216, 2963, 2842, 1707, 1595, 1515, 1467, 1452, 1374, 1349, 1318, 1289, 1255, 1240, 1146, 1113, 1077, 1025.

Elementel Analiz: C₁₈H₂₂N₂O₆S için hesaplanan; C, 54.81; H, 5.62; N, 7.10; S, 8.13. bulunan; C, 54.77; H, 5.58; N, 7.10; S, 8.15.

4.4.25. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (191)'in Sentezi

4.4.22'de bahsi geçen yöntem kullanılarak sülfamoil karbamat **191**'in sentezi gerçekleştirildi. Tarif edilen yöntem (1-(2,5-dimetoksifenil)ethanamin (**186**))'ya uygulandı. Kalıntı %20 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel (20 g) kolonda saflaştırılması sonucunda benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**191**) %67 verimle (0.730 g, 1.85 mmol) beyaz katı halde sentezlendi (Ek 1.24).



Erime Noktası: 126-128°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 8.00 (bs, 1H, NH), 7.35–7.30 (m, 3H, Ph-H), 7.21–7.17 (m, 2H, Ph-H), 6.79 (d, 1H, Ar-H, J= 1.6 Hz), 6.77–6.69 (m, 2H, Ar-H), 6.52 (d, 1H, NH, J= 9.6 Hz), 4.84 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, CH, J= 12.1 Hz), 4.69 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, CH, J= 12.1 Hz), 4.64–4.54 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 1.51 (d, 3H, CH₃, J= 7.0 Hz).

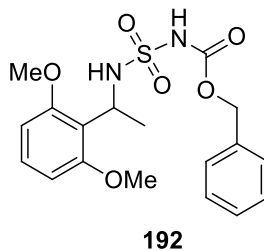
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 153.4 (C), 150.9 (CO), 150.8 (C), 134.6 (C), 129.9 (C), 128.6 (2CH), 128.5 (CH), 128.2 (2CH), 114.6 (CH), 113.1 (CH), 111.7 (CH), 68.0 (OCH₂), 55.67 (OCH₃), 55.66 (OCH₃), 53.1 (CH), 21.8 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3276, 3208, 3013, 2938, 2832, 1707, 1595, 1496, 1474, 1454, 1433, 1423, 1375, 1356, 1308, 1268, 1232, 1194, 1183, 1161, 1152, 1102, 1080, 1046, 1021.

Elementel Analiz: C₁₈H₂₂N₂O₆S için hesaplanan; C, 54.81; H, 5.62; N, 7.10; S, 8.13. bulunan; C, 54.88; H, 5.53; N, 7.15; S, 8.04.

4.4.26. Benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (192)'nin Sentezi

Sülfamoil karbamatların sentezi için 4.4.22'de bahsedilen yöntem kullanılarak sülfamoil karbamat **192** sentezlendi. Bu yöntem amin **187**'ye uygulandı. Reaksiyon karışımının ekstraksiyon işlemleri sonucunda elde edilen kalıntı %30 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel (30 g) kolonda saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonunda benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**192**) %72 verimle (0.626 g, 1.59 mmol) beyaz katı halde sentezlendi (Ek 1.25).



Erime Noktası: 115-117°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.39–7.29 (m, 4H, 3Ph-H and NH), 7.26–7.19 (m, 2H, Ph-H), 7.16 (t, 1H, Ar-H, J= 8.4 Hz), 6.64 (d, 1H, NH, J= 10.6 Hz), 6.50 (d, 2H, Ar-H, J= 8.4 Hz), 5.22 (dq, 1H, CH, J= 7.0 ve 10.6 Hz), 4.76 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, CH, J = 12.2 Hz), 4.57 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, CH, J = 12.2 Hz), 3.78 (s, 6H, 2OCH₃), 1.49 (d, 3H, CH₃, J = 7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 157.6 (2C), 150.5 (CO), 134.7 (C), 128.9 (CH), 128.6 (2CH), 128.5 (CH), 128.0 (2CH), 116.9 (C), 104.0 (2CH), 67.8 (OCH₂), 55.8 (2OCH₃), 45.8 (CH), 20.9 (CH₃).

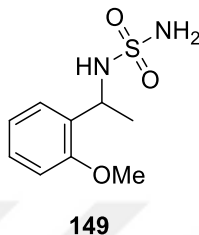
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3305, 3260, 2979, 2936, 2840, 1742, 1596, 1478, 1439, 1416, 1355, 1310, 1287, 1275, 1242, 1222, 1197, 1182, 1153, 1117, 1075, 1018.

Elementel Analiz: C₁₈H₂₂N₂O₆S için hesaplanan; C, 54.81; H, 5.62; N, 7.10; S, 8.13. bulunan; C, 54.86; H, 5.58; N, 7.15; S, 8.10.

4.4.27. Benziletilsülfamit Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem [Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamit (149)'un Sentezi]

Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbammat (**188**) (0.620 g, 1.70 mmol) CH₃OH (50 ml) içerisinde çözüldü. Çözelti üzerine Pd/C (50 mg) ilave edilerek 12 saat oda sıcaklığında H₂ gazı ile hidrojenolize tabi tutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımında

bulunan katalizörü uzaklaştırmak için karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Benzil N-(1-(2-metoksifenil)etil)sülfamid (**149**) (0.373 g, 1.62 mmol) %95 verimle beyaz renkli katı bir madde olarak elde edildi (Ek 1.26).



Erime Noktası: 114-116°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.25–7.21 (m, 2H, Ar-H), 6.92–6.86 (m, 2H, Ar-H), 5.57 (d, 1H, NH, J = 9.0 Hz), 4.75–4.68 (m, 1H, CH), 4.61 (bs, 2H, NH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 1.51 (d, 3H, CH₃, J = 7.0 Hz).

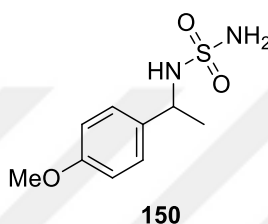
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 156.6 (C), 130.4 (C), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 121.0 (CH), 111.2 (CH), 55.5 (OCH₃), 51.7 (CH), 22.1 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹) : 3340, 3267, 3002, 2974, 2942, 2839, 1601, 1588, 1493, 1464, 1437, 1431, 1372, 1341, 1307, 1290, 1276, 1242, 1200, 1178, 1167, 1158, 1133, 1085, 1053, 1037.

Elementel Analiz: C₉H₁₄N₂O₃S için hesaplanan; C, 46.94; H, 6.13; N, 12.16; S, 13.92. bulunan; C, 46.88; H, 6.03; N, 12.13; S, 13.98.

4.4.28. Benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamit (150)'nin Sentezi

4.4.27'de sülfamit sentezi için verilen genel yöntem benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**189**)'a uygulandı. Reaksiyon sonucunda benzil N-(1-(4-metoksifenil)etil)sülfamit (**150**) %96 verimle (0.304 g, 1.32 mmol) şeffaf sıvı halde sentezlendi (Ek 1. 27).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 7.28 (d, 2H, Ar-H, J = 8.7 Hz), 6.90 (d, 2H, Ar-H, J = 8.7 Hz), 4.70 (d, 1H, NH, J = 6.3 Hz), 4.60–4.54 (m, 1H, CH), 4.22 (bs, 2H, NH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.53 (d, 3H, CH₃, J = 6.8 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 159.1 (C), 134.6 (C), 127.6 (2CH), 114.2 (2CH), 55.3 (OCH₃), 53.6 (CH), 23.2 (CH₃).

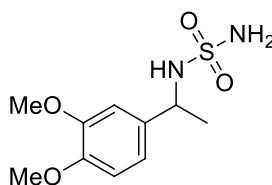
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3294, 2991, 2965, 2839, 1610, 1586, 1546, 1512, 1460, 1429, 1416, 1379, 1328, 1322, 1307, 1277, 1243, 1200, 1191, 1179, 1155, 1122, 1101, 1074, 1034, 1011.

Elementel Analiz: C₉H₁₄N₂O₃S için hesaplanan; C, 46.94; H, 6.13; N, 12.16; S, 13.92. bulunan; C, 46.91; H, 6.17; N, 12.24; S, 13.88.

4.4.29. Benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamit (151)'in Sentezi

Sülfamit sentezi için 4.4.27'de verilen hidrojenoliz yöntemi benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (**190**)'a uygulandı. Reaksiyon karışımının

katalizörünün uzaklaştırılması ve çözücünün düşük basınçta uçurularak uzaklaştırılması sonucunda benzil N-(1-(3,4-dimetoksifenil)etil)sülfamit (**151**) %96 verimle (0.475 g, 1.82 mmol) beyaz katı halde sentezlendi (Ek 1.28).

**151**

Erime Noktası: 98-100°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 6.90 (s, 1H, Ar-H), 6.88 (d, 1H, Ar-H, J= 8.3 Hz), 6.79 (d, 1H, Ar-H, J= 8.3 Hz), 5.50 (d, 1H, NH, J= 7.2 Hz), 4.86 (bs, 1H, NH₂), 4.49–4.45 (m, 1H, CH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.48 (d, 3H, CH₃, J= 6.9 Hz).

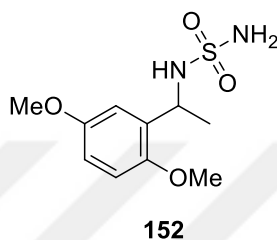
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 149.2 (C), 148.5 (C), 135.3 (C), 118.5 (CH), 111.2 (CH), 109.6 (CH), 56.0 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 53.9 (CH), 23.3 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3297, 3242, 2993, 2981, 2957, 2935, 2841, 1678, 1597, 1569, 1519, 1465, 1447, 1434, 1418, 1374, 1345, 1328, 1302, 1265, 1229, 1198, 1157, 1139, 1101, 1084, 1041, 1024.

Elementel Analiz: C₁₀H₆N₂O₄S için hesaplanan; C, 46.14; H, 6.20; N, 10.76; S, 12.32. bulunan; C, 46.11; H, 6.15; N, 10.68; S, 12.36.

4.4.30. Benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamit (152)'nin Sentezi

4.4.27'de bahsedilen yöntem benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (191)'e uygulandı. Reaksiyon sonucunda benzil N-(1-(2,5-dimetoksifenil)etil)sülfamit (152) %92 verimle (0.425 g, 1.63 mmol) sarı yağmsı halde sentezlendi (Ek 1.29).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 6.86 (d, 1H, Ar-H, J= 3.0 Hz), 6.80 (d, 1H, Ar-H, J= 8.9 Hz), 6.74 (dd, 1H, Ar-H, J= 3.0 ve 8.9 Hz), 6.6 (d, 1H, NH, J= 8.9 Hz), 4.80 (bs, 1H, NH₂), 4.73–4.66 (m, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 1.48 (d, 3H, CH₃, J= 7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 153.7 (C), 150.6 (C), 131.7 (C), 114.0 (CH), 112.8 (CH), 112.2 (CH), 56.0 (OCH₃), 55.7 (OCH₃), 51.2 (CH), 22.2 (CH₃).

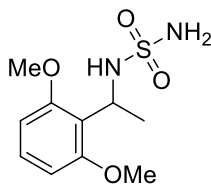
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3273, 2938, 2836, 1610, 1589, 1558, 1496, 1463, 1427, 1301, 1281, 1217, 1156, 1079, 1022.

Elementel Analiz: C₁₀H₆N₂O₄S için hesaplanan; C, 46.14; H, 6.20; N, 10.76; S, 12.32. bulunan; C, 46.10; H, 6.26; N, 10.55; S, 12.38.

4.4.31. Benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamit (153)'ün Sentezi

4.4.27'deki sülfamit sentezi için verilen genel yöntem benzil N-(1-(2,6-dimetoksifenil)etil)sülfamoilkarbamat (192)'ye uygulandı. Benzil N-(1-(2,6-

dimetoksifenil)etil)sülfamit (**153**) %90 verimle (0.357 g, 1.37 mmol) beyaz katı halde sentezlendi (Ek 1.30).

**153**

Erime Noktası: 110-112°C.

¹H-NMR (400 MHz, Aseton-d₆, ppm): δ= 7.21 (t, 1H, Ar-H, J= 8.4 Hz), 6.68 (d, 2H, Ar-H, J= 8.4 Hz), 5.90 (d, 1H, NH, J= 10.5 Hz), 5.57 (bs, 2H, NH₂), 5.26 (dq, 1H, CH, J= 7.0 ve 10.5 Hz), 3.86 (s, 6H, 2OCH₃), 1.47 (d, 3H, CH₃, J= 7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, Aseton-d₆, ppm): δ= 158.5 (2C), 129.4 (CH), 120.1 (C), 105.5 (2CH), 56.4 (2OCH₃), 45.9 (CH), 21.8 (CH₃).

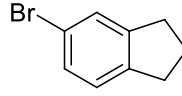
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3342, 3309, 3256, 2999, 2983, 2968, 2945, 2845, 1594, 1551, 1476, 1459, 1445, 1438, 1423, 1350, 1337, 1317, 1288, 1269, 1243, 1199, 1185, 1168, 1152, 1137, 1115, 1101, 1085, 1074, 1024.

Elementel Analiz: C₁₀H₆N₂O₄S için hesaplanan; C, 46.14; H, 6.20; N, 10.76; S, 12.32. bulunan; C, 46.07; H, 6.26; N, 10.84; S, 12.28.

4.4.32. 5-brom-2,3-dihidro-1H-indan (**194**)'ün Sentezi

İndan (**193**) (7.00 g, 59.23 mmol) CH₃CN (100 ml) içerisinde çözüldü. Balonun etrafı ışık almayacak şekilde karbon kağıdıyla iyice sarıldı. Oluşturulan karanlık ortamdaki çözeltiye NBS (10.54 g, 59.23 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 12 saat

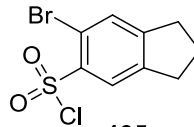
kariştırıldı. Reaksiyon sonunda balonun etrafındaki karbon kağıdı açıldı ve çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karişımında oluşan süksinimite uzaklaştırmak için H₂O (300 ml) ilave edildi ve EtOAc (2x50ml) ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon işlemleri sonucu 5-brom-2,3-dihidro-1H-indan (**194**) %98 verimle (11.30 g, 57.34 mmol) sarı renkli sıvı halde elde edildi.

**194**

Spektroskopik verileri literatür ile uyum içerisindedir (Kostermans *et al.* 1988).

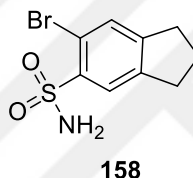
4.4.33. 6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonil klorür (**195**)'in Sentezi

5-brom-2,3-dihidro-1H-indan (**194**) (3.57 g, 18.12 mmol) 50 ml'lik balona alındı ve balonun ağızı septa ile kapatıldı. Reaksiyon balonunundan azot gazı geçirilerek havanın nemi iyice uzaklaştırıldı. Sıvı azot ile -80°C'ye soğutma işlemi gerçekleştirildikten sonra bu sıcaklıkta aşırısı ClSO₃H (21.11 g, 12.04 ml, 181.15 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığına getirilen reaksiyon karişımı 2 saat manyetik olarak kariştırıldı. Daha sonra reaksiyon karişımı, buz (100 g) üzerine kontrollü ve yavaş bir şekilde döküldü ve böylece ClSO₃H'ün aşırısı suyla tepkimeye tabi tutuldu. Karişımın CH₂Cl₂ (3x25ml) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazların çözücüsü düşük basıçta uzaklaştırılarak 6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonil klorür (**195**) elde edildi. Elde edilen sülfonil klorür **195**'e herhangi ileri saflaştırma işlemi uygulanmadan sülfonamid türevlerinin sentez reaksiyonlarında doğrudan kullanıldı.

**195**

4.4.34. 6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**158**)'in Sentezi

Saf olmayan 6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonil klorür (**195**) (1.35 g, 4.57 mmol) THF (7 ml) içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında üzerine aşırı NH_3 (suda) (20 ml) çözeltisi ilavesiyle 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımının pH'sı 7 olana kadar üzerine 1 M HCl ilave edildi ve organik faz EtOAc (3x25ml) ile ekstrakte edilerek ayrıldı. Ekstraksiyon işlemleri sonucunda organik fazlar toplandı ve çözücü düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntı %30 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel (20 g) kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Toplanan elüatların çözücüsü uçurulduktan sonra 6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**158**) %52 verimle (0.66 g, 2.39 mmol) beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.31).



Erime Noktası: 170-172°C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.99 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (s, 1H, Ar-H), 5.15 (bs, 2H, NH_2), 2.98-2.90 (m, 4H, 2CH_2), 2.18-2.11 (m, 2H, CH_2).

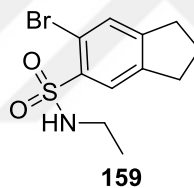
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 151.4 (C), 144.6 (C), 138.7 (C), 130.7 (CH), 125.7 (CH), 116.9 (C), 32.8 (CH_2), 32.4 (CH_2), 25.5 (CH_2).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3350, 3249, 2950, 1554, 1460, 1370, 1336, 1306, 1157.

Elementel Analiz: $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrNO}_2\text{S}$ için hesaplanan; C, 39.14; H, 3.65; N, 5.07; S, 11.61. bulunan; C, 39.33; H, 3.72; N, 4.98; S, 11.51.

4.4.35. N-Alkil Süstitüe ve N-Amino Asit Süstitüe Sülfonamitlerin Sentezi için Genel Yöntem [6-brom-N-etil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**159**)’un Sentezi]

Saf olmayan 6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonil klorür (**195**) (1.60 g, 5.41 mmol) THF (10 ml) içerisinde çözüldü. Oda sıcaklığında çözeltinin üzerine NEt_3 (547.75 mg, 0.76 ml, 5.41 mmol) ve etilamin (732.12 mg, 1.08 ml, 16.24 mmol) ilave edilerek 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon karışımının pH’sı 7’ye 1 M HCl ilavesiyle ayarlandı ve EtOAc (3 x 25 ml) ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik fazlar birleştirildi ve çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Çözücünün uzaklaştırılmasıyla elde edilen kalıntı %20 etilasetat-hekzan ile silikajel (20 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Birleştirilen elüatların çözücüsü uçuruldu ve 6-brom-N-etil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**159**) %44 verimle (0.72 g, 2.37 mmol) beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.32).



Erime Noktası: 98-100°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.98 (s, 1H, Ar-H), 7.56 (s, 1H, Ar-H), 5.06 (bs, 1H, NH), 2.98-2.90 (m, 6H, 2CH_2 ve NCH_2), 2.18-2.11 (m, 2H, CH_2), 1.11(t, 3H, CH_3 , $J = 7.2$ Hz).

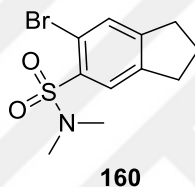
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 151.4 (C), 144.6 (C), 136.1 (C), 130.7 (CH), 127.5 (CH), 117.0 (C), 38.4 (NCH_2), 32.7 (CH_2), 32.3 (CH_2), 25.4 (CH_2), 14.9 (CH_3).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3328, 3056, 2978, 2848, 1593, 1557, 1461, 1433, 1418, 1366, 1326, 1275, 1244, 1161, 1117, 1094, 1066, 1000.

Elementel Analiz: $C_{11}H_{14}BrNO_2S$ için hesaplanan; C, 43.43; H, 4.64; N, 4.60; S, 10.54. bulunan; C, 43.33; H, 4.65; N, 4.75; S, 10.49.

4.4.36. 6-brom-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**160**)'ın Sentezi

4.4.35'de sülfonamit sentezi için verilen genel yöntem N,N-dimetilamine (0.50 g, 11.16 mmol) uygulandı. Kalıntı %20 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel (25 g) içeren kolonda saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonunda 6-brom-N,N-dimetil-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**160**) %45 verimle (0.51 g, 1.66 mmol) beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.33).



Erime Noktası: 106-108°C.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 7.93 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (s, 1H, Ar-H), 2.96-2.86 (m, 10H, 2CH₂ ve 2CH₃), 2.18-2.10 (m, 2H, CH₂).

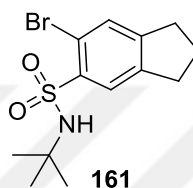
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ = 151.3 (C), 144.2 (C), 135.0 (C), 131.4 (CH), 128.2 (CH), 117.8 (C), 37.4 (2CH₃), 32.7 (CH₂), 32.3 (CH₂), 25.5 (CH₂).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3556, 3089, 3024, 2958, 2846, 1590, 1558, 1457, 1434, 1365, 1333, 1275, 1247, 1157, 1129, 1093, 1058, 1037, 999.

Elementel Analiz: $C_{11}H_{14}BrNO_2S$ için hesaplanan; C, 43.43; H, 4.64; N, 4.60; S, 10.54. bulunan; C, 43.38; H, 4.66; N, 4.71; S, 10.42.

4.4.37. 6-brom-N-(tert-bütil)-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**161**)'in Sentezi

Tersiyer bütilamin (0.77 g, 10.45 mmol) alınarak 4.4.35'de bahsedilen yöntem uygulandı. Kalıntı %15 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel (15 g) kolon kromatografisi ile saflaştırılması sonucu 6-brom-N-(tert-bütil)-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit (**161**) %50 verimle (0.58 g, 1.75 mmol) beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.34).



Erime Noktası: 182-184°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 8.00 (s, 1H, Ar-H), 7.53 (s, 1H, Ar-H), 5.09 (bs, 1H, NH), 2.96-2.90 (m, 4H, 2CH₂), 2.18-2.10 (m, 2H, CH₂), 1.21(s, 9H, 3CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ = 150.7 (C), 144.6 (C), 139.9 (C), 130.6 (CH), 126.4 (CH), 117.1 (C), 54.8 (C), 32.7 (CH₂), 32.3 (CH₂), 30.1 (3CH₃), 25.4 (CH₂).

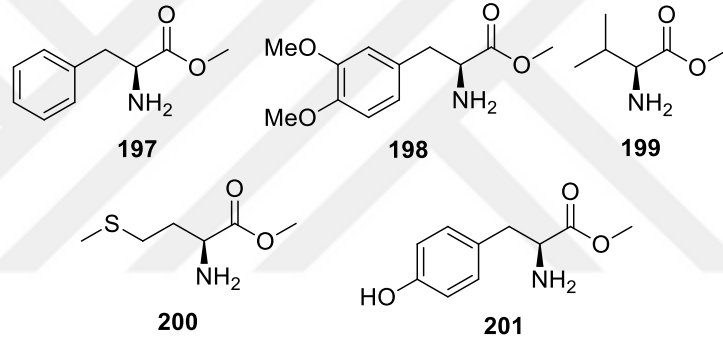
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3289, 3087, 3068, 2972, 2848, 1840, 1717, 1592, 1557, 1461, 1432, 1392, 1367, 1316, 1265, 1245, 1232, 1210, 1155, 1096, 1042, 1015.

Elementel Analiz: C₁₃H₁₈BrNO₂S için hesaplanan; C, 46.99; H, 5.46; N, 4.22; S, 9.65. bulunan; C, 46.70; H, 5.51; N, 4.37; S, 9.87.

4.4.38. Amino Asitlerin Metil Ester Türevlerinin Sentezi için Genel Yöntem

L-amino asit (1 eşd.) metanol (40 ml) içersisinde çözüldü ve üzerine SOCl₂ (5 eşd.) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 25°C'de 12 saat manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon

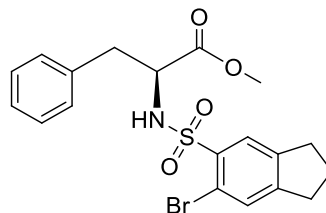
karışımının çözücüsü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucu oluşan L-amino asit metil ester hidrojen klorür tuzlarının pH'ları 1 M NaOH ile pH=8'e ayarlandı ve EtOAc (3x25ml) ile ekstraksiyon işlemleri yapıldı. Toplanan organik fazların çözücülerinin düşük basınçta uzaklaştırılması neticesinde ilgili L-amino asit metil ester türevleri **197-201** %97-%99 gibi yüksek verimlerle elde edildi. Sentezi gerçekleştirilen L-amino asit metil ester türevleri **197-201**'e herhangi ileri saflaştırma tekniği uygulanmadan sülfonamit türevlerinin sentezi için kullanıldı. Elde Edilen L-amino asit metil ester türevleri **197** (Aime *et al.* 2003), **198** (Airiau *et al.* 2008), **199** (Cardillo *et al.* 2004), **200** (Vatèle 2004), **201** (Aime *et al.* 2003) literatürde de bilinmektedir. Sentezlenen bileşiklerin spektroskopik verileri literatür ile uyum içerisindedir.



4.4.39. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-fenilpropanoat (**162**)'nin Sentezi

4.4.35'de sülfonamit sentezi için verilen genel yöntem L-fenilalanin metilester (**197**)'ye (0.44 g, 2.66 mmol) uygulandı. Kalıntı %20 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel (20 g) kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonunda (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-fenilpropanoat (**162**) %36 verimle (0.41 g, 0.97 mmol) beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.35).

94



162

Erime Noktası: 177-179°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.86 (s, 1H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, Ar-H), 7.26-7.21 (m, 3H, Ar-H), 7.12-7.10 (m, 2H, Ar-H), 5.67 (d, 1H, NH, J= 8.2 Hz), 4.25-4.20 (m, 1H, NCH), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 3.09-3.06 (m, 2H, CH₂), 2.95-2.88 (m, 4H, 2CH₂), 2.17-2.08 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 170.8 (CO) 151.4 (C), 144.3 (C), 136.4 (C), 135.0 (C), 130.8 (CH), 129.4 (2CH), 128.6 (2CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 117.1 (C), 57.2 (CH), 52.4 (OCH₃), 39.4 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.3 (CH₂), 25.4 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3329, 3030, 2953, 2840, 1741, 1496, 1455, 1423, 1369, 1342, 1298, 1251, 1213, 1167, 1093, 1009.

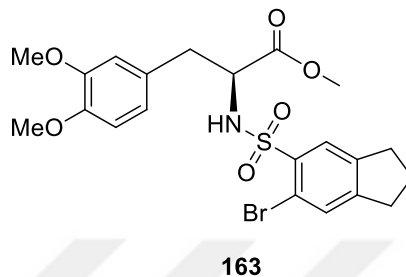
Elementel Analiz: C₁₉H₂₀BrNO₄S için hesaplanan; C, 52.06; H, 4.60; N, 3.20; S, 7.32. bulunan; C, 52.20; H, 4.72; N, 3.25; S, 7.10.

[α]²⁵_D = +10 (c 1, CHCl₃)

4.4.40. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(3,4-dimetoksi fenil)propanoat (163)'ün Sentezi

4.4.35'de verilen genel yöntem 3-(3,4-Dimetoksifenil)-L-alanin metilester (**198**)'e (1.03 g, 4.33 mmol) uygulandı. Reaksiyon karışımının ekstraksiyon işlemleri ve toplanan

organik fazın uzaklaştırılmasıyla elde edilen kalıntı %40 etilasetat-hekzan ile silikajel (20 g) içeren kolonda saflaştırıldı. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(3,4-dimetoksifenil)propanoat (**163**) %33 verimle (0.71 g, 1.42 mmol) beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.36).



Erime Noktası: 117-119°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.85 (s, 1H, Ar-H), 7.48 (s, 1H, Ar-H), 6.73 (d, 1H, Ar-H, J= 8.2 Hz), 6.65 (d, 1H, Ar-H, J= 8.2 Hz), 6.61 (s, 1H, Ar-H), 5.64 (d, 1H, NH, J= 8.1 Hz), 4.21 (dd, 1H, NCH, J= 6.4 ve 13.7 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.05 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-Ha, J= 5.8 ve 13.7 Hz), 2.98 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, CH-Hb, J= 6.4 ve 13.7 Hz), 2.95-2.87 (m, 4H, 2CH₂), 2.17-2.11 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 171.2 (CO), 151.6 (C), 149.0 (C), 148.4 (C), 144.4 (C), 136.5 (C), 130.9 (CH), 127.6 (C), 127.0 (CH), 121.8 (CH), 117.8 (C), 112.4 (CH), 111.3 (CH), 57.6 (CH), 56.02 (OCH₃), 56.00 (OCH₃), 52.6 (OCH₃), 39.2 (CH₂), 32.9 (CH₂), 32.5 (CH₂), 25.6 (CH₂).

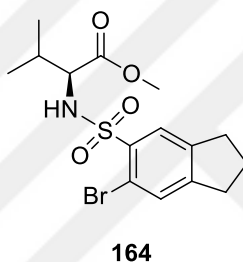
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3649, 3310, 2952, 2837, 1744, 1592, 1516, 1463, 1436, 1369, 1342, 1263, 1241, 1160, 1142, 1116, 1094, 1027.

Elementel Analiz: C₂₁H₂₄BrNO₆S için hesaplanan; C, 50.61; H, 4.85; N, 2.81; S, 6.43. bulunan; C, 50.55; H, 4.84; N, 3.00; S, 6.35.

$$[\alpha]_D^{25} = +5 \text{ (c 1, CHCl}_3\text{)}$$

4.4.41. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-metilbütanoat (164)'ün Sentezi

L-valin metilester (**199**)'a (0.67 g, 5.11 mmol) 4.4.35'de bahsedilen genel yöntem uygulandı. Kalıntı %35 etilasetat-hekzan çözücü sisteminde silikajel (20 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırılması sonucunda (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-metilbütanoat (**164**) %35 verimle (0.70 g, 1.79 mmol) beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.37).



Erime Noktası: 121-123°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.90 (s, 1H, Ar-H), 7.55 (s, 1H, Ar-H), 5.66 (d, 1H, NH, J= 9.6 Hz), 3.76 (dd, 1H, CH, J= 5.5 ve 9.6 Hz), 3.48 (s, 3H, OCH₃), 2.96-2.89 (m, 4H, 2CH₂), 2.18-2.01 (m, 3H, CH₂ ve CH), 0.93 (d, 3H, CH₃, J= 1.1 Hz), 0.92 (d, 3H, CH₃, J= 1.1 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 171.4 (CO), 151.6 (C), 144.5 (C), 136.6 (C), 130.9 (CH), 127.1 (CH), 117.9 (C), 61.9 (NCH), 52.3 (OCH₃), 33.0 (CH₂), 32.5 (CH₂), 32.0 (CH), 25.6 (CH₂), 19.1 (CH₃), 18.0 (CH₃).

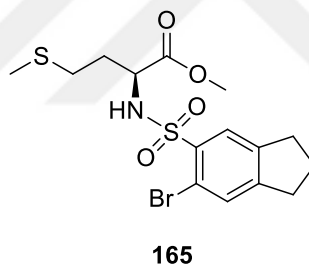
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3746, 3310, 2963, 2945, 1742, 1594, 1559, 1461, 1435, 1390, 1369, 1343, 1296, 1264, 1203, 1165, 1139, 1049.

Elementel Analiz: C₁₅H₂₀BrNO₄S için hesaplanan; C, 46.16; H, 5.17; N, 3.59; S, 8.22. bulunan; C, 45.90; H, 5.22; N, 3.75; S, 8.23.

$$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +29 \text{ (c 1, CHCl}_3\text{)}$$

4.4.42. (S)-methil2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-4-(metiltiyo)bütanoat (165)'in Sentezi

4.4.35'de sülfonamit sentezi için verilen yöntem L-metiyonin metilester (**200**)'e (1.03 g, 6.34 mmol) uygulandı. Ham ürün %40 etilasetat-hekzan ile silikajel (25 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonunda (S)-methil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-4-(metiltiyo)bütanoat (**165**) %32 verimle (0.69 g, 1.63 mmol) beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.38).



Erime Noktası: 95-97°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.92 (s, 1H, Ar-H), 7.56 (s, 1H, Ar-H), 5.87 (d, 1H, NH, J= 8.2 Hz), 4.08 (dd, 1H, CH, J= 7.6 ve 12.9 Hz), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 2.97-2.90 (m, 4H, 2CH₂), 2.56 (t, 2H, CH₂, J= 7.3 Hz), 2.18-1.92 (m, 7H, 2CH₂ ve SCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 171.5 (CO), 151.8 (C), 144.6 (C), 136.3 (C), 131.0 (CH), 127.3 (CH), 117.8 (C), 55.2 (NCH), 52.8 (OCH₃), 33.0 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.5 (CH₂), 29.7 (SCH₂), 25.4 (CH₂), 15.7 (SCH₃).

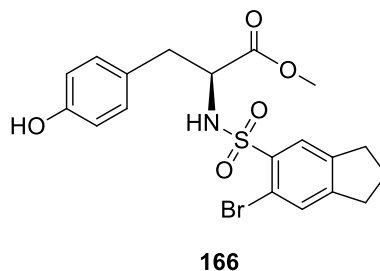
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3300, 2951, 2917, 2845, 1742, 1593, 1557, 1461, 1434, 1370, 1343, 1273, 1216, 1161, 1117, 1094.

Elementel Analiz: C₁₅H₂₀BrNO₄S₂ için hesaplanan; C, 42.66; H, 5.77; N, 3.32; S, 15.18. bulunan; C, 42.56; H, 5.70; N, 3.48; S, 15.35.

[α]²⁵_D = +44 (c 1, CHCl₃)

4.4.43. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(4-hidroksifenil)propanoat (**166**)'nın Sentezi

4.4.35'de verilen yöntem L-trozin metilester (**201**)'e (0.55 g, 2.37 mmol) için kullanıldı. Reaksiyon sonucunda oluşan ham ürünün %50 etilasetat-hekzan çözücü sistemi ile silikajel (20 g) içeren kolonda saflaştırıldı. (S)-metil 2-(6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonamit)-3-(4-hidroksifenil)propanoat (**166**) %33 verimle (0.36 g, 1.79 mmol) beyaz katı halde elde edildi (Ek 1.39).



Erime Noktası: 164-166°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 7.86 (s, 1H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, Ar-H), 6.97 (d, 1H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 6.68 (d, 1H, Ar-H, J= 8.5 Hz), 5.68 (d, 1H, NH, J= 8.2 Hz), 5.15 (bs, 1H, OH), 4.21-4.16 (m, 1H, NCH), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 3.03 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, CH-H_a, J= 6.0 ve 14.0 Hz), 3.00-2.87 (m, 5H, CH-H_b ve 2CH₂), 2.17-2.07 (m, 2H, CH₂).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 171.0 (CO), 154.9 (C), 151.4 (C), 144.3 (C), 136.3 (C), 130.8 (CH), 130.6 (2CH), 126.85 (C), 126.80 (CH), 117.6 (C), 115.5 (2CH), 57.3 (CH), 52.4 (OCH_3), 38.6 (CH_2), 32.7 (CH_2), 32.3 (CH_2), 25.4 (CH_2).

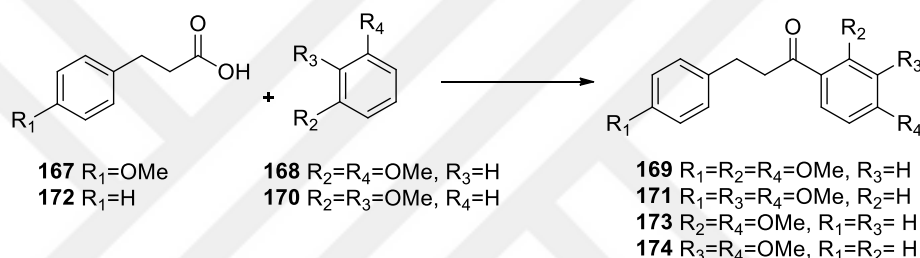
IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3449, 3319, 2952, 2845, 1741, 1614, 1595, 1559, 1516, 1437, 1369, 1334, 1267, 1219, 1161, 1111, 1094, 1016.

Elementel Analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5\text{S}$ için hesaplanan; C, 50.23; H, 4.44; N, 3.08; S, 7.06. bulunan; C, 50.08; H, 4.44; N, 3.16; S, 7.04.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = +9.5 (c 1, CHCl_3)

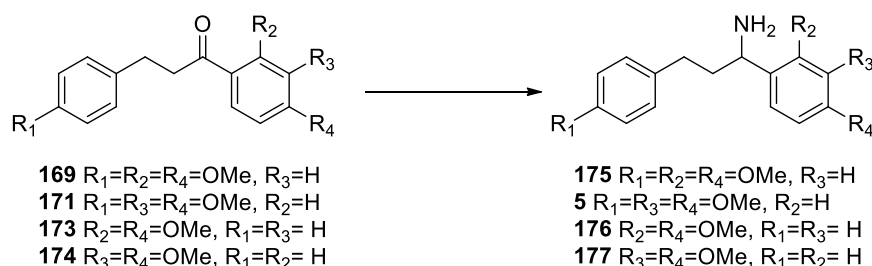
5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Yapısı literatür özet kısmında anlatılan biyolojik aktif bileşiklere benzeyen potansiyel biyolojik aktif yirmi altı tane bileşiğin ilk sentezleri gerçekleştirildi. Benzil süstitüe propargil amin türevi **141-144**, sülfamit türevi **145-148** ve üre türevi **154-157**'nin sentezi ilk planda hedeflendi. Bu amaçla metoksi benzenler **168**, **170** ile fenilpropanoik asit türevi **167**, **172** bileşiklerinin polifosforik asit (PPA) varlığında Friedel–Crafts reaksiyonu sonucu keton **169**, **171**, **173** ve **174** sentezlendi (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Sentezi gerçekleştirilen keton bileşikleri

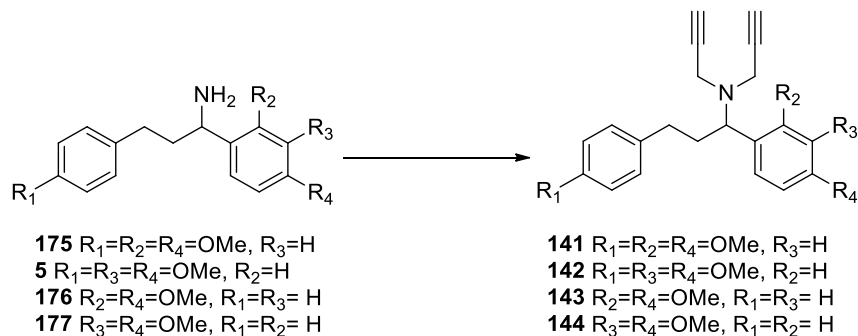
Sentezini gerçekleştirdiğimiz keton **169**, **171**, **173** ve **174**'ün redüktif aminleme reaksiyonu sonucunda ilgili benzilamin türevleri **5**, **175-177** elde edildi (Şekil 5.2).



Şekil 5.2. Sentezi gerçekleştirilen **5**, **175-177** amin bileşikleri

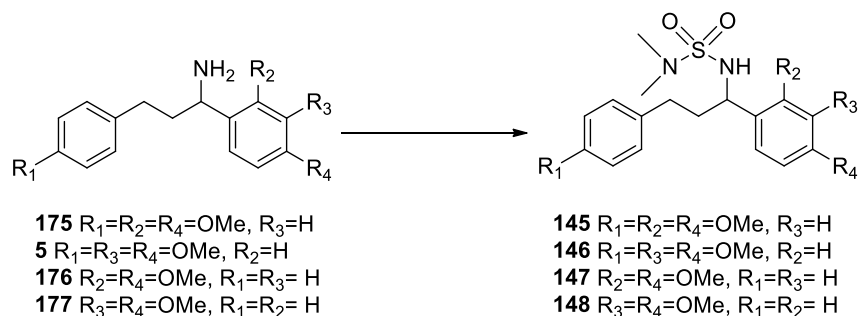
Amin türevi **5**, **175-177** bileşiklerinin bazik ortamda propargil bromür ile olan reaksiyonu sonucu benzilik propargil amin türevleri **141-144** sentezlenmiş oldu (Şekil 5.3). Bizim bu çalışmadaki asıl hedefimiz mono propargillenmiş amin türevlerini elde etmektir. Ancak yapılan denemelerde literatür yöntemlerini kullanmamıza rağmen iki

propargil grubunun birden amine bağlandığı görüldü. Dolayısıyla mono propargil türevlerinin sentezi yerine dipropargil türevlerinin sentezi gerçekleştirildi.



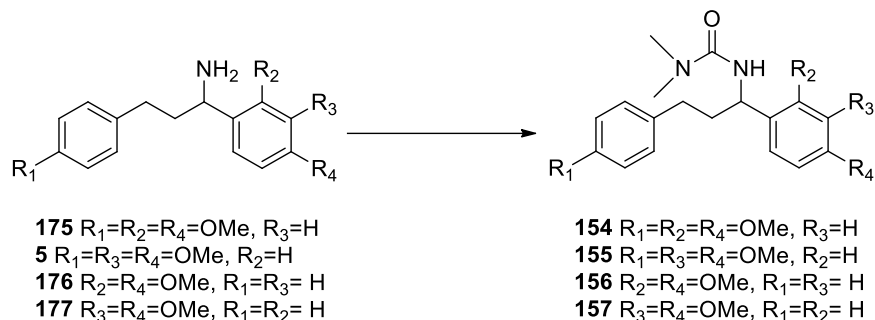
Şekil 5.3. Sentezi gerçekleştirilen propargil amin türevleri

5, 175-177 aminleri ile NEt_3 varlığında N,N'-dimetil sülfamoil klorürün reaksiyonu sonucu sülfamit türevleri **145-148**'in ilk sentezleri gerçekleştirildi (Şekil 5.4). Sentezlenen bileşiklerin yapılarına bakıldığında literatürde 1,3-diarilpopil aminlerin sülfamit türevlerinin sentezi üzerine hiçbir çalışmanın yapılmadığı görülmektedir. Dolayısıyla bu çalışma ileri çalışmalar içinde öncü bir çalışma olacaktır.



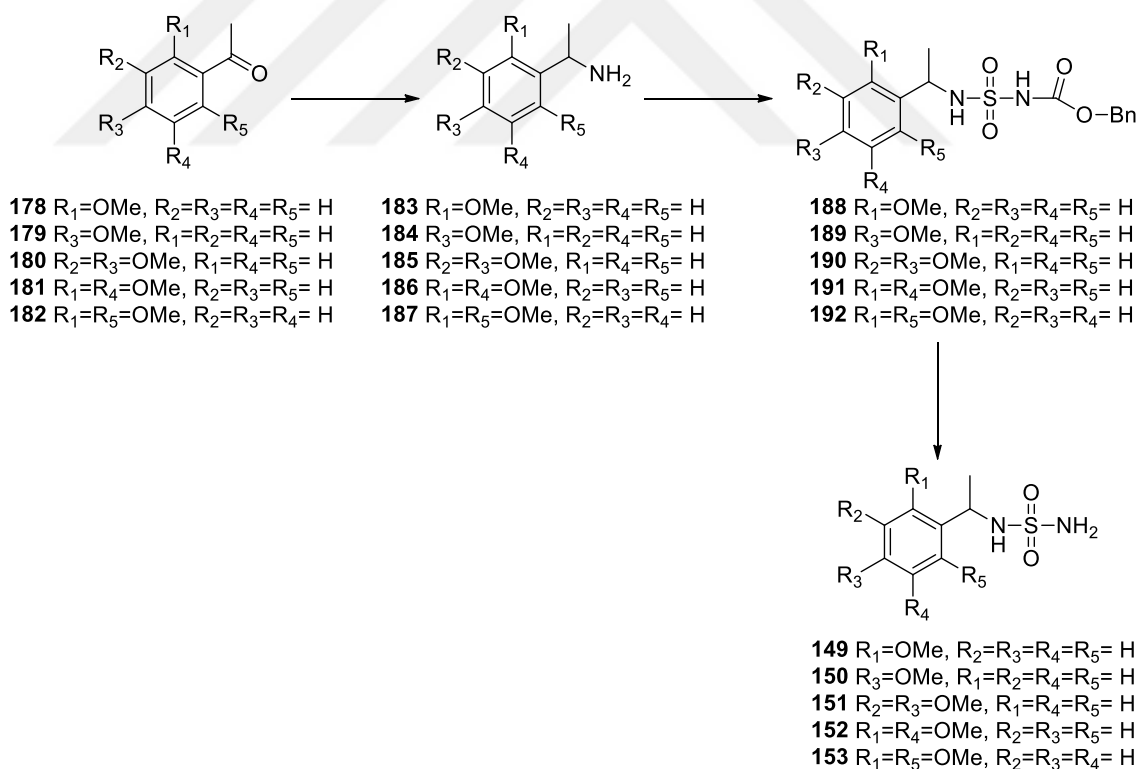
Şekil 5.4. Sentezi gerçekleştirilen benzilik sülfamit türevleri

Üre türevleri hem sentetik hemde biyolojik açıdan önemli bileşiklerdir. Bu husus dikkate alınarak amin türevleri 5, 175-177 bazik ortamda N,N'-dimetil karbamoil klorür ile reaksiyona tabi tutuldu. Bu reaksiyon sonucunda üre türevleri **154-157**'nin ilk sentezleri gerçekleştirildi (Şekil 5.5).



Şekil 5.5. Sentezi gerçekleştirilen üre türevleri

Tezin ikinci kısmında ise yine sülfamid fonksiyonel grubu içeren bileşiklerin ilaç kimyasında ve sentetik organik kimyadaki önemi dikkate alınarak asetofenonlardan çıkılarak bir seri yeni sülfamid türevlerinin sentezi de hedeflendi.

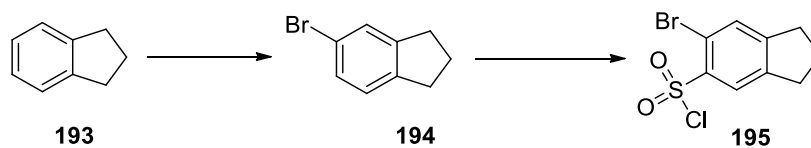


Şekil 5.6. Sentezi gerçekleştirilen asetofenon türevi sülfamoil karbamat ve sülfamid bileşikleri

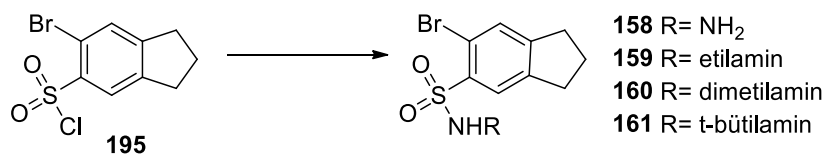
Bu amaçla metoksi asetofenonlar **178-182** redüktif aminleme yöntemiyle ilgili amin türevleri **183-187**'ye dönüştürüldü. Sentezlenen amin türevleri **183-187**'nin kloro sülfonilzosiyanat (CSI) ve benzilalkol ile olan reaksiyonu sonucu ilgili sülfamoil karbamat **188-192** elde edildi. Elde edilen sülfamoil karbamatların hidrojenoliziyle ilgili sülfamit **149-153**'ün ilk sentezleri gerçekleştirilmiş oldu (Şekil 5.6). Literatür taramaları yapıldığında bu kısımda sentezlenen sülfamitlerin, aslında günümüzde ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılan, nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda insan sağlığı için olmazsa olmaz olan rivastigmin (**1**), rasagilin (**2**) ve ladostigil (**3**) ilaçlarının hibrit molekülleri olduğu anlaşılmaktadır. Dolayısıyla sentezi gerçekleştirilen bu sülfamitlerin ileri hayvan deneylerinin yapılması önem arz edecektir.

Çalışmalarımızın üçüncü aşamasında ise yine önemli biyolojik aktiviteler gösteren sülfonamit ilaçlarının yeni türevlerinin sentezi amaçlandı. Bu amaçla hem rasemik yeni sülfonamitler hem de asimetrik yeni sülfonamitlerin sentezi gerçekleştirildi.

Bu kapsamda indan (**193**)'ün karanlıkta NBS varlığında seçici bromlanmasıyla mono bromlanmış **194** sentezlendi. Sentezlenen 5-brom-2,3-dihidro-1H-indan (**194**)'ün aşırı klorosülfonik asit (ClSO_3H) ile reaksiyonu sonucu sülfonil klorür **195** elde edildi (Şekil 5.7). **195**'in amonyak ya da alkil aminlerle olan reaksiyonu sonucu ilgili sülfonamit türevleri **158-161** bileşiklerinin ilk sentezleri gerçekleştirildi (Şekil 5.8).

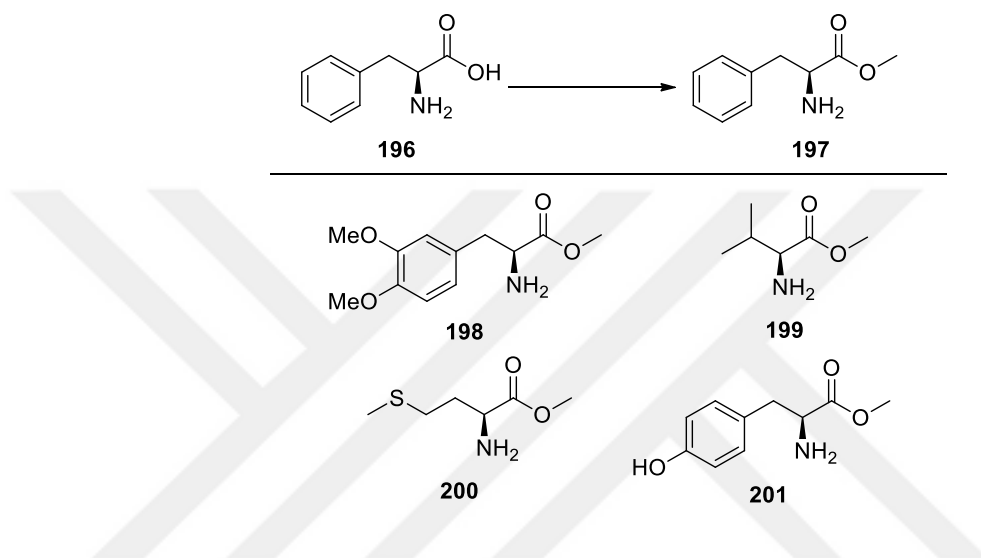


Şekil 5.7. 6-brom-2,3-dihidro-1H-indan-5-sülfonil klorür (**195**)'in Sentezi



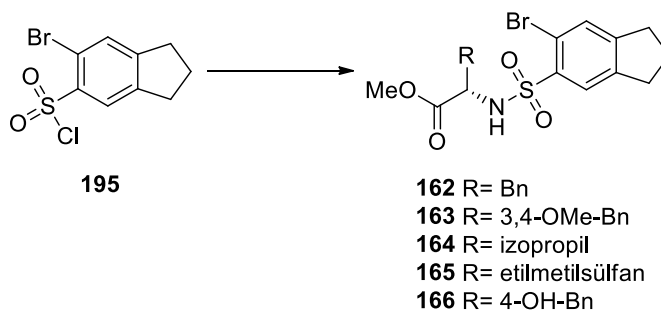
Şekil 5.8. Sentezi gerçekleştirilen N-alkil sübstitüe sülfonamitler

Sentezini gerçekleştirdiğimiz **195**'in asimetrik aminoasitler ile reaksiyonu sonucunda ise aminoasit türevi asimetrik sülfonamitlerin sentezi için çalışıldı. Ancak saflaştırmadaki zorluklardan dolayı ilgili ürünler saf elde edilemedi. Dolayısıyla L-amino asitlerin MeOH içerisinde SO_2Cl_2 ile reaksiyonu sonucu asimetrik amino asitlerin metil ester türevleri **197-201** sentezlendi (Şekil 5.9).



Şekil 5.9. Sentezi gerçekleştirilen L-amino asit metilester türevleri

Sentezini gerçekleştirdiğimiz asimetrik aminoasit metilester **197-201**'in sülfonil klorür türevi **195** ile reaksiyonu sonucunda asimetrik amino asit sübtitüe sülfonamitler **162-166** elde edilmiş oldu (Şekil 5.10).



Şekil 5.10. Sentezi gerçekleştirilen N-amino asit metilester sübtitüe sülfonamitler

İlaç etken maddelerine bakıldığında çoğunun asimetric yapıda olduğu gör÷lmektedir. Bu tez kapsamında asimetric s÷lfonamitlerin sentezlenmiş olması hem ileri sentetik çalışmalarda hemde ilaç etken maddesi geliştirmedeki hedef bileşiklerin seçiminde önc÷ bir çalışma olacaktır.

Ayrıca bu tez kapsamında sentezini gerçekleştirmiş olduğumuz **149-153** ve **188-192** bileşiklerinin sentez kısmı hali hazırda yayınlanmıştır (Bkz. Akıncioğlu *et al.* 2015).



KAYNAKLAR

- Abbate, F., Casini, A., Scozzafava, A., Supuran, C.T., 2004. Carbonic anhydrase inhibitors: X-ray crystallographic structure of the adduct of human isozyme II with a topically acting antiglaucoma sulfonamide. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 14, 2357-2361.
- Aime, S., Gianolio, E., Corpillo, D., Cavallotti, C., Palmisano, G., Sisti, M., Giovenzana, G. B., Pagliarin, R., 2003. Designing Novel Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging, Synthesis and Relaxometric Characterization of three Gadolinium(III) Complexes Based on Functionalized Pyridine-Containing Macrocyclic Ligands. *Helv. Chim. Acta.*, 86, 615-632.
- Airiau, E., Spangenberg, T., Girard, N., Schoenfelder, A., Salvadori, J., Taddei, M., Mann, A., 2008. A general approach to aza-heterocycles by means of domino sequences driven by hydroformylation. *Chem. Eur. J.*, 14, 10938-10948.
- Akincioğlu, A., Akbaba, Y., Göçer, H., Göksu, S., Gülçin, İ., & Supuran, C.T., 2013. Novel sulfamides as potential carbonic anhydrase isoenzymes inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 21(6), 1379-1385.
- Akincioğlu, A., Akincioğlu, H., Gulcin, I., Durdagi, S., Supuran, C.T., Goksu, S., 2015. Discovery of potent carbonic anhydrase and acetylcholine esterase inhibitors: novel sulfamoylcarbamates and sulfamides derived from acetophenones. *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 3592-3602.
- Aksu, K., Topal, F., Gulcin, İ., Tümer, F., Göksu, S., 2015. Acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant activities of novel symmetric sulfamides derived from phenethylamines. *Arch. Pharm.*, 348(6), 446-55.
- Akurathi, V. Dubois, L. Celen, S. Lieuwes, N.G. Chitneni, S. K. Cleynhens, B.J. Innocenti, A. Supuran, C.T. Verbruggen, A.M., Lambin, P., Bormans, G.M., 2014. Development and biological evaluation of ^{99m}Tc -sulfonamide derivatives for in vivo visualization of CA IX as surrogate tumor hypoxia markers. *Eur. J. Med. Chem.*, 71, 374–384.

- Anna, A., Wesley, S., Lotta, V., Bertil, S., Anders, H., Anders, K., 2005. Cyclic sulfamide HIV-1 protease inhibitors, with sidechains spanning from P2/P2' to P1/P1'. *Bioorg. Med. Chem.*, 13(3), 755-64.
- Babu, J.N., Bhalla, V., Kumar, M., Mahajan, R.K., Puri, R.K., 2008. A chloride selective sensor based on a calix[4]arene possessing a urea moiety. *Tetrahedron Lett.*, 49, 2772-2775.
- Bakshi, P., Jin, C., Broutin, P., Berhane, B., Reed, J., Mullan, M., 2009. Structural optimization of a CXCR2-directed antagonist that indirectly inhibits γ -secretase and reduces A β . *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 8102-8112.
- Bar, D., Erb-Debruyne, M., 1958. Aryl-benzyl-ethanolamines. *Ann. Pharm. Fr.* 1958 16(4), 235-248.
- Bar-Am, O., Weinreb, O., Amit, T., Youdim, M.B.H., 2009. The Novel Cholinesterase–Monoamine Oxidase Inhibitor and Antioxidant, Ladostigil, Confers Neuroprotection in Neuroblastoma Cells and Aged Rats. *J Mol Neurosci*, 37, 135–145.
- Barlier, A., Jaquet, P., 2006. Quinagolide – a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *Eur. J. Endocrinol.* 154, 187–195.
- Baunach, M., Ding, L., Willing, K., Hertweck, C., 2015. Bacterial Synthesis of Unusual Sulfonamide and Sulfone Antibiotics by Flavoenzyme-Mediated Sulfur Dioxide Capture. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54, 13279 –13283.
- Beaudoin, S., Kinsey, K.E., Burns, J.F., 2003. Preparation of unsymmetrical sulfonylureas from N,N'-sulfuryldiimidazoles. *J. Org. Chem.*, 68(1), 115-119.
- Bolli, M.H., Boss, C., Binkert, C., Buchmann, S., Bur, D., Hess, P., Iglarz, M., Meyer, S., Rein, J., Rey, M., Treiber, A., Clozel, M., Fischli, W., Weller, T., 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. *J. Med. Chem.*, 55 (17), 7849–7861.
- Boyd, A.E., 1988. Sulfonylurea receptors, ion channels, and fruit flies. *Diabetes*, 37, 847-850.

- Bringmann, G., Geisler, J.P., 1989. Enantiomerically pure oxygenated 1-phenylethylamines from substituted acetophenones: By reductive amination and regiospecific benzylic cleavage *Tetrahedron Lett.*, 30(3), 317-20.
- Brown, S.D., Traczewski, M.M., 2005. Comparative in vitro antimicrobial activity of a new carbapenem, doripenem: tentative disc diffusion criteria and quality control. *J. Antimicrob. Chemother.*, 55(6), 944-949.
- Burn, D., Emre, M., McKeith, I., De Deyn, P.P., Aarsland, D., Hsu, C., Lane, R., 2006. Effects of Rivastigmine in Patients With and Without Visual Hallucinations in Dementia Associated With Parkinson's Disease. *Mov Disord.*, 21, 1899–1907.
- Cardillo, G., Fabbroni, S., Gentilucci, L., Perciaccante, R., Tolomelli, A., 2004. α -Bromo- β,γ -unsaturated ketenes for the synthesis of α -benzylamino- β,γ -unsaturated acids. *Tetrahedron: Asymmetry.*, 15, 593-601.
- Chandna, N., Kumar, S., Kaushik, P., Kaushik, D., Roy, S.K., Gupta, G.K., Jachak, S. M., Kapoor, J.K., Sharma, P.K., 2013. Synthesis of novel celecoxib analogues by bioisosteric replacement of sulfonamide as potent anti-inflammatory agents and cyclooxygenase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 4581–4590.
- Chazalotte, C., Masereel, B., Rolin, S., Thiry, A., Scozzafava, A., Innocenti, A., Supuran, C.T., 2004. Carbonic anhydrase inhibitors. Design of anticonvulsant sulfonamides incorporating indane moieties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 5781-5786.
- Chen, J., Fu, L., Zou Y., Chang N., Rong J., Xiao W., 2011. Pyrrolidinyl-sulfamide derivatives as a new class of bifunctional organocatalysts for direct asymmetric Michael addition of cyclohexanone to nitroalkenes. *Org. Biomol. Chem.*, 9, 5280–5287.
- Choi, J., Martín-Gago, P., Fu, G.C., 2014. Stereoconvergent arylations and alkenylations of unactivated alkyl electrophiles: catalytic enantioselective synthesis of secondary sulfonamides and sulfones. *J Am Chem Soc.*, 136, 12161-12165.
- Chong, P.Y., Janicki, S.Z., Petillo, P.A., 1998. Multilevel Selectivity in the Mild and High-Yielding Chlorosilane-Induced Cleavage of Carbamates to Isocyanates. *J. Org. Chem.*, 63, 8515–8521.

- Crespo, R., de Bravo, M.G., Colinas, P.A., Bravo, R.D., 2010. In vitro antitumor activity of N-glycosyl sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 6469-6471.
- Dangerfield E.M., Plunkett C.H., Win-Mason A.L., Stocker B.L., Timmer M.S.M., 2010. Protecting-Group-Free Synthesis of Amines: Synthesis of Primary Amines from Aldehydes via Reductive Amination. *J. Org. Chem.*, 75, 5470–5477.
- Dangerfield, E.M., Plunkett, C.H., Win-Mason, A.L., Stocker, B.L., Timmer, M.S. 2010. ‘Protecting-Group-Free Synthesis of Amines: Synthesis of Primary Amines from Aldehydes via Reductive Amination’, *J. Org. Chem.*, 75(16), 5470-5477.
- de Jong, S., Nosal, D.G., Wardrop, D.J., 2012. Methods for direct alkene diamination, new & old. *Tetrahedron.*, 68, 4067-4105.
- De Luca, L., Giacomelli, G., 2008. An easy microwave-assisted synthesis of sulfonamides directly from sulfonic acids. *J. Org. Chem.*, 73, 3967–3969.
- De Vazquez, A.G.; Rossi, J.P., 1986. Racemic resolution and pharmacological evaluation of ethyl ($\pm$)1,2-bis(p-methoxyphenyl)ethylaminoacetate hydrochloride. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 5(2), 69-71.
- De Zea Bermudez, V. Poinsignon, C. Armand, M.B., 1997. Chemistry and physical properties of sulfamide and its derivatives: proton conducting materials. *J. Mater. Chem.*, 7(9), 1677-1692.
- Doi, T., Kajimura, K., Takatori, S., Fukui, N., Taguchi, S., Iwagami, S., 2009. Simultaneous measurement of diazolidinyl urea, urea, and allantoin in cosmetic samples by hydrophilic interaction chromatography. *J. Chromatogr. B.*, 877, 1005-1010.
- Dommarco, R., Santilio, A., Fornarelli, L., Rubbiani, M., 1998. Simultaneous quantitative determination of thirteen urea pesticides at sub-ppb levels on a Zorbax SB-C₁₈ column. *J. Chromatogr. A.*, 825, 200-204.
- Dou, D., Tiew, K. C., Mandadapu, S. R., Gunnam, M.R., Alliston, K.R., Kim, Y., Chang, K.O., Groutas, W.C., 2012. Potent norovirus inhibitors based on the acyclic sulfamide scaffold. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 2111-2118.
- Dow, R.L. Paight, E.S. Schneider, S.R. Hadcock, J.R., Hargrove, D.M., Martin, K.A., Maurer, T.S., Nardone, N.A., Tess, D.A., DaSilva-Jardine, P., 2004. Potent and

- selective, sulfamide-based human β_3 -adrenergic receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14(12), 3235-3240.
- El Dine, T.M., Chapron, S., Duclos, M.-C., Duguet, N., Popowycz, F., Lemaire, M., 2013. One-Pot, Solvent-Free Access to Unsymmetrical Ureas by Palladium-Catalysed Reductive Alkylation Using Molecular Hydrogen. *Eur. J. Org. Chem.*, 24, 5445–5454.
- Engen, W., O'Brien, T.E., Kelly, B., Do, J., Rillera, L., Stapleton, L.K., Youngren, J.F., Anderson, M.O., 2010. Synthesis of aryl-heteroaryl ureas (AHUs) based on 4-aminoquinoline and their evaluation against the insulin-like growth factor receptor (IGF-1R). *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 5995-6005.
- Gaffer, H. E., Fouda, M.M.G., Fahmy, H.M., 2013. Enhancing Functional Properties of Viscose Fabric by Using Novel Aryl-Azo Sulfonamide Derivatives. *J. Appl. Sci. Res.*, 9, 4059-4067.
- Ghorab, M.M., Ragab, F.A., Heiba, H.I., El-Hazek, R.M., 2011. Anticancer and radiosensitizing evaluation of some new thiazolopyrane and thiazolopyranopyrimidine derivatives bearing a sulfonamide moiety. *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 5120-5126.
- Gobbi, L., Knust, H., Malherbe, P., Nettekoven, M., Pinard, E., Roche, O., Rogers-Evans, M., 2008. Aminoamides as orexin antagonists. *PCT Int. Appl.* (2008), WO 2008107335 A1, Chem Abst. 149:356221.
- Goksu, S., Seçen H., 2005. Concise syntheses of 2-aminoindans via indan-2-ol. *Tetrahedron*, 61, 6801–6807.
- Gool, M.V., Bartolome, J.M., Macdonald, G.J., 2008. An easy and versatile synthesis of ureas from 2-benzylaminopyrimidine. *Tetrahedron Lett.*, 49, 7171-7173.
- Graziano, M.J., Courtney, C.L., Meierhenry, E.F., Kheoh, T., Pegg, D.G., Gough, A.W., 1996. Carcinogenicity of the anticancer topoisomerase inhibitor, amsacrine, in Wistar rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 32, 53-65.
- Guay, D.R.P., 2006. Rasagiline (TVP-1012): a new selective monoamine oxidase inhibitor for Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother.*, 4, 330-346.
- Guichard, G., Semetey, V., Didierjean, C., Aubry, A., Briand, J.-P., Rodriguez, M., 1999. Effective Preparation of O-Succinimidyl-2- (tert-butoxycarbonylamino)ethylcarbamate Derivatives from β -Amino Acids.

- Application to the Synthesis of Urea-Containing Pseudopeptides and Oligoureas. *J. Org. Chem.*, 64, 8702–8705.
- Herzig, Y., Lerman, L., Goldenberg, W., Lerner, D., Gottlieb, H.E., Nudelman, A., 2006. Hydroxy-1-aminoindans and Derivatives: Preparation, Stability, and Reactivity. *J. Org. Chem.*, 71(11), 4130-4140.
- Hof, F., Nuckolls, C., Craig, S.L., Martin, T., Rebek, J., 2000. Emergent Conformational Preferences of a Self-Assembling Small Molecule: Structure and Dynamics in a Tetrameric Capsule. *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 10991-10996.
- Huang, P.P., Randolph, J.T., Klein, L.L., Vasavanonda, S., Dekhtyar, T., Stoll, V.S., Kempf D.J., 2004. Synthesis and antiviral activity of P1' arylsulfonamide azacyclic urea HIV protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 4075-4078.
- Humphrey, P.P., Feniuk, W., Marriott, A.S., Tanner, R.J., Jackson, M.R., Tuckeri M.L., 1991. Preclinical studies on the anti-migraine drug, sumatriptan. *Eur Neurol.*, 31, 282-290.
- Humphries, T.J., Merritt, G.J., 1999. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 13 Suppl 3: 18–26.
- Inoue, K., 2014. Managing adverse effects of glaucoma medications. *Clin. Ophthalmol.*, 8, 903–913.
- Katritzky, A.R., Pleynt, D.P.M., Yang, B., 1997. A General Synthesis of Unsymmetrical Tetrasubstituted Ureas. *J. Org. Chem.*, 62, 4155–4158.
- Kim, D.-K., Lee, J.Y., Lee, N., Ryu, D.H., Kim, J.-S., Lee, S., Choi, J.-Y., Ryu, J.-H., Kim, N.-H., Im, G.-J., Choi, W.-S., Kim, T.-K., 2001. Synthesis and phosphodiesterase inhibitory activity of new sildenafil analogues containing a carboxylic acid group in the 5'-sulfonamide moiety of a phenyl ring. *Bioorg. Med. Chem.*, 9, 3013-3021.
- Kim, S.H., Bok, J.H., Lee, J.H., Kim, L.H., Kwon, S.W., Lee, G.B., Kang, S.K., Park, J. S., Jung, W.H., Kim, H.Y., Rhee, S.D., Ahn, S.H., Bae, M.A., Ha, D.C., Kim, K.Y., Ahn, J.H., 2012. Synthesis and Biological Evaluation of Cyclic Sulfamide Derivatives as 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1 Inhibitors. *Med Chem Lett.*, 3, 88-93.

- Kiss, B., Horváth, A., Némethy, Z., Schmidt, E., Laszlovszky, I., Bugovics, G., Fazekas, K., Hornok, K., Orosz, S., Gyertyán, I., Agai-Csongor, E., Domány, G., Tihanyi, K., Adham, N., Szombathelyi, Z., 2010. Cariprazine (RGH-188), a Dopamine D3 Receptor-Preferring, D3/ D2 Dopamine Receptor Antagonist–Partial Agonist Antipsychotic Candidate: In Vitro and Neurochemical Profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 333 (1), 328–340.
- Kohara, T., Hashimoto, Y., Saigo, K., 1999. Design, synthesis, and optical resolution of a novel non-natural chiral auxiliary, 1-(2,5-dimethoxyphenyl)ethylamine. Application to diastereoselective alkylation of aldimines. *Tetrahedron*, 55, 6453–6464.
- Kołaczek, A., Fusiarz, I., Iawecka, J., Branowska, D., 2014. Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: a brief review. *CHEMIK*, 68, 620–628.
- Kostermans, G.B.M., Van Dansik, P., De Wolf, W.H., Bickelhaupt, F., 1988. Intermediate Formation of [4]Metacyclophane on Flash Vacuum Thermolysis. *J. Org. Chem.*, 53, 4531–4534.
- Kostyukovsky, M., Trostanetsky, A., 2006. The effect of a new chitin synthesis inhibitor, novaluron, on various developmental stages of *Tribolium castaneum* (Herbst). *J. Stored. Prod. Res.*, 42 (2), 136–148.
- Kurzer, F., Sanderson, P.M., 1956. Urea in the history of organic chemistry: Isolation from natural sources. *J. Chem. Educ.*, 33, 452–459.
- Kündig, E.P., Botuha, C., Lemercier, G., Romanens, P., Saudan, L., Thibault, S., 2004. Asymmetric Syntheses of 2-(1-Aminoethyl)phenols. *Helv. Chim. Acta.*, 87, 561–577.
- Lamblin, M., Couture, A., Deniau, E., Grandclaude P. Alternative and complementary approaches to the asymmetric synthesis of C3 substituted NH free or N-substituted isoindolin-1-ones. 2008. *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 111–123.
- Lee, S.-H., Matsushita, H., Clapham, B., Janda, K.D., 2004. The direct conversion of carbamates to ureas using aluminum amides. *Tetrahedron*, 60, 3439–3443.
- Lee, V.J., 2007. Anti-Gram Positive Agents of Natural Product Origins, Volume 7, *Comprehensive Medicinal Chemistry II*. Ed: J. B. Taylor., D. J. Triggle. Adesis, Inc., New Castle, DE, USA, 653–671.

- Leontiev, A.V., Dias R.H.V., Rudkevich D.M., 2006. Sulfamides and sulfamide polymers directly from sulfur dioxide. *Chem. Commun.*, 2887–2889.
- Leung, M., Lai, J.L., Lau, K.H., Yu, Hh., Hsiao, H.J., 1996. S,S-Dimethyl Dithiocarbonate: A Convenient Reagent for the Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Ureas. *J. Org. Chem.*, 61, 4175-4179.
- Ma, G., Xu, Z., Zhang, P., Liu, J., Hao, X., Ouyang, J., Liang, P., You, S., Jia X., 2014. A Novel Synthesis of Rasagiline via a Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution. *Org. Process Res. Dev.* 18, 1169–1174.
- Majer, P., Randad, S.R., 1994. A Safe and Efficient Method for Preparation of N,N'-Unsymmetrically Disubstituted Ureas Utilizing Triphosgene. *J. Org. Chem.*, 59, 1937-1938.
- Mayer, F., Philipps, H., Ruppert, F. W., Schmitt, A., 1928. Cleavage of hydrocarbostyryl and its derivatives to [2-aminophenyl] propionic and -butyric acids. *Th. Ber. Deutsc. Chem Gesell B: Abhandlungen.*, 61B, 1966-1975.
- Mayer, S. C., Kreft, A. F., Harrison, B., Abou-Gharbia, M., Antane, M., Aschmies, S., Atchison, K., Chlenov, M., Cole, D.C., Comery, T., Diamantidis, G., Ellingboe, J., Fan, K., Galante, R., Gonzales, C., Ho, D.M., Hoke, M. E., Hu, Y., Huryn, D., Jain, U., Jin, M., Kremer, K., Kubrak, D., Lin, M., Lu, P., Magolda, R., Martone, R., Moore, W., Oganessian, A., Pangalos, M. N., Porte, A., Reinhart, P., Resnick, L., Riddell, D.R., Sonnenberg-Reines, J., Stock, J.R., Sun, S., Wagner, E., Wang, T., Woller, K., Xu, Z., Zaleska, M. M., Zeldis, J., Zhang, M., Zhou, H., Jacobsen, J.S., 2008. Discovery of Begacestat, a Notch-1-Sparing γ -Secretase Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease. *J. Med. Chem.*, 51, 7348–7351.
- McComsey, D.F., Smith-Swintosky, V.L., Parker, M.H., Brenneman, D.E., Malatynska, E., White, H.S., Klein, B.D., Wilcox, K.S., Milewski, M.E., Herb, M., Finley, M.F.A., Liu, Y., Lubin, M.L., Qin, N., Reitz, A.B., Maryanoff, B.E., 2013. Novel, Broad-Spectrum Anticonvulsants Containing a Sulfamide Group: Pharmacological Properties of (S)-N-[(6-Chloro-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]sulfamide (JNJ-26489112). *J. Med. Chem.*, 56, 9019-9030.

- McDonald, C.E., Ramsey, J.D., McAtee, C.C., Mauck, J.R., Hale, E.M., Cumens, J.A., 2016. The Use of Ureates as Activators for Samarium Diiodide. *J. Org. Chem.*, 81, 5903–5914.
- McLaughlin, M., Palucki, M., I. Davies, W., 2006. Efficient Access to Cyclic Ureas via Pd-Catalyzed Cyclization. *Org. Lett.*, 8, 3311-3314.
- Metz, G.J., Pakrasi, H.B., Seibert, M., Arntzer, J.C., 1986. Evidence for a dual function of the herbicide-binding D1 protein in photosystem II. *FEBS Letters.*, 205 (2), 269.
- Mills, R.C., Doufou, P., Abboud, K.A., Boncella J.M., 2002. Synthesis and characterization of tantalum(V) complexes containing bis-sulfamide ligands: X-ray crystal structure of Ta[N(Me)₂]₃[SO₂(NCMe₃)₂] *Polyhedron*, 21, 1051-1055.
- Mizuno, T., Nakai, T., Mihara, M., 2009. Synthesis of Unsymmetrical Ureas by Sulfur-Assisted Carbonylation with Carbon Monoxide and Oxidation with Molecular Oxygen under Mild Conditions. *Synthesis*, 15, 2492-2496.
- Moon, S.-Y., Nam, J., Rathwell, K., Kim, W.-S., 2014. Copper-Catalyzed Chan-Lam Coupling between Sulfonyl Azides and Boronic Acids at Room Temperature. *Org. Lett.*, 16, 338-339.
- Ngu, K., Weinstein, D.S., Liu, W., Langevine, C., Combs, D.W., Zhuang, S., Chen, X., Madsen, C.S., Harper, T.W., Ahmad, S., Robl, J.A., 2011. Pyrazole-based sulfonamide and sulfamides as potent inhibitors of mammalian 15-lipoxygenase. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 4141-4145.
- O'Connell, J. F., Rapoport, H., 1992. 1-Benzenesulfonyl- and 1-p-toluenesulfonyl-3-methylimidazolium triflates: efficient reagents for the preparation of arylsulfonamides and arylsulfonates. *J. Org. Chem.*, 57, 17, 4775-4777.
- Ohradanova, A., Vullo, D., Pastorekova, S., Pastorek, J., Jackson, D.J., Worheide, G., Supuran, C.T., 2012. Anion inhibition studies of an α -carbonic anhydrase from the living fossil *Astrosclera willeyana*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 1314-1316.
- O'Neill, D.J., Adedoyin, A., Alfinito, P D., Bray, J.A., Cosmi, S., Deecher, D.C., *et al.* 2010. Discovery of Novel Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors: 4-[3-Aryl-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazol-1(3H)-yl]-1-(methylamino)butan-2-ols (WYE-103231). *J Med Chem.*, 53, 4511-4521.

- Öztaşkın, N., Çetinkaya, Y., Taslimi, P., Göksu, S., Gülçin, I., 2015. Antioxidant and acetylcholinesterase inhibition properties of novel bromophenol derivatives. *Bioorg. Chem.*, 60, 49-57.
- Padiya, K.J., Gavade, S., Kardile, B., Tiwari, M., Bajare, S., Mane, M., Gaware, V., Varghese, S., Harel, D., Kurhade, S., 2012. Unprecedented "In Water" imidazole carbonylation: paradigm shift for preparation of urea and carbamate. *Org Lett.*, 14, 2814-2817.
- Pandya, R., Takashi, M., Tedeschi, L., Barrett, A.G.M., 2003. Facile One-Pot Synthesis of Aromatic and 40. Heteroaromatic Sulfonamides. *J. Org. Chem.*, 68, 8274-8276.
- Park, J.D., Kim, D.H., Kim, S.J., Woo, J.R., Ryu, S.E., 2002. Sulfamide-Based Inhibitors for Carboxypeptidase A. Novel Type Transition State Analogue Inhibitors for Zinc Proteases. *J. Med. Chem.*, 45(24), 5295-5302.
- Parker, M.H., Smith-Swintosky, V.L., McComsey, D.F., Huang, Y., Brenneman, D., Klein, B., *et al.* 2009. Novel, broad-spectrum anticonvulsants containing a sulfamide group: Advancement of N-((benzo[b]thien-3-yl)methyl)sulfamide (JNJ-26990990) into human clinical studies. *J Med Chem.*, 52(23), 7528-7536.
- Pathak, V., Ahmad, I., Kahlon, A.K., Hasanain, M., Sharma, S., Srivastava, K.K., Sarkar, J., Shankar, K., Sharma, A., 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.D., Armearago, W.L.F., 1966. Purification of Laboratory Chemicals. Pergamon Press Ltd., New York.
- Perucca, E., 1997. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res.*, 35, 241-256.
- Rahavi Ezabadi, I., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Soković, M., Glamočilija, J., Čirič, A., 2008. Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 1150-1161.
- Regnault, V.H., 1838. "Sur l'acide chlorosulfurique et la sulfamide" (On sulfuryl chloride and sulfamide). *Annales de chimie et de physique, series 2*, 69, 170-184.

- Reitz, A.B., Smith, G.R., Parker, M.H., 2009. The role of sulfamide derivatives in medicinal chemistry: a patent review (2006 - 2008). *Expert Opin Ther Pat.*, 19(10), 1449-1453.
- Rosen, B.R., Ruble, J.C., Beauchamp, T.J., Navarro, A., 2011. Copper-Catalyzed Chan–Lam Coupling between Sulfonyl Azides and Boronic Acids at Room Temperature. *Org Lett.*, 13, 2564-2567.
- Roush, W.R., Gwaltney, S.L., Cheng, J., Scheidt, K. A., McKerrow, J.H., Hansell, E., 1998. Vinyl Sulfonate Esters and Vinyl Sulfonamides: Potent, Irreversible Inhibitors of Cysteine Proteases. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 10994-10995.
- Severi, F., Benvenuti, S., Costantino, L., Vampa, G., Melegari, M., Antolini, L., 1998. Synthesis and activity of a new series of chalcones as aldose reductase inhibitors. *Eur. J. Med Chem.*, 33(11), 859-866.
- Smith-Swintosky, V.L., US Patent (2007) 20070191449A1, *Chem. Abstr.*, 147, 277426 (2007).
- Starita, S., Baldini, O.A.N., 1974. Stereochemical factors involved in diverse pharmacodynamic effects. *Revista Farmaceutica*, 116(4-6), 32-33.
- Sterk, D., Stephan, M.S., Mohar, B., 2002. New chiral N-(N,N-dialkylamino)sulfamoyl-1,2-diamine ligands for highly enantioselective transfer hydrogenation of ketones. *Tetrahedron: Asymmetry*, 13, 2605-2608.
- Sundar, N., Bhat, S.V., 1998. ‘‘Facile synthesis of 1, 3-diaryl-propanones through Heck reaction’’, *Synth. Commun.*, 28(12), 2311-2316.
- Suresha, G.P., Suhas, R., Kapfo, W., Channe Gowda, D., 2011. Urea/thiourea derivatives of quinazolinone–lysine conjugates: Synthesis and structure–activity relationships of a new series of antimicrobials. *Eur. J. Med. Cem.*, 46, 2530-2540.
- Takahashi, K., Ohta, M., Shoji, Y., Kasai, M., Kunishiro, K., Miike, T., Kanda, M., Shirahase, H., 2010. Novel Acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase Inhibitor: Indoline-Based Sulfamide Derivatives with Low Lipophilicity and Protein Binding Ratio. *Chem.Pharm Bull.*, 58, 1057-1065.
- Tayama E., Sugai S., 2007. A facile method for the stereoselective preparation of (1 E,3 E)-4-substituted-1-amino-1,3-dienes via 1,4-elimination. *Tetrahedron Lett.*, 48, 6163–6166.

- Temperini, C., Cecchi, A., Scozzafava, A., Supuran C.T., 2008. Carbonic anhydrase inhibitors. Sulfonamide diuretics revisited—old leads for new applications?. *Org. Biomol. Chem.*, 6, 2499-2506.
- Thiry, A., Dogné, J.M., Supuran, C.T., Masereel, B., 2008. Anticonvulsant sulfonamides/sulfamates/sulfamides with carbonic anhydrase inhibitory activity: drug design and mechanism of action. *Curr Pharm Des.*, 14, 661-671.
- Tindall, E., 1999. Celecoxib for the treatment of pain and inflammation: the preclinical and clinical results. *J. Am. Osteopath Assoc.*, 99, 13-17.
- Tite, T., Tomas, L., Docsa, T., Gergely, P., Kovensky, J., Gueyrard, D., Wadouachi, A., 2012. Synthesis of N-aryl spiro-sulfamides as potential glycogen phosphorylase inhibitors. *Tetrahedron Lett.*, 53, 959-961.
- Vatèle, J-M., 2004. Prenyl carbamates: preparation and deprotection *Tetrahedron*, 60, 4251-4260.
- Veisi, H., Ghorbani-Vaghei, R., Hemmati, S., Mahmoodi, J., 2011. Convenient One-Pot Synthesis of Sulfonamides and Sulfonyl Azides from Thiols Using N-Chlorosuccinimide. *Synlett*, 16, 2315-2320.
- Vitali, A., Giardina, B., Delle Monache, G., Rocca, F., Silvestrini, A., Tafi, A., Botta, B., 2004. "Chalcone dimethylallyltransferase from *Morus nigra* cell cultures". Substrate specificity studies. *FEBS letters*, 557(1), 33-38.
- Vullo, D., De Luca, V., Scozzafava, A., Carginale, V., Rossi, M., Supuran, C.T., Capasso, C., 2013. The extremo- α -carbonic anhydrase from the thermophilic bacterium *Sulfurihydrogenibium azorense* is highly inhibited by sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 4521-4525.
- Wagdy, M., Eldehna, M.F., Hany S.I., Mohamed, H.A., Suher, Z., Mamdouh, M.A., Sahar, M.A., Hatem, A. A., Dalal, A.A., 2015. Indoline ureas as potential anti-hepatocellular carcinoma agents targeting VEGFR-2: Synthesis, in vitro biological evaluation and molecular docking. *Eur. J. Med. Chem.*, 100, 89-97.
- Wahhab, A., Smil, D., Ajamian, A., Allan, M., Chantigny, Y., Therrien, E., Nguyen, N., Manku, S., Leit, S., Rahil, J., Petschner, A.J., Lu, A., Nicolescu, A., Lefebvre, S., Montcalm, S., Fournel, M., Yan, T.P., Li, Z., Besterman, J.M., Déziel, R., 2009.

- Sulfamides as novel histone deacetylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 336–340.
- Wang, C., Pettman, A., Bacsa, J., Xiao, J., 2010. A versatile catalyst for reductive amination by transfer hydrogenation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 7548–7552.
- Wang, F., He, W.B., Wang, J.H., Yan, X.S., Zhan, Y., Ma, Y.Y., Ye, L.C., Yang, R., Cai, F., Li, Z., Jiang, Y.B., 2011. Amino acid based chiral N-amidothiouras. Acetate anion binding induced chirality transfer. *Chem. Commun.*, 47, 11784–11786.
- Wang, Z., Vince R., 2008. Design and synthesis of dual inhibitors of HIV reverse transcriptase and integrase: Introducing a diketoacid functionality into delavirdine. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 3587–3595.
- Weinreb O, Mandel S, Bar-Am O, Yogev-Falacha, M., Avramovich-Tirosha, Y., Amit, T., Youdim, M.B.H., 2009. Multifunctional neuroprotective derivatives of rasagiline as anti-Alzheimer's disease drugs. *Neurotherapeutics*, 6, 163–174.
- Weinstock M., Gorodetsky E., Poltyrev T., Gross A., Sagi Y., Youdim M.B.H., 2003. A novel cholinesterase and brain-selective monoamine oxidase inhibitor for the treatment of dementia comorbid with depression and Parkinson's disease. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 27, 555–561.
- Weinstock, M., Bejar, C., Wang, R.H., Poltyrev, T., Gross, A., Finberg, J.P., Youdim, M.B., 2000. TV3326, a novel neuroprotective drug with cholinesterase and monoamine oxidase inhibitory activities for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Neur. Transmis.*, 157–169.
- Wise R.A., Heumann W.A., 1955. Mesantoin in the treatment of epilepsy. *Psychiatr. Q.*, 29(1), 403–411.
- Wu, Y., Shi, C., Sun, X., Wu, X., Sun, H., 2011. Synthesis, biological evaluation and docking studies of octane-carboxamide based renin inhibitors with extended segments toward S30 site of renin. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 4238–4249.
- Yang, H., Zhou, Z.G., Xu, J., Li, F.Y., Yi, T., Huang, C.H., 2007. A highly selective ratiometric chemosensor for Hg²⁺ based on the anthraquinone derivative with urea groups. *Tetrahedron*, 63, 6732–6736.

- Yao, C.H., Chen, T.T., 2011. Method for producing compound for preparation of anti-parkinson's disease drug. US patent, 20110218361A1 (2011), Chem. Absrt., 155:406970.
- Yu, X., Liu, C., Jiang, L., Xu, Q., 2011. Manganese dioxide catalyzed N-alkylation of sulfonamides and amines with alcohols under air. Org Lett., 13, 6184-6187.
- Zhang, W., Xie, J., Rao, B., Luo, M., 2015. Iron-catalyzed N-arylsulfonamide formation through directly using nitroarenes as nitrogen sources. J. Org. Chem., 80, 3504-3511.



ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Kayseri’de doğdu. İlköğrenimini Mehmet Cemile Oğulcuklu İlkokulunda, ortaöğrenimini Rauf Denктаş Ortaokulunda ve lise öğrenimini Fatma Kemal Timuçin Anadolu Lisesinde Kayseri’de tamamladı. 2004 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nden 2008 yılının Ocak ayında 7 dönemde tamamlayarak erken mezun oldu. 2009-2011 yılları arasında Kiska Holding bünyesinde Polical Compound işletmesinde kalite kontrol şefi olarak çalıştı. 2011 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine aften yararlanarak tekrar başladı ve 2013 yılında mezun oldu. 2013 yılında Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesinde uzman olarak akademik kadroya atandı ve Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Bilim Dalında doktora öğrenimine başladı. Halen çalışmalarına her iki üniversitede devam etmektedir.