



**TİRONAMİN ANALOĞU BİLEŞİKLER VE
BUNLARIN SÜLFAMİT TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

Fadime ÖZBEY

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Prof. Dr. Süleyman GÖKSU
2018
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**TİRONAMİN ANALOĞU BİLEŞİKLER VE BUNLARIN
SÜLFAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ**



Fadime ÖZBEY

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2018**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

TİRONAMİN ANALOĞU BİLEŞİKLER VE BUNLARIN SÜLFAMİT
TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Prof. Dr. Süleyman GÖKSU danışmanlığında, Fadime ÖZBEY tarafından hazırlanan bu çalışma 15/07/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak ~~oybirliği/oyçokluğu~~ ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

İmza :

Üye : DOÇ. Dr. Ahmet MARAŞ

İmza :

Üye : Dr. Üye Ömer Faruk KARATAŞ

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 06/09/2018 tarih ve 35/51 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet KARAKAN
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 115Z422

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

TİRONAMİN ANALOĞU BİLEŞİKLER VE BUNLARIN SÜLFAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Fadime ÖZBEY

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

Danışman: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

Bu tez kapsamında eser amin olan tironamin (TAM)'nin yeni analogları ile bunların sülfamit türevlerinin sentezi amaçlandı. Bir seri arilbromürler n-BuLi ile reaksiyona tabi tutuldu. Elde edilen aril lityum bileşikler trimetil borat ile ilgili aril boronik asitlere dönüştürüldü. Aril boronik asitlerin fenolik aldehitlerle Chan-Lam kenetlenme reaksiyonu sonucu bir seri diaril eter elde edildi. Sentezlenen aldehitler malonik asitle reaksiyona tabi tutularak ilgili sinnamik asit türevlerine dönüştürüldü. Sinnamik asitlerin Pd-C katalize hidrojenasyonu ile aril propanoik asitler sentezlendi. Oluşan propanoik asit türevlerinin difenilfosforilazit ve benzil alkol ile reaksiyonu ilgili karbamatları verdi. Karbamatların Pd-C katalize hidrojenoliziyle bir seri yeni tironamin analogu bileşiklerin sentezi başarıyla gerçekleştirilmiş oldu. Sentezlenen tironamin türevleri N,N-dimetil sülfamoil klorür ile reaksiyona tabi tutularak yeni sülfamitler iyi verimlerle elde edildi.

2018, 91 sayfa

Anahtar Kelimeler: Diaril Eter, Sinnamik asit, Aril propanoik asit, Tironamin, Sülfamit.

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF THYRONAMINE ANALOGUE COMPOUNDS AND THEIR SULFAMIDE DERIVATIVES

Fadime ÖZBEY

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

Supervisor: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

In this thesis, it was aimed to synthesize trace amine thironamine (TAM) analogues and their sulfamide derivatives. A series of aryl bromides were reacted with nBuLi. The resulting aryl lithium compounds were converted to the corresponding aryl boronic acids with trimethyl borate. A series of diaryl ethers were obtained from the Chan-Lam coupling reaction of aryl boronic acids with phenols. The synthesized aldehydes were converted to the corresponding cinnamic acid derivatives by treatment with malonic acid. Aryl propanoic acids were synthesized by Pd-C catalyzed hydrogenation of cinnamic acids. Reaction of the resulting propanoic acid derivatives with diphenylphosphoryl azide and benzyl alcohol gave the corresponding carbamates. Synthesis of a series of novel thironamine analogues has been successfully accomplished by Pd-C catalyzed hydrogenolysis of carbamates. The synthesized thironamin derivatives were reacted with N, N-dimethylsulfamoyl chloride to give the new sulfamides with good yields.

2018, 91 pages

Keywords: Diaryl ether, Cinnamic acid, Arylpropanoic acid, Thyronamine, Sulfamide.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK (Proje No: 115Z422) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarımı gerçekleştirmemdeki her türlü desteklerinden dolayı bu iki kuruma teşekkürü borç bilirim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, tecrübe, bilgi ve birikimlerinden her daim yararlandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Süleyman GÖKSU'ya teşekkür eder, minnet ve saygılarımı sunarım.

NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları özverili çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzman Barış ANIL'a, erime noktası analizlerinde olanak sağlayan Sayın Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ'a çok teşekkür ederim.

Yapılan çalışmalarda tecrübe ve bilgilerini esirgemeyip her türlü yardımı sağlayan Sayın Doç. Dr. Ahmet MARAŞ, Sayın Dr. Öğr. Bünyamin ÖZGERİŞ'e, Sayın Dr. Öğr. Yusuf AKBABA ile Sayın Dr. Öğr. Akın AKINCIOĞLU'na ayrıca değerli grup arkadaşlarım Sayın Necla ÖZTAŞKIN'a, Sayın Ali NADERİ'ye, Sayın Dilek KOÇAK'a, Sayın Elveda Burcu TOPAL'a, Sayın Nihal GÖK'e ve Sayın Uğur CANOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bugünlere gelmemin en büyük mimarı olan babam Osman KORUTLU'ya, her türlü fedakarlıktan kaçınmayan canım anneme, destekleri için abim, eşi ve tatlı yeğenime, eşim Abdulsamet ÖZBEY'e ve minik kızım Zeynep Asel ÖZBEY'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Fadime ÖZBEY

Agustos, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Eser Aminler.....	1
1.1.1. Fenetilamin	1
1.1.2. p-tiramin , m-tiramin, o-tiramin	1
1.1.3. Tironamin	2
1.1.4. 3-İyodotironamin (3-T ₁ AM).....	3
1.1.5. Tiroid Hormanları [T ₃ (8), T ₄ (7)]	3
1.2. Doğal Oluşan Diaril Eterler.....	5
1.2.1. Obovatol (10)	5
1.2.3. Bourvadia (11).....	5
1.2.4. Kistamisin A (12) ve B (13)	6
1.2.5. Balimisin (14).....	7
1.3. Sülfamidler	8
1.3.1. JNJ-26489112 (15)	8
1.3.2. Tolilfluanid (16)	8
1.3.3. Saflufenasil (17)	9
2. KAYNAK ÖZETLERİ	10
2.1. Diaril Eter Sentez Yöntemleri	10
2.1.1. Cu(II) katalizli Chan-Lam Kenetleme Sentez Yöntemi	10
2.1.2. Cu(I) Katalizli Ullmann Couling Sentez Yöntemi	11
2.1.3. Pd Katalize Diaril Eter Sentezi.....	12
2.1.5. Demir/Bakır Katalize Diaril Eter Sentezi.....	14
2.2. Tironamin Analogu Bileşiklerin Literatür Sentez Yöntemi	14
2.3. Aldehit Grubu İçeren Diaril Eterlerin Literatür Sentez Yöntemi	17

2.4. Akrilik Asitlerin Literatür Sentez Yöntemi.....	17
2.5. Propanoik Asitlerin Literatür Sentez Yöntemi	18
2.6. Curtius Reaksiyonları ile Karbamat Sentezi ve Hidrojenoliz Reaksiyonu.....	18
2.7. Aminlerden Sülfamidlerin Literatür Sentezi	19
2.8. Çalışmanın Amacı	20
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER.....	21
3.1. Fenilboronik asit Sentezi İçin Genel Yöntem [Fenilboronik Asitler 94-97'nin Sentezi]	21
3.2. Cu (II) Katalizli Chan-Lam Kenetleme Reaksiyonuyla Diarileter Sentezi İçin Genel Yöntem (4-fenoksibenzaldehit (99)'ün Sentezi)	21
3.4. 3-(3,4-dimetoksifenoksi) Benzaldehit (101)'in Sentezi	22
3.3. 4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi) Benzaldehit (103)'ün Sentezi	22
3.5. 3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksibenzaldehit (105)'in Sentezi	23
3.6. Akrilik Asit Sentezi İçin Genel Yöntem [(E)-3-(4-fenoksifenil) Akrilik Asit (106)'nın Sentezi]	23
3.7. (E)-3-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) Akrilik Asit (107)'nin Sentezi	24
3.8. (E)-3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil) Akrilik Asit (108)'in Sentezi	24
3.9. (E)-3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) Akrilik Asit (109)'ün Sentezi.....	25
3.10. Pd-C katalize Hidrojenasyon için Genel Yöntem [3-(4-fenoksifenil) Propanoik Asit (110)'ün Sentezi]	25
3.11. 3-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) Propanoik Asit (111)'in Sentezi.....	26
3.12. 3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil) Propanoik Asit (112)'nin Sentezi.....	26
3.13. 3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) Propanoik asit (113)'ün Sentezi.....	27
3.14. Karbamatların Sentezi için Genel Yöntem [Benzil(4-fenoksifenil) Karbamat (114)'ün Sentezi].....	27
3.15. Benzil (3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil) Karbamat (115)'in Sentezi	28
3.16. Benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil) Karbamat (116)'nın Sentezi ...	28
3.17. Benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil) Karbamat (117)'nin Sentezi.....	28

3.18. Tironamin Analogu Bileşiklerin Sentezi için Genel Yöntem [2-(4-fenoksi fenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (82)'nin Sentezi]	29
3.19. 2-(3-(3,4-dimetoksifenoksi) fenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (83)'ün Sentezi.....	30
3.20. 2-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (84)'ün Sentezi.....	30
3.21. 2-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (85)'in Sentezi.....	31
3.22. Sülfamid Sentezi için Genel Yöntem [N,N-dimetil-N ¹ -Benzil(4-fenoksifenil) Sülfamid (86)'nin Sentezi]	31
3.23. N,N-dimetil-N ¹ -benzil (3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) Sülfamid (87)'nin Sentezi.....	32
3.24. N,N-dimetoksi-N ¹ -benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil) Sülfamid (88)'in Sentezi.....	32
3.25. N,N-dimetil-N ¹ -benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) Sülfamid (89)'un Sentezi.....	33
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	34
4.1. Kromotografik Ayırmalar.....	34
4.1.1. Kolon kromotografisi	34
4.1.2. İnce tabaka kromotografisi	34
4.2. Spektrumlar	34
4.2.1. ¹ H-NMR spektrumları	34
4.2.2. ¹³ C-NMR spektrumları	34
4.3. Deneyleler	35
4.3.1. Diarileterlerin Sentezi İçin Genel Yöntem [4-fenoksibenzaldehit (99)'un Sentezi]	35
4.3.2. 3-(3,4-dimetoksifenoksi) Benzaldehit (101)'in Sentezi	36
4.3.3. 4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi) Benzaldehit (103)'ün Sentezi	36
4.3.4. 3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksibenzaldehit (105)'in Sentezi	37
4.3.5. Akrilik Asit Sentezi İçin Genel Yöntem [(E)-3-(4-fenoksifenil) Akrilik Asit (106)'nin Sentezi].....	38
4.3.6. (E)-3-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) Akrilik Asit (107)'nin Sentezi	39

4.3.7. (E)-3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil) Akrilik Asit (108)'in Sentezi	40
4.3.8. (E)-3-(3- (3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) Akrilik Asit (109)'un Sentezi	41
4.3.9. Pd-C Katalize Hidrojenasyon için Genel Yöntem [3-(4-fenoksifenil) Propanoik Asit (110)'un Sentezi]	42
4.3.10. 3-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) Propanoik Asit (111)'in Sentezi.....	43
4.3.11. 3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil) Propanoik Asit (112)'nin Sentezi	44
4.3.12. 3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) Propanoik Asit (113)'ün Sentezi	45
4.3.13. Curtius Reaksiyonları için Genel Yöntem [Benzil(4-fenoksifenetil) Karbamat (114)'ün Sentezi]	46
4.3.14. Benzil(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil) Karbamat (115)'in Sentezi	47
4.3.15. Benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil) Karbamat (116)'nın Sentezi	47
4.3.16. Benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil) Karbamat (171)'nin Sentezi	48
4.3.18. 2-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (83)'ün Sentezi	50
4.3.19. 2-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (84)'ün Sentezi	51
4.3.20. 2-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (85)'in Sentezi	52
4.3.21. Sülfamid Sentezi için Genel Yöntem [N,N-dimetil-N ¹ -Benzil(4-fenoksifenetil) Sülfamid (86)'nın Sentezi].....	52
4.3.22. N,N-dimetil-N ¹ -benzil(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil) Sülfamid (87)'nin Sentezi	53
4.3.23. N,N-dimetoksi-N ¹ - benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil) Sülfamid (88)'in Sentezi	54
4.3.24. N,N-dimetil-N ¹ -benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil) Sülfamid (89)'un Sentezi.....	55
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	57

KAYNAKLAR	62
EKLER.....	65
EK 1.....	65
EK 2.....	89
ÖZGEÇMİŞ	92



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

BnOH	Benzil alkol
Bs	Geniş singlet
B(OiPr) ₃	Triizopropil borat
d	Dublet
dd	Dubletindubleti
DiO	Deiyodinasyon
DPPA	Difenil fosforil azit
DPA	Dipikolonik asit
EtOAc	Etil asetat
m	Multiplet
MeOH	Metanol
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
(Pd(DBA) ₂)	Bis(dibenzilidenaseton)palladyum
s	Singlet
sa	Saat
TAAR 1	Eser aminlerle ilgili reseptör
TBAF	Tetrabutilamonyum florid
T ₀ AM	Tironamin
THF	Tetrahidrofuran
(3-T ₁ AM)	3-iyodotironamin
T ₃	3,5,3'-triiyodotironin
T ₄	Tiroksin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Fenetilamin (1) yapısı	1
Şekil 1.2. p-tiramin (2) , m-tiramin (3), o-tiramin (4) yapısı.....	2
Şekil 1.3. Tironamin (T ₀ AM)'in yapısı.....	2
Şekil 1.4. 3-İyodotironamin-(3-T ₁ AM) (6) yapısı	3
Şekil 1.5. Tiroksin-T ₄ (7), 3,5,3'-triiyodotironin-T ₃ (8) yapısı.....	4
Şekil 1.6. Vücutta T ₄ 'ten T ₃ , rT ₃ , 3-T ₁ AM'nin sentezi.....	4
Şekil 1.7. Obovatol (10) yapısı	5
Şekil 1.8. Bourvadia (11) yapısı	6
Şekil 1.9. Kistamisin A (12) ve B(13)' nin yapısı	6
Şekil 1.10. Balimisin (14)'ün yapısı	7
Şekil 1.11. JNJ-26489112 (15)'in yapısı	8
Şekil 1.12. Tolilfluanid (16)'nın yapısı.....	9
Şekil 1.13. Saflufenasil (17)'nin yapısı.....	9
Şekil 2.1. Cu(II) katalizli Chan-Lam Coupling sentez yöntemiyle diaril eter 20'nin sentezi	10
Şekil 2.2. Cu(I) Katalizli Ullmann Couling sentez yöntemiyle 21-24'ün sentezi	11
Şekil 2.3. Pd katalize diaril eter sentezi	12
Şekil 2.4. Katalizörsüz diaril eterler 29-32'nin mikrodalga destekli sentezi.....	13
Şekil 2.5. Demir/Bakır katalize diaril eter 33-37'nin sentezi	14
Şekil 2.6. Fenetilamin (38)'in Boc grubu ile amin ucunun korunması.....	15
Şekil 2.7. 4-hidroksibrombenzen (42)'den ilgili boranik asit (44)'ün sentezi.....	15
Şekil 2.8. Chan-Lam reaksiyonu ile ilgili diaril eterlerin 48-50'nin sentezi	16
Şekil 2.9. Tironamin analogu bileşikler 57-65'in sentezi	16
Şekil 2.10. Katalizörsüz diaril eter sentezi	17
Şekil 2.11. Benzaldehitlerden malonik asit ile akrilik asit sentezi	17
Şekil 2.12. Pd katalize propanoik asit sentezi.....	18
Şekil 2.13. Karboksilik asitlerden karbamat ve hidroklorid tuzlarının literatür sentezi.....	18
Şekil 2.14. Hidroklorid tuzlarından sülfamid bileşiklerinin sentezi	19

Şekil 2.15. Sentezi hedeflenen bileşikler	20
Şekil 3.1. Fenil boranik asit 94-97 'nin sentezi	21
Şekil 3.2. 4-fenoksibenzaldehit (99)'un sentezi.....	22
Şekil 3.3. 3-(3,4-dimetoksifenoksi) benzaldehit (101)'in Sentezi	22
Şekil 3.4. 4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi) benzaldehit (103)'ün sentezi.....	22
Şekil 3.5. 3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksibenzaldehit (105)'in sentezi	23
Şekil 3.6. (E)-3-(4-fenoksifenil) akrilik asit (106)'nın sentezi	24
Şekil 3.7. (E)-3-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) akrilik asit (107)'nin sentezi	24
Şekil 3.8. (E)-3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi) fenil) akrilik asit (108)'in sentezi	25
Şekil 3.9. (E)-3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) akrilik asit (109)'un sentezi.....	25
Şekil 3.10. 3-(4-fenoksifenil) propanoik asit (110)'un sentezi	26
Şekil 3.11. 3-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) propanoik asit (111)'in sentezi	26
Şekil 3.12. 3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil) propanoik asit (112)'nin sentezi.....	26
Şekil 3.13. 3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) propanoik asit (113)'ün sentezi.....	27
Şekil 3.14. Benzil(4-fenoksifenetil) karbamat (114)'ün sentezi.....	27
Şekil 3.15. Benzil(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil) karbamat (115)'in sentezi.....	28
Şekil 3.16. Benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil) karbamat (116)'nın sentezi.....	28
Şekil 3.17. Benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil) karbamat (117)'nin sentezi.....	29
Şekil 3.18. 2-(4-fenoksi fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (82)'nin sentezi	30
Şekil 3.19. 2-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (83)'ün sentezi.....	30
Şekil 3.20. 2-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (84)'ün sentezi.....	30
Şekil 3.21. 2-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) etan-1-amin hidroklorür tuzu (85)'in sentezi.....	31
Şekil 3.22. N,N-dimetil-N ¹ -Benzil(4-fenoksifenetil) sülfamid (86)'nın sentezi.....	32

Şekil 3.23. N,N-dimetil-N ¹ -benzil(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil) sülfamid (87)’nin sentezi.....	32
Şekil 3.24. N,N-dimetoksi-N ¹ -benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil) sülfamid (88)’in sentezi.....	33
Şekil 3.25. N,N-dimetil-N ¹ -benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil) sülfamid (89)’un sentezi.....	33
Şekil 5.1. 94-97 bileşiklerinin sentezi.....	57
Şekil 5.2. Sentezi gerçekleşen diarileter 99, 101, 103, 105 yapısı.....	57
Şekil 5.3. Sentezi gerçekleşen akrilik asit 106-109 bileşiklerinin yapısı.....	58
Şekil 5.4. Sentezi gerçekleşen 110-113 bileşiklerinin yapısı.....	58
Şekil 5.6. 82-85 bileşiklerinin sentezi.....	60
Şekil 5.7. Sentezi gerçekleşen 86-89 bileşiklerinin yapısı.....	61

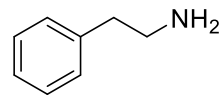
1. GİRİŞ

Canlı metabolizmasında bir çok organik bileşik yer almaktadır. Bunlardan bazıları da hormonlardır. Bu hormonlar canlı vücudunda aktif rol alan organik bileşenler olup vücutta parçalandıklarında eser aminler elde edilir. Bu eser aminler fenetilamin, o-tiramin, m-tiramin, p-tiramin ve tironamin gibi organik bileşiklerdir.

1.1. Eser Aminler

1.1.1. Fenetilamin

Fenetilamin (1) doğal alkaloid olan eser amindir. Aynı zamanda merkezi sinir sistemi üzerinde belirgin bir uyarıcı etkiye sahiptir. Eser amin reseptörü TAAR1 üzerinde etkilidir. Fenetilaminin stereotipik etkilerinin yanı sıra beyin katekolaminleri üzerinde de etkileri vardır. Vücutta fenetilamin (1) konsantrasyonunun artması yada azalması alzheimer, parkinson, şizofreni, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu gibi pek çok hastalığa sebep olmaktadır (Sabelli *et al.* 1976).



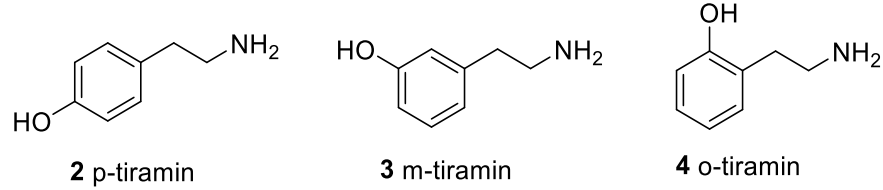
1 Fenetilamin

Şekil 1.1. Fenetilamin (1) yapısı

1.1.2. p-tiramin , m-tiramin, o-tiramin

Tirozin amino asidinin dekarboksilasyonunun ürünü olan p-tiramin (2) doğal yollarla oluşan bir monoamin bileşiği olup katekolamin (dopamin, noradrenalin ve adrenalin) serbest ajanı gibi davranır (Sathyanarayana and Yeragani 2009). Amino asitlerin dekarboksilasyon reaksiyonunun sonucu m-tiramin (3) oluşur. m-tiramin (3)'ün

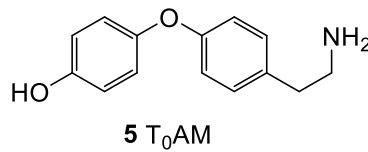
adrenerjik ve dopaminenerjik sistemler üzerinde etkileri vardır (Blaschko 1949). o-tiramin (4) ise bakteriyel enzimin bir substratı değildir ancak yapılan çalışmalar kan basıncını artırarak ajan görevi gördüğünü ortaya koymaktadır (Blaschko and Holton 1949).



Şekil 1.2. p-tiramin (2) , m-tiramin (3), o-tiramin (4) yapısı

1.1.3. Tironamin

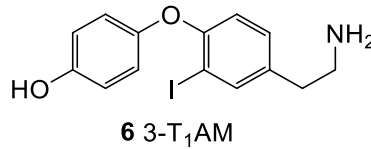
Tironaminler (TAM), genel olarak tiroid hormonunun temel kimyasal formunun türevleridir. T₀AM (5)'in yapısı tiroid hormonunun karboksil ve iyot uzaklaştırılmış halidir. Buradaki sıfır yapıdaki iyot sayısını belirtmektedir. Tironaminlerin 1950'li yıllara dayanan araştırma geçmişi vardır. Fakat 1990'lı yıllarda G proteininin keşfiyle yapılan çalışmalar sonucunda 2004 yılından sonra yaygın araştırma konusu olmuştur. Devam eden çalışmalar sonucunda TAM türevi olan tironamin (T₀AM) (5) ve 3-iyodotironamin (3-T₁AM) (6) in vivo olarak tespit edilmiştir. T₀AM (5) ve 3-T₁AM (6)'ın çeşitli fare türleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucu metabolik depresyon, hipotermi, negatif kronotropi, negatif inotropi, hiperglisemi, ketonüri ve yağın azaltılması gibi çeşitli etkilere sahip olduğu gözlemlenmiştir. TAM ile ilgili araştırmalar günümüzde halen devam etmektedir (Piehl *et. al.* 2011).



Şekil 1.3. Tironamin (T₀AM)'in yapısı

1.1.4. 3-İyodotironamin (3-T₁AM)

3-İyodotironamin (3-T₁AM) (6), tiroid hormon metabolizması yoluyla üretilen endojen bir primer amindir. Sağlıklı insanların ve kemirgenlerin dolaşım sistemiyle özellikle karaciğer ve beyin dokularında yoğun bir şekilde aktivite gösterdiği ortaya konmuştur. 3-T₁AM (6) nöromodülatör olup beyinde dopamin, noradrenalin, serotonin gibi hormonların salınımına neden olur. 3-T₁AM (6)'nin (TAAR1)'in güçlü agonisti olduğu bilinmektedir. Literatürde fareler üzerinde in vivo olarak yapılan çalışmalarda, 3-T₁AM (6)'nin vücut ısısını ve kalp atış hızını azalttığı bildirilmiştir (Scanlan *et al.* 2009). 3-T₁AM (6) vücuttaki etkisi dozajla doğrudan etkili olmayıp uygulama yoluna bağlıdır. Son zamanlarda yapılan birçok çalışma 3-T₁AM (6)'nin doğrudan beyne uygulanması sonucu metabolik etkileri hızlandırdığı, vücut ısısının düşmesini sağladığı, gıda alımı ve hipergliseminin modifikasyonunu artırdığı, öğrenme becerilerini geliştirdiği, uyku ve beslenmeyi modüle ettiği, sıcak uyaranlara yönelik ağrı eşiğini azalttığı, endokrin ve nörodejeneratif kaynaklı hafıza bozukluklarının tedavisinde kullanım potansiyeli olduğu bildirilmiştir (Manni *et al.* 2013).

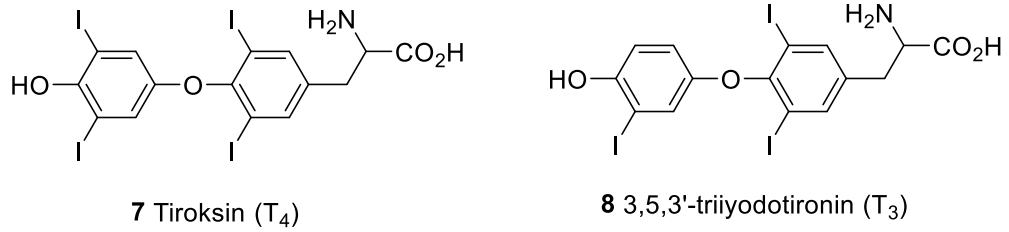


Şekil 1.4. 3-İyodotironamin-(3-T₁AM) (6) yapısı

1.1.5. Tiroid Hormanları [T₃ (8), T₄ (7)]

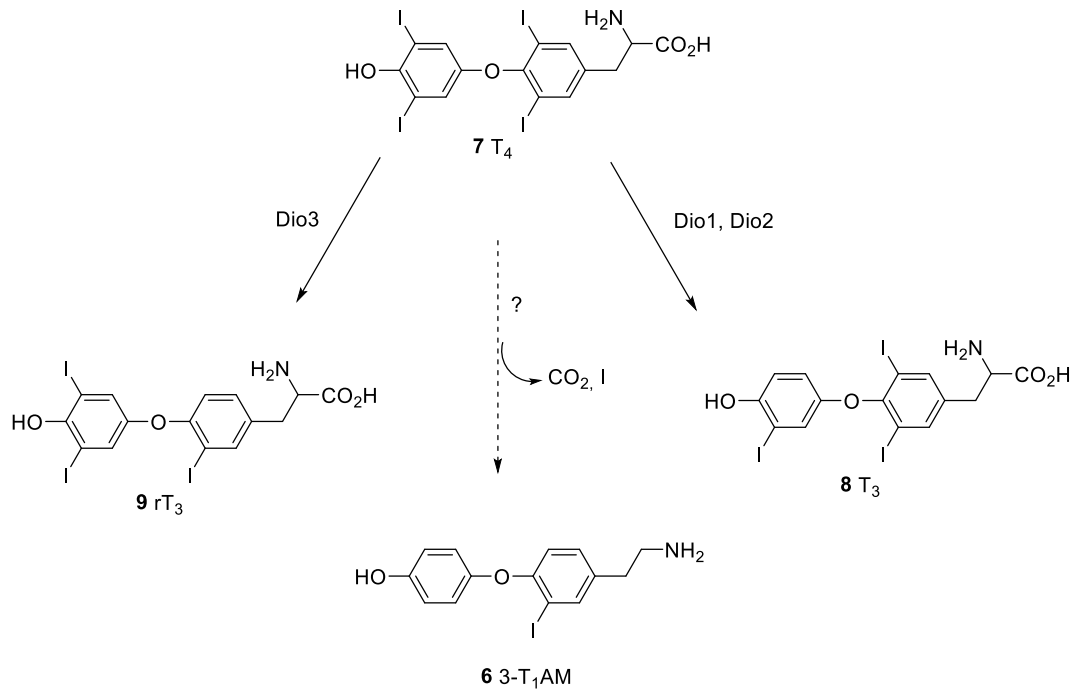
Canlı metabolizmasının hemen hemen her bölgesinde aktif rol alan bu hormonlar; kalp atış hızına, bazal metabolizma hızına, vücut ısısına, kanda şeker miktarının artmasına sebep olur (Hoefig *et al.* 2012). Ayrıca bu hormonların vücuttaki miktarının fazla olduğu (hipertiroid) durumlarda terleme, çarpıntı, istemsiz kilo kaybı, sinirlilik, uyuma sorunlarına neden olurken, bu hormonların vücutta az olduğu (hipotiroid) durumlarda

ise yorgunluk, kilo alma, sinirlilik gibi insan hayatını olumsuz etkileyen sorunlara yol açtığı bilinmektedir (Braulke *et al.* 2008).



Şekil 1.5. Tiroksin-T₄ (7), 3,5,3'-triyodotironin-T₃ (8) yapısı

Tiroksin-T₄ (7) metabolizmanın düzenlenmesinden sorumludur ve her hücrede bulunur. Sağlıklı bireylerde T₄ (7)'den T₃ (8) ve rT₃ (9) üretimi sağlanır. T₄ (7)'ün deiyodinyasyon ile T₃ (8) ve rT₃ (9)'ün sentezi gerçekleşir. Fakat T₄ (7)'den 3-T₁AM (6)'nın sentezinin nasıl gerçekleştiği henüz bilinmemektedir (Şekil 1.6).



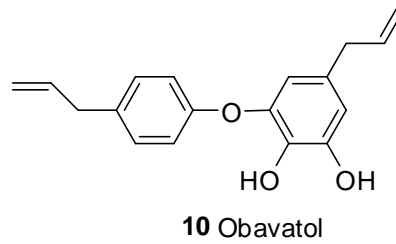
Şekil 1.6. Vücutta T₄'ten T₃, rT₃, 3-T₁AM'nin sentezi

Görüldüğü gibi tiroid hormonları T₄ (7) ve T₃ (8) ile bunların parçalanma ürünü ve bir eser amin olan tironamin (5) birer diaril eter iskeletine sahip doğal alkaloidlerdir. Bu alkaloidlerin biyolojik sistemlerdeki önemi dikkate alındığında doğal olarak oluşan diaril eter yapısında da pek çok biyolojik aktif maddenin olduğu da bilinen bir gerçektir.

1.2. Doğal Oluşan Diaril Eterler

1.2.1. Obovatol (10)

Obovatol (10), *Magnolia Obovata* kabuğundan izole edilen bir neolignandır. Mide-bağırsak rahatsızlıklarını tedavi etmek için kullanım potansiyeli olan bir bileşiktir. İltihap sökücü etkiye sahip olduğu da literatürde bildirilmiştir. Ayrıca bu bileşiğin, anti-oksidan, anti-trombosit ve anti-tümör aktiviteleri gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahip olduğu da rapor edilmiştir (Betval *et al.* 2012). Bu doğal ürünle ilgili günümüzde de çok yaygın bir şekilde ileri biyolojik aktivite çalışmalarının yapıldığı da görülmektedir.

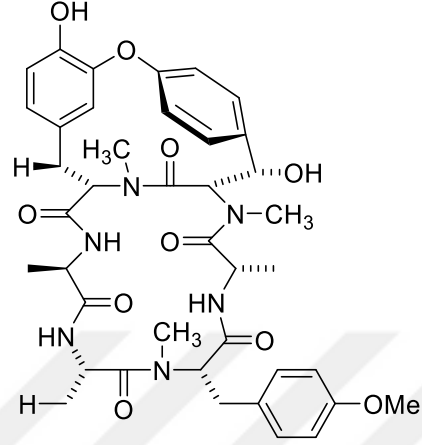


Şekil 1.7. Obovatol (10) yapısı

1.2.3. Bourvadia (11)

Bourvadia (11) Yerel bir bitki olan *Trompetilla*'dan izole edilmiştir. Eski Meksikalı Hintliler tarafından fitoterapötik ajan olarak kullanılmıştır. Günümüz Meksikasında da hidrofobi, dizanteri rahatsızlıkları için tedavi amaçlı kullanılmaktadır. B16 melanotik melanoma (B1) ve P388 lenfositik lösemi (PS)'e karşı inhibisyon aktivitesi göstermiştir.

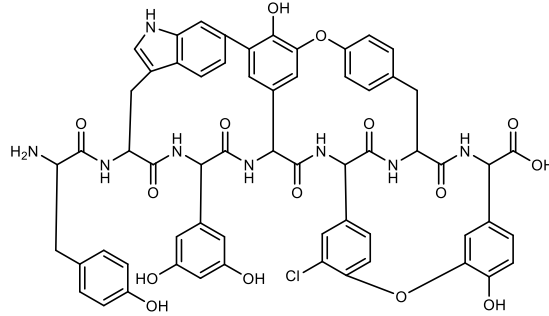
Ayrıca, adenokarsinomaya karşı sitotoksik etki gösterdiği bilinmektedir (Jolad *et al.* 1977).



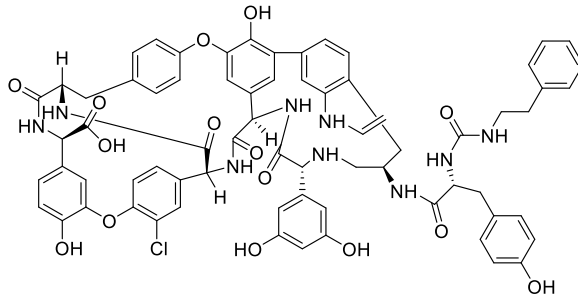
11 Bourvardia

Şekil 1.8. Bourvardia (11) yapısı

1.2.4. Kistamisin A (12) ve B (13)



12 Kistamisin A



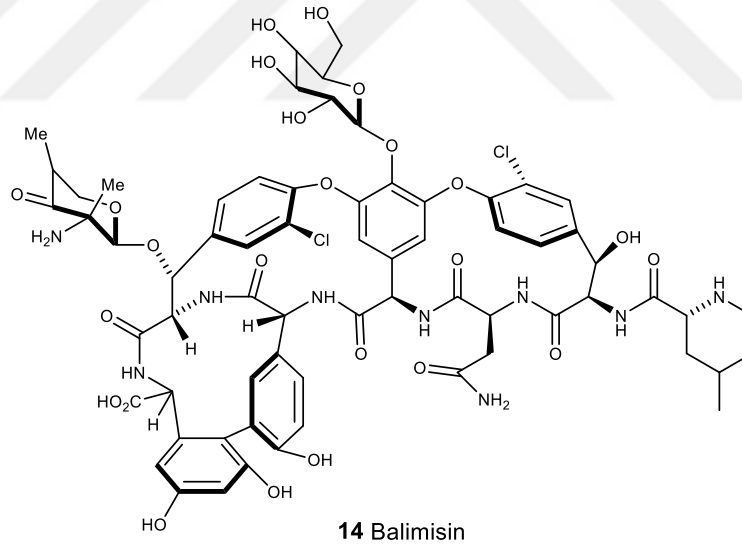
13 Kistamisin B

Şekil 1.9. Kistamisin A (12) ve B(13)' nin yapısı

Hindistan'ın Andhra Pradesh Eyaleti, Kistna Nehri yakınında toplanan bir toprak örneğinden izole edilmiştir. Daha önce BU-4344V olarak adlandırılan ve sonra Kistamicin A ve B olarak kabul edilen yeni antiviral antibiyotik yapısındadır. Antiviral antibiyotiklerin yapıları Kistamicin A (**12**) ve B(**13**)'nin kombinasyonu ile belirlenmiştir. Yapısal olarak vankomisin grubunun çekirdekleri ile ilişkilidir (Naruse *et al.* 1993).

1.2.5. Balimisin (**14**)

Balimisin (**14**), vankomisin sınıfının yeni bir glikopeptid antibiyotığıdır. Bir *Amycolatopsis sp*'nin fermantasyon suyundan izole edilmiştir. Toksik, kemoterapötik özelliklere sahiptir. Yapısı, spektroskopik ve kimyasal bozunma çalışmaları temelinde aydınlatılmıştır. Molekül iki şeker, D-glikoz ve dehidrovanosamin içerir (Chatterjee *et al.* 1994).



Şekil 1.10. Balimisin (**14**)'ün yapısı

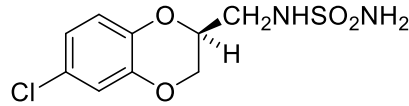
Diaril eter yapısında çok sayıda biyolojik aktiviteye sahip doğal organik bileşiklerin olması ilaç kimyası ve ilaç geliştirmede oldukça önem arz etmektedir. Yapı aktivite ilişkileri üzerine yapılan araştırmalar sonucunda diaril eter yapısında pek çok sentetik ve doğal bileşiğin olduğu görülmektedir.

1.3. Sülfamidler

Elektronca zengin ve ilaç kimyasında bir çok yararlı uygulaması olan sülfamid fonksiyonel grubu oldukça geniş bir alanda biyolojik aktivite gösterirler. Sülfamid fonksiyonel grubu ihtiva eden ilaçların değişik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. (Göksu *et al.* 2014). Hedefe yönelik ilaç geliştirme çalışmaları sonucunda sülfamid fonksiyonel grubu içeren ilaçların piyasalarda kullanımına olanak sağlamıştır. Bu ilaçların bir kısmı aşağıda belirtildiği gibi önemli farmakolojik özelliklere sahiptir.

1.3.1. JNJ-26489112 (15)

Yapılan çalışmalarda JNJ-26489112 (15) fare sinir sisteminde maksimal elektro şok nöbet (MES) testinin sonucunda oluşan çeşitli sinir sistemi hastalıkları, epilepsi nöbetleri, inme gibi merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanım alanı bulabilecek önemli ilaç adayı bir bileşiktir. Bu ilacın faz çalışmaları hali hazırda devam etmektedir (McComsey *et al.* 2013).

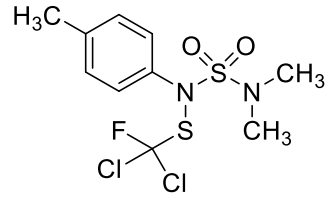


15 JNJ-26489112

Şekil 1.11. JNJ-26489112 (15)'in yapısı

1.3.2. Tolilfluaniid (16)

Hücre ve dokularda görülen büyüme, gelişme ve bağışıklık sistemi dahil olmak üzere yaygın fizyolojik süreçleri kontrol eden nükleer transkripsiyon faktörüdür. Lipit metabolizmasında düzenleyici olarak işlev görür. Endokrin sistemdeki bozulmalar sonucu obezite ve diyabet faktörlerinin etkilerini aza indirmek ve tedavi etmek amacıyla kullanılır (Neel *et al.* 2013).

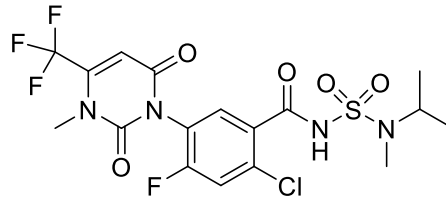


16 Tolilfluanid

Şekil 1.12. Tolilfluanid (16)'nin yapısı

1.3.3. Saflufenasil (17)

Saflufenasil (17) mısır ve diğer geniş yapraklı bitkilerde yabancı ot kontrolünü sağlamak için geliştirilen yeni bir herbisittir. Saflufenasil, ortaya çıktıktan 3, 7, 14 ve 28. günlerde minimum görünür. Yaralanmalara (% 1 veya daha az) neden olmuş ve bitki boyu veya arpa, yulaf ve buğday verimi üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı belirlenmiştir. Genellikle doz arttıkça hasara neden olduğu bilinmektedir (Sikkema *et al.* 2008).



17 Saflufenasil

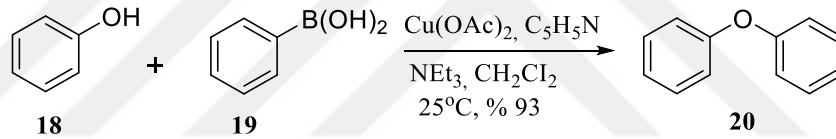
Şekil 1.13. Saflufenasil (17)'nin yapısı

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Diaril Eter Sentez Yöntemleri

Diaril eter sentezi için literatür taraması yapıldığında pek çok yöntemin geliştirilmiş olduğu görülmektedir. Bu yöntemler incelendiğinde değişik katalizörler eşliğinde kenetleme reaksiyonlarının gerçekleştirildiği ve katalizör eşliğinde kullanılan ligantların da büyük bir önem arz ettiği anlaşılmaktadır. Geliştirilmiş olan bazı yöntemlerde ise doğrudan katalizör kullanılmadan diaril eter sentezi de gerçekleştirilmektedir.

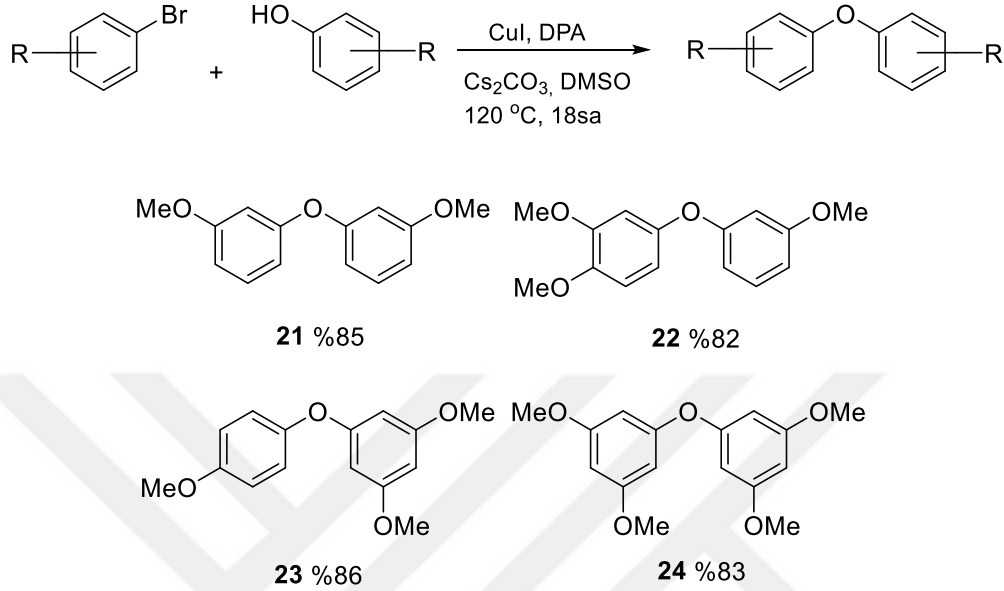
2.1.1. Cu(II) katalizli Chan-Lam Kenetleme Sentez Yöntemi



Şekil 2.1. Cu(II) katalizli Chan-Lam Coupling sentez yöntemiyle diaril eter **20**'nin sentezi

Cu (II) katalize Chan-Lam kenetleme reaksiyon çeşitlerine literatürde sıkça rastlanmaktadır. Literatürde belirtilen yöntemlerin birinde fenol (**18**) ve aril boronik asit (**19**) bakır (II) asetat katalizörlüğünde trietilamin ve piridin bazları varlığında kenetleme reaksiyonuna tabi tutulmuş ve diaril eter **20**'nin sentezi %93 verimle gerçekleştirilmiştir (Hart *et al.* 2006) (Şekil 2.1).

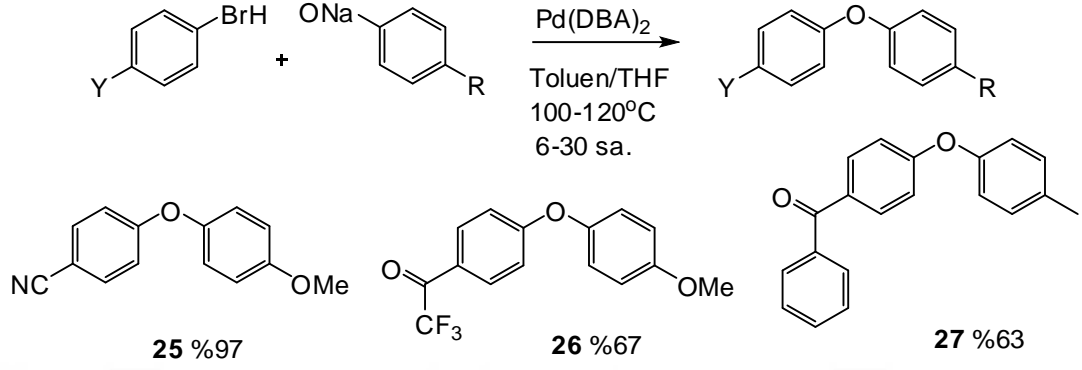
2.1.2. Cu(I) Katalizli Ullmann Couling Sentez Yöntemi



Şekil 2.2. Cu(I) Katalizli Ullmann Couling sentez yöntemiyle **21-24**'ün sentezi

Diaril eter sentez yöntemlerinde katalizör kullanımı önemli olduğu gibi kullanılan ligantların da reaksiyon verimi, reaksiyon süresi ve reaksiyon şartları üzerine önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu husus dikkate alınarak grubumuz da yapmış olduğu bir çalışmada diaril eter sentezi için Ullmann kenetleme reaksiyonu yöntemini kullanılmıştır. Ancak bu çalışmada ilk defa ligant olarak dipikolonik asit (DPA) kullanılmıştır. Geliştirilen bu yöntemde aril bromürlerin fenollerle CuI katalizörlüğünde kenetleme reaksiyonu verdiği ortaya konuldu. DPA ligantı eşliğinde, baz olarak Cs₂CO₃, çözücü olarak DMSO kullanıldığında ve reaksiyon kapalı tüpte gerçekleştirildiğinde verimin oldukça yüksek olduğu ortaya konuldu. Geliştirilen bu yöntemle diaril eter **21-24**'ün sentezi %82-86 gibi yüksek verimlerle gerçekleştirildi (Özbey vd 2016) (Şekil 2.2).

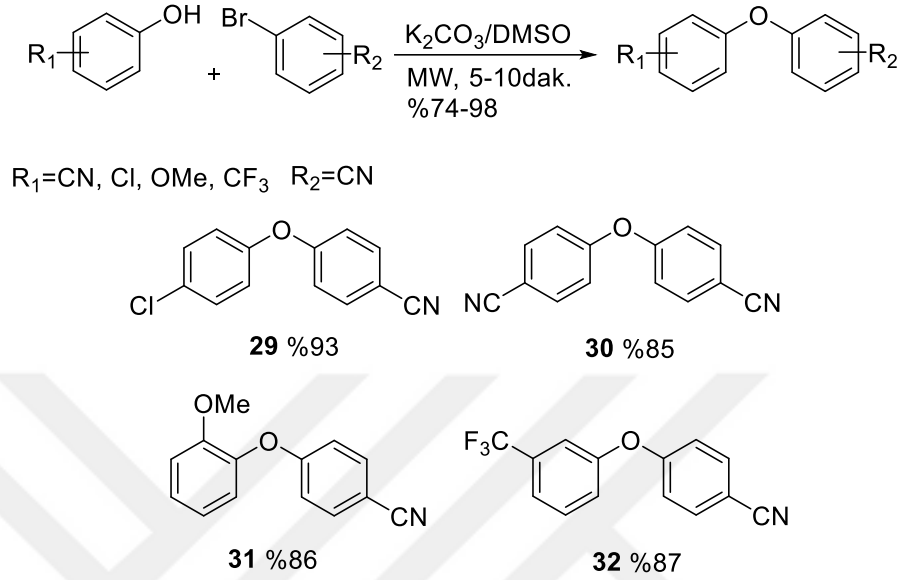
2.1.3. Pd Katalize Diaril Eter Sentezi



Şekil 2.3. Pd katalize diaril eter sentezi

Son yıllarda Pd kimyası üzerine önemli çalışmaların olduğu bilinmektedir. Özellikle Pd katalize kenetleme reaksiyonları sentetik organik kimya ve ilaç kimyası sahasında çığır açmıştır. Mann ve Hartwig'in 1997'de yapmış olduğu bir çalışmada aril bromür ve sodyum ariloksitlerin kenetleme reaksiyonu için bis(dibenzilidenaseton)palladyum (Pd(DBA)₂)'u katalizör olarak kullanmışlardır. Diarileter **25-27**'nin sentezini iyi verimlerle gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.3).

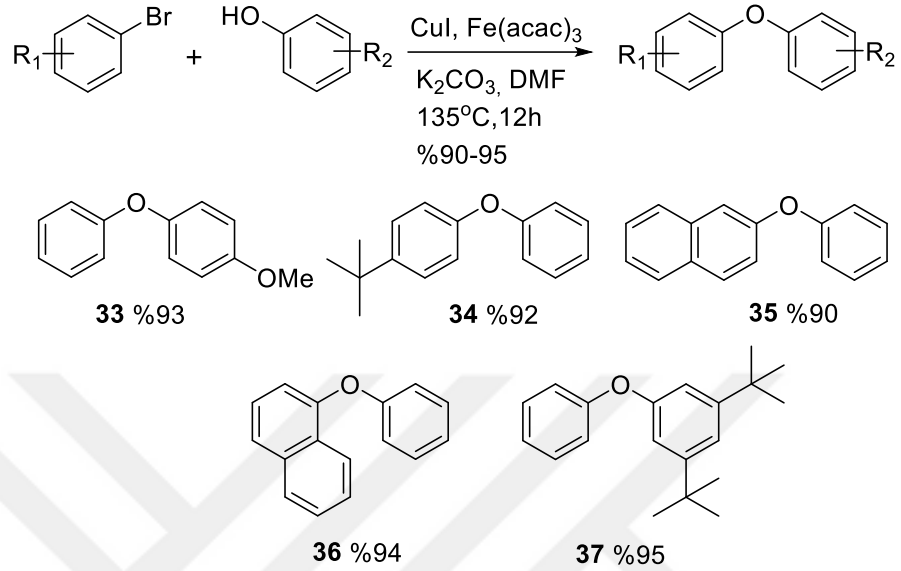
2.1.4. Katalizörsüz Diaril Eterlerin Mikrodalga Destekli Sentezi



Şekil 2.4. Katalizörsüz diaril eterler **29-32**'nin mikrodalga destekli sentezi

Mikro dalga yöntemi son yıllarda organik sentezlerde yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemin en büyük avantajı uzun süreli reaksiyonların çok kısa sürede gerçekleştirilmesidir. Mikro dalga yönteminin diaril eter sentezinde de kullanıldığı görülmektedir. Li ve grubu yapmış oldukları bir çalışmada diaril eter **29-32**'nin sentezini fenol ve arilbromürlerden çıkararak gerçekleştirmişlerdir (Li *et al.* 2003). Reaksiyon şartları incelendiğinde hedef bileşiklerin çok kısa sürede ve iyi verimlerle sentenlendiği anlaşılmaktadır (Şekil 2.4).

2.1.5. Demir/Bakır Katalize Diaril Eter Sentezi

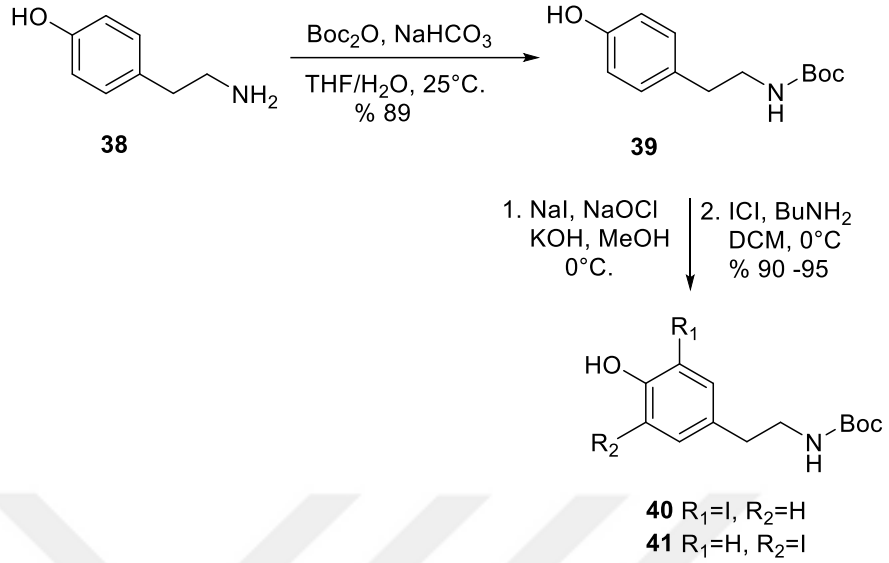


Şekil 2.5. Demir/Bakır katalize diaril eter **33-37**'nin sentezi

Liu ve grubu CuI katalizörüyle beraber Fe³⁺ tuzunu da kullandıklarında diaril eter sentezinin kısa sürede ve daha iyi verimlerle gerçekleştiğini ortaya koymuşlardır. Geliştirilen bu yöntemde aril bromürlerin ve fenollerin K₂CO₃ varlığında Fe(acac)₃ ve CuI katalizörlüğünde gerçekleştirilen kenetleme reaksiyonu neticesinde diaril eter **33-37**'nin %90-95 gibi verimlerle sentezlendiği görülmektedir (Liu *et al.* 2010) (Şekil 2.5).

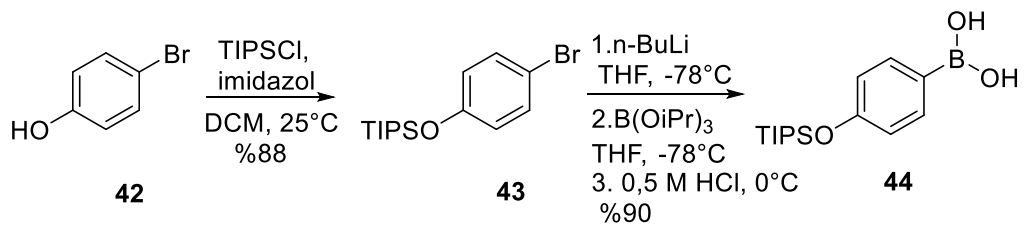
2.2. Tironamin Analöğü Bileşiklerin Literatür Sentez Yöntemi

Hart ve grubu 2006 yılında tironamin analöğü bileşiklerin sentezini gerçekleştirmeyi başarmışlardır. Yaptıkları çalışmada 4-hidroksifenetil amin (**38**)'in amin grubunu Boc ile korunmuşlardır. Akabinde elde edilen **39** bileşimini bazik ortamda NaI ve NaOCl ile muamele ederek seçici iyotlama reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir (Hart *et al.* 2006) (Şekil 2.6).

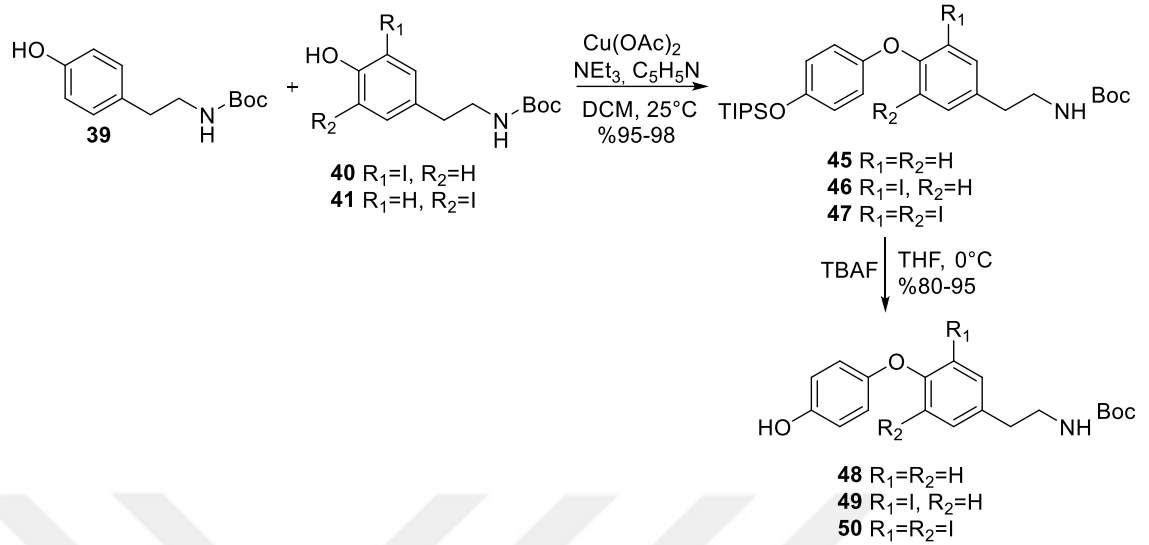


Şekil 2.6. Fenetilamin (38)'in Boc grubu ile amin ucunun korunması

Ayrıca 4-hidroksibrombenzen (42)'nin, triizopropil klorosilan ve imidazol varlığında reaksiyonu neticesinde hidroksil ucunu koruduktan sonra 43 bileşiğini n-BuLi ile reaksiyona tabi tutmuşlardır. Oluşan aril lityumun triizopropil borat $\text{B}(\text{OiPr})_3$ ile muamelesi ve arilboratın 0.5M HCl çözeltisi ile hidrolizi sonucunda boranik asit (44)'ün sentezini gerçekleştirmişlerdir (Hart *et al.* 2006) (Şekil 2.7).

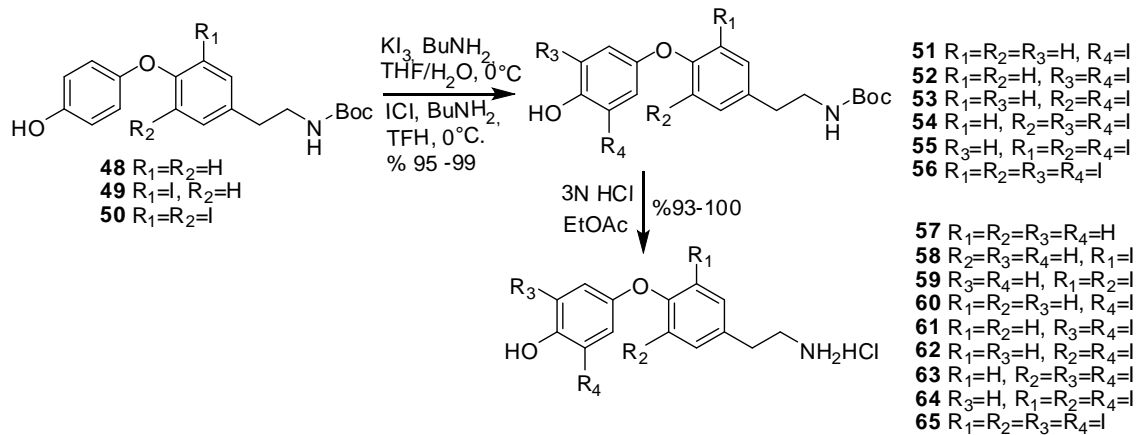


Şekil 2.7. 4-hidroksibrombenzen (42)'den ilgili boranik asit (44)'ün sentezi



Şekil 2.8. Chan-Lam reaksiyonu ile ilgili diaril eterlerin **48-50**'nin sentezi

Fenil boranik asit (**44**) ve fenol (**42**)'nin trietilamin, piridin bazları ve bakır (II) asetat katalizörlüğündeki kenetleme reaksiyonu sonucunda ilgili kenetleme ürünleri olan **45-47**'yi sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerdeki silil grubunun uzaklaştırılması için bileşikleri tetrabutylamonyum florid (TBAF) ile reaksiyona tabi tutmuşlar ve 48-50 bileşiklerini sentezlemişlerdir (Hart *et al.* 2006) (Şekil 2.8).

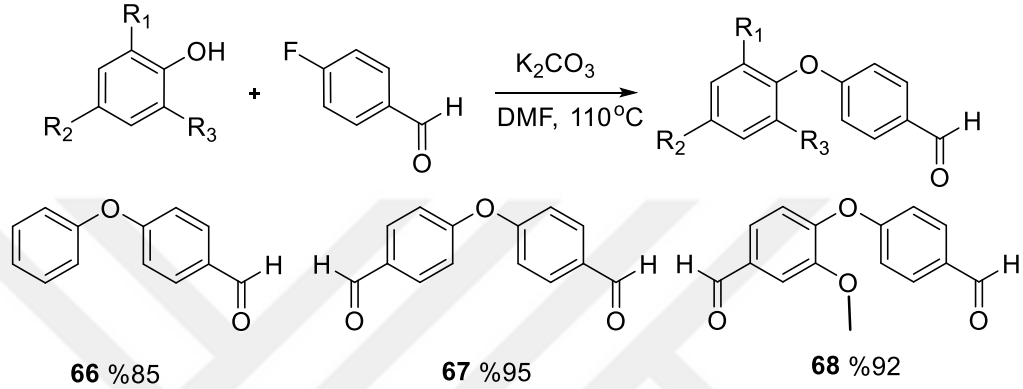


Şekil 2.9. Tironamin analogu bileşikler **57-65**'in sentezi

48-50 bileşiklerinin N-bütül amin varlığında potasyumtriiodür (KI_3) ile iyotlama reaksiyonu sonucunda **51-56** bileşiklerini sentezlemişlerdir. **51-56**'nın ise HCl ile muamele edilerek Boc grubunun uzaklaştırılması sonucunda ilgili tironamin analogu

bileşikler olan **57-65**'in sentezini %93-100 arasında değişen verimlerle gerçekleştirmişlerdir (Hart *et al.* 2006) (Şekil 2.9).

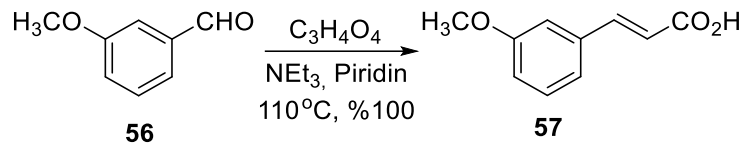
2.3. Aldehit Grubu İçeren Diaril Eterlerin Literatür Sentez Yöntemi



Şekil 2.10. Katalizörsüz diaril eter sentezi

Literatürde 4-florobenzaldehitin fenollerle kenetleme reaksiyonu potasyum karbonat (K₂CO₃) bazı varlığındaki kenetleme reaksiyonu katalizörsüz ortamda gerçekleştirilmiştir. Yapılan bu çalışmada diaril eter yapısındaki aldehit **66-68**'in gayey yüksek verimlerle sentezlendiği (Foyer *et al* 2016) (Şekil 2.10).

2.4. Akrilik Asitlerin Literatür Sentez Yöntemi

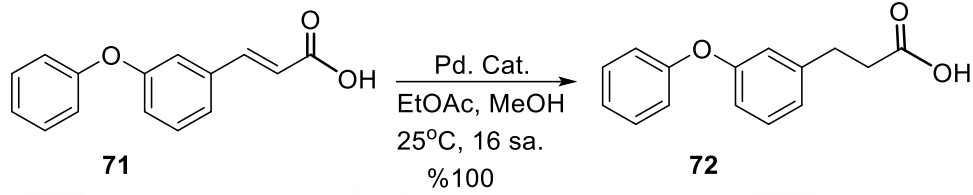


Şekil 2.11. Benzaldehitlerden malonik asit ile akrilik asit sentezi

Li ve grubu 2015 yılında yaptığı bir çalışmada 3-metoksibenzaldehit (**69**)'un piridin ve piperidin bazları varlığında malonik asit ile reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bu

reaksiyon sonucunda akrilik asit **70**'in sentezinin %100 verimle gerçekleştiği bildirilmiştir (Li *et al.* 2015) (Şekil 2.11).

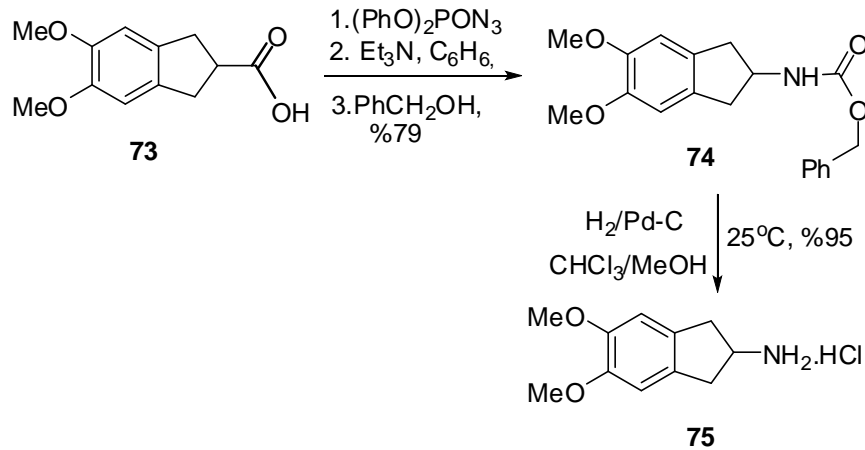
2.5. Propanoik Asitlerin Literatür Sentez Yöntemi



Şekil 2.12. Pd katalize propanoik asit sentezi

Literatür yöntemine göre akrilik asit **71** Pd katalizörü varlığında hidrojenasyona tabi tutulmuştur. Katalizör ortamdan uzaklaştırılarak ilgili 3-(3-enoksifenil) propanoik asit (**72**) %100 verimle sentenzlenmiştir (Gschneider *et al.* 2011) (Şekil 2.12).

2.6. Curtius Reaksiyonları ile Karbamat Sentezi ve Hidrojenoliz Reaksiyonu

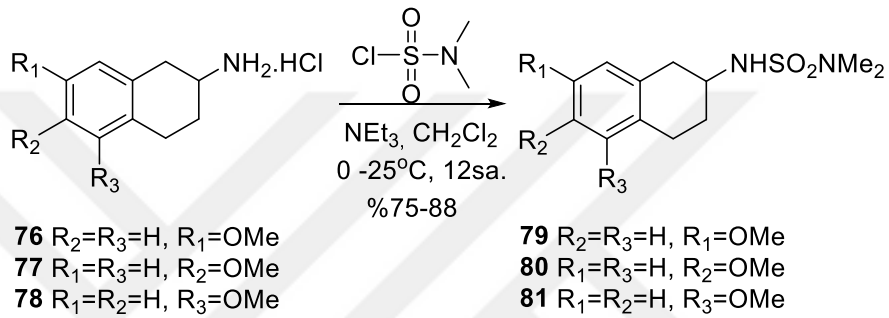


Şekil 2.13. Karboksilik asitlerden karbamat ve hidroklorid tuzlarının literatür sentezi

Grubumuz karboksilli asitlerden çıkarak Curtius reaksiyonu neticesinde ilgili amin bileşiklerinin sentezi üzerine pek çok çalışma gerçekleştirmiştir. Bu çalışmaların birinde

asit **73**'ün difenilfosforil azit (DPPA) ile Curtius reaksiyonu akabinde de oluşan alkilzosiyanatın benzil alkol ile muamelesi neticesinde ilgili karbamat bileşiği **74**'ün sentezini gerçekleştirmişlerdir. Sentezi gerçekleştirilen karbamat **74**'ün Pd-C katalize hidrojenolizi sonucunda amin tuzu **75**'i elde etmişlerdir (Akbaba vd 2014) (Şekil 2.13).

2.7. Aminlerden Sülfamidlerin Literatür Sentezi

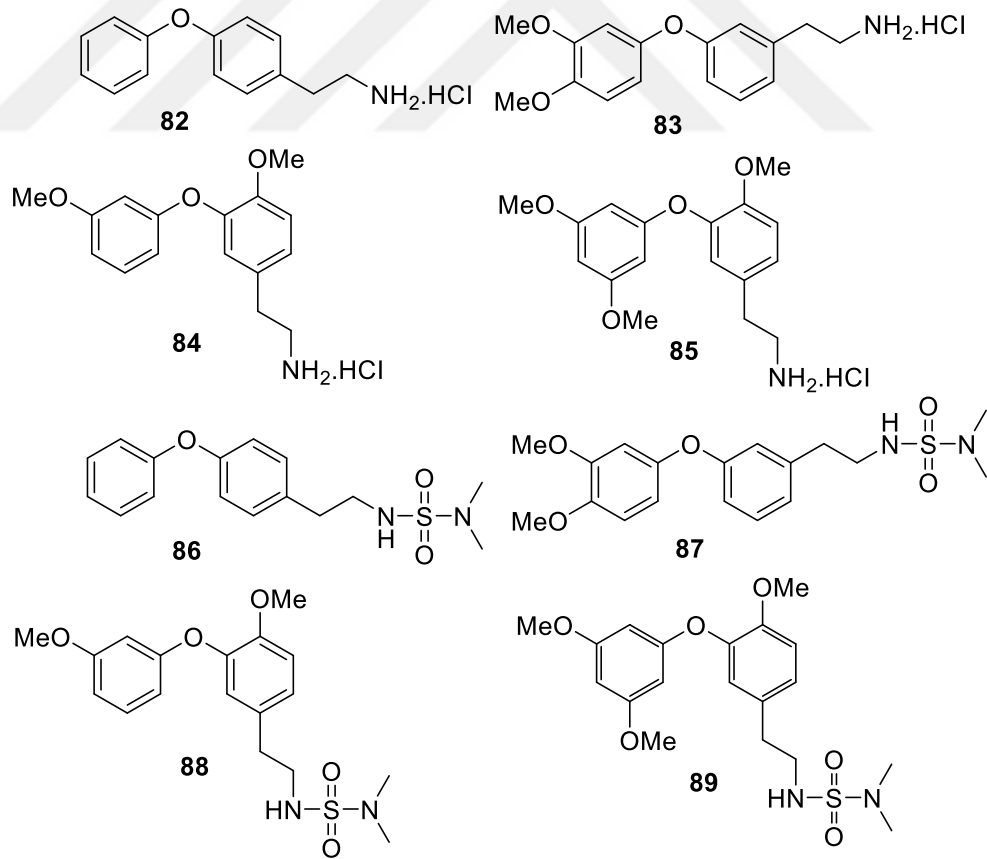


Şekil 2.14. Hidroklorid tuzlarından sülfamid bileşiklerinin sentezi

Grubumuzun biyolojik aktif sülfamidlerin sentezi üzerine pek çok çalışması olmuştur. Bu çalışmaların birinde dopamin analogu 2-aminotetralin hidrojen klorür tuzları **76-78**'in trietilamin bazı varlığında N,N-dimetilsülfamoil klorür ile reaksiyonu sonucunda ilgili sülfamid bileşikleri **79-81**'in sentezini gerçekleştirmişlerdir (Ozgeriş *et al.* 2016) (Şekil 2.14).

2.8. Çalışmanın Amacı

Tironaminler, tiroid hormonlarının birer türevidirler. Yukarıda da ayrıntılı bir şekilde bahsedildiği gibi tiroid hormonları canlı vücudunun her bölgesinde bulunan ve önemli biyolojik özelliklere sahip bileşiklerdir. Tironamin türevlerinin sentezi ve biyolojik aktiviteleri üzerine fazla çalışmanın yapılmadığı bilinmektedir. Dolayısıyla bu tez kapsamında bir seri tironamin analogu yeni bileşikler olan **82-85**'in sentezini gerçekleştirmeyi amaçladık. Sülfamit gruplarının ise önemli biyolojik aktiviteye sahip olduğu ve bir çok hastalığı tedavi etme amacıyla kullanılan ilaçların yapısında bulunduğu bilinmektedir. Bu tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen tironamin türevi olan **82-85**'in sülfamit türevleri **86-89** bileşiklerinin sentezinin gerçekleştirilmesi de amaçlandı (Şekil 2.15).

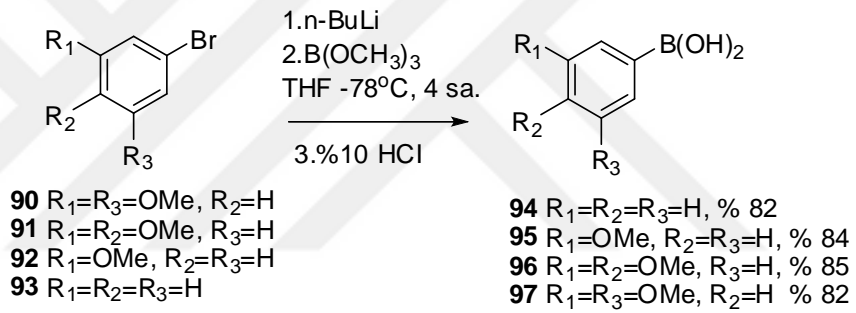


Şekil 2.15. Sentezi hedeflenen bileşikler

3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

3.1. Fenilboronik asit Sentezi İçin Genel Yöntem [Fenilboronik Asitler 94-97'nin Sentezi]

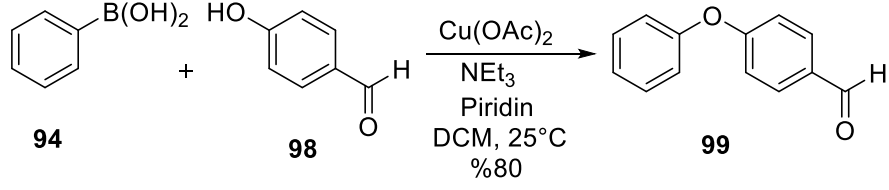
Aril bromürler **90-93** -78°C 'de n-BuLi ile reaksiyonu, akabinde oluşan aril lityumların trimetilborat ile aynı sıcaklıkta muamelesi ve metil boratların %10'luk HCl çözeltisi ile hidrolizi sonucunda boronik asitler **94-97** beyaz katı olarak %80-85 verimle elde edildi (Mfuh *et al.* 2016, Zheng *et al.* 2014) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Fenil boranik asit **94-97**'nin sentezi

3.2. Cu (II) Katalizli Chan-Lam Kenetleme Reaksiyonuyla Diarileter Sentezi İçin Genel Yöntem (4-fenoksibenzaldehit (99)'un Sentezi)

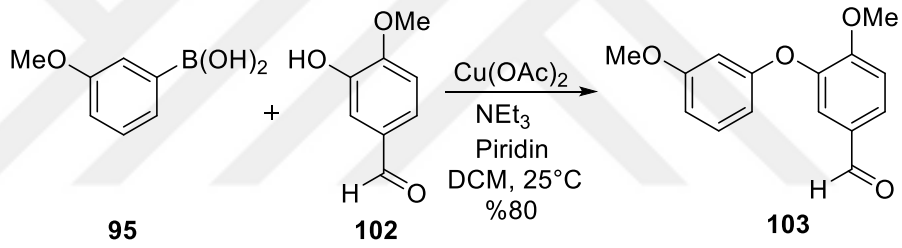
Yukarıda kaynak özetlerinde bahsedildiği gibi diaril eterlerin sentezi için bir çok yöntem çeşidi bulunmaktadır. Foyer ve grubunun yapmış olduğu bir çalışmada 4-fenoksibenzaldehit (**99**)'un sentezini oldukça iyi verimlerle gerçekleştirmişlerdir (Foyer *et al.* 2016). Bu tez kapsamında **99** bileşiğinin sentezini Cu (II) asetat katalizörü kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Hart *et al.* 2005). Bu yöntemin aynısı kullanıldı. Buna göre fenil boronik asit (**94**) ve 4-hidroksibenzaldehit (**98**) bileşikleri Cu (II) asetat katalizörlüğünde piridin ve trietilamin bazları eşliğinde reaksiyona tabi tutuldu. 4-fenoksibenzaldehit (**99**) sarı jelimsi bir madde olarak %80 verimle sentezlendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. 4-fenoksibenzaldehit (**99**)'un sentezi

3.4. 3-(3,4-dimetoksifenoksi) Benzaldehit (**101**)'in Sentezi

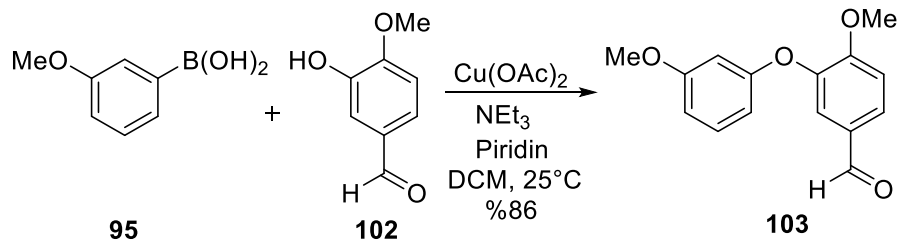
3.2'de verilen yöntem boronik asit (**96**) ve 3-hidroksibenzaldehit (**100**)'e uygulandı. 3-(3,4-dimetoksifenoksi) benzaldehit (**101**)'in sentezi sarı jelimsi bir madde olarak %80 verimle gerçekleştirildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. 3-(3,4-dimetoksifenoksi) benzaldehit (**101**)'in Sentezi

3.3. 4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi) Benzaldehit (**103**)'ün Sentezi

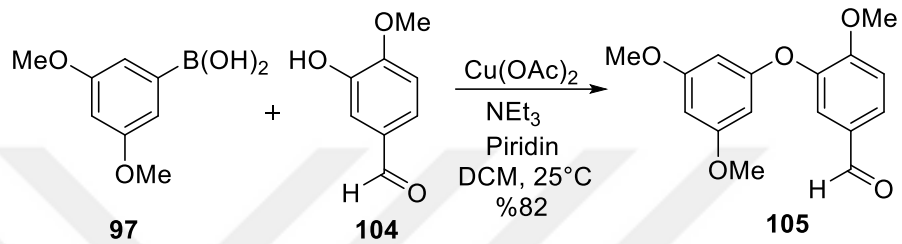
3-metoksifenil boronik asit (**95**) ve benzaldehit (**102**)'ye 3.2'de verilen yöntem uygulandı. Fenoksi benzaldehit (**103**) sarı jelimsi bir madde olarak %86 verimle elde edildi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. 4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi) benzaldehit (**103**)'ün sentezi

3.5. 3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksibenzaldehit (105)'in Sentezi

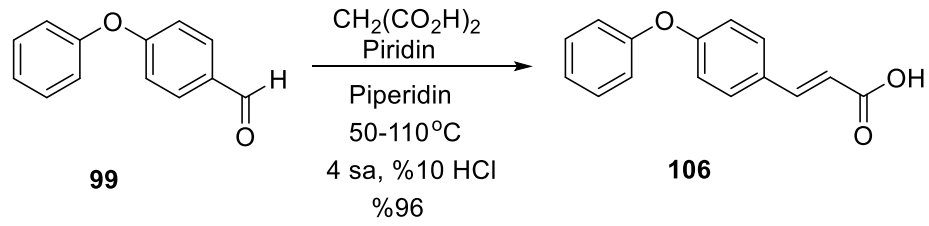
3.2'deki literatür yöntemi kullanıldı. Benzaldehit (104)'den çıkılarak 3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksibenzaldehit (105)'in sentezi sarı jelimsi olarak %82 verimle gerçekleştirildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. 3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksibenzaldehit (105)'in sentezi

3.6. Akrilik Asit Sentezi İçin Genel Yöntem [(E)-3-(4-fenoksifenil) Akrilik Asit (106)'nın Sentezi]

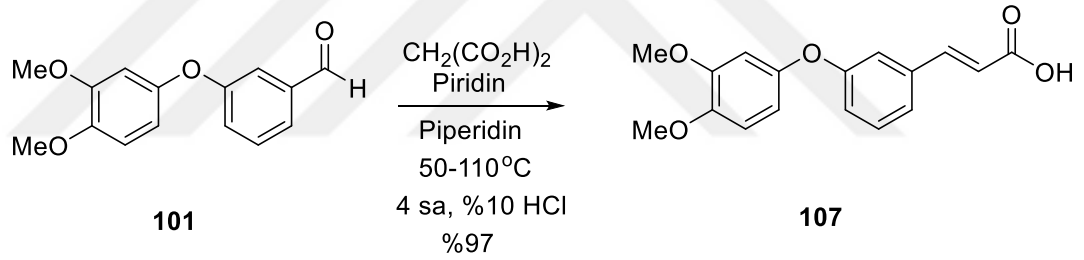
Literatürde akrilik asitlerinde sentezi için bir çok farklı yöntem bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda aldehit bileşiğinin anhidrit ile reaksiyonu sonucu ilgili akrilik asit 106 bileşiğinin sentezini oldukça iyi verimlerle gerçekleştirmişlerdir (Watanabe T, *et al.* 1980). Literatürde akrilik asitlerin sentezi benzaldehitlerin piridin ve piperidin bazları eşliğinde malonik asitle reaksiyonu sonucunda gerçekleştirilmektedir (Qadeer *et al.* 2007). Qadeer ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada kullanıkları yöntem yöntem 4-fenoksibenzaldehit (99)'a uygulandı. Benzaldehit 99 piridin içerisinde çözülerek malonik asit ve piperidin ilave edildi. Reaksiyon sonucunda karışım HCl ile pH=2 olana kadar asitlendirildi. Ekstraksiyon işleminin ardından çözücüsü düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. Kristallendirmeye saflaştırma işlemleri ardından (E)-3-(4-fenoksifenil)akrilik asit (106) sarı katı bir madde olarak %96 verimle sentezlendi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. (E)-3-(4-fenoksifenil) akrilik asit (**106**)'nin sentezi

3.7. (E)-3-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) Akrilik Asit (**107**)'nin Sentezi

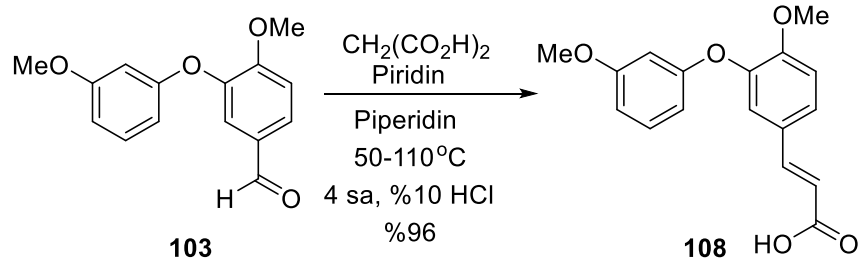
3.6'da verilen genel yöntem 3-(3,4-dimetoksifenoksi) benzaldehit (**101**) bileşiğine uygulandı ve akrilik asit **107**'nin sentezi %97 verimle sarı katı bir madde olarak gerçekleştirildi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. (E)-3-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) akrilik asit (**107**)'nin sentezi

3.8. (E)-3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil) Akrilik Asit (**108**)'in Sentezi

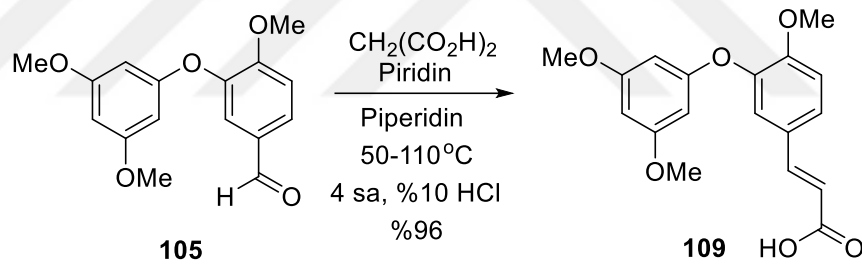
Benzaldehit **103**'e **3.6**'da izah edilen yöntem uygulandı. Sonuç olarak akrilik asit **108**'in sentezi %96 verimle sarı katı bir madde olarak gerçekleştirildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. (E)-3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi) fenil) akrilik asit (**108**)'in sentezi

3.9. (E)-3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) Akrilik Asit (**109**)'un Sentezi

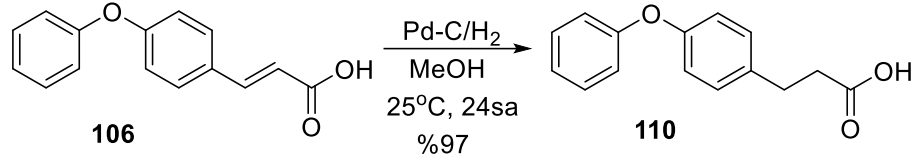
Yukarıda **3.6**'da verilen literatür yönteminin benzaldehit **105** bileşiğine uygulanması ile (E)-3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil)akrilik asit (**109**) beyaz katı bir madde olarak %96 verimle sentezlendi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. (E)-3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) akrilik asit (**109**)'un sentezi

3.10. Pd-C katalize Hidrojenasyon için Genel Yöntem [3-(4-fenoksifenil) Propanoik Asit (**110**)'un Sentezi]

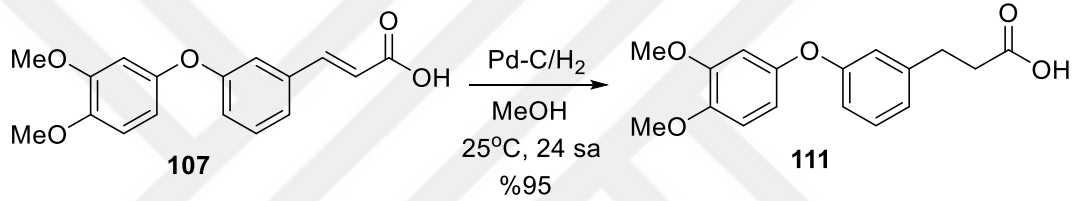
Literatürde akrilik asitler Pd-C katalizörlüğünde hidrojen gazıyla hidrojenasyona tabi tutularak ilgili 3-arilpropanoik asitlerin sentezi gerçekleştirilmektedir (Qadeer *vd.* 2007). Aynı yöntem (E)-3-(4-fenoksifenil)akrilik asit (**106**)'ya uygulandı. Akrilik asit **106** bileşiğine katalitik miktarda Pd-C ilave edilerek hidrojenasyona tabi tutuldu. Daha sonra reaksiyon karışımı süzülerek katalizör uzaklaştırıldı. 3-(4-fenoksifenil)propanoik asit (**110**) sarı katı bir madde olarak %97 verimle elde edildi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. 3-(4-fenoksifenil) propanoik asit (**110**)'un sentezi

3.11. 3-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) Propanoik Asit (**111**)'in Sentezi

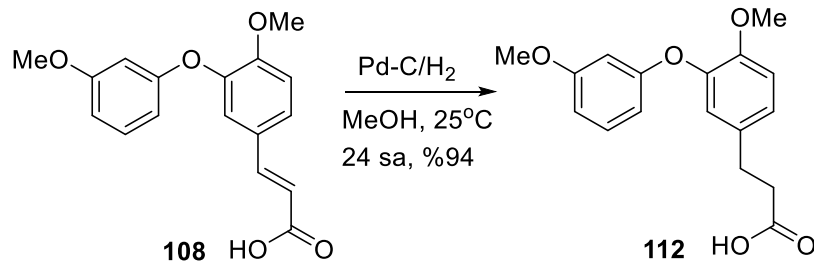
Yöntem **3.10**'un akrilik asit **107** bileşiğine uygulanması sonucu propanoik asit **111** sarı jelimsi bir madde olarak %95 verimle sentezlendi (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. 3-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) propanoik asit (**111**)'in sentezi

3.12. 3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil) Propanoik Asit (**112**)'nin Sentezi

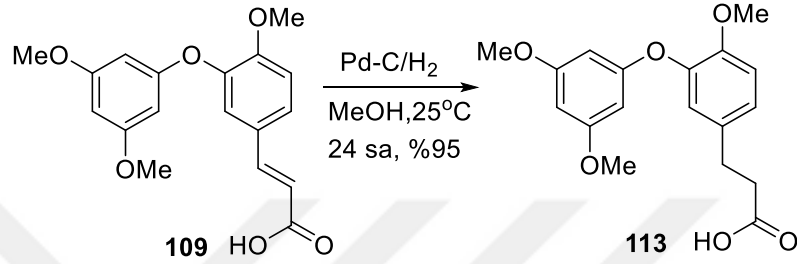
3.10'da izah edilen Pd-C katalize hidrojenasyon yöntemi (E)-3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil)akrilik asit (**108**)'e uygulanması sonucu 3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil)propanoik asit (**112**) sarı katı bir madde olarak %94 verimle sentezlendi (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. 3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil) propanoik asit (**112**)'nin sentezi

3.13. 3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) Propanoik asit (**113**)'ün Sentezi

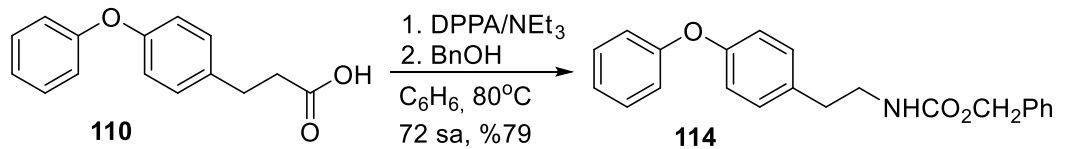
3.10'da verilen genel yöntemin akrilik asit **109**'a uygulanması neticesinde propanoik asit **113** sarı katı bir madde olarak %95 verimle sentezlendi (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. 3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) propanoik asit (**113**)'ün sentezi

3.14. Karbamatların Sentezi için Genel Yöntem [Benzil(4-fenoksifenetil) Karbamat (**114**)'ün Sentezi]

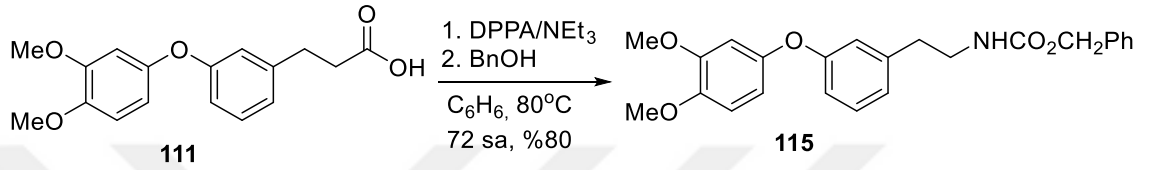
Grubumuz karboksilli asitlerin Curtius reaksiyonuyla ilgili karbamatlarına dönüştürülmesi konusunda pek çok çalışma gerçekleştirmiştir (Akbaba vd 2014). Karbamatların sentezi için aynı yöntem kullanıldı. Buna göre asit **110** benzen içinde difenilfosforil azit (DPPA) ile Curtius reaksiyonuna tabi tutuldu. Akabinde benzil alkol ilavesi neticesinde ilgili karbamat **114**'ün sentezi gerçekleştirildi. Kolon kromatografisiyle saflaştırma işlemleri sonucunda karbamat **114** beyaz katı bir madde olarak %63 verimle elde edildi (Şekil 3.14).



Şekil 3.14. Benzil(4-fenoksifenetil) karbamat (**114**)'ün sentezi

3.15. Benzil(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil) Karbamat (115)'in Sentezi

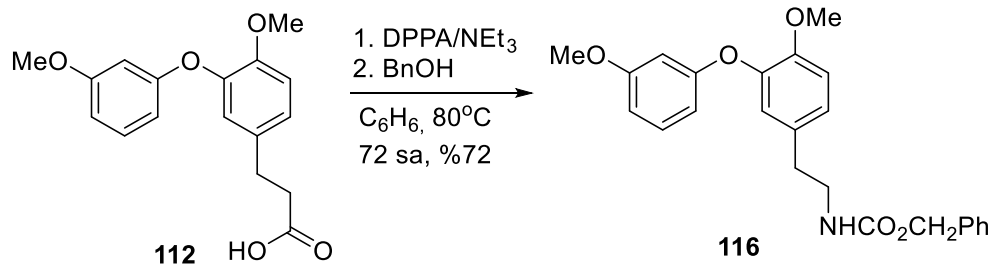
Literatür 3.14'de verilen yöntem kullanıldı. Propanoik asit **111** bileşiğinden çıkılarak ilgili benzil(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil)karbamat (**115**)'in sentezi sarı jelimsi bir madde olarak %80 verimle gerçekleştirildi (Şekil 3.15).



Şekil 3.15. Benzil(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil) karbamat (**115**)'in sentezi

3.16. Benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil) Karbamat (116)'nın Sentezi

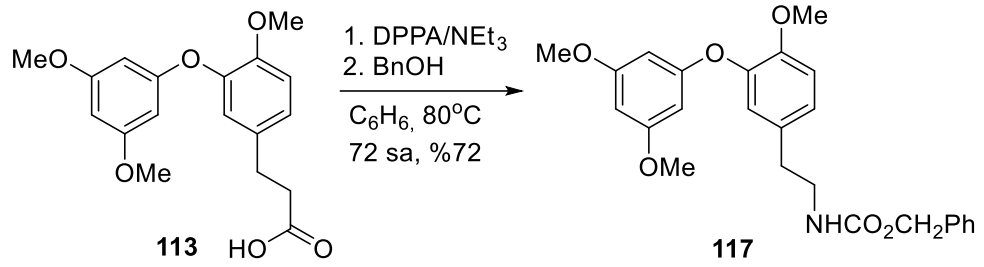
3.14'de izah edilen yöntem 112 bileşiğine uygulandı. Kromatografik saflaştırma işlemleri sonucunda benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil)karbamat (**116**) sarı katı bir madde olarak %72 verimle sentezlendi (Şekil 3.16).



Şekil 3.16. Benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil) karbamat (**116**)'nın sentezi

3.17. Benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil) Karbamat (117)'nin Sentezi

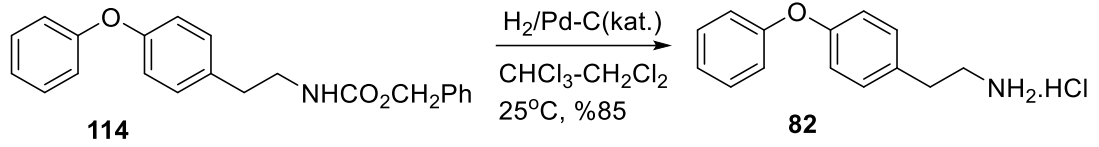
Propanoik asit **113**'e 3.14'de verilen genel yöntem uygulandı. Saflaştırma işlemleri gerçekleştirilerek karbamat **104** sarı jelimsi bir madde olarak %77 verimle sentezlendi (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. Benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil) karbamat (**117**)'nin sentezi

3.18. Tironamin Analoğu Bileşiklerin Sentezi için Genel Yöntem [2-(4-fenoksi fenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (**82**)'nin Sentezi]

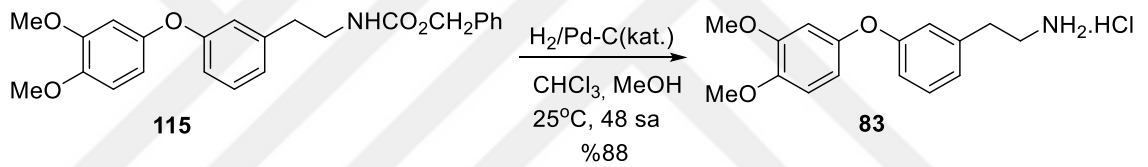
Tironamin türevlerinin sentezi ve biyolojik aktiviteleri üzerine fazla çalışmanın yapılmadığı bilinmektedir. Literatürde tironamin (T₀AM)'in sentezi için geliştirilen bir yöntemde fenetilaminden çıkarak boranik asitlerle Chan-Lam kenetleme reaksiyonun sonucunda ilgili tironamin bileşiği **82**'nin sentezi yüksek verimlerle gerçekleştirmişlerdir (Hart *et al.* 2006). Grubumuz dopamin analoğu bileşiklerini sentezlerken karbamatları Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyona tabi tutmuşlardır. Bu yöntemde reaksiyon ortamına CHCl₃'te ilave edilmektedir. Bilindiği gibi CHCl₃ Hidrojenasyonla reaksiyon ortamında HCl oluşturmaktadır. Dolayısıyla reaksiyon ortamında elde edilen aminler doğrudan amin tuzlarına dönüştürülmektedir. Aminlerin amin tuzuna dönüştürülmesinin nedeni, aminlerin oksidasyona uğramasını engellemek ve saflaştırma işlemlerinin daha kolay yapılmasını sağlamaktır (Oztaskin *et al.* 2011). Aynı yöntem kullanılarak tironamin türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Benzil(4-fenoksifenetil)karbamat (**114**) Pd-C katalizörlüğünde hidrojenolize tabi tutuldu. Karışımın çözücüsü düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. Kristallendirme ile saflaştırma işlemleri sonucunda 2-(4-fenoksi fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**82**)'un sentezi %85 verimle beyaz katı bir madde olarak gerçekleştirildi (Şekil 3.18).



Şekil 3.18. 2-(4-fenoksi fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**82**)'nin sentezi

3.19. 2-(3-(3,4-dimetoksifenoksi) fenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (**83**)'ün Sentezi

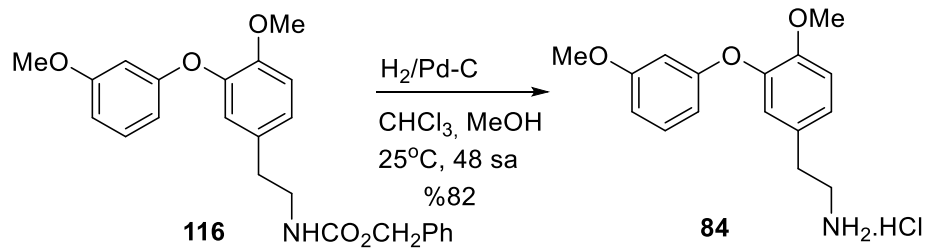
Yukarıda **3.18**'de verilen yöntem karbamat **115** bileşiğine uygulandı. 2-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**83**) beyaz katı bir madde olarak %88 verimle sentezlendi (Şekil 3.19).



Şekil 3.19. 2-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**83**)'ün sentezi

3.20. 2-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (**84**)'ün Sentezi

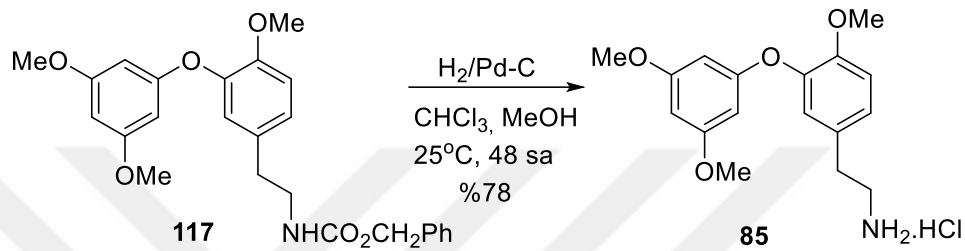
Karbamat **116** bileşiğine **3.18**'de anlatılan genel yöntem uygulandı. Amin tuzu (**84**) sarı katı bir madde olarak %82 verimle elde edilmiş oldu (Şekil 3.20).



Şekil 3.20. 2-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**84**)'ün sentezi

3.21. 2-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (85)'in Sentezi

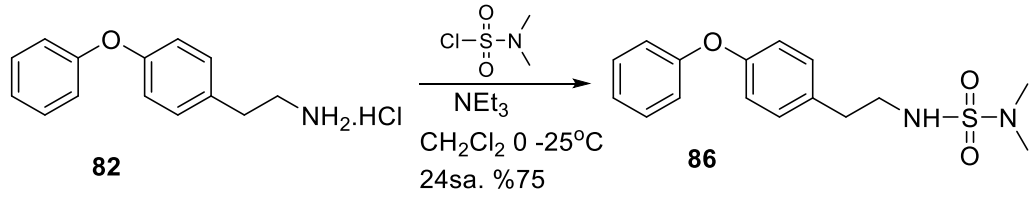
3.18'de verilen literatür yöntemi karbamat **117**'ye uygulanması sonucu amin tuzu **85** %78 verimle beyaz katı bir madde olarak elde edildi (Şekil 3.21).



Şekil 3.21. 2-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) etan-1-amin hidroklorür tuzu (**85**)'in sentezi

3.22. Sülfamit Sentezi için Genel Yöntem [N,N-dimetil-N¹-Benzil(4-fenoksifenetil) Sülfamit (**86**)'nın Sentezi]

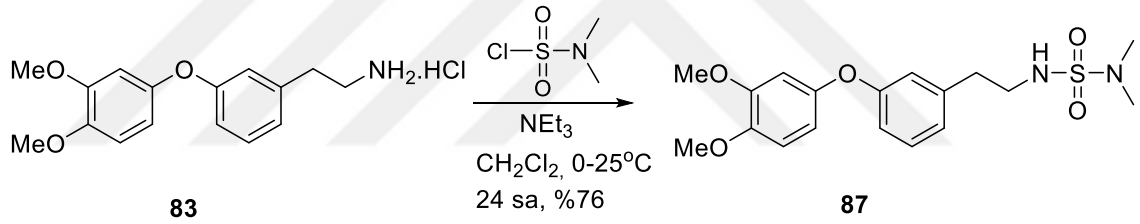
Grubumuz amin tuzlarını NEt_3 bazı varlığında N,N-dimetilsülfamoil klorür ile muamele ederek ilgili sülfamit sentezini gerçekleştirmişlerdir. Burada NEt_3 bazının aşırısı kullanılmaktadır. Bunun nedeni NEt_3 daha bazik olduğundan dolayı amin tuzundan proton alarak amin tuzunu serbest amine dönüştürmektedir. Dolayısıyla reaksiyon ortamında oluşan serbest amin de N,N-dimetilsülfamoil klorür ile reaksiyon vererek ilgili sülfamite dönüşmektedir. Geri kalan NEt_3 ise reaksiyon ortamında oluşan HCl'i tutmak içindir (Ozgeriş *et al.* 2014). Amin tuzu **82** $N(Et)_3$ varlığında N,N-dimetilsülfamoil klorür ile reaksiyona tabii tutuldu. Reaksiyon sonucunda ekstraksiyon işlemleri ve ince tabaka kromatografisiyle saflaştırma işlemleri gerçekleştirildi. Sülfamit **86** kahverengi jelimsi bir madde olarak %75 verimle sentezlendi (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. N,N-dimetil-N'-Benzil(4-fenoksifenetil) sülfamid (**86**)'nin sentezi

3.23. N,N-dimetil-N'-benzil (3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil) Sülfamid (**87**)'nin Sentezi

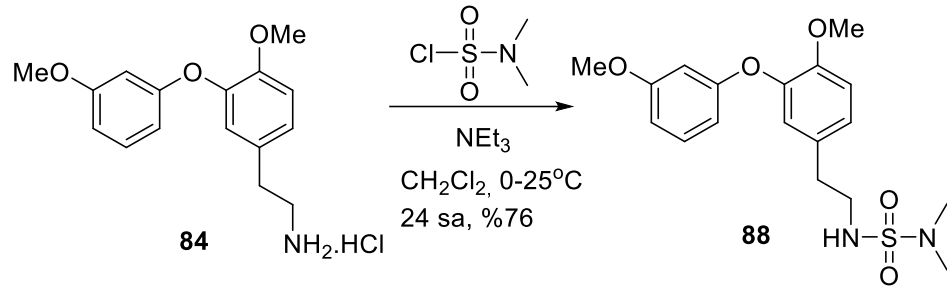
3.22'da izah edilen genel yöntem amin tuzu **83**'e uygulanması sonucu sülfamid **87**'nin sentezi sarı jelimsi bir madde olarak %76 verimle gerçekleştirildi (Şekil 3.23).



Şekil 3.23. N,N-dimetil-N'-benzil(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil) sülfamid (**87**)'nin sentezi

3.24. N,N-dimetoksi-N'-benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil) Sülfamid (**88**)'in Sentezi

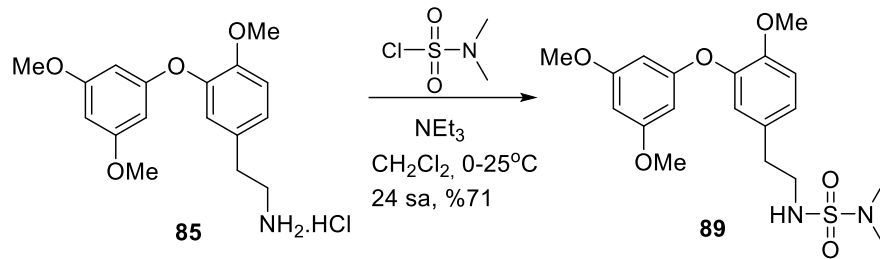
3.22'da izah edilen yöntem hidrojen klorür tuzu **84**'e uygulandı. N,N-dimetoksi-N'-benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil)sülfamid (**88**)'in sentezi %76 verimle sarı jelimsi bir madde olarak gerçekleştirildi (Şekil 3.24).



Şekil 3.24. N,N-dimetoksi-N¹-benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil) sülfamid (88)'in sentezi

3.25. N,N-dimetil-N¹-benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil) Sülfamid (89)'un Sentezi

Yukarıda 3.22'da izah edilen yöntemin uygulanması sonucu N,N-dimetil-N¹-benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil) sülfamid (89) %71 verimle sarı jelimsi bir madde olarak sentezlendi (Şekil 3.25).



Şekil 3.25. N,N-dimetil-N¹-benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil) sülfamid (89)'un sentezi

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Deneylerde kullanılan bütün çözücülerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklandığı gibi yapıldı (Armerago and Chai 2003).

4.1. Kromotografik Ayırmalar

4.1.1. Kolon kromotografisi

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

4.1.2. İnce tabaka kromotografisi

Silika jel 600HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) Merck

4.2. Spektrumlar

4.2.1. ¹H-NMR spektrumları

¹H NMR Varian 400MHz Spektrometre

¹H NMR Bruker 400MHz Spektrometre

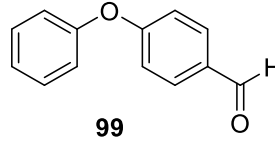
4.2.2. ¹³C-NMR spektrumları

¹³C NMR Varian 100 MHz Spektrometre

¹³C NMR Bruker 100 MHz Spektrometre

4.3. Deneyler

4.3.1. Diarileterlerin Sentezi İçin Genel Yöntem [4-fenoksibenzaldehit (**99**)'un Sentezi]



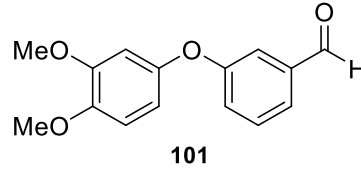
Fenil boronik asit (**94**) (0.49 g, 2.0 mmol) ve 4-hidroksibenzaldehit (**98**) (0.245 g, 1.0 mmol) moleküler sieves içerisinde aktifleştirilmiş DCM'de (50 ml) çözülüp 10 dk karıştırıldı. Daha sonra sırası ile piridin (2.38 g, 5.0 mmol), trietilamin (1.02 g, 5.0 mmol) ve bakır (II) asetat (0.802 g, 1.10 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 4 gün devam ettirildi. Ardından karışıma 30 ml su ilave edilerek CH₂Cl₂ (2x 20 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar %10'luk HCl (20 ml) ve doymuş NaCl çözeltisi (20 ml) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup düşük basınç altında çözücüsü uçurularak uzaklaştırıldı. Elde edilen kalıntı 10 g silikajel içeren kolon kromatografisiyle %2 (EtOAc-Hekzan) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. 4-fenoksibenzaldehit (**99**) (0.320 g) sarı jelimsi bir madde olarak %80 verimle elde edildi (**EK 1.1**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.92 (s, 1H, CHO), 7.86- 7.83 (m, 2H, Ar-H), 7.43-7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.26-7.20 (m, 1H, Ar-H), 7.11-7.04 (m, 4H, Ar-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.9 (C=O), 163.5 (C), 155.3 (C), 132.2 (2CH), 131.5 (C), 130.4 (2CH), 125.2 (CH), 120.6 (2CH), 117.8 (2CH).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3067, 2924, 2850, 2737, 1697, 1612, 1584, 1489, 1242, 1155.

4.3.2. 3-(3,4-dimetoksifenoksi) Benzaldehit (101)'in Sentezi



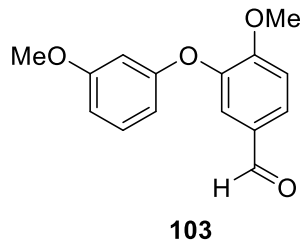
3.2'de verilen yöntem (3,4-metoksifenil) boronik asit (**96**) (3.0 g, 2 mmol) ile 3-hidroksidibenzaldehit (**100**)'e (1.01 g, 1 mmol) uygulandı. 3-(3,4-dimetoksifenoksi) benzaldehit (**101**) (1.72 g) sarı jelimsi bir madde olarak %80 verimle sentezlendi (**EK 1.2**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = δ 9.93 (s, 1H, CHO), 7.56 (dt, 1H, Ar-H, $J = 7.6$, $J = 1.2$ Hz), 7.46 (t, 1H, Ar-H, $J = 7.6$ Hz), 7.39 (dd, 1H, Ar-H, $J = 2.5$, $J = 1.6$ Hz), 7.23 (ddd, 1H, Ar-H, $J = 8.4$, $J = 2.5$, $J = 1.1$ Hz), 6.84 (d, 1H, Ar-H, $J = 8.4$ Hz), 6.64 (d, 1H, Ar-H, $J = 2.5$ Hz), 6.58 (dd, 1H, Ar-H, $J = 8.4$, $J = 2.7$ Hz), 3.88 (s, 1H, OMe), 3.83 (s, 1H, OMe).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 191.9 (C=O), 159.6 (C), 150.3 (C), 149.6 (C), 146.3 (C), 138.2 (C), 130.6 (CH), 124.5 (CH), 123.8 (CH), 117.1 (CH), 112.0 (CH), 111.6 (CH), 104.9 (CH), 56.4 (OCH₃), 56.2 (OCH₃).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3002, 2933, 2836, 1698, 1601, 1587, 1509, 1449, 1248, 1121.

4.3.3. 4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi) Benzaldehit (103)'ün Sentezi



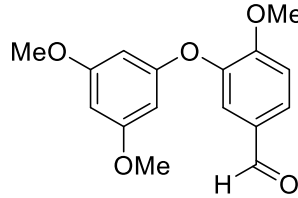
Boronik asit **95** (3 g, 2.0 mmol) ile benzaldehit **102**'ye (1.5 g, 1.0 mmol) **3.2**' de verilen yöntemin uygulanması sonucunda fenoksi benzaldehit **103**'ün sentezi (2.19 g) sarı jelimsi bir madde olarak %86 verimle ilk kez tarafımızdan gerçekleştirildi (**EK 1.3**).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)= δ 9.81 (s, 1H, CHO), 7.65 (dd, 1H, Ar-H, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.47 (d, 1H, Ar-H, $J = 2.0$ Hz), 7.21 (t, 1H, Ar-H, $J = 8.3$ Hz), 7.09 (d, 1H, Ar-H, $J = 8.3$ Hz), 6.67 – 6.62 (m, 1H, Ar-H), 6.55 – 6.52 (m, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)= δ 190.5 (C=O), 161.2 (C), 158.3 (C), 156.6 (C), 146.3 (C), 130.4 (C), 130.4 (CH), 128.31 (CH), 120.22 (CH), 112.32 (CH), 110.24 (CH), 109.21 (CH), 104.45 (CH), 56.51 (OCH₃), 55.59 (OCH₃).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3006, 2937, 2839, 1690, 1603, 1576, 1509, 1489, 1278, 1142.

4.3.4. 3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksibenzaldehit (**105**)'in Sentezi



105

3.2' de verilen yöntem boronik asit **97** (3.26 g, 2.0 mmol) ve benzaldehit (**104**) (1.36 g, 1.0 mmol) bileşiklerine uygulandı. İlgili 3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksibenzaldehit (**105**)'in (2.12 g) sentezi %82 verimle sarı jelimsi bir madde olarak gerçekleştirildi (**EK 1.4**).

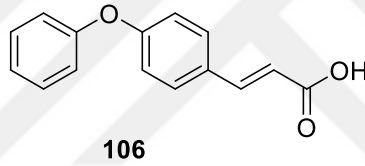
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)= δ 9.81 (s, 1H, CHO), 7.66 (dd, 1H, Ar-H, $J = 8.4, J = 2.0$ Hz), 7.49 (d, 1H, Ar-H, $J = 2.0$ Hz), 7.09 (d, 1H, Ar-H, $J = 8.4$ Hz), 6.21 (t, 1H,

Ar-H, $J = 2.0$ Hz.), 6.12 (d, 2H, Ar-H, $J = 2.0$ Hz.), 3.93 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 6H, OMe).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 190.6 (C=O), 161.8 (2C), 159.0 (C), 156.6 (C), 145.9 (C), 130.4 (C), 128.5 (CH), 120.6 (CH), 112.3 (CH), 96.7 (2CH), 95.7 (CH), 56.5 (OCH₃), 55.6 (2OCH₃).

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3004, 2940, 2840, 1688, 1602, 1561, 1509, 1431, 1275, 1154.

4.3.5. Akrilik Asit Sentezi İçin Genel Yöntem [(E)-3-(4-fenoksifenil) Akrilik Asit (106)'nın Sentezi]



Akrilik asit **106** bileşiği 4-fenoksibenzaldehit (**99**) (1.30 g, 30.12 mmol) ve malonik asit (1.36 g, 60.00 mmol) karışımına piridin (20 ml) ilave edilerek 50°C'ye ısıtıldı. Bu sıcaklıktaki karışıma piperidin (0.50 g, 5.88 mmol) ilave edildi ve 80°C'de 30 dk karıştırıldı. Daha sonra sıcaklık 110°C'ye çıkarıldı ve 3 saat daha karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım üzerine soğuk su (100 ml) ilave edildikten sonra pH=2 olana kadar der. HCl ile asitlendirildi. Karışım CH_2Cl_2 (3x20 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücüsü evaporatör yardımıyla düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. (E)-3-(4-fenoksifenil)akrilik asit (**106**) (0.504 g) sarı katı bir madde olarak %96 verimle sentezlendi (**EK 1.5**).

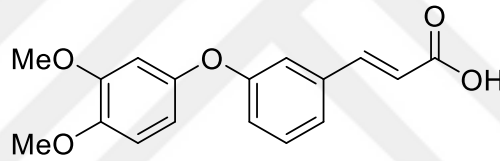
Erime Noktası: 142-144°C ((Literatür Erime Noktası: 145-148°C, Watanabe T, *et al.* 1980).

¹H NMR (400 MHz, aseton-D₆)= δ 10.8 (s, 1H, CO₂H), 7.57 (d, 1H, CH, *J* = 15.9 Hz), 7.51 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.6 Hz), 7.32 – 7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.07 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.4 Hz), 6.69 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.6 Hz), 6.89 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.6 Hz), 6.32 (d, 1H, CH, *J* = 15.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.3 (C=O), 160.2 (C), 156.1 (C), 146.6 (CH), 130.4 (2CH), 130.2 (2CH), 128.9 (C), 124.5 (CH), 120.1 (2CH), 118.6 (2CH), 115.9 (CH).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3035, 2922, 2842, 1683, 1630, 1592, 1489, 1258, 1166, 1028.

4.3.6. (E)-3-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) Akrilik Asit (**107**)'nin Sentezi



107

4.3.5'de verilen yöntem 3-(3,4-dimetoksifenoksi)benzaldehit (**101**) (1.90 g, 30.12 mmol) bileşiğine uygulanması ile akrilik asit **107** (2.10 g) sarı katı bir madde olarak %97 verimle sentezlendi (**EK 1.6**).

Erime Noktası: 138-140°C.

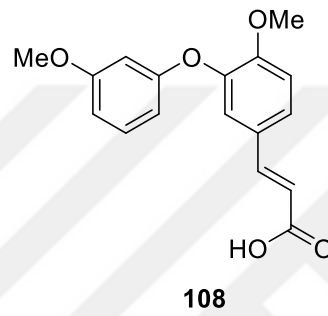
¹H NMR (400 MHz, aseton-D₆)= δ 10.6 (s, 1H, CO₂H), 7.63 (d, 1H, CH, *J* = 16.0 Hz), 7.55 (t, 1H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz), 7.43 (d, 1H, Ar-H, *J* = 2.1 Hz), 7.23 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.5), 6.41 (d, 1H, CH, *J* = 16.0 Hz), 6.21 (t, 1H, Ar-H, *J* = 2.1 Hz), 6.06 (d, 1H, Ar-H, *J* = 2.1 Hz), 3.89 (s, 2H, OMe), 3.84 (s, 2H, OMe).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)= δ 172.03 (C=O), 159.2 (C), 150.2 (C), 149.9 (C), 146.71 (CH), 146.07 (C), 135.88 (C), 130.41 (CH), 122.86 (CH), 120.02 (CH), 118.06

(CH), 116.82 (CH), 111.93 (CH), 111.38 (CH), 104.83 (CH), 56.48 (OCH₃), 56.21 (OCH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3052, 2997, 2958, 2835, 1688, 1633, 1578, 1442, 1229, 1026.

4.3.7. (E)-3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil) Akrilik Asit (**108**)'in Sentezi



Benzaldehit **103** (1.5 g, 30.12 mmol) bileşğine **4.3.5**'de izah edilen yöntem uygulanması sonucu akrilik asit **108**'in (1.96 g) sentezi %96 verimle sarı katı bir madde olarak gerçekleştirildi (**EK 1.7**).

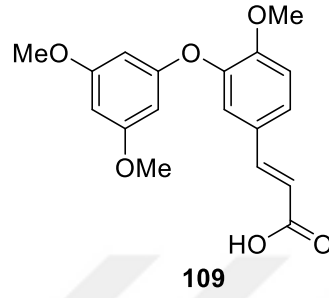
Erime Noktası: 150-151°C.

¹H NMR (400 MHz, aseton-D₆): δ 10.05 (s, 1H, CO₂H), 7.48 (d, 1H, CH, *J* = 16.0 Hz), 7.40 (dd, 1H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.2 Hz), 7.28 (d, 1H, Ar-H, *J* = 2.2 Hz), 7.08 (dd, 2H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz, 1.1 Hz), 7.04 (s, 1H, Ar-H), 6.49 (dd, 1H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz, 2.2 Hz), 6.34 (t, 1H, Ar-H, *J* = 2.2 Hz), 6.30 (dd, 1H, Ar-H, *J* = 8.1 Hz, 2.3 Hz), 6.26 (d, 1H, CH, *J* = 16.0 Hz), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.2 (C), 161.2 (C), 158.7 (C), 156.2 (C), 145.0 (C), 130.3 (CH), 128.0 (CH), 122.7 (2CH), 122.2 (C), 112.0 (2CH), 109.8 (CH), 108.9 (CH), 103.9 (CH), 56.4 (OCH₃), 55.6 (OCH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3074, 2958, 2839, 2935, 1688, 1601, 1578, 1442, 1229, 1026.

4.3.8. (E)-3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) Akrilik Asit (**109**)'un Sentezi



Yukarıda **4.3.1.**'de verilen akrilik asit genel yöntemi 3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksibenzaldehyt (**105**) (1.98 g, 30.12 mmol) bileşiğine uygulandı. (E)-3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil)akrilik asit (**109**) (2.12 g) beyaz katı bir madde olarak %96 verimle elde edildi (**EK 1.8**).

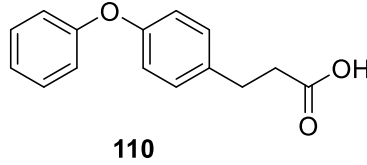
Erime Noktası: 180-182°C.

¹H NMR (400 MHz, aseton-D₆): 10.5 (s, 1H, CO₂H), 7.63 (d, 1H, CH, *J*=15.9 Hz), 7.55 (d, 1H, Ar-H, *J*=8.5 Hz), 7.43 (d, 1H, Ar-H, *J* = 2.0 Hz), 7.23 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz), 6.41 (d, 1H, CH, *J* = 16.0 Hz), 6.21 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.06 (d, 1H, Ar-H, *J* = 2.2 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 6H, 2OCH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 203.19 (C=O), 161.9 (2C), 159.4 (C), 153.71 (C), 146.3 (CH), 145.3 (C), 127.6 (C), 126.4 (CH), 120.3 (CH), 115.7 (CH), 112.8 (CH), 96.4 (2CH), 95.4 (CH), 56.4 (OCH₃), 55.6 (2OCH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3051, 2942, 2917, 2836, 1689, 1595, 1428, 1287, 1141, 1050.

4.3.9. Pd-C Katalize Hidrojenasyon için Genel Yöntem [3-(4-fenoksifenil) Propanoik Asit (110)'un Sentezi]



(E)-3-(4-fenoksifenil)akrilik asit (**106**) (0,50 g, 1.0 mmol) metanol (MeOH) içerisinde çözülerek üzerine katalitik miktarda Pd-C ilave edildi. Bir oyuncak plastik balona hidrojen gazı dolduruldu ve bu balon septa ile kapatılan reaksiyon balonuna şırınga iğeniyle bağlandı. Reaksiyon balonuna bağlı septaya ortamın oksijenini almak için şırınga iğnesi bağlandı. Bu iğne bir hortuma takılarak vakum yapıldı. Vakum kapatılarak tekrar ortama hidrojen gazı verildi. Bu işlemler birkaç kere tekrarlandı. Daha sonra vakum sistemi kapatılarak hidrojenasyon işlemi 24 saat oda sıcaklığında devam ettirildi. Daha sonra reaksiyon karışımı mavi bantlı süzgeç kâğıdından süzülerek akabinde çözücüsü evaporatör yardımıyla düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. 3-(4-fenoksifenil) propanoik asit (**110**) (0.49 g) sarı katı bir madde olarak %97 verimle elde edildi (**EK 1.9**).

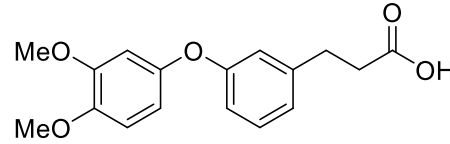
Erime Noktası: 79-81°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.11 (bs, 1H, OH), 7.35 (dd, 1H, Ar-H, J = 7.0, J = 1.3 Hz), 7.32 (d, 1H, Ar-H, J = 1.6 Hz), 7.20 – 7.17 (m, 2H, Ar-H), 7.10 (dd, 1H, Ar-H, J = 10.8, J = 4.0 Hz), 7.01 (d, 2H, Ar-H, J = 7.8 Hz), 6.96 (d, 2H, Ar-H, J = 8.5 Hz), 2.96 (t, 2H, CH₂, J = 7.7 Hz), 2.70 (t, 2H, CH₂, J = 7.7 Hz).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 179.53 (C=O), 157.6 (C), 155.9 (C), 135.3 (C), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 123.3 (2CH), 119.31 (3CH), 118.94 (2CH), 36.02 (CH₂), 30.09 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3064, 3033, 2931, 2856, 1694, 1590, 1417, 1239, 1108, 1071.

4.3.10. 3-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil) Propanoik Asit (111)'in Sentezi



111

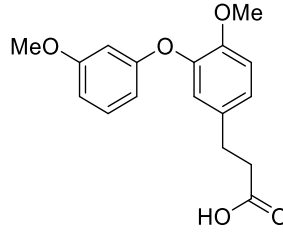
Akrilik asit **107** (1.96 g, 1.0 mmol) bileşğine yukarıda **4.3.9.**'da verilen yöntemin uygulanması neticesinde propanoik asit **111** (1.83 g) sarı jeimsi bir madde olarak %95 verimle sentezlendi (**EK 1.10**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.3 (s, 1H, CO₂H), 7.21 (t, 1H, Ar-H, *J* = 7.8 Hz), 6.89 (d, 1H, Ar-H, *J* = 7.2 Hz), 6.82-6.78 (m, 3H, Ar-H), 6.63 (d, 1H, Ar-H, *J* = 2.5 Hz), 6.54 (dd, 1H, Ar-H, *J* = 8.7, *J* = 2.6 Hz), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.81 ((s, 3H, OCH₃), 2.91 (t, 2H, CH₂, *J*=7.7 Hz). 2.65 (t, 2H, CH₂, *J*=7.7 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.9 (C=O), 158.7 (C), 150.5 (C), 150.1(C), 145.7 (C), 142.4 (C), 130.0 (CH), 122.7 (CH), 117.7 (CH), 115.7 (CH), 112.0 (CH), 111.1 (CH), 104.7(CH), 56.5 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 35.6 (CH₂), 30.7 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3057, 3003, 2937, 2839, 1715, 1601, 1487, 1448, 1249, 1124.

4.3.11. 3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil) Propanoik Asit (**112**)'nin Sentezi



112

4.3.9'da verilen fenoksiarilpropanoik asit sentez yöntemi (E)-3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi) fenil)akrilik asit (**108**) (1.9 g, 1.0 mmol) bileşiğine uygulanması neticesinde 3-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil)propanoik asit (**112**)'nin (1.81 g) sentezi sarı katı bir madde olarak %94 verimle sentezlendi (**EK 1.11**).

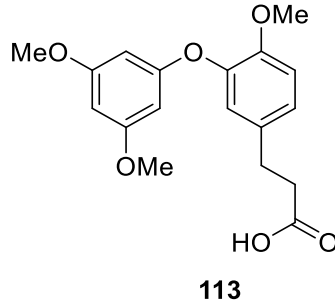
Erime Noktası: 81-83°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.05 (s, 1H, CO₂H), 7.17 (t, 1H, Ar-H, J=8.2 Hz), 6.96 (dd, 1H, Ar-H, J=8.2 Hz, J=2.0 Hz), 6.93 (dd, 1H, Ar-H, J=15.9, J=5.2 Hz), 6.85 (d, 1H, Ar-H, J=2.0 Hz), 6.60 (dd, 1H, Ar-H, J= 8.2, J=2.4 Hz), 6.52 (d, 1H, Ar-H, J= 2.3 Hz), 6.49 (dd, 1H, Ar-H, J= 8.1, J=2.3 Hz), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.85 (t, 2H, CH₂, J=7.7 Hz), 2.61 (t, 2H, CH₂, J=7.7 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.7 (C=O), 160.9 (C), 159.3 (C), 150.1 (C), , 144.8 (C), 133.4 (C), 130.1 (CH), 124.7 (CH), 121.4 (CH), 113.1 (CH), 109.5 (CH), 108.3 (CH), 103.5 (CH), 56.3 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 35.9 (CH₂), 29.9 (CH₂)

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3179, 3003, 2937, 2839, 1709, 1603, 1601, 1511, 1452, 1142.

4.3.12. 3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil) Propanoik Asit (**113**)'ün Sentezi



4.3.9.'da verilen genel yöntemin uygulanması neticesinde akrilik asit (**109**)'dan (2.12 g, 1 mmol) çıkılarak 3-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil)propanoik asit (**113**) (2.05 g) sarı katı bir madde olarak %95 verimle sentezlendi (**EK 1.12**).

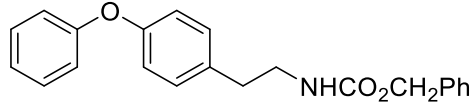
Erime Noktası: 89-91°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.1 (s, 1H, CO₂H), 6.96 (dd, 1H, Ar-H, J=8.3, J=2.0 Hz), 6.90 (d, 1H, Ar-H, J= 8.3 Hz), 6.86 (d, 1H, Ar-H, J= 2.0 Hz), 6.16 (t, 1H, Ar-H, J= 2.2 Hz), 6.10 (d, 2H, Ar-H, J= 2.2 Hz), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 6H, 2OCH₃), 2.85 (t, 2H, CH₂, J= 7.7 Hz), 2.61 (t, 2H, CH₂, J= 7.7 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.7 (C=O), 161.7 (2C), 160.1 (C), 150.2 (C), 144.5 (C), 133.4 (C), 124.9 (CH), 121.6 (CH), 113.1 (CH), 95.9 (2CH), 94.9 (CH), 56.3 (OCH₃), 55.6 (2OCH₃), 35.9 (CH₂), 29.9 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3101, 3001, 2939, 2838, 1709, 1600, 1511, 1444, 1269, 1158, 1028.

4.3.13. Curtius Reaksiyonları için Genel Yöntem [Benzil(4-fenoksifenetil) Karbamat (114)'ün Sentezi]



114

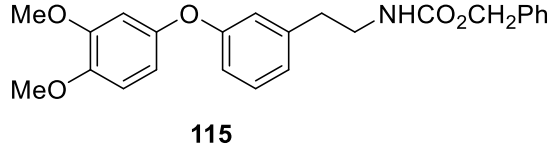
Propanoik asit **110** (0.5 g, 1.0 mmol) 25 ml benzen içerisinde çözülerek bu çözeltiye difenilfosforilazid (DPPA) (0.681 g, 9.54 mmol) ve trietilamin (NEt₃) (0.250 g, 9.54 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı çözücünün kaynama sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımına benzilalkol (0.759 g, 27.04 mmol) ilave edilerek 48 saat kaynatma işlemi devam ettirildi. Benzen çözücüsü evoaratör yardımıyla düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. %10-15 EtOAc-Hekzan ile silikajel (15 g) kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda benzil(4-fenoksifenetil)karbamat (**114**)'ün (0,71 g) sarı jelimsi bir madde olarak %79 verimle elde edildi (**EK 1.13**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 – 7.29 (m, 10 H, Ar-H), 7.16 (d, 2H, Ar-H, $J = 7.5$ Hz.), 7.02 (dd, 2H, Ar-H, $J = 26.2, J = 8.1$ Hz.), 5.10 (bs, 2H, CH₂), 3.43 (dd, 1H, $J = 13.0, J = 6.5$ Hz), 3.26 (s, 1H, NH.), 2.79 (t, 2H, CH₂, $J = 6.8$ Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 162.12 (C=O), 157.59 (C), 156.78 (C), 141.3 (C), 130.0 (CH), 128.8 (C), 128.7 (4CH), 128.5 (C), 128.4 (C), 127.7 (3CH), 127.2 (5CH), 123.5 (C), 119.3 (CH), 119.0 (CH), 67.0 (CH₂), 42.5 (CH₂), 35.5 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3330, 3034, 2928, 1706, 1589, 1506, 1489, 1238, 1166, 1023.

4.3.14. Benzil(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil) Karbamat (115)'in Sentezi



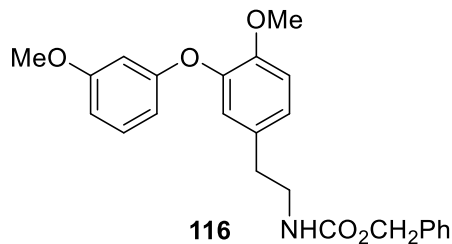
4.3.13'de izah edilen yöntem asit **111** (1.70 g, 1.00 mmol) bileşiğine uygulandı. İlgili benzil(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil)karbamat (**115**) (1.85 g) sarı jelimsi bir madde olarak %80 verimle sentezlendi (**EK 1.14**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.30 (m, 4H, Ar-H), 7.16 (t, 1H, Ar-H, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.1$ Hz.), 6.82 (s, 1H, Ar-H), 6.60 (dd, 1H, Ar-H, $J = 8.2, 2.4$ Hz.), 6.52 (t, 1H, Ar-H, $J = 2.3$ Hz), 6.49 (dd, 2H, Ar-H, $J = 8.1, J = 2.3$ Hz.), 5.08 (s, 2H, CH₂), 4.90 (s, 1H, NH),, 3.39 (dd, 2H, CH₂ $J = 13.1, J = 6.6$ Hz.), 2.71 (t, 2H, CH₂, $J = 6.9$ Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.8 (C=O), 156.5 (C), 150.4 (C), 150.1 (C), 145.7 (C), 140.9 (C), 136.8 (C), 130.0 (CH), 128.8 (2CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 123.2 (CH), 118.1 (CH), 115.8 (CH), 111.9 (CH), 111.2 (CH), 104.7 (CH), 66.9 (CH), 56.5 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 42.3 (CH₂), 36.2 (2CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3367, 3063, 2958, 2836, 1712, 1600, 1512, 1454, 1250, 1124.

4.3.15. Benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil) Karbamat (116)'nın Sentezi



Propanoik asit **112**'den (1.60 g, 1.00 mmol) çıkılarak **4.3.13.**'de verilen yöntem kullanıldı. Benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil)karbamat (**116**)'nın (1.72 g) sentezi %72 verimle sarı katı bir madde olarak elde edildi (**EK 1.15**).

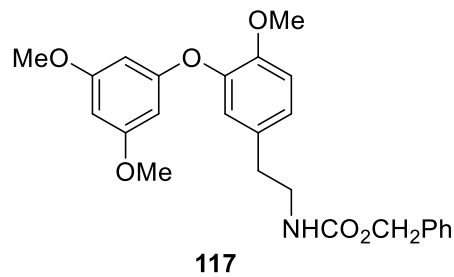
Erime Noktası: 78-80°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)= δ 7.39 – 7.30 (m, 4H, Ar-H), 7.16 (t, 1H, Ar-H, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.1 Hz), 6.82 (s, 1H, Ar-H), 6.60 (dd, 1H, Ar-H, *J* = 8.2, 2.4 Hz), 6.52 (t, 1H, Ar-H, *J* = 2.3 Hz), 6.49 (dd, 2H, Ar-H, *J* = 8.1, *J* = 2.3 Hz), 5.08 (s, 1H, NH), 3.39 (dd, 2H, CH₂ *J* = 13.1, *J* = 6.6 Hz), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.39 (dd, 2H, CH₂, *J* = 6.8 Hz ve *J* = 13.1 Hz), 2.71 (t, 2H, CH₂, *J* = 6.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 161.1 (C=O), 156.5 (C), 150.3 (C), 145.0 (C), 136.8 (C), 131.9 (C), 130.2 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (2CH), 125.2 (CH), 121.8 (2CH), 113.2 (2CH), 109.5 (CH), 108.4 (CH), 103.6 (CH), 66.9 (CH₂), 56.3 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 42.4 (CH₂), 35.4 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3345, 3035, 2934, 2836, 1719, 1603, 1510, 1454, 1362, 1142 .

4.3.16. Benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil) Karbamat (**171**)'nin Sentezi



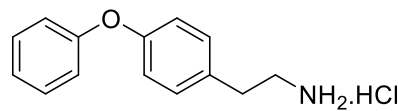
4.3.13'de verilen yöntem propanoik asit **113**'e (1.78 g, 1.0 mmol) uygulandı ve reaksiyon sonucu karbamat **117** (1.70 g) sarı jelimsi bir madde olarak %77 verimle elde edildi (**EK 1.16**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)= δ 7.37 – 7.27 (m, 5H, Ar-H), 6.94 – 6.89 (m, 1H, Ar-H), 6.83 (d, 1H, Ar-H, $J = 6.4$ Hz), 6.17 (dt, 1H, Ar-H, $J = 4.4$, $J = 2.0$ Hz), 6.10 (t, 2H, Ar-H, $J = 1.6$ Hz), 5.07 (s, 2H, CH₂), 4.87 (s, 1H, NH), 3.81 (s, 3H, OCH₃) 3.73 (s, 6H, 2 OCH₃), 3.42 (td, 2H, CH₂, $J = 13.3$, $J = 6.6$ Hz), 2.72 (dd, 2H, CH₂, $J = 6.8$, $J = 3.0$ Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 161.7 (C=O), 161.6 (C), 160.1 (C), 156.5 (C), 150.4 (C), 145.2 (C) 131.9 (C), 131.3 (C), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 125.4 (CH), 125.3 (CH), 122.0 (CH), 121.9 (CH), 113.2 (CH), 113.1 (CH), 96.1 (CH), 96.0 (CH), 95.0 (CH), 66.8 (CH₂), 56.3 (OCH₃), 55.6 (2OCH₃), 42.5 (CH₂), 42.4 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3343, 3001, 2934, 2860, 1714, 1605, 1521, 1476, 1259, 1123.

4.3.17. Tironamin Analöğü Bileşiklerin Sentezi için Genel Yöntem [2-(4-fenoksi fenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (82**)'nin Sentezi]**



82

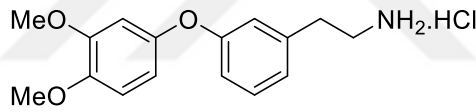
Benzil(4-fenoksifenetil)karbamat (**114**) (0.6 g) kloroform (1 ml) ve metanol (30 ml) çözücü sisteminde çözüldü. Çözeltinin üzerine katalitik miktarda Pd-C ilave edilerek yukarıda 4.3.9'da izah edilen hidrojenasyon yönteminin aynısı hidrojenoliz içinde yapıldı. 12 saat süren hidrojenoliz reaksiyonu sonucunda karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzüldü ve çözücü evaporatörde uçurularak uzaklaştırıldı. Ardından metanol-eter (1:2) çözücü sisteminde kristallendirme yapılarak (0.47 g) beyaz renkli katı bir madde olan 2-(4-fenoksi fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**82**) %85 verimle elde edilmiş oldu (**EK 1.17**).

Erime Noktası: 207-209°C (Literatür Erime Noktası: 205-208°C, Hart. *et al.* 2006).

¹H NMR (400 MHz, MeOD, ppm): δ 7.40 – 7.33 (m, 1H, Ar-H), 7.30 (d, 1H, Ar-H $J = 8.4$ Hz), 7.22 (d, 1H, Ar-H, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (t, 1H, Ar-H, $J = 7.3$ Hz), 6.98 (dd, 1H, Ar-H, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 3.19 (t, 2H, CH₂ $J = 7.6$ Hz), 3.02 – 2.96 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD, ppm): δ 158.68 (CH), 157.96 (2CH), 132.85 (C), 131.34(CH), 130.87 (CH), 124.49 (CH), 120.27 (2CH), 119.87 (CH), 42.08 (CH₂), 33.81 (CH₂).

4.3.18. 2-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (83)'ün Sentezi



83

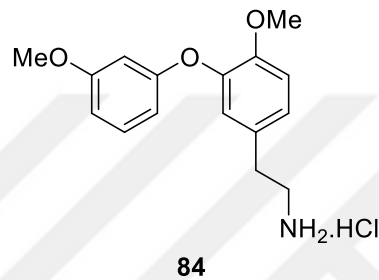
4.3.17'de verilen yöntemin karbamat **115** (1.50 g, 1.0 mmol) bileşiğine uygulanması neticesinde amin tuzu **83** (1.01 g) beyaz katı bir madde olarak %88 verimle elde edildi (EK 1.18).

Erime Noktası: 211-213°C.

¹H NMR (400 MHz, MeOD, ppm)= δ 7.01 (t, 1H, Ar-H, $J = 7.9$ Hz), 6.81 (d, 1H, Ar-H, $J = 6.8$ Hz), 6.64 (d, 1H, Ar-H, $J = 1.3$ Hz), 6.57 (d, 1H, Ar-H, $J = 8.8$ Hz), 6.50 (dd, 1H, Ar-H, $J = 2.0$ Hz ve $J = 8.0$ Hz), 6.40 (d, 1H, Ar-H, $J = 2.6$ Hz), 6.23 (dd, 1H, Ar-H, $J = 8.7$, $J = 2.7$ Hz), 4.64 (br s, 1 H, NH), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.01 (t, 2H, CH₂ $J = 7.3$ Hz), 2.71 (t, 2H, CH₂ $J = 7.4$ Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD, ppm): δ 158.1 (C), 150.1 (C), 149.2 (C), 144.9 (C), 138.8 (CH), 130.4 (CH), 123.6 (CH), 118.2 (CH), 116.3 (CH), 112.2 (CH), 111.2 (C), 104.5 (C), 56.0 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 44.5 (CH₂), 32.8 (CH₂)

4.3.19. 2-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (84)'ün Sentezi



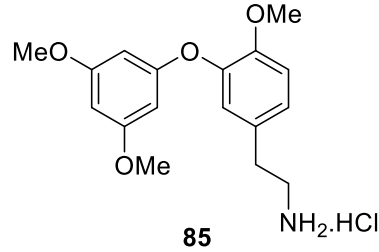
4.3.17'de anlatılan genel yöntem karbamat **116** (1.30 g, 1.0 mmol) bileşiğine uygulandı. 2-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**84**)'ün sentezi (0.82 g) sarı katı bir madde olarak %82 verimle gerçekleştirildi (**EK 1.19**).

Erime Noktası: 202-205°C

¹H NMR (100 MHz, MeOD, ppm)= δ 7.17 – 7.06 (m, 3H, Ar-H), 6.95 (d, 1H, Ar-H, $J = 1.9$ Hz), 6.58 (dd, 1H, Ar-H, $J=8.9$ Hz ve $J=1.8$ Hz), 6.41 – 6.40 (m, 1H, Ar-H), 6.39 (d, 1H, Ar-H, $J = 2.2$ Hz), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.13 (t, 2H, CH₂ $J = 7.7$ Hz), 2.93 – 2.87 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD, ppm): δ 161.2 (C), 159.6 (C), 151.1 (C), 144.7 (C), 129.9 (CH), 129.8 (C), 125.6 (CH), 122.1 (CH), 113.6 (CH), 108.6 (CH), 107.5 (CH), 102.7 (CH), 55.3 (OCH₃), 54.6 (OCH₃), 40.8 (CH₂), 32.5 (CH₂).

4.3.20. 2-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil)etan-1-amin Hidroklorür Tuzu (85)'in Sentezi



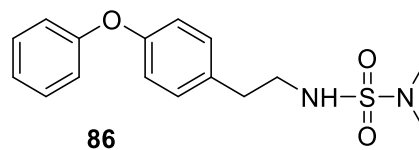
4.3.17'deki yöntemin benzil (3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil)karbamat (117)'ye (1.55 g, 1.00 mmol) uygulanması ile hidroklorür tuzu **72**'nin sentez (0.94 g) beyaz katı bir madde olarak %78 verimle gerçekleştirildi (**EK 1.20**).

Erime Noktası: 205-207°C

¹H NMR (100 MHz, MeOD, ppm)= δ 7.10 (d, 2H, Ar-H, *J* = 1.5 Hz), 6.95 (s, 1H, Ar-H), 6.17 (dd, 1H, Ar-H *J* = 5.3, *J* = 3.3 Hz), 5.99 (dt, 2H, Ar-H, *J* = 3.9, *J* = 2.0 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 6H, 2OCH₃), 3.13 (t, 2H, CH₂ *J* = 7.4 Hz), 2.91 – 2.86 (m, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, MeOD, ppm): δ 161.9 (2C), 160.3 (C), 151.2 (C), 144.6 (C), 129.6 (C), 125.6 (CH), 122.1 (CH), 113.6 (2CH), 95.2 (CH), 93.9 (CH), 55.3 (OCH₃), 54.6 (2OCH₃), 40.8 (CH₂), 32.5 (CH₂).

4.3.21. Sülfamid Sentezi için Genel Yöntem [N,N-dimetil-N'-Benzil(4-fenoksifenetil) Sülfamid (86)'nın Sentezi]



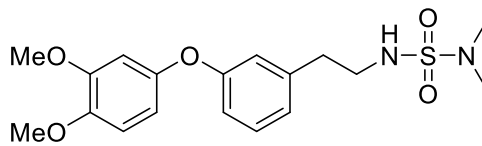
2-(4-fenoksi fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**82**) (0.40 g, 1.55 mmol) bileşiği DCM (10 ml) içerisinde çözüldü. Çözeltiyeye trietilamin (NEt₃) (0.357 g, 3.42 mmol) ilave edildi ve karışım 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımın üzerine üzerine N,N-dimetilsülfamoil klorür (0.253 g, 1.71 mmol) eklendikten sonra oda sıcaklığında 24 saat reaksiyon devam ettirildi. Karışımın 0.1 M HCl (15 ml) ile asitlendirilip ardından DCM (3x20 ml) ile ekstrakte edildi. Çözücüsü evoparatör yardımıyla düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. İnce tabaka kromatografisi yöntemi kullanılarak %20 EtOAc-Hekzan çözücü sistemi ile saflaştırma işlemi yapıldı. N,N-dimetil-N¹-Benzil(4-fenoksifenetil) sülfamid (**86**) (0.25 g) sarı jelimsi bir madde olarak %75 verimle sentezlendi (**EK 1.21**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)= δ 7.33 (t, 2H, Ar-H, J = 7.8 Hz), 7.25 (d, 1H, Ar-H, J = 3.2 Hz), 7.17 (d, 2H, Ar-H, J = 8.4 Hz), 7.10 (t, 1H, Ar-H, J = 7.2 Hz), 7.01 – 6.94 (m, 3H, Ar-H), 4.13 (br,s, 1H, NH), 3.35 – 3.28 (m, 2H, CH₂), 2.84 (t, 2H, CH₂, J = 6.9 Hz), 2.76 (d, 3H, CH₃, J = 3.2 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)= δ 157.2 (C), 156.2 (C), 132.7 (C), 130.1 (2CH), 129.8 (2CH), 123.3 (CH), 119.2 (2CH), 118.8 (2CH), 44.80 (CH₂), 38.01 (2CH₃), 35.36 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3297, 3037, 2924, 1589, 1506, 1488, 1323, 1237, 1146, 1076, 954.

4.3.22. N,N-dimetil-N¹-benzil(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil) Sülfamid (**87**)'nin Sentezi



87

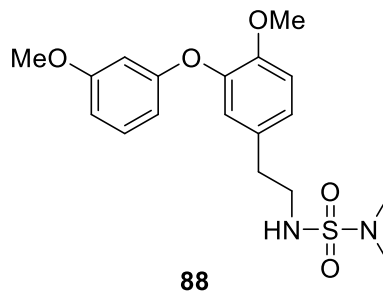
4.3.21'de verilen yöntem amin tuzu **83** (0,80 g, 1 mmol) bileşiğine uygulandı. N,N-dimetil-N'-benzil(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenetil)sülfamit (**87**) (0.750 g) sarı jelimsi bir madde olarak %76 verimle sentezlendi (**EK 1.22**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = δ 7.20 (t, 1H, Ar-H, $J = 7.9$ Hz), 6.87 (d, 1H, Ar-H, $J = 7.6$ Hz), 6.81 – 6.76 (m, 3H, Ar-H), 6.61 (d, 1H, Ar-H, $J = 2.6$ Hz), 6.52 (dd, 1H, Ar-H, $J = 8.7, J = 2.7$ Hz), 4.53 – 4.43 (m, 3H, NH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.25 (dd, 2H, CH₂, $J = 13.4, J = 6.9$ Hz), 2.78 (t, 2H, CH₂, $J = 7.0$ Hz), 2.70 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 158.9 (C), 150.3 (C), 150.1 (C), 145.8 (C), 140.3 (C), 130.1 (CH), 123.2 (CH), 118.2 (CH), 116.0 (CH), 112.0 (CH), 111.2 (CH), 104.8 (CH), 56.5 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 44.8 (CH₂), 38.2 (CH₂), 36.2 (2CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3298, 3021, 2934, 1601, 1509, 1444, 1329, 1228, 1149, 976.

4.3.23. N,N-dimetoksi-N'-benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil) Sülfamit (88)'in Sentezi



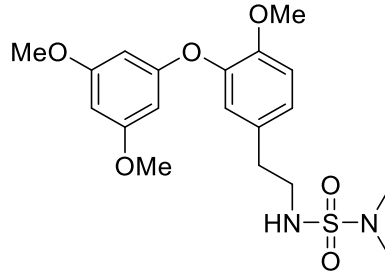
Yukarıda 4.3.21'de sülfamit sentezi için anlatılan yöntem 2-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**84**) bileşiğine (0.65 g, 1.00 mmol) uygulandı ve ilgili N,N-dimetoksi-N'-benzil(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenetil)sülfamit (**88**) (0,61 g) sarı jelimsi bir madde olarak %76 verimle elde edildi (**EK 1.23**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.11 (t, 1H, Ar-H, J=8.2 Hz), 6.94 (dd, 1H, Ar-H, J=1.9 Hz ve J=8.2 Hz), 6.88 (d, 1H, Ar-H, J=8.2 Hz), 6.81 (d, 1H, Ar-H, J=1.9 Hz), 6.54 (dd, 1H, Ar-H, J=1.9 Hz ve J=8.2 Hz), 6.47-6.46 (m, 1H, Ar-H), 6.44 (dd, 1H, Ar-H, J=1.9 Hz ve J=8.2 Hz), 4.77 (t, 1H, NH, J=6.1 Hz), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.18 (dd, 2H, CH₂, J=7.0 Hz ve J=13.6 Hz), 2.70 (t, 2H, CH₂, J=7.2 Hz), 2.65 (s, 6H, 2CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 161.1 (C), 159.4 (C), 150.5 (C), 144.7 (C), 131.5 (C), 130.2 (C), 125.6 (CH), 122.0 (CH), 113.3 (CH), 109.3 (CH), 108.2 (CH), 103.4 (CH), 56.2 (OCH₃), 55.5 (OCH₃), 45.0 (CH₂), 38.1 (2CH₃), 35.4 (CH₂)

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3303, 3018, 2936, 1603, 1511, 1454, 1274, 1192, 1145, 1089, 956.

4.3.24. N,N-dimetil-N'-benzil(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenetil) Sülfamid (89)'un Sentezi



89

Yukarıda 4.3.21'de izah edilen yöntem amin tuzu **85** (0.50 g, 1.0 mmol) bileşiğine uygulandı. Reaksiyon sonucu sülfamid **89** (0,43 g) sarı jelimsi bir madde olarak %71 verimle sentezlendi (**EK 1.24**).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.97 (dd, 2H, Ar-H, J=2.0 Hz ve J= 8.2 Hz), 6.93 (d, 1H, Ar-H, J=8.2 Hz), 6.85 (d, 1H, Ar-H, J=2.0 Hz), 6.17 (d, 1H, Ar-H, J=2.0 Hz), 6.09 (d, 1H, J=2.0 Hz), 4.05 (t, 1H, NH, J=5.70 Hz) 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 6H,

2OCH₃), 3.26 (dd, 1H, CH₂, J=6.7 Hz ve J=13.2 Hz), 2.76 (dd, 1H, CH₂, J=6.7 Hz ve J=13.4 Hz), 2.74 (s, 3H, 2CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 161.7 (2C), 160.6 (C), 150.6 (C), 131.1 (C), 125.5 (CH), 122.1 (C), 121.9 (CH), 113.3 (2CH), 96.0 (CH), 94.9 (CH), 56.3 (OCH₃), 55.6 (OCH₃), 44.9 (CH₂), 38.2 (CH₂), 35.4 (CH₃), 29.9 (CH₃).

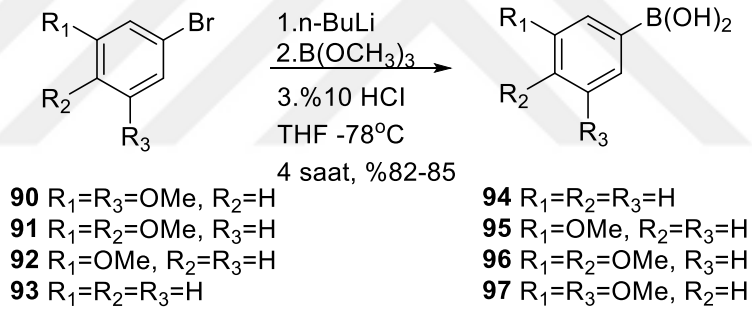
IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3344, 3021, 2926, 1600, 1511, 1461, 1268, 1204, 1151, 976.



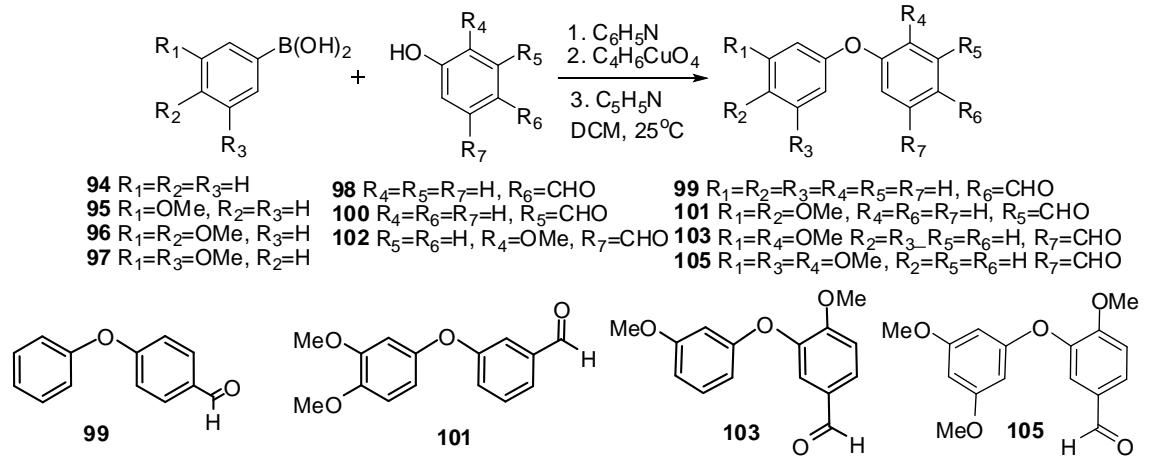
5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez kapsamında tiroid hormonu türevi olan tironamin (TAM) analogu bileşikler; 2-(4-fenoksi fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**82**), 2-(3-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**83**), 2-(4-metoksi-3-(3-metoksifenoksi)fenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**84**) ve 2-(3-(3,5-dimetoksifenoksi)-4-metoksifenil)etan-1-amin hidroklorür tuzu (**85**)'nin sentezi gerçekleştirildi.

Diaril eterlerin sentezi için aril bromürlerin n-BuLi ile reaksiyonu, akabinde oluşan aril lityumların trimetilborat ile muamelesi ve metil boratların %10'luk HCl çözeltisi ile hidrolizi sonucunda aril boronik asitler **94-97** elde edildi (şekil 5.1).

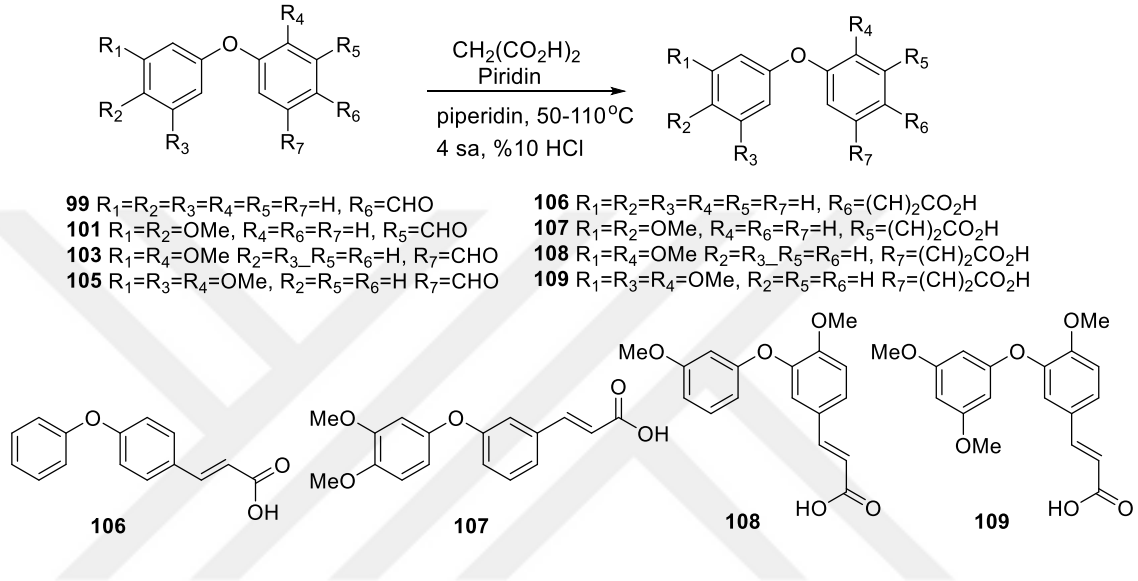


Şekil 5.1. **94-97** bileşiklerinin sentezi

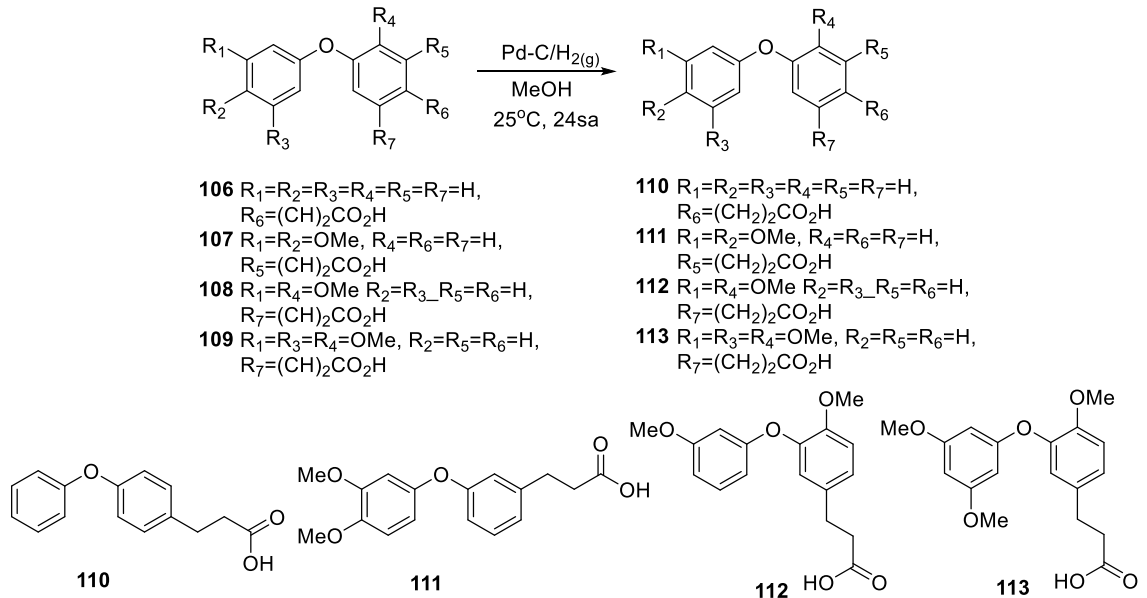


Şekil 5.2. Sentezi gerçekleşen diarileter **99, 101, 103, 105** yapısı

Sentezlenen boranik asitler fenollerle Chan-Lam reaksiyonuna tabi tutuldu. Fenol, boranik asit ve sırasıyla piridin, trietilamin varlığında Cu (II) asetat katalizörlüğündeki reaksiyonu sonucunda **99**, **101**, **103**, **105** diaril eterleri oldukça iyi verimlerle sentezlendi (Şekil 5.2).



Şekil 5.3. Sentezi gerçekleşen akrilik asit **106-109** bileşiklerinin yapısı

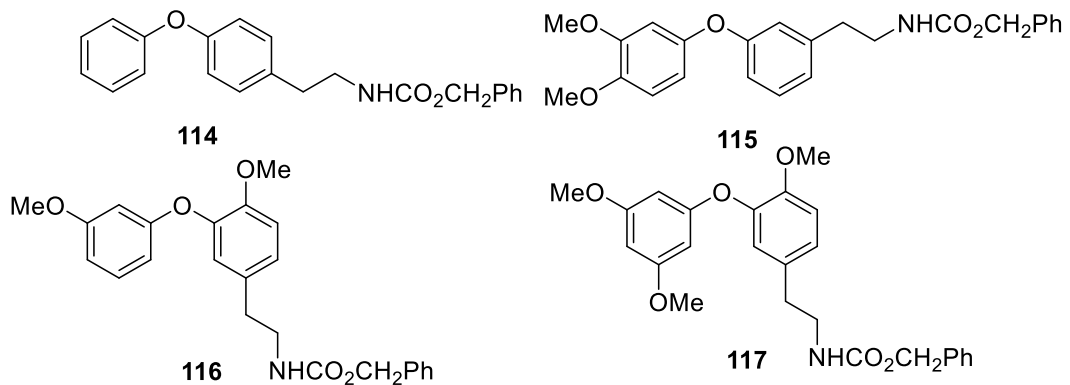
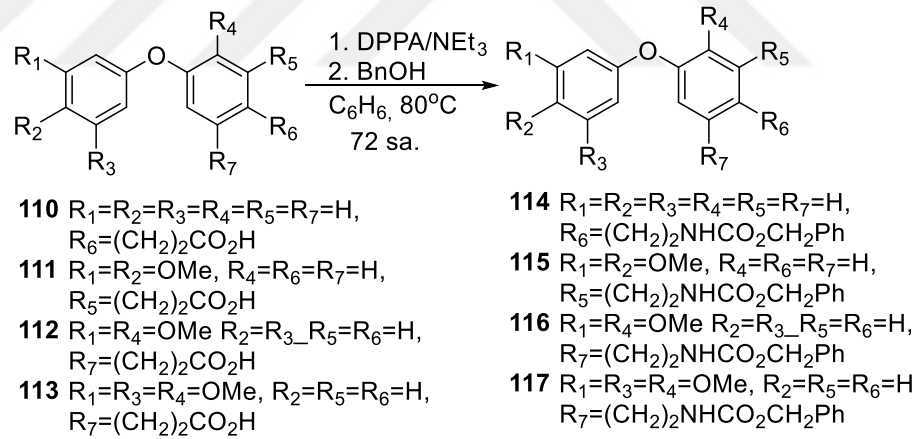


Şekil 5.4. Sentezi gerçekleşen **110-113** bileşiklerinin yapısı

Sentezi gerçekleşen diaril eterler piridin içerisinde malonik asit ve piperidin ile reaksiyonu sonucu ilgili akrilik asit **106-109** oldukça iyi verimlerle sentezlendi (Şekil 5.3).

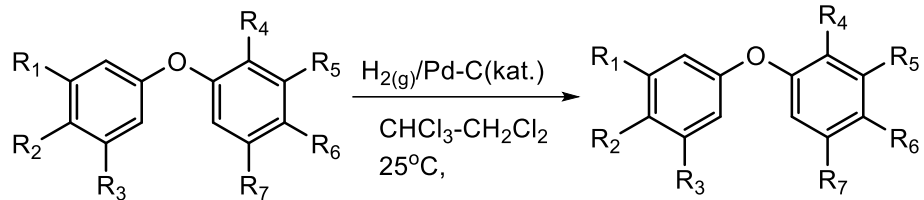
106-109 akrilik asitleri metanol içerisinde çözülerek Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyona tabi tutuldu ve ilgili propanoik asitler **110-113**'ün sentezi yüksek verimlerle gerçekleştirildi (Şekil 5.4).

Propanoik asit **110-113** benzen içerisinde çözülerek trietilamin bazı eşliğinde difenil fosforil azid (DPPA) ile muamele edilerek Curtius reaksiyonuyla alkil izosiyanatlarına dönüştürüldü. Alkil izosiyanatların benzil alkol (BnOH) ile muamelesi sonucunda ilgili karbamat **114-117** bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş oldu (Şekil 5.5).



Şekil 5.5. Sentezi gerçekleşen **114-117** bileşiklerinin yapısı

Karbamat **114-117**'nin Pd-C katalizörlüğünde hidrojenoliz reaksiyonu yapıldı. Bu reaksiyon sonucunda da tabii yeni bir seri tironamin analogu bileşikler **82-85** hidrojen klorür tuzları halinde sentezlenmiş oldu (Şekil 5.6).



114 $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_7=H$,
 $R_6=(CH_2)_2NHCO_2CH_2Ph$

115 $R_1=R_2=OMe$, $R_4=R_6=R_7=H$,
 $R_5=(CH_2)_2NHCO_2CH_2Ph$

116 $R_1=R_4=OMe$, $R_2=R_3$, $R_5=R_6=H$,
 $R_7=(CH_2)_2NHCO_2CH_2Ph$

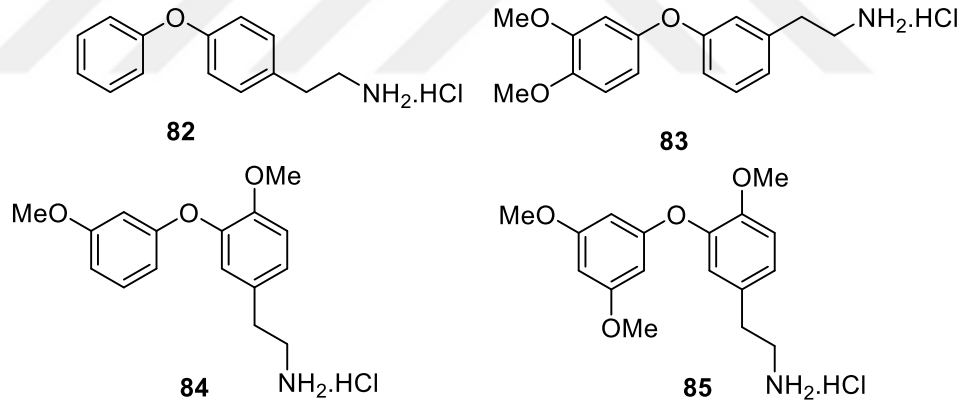
117 $R_1=R_3=R_4=OMe$, $R_2=R_5=R_6=H$,
 $R_7=(CH_2)_2NHCO_2CH_2Ph$

82 $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_7=H$,
 $R_6=(CH_2)_2NH_2.HCl$

83 $R_1=R_2=OMe$, $R_4=R_6=R_7=H$,
 $R_5=(CH_2)_2NH_2.HCl$

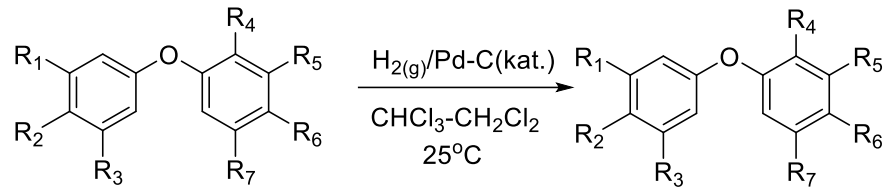
84 $R_1=R_4=OMe$, $R_2=R_3$, $R_5=R_6=H$,
 $R_7=(CH_2)_2NH_2.HCl$

85 $R_1=R_3=R_4=OMe$, $R_2=R_5=R_6=H$,
 $R_7=(CH_2)_2NH_2.HCl$



Şekil 5.6. **82-85** bileşiklerinin sentezi

Sentezi gerçekleşen tironamin analogu bileşikler **82-85**'in de N,N-dimetil sülfamoil klorür ile reaksiyonu sonucu sülfamit **86-89** bileşikleri elde edildi (Şekil 5.7).



82 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_7=\text{H}$,
 $\text{R}_6=(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$

83 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OMe}$, $\text{R}_4=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{H}$,
 $\text{R}_5=(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$

84 $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{OMe}$, $\text{R}_2=\text{R}_3$, $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{H}$,
 $\text{R}_7=(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$

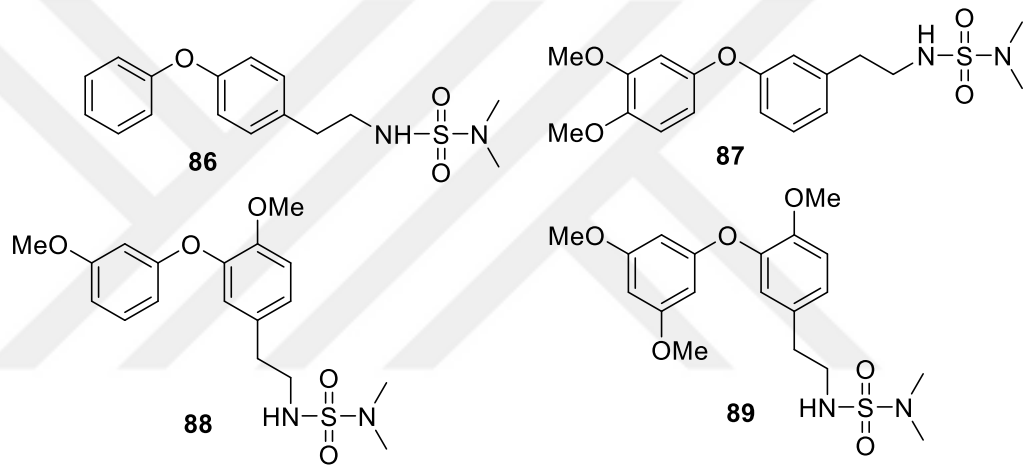
85 $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{OMe}$, $\text{R}_2=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{H}$,
 $\text{R}_7=(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$

86 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_7=\text{H}$,
 $\text{R}_6=(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{NMe}_2$

87 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OMe}$, $\text{R}_4=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{H}$,
 $\text{R}_5=(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{NMe}_2$

88 $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{OMe}$, $\text{R}_2=\text{R}_3$, $\text{R}_5=\text{R}_6=\text{H}$,
 $\text{R}_7=(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{NMe}_2$

89 $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{OMe}$, $\text{R}_2=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{H}$,
 $\text{R}_7=(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2\text{NMe}_2$



Şekil 5.7. Sentezi gerçekleşen **86-89** bileşiklerinin yapısı

KAYNAKLAR

- Akbaba Y., Akıncıoğlu A., Göçer H., Göksu S., Gülçin İ., Supuran C. T. 2014. Carbonic anhydrase inhibitory properties of novel sulfonamide derivatives of aminoindanes and Aminotetralins. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 29 (1), 35–42.
- Armarego, W.L.F, Chai, C.L.L. 2003. *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier.
- Belval B., Rouch A., Bacqu_e C V., and Baltas M. 2012. Diaryl ether derivatives as anticancer agents – a review. *Med. Chem. Commun.* 3, 1356–1372.
- Blaschko, H. and Holton, P., 1949. Enzymic formation of ortho-tyramine (o-hydroxyphenylethylamine). *The J. of Physiology*, 110, 482-487.
- Braulke L. J., Klingenspor M., DeBarber A., Tobias S. C., Grandy D. K. Scanlan T. S. Heldmaier G. 2008. 3-Iodothyronamine: a novel hormone controlling the balance between glucose and lipid utilisation. *J Comp Physio*, 178, 167–177.
- Chatterjee S., Erra K. Vijayakumar S., Nadkarni S. R., Patel M. V., Blumbach J., Ganguli B. N. 1994. Balhimycin, a New Glycopeptide Antibiotic with an Unusual Hydrated 3-Amino-4-oxoaldopyranose Sugar Moiety. *J. Org. Chem.*, 59, 3480-3484.
- Foyer G. , Chanfi B. H., Virieux D., David G., Caillol S. 2016. Aromatic dialdehyde precursors from lignin derivatives for the synthesis of formaldehyde-free and high char yield phenolic resins. *European Polymer Journal.* 77, 65–74.
- Mann G. and Hartwig J.F. 1997. Palladium-Catalyzed Formation of Diaryl Ethers from Aryl Bromides. Electron Poor Phosphines Enhance Reaction Yields. *Tetrahedron Leners*, 8005-8008.
- Göksu, S., Naderi, A., Akbaba, A., Kalın, P., Akıncıoğlu, A., Gülçin, İ., Durdagi S., Salmas, R.E., 2014. Carbonic anhydrase inhibitory properties of novel benzylsulfamides. *Bioorg. Chem.*, 56, 75-82.
- Göksu, S., Seçen, H., Sütbeyaz, Y., 2006. An alternative synthesis of the dopaminergic 2- Amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-5,6-diol (5,6-ADTN). *Helv. Chim Acta.* 89, 270-273.
- Gschneidner D. Phenylalkylcarboxylic acid delivery agents. us 2011.
- Hart M. E., Katherine L. Suchland, b Motonori Miyakawa, a James R. Bunzow, b David K. Grandy, b Thomas S. Scanlan. 2006. Trace Amine Receptor Agonists: Synthesis and Evaluation of Thyronamines and Related Analogues. *J. Med. Chem.* 49 (3), 1101–1112.
- Hoefig C.S. , Renko K. Piehl S., Scanlan T.S., Bertoldi M., Opladen T., Hoffmann G. F., Klein J., Blankenstein O., Schweizer U., Köhrle J. 2012. Does the aromatic L- amino acid decarboxylase contribute to thyronamine biosynthesis? *Molecular and Cellular Endocrinology* 349, 195–201.
- Jolad S. D., Hoffmann .J. J., Torrance S. J, Wiedhopf R. M., Cole J. R., Robert. Bates, Robin S. K. A. Gargiulo, lb L. Krieklb G. 1977. Bouvardin and Deoxybouvardin, Antitumor Cyclic Hexapeptides from Bouvardia ternifolia (Rubiaceae). *J. of the American Chemical Society.* 23, 8040-8044.
- Li F., Wang Q, Ding Z. and Tao F. 2003. Microwave-Assisted Synthesis of Diaryl Ethers without Catalyst. *Org. Lett.*, 2169-2171.

- Li X., Sheng J., Huang G., Ma R., Yin F., Song D., Zhao C. Shutao M. 2015. Design, synthesis and antibacterial activity of cinnamaldehyde derivatives as inhibitors of the bacterial cell division protein FtsZ. *European Journal of Medicinal Chemistry* 97 32-41.
- Liu X. and Zhang S. 2011. Efficient Iron/Copper-Cocatalyzed O-Arylation of Phenols with Bromoarenes. *Synlett*. 2, 268–272.
- Manni M. E., Siena G. D., Saba A., Marchini M., Landucci E., Gerace E., Zazzeri M., Musilli C., Pellegrini-Giampietro D., Matucci R., Zucchi R. and Raimondi L. 2013. Pharmacological effects of 3-iodothyronamine (T1AM) in mice include facilitation of memory acquisition and retention and reduction of pain threshold. *British Journal of Pharmacology* 168 354–362 355.
- McComsey D. F., Smith-Swintosky V. L., Parker M. H., Breneman 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. Y., 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). *Med. Chem. J*, 56, 9019–9030.
- Mfuh A. M., Doyle J. D., Chhetri B., Arman H. D. Larionov O.V. 2016. Scalable, Metal- and Additive-Free, Photoinduced Borylation of Haloarenes and Quaternary Arylammonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* 138, 2985–2988.
- Naruse N., Oka M., Konishi M. Oki T. 1993. New antiviral antibiotics, kistamicins a and b II. structure determination. *J. of antibiotics*, 1812-1818.
- Neel B. A., Brady M. J and. Sargis R. M. 2013. The Endocrine Disrupting Chemical Tolyfluanid Alters Adipocyte Metabolism via Glucocorticoid Receptor Activation. *Mol Endocrinol.* 27(3), 394–406.
- Nesloney C. L. and Kelly J. W. 1996. Synthesis and Hydrogen Bonding Capabilities of Biphenyl-Based Amino Acids Designed To Nucleate β -Sheet Structure. *J. Org. Chem.* 61, 3127-3137.
- Özbey F., Taslimi P., Gülçin İ., Maraş A., Göksu S. and. Supuran C. T. 2016. Synthesis of diaryl ethers with acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase. inhibitory actions. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 1475-6374.
- Özgeris B., Akbaba Y., Ozdemir O., Turkez H., Goksu S. 2017. Synthesis and Anticancer Activity of Novel Ureas and Sulfamides Incorporating 1-of Aminotetralins. *Arc. Med. Research* 48, 513, 519.
- Öztaşkın, N., Göksu, S. and Secen, H., 2011. Alternative and straightforward synthesis of dopaminergic 5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amine. *Synthetic Communications*, 41 (13), 2017-2024.
- Piehl S., Hoefig C. S, Scanlan T. S., and Koehrl J. 2011. Thyronamines-Past, Present, and Future. *Endocrine Reviews*, February 32(1), 64–80.
- Qadeer, G., Rama, N. H., Shah, S. J. H., 2007. A new total synthesis of natural, isocoumarin, thunberginol B. *Arkivoc*, 14, 12-19.
- Sabelli, H.C., Mosnaim, A.D., Vazquez, A.J., Giardina, W.J., Borison, R.L., Pedemonte, W.A., 1976. Biochemical plasticity of synaptic transmission: a critical review of Dale's Principle. *Bio. Psychiatry*, 11 (4), 481–524.
- Sathyanarayana Rao, T.S. and Yeragani, V.K., 2009. Hypertensive crisis and cheese. *Indian J. Psychiatry*, 51 (1), 65–66.

- Scanlan T. S. 2009. Minireview: 3-Iodothyronamine (T1AM): A New Player on the Thyroid Endocrine Team? *Endocrinology*, March, 150(3), 1108–1111.
- Sikkema P. H., Shropshire C., Soltani N. 2008. Tolerance of spring barley (*Hordeum vulgare* L.), oats (*Avena sativa* L.) and wheat (*Triticum aestivum* L.) to saflufenacil. *Crop Protection*. 27, 1495–1497.
- Zheng Y. Liu Y. Wang Q. 2014. Collective Asymmetric Synthesis of (–)-Antofine, (–)-Cryptopleurine, (–)-Tylophorine, and (–)-Tylocrebrine with tert-Butanesulfinamide as a Chiral Auxiliary. *J. Org. Chem.* 79, 3348–3357.
- Watanabe T., Hayashi K., Yoshimatsu S., Sakai K. 1980. Studies of Hypolipidemic Agents.1. Synthesis and Hypolipidemic Activities of Alkoxyacinnamic Acid Derivatives. *J. Med. Chem.* 23, 50-59.



ÖZGEÇMİŞ

Fadime ÖZBEY, 1991 yılında Erzurum'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Erzurum'da tamamladıktan sonra 2009 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2009-2010 öğretim yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yabancı Diller Yüksek Okulu'nda İngilizce hazırlık sınıfını başarıyla tamamladı. 2014-2015 eğitim-öğretim yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü bünyesindeki Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Yüksek lisans eğitimini 2018 yılında başarıyla tamamlamıştır.