

**DOPAMİN VE RİVASTİGMİN  
ANALOĞU BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

**Hilal ÇELİKKALELİ**

**Yüksek Lisans Tezi  
Kimya Anabilim Dalı  
Prof. Dr. Süleyman GÖKSU  
2012  
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DOPAMİN VE RİVASTİGMİN ANALOĞU BAZI BİLEŞİKLERİN  
SENTEZİ**

**Hilal ÇELİKKALELİ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**ERZURUM**

**2012**

**Her hakkı saklıdır**



T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

DOPAMİN VE RİVASTİGMİN ANALOĞU BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Prof. Dr. Süleyman GÖKSU danışmanlığında, Hilal ÇELİKKALELİ tarafından hazırlanan bu çalışma 13.10.2012 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak oybirliği/oy çokluğu (3./3) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Süleyman GÖKSU.

İmza

Üye : Doç. Dr. Ahmet MARAŞ

İmza

Üye : Yrd. Doç. Dr. Yasin ÇETİNKAYA

İmza

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU  
Enstitü Müdürü

Bu çalışma TÜBİTAK projesi kapsamında desteklenmiştir.

Proje No: 109T241

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

## ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

### DOPAMİN VE RİVASTİGMİN ANALOĞU BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Hilal ÇELİKKALELİ

Atatürk Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

Dopaminin ve mono amin oksidaz enziminin inhibitörü olan rivastigmin'in önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı, bu tez kapsamında dopamin ve rivastigmin analogu bazı maddelerin öncüleri olan **38, 39, 40, 41, 42, 43** ve Rivastigmin analogu olan 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin hidroklorit (**45**)'in sentezi gerçekleştirildi.

**2012, 50 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** Dopamin, monoamin oksidaz, substitue dopamin, substitue benzil amin

## **ABSTRACT**

MASTER THESIS

### **SYNTHESIS OF SOME DOPAMINE AND RIVASTIGMINE ANALOGUES**

Hilal ÇELİKKALELİ

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

Supervisor: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

Because of the important biological activities of dopamine and cholinesterase enzyme inhibitor rivastigmine, in the present thesis, the synthesis of some key compounds for the preparation of dopamine and rivastigmine analogues **38, 39, 40, 41, 42, 43** and a novel analogue of rivastigmine 1-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1-amine hydrochloride (**45**) were carried out.

**2012, 50 pages**

**Keywords:** Dopamine, cholinesterase inhibitor, substituted dopamine, substituted benzyl amine.

## TEŞEKKÜR

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

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

Beni yetiştiren, bu bölümü daha çok sevdiren ve üzerimde emeği olan tüm Kimya Bölümü Öğretim Üyelerine, bölüm başkanı Sayın Prof. Dr. Abdullah MENZEK'e ve özellikle Sayın Yrd. Doç. Dr. Yasin ÇETİNKAYA'ya, NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları özverili çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın uzman Barış ANIL'a ve Sayın uzman Murat ACAR'a teşekkür ederim. Elementel analiz spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Uzman Ufuk ATMACA'ya teşekkür ederim. Laboratuvar grup arkadaşlarım Sayın Necla ÖZTAŞKIN'a, Sayın Yusuf AKBABA'ya, Sayın Leyla DEMİRKOL'a ve Sayın Akın AKINCIOĞLU'na teşekkür ederim.

Eğitim hayatım ve çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme ve katkısı olan herkese sonsuz teşekkür ederim.

Hilal ÇELİKKALELİ

Ağustos, 2012

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Dopamin.....	1
1.2. Dopamin Analogu Bileşiklerin Biyolojik Önemi.....	2
1.3. Parkinson Hastalığı.....	3
1.4. Parkinson Hastalığının Tedavi Yöntemleri.....	4
1.5. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	5
<b>2. KAYNAK ÖZETLERİ.....</b>	<b>10</b>
2.1. Çalışmanın Amacı.....	13
<b>3. MATERYAL ve YÖNTEMLER.....</b>	<b>15</b>
3.1. 4-Metoksi benzaldehit (48)'in Sentezi.....	15
3.2. 4-Metoksi sinnamik asit (49)'un Sentezi.....	15
3.3. 3-(4-Metoksi fenil )propanoik Asit (50)'nin Sentezi.....	16
3.4. Asitlerin dimetoksi benzenlerle reaksiyonu için genel yöntem [1-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (38)]'in Sentezi.....	16
3.5. Ketonların a-karbonillenmesi için genel yöntem [ Metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (39)]'un Sentezi.....	17
3.6. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (40)'ın Sentezi.....	17
3.7. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (41)'in Sentezi.....	18
3.8. 1-(4,5-Dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksi fenil)propan-1-on (42)'nin Sentezi.....	18
3.9. Metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (43)'ün Sentezi.....	19
3.10. 1-(2,4-Dimetoksi fenil)-3-(4-metoksi fenil)propan-1-ol (54)'ün Sentezi.....	19

3.11. 1-(1-Azido-3-(4-metoksi fenil)propil-2,4-dimetoksi benzen (55)'in Sentezi ...	20
3.12. 1-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin Hidroklorit (45)'in Sentezi.....	20
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI .....</b>	<b>22</b>
4.1. Saflaştırma.....	22
4.1.1. Hekzan.....	22
4.1.2. Kloroform.....	22
4.1.3. Diklorometan.....	22
4.1.4. Etil asetat .....	22
4.1.5. Metanol.....	23
4.1.6. Benzen .....	23
4.2. Kromotografik Ayırmalar.....	23
4.2.1. Kolon kromatografisi .....	23
4.3. Spektrumlar .....	23
4.3.1. <sup>1</sup> H-NMR Spektrumları .....	23
4.3.2. <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları .....	23
4.3.3. IR Spektrumu .....	24
4.3.4. Kütle spektrumları .....	24
4.3.5. Elementel analiz .....	24
4.4. Deneyleler .....	24
4.4.1. 4-Metoksi benzaldehit (48)'in Sentezi .....	24
4.4.2. 4-Metoksi Sinamik asit (49)' un Sentezi.....	25
4.4.3. 3-( 4-Metoksi fenil) propanoik asit (50)' nin Sentezi.....	26
4.4.4. 1-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (38)'in Sentezi .....	27
4.4.5. Metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (39)'un Sentezi.....	28
4.4.6. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (40)'in sentezi .....	29
4.4.7. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (41)'in sentezi .....	30
4.4.8. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (42)'nin sentezi .....	31



4.4.9. Metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (43)'ün sentezi .....	32
4.4.10. 1-(1,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-ol (54)'ün sentezi .....	34
4.4.11. 1-(1-Azido-3-(4-metoksifenil)propil)-2,4-dimetoksibenzen (55)'in sentezi..	35
4.4.12. 1-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin hidroklorür tuzu (45)'in sentezi.....	36
<b>5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>39</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>41</b>
<b>EK 1.....</b>	
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>51</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

6,7-ADTN	2-Amino-6,7-dihidroksi- 1,2,3,4-tetrahidronaftalin
Bd	Geniş dublet
Bs	Geniş singlet
d	dublet
dd	Dubletin dubleti
ddd	Dubletin dubletinin dubleti
DMF	Dimetil formamid
DBU	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
DPPA	Difenil fosforil azid
Dt	Dubletin tripleti
L-DOPA	Levodopa (3,4- dihidroksi-L-fenilalanin)
m	Multiplet
NEt <sub>3</sub>	Trietil amin
NBS	N-Bromsüksinimid
Pd-C	Paladyum karbon
PPA	Polifosforik asit
Ppm	Milyonda bir kısım
pTSA	Para toluen sülfonik asit
q	Kuvar ted
s	Singlet
t	Triplet
TFA	Triflor asetik asit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

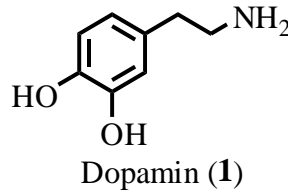
Şekil 2.1. 4-(1-amino-2-(4-hidroksifenil)etil)benzen ( <b>15b</b> ) ve türevlerinin literatür sentezi .....	10
Şekil 2.2. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin ( <b>25b</b> )'nin literatür sentezi .....	11
Şekil 2.3. 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amin hidroklorür tuzu ( <b>37</b> )'nin literatür sentezi .....	13
Şekil 3.1. 4-Metoksi benzaldehit ( <b>48</b> )'in sentezi .....	15
Şekil 3.2. 4-Metoksi sinnamik asit ( <b>49</b> )'un sentezi.....	15
Şekil 3.3. 3-(4-Metoksi fenil)propanoik asit ( <b>50</b> )'nin sentezi.....	16
Şekil 3.4. 1-(2,4-Dimetoksi fenil)-3-(4-metoksi fenil)propan-1-on ( <b>38</b> )'in sentezi .....	16
Şekil 3.5. Metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat ( <b>39</b> )'un sentezi .....	17
Şekil 3.6. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on ( <b>40</b> )'in sentezi .....	17
Şekil 3.7. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat ( <b>41</b> )'in sentezi .....	18
Şekil 3.8. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on ( <b>42</b> )'nin sentezi .....	18
Şekil 3.9. Metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat ( <b>43</b> )'ün sentezi .....	19
Şekil 3.10. 1-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-ol ( <b>54</b> )'ün sentezi .....	19
Şekil 3.11. 1-(1-azido-3-(4-metoksi fenil)propil-2,4-dimetoksi benzen ( <b>55</b> )'in sentezi.....	20
Şekil 3.12. 1-(2,4-Dimetoksi fenil)-3-(4-metoksi fenil)propan-1-amin hidroklorit ( <b>45</b> )'in sentezi.....	20

## 1. GİRİŞ

Vücudumuzda karbonhidrat, protein, nükleik asit ve lipidlerin dışında bazı organik kimyasal maddeler bulunmaktadır. Bu kimyasal maddeler, vücudun bazı fonksiyonları için görevler üstlenmektedir. Özellikle 20. yüzyılın ortalarında bilimdeki ilerlemelere paralel olarak bu kimyasal maddelerin ve vücudumuzdaki görevlerinin neler olduğu ile ilgili araştırmalar oldukça yaygınlaşmıştır. Bu maddelerin tanınması, vücutta bulunan miktarlarının azlığı veya çokluğu çoğu hastalığın teşhis ve tedavisinde önemli rol oynadığı gibi yan etkisi daha az olan yeni ilaçların geliştirilmesine de pek çok olanak sağlamıştır. Bu organik maddelerden biri de dopamin (1)'dir.

### 1.1. Dopamin

Katekol amin olan dopamin (1) nöronlar arası iletişimi sağlar ve hayvanların pek çoğunda bulunan bir alkaloiddir. Dopamin, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ve D<sub>5</sub> gibi dopamin reseptörlerini uyararak nörotransmitter (nöronlar arası iletişimi sağlama) olarak görev yapar (Cannon 1985). Dopamin hipotalamustan da salgılanır ve kana karışarak nörohormon görevini üstlenir. Nörohormon olarak görevi hipofizin ön lobundan prolaktin salgılanmasını baskılamaktır (Ben-Jonathan 1985). Sempatik sinir sistemindeki etkileri dolayısıyla ilaç olarak; kalp atışlarını hızlandırmak ve kan basıncını yükseltmek için kullanılır (Ben-Jonathan and Hnasko 2001).

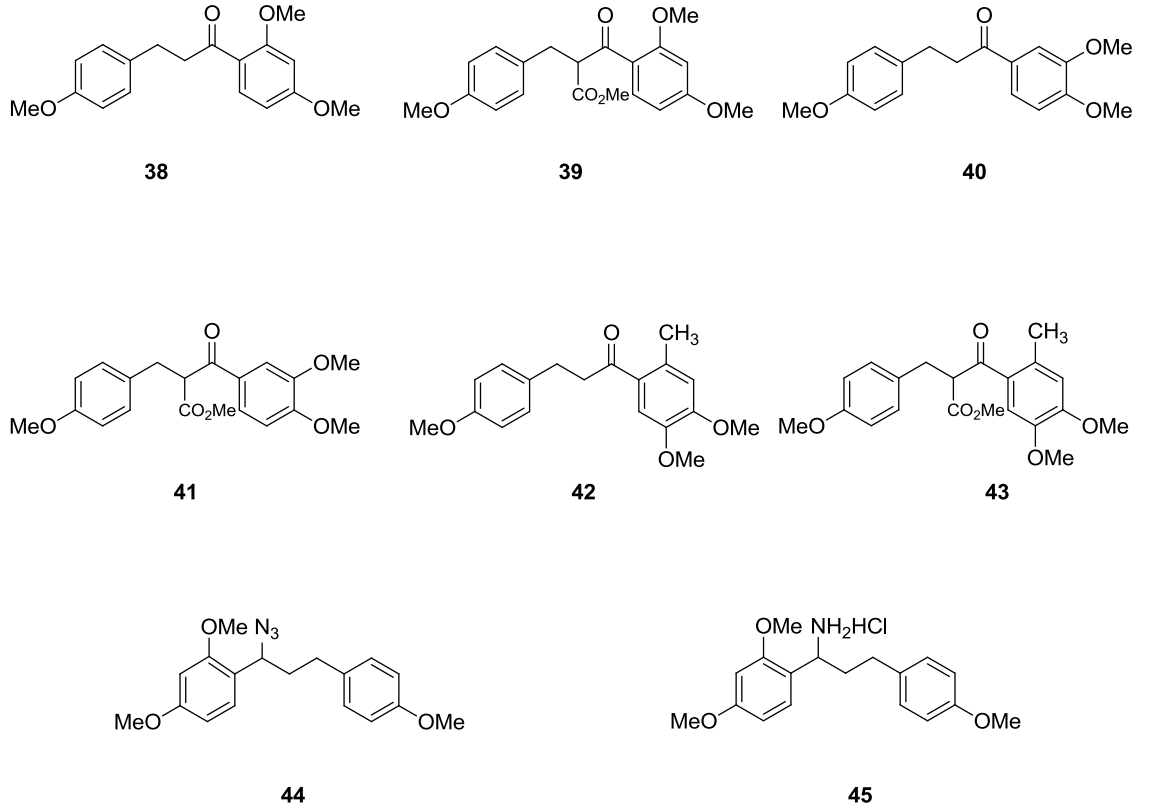


Dopamin (1), parkinson hastalığı ve şizofreni gibi merkezi sinir sistemiyle ilgili hastalıkların ortaya çıkmasında da önemli rol oynamaktadır. Parkinson hastalığında bazal ganglion hasarı söz konusudur. Bazal ganglionlar genelde inhibitör devreleri

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

## 1.2. Dopamin Analöğü Bileşiklerin Biyolojik Önemi

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



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

### 1.3. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, beynin alt kısımlarındaki gri cevher çekirdeklerinin bozukluğuna bağlı bir sinir sistemi hastalığıdır. Gri cevher, beynimizin korteks tabakasında en üstte yer alır. Gri olmasının nedeni bu tabakanın nöronların gövde kısmından oluşmasıdır. Beyaz cevhere rengini veren miyelin kılıf burada bulunmadığı için gri renklidir. Dopamin de gri cevher denilen bölgede yer alır ve eksikliğinde hareketler kontrol edilemez duruma gelerek Parkinson hastalığı ortaya çıkar. Parkinson hastalığının sebepleri biliniyor ise parkinsonenin sendromlar adını alırken, sebepleri bilinmediği ya da teşhis edilemediği durumda idiopatik (oluşum nedeni ve kökeni bilinmeyen, isimlendirmekte ve kategoriye ayırmakta güçlük çekilen) Parkinson adını alır. Genellikle orta yaş hastalığı olarak bilinir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülen

bir hastalıktır. Adını, hastalığı ilk defa 1817'de titremeli felç olarak tarif eden James Parkinson'dan almıştır. Binde bir sıklıkla görülen, müzmin, ilerleyici ve tedavisi mümkün olmayan bir hastalıktır (Jankovic 2008). Parkinson hastalığına neden olan faktörleri kısaca şu şekilde sıralayabiliriz (Langston 1989).

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

#### **1.4. Parkinson Hastalığının Tedavi Yöntemleri**

Henüz hastalığın gelişimini durduran ya da yavaşlatan herhangi bir tedavi yöntemi geliştirilmiş değil. Bunun yerine tedavi yöntemleri can sıkıcı belirtileri iyileştirmek üzere yoğunlaştırılmıştır. Bu nedenle Parkinson hastalığı için mevcut bir standart ya da iyi bir tedavi yönteminden bahsetmek mümkün değildir. Tedavi yaklaşımları, yaşamın daha iyi sürdürülmesi için aşağıdaki gibi belirtilmiştir.

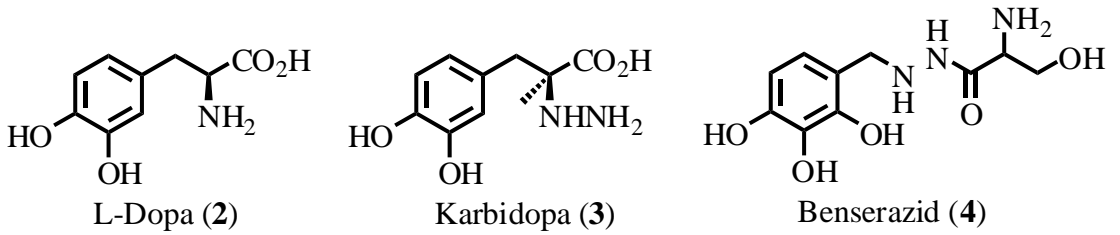
Uygulanan tedavi yöntemleri;

1. Hastayı, faydalı aktiviteler ve zihni faaliyetlerle içe kapanık ve toplumdaki ayrı olmaktan korumak.
2. Cerrahi tedavi; hastanın ağrılarını azaltmak için kullanılan bir yöntemdir ve hasta bölgenin, elektrik veya alkolle tahribinden ibarettir. Cerrahi tedaviyle titreme genellikle düzelir, ancak katılık ve hareketlerde gözle görülür bir iyileşme olmaz.

3. Bugün Parkinson hastalığının esas tedavisi olarak ele alınan tedavi, ilaçla tedavidir.

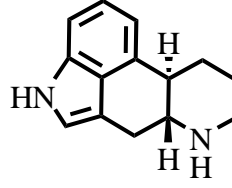
### 1.5. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

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



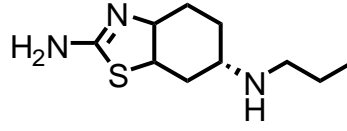
Parkinson hastalığının tedavisinde, kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçebilen dopamin agonist ilaçlar da kullanılır (Goldenberg 2008). Dopamin agonisti olan bir madde dopamin yokluğunda dopamin reseptörleriyle hücre dışındaki kimyasal uyarıyı taşıyan G-proteini (guanin nükleotid-bağlayıcı proteini) arasındaki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



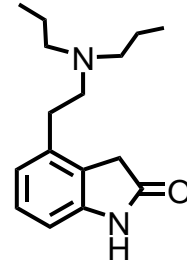


Ergolin (5)

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



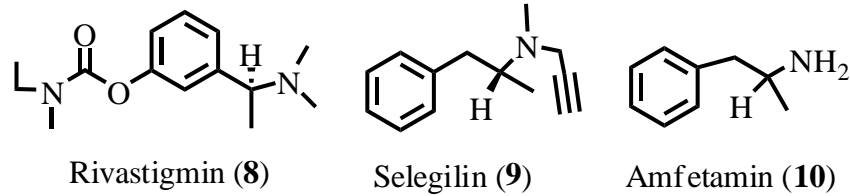
Pramipeksol (6)



Ropinirol (7)

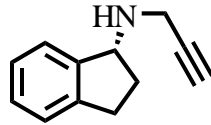
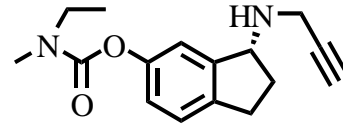
Ergolin türevi olmayan dopaminerjik aktiviteye sahip ve Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların olduğu da görülmektedir. Pramipeksol [(S)-N6-propyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2,6-diamin, **6**], ergolin yapısında olmayan ticari olarak Mirapex, Mirapexin, Sifrol gibi isimlerle dünya çapında yaygın bir şekilde Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaç dopamin D<sub>2</sub> reseptörlerinin agonistidir (Eisenreich *et al.* 2010). Pramipeksol, D<sub>2S</sub>, D<sub>2L</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, ve α<sub>2</sub>-adrenergic reseptörlerinde önemli afinite göstermektedir (Kvernmo *et al.* 2006). Pramipeksol (**6**) yapısından da anlaşılacağı gibi dopamine benzer şekilde aromatik halka içermemektedir. Diğer bir ergolin yapısında olmayan ve

Parkinson hastalığı ile titremeli bacak sendromu hastalığının tedavisinde kullanılan, indol türevi Ropinirol (4-[2-(dipropilamino)etil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-on, **7**) 'dir. Ropinirol, Requip, Ropark, Adartrel gibi ticari isimlerle satılmaktadır. Ropinirol, dopamin D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> ve D<sub>4</sub> reseptörlerinin agonistidir. Bu ilaç, özellikle dopamin D<sub>3</sub> reseptörleri üzerinde yüksek afinite göstermektedir (Kvernmo *et al.* 2006). Ropinirol (**7**), dopaminde olduğu gibi benzen halkası ve etil amin grubuna sahiptir. Ancak dopaminde aromatik halkaya bağlı OH grupları mevcutken ropinirolde aromatik halkaya NH grubunun bağlı olduğu görülmektedir.



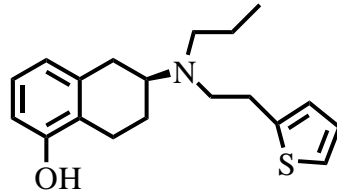
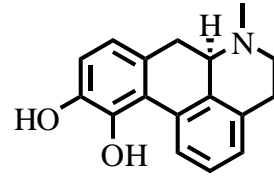
Yapı olarak dopamine (**1**) veya L-DOPA(**2**)'ye benzemeyen Rivastigmin [(S)-N-Etil-N-metil-3-[1-(dimetilamino)etil]fenil karbamat, **8**] bir benzil amin türevidir. Rivastigmin ve exelon ticari ismiyle klinikte kullanılan bir ilaçtır. Parasempatomimetik veya kolinerjik bir ajan olarak Parkinson ve Alzheimer hastalıklarından kaynaklanan akıl hastalıklarının tedavisinde kullanılır (Burn *et al.* 2006, Touchon *et al.* 2006). Rivastigmin (**8**)'in şimdiye kadar altı milyondan fazla hasta tarafından kullanılmaktadır. Dopamin gibi fenil etil amin türevi olan Selegilin [(R)-N-metil-N-(1-fenilpropan-2-il)propan-2-in-1-amin, **9**] ticari olarak L-deprenyl, Eldepryl, Emsam, Zelapar gibi ticari isimlerle satılan Parkinson hastalığı, bunama ve depresyon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. İnsan hücreleri mono amin oksidaz-A (MAO-A) ve mono amin oksidaz-B (MAO-B) olmak üzere iki tür mono amin oksidaz içermektedir. MAO-A beyinde bulunan serotonin, melatonin, epinefrin ve norepinefrinin deaminlenmesi için kullanılırken MAO-B beyinde dopaminin yıkımını (dopaminin deaminlenmesi) gerçekleştiren reseptörlerdir. Genel olarak MAO inhibitörleri antidepresan ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Selegilin (**9**) MAO-B'yi dönüşümsüz olarak inhibe etmek suretiyle aktivite göstermektedir. Selegilin (**9**) MAO-B'yi dönüşümsüz inhibe ettiği için Parkinson hastalığının tedavi edilmesinde kullanılır. Şayet Selegilin uygun dozda

alınmazsa MAO-A'yı da inhibe eder. MAO-A'nın inhibe edilmesi durumunda hasta seratonin krizi veya hipertansiyon krizine girebilir. Selegilin yapı olarak bir uyuşturucu olan amfetamin (**10**)'a benzemektedir. Bu yüzden de selegilinle yapılan tedavilerde amfetamine benzer uyuşturucu etkisi de gözlenmektedir. Bu özelliğinden dolayı selegilin ancak uzman doktor kontrolünde verilebilir. Yapı olarak dopamine ve ergoline benzemeyen Rasagilin [(R)-N-(propan-2-inil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amin, **11**], Azilect ve TVP-1012 gibi ticari isimlerle bilinmektedir. Rasagilin (**11**), selegilin (**9**) gibi benzil amin yapısındadır. Dolayısıyla Rasagilin, MAO-B enzimini dönüşümsüz inhibe etmek suretiyle aktivite gösterir ve bu yüzden de Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (Guay 2006; Oldfield *et al.* 2007; Gallagher and Schrag 2008). Rasagilinle tedavi gören hastalar üzerinde yapılan araştırmalar, Rasagilin'in hipertansiyona yol açmadığını ortaya koymaktadır (White *et al.* 2008).

Rasagilin (**11**)Ladostigil (**12**)

Ladostigil ([3R)-3-(prop-2-inilamino)indan-5-il]-N-propilcarbammat, **12**), TV-3,326 ismiyle bilinen nörolojik olarak koruyucu bir ajandır. Yapı olarak Rivastigmin (**8**) ve Rasagilin (**11**)'e benzemektedir ve bu iki ilacın bir kombinasyonu şeklindedir. Dolayısıyla biyolojik olarak da bu iki ilacın göstermiş olduğu aktiviteleri Ladostigil (**12**) tek başına göstermektedir. Yapılan çalışmalar Ladostigil ilacının, Alzheimer, Parkinson ve Lewy cisimciği hastalıklarından kaynaklanan nörolojik bozuklukların tedavisinde kullanılan önemli bir ilaç olduğunu ortaya koymaktadır (Weinstock *et al.* 2000, Yogev-Falach *et al.* 2006). Ladostigil (**12**) asetil kolin esteraz ve butiril kolin esteraz enzimlerini dönüşümlü olarak, MAO-B'yi de dönüşümsüz olarak inhibe etmek suretiyle inhibitör görevi görür (Bar-Am *et al.* 2009; Weinreb *et al.* 2009). Ladostigil antidepresan etkiye de sahip olduğundan dolayı depresyondaki ve heyecan korku içerisinde olan hastaların tedavisinde de kullanılma potansiyeline sahip bir ilaçtır (Weinstock *et al.* 2002, 2003).

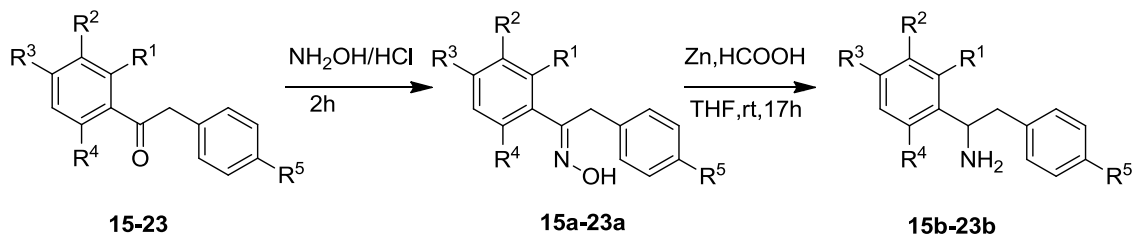
Şimdiye kadar anlatılan dopamin agonisti olan ilaçların tamamı tablet şeklinde kullanılan ilaçlardır. Ancak Neupro ticari ismiyle satılan Rotigotin [(S)-6-[propil(2-tiyofen-2-yiletil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol, **13**] plaster şeklinde kullanılan bir ilaçtır. Rotigotin (**13**) dopamin agonisti olup Parkinson ve titremeli bacak sendromu hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Chen *et al.* 2009, Stiasny-Kolster *et al.* 2004). Günde bir kez kullanılan yeni bir ilaçtır. Bir amino tetralin türevi olan rotigotinin anti depresan etkisinin olduğu da bildirilmiştir (Bertaina-Anglade, 2006). Rotigotin bütün dopamin reseptörleri üzerinde agonist aktivite gösterirken  $\alpha_{2B}$ -adrenergic receptorler üzerinde antogonist aktivite ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptörleri üzerinde de kısmi bir agonist aktivite göstermektedir (Scheller *et al.* 2009).

Rotigotin (**13**)Apomorfin (**14**)

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

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

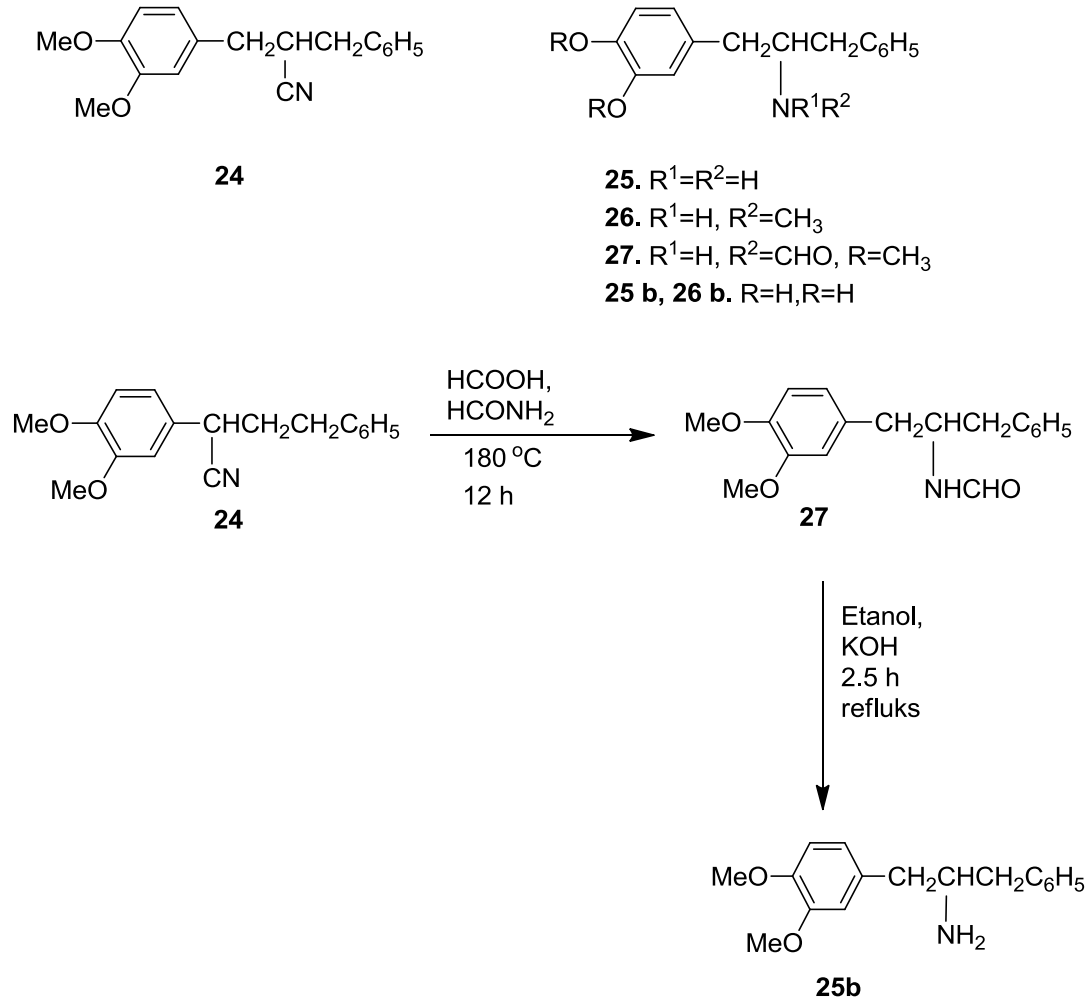
Huan-Qui ve grubu **15** bileşiğinin ve türevlerinin *Helicobacter pylori* üreaza karşı önemli inhibitör aktiviteler gösterdiğini bildirmiştir. Bu bileşiğin türevleri arasında en yüksek aktivite gösteren bileşiklerin aminler ve oksimlerin olduğunu ve özellikle aminlerin önemli hayati fonksiyonlar gösterdiğini belirtmişlerdir (Huan-Qui *et al.* 2009).



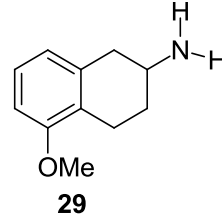
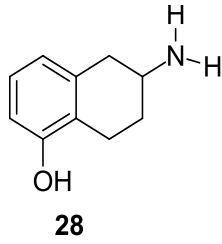
**Şekil 2.1.** 4-(1-amino-2-(4-hidroksifenil)etil)benzen (**15b**) ve türevlerinin literatür sentezi

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
<b>15a,15b</b>	OH	OH	OH	H	OH
<b>16a,16b</b>	OH	OH	OH	H	F
<b>17a,17b</b>	OH	H	OH	H	F
<b>18a,18b</b>	OH	H	OH	H	OCH <sub>3</sub>
<b>19a,19b</b>	OH	H	OH	H	NO <sub>2</sub>
<b>20a,20b</b>	H	OH	OH	H	OH
<b>21a,21b</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
<b>22a,22b</b>	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	OH	OH
<b>23a,23b</b>	OH	H	OH	OH	OH

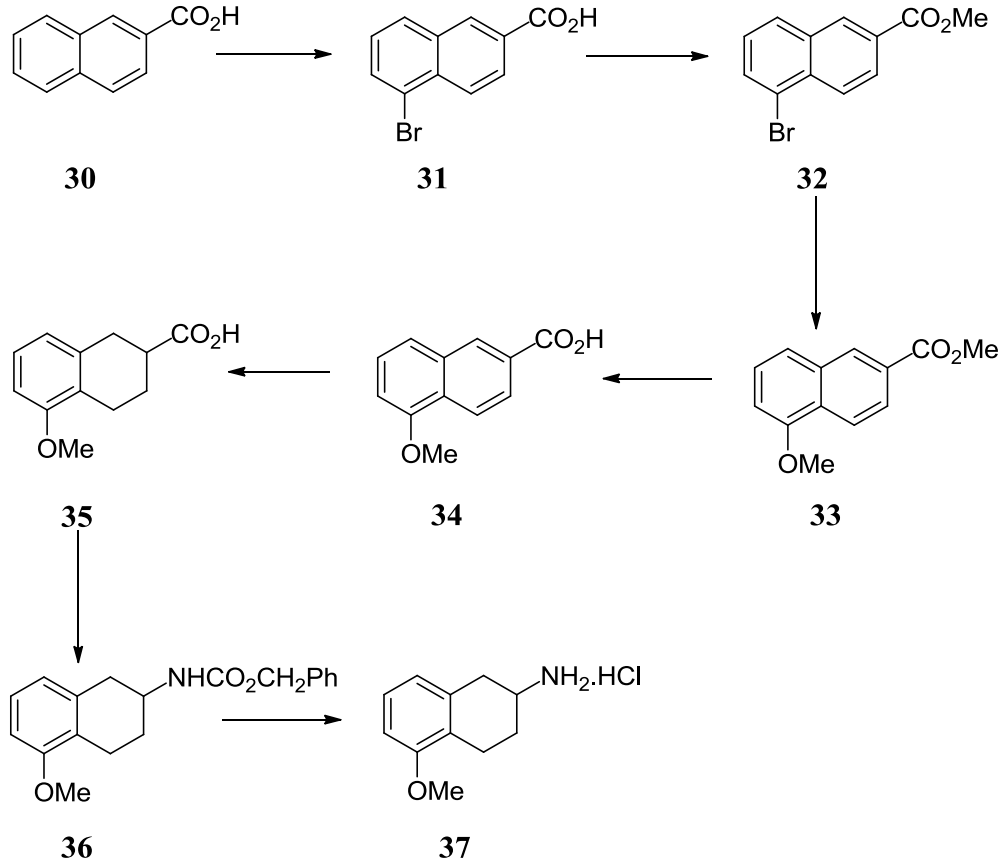
Vladimir ve grubu 25b ve 26b bileşikleri ve türevlerinin bazı antiaritmik etkiler gösterdiğini ve hafif uyarıcı özelliklere sahip olduğunu belirtmiştir. Ayrıca 26a bileşiğinin ise dopaminerjik özellik gösterdiğini bildirmiştir.



**Şekil 2.2.** 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-fenilpropan-2-amin (**25b**)'nin literatür sentezi



Öztaşkın ve grubu tarafından, dopaminerjik, seratonerjik, meltoninerjik, antifungal, antibakteriyel, fenil etanol amin N-metil transferaz enzimini inhibe edici gibi önemli biyolojik aktivitelere sahip olan 2-amino-5-hidroksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**28**)'in metoksit türevi olan ve benzer aktivitelere sahip 2-amino-5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin (**29**)'un alternatif bir sentezini, naftalin-2-karboksilik asit (**30**)' dan çıkarak gerçekleştirdi. Öncelikle naftalin-2-karboksilik asit (**30**) katalitik miktardaki iyot varlığında moleküler brom ile bromlanarak ilgili 5-bromnaftalin-2-karboksilik asit (**31**) sentezlenmiştir. Bu bileşiğin pTSA katalizörlüğünde MeOH ile esterleştirilmesi akabinde de Cu katalizörlüğünde NaOMe ile reaksiyonu ve ester grubunun MeOH içerisinde NaOH çözeltisiyle hidrolizi neticesinde 5-metoksinaftalin-2-karboksilik asit (**34**) alternatif bir yolla sentezlenmiştir. Bu bileşiğin sıvı amonyak içerisinde Na ile Birch indirgenmesi sonucunda 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-2-karboksilik asit (**36**)'yı alternatif ve daha kolay bir yolla sentezlemişlerdir. Bu bileşiğinde Curtius reaksiyonu, karbamatlama ve hidrojenoliz reaksiyonları neticesinde 29' un hidrojen klorür tuzu olan 37'yi sentezlemişlerdir (Öztaşkın *et al.* 2011).

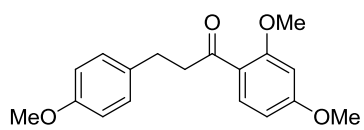


**Şekil 2.3.** 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amin hidroklorür tuzu (**37**)'nin literatür sentezi

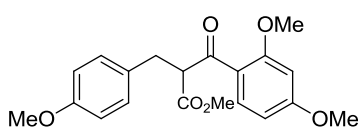
## 2.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışma kapsamında 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**43**), metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**44**), 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**46**), metil3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**47**), 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**49**), metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**50**), 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil) propan-1-ol (**51**), 1-(1-azido-3-(4-metoksifenil)propil)-2,4dimetoksibenzen(**52**), 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1- aminhidroklorit (**53**)'ün sentezi amaçlandı.

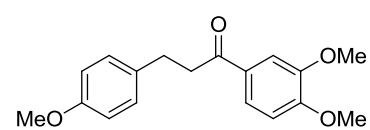




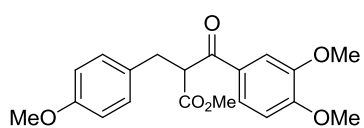
38



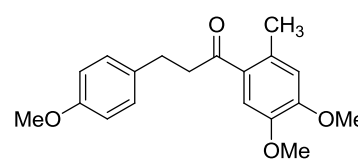
39



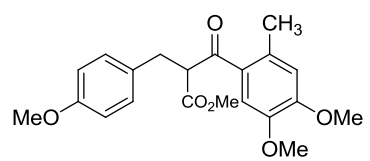
40



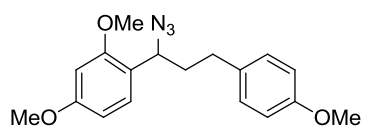
41



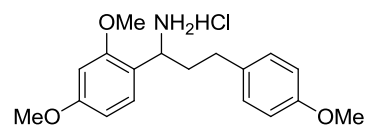
42



43



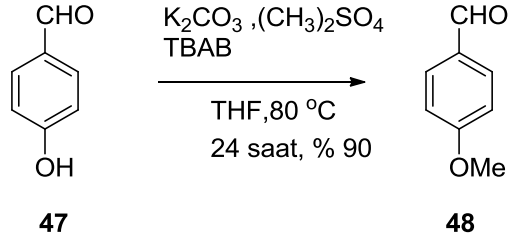
44



45

### 3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

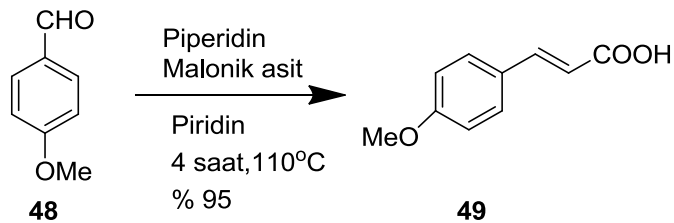
#### 3.1. 4-Metoksi benzaldehit (48)'in Sentezi



Şekil 3.1. 4-Metoksi benzaldehit (48)'in sentezi

4-Metoksi benzaldehit (48)'in sentezi literatürde bilinen yöntemle göre ticari olarak satın alınan 4-hidroksi benzaldehit (47)'den çıkılarak yapıldı. THF içerisinde çözünen 4-hidroksi benzaldehit (47)'ye  $K_2CO_3$  ve  $(CH_3)_2SO_4$  çözeltileri ve TBAB ilave edildi ve karışım 24 saat karıştırıldı. THF fazlası evaporatörde uzaklaştırılarak EtOAc ile ekstraksiyon yapıldı.  $Na_2SO_4$  üzerinden kurutulup EtOAc evaporatörden uzaklaştırıldı ve beyaz katı bir madde olan 4-metoksi benzaldehit (48) %90 verimle sentezlendi (Qadeer *et al.* 2007) (Şekil 3.1).

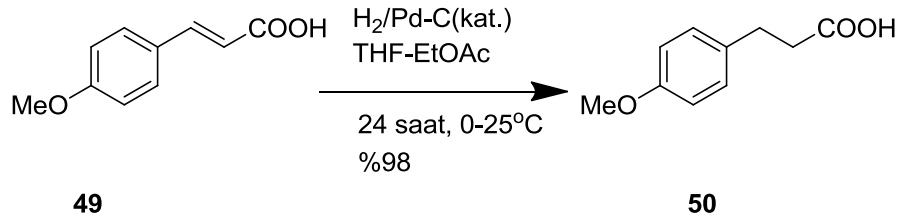
#### 3.2. 4-Metoksi sinnamik asit (49)'un Sentezi



Şekil 3.2. 4-Metoksi sinnamik asit (49)'un sentezi

49 bileşiği, benzaldehit 48'in piridin ve piperidin içerisinde malonik asit ile reaksiyonundan elde edildi (Qadeer *et al.* 2007) (Şekil 3.2).

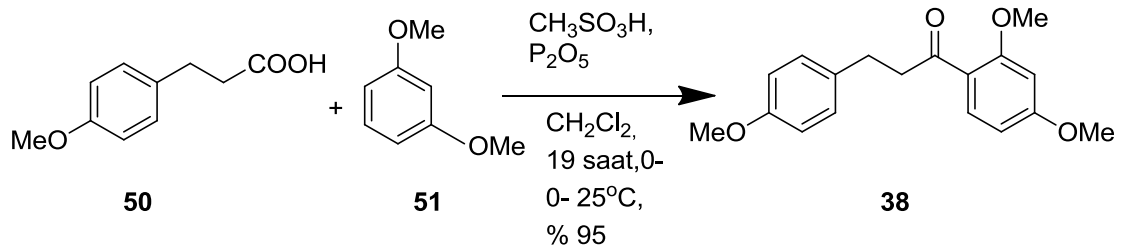
### 3.3. 3-(4-Metoksi fenil )propanoik Asit (**50**)'nin Sentezi



**Şekil 3.3.** 3-(4-Metoksi fenil)propanoik asit (**50**)'nin sentezi

4-Metoksi sinnamik asit (**49**)'un THF içerisinde Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu neticesinde katı ve beyaz renkteki 3-(4-metoksi fenil )propanoik asit (**50**) %98 verimle sentezlendi (Qadeer *et al.* 2007) (Şekil 3.3).

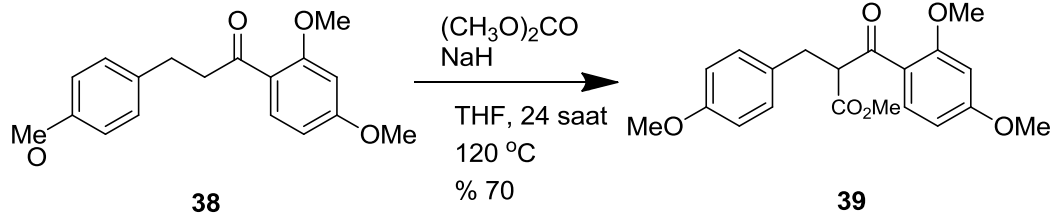
### 3.4. Asitlerin dimetoksi benzenlerle reaksiyonu için genel yöntem [1-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**38**)]'in Sentezi



**Şekil 3.4.** 1-(2,4-Dimetoksi fenil)-3-(4-metoksi fenil)propan-1-on (**38**)'in sentezi

Asit **50**'nin metansülfonik asit-  $P_2O_5$  içerisinde dimetoksibenzen **51** ile oda sıcaklığındaki reaksiyonu ve ekstraksiyon işlemleri sonucunda 1-(2,4-dimetoksi fenil)-3-(4-metoksi fenil)propan-1-on (**38**) %95 verimle beyaz renkli katı halde sentezlendi (Zewge *et al.* 2007) (Şekil 3.4).

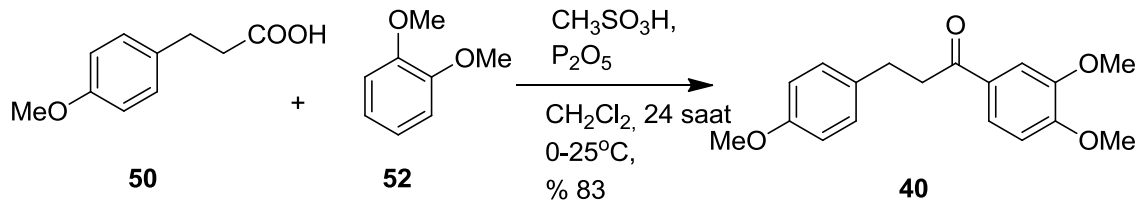
### 3.5. Ketonların $\alpha$ -karbonillenmesi için genel yöntem [ Metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (39)]'un Sentezi



**Şekil 3.5.** Metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (39)'un sentezi

1-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (38)' in THF içerisinde NaH ve dimetil karbonat ile 12 saat süren reaksiyonu, ekstraksiyon işlemleri ve çözücünün uçurulması neticesinde metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (39) %70 verimle sarı renkli katı elde edildi (Johnson and Mander 1974; Hacksell *et al.* 1981) (Şekil 3.5).

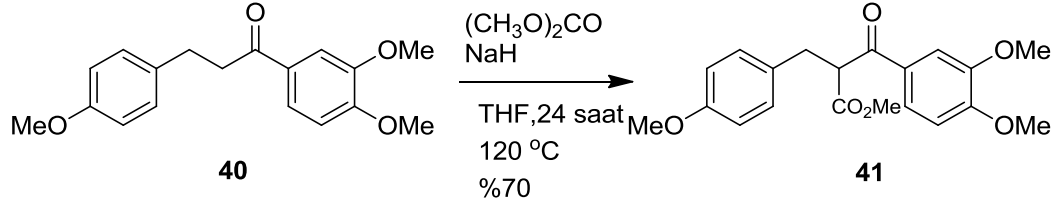
### 3.6. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (40)'ın Sentezi



**Şekil 3.6.** 1-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (40)'ın sentezi

Yukarıda 3.4' de asitlerin dimetoksi benzenlerle reaksiyonu için verilen yöntemin aynısı uygulandı. Buna göre 50'nin 52 ile reaksiyonu sonucunda 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (40) %83 verimle turuncu renkli katı sentezlendi (Şekil 3.6).

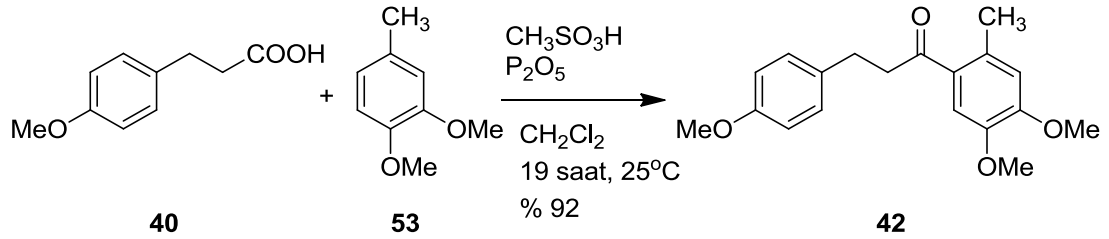
### 3.7. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (41)'in Sentezi



**Şekil 3.7.** Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (41)'in sentezi

Yukarıda 3.5'te ketonların  $\alpha$ - karbonillenmesi için verilen genel yöntemin aynıı uygulandı. Böylece **41** bileşiği %70 verimle sarı renkli katı bir madde olarak sentezlendi (Şekil 3.7).

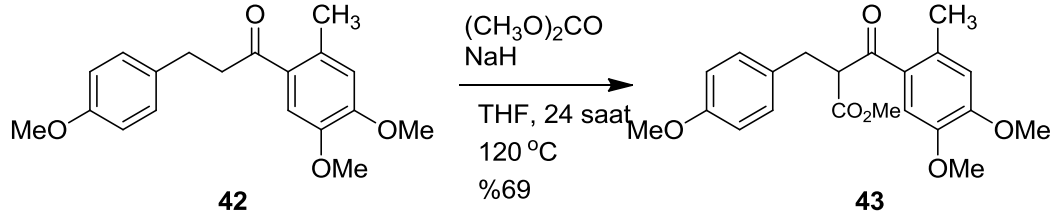
### 3.8. 1-(4,5-Dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksi fenil)propan-1-on (42)'nin Sentezi



**Şekil 3.8.** 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (42)'nin sentezi

Yukarıda 3.4'te anlatılan yöntemin aynıı **53** bileşiğine uygulandı. Buna göre asit **40**'ın **53** bileşiğine uygulandı. Buna göre asit **40**'ın **53** ile reaksiyonundan keton **42** beyaz renkli bir katı olarak %92 verimle sentezlendi (Şekil 3.8).

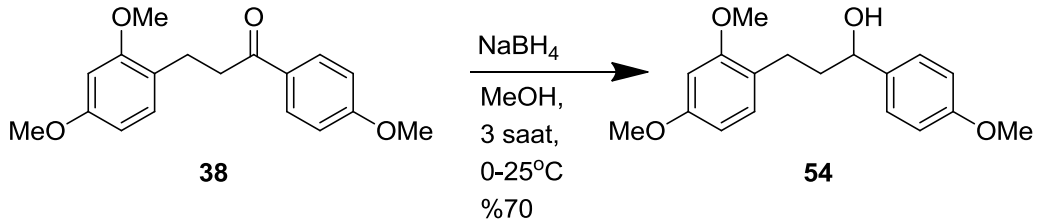
### 3.9. Metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (43)'ün Sentezi



**Şekil 3.9.** Metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (43)'ün sentezi

Yukarıda 3.5'te verilen yöntemin aynısı uygulanarak **42**'nin  $\text{NaH}$  ve  $(\text{MeO})_2\text{CO}$  ile olan reaksiyonu neticesinde **43** beyaz renkli katı bir madde olarak faz %70 verimle sentezlendi (Şekil 3.9).

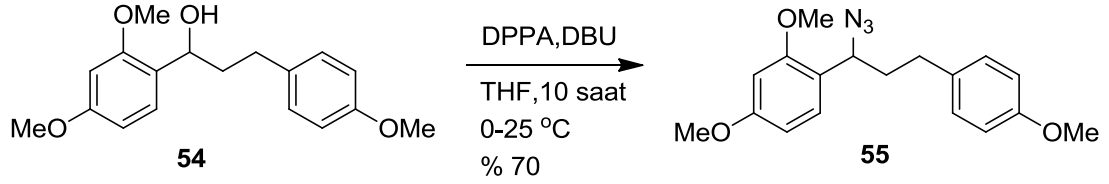
### 3.10. 1-(2,4-Dimetoksi fenil)-3-(4-metoksi fenil)propan-1-ol (54)'ün Sentezi



**Şekil 3.10.** 1-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-ol (54)'ün sentezi

1-(2,4-Dimetoksi fenil)-3-(4-metoksi fenil) propan-1-on (**43**)'ün  $\text{MeOH}$  içerisinde  $\text{NaBH}_4$  ile indirgenme reaksiyonu, ekstraksiyon işlemleri ve çözücünün döner buharlaştırıcıdan uçurulması sonucunda alkol **54** sıvı halde sentezlendi. (Horaguchi *et al.* 1989) (Şekil 3.10).

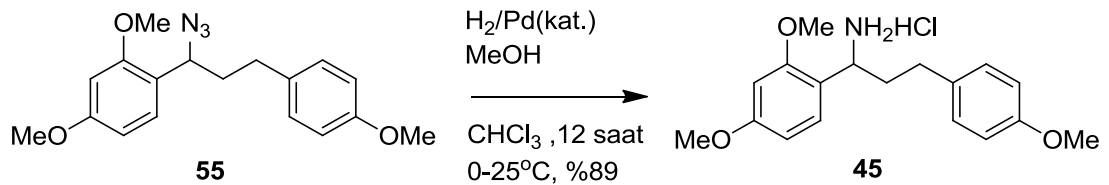
### 3.11. 1-(1-Azido-3-(4-metoksi fenil)propil)-2,4-dimetoksi benzen (**55**)'in Sentezi



**Şekil 3.11.** 1-(1-azido-3-(4-metoksi fenil)propil)-2,4-dimetoksi benzen (**55**)'in sentezi

Kuliszewska ve grubu ile Gu ve grubunun benzil alkollerin Mitsunobu reaksiyonu için verdikleri yöntem 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-ol (**54**)'e uygulandı. Bu amaçla 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-ol (**54**) bileşiği 0°C'de ve Argon gazı atmosferi altında destile THF içerisinde DBU ve DPPA ile önce 0°C'de 2 daha sonra oda sıcaklığında 10 saat karıştırıldı. THF evaporatörde düşük basınçta ve 30°C'de uzaklaştırıldı. Kalıntı %5'lik HCl ile asitlendirilip CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile ekstrakte edildi. Kurutma, çözücünün uçurulması ve silika jel kolondan kromatografik ayırma sonucunda 1-(1-azido-3-(4-metoksifenil)propil)-2,4-dimetoksibenzen (**55**) %70 verimle kırmızı renkli bir sıvı olarak sentezlendi (Gu *et al.* 2000; Kulizewska *et al.* 2008) (Şekil 3.11).

### 3.12. 1-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin Hidroklorit (**45**)'in Sentezi



**Şekil 3.12.** 1-(2,4-Dimetoksi fenil)-3-(4-metoksi fenil)propan-1-amin hidroklorit (**45**)'in sentezi

Grubumuz, hidrojenasyonla alkil azitleri ilgili alkil amin hidrojen klorür tuzlarına dönüştürmektedir. Aynı yöntem 1-(1-azido-3-(4-metoksifenil)propil)-2,4-dimetoksi

benzen (**55**)'e uygulandı. Bu amaçla 1-(1-azido-3-(4-metoksifenil)propil-2,4-dimetoksibenzen (**55**) bileşigi CH<sub>3</sub>OH içerisinde çözüldü. Üzerine CHCl<sub>3</sub> ve katalitik miktarda Pd-C ilave edilerek 12 saat oda sıcaklığında H<sub>2</sub> gazı ile hidrojenasyona tabi tutuldu. Katalizörün süzgeç kağıdından süzülmesi, çözücünün döner buharlaştırıcı vasıtasıyla düşük basınçta uçurulması ve kristallendirme işlemleri neticesinde 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin hidroklorit (**45**) %94 verimle sarı renkli katı bir madde olarak sentezlendi (Goksu and Secen 2005) (Şekil 3.12).



## **4. ARAŞTIRMA BULGULARI**

### **4.1. Saflaştırma**

Deneylerde kullanılan çözücü ve kimyasallar literatürde belirtildiği gibi saflaştırıldı. (Perin 1966).

#### **4.1.1. Hekzan**

1 L hekzan içerisine derişik  $H_2SO_4$  katıp oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve hekzan fazı ayrılıp doygun  $NaHCO_3$  çözeltisi ile (3x100 ml) ve su ile yıkandı. Hekzan fazı  $CaCl_2$  üzerinden kurutuldu. Atmosfer basıncında destillenerek saflaştırıldı.

#### **4.1.2. Kloroform**

1 Litre kloroform önce doygun  $NaHCO_3$  (2x100 ml) ve su ile yıkandı. Kloroform fazı  $CaCl_2$  üzerinden kurutulup, atmosfer basıncında destillenerek saflaştırıldı.

#### **4.1.3. Diklorometan**

1 Litre diklorometan önce doygun  $NaHCO_3$ (2x100 ml) ve su ile yıkandı. Diklorometan fazı  $CaCl_2$  üzerinden kurutulup, atmosfer basıncında destillenerek saflaştırıldı.

#### **4.1.4. Etil asetat**

Etil asetatta safsızlık olarak su, etil alkol ve asetik asit bulunur. SaflaŐtırmak için etil asetat önce %5'lik  $NaHCO_3$  çözeltisi, sonra  $NaCl$  çözeltisi ve su ile yıkanarak  $MgSO_4$  üzerinden kurutuldu. Kurutulan etil asetat atmosfer basıncında destillenerek saflaştırıldı.

#### **4.1.5. Metanol**

Metanol bol miktarda CaO ile beraber bir geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra destillendi. Çok kuru metanol destillemek için 5 gr magnezyum, 0,5 gr iyot ve 100 ml CaO ile kurutulmuş metanol karışımı, iyodun rengi gidinceye kadar ısıtıldı. Magnezyumun tümünün reaksiyona girmesinden sonra karışıma 900 ml CaO üzerinden kurutulmuş metanol eklendi ve karışım 30 dakika kaynatıldı. Metanol daha sonra atmosfer basıncında destillenerek saflaştırıldı.

#### **4.1.6. Benzen**

Bir litre benzen (3x25 ml) derişik H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile iyice çalkalanıp, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 'ün doygun çözültisi ile yıkandı.P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinden kurutulup, sodyum metali üzerinde bir gece bekletilerek atmosfer basıncında destillendi. Destilat mutlak benzen olarak kullanıldı.

### **4.2. Kromotografik Ayırmalar**

#### **4.2.1. Kolon kromatografisi**

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

### **4.3. Spektrumlar**

#### **4.3.1. <sup>1</sup>H-NMR Spektrumları**

Varian 400 MHz spektrometre

#### **4.3.2. <sup>13</sup>C-NMR Spektrumları**

Varian 100 MHz Spektrometre

### 4.3.3. IR Spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

### 4.3.4. Kütle spektrumları

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

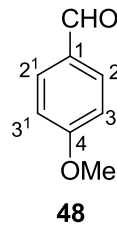
### 4.3.5. Elementel analiz

Leco CHNS-932

## 4.4. Deneyle

Bu çalışmada 4-hidroksi benzaldehit satın alındı ve herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanıldı.

### 4.4.1. 4-Metoksi benzaldehit (48)'in Sentezi

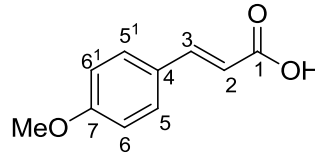


4-Hidroksi benzaldehit (**47**) (1.00 g, 8.19 mmol) 100 ml'lik bir balona alındı ve üzerine THF (30 ml) konuldu. Buna göre  $K_2CO_3$ ,  $H_2O$  içerisinde çözüldü (**1**).Başka bir erlende ise  $(CH_3)_2SO_4$  (1.03 g, 8.19 mmol) ve TBAB (1.18 g 8.19 mmol) THF içerisinde çözüldü (**2**).Karışıma  $80^\circ C$ 'de (**1**) ve (**2**) nolu çözeltiler ilave edildi. Reaksiyon  $80^\circ C$ 'de

24 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda THF düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntıya H<sub>2</sub>O (50 ml) ve EtOAc (50 ml) ilave edildi. Organik faz ayrıldı su fazı EtOAc (2x30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik fazın Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulması sonucunda 4-metoksi benzaldehit (**48**) (1.09g, 7.42 mmol) %90 verimle sarı renkli katı halde sentezlendi.

4-Metoksi benzaldehit (**48**)'in <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR'leri literatürdeki değerlerle uyumaktadır (Affolter *et al.* 2009).

#### 4.4.2. 4-Metoksi Sinnamik asit (**49**)' un Sentezi

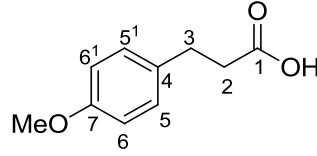


**49**

Malonik asit (5.6 g, 6.61 mmol) piridin (12 ml) içerisinde çözüldü ve üzerine 4-metoksi benzaldehit (**48**) (0.90 g, 6.61 mmol) ilave edildi. 50°C'de reaksiyona piperidin (0.5 g, 6.61 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 80°C'de 30 dk karıştırıldıktan sonra sıcaklığı 110°C'ye çıkarıldı ve 3 saat karıştırma işlemi devam ettirildi. Daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Karışıma soğuk su (100 ml) ilave edildikten sonra pH= 2 olana kadar seyreltik HCl ile asitlendirildi. Çöken kalıntı nuçe hunisinden süzülde. Etüvde 40°C'de kurutuldu. 4-metoksi sinnamik asit (**49**) (1.12 g, 6.29 mmol) %95 verimle beyaz renkli katı olarak sentezlendi.

4-Metoksi sinnamik asit (**49**)'un <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR'leri literatürdeki değerlerle uyumaktadır (Venkatevh *et al.* 2011).

#### 4.4.3. 3-( 4-Metoksi fenil) propanoik asit (**50**)' nin Sentezi



**50**

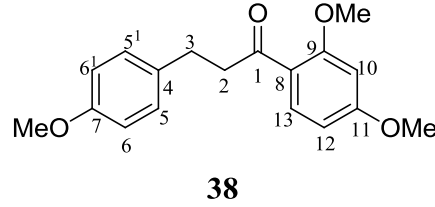
4-Metoksi sinnamik asit (**49**) (1.0 g, 5.61 mmol) destile THF içerisinde çözüldü. Bu çözeltiye Pd/C (50-100 mg) ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında H<sub>2</sub> gazı ile hidrojenasyona tabi tutuldu. Daha sonra katalizör mavi bantlı süzgeç kâğıdından süzülerek uzaklaştırıldı ve çözücü düşük basınçta uçurularak uzaklaştırıldı. İlave bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın 3-(4-metoksi fenil )propanoik asit (**50**) (0.99 g, 5.54 mmol) %98 verimle beyaz renkli katı olarak sentezlendi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ = 7.12 (AB sisteminin A kısmı, 1H, H-5 ve H-5<sup>1</sup>, J= 8.8 Hz), 6.83 (AB sisteminin B kısmı, 1H, H-6 ve H-6<sup>1</sup>, J=8.8 Hz), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.90 (t, 2H, H3, J=7.7 Hz), 2.65 (t, 2H, H2, J=7.7 Hz) (**Ek 1.1**).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$ =178.9 (CO), 158.4 (C7), 132.5(C4), 129.5 (C5 ve C5<sup>1</sup>), 114.2 (C6 ve C6<sup>1</sup>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 36.1 (C2), 30.0 (C3) (**Ek 1.1**).

**IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 2952, 2896, 2833, 1701, 1608, 1583, 1512, 1454, 1442, 1420, 1406, 1353, 1264, 1247, 1215, 1177, 1107, 1029, 929, 831, 738.

#### 4.4.4. 1-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (38)'in Sentezi



250 ml'lik bir balon içerisine  $P_2O_5$  (3.16 g, 0.09 mmol) ve metansülfonik asit (9 g, 0.71 mmol) ilave edildi. Karışım argon gazı ortamında  $50^\circ C$ 'de 1 saat manyetik olarak karıştırıldı ve  $P_2O_5$  tamamen çözüldükten sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Üzerine  $CH_2Cl_2$  ilave edildi. Yeni destillenmiş  $CH_2Cl_2$ ' de çözülmüş 1,3-dimetoksi benzen (**51**) (0.38 g, 2.77 mmol) daha sonra 3-(4-metoksi fenil )propanoik asit (**50**) (0.5 g, 2.77 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 24 saat oda sıcaklığında argon gazı ortamında devam ettirildi. 24 saat sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve karışıma buz ilave edildi. %10'luk NaOH çözeltisi ile pH=10 olana kadar ortam bazikleştirildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. %30 EtOAc- hekzan ile silika jel kolon üzerinden saflaştırıldı. 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**38**) (0.79 g, 2.66 mmol) %95 verimle beyaz renkli katı sentezlendi.

**Erime noktası:**  $77-79^\circ C$

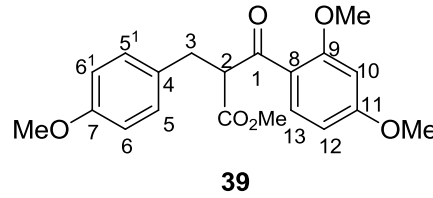
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , ppm):**  $\delta$ = 7.83 (dd, 1H, H-13,  $J=1.1$  Hz, 8.7 Hz), 7.17 (d, 2H, H-5 ve H-5',  $J=7.9$  Hz), 6.82 (dd, 2H, H-6 ve H-6',  $J=7.9$  Hz,  $J=1.1$  Hz), 6.51 (dd, 1H, H-12,  $J=1.1$  Hz,  $J=8.7$  Hz), 6.44 (s, 1H, H-10), 3.84 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.24 (t, 2H, H-2,  $J=7.8$  Hz), 2.95 (t, 2H, H-3,  $J=7.8$  Hz). (Ek 1.2).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , ppm):**  $\delta$ = 119.7 (CO), 164.7(C11), 161.0 (C9), 158.1 (C7), 134.3 (C4), 132.9 (C13), 129.6 (C5 ve C5'), 121.2 (C8), 114.0 (C6 ve C6'), 105.5

(C12), 98.5 (C10), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 55.66 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 45.8(C2), 30.0 (C3). (**Ek 1.2**).

**IR (CDCl<sub>3</sub> cm<sup>-1</sup>):** 2997, 2939, 2836,1574, 1661, 1599, 1512, 1464, 1440, 1419, 1361, 1286, 1264, 1247, 1211, 1177, 1162, 1125, 1110, 1030, 983, 825, 733, 702, 640, 517.

#### 4.4.5. Metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**39**)'un Sentezi



1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**38**) (0.45g, 1.50mmol) destile THF(100 ml) içerisinde çözüldü. Çözeltinin üzerine azot atmosferinde NaH (0.114 g) ilave edildi. Daha sonra dimetil karbonat (0.716 g, 0.64 mmol) THF (30 ml) içerisinde çözümlenerek reaksiyon kabına yavaş bir şekilde ilave edildi. Karışım 24 saat kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve üzerine asetik asit (5 ml) ilave edildi. Reaksiyon karışımının çözücüsü uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntıya EtOAc (50 ml) ilave edilerek Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sulu çözeltisi (80 ml) ile yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen madde %25 EtOAc-hekzan çözeltisi ile silika jel kolondan ayrıldı. Metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**39**) (0.38 g,1.06 mmol) %70 verimle sarı renkli katı sentezlendi.

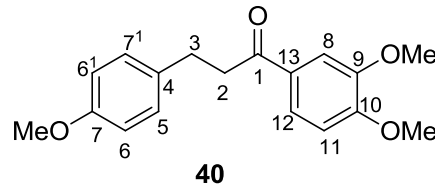
**Erime noktası:** 99-101°C

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 7.80 (AB'nin A kısmı, d, 1H, H-13,J=8.8 Hz ), 7.13 (AB'nin A kısmı, d, 2H, H-5 ve H-5<sup>1</sup>,J=8.4 Hz) 6.78 (AB'nin B kısmı, d, 2H, H-6 ve H-6<sup>1</sup>, J=8.4 Hz), 6.50 (AB'nin B kısmı, dd, 1H, H-12,J=2.2 Hz, J= 8.8 Hz), 6.41 (t,

1H,NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.15 (d, 1H, H-7, J=7.3 Hz), 7.10 (d, 1H, H-7, J=7.3 Hz), 6.61 (t, 1H, H-2, J=7.31 Hz), 3.84 (s, 6-H, 2 OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (AB'nin A kısmı, dd, 1H, H-3, J=7.0 Hz, J=14.1 Hz) 3.15 (AB'nin B kısmı, dd, 1H, H-3<sup>1</sup>, J=7.3 Hz, J=14.1 Hz) (**Ek 1.3.**).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 194.2 (CO), 171.1 (CO<sub>2</sub>), 165.2 (C11), 160.7 (C9), 158.3(C7), 133.8 (C13), 131.6 (C4), 130.2 (C5 ve C5<sup>1</sup>), 120.2 (C8), 113.9 (C6 ve C6<sup>1</sup>), 105.9 (C12), 98.4 (C10), 60.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 52.2 (C2), 34.1 (C3) (**Ek 1.3.**).

#### 4.4.6. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (40)'ın sentezi



250 ml'lik bir balon içerisine P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (3.16 g, 0.09 mmol) ve metansülfonik asit (9 g, 0.71 mmol) ilave edildi. Karışım argon gazı ortamında 50°C'de 1 saat manyetik karıştırıcıyla karıştırıldı. P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> tamamen çözüldükten sonra oda sıcaklığına soğutuldu ve CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ilave edildi. Yeni destillenmiş CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 'de çözülmüş 1,2-dimetoksi benzen (0.38 g, 2.77 mmol) ve 3-(4-metoksi fenil )propanoik asit (**50**) (0.5 g, 2.77 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 24 saat oda sıcaklığında argon gazı ortamında devam ettirildi. 24 saat sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve buz ilave edildi. %10'luk NaOH çözeltisi ile pH=10 olana kadar ortam bazikleştirildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Organik çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı.%30 EtOAc- hekzan ile silika-jel kolon üzerinden saflaştırıldı. 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (0.69 g, 2.33 mmol) (**40**) %83 verimle turuncu katı sentezlendi.

**Erime noktası:** 78-80°C

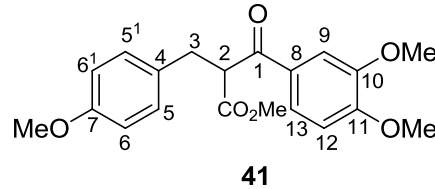


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 7.56 (dd, 1H, J=1.8 Hz, J= 8.4 Hz), 7.51 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.16 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 6.87-6.82(m, 3H), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.21 (t, 2H, J=8.1 Hz), 2.99(t, 2H, J=8.1 Hz) (**Ek 1.4**).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 198.3 (CO), 158.2 (C7), 153.5 (C10), 149.2 (C11), 133.7 (C4), 130.4 (C8), 129.6 (C5 ve C5<sup>1</sup>), 122.9 (C13), 114.2 (C6 ve C6<sup>1</sup>), 110.4 (C9), 110.2 (C12), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 40.5 (C2), 29.8 (C3) (**Ek 1.4**).

**IR (CDCl<sub>3</sub> cm<sup>-1</sup>):** 3008, 2957, 2934, 2907, 2835, 1735, 1657, 1599, 1569, 1513, 1460, 1420, 1361, 1309, 1285, 1249, 1214, 1163, 1127, 985, 845, 820, 793, 776, 734, 702, 592, 647, 518.

#### 4.4.7. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**41**)'in sentezi



1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**40**) (0.45g, 1.50mmol) destile THF (100 ml) içerisinde çözüldü. Çözeltinin üzerine azot atmosferinde NaH (0.114 g) ilave edildi. Daha sonra dimetil karbonat (0.716 g, 0.64 mmol) THF (30 ml) içerisinde çözümlenerek reaksiyon karışımına yavaş bir şekilde ilave edildi. 24 saat kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve üzerine asetik asit (5 ml) ilave edildi ve çözücü uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntıya EtOAc (50 ml) ilave edilerek Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sulu çözeltisi (80 ml) ile yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücüsü rotaride uçurularak uzaklaştırıldı. Elde edilen madde %20 EtOAc-Hekzan çözeltisi ile silika jel kolondan ayrıldı. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-

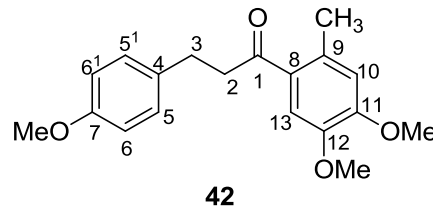
metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**41**) (0.45g, 1.06 mmol) %70 verimle sarı renkli katı sentezlendi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 7.59 (dd,1H,H-13, J= 1.8 Hz, J=8.4 Hz),7.51(d,1H,H-9 J=1.8 Hz),7.13(d,2H,H-5 ve H-6,J=8.4 Hz), 6.86 (d,1H,H-12, J= 8.4), 6.78 (d, 2H, H-6 ve H-6<sup>1</sup>, J= 8.4 Hz) , 4.56 (t,1H, H-2, J=7.3 Hz ), 3.93 (s,3H,OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s,3H,OCH<sub>3</sub>) , 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.29-3.24(m, 2H, H-3) (**Ek 1.5**).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 193.1 (CO), 170.3(CO<sub>2</sub>), 158.5(C7), 154.0 (C11), 149.4 (C10), 130.7 (C8), 130.1 (C5 ve C5<sup>1</sup>), 129.5 (C4), 123.7 (C13), 114.2 (C6 ve C6<sup>1</sup>), 110.9 (C12), 110.3 (C9), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.1(OCH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 52.7(C2), 34.4 (C3) (**Ek 1.5**).

**Elementel analiz:** C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>: Hesaplanan: C, 67.03; H, 6.19 Bulunan: C, 67.01; H, 6.03

#### 4.4.8. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**42**)'nin sentezi



250 ml'lik bir balon içerisine P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (3.16 g, 0.09 mmol) ve metansülfonik asit (9 g, 0.71 mmol) ilave edildi ve argon gazı takıldı. Karışım argon gazı ortamında 50°C'de 1 saat karıştırıldı. P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> tamamen çözüldükten sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Yeni destillenmiş CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-de çözülmüş 3,4- dimetoksi toluen (**53**) (0.42 g, 2.77 mmol) ve 3-(4-metoksi fenil )propanoik asit (**40**) (0.5 g, 2.77 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 24 saat oda sıcaklığında argon gazı ortamında devam ettirildi. 24 saat sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve reaksiyon karışımına buz ilave edildi. %10'luk NaOH

çözeltisi ile pH=10 olana kadar ortam bazikleştirildi ve EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. %25 EtOAc- hekzan ile silika jel kolondan ayrıldı. 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**42**) (0.81 g, 2.58 mmol) %92 verimle beyaz renkli katı sentezlendi.

**Erime noktası:** 76-78°C

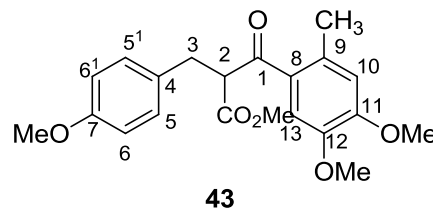
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 7.16 (s, 1H, H-13), 7.13 (d, 2H, H-5 ve H-5<sup>1</sup>, J= 8.2 Hz ), 6.84 (d, 2H, H-6 ve H-6<sup>1</sup>, J=8.2 Hz), 6.70 (s, 1H, H-10), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.16 (t, 2H, H-2, J=7.6 Hz), 2.98 (t, 2H, H-3, J=7.6 Hz), 2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) (**Ek 1.6**).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 201.6 (CO), 158.2 (C7), 151.6 (C11), 146.5 (C12), 133.7 (C4 veya C8), 133.5 (C4 veya C8), 129.8 (C9), 129.6 (C5 ve C5<sup>1</sup>), 114.8 (C10), 114.2 (C6 ve C6<sup>1</sup>), 112.6 (C13), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 43.5 (C2), 30.1 (C3), 21.9 (CH<sub>3</sub>) (**Ek 1.6**).

**IR (CDCl<sub>3</sub> cm<sup>-1</sup>):** 3547, 2999, 2934, 2838, 2602, 2058, 1674, 1606, 1568, 1513, 1464, 1386, 1358, 1300, 1265, 1246, 1128, 1035, 948, 861, 823, 778, 525.

**Elementel analiz:** C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>: Hesaplanan: C, 72.59; H, 7.05 Bulunan: C, 71.58; H, 7.00

#### 4.4.9. Metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**43**)'ün sentezi



1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**42**) (0.45g, 1.43 mmol) destile THF(100 ml) içerisinde çözüldü. Çözeltiye azot atmosferinde NaH (0.34 g) ilave edildi. Daha sonra dimetil karbonat (0.12 g,1.43 mmol) THF (30 ml) içerisinde çözülerek yavaş bir şekilde yukarıdaki çözeltiye ilave edildi. Karışım 24 saat kaynama sıcaklığında karıştırıldı ve oda sıcaklığına soğutuldu. Üzerine asetik asit (5 ml) ilave edildi. Reaksiyon karışımının çözücüsü rotariden uçurularak uzaklaştırıldı. Kalıntıya EtOAc (50 ml) ilave edilerek Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sulu çözeltisi (80 ml) ile yıkandı. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen madde %20 EtOAc-Hekzan çözeltisi ile silika jel kolondan ayrıldı. Metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**43**) (0.37g, 0.99 mmol) %69 verimle beyaz renkli katı sentezlendi.

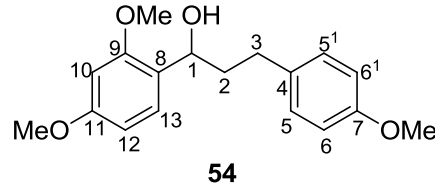
**Erime noktası:** 98-100°C

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 7.17(dd, 2H,H-5 ve H-5<sup>1</sup>), J=2.1 Hz , J= 6.6 Hz), 7.09 (s,1H,H-13), 6.84( dd, 2H, H-6 ve H-6<sup>1</sup>, J= 2.1 Hz, J= 6.6 Hz), 6.73 (s, 1H, H-10), 4.49 (t, 1H,H-2, J=7.4 Hz ), 3.94 (s,3H,OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H,OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H,OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H,OCH<sub>3</sub>), 3.29 (d, 2H,H-3,J= 7.4 Hz), 2.49(s, 3H,CH<sub>3</sub>) (**Ek 1.7**).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 196.0 (CO<sub>3</sub>), 170.2 (CO<sub>2</sub>), 158.4 (C7), 151.7(C11), 146.3 (C12), 134.3 (C4), 130.5(C9), 130.0(C5 ve C5<sup>1</sup>), 128.8 (C8), 114.6(C10), 114.0 (C6 ve C6<sup>1</sup>), 112.3 (C13), 58.6 (OCH<sub>3</sub>),56.1(OCH<sub>3</sub>), 55.9(OCH<sub>3</sub>), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 52.4 (C2), 34.4 (C3), 21.3 (CH<sub>3</sub>) (**Ek 1.7**).

**IR (CDCl<sub>3</sub> cm<sup>-1</sup>):** 2997, 2954, 2935, 2840, 1741, 1677, 1607, 1567, 1514, 1464, 1440, 1350, 1267, 1210, 1125, 1033, 867, 840, 819, 734, 548.

#### 4.4.10. 1-(1,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-ol (**54**)'ün sentezi



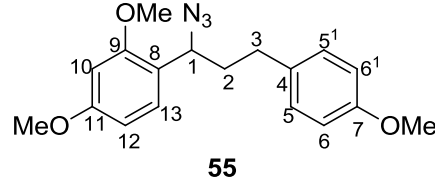
1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**38**) (0.5 g, 1.66 mmol) MeOH (20 ml) içerisinde çözüldü. Üzerine 0°C'de NaBH<sub>4</sub> (0.062 g, 1.66 mmol) ilave edildi. 3 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra MeOH uçuruldu ve karışıma EtOAc (40 ml) ve H<sub>2</sub>O (20 ml) ilave edildi. Organik faz ayrıldı. Su fazı EtOAc (2x30 ml) ile tekrar ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve çözücünün rotariden uçurularak uzaklaştırılması sonucu 1-(1,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan- 1-ol (**54**) (0.35g, 1.17 mmol) %70 verimle kahverengi sıvı sentezlendi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 7.19 (d, 1H, H-13, J= 8.4 Hz), 7.11 (dd, 2H, H-5 ve H-5<sup>1</sup>, J= 2.6 Hz, J= 8.6 Hz), 6.81 (dd, 2H, H-6 ve H-6<sup>1</sup>, J=2.9 Hz, J=8.6 Hz), 6.47 - 6.46 (m, 2H, H-10 ve H-12), 4.81 (dd, 1H, H-1, J= 5.5 Hz, J= 7.4 Hz), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.77-2.69 (m, 1H, H-3), 2.63-2.56 (m, 2H, H-3<sup>1</sup> ve OH'nin hidrojeni), 2.14-1.97 (m, 2H, H-2) (**Ek 1.8**).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 160.1 (C11), 157.8 (C7 veya C9), 157.7 (C7 veya C9), 134.3 (C4), 129.3 (C5 ve C5<sup>1</sup>), 127.6 (C13), 125.0 (C8), 113.7 (C6 ve C6<sup>1</sup>), 104.1 (C12), 98.7 (C10), 70.0 (C1), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 55.26 (OCH<sub>3</sub>), 39.0 (C3), 31.5 (C2) (**Ek 1.8**).

**IR (CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>):** 3439, 2997, 2947, 2901, 2829, 1586, 1611, 1511, 1464, 1437, 1415, 1295, 1245, 1207, 1180, 1156, 1118, 1035, 931, 826, 732.

#### 4.4.11. 1-(1-Azido-3-(4-metoksifenil)propil)-2,4-dimetoksibenzen (**55**)'in sentezi

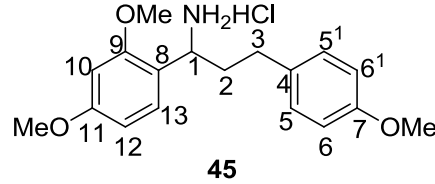


1-(1,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-ol (**54**) (0.5 g, 1.65 mmol) 0°C'de THF'de çözüldü. Reaksiyon karışımına argon gazı ortamında DBU (0.29 g, 6.12 mmol) ve daha sonra DPPA (0.54 g, 6.10 mmol) ilave edildi. Reaksiyon argon gazı ortamında 0°C'de 2 saat karıştırıldı. 2 saat sonra oda sıcaklığına alındı ve 10 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda THF evaporatörde düşük basınçta ve 30°C'de uzaklaştırıldı. Kalıntı %5'lik HCl ile asitlendirilip CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile ekstrakte edildi. Kalıntı sırasıyla 100'er ml %1, %2, %3 etil asetat –hekzan ile kolon kromatografisi ile ayrıldı. 1-(1-azido-3-(4-metoksifenil)propil)-2,4-dimetoksibenzen (**55**) (0.38 g, 1.16 mmol) %70 verimle kırmızı renkli sıvı sentezlendi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** Madde saf olmadığından saflaştırma işlemi halihazırda devam ediyor (**Ek 1.9**).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ= 159.6 (C11), 57.0 (C9), 156.9 (C7), 132.4 (C4), 128.4(C5 ve C5<sup>1</sup>), 126.9(C13), 119.2 (C8), 112.8 (C6 ve C6<sup>1</sup>), 103.4 (C11), 97.6 (C10), 58.0 (OCH<sub>3</sub>), 54.4 (OCH<sub>3</sub>), 54.3 (OCH<sub>3</sub>), 54.2 (C1), 35.4 (C2), 60.7(C3) (**Ek 1.9**).

**4.4.12. 1-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin hidroklorür tuzu (45)'in sentezi**



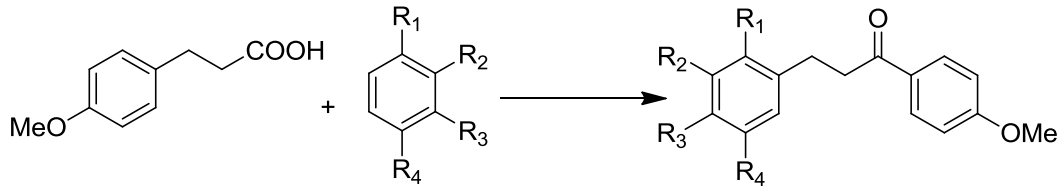
1-(1-Azido-3-(4-metoksifenil)propil)-2,4-dimetoksibenzen (**55**) (0.5g, 1.53 mmol) MeOH (60 ml) ve CHCl<sub>3</sub> (4 ml) içerisinde çözüldükten sonra üzerine katalitik miktarda Pd-C ilave edilerek hidrojen gazıyla hidrojenasyona tabi tutuldu. 12 saat sonra karışım mavi bantlı süzgeç kâğıdından süzüldü. Çözücü evaporatörden uçurularak uzaklaştırıldı. 1-(2,4-Dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin hidroklorit (**45**) (0.46 g, 1.36 mmol) %89 verimle sarı renkli katı olarak sentezlendi.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O, ppm):** δ= 7.00(d, 1H, J=8.6 Hz), 6.82 (dd, 2H, J=2.2 Hz, J=8.8 Hz), 6.67(dd, 2H, J=8.8 Hz), 6.44- 6.41 (m, 2H), 4.64 (bs, amonyağın ve dötero suyun hidrojeni), 4.18-4.20 (m, 1H), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.30-2.10 (m, 4H) (**Ek 1.10**).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O, ppm):** δ= 161.2 (C11), 158.7 (C9), 157.2 (C7), 133.3 (C4), 130.5 (C13), 129.7 (C5 ve C5<sup>1</sup>), 115.9 (C8), 114.1 (C6 ve C6<sup>1</sup>), 105.4 (C12), 98.9(C10), 55.7(OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 52.1 (C1), 33.1(C3), 30.6 (C2) (**Ek 1.10**).

## 5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu tez kapsamında rivastigmin'in öncü maddesi olan 1-(2,4-dimetoksi fenil)-3-(4-metoksi fenil)propan-1-on (**38**) , 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**40**) , 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**42**) sentezlendi. Ayrıca dopamin' in öncü maddesi olan metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**39**), metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**41**), metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**43**) ve rivastigmin'in yeni bir türevi olan 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1- amin hidroklorit (**45**) sentezlendi.



**51**  $R_1=R_3 = \text{OMe}, R_2=R_4= \text{H}$

**52**  $R_1=R_2 = \text{OMe}, R_3=R_4= \text{H}$

**53**  $R_3=R_4 = \text{OMe}, R_1=\text{CH}_3, R_2= \text{H}$

**38**  $R_1=R_3 = \text{OMe}, R_2=R_4= \text{H}$  %90

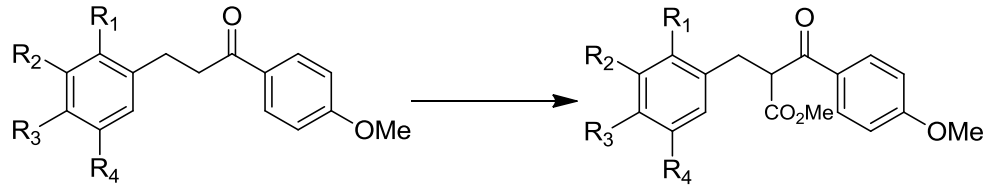
**40**  $R_2=R_3 = \text{OMe}, R_1=R_4= \text{H}$  %92

**42**  $R_3=R_4 = \text{OMe}, R_1=\text{CH}_3, R_2= \text{H}$  %90

Ticari olarak satın alınan 4-hidroksi benzaldehit (**47**) TBAB,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ve dimetil sülfat ortamında 4-metoksi benzaldehit (**48**)'e dönüştü. 4-metoksi benzaldehit (**48**), malonik asit, piridin, piperidin ile 4-metoksi sinnamik asit (**49**)'a, sinnamik asitin de THF içerisinde çözülerek Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucunda 3-(4-metoksifenil) propanoik asit (**50**) sentezlendi. 3-(4-metoksi fenil)propanoik asit (**50**),  $\text{MsOH}/\text{P}_2\text{O}_5$  varlığında metoksi substitue benzen türevleri 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**38**), 1-(3,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on(**40**), 1-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (**42**) bileşiklerine %90-92 gibi verimlerle dönüştürüldü ve bu bileşiklerin THF içerisinde çözülerek NaH ve dimetil karbonat ile muamelesi sonucunda aril alkil substitue rivastigmin öncüsü metil 3-(2,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**39**), metil 3-(3,4-



dimetoksifenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**41**), metil 3-(4,5-dimetoksi-2-metilfenil)-2-(4-metoksibenzil)-3-oksopropanoat (**43**) sentezlenmiş oldu.



**38**  $R_1=R_3 = \text{OMe}, R_2=R_4= \text{H}$

**40**  $R_1=R_2 = \text{OMe}, R_3=R_4= \text{H}$

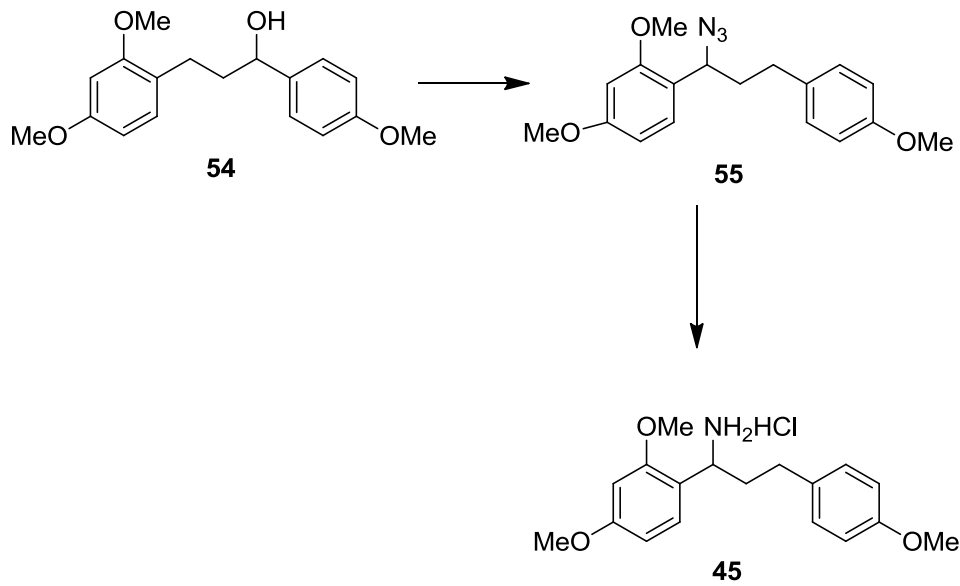
**42**  $R_3=R_4 = \text{OMe}, R_1=\text{CH}_3, R_2= \text{H}$

**39**  $R_1=R_3 = \text{OMe}, R_2=R_4= \text{H}$  %70

**41**  $R_2=R_3 = \text{OMe}, R_1=R_4= \text{H}$  %70

**43**  $R_3=R_4 = \text{OMe}, R_1=\text{CH}_3, R_2= \text{H}$  %69

1-(1,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-ol (**54**) THF içerisinde DBU/DPPA ile reaksiyonu ve Pd- C katalizörlüğünde hidrojenasyonu ile Rivastigmin'in yeni bir türevi olan 1-(2,4-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-amin hidroklorit (**45**) sentezlendi.



**KAYNAKLAR**

- Al-Sereiti, M. R. , Turner, P., **1989**.The effects of lisuride, terguride and bromocriptine on intraocular pressure (IOP). *Br. J. Clin. Pharmac.*, 27, 159-163.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R., **2001**. Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocr Rev.*22, 724-763.
- Ben-Jonathan N., **1985** Dopamine: a prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocr Rev.*6,564-589.
- Cannon J.G. , Pease J.P., Hamer R.L., Ilhan M., Bhatnagar R.K., Long J.G. **1984**. Resorcinol congeners of dopamine derived from benzocycloheptene and indan. *J.Med. Chem.*(27), 186-189.
- Cannon J.G. Pease J.P., Ilhan M. Jones N.D. , Swartzendruberg J.K.**1985**.Synthesis and dopaminergic activity of (R) – and (S)-4-hydroxy-2-(di-n-propylamino)indan. *J.Med. Chem.*(27),186-189.
- Cannon, J. G., **1985**. Dopamine agonists: Structure –activity relationships. *Prog. Drug. Res.*29,303-414.
- Dumitrascu, R. , Kulcke, C., Königshoff, M. Kouri, F. , Yang, X. , Morrell, N., Ghofrani, H.A., Weissmann, N. , Reiter, R. , Seeger, W., Grimminger, F., Eickelberg, O., Schermuly, R.T., Pullamsetti, S.S., **2011**. Terguride ameliorates monocrotaline –induced pulmonary hypertension in rats. *ERJ*,37,1104-1118.
- El-Ferally, F.S., Cheatham, S.F., McChesney, J.D.**1985**. Synthesis and <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance assignments of cannithrene 1: a cannabis constituent. *Can. J. Chem.* 63, 2232-2236.
- Fillion E. , Fishlock D. **2009**. Scandium triflate-catalyzed intramolecular Friedel-Crafts acylation with Meldrum 's acids: insight into the mechanism. *Tetrahedron.* 65,6682-6695.
- Goksu, S., Kazaz, C., Sutbeyaz, Y.,Secen , H.,**2003**.A Concise Synthesis of 2-Amino-1, 2, 3, 4-Tetrahydronaphthalene -6,7-diol (6,7-ADTN') from Naphthalene -2,3-diol.*Helv. Chim. Acta .*, 86,3310-3313,
- Goldenberg, M.M., **2008**. Medical Management of Parkinson's Disease. *P&T.* 33,590-594.
- H.-Q. Li, C. Xu, H.-S. Li, L. Shi, Z.-P. Xiao, H.-L. Zhu, *Chem. Med. Chem.* 2 (**2007**) 1361e1369
- Haadma-Svenson, S. R., Svensson, K. A., **1998** .PNU-99194A: A Preferential Dopamine D<sub>3</sub> Receptor Antagonist.*CNS Drug Rev.* 4,42-53.
- Hacksell, U., Ardivisio, L.E., Svensson, U.J., Lars, J., Nilsson, G.J. **1981**. Monophenolic 2- (dipropylamino) indans and related compounds: central dopamine –receptor stimulating activity. *J.Med. Chem.*24, 429-434.
- Hirayama, Y., Ikunata, M., Matsumoto. J., Hirayama, Y., Ikunata, M, Matsumoto, J., **2005**. An Expeditious Scalable Synthesis of (S)-2- Amino-5-Methoxytetralin Via Resolution. *Org. Procc. Res. Dev.* , 9(1), 30-38.
- Hisahara, S., Shimohama, S., **2011**. Dopamine Receptors and Parkinson's Disease. *Int. J. Med. Chem.*, 2011, 1-16.
- Horaghuçi, T., Hasegawa, E., Shimizu, T., Tanemura, K., Suzuki, T. **1989**. Furanderivatives. 10.s

- Horowski, R., Jahnichen, S., Pertz, H., **2004**. Fibrotic valvular heart disease is not related to chemical class but to biological function: 5-HT<sub>2B</sub> receptor activation plays crucial role. *Movement Disorders*, 19,1523-1524.
- Jamie, J. F. and Rickards, R. W. **1997**. Radical- mediated cyclisation of omega-aryl – beta-dicarbonyl compounds to tetrahydrobenzocyclohepten -6-ones, *Perkin Trans. (24)*, 3613-3622.
- Jankovic, J., **2008**. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 368-376.
- Jhonson, D.W., Mander, L.N. , **1974**. Studies on Intramolecular Alkylation. VI\* ortho-Alkylation in Phenolic Diazoketones: The Preparation of Intermediates Containing The Cyclohexa-2,4-Dienone Moiety Suitable for Gibberellin Synthesis. *Aust. J.Chem.*, 27, 1277-1286.
- Langston, J. W., **1989**. Current theories on the cause of Parkinson 's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 13-17.
- Langtry, H.D., Clissold, S. P., **1990**. Pergolide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in Parkinson 's disease. *Drugs*, 39,491-506.
- Markert, A., Steffan, N., Ploss, K., Hellwig, S., Steiner, U., Drewke, C., Li, S. M., Boland, W., Leistner, E., **2008** . Biosynthesis and Accumulation of Ergoline Alkaloids in a Mutualistic Association between *Ipomoea asarifolia* (Convolvulaceae) and a Clavicipitalean Fungus. *Plant Physiol.*, 147,296-305.
- Miyasaki, J. M. , Martin,W., Suchowersky , O., Weiner , W. J., Lang, A. E., **2002**. Practice parameter : Initiation of treatment for Parkinson's disease:An evidence based review. *Neurology*, 58, 11-17.
- Muralikrishnana, D., Mohanakumar, K. P., **1998**. Neuroprotection by bromocriptine against 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine –induced neurotoxicity in mice. *The FASEB Journal*, 12,905-912.
- Nordlander, J, E; Payne, M,J; Njoroge, F, G; Vishvanath, V, M; Han, R; Laikos, G,D; Balk, M, A. **1985**. A short enantiospecific synthesis of 2-amino -6,7-dihydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalene (ADTN) . *J. Org. Chem.* 50(19),3619-3622.
- Oztaskin,N., Goksu, S., Secen, H., **2011**. Alternative and straightforward synthesis of dopaminergic 5- methoxy -1,2,3,4-tetrahydronaphtalen -2-amine. *Syn. Com.* 41, 2017-2024.
- Qadeer, G., Rama, N. H., Shah, S. J. H., **2007**. A new total synthesis of natural isocoumarin, thunberginol B. *Arkivoc*, 14,12-19.
- Synthesis of cyclohepta [cd]benzofuran. *J. Heterocyclic Chem.* 26(2), 365-369.
- Tarcy, M. and Acton, E. M. **1984**. *J. Org. Chem.* 49(26), 5116-5124.
- Valenta V., Holubek J., Svatek E., Dlabac A., Bartosova M., Protiva M.: *This Journal* 48, 1447, (**1983**).
- Venit, J. J., DiPierro, M., Magnus, P. **1989**. Studies on the synthesis of 1-azspiro[5.5]undecanes related to histrionicotoxin. *J. Org. Chem.* 54(18), 4298-301.
- Via, M. A., Chandra, H. , Araki, T. , Ponteza, M.V. , Skamages, M., **2010**. Bromocriptine approved as the first medication to target dopamine activity to improve glycemic control in patients with type 2 diabets. *Diabetes Metab Syndr Obes.*, 3, 43-48.
- Watanable, A. M., Parks, L. C., Kopin, I. J., **1971**. Modification of the cardiovascular effects of l-dopa by decarboxylase inhibitors. *J Clin Invest.* 50,1322-1328.

## ÖZGEÇMİŞ

Hilal ÇELİKKALELİ, 1988 yılında Kars'ta doğdu. İlk ve orta öğrenimini Atatürk ilköğretim Okulu'nda, liseyi Digor Lisesi'nde tamamladı. 2006 yılında girdiği Kafkas Üniversitesi, Fen Fakültesi Kimya Bölümünden 2010 yılında mezun oldu. 2010 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde öğrenimine devam etmektedir.