

**Atf İçin:** Gundogdu O, 2021. Halohidrin Birimi İçeren Yeni İsoindol-1,3-dion Türevlerinin Sentezi. İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(3): 2173-2183.

**To Cite:** Gundogdu O, 2021. Synthesis of New Isoindole-1,3-dione Derivatives Containing Halohydrin Unit. Journal of the Institute of Science and Technology, 11(3): 2173-2183.

## Halohidrin Birimi İçeren Yeni İsoindol-1,3-dion Türevlerinin Sentezi

Özlem GÜNDOĞDU<sup>1\*</sup>

**ÖZET:** Bu çalışmada, 2-(benzil/etil/fenil/metil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-isoindol-1,3-(2*H*)-dion bileşiklerinin *m*-KPBA (*m*-kloroperbenzoik asit) ile reaksiyonları incelendi. Epoksidasyon reaksiyonlarından ana ürün olarak *syn*-epoksitler elde edildi. Daha sonra *syn*-epoksitlerin HBr ve HCl ile halka açılma reaksiyonları gerçekleştirildi. Epoksit halka açılma reaksiyonlarından halohidrin birimi içeren sekiz farklı isoindol türevi stereokontrollü olarak sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatıldı. Böylece kolay ve uygulanabilir yöntemler kullanılarak isoindol-1,3-dion ana iskelet yapısı içeren polifonksiyonel türevlerin sentezi için başlangıç veya öncü bileşikler elde edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Epoksitler, halka açılma reaksiyonu, isoindol-1,3-dion, halohidrin

### Synthesis of New Isoindole-1,3-dione Derivatives Containing Halohydrin Unit

**ABSTRACT:** In this study, the reaction of 2-(benzyl/ethyl/phenyl/methyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-isoindole-1,3-(2*H*)-dione compounds with *m*-CPBA (*m*-chloroperbenzoic acid) has been examined. *Syn*-epoxides were obtained as the main product from the epoxidation reactions. Then, ring opening reactions of *syn*-epoxides with HBr and HCl were carried out. Eight different isoindole derivatives containing halohydrin units were synthesized from epoxide ring opening reactions in stereocontrol. The structures of the synthesized compounds were elucidated using spectroscopic methods. Thus, starting or precursor compounds were obtained for the synthesis of polyfunctional derivatives containing isoindole-1,3-dione main skeletal structure using easy and applicable methods.

**Keywords:** Epoxides, ring opening reaction, isoindol-1,3-dione, halohydrin

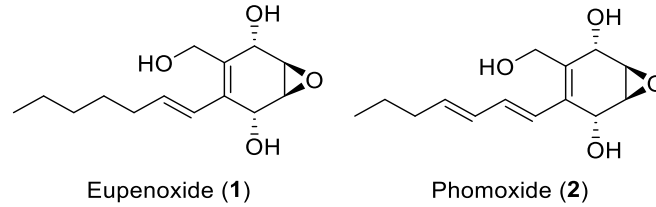
<sup>1</sup>Özlem GÜNDOĞDU (Orcid ID: 0000-0002-6943-9674) Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Kaman Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Kırşehir, Türkiye

\*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Özlem GÜNDOĞDU, e-mail: ogundogdu@ahievran.edu.tr

## GİRİŞ

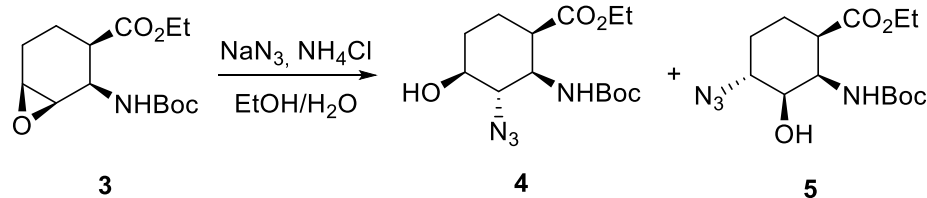
Epoksitler bir oksijen atomu içeren üç üyeli halkalı yapılar olup oksiran olarak da bilinirler. Sentetik epoksitlerin en önemlisi olan etilen oksit ilk kez 1859'da Wurtz tarafından sentezlenmiştir (Uyanık ve ark., 2010). Epoksitler, karbon-oksijen bağının polarizasyonundan ve bağ açılarının 60° olmasından dolayı çok gergin halka sistemine sahiptir ve bu özelliklerinden dolayı tepkimeye girme eğilimleri fazladır. Epoksitler alkenlerin hidrojen peroksit/perasit gibi reaktiflerle olan tepkimesinden, 1,2-halohidrinlerden veya sülfonyum ylidlerden yararlanılarak sentezlenmektedir.

Epoksit bileşikleri birçok farmakolojik ve doğal ürünün yapısında bulunur. Doğal ürünlerin yapısında bulunan epoksit halkası içeren çok sayıda bileşik izole edilmiş ve bu tür bileşiklerin sentezi de gerçekleştirilmiştir. Antibakteriyel etkiye sahip Eupenoxide (1), 1984 yılında *Eupenicillium* türüne ait bir mantardan izole edilmiş ve daha sonra da sentetik olarak elde edilmiştir (Rickards ve Duke, 1984). 2004 yılında ise Eupenoxide (1) ve Phomoxide (2) bileşiklerinin total sentezleri enantioselektif olarak yapılmıştır (Şekil 1) (Mehta ve Roy, 2004). Doğal ürünlerde veya doğal ürünlere benzer yapılarda bulunan polioksijenli epoksi-sikloheksan türevleri antitümör, antibakteriyel, antifungal gibi önemli biyolojik özellikler göstermektedir (Marca-Contelles ve ark., 2004).



Şekil 1. Eupenoxide (1) ve Phomoxide (2) yapıları

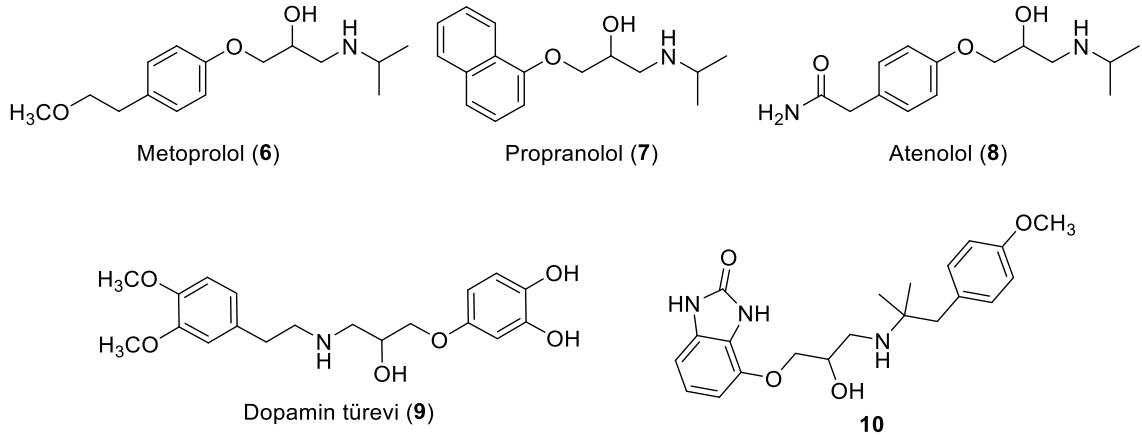
Epoksitler organik kimyada en çok kullanılan yapı taşlarından biri olup (Aral, 2010) nükleofilik halka açılma tepkimeleri yardımıyla ilaç tasarımı için arzu edilen özellikteki birçok biyoaktif kompleks molekülün sentezinde kullanılırlar (Moschona ve ark., 2020). Epoksit halka açılma tepkimelerinde genellikle nükleofilik özellik gösteren amin, azid ve halojenür gibi reaktifler kullanılır (Chakraborti ve ark., 2004; Ecer ve Salamcı, 2014; Polat, 2017) Asidik veya bazik ortamda S<sub>N</sub>2 mekanizması üzerinden gerçekleştirilen (Bonollo ve ark., 2011) bu tepkime sonucunda -OH (hidroksil) fonksiyonel grubu içeren bileşikler elde edilir. Diğer grup kullanılan nükleofile bağlıdır. Epoksitlerin azid ile açılma reaksiyonlarında azido-alkoller elde edilir. Örneğin, β-amino ester epoksit 3 bileşiğinde NaN<sub>3</sub>/NH<sub>4</sub>Cl ilavesiyle epoksit halkası açılarak azido fonksiyonel grubu halkaya bağlanmış ve azido ester bileşiğinin izomerleri olan 4 ve 5 nolu bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2) (Kiss ve ark., 2012).



Şekil 2. Epoksitlerin azid ile açılma reaksiyonu sonucu oluşan azido ester bileşikleri

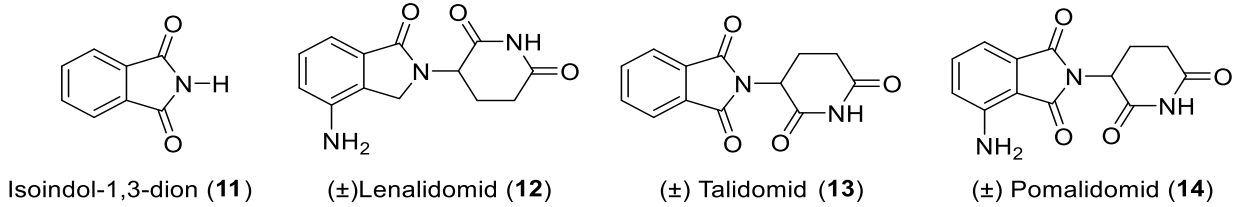
Diğer taraftan, β-amino alkollerin sentezi epoksitlerin aminlerle açılma reaksiyonundan kolaylıkla gerçekleştirilmektedir (Aydın, 2010). β-amino alkoller ilaç sanayisinde ve tıbbi kimyada özel bir öneme sahip olup asimetrik sentezlerde de yaygın şekilde kullanılırlar. Çok sayıda biyolojik aktiviteye sahip doğal bileşikler ve kiral yardımcı maddeler, β-amino alkoller kullanılarak elde edilmektedir Metoprolol (6), propranolol (7), atenolol (8) ve dopamin türevi (9) bileşikler β-amino alkol türevi olup kardiyovasküler bozuklukları kontrol etmek için kullanılmaktadır (Saddique ve ark., 2016). Amino alkol

türevi olan **10** bileşiği de kalsiyum reseptör I antagonisti olarak önemli etki göstermektedir (Saddique ve ark., 2016).



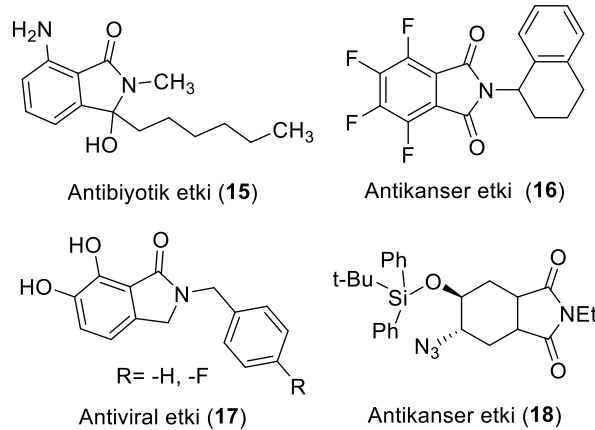
**Şekil 3.** Biyolojik aktivite özellik gösteren  $\beta$ -amino-alkol bileşikleri

Sistemik olarak isoindolin-1,3-dion (**11**) olarak bilinen ftalimit ve *N*-süstitüe türevleri, biyolojik olarak aktif ve farmakolojik olarak önemli bileşiklerdir. İsoindolin-1,3-dion türevleri aynı zamanda antibakteriyel, antifungal, analjezik, antitümör, antimikrobiyal, anti HIV-1 aktivite özellik göstermelerinden dolayı dikkat çekicidirler (Kushwahaa ve Kaushik, 2016; Li ve ark., 2009; Sabastiyan ve Suvaikin, 2012; Ciganek ve Square, 1993; Brana ve ark., 2001; Singh ve ark., 2011; Zentz ve ark., 2002; Zhao ve ark., 2009). Bu bileşikler geniş farmakolojik öneme sahip olduklarından ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ( $\pm$ ) Lenalidomid (**12**), ( $\pm$ ) Talidomid (**13**), ( $\pm$ ) Pomalidomid (**14**) ticari olarak satılan ve farmakolojik özellikleri bilinen isoindol-1,3-dion bileşiklerine örneklerdir (Şekil 4) (Lima ve ark., 2002; Lacy ve McCurdy, 2013).



**Şekil 4.** Ticari olarak satılan isoindol-1,3-dion bileşikleri (**17-19**)

Aromatik halkada amin grubu içeren **15** nolu bileşiğin antibiyotik etkiye sahip olduğu (Neumann ve ark., 2006), tetraflor-isoindol (**16**) bileşiğinin prostat kanseri tedavisinde kullanıldığı, dihidroksi isoindol **17** bileşiğinin ise antiviral etki gösterdiği (Zhao ve ark., 2008), epoksit halka açılması reaksiyonundan elde edilen azido-alkol **18** bileşiğinin ise rahim ağzı ve glioma kanserleri için potansiyel antikanser ajan olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Tan ve ark., 2020) (Şekil 5).

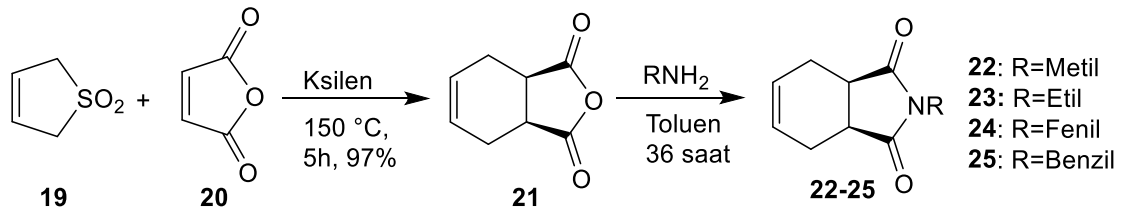


**Şekil 5.** Biyolojik aktivite gösteren isoindol türevi bileşikler

Ayrıca bazı isoindol analoglarının antikanser özellik gösterdiği literatürde bilinmektedir (Köse ve ark., 2017; Süloğlu ve ark., 2020). Özellikle tıbbi ve biyolojik açıdan önem arz eden bu tür bileşiklere olan ilgi her gün artarak devam etmektedir. Literatürde isoindol iskelet yapısı içeren çok sayıda bileşik sentezlenmiş ve bunların bazılarının biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Çalışmalarda imid halkasındaki azot atomuna bağlı grupların değiştirilmesi ve altılı halkaya sübtitüe grupların takılmasıyla yeni *N*-sübtitüe Norkantarimid (isoindol-1,3-dion) türevleri sentezlenmiş ve bunların çeşitli tümör hücreleri üzerine olan inhibisyon etkileri araştırılmıştır (McCluskey ve ark., 2003; Köse ve ark., 2017; Tan ve ark., 2018). Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında biyolojik olarak aktif olan isoindol türevlerinin sentezi önem kazanmaktadır. Bu çalışma kapsamında isoindol-1,3-dion iskelet yapısı içeren epoksit türevleri sentezlendi ve bu bileşiklerin halka açılma reaksiyonları incelendi. Böylece, biyoaktif özelliği bilinen isoindol türevlerine alternatif olarak altılı halkada halohidrin birimi içeren türevlerin sentezi ilk kez gerçekleştirildi ve bileşiklerin yapıları karakterize edildi. Ayrıca çalışmada kullanılan yöntemin kolaylığı, ucuz kimyasalların kullanımı, sentezlerin kısa sürede ve yüksek verimle gerçekleşmesi de çalışmayı ayrıca anlamlı kılmaktadır.

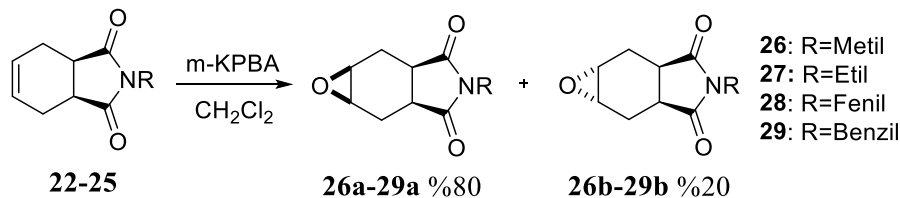
## MATERYAL VE METOT

Çalışma kapsamında başlangıç bileşikleri olan epoksitler bisiklik imid bileşiklerinden çıkılarak sentezlendi. 2-(benzil/etil/fenil/metil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-isoindol-1,3-(2*H*)-dion (**22-25**) bileşiklerinin sentezi literatürde bilinen yöntemler ile gerçekleştirildi. (Cope ve Herrick 1950; Tan ve ark.; 2011). 3-sülfolen (**19**) ile 1,3-bütadien (**20**) bileşiğinin Diels-Alder katılma reaksiyonu ile 3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (**21**) bileşiği sentezlendi. Daha sonra alkil ve aril amin bileşikleri kullanılarak Et<sub>3</sub>N eşliğinde isoindol bileşiklerinin (**22-25**) sentezi gerçekleştirildi (Şekil 6).



Şekil 6. İsoindol-1,3-dion bileşiklerinin (**22-25**) sentezi

Sentezlenen isoindol-1,3-dion (**22-25**) bileşikleri diklorometan içerisinde çözüldükten sonra 0°C'de *m*-KPBA (%77, 1.2 ekiv.) ilave edildi ve 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile reaksiyon takibi yapıldı ve başlangıç bileşiğinin bittiği gözlemlendikten sonra doygun NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Karışım CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile ekstrakte edildi. Organik fazlar kurutulup çözücü uzaklaştırıldı. Saflaştırma işleminden sonra *syn* ve *anti* (4:1) ürün karışımı elde edildi (Şekil 7).

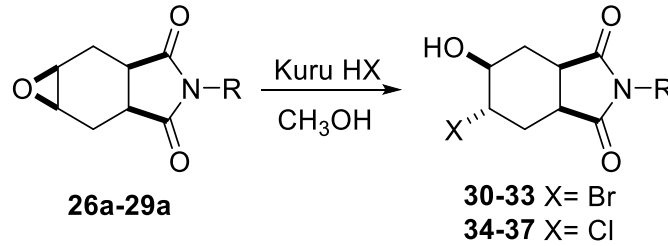


Şekil 7. Epoksit bileşiklerinin (**26-29**) sentezi

Epoksidasyon reaksiyonlarında molekülün yapısına bağlı olarak izomer oluşması beklenmektedir. Reaksiyon sonucunda izomerlerin oluştuğu ancak izomer oluşum oranlarında büyük farklılık olduğu daha önceki çalışmalarda tespit edilmiştir. Özellikle *syn*-izomerin *anti*-izomere göre fazla oluşması sürpriz bir durumdur. Çünkü sterik etkiden dolayı *anti* izomerin daha fazla oluşması beklenmektedir. Tan ve arkadaşları imid halkasındaki azot atomuna etil, metil ve fenil gruplarının bağlı olduğu türevlerin epoksidasyon reaksiyonlarını incelemişlerdir (Tan ve ark., 2011; Tan ve ark., 2016). Burada izomer

oluşum oranı perasit ve imid halkasının etkileşmesinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Bu bilgiler ışığında ‘Daha hacimli benzil türevinde de benzer sonuçlar elde edilebilir mi?’ fikrinden yola çıkarak benzil türevinin sentezine karar verildi. Böylece, azot (N) atomuna bağlı grupların ürün dağılımına sterik olarak etkisinin olup olmadığı daha iyi anlaşılacaktır. Benzil türevinin **29a** epoksidasyon reaksiyonundan da önceki bulgulara benzer sonuçlar elde edildi. Bu reaksiyondan da *syn*-izomer daha fazla oluştu. Bu durum izomer oluşumuna azot atomuna bağlı olan grupların önemli bir etkisinin olmadığını ve izomerin oluşumunun perasit ve imid halkasının etkileşmesinden kaynaklandığı düşüncesini desteklemiş oldu. Diğer taraftan benzil türevinin sentezi ikinci bir katkı daha sağlamış oldu. Literatürde yapılan çalışmalarda benzil grubu içeren bazı izoindol türevlerinin biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir (Köse ve ark., 2020). Sentezlenen benzil türevleri literatürde bilinen türevlere alternatif olarak değerlendirilebilir.

Bilindiği gibi epoksitlerin nükleofillerle reaksiyonundan *trans*-stereokimyaya sahip 1,2-disüstitüe grup içeren bileşiklerin sentezi kolaylıkla gerçekleştirilmektedir (Li ve ark., 2012; Moschona ve ark., 2020). Böylece, yeni isoindol türevlerinin sentezi için epoksit halka açılma reaksiyonunun incelenmesi planlandı. Bu amaç doğrultusunda, ana ürün olarak oluşan *syn*-epoksitler, halohidrinleri vermek üzere haloasitler ile reaksiyona tabi tutuldu (Şekil 8).



Şekil 8. Halohidrin bileşiklerinin sentezi

Epoksitler ayrı ayrı HCl ve HBr ile reaksiyona sokularak halohidrinler elde edildi. Epoksit bileşikleri (**26a-29a**) metanolde çözüldükten sonra buz banyosunda soğutuldu. Bu karışıma HBr (%47’lik) ve HCl (%37’lik) ilave edilerek 2 saat boyunca 0°C’de karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kristallendirme yöntemi ile saflaştırma işlemi yapıldı. Epoksit halka açılma tepkimesi sonucunda *trans*-bromhidroksi (**30-33**) ve *trans*-klorhidroksi (**34-37**) bileşiklerinin sentezi yüksek verimlerle (%94-97) gerçekleştirildi.

Sentezlenen epoksit ve halo hidrinlerin (**30-37**) yapıları spektroskopik yöntemler ile belirlendi. Dikkat edilirse hem epoksitlerin hemde halohidrin türevlerindeki azot atomuna bağlı gruplar elimine edildiğinde, molekülün ana yapısında mevcut olan proton ve karbonlar eşdeğer olarak değerlendirilebilir. Genel olarak epoksit bileşiklerinde  $\delta = 3.24\text{-}3.22$  (m, CH(O), 2H),  $2.99\text{-}2.88$  (m, CH(CO), 2H),  $2.65\text{-}2.54$  (m, 2H),  $1.95\text{-}1.81$  (m, 2H) ppm’deki pikler spesifiktir. Açılma ürünlerinde ise epoksit protonlarına ait sinyaller kaybolmakta ve  $\delta = 4.03\text{-}3.86$  ppm’de -Cl/-Br ve -OH gruplarının bağlı olduğu protonlara ait sinyal grupları ortaya çıkmaktadır.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu da bu durumu desteklemektedir.

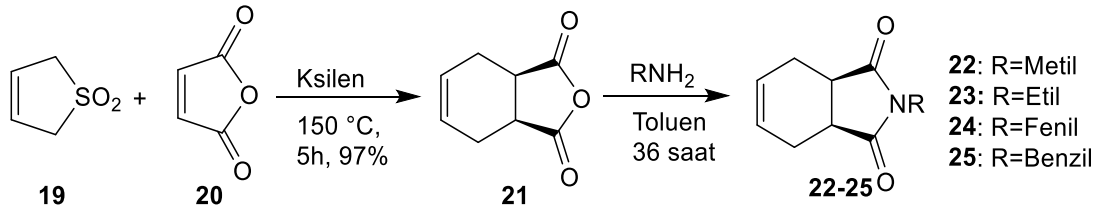
## BULGULAR VE TARTIŞMA

### Genel

Reaktifler ve çözücüler çeşitli firmalardan satın alındı ve herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın doğrudan kullanıldı. Tepkime sonrasında oluşan ürünlerin saflaştırma işlemlerinde, kolon kromatografisi (Fluka Silika gel 60; 0.063-0.2 mm) ve kristallendirme yöntemleri kullanıldı. NMR analizleri için Bruker 400 MHz NMR spektrometre ( $^1\text{H}$ -NMR 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR 100 MHz) kullanıldı. FT-IR analizleri Thermo Scientific Nicolet IR 200 FT-IR spektrometre ile gerçekleştirildi. Ürünlerin

erime noktaları GallenKamp MPD 350 kapiler erime noktası cihazı ile tespit edildi. Element analiz sonuçları da Leco CHNS-932 cihazında kaydedildi.

### 2-(Metil/Etil/Fenil/Benzil)-3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (22-25):

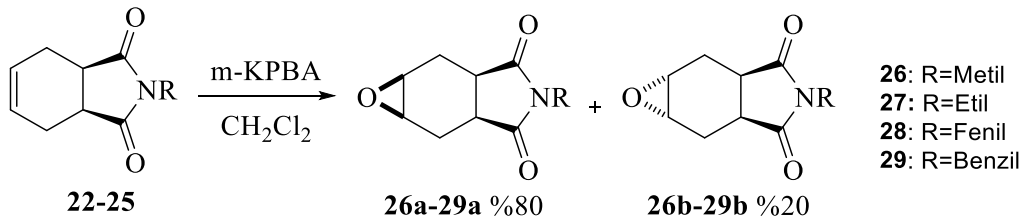


Başlangıç bileşikler olan epoksitler (**26a-29a**), isoindol-1,3-dion bileşiklerinden (**22-25**) çıkılarak sentezlendi. İsoindol-1,3-dion bileşiklerinin (**22-25**) sentezi içinde literatürdeki yöntem kullanıldı (Cope 1950; Tan ve ark.; 2011, Tan ve ark. 2014). İlk önce 3-sülfolenden çıkılarak 3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuran-1,3-dion (**21**) bileşiği sentezlendi. Daha sonra alkil ve aril amin bileşikler kullanılarak Et<sub>3</sub>N eşliğinde ilgili isoindol türevi bileşiklerin (**22-25**) sentezi gerçekleştirildi.

### 2-benzil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (25):

%78 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 114–115°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-7.24 (m, 5H), 5.92-5.85 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.36-2.15 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 179.81, 135.82, 128.55, 128.30, 127.81, 127.74, 42.49, 39.15, 23.53. **Elementel analiz:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> Hesaplanan: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.81 Bulunan: C, 74.63; H, 6.22; N, 5.86.

### Epoksit bileşiklerinin sentezi:

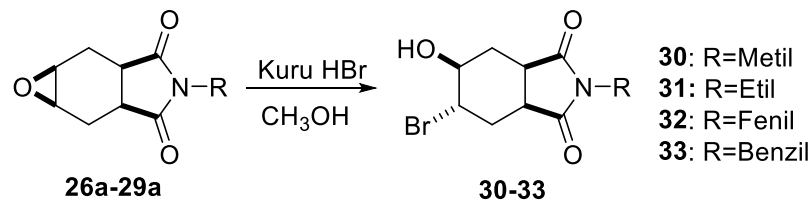


3a,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (**22-25**) (1 ekiv.) bileşikler 50 ml diklorometan içerisinde çözüldü ve 0°C' de *m*-KPBA (%77, 1.2 ekiv.) ilave edildi. Karışım 6 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve doymuş NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) çözeltisi ilave edilerek tepkime sonlandırıldı. Karışım diklorometan (3x20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz doymuş NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) çözeltisi ile yıkandı. Organik fazlar Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silika gel kolonda, EtOAc/Hekzan (1:4) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı. *Syn*- ve *anti*- (4:1) ürün karışımı elde edildi. Tepkimeler *syn*- ürün üzerinden gerçekleştirildi. Elde edilen bileşiklere ait <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR verileri literatür ile uyum içerisinde olduğu belirlendi (Metil/Etil/Fenil için: Tan ve ark., 2011; Süloğlu ve ark., 2020).

### (1aR,2aS,5aR,6aS)-4-benzilheksahidro-3H-oksiren[2,3-f]isoindol-3,5(4H)-dion (29a):

%94 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 90-92°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.24 (m, 5H), 5.92-5.85 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.69-2.52 (m, 2H), 2.36-2.15 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.81, 135.82, 128.55, 128.30, 127.81, 127.74, 42.49, 39.15, 23.53. **Elementel analiz:** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> Hesaplanan: C, 70.02; H, 5.88; N, 5.44 Deneysel: C, 69.86; H, 5.32; N, 5.42.



**HBr/ MeOH ile epoksit açılma tepkimeleri için genel prosedür:**

Epoksit bileşiği **26a-29a** (1 ekiv.) metanolde çözüldü ve buz banyosunda soğutuldu. Daha sonra HBr'nin metanoldeki çözeltisi (%47'lik, 1.5 ekiv.) ilave edilerek 2 saat boyunca 0°C'de karıştırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen bileşikler (**30-33**) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hekzan çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

**(3aR,5S,6S,7aS)-5-brom-6-hidroksi-2-metilheksahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (30):**

%96 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 148-150°C <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.03-3.90 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 (ddd, *J* = 14.9, 5.8, 4.1 Hz, 1H), 2.50 (ddd, *J* = 14.5, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 2.32 (bs, 1H, OH), 2.24 (dt, *J* = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.67, 178.14, 70.26, 52.03, 38.69, 37.84, 29.55, 29.14, 24.97. IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3322, 2931, 1694, 1434, 692. Elementel analiz: C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>3</sub> Hesaplanan: C, 41.24; H, 4.61; N, 5.34; Deneysel: C, 41.20; H, 4.58; N, 5.26.

**(3aR,5S,6S,7aS)-5-brom-2-etil-6-hidroksiheksahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (31):**

%94 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 116-118°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.97-3.86 (m, 2H), 3.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (bs, 1H, OH), 2.97 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 14.8, 6.2, 4.1 Hz, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 14.5, 7.4, 3.4 Hz, 1H), 2.17 (dt, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 1H), 1.74 (dt, *J* = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.87, 178.34, 70.24, 51.98, 38.62, 37.82, 33.89, 29.66, 29.03, 13.02. IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3451, 2939, 1695, 1403, 735. Elementel analiz: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub> Hesaplanan: C, 43.50; H, 5.11; N, 5.07. Deneysel: C, 43.26; H, 5.11; N, 5.32.

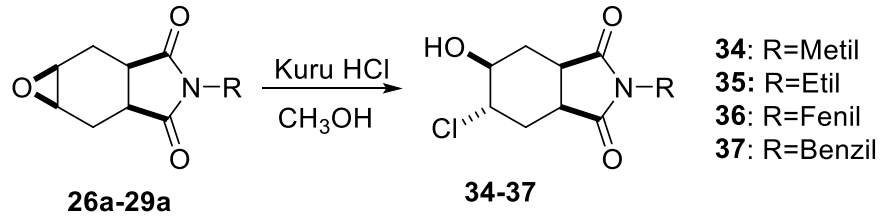
**(3aR,5S,6S,7aS)-2-fenil-5-brom-6-hidroksiheksahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (32)**

% 97 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 150-152°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.37 (m, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 7.5, 3.6, 1.1 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.12 (dd, *J* = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 14.7, 6.1, 4.4 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 14.6, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.68, 177.14, 131.76, 129.23, 128.69, 126.27, 70.05, 51.49, 38.85, 37.93, 29.46, 28.84. IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3474, 2917, 2850, 1782, 1709, 1598, 1500, 1385, 1178, 736. Elementel analiz: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub> Hesaplanan: C, 51.87; H, 4.35; N, 4.32. Deneysel: C, 51.43; H, 4.29; N, 4.43.

**(3aR,5S,6S,7aS)-2-benzil-5-brom-6-hidroksiheksahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (33)**

%96 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 138-140°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.21 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 3.96- 3.86 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 14.6, 7.4, 3.4 Hz, 1H), 2.18 (dt, *J* = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 1.74 (dt, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.54, 177.99, 135.82, 128.94, 128.61, 128.19, 70.13, 52.04, 42.58, 38.75, 37.99, 29.59, 28.97. IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3384, 2934, 2852, 1774, 1698, 1495, 1429, 1398, 1354, 1174, 700. Elementel analiz: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub> Hesaplanan: 53.27; H, 4.77; N, 4.14. Deneysel: C, 53.64; H, 4.35; N, 4.52.

HCl/MeOH ile epoksit açılma tepkimeleri için genel prosedür:



Epoksit bileşiği **26a-29a** (1 ekiv.) metanolde çözüldü ve buz banyosunda soğutuldu. Daha sonra HCl metanoldeki çözeltisi (%37'lik, 1.5 ekiv.) ilave edilerek 2 saat boyunca 0°C'de karıştırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hekzan çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

**(3aR,5S,6S,7aS)-5-klor-6-hidroksi-2-metilhekzahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (34):**

%94 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. E.N: 128-130 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.93-3.82 (m, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.60 (ddd, *J* = 14.7, 6.2, 3.7 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H, OH), 2.43 (ddd, *J* = 14.5, 7.5, 3.1 Hz, 1H), 2.12 (dt, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.69, 178.27, 70.17, 59.37, 37.95, 37.68, 28.84, 28.66, 24.95. **IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>):** 3456, 2917, 1698, 1435, 735. **Elementel analiz:** C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub> Hesaplanan: C, 49.67; H, 5.56; N, 6.44 Deneysel: C, 49.76; H, 5.68; N, 6.50.

**(3aR,5S,6S,7aS)-5-klor-2-etil-6-hidroksihekzahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (35):**

%95 verimle beyaz renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 110-112°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.85-3.75 (m, 2H), 3.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.32 (bs, 1H, OH), 2.97 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.96, 178.59, 70.08, 59.31, 37.76, 37.63, 33.85, 28.95, 28.47, 12.97. **IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>):** 3451, 2940, 1695, 1404, 733. **Elementel analiz:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub> Hesaplanan: C, 51.84; H, 6.09; N, 6.05 Deneysel: C, 51.34; H, 6.45; N, 6.38.

**(3aR,5S,6S,7aS)-5-klor-6-hidroksi-2-fenilhekzahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (36):**

%96 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 140-142°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.37 (m, 2H), 7.40 (ddd, *J* = 7.4, 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.24 (dd, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 14.6, 6.2, 4.2 Hz, 1H), 2.50 (ddd, *J* = 14.6, 7.3, 3.4 Hz, 1H), 2.45 (bs, OH, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.54, 177.11, 131.76, 129.22, 128.66, 126.24, 70.09, 59.10, 38.26, 37.92, 28.83, 28.60. **IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>):** 3474, 2917, 2850, 1782, 1709, 1598, 1498, 1385, 1180, 751. **Elementel analiz:** C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub> Hesaplanan: C, 60.12; H, 5.05; N, 5.01. Deneysel: C, 59.89; H, 5.75; N, 5.24.

**(3aR,5S,6S,7aS)-2-benzil-5-klor-6-hidroksihekzahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (37):**

%94 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 144-146°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.21 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 3.91-3.75 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H, CH/OH), 2.90 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 14.7, 6.8, 3.9 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 14.5, 7.5, 3.2 Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.75, 178.33, 135.85, 128.93, 128.54, 128.17, 69.90, 59.20, 42.53, 37.84, 37.72, 28.85, 28.22. **IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>):** 3460, 2918, 2850, 1777, 1699, 1431, 1397, 1343, 1173, 735. **Elementel analiz:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub> Hesaplanan: C, 61.33; H, 5.49; N, 4.77. Deneysel: C, 61.28; H, 5.62; N, 5.02.

**SONUÇ**

Çalışmada dört farklı epoksit bileşiği sentezlendi ve bunların halka açılma reaksiyonları incelendi. Epoksidasyon reaksiyonlarında *syn*- ve *anti*- olmak üzere iki izomer ürünün oluşmaktadır. Oluşan *syn*-



izomer ana ürün olarak elde edilmektedir. İmid halkasındaki azot atomuna bağlı grupların izomer oluşum oranını etkilemediği belirlenmiştir. Benzil, etil, metil ve fenil türevlerinde de aynı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmada ana ürün olarak oluşan *syn*-epoksitlerin halka açılma reaksiyonundan halohidrin birimi içeren isoindol türevleri ilk kez sentezlendi ve bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-NMR, Elementel analiz ve IR yöntemleri ile karakterize edildi. Böylece, altılı halkaya 1,2-difonksiyonel grupların takılması kolay ve yüksek verimle gerçekleştirildi.

Bu çalışma sentezlenen yeni halohidrin bileşiklerinin iki farklı amaç doğrultusunda kullanma potansiyelleri bulunmaktadır. Birincisi açılma ürünlerinin daha ileri reaksiyonlarından altılı halkada farklı fonksiyonel gruplar içeren isoindol türevlerinin sentezi gerçekleştirilebilir. İkinci olarak biyolojik aktiviteye sahip isoindol türevlerinin alternatif olarak bu bileşiklerin aktivite çalışmalarının yapılması bakımından önem taşımaktadır.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesine katkı sağlayan Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne ve Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Kaman MYO'na teşekkür ederim.

## Çıkar Çatışması

Makalenin planlanması, yürütülmesi ve yazılması sırasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederim.

## Yazar Katkısı

Makalenin planlama, yürütme ve yazımının makalenin tek yazarı olarak tarafımdan yapıldığını beyan ederim.

## KAYNAKLAR

- Aral T, 2010. Organokatalitik Asimetrik Epoksit Halka Açılma Reaksiyonları, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi (Basılmış).
- Aydın K, 2010. Reactions of salicylaldehyde derivatives with epoxides. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi (Basılmış).
- Bonollo S, Lanari D and Vaccaro L, 2011. Ring-Opening of Epoxides in Water. *European Journal of Organic Chemistry*, 2587–2598.
- Brana MF, Dominguez G, Saez B, Romerdahl C, Robinson S, Barlozzari T, 2001. Synthesis of Antitumor Dendritic Imides. *Bioorganic Medicinal Chemical Letters*, 11, 3027-3029.
- Chakraborti AK, Rudrawar S, Kondaskar A, 2004. An efficient synthesis of 2-amino alcohols by silicagel catalysed opening of epoxide rings by amines. *Organic Biomolecules Chemistry*, 2, 1277-1280.
- Ciganek E, Square K, 1993. Hydroisoindolines and Hydroisoquinolines as Psychotropi. *United States Patent*, 5, 216, 018.
- Cope AC, Herrick EC, 1950. Cis- $\Delta$  4 -Tetrahydrophthalic Anhydride. *Organic Syntheses Collective*, 4, 890, 30, 93.
- Ecer K, Salamci E, 2014. Efficient and shortcut syntheses of some novel eight-membered ring cyclitols starting from cycloocta-1,3-diene. *Tetrahedron*, 70, 8389-8396.
- Kiss L, Forro E, Fulop F, 2012. Selective syntheses of novel highly functionalized beta-aminocyclohexanecarboxylic acids. *Tetrahedron*, 68, 23, 4438-4443.
- Köse A, Bal Y, Kishali NH, Sanli-Mohamed G, Kara Y, 2017. Synthesis and anticancer activity evaluation of new isoindole analogues. *Medicinal Chemistry Research*, 26 (4), 779-786.

- Köse A, Kaya M, Kishali NH, Akdemir A, Şahin E, Kara Y, Şanlı-Mohamed G, 2020. Synthesis and biological evaluation of New Chloro/Acetoxy Substituted Isoindole Analogues as new tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 94, 103421.
- Kushwahaa N, Kaushik D, 2016. Recent Advances and Future Prospects of Phthalimide Derivatives. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6 (3), 159-171.
- Lacy MQ, McCurdy AR, 2013. Pomalidomide. *Blood*, 122, 14, 2305-2309.
- Li D, Wang J, Yu S, Ye S, Zou W, Zhang H and Chen J, 2012. Highly regioselective ring-opening of epoxides with amines: A metal- and solvent-free protocol for the synthesis of  $\beta$ -amino alcohols. *Chemical Communications*, 00, 1-3. doi: 10.1039/C9CC09048G.
- Li M, Sun W, Yang Y, Xu B, Yi W, Ma Y, Li Z, Cui J, 2009. In vitro anticancer property of a novel thalidomide analogue through inhibition of NF-KappaB activation in HL-60 cells. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 30, 134-140.
- Lima LM, Castro P, Machado AL, Fraga CA, Lugnier C, De Moraes VL, Barreiro EJ, 2002. Synthesis and anti-inflammatory activity of phthalimide derivatives, designed as new thalidomide analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 3067-3073.
- Marca-Contelles J, Molina MT, Anjum S, 2004. Naturally occurring cyclohexene epoxides: Sources, Biological Activities and Synthesis. *Chemical Reviews*, 104, 2857-2899.
- McCluskey A, Ackland SP, Bowyer MC, Baldwin ML, Garner J, Walkom CC and Sakoff AJ, 2003. Cantharidin analogues: synthesis and evaluation of growth inhibition in a panel of selected tumour cell lines. *Bioorganic Chemistry*. 31, 68-79.
- Mehta, G, Roy, S. 2004. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Eupenoxide and (+)-Phomoxide: Revision of Structures and Assignment of Absolute Configuration. *Organic Letters*, 6(14), 2389-2392.
- Moschona F, Savvopoulou I, Tsitopoulou M, Tataraki D and Rassias G, 2020. Epoxide Syntheses and Ring-Opening Reactions in Drug Development. *Catalysts*, 10, 1117.
- Neumann H, Strübink D, Lalk M, Klaus S, Hübner S, Spannenberg A, Lindequist U, Beller M, 2006. Synthesis and antimicrobial activity of *N*-analogous corollosporines. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 4, 1365-1375.
- Polat İ, 2017. 6-aminosiklooktantriol, 2-amino-6-halosiklooktandiol, 3,4-dihidroksisiklooktan karboksilikasit ve türevlerinin sentezi. Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, (Basılmış).
- Rickards RW, Duke RK, 1984. Stereospecific total synthesis of the cyclohexane oxide antibiotic eupenoxide. *Journal of organic Chemistry*, 49, 1898.
- Sabastiyani A, Suvaikin MY, 2012. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of 2-(dimethylaminomethyl) isoindoline-1,3-dione and its cobalt(II) and nickel(II) complexes. *Advances in Applied Science Research*, 3, 45-50.
- Saddique FA, Zahoor AF, Faiz S, Naqvi SAR, Usman M and Ahmad M, 2016. Recent trends in ring opening of epoxides by amines as nucleophiles. *Synthetic Communications*, 46, 10, 831-868.
- Singh J, Singha T, Naskar A, Kundu M, Harwansh RK, Mondal A, Ghosh T, Maity TK, 2011. Synthesis and anti-proliferative activity of some isoindoline-1,3-dione derivatives against ehrlich's ascites carcinoma bearing mice model, *Pharmacologyonline*, 2, 976-987.
- Süloğlu AK, Selmanoğlu G, Gündoğdu Ö, Kishali NH, Girgin G, Palabıyık S, Tan A, Kara Y, Baydar T, 2020. Evaluation of isoindole derivatives: Antioxidant potential and cytotoxicity in the HT-29 colon cancer Cells. *Archiv der Pharmazie*, 353, 11.

- Tan A, Kazancıoğlu MZ, Aktas D, Gundogdu O, Sahin E, Horasan Kışhalı N, Kara Y, 2014. Convenient Synthesis of New Polysubstituted İsoindole-1,3-Dione Analogues. *Turkish Journal of Chemistry*, 38, 629-637.
- Tan A, Koc B, Kışhalı NH, Sahin E, Kara Y, 2016. Synthesis of New Norcantharimide Derivatives from 2-Methyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindole-1,3-(2H)-dione. *Turkish Journal of Chemistry*, 40 (5), 830-840.
- Tan A, Koc B, Sahin E, Kışhalı NH, Kara Y, 2011. Synthesis of new cantharimide analogues derived from 3-sulfolene. *Synthesis*, 7, 1079-1084.
- Tan A, Yaglioglu AS, Kışhalı NH, Sahin E, Kara Y, 2018. Evaluation of Cytotoxic Potentials of Some Isoindole-1, 3-Dione Derivatives on HeLa, C6 and A549 Cancer Cell Lines. *Medicinal Chemistry*, 2020, 16, 69-77.
- Tan A, Yağlıoğlu AŞ, Kışhalı NH, Şahin E, Kara Y, 2020. Evaluation of Cytotoxic Potentials of Some Isoindole-1, 3-Dione Derivatives on HeLa, C6 and A549 Cancer Cell Lines. *Medicinal Chemistry*, 69-77.
- Uyanık A, Şen N, Kurbanlı S, Kar Y, 2010. Bazı Aromatik Aminoalkollerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 35, 33-42.
- Zentz F, Valla A, Le Guillou R, Labia R, Mathot A, Sirot D, 2002. Synthesis and Antimicrobial Activities of N-Substitued Imides. *IL Farmaco*, 57, 421-42.
- Zhao XZ, Maddali K, Marchand C, Pommier Y, Burke JTR, 2009. Diketoacid-genre HIV-1 integrase inhibitors containing enantiomeric arylamide functionality. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 7, 15, 5318-5324.
- Zhao XZ, Semenova EA, Vu BC, Maddali K, Marchand C, Hughes SH, Pommier Y, Burke Jr TR, 2008. 2,3-dihydro-6,7-dihydroxy-1H-isoindol-1-one-based HIV-1 integrase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 251.