



**DİARİL METANON VE DİARİL METAN
YAPILI YENİ BROMFENOLLERİN
SENTEZİ**

Necla ÖZTAŞKIN

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

2017

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**DİARİL METANON VE DİARİL METAN YAPILI YENİ
BROMFENOLLERİN SENTEZİ**

Necla ÖZTAŞKIN

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2017**

Her hakkı saklıdır



TEZ ONAY FORMU

DİARİL METANON VE DİARİL METAN YAPILI YENİ BROMFENOLLERİN SENTEZİ

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

Başkan: Prof . Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Prof . Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL

İmza :

Üye : Prof . Dr. Mustafa CEYLAN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

İmza :

Üye : Doç. Dr. Halis Türker BALAYDIN

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun **14.09/2017** tarih ve **36.../52**..... nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma projesi kapsamında desteklenmiştir.

Proje No: BAP 6124

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

ÖZET

Doktora Tezi

DİARİL METANON VE DİARİL METAN YAPILI YENİ BROMFENOLLERİN SENTEZİ

Necla ÖZTAŞKIN

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

Danışman: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

Doğal ve sentetik bromfenollerin önemli biyolojik aktivitelerinden dolayı bu tez kapsamında bir seri yeni bromfenollün sentezi gerçekleştirildi. Bu maksatla diaril metanonlar, süstitüe brom benzenlerin benzoik asitlerle açılme reaksiyonu sonucunda sentezlendi. Sentezlenen diaril metanonların Et_3SiH ile indirgenmesi ilgili diaril metanları verdi. Diaril metanonlar ve diaril metanların BBr_3 ile O-demetillemesi neticesinde on üç tane yeni bromfenol türevi sentezlendi.

2017, 127 sayfa

Anahtar Kelimeler: Organobrom türevleri, Diaril metan, Diaril metanon, O-demetilleme, Bromfenol, Doğal ürün

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

THE SYNTHESIS OF NOVEL BROMOPHENOLS INCORPORATING DIARYLMETHANONE AND DIARYLMETHANE SKELETON

Necla ÖZTAŞKIN

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

Supervisor: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

Because of the important biological activities of natural and synthetic bromophenols, in the present thesis the synthesis of a series novel bromophenols was carried out. In this context, substituted diaryl methanones were synthesized from the acylation reaction of substituted bromo benzenes with benzoic acids. The synthesized diaryl methanones were reduced with Et_3SiH to give corresponding diaryl methanes. Diaryl methanones and diaryl methanes were converted into their thirteen bromophenol derivatives via O-demethylation with BBr_3 .

2017, 127 pages

Keywords: Organobrom derivatives, Diaryl methane, Diaryl methanone, O-demethylation, Bromophenol, Natural product.

TEŞEKKÜR

Doktora Tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi BAP (Proje No: 6124) tarafından kısmen desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamı maddi açıdan destekleyen Atatürk Üniversitesine teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi birikimden faydalandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Süleyman GÖKSU'ya, tez izleme komitemde bulunan ve tez çalışmalarında yol gösteren Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e ve Sayın Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİĞİL'e teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmalarında her türlü yardımı sağlayan Sayın Doç. Dr. Ahmet MARAŞ'a, Sayın Doç. Dr. Halis Türker BALAYDIN'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yasin ÇETİNKAYA'ya ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜNDOĞDU'ya aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli grup arkadaşlarım, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yusuf AKBABA, Sayın Yrd. Doç. Dr. Bünyamin ÖZGERİŞ, Sayın Dr. Neslihan BALCI'ya, Sayın Dr. Kadir AKSU'ya, Sayın Uzm. Akın AKINCIOĞLU'na, Ali NADERİ'ye, Elveda Burcu TOPAL'a, Nihal GÖK'e, Uğur CANOĞLU'na, Fadime ÖZBEY'e ve Dilek KOÇAK'a, NMR alımlarında ve spektroskopik konularda büyük yardımlarını gördüğüm kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a ve Uz. Barış ANIL'a, elementel analiz çalışmalarında yardımlarını sunan Sayın Uzm. Dr. Ufuk ATMACA'ya teşekkürlerimi bir borç bilirim.

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

Necla ÖZTAŞKIN

Ağustos, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Organobrom Bileşikleri	1
1.2. Organobrom Bileşiklerinin Kaynakları	1
1.2.1. Deniz algleri	1
1.2.2. Süngerler	2
1.2.3. Mercanlar.....	2
1.2.4. Tulumlular	3
1.2.5. Deniztavşanı	3
1.2.6. Yosunlar	4
1.2.7. Mantarlar	4
1.2.8. Bakteriler	5
1.2.9. Bitkiler.....	6
1.2.10. Memeli canlılarda.....	6
1.3. Bromfenol Bileşikleri	7
1.3.1. Bromfenol bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri.....	9
1.3.2. Bromfenol bileşiklerinin antioksidan etkisi	9
1.3.3. Bromfenol bileşiklerinin anti kanser aktivite özelliği	12
1.3.4. Bromfenol bileşiklerin antimikrobial aktivitesi	14
1.3.5. Bromfenol bileşiklerinin anti-diabetik aktiviteleri	15
1.3.6. Bromfenol bileşiklerinin diğer biyolojik aktiviteleri.....	16
2. KAYNAK ÖZETLERİ	18
2.1. Bromfenollerin Sentez Yöntemleri	18
2.2. Çalışmanın Amacı	28
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	29

3.1. Diaril Ketonların Genel Sentez Yöntemi (2-brom-4-metoksifenil-3,4-dimetoksi fenil)metanon (244)'ün Sentezi	29
3.2. Bromfenollerin Sentezi İçin Genel Yöntem: (2-brom-4-hidroksifenil)-(3,4-dihidroksifenil)metanon (230)'un Sentezi	30
3.3. (2-brom-4-metoksifenil)-(2,3-dimetoksifenil) metanon (246)'nın Sentezi	32
3.4. (2-brom-4-hidroksifenil)-(2,3-dihidroksifenil)metanon (231)'in Sentezi	33
3.5. (2-brom-4-metoksifenil)-(4-metoksifenil) metanon (248)' in Sentezi	34
3.6. (2-brom-4-hidroksifenil)-(4-hidroksifenil)metanon (232)'nin Sentezi	35
3.7. (2-brom-4-metoksifenil)-(fenil)metanon (250)'nin Sentezi	36
3.8 (2-brom-4-hidroksifenil)-(fenil) metanon (233)'ün Sentezi.....	37
3.9. 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (252)'nin Sentezi.....	39
3.10. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (253)'ün Sentezi ...	39
3.11. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (234)'ün Sentezi ..	40
3.12. (4-brom-2,5-dimetoksifenil) (3,4,5-trimetoksifenil)metanon (255)'in Sentezi.	42
3.13. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4,5-trihidroksifenil)metanon (235)'in sentezi .	43
3.14. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(4-metoksifenil) metanon (256)' nın Sentezi	44
3.15. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (236)'nın Sentezi	45
3.16. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(fenil)metanon (257)'nin Sentezi	46
3.17. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(fenil)metanon (237)'nin Sentezi.....	47
3.18. (2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (259)'un Sentezi	48
3.19. (5-brom-2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (260)'in Sentezi	49
3.20. (5-brom-2,4-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (238)'in Sentezi	50
3.21. Diarilmetanların Genel Sentez Yöntemi (2-brom-1-(3,4-dimetoksibenzil)-4-metoksibenzen (261)'in Sentezi)	51
3.22. 4-(2-brom-4-hidroksibenzil)benzen-1,2-diol (239)'un Sentezi.....	52
3.23. 1-benzil-2-brom-4 metoksi benzen (262)'nin Sentezi.....	53
3.24. 4-benzil-3-bromfenol (240)'in Sentezi.....	54
3.25. 1-brom-2,5-dimetoksi-4-(4-metoksibenzil)benzen (263)'ün Sentezi.....	55
3.26. 2-brom-5-(4-hidroksibenzil)benzen-1,4-diol (241)'in Sentezi.....	56
3.27. 1-benzil-4-brom-2,5-dimetoksibenzen (264)'ün Sentezi	57
3.28. 2-benzil-5-brombenzen-1,4-diol (242)'nin Sentezi.....	58
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	60

4.1. Saflaştırma.....	60
4.2. Kromatografik Ayrımlar.....	60
4.2.1. Kolon kromatografisi	60
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	60
4.3. Spektrumlar	60
4.4. Kütle ve Elemental Analiz	60
4.5. Deneysel Kısım	62
4.5.1. Diaril Ketonların Genel Sentez Yöntemi [(2-brom-4-metoksifenil)-(3,4-dimetoksifenil) metanon (244)'ün sentezi]	62
4.5.2. Bromfenollerin Sentezi İçin Genel Yöntem: (2-brom-4-hidroksifenil)-(3,4-hidroksifenil)metanon (230)'un sentezi	63
4.5.3. (2-brom-4-metoksifenil)-(2,3-dimetoksifenil) metanon (246)'nın sentezi	64
4.5.4. (2-brom-4-hidroksifenil)-(2,3-dihidroksifenil) metanon (231)'in sentezi.....	65
4.5.5. (2-brom-4-metoksifenil)-(4-metoksifenil) metanon (248)'in sentezi.....	66
4.5.6. (2-brom-4-hidroksifenil)-(4-hidroksifenil) metanon (232)'nin sentezi.....	67
4.5.7. (2-brom-4-metoksifenil)-(fenil) metanon(250)'nin sentezi.....	68
4.5.8. (2-brom-4-hidroksifenil)-(fenil) metanon(233)'ün sentezi	69
4.5.9. 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (252)'nin sentezi	70
4.5.10. (4-brom-2,5-dimetoksifenil) (3,4-dimetoksifenil) metanon (253)'ün sentezi	71
4.5.11. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon(234)'ün sentezi	72
4.5.12.(4-brom-2,5-dimetoksifenil)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (255)'in sentezi	73
4.5.13.(4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4,5-trihidroksifenil)metanon (235)'in sentezi	74
4.5.14. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(4-metoksifenil) metanon (256)'nın sentezi	75
4.5.15. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (236)'nın sentezi	76
4.5.16. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(fenil)metanon (257)'nin sentezi	77
4.5.17. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(fenil)metanon (237)'nin sentezi	78
4.5.18.(2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (259)'un sentezi	79
4.5.19. (5-brom-2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (260)'ın eldesi.....	80

4.5.20. (5-brom-2,4-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (238)' in sentezi	81
4.5.21. (Diaril Ketonların İndirgenmesi İçin Genel Sentez Yöntemi) 2-brom-1-(3,4-dimetoksibenzil)-4-metoksibenzen (261)' in sentezi	82
4.5.22. 4-(2-brom-4-hidroksibenzil)benzen-1,2-diol (239)'un sentezi	83
4.5.23. 1-benzil-2-brom-4-metoksi benzen (262)'nin sentezi	84
4.5.24. 4-benzil-3-bromfenol (240)'ın sentezi	85
4.5.25. 1-brom-2,5-dimetoksi-4-(4-metoksibenzil)benzen(263)'ün sentezi	86
4.5.26. 2-brom-5-(4-hidroksibenzil)benzen-1,4-diol (241)'in sentezi	87
4.5.27. 1-benzil-4-brom-2,5-dimetoksibenzen (264)'ün sentezi	88
4.5.28. 2-benzil-5-brombenzen-1,4-diol (242) 'nin sentezi	89
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	90
KAYNAKLAR	96
EKLER	101
EK 1	101
ÖZGEÇMİŞ	128

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACN	Asetonitril
AcOH	Asetik asit
AlCl ₃	Aliminyum klorür
BBr ₃	Bor tribromür
Br ₂	Brom
bs	Geniş singlet
CAN	Seryum-4-amonyum nitrat
CD ₃ COCD ₃	Aseton-d ₆ (Dötoro aseton)
CD ₃ OD	Dötoro metanol
CDCl ₃	Dötoro kloroform
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
CH ₃ CN	Asetonitril
CHCl ₃	Kloroform
Cs ₂ CO ₃	Sezyum karbonat
CuBr	Bakır-1 bromür
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
DMF	N,N-Dimetilformamid
DMSO	Dimetil sülfoksit
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazin
Et ₃ N	Trietil amin
Et ₃ SiH	Trietilsilan
EtOAc	Etil asetat
H ₂ SO ₄	Sülfirik asit
J	Jiromanyetik etkileşim sabiti
K ₂ CO ₃	Potasyum karbonat
LiBr	Lityum bromür
m	Multiplet
MeI	Metil iyodür
MeOH	Metanol

NBS	N-bromsüksinimid
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
P ₂ O ₅	Fosfor pentaoksit
PPA	Polifosforik asit
ppm	Milyonda bir kısım
rt	Oda sıcaklığı
s	Singlet
Sa	Saat
SOCl ₂	Tiyonil klorür
t	Triplet
T2DM	Tip II diabet
TFA	Trifloroasetik asit
TLC	İnce tabaka kromatografisi
TsCl	Tosil klorür

,

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. <i>Xestospongia</i> süngerinde bulunan organobrom bileşikleri.....	2
Şekil 1.2. <i>Tubastraea micrantha</i> ’dan izole edilen 6-8 bileşikleri.....	3
Şekil 1.3. Eudistomin A (9), Eudistomin H (10), Eudistomin I (11) ve Eudistomin C (12) bileşiklerinin yapısı	3
Şekil 1.4. <i>Genus Aplysia</i> (deniztavşanı)’dan izole edilen organohalojen bileşikleri	4
Şekil 1.5. <i>Pterocella vesiculosa</i> yosunundan izole edilen alkaloidler	4
Şekil 1.6. <i>Lepista nuda</i> mantarından izole edilen organobrom bileşikleri	5
Şekil 1.7. Bakterilerden elde edilen organohalojen bileşikleri	5
Şekil 1.8. Bitkilerden elde edilen organobrom bileşikleri	6
Şekil 1.9. Memelilerden elde edilen organobrom bileşiği	6
Şekil 1.10. Kırmızı, mavi, yeşil ve kahverengi alglerden elde edilen bromfenol bileşikleri.....	7
Şekil 1.11. Süngerlerden izole edilen bromfenol bileşikleri.....	8
Şekil 1.12. Deniz solucanlarından elde edilen bromfenol bileşikleri	9
Şekil 1.13. Antioksidan aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (53-63)	10
Şekil 1.14. Antioksidan aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (64-71).	11
Şekil 1.15. Antioksidan aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (72,73).....	11
Şekil 1.16. Antioksidan aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (74-75).	11
Şekil 1.17. Antikanser aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (76-80).....	12
Şekil 1.18. Antikanser aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (81-87).....	13
Şekil 1.19. Antikanser aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (88-91).....	13
Şekil 1.20. Antimikrobial aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (92-93)	14
Şekil 1.21. Antimikrobial aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (94-101)	15
Şekil 1.22. Anti-Diabetik aktivite gösteren bromfenol bileşikleri.....	16
Şekil 2.1. Diaril metanon (114-120) bileşikleri	18
Şekil 2.2. Doğal ürün olan bromfenol (121-127) bileşikleri.....	19
Şekil 2.3. Et ₃ SiH varlığında indirgenen ketonlar.....	19
Şekil 2.4. 132 nolu bileşiğin farklı şartlarda bromlama reaksiyonları.....	19
Şekil 2.5. Bromfenoller (135-141).....	20
Şekil 2.6. Friedel Crafts açılması sonucu elde edilen bileşikler (150-153).....	20

Şekil 2.7. Bromfenol türevi (159-163) ve (169-173) bileşiklerinin sentezi.....	21
Şekil 2.8. Bromfenol 178 ve 179'un sentezi.....	22
Şekil 2.9. Jiang ve çalışma grubunun sentezlediği bromfenoller 186, 187, 188 ve 191.....	22
Şekil 2.10. Bromfenol (196-198)'in sentezi	23
Şekil 2.11. 80 nolu bromfenol bileşiğinin sentezi.....	24
Şekil 2.12. 206, 207, 208 ve 209 bromfenol keton bileşiklerinin sentezi.....	24
Şekil 2.13. Akbaba ve çalışma grubunun sentezlediği bromfenoller.....	25
Şekil 2.14. (215-218) bromfenoller için reaksiyon şartları.....	25
Şekil 2.15. Demetilleme reaksiyonu sonucu elde edilen bromfenoller (219-222)	26
Şekil 2.16. 226 ve 229 bromfenollerin sentezi	27
Şekil 2.17. Tez kapsamında sentezi hedeflenen moleküller	28
Şekil 3.1. (2-brom-4-metoksifenil)-(3,4-dimetoksi fenil)metanon (244)'ün sentezi.....	29
Şekil 3.2. (2-brom-4-hidroksifenil)-(3,4-dihidroksifenil) metanon (230)'un sentezi.....	30
Şekil 3.3. (2-brom-4-metoksifenil)-(2,3-dimetoksifenil) metanon (246)'nın sentezi.....	32
Şekil 3.4. (2-brom-4-hidroksifenil)-(2,3-dihidroksifenil)metanon (231)'in sentezi.....	33
Şekil 3.5. (2-brom-4-metoksifenil)-(4-metoksifenil) metanon (248)'in sentezi.....	34
Şekil 3.6. (2-brom-4-hidroksifenil)-(4-hidroksifenil)metanon (232)'nin sentezi.....	35
Şekil 3.7. (2-brom-4-metoksifenil)-(fenil)metanon (250)'nin sentezi.....	36
Şekil 3.8. (2-brom-4-hidroksifenil)-(fenil) metanon (233)'ün sentezi	37
Şekil 3.9. 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (252)'nin sentezi	39
Şekil 3.10. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (253)'ün sentezi.....	39
Şekil 3.11. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (234)'ün sentezi.....	40
Şekil 3.12. (4-brom-2,5-dimetoksifenil) (3,4,5-trimetoksifenil)metanon (255)'in sentezi.....	42
Şekil 3.13. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4,5-trihidroksifenil)metanon (235)'in sentezi.....	43
Şekil 3.14. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (256)'nın sentezi	44
Şekil 3.15. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (236)'nın sentezi	45
Şekil 3.16. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(fenil)metanon (257)'nin sentezi	46
Şekil 3.17. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(fenil)metanon (237)'nin sentezi.....	47

Şekil 3.18. (2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (259)’un sentezi	48
Şekil 3.19. (5-brom-2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (260)’ın sentezi	49
Şekil 3.20. (5-brom-2,4-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (238)’ın sentezi	50
Şekil 3.21. (2-brom-1-(3,4-dimetoksibenzil)-4-metoksibenzen (261)’ın sentezi	51
Şekil 3.22. 4-(2-brom-4-hidroksibenzil)benzen-1,2-diol (239)’un sentezi.....	52
Şekil 3.23. 1-benzil-2-brom-4 metoksi benzen (262)’ nin sentezi.....	53
Şekil 3.24. 4-benzil-3-bromfenol (240)’ın sentezi.....	54
Şekil 3.25. 1-brom-2,5-dimetoksi-4-(4-metoksibenzil)benzen (263)’ün sentezi.....	55
Şekil 3.26. 2-brom-5-(4-hidroksibenzil)benzen-1,4-diol (241)’ın sentezi.....	56
Şekil 3.27. 1-benzil-4-brom-2,5-dimetoksibenzen (264)’ün sentezi	57
Şekil 3.28. 2-benzil-5-brombenzen-1,4-diol (242)’nin sentezi.....	58
Şekil 5.1. Sentezi hedeflenen diaril metanonlar.....	90
Şekil 5.2. 260 nolu diaril metanonun sentezi.....	91
Şekil 5.3. Hedeflenen diaril metanlar (261-264)’ün sentezi	92
Şekil 5.4. (230-238) nolu fenolik diarilmetanon bileşikleri.....	93
Şekil 5.5. (239-242) nolu fenolik diarilmetanon bileşikleri.....	94

1. GİRİŞ

1.1. Organobrom Bileşikleri

Organobrom bileşikleri, yapısında en az bir karbon-brom bağı içeren organik bileşiklerdir. Bu bileşikler doğada yaygın olarak bulunan organohalojen bileşiklerinin bir üyesidir (Carey 1997). Literatürlerde bilinen doğal organohalojen bileşiklerinin sayısı her geçen gün artmaktadır. 2012 yılında yazılmış olan bir makalede 5000'den fazla doğal organohalojen bileşiğinin olduğu belirtilmiştir. Bu bileşiklerin 1600'den fazlasında brom atomuna rastlanmaktadır (Gribble 2012).

1.2. Organobrom Bileşiklerinin Kaynakları

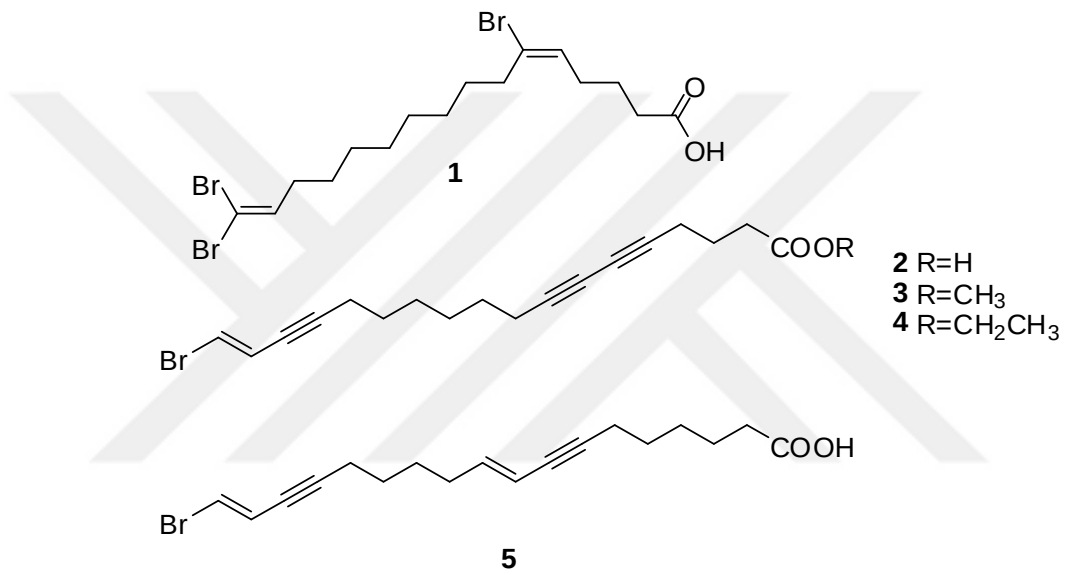
Organobrom bileşikleri çeşitli deniz canlıları tarafından üretilmektedir (Gribble 2000).

1.2.1. Deniz algleri

Deniz algleri organobrom bileşikleri için zengin bir kaynaktır (Cabrita 2010). Deniz alglerinden elde edilen organobrom bileşiklerine örnek olarak CH_2Br_2 , CHBr_3 , CBr_4 , CH_2ClBr , CH_2BrI , CHClBr_2 , CHBr_2I , CHBrClI , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{Br}_2\text{C}=\text{CHCHClBr}$, ve $\text{BrIC}=\text{CHCHBr}_2$ verilebilir (Gribble 1999). Bromform (CHBr_3) bileşiği Hawaii adasının deniz çevresinde yetişen, (lezzet ve aroma ödülü alan) ve yenilebilir yosunu olan *Limu kohu*'nun (*Asparagopsis taxiformis*) ağırlığının %80'ninde bulunmaktadır. Kırmızı bir alg türü olan *Bonnemaisonia hamifera*; kalıcı hoş koku veren pek çok organobrom bileşiği içermektedir (Gribble 2000).

1.2.2. Süngerler

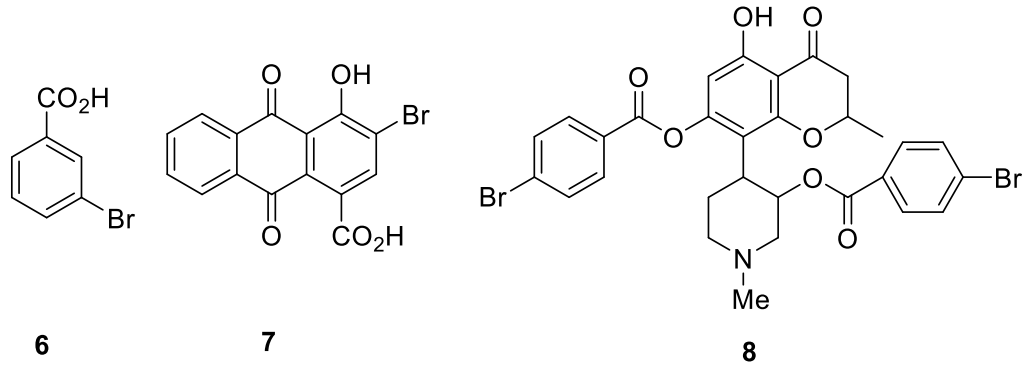
Bir tür deniz canlısı olan *Phylum porifera* süngerinde bir dizi organobrom bileşiğinin olduğu bilinmektedir (Gribble 1999). *Xestospongia* süngerinin yapısında çeşitli organobrom bileşikler bulunmaktadır (Ishibashi *et al.* 1995; Bourguet-Kondracki *et al.* 1992).



Şekil 1.1. *Xestospongia* süngerinde bulunan organobrom bileşikler

1.2.3. Mercanlar

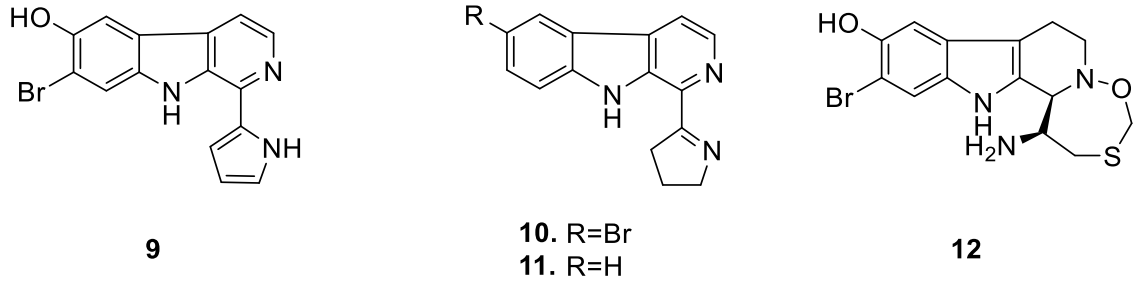
Organobrom bileşiklerinin mercanlardan da izole edildiği görülmektedir. Taşlı mercan olarak bilinen *Tubastraea micrantha*'da 3-brom benzoik asit (**6**), bromanthrakinon **7** ve tubastraine **8** organobrom bileşiklerinin izolesi gerçekleştirilmiştir (Gribble 1999).



Şekil 1.2. *Tubastraea micrantha*'dan izole edilen **6-8** bileşikleri

1.2.4. Tulumlular

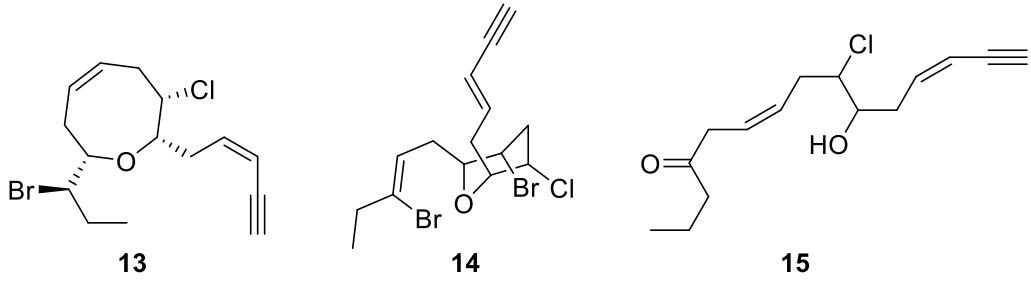
Karayip denizinde yaşayan *Eudistoma olivaceum* tulumlu canlısı ilkel bir omurgalı hayvan türü olup, yapısında bromlu bileşikleri bulundurmaktadır. Bunlara örnek Eudistomin A (**9**), Eudistomin H (**10**), Eudistomin I (**11**) ve Eudistomin C (**12**)'dir (Gribble 1999 ve Shen *et al.* 1994).



Şekil 1.3. Eudistomin A (**9**), Eudistomin H (**10**), Eudistomin I (**11**) ve Eudistomin C (**12**) bileşiklerinin yapısı

1.2.5. Deniztavşanı

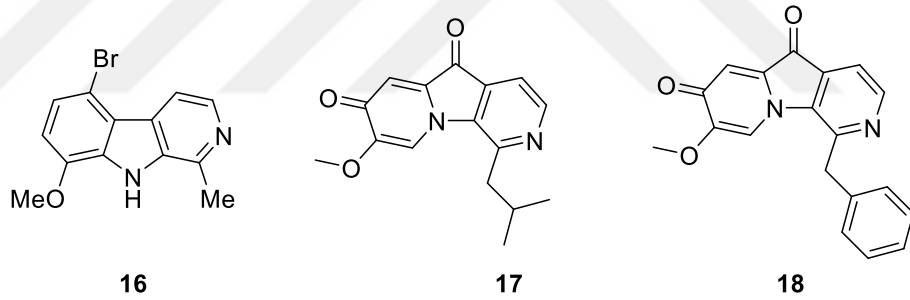
Genus aplysia deniztavşanında brom içeren çok sayıda C₁₅ asetogeninler bulunmaktadır. (3Z)-13-epipinnatifidenyne (**13**), **14** ve **15** deniztavşanlarından izole edilen bileşiklerdir (San-Martin *et al.* 1997; McDonald *et al.* 2016; Ioannou *et al.* 2009).



Şekil 1.4. Genus *Aplysia* (deniztavşanı)’dan izole edilen organohalojen bileşikler

1.2.6. Yosunlar

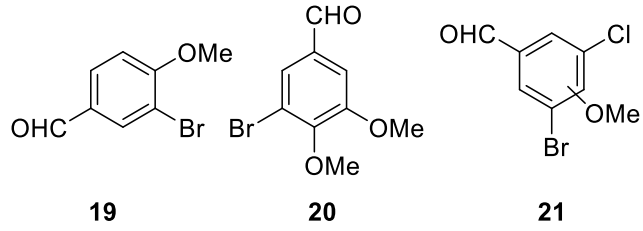
Yeni Zelanda da yaşayan *Pterocella vesiculosa* yosunu üzerine yapılan çalışmalarda Till ve grubu β -karbonil alkaloid bileşiği (**16**)’yı, Prinsep ve grubu ise alkaloid pterocellin A(**17**) ve B (**18**) bileşiklerini izole etmeyi başarmışlardır (Till *et al.* 2009, Yao *et al.* 2003).



Şekil 1.5. *Pterocella vesiculosa* yosunundan izole edilen alkaloidler

1.2.7. Mantarlar

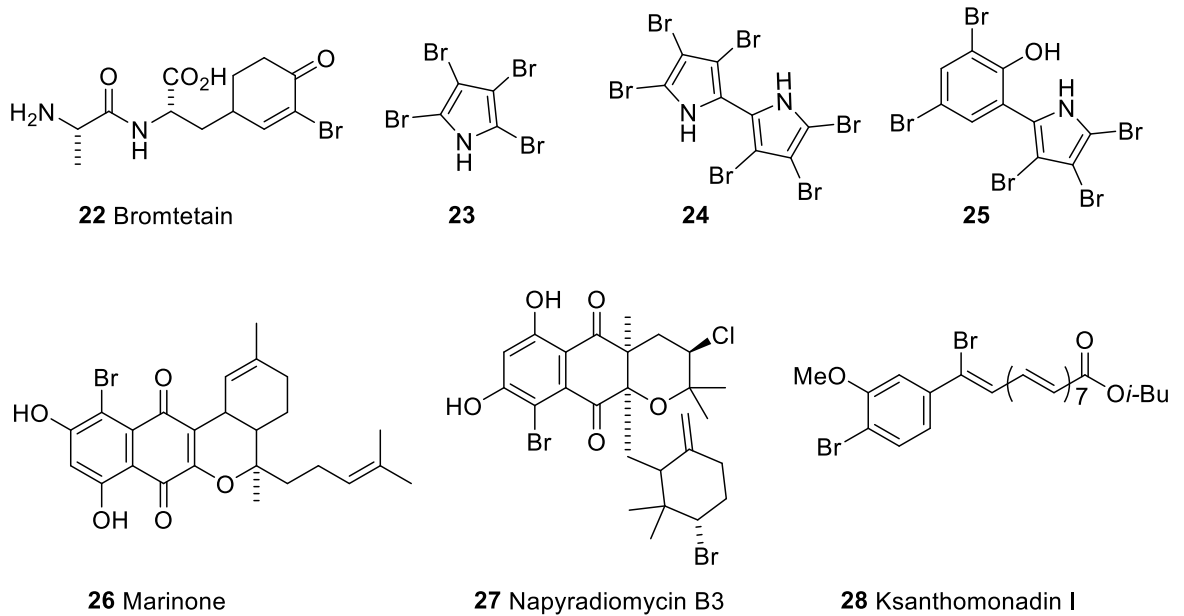
Mantarlar organobrom bileşiklerinden ziyade daha çok organoklor bileşiklerini bulundururlar. Ağaç köklerinde yaşayan *Lepista nuda* mantarlarından **19**, **20** ve **21** nolu organobrom bileşikler izole edilmiştir (Hjelm *et al.* 1996).



Şekil 1.6. *Lepista nuda* mantarından izole edilen organobrom bileşikler

1.2.8. Bakteriler

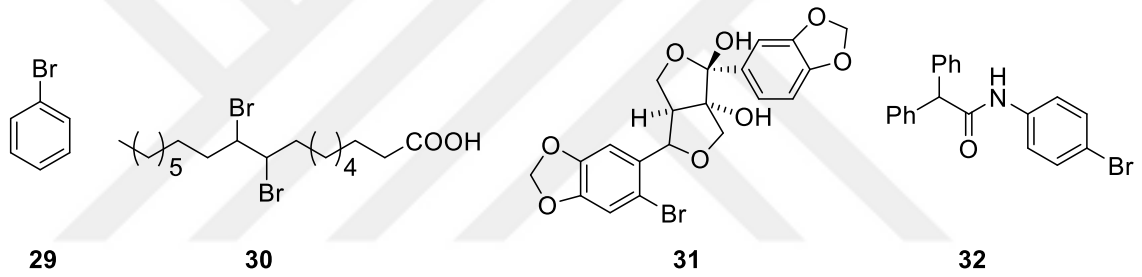
Bakterilerden izole edilen organohalojenlerin çoğu bromdan ziyade klor içerir. *Bacillus subtilis* bakterisinden dipeptid bromtetain (**22**) izole edilirken, deniz bakterisi *Chromobacterium*'dan ise 2,3,4,5-tetrabrompirol (**23**), bipirol (**24**) ve **25** izole edilmiştir. Marinone (**26**) ve Napyradiomycin B3 (**27**) ise her iki bakteri türünden izolasyonu yapılmıştır. *Ksanthomonas juglandis* olarak adlandırılan bir başka bakteriden ise ksanthomonadin (**28**) bileşiği izole edilmiştir (Gribble 1999).



Şekil 1.7. Bakterilerden elde edilen organohalojen bileşikler

1.2.9. Bitkiler

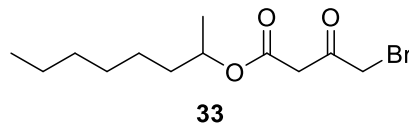
Klor içeren organobileşiklerin çoğu karasal bitkilerden izole edilmesine rağmen brom içeren organobileşiklerin az sayıda örnekleri bulunmaktadır. Brom metan (CH_3Br) bileşiği önemli miktarda kara bitkileri (kolza tohumu, hardal, lahana, brokoli, kuduz otu, yabani hardal, şalgam, turp) tarafından toprakta bulunan doğal bromdan üretilmektedir. Brom benzen (**29**) meşe yosunundan izole edilmektedir. *Eremostachys molucelloides* bitkisinin yağında da **30** nolu bromlu stearik asitlerin varlığı belirlenmiştir. *Gmelina arborea* bitkisinden lignan (**31**) ve **32** nolu bileşikler elde edilmiştir (Anjaneyulu *et al.* 1975; Gusakova *et al.* 1976; Gribble 1999).



Şekil 1.8. Bitkilerden elde edilen organobrom bileşikleri

1.2.10. Memeli canlılarda

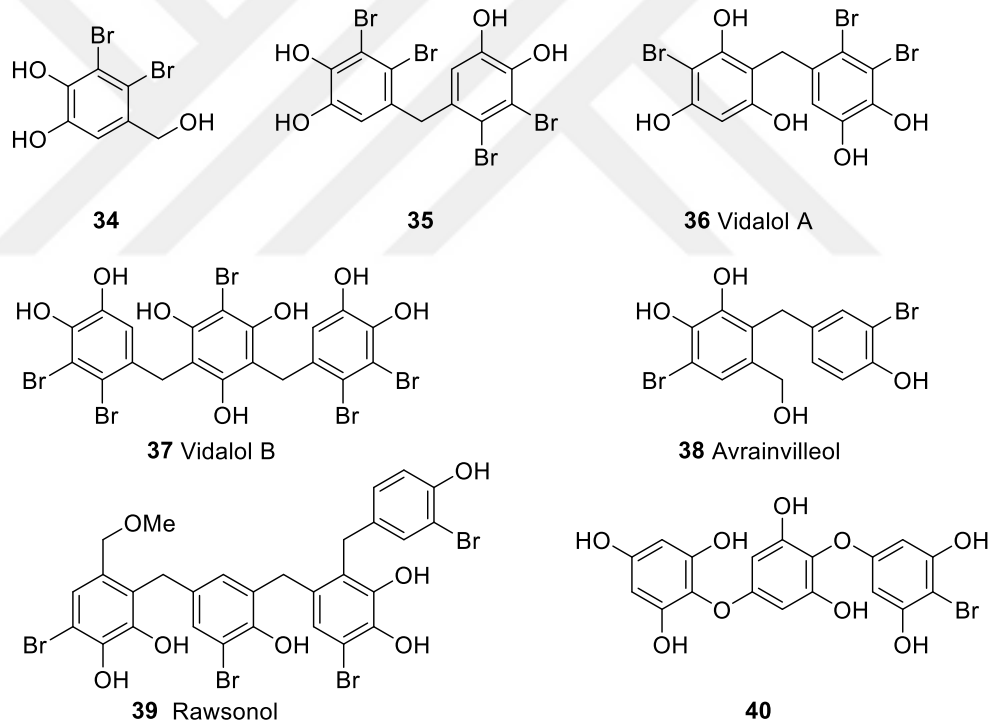
Memelilerde sadece brom içeren organobileşiklere rastlanmaktadır. **33** numaralı brom ester bileşiği insan, kedi ve farenin beyin omurilik sıvısı içerisinde bulunmaktadır. Brom ester bileşiği **33** rem uykusunun başlatıcısı ve uyku olayını tetiklemede önemli bir rolü olan bileşik olarak rapor edilmiştir (Yamane *et al.* 1984; Gribble 1999).



Şekil 1.9. Memelilerden elde edilen organobrom bileşiği

1.3. Bromfenol Bileşikleri

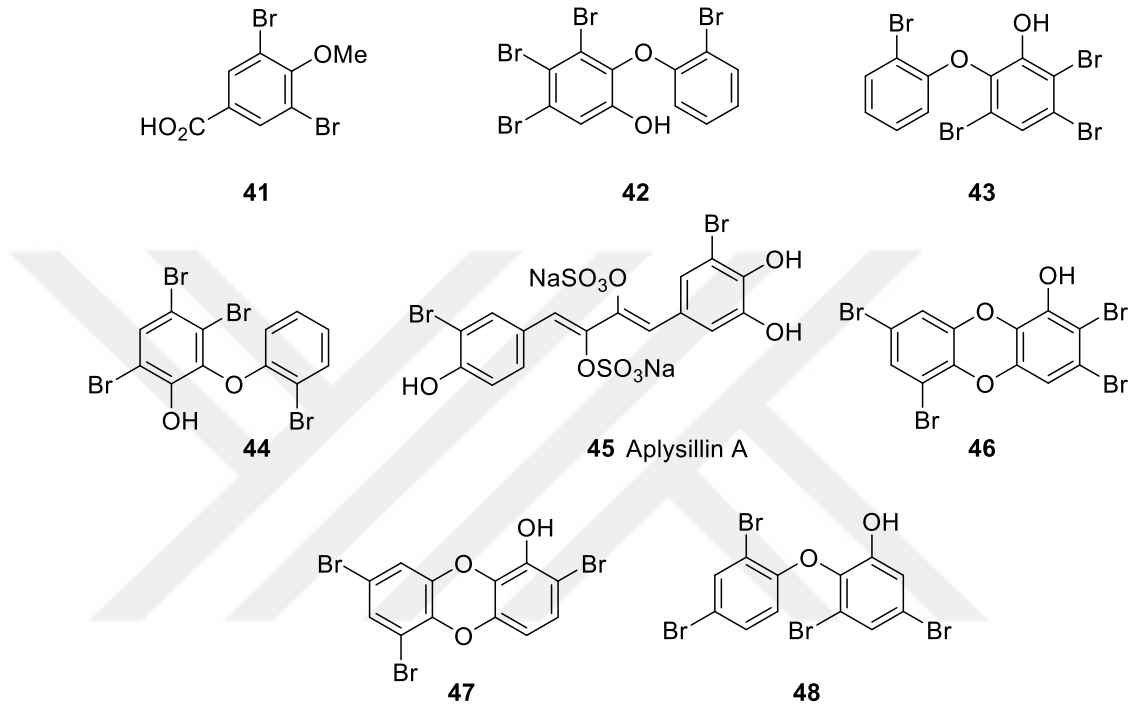
Bromfenol bileşikleri; kırmızı algler, kahverengi algler, tulumlular ve süngerleri de içine alan çeşitli deniz organizmalarında yaygın bir şekilde bulunmaktadır (Oh 2008). Lanosol (**34**) kırmızı ve mavi-yeşil alglerden, **35** nolu bileşik ise kırmızı alg *Rytiphlea tinctoria*'dan izole edilmiştir. Kırmızı alg *Vidalia obtusiloba*'dan Vidalol A (**36**) ve Vidalol B (**37**), tropikal yeşil alg *Avrainvillealongicaulis*'den güçlü iştah azaltıcı Avrainvilleol (**38**), *Avrainvillea rawsoni*'den rawsonol (**39**), kahverengi alg *Cystophora congesta*'dan ise **40** izole edilmiştir (Kurata *et al.* 1977; Sun *et al.* 1983; Koch *et al.* 1984; Carte *et al.* 1989; Wiemer *et al.* 1991).



Şekil 1.10. Kırmızı, mavi, yeşil ve kahverengi alglerden elde edilen bromfenol bileşikleri

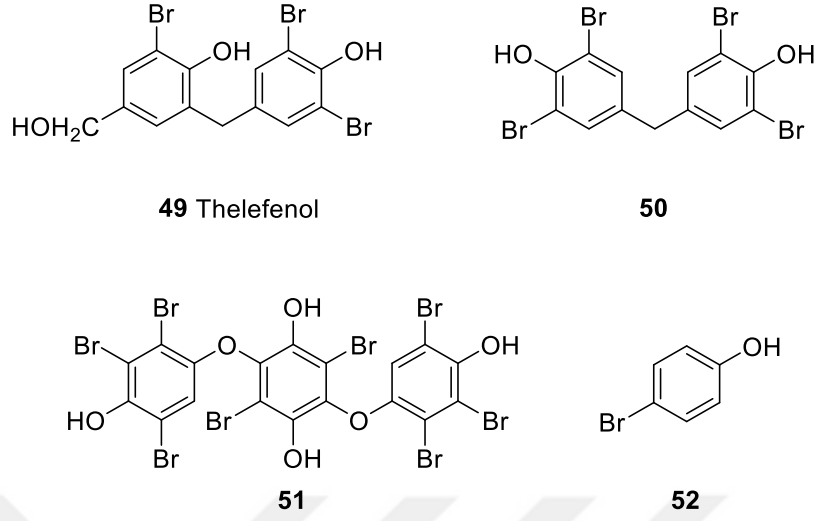
Süngerlerde de bromfenollerle ilgili ara ürünler bulunmaktadır. **41** nolu dibrom anisik asit *Psammaphysilla purpurea*'dan, polibromlu difenil eterler **42-44** *Dysidea herbacea* den ve disülfataplysillin A (**45**) de *Aplysina fistularis fulva*'dan izole edilmiştir. Çift

bromlu dioksinler **46**, **47** ve biyogenetik habercisi olan difenil eter **48** *Tedania ignis* süngerinden izole edilmiştir (Venkateswar *et al.* 1995; Handayani *et al.* 1997; Gribble 1999; Utkina *et al.* 2001).



Şekil 1.11. Süngerlerden izole edilen bromfenol bileşikleri

Thelepus setosus deniz solucanı da Thelefenol (**49**) ve **50** bileşiklerini içerir. Oktabrom **51** *Ptychodera flava*'dan ve 4-bromfenol **52** bileşiği de *Notomastus lobatus*'dan izole edilmiştir (Hıga *et al.* 1975; Yoon *et al.* 1994; Gribble 1999).



Şekil 1.12. Deniz solucanlarından elde edilen bromfenol bileşikleri

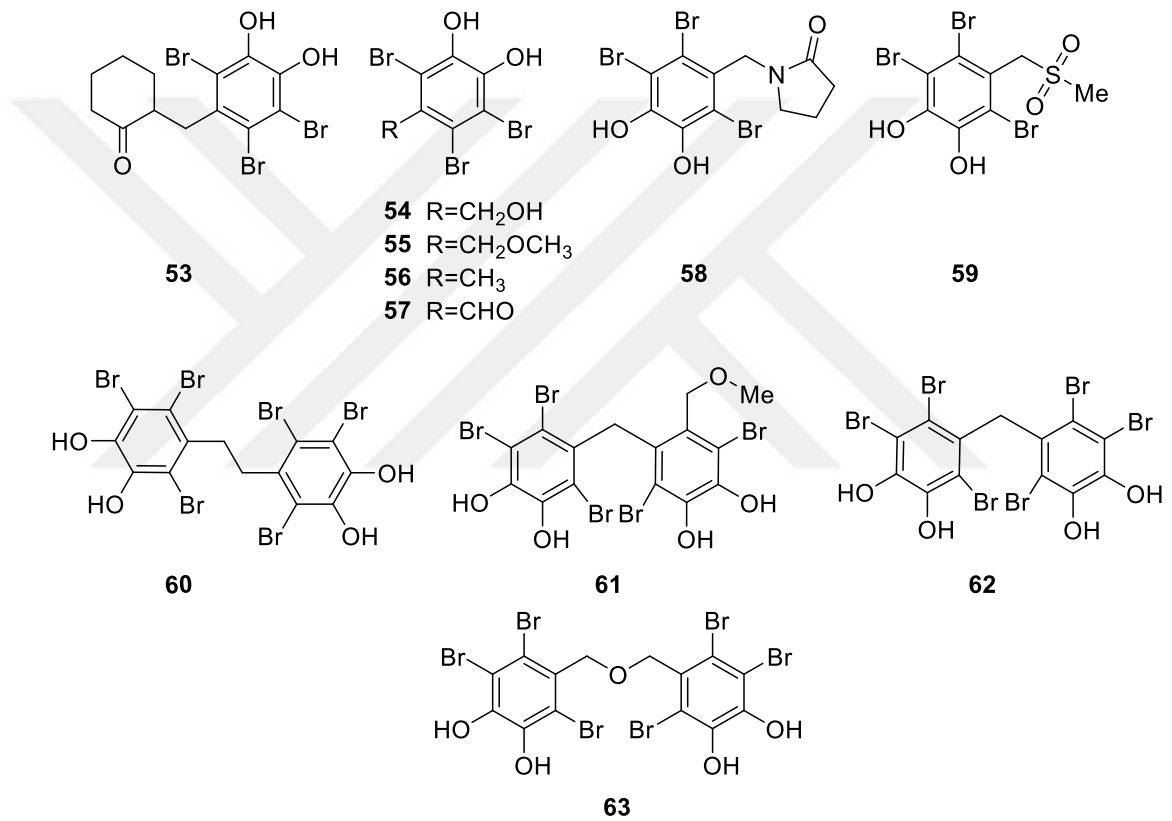
1.3.1. Bromfenol bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri

Deniz algleri çeşitli doğal ürünlerin yapısını araştırmak için en zengin kaynaklardan biridir. Son yıllarda deniz alglerinden izole edilen ve ilginç biyolojik aktivitelere sahip olan yeni bileşiklerin sayısı artmıştır. Deniz alglerinden elde edilmiş bileşiklerin bir çeşidi de bromfenollerdir. Deniz alglerinin ihtiva ettiği bromfenollerin antioksidan, antimikrobial, antikanser, antidiabetik ve antitrombotik etkileri kapsayan çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğunu Liu ve grubunun yaptığı çalışmalarla ortaya konulmuştur (Liu *et al.* 2011).

1.3.2. Bromfenol bileşiklerinin antioksidan etkisi

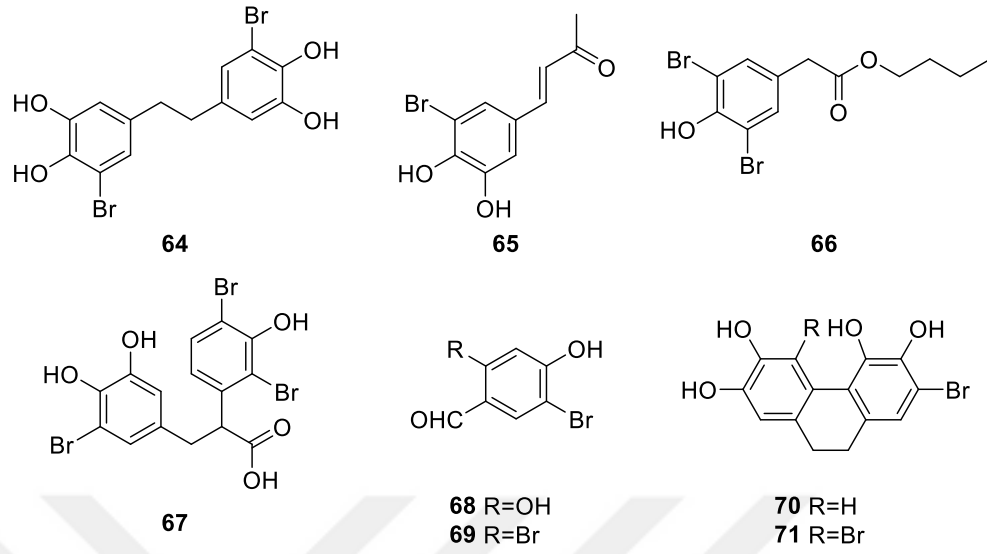
Serbest radikaller makro moleküllere (zar lipitleri, proteinler, enzimler, DNA ve RNA gibi) atak yapar ve kanser, diyabet, nörodejenerasyon, inflamatuvar hastalıklar (kışkırtıcı hastalık) gibi çeşitli sağlık bozukluklarında kilit rol oynarlar. Bu yüzden antioksidanların serbest radikal zararını önlemede insan sağlığına yararlı bir etkisi vardır (Liu *et al.* 2011).

Duan ve grubunun yapmış olduğu bir çalışmada bromfenollerin, 1-difenil-2-pikril hidrazil (DPPH)'a karşı radikal giderici aktivite gösterdiğini belirlemişlerdir. Ayrıca *Symphycycladia latiuscula* kırmızı alginden bromfenollerini **53-63** izole edip; DPPH ile ilgili radikal giderici aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Duan *et al.* 2007). Choi ve grubu **54** nolu bileşiğin DPPH radikal giderici aktivitesinin çok yüksek olduğunu, **57** nolu bileşiğin ise düşük aktivitede olduğunu saptamıştır (Choi *et al.* 2000).

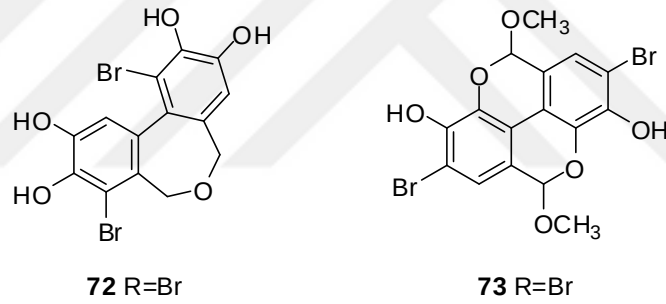


Şekil 1.13. Antioksidan aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (**53-63**)

Bromfenoller **64-73** kırmızı alg *Polysiphonia urceolata*'dan izole edilmiş olup, antioksidan ve DPPH radikaline karşı radikal giderici aktivitesi araştırılmıştır. Dört hidroksil grubu bulunduran **70** ve **71** güçlü aktivite gösterirken, bir hidroksil grubuna sahip **69**'un düşük aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur (Li *et al.* 2007, 2008).

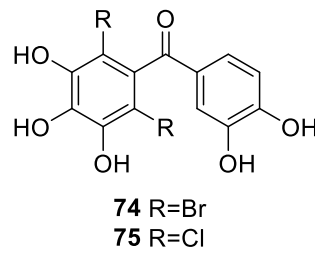


Şekil 1.14. Antioksidan aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (64-71).



Şekil 1.15. Antioksidan aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (72,73).

Chen ve grubunun yapmış olduğu başka bir çalışmada, **74** ve **75** nolu bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri de incelenmiştir (Chen *et al.* 2008).

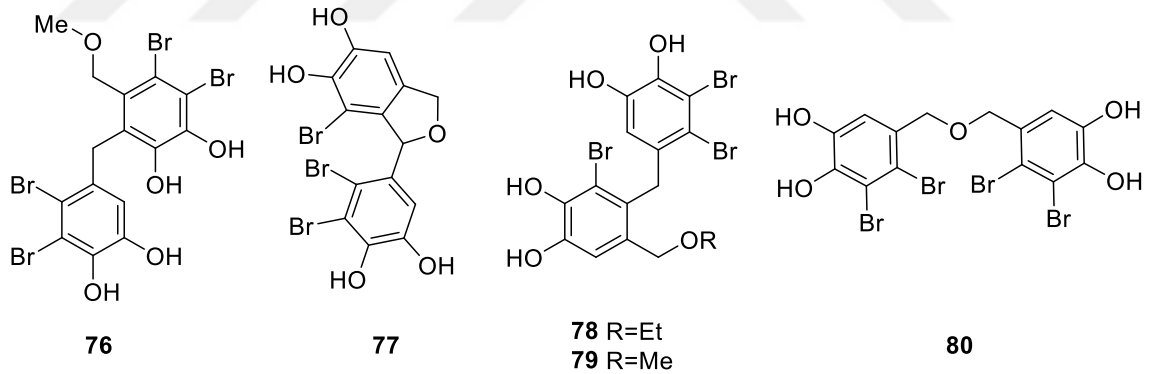


Şekil 1.16. Antioksidan aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (74-75).

Liu ve grubunun bromfenollerle ilgili yaptığı çalışmalar sonucunda kanser, şeker hastalığı, nörodejenerasyon ve iltihap gibi serbest radikal atakları ile ilgili hastalıkların önlenmesinde bromfenollerin önemli rol alacağı belirtilmiştir (Liu *et al.* 2011).

1.3.3. Bromfenol bileşiklerinin anti kanser aktivite özelliği

Kemoterapi kanser tedavisi için önemli tedavi yaklaşımlarından biridir. Kanser tedavisi için birbirinden farklı klinik olarak çeşitli doğal anti kanser ilaçları elde edilmiştir (Liu *et al.* 2009). Shi ve grubunun yaptığı araştırmalar, bromfenollerin *in vitro* kanser hücre dizisinin üremesini ve *in vivo* tümör hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini ortaya koymuştur. Kahverengi alg türü olan *Leathesia nana*'dan izole edilen **35**, **76**, **77**, **78**, **79** ve **80** nolu bileşiklerin insanların bağışıklık sistemini güçlendirdiği ve kanser tedavisinde önemli rol oynadığı belirlenmiştir (Shi *et al.* 2009).

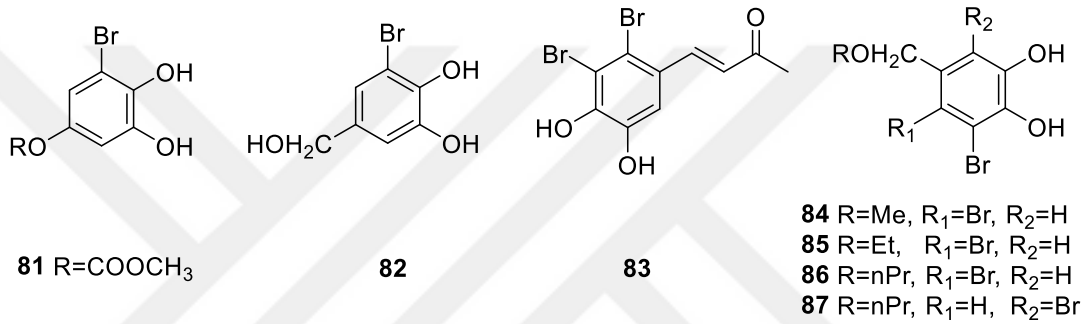


Şekil 1.17. Antikanser aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (**76-80**)

Kırmızı ve yeşil alglerden elde edilen bromfenoller basit yapılı olup birden fazla benzen halkası içerirken; kahverengi alglerden elde edilen bromfenoller ise daha karmaşık yapıya sahiptirler. Popplewell ve grubunun yaptığı çalışmalar sonucunda Lanosol bütanon (**83**), *Osmundaria colensoi*'den izole edilirken, 3-brom-4,5-dihidroksi benzoik asid metil esteri (**81**) ve 3-brom-4,5-dihidroksi-benzaldehit (**68**) *Rhodomela confervoides*'den izole edilmiştir. Bu bileşiklerin insanlarda lösemi hücrelerine karşı

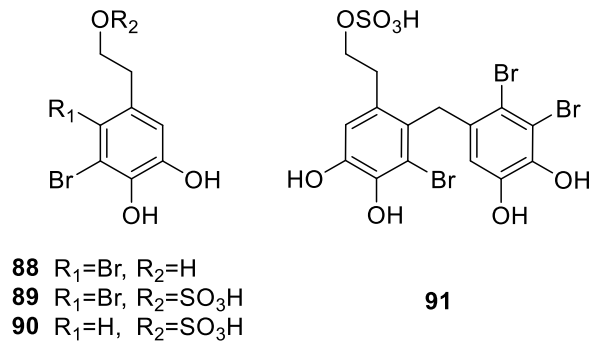
sitotoksik özellik gösterdikleri de Han ve grubu tarafından ortaya konulmuştur (Han *et al.* 2005; Popplewell *et al.* 2009).

3-Brom-4,5-dihidroksibenzilalkol (**82**) *Avrainvillea nigricans* tropik yeşil alginden izole edilmiştir. **84**, **85**, **86** ve **87** nolu bileşikler ise kırmızı alg *Polysiphonia lanosa*'dan izole edilerek HCT -116 hücre kanallarına (kolon kanser hücre hattı) karşı sitotoksik aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Colon *et al.* 1987).



Şekil 1.18. Antikanser aktivite gösteren bromfenol bileşikler (**81-87**)

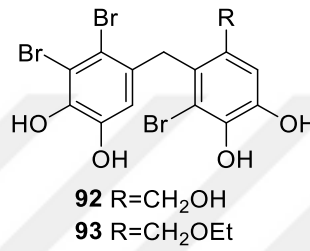
88-91 bileşikler insanlarda bulunan çeşitli türdeki kanser hücrelerine karşı orta derecede sitotoksik gösterdiği yapılan çalışmalar sonucunda literatüre kazandırılmıştır (Ma *et al.* 2006).



Şekil 1.19. Antikanser aktivite gösteren bromfenol bileşikler (**88-91**)

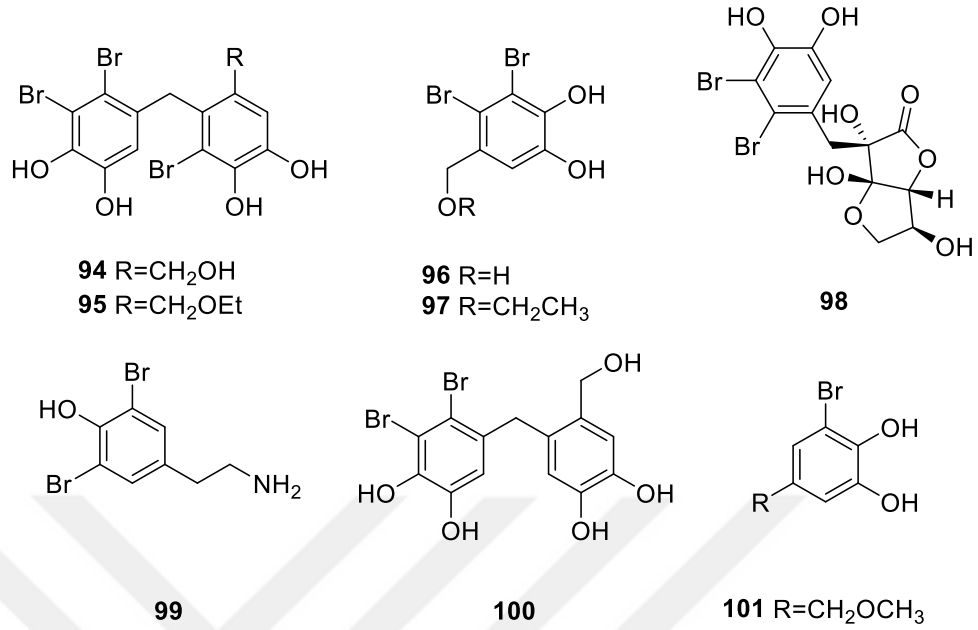
1.3.4. Bromfenol bileşiklerin antimikrobal aktivitesi

Bakterilerin mevcut ilaçlara karşı direnç göstermesinden dolayı, yeni anti bakteriyel ajanların keşfedilmesi büyük önem arz etmektedir. Xu ve çalışma grubu **35, 79, 80, 92, 93** bileşiklerini *Rhodomela confervoides*'den izole edip antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir (Xu *et al.* 2003).



Şekil 1.20. Antimikrobal aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (**92-93**)

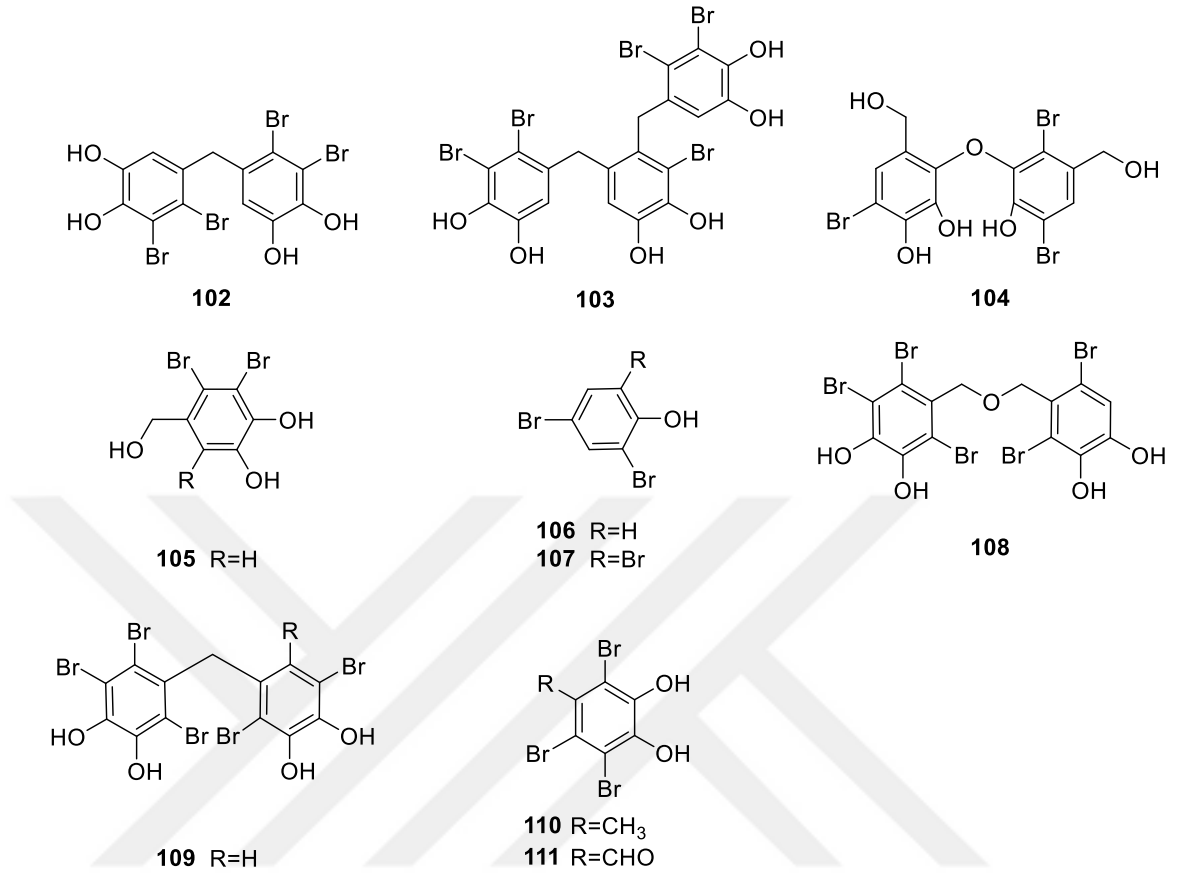
Popplewell ve grubunun yaptığı diğer bir çalışmada Lanosol metil eter (**85**), Lanosol butanon (**83**), Rodomelol (**98**) bileşiklerini kırmızı alg *Osmundaria colemsoi*'den izole edilmiş ve antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Popplewell *et al.* 2009). Lanosol etil eter (**97**)'nin ortalama bakteriyostatik ve fungistatik olarak çok az aktivite gösterdiği Barreto ve grubu tarafından izah edilmiştir (Barreto *et al.* 2006). Yapılan başka bir çalışmada ise **35, 79, 85, 96, 99 ve 100** bileşikleri antifungal aktivite göstermiştir (Lee *et al.* 2007). En son araştırmalar 3-brom-4,5-dihidroksibenzil metil eter (**101**) ve 3-brom-4,5-dihidroksi benzaldehit (**68**)'in balık patojenik virüsü, bulaşıcı hematopoetik nekroz virüsü ve bulaşıcı pankreatik nekroz virüsüne karşı potansiyel ajanlar olabileceği belirtilmektedir (Kim *et al.* 2011). Yine **53–55** bileşiklerinin, insanlarda görülen herpes enfeksiyonu için, yeni antiviral ajanlar olduğu rapor edilmiştir (Park *et al.* 2005).



Şekil 1.21. Antimikrobiale aktivite gösteren bromfenol bileşikleri (**94-101**)

1.3.5. Bromfenol bileşiklerinin anti-diabetik aktiviteleri

Deniz alglerinde Tip II-diabet hastaları için umut verici antidiabetik ajanlar bulunmuştur (Jarald *et al.* 2008). Shi ve grubu yaptığı çalışmalarda **63**, **80**, **102** ve **103** bileşiklerini *R. Confervoides*'den izole etmişler ve diyabetik sıçanlarda kan şekeri seviyesini azalttığını belirlemişlerdir (Shi *et al.* 2008). Son zamanlarda, **95**'in üç analogu sentezlenmiş ve anti-hiperglisemik aktivitesi tespit edilmiştir (Guo *et al.* 2011). 2,4-dibromphenol (**106**) ve **107**'nin α -glukosidaz enzimine karşı inhibisyon aktivitesi de Kurihara ve grubunun yaptığı çalışmalarla gösterilmiştir (Kurihara *et al.* 1999).



Şekil 1.22. Anti-Diyabetik aktivite gösteren bromfenol bileşikleri

Symphyclocladia latiuscula kırmızı alglerinden izole edilen **62** ve **108-111** bileşiklerinin aldoz redüktaz enziminin inhibitörü olduğu ve T2DM (Tip II diyabet) hastalarda göz ve sinir hasarı gibi diyabet komplikasyonlarının tedavisinde kullanılabileceği Wang ve gurubu tarafından ifade edilmiştir (Wang *et al.* 2005).

1.3.6. Bromfenol bileşiklerinin diğer biyolojik aktiviteleri

Bromfenol (+)-3-(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)-4-brom-5,6-dihidroksi-1,3-dihidro-izobenzofuran (**77**) kahverengi su yosunları *Leathesia nana*'dan izole edilmiş olup, trombin önleyici aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Shi *et al.* 2008, 2010). Yeşil yosun *Avrainvillea rawsoni*'dan izole edilen yeni bir bromlu difenil metan türevi olan

Rawsonol (39)'un, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe ettiği bildirilmiřtir (Carte *et al.* 1989).

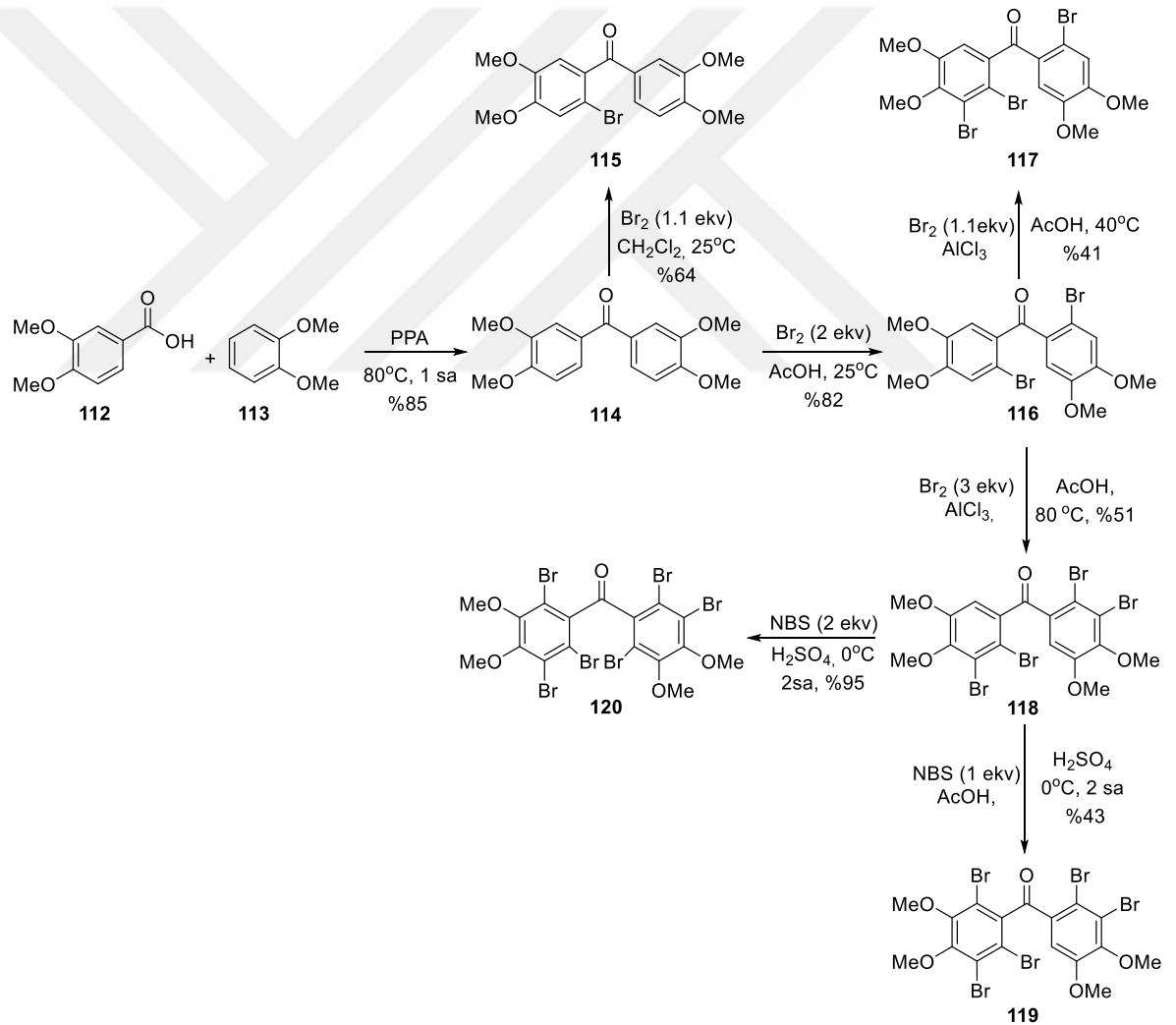
Ayrıca, *Vidalia obtusiloba* kırmızı alginden izole edilen Vidalol A (36) ve B (37) için anti-inflamatuar etki gösterdiği bilinmektedir (Wiemer *et al.* 1991). Bu nedenle, Vidalol A ve B, anti-inflamatuar maddelerin tasarımı için öncü bileşikler olabileceği düşünölmektedir.



2. KAYNAK ÖZETLERİ

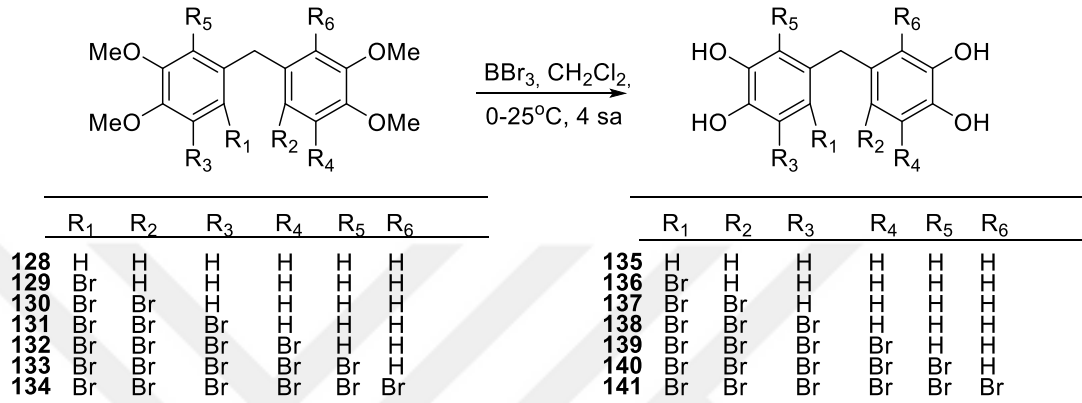
2.1. Bromfenollerin Sentez Yöntemleri

Shi vd'nin yaptıkları bir çalışmada 3,4-dimetoksi benzoik asit (**112**) ve 1,2-dimetoksi benzen (**113**) bileşiklerinin PPA varlığında 80°C'de kenetlenme reaksiyonu ile ilgili diarilmetanon **114** bileşiği elde edilmiştir (Şekil 2.1) (Shi *et al.* 2012).

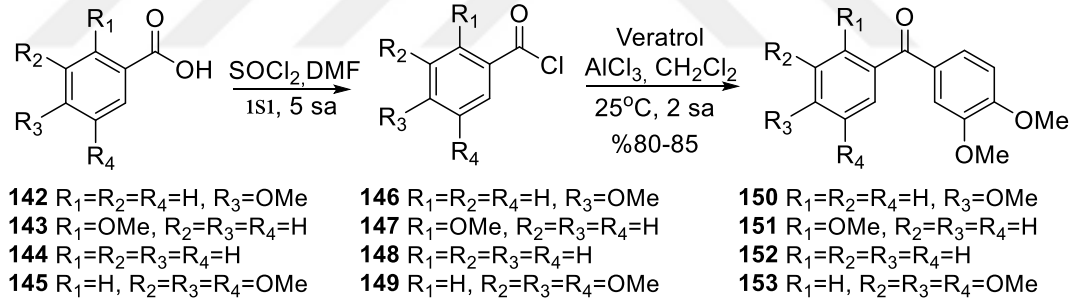


Şekil 2.1. Diaril metanon (**114-120**) bileşikleri

132 bileşiğinin moleküler bromla, AlCl_3 varlığında bromlanması ile **133** bileşiği, H_2SO_4 varlığında NBS ile bromlanmasından ise **134** bileşiği elde edilmiştir (Şekil 2.4). Sentezlenen bileşikler (**128-134**)'in CH_2Cl_2 içerisinde BBr_3 ile etkileştirilerek hedeflenen bromfenoller sentezlenmiş (Şekil 2.5) (Shi *et al.* 2012).



Şekil 2.5. Bromfenoller (**135-141**)

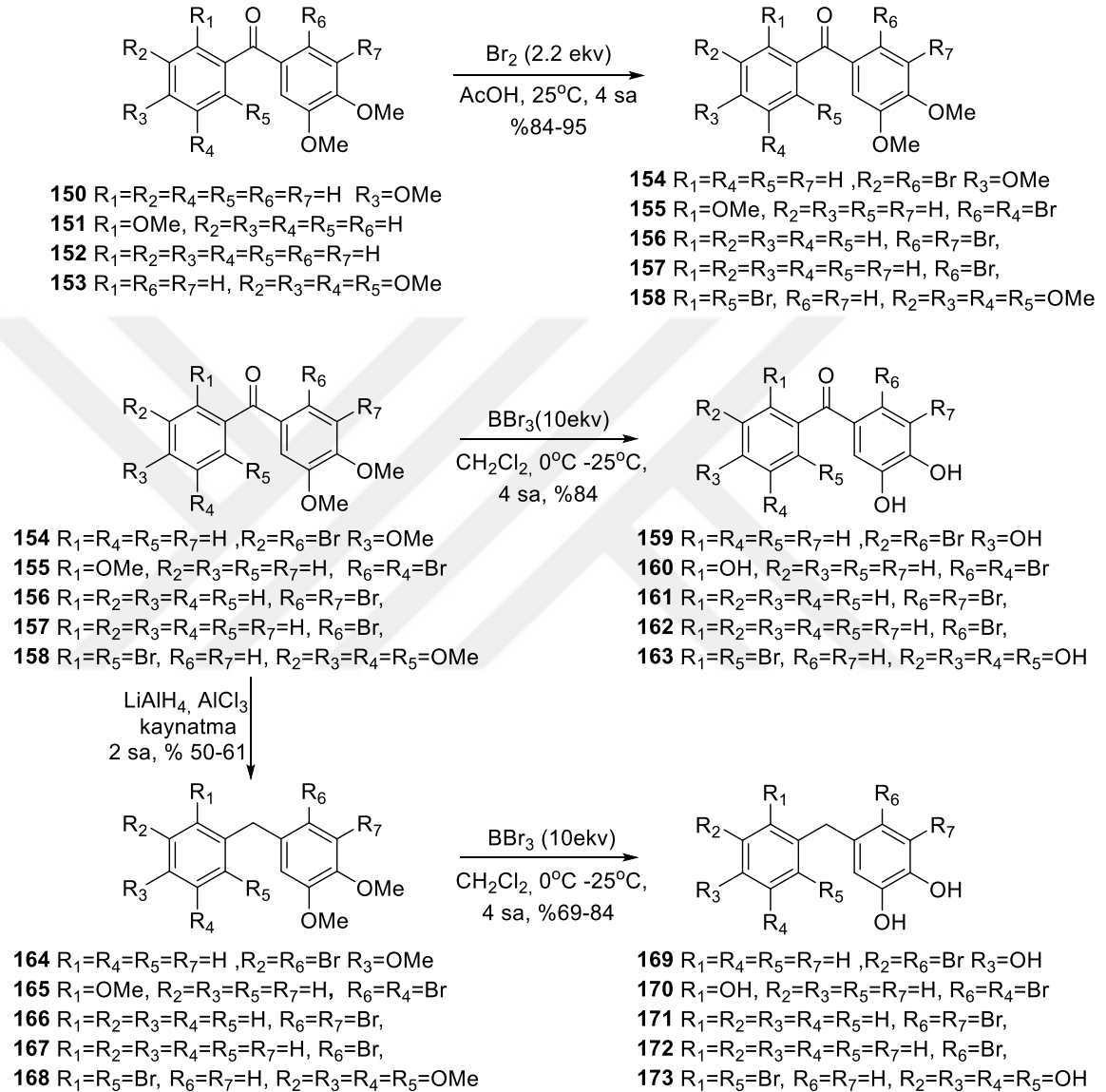


Şekil 2.6. Friedel Crafts açılasyonu sonucunda elde edilen bileşikler (**150-153**)

Zhao ve çalışma grubu **142-145** nolu bileşikleri DMF içerisinde SOCl_2 ile ilgili açıl klorürlerine (**146-149**) çevirdikten sonra, 1,2-dimetoksi benzen ile Friedel Crafts açılasyonu sonucunda **150-153** nolu bileşikleri elde etmişlerdir (Şekil 2.6) (Zhao *et al.* 2010).

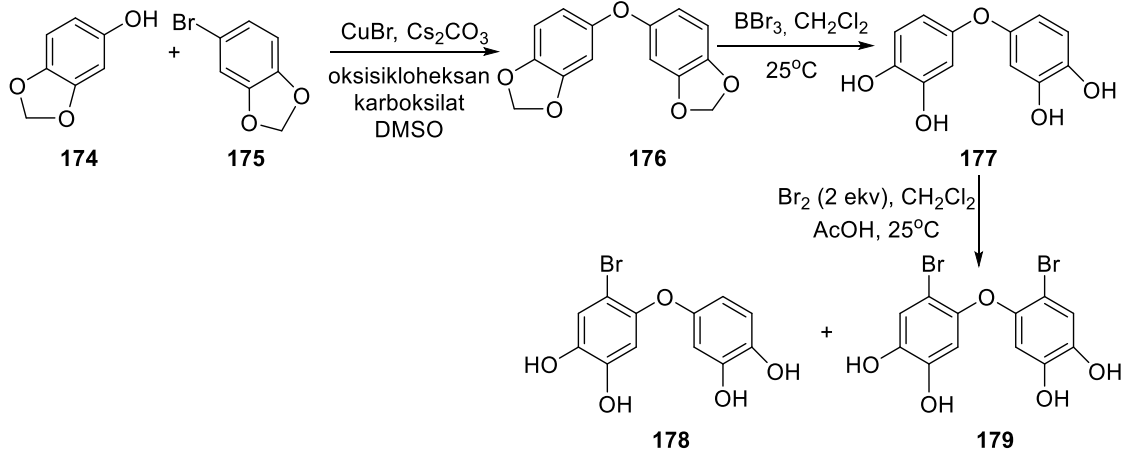
Zhao ve çalışma grubu **150, 151, 152, 153** bileşiklerini AcOH içinde bromlayarak bu bileşiklerin brom türevleri olan **154-158**'i ve demetillenmesi ile de **159-163** bileşiklerini elde etmişlerdir. **154-158** bileşiklerini AlCl_3 varlığında LiAlH_4 ile indirgeyerek **164-168**

bileşikleri ve BBr_3 ile demetillemesi sonucunda **169-173** bromfenollerini elde etmişlerdir (Şekil 2.7) (Zhao *et al.* 2010).

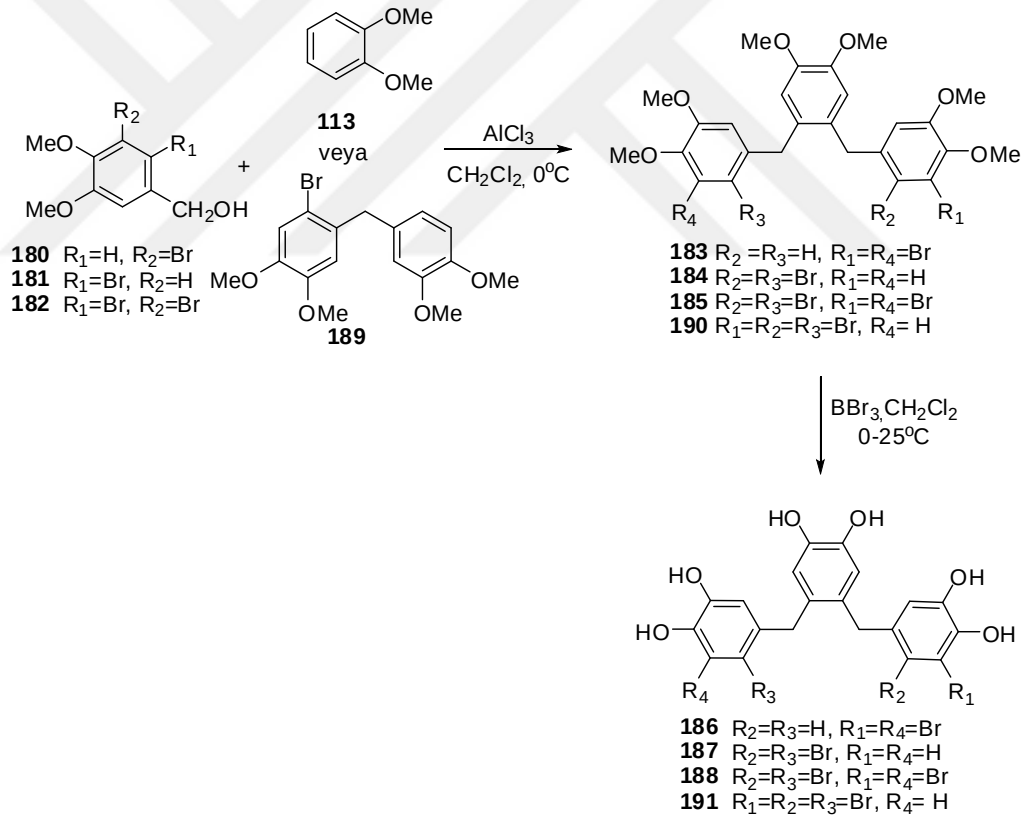


Şekil 2.7. Bromfenol türevi (**159-163**) ve (**169-173**) bileşiklerinin sentezi

Başka bir çalışmada **174** ve **175** bileşiklerini $\text{CuBr}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ile DMSO içerisinde coupling reaksiyonu gerçekleştirerek **176** bileşiği elde edilmiştir. Demetilleme ürünü olan **177** fenol bileşiğine AcOH içerisinde bromlama reaksiyonları yapılarak ilgili bromfenoller olan **178** ve **179**'un sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.8) (Oh *et al.* 2010).



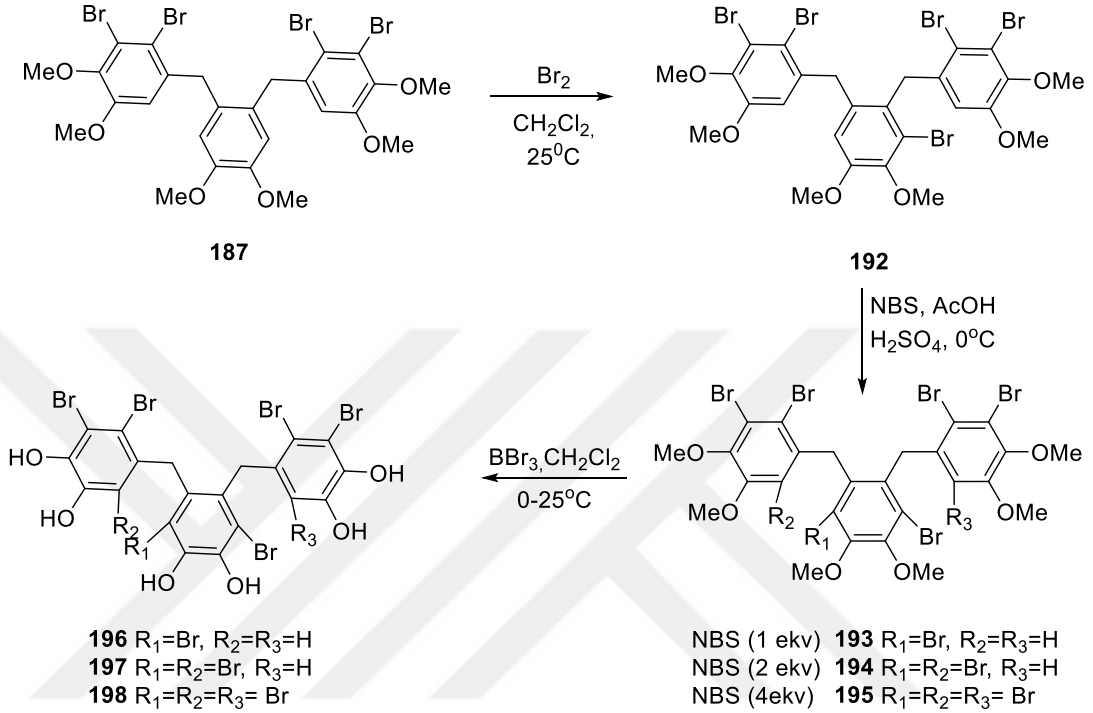
Şekil 2.8. Bromfenol 178 ve 179'un sentezi



Şekil 2.9. Jiang ve çalışma grubunun sentezlediği bromfenoller 186, 187, 188 ve 191

Jiang ve çalışma grubu 180-182 bileşiklerinin 113 ve 189 bileşiklerin açılma reaksiyonuyla coupling ürünlerini sentezlemiştir. Bu ürünlerin demetilleme

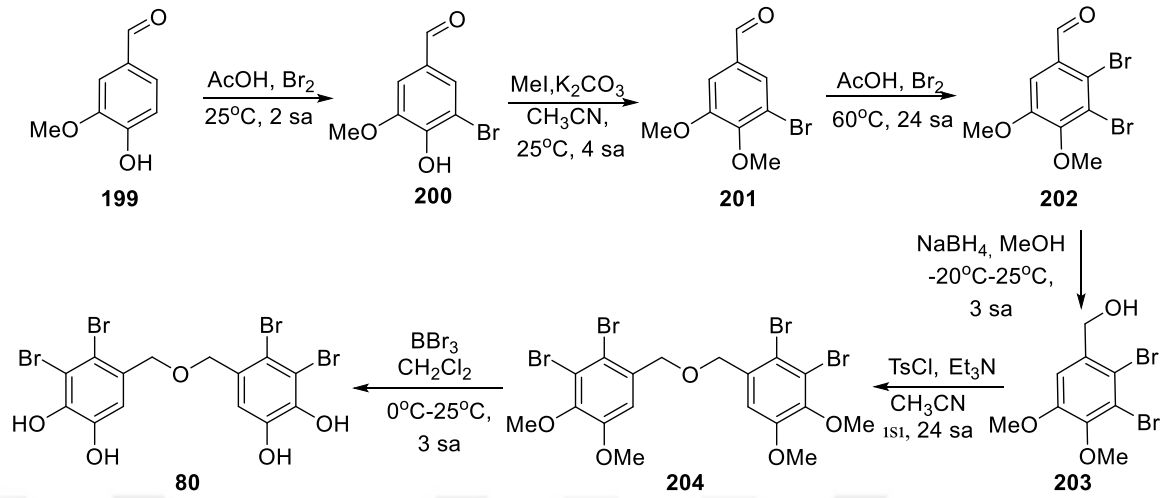
reaksiyonlarından ilgili bromfenol bileşiklerinin (**186**, **187**, **188** ve **191**) sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.9) (Jiang *et al.* 2012).



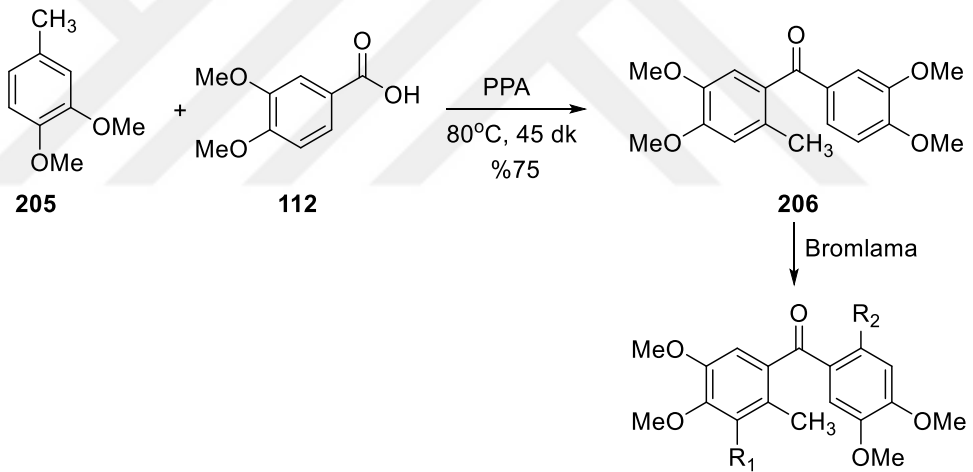
Şekil 2.10. Bromfenol (**196-198**)'in sentezi

187 bileşiği moleküler brom ile bromlanarak **192** bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşiğin asetik asit içerisinde farklı ekivalentlerde NBS ile muamele edilmesi ve müteakiben BBr_3 ile demetilmesi sonucunda **196**, **197** ve **198** bromfenol bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.10) (Jiang *et al.* 2012).

Liu ve grubu yapmış olduğu başka bir çalışmada ise; 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (**199**)'in, asetik asit içerisinde moleküler bromlama ile **200** bileşiğini elde etmişlerdir. Bu fenol bileşiğinin MeI/K_2CO_3 reaktifleri ile CH_3CN içerisinde ilgili dimetoksi bileşiği **201** sentezlenmiştir. Dimetoksi bileşiğinin bromlanması ile **202** elde edilmiştir. Sırasıyla ilgili reaktifler kullanılarak karbonil grubunun indirgenmesi ile **203** ve bu molekülün kendi içerisinde coupling reaksiyonu ile de **204**'ün sentezi gerçekleştirilmiştir. BBr_3 eşliğinde yapılan demetilleme reaksiyonu sonrasında **80** bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.11) (Liu *et al.* 2011).



Şekil 2.11. 80 nolu bromfenol bileşiğinin sentezi



207 R₁=Br, R₂=H , %16

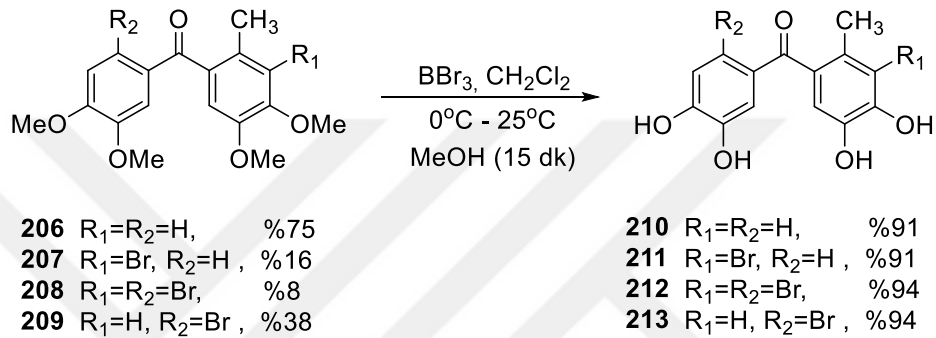
208 R₁=R₂=Br, %8

209 R₁=H, R₂=Br , %38

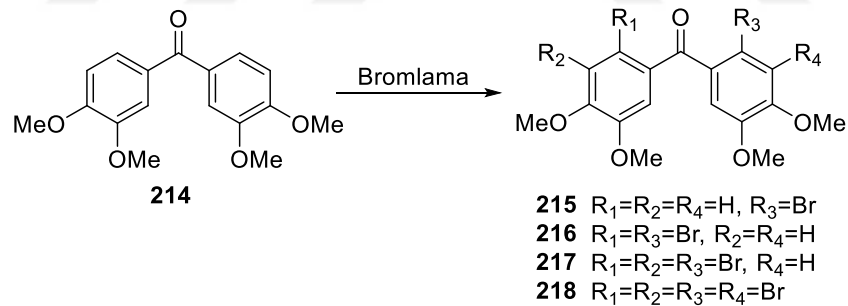
Reaktifler ve ekivalentleri	Bromlama Şartları			Ürün verimleri		
	Çözücü	Sıcaklık	Zaman	207	208	209
Br ₂ (3 ekv)	CH ₂ Cl ₂	25°C	30 sa	56	20	0
LiBr (2.2 ekv) / CAN (2.2 ekv.)	CH ₃ CN	25°C	12 sa	16	8	38

Şekil 2.12. 206, 207, 208 ve 209 bromfenol keton bileşiklerinin sentezi

Grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada ise; 1,2-dimetoksi-4-metilbenzen (**205**) ve 3,4 dimetoksi benzoik asit (**112**) PPA varlığında kenetleme reaksiyonu yapılarak **206** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra bu keton CH_2Cl_2 içerisinde oda sıcaklığında moleküler brom ile **207** ve **208** ketonlarına dönüştürülmüştür. Ayrıca **206** bileşiği LiBr/CAN muamele edilerek **207**, **208** ve **209** ketonları elde edilmiştir (Şekil 2.12) (Akbaba *et al.* 2013).



Şekil 2.13. Akbaba ve çalışma grubunun sentezlediği bromfenoller



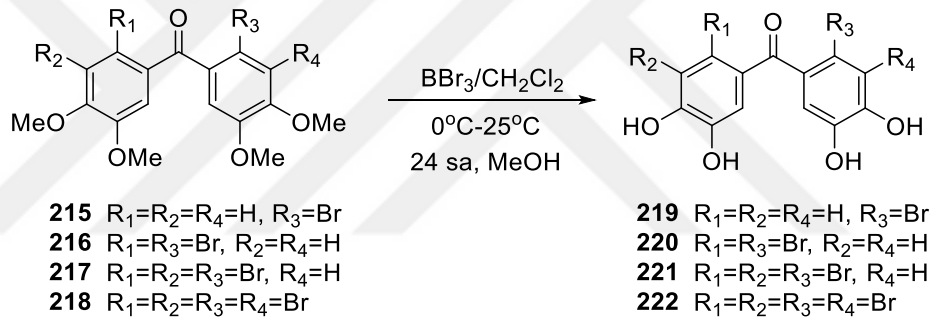
Reaktifler ve ekivalentleri	Çözücü	Sıcaklık	Zaman(gün)	Bromlama Şartları				Ürün verimleri			
								215	216	217	218
LiBr (1.1ekv) / CAN (1.1 ekv.)	CH_3CN	25°C	0.5					95	0	0	0
LiBr (2.2 ekv) / CAN (2.2 ekv.)	CH_3CN	25°C	0.5					0	93	0	0
LiBr (aşırı) / CAN (aşırı)	CH_3CN	25°C	3					0	93	0	0
LiBr (aşırı) / CAN (aşırı)	CH_3CN	kaynatma	1					ürün karışımı			0
Brom (2.2 ekv.)	CHCl_3	25°C	15					11	78	0	0
Brom (10 ekv.)	CHCl_3	25°C	15					0	0	4	7
Brom (5.2 ekv.)	CHCl_3	kaynatma	1					0	19	37	23

Şekil 2.14. (215-218) bromfenoller için reaksiyon şartları

206, 207, 208 ve **209** ketonlar ise CH_2Cl_2 çözücü ortamında BBr_3 ile demetillenerek ilgili bromfenol türevleri (**210-213**) sentezlenmiştir (Şekil 2.13) (Akbaba *et al.* 2013).

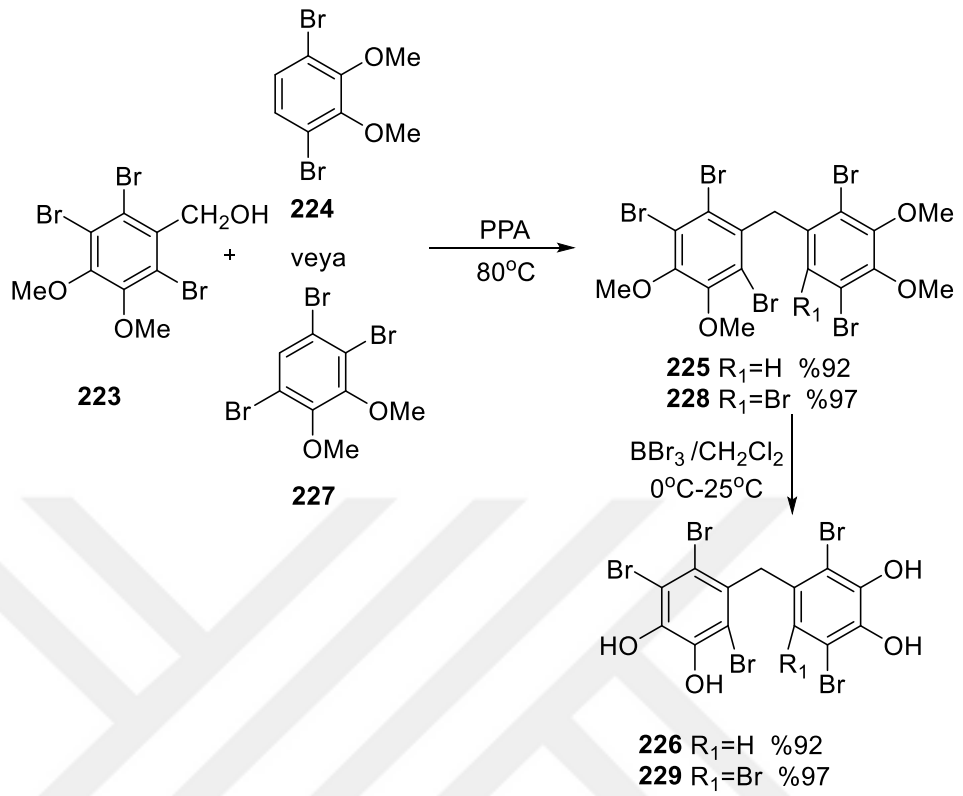
Balaydın ve grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada ise **214** bileşiğinden yola çıkarak LiBr/CAN ya da moleküler bromla farklı reaksiyon şartlarında ve ekivalentlerde bromlama reaksiyonları yapılmıştır (Şekil 2.14) (Balaydın *et al.* 2010).

Elde edilen bromlu bileşikleride BBr_3 ile metilen klorür içerisinde demetilleme reaksiyonu yapılarak ilgili bromfenoller sentezlenmiştir (Şekil 2.15) (Balaydın *et al.* 2010).



Şekil 2.15. Demetilleme reaksiyonu sonucu elde edilen bromfenoller (**219-222**)

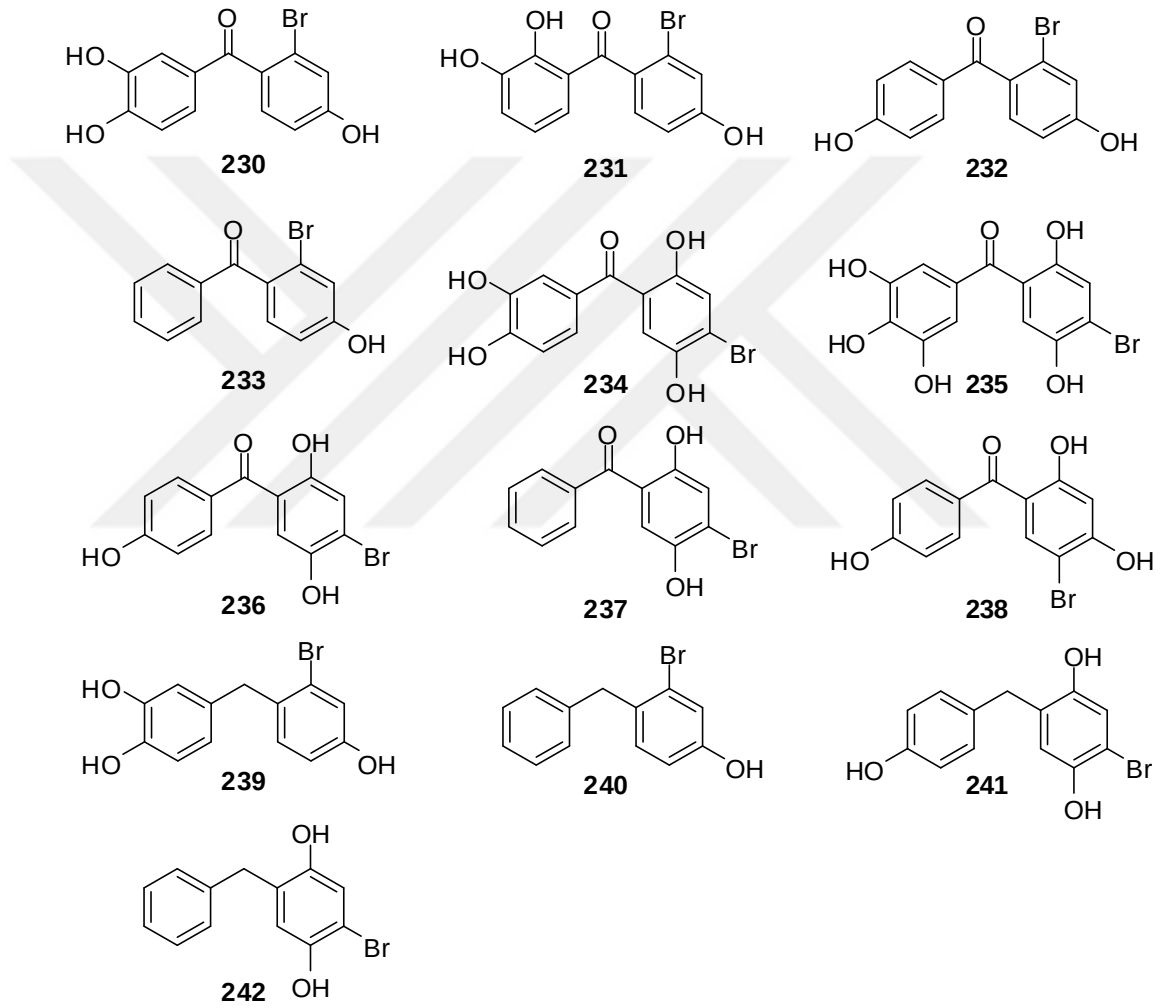
Balaydın ve grubunun yaptığı bir diğer çalışmada ise (2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksifenil) metanol (**223**) bileşiği, 1,4-dibrom-2,3-dimetoksibenzen (**224**) ve 1,2,5-tribrom-3,4-dimetoksibenzen (**227**) ile PPA varlığında kenetleme reaksiyonu yapılarak ilgili **225** ve **228** bileşikler elde edilmiştir. Bu bileşikler daha sonra CH_2Cl_2 içerisinde BBr_3 ile demetilleme reaksiyonu yapılarak **226** ve **229** bromfenoller sentezlenmiştir (Şekil 2.16) (Balaydın *et al.* 2009).



Şekil 2.16. 226 ve 229 bromfenollerin sentezi

2.2. Çalışmanın Amacı

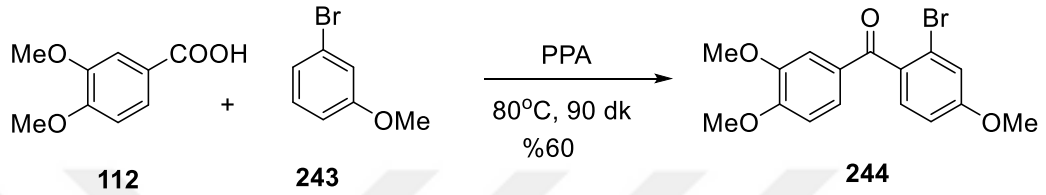
Kısım 1.3’de anlatıldığı gibi bromfenoller çok geniş spektrumlu biyolojik aktiviteler göstermektedir. Dolayısıyla bu tez kapsamında uygun çıkış maddeleri ve etkin yöntemler kullanılarak bir seri yeni bromfenol **230-242**’un sentezlenmesi amaçlandı.



Şekil 2.17. Tez kapsamında sentezi hedeflenen moleküller

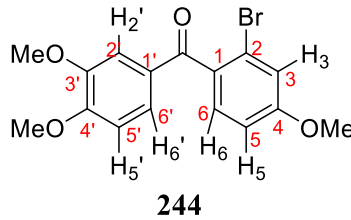
3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Diaril Ketonların Genel Sentez Yöntemi (2-brom-4-metoksifenil-3,4-dimetoksi fenil)metanon (**244**)'ün Sentezi



Şekil 3.1. (2-brom-4-metoksifenil)-(3,4-dimetoksi fenil)metanon (**244**)'ün sentezi

Grubumuz süstitüe benzenlerin benzoik asitlerle PPA varlığında açılme reaksiyonunu gerçekleştirmiştir (Balaydın *et al.* 2010). Bizde **244**'ün sentezinde aynı yöntemi kullandık. Benzenler ve benzoik asitlerin reaksiyonunu gerçekleştirmek için ilk önce H_3PO_4 (6.40 g, 64.80 mmol) ve P_2O_5 (11.5 g, 81.24 mmol) 80°C 'de 15 dk karıştırılarak polifosforik asit (PPA) elde edildi. Daha sonra ticari olarak temin edilen, 1-brom-3-metoksibenzen (**243**) ve 3,4-dimetoksibenzoikasit (**112**)'nin PPA varlığında kenetleme reaksiyonu gerçekleştirildi. Gerekli ekstraksiyon işlemlerinin ardından beyaz renkli kristal yapıdaki (2-brom-4-metoksifenil)-(3,4-metoksifenil)metanon (**244**) %60 verimle sentezlendi.

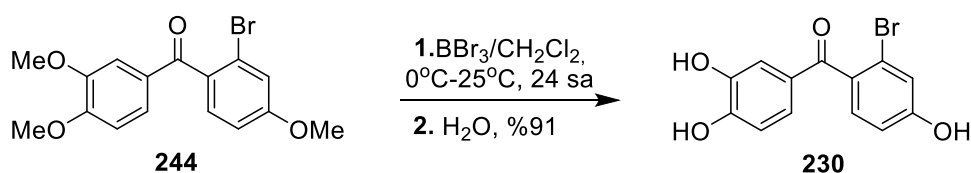


(2-brom-4-metoksifenil)-(3,4-dimetoksifenil)metanon (**244**)'ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumu **Ek 1.1**'de verilmiştir. Monobrom **244** nolu bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda aromatik halkada 6 tane proton olduğu görülmektedir.

244'ün ^1H -NMR spektrumunda incelendiğinde, molekülde iki adet AB sisteminin olduğu görülmektedir. **244** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda $\text{H}_{2'}$ protonu 7.53 ppm'de $\text{H}_{6'}$ protonu ile etkileşerek dublet ($J=1.7$ Hz) vermiştir. ^1H -NMR'daki **AB** sistemlerinden birinin **A** kısmını oluşturan $\text{H}_{6'}$ protonu H_5 protonu ile etkileşerek 7.28 ppm'de dublete (AB sisteminin A kısmı, $J = 8.5$ Hz,) yarılmıştır. Bu AB sisteminin B kısmını oluşturan H_5 protonu 6.83 ppm'de $\text{H}_{6'}$ protonu ve H_3 protonları ile etkileşerek dubletin dubletine ($J = 8.5$ Hz, 1.7 Hz, AB sisteminin B kısmı) yarılmıştır. Halkaya bağlı olan brom ve metoksi gruplarının arasında kalan H_3 protonu ise 7.17 ppm'de H_5 ile etkileşerek dublet ($J = 1.7$ Hz) olarak rezonans olduğu görülmektedir. Sistemdeki diğer **AB** sisteminin **A** kısmını oluşturan $\text{H}_{6'}$ protonu 7.23 ppm'de H_5 ve $\text{H}_{2'}$ protonu ile etkileşerek dubletin dubletine ($J = 8.4$, 1.8 Hz, **AB** sisteminin **A** kısmını) yarılmıştır. Diğer taraftan **AB** sisteminin **B** kısmını oluşturan $\text{H}_{5'}$ protonu 6.91 ppm'de $\text{H}_{6'}$ ile etkileşerek dublete ($J = 8.4$, **AB** sisteminin **B** kısmı) yarılmıştır. Aromatik halkadaki metoksi grupları ise 3.93 ppm (6H, OCH_3) ve 3.85 ppm'de (3H, OCH_3) singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir.

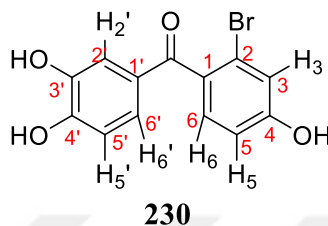
Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 194.5$ ppm'de karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$), metoksi karbonlarının bağlı olduğu ipso karbonların ise $\delta = 161.2$, 153.9 ve 149.4 ppm'de sinyalleri görülmüştür. Diğer üç kuaterner karbonlar ise $\delta = 133.2$, 130.0 ve 121.1 ppm'de rezonans olmaktadır. Aromatik halkadaki CH karbonlarının ise sırasıyla $\delta = 130.7$, 126.4, 118.8, 113.2, 111.4, 110.1 ppm'lerde sinyalleri görülmektedir. Metoksi karbonları ise $\delta = 56.3$, 56.2, 55.9 ppm'de sinyal vermektedir (**Ek 1.1**).

3.2. Bromfenollerin Sentezi İçin Genel Yöntem: (2-brom-4-hidroksifenil)-(3,4-dihidroksifenil)metanon (**230**)'un Sentezi



Şekil 3.2. (2-brom-4-hidroksifenil)-(3,4-dihidroksifenil) metanon (**230**)'un sentezi

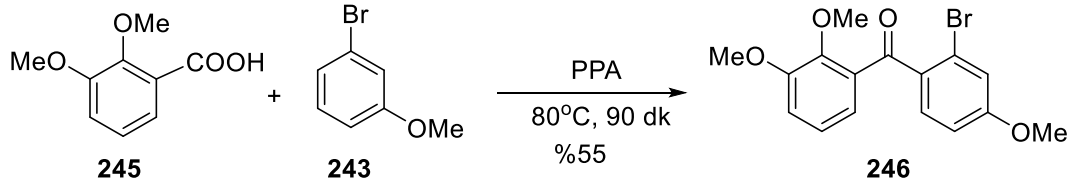
244'ün 0°C'de BBr₃ ile demetilmesi gerçekleştirildi. Etil asetat ile yapılan ekstraksiyon işlemi sonucunda elde edilen organik fazların çözücüsü uzaklaştırıldı ve (2-brom-4-hidroksifenil)-(3,4-hidroksifenil)metanon (**230**) siyah renkte viskoz halde %91 verimle sentezlendi.



(2-brom-4-hidroksifenil)-(3,4-hidroksifenil)metanon (**230**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, molekülde bulunan hidroksil gruplarının δ= 9.19, 8.77, 8.42 ppm'de singlet verdiği görülmektedir. H_{2'} protonu 7.33 ppm'de H_{6'} protonu ile etkileşerek dublet (*J*=2.0 Hz) vermiştir. ¹H-NMR da görülen **AB** sisteminin **A** kısmını oluşturan H_{6'} protonu 7.24 ppm'de H_{5'} protonu ile etkileşerek dublete (*J* = 8.4 Hz, **AB** sisteminin **A** kısmı) yarılmıştır. H₆ ve H₃ protonları 7.17–7.13 ppm'de multipler verirken, H₅ protonu 6.95 ppm'de H₆ ve H₃ ile etkileşerek dubletin dubletine (*J* = 8.4, 2.0 Hz) yarılmıştır. **AB** sisteminin **B** kısmını oluşturan H_{5'} protonu 6.91 ppm'de H_{6'} protonu ile etkileşerek dublete (*J* = 8.4 Hz **AB** sisteminin **B** kısmı) yarılmıştır (**Ek 1.2**).

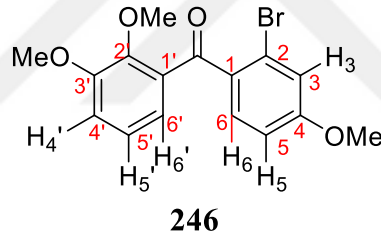
Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ= 193.5 ppm'de karbonil karbonu, hidroksil gruplarının bağlı olduğu ipso karbonları ise δ= 159.3, 150.9, 145.2 ppm'de görülmektedir. Ayrıca diğer üç ipso karbonları da sırasıyla δ= 132.8, 129.7 ve 120.2 ppm'de rezonan olmaktadır. Geriye kalan aromatik halkadaki CH karbonlarının da sırasıyla δ = 130.7, 124.3, 119.8, 116.6, 115.1, 114.5 ppm'de sinyal vermektedirler (**Ek 1.2**).

3.3. (2-brom-4-metoksifenil)-(2,3-dimetoksifenil) metanon (**246**)'nın Sentezi



Şekil 3.3. (2-brom-4-metoksifenil)-(2,3-dimetoksifenil) metanon (**246**)'nın sentezi

3.1'de verilen yöntemle göre 1-brom-3-metoksibenzen (**243**) ve 2,3-dimetoksi benzoik asit (**245**) PPA varlığında kenetlemeye tabi tutuldu ve akabinde ekstraksiyon ve kolon kromatografisiyle ayırma sonucunda (2-brom-4-metoksifenil)-(2,3-dimetoksifenil) metanon (**246**) sarı renkli katı madde olarak %55 verimle elde edildi.

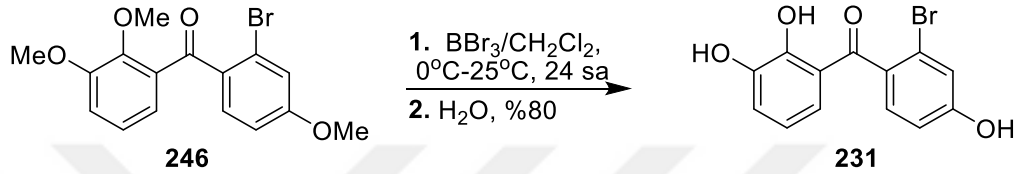


Kenetleme sonucu oluşan **246** nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda H_6 protonunu 7.39 ppm'de H_5 protonu ile etkileşerek dublet ($J = 8.6$ Hz) vermiştir. H_3 protonu H_6 ile alilik etkileşme yaparak $\delta = 7.15$ ppm'de dublet vermektedir. H_4' , H_5' ve H_6 protonları 7.15–7.03 ppm arasında multipler vermiştir. H_5 protonu AB sisteminin B kısmını oluşturmakta ve $\delta = 6.83$ ppm'de H_3 ve H_6 protonları ile etkileşerek dubletin dubletine ($J = 8.6, 2.4$ Hz) yarılmıştır. Aromatik halkadaki metoksi grupları ise 3.87, 3.83, 3.64 ppm'de 3 ayrı singlet olarak görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise $\delta = 195.0$ ppm'de karbonil karbonu (C=O) sinyal verirken, metoksi gruplarının bağlı olduğu ipso karbonlar ise $\delta = 161.9, 153.1, 148.4$ ppm'de sinyalleri oluşturmuştur. Diğer üç kuaterner karbonlar da sırasıyla $\delta = 134.2, 133.6, 122.0$ ppm'de rezonans olmuşlardır. Diğer halka karbonları olan CH karbonlarının

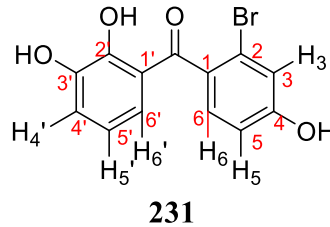
sinyalleri de $\delta = 132.7, 124.2, 121.9, 119.4, 115.8, 112.9$ ppm'de rezonans oldukları görülmektedir. Metoksi karbonları ise $\delta = 61.7, 56.2, 55.9$ ppm'de sinyal vermişlerdir. (Ek 1.3).

3.4. (2-brom-4-hidroksifenil)-(2,3-dihidroksifenil)metanon (231)'in Sentezi



Şekil 3.4. (2-brom-4-hidroksifenil)-(2,3-dihidroksifenil)metanon (231)'in sentezi

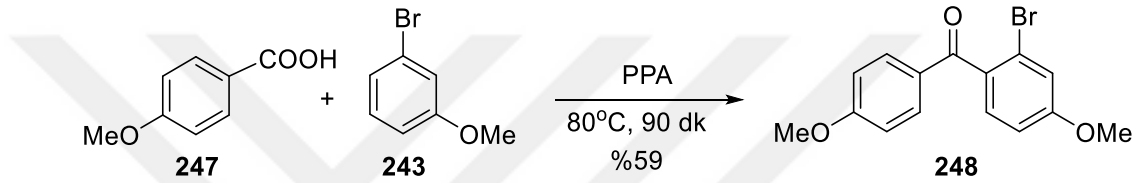
(2-brom-4-metoksifenil)-(2,3-metoksifenil)metanon (246)'ya 3.2'de verilen demetilleme genel yöntemi uygulandı ve saflaştırma işlemi sonrası (2-brom-4-hidroksifenil)-(2,3-hidroksifenil) metanon (231) (kahverengi katı) %80 verimle sentezlendi.



231 nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, molekülde bulunan hidroksil gruplarının sırasıyla $\delta = 12.05, 9.33, 8.13$ ppm'de sinyal verdiği görülmektedir. H_6 protonunu $\delta = 7.35$ ppm'de H_5 protonu ile etkileşerek dublet ($J = 8.4$ Hz) verirken, H_3 protonu 7.21 ppm'de H_5 ile alilik etkileşerek yine dublete ($J = 2.2$ Hz) yarılmıştır. H_6' protonu 7.14 ppm'de H_5' ve H_4' protonlarıyla etkileşerek dubletin dubletini ($J = 7.7$ ve 2.2 Hz) vermiştir. H_5 protonu 7.01 ppm'de H_6 ve H_3 protonu ile etkileşerek dubletin dubletine ($J = 8.4, 2.2$ Hz) yarılmıştır. H_4' ve H_5' protonları ise $6.84\text{--}6.76$ ppm'de multipler olarak rezonans olmuşlardır.

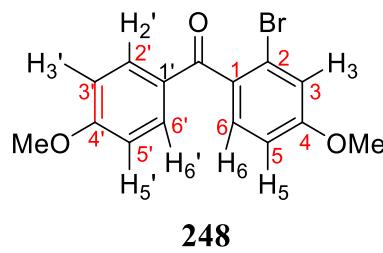
^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 201.8$ ppm'de karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$), hidroksil gruplarının bağlı olduğu ipso karbonları ise $\delta = 159.9, 151.4, 146.6$ ppm'de rezonans olmaktadır. Diğer halka üç tane ipso karbonlar $\delta = 131.1, 120.1$ ve 119.9 ppm'de rezonans olurlarken diğer aromatik CH karbonları ise $\delta = 130.7, 124.2, 121.9, 120.0, 119.1, 114.7$ ppm'lerde görülmektedir (**Ek 1.4**).

3.5. (2-brom-4-metoksifenil)-(4-metoksifenil) metanon (**248**)' in Sentezi



Şekil 3.5. (2-brom-4-metoksifenil)-(4-metoksifenil) metanon (**248**)'in sentezi

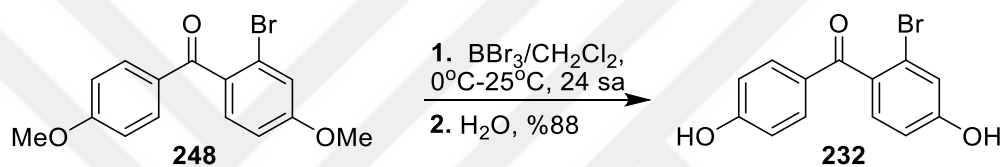
3.1'de verilen genel sentez yöntemi 1-brom-3-metoksibenzen (**243**) ve 4-metoksibenzoik asit (**247**)'ye uygulandı. Ekstraksiyon ve saflaştırma işlemleri sonrasında (2-brom-4-metoksifenil)-(4-metoksifenil) metanon (**248**) (beyaz katı halde) %59 verimle sentezlendi (**Ek 1.5**) (Moorthy *et al.* 2011).



248 nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda incelendiğinde, $\text{H}_{2',6'}$ protonları 7.78-7.76 ppm'de komşu protonlarla etkileşerek multiyet vermiştir. H_6 protonu 7.28 ppm'de H_5 ile etkileşerek dublete ($J=8.5$ Hz) yarılmıştır. H_3 protonu 7.17 ppm'de alilik etkileşme yaparak dublet ($J=2.4$ Hz) vermiştir. $\text{H}_{3',5'}$ ve H_5 protonları 6.93-6.89 ppm'de multiyet vermişlerdir. Metoksi grupları ise $\delta = 3.86, 3.85$ ppm'lerde iki ayrı singlet vermiştir (**Ek 1.5**).

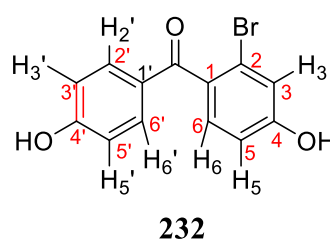
^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 194.0$ ppm'de karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$) sinyal verirken, metoksi gruplarının bağlı olduğu ipso karbonları ise $\delta = 164.1, 161.3, 121.0$ ppm'de görülmüştür. Diğer üç tane kuaterner karbonlar ise $\delta = 133.4, 129.9$ ve 121.0 ppm'de rezonans olmuşlardır. Aromatik halkadaki CH yapılı karbonlar sırasıyla $\delta = 132.8$ (2CH), 130.7 (CH), 118.8 (CH), 114.0 (2CH) ve 113.3 (CH) ppm'lerde, metoksi karbonları (OCH_3) da $\delta = 55.9, 55.8$ ppm'de sinyal verdiği görülmektedir (**Ek 1.5**).

3.6. (2-brom-4-hidroksifenil)-(4-hidroksifenil)metanon (**232**)'nin Sentezi



Şekil 3.6. (2-brom-4-hidroksifenil)-(4-hidroksifenil)metanon (**232**)'nin sentezi

3.2'de anlatılan demetilleme yöntemi (2-brom-4-metoksifenil)-(4-metoksifenil) metanon (**248**)'e uygulandı ve (2-brom-4-hidroksifenil)-(4-hidroksifenil) metanon (**232**) (krem renkli katı) %88 verimle elde edildi.

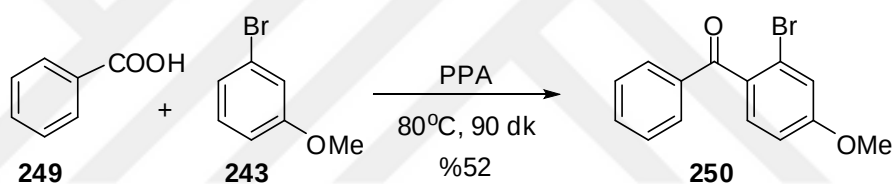


232 nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda incelendiğinde, simetrik $\text{H}_{2',6'}$ protonları 7.64 ppm'de $\text{H}_{5'}$ ve $\text{H}_{3'}$ protonları ile etkileşerek dublet ($J=8.7$ Hz) vermiştir. H_6 protonu 7.19 ppm'de H_5 protonu ile etkileşerek dublete ($J=8.4$ Hz) yarılmıştır. H_3 protonu 7.10 ppm'de H_5 ile alilik etkileşme yaparak dublet ($J=2.1$ Hz); $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{5'}$ ve H_5 protonları 6.87 - 6.81 ppm arasında komşu protonlarla etkileşerek multiyet oluşturmuştur. Fenolik

OH lardan gelen protonların da 4.88 ppm'de CD₃OD'den gelen OH protonuyla aynı yerde geniş singlet verdiği görülmektedir (**Ek 1.6**).

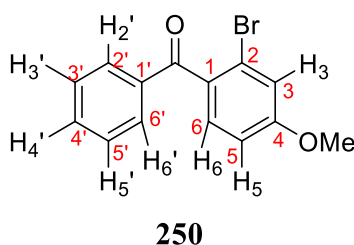
¹³C-NMR spektrumunda karbonil karbonu (C=O) δ = 195.3 ppm'de, karbonil karbonu, hidroksil gruplarının bağlı olduğu ipso karbonları ise δ = 163.2, 159.8, ppm'de görülmektedir. Ayrıca diğer üç ipso karbonlar da sırasıyla δ = 131.8, 128.6, 120.2 ppm'de rezonans olmaktadır. Geriye kalan aromatik halkadaki CH karbonlarının da sırasıyla δ = 132.8 (2CH), 130.6 (CH), 119.7 (CH), 115.1 (2CH), 114.1 (CH) ppm'lerde rezonans olmuşlardır (**Ek 1.6**).

3.7. (2-brom-4-metoksifenil)-(fenil)metanon (**250**)'nin Sentezi



Şekil 3.7. (2-brom-4-metoksifenil)-(fenil)metanon (**250**)'nin sentezi

3.1'de verilen genel yöntem, benzoik asit (**249**) ile 1-brom-3-metoksibenzen (**243**)'e uygulandı ve % 52 verimle (2-brom-4-metoksifenil)-(fenil) metanon (**250**) (beyaz katı) elde edildi (Moorthy *et al.* 2007).

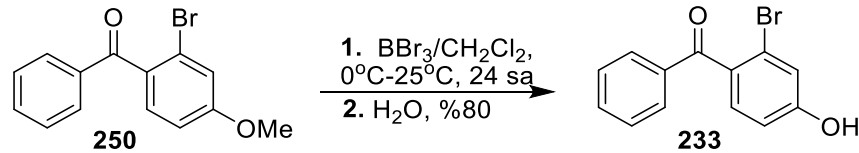


(2-brom-4-metoksifenil)-(fenil)metanon (**250**) bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde H_{2',6'} protonları 7.78 ppm'de H_{3',5'} protonlarıyla etkileşerek ve kendi aralarında da meta etkileşme sonucunda dubletin dubletine yarılmaktadırlar (J = 8.2 ve

1.2 Hz). H_{4'} protonu 7.58-7.54 ppm aralığında multipler verirken, H_{3',5'} protonları da 7.43 ppm'de H_{2',6'} ve H_{4'} protonlarıyla etkileşerek triplet ($J=7.7$ Hz) vererek rezonans olmuşlardır. H₆ protonu 7.30 ppm'de H₅ protonu ile etkileşerek dublete ($J = 8.5$ Hz), H₃ protonu da 7.17 ppm'de H₅ protonu uzak mesafe etkileşerek dublete ($J = 2.4$ Hz) yarılmıştır. H₅ protonu ise 6.90 ppm'de H₆ ve H₃ protonu ile etkileşerek dubletin dubletine ($J = 8.5, 2.4$ Hz) yarılmıştır. Metoksi protonlar ise 3.82 ppm'de singlet olarak görülmektedir (**Ek 1.7**).

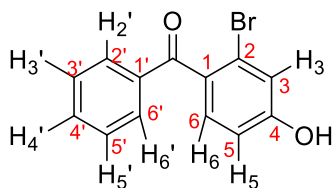
¹³C-NMR spektrumunda $\delta = 195.8$ ppm'de karbonil karbonu (C=O), metoksi grubunun bağlı olduğu ipso karbon $\delta = 161.6$ ppm'de sinyal vermiştir. Karbonil grubunun bağlı olduğu ipso karbonlar $\delta = 137.1, 132.8$ ppm'de bromun bağlı olduğu karbon da 121.4 ppm'de rezonans olmaktadır. Diğer aromatik CH karbonları ise sırasıyla $\delta = 133.6$ (CH), 131.3 (CH), 130.4 (2CH), 128.7 (2CH), 119.0 (CH), 113.2 (CH) ppm'lerde sinyal vermektedirler. Metoksi karbonu da $\delta = 55.9$ ppm'de sinyal vererek rezonans olmaktadır.

3.8 (2-brom-4-hidroksifenil)-(fenil) metanon (233)'ün Sentezi



Şekil 3.8. (2-brom-4-hidroksifenil)-(fenil) metanon (**233**)'ün sentezi

3.2'de verilen fenol sentez yöntemi (2-brom-4-metoksifenil)-(fenil)metanon (**250**)'ye uygulandı ve (2-brom-4-hidroksifenil)-(fenil) metanon (**233**) (kahverengi katı) %80 verimle sentezlendi (Yu *et al.* 2007).

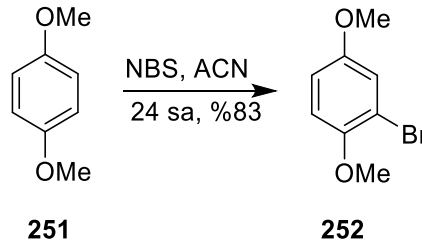


233

233 nolu bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda $\text{H}_{2',6'}$ protonları 7.73 ppm'de $\text{H}_{3',5'}$ protonlarıyla etkileşerek dublet ($J = 7.4$ Hz) vermekte, 7.61 ppm'de $\text{H}_{3',5'}$ protonlarıyla etkileşerek triplet ($J = 7.2$ Hz) vermekte, $\text{H}_{3',5'}$ protonları da 7.48 ppm'de $\text{H}_{2',6'}$ ve $\text{H}_{4'}$ protonlarıyla etkileşerek triplet ($J = 7.5$ Hz), vererek rezonans olmuşlardır. H_6 protonu 7.24 ppm de H_5 protonu ile etkileşerek dublete ($J = 8.3$) ppm'de yarılmıştır. H_3 protonu 7.11 ppm'de singlet olarak rezonans olurken, H_5 protonu ise 6.86 ppm'de H_6 ve H_3 protonu ile etkileşerek dublete ($J = 8.3$, Hz) yarılmıştır. Fenolik OH lardan gelen protonların da 4.86 ppm'de CD_3OD 'den gelen OH protonuyla aynı yerde geniş singlet verdiği görülmektedir (**Ek 1.8**).

^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 196.6$ ppm'de karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$), hidroksil grubunun bağlı olduğu ipso karbonu ise $\delta = 160.4$ ppm'de görülmüştür. Karbonil grubunun bağlı olduğu ipso karbonları $\delta = 137.3$, 131.3 ppm'de sinyal verirken, bromun bağlı olduğu karbon ise $\delta = 120.6$ ppm'de rezonans olmuştur. Geriye kalan aromatik halkadaki CH karbonlarının da sırasıyla $\delta = 133.4$ (CH), 131.3 (CH), 129.9 (2CH), 128.5 (2CH), 119.9 (CH), 114.2 (CH) ppm'lerde sinyal vermektedirler. Moleküldeki simetriden dolayı **233** nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda toplam 11 pik bulunuyor (**Ek 1.8**).

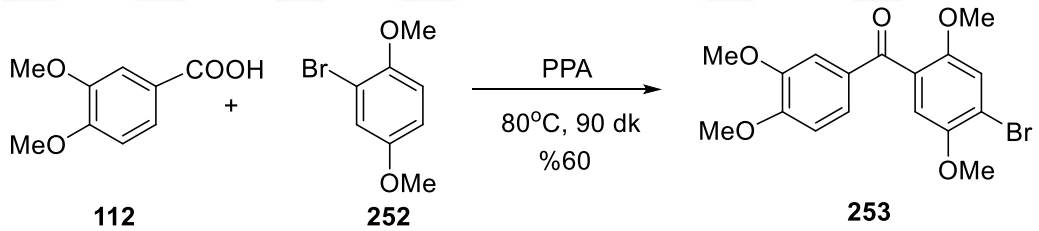
3.9. 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (252)'nin Sentezi



Şekil 3.9. 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (252)'nin sentezi

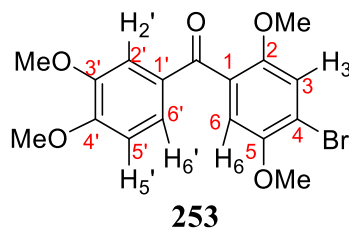
1,4-dimetoksi benzen (251)'in NBS ile bromlaması literatürde verilen yöntemin aynısı uygulanarak gerçekleştirildi ve 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (252) (koyu kahverengi sıvı) %83 verimle sentezlendi (Johnson *et al.* 2010).

3.10. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (253)'ün Sentezi



Şekil 3.10. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (253)'ün sentezi

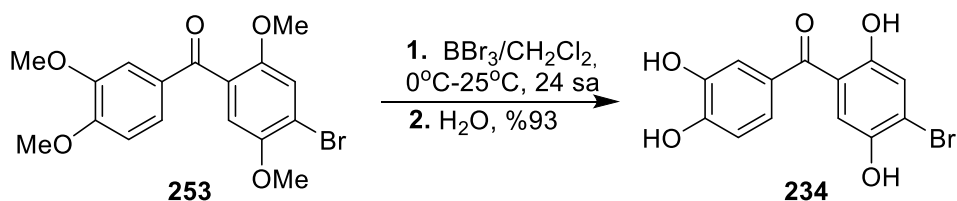
3.1'de verilen yöntem kullanılarak 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (252) ve 3,4-dimetoksibenzoikasit (112)'nin reaksiyonu gerçekleştirildi ve akabinde saflaştırma işlemleri neticesinde (2,5-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (253) (krem renkli katı) %60 verimle elde edildi.



253 nolu mono brom ürünün ^1H -NMR spektrumunda $\text{H}_{2'}$ protonunu $\delta = 7.53$ ppm'de $\text{H}_{6'}$ protonu etkileşerek dublet ($J = 1.9$ Hz) vermiştir. $\text{H}_{6'}$ protonu 7.27 ppm'de $\text{H}_{5'}$ ve $\text{H}_{2'}$ protonları ile etkileşerek dubletin dubletine ($J = 8.7, 2.3$ Hz) yarılmıştır. H_3 protonu 7.20 ppm'de singlet, H_6 protonu 6.89 ppm'de singlet vermiştirler. $\text{H}_{5'}$ protonu 6.83 ppm'de $\text{H}_{6'}$ protonu ile etkileşerek dublete ($J = 8.4$ Hz) yarılmıştır. Aromatik halkadaki metoksi grupları ise 3.94, 3.93, 3.85 ve 3.69 singlet olarak sinyal verdikleri görülmektedir (**Ek 1.9**).

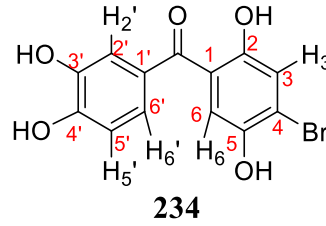
^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 194.1$ ppm'de karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$), metoksi karbonlarının bağlı olduğu ipso karbonlarının ise $\delta = 153.8, 151.4, 150.30$ ve 149.2 ppm'de sinyalleri görülmüştür. Karbonil karbonunun bağlı olduğu iki kuaterner karbonun $\delta = 130.5, 129.0$; bromun bağlı olduğu kuaterner karbonun 114.2 , ppm'de ve aromatik halkadaki CH karbonlarının ise sırasıyla $\delta = 126.0, 117.6, 112.9, 111.1, 110.0$ ppm'lerde sinyalleri görülmektedir. Metoksi karbonları ise $\delta = 57.1, 56.8, 56.3, 56.3$ ppm'lerde sinyal vermektedir (**Ek 1.9**).

3.11. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (**234**)'ün Sentezi



Şekil 3.11. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (**234**)'ün sentezi

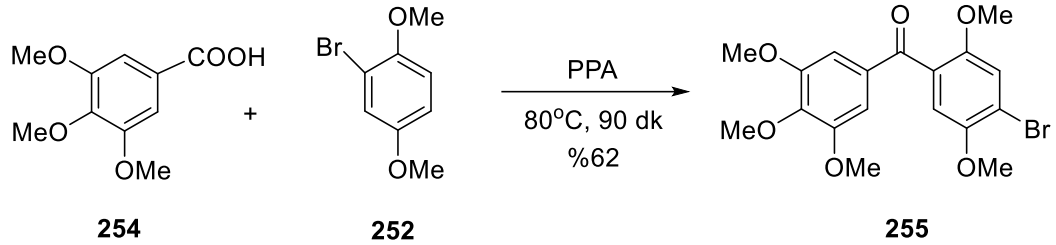
3.2’de verilen genel demetilleme yöntemiyle fenol sentezi 253’e uygulandı ve ilgili fenol bileşiği (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4-ihidroksifenil)metanon (**234**) (kahverengi katı) %93 verimle sentezlendi.



234 nolu brom fenol ürününün ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde $\text{H}_{2'}$ protonu 7.25 ppm’de $\text{H}_{6'}$ protonu ile etkileşerek dublet ($J = 2.0$ Hz) vermiştir. $\text{H}_{6'}$ protonu 7.19 ppm’de $\text{H}_{2'}$ - $\text{H}_{5'}$ protonları ile etkileşerek dubletin dubletine ($J = 8.3, 2.0$ Hz) yarılmıştır. H_3 protonu 7.16 ppm’de ve H_6 protonu 7.12 ppm’de singlet vermişlerdir. $\text{H}_{5'}$ protonu 6.88 ppm’de $\text{H}_{6'}$ protonu ile etkileşerek dublete ($J = 8.3$ Hz) yarılmıştır. Fenolik OH’dan gelen proton ise 4.90 ppm’de CD_3OD ’den gelen OH protonuyla aynı yerde rezonans olarak geniş singlet vermektedir (**Ek 1.10**).

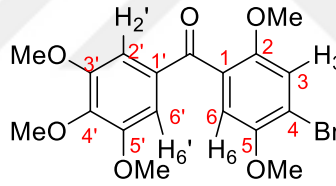
^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 199.5$ ppm’de karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$), hidroksil gruplarının bağlı olduğu ipso karbonları ise $\delta = 154.8, 151.8, 147.6$ ve 146.4 ppm’de sinyalleri görülmektedir. Diğer üç tane ipso karbonlar $\delta = 130.6, 122.4$ ve 118.1 ppm’de rezonans olurken, aromatik CH karbonları ise $\delta = 124.5, 122.5, 118.9, 117.6$ ve 115.8 ppm’lerde sinyal vermişlerdir. **234** nolu bileşiğin spektrumlarının yapı ile uyduğu görülmektedir (**Ek 1.10**).

3.12. (4-brom-2,5-dimetoksifenil) (3,4,5-trimetoksifenil)metanon (255)'in Sentezi



Şekil 3.12. (4-brom-2,5-dimetoksifenil) (3,4,5-trimetoksifenil)metanon (255)'in sentezi

3.1'de verilen diaril ketonların genel sentez yöntemi 3,4,5-trimetoksi benzoik asit (254) ile 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (252)'ye uygulandı ve %62 verimle (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (255) (kahverengi katı madde) sentezlendi.

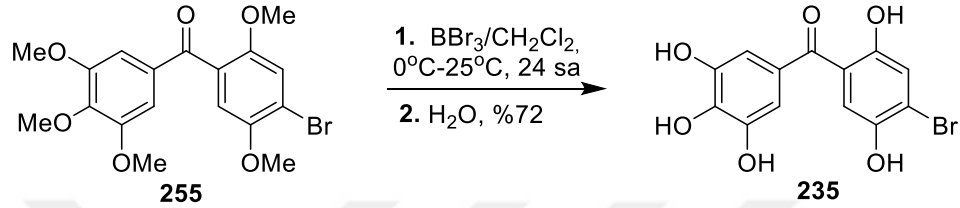


(4-brom-2,5-dimetoksifenil)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (255) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda H_3 protonu 7.22 ppm'de singlet verirken H_2' ve H_6' protonları 7.08 ppm'de singlet, H_6 protonu ise 6.92 ppm'de singlet vermektedirler. Aromatik halkadaki metoksi grupları ise 3.94, 3.87, 3.85, 3.72 ppm'lerde singlet olarak görülmektedir (**Ek 1.11**).

^{13}C -NMR spektrumunda karbonil karbonu (C=O) $\delta=194.0$ ppm'de metoksi karbonlarının bağlı olduğu ipso karbonları $\delta=152.9$ (2C), 151.4, 151.3, 150.2, 142.9 ppm'de karbonil grubunun bağlı olduğu ipso karbonları $\delta = 132.4$, 128.3 ppm'de sinyal verirken bromun bağlı olduğu karbon ise $\delta = 114.5$ ppm'de sinyal vermiştir. Geriye kalan aromatik halkadaki CH karbonlarının da sırasıyla $\delta = 117.4$, 112.8 ve 107.4

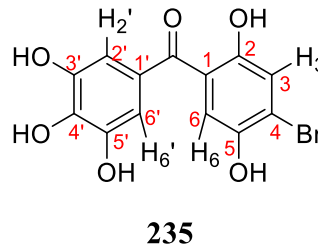
(2CH) ppm'lerde rezonans olurlar. Metoksi karbonları ise $\delta = 60.9, 56.9, 56.6, 56.3$ (2OCH₃) ppm'lerde sinyalleri görülmektedir (**Ek 1.11**).

3.13. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4,5-trihidroksifenil)metanon (235)'in sentezi



Şekil 3.13. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4,5-trihidroksifenil)metanon (**235**)'in sentezi

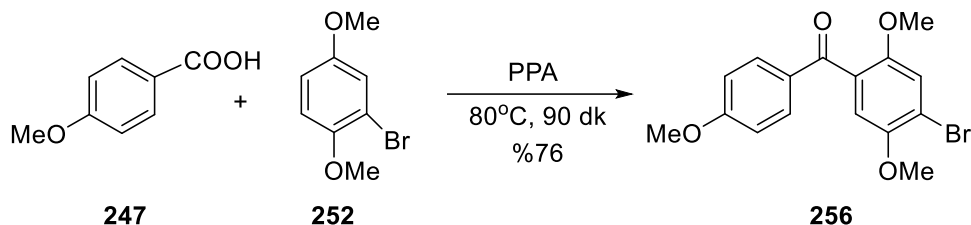
3.2'de verilen demetilleme yönteminin **255**'e uygulanması sonucu, %72 verimle kahverengi renkli katı halde (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4,5-tri hidroksi fenil) metanon (**235**)'un sentezi gerçekleştirildi.



235 nolu bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda hidroksil grupları sırasıyla 11.13, 8.69, 8.43 (2H), 8.26 ppm'de geniş singlet vermektedirler. H₃ protonu 7.32 ppm'de, H₆ protonu 7.21 ppm'de singlet olarak görülürken, H₂' ve H₆' protonları da 6.86 ppm'de singlet vermiştir (**Ek 1.12**).

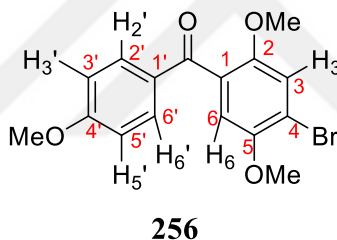
¹³C-NMR spektrumunda $\delta = 198.7$ ppm'de karbonil karbonu (C=O), hidroksil gruplarının bağlı olduğu ipso karbonları ise $\delta = 155.4$ (2C), 146.2, 145.5, 138.1 ppm'de görülmüştür. Ayrıca diğer üç ipso karbonlar da sırasıyla $\delta = 128.6, 119.8$ ve 117.9 ppm'de rezonan olmaktadır. Geriye kalan aromatik halkadaki CH karbonlarının da sırasıyla $\delta = 121.8, 118.6$ ve 109.6 (2CH) ppm'lerde sinyalleri görülmektedir (**Ek 1.12**).

3.14. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(4-metoksifenil) metanon (256)' nın Sentezi



Şekil 3.14. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (256)' nın sentezi

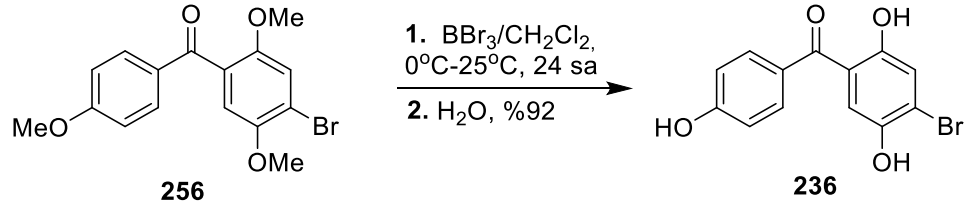
4-metoksi benzoik asit (247) ile 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (252)'ye 3.1'de anlatılan yöntem uygulandı ve (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (256) (beyaz katı) %76 verimle sentezlendi.



^1H -NMR spektrumunda H_2' ve H_6' protonları 7.80-7.76 ppm'de H_3' ve H_5' protonları simetrik olarak etkileşerek multiyet verirken, H_3 protonu 7.20 ppm'de singlet vermiştir. H_3' , H_5' ve H_6 protonları 6.93–6.89 ppm arasında çakışarak multiyet vermiştir. Aromatik halkadaki metoksi grupları ise 3.87, 3.84, 3.68 ppm'lerde singlet olarak görülmektedirler. (**Ek 1.13**).

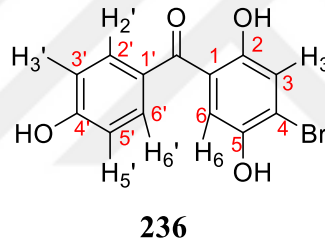
^{13}C -NMR spektrumunda $\delta=194.1$ ppm'de karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$), metoksi gruplarının bağlı olduğu ipso karbonları ise $\delta= 164.0, 151.4, 150.40$ ppm'de sinyal verdiği görülmektedir. Diğer üç ipso karbonlar da sırasıyla $\delta= 130.5, 129.1$ ve 113.0 ppm'de rezonans olmuştur. Aromatik halkadaki CH karbonlarının da sırasıyla $\delta = 132.5$ (2CH), 117.6, 113,8 (2CH), 112.9 ppm'lerde rezonans oldukları görülmektedir. Metoksi karbonları ise $\delta = 57.1, 56.8, 55.7$ ppm'lerde sinyalleri görülmektedir (**Ek 1.13**)

3.15. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (236)'nın Sentezi



Şekil 3.15. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (**236**)'nın sentezi

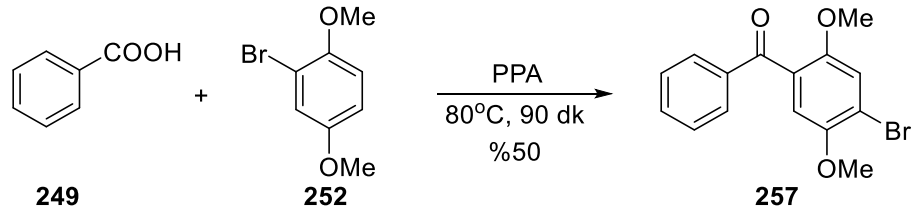
256 bileşiğine **3.2**'de verilen genel yöntemin uygulanması neticesinde hedeflenen ürün (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (**236**) (turuncu renkli katı) %92 verimle sentezlendi.



(4-brom-2,5-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (**236**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde molekülün hidroksil protonlarının sırasıyla 11.19, 9.32, 8.61 ppm'lerde, geniş singlet olarak rezonans oldukları görülmektedir. $H_{2'-6'}$ 7.73-7.70 ppm'de multiplet, H_6 protonu 7.29 ppm'de, H_3 protonu da 7.24 ppm'de singlet olarak görülmektedir. $H_{3'-5'}$ protonları da 7.04-7.00 ppm'de multiplet olarak rezonans olmuştur (**Ek 1.14**).

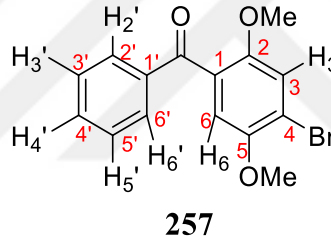
236 nolu trihidroksi brom fenol bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu analiz edildiğinde $\delta = 199.4$ ppm'de karbonil karbonu ($C=O$), hidroksil gruplarının bağlı olduğu ipso karbonları $\delta = 162.5, 156.1, 147.0$ ppm'lerde görülmüştür. Diğer ipso karbonlar sırasıyla $\delta = 129.9, 120.5$ ve 118.8 ppm'de sinyal verirken; aromatik halkadaki CH karbonlarının da $\delta = 132.9$ (2CH), $122.5, 119.3, 116.0$ (2CH) ppm'lerde görülmektedir (**Ek 1.14**).

3.16. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(fenil)metanon (257)'nin Sentezi



Şekil 3.16. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(fenil)metanon (257)'nin sentezi

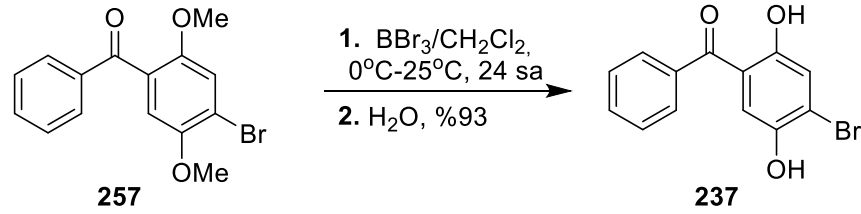
Yukarıda 3.1'de belirtilen yöntem benzoik asit (249) ile 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (252)'ye uygulandı ve (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(fenil)metanon (257) (beyaz katı) %50 verimle elde edildi.



(4-brom-2,5-dimetoksifenil)(fenil)metanon (257) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\text{H}_{2'-6'}$ protonları 7.80-7.78 ppm'de multipler $\text{H}_{4'}$ protonu 7.59-7.55 ppm'de multipler ve $\text{H}_{3'-5'}$ protonları 7.44 ppm'de komşu $\text{H}_{2'-6'}$ protonları ile etkileşerek triplet ($J=7.7$ Hz) triplet vermektedir. H_3 protonu 7.21 ppm'de singlet, H_6 protonu da 6.95 ppm'de yine singlet vermiştir. Aromatik halkadaki metoksi grupları ise $\delta = 3.86, 3.66$ singlet olarak görülmektedir (**Ek 1.15**).

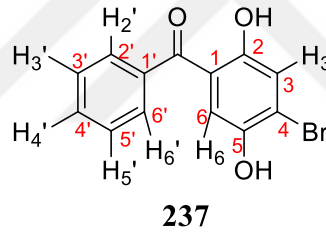
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda $\delta = 195.3$ ppm'de karbonil karbonu (C=O), metoksi gruplarının bağlı olduğu ipso karbonları ise $\delta = 151.5, 150.2$ ppm'de görülmektedir. Diğer ipso karbonları ise $\delta = 137.5, 128.4, 114.8$ ve 112.9 ppm'de sinyal verirken, aromatik halkadaki CH karbonlar ise $\delta = 133.2, 129.7$ (2CH), 128.3 (2CH), $117.4, 112.9$ ppm'lerde rezonans olmaktadır. Metoksi karbonları ise $\delta = 56.9, 56.5$ ppm'lerde sinyal verirler (**Ek 1.15**).

3.17. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(fenil)metanon (237)'nin Sentezi



Şekil 3.17. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(fenil)metanon (237)'nin sentezi

(4-brom-2,5-dimetoksifenil)(fenil)metanon (257)'ye 3.2'deki genel yöntem uygulanarak mono bromlu demetilleme ürünü (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(fenil)metanon (237) (turuncu katı) %93 verimle sentezlendi.

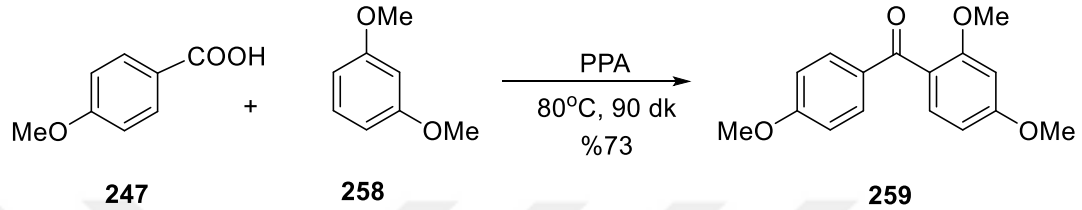


(4-brom-2,5-dihidroksifenil)(fenil)metanon (237) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda $\text{H}_{2'-6'}$ protonları 7.61-7.59 ppm'de multiplet verirken, $\text{H}_{4'}$ protonu 7.53 ppm'de $\text{H}_{3'-5'}$ protonları ile ve $\text{H}_{2'-6'}$ protonları ile de etkileşerek tripletin tripletini vermektedir ($J = 7.5$ ve 1.7 Hz) vermiştir. $\text{H}_{3'-5'}$ protonları 7.44 ppm'de komşu $\text{H}_{2'-6'}$ protonları ve $\text{H}_{4'}$ protonu ile simetrik olarak etkileşerek triplet ($J = 7.5$ Hz), H_3 protonu 7.10 ppm'de, H_6 protonu da 6.97 ppm'de singlet vermişlerdir (**Ek 1.16**).

^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 201.4$ ppm'de karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$), hidroksil gruplarının bağlı olduğu ipso karbonları ise $\delta = 155.9, 147.9$ ppm'de sinyal vermektedir. Diğer ipso karbonlar $\delta = 139.2, 121.1, 119.9$ ppm'de sinyal verirken;

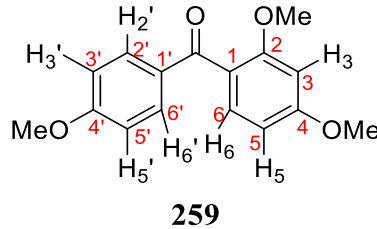
aromatik halkadaki CH karbonların da $\delta = 133.4, 130.2$ (2CH), 129.5 (2CH), $122.9, 119.09$, ppm'lerde sinyalleri görülmektedir (**Ek 1.16**).

3.18. (2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**259**)'un Sentezi



Şekil 3.18. (2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**259**)'un sentezi

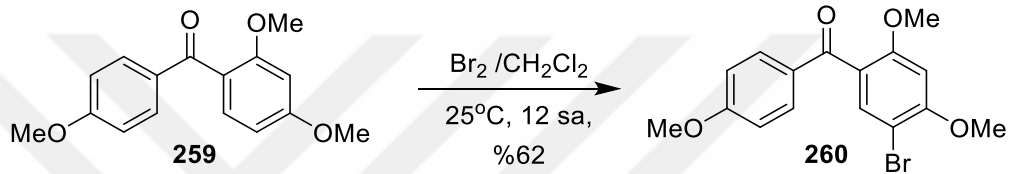
3.1'de diaril ketonların sentezi için verilen yöntem 1,3-dimetoksibenzen (**258**) ve 4-metoksi benzoik asit (**247**)'ye uygulanarak %73 verimle (2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**259**)'un (renksiz katı) sentezi gerçekleştirildi (Ahlburg *et al.* 2013).



(2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**259**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde halkalardan birinin simetri yapıya sahip olduğu görülmektedir. Bu halkadaki H_2' ve H_6' protonları 7.78-7.75 ppm'de multiyet vermiştir. H_6 protonu H_5 protonuyla 7.33 ppm'de etkileşerek ($J = 8.3$ Hz) dublete yarılmıştır. H_3' ve H_5' protonları 6.90-6.87 ppm'de multiyet, H_5 ve H_3 protonları da 6.55-6.51 ppm'ler arasında çakışarak multiyet olarak görülmektedir. Aromatik halkadaki metoksi grupları ise 3.87 (6H, 2OCH_3 , 3.72 ppm'de iki ayrı singlet olarak görülmektedir (**Ek 1.17**).

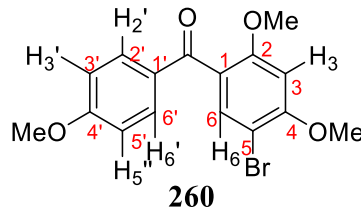
^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 194.2$ ppm'de karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$), metoksi gruplarının bağlı olduğu ipso karbonları ise 163.4, 163.1, 159.4 ppm'de diğer ipso karbonlar ise $\delta=131.7$, 122.2 ppm'de görülmüştür. Diğer halka karbonları $\delta= 132.4$ (2CH), 131.8, 113.5 (2CH), 104.7, 99.0 ppm'lerde sinyalleri görülmektedir. Metoksi karbonlarının ise $\delta = 55.8$, 55.7, 55.6 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (**Ek 1.17**).

3.19. (5-brom-2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**260**)'ın Sentezi



Şekil 3.19. (5-brom-2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**260**)'ın sentezi

(2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**259**) bileşiği moleküler brom ile bromlama işlemine tabi tutularak (5-brom-2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**260**) (beyaz katı) %62 verimle sentezlendi.

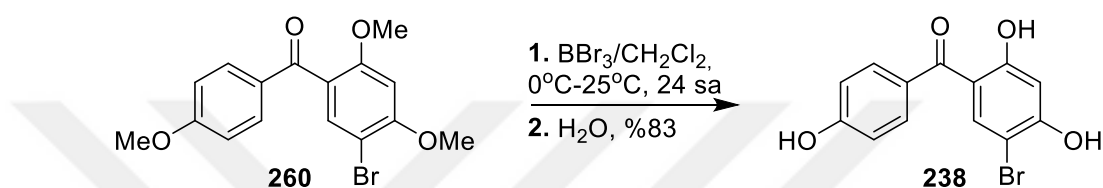


(5-brom-2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**260**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda $\text{H}_{2'-6'}$ protonları 7.77-7.74 ppm'de komşu multipler vermektedir. H_6 protonu 7.53 ppm'de singlet verirken, $\text{H}_{3'-5'}$ protonları 6.92-6.88 ppm'de yine multipler olarak rezonans olmuştur. H_3 protonu da 6.52 ppm'de singlet vermektedir. Aromatik halkadaki metoksi protonları da 3.96, 3.86, 3.74 ppm'de singlet olarak görülmektedir (**Ek 1.18**).

^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 193.0$ ppm'de karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$), metoksi gruplarının bağlı olduğu ipso karbonlar ise $\delta = 163.4$, 158.7, 158.6 ppm'de, diğer ipso

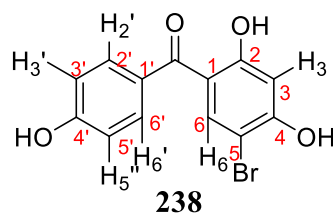
karbonların da $\delta = 131.1, 123.0, 102.4$ ppm’de sinyal verdiği görülmektedir. Diğer halka karbonları $\delta = 134.3, 132.4$ (2CH), 113.7 (2CH), 96.9 ppm’lerde sinyalleri görülmektedir. Metoksi karbonları ise $\delta = 56.6, 56.3, 55.7$ ppm’lerde sinyalleri görülmektedir (**Ek 1.18**).

3.20. (5-brom-2,4-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (**238**)’in Sentezi



Şekil 3.20. (5-brom-2,4-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (**238**)’in sentezi

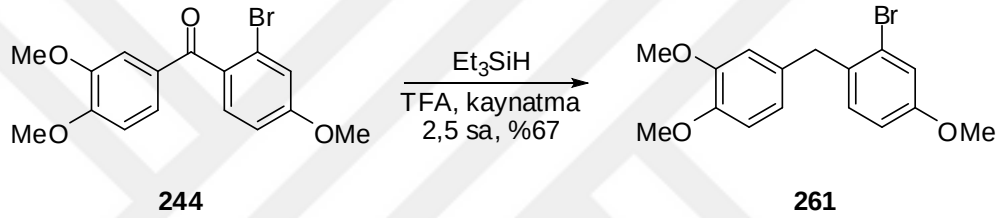
3.2’de verilen yöntemin (5-brom-2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**260**) bileşiğine uygulanması sonucu demetilleme ürünü (5-brom-2,4-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (**238**)’in (sarı renkli katı) %83 verimle sentezi gerçekleştirildi.



(5-brom-2,4-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (**238**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında -OH gruplarının sırasıyla 12.47, 10.29, 9.36 ppm’de geniş singlet olarak görülmektedir. H₆ protonu 7.81 ppm’de singlet vermiştir. H₂’-₆’ protonları 7.68-7.65 ppm’de multipler, H₃’-₅’ protonları 7.06-7.02 ppm’de yine multipler vermektedir. H₃ protonu da 6.63 ppm’de singlet vermiştir (**Ek 1.19**).

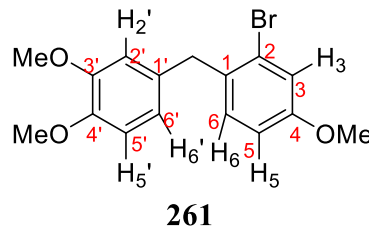
^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 198.7$ ppm'de karbonil karbonu ($\text{C}=\text{O}$), hidroksil gruplarının bağlı olduğu ipso karbonlar $\delta = 165.6, 162.3, 161.4$ ppm'de ve diğer ipso karbonlar ise $\delta = 130.1, 114.9, 100.1$ ppm'de rezonans olmaktadır. Aromatik halkadaki diğer CH karbonları ise sırasıyla $\delta = 138.4, 132.6$ (2CH), 116.2 (2CH), 104.9 , ppm'lerde sinyalleri görülmektedir (**Ek 1.19**).

3.21. Diarilmetanların Genel Sentez Yöntemi (2-brom-1-(3,4-dimetoksibenzil)-4-metoksibenzen (**261**)'in Sentezi)



Şekil 3.21. (2-brom-1-(3,4-dimetoksibenzil)-4-metoksibenzen (**261**)'in sentezi

Literatürde diaril metanonların Et_3SiH ile diarilmetana dönüştürülmesi gerçekleştirilmiştir (Li *et al.* 2008). Aynı yöntem **244**'e uygulandı. (2-brom-4-metoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (**244**) bileşiğinin TFA ve Et_3SiH eşliğinde kaynatılmasıyla elde edilen kalıntı ekstraksiyon ve kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve 2-brom-1-(3,4-dimetoksibenzil)-4-metoksibenzen (**261**)'in (açık sarı renkte katı) %67 verimle sentezi gerçekleştirildi.

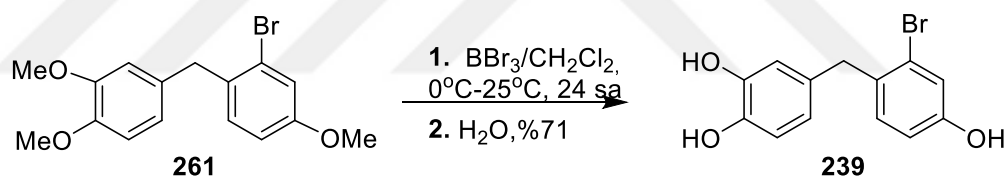


2-brom-1-(3,4-dimetoksibenzil)-4-metoksibenzen (**261**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda H_3 protonu 7.13 ppm'de H_5 protonu ile etkileşerek dublet ($J = 2.6$ Hz), H_6 protonu 7.02 ppm'de H_5 protonu ile etkileşerek dublet ($J = 8.5$ Hz) vermiştir. H_2' , H_5' ve H_5 protonları 6.81-6.72 ppm'de multiyet vermiştir. H_6' protonları 6.70 ppm'de H_2' ve

H₅' protonlarıyla etkileşerek dubletin dubletini ($J = 8.1, 1.9$ Hz) vermiştir. Benzilik protonlar ise 3.98 ppm'de singlet vermiştir. Aromatik halkadaki metoksi grupları ise 3.84, 3.82, 3.75 singlet olarak görülmektedir (**Ek 1.20**).

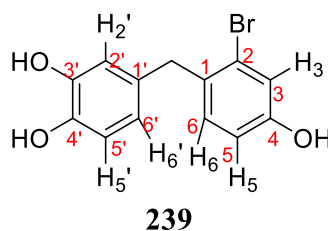
¹³C-NMR spektrumunda, metoksi karbonlarının bağlı olduğu ipso karbonlarının $\delta = 158.7, 149.1, 147.6$ ppm'de sinyalleri görülmüştür. Diğer ipso karbonlar $\delta = 132.9, 132.8$ ve 125.0 ppm'de rezonans olurken, aromatik halkadaki CH karbonlarının ise sırasıyla $\delta = 131.4, 121.1, 118.1, 113.8, 112.4, 111.4$ ppm'lerde sinyalleri görülmektedir. Metoksi karbonları $\delta = 56.1, 56.0, 55.4$ ppm'de, benzilik karbonun ise $\delta = 40.6$ ppm'de sinyal vermektedir. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları yapı ile uyum içindedir (**Ek 1.20**).

3.22. 4-(2-brom-4-hidroksibenzil)benzen-1,2-diol (239)'un Sentezi



Şekil 3.22. 4-(2-brom-4-hidroksibenzil)benzen-1,2-diol (239)'un sentezi

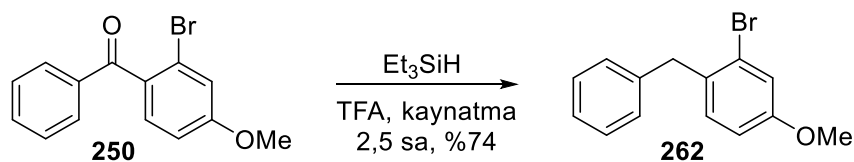
3.2'deki demetilleme yönteminin **261** bileşiğine uygulanması sonucu hedeflenen ürün 4-(2-brom-4-hidroksibenzil)benzen-1,2-diol (**239**) (kirli beyaz renkte katı) %71 verimle elde edildi.



4-(2-brom-4-hidroksibenzil)benzen-1,2-diol (**239**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu analizinde aromatik halkaya bağlı hidroksil gruplarının 8.39, 7.54, 7.47 ppm'lerde geniş singlet olarak sinyalleri görülmektedir. H_6 ve H_3 protonları 6.98-6.87 ppm'de multiplet, H_5 protonu 6.65 ppm'de H_6 protonuyla etkileşerek dublet ($J = 8.4$ Hz) vermiştir. H_6 protonu 6.59 ($J = 8.0$ Hz) dublet verirken; H_2 protonu 6.51 ppm'de singlet ve H_5 protonu ise 6.40 ($J = 8.0$ Hz) ppm'de dublet vermiştir. Benzilik protonlar ise 3.72 ppm'de singlet vermiştir (**Ek 1.21**).

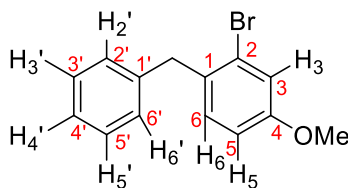
^{13}C -NMR spektrumunda, hidroksil gruplarının bağlı olduğu ipso karbonların $\delta = 157.4$, 145.8, 144.2 ppm'de sinyalleri görülmektedir. Diğer ipso karbonlar $\delta = 132.8$, 132.6, 125.0 ppm'de rezonans olurken, aromatik halkadaki CH karbonları da $\delta = 132.5$, 120.9, 120.1, 116.7, 116.01, 115.8, ppm'lerde sinyal vermektedir. Benzilik karbonun ise $\delta = 40.5$ ppm'de sinyalleri görülmektedir. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları yapı ile uyum içindedir (**Ek 1.21**).

3.23. 1-benzil-2-brom-4 metoksi benzen (**262**)'nin Sentezi



Şekil 3.23. 1-benzil-2-brom-4 metoksi benzen (**262**)'nin sentezi

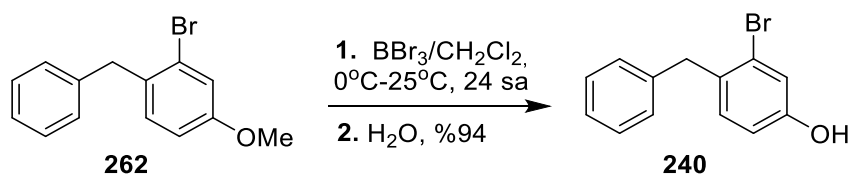
3.21'de belirtilen yöntem (2-brom-4-metoksifenil)-(fenil) metanon (**250**)'ye uygulandı ve %74 verimle 2-brom-4-metoksi-1-(4-metoksibenzil) benzen (**262**) renksiz bir sıvı olarak sentezlendi.

**262**

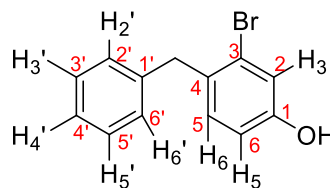
2-brom-4-metoksi-1-(4-metoksibenzil)benzen (**262**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde $\text{H}_{3'-5'}$ protonları 7.58-7.46 ppm arasında multiplete, $\text{H}_{2'-6'}$, H_4' ve H_3 protonları 7.44-7.34 ppm arasında multiplete yarılmıştır. H_6 protonu 7.28-7.17 ppm'de multiplet, H_5 protonu da 6.99-6.96 ppm'de komşu yine multiplet vermiştir. Benzilik protonlar 4.28 ppm'de singlet verirken metoksi protonlar ise 3.89 ppm'de singlet olarak görülmektedir (**Ek 1.22**).

^{13}C -NMR spektrumunda metoksi grubunun ipso karbonu $\delta = 158.8$ ppm'de sinyal vermiştir. Diğer ipso karbonlar ise sırasıyla $\delta = 140.3$, 132.6 , 125.2 ppm'de, aromatik halkadaki CH karbonları da $\delta = 131.6$, 129.2 (2CH), 128.7 (2CH), 126.4 , 118.2 , 113.9 ppm'lerde sinyal vermektedirler. Metoksi karbonu ise $\delta = 55.6$ ppm'de; benzilik karbon atomu ise $\delta = 41.1$ ppm'de sinyal vermiştir (**Ek 1.22**).

3.24. 4-benzil-3-bromfenol (**240**)'ın Sentezi

**Şekil 3.24.** 4-benzil-3-bromfenol (**240**)'ın sentezi

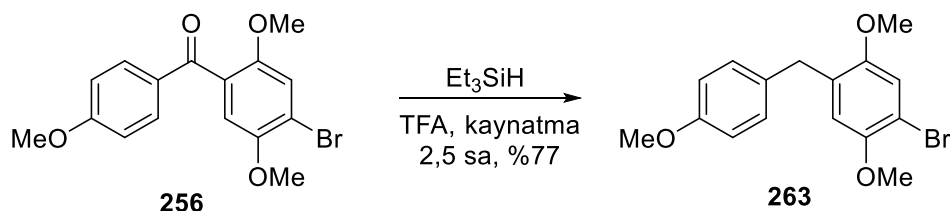
3.2'deki demetilleme yöntemi kullanılarak **262**'den 4-benzil-3-bromfenol (**240**) (krem renkli viskoz) %94 verimle sentezlendi.

**240**

4-benzil-3-bromfenol (**240**) bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda incelendiğinde, molekülde bulunan hidroksil grubunun 8.65 ppm'de geniş singlet olarak sinyal verdiği görülmektedir. $\text{H}_{3',5'}$ protonları 7.34-7.27 ppm arasında komşu protonlar ile etkileşerek multipleret vermiştir. $\text{H}_{2',6'}$ protonları ve H_4' protonu 7.22-7.17 ppm arasında multiplerete yarılmıştır. H_3 protonu 7.13 ppm'de H_5 protonu ile etkileşerek dublet ($J = 2.5$ Hz) vermiştir. H_6 protonu 7.11 ppm'de H_5 protonu ile etkileşerek ($J = 8.5$ Hz) ppm'de dublete yarılmıştır. H_5 protonu 6.84 ppm'de H_6 ve H_3 etkileşerek ($J = 8.5, 2.5$ Hz) ppm'de dubletin dubletini vermiştir. Benzilik protonlar da $\delta = 4.26$ (2H, s) ppm'de singlet olarak görülmektedir (**Ek 1.23**).

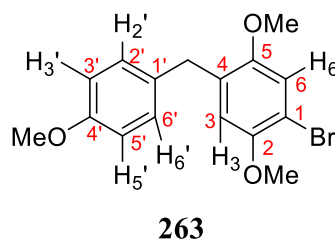
^{13}C -NMR spektrumunda hidroksil grubunun bağlı olduğu ipso karbon $\delta = 157.5$ ppm'de sinyal vermiştir. Diğer ipso karbonlar $\delta = 141.29, 132.0$ ve 125.2 ppm'de rezonans olmaktadır. Diğer aromatik CH karbonları da sırasıyla $\delta = 132.72, 129.6$ (2CH), 129.2 (2CH), 126.8 (CH), 120.2 (CH), 115.9 (CH) ppm'de rezonans olurlar. Benzilik karbon atomu ise $\delta = 41.2$ ppm'de sinyal vermiştir (**Ek 1.23**).

3.25. 1-brom-2,5-dimetoksi-4-(4-metoksibenzil)benzen (**263**)'ün Sentezi



Şekil 3.25. 1-brom-2,5-dimetoksi-4-(4-metoksibenzil)benzen (**263**)'ün sentezi

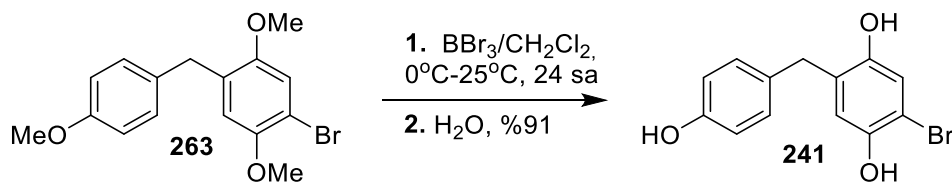
3.21'deki yöntem **256**'ya uygulandı ve indirgeme ürünü olan 1-brom-2,5-dimetoksi-4-(4-metoksibenzil)benzen (**263**) %77 verimle açık sarı renkte katı halde elde edildi.



1-brom-2,5-dimetoksi-4-(4-metoksibenzil)benzen (**263**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\text{H}_{2'-6'}$ protonları 7.11 ppm'de komşu $\text{H}_{3'-5'}$ protonları ile etkileşerek dublet ($J = 8.4 \text{ Hz}$) vermiştir. H_6 protonu 7.05 ppm'de singlet, $\text{H}_{3'-5'}$ protonları 6.83 ppm'de komşu $\text{H}_{2'-6'}$ protonları ile etkileşerek dublete ($J = 8.4 \text{ Hz}$) yarılmıştır. H_3 protonu 6.66 ppm'de singlet vermiştir. Benzillik protonlar 3.87 ppm'de singlet verirken; metoksi grupları da 3.78 ve 3.77 ppm'de singlet olarak görülmektedir (**Ek 1.24**).

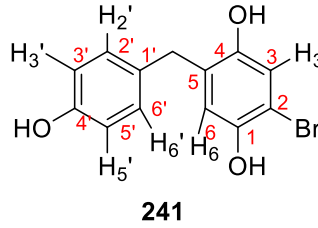
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda metoksi grubunun bağlı olduğu karbonlar $\delta = 158.1, 152.0, 150.2$, ppm'de diğer halka karbonları $\delta = 132.5 \text{ (C)}, 130.5 \text{ (C)}, 129.9 \text{ (2CH)}, 116.1 \text{ (CH)}, 115.0 \text{ (CH)}, 114.0 \text{ (2CH)}$ ppm'de ve bromun bağlı olduğu karbon da $\delta = 109.1$ ppm'de sinyalleri görülmektedir. Metoksi karbonları $\delta = 57.1, 56.4, 55.4$ ppm'lerde sinyal verirken, benzillik karbon atomu ise $\delta = 35.2$ ppm'de sinyal vermiştir (**Ek 1.24**).

3.26. 2-brom-5-(4-hidroksibenzil)benzen-1,4-diol (**241**)'in Sentezi



Şekil 3.26. 2-brom-5-(4-hidroksibenzil)benzen-1,4-diol (**241**)'in sentezi

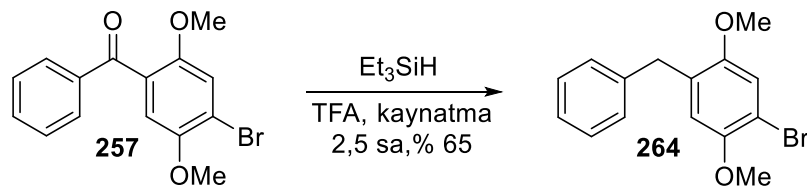
3.2’de belirtilen yöntemle göre **263** nolu bileşiğinin demetillemesi gerçekleştirildi ve gerekli saflaştırma işlemlerinin ardından 2-brom-5-(4-hidroksibenzil)benzen-1,4-diol (**241**) %91 verimle, açık kırmızı renkte katı olarak sentezlendi.



2-brom-5-(4-hidroksibenzil)benzen-1,4-diol (**241**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda H_2' ve H_6' protonları 7.04 ppm’de komşu H_3' ve H_5' protonları ile etkileşerek dublete ($J = 8.2$ Hz) yarılmıştır. H_3 protonu 6.92 ppm’de singlet vermiştir. H_3' ve H_5' protonları da 6.72 ppm’de H_2' ve H_6' protonları ile etkileşerek dublet ($J = 8.2$ Hz) vermiştir. H_6 protonu 6.55 ppm’de singlet olarak vermiştir. Fenolik OH protonları ise 4.92 ppm’de CD_3OD ’den gelen OH protonlarıyla beraber geniş singlet vermektedir. Benzilik protonlar da 3.75 ppm’de singlet olarak görülmüştür (**Ek 1.25**).

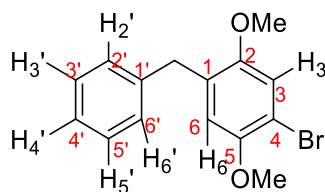
^{13}C -NMR spektrumunda hidroksil gruplarının bağlı olduğu ipso karbonların $\delta = 156.4$, 149.7, 147.9 ppm’lerde sinyalleri görülmüştür. Diğer halka karbonları ise sırasıyla $\delta = 132.8$ (C), 131.1 (2CH), 130.8 (C), 119.8 (CH), 118.9 (CH), 116.2 (2CH) ppm’lerde sinyal vermiştir. Bromun bağlı olduğu karbon atomu $\delta = 107.5$ ppm’de, benzilik karbon ise $\delta = 35.5$ ppm’de sinyalleri görülmektedir (**Ek 1.25**).

3.27. 1-benzil-4-brom-2,5-dimetoksibenzen (**264**)’ün Sentezi



Şekil 3.27. 1-benzil-4-brom-2,5-dimetoksibenzen (**264**)’ün sentezi

3.21' de verilen diarilmetanların genel sentez yöntemi **257'**ye uygulandı ve 1-brom-2,5-dimetoksi-4-(4-metoksibenzil)benzen (**264**) (kahverengi renkte katı) %65 verimle sentezlendi.

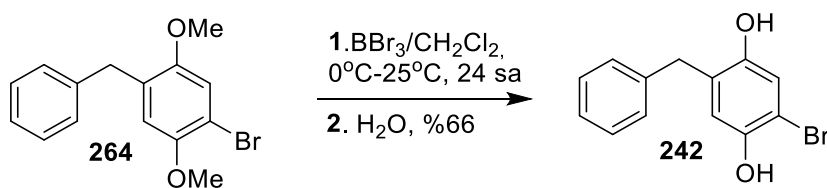


264

1-brom-2,5-dimetoksi-4-(4-metoksibenzil)benzen (**264**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $\text{H}_{3',5'}$ protonları 7.32-7.23 ppm'de multiyet vermiştir. $\text{H}_{2',6'}$ protonları ve $\text{H}_{4'}$ protonu 7.21-7.17 ppm arasında multiplere ayrılmıştır. H_3 protonu 7.05 ppm'de singlet vermiştir. H_6 protonu ise 6.66 ppm'de yine singlet vermiştir. Benzillik protonlar 3.92 ppm'de singlet verirken; metoksi protonları da 3.76 ppm'de hepsi bir arada singlet olarak görülmektedir (**Ek 1.26**).

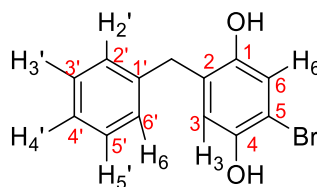
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda metoksi grubunun bağlı olduğu karbonlar $\delta = 151.9, 150.1$, diğer halka karbonları $\delta = 140.3$ (C), 129.9 (C), 128.8 (2CH), 128.4 (2CH), 126.1 (CH), 116.6 (CH), 114.9 (CH), 109.1 (C) ppm'lerde sinyalleri görülmektedir. Metoksi karbonları $\delta = 56.9, 56.2$ ppm'lerde sinyal verirken, benzillik karbon atomu ise $\delta = 35.9$ ppm'de sinyal vermiştir (**Ek 1.26**).

3.28. 2-benzil-5-brombenzen-1,4-diol (**242**)'nin Sentezi



Şekil 3.28. 2-benzil-5-brombenzen-1,4-diol (**242**)'nin sentezi

Doğal ürün **230**'un eldesinde kullanılan standart demetilleme yöntemi **264** bileşiğine uygulandı ve ardından ekstraksiyon ve saflaştırma işlemleri yapılarak, 2-benzil-5-brombenzen-1,4-diol (**242**) (siyah renkte katı) %66 verimle sentezlendi.



242

2-benzil-5-brombenzen-1,4-diol (**242**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda $\text{H}_{2',3',4',5',6'}$ protonları 7.30-7.12 ppm aralığında multipler olarak rezonans olmaktadır. H_6 protonu 6.91 ppm'de singlet, H_3 protonu ise 6.56 ppm'de singlet vermişlerdir. Fenolik OH gruplarından gelen protonlar CD_3OD 'den gelen OH protonuyla 4.91 ppm'de geniş singlet vermektedir. Benzillik protonlar da 3.85 ppm'de singlet olarak görülmektedir (Ek 1.27).

242 nolu demetilasyon ürününün ^{13}C -NMR spektrumunun analizinde hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonlar $\delta = 149.7, 148.0$ ppm'de, diğer halka karbonlarında sırasıyla $\delta = 142.1$ (C), 130.6 (C), 130.0 (2CH), 129.3 (2CH), 126.9 (CH), 119.7 (CH), 118.9 (CH) ppm'de bromun bağlı olduğu karbon ise $\delta = 107.7$ ppm'de rezonans olmaktadır. Benzillik karbon atomu ise $\delta = 35.9$ ppm'de sinyal vermiştir (Ek 1.27).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

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

4.2. Kromatografik Ayrımlar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 60 MHz spektrometre

¹H-NMR Varian 200 MHz spektrometre

¹H-NMR Varian 400 MHz spektrometre

¹³C-NMR Varian 50 MHz spektrometre

¹³C-NMR Varian 100 MHz spektrometre

4.4. Kütle ve Elemental Analiz

Elementel : Leco CHNS-932 Michigan, USA),

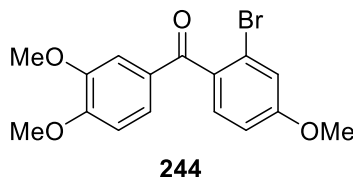
HRMS : LC–MS TOF elektrosprey iyonizasyon tekniđi (1200/6210, Agilent)

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



4.5. Deneysel Kısım

4.5.1. Diaril Ketonların Genel Sentez Yöntemi [(2-brom-4-metoksifenil)-(3,4-dimetoksifenil) metanon (**244**)’ün sentezi]



1-Brom-3-metoksibenzen (**243**) ile 3,4-dimetoksibenzoikasit (**112**)’nin kenetleme reaksiyonunu gerçekleştirmek için ilk önce H_3PO_4 (6.4 g, 64.77 mmol) ve P_2O_5 (11.5 g, 81.24 mmol) 80°C ’de 15 dk karıştırılarak polifosforik asit (PPA) elde edildi. Elde edilen polifosforik asitin üzerine sırasıyla 1-brom-3-metoksibenzen (**243**) (3.08 g, 16.47 mmol) ve 3,4-dimetoksibenzoikasit (**112**) (2.0 g, 10.98 mmol) yavaş yavaş ilave edildi ve karışım 90 dk magnetik karıştırıcıyla karıştırıldı. Bu viskoz karışıma buzlu su (300 mL) ilave edildi ve EtOAc (3x150 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra organik fazlar birleştirildi ve Na_2SO_4 üzerinden kurutularak, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen karışım EtOAc /Hekzanda çöktürme yapılarak beyaz katı renkte (2-brom-4-metoksifenil)-(3,4-metoksifenil)metanon (**244**) (2.32 g, 6.61 mmol) %60 verimle elde edildi. Monobrom **244**’ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.1**’de görülmektedir.

Erime Noktası: $140\text{--}142^\circ\text{C}$

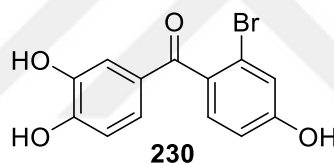
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 7.53 (d, 1H, Ar-H, $J = 1.7$ Hz), 7.28 (d, 1H, Ar-H, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (dd, 1H, Ar-H, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.17 (d, 1H, Ar-H, $J = 1.7$ Hz), 6.91 (d, 1H, AB sisteminin B kısmı, Ar-H, $J = 8.4$ Hz), 6.83 (dd, 1H, AB sisteminin B kısmı, Ar-H, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 3.93 (s, 6H, 2OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 194.5 (C=O), 161.2 (C), 153.9 (C), 149.40 (C), 133.2 (C), 130.7 (CH), 130.0 (C), 126.4 (CH), 121.1 (C), 118.8 (CH), 113.2 (CH); 111.4 (CH), 110.1 (CH), 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 55.9 (OCH₃).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3082, 3006, 2938, 2839, 1657, 1597, 1559, 1512, 1491, 1463, 1417, 1341, 1298, 1267, 1232, 1183, 1130, 1031, 984, 914, 864.

Elementel Analiz: C₁₆H₁₅BrO₄ için hesaplanan; C, 54.72; H, 4.31, bulunan: C 54.76; H, 4.28.

4.5.2. Bromfenollerin Sentezi İçin Genel Yöntem: (2-brom-4-hidroksifenil)-(3,4-hidroksifenil)metanon (**230**)'un sentezi



(2-brom-4-metoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (**244**) (0.5 g, 1.42 mmol) CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde çözüldü ve 0°C'de BBr₃ (0.82 mL) N₂ atmosferinde damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığına getirilerek, bir gün süreyle reaksiyon devam ettirildi. TLC aracılığıyla reaksiyon takibi yapıldı. 0°C'ye soğutulan reaksiyon karışımına buz (20 g) ve CH₂Cl₂ (50 mL) ilave edildi ve organik faz ayrıldı. Su faz tekrar EtOAc (50 mL) ile ekstrakte edildi. Elde edilen organik fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. (2-brom-4-hidroksifenil)-(3,4-hidroksienil)metanon (**230**) (0.4 g, 1.29 mmol siyah viskoz sıvı) %91 verimle elde edildi. **230**'un ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.1**'de görülmektedir.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ (ppm): 9.19 (s, 1H, OH), 8.77 (s, 1H, OH), 8.42 (s, 1H, OH), 7.33 (d, 1H, Ar-H, J = 2.0 Hz), 7.24 (d, 1H, Ar-H, AB sisteminin A

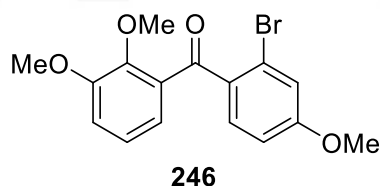
kısmını, $J = 8.4$ Hz), 7.17–7.13 (m, 2H, Ar-H), 6.95 (dd, 1H, Ar-H, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 6.91 (d, 1H, Ar-H, AB sisteminin B kısmını, $J = 8.3$ Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3COCD_3) $\delta(\text{ppm})$: 193.5 (C=O), 159.3 (C), 150.9 (C), 145.2 (C), 132.8 (C), 130.7 (CH), 129.7 (C), 124.3 (CH), 120.2 (C), 119.8 (CH), 116.6 (CH), 115.1 (CH), 114.5 (CH).

IR (cm^{-1} , CH_3COCH_3): 3208, 2923, 2845, 1641, 1589, 1513, 1468, 1419, 1350, 1273, 1209, 1104, 1030, 985, 952.

Elementel Analiz: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_4$ İçin hesaplanan; C 50.51; H 2.93, Bulunan : C 50.48; H 2.30.

4.5.3. (2-brom-4-metoksifenil)-(2,3-dimetoksifenil) metanon (**246**)’nın sentezi



4.5.1’deki yöntem kullanılarak PPA eşliğinde 1-brom-3-metoksibenzen (**243**) (3.08 g, 16.47 mmol) ve 2,3-dimetoksibenzoik asit (**245**) (2.0 g, 10.98 mmol) kenetleme işlemine tabi tutuldu. Ekstraksiyon işlemlerinin ardından kalıntı silikajel kolonda (20 g) EtOAc/Hekzan ile %5 ten %20’ye kadar polarite değiştirilerek kromatografik saflaştırma yapıldı. (2-brom-4-metoksifenil)-(2,3-dimetoksifenil) metanon (**246**) (2.13 g, 6.06 mmol) %55 verim sarı renkte ve katı halde sentezlendi. Keton **246**’nın ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1. 3**’de görülmektedir.

Erime Noktası: 88–90°C.

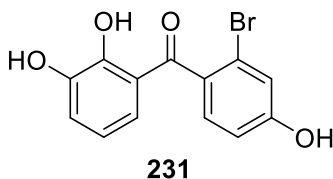
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.39 (d, 1H, Ar-H, AB sisteminin A kısmı, J = 8.6 Hz), 7.15 (d, 1H, Ar-H, J = 2.4 Hz), 7.13–7.03 (m, 3H), 6.83 (dd, 1H, Ar-H, AB sisteminin B kısmı, J = 8.6, 2.4 Hz), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.0 (C=O), 161.9 (C), 153.1 (C), 148.4 (C), 134.2 (C), 133.6 (C), 132.7 (CH), 124.2 (CH), 122.0 (C), 121.9 (CH), 119.4 (CH), 115.8 (CH), 112.9 (CH), 61.7 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 55.9 (OCH₃).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3082, 3004, 2940, 2838, 1668, 1594, 1559, 1478, 1440, 1426, 1390, 1314, 1266, 1231, 1199, 1184, 1077, 1033, 1003, 964, 863.

Elementel Analiz: C₁₆H₁₅BrO₄ için hesaplanan; C, 54.72; H, 4.31, Bulunan: C 54.59; H, 4.28.

4.5.4. (2-brom-4-hidroksifenil)-(2,3-dihidroksifenil) metanon (**231**)'in sentezi



4.5.2'deki belirtilen yönteme göre **246** bileşiği (0.5 g, 1.42 mmol) CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde çözüldü ve azot atmosferinde, 0°C'de BBr₃ (0.82 mL) ile reaksiyona tabi tutuldu. Ekstraksiyon işlemlerinin ardından (0.35 g, 1.13 mmol) %80 verimle kahve renkli katı (2-brom-4-hidroksifenil)-(2,3-hidroksifenil) metanon (**231**) sentezlendi. **231** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.4**'de görülmektedir.

Erime Noktası: 254–256°C.

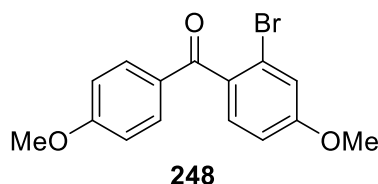
¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃), δ(ppm): 12.05 (bs, 1H, OH), 9.33 (bs, 1H, OH), 8.13 (bs, 1H, OH), 7.35 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 7.21 (d, 1H, Ar-H, *J* = 2.2 Hz), 7.14 (dd, 1H, Ar-H, *J* = 7.7 ve 2.2 Hz), 7.01 (dd, 1H, Ar-H, *J* = 8.4, 2.2 Hz), 6.84–6.76 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃), δ(ppm): 201.8 (C=O), 159.9 (C), 151.4 (C), 146.6 (C), 131.1 (C), 130.7 (CH), 124.2 (CH), 121.9 (CH), 120.1 (C), 120.0 (CH), 119.9 (C), 119.1 (CH), 114.7 (CH).

IR (cm⁻¹, CH₃COCH₃): 3231, 3072, 1618, 1581, 1481, 1445, 1423, 1368, 1327, 1267, 1208, 1046, 1010, 890.

Elementel Analiz: C₁₃H₉BrO için hesaplanan; C, 50.51; H, 2.93, Bulunan: C 50.45; H, 3.04.

4.5.5. (2-brom-4-metoksifenil)-(4-metoksifenil) metanon (248)'in sentezi



4.5.1.'deki genel deneysel yöntemi 1-brom-3-metoksibenzen (**243**) (1.72 g, 9.2 mmol) ile 4-metoksibenzoik asit (**247**)'ye (2.0 g, 13.15 mmol) uygulandı. Reaksiyon bitiminde EtOAc ile ekstraksiyon yapıldı ve ardından EtOAc /Hekzan karışımıyla çöktürme yapılarak (2.5 g, 7.78 mmol) %59 verimle beyaz katı (2-brom-4-metoksifenil)-(4-metoksifenil) metanon (**248**) elde edildi. Monobrom keton **248**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.5**'de görülmektedir.

Erime Noktası: 58-60°C (Lit. Erime Noktası: 46-48°C)

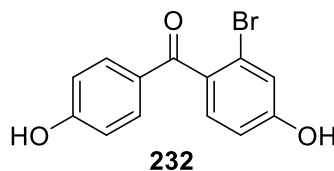
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 7.78-7.64 (m, 2H, Ar-H), 7.28 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz), 7.17 (d, 1H, Ar-H, *J* = 2.4 Hz), 6.93-6.89 (m, 3H, Ar-H), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 194.0 (C=O), 164.1 (C), 161.3 (C), 133.4 (C), 132.8 (2CH), 130.7 (CH), 129.9 (C), 121.0 (C), 118.8 (CH), 114.0 (2CH), 113.3 (CH), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3007, 2938, 2839, 1658, 1599, 1559, 1489, 1460, 1420, 1292, 1230, 1153, 1032, 846

Elementel analiz C₁₅H₁₃BrO₃ için hesaplanan; C, 56.10 ; H, 4.08, Bulunan: C, 56.15; H, 4.09.

4.5.6. (2-brom-4-hidroksifenil)-(4-hidroksifenil) metanon (232)'nin sentezi



4.5.2'de uygulanan yöntemle göre (2-brom-4-metoksifenil)-(4-metoksifenil) metanon (**248**) (0.5 g, 1.56 mmol) CH₂Cl₂ (15mL) içinde çözüldü ve 0°C'de azot ortamında BBr₃ (0.295 mL, 3.11 mmol) ile demetillemeye tabi tutuldu ve gerekli ekstraksiyon işlemi sonucu (2-brom-4-hidroksifenil)-(4-hidroksifenil) metanon (**232**) (0.4 g, 1.36 mmol) %88 verimle krem renkli katı sentezlendi. Bromfenol **232** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.6**'da görülmektedir.

Erime Noktası: 226–228°C.

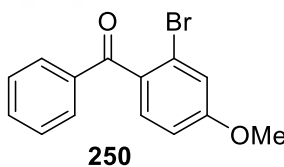
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ(ppm): 7.64 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.7 Hz), 7.19 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 7.10 (d, 1H, Ar-H, *J* = 2.1 Hz), 6.87-6.81 (m, 3H, Ar-H), 4.88 (bs, OH ve CD₃OD'den gelen OH)

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD), δ(ppm): 195.3 (C=O), 163.2 (C), 159.8 (C), 132.8 (2CH), 131.8 (C), 130.6 (CH), 128.6 (C), 120.2 (C), 119.7 (CH), 115.1 (2CH), 114.1 (CH).

IR (cm⁻¹, CH₃COCH₃): 3202, 2994, 1636, 1599, 1439, 1315, 1286, 1228, 1032, 934.

Elementel analiz C₁₃H₉BrO₄ için hesaplanan; C, 53.27 ; H, 3.09, Bulunan: C, 52.95 ; H, 3.07.

4.5.7. (2-brom-4-metoksifenil)-(fenil) metanon(250)'nin sentezi



4.5.1'deki verilen genel yöntemin 1-brom-3-metoksibenzen (**243**) (3.08 g, 16.47 mmol) ve benzoik asit (**249**)'a (2.0 g, 16.38 mmol) uygulanması sonucu kenetleme ürünü (2-brom-4-metoksifenil)-(fenil) metanon (**250**) (beyaz katı) %52 verimle (2.5 g, 8.59 mmol) sentezlendi. Monometoksi keton **250**' nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek 1.7'de görülmektedir.

Erime Noktası: 85-87°C (Lit. Erime Noktası: 86-88°C; Moorthy *et al.* 2007).

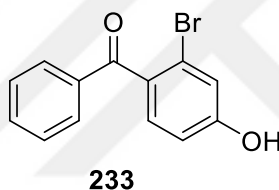
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.78 (dd, 2H, Ar-H, *J* = 8.2 ve 1.2 Hz), 7.58-5.54 (m, 1H, Ar-H), 7.43 (t, 2H, Ar-H *J* = 7.7 Hz), 7.30 (d, 1H, Ar-H *J* = 8.5 Hz), 7.17 (d, 1H, Ar-H *J* = 2.4 Hz), 6.90 (dd, 1H, Ar-H, *J* = 8.5, 2.4 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 195.8 (C=O), 161.6 (C), 137.1 (C), 133.6 (CH), 132.8 (C), 131.3 (CH), 130.4 (2CH), 128.7 (2CH), 121.4 (C), 119.0 (CH), 113.2 (CH), 55.9 (OCH_3).

IR (cm^{-1} , CH_2Cl_2): 2975, 2941, 1666, 1598, 1493, 1314, 1291, 1265, 1179, 1073, 1025, 929

Elementel analiz $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ için hesaplanan; C, 57.76 ; H, 3.81, Bulunan: C, 57.60 ; H, 3.80.

4.5.8. (2-brom-4-hidroksifenil)-(fenil) metanon(233)'ün sentezi



4.5.2'deki genel demetilleme yönteminin (2-brom-4-metoksifenil)-(fenil) metanon (250)'ye uygulanması sonucu (2-brom-4-hidroksifenil)-(fenil) metanon (233) (0.38 g, 1.37 mmol) kahverengi katı madde olarak %80 verimle elde edildi. Mono hidroksi bromfenol 233'ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.8**'de görülmektedir.

Erime Noktası:106-108°C.

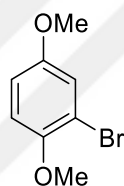
^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD), δ (ppm): 7.73 (d, 2H Ar-H, $J = 7.4$), 7.61 (t, 1H, Ar-H $J = 7.2$ Hz), 7.48 (t, 2H, Ar-H, $J = 7.5$ Hz), 7.24 (d, 1H, Ar-H, $J = 8.3$), 7.11 (s, 1H, Ar-H), 6.86 (d 1H, Ar-H, $J = 8.3$ Hz), 4.86 (bs, 1H, OH ve CD_3OD 'den gelen OH)

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 196.6 (C=O), 160.4 (C), 137.3 (C), 133.4 (CH), 131.3 (C), 131.3 (CH), 129.9 (2CH), 128.5 (2CH), 120.6 (C), 119.9 (CH), 114.2 (CH)

IR (cm^{-1} , CH_3COCH_3): 3216, 2919, 2852, 1648, 1597, 1579, 1493, 1282, 1036, 933, 871.

Elementel analiz Hesaplanan: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_2$ için hesaplanan; C, 56.34; H, 3.27, Bulunan: C, 56.49 ; H, 3.30.

4.5.9. 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (252)'nin sentezi

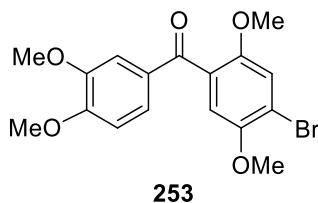


252

1,4-dimetoksi benzen (**251**) (10 g, 72.38 mmol) ACN içinde çözüldü. Karanlık ortamda NBS (14.17 g, 79.62 mmol) ilave edildi ve 2 gün boyunca magnetik karıştırıcıyla karıştırıldı. TLC takibi ile reaksiyonun bittiği anlaşıldıktan sonra ACN evaporatörde uzaklaştırıldı. Hekzan ilave edilerek mavi bantlı süzgeç kâğıdıyla karışım süzüldü. 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (**252**)'nin bileşiği (13 g, 59.89 mmol) %83 verimle koyu kahverengi sıvı madde olarak elde edildi (Johnson *et al.* 2010).

253 Bileşiğinin ^1H - ve ^{13}C -NMR değerleri literatür ile uyum içerisindedir (Johnson *et al.* 2010).

4.5.10. (4-brom-2,5-dimetoksifenil) (3,4-dimetoksifenil) metanon (**253**)'ün sentezi



Yukarıda **4.5.1**'de verilen genel sentez yöntemine göre 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (**252**) (1.67 g, 7.68mmol) ve 3,4-dimetoksibenzoikasit (**112**)'nin (2.0 g, 10.98 mmol) kenetleme reaksiyonu gerçekleştirildi ve ekstraksiyon işlemlerinin ardından etil asetat-hekzan (1:3) çözücü sistemiyle kristallendirilen (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil) metanon (**253**) (2.5 g, 6.56 mmol, krem renkli katı) %60 verimle elde edildi. Monobrom keton **253**'ün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.9**'da görülmektedir.

Erime Noktası:118–120°C.

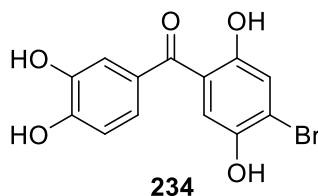
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 7.53 (d, 1H, Ar-H $J = 1.9$ Hz), 7.27 (dd, 1H, Ar-H, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 7.20 (s, 1H, Ar-H), 6.89 (s, 1H, Ar-H), 6.83 (d, 1H, Ar-H, $J = 8.4$ Hz), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3) 3.69 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 194.1 (C=O), 153.8 (C), 151.4 (C), 150.30 (C), 149.2 (C), 130.5 (C), 129.0 (C), 126.0 (CH), 117.6 (CH), 114.2 (C), 112.9 (CH), 111.1 (CH), 110.0 (CH), 57.1 (OCH_3), 56.8 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 56.3 (OCH_3).

IR (cm^{-1} , CH_2Cl_2): 3003, 2939, 2841, 1711, 1655, 1595, 1513, 1491, 1418, 1268, 1175, 1146, 1024

Elementel analiz $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrO}_5$ için hesaplanan; C, 53.56 ; H, 4.49, Bulunan: C, 52.22 ; H, 4.53

4.5.11. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon(234)'ün sentezi



4.4.2'deki yöntemin (2,5-dimetoksifenil) (3,4-dimetoksifenil)metanon (253)'e (1.0 g, 1.31 mmol) uygulanması sonucu kahverengi renkte katı madde (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (234)'ün (0.4 g, 1.23 mmol) sentezi %93 verimle gerçekleştirildi. Monobrom fenol 234'ün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları Ek 1.10'da görülmektedir.

Erime Noktası:159–161°C.

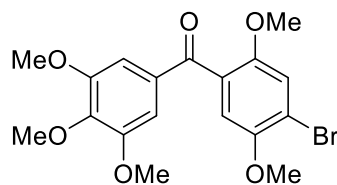
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 7.25 (d, 1H, Ar-H, $J = 2.0$ Hz), 7.19 (dd, 1H, Ar-H, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.16 (s, 1H, Ar-H), 7.12 (s, 1H, Ar-H), 6.88 (d, 1H, Ar-H, $J = 8.3$ Hz), 4.90 (bs, 1H, OH ve CD_3OD 'den gelen OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 199.5 (C=O), 154.8 (C), 151.8 (C), 147.6 (C), 146.4 (C), 130.6 (C), 124.5 (CH), 122.5 (CH), 122.4 (C), 118.9 (CH), 118.1 (C), 117.6 (CH), 115.8 (CH).

IR (cm^{-1} , CH_3COCH_3): 3202, 2934, 1709, 1588, 1440, 1326, 1292, 1123, 1111, 1013, 957

Elementel analiz: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_5$ için hesaplanan; C, 48.03 ; H, 2.79, Bulunan: C, 47.85; H, 2.76

4.5.12.(4-brom-2,5-dimetoksifenil)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (255)'in sentezi



255

4.5.1'de verilen diaril ketonların genel sentez yöntemi kullanılarak, 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (252) (1.43 g, 6.6 mmol) ile 3,4,5-trimetoksi benzoik asit (254) (2.0 g, 9.43 mmol) reaksiyona tabi tutuldu ve %62 verimle kahverengi katı (4-brom-2,5-dimetoksifenil) (3,4,5-trimetoksifenil) metanon (255) (2.4 g, 5.84 mmol) elde edildi. 255'in $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları Ek 1.11'de görülmektedir.

Erime Noktası: 102–104°C.

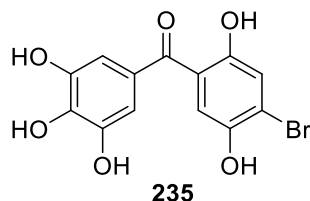
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 7.22 (s, 1H, Ar-H), 7.08 (s, 2H, Ar-H), 6.92 (s, 1H, Ar-H), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 6H, OCH_3), 3.72 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 194.0 (C=O), 152.9 (C), 151.4 (C), 151.3 (C), 150.2 (C), 142.9 (C), 132.4 (C), 128.3 (C), 117.4 (CH), 114.5 (C), 112.8 (CH), 107.4 (2CH), 60.9 (OCH_3), 56.9 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 56.3 (2 OCH_3).

IR (cm^{-1} , CH_2Cl_2): 2997, 2936, 2835, 1712, 1664, 1583, 1493, 1460, 1414, 1381, 1329, 1216, 1127.

Elementel analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$ için hesaplanan; C, 52.57 ; H, 4.66, Bulunan: C, 52.65 ; H, 4.69

4.5.13.(4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4,5-trihidroksifenil)metanon (235)'in sentezi



Yukarıda 4.5.2'de verilen yöntem (4-brom-2,5-dimetoksifenil) (3,4,5-trimetoksifenil) metanon (255)'e (0.5 g, 1.22 mmol) uygulandı ve (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(3,4,5-trihidroksifenil)metanon (235)'un (0.3 g, 0.88 mmol, kahverengi katı) ilk sentezi %72 verimle gerçekleştirildi. Bromfenol 235'in $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları Ek 1.12'de görülmektedir.

Erime Noktası: 265–267°C.

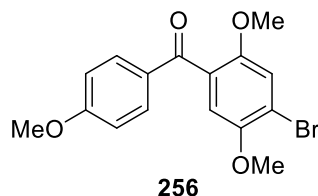
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3), $\delta(\text{ppm})$: 11.13 (bs, 1H, OH) 8.69 (bs, 1H, OH), 8.43 (bs, 2H, OH), 8.26 (bs, 1H, OH), 7.32 (s, 1H, Ar-H), 7.21 (s, 1H, Ar-H), 6.86 (s, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3COCD_3), $\delta(\text{ppm})$: 198.7 (C=O), 155.4 (2C), 146.2 (C), 145.5 (C), 138.1 (C), 128.6 (C), 121.8 (CH), 119.8 (C), 118.6 (CH), 117.9 (C), 109.6 (2CH) .

IR (cm^{-1} , CH_3COCH_3): 3369, 2993, 1697, 1611, 1586, 1441, 1357, 1190, 1113, 1023, 867

Elementel analiz: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_6$ için hesaplanan; C, 45.77; H, 2.66, Bulunan: C, 45.32 ; H, 2.61

4.5.14. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(4-metoksifenil) metanon (**256**)'nın sentezi



4.5.1'deki yöntemi uygulamak suretiyle 2-brom-1,4-dimetoksibenzen (**252**) (1.07 g, 4.93 mmol) ve 4-metoksi benzoik asit (**247**)'nin (0.5 g, 3.29 mmol) kenetleme reaksiyonu gerçekleştirildi ve ekstraksiyon işlemlerinin ardından CH₂Cl₂-hekzan (1:2) çözücü sistemiyle kristallendirilen (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(4-metoksifenil) metanon (**256**) (0.88 g, 2.51 mmol) %76 verimle beyaz katı halde elde edildi. Trimetoksi monobrom **256**'nın ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.13**'de görülmektedir.

Erime Noktası:130–132°C.

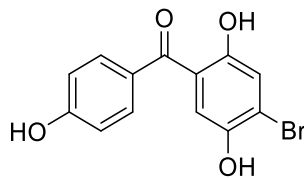
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 7.78-7.76 (m, 2H, Ar-H), 7.20 (s, 1H, Ar-H), 6.93–6.89 (m, 3H, Ar-H), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 194.1 (=CO), 164.0 (C), 151.4 (C), 150.4 (C), 132.5 (2CH), 130.5 (C), 129.1 (C), 117.6 (CH), 113.8 (2CH), 113.0 (C), 112.9 (CH), 57.1 (OCH₃), 56.8 (OCH₃), 55.7 (OCH₃),

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3074, 3006, 2940, 2842, 1659, 1599, 1574, 1509, 1490, 1464, 1441, 1380, 1316, 1216, 1170, 1128, 1049, 1030, 982, 912.

Elementel analiz C₁₆H₁₅BrO₄ için hesaplanan; C, 54.72 ; H, 4.31, Bulunan: C, 54.68; H, 4.36

4.5.15. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (236)'nın sentezi



236

Doğal ürün **230**'un eldesinde kullanılan standart demetilleme yöntemine göre (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(4-metoksifenil) metanon (**256**) (0.7 g, 1.99 mmol) demetillemeye tabii tutuldu. Sonuçta (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (**236**) (0.6 g, 1.94 mmol, turuncu renkli katı) %92 verimle sentezlendi. Trihidroksi bromfenol **236**'nın ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.14**'de görülmektedir.

Erime noktası : 201–203°C.

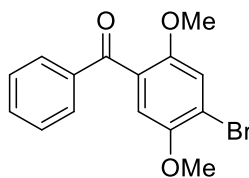
^1H -NMR (400 MHz, CD_3COCD_3), $\delta(\text{ppm})$: 11.19 (bs, 1H, OH), 9.32 (bs, 1H, OH), 8.61 (bs, 1H, OH), 7.73-7.70 (m, 2H, Ar-H), 7.29 (s, 1H, Ar-H), 7.24 (s, 1H, Ar-H), 7.04-7.00 (m, 2H, Ar-H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3COCD_3), $\delta(\text{ppm})$: 199.4 (C=O), 162.5 (C), 156.1 (C), 147.0 (C), 132.9 (2CH), 129.9 (C), 122.5 (CH), 120.5 (C), 119.3 (CH), 118.8 (C), 116.6 (2CH).

IR(cm^{-1} , CH_3COCH_3): 3242, 3177, 3046, 2855, 1710, 1677, 1605, 1576, 1507, 1485, 1439, 1396, 1317, 1266, 1233, 1163, 998, 891.

Elementel analiz: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_4$ için hesaplanan; C, 50.51 ; H, 2.93, Bulunan: C, 50.48; H, 3.01

4.5.16. (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(fenil)metanon (**257**)'nin sentezi



257

2-brom-1,4-dimetoksibenzen (**252**) (3.02 g, 13.92 mmol) ve benzoik asit (**249**) (1.7 g, 13.92 mmol) 4.5.1.'deki bilinen sentez yöntemi uygulandı ve (4-brom-2,5-dimetoksifenil) (fenil)metanon (**257**) (2.25 g, 7.01 mmol, beyaz katı) %50 verimle elde edildi. Dimetoksi **257**'nin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları Ek 1.15'de görülmektedir.

Erime noktası : 137–139°C.

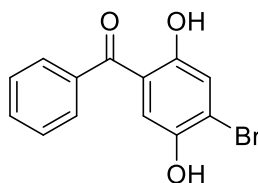
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 7.80-7.78 (m, 2H, Ar-H), 7.59-7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.43 (t, 2H, Ar-H, $J = 7.7$ Hz), 7.21 (s, 1H, Ar-H), 6.95 (s, 1H, Ar-H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 195.3 (C=O), 151.5 (C), 150.2 (C), 137.5 (C), 133.2 (CH) 129.7 (2CH), 128.4 (C), 128.3 (2CH), 117.4 (CH), 114.8 (C), 112.9 (CH), 56.9 (OCH_3), 56.5 (OCH_3).

$\text{IR}(\text{cm}^{-1}, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$: 3071, 3002, 2930, 2897, 2843, 1644, 1593, 1570, 1488, 1454, 1439, 1375, 1312, 1248, 1212, 1174, 1151, 1050, 1017, 982.

Elementel analiz: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$ için hesaplanan: C, 56.10; H, 4.08, Bulunan: C, 56.05; H, 4.12

4.5.17. (4-brom-2,5-dihidroksifenil)(fenil)metanon (237)'nin sentezi



237

4.5.2.'de anlatılan demetilleme yöntemi (4-brom-2,5-dimetoksifenil) (fenil)metanon (257)'e (0.3 g, 0.93 mmol) uygulandı. Kristallendirme ile saflaştırma sonucunda (4-brom-2,5-dihidroksifenil) (fenil) metanon (237) (0.25 g, 0.87 mmol, turuncu katı) %93 verimle sentezlendi. Monobromlu demetilleme ürünü 237'nin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.16**'da görülmektedir.

Erime noktası : 130–132°C.

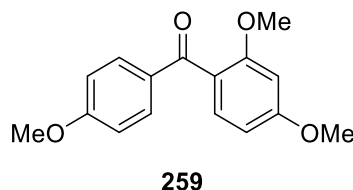
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 7.61-7.59 (m, 2H, Ar-H), 7.53 (tt, 1H, Ar-H, $J = 7.5, 1.7$ Hz), 7.44 (t, 2H, Ar-H, $J = 7.5$ Hz), 7.10 (s, 1H, Ar-H), 6.97 (s, 1H Ar-H), 4.78 (bs, 2H, 2OH ve CD_3OD 'den gelen OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 201.4 (C=O), 155.9 (C), 147.9 (C), 139.2 (C), 133.4 (CH), 130.2 (2CH), 129.5 (2CH), 122.9 (CH), 121.1 (C), 119.9 (C), 119.09 (CH).

IR(cm^{-1} , CH_3COCH_3): 3327, 2965, 2833, 1648, 1593, 1575, 1491, 1456, 1440, 1377, 1276, 1260, 1214, 1179, 1052, 1020, 985, 863.

Elementel analiz: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_3$ için hesaplanan; C, 53.27; H, 3.09, Bulunan: C, 53.20 ; H, 3.14

4.5.18.(2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (259)'un sentezi



Diaril metanonların sentezi için 4.5.1'de verilen yöntem 1,3-dimetoksi benzen (**258**) (2.72 g, 19.72 mmol) ve 4-metoksi benzoik asit (**247**) için kullanıldı. Ekstraksiyon ve kristallendirme ile saflaştırma işlemlerinin sonucunda renksiz katı olarak %73 verimle (2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**259**)'un (2.6 g, 9.55 mmol) sentezi gerçekleştirildi. Trimetoksi keton **259**'un ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.17**'de görülmektedir.

Erime noktası : 60-62°C.

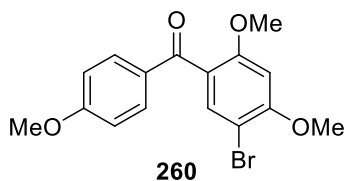
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 7.78-7.75 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (d, 1H, Ar-H, $J = 8.3$ Hz), 6.90-6.87 (m, 2H, Ar-H), 6.55–6.51 (m, 2H, Ar-H), 3.87 (s, 6H), 3.72 (s, 3H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 194.2 (C=O), 163.4 (C), 163.1 (C), 159.4 (C), 132.4 (2CH), 131.8 (CH), 131.7 (C), 122.2 (C), 113.5 (2CH), 104.7 (CH), 99.0 (CH), 55.8 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 55.6 (OCH_3).

IR(cm^{-1} , CH_2Cl_2): 3002, 2938, 2838, 1575, 1462, 1418, 1306, 1276, 1252, 1160, 1209, 1122, 1027, 941.85.

Elementel analiz $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ için hesaplanan; C, 70.57 ; H,5.92, Bulunan: C, 69.96 ; H, 6.094

4.5.19. (5-brom-2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**260**)'ın eldesi



(2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil) metanon (**259**) (0.5 g, 1.84 mmol) bileşiği CH_2Cl_2 içinde çözülerek oda sıcaklığında çözeltinin üzerine Br_2 (0.3 g, 1.85 mmol) ilave edildi. Aynı sıcaklıkta 12 saat magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra CH_2Cl_2 / heksan (1:3)'da kristallenme yapılarak %62 verimle beyaz katı renkte (5-brom-2,4-dimetoksifenil)(4-metoksifenil) metanon (**260**) (0.4 g, 1.14 mmol) sentezlendi. Monobromlu trimetoksi ürünü **260**'ın ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.18**'de görülmektedir.

Erime noktası: 135–137°C.

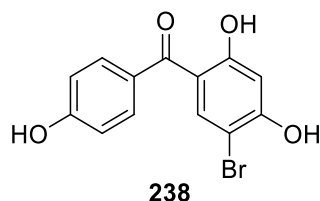
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$ 7.77-7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.53 (s, 1H, Ar-H), 6.92-6.88 (m, 2H, Ar-H), 6.52 (s, 1H, Ar-H), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 193.0 (C=O), 163.4 (C), 158.7 (C), 158.6 (C), 134.3 (CH), 132.4 (2CH), 131.1 (C), 123.0 (C), 113.7 (2CH), 102.4 (C), 96.9 (CH), 56.6 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 55.7 (OCH_3).

IR(cm^{-1} , CH_2Cl_2): 3003, 2966, 2933, 2837, 1632, 1587, 1507, 1458, 1433, 1387, 1310, 1282, 1253, 1210, 1169, 1018, 969, 902.

Elementel analiz: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ için hesaplanan; C, 54.72; H, 4.31, Bulunan: C, 54.67; H, 4.38

4.5.20. (5-brom-2,4-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (**238**)' in sentezi



Yukarıda **4.5.2**'de verilen sentez yöntemine göre (5-brom-2,4-dimetoksifenil) (4-metoksifenil) metanon (**260**)'ın (0.9 g, 2.56 mmol) CH₂Cl₂ içerisinde BBr₃ (1.48 mL, 15.38 mmol) ile demetillemesi gerçekleştirildi ve (5-brom-2,4-dihidroksifenil)(4-hidroksifenil)metanon (**238**) (0.66 g, 2.14 mmol) sarı renkli katı halde %83 verimle sentezlendi. Demetilasyon ürünü **238**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.19**'da görülmektedir.

Erime noktası:218–220°C.

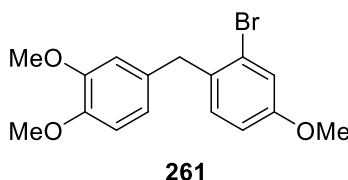
¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃), δ(ppm): 12.47 (bs, 1H, -OH), 10.29 (bs, 1H, -OH), 9.36 (bs, 1H, -OH), 7.81 (s, 1H, Ar-H), 7.68-7.65 (m, 2H, Ar-H), 7.06-7.02 (m, 2H, Ar-H), 6.63 (s, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃), δ(ppm): 198.7 (C=O), 165.6 (C), 162.3 (C), 161.4 (C), 138.4 (CH), 132.6 (2CH), 130.1 (C), 116.2 (2CH), 114.9 (C), 104.9 (CH), 100.3 (C).

IR(cm⁻¹, CH₃COCH₃): 3417, 3057, 3016, 2876, 1579, 1510,1448, 1422, 1384, 1334, 1241, 1208, 1168, 1147, 1114, 973, 926.

Elementel analiz: C₁₃H₉BrO₄ için hesaplanan; C, 50.51; H,2.93, Bulunan: C, 50.47 ; H, 3.02.

4.5.21. (Diaril Ketonların İndirgenmesi İçin Genel Sentez Yöntemi) 2-brom-1-(3,4-dimetoksibenzil)-4-metoksibenzen (261)' in sentezi



(2-brom-4-metoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (**244**) (2.0 g, 5.69 mmol) 100 mL'lik bir balonun içine konuldu ve üzerine TFA (8.72 mL, 113.90 mmol) (trifloroasetik asit) eklenerek magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Bu karışıma Et₃SiH (3.64 mL, 22.78 mmol) ilave edilerek N₂ atmosferinde 2.5 saat kaynatıldı. Reaksiyon bitiminde TFA evaporatörden uçurularak uzaklaştırıldı. Balon içindeki karışıma pH>8 olacak şekilde Na₂CO₃ çözeltisi (50 mL) ilave edildi ve EtOAc (3x50 mL) ile ekstraksiyon işlemi yapıldı. Birleştirilen organik fazlara seyreltik HCl çözeltisi pH<5 olacak şekilde ilave edildi ve EtOAc (3x50 mL) ile tekrar ekstraksiyon yapıldı. Organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak, çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Elde edilen katı kalıntı %3-5 EtOAc-Hekzan ile 30 g silikajel kolonda saflaştırıldı. 2-brom-1-(3,4-dimetoksibenzil)-4-metoksibenzen (**261**) (1.28 g, 3.80 mmol) %67 verimle açık sarı renkte katı halde halinde sentezlendi. **261**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.20**'de görülmektedir.

Erime noktası: 45-47°C.

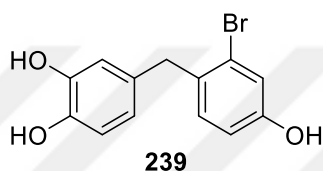
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 7.13 (d, 1H, Ar-H, *J* = 2.6 Hz), 7.02 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.5 Hz), 6.81-6.72 (m, 3H, Ar-H), 6.7 (dd, 1H, Ar-H, *J* = 8.1, 1.9 Hz), 3.98 (s, 2H, CH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 158.7 (C), 149.1 (C), 147.6 (C), 132.9 (C), 132.8 (C), 131.4 (CH), 125.0 (C), 121.1 (CH), 118.1 (CH), 113.8 (CH), 112.4 (CH), 111.4 (CH), 56.1 (OCH₃), 56.0 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 40.6 (CH₂).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 2999, 2907, 2834, 1604, 1566, 1514, 1492, 1463, 1440, 1418, 1260, 1238, 1183, 1140, 1029.

Elementel analiz: C₁₈H₁₉BrO₆ için hesaplanan; C 52.57; H 4.66, Bulunan: C 52.65; H 4.69.

4.5.22. 4-(2-brom-4-hidroksibenzil)benzen-1,2-diol (**239**)'un sentezi



4.5.2'de verilen yöntem uygulanarak 2-brom-1-(3,4-dimetoksibenzil)-4-metoksibenzen (**261**)'in (0.5 g, 1.4 mmol) CH₂Cl₂ (10 mL) içerisinde 0°C'de BBr₃ (0.86 mL, 8.9 mmol) ile reaksiyon gerçekleştirildi. Ekstraksiyon ve saflaştırma işlemlerinin ardından 4-(2-brom-4-hidroksibenzil)benzen-1,2-diol (**239**) (0.31 g, 1.05 mmol) kirli beyaz katı halde %71 verimle elde edildi. Bromfenol demetilasyon ürünü **239**'un ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.21**'de görülmektedir.

Erime noktası: 157-159°C.

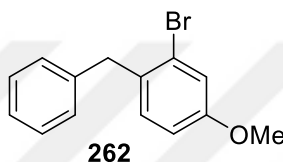
¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃), δ(ppm): 8.39 (bs, 1H, -OH), 7.54 (bs, 1H, -OH), 7.47 (bs, 1H, -OH), 6.98-6.87 (m, 2H, Ar-H), 6.65 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.4 Hz), 6.59 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 6.51 (s, 1H, Ar-H), 6.40 (d, 1H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 3.72 (s, 2H, CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃), δ(ppm): 157.4 (C), 145.8 (C), 144.2 (C), 132.8 (C), 132.6 (C), 132.5 (CH), 125.0 (C), 120.9 (CH), 120.1 (CH), 116.7 (CH), 116.01 (CH), 115.8 (CH), 40.5 (CH₂).

IR (cm⁻¹, CH₃COCH₃): 3400, 2091, 1642, 1524, 1492, 1440, 1353, 1283, 1235, 1111, 1030.

Elementel analiz: C₁₈H₁₉BrO₆ için hesaplanan; C 52.57; H 4.66, Bulunan: C 52.65; H 4.69.

4.5.23. 1-benzil-2-brom-4-metoksi benzen (262)'nin sentezi



(2-brom-4-metoksifenil)(fenil)metanon (**250**)'ye (2.0 g, 6.87 mmol) **4.5.21.**'deki verilen yönteminin uygulanması sonucu indirgenme ürünü 1-benzil-2-brom-4 metoksi benzen (**262**) 'nin (1.4 g, 5.05 mmol, renksiz sıvı) sentezi %74 verimle gerçekleştirildi. **262**'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.22**'de görülmektedir.

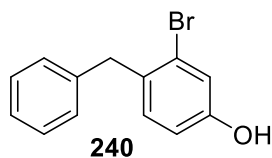
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 7.58-7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.44-7.34 (m, 4H, Ar-H), 7.28-7.17 (m, 1H, Ar-H), 6.99-6.96 (m, 1H, Ar-H) 4.28 (s, 2H, CH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 158.8 (C), 140.3 (C), 132.6 (C), 131.6 (CH), 129.2 (2CH), 128.7 (2CH), 126.4 (CH), 125.2 (C), 118.2 (CH), 113.9 (CH), 55.6 (OCH₃), 41.1 (CH₂).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3026, 3003, 2957, 2938, 2834, 1604, 1567, 1488, 1453, 1438, 1312, 1243, 1030.

Elementel analiz: C₁₈H₁₉BrO₆ için hesaplanan; C 52.57; H 4.66, Bulunan: C 52.65; H 4.69.

4.5.24. 4-benzil-3-bromfenol (**240**)'ın sentezi



2-brom-4-metoksi-1-(4-metoksibenzil) benzen (**262**)'nin (0.5 g, 1.80 mmol) **4.5.2**'deki uygulanan genel yöntemle göre demetilleme gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucunda 4-benzil-3-bromfenol (**240**) (0.4 g, 1.71 mmol) %94 verimle krem renkli viskoz madde olarak elde edildi. **240**'ın $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.23**'de görülmektedir.

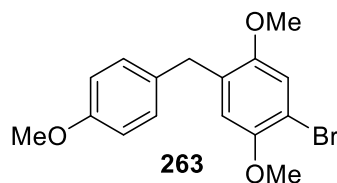
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3), $\delta(\text{ppm})$: 8.65 (bs, 1H, -OH), 7.34-7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.22-7.17 (m, 3H, Ar-H), 7.13 (d, 1H, Ar-H, $J = 2.5$ Hz), 7.11 (d, 1H, Ar-H, $J = 8.5$ Hz), 6.84 (dd, 1H, Ar-H, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 4.26 (s, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3COCD_3), $\delta(\text{ppm})$: 157.5 (C), 141.2 (C), 132.7 (C), 131.9 (CH), 129.6 (2CH), 129.2 (2CH), 126.8 (CH), 125.2 (C), 120.2 (CH), 115.9 (CH), 41.2 (CH_2).

IR (cm^{-1} , CH_3COCH_3): 3210, 3024, 2909, 1605, 1584, 1490, 1452, 1432, 1194, 1029.

Elementel analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$ için hesaplanan; C 52.57; H 4.66, Bulunan C 52.65; H 4.69.

4.5.25. 1-brom-2,5-dimetoksi-4-(4-metoksibenzil)benzen(263)'ün sentezi



Yukarıda **4.5.21**'de verilen genel yöntem (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(4-metoksifenil)metanon (**256**)'ya (2.0 g, 5.69 mmol) uygulandı. Ekstraksiyon ve kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Sonuç olarak, %77 verimle açık sarı renkte katı halde 1-brom-2,5-dimetoksi-4-(4-metoksibenzil)benzen (**263**) (1.48 g, 4.39 mmol) elde edildi. Trimetoksi monobrom **263**'ün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.24**'de görülmektedir.

Erime noktası:67-69°C.

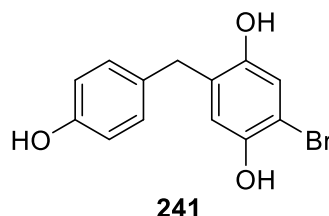
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 7.11 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (s, 1H, Ar-H), 6.83 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.4$ Hz), 6.66 (s, 1H, Ar-H), 3.87 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 6H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 158.1 (C), 152.0 (C), 150.2 (C), 132.5 (C), 130.5 (2CH), 129.9 (2CH), 116.1 (CH), 115.0 (CH), 114.0 (2CH), 109.1 (C), 57.1 (OCH_3), 56.4 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 35.2 (CH_2).

IR (cm^{-1} , CH_2Cl_2): 2999, 2935, 2835, 1612, 1583, 1495, 1463, 1441, 1301, 1245, 1176, 1035.

Elementel analiz $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$ için hesaplanan; C 52.57; H 4.66, Bulunan: C 52.65; H 4.69.

4.5.26. 2-brom-5-(4-hidroksibenzil)benzen-1,4-diol (**241**)'in sentezi



1-brom-2,5-dimetoksi-4-(4-metoksibenzil)benzen (**263**)'den (0.5 g, 1.48 mmol) çıkılıp 4.5.2'de anlatılan yöntem uygulandı ve 2-brom-5-(4-hidroksibenzil)benzen-1,4-diol (**241**)'in (0.4 g, 1.36 mmol, açık kırmızı katı) %91 verimle sentezi gerçekleştirildi. Monobrom demetilasyon ürünü **241**'in $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.25**'de görülmektedir.

Erime noktası: 146-148°C.

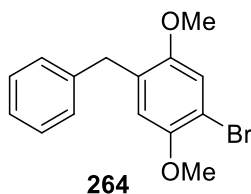
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 7.04 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.2$ Hz), 6.92 (s, 1H, Ar-H), 6.72 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.2$ Hz), 6.55 (s, 1H, Ar-H), 4.92 (bs, 3H, OH ve CD_3OD 'den gelen OH), 3.75 (s, 2H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 156.4 (C), 149.7 (C), 147.9 (C), 132.8 (C), 131.1 (2CH), 130.8 (C), 119.8 (CH), 118.9 (CH), 116.1 (2CH), 107.5 (C), 35.5 (CH_2).

IR (cm^{-1} , CH_3COCH_3): 3400, 2928, 1637, 1614, 1513, 1419, 1355, 1194, 995, 804, 749.

Elementel analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$ için hesaplanan; C 52.57; H 4.66, Bulunan: C 52.65; H 4.69.

4.5.27.1-benzil-4-brom-2,5-dimetoksibenzen (264)'ün sentezi



4.5.21'deki verilen yöntem (4-brom-2,5-dimetoksifenil)(fenil)metanon (**257**) (2.0 g, 6.23 mmol) bileşiğine uygulandı ve kahverengi katı halde %65 verimle 1-benzil-4-brom-2,5-dimetoksibenzen (**264**)'ün (1.25 g, 4.07 mmol) elde edildi. Dimetoksi monobrom **264**'ün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.26**'da görülmektedir.

Erime noktası:61-63°C.

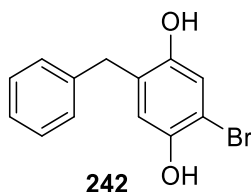
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 7.32– 7.23 (m, 2H, Ar-H), 7.21-7.17 (m, 3H, Ar-H), 7.05 (s, 1H, Ar-H), 6.66 (s, 1H, Ar-H), 3.92 (s, 2H, CH_2), 3.76 (s, 6H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), $\delta(\text{ppm})$: 151.9 (C), 150.1 (C), 140.3 (C), 129.9 (C), 128.8 (2CH), 128.4 (CH), 126.1 (CH), 116.6 (CH), 114.9 (CH), 109.1 (C), 56.9 (OCH_3), 56.2 (OCH_3), 35.9 (CH_2).

IR (cm^{-1} , CH_2Cl_2): 3026, 2938, 2840, 1602, 1494, 1463, 1453, 1305, 1214, 1178, 1036.

Elementel analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$ için hesaplanan; C 52.57; H 4.66, Bulunan: C 52.65; H 4.69.

4.5.28. 2-benzil-5-brombenzen-1,4-diol (**242**) 'nin sentezi



1-benzil-4-brom-2,5-dimetoksibenzen (**264**)'ün (0.5 g, 1.63 mmol) CH_2Cl_2 içerisinde çözüldükten sonra BBr_3 (0.61 mL, 6.51 mmol) ilave edilerek **4.5.2**'deki genel yönteme göre demetillemesi gerçekleştirildi ve 2-benzil-5-brombenzen-1,4-diol (**242**) (0.3 g, 1.07 mmol) %66 verimle siyah renkte katı olarak sentezlendi. Monobrom demetilleme ürünü **241**'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.25**'de görülmektedir.

Erieme Noktası:104-106°C

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD), $\delta(\text{ppm})$: 7.32– 7.23 (m, 5H, Ar-H), 6.91(s, 1H, Ar-H), 6.56 (s, 1H, Ar-H), 4.91 (bs, 2H, OH ve CD_3OD 'den gelen OH), 3.85 (s, 2H, CH_2).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD , $\delta(\text{ppm})$: 149.7 (C), 148.0 (C), 142.1 (C), 130.6 (C), 130.0 (2CH), 129.3 (2CH), 126.9 (CH), 119.7 (CH), 118.9 (CH), 107.7 (C), 35.9 (CH_2).

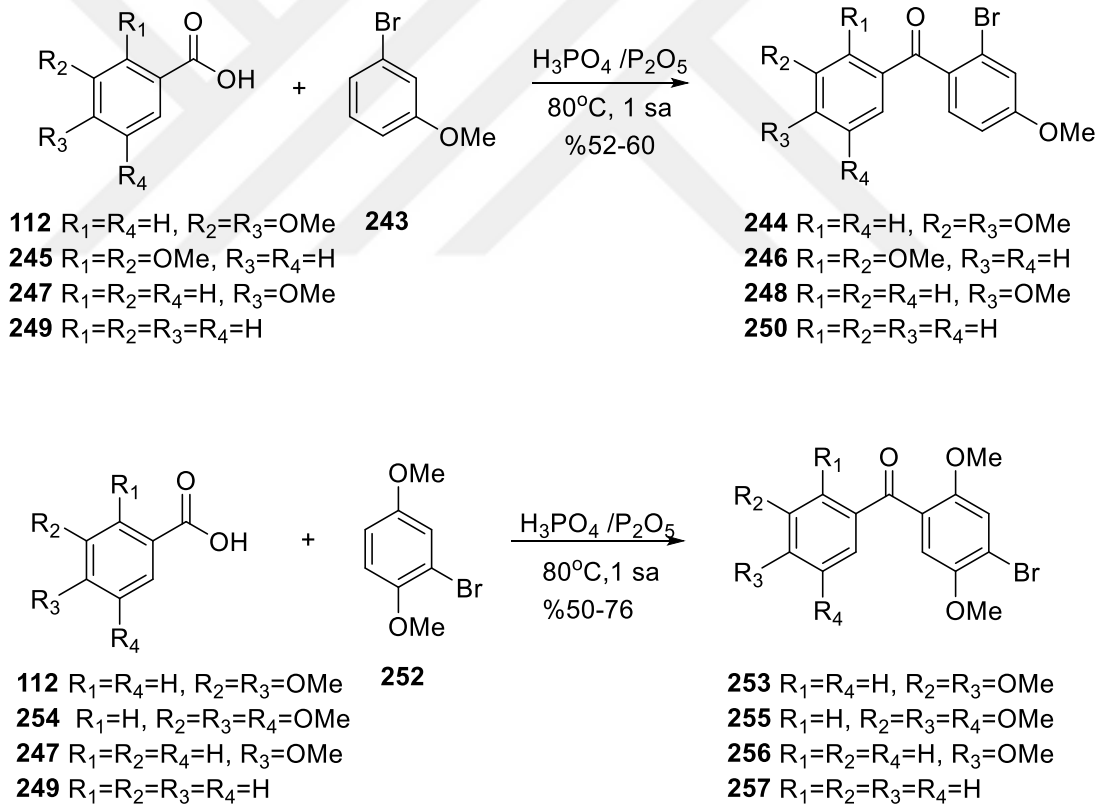
IR (cm^{-1} , CH_3COCH_3): 3385, 3049, 3022, 2917, 1601, 1494, 1411, 1314, 1191, 1075, 1026.

Elementel analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$ için hesaplanan; C, 52.57; H, 4.66, Bulunan: C, 52.65; H, 4.69.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

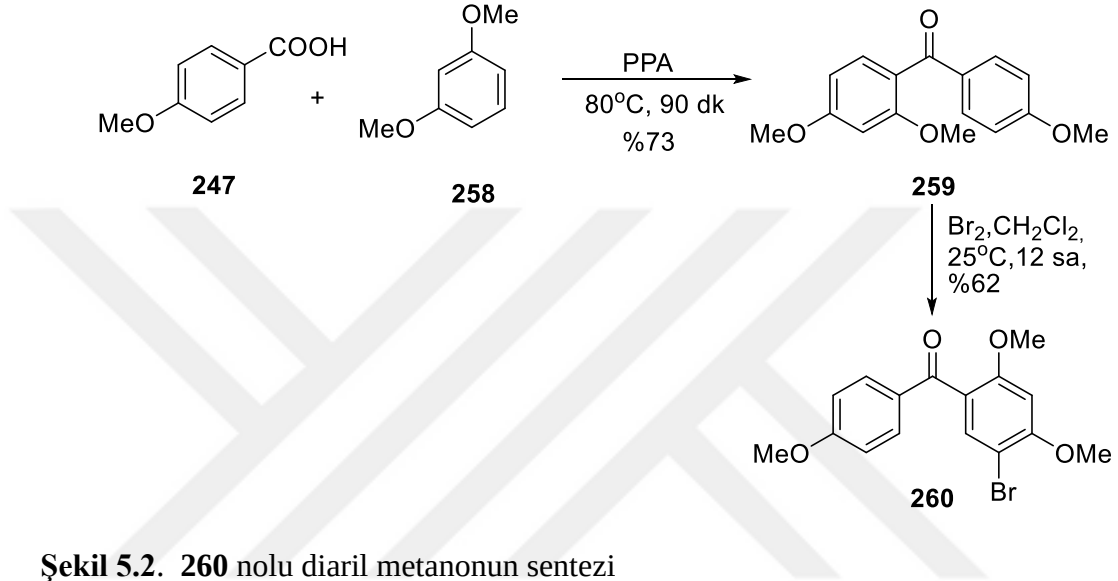
Bu tez çalışması kapsamında asetilkolinesteraz, karbonik anhidraz inhibisyonu ve antioksidan gibi geniş spekturumlu biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni **230-242** bromfenollerin sentezi gerçekleştirildi.

Bu çalışmada bromfenoller elde etmek için, ilgili benzoik asit **112**, **245**, **247**, **249** ve **254** bileşikleri brom benzen türevleri **243** ve **252** ile kenetlemeye tabi tutuldu ve diaril metanonlar **244**, **246**, **248**, **250**, **253**, **255**, **256**, **257** elde edildi (Şekil 5.1).



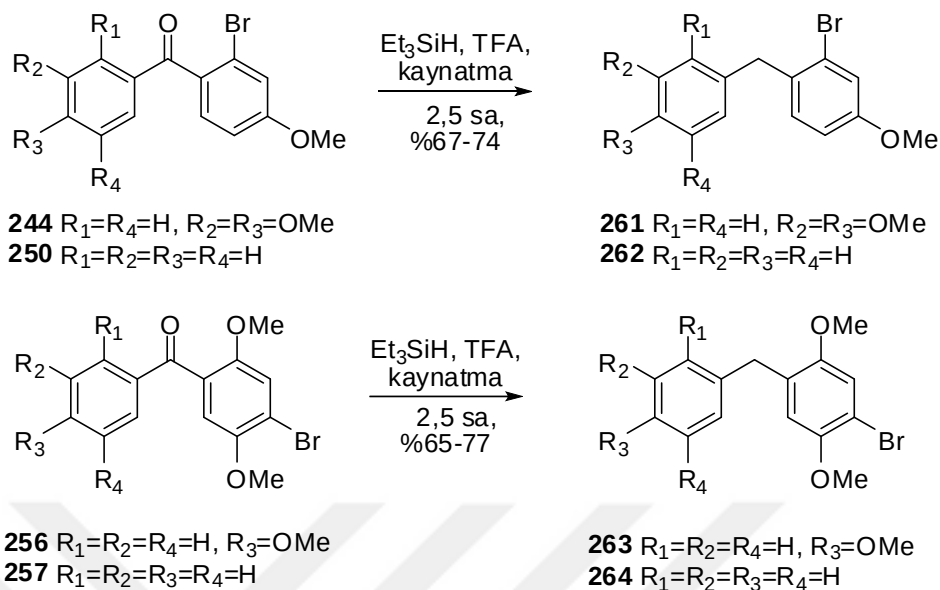
Şekil 5.1. Sentezi hedeflenen diaril metanonlar

Ayrıca 1,3-dimetoksi benzen (**258**)'in 4-metoksi benzoik asit **247** ile Friedel-Crafts açılasyonu sonucunda da diaril metanon **259** sentezlenmiş oldu. Bu bileşiğin moleküler brom (Br_2) ile bromlanması ise **260** bileşiğini verdi (Şekil 5.2).



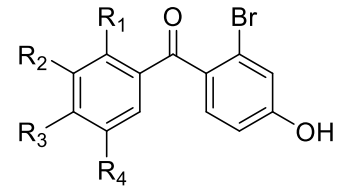
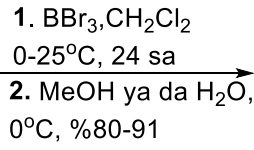
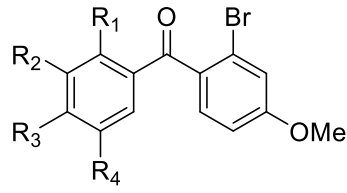
Şekil 5.2. **260** nolu diaril metanonun sentezi

Diaril metanonlar **244**, **250**, **256** ve **257**'nin TFA içerisinde Et_3SiH ile kontrollü indirgenmesi yapıldı. Şayet kontrollü indirgenme yapılmazsa keton fonksiyonel grubu indirgendiği gibi Br fonksiyonel grupları da Et_3SiH ile indirgenebilirler. Dolayısıyla Et_3SiH ile indirgenme yapılarak ilgili diarilmetanlar **261-264** elde edilmiş oldu (Şekil 5.3).



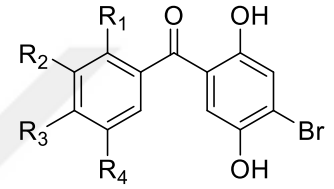
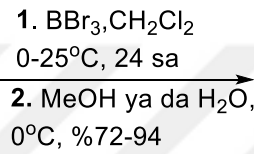
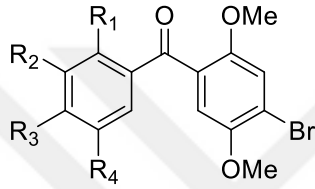
Şekil 5.3. Hedeflenen diaril metanlar (261-264)'ün sentezi

Arilmetil eterlerin O-demetillenmesinde pek çok sentez yöntemi olmakla beraber bu yöntemlerden en etkili olanı aril metil eterlerin BBr₃ ile O-demetillenmesidir. Dolayısıyla sentezi gerçekleştirilen diaril metanonlar **244**, **246**, **248**, **250**, **253**, **255**, **256**, **257** ve **260** CH₂Cl₂ içinde BBr₃ ile demetillenmesi sonucunda hedef diaril metanon türevi yeni bromfenoller **230-238** sentezlendi (Şekil 5.4).



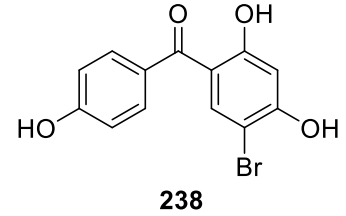
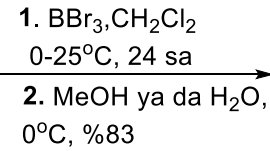
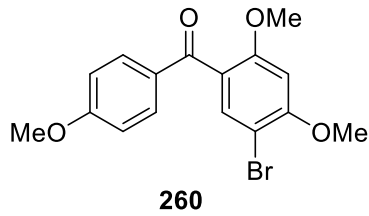
- 244** $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OMe}$
246 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OMe}$, $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$
248 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{OMe}$
250 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$

- 230** $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OH}$
231 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OH}$, $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$
232 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{OH}$
233 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$



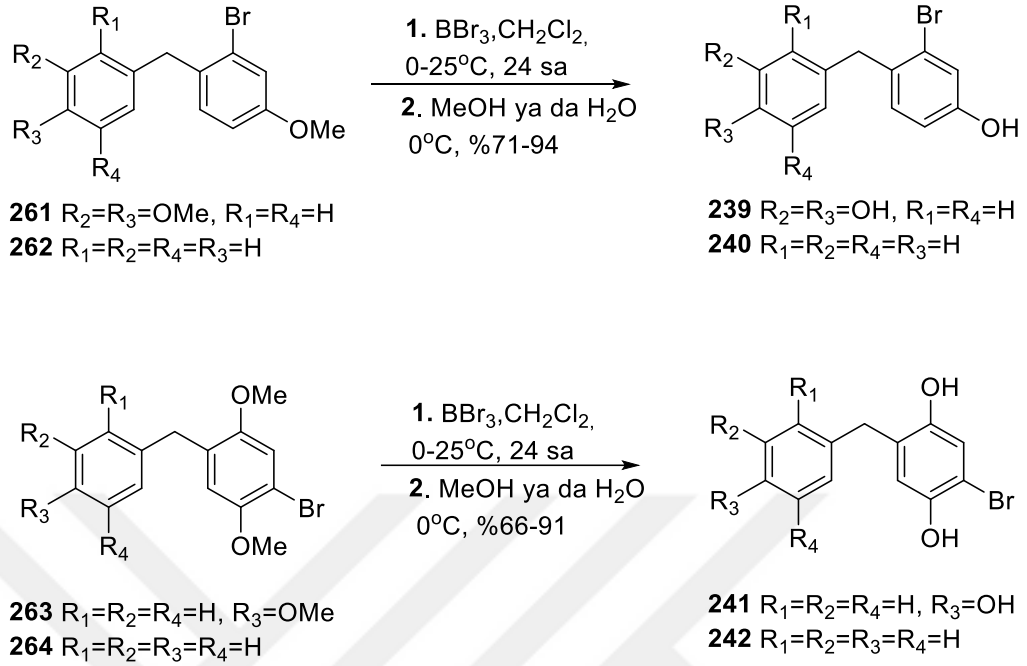
- 253** $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OMe}$
255 $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{OMe}$
256 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{OMe}$
257 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$

- 234** $\text{R}_1=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OH}$
235 $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{OH}$
236 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{OH}$
237 $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$



Şekil 5.4. (230-238) nolu fenolik diarilmetanon bileşikleri

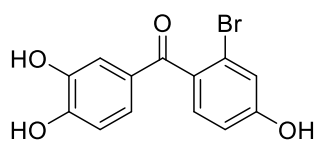
Yine **Şekil 5.3**'te sentezi verilmiş olan bromlu diaril metan bileşikleri **261-264**' ün BBr_3 ile demetilleme reaksiyonu yapılarak doğal ürün türevi yeni bromfenoller **239-242** bileşikleri de sentezlenmiş oldu (**Şekil 5.5**).



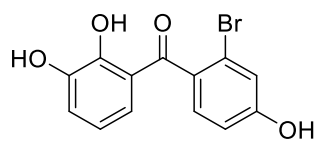
Şekil 5.5. (239-242) nolu fenolik diarilmetanon bileşikleri

Bromfenollerin geniş spektrumlu biyolojik aktiviteler göstermesi nedeniyle bu tez kapsamında sentezi gerçekleştirilmiş olan bileşikler ileri biyolojik aktivite çalışmalarında yol gösterici olacaktır. Ayrıca bu tezde adı geçen bileşiklerin sentezinde kullanılmış olan sentez yöntemleri de sentetik organik kimyada kullanılabilme potansiyeline sahiptir.

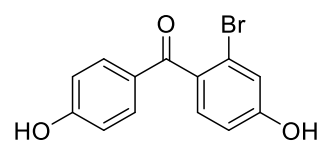
Bu doktora tezi kapsamında sentezi gerçekleştirilmiş olan bütün bileşikler hali hazırda yayınlanmıştır (Öztaşkın *et al.* 2015; Taslimi *et al.* 2016; Öztaşkın *et al.* 2017).



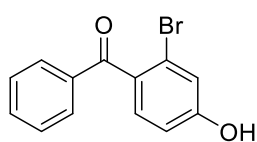
230



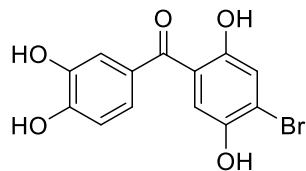
231



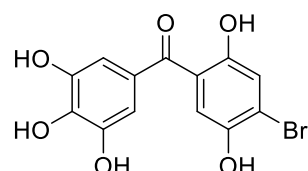
232



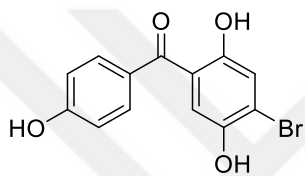
233



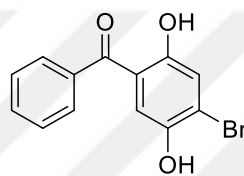
234



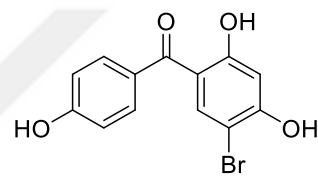
235



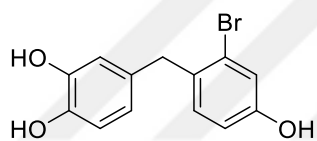
236



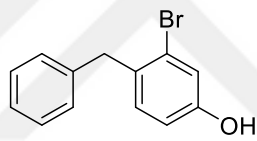
237



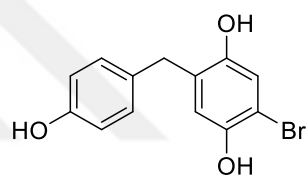
238



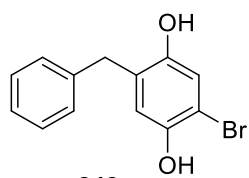
239



240



241



242

KAYNAKLAR

- Ahlburg, A., Lindhardt, T.A., Taaning, H.R., Modvig, E.A., Skrydstrup, T., **2013**, An Air-Tolerant Approach to the Carbonylative Suzuki–Miyaura Coupling: Applications in Isotope Labeling. *J. Org. Chem.*, 78, 10310–10318.
- Akbaba, Y., Balaydin H., T., Menzek, A., Göksu, S., Şahin E., Ekinçi, D., **2013**, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Bromophenol Derivatives as Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 346, 447–454.
- Anjaneyulu A. S. R., Madhusudhana R.A., Kameswara R.V., and Ramachandra R. L., **1975**, The Isolation And Structure Of 6''-Bromo-Isoarboresol – The First Bromine Containing Lignan. *Tetrahedron Letters*, 52, 4697 – 4700.
- Balaydin, H.T., Akbaba, Y., Menzek, A., Şahin E., Göksu, S., **2009**, First and short syntheses of biologically active, naturally occurring brominated mono and dibenzyl phenols. *Arkivoc*, (xiv) 75-87.
- Balaydin H.T., Gülçin İ., Menzek A., Göksu S., Şahin E., **2010**, Synthesis and antioxidant properties of diphenylmethane derivative bromophenols including a natural product. *Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry*. 25, 685-695.
- Barreto, M., Meyer, J.J.M., **2006**, Isolation and Antimicrobial Activity of a Lanosol Derivative from *Osmundaria serrata* (Rhodophyta) and A Visual Exploration of Its Biofilm Covering. *S. Afr. J. Bot.* 72, 521–528.
- Bourguet-Kondracki M.L., Rakotoarivao M.T., Martin M.T., and Guyot M., **1992**, Bioactive Bromopolyacetylenes From The Marine Sponge *Xestospongia testudinaria*. *Tetrahedron Letters*, 33, 225-226.,
- Cabrita, M. T., Vale C., and Rauter A. P., **2010**, Halogenated Compounds from Marine Algae. *Mar. Drugs*, 8, 2301.
- Carey, A.F., **1997**, Organohalogen compound. Department of chemistry, Virginia University, <http://global.britannica.com/science/organohalogen-compound>
- Carte, B.K., Troupe, N., Chan, J.A., Westley, J.W., Faulkner, D.J., Rawsonol, **1989**, an Inhibitor of HMG-CoA Reductase from The Tropical green alga *Avrainvillea rawsoni*. *Phytochemistry*, 28, 2917–2919.
- Chen, L., Fang, Y., Zhu, T., Gu, Q., Zhu, W. **2008**, Gentisyl Alcohol Derivatives from The Marine-Derived Fungus *Penicillium terrestre*. *J. Nat. Prod.* 71, 66–70.
- Choi, J.S., Park, H.J., Jung, H.A., Chung, H.Y., Jung, J.H., Choi, W.C., **2000**, A Cyclohexanonyl Bromophenol from the Red Alga *Symphycladia latiuscula*. *J. Nat. Prod.*, 63, 1705–1706.
- Colon, M., Guevara, P., Gerwick, W.H., Ballantine, D. **1987**, 5'-Hydroxyisoavrainvilleol, a New Diphenylmethane Derivative from The Tropical Green Alga *Avrainvillea nigricans*. *J. Nat. Prod.*, 50, 368–374.
- Duan, X.J., Li, X.M., Wang, B.G., **2007**, Highly Brominated Mono- and Bis-phenols from the Marine Red Alga *Symphycladia latiuscula* with Radical-Scavenging Activity. *J. Nat. Prod.*, 70, 1210–1213.
- Gribble, G.W., **1999**, The diversity of naturally occurring organobromine compounds *Chem. Soc. Rev.* 28, 335-346.

- Gribble, G.W., **2000**, The Natural Production of Organobromine Compounds. Environmental Science and Pollution Research, Rev,7, 37-49.
- Gribble, G.W., **2012**, Recently Discovery Naturally Occurring Heterocyclic Organohalogen Compounds. Heterocycles, 84, 157-207.
- Guo, S., Li, J., Li, T., Shi, D., Han, L. **2011**, Synthesis of Three Bromophenols from Red Algae as PTP1B Inhibitors. Chin. J. Oceanol. Limn, 29, 68–74.
- Gusakova, S. D., Umarov, A. U., **1976**, Dibromo- and tetrabromostearic acids of the oil from *Eremostachys molucelloides* seeds. Khimiya Prirodnkh Soedinenii, 6, 717-23.
- Han, L.J., Xu, N.J., Shi, J.G., Yan, X.J., Zeng, C.K. **2005**, Isolation and Pharmacological Activities of Bromophenols from *Rhodomela confervoides*. Chin. J. Oceanol. Limn, 23, 226–229.
- Handayani, D, Edrada, R, A., Proksch P., Wray, V., Witte, L., Rob W. M., Soest, V., Kunzmann, A., **1997**, Four New Bioactive Polybrominated Diphenyl Ethers of the Sponge *Dysidea herbacea* from West Sumatra, Indonesia. J. Nat. Prod, 60, 1313-1316.
- Higa, T. and Scheuer, P. J. **1975**, Constituents Of The Marine Annelid *Thelepus Setosus*. Tetrahedron. 31, 2379 -2381.
- Hjelm O., Borén H. and Öberg G., **1996**, Analysis of Halogenated Organic Compounds in Coniferous Forest Soil From A *Lepista Nuda* (wood Blewit) Fairy Ring. Chemosphere, 32, 1719.
- Ioannou E., Nappo M., Avila C., Vagias C., Roussis V. **2009**, Metabolites from the sea hare *Aplysia fasciata*. J. Nat. Prod., 72, 1716–1719.
- Ishibashi, Y.Li. M., Sasaki, T., and Kobayashi, J., **1995** New Bromine-Containing Unsaturated Fatty Acid Derivatives from the Okinawan Marine Sponge *Xestospongia* sp. J. Chem. Res. Synop, 4, 126-127
- Jarald, E., Balakrishnan, J.S., Jain, D.C. **2008**, Diabetes and Herbal Medicines. Iran. J. Pharmacol. Ther, 7, 97–106.
- Jiang, B., Shi, D., Cui, Y., Guo, S., **2012**, Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Bromophenol Derivatives as Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors. Arch. Pharm. Chem. Life Sci, 000, 1-10.
- Johnson, M.M., Naidoo, J.M., Fernandes M.A., Mmutlane, E.M., van Otterlo, W.A.L., Koning, C.B., **2010**, CAN-Mediated Oxidations for the Synthesis of Xanthenes and Related Products. J. Org. Chem, 75, 8701–8704
- Kim, S.Y., Kim, S., Oh, M.J., Jung, S.J., Kang, S. **2011**, *In vitro* Antiviral Activity of Red Alga, *Polysiphonia morrowii* Extract and Its Bromophenols Against fish Pathogenic Infectious Hematopoietic Necrosis Virus and Infectious Pancreatic Necrosis Virus. J. Microbio., 49, 102–106.
- Koch M, and Gregso, P. R., **1984**, Brominated Phlorethols And Nonhalogenated Phlorotannins From The Brown Alga *Cystoz'ora Congest*. Phyrockmufry, 23, 2633-263.
- Kurata K, and Amiya T. **1977**, Two New Bromophenols From The Red Alga, *Rhodomela Larix*. Chemistry Letters, 1, 1435-1438.
- Kurihara, H., Mitani, T., Kawabata, J., Takahashi, K. **1999**, Inhibitory Potencies of Bromophenols from *Rhodomelaceae algae* Against α -glucosidase Activity. Fish Sci, 65, 300–303.

- Lee, H.S., Lee, T.H., Lee, J.H., Chae, C.S., Chung, S.C., Shin, D.S., Shin, J., Oh, K.B. **2007**, Inhibition of The Pathogenicity of Magnaporthe Grisea by Bromophenols, Isocitrate Lyase Inhibitors, from The Red Alga *Odonthalia corymbifera*. J. Agric. Food Chem, 55, 6923–6928.
- Li, J., Guo, S. J., Su, H., Han, J. Li., Shi, Y.D. **2008**, Total synthesis of bis-(2,3-dibromo-4,5-dihydroxyphenyl)-methane as potent PTP1B inhibitor. Chinese Chemical Letters 19, 1290–1292.
- Li, K., Li, X.M., Ji, N.Y., Wang, B.G. **2007**, Natural Bromophenols from The Marine Red Alga *Polysiphonia urceolata* (Rhodomelaceae): Structural Elucidation and DPPH Radical-Scavenging Activity. Bioorg. Med. Chem, 15, 6627–6631.
- Li, K., Li, X.M., Ji, N.Y., Wang, B.G. **2008**, Bromophenols from The Marine Red Alga *Polysiphonia urceolata* with DPPH Radical-Scavenging Activity. J. Nat. Prod, 71, 28–30.
- Liu, E.H., Qi, L.W., Wu, Q., Peng, Y.B., Li, P. **2009**, Anticancer agents derived from natural products. Mini Rev. Med. Chem, 9, 1547–1555.
- Liu, M., Lin, X.K. **2011**, Institute of Oceanology, Chinese Academy of Science, Qingdao, China. Unpublished work.
- Liu, M., Zhang, W., Wei, J., Lin, X., **2011**, Synthesis and α -Glucosidase Inhibitory Mechanisms of Bis(2,3-dibromo-4,5-dihydroxybenzyl) Ether, a Potential Marine Bromophenol α -Glucosidase Inhibitor. Mar. Drugs, 9, 1554–1565.
- Liu, M., Hansen, P.E., Lin, X., **2011**, Bromophenols in Marine Algae and Their Bioactivities. Mar. Drugs, 9, 1273–1292.
- Ma, M., Zhao, J., Wang, S., Li, S., Yang, Y., Shi, J., Fan, X., He, L. **2006**, Bromophenols Coupled with Methyl Gamma-Ureidobutyrate and Bromophenol Sulfates from The Red Alga *Rhodomela confervoides*. J. Nat. Prod, 69, 206–210.
- McDonald, J.F., Campbell, C.D., Vanderah, J. D., Schmitz J. F., Washecheck M. D., Burks E. J., Helm V. D. **1975**, Marine natural products. Dactylone, an acetylenic dibromochloro ether from the sea hare *Aplysia dactylomela*. The Journal of Organic Chemistry, 40, 5.
- Merck., Laboratuar El Kitabı. Başak Matbaacılık., **2007**, Turkey.
- Moorthy, J.N., Samanta, S., **2007**, Photoinduced C-Br Homolysis of 2-Bromobenzo phenones and Pschorr Ring Closure of 2-Aroylaryl Radicals to Fluorenones J. Org. Chem., 72, 9786–9789.
- Moorthy, J.N., Samanta, S., Koner, L.A., Nau, M.W., **2011**, Steady-state photo chemistry (Pschorrcyclization) and nanosecond transient absorption spectroscopy of twisted 2-bromoaryl ketones. Pure Appl. Chem., 83, 841–860.
- Oh, K., Jeon, H., Han, Y., Lee, Y., Park, J., Lee, S., Yang, D., **2010**, Bromophenols as *Candida albicans* isocitrate lyase inhibitors. Bioorg. Med. Chem. Lett, 20, 6644–6648.
- Oh, K.B., Lee, J. H., Chung, S.C., Shin, J., Shin H. J., Kimd, H.K., and – Leeb, S.H., **2008**, Antimicrobial activities of the bromophenols from the red alga *Odonthalia corymbifera* and some synthetic derivatives. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18, 104–108.
- Öztaşkın, N., Çetinkaya, Y., Taslimi, P., Göksu, S., Gülçin, İ., **2015**, Antioxidant and acetylcholinesterase inhibition properties of novel bromophenol derivatives. Bioorg. Chemistry . 60, 49–57

- Öztaşkın, N., Taslimi, P., Maraş, A., Göksu, S., Gülçin, İ., **2017**, Novel Antioxidant Bromophenols with Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase and Carbonic Anhydrase Inhibitory Actions. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.07.010>).
- Park, H.J., Kurokawa, M., Shiraki, K., Nakamura, N., Choi, J.S., Hattori, M. **2005**, Antiviral Activity of The Marine Alga *Symphyocladia latiuscula* Against Herpes Simplex Virus (HSV-1) *in vitro* and Its Therapeutic Efficacy Against HSV-1 Infection in Mice. Biol. Pharm. Bull, 28, 2258–2262.
- Popplewell, W.L., Northcote, P.T., **2009**, Colensolide A: A New Nitrogenous Bromophenol from The New Zealand Marine Red Alga *Osmundaria colensoi*. Tetrahedron Lett, 50, 6814–6817.
- San-Martin, A., Darias, J., Soto, H., Contreras, C., Herrera, J.S., Ravirrosa, J., **1997**, A New C15 Acetogenin from the Marine Alga *Laurencia claviformis*. Nat. Prod. Lett, 10, 303.
- Shen Guo Q., Baker Bill J., **1994**, Biosynthetic Studies of the Eudistomins in the Tunicate *Eudistoma olivaceum*. Tetrahedron Letters, 35, 1141–1144.
- Shi, D., Li, J., Guo, S., Han, L. **2008**, Antithrombotic Effect of Bromophenol, The Alga-Derived Thrombin Inhibitor. J. Biotechnol. 136, S579.
- Shi, D., Li, J., Guo, S., Su, H., Fan, X. **2009**, The antitumor effect of bromophenol derivatives *in vitro* and *Leathesia nana* extract *in vivo*. Chin. J. Oceanol. Limn, 27, 277–282
- Shi, D., Li, J., Jiang, B., Guo, S., Su, H., Wang, T., **2012**, Bromophenols as Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase 1B with Antidiabetic Properties. Bioorg. Med. Chem. Lett, 22, 2827–2832.
- Shi, D., Li, X., Li, J., Guo, S., Su, H., Fan, X. **2010**, Antithrombotic Effects of Bromophenol, an Alga-Derived Thrombin Inhibitor. Chin. J. Oceanol. Limn, 28, 96–98.
- Shi, D., Xu, F., He, J., Li, J., Fan, X., Han, L. **2008**, Inhibition of Bromophenols Against PTP1B and Anti-Hyperglycemic Effect of *Rhodomela confervoides* Extract in Diabetic Rats. Chin. Sci. Bull, 53, 2476–2479.
- Sun, H. H., Valerie J. P., and William F. **1983**, Avrainvilleol, A Brominated Diphenyl methane Derivative With Feeding Deterrent Properties From The Tropical Green Alga *Avrainvillea Longicaulw*. Phytochemistry, 22, 743–745.
- Taslimi, P., Gülçin, İ., Öztaşkın, N., Çetinkaya, Y., Göksu, S., Alwasel, S., Supuran, C., **2016**, The effects of some bromophenols on human carbonic anhydrase isoenzymes. J Enzyme Inhib Med Chem. 31, 603–607
- Till, M. and Prinsep M. R., **2009**, 5-Bromo-8-methoxy-1-methyl- β -carboline, an Alkaloid from the New Zealand Marine Bryozoan *Pterocella vesiculosa*, J. Nat. Prod, 72, 796.
- Utkina, K. N., Denisenko, A.V., Scholokova, V. O., Virovaya V.M., Gerasimenko, V. A., Popov, Y.D., Krasokhin, B.V.,† and Popov, M.A. **2001**, Spongiadiioxins A and B, Two New Polybrominated Dibenzo-*p*-dioxins from an Australian Marine Sponge *Dysidea dendyi*. J. Nat. Prod., 64, 151–153.
- Venkateswar, Y., Avakula R., **1995**, Brominated Benzeneacetonitriles, The di bromo tyrosine Metabolites From The Sponge *Psammap Lysilla Purpurea*!. Journal of Natural Products, 58, 1087–1088.

- Wang, W., Okada, Y., Shi, H., Wang, Y., Okuyama, T. **2005**, Structures and Aldose Reductase Inhibitory Effects of Bromophenols From the Red Alga *Symphycladia latiuscula*. *J. Nat. Prod.*, 68, 620–622.
- Wiemer, D.F., Idler, D.D., Fenical, W. **1991**, Vidalols A and B, New anti-Inflammatory Bromophenols from The Caribbean Marine Red Alga *Vidalia obtusiloba*. *Cell. Mol. Life Sci.*, 47, 851–853.
- Xu, N., Fan, X., Yan, X., Li, X., Niu, R., Tseng, C.K. **2003**, Antibacterial Bromophenols from The Marine Red Alga *Rhodomela confervoides*. *Phytochemistry*, 62, 1221–1224.
- Yamane, M., Abe A., and Yanagisawa I., **1984**, Anticholinesterase Action Of A Bromine Compound Isolated From Human Cerebrospinal Fluid. *Journal of Neuro Chemistry*, 42, 1650-4.
- Yao B,† Prinsep R. M., Nicholson K. B., and Gordon P. D., **2003**, The Pterocellins, Novel Bioactive Alkaloids From The Marine Bryozoan Pterocella Vesiculosa. *J. Nat. Prod.*, 66, 1074-1077.
- Yoon S. K., Chen, P. Y., Lovell, R. C., Lincoln, E. D., Knapp, W.L., and Woodin A. S., **1994**, Localization of the Chloroperoxidase of the Capitellid Polychaete *Notomastus lobatus*. *Biol. Bull.*, 187, 215-222.
- Zhao, W., Feng, X., Ban, S., Lin, W., Li, Q., **2010**, Synthesis and Biological Activity of Halophenols as Potent Antioxidant and Cytoprotective Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 4132–4134.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Erzurum’da doğdu. İlköğrenimini 30 Ağustos ilköğretim Okulu’nda, orta öğrenimini 23 Nisan ilköğretim Okulunda, liseyi Namık Kemal Lisesi’nde tamamladı. 1996 yılında girdiği Ondokuz mayıs Üniversitesi, Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Programından 2000 yılında mezun oldu. 2006 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2009 yılında yüksek lisans eğitimini tamamladı. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü’nde Organik Kimya bilim dalında doktora eğitimine başladı.

