



**FARKLI FONKSİYONEL GRUP İÇEREN C₁₋₄
YAN ZİNCİRLİ DOĞAL
BROMOFENOLLERİN SENTEZİ**

Çetin BAYRAK

**Doktora Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Prof. Dr. Abdullah MENZEK
2017
Her Hakkı Saklıdır**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

FARKLI FONKSİYONEL GRUP İÇEREN C₁₋₄ YAN ZİNCİRLİ
DOĞAL BROMOFENOLLERİN SENTEZİ

Çetin BAYRAK

KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı

ERZURUM
2017

Her Hakkı Saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



TEZ ONAY FORMU

**FARKLI FONKSİYONEL GRUP İÇEREN C₁₋₄ YAN ZİNCİRLİ DOĞAL
BROMOFENOLLERİN SENTEZİ**

Prof. Dr. Abdullah MENZEK danışmanlığında, Çetin BAYRAK tarafından hazırlanan bu çalışma, 09/03/2017 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. Haydar YÜKSEK

İmza :

Üye : Prof. Dr. Esvet AKBAS

İmza :

Üye : Prof. Dr. Abdullah MENZEK

İmza :

Üye : Doç. Dr. Zeynep CEYLAN

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun 13.04/2017 tarih ve ...15.../...34.... nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak 1001 (113Z702) projeleri kapsamında desteklenmiştir.

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

FARKLI FONKSİYONEL GRUP İÇEREN C₁₋₄ YAN ZİNCİRLİ DOĞAL BROMOFENOLLERİN SENTEZİ

Çetin BAYRAK

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

Danışman: Prof. Dr. Abdullah MENZEK

Doğal bromofenoller, (*E*)-4-(3-brom-4,5-dihidroksifenil)but-3-en-2-one, (*E*)-4-(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)but-3-en-2-one ve (*E*)-4-(2-Brom-4,5-dihidroksifenil)but-3-en-2-one, (**14-16**) bileşikleri ilgili benzaldehit türevlerinin aseton ile kondenzasyonu üzerinden sentezlendi. Doğal ürün bütül 2-(3,5-dibromo-4-hidroksifenil)asetat (**25**), *p*-metoksi fenil asetik asitin sırasıyla brominasyonu, *n*-BuOH ile esterleşmesi ve demetilasyonu ile elde edildi. Diğer doğal bromofenoller, 3,4,6-tribromo-5-((metilsülfonil)metil)benzen-1,2-diol (**5**), (*E*)-3-(2,3-dibromo-4,5-dihidroksifenil)-2-metilakrilaldehit (**26**), 3,4-dibromo-5-(3-hidroksi-2-metilpropil)benzen-1,2-diol (**28**), 3-(2,3-dibromo-4,5-dihidroksifenil)-2-fenilpropionik asit (**30**) ve 2-(2,3-dibromo-4,5-dihidroksifenil)asetik asit (**31**) ilgili çıkış bileşiklerinin kondenzasyon, koruma, indirgenme, yer değiştirme, bromlama ve demetilasyon tepkimeleri ile elde edildiler. Doğal ürün 3,4-dibromo-5-(bütoksimetil)benzen-1,2-diol (**32**), ilgili aldehit **148**'den çıkılarak sırasıyla indirgenme, yer değiştirme, demetilasyon sonucu elde edildi. Ayrıca, bu doğal ürünlerin bazı türevleri de sentezlendi. Bazı bileşikler, hCA-I, hCA-II, AChe ve BChe enzimlerine karşı iyi inhibisyon aktivitesi gösterdi.

2017, 185 sayfa

Anahtar Kelimeler: Asetatlama, bromlanma, bromofenol, demetilleme, doğal ürün, hidroliz, indirgeme, kondenzasyon, yer değiştirme.

ABSTRACT

Ph. D Thesis

SYNTHESIS OF NATURAL BROMOPHENOLS WITH C₁₋₄ SIDE CHAIN INCLUDING DIFFERENT FUNCTIONAL GROUP

Çetin BAYRAK

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

Supervisor: Prof. Dr. Abdullah MENZEK

Natural bromophenols of (*E*)-4-(3-bromo-4,5-dihydroxyphenyl)but-3-en-2-one, (*E*)-4-(2,3-dibromo-4,5-dihydroxyphenyl)but-3-en-2-one and (*E*)-4-(2-bromo-4,5-dihydroxyphenyl)but-3-en-2-one (**14-16**) were synthesized based on the condensation of acetone with the corresponding benzaldehydes. Butyl 2-(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)acetate (**25**) was obtained via bromination of p-methoxy phenyl acetic acid, esterification with n-BuOH and demethylation, respectively. Other natural bromophenols, 3,4,6-tribromo-5-((methylsulfonyl)methyl)benzene-1,2-diol (**5**), (*E*)-3-(2,3-dibromo-4,5-dihydroxyphenyl)-2-methylacrylaldehyde (**26**), 3,4-dibromo-5-(3-hydroxy-2-methylpropyl)benzene-1,2-diol (**28**), 3-(2,3-dibromo-4,5-dihydroxyphenyl)-2-phenylpropanoic acid (**30**) and 2-(2,3-dibromo-4,5-dihydroxyphenyl)acetic acid (**31**) were obtained from the corresponding starting compounds in order of condensation, protection, reduction, displacement, bromination and demethylation. Natural product 3,4-dibromo-5-(butoxymethyl)benzene-1,2-diol (**32**) was obtained starting from the corresponding aldehyde **148** by reduction, displacement, and demethylation respectively. Also, some derivatives of the natural products have been synthesized. Some compounds showed good inhibition activities against hCA-I, hCA-II, AChe and BCh

2017, 185 page

Keywords: Acetylation, bromination, bromophenol, condensation, demethylation, hydrolysis, natural product, reduction, substitution

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK (Proje No: 113Z702) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde

gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sürekliliğini sağlayan bu her iki kuruma, desteklerinden ötürü teşekkür ederim. Çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Abdullah MENZEK'e ve her türlü desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarım sürecinde her türlü yakın ilgi ve desteğini gördüğüm laboratuvar arkadaşlarıma, NMR spektrumlarının kaydedilmesinde Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Uzman Barış ANIL'a Elementel analiz sonuçlarının alınmasından Uzman Ufuk ATMACA'ya IR spektrumlarının kaydedilmesinde, Mesut ERYİĞİT'e, ve Züleyha GUDAŞ'a tez yazım sürecinde her türlü fedakarlığı gösteren değerli eşim Songül BAYRAK'a arkadaşlarım Yrd. Doc. Dr. Namık KILINÇ'a, Miraç YILMAZ'a, Muammer KILINÇ'a, Fikri Burak KARA'ya, Uzman Emrah DİKİCİ'ye ve ayrıca öğrenim hayatım boyunca manevi ve maddi desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çetin BAYRAK

Mart, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER TABLOSU	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Doğal Brom Fenollerin Önemi.....	1
1.2. Çalışmanın Amacı	5
2. KAYNAK ÖZETLERİ	7
2.1. Knoevenagel Kondenzasyonu	7
2.2. Bromofenollerin Sentezi	8
2.3. Aldol Kondenzasyonu	11
2.4. α,β - Doymamış Aldehitlerin Sentezi	16
2.5. α,β -Doymamış Çift Bağların İndirgenmesi	19
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	26
3.1. 2,3-Dibrom-4,5-Dimetoksibenzaldehit (148)’in Sentezi.....	26
3.2. 2-Brom-4,5-Dimetoksibenzaldehit (150)’nin Sentezi.....	26
3.3. Bileşik 151-153 ’ün Sentezleri	27
3.4. α,β -Doymamış Bileşiklerin (151-153) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ ile İndirgenme Tepkimeleri	28
3.5. Dimetoksitli 151-153 Bileşiklerin BBr_3 ile Demetilasyon Tepkimeleri	29
3.6. Doğal ürün Bromofenol 25 ’in Sentezi	29
3.7. 4-(2,3-Dibrom-4,5-Dihidroksifenil)butan-2-on (160)’in Sentezi.....	30
3.8. (<i>E</i>)-4-(3-Brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)but-3-en-2-on (161)’in Sentezi.....	31
3.9. Bileşik 153 ’ün AlCl_3 ile Tepkimesi	31
3.10. (<i>E</i>)-4-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on’un AlCl_3 ile Tepkimesi.....	33

3.11 (<i>E</i>)-3-(2,3-Dibromo-4,5-dimetoksifenil)-2-metilakril aldehit (166)’nın Sentezi.....	33
3.12 (<i>E</i>)-3-(2,3-Dibromo-4,5-dimetoksifenil)-2-metilakril aldehit (166)’nın BBr ₃ ile Demetilasyon Tepkimesi	34
3.13. Doğal Ürün Bromofenol Bileşiği 26 ’nın Sentezi	36
3.14. Metil (<i>E</i>)-3-(3-brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)-2-metilakrilat (176)’nın Sentezi.....	37
3.15. Metil (<i>E</i>)-3-(3-brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)-2-metilakrilat (176) Na ve t-BuOH ile İndirgenme Tepkimesi.....	38
3.16. 4-(3-Hidroksi-2-etilpropil)-2-metoksifenol (178)’in Sentezi.....	38
3.17. 2,3-Dibrom-4-(3-hidroksi-2-metilpropil)-6-metoksifenol (178)’in BBr ₃ ile Demetilasyon Tepkimesi	39
3.18. 2,3-Dibrom-1-(bromometil)-4,5-dimetoksibenzen (179)’un Sentezi.....	40
3.19. 1,2,4-Tribrom-3-(bromometil)-5,6-dimetoksibenzen (181)’in Sentezi.....	41
3.20. Bileşikler 184-186 ’nın Sentezi	41
3.21. Karboksilik Asitler 187-189 ’un Sentezi.....	42
3.22. Bileşikler 187-189 ’un BBr ₃ ile Demetilasyon Tepkimesi.....	42
3.23. (<i>E</i>)-3-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (192)’nin ve Metil esteri (193)’ün Sentezleri.....	43
3.24. (<i>E</i>)-3-(3,4-Dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (194)’ün ve Ester Türevi Metil-(<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (195)’in Sentezleri.....	44
3.25. Metil-(<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (195)’in İndirgenme Tepkimesi.....	45
3.26. Metil 3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilpropiyonat (197)’nin Sentezi.....	46
3.27. Metil 3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilpropiyonat (197)’nin BBr ₃ ile Demetilasyon Tepkimesi	47
3.28. Bileşik 199-202 ’nin Sentezleri.....	47
3.29. Bileşik 199-202 ’nin BBr ₃ ile Demetilasyonu ve Asetatlama Tepkimeleri	48
3.30. Bileşik 203-206 ’nın <i>m</i> -CPBA ile Oksidasyon Tepkimeleri.....	49
3.31. Bileşik 5 ve 211-213 ’ün Sentezi	50

3.32. Methyl (<i>E</i>)-3-(3-brom-4-hidroksi-5-mettoksifenil)-2-(3,5-dibrom-4-mettoksifenil)akrilat (214)'ün Sentezi	50
3.33. Metil (<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksifenil)akrilat (215)'in Sentezi....	51
3.34. Metil (<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksifenil)akrilat (215)'in İndirgenmesi	51
3.35. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksifenil)propiyonat (216)'nın Bromlanma Tepkimesi.....	52
3.36. Metil 2-(3-brom-4-metoksifenil)-3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil) propiyonat (217)'nin BBr ₃ ile Demetilasyon Tepkimesi	53
3.37. 3,4-Dibromo-5-(butoksimetil)benzen-1,2-diol (32)'un Sentezi	53
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	55
4.1. Kolon Kromatografisi.....	55
4.2. İnce Tabaka Kromatografisi	55
4.3. Spektrumlar Kromatografik Ayırımlar	55
4.4. Elementel Analiz ve Erime Noktası Tayini.....	55
4.5. Deneysel	56
4.5.1. Literatürde bilinen bileşikler	56
4.5.2. (<i>E</i>)-4-(3-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (151)'in sentezi. Asetonla kondenzasyon tepkimeleri için standart prosedür (tepkime).....	56
4.5.3. (<i>E</i>)-4-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (152)'un sentezi.....	57
4.5.4. (<i>E</i>)-4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (153)'un sentezi	57
4.5.5. (<i>E</i>)-4-(3-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-onun (151) NiCl ₂ 6H ₂ O/ NaBH ₄ ile indirgenme tepkimesi. Bileşik 154 'ün sentezi. NiCl ₂ 6H ₂ O/ NaBH ₄ indirgenme tepkimeleri için standart prosedür (tepkime)	58
4.5.6. (<i>E</i>)-4-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (152)'nin NiCl ₂ .6H ₂ O/NaBH ₄ ile indirgenme tepkimesi	59
4.5.7. (<i>E</i>)-4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (153)'ün NiCl ₂ .6H ₂ O/ NaBH ₄ ile indirgenme tepkimesi.....	59
4.5.8. (<i>E</i>)-4-(3-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (151)'in BBr ₃ ile demetilasyonu. Demetilasyon tepkimeleri için standart prosedür (tepkime) ..	60
4.5.9. (<i>E</i>)-4-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (152)'nin BBr ₃ ile demetilasyonu	61

4.5.10. (<i>E</i>)-4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (153)'ün BBr ₃ ile demetilasyonu	61
4.5.11. 2-(3,5-Dibrom-4-metoksifenil)asetik asit (158)'in sentezi	62
4.5.12. Butil 2-(3,5-dibrom-4-metoksifenil)asetat (159)'un sentezi	63
4.5.13. Butil 2-(3,5-dibrom-4-metoksifenil)asetat (159)'ın BBr ₃ ile demetilasyonu ..	63
4.5.14. 4-(2,3-Dibrom-4,5-dihidroksifenil)butan-2-on (160)'ın sentezi	64
4.5.15. (<i>E</i>)-4-(3-Brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)but-3-en-2-on (161)'in sentezi	65
4.5.16. (<i>E</i>)-4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (153)'ün AlCl ₃ ile tepkimesi.....	65
4.5.17. (<i>E</i>)-4-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (152)'nin AlCl ₃ ile tepkimesi.....	66
4.5.18. (<i>E</i>)-3-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-metilakrilaldehit (166)'nın sentezi	67
4.5.19. (<i>E</i>)-3-(2,3-Dibromo 4,5-dimetoksifenil)-2-metilakril aldehit (166)'in BBr ₃ ile tepkimesi.....	68
4.5.20. (<i>E</i>)-3-(2,3-Dibrom-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)-2-metilakrilaldehit (174)'ün sentezi	68
4.5.21. (<i>E</i>)-3-(2,3-Dibrom-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)-2-metilakrilaldehit (174)'ün hidrolizi.....	69
4.5.22. Metil (<i>E</i>)-3-(3-brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)-2-metilakrilat (176)'nın sentezi	70
4.5.23. Metil (<i>E</i>)-3-(3-brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)-2-metilakrilat (176)'nın Na ve t-BuOH ile indirgenme tepkimesi. Bileşik 177 'nin sentezi	70
4.5.24. 4-(3-Hidroksi-2-etilpropil)-2-metoksifenol (178)'in sentezi.....	71
4.5.25. 2,3-Dibrom-4-(3-hidroksi-2-metilpropil)-6-metoksifenol (178)'in BBr ₃ ile demetilasyon tepkimesi	72
4.5.26. 2,3-Dibrom-1-(brommetil)-4,5-dimetoksibenzen (179)'un sentezi	73
4.5.27. 1,2,4-Tribrom-3-(brommetil)-5,6-dimetoksibenzenin (181) sentezi.....	73
4.5.28. (2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil) asetonitril (184)'ün sentezi, standart tepkime	74
4.5.29. 2-(3-Bromo-4,5-dimetoksifenil)asetonitril (185)'in sentezi.....	74
4.5.30. 2-(2,3,6-Tribrom-4,5-dimetoksifenil)asetonitril (186)'nın sentezi	75

4.5.31. 2-(3-Bromo-4,5-dimetoksifenil)asetik asit (188)'in sentezi.....	76
4.5.32. 2-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil) asetik asit (187)'in sentezi	76
4.5.33. 2-(2,3,6-Tribrom-4,5-dimetoksifenil)asetik asit (189)'un sentezi.....	77
4.5.34. 2-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil) asetik asit (187)'nin BBr ₃ ile demetilasyon tepkimesi	77
4.5.35. 2-(3-Bromo-4,5-dimetoksifenil)asetik asit (188)'in BBr ₃ ile demetilasyon tepkimesi.....	78
4.5.36. 2-(2,3,6-Tribrom-4,5-dimetoksifenil)asetik asit (189)'un BBr ₃ ile demetilasyon tepkimesi	79
4.5.37. (<i>E</i>)-3-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (192)'nin sentezi	79
4.5.38. Metil (<i>E</i>)-3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilakrilat (193)'ün sentezi	80
4.5.39. (<i>E</i>)-3-(3,4-Dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (194) ve ester türevi metil- (<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (195)'in sentezleri	80
4.5.40. Metil- (<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (195)'in indirgenme tepkimesi.....	81
4.5.41. Metil 3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilpropiyonat (197)'nin sentezi	82
4.5.42. Metil 3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilpropiyonat (197)'nin BBr ₃ ile tepkimesi.....	83
4.5.43. Metil(2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksibenzil)sulfan (199)'nın sentezi, standart tepkime	84
4.5.44. (3-Brom-4,5-dimetoksibenzil)(metil)sulfan (200)'ün sentezi	84
4.5.45. Metil-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksibenzil)sulfan (201)'in sentezi	85
4.5.46. (2-Brom-4,5-dimetoksibenzil)(metil)sulfan (202)'nin sentezi.....	85
4.5.47. Metil-(2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksibenzil)sulfan (199)'un BBr ₃ ile demetilasyonu ve asetatlama tepkimeleri, standart tepkime	86
4.5.48. (3-Brom-4,5-dimetoksibenzil)(metil)sulfan (200)'ün BBr ₃ ile demetilasyonu ve asetatlama tepkimeleri	87
4.5.49. Metil-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksibenzil)sulfan (201)'in BBr ₃ ile demetilasyonu ve asetatlama tepkimeleri	88

4.5.50. (2-Brom-4,5-dimetoksibenzil)(metil)sulfan (202)'nin BBr ₃ ile demetilasyonu ve asetatlama tepkimeleri	88
4.5.51. 3,4,6-Tribrom-5-((metiltiyo)metil)-1,2-fenil diasetat (203)'ün <i>m</i> -CPBA ile oksidasyon tepkimesi, standart tepkime	89
4.5.52. (3-Brom-4,5-dimetoksibenzil)(metil)sulfan (204)'ün <i>m</i> -CPBA ile oksidasyon tepkimesi.....	89
4.5.53. Metil-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksibenzil)sulfan (205)'in <i>m</i> -CPBA ile oksidasyon tepkimesi.....	90
4.5.54. (2-Brom-4,5-dimetoksibenzil)(metil)sulfan (206)'nin <i>m</i> -CPBA ile oksidasyon tepkimesi.....	91
4.5.55. 3,4,6-Tribrom-5-((metilsülfonil)metil)benzen-1,2-diol (5)'in sentezi, standart tepkime.....	91
4.5.56. 3-Brom-5-((metilsülfonil)metil)benzen-1,2-diol (211)'in sentezi	92
4.5.57. 3,4-Dibrom-5-((metilsülfonil)metil)benzen-1,2-diol (212)'nin sentezi	92
4.5.58. 4-Brom-5-((metilsülfonil)metil)benzen-1,2-diol (213)'un sentezi.....	93
4.5.59. Methyl-(<i>E</i>)-3-(3-brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)-2-(3,5-dibrom-4-metoksifenil) akrilat (214)'un sentezi	93
4.5.60. Metil (<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksifenil)akrilat (215)'in sentezi .	94
4.5.61. Metil (<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksifenil)akrilat (215)'in indirgenme tepkimesi	95
4.5.62. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksifenil)propiyonat (216)'nin bromlanma tepkimesi	96
4.5.63. Metil 2-(3-brom-4-metoksifenil)-3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil) propiyonat (217)'nin BBr ₃ ile demetilasyon tepkimesi	96
4.5.64. 3,4-Dibromo-5-(butoksimetil)benzen-1,2-diol (32)'nin sentezi	97
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	99
5.1. Bazı Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri.....	106
5.1.1. Karbonik anhidraz aktivitesi	106
5.1.1.1. Esteraz aktivitesi.....	106
5.1.2. Asetilkolinesteraz enzimi üzerine etkilerinin belirlenmesi	108
5.1.3. Bütirilkolinesteraz enzimi üzerine etkisinin belirlenmesi	109
5.2. Yapılan Çalışmalara Dayanılarak Aşağıdaki İşlemler Yapılabilir.	110

KAYNAKLAR	111
EKLER.....	115
EK 1.....	115
ÖZGEÇMİŞ	185



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Ac	Asetil
Ac ₂ O	Asetik Anhidrit
bs (brs)	Broad Singlet (Geniş Singlet)
d	Dublet
dd	Dubletin Dubleti
dk	Dakika
E.N.	Erime Noktası
Et ₃ N	Trietilamin
EtOAc	Etil Asetat
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi (Thin Layer Chromatography)
<i>J</i>	Jiromagnetik Etkileşim Sabiti
m	Multiplet
<i>m</i> -CPBA	Metakloroperbenzoik Asit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
OAc	Asetat
OS	Oda sıcaklığı
s	Singlet
Sa	Saat
t	Triplet
THF	Tetrahidrofuran

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Radikal söndürücü doğal bromofenol bileşikleri.....	1
Şekil 1.2. Radikal giderici bileşikler 3-5	2
Şekil 1.3. Karbonik anhidraz inhibitörleri bileşikler 6-8	2
Şekil 1.4. Doğal bromofenol bileşikler 7 ve 9-10.....	3
Şekil 1.5. Doğal bromofenol bileşikler 9-13.....	3
Şekil 1.6. DPPH radikal inhibitörleri olan bileşikler 14-16.....	4
Şekil 1.7. Antioksidan ve karbonik anhidraz inhibitörleri olan bileşikler 17-24.....	4
Şekil 1.8. DPPH radikallerine karşı aktif bileşikler 4, 14-16'lar	5
Şekil 1.9. Sentezlenmesi amaçlanan doğal bromofenoller 5, 14-16 ve 25-32'ler	6
Şekil 2.1. Knoevenagel kondenzasyonu	7
Şekil 2.2. Polistiren destekli AlCl ₃ katalizörlüğünde yürüyen kondenzasyonun oluşum mekanizması	8
Şekil 2.3. Bromofenol bileşikler 9 ve 39'un sentezi.....	9
Şekil 2.4. Bromlu bileşikler 49-51'in sentezleri	10
Şekil 2.5. Bromlu bileşikler 55-57'nin sentezi	11
Şekil 2.6. Bromofenol bileşikler 19 ve 58-60'ın sentezi	11
Şekil 2.7. Aldol kondenzasyonu	12
Şekil 2.8. Claisen-Schmidt kondenzasyonu.....	13
Şekil 2.9. Claisen-Schmidt kondenzasyonun oluşum mekanizması.....	13
Şekil 2.10. Bileşik 66'nın kondenzasyonu.....	14
Şekil 2.11. Bileşik 69'un kondenzasyonu.....	14
Şekil 2.12. Kumarin türevi bileşik 73'ün sentezi.....	15
Şekil 2.13. Doymamış asit bileşiği 76'nın sentezi	15
Şekil 2.14. Diarilheptanoid bileşiği 82'nin sentezi	16
Şekil 2.15. α,β -Doymamış aldehitlerin sentezi	17
Şekil 2.16. α,β -Doymamış aldehit 93'ün sentezi	18
Şekil 2.17. α,β -Doymamış aldehitler 98a-c'nin sentezi.....	18
Şekil 2.18. α,β -Doymamış aldehitler 102a-b'nin sentezi	19
Şekil 2.19. Doymuş asit bileşikler 104, 106 ve 108'lerin sentezi.....	20

Şekil 2.20. Doymuş bileşikler 110a-e 'nin sentezi	21
Şekil 2.22. Doymuş bileşikler 116a-c , 118a-c ve 120a-c 'nin sentezi	22
Şekil 2.23. α,β -Doymamış bileşikler 121 , 123 ve 125 'lerin indirgenmesi	23
Şekil 2.24. Bileşik 127 'nin indirgenme tepkimesi	23
Şekil 2.25. Bileşik 131 'in indirgenme tepkimesi	24
Şekil 2.26. Bileşik 132 ve 135 'in indirgenme tepkimesi	24
Şekil 2.27. Bileşik 133 ve 134 'un oluşum mekanizması	25
Şekil 3.1. Bileşik 148 'in sentezi	26
Şekil 3.2. Bileşik 150 'nin sentezi	27
Şekil 3.3. Kondenzasyon ürünleri olan 151-153 bileşikler	27
Şekil 3.4. Bileşikler 151-153 'ün indirgenme tepkimeleri	28
Şekil 3.5. Doğal ürün bileşikler 14-16 'nın sentezi	29
Şekil 3.6. Doğal ürün 25 'in sentezi	30
Şekil 3.7. Doğal ürün türevi 160 'in sentezi	31
Şekil 3.8. Bileşik 161 'in sentezi	31
Şekil 3.9. Doğal ürün 14 'ün mono hidroksi türevleri 163 ve 164 'ün sentezi	32
Şekil 3.10. Bileşik 152 'nin $AlCl_3$ ile tepkimesi	33
Şekil 3.11. Bileşik 166 'nın sentezi	34
Şekil 3.12. Bileşik 166 'nın BBr_3 ile tepkimesi	35
Şekil 3.12. Bileşik 167 'nin oluşum mekanizması	35
Şekil 3.13. Doğal ürün 26 'nin sentezi	36
Şekil 3.14. Bileşikler 175 ve 176 'nin sentezleri	37
Şekil 3.15. Bileşik 177 'nin sentezi	38
Şekil 3.16. Dibrom bileşiği 178 'in sentezi	39
Şekil 3.17. Doğal ürün bileşik 28 'in sentezi	39
Şekil 3.17. Bileşik 178 'lerin yükseltgenme tepkimesi	40
Şekil 3.18. Bileşik 179 'un sentezi	40
Şekil 3.19. Tetrabromür bileşiği 181 'in sentezi	41
Şekil 3.20. Bileşik 184-186 'nin sentezi	42
Şekil 3.21. Karboksilik asitler 187-189 'un sentezi	42
Şekil 3.22. Doğal ürün 31 ile sentetik türevleri 190 ve 191 'in sentezi	43
Şekil 3.23. Bileşik 193 'ün sentezi	44

Şekil 3.24. Bileşik 192 ve 193 'ün indirgenme tepkimeleri	44
Şekil 3.25. Bileşik 194 ve 195 'in sentezleri	45
Şekil 3.26. Bileşik 195 'in indirgenme tepkimesi.....	46
Şekil 3.27. Bileşik 196 'nın bromlanma tepkimesi.....	46
Şekil 3.28. Doğal ürün bileşik 30 'un sentezi	47
Şekil 3.29. Bileşikler 199-202 'nin sentezleri.....	48
Şekil 3.30. Bileşik 203-206 'nın sentezi	49
Şekil 3.31. Bileşik 203-206 'nın oksidasyonu	49
Şekil 3.32. Doğal ürün bileşik 5 ve onun türevleri 211-213 'ün sentezi	50
Şekil 3.33. Bileşik 214 'ün sentezi	51
Şekil 3.34. Bileşik 215 'in sentezi	51
Şekil 3.35. Bileşik 216 'nın sentezi	52
Şekil 3.36. Bileşik 216 'nın bromlanma tepkimesi.....	53
Şekil 3.37. Bileşik 217 'nin demetilasyon tepkimesi.....	53
Şekil 3.38. Doğal ürün 32 'nin sentezi.....	54
Şekil 5.1. <i>p</i> -Nitrofenilasetatın <i>p</i> -nitrofenole dönüşüm mekanizması	106
Şekil 5.2. Asetilkolinesteraz aktivitesinin Ellman metoduyla tayini	108

ÇİZELGELER DİZİNİ

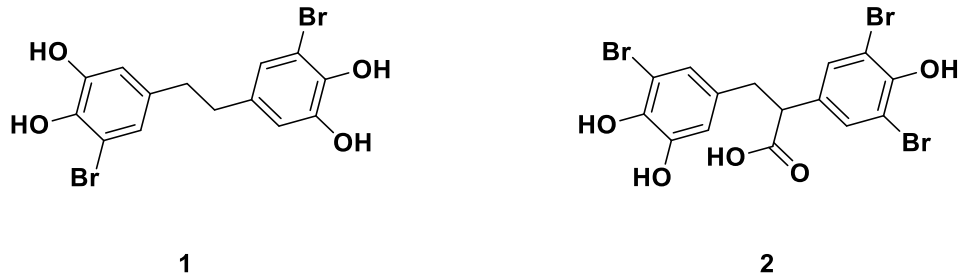
Çizelge 5.1. Esteraz aktivitesinde kullanılan maddelerin kullanım sırası ve miktarları.....	107
Çizelge 5.2. Asetilkolinesteraz yöntemi ile yapılan çalışmanın küvet içeriği	109
Çizelge 5.3. Bütirilkolinesteraz yöntemi ile yapılan çalışmanın küvet içeriği	109
Çizelge 5.4. İnhibisyon sonuçları	110



1. GİRİŞ

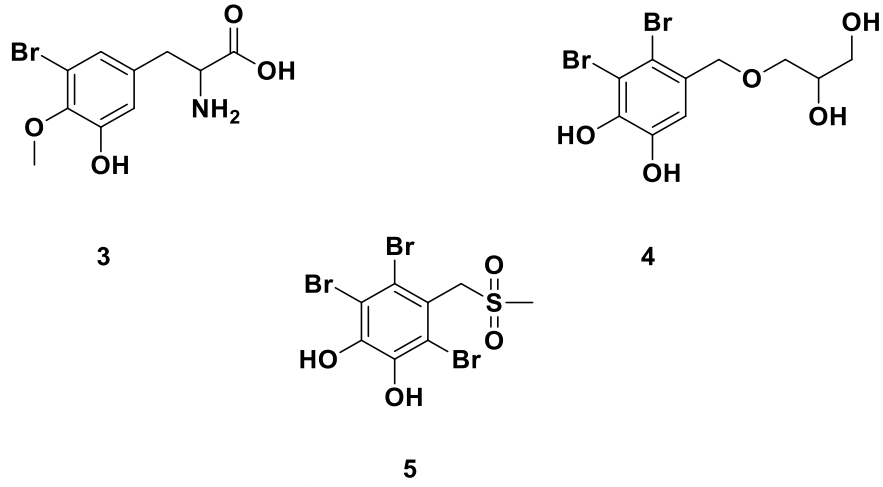
1.1. Doğal Brom Fenollerin Önemi

Fenolik bileşikler çeşitli antioksidanlar arasında önemli ve dikkat çekici bileşiklerdir. Birçok çalışmada doğal antioksidan fenollerin farmakolojik aktiviteleri çalışılmıştır (Lien *et al.* 1999). Bu ve diğer deniz organizmalarının çalışmalarına benzer olarak deniz alglerinin biyolojik aktivitelerinin araştırılması son yıllarda önemli derecede artmıştır (Smit 2004). *Rhodomelaceae* ailesinin kırmızı deniz alglarının yüksek konsantrasyonlarda bromfenol içerdikleri bilinmektedir (Kurihara *et al.* 1999; Choi *et al.* 2000; Zhao *et al.* 2004; Ma *et al.* 2007). Bu aileden izole edilen bazı bromfenoller önemli derecede nitrit radikal giderici, α -glukozidaz inhibitörü, antioksidan, iştah azaltıcı ve antienflamatuar etkiye sahiptirler (Wiemer *et al.* 1991; Kurata *et al.* 1997). Bileşik 1 ve 2 yüksek derecede radikal söndürücü olarak görev yaparlar (Şekil 1.1).



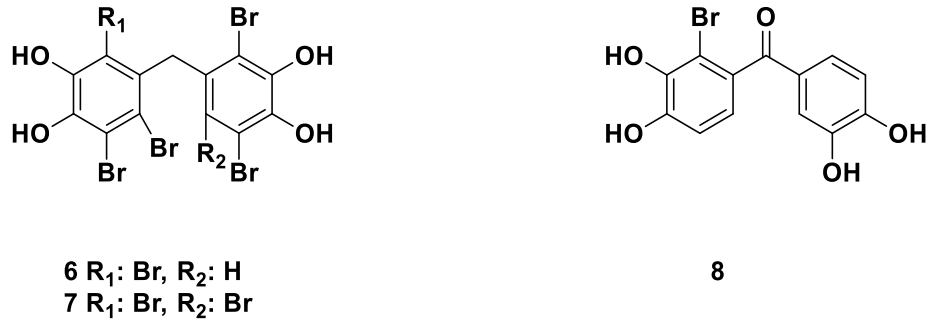
Şekil 1.1. Radikal söndürücü doğal bromfenol bileşikleri

Rhodomelaceae ailesinin kırmızı deniz algı yüksek miktarda yeni yapılı bileşikler ve biyolojik aktif sekonder metabolitler içerdiği bilinmektedir. *Rhodomela confervoides* *Rhodomelaceae* ailesinin bir üyesidir. Bu türler genellikle Çinin kuzey sahil kısımlarında bol miktarlarda bulunur, bu alg günlük diyetlerde kullanılmamasına rağmen, genellikle yerel halk tarafından ev yapımı yiyeceklerde, ziraat ürünlerinde ve gıda katkı maddelerinde kullanılır. Bileşik 1 ve 2 gibi 3-5 bileşikleri de yüksek derecede radikal giderici biyolojik aktif bileşiklerdir (Li *et al.* 2011).

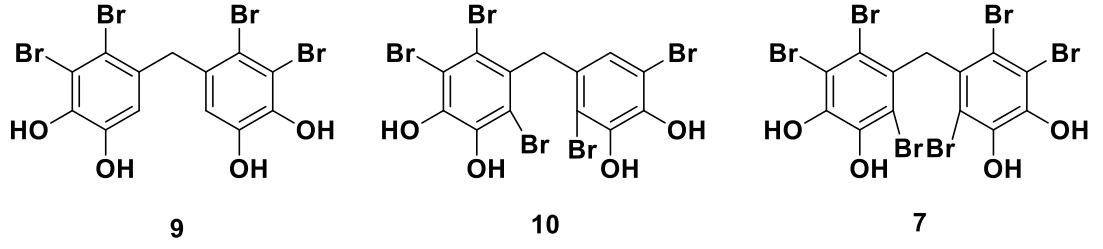


Şekil 1.2. Radikal giderici bileşikler 3-5

Doğal bromofenol bileşiği **6**'nın antimikrobiyal etkiye sahip olduğu (Oh *et al.* 2009) grubu tarafından tespit edilmiştir. Ayrıca doğal bileşikler **6** ve **7**'nin aldoz redüktaz enzimine inhibitör etki gösterdikleri bilinmektedir (Wang *et al.* 2005). Doğal ürünler **6-11**'in aynı zamanda karbonik anhidraz inhibitör etkileri de tespit edilmiştir (Balaydin *et al.* 2009; Balaydin *et al.* 2010).

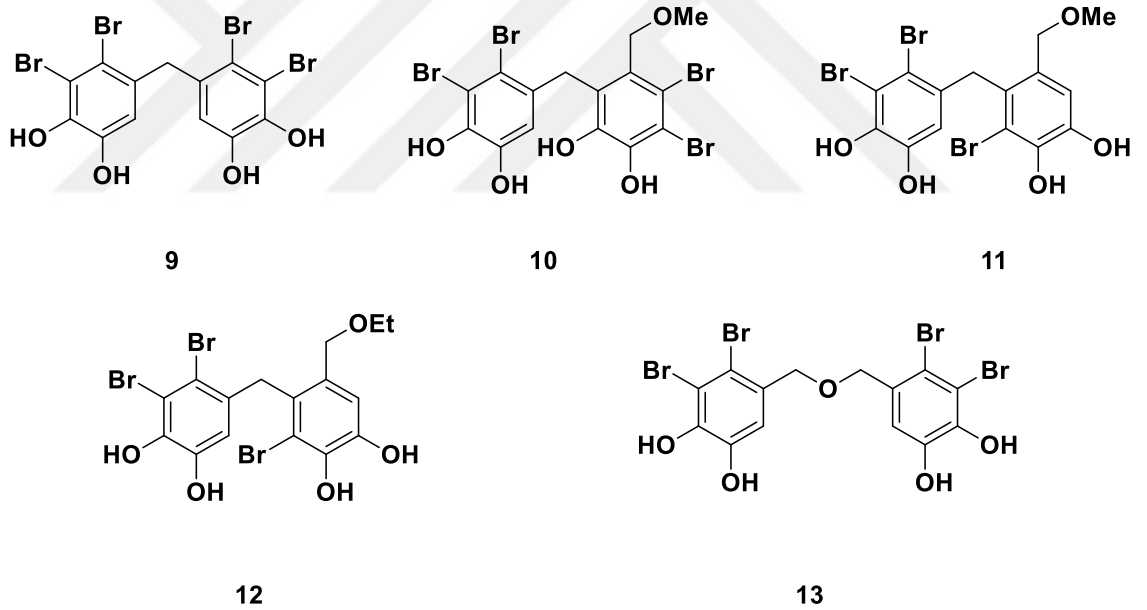


Şekil 1.3. Karbonik anhidraz inhibitörleri bileşikler 6-8



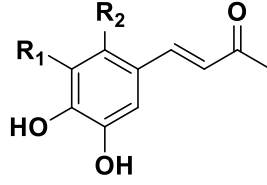
Şekil 1.4. Doğal bromofenol bileşikleri 7 ve 9-10

Kırmızı, yeşil ve kahve renkli deniz alglerinden izole edilen **9-13** bileşiklerinin antimikrobiyal, α -glukozidaz inhibitörü, antioksidan, iştah azaltıcı, enzim inhibitörü, sitotoksik ve anti-enflamatuvar etkiye sahiptirler. Bu bileşiklerin insandaki kanser hücrelerine karşı ılımlı sitotoksik aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Xu *et al.* 2004).



Şekil 1.5. Doğal bromofenol bileşikleri 9-13

4, 5 ve 14-16 bileşiklerinin DPPH (2,2-difenil-1-pikralhidrazil) radikaline karşı oldukça fazla aktivite gösterdikleri bilinmektedir. Bu bromofenol bileşiklerinin aktivitesinin BHT (bütilenmiş hidroksitoluen) gibi antioksidanlardan oldukça fazla olduğu tespit edilmiştir (Li *et al.* 2011).



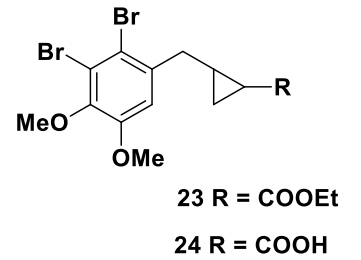
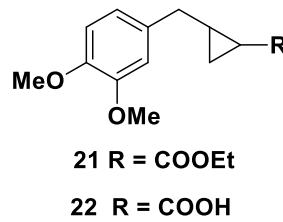
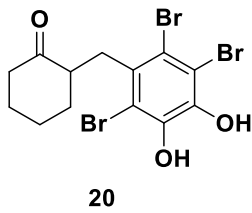
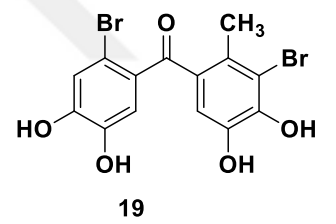
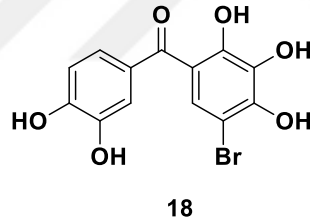
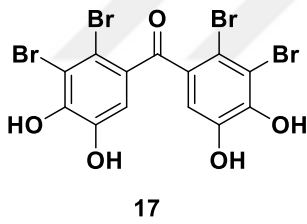
14) R₁: Br, R₂: H

15) R₁: Br, R₂: Br

16) R₁: H, R₂: Br

Şekil 1.6. DPPH radikal inhibitörleri olan bileşikler **14-16**

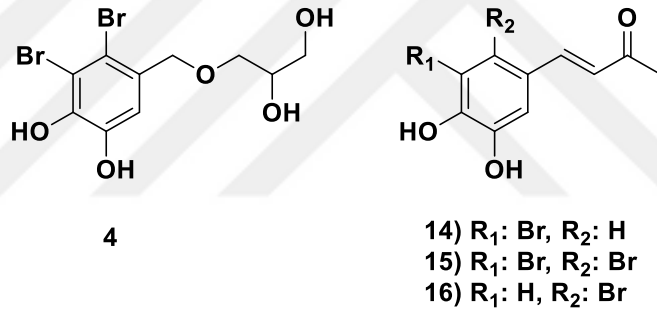
Fenol ve bromofenol bileşikleri antioksidan ve karbonik anhidraz inhibisyonu gibi biyolojik aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir. Şekil 1.7’de gösterilen bileşiklerden **17** ve **18** antioksidan ve **19-24** bileşikler ise karbonik anhidraz inhibisyonu gösterdikleri bulunmuştur (Balaydin *et al.* 2009; Akbaba *et al.* 2010; Balaydin *et al.* 2010; Boztas *et al.* 2015).



Şekil 1.7. Antioksidan ve karbonik anhidraz inhibitörleri olan bileşikler **17-24**

Yağların peroksidasyonuna sebep olan serbest radikaller insanların ileriki yaşlarda kardiyovasküler (kalp ve kan damarları hastalıkları) ve kanser gibi kronik hastalıklarının oluşumuna da neden olmaktadır. İzole edilen bromofenol bileşiklerinin DPPH radikallerine karşı etkileri araştırılmıştır. Bileşik **4** ün DPPH radikallerine karşı (IC₅₀ =

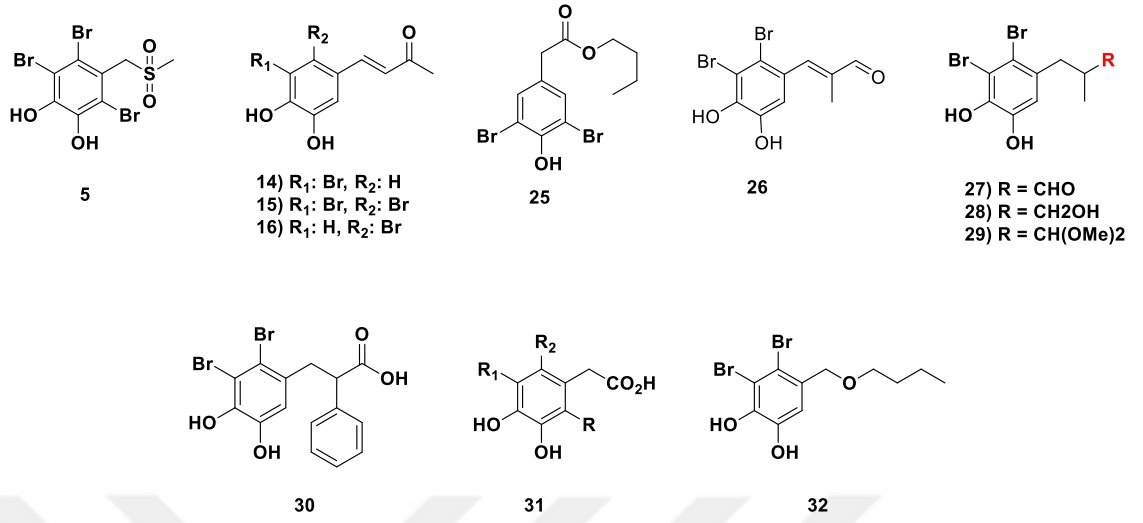
7.43 μM) değeri ölçülmüş olup bu bromofenol bileşiğinin BHT'den daha iyi aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Birçok çalışmada kırmızı deniz alglerinden izole edilen bromofenollerin antioksidan aktiviteleri ve molekül yapıları arasındaki ilişkiler rapor edildiğinde bromofenollerin DPPH radikallerine karşı aromatik halkada orto dihidroksi grubu içeren bileşiklerin aromatik halkada tek hidroksi grubu içeren bileşiklerden daha yüksek aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Bileşik **16**'da brom atomunun hem pozisyonu hem de sayısı bakımından bileşik **14-15**'den daha yüksek aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Li *et al.* 2011). Sonuç olarak fenol halkasındaki OH ve OMe gruplarının yeri aktivite üzerinde önemli rol oynamaktadır. Bu yüzden orto dihidroksi ve sübsütiye brom atomlarının sayısı DPPH radikallerine karşı aktivitede önemli bir role sahiptir (Li *et al.* 2011).



Şekil 1.8. DPPH radikallerine karşı aktif bileşikler **4**, **14-16**'lar

1.2. Çalışmanın Amacı

Sentezlemeyi hedeflediğimiz biyolojik aktif doğal bromofenoller değişik zamanlarda izole edilmişlerdir (Xu *et al.* 2004; Zhao *et al.* 2004; Wang *et al.* 2005; Duan *et al.* 2007; Li *et al.* 2011). Ayrıca, doğal ve sentetik fenol türevlerinin antioksidan vb pek çok biyolojik aktiviteye sahip olmalarından dolayı on iki doğal bromofenol bileşiğinin (**5**, **14-16**, **25-32**) ve bunlardan bazılarının türevlerinin ilk sentezleri amaçlanmıştır.

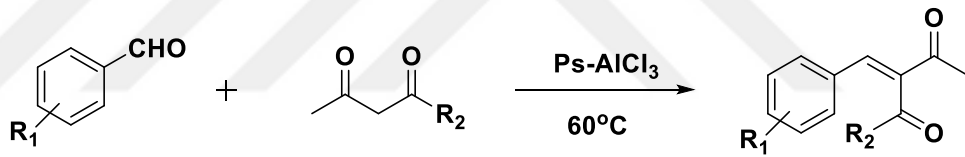


Şekil 1.9. Sentezlenmesi amaçlanan doğal bromofenoller 5, 14-16 ve 25-32'ler

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Knoevenagel Kondenzasyonu

Knoevenagel kondenzasyonu organik sentezlerde karbon karbon bağının oluşumu için bilinen en iyi yöntemlerden birisidir. α,β -doymamış karbonil bileşikler ve α,β -doymamış esterler gibi katılma ürünleri ilaç uygulamalarında, fonksiyonel polimerler, doğal ürünler, parfümler ve kozmetik sanayiinde ara ürünler olarak kullanılırlar (Zhang *et al.* 2012). Bu bileşiklerin geniş ölçekte uygulamalarından dolayı, bu reaksiyonlar için birçok homojen katalizör sistemleri geliştirilmektedir. Aromatik aldehytler Ps-AlCl₃ (polistiren destekli AlCl₃) katalizörlüğünde 1,3-dikarbonil bileşikler ile Knoevenagel kondenzasyonu verirler (Şekil 2.1).

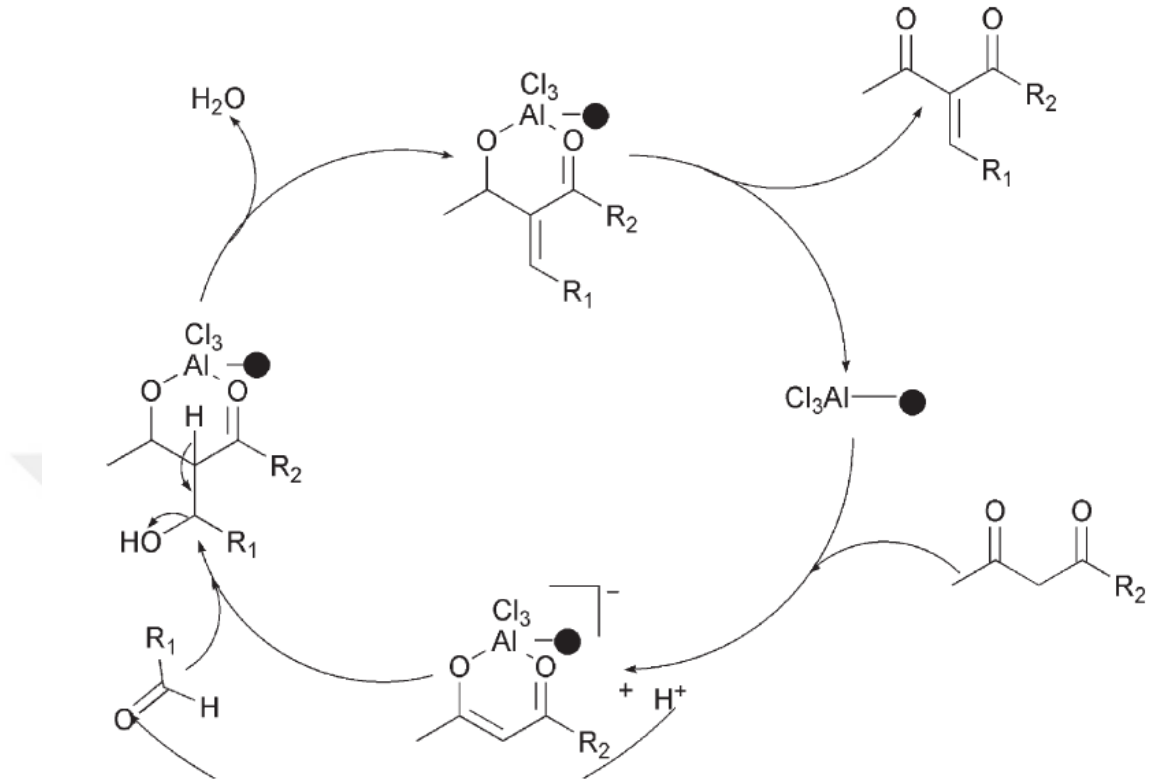


R₁: OMe, Br, OH, NO₂

R₂: OMe, OEt, H

Şekil 2.1. Knoevenagel kondenzasyonu

Tepkimede oluşan ürünün önerilen oluşum mekanizması Şekil 2.2’de verilmiştir.



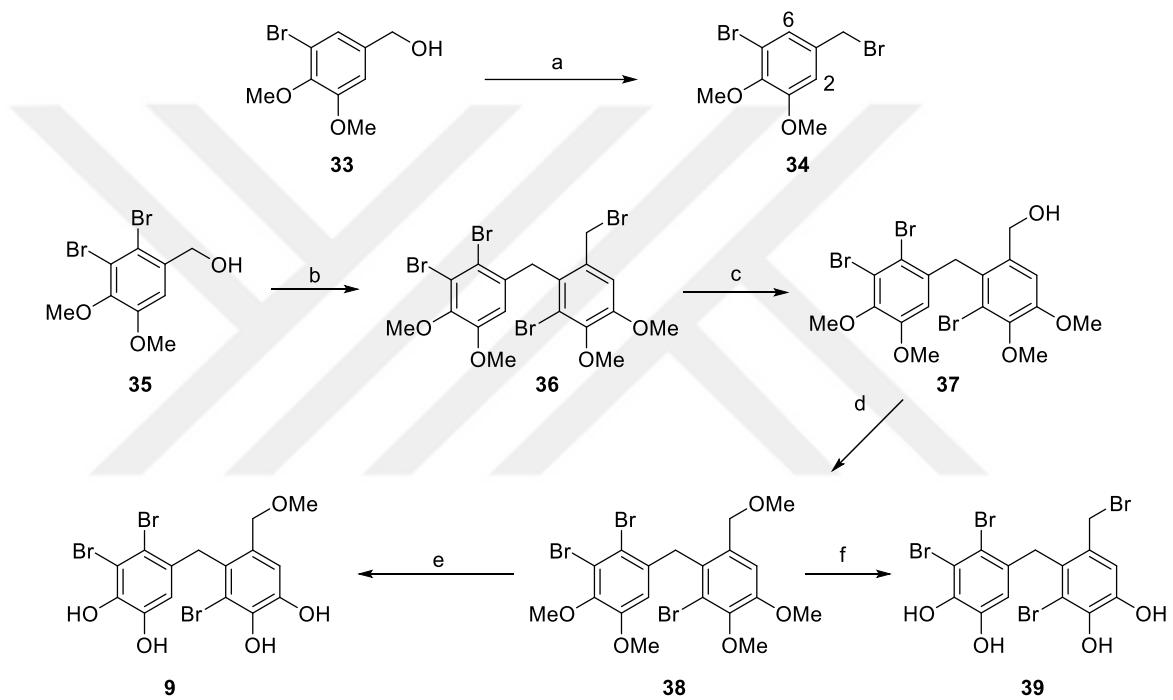
Şekil 2.2. Polistiren destekli AlCl_3 katalizörlüğünde yürüyen kondenzasyonun oluşum mekanizması

Knoevenagel reaksiyonunda kullanılan polistiren destekli AlCl_3 susuz AlCl_3 ile polistiren tepkimesinden elde edilebilir. AlCl_3 kendisi hidroskopik ve aşındırıcı olmasına rağmen polistiren destekli AlCl_3 nonhidroskopik, kararlı ve hava oksijenine karşı oldukça dayanıklıdır (Zhang *et al.* 2012).

2.2. Bromofenollerin Sentezi

Benzil bromür türevi olan bileşik **34**'ün sentezi bileşik **33**'ün PBr_3 ve Et_3N varlığında CH_2Cl_2 içerisinde yapılmıştır. Doğal bromofenol bileşiği **9**'un sentezindeki en önemli basamak bileşik **34** ile bileşik **35**'in alkilasyonu olarak ifade edilmiştir. Alkol **35** bileşiği polifosforik asit varlığında C_6 pozisyonunda kenetleme vererek bileşik **36** regioselektif olarak elde edilmiştir. **36** Bileşiğinin yapısı X-ray analizi ile tespit edilmiştir. Bileşik **36**'nın dioksan içerisinde 110°C de hidrolizi ile benzil alkol türevi bileşik **37** elde

edilmiştir. Bileşik **37**'deki OH grubunun korunmasıyla bileşik **38** elde edilmiştir. Bileşik **38**'de benzilik konumdaki OMe ile birlikte 5 tane OMe vardır. OMe gruplarının BBr₃ ile demetilasyon tepkimesi sonucu aromatik halkadaki koruma gruplarının demetilasyonu ve bunu takiben ortamdaki BBr₃'ün MeOH ile muamele edilmesiyle doğal ürün **9** yüksek verimlerle elde edilmiştir. Bileşik **30**'un aşırı BBr₃ ile tepkimesi bunu takiben H₂O ile muamele edilmesiyle bileşik **39** elde edilmiştir (Akbaba *et al.* 2010).

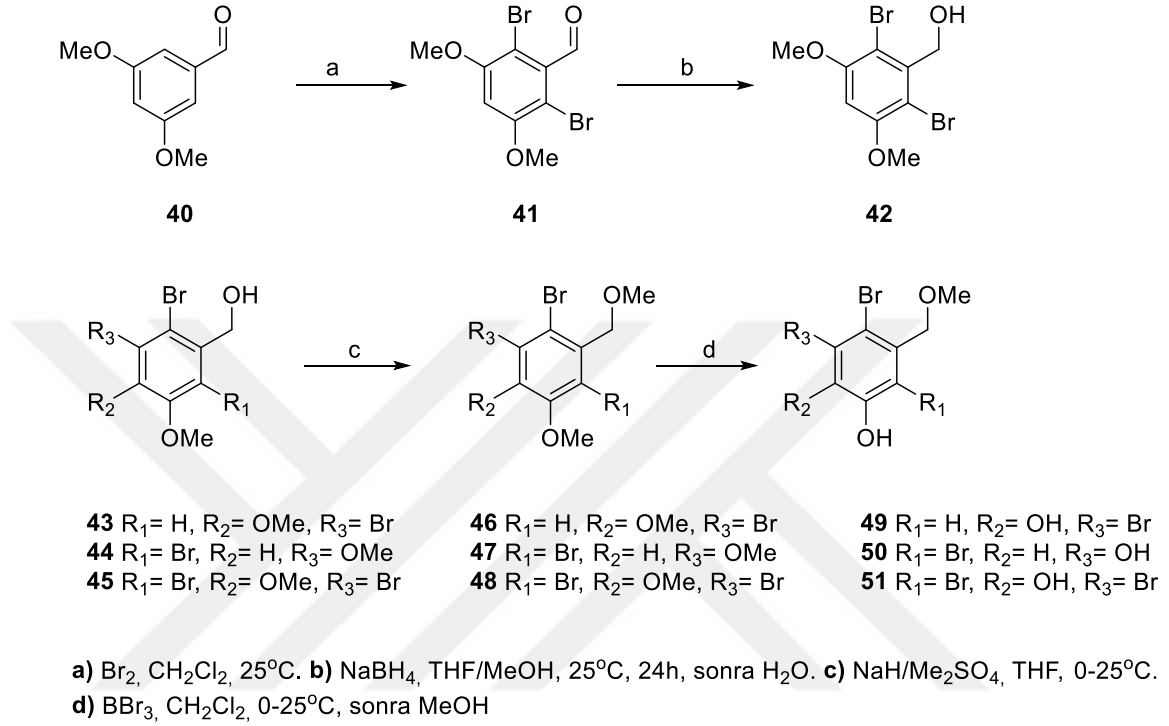


a) PBr₃/Et₃N, CH₂Cl₂, 0-25°C b) H₃PO₄/P₂O₅, Bileşik **34**, 80°C, 0,5h c) H₂O, Dioksan, Refluks, 3 sa d) NaH/Me₂SO₄, THF, 0-25°C, 24h e) BBr₃, CH₂Cl₂, 0-25°C, 24 sa, sonra MeOH Refluks. f) BBr₃, CH₂Cl₂, 0-25°C, 24 sa, sonra H₂O

Şekil 2.3. Bromofenol bileşikleri **9** ve **39**'un sentezi

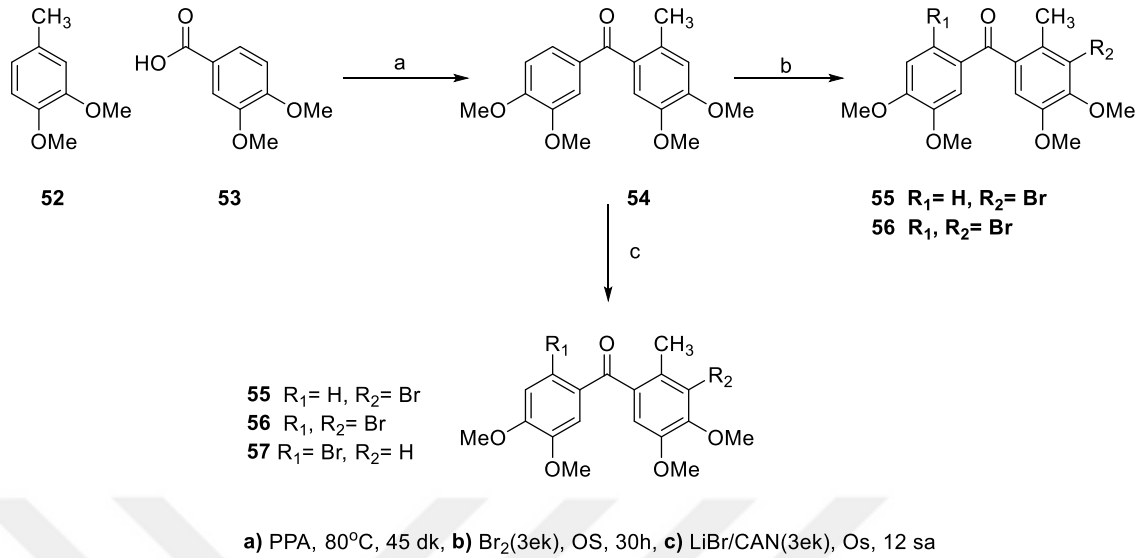
Benzilik konumdaki OMe gruplarının demetilasyonlarının incelenmesi amacıyla öncelikle bileşik **40**'ın oda sıcaklığında CH₂Cl₂ içerisinde moleküler brom ile tepkimesi yapılmış ve **41** bileşiği yüksek verimle elde edilmiştir. Bu bileşiğin THF/MeOH içerisinde NaBH₄ ile indirgenme tepkimesinden benzil alkol türevi bileşik **42** yüksek verim ile elde edilmiştir. Bileşik **43-45**'deki OH gruplarının OMe gruplarına dönüştürülmesiyle sırasıyla bileşikler **46-48** elde edilmiştir. Bileşikler **46-48**'in CH₂Cl₂

içerisinde BBr_3 ile tepkimesini takiben MeOH içinde kaynatılması sonucu demetilasyon ürünleri yüksek verimlerle elde edilmişler (Akbaba *et al.* 2010).



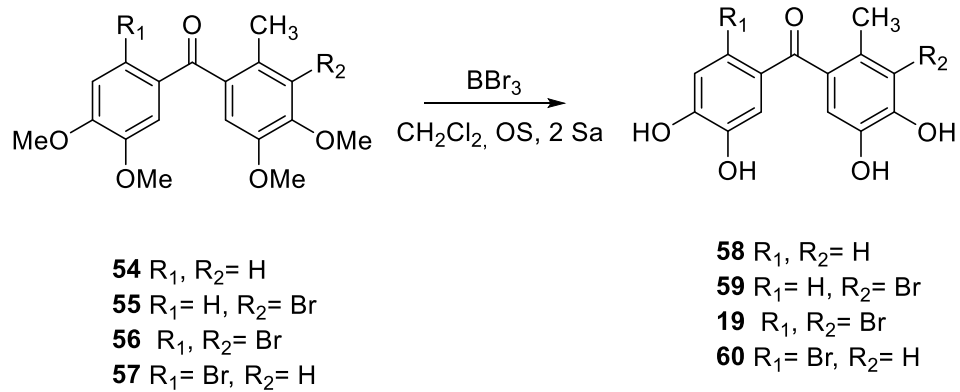
Şekil 2.4. Bromlu bileşikler **49-51**'in sentezleri

Diğer bir çalışmada bileşik **52** ile bileşik **53**'ün PPA ile tepkimesi yapılmış; elde edilen bileşik **54**'ün moleküler brom ve LiBr/CAN ile bromlanması sonucu monobrom katılma ürünleri **55** ve **57** ile dibrom **56** elde edilmiştir (Akbaba *et al.* 2013).



Şekil 2.5. Bromlu bileşikler 55-57'nin sentezi

Sentezleri gerçekleştirilen bileşikler 54-57'nin CH_2Cl_2 içerisinde BBr_3 varlığında oda sıcaklığında tepkimesi yapılmış ve bromofenol bileşikleri 19 ve 58-60 elde edilmiştir (Akbaba *et al.* 2013).



Şekil 2.6. Bromofenol bileşikler 19 ve 58-60'ın sentezi

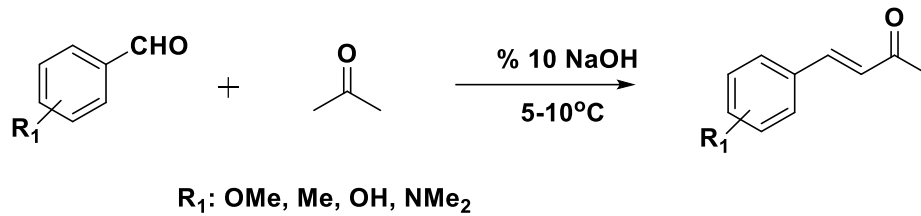
2.3. Aldol Kondenzasyonu

Aldol kondenzasyonu karbon karbon bağının oluşumu için önemli bir metottur. Bu tepkimelerde keton ile aril aldehytlerin kondenzasyonu sonucu C-C bağı oluşur. Hem asidik hemde bazik şartlarda tepkime yapılabilir, ancak bu klasik aldol kondenzasyonu

sonucu dimer, polimer ve kendi kendine kondenzasyon ürünleri de oluşabilir. Son zamanlarda geliştirilen metotlarda bu tip tepkimelerde kalkonlar ve enonların sentezi rapor edilmiştir. Bu metot keton ve arilaldehitlerin kondenzasyonu için basit ve iyi bir yöntemdir. Ancak asetonunda α ve α' H mevcut ise reaksiyon tek karbon bağının oluşumunda durmaz, sonuç olarak çift kondenzasyon reaksiyonu meydana gelir. Bu bileşikler çeşitli doğal ürünlerin ve heterosiklik bileşiklerin sentezinde önemli ara ürünler olduklarından dolayı arilaldehit ve aseton arasında seçici olarak tek kondenzasyon ürünü elde etmek için yeni bir senteze ihtiyaç vardır. Geliştirilen metotta heterosiklik aldehitlerin yanı sıra aromatik aldehitlerin asetonla reaksiyonu sonucu tek kalkon ürünleri elde edilmiştir. İlk olarak, aldol kondenzasyonu benzaldehit ve aseton arasında farklı şartlar altında tek kalkon ürünleri sırasıyla 1:2, 1:3 ve 1:4 oranlarında

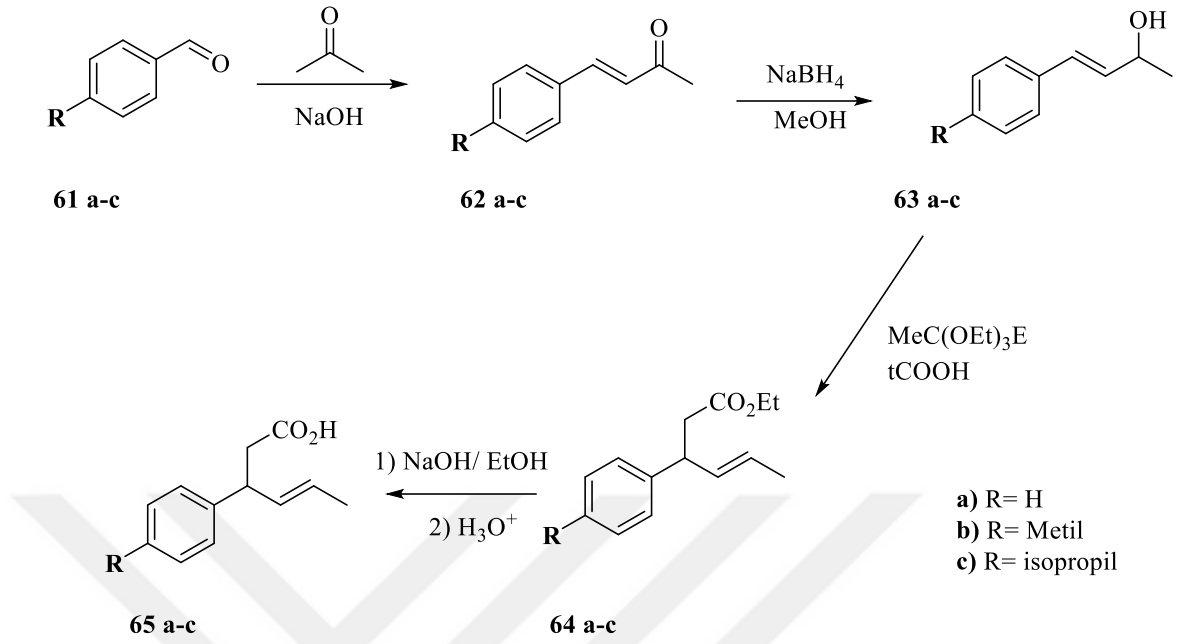
- Mikrodalga şartlarında etanolik sodyum hidroksit
- Oda sıcaklığı şartlarında etanolik sodyum hidroksit
- Oda sıcaklığı şartlarında sulu sodyum hidroksit
- Mikrodalga şartlarında sulu sodyum hidroksit

Bütün bu durumlarda dikalkon ürünleri oluşmuştur, ancak benzaldehit ve aseton arasında 1:4 oranında sulu sodyum hidroksit ile 5-10°C arasında tepkime gerçekleştirildiğinde yüksek verimle monokalkon ürünleri elde edilmiştir (Paul and Gupta 2005).



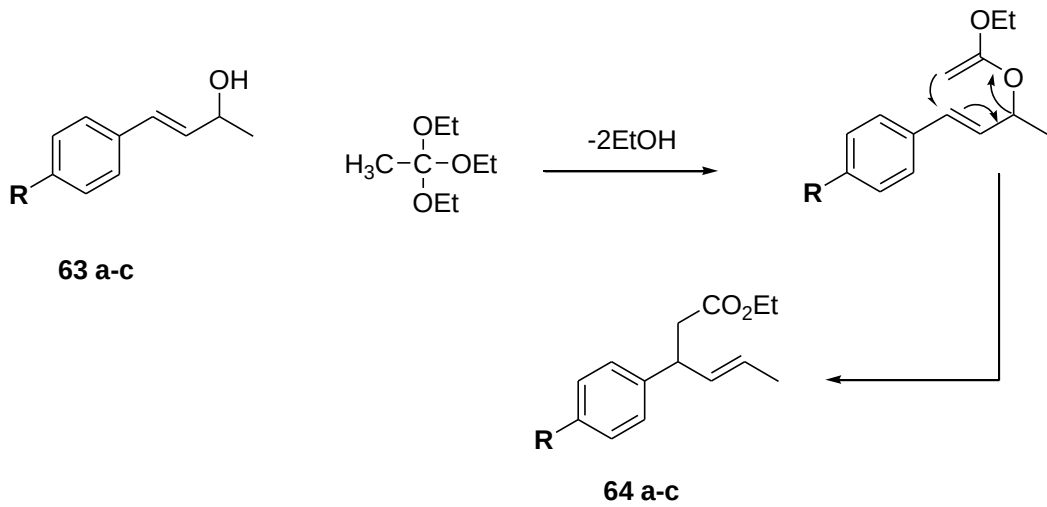
Şekil 2.7. Aldol kondenzasyonu

Gladkowski ve grubu tarafında yapılan çalışmalarda benzaldehit, *p*-metilbenzaldehyt ve *p*-isopropilbenzaldehyt'ten çıkarak NaOH varlığında aseton ile Claisen Schmidt kondenzasyonu tepkimesi sonucu yüksek verimlerle α,β -doymamış karbonil bileşikler **62a-c**'leri elde etmişlerdir (Gladkowski *et al.* 2013).



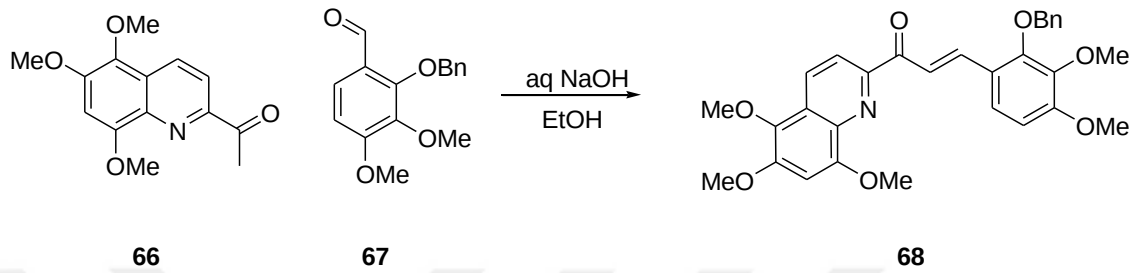
Şekil 2.8. Claisen-Schmidt kondenzasyonu

Elde edilen α,β -doymamış karbonil bileşikler **62a-c**'nin NaBH_4 ile karbonil grubu alkol grubuna indirgenmiş ve daha sonra allyl alkol bileşikler **63a-c** katalitik miktarda poropiyonik asit varlığında tirietilortoasetat ile Johnson-Claisen düzenlenmesi sonucu **64a-c** bileşikler elde edilmiş, bileşiklerdeki ester grubunun hidroliziyle **65a-c** elde edilmiştir. Johnson-Claisen düzenlenmesi aşağıda verilmiştir (Gladkowski *et al.* 2013).



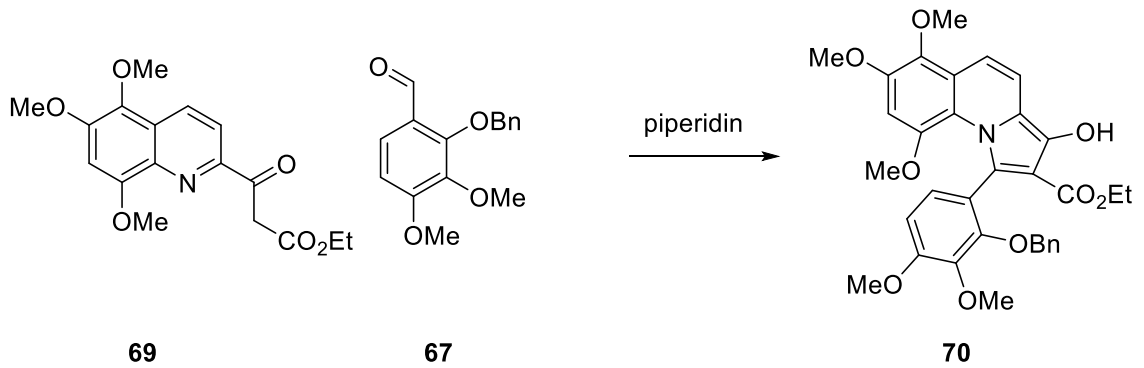
Şekil 2.9. Claisen-Schmidt kondenzasyonun oluşum mekanizması

Bileşik **66**'nın benzaldehit türevi olan bileşik **67** ile EtOH ortamında sulu NaOH ile kondenzasyonundan bileşik **68** yüksek verimlerle elde edilmiştir (Chan and Ciufolini 2007).



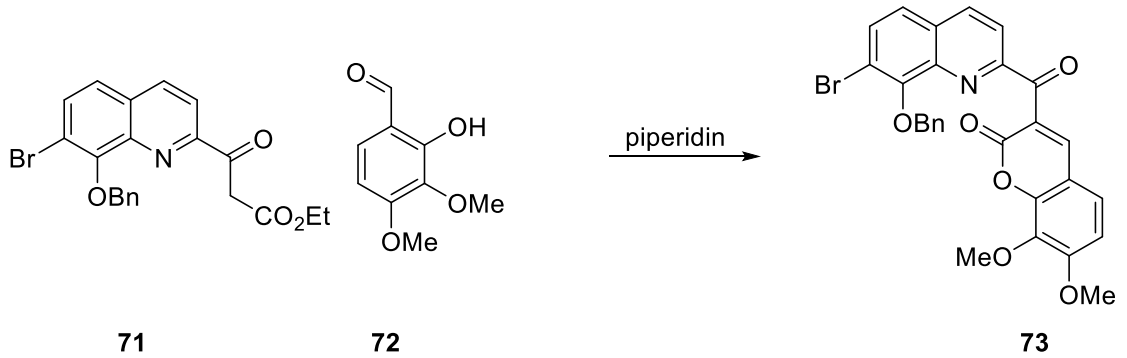
Şekil 2.10. Bileşik **66**'nın kondenzasyonu

1,3-Dikarbonil türevi olan bileşik **69**'un, benzaldehit türevi olan bileşik **67** ile kondenzasyonundan hava neminin etkisiyle molekül içi katılma ürünü bileşik **70** elde edilmiştir (Chan and Ciufolini 2007).



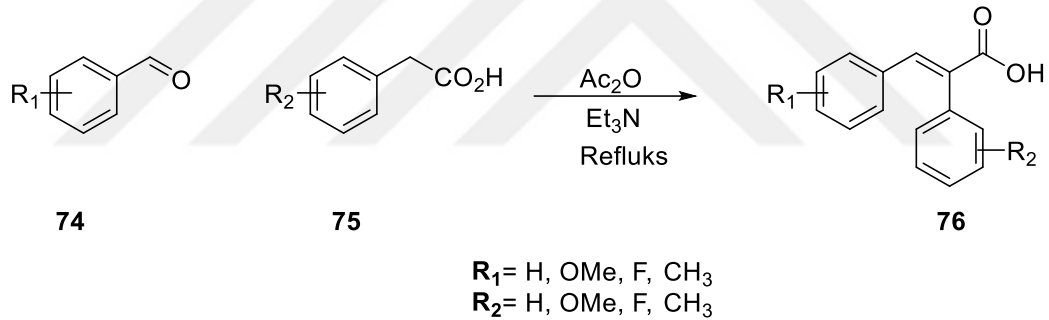
Şekil 2.11. Bileşik **69**'un kondenzasyonu

Benzer şekilde 1,3-dikarbonil türevi olan bileşik **71**'in benzaldehit türevi olan bileşik **72** ile kondenzasyonundan ara ürün üzerinden molekül içi esterleşme tepkimesiyle kumarin bileşiği **73** elde edilmiştir (Chan and Ciufolini 2007).



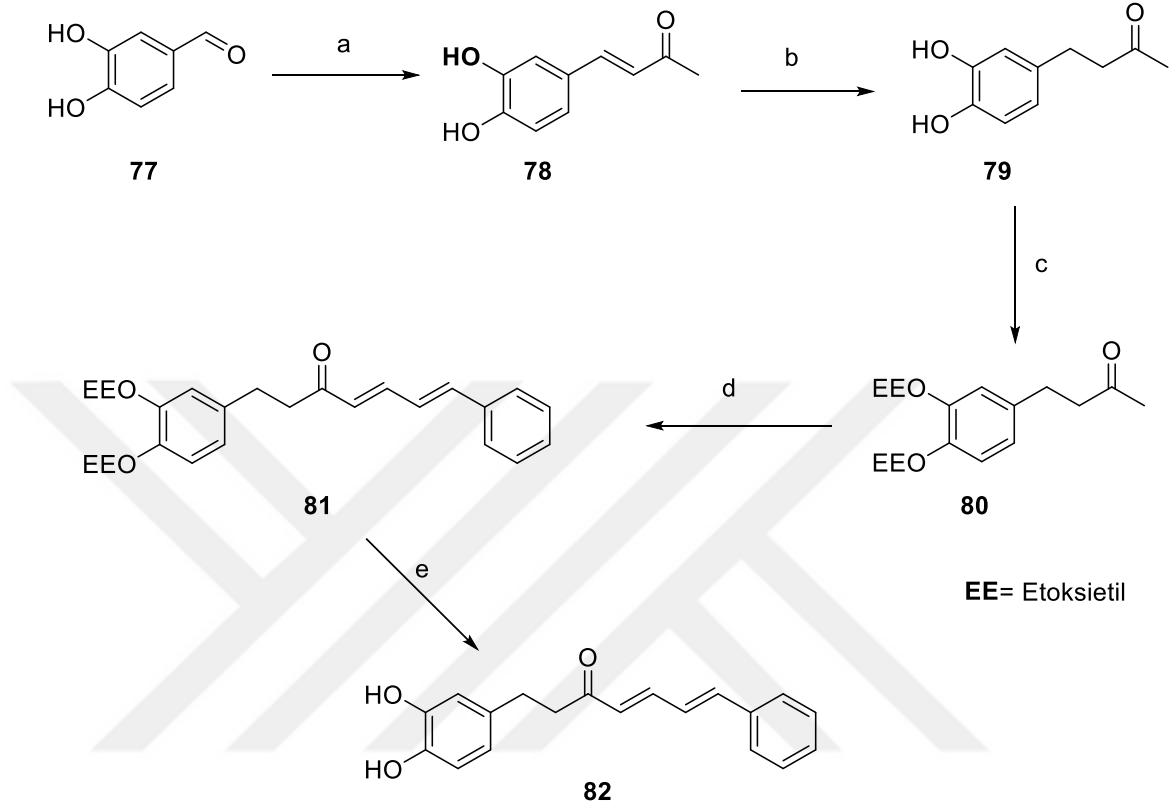
Şekil 2.12. Kumarin türevi bileşik **73**'ün sentezi

(*E*)-2,3-Difenilpropiyonik asit türevleri Perkin reaksiyonu ile sentezlenebilirler. Benzaldehit türevi olan bileşik **74** ile benzoik asit türevi olan bileşik **75**'in asetik anhidrit ve NEt_3 varlığında kondenzasyonu yapılmış ve bunu takiben ortamın derişik HCl ile muamelesinden kondenzasyon ürünü elde edilmiştir (Szollosi *et al.* 2008).



Şekil 2.13. Doymamış asit bileşiği **76**'nın sentezi

Doğal ürün bileşik **82**'nin sentezini gerçekleştirmek için çıkış bileşiği olarak bileşik **77**'nin katalizör olarak piridinyum asetat varlığında aseton ile kondenzasyon tepkimesi sonucu bileşik **78** elde edilmiştir. Bileşik **78**'deki çift bağ hidrojen gazı kullanmaksızın amonyum format ile indirgenmiş, bileşik **79**'daki OH gruplarının reaksiyonlardan etkilenmemesi için OH grupları koruma gruplarına dönüştürülmüştür. Koruma gruplar seçilirken bu grupların aldol reaksiyonunda kararlı olması göz önünde bulundurulmuş ve bileşik **79**'daki OH grupları etoksietil ile korunarak bileşik **80** elde edilmiştir. Bileşik **80**'in DBU varlığında sinamaldehit ile kondenzasyonundan katılma ürünü bileşik **81** elde edilmiştir. Bileşik **81**'deki koruma gruplarının uzaklaştırılmasıyla diarilheptanoid bileşiği **82** yüksek verimle sentezlenmiştir (Baranovsky *et al.* 2003).

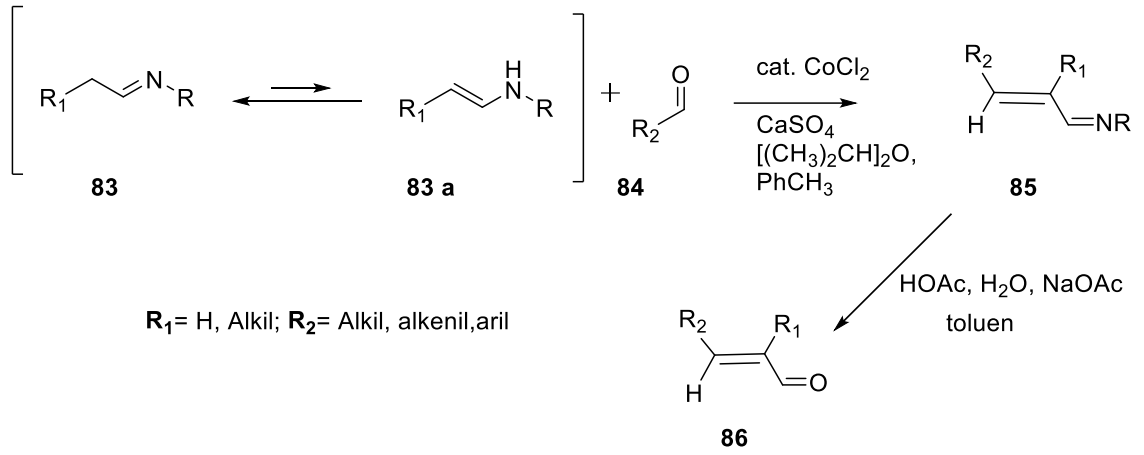


- a) Me_2CO , MeCN , AcOH , $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH}$, reflux,
b) HCO_2NH_4 , Pd/C , Me_2CO , MeOH , OS, 1 Sa c) EtOCH=CH_2 , Et_2O , OS, 24 Sa,
d): 1) LDA , THF , 78°C , 2) cinnamic aldehyde, TMSCl , 3) DBU , THF , reflux, 3 Sa,
e): $\text{TsOH}(\text{cat})$, MeOH , OS, 5 dk.

Şekil 2.14. Diarylheptanoid bileşiği **82**'nin sentezi

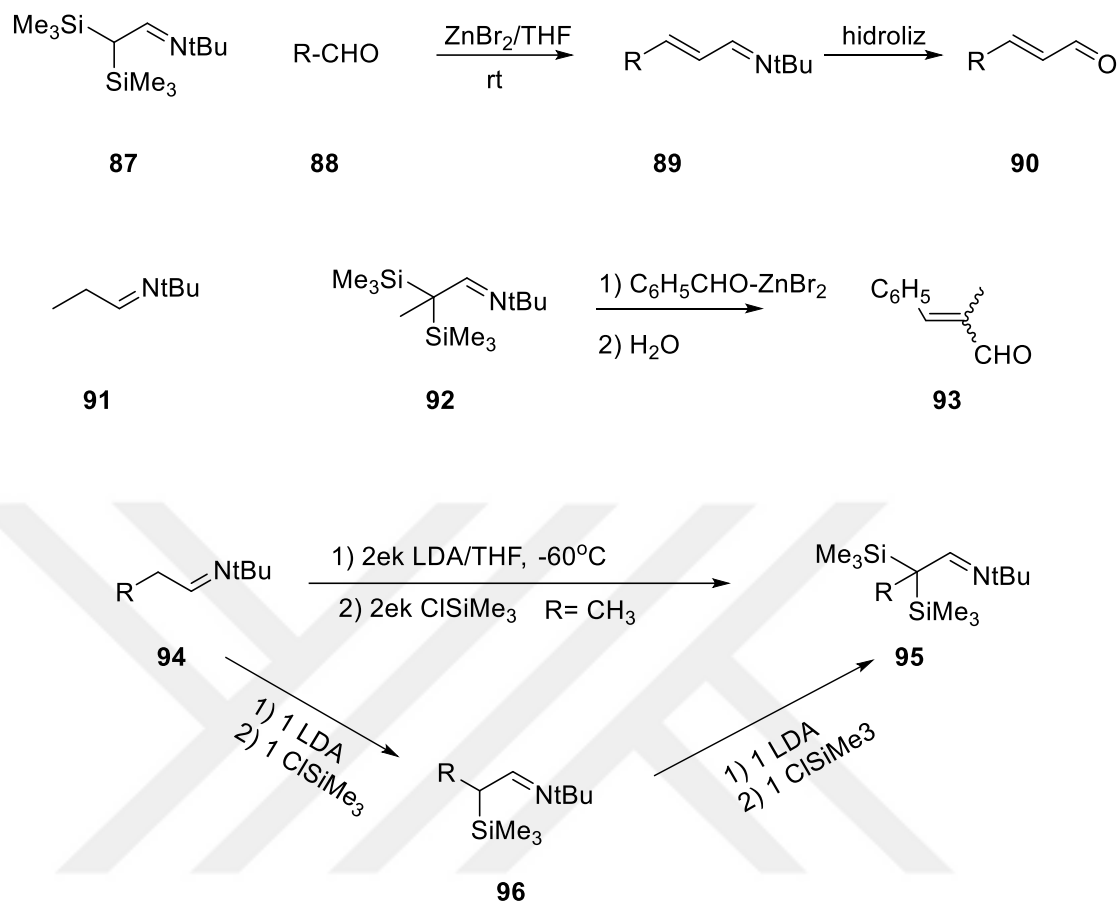
2.4. α,β - Doymamış Aldehitlerin Sentezi

α,β -Doymamış aldehitleri elde etmenin en önemli reaksiyonlarından biri N amin üzerinden yapılan katılma reaksiyonlarıdır. Bu amaçla sentezi yapılan bileşik **83**'ün çeşitli benzaldehit **84** türevleri ile yapılan tepkimelerde konjuge aldehitler **86** yüksek verimlerle elde edilmiştir (Babler *et al.* 2007).



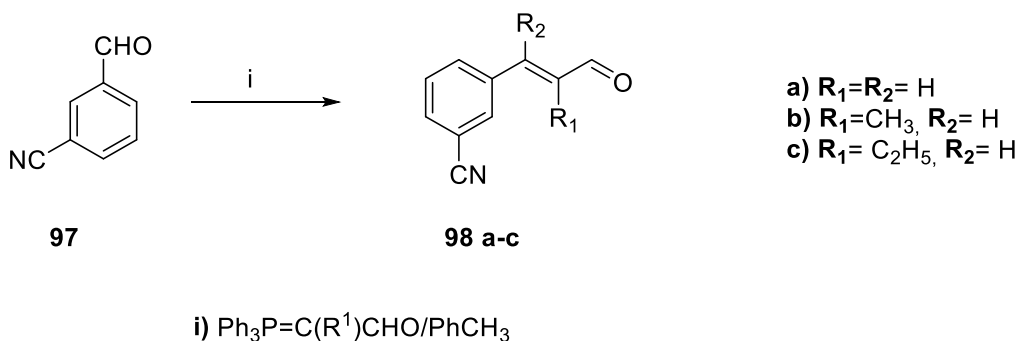
Şekil 2.15. α,β -Doymamış aldehitlerin sentezi

Lahmar ve grubunun yaptığı çalışmalarda α,α -bis(trimethylsilyl)-tert-butylaldimine **95** bileşiği aldimin, lityumdisopropil amid (LDA) ve klorotrimetilsilil ile tek adımda yüksek verimle sentezlenmiştir. Bileşik **92**'nin benzaldehit ile çeşitli katalizörler varlığında kondenzasyonu yapılmış ve aynı şekilde benzaldehitin çinko bromür varlığında oda sıcaklığında THF içerisinde bileşik **92** ile tepkimesi ve bunu takiben hidroliziyle bileşik **93** niceleyici verimle elde edilmiştir (Lahmar *et al.* 2006).



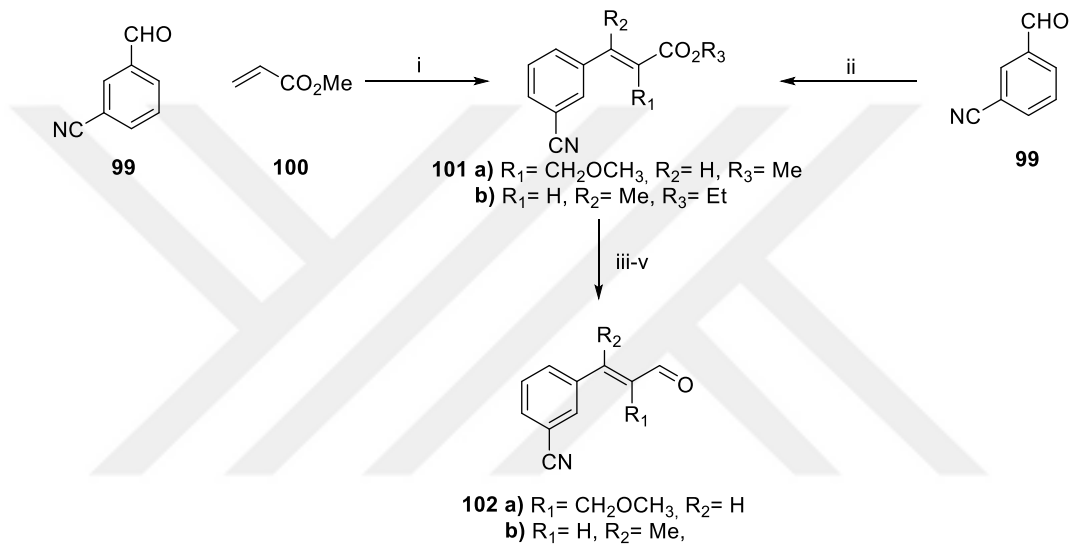
Şekil 2.16. α,β -Doymamış aldehit **93**'ün sentezi

Bileşikler **98a-c**'nin sentezi 3-siyanobenzaldehitin $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{R}_1)\text{CHO}$ ile Wittig tepkimesinden elde edilmiştir.



Şekil 2.17. α,β -Doymamış aldehitler **98a-c**'nin sentezi.

Aynı çalışmada 3-siyanobenzaldehitin MeOH/THF karışımında NaH varlığında metil akrilat ile tepkimesi yapılmış tepkime sonucu α pozisyonunda metoksimetil grubuna sahip olan eşleşme ürünü bileşik **101a** elde edilmiştir. 3-Siyanobenzaldehitin bir yilid olan $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ ile tepkimesinde β konumunda metil grubu olan bileşik **101b**'yi vermiştir. Bileşikler **101a-b**'nin sırasıyla **iii-v** reaktifleriyle α,β -doymamış aldehit bileşikleri **102a-b** sentezlenmiştir (Noguchi *et al.* 2007).



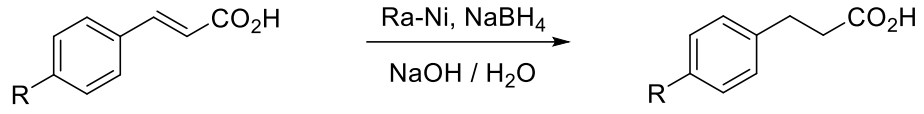
i) NaH, MeOH/THF; ii) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ /Xylene; iii) DIBAL, $i\text{-Bu}_3\text{Al}$ /Hekzan- CH_2Cl_2 ; iv) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ /1-Metil-2-pyrrolidinone; v) MnO_2 / Hekzan- CH_2Cl_2

Şekil 2.18. α,β -Doymamış aldehitler **102a-b**'nin sentezi

2.5. α,β -Doymamış Çift Bağların İndirgenmesi

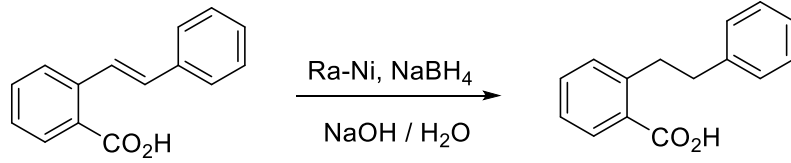
Çift bağların indirgenmesi organik kimyada önemli reaksiyonlardan bir tanesidir. Son yıllarda çift bağları indirgemede kullanılan birçok yöntem geliştirilmiştir. Çift bağları indirgenmede hidrojen kaynağının yanında Pd-C, Pt-C, Rh, In ve Ni gibi metal katalizörler de kullanılmaktadır. Çift bağları indirgenmesinde kullanılan NaBH_4 ilk kez 1962'de Brown ve çalışma arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (Rao *et al.* 2012).

Şekil 2.19'da bileşikler **103a-c**, **105** ve **107**'lerin Raney nikel varlığında bazik şartlarda NaBH_4 ile yapılan tepkimelerinde indirgenme ürünleri yüksek verimlerle elde edilmiştir.



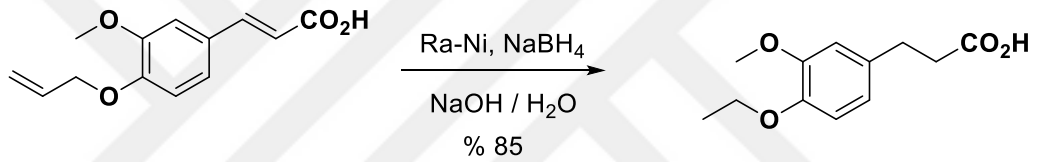
103 a) R= H
b) R= Cl
c) R= OMe

104 a) R= H
b) R= Cl
c) R= OMe



105

106

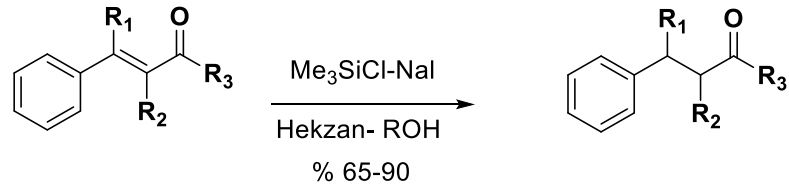


107

108

Şekil 2.19. Doymuş asit bileşikleri **104**, **106** ve **108**'lerin sentezi

α,β -Doymamış keton, ester ve asit **109a-e**'nin alkol içerisinde $\text{Me}_3\text{SiCl-Nal}$ reaktifi ile tepkimesinden ilgili doymuş bileşikler **110a-e** farklı verimlerle elde edilmiştir (Sakai *et al.* 1987). Tepkimede kullanılan suyun miktarı ürün verimleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Örneğin, 6 mmol $\text{Me}_3\text{SiCl-Nal}$, 10 mmol H_2O ve 1 mmol **109a**'nın kullanımında ürün verimi % 80 olarak ölçülürken, 6 mmol $\text{Me}_3\text{SiCl-Nal}$, 30 mmol H_2O ve 1 mmol **109a** kullanımında verim % 23'lere kadar düştüğü tespit edilmiştir. Artan su miktarı reaksiyon ortamında oluşan HI ile tepkimeye girerek ürün oluşumunu engellemektedir.

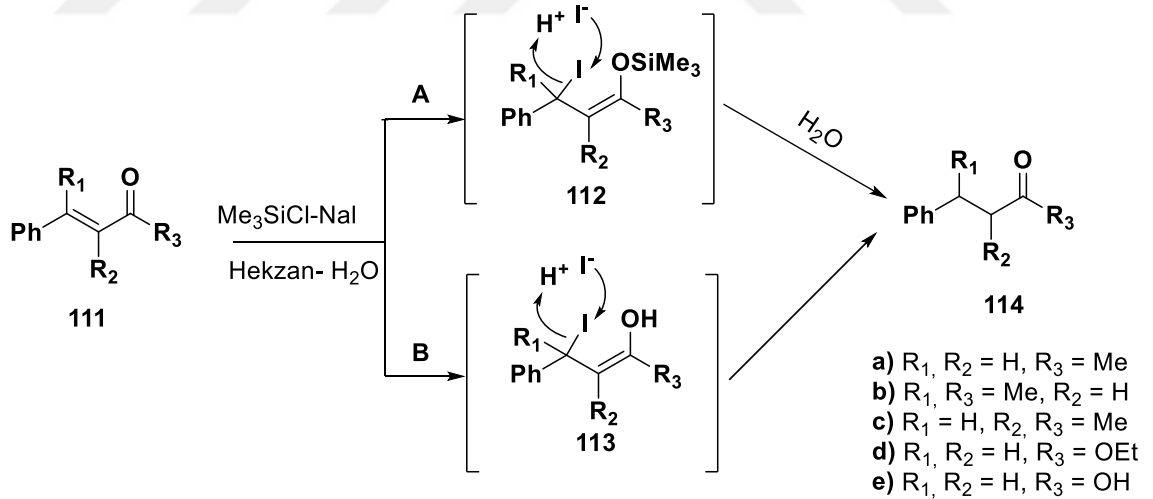


- 109 a)** $R_1, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Me}$
b) $R_1, R_3 = \text{Me}, R_2 = \text{H}$
c) $R_1 = \text{H}, R_2, R_3 = \text{Me}$
d) $R_1, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OEt}$
e) $R_1, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}$

- 110 a)** $R_1, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Me}$
b) $R_1, R_3 = \text{Me}, R_2 = \text{H}$
c) $R_1 = \text{H}, R_2, R_3 = \text{Me}$
d) $R_1, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OEt}$
e) $R_1, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OH}$

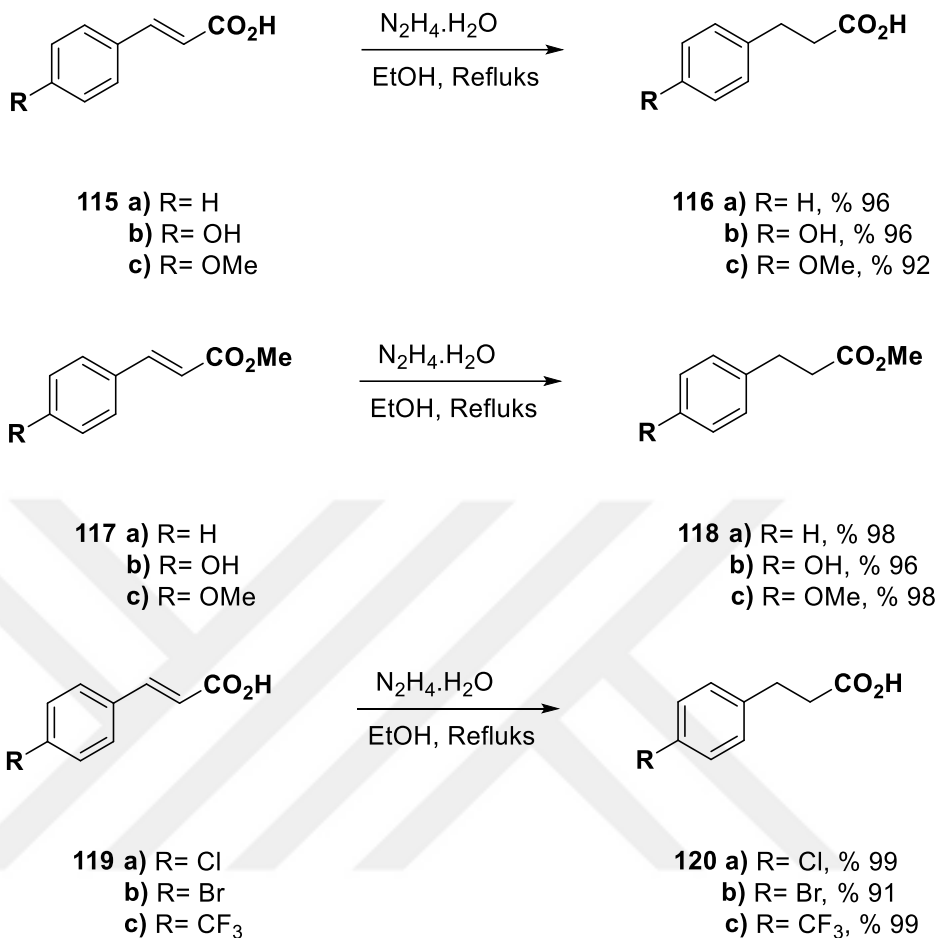
Şekil 2.20. Doymuş bileşikler **110a-e**'nin sentezi

Reaksiyon mekanizması için iki yol önerilebilir. A yolunda öncelikle Me_3SiI ün çift bağa 1,4 katılmasıyla β -iyodo enol silil eter ara ürünü **112** üzerinden bunun da hidroliziyle doymuş bileşik **114** elde edilmiştir. B yolunda ise reaksiyon ortamında oluşan HI ün katılmasıyla β -iyodo keton ara ürün bileşiği **113** üzerinden doymuş bileşik **114** elde edilmiştir (Sakai *et al.* 1987).



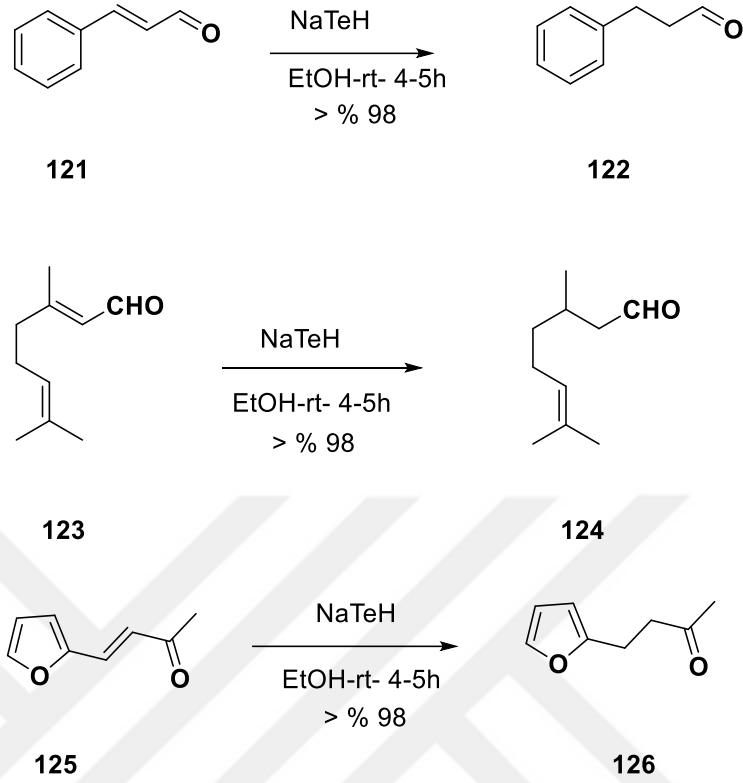
Şekil 2.21. Doymuş bileşikler **114a-e**'nin sentezi

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NH_2NH_2 ile $\text{C}=\text{C}$ çift bağlarının indirgenmesini geliştirmiş oldukları metotta EtOH içerisinde yüksek verimlerle indirgenme ürünlerini elde etmişlerdir (Chen *et al.* 2012).



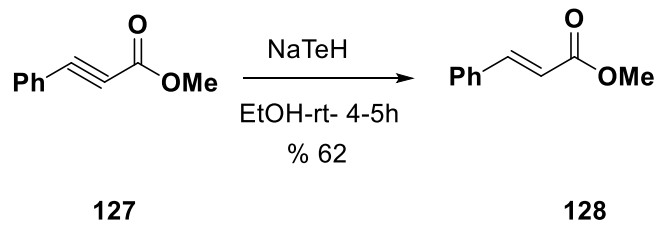
Şekil 2.22. Doymuş bileşikler **116a-c**, **118a-c** ve **120a-c**'nin sentezi

α,β -Doymamış karbonil bileşiklerinin kimya seçici olarak indirgenmesi organik kimyada önemli bir reaksiyondur. Bu reaksiyonlar için son zamanlarda yeni hidrür kaynakları geliştirilmiştir, bunlardan biride NaTeH dür. Yapılan çalışmalarda sinemaldehit (**121**)'in NaTeH ile EtOH içerisinde argon atmosferi altında yapılan tepkimede indirgenme ürünü bileşik **122** yüksek verimle elde edilmiştir (Yamashita *et al.* 1994). **123** Bileşiğinde 2 adet çift bağ vardır, bu bileşiğin indirgenme tepkimesinde seçici olarak α,β -doymamış çift bağın indirgendiği tespit edilmiştir.



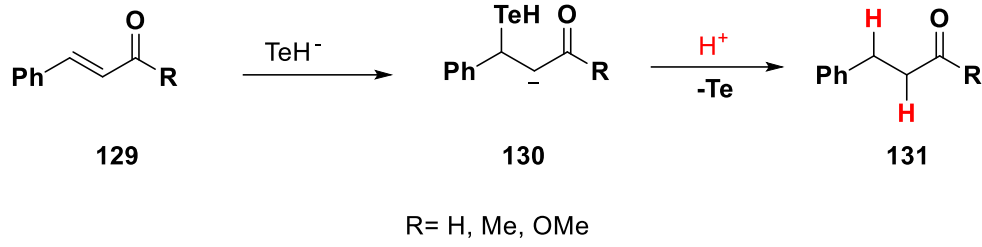
Şekil 2.23. α,β -Doymamış bileşikler **121**, **123** ve **125**'lerin indirgenmesi

Ayrıca yapıda üçlü bağ bulunan bileşik **127**'nin 1:1 oranlarında NaH₂Te ile yapılan tepkimesinden bileşik **128** elde edilmiştir.



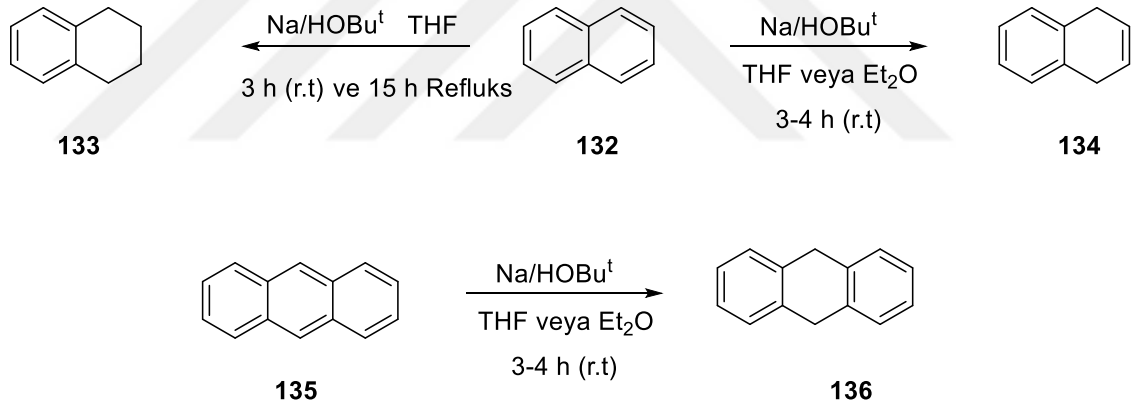
Şekil 2.24. Bileşik **127**'nin indirgenme tepkimesi

Reaksiyonun oluşum mekanizması öncelikle TeH⁻ 1,4 katılmasıyla ara ürün bileşik **130** ve onun da proton almasıyla doymuş bileşik **131** elde edilmiştir (Yamashita *et al.* 1994).



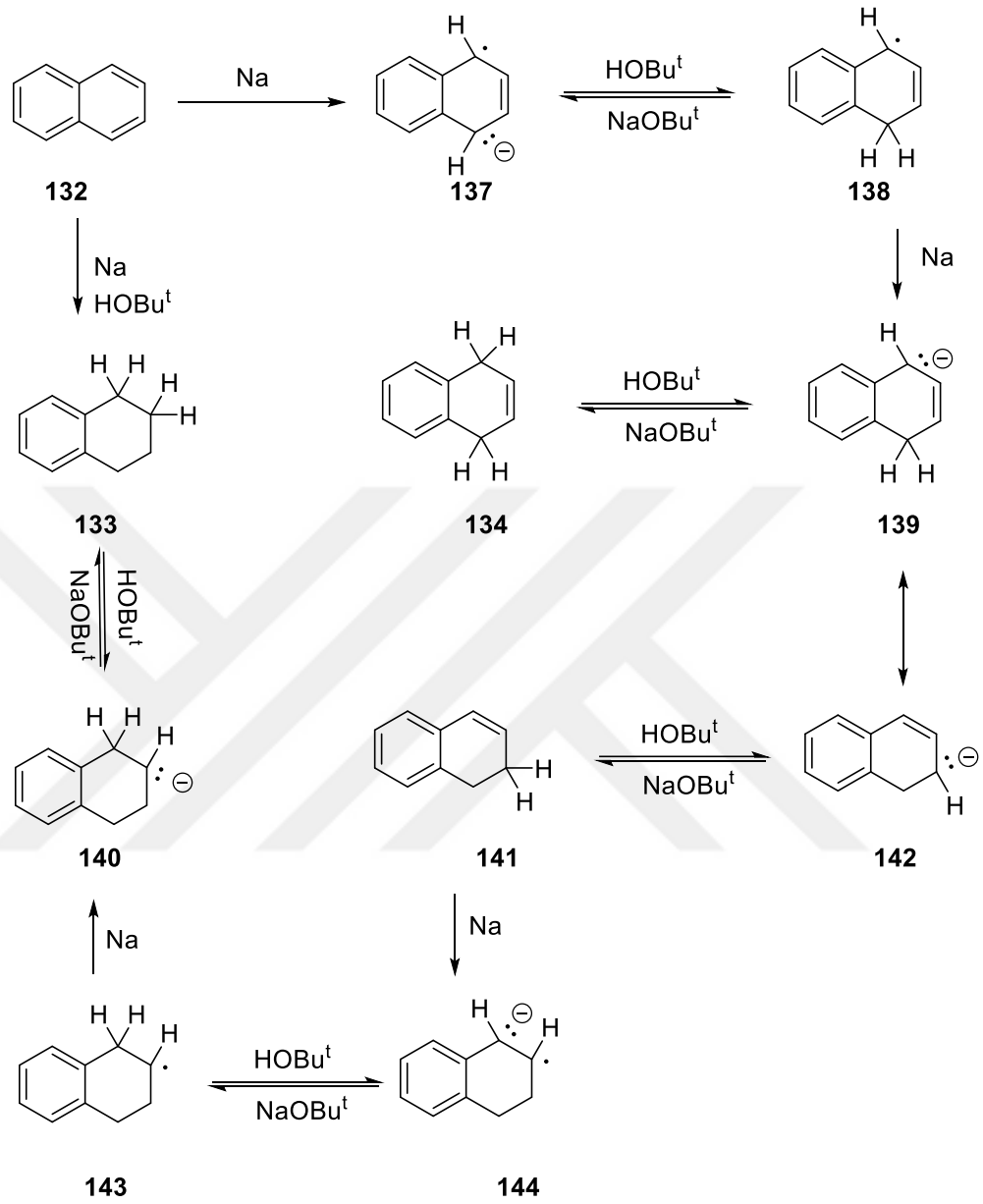
Şekil 2.25. Bileşik **131**'in indirgenme tepkimesi

Çift bağların indirgenmesinde kullanılan bir diğer yöntem ise alkali metal varlığında ^tBuOH ile yapılan indirgenmedir. Menzek ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada naftalin bileşiği **132**'nin ve antresen bileşiği **135**'in Na/HOBu^t varlığında THF veya Et₂O içersinde yapılan tepkimelerinden indirgenme ürünleri bileşik **134** ve **136** elde edilmiştir (Menzek *et al.* 2003).



Şekil 2.26. Bileşik **132** ve **135**'in indirgenme tepkimesi

Bileşik **134**'ün oluşumunu açıklamak için aşağıdaki mekanizma önerilmiştir. Naftalin bileşiği (**132**)'nin metalik sodyum ile muamelesinden radikal anyon bileşik **137** bu radikalik anyon bileşiği Na ve HOBu^t varlığında ara ürünler bileşik **138** ve **139** üzerinden bileşik **134**'e dönüşmüştür. Bilindiği gibi Na ve HOBu^t izole çift bağları indirgeyemezler, bu yüzden bileşik **134** ara ürünler **139** ve **142** üzerinden bileşik **141** e dönüşürler. Bileşik **141**'in Na ile radikalik anyon olan bileşik **144**'e bu bileşiğinde Na ve HOBu^t varlığında sırasıyla ara ürünler bileşik **143** ve **140** üzerinde tetralin (**133**)'e dönüşmüştür (Menzek *et al.* 2003).

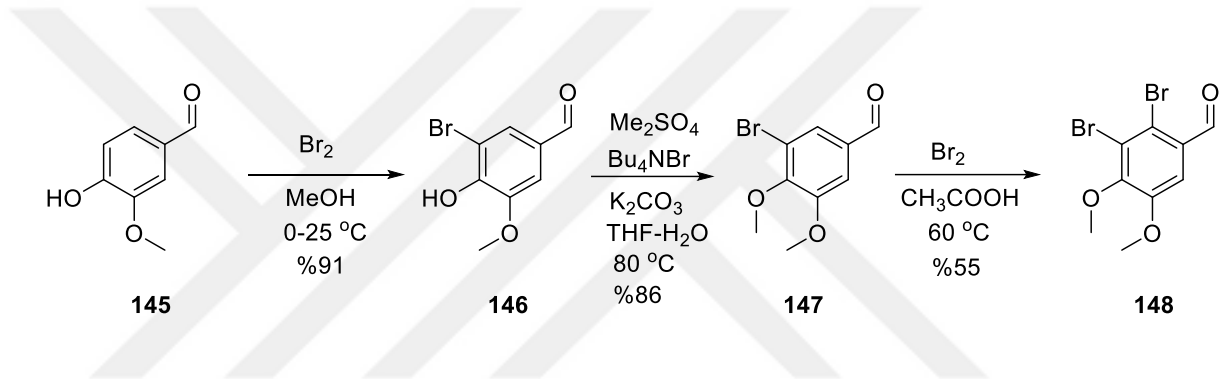


Şekil 2.27. Bileşik **133** ve **134**'ün oluşum mekanizması

3. MATERİYAL ve YÖNTEM

3.1. 2,3-Dibrom-4,5-Dimetksibenzaldehit (148)'in Sentezi

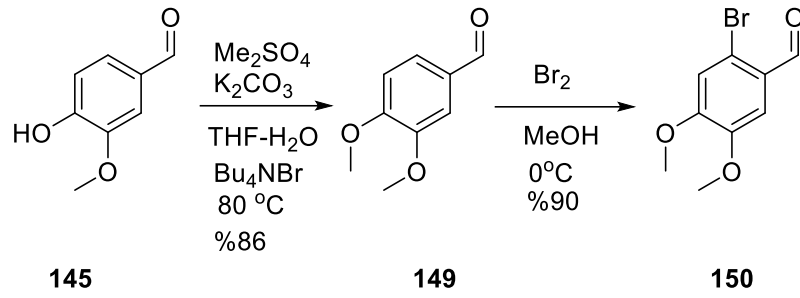
Doğal bromofenol **14** ve **15** bileşiklerinin sentezinde çıkış bileşikleri olarak **147** ve **148**'in kullanılması gerekir. Dolayısıyla, bu bileşikler Şekil 3.1. de gösterildiği gibi sentezlendi. Bileşik **148** literatürde bilinmektedir. Bu bileşik bilinen yöntemlere göre sentezlendi (Ford and Davidson 1993; Furstner *et al.* 2002; Akbaba *et al.* 2010) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Bileşik **148**'in sentezi

3.2. 2-Brom-4,5-Dimetoksibenzaldehit (150)'nin Sentezi

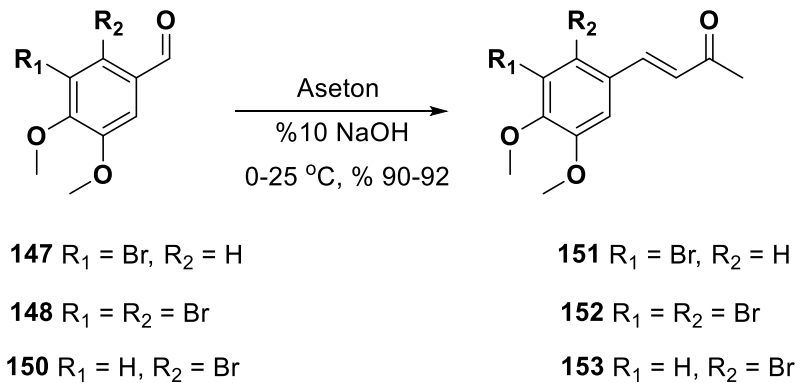
Yukarıda da belirtildiği gibi doğal bromofenol bileşiği **16**'yı sentezlemek için çıkış bileşiği olarak **150**'nin sentezlenmesi gerekir. Bu amaçla literatürde bilinmekte olan bileşik **150** literatüre göre sentezlendi (Xiong *et al.* 2012) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Bileşik **150**'nin sentezi

3.3. Bileşik 151-153'ün Sentezleri

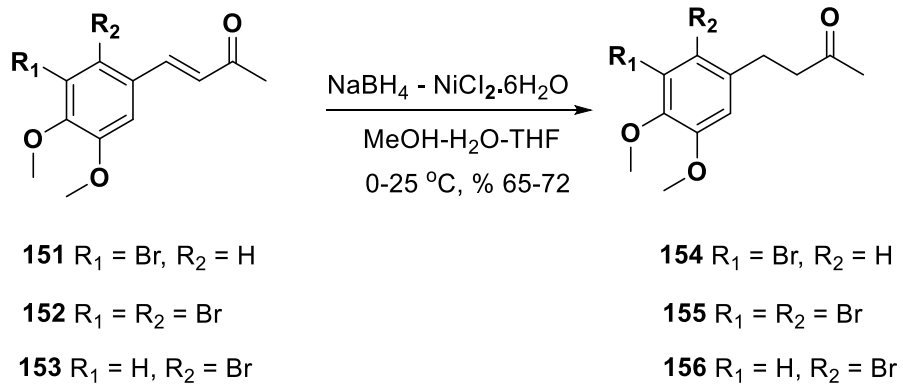
Aromatik aldehitlerin asetonla kondenzasyon ürünleri bilinmektedir (Ning *et al.* 2013). Bu yöntemle göre, daha önce sentezlenen aldehit **147**, **148** ve **150** bileşiklerin %10 luk sulu sodyum hidroksit ve aseton (5 ml) karışımlarındaki 5 saatlik süreyle tepkimeleri sonucunda aseton katılma ürünleri **151-153** yüksek verimlerle sentezlendi. Sentezlenen yeni bileşikler birer α,β -doymamış keton bileşikleridir ve NMR spektrumları **Ek 1.1-1.6**'da bulunmaktadır. Bu bileşiklerden **151**'in ^1H -NMR spektrumundaki 7.33 ppm ve 6.58 ppm'deki bileşik **152**'nin 7.85 ppm ve 6.49 ppm'deki ve bileşik **153**'teki 7.81 ppm ve 6.52 ppm'deki AB sisteminin varlığı bu bileşiklerin sentezlendiğinin ispatıdır. Bu bileşiklerin NMR spektrumları önerilen yapılarla uyum içerisinde (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Kondenzasyon ürünleri olan **151-153** bileşikleri

3.4. α,β -Doymamış Bileşiklerin (151-153) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ ile İndirgenme Tepkimeleri

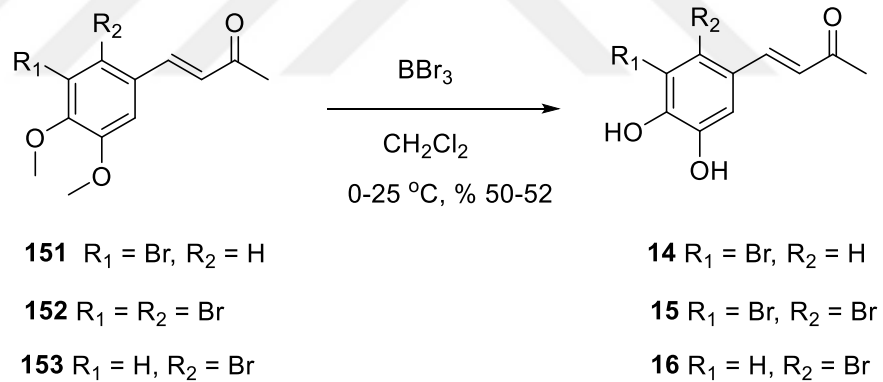
α,β -Doymamış bileşiklerdeki çift bağların indirgenme yöntemlerinden birisi bu bağları $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ ile indirgenmesidir (Khurana and Sharma 2004). Biz de bu amaçla sentezlediğimiz α,β -doymamış bileşik **151-153**'lerdeki çift bağları bu yöntemle ilgili doymuş bileşik **154-156**'ya indirgedik (Şekil 3.4). Çift bağları indirgenecek **151-153** nolu bileşiklerin MeOH içindeki çözünürlükleri çok az olduğundan dolayı tepkimeler MeOH-THF karışımında $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ sistemi ile tepkimelere sokuldu. İTK (ince tabaka kromatografisiyle) kontrol edildikten sonra tepkimelerin 24 saat içerisinde tamamlandığı gözlemlendi. Ürün karışımları kolon kromatografisinde saflaştırdıktan sonra ilgili ürünler **154-156** renkli (**154** ve **155** sarı renkli **156** ise gri renkli) sıvılar olarak iyi verimlerle (% 65-72) sentezlendi (Şekil 3.4). Doymuş **154-156** bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında α,β -doymamış CO grubundaki çift bağ hidrojenleri $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında birer AB sistemi vermektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında bu çift bağ hidrojenlerinin bulunmaması ürünlerin indirgendiğini göstermektedir. Bileşiklerin NMR spektrumları **Ek 1.7-1.12**'de bulunmakta olup, önerilen yapılarla uyum içerisinde dirler.



Şekil 3.4. Bileşikler **151-153**'ün indirgenme tepkimeleri

3.5. Dimetoksitli 151-153 Bileşiklerin BBr₃ ile Demetilasyon Tepkimeleri

Fenolik yapılarıdaki OH gruplarının kimyasal tepkimelerden etkilenmemesi, çok polar olmayan organik çözücülerde iyi çözünmesi ve yapı tayinlerinin kolay olması dolayısıyla, bu gruplar OMe türevlerine (fenilmetil eter) dönüştürülürler. Dimetoksitli **151-153** bileşikleri sırayla **14**, **15** ve **16** doğal ürünlerinin metoksitli türevleridir (Xu *et al.* 2004; Popplewell and Northcote 2009; Li *et al.* 2011; Javan *et al.* 2013). Fenil metil eter türevleri ilgili fenol bileşiklerine genelde BBr₃ ile dönüştürülürler (Li *et al.* 2007; Balaydin *et al.* 2009; Akbaba *et al.* 2010; Balaydin *et al.* 2010; Cetinkaya *et al.* 2011). Bu amaçla, **151-153** bileşikleri BBr₃ ile ilgili doğal ürün **14**, **15** ve **16** bileşiklerine dönüştürüldükten sonra kolan kromatografi ve kristallendirme yöntemleriyle saflaştırıldılar (Şekil 3.5). Sentezlenen doğal bromofenol **14**, **15** ve **16** bileşiklerin **Ek 1.13-1.18**'de verilen ¹H-NMR spektrumları izole edilen bileşiklerle uyum içerisindedir.

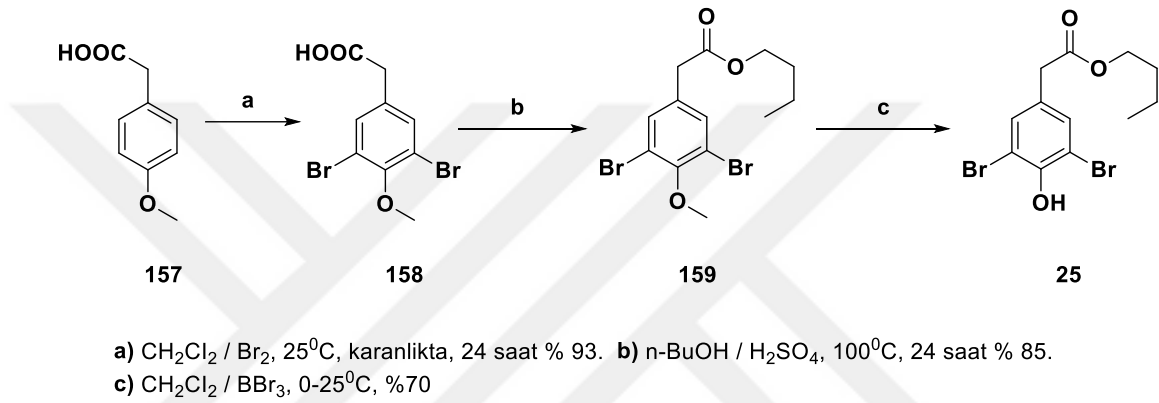


Şekil 3.5. Doğal ürün bileşikleri olan **14-16**'nın sentezi

3.6. Doğal ürün Bromofenol 25'in Sentezi

Doğal ürün bromofenol **25** bileşiği bir fenil asetik asit ester türevidir (Javan *et al.* 2013). Önce 2-(4-metoksifenil) asetik asidin (**157**) karanlıkta CH₂Cl₂ içinde bromlamasından yüksek verimle dibromür **158** elde edildi. Dibromür **158**'in n-BuOH ile katalitik miktarda H₂SO₄ ile tepkimesinden ester **159** elde edildi. Ester **159**'un CH₂Cl₂ içerisinde BBr₃ ile

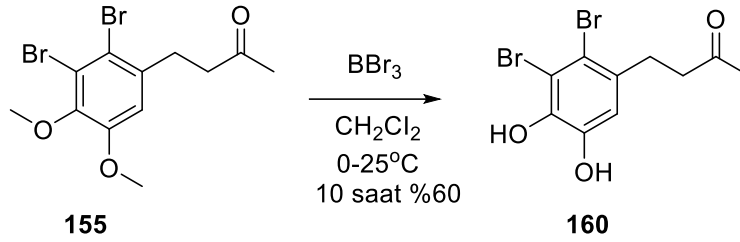
demetilasyonu doğal ürün bromofenol bileşiği **25**'i verdi (Şekil 3.6). Tüm tepkimelerden elde edilen ürünlerin verimleri yüksek olup, onların $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında bileşik **158**'de 7.44 ppmde 2H protonun singlet olarak rezonans olması bileşik **158**'in elde edildiğinin kanıtıdır, aynı şekilde bileşik **159**'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda bütanol esterinin varlığı bu bileşiğin sentezlendiğini göstermektedir. Bu bileşiklere ait NMR spektrumları **Ek 1.19-1.24**'te olup, önerilen yapılarla uyum içerisindedirler.



Şekil 3.6. Doğal ürün **25**'in sentezi

3.7. 4-(2,3-Dibrom-4,5-Dihidroksifenil)butan-2-on (**160**)'ın Sentezi

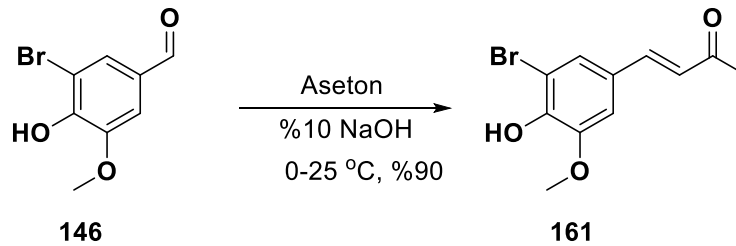
Doğal bromofenoller **14-16**'nın doymuş (izole çift bağların olmadığı) türevlerinin sentezi önemli olabilir. Bu amaçla öncü bileşikler olarak dimetoksili (**154-156**) bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirildi (Şekil 3.4). **154-156**'nın demetilasyonu için bileşikler CH_2Cl_2 içerisinde 0°C de azot atmosferi altında BBr_3 ile muamele edildi. Bu işlemler sonucunda sadece bileşik **155**'in demetilasyon tepkimesinden ürün elde edilirken bileşik **154** ve **156**'nın tepkimelerinde başarılı olunmadı. Bromofenol türevi bileşik **160** beyaz katı olarak % 60 verimle sentezlendi (Şekil 3.7). Bileşik **160**'ın NMR spektrumları **Ek 1.25** ve **1.26**'da bulunmakta olup, bileşik önerilen yapıyla uyum içerisindedirler.



Şekil 3.7. Doğal ürün türevi **160**'ın sentezi

3.8. (E)-4-(3-Brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)but-3-en-2-on (**161**)'in Sentezi

Doğal ürün **15**'in bir tek OH lı türevi sentezlenebilir. Yukarıda bahsedildiği gibi aromatik aldehitlerin asetonla kondenzasyon ürünleri bilinmektedir (Ning *et al.* 2013). Bu yöntemle göre, daha önce sentezlenen aldehit **146** bileşiği %10'luk sulu sodyum hidroksit ve aseton (5 ml) karışımlarındaki 24 saatlik süreyle tepkimeleri sonucunda aseton katılma ürünü **161** yüksek verimlerle sentezlendi (Şekil 3.8). Bileşik **161**'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 7.36 ppm ve 6.57 ppm'deki AB sisteminin varlığı bileşik **161**'in sentezlendiğinin tespitidir. Bu bileşiğin NMR spektrumları **Ek 1.27-1.28** ve **1.28a**'da bulunmakta olup, onlar önerilen yapıyla uyum içerisindedirler.

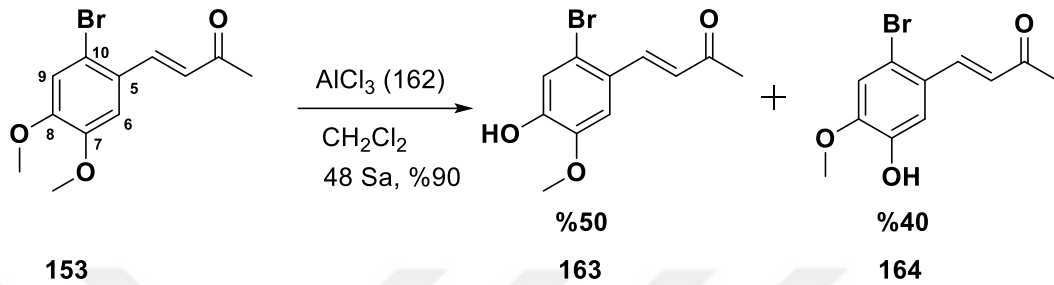


Şekil 3.8. Bileşik **161**'in sentezi

3.9. Bileşik **153**'ün AlCl_3 ile Tepkimesi

Doğal ürün **16**'nın mono metoksi türevlerini sentezlemek amacıyla, bileşik **153**'ün CH_2Cl_2 içerisinde AlCl_3 ile 48 saat tepkimesi sonucu iki ürünün oluştuğu gözlemlendi (Du *et al.* 2010). Ürün karışımları silikajel kolon kromatografisiyle saflaştırıldı ve izomerik ürünler elde edildi. Ürünlerin NMR (tek boyutlu) spektrumları (**163** ve **164** olarak) **Ek**

1.29-1.32'de bulunmaktadır. Bu izomerik ürünler mono OH grublu ürünlerdir. Ürünlerin oranları 4/5 dir. Daha fazla oluşan üründe OH grubunun α,β -doymamış karbonil grublu substitüente göre para konumda olduğu düşünüldü.



Şekil 3.9. Doğal ürün **14**'ün mono hidroksi türevleri **163** ve **164**'ün sentezi

Bu izomerik ürünlerin tam yapılarını belirlemek amacıyla birinin HMQC ve HMBC diğerinin de HMBC spektrumları alındı (**Ek 1.33-1.40**). Bu izomerin HMQC spektrumunda (**Ek 1.33**) OMe, çift bağ, ketona bağlı metil gruplarının hem hidrojen hem de bunların bağlı olduğu karbonlarına ait pikler belirlendi. Ayrıca, aromatik halkadaki 2 CH a ait pikler belirlendi.

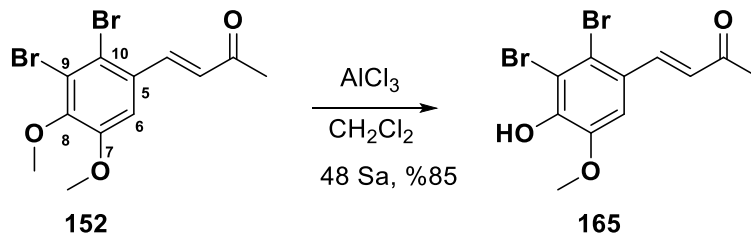
Ek 1.34-1.37'deki HMBC spektrumlarına göre CO grubunun çift bağ ve ona bağlı metil hidrojenleriyle etkileştiği belirlendi. Ayrıca, OMe hidrojenlerinin pikiyle 146.46 ppm deki kuartern piki, OH a ait pikin 119.10 ppm deki CH karbon ve 148.46 ppm deki pikle etkileştiği gözlemlendi. Çift bağın 4 nolu hidrojenin 108.66 ppm deki CH ve 118.06 ppm deki kuartern C ile etkileşmektedir. Dolayısıyla, bu iki karbon pikleri sırayla C_{10} ve C_5 olmalıdır. Daha aşağı alanlardaki (119.19 ve 7.19 ppm lerde) CH pikleri 7 no lu C ve ona bağlı hidrojen pikleri olmalıdır. Ayrıca, C_7 ye ait pikin OH pikiyle etkileşmesi de OH grubunun C_8 da olması gerektiğini göstermektedir. Dolayısıyla, bu izomer **163** yapısında olmalıdır.

Diğer İzomerin **Ek 1.38-1.40**'daki HMBC spektrumlarına göre, CO, Me, OMe ve çift bağdaki H ve C'ların pikleri belirlendi. Ayrıca, OH ile aromatik H'lerle ve CH karbonları belirlendi. Metoksinin bağlı olduğu karbon (C-OMe), metoksit hidrojenleri ile aromatik

hidrojenlerden biriyle (a) fazında diğeriyle (b) fazıyla uzak etkileşmektedir. Bu fazla olan etkileşme bu karbonun komşu (a) C₇ olmalıdır. Bu da yapının **164** olduğunu gösterir.

3.10. (E)-4-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on'un AlCl₃ ile Tepkimesi

Doğal ürün **15**'in mono metoksi türevlerini sentezlemek amacıyla, bileşik **152**'nin CH₂Cl₂ içerisinde AlCl₃ ile 48 saat tepkimesi yapıldı. Tepkime karışımı silikajel kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Mono hidroksi ürünü saf olarak elde edildi (Şekil 3.10). Bileşiğin ¹H-NMR spektrumları **Ek 1.41** ve **1.42**'de bulunmaktadır. Bileşiğin tek boyutlu NMR spektrumlarına göre OH ve aromatik CH hidrojen piklerini belirlemek zordur. Bu grupların yerlerini belirlemek amacıyla onun iki boyutlu NMR (HMQC ve HMBC) spektrumları alındı. Bu spektrumlar, **Ek 1.43-1.47**'de görülmektedir. Bileşiğin HMQC spektrumundan (**Ek 1.43**) bileşikteki 1, 2, 3, 4 ve 10 no lu karbonlar ve bunlara bağlı hidrojenlerin pikleri belirlendi. Ayrıca, OH ve aromatik CH gruplarındaki hidrojenlerin pikleri de belirlendi. Bileşiğin HMBC spektrumunda (özellikle **Ek 1.44** ve **1.45**'de) OMe deki hidrojenlerin H₁₀ ile az olarak etkileşmesi MeO grubunun bağlı olduğu C₉ ile C₁₀'nun komşu olduğunu göstermektedir. Ayrıca, OH protonlarının C₁₀ ile etkileşmediği görülmektedir. Bu izomerde **165** olmalıdır.

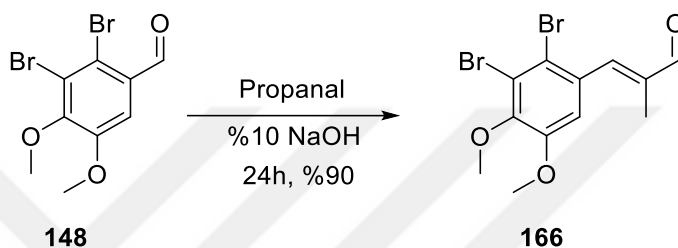


Şekil 3.10. Bileşik **152**'nin AlCl₃ ile tepkimesi

3.11 (E)-3-(2,3-Dibromo-4,5-dimetoksifenil)-2-metilakril aldehit (**166**)'nın Sentezi

Doğal ürünler **26-29**'lar birbirlerinin türevleridir. Bu doğal ürünler **26**'nın O-metil türevi **166** üzerinden sentezlenebilir. Bu amaçla önce bileşik **166**'nın sentezlenmesi gerekir. Aromatik aldehytlerin kondenzasyon ürünleri bilinmektedir (Ning *et al.* 2013). Bu

amaçla, % 10'luk NaOH çözeltisinde aldehit **148**'in propanal ile kondenzasyonu sonucu oluşan ürün karışımının kolon kromatografisiyle saflaştırılmasından sonra bileşik **166** elde edildi (Şekil 3.11). Bileşik **166**'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 7.40 ppm ve 6.92 ppm'deki aromatik ve α,β -doymamış çift bağdaki hidrojen sinyallerinin ve 1.93 ppm'deki metil hidrojenlerinin varlığı α,β -doymamış aldehit bileşiğinin oluştuğunu göstermektedir. Bu bileşiğin NMR spektrumu (Ek 1.48 ve 1.49) önerilen yapıyla uyum içerisindedirler.

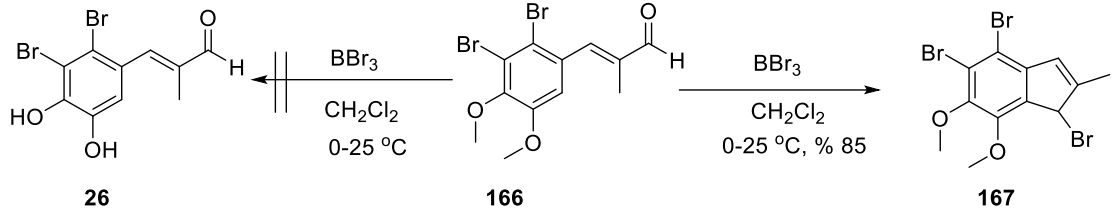


Şekil 3.11. Bileşik **166**'nın sentezi

3.12 (E)-3-(2,3-Dibromo-4,5-dimetoksifenil)-2-metilakril aldehit (**166**)'nın BBr_3 ile Demetilasyon Tepkimesi

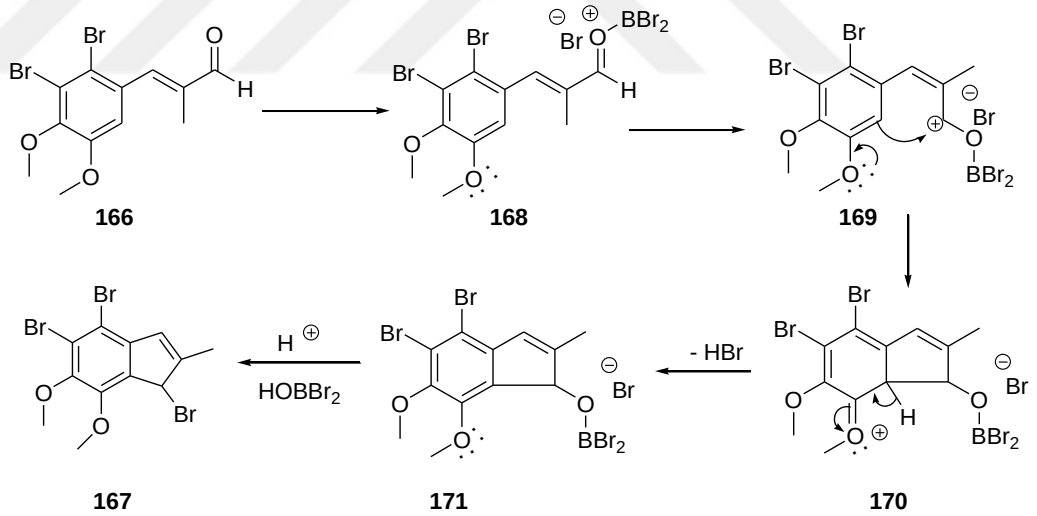
Şekil 3.11'de ifade edildiği gibi sentezlenen bileşik **166**'nın BBr_3 ile tepkimesinden doğal ürün bromofenol bileşiği **26** sentezlenebilir. Fakat, bu tepkimede beklenen doğal ürün bileşik **26**'nın yerine tek ürün olarak kenetleme ürünü olan tribrom **167** bileşiğinin oluştuğu gözlemlendi (Şekil 3.12). Bu kenetlenme ürününün NMR spektrumları Ek 1.50 ve 1.51'de bulunmaktadır. Bu ürünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 6.51, 5.29, 4.07, 3.85 ve 2.13 ppm'lerde 5 adet singlet piki bulunmaktadır. Bu piklerden hiçbiri aldehit piki olmayıp, bunlardan 4.07, 3.85 ve 2.13 ppm'deki pikler sırayla OMe, OMe ve Me pikleridir. Spektrumdaki pikler singlet olduklarından bu pikleri veren hidrojen atomlarının bağlı oldukları komşu karbondan hiç hidrojen olmamalıdır. Bundan dolayı ürün bir kenetlenme ürünü olabilir. Dolayısıyla, 6.51 ppm'deki hidrojen bir çift bağ hidrojeni olması gerekir. 5.29 ppm'deki pik ise bir alilik ve benzik hidrojene ait olması gerekir. Benzik pozisyonunda OH veya Br grubu bulunabilir. Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumundaki 48.40 ppm'deki pik bromun bağlı olduğu alilik karbona ait olmalıdır. Çünkü bu pik OH'ın bağlı olacağı bu tip karbon atomu daha aşağı alanda rezonansı beklenir. Ayrıca, BBr_3 'lü

ortamda benzilik OH grupları rahatlıkla benzilik bromürlere dönüşürler (Akbaba *et al.* 2010). Dolayısıyla, elde edilen bileşik **167** yapısında olmalıdır.



Şekil 3.12. Bileşik **166**'nın BBr₃ ile tepkimesi

Aldehit **166**'nın BBr₃ ile tepkimesinden tribromür **167**'nin oluşum mekanizması önerilen mekanizma Şekil 3.12'deki gibi verilmiştir. Öncelikle bu tepkimede ilk etkileşme **168** yapısında olabilir ve daha sonra bu yapı **169-171** üzerinden tribromür **167**'ye dönüşebilir.

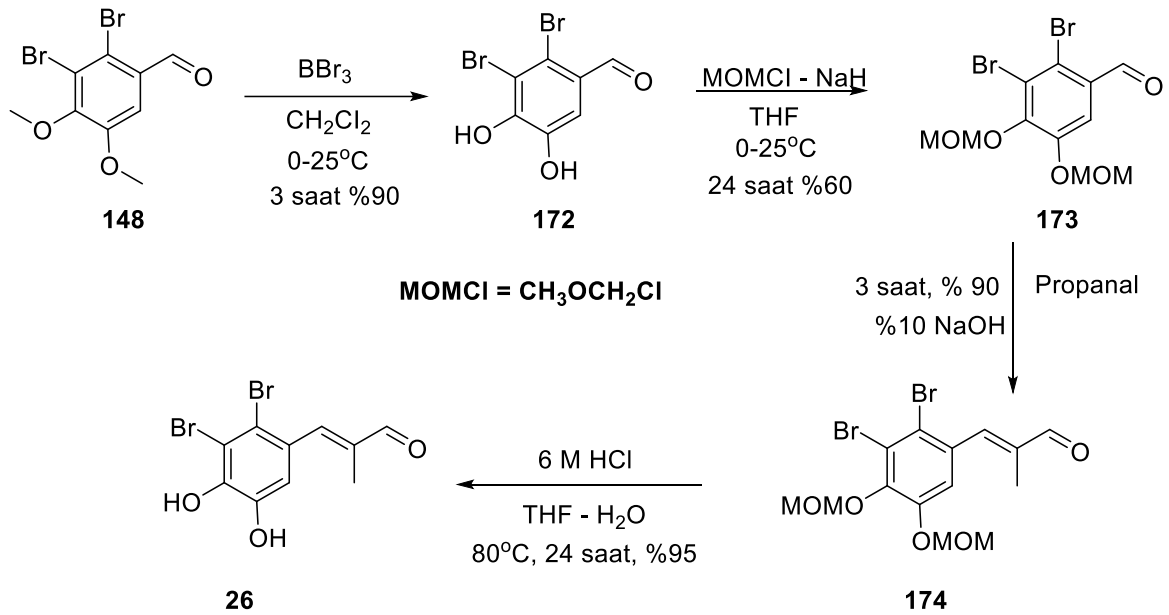


Şekil 3.12. Bileşik **167**'nin oluşum mekanizması

α,β -Doymamış aldehit bileşiklerinin BBr₃ ile bu tip düzenlenmeleri yenidir.

3.13. Doğal Ürün Bromofenol Bileşiği 26'nın Sentezi

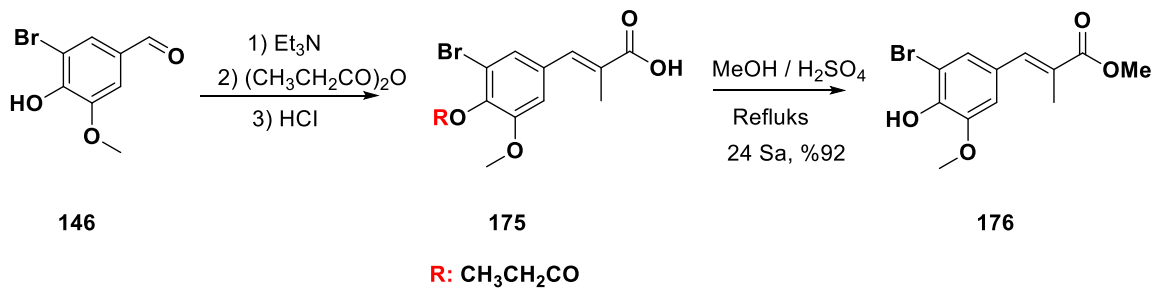
Bileşik **166**'nın demetilasyon tepkimesinden bileşik **26** elde edilemediğinden, OH grupları başka şekilde korunmalıdır. Fenolik OH grupları OMe olarak korunduğu gibi OMOM şeklinde de korunabilir ve OMOM dan OH a geçiş OMe ye göre daha ılıman şartlarda gerçekleşir. Bu amaçla, önce dimetoksitli aldehit **148** BBr₃ ile bilinen fenol **172**'ye o da MOMCl ile bilinen **173** bileşiğine dönüştürüldü (Kubo *et al.* 1993). Daha sonra **173** bileşiğinin bazik (% 10 NaOH) ortamda propanal ile olan tepkimesinden aldehit **174** elde edildi. Aldehit **174**'ün asidik (6M HCl) ortamdaki hidroliziyle doğal ürün bromofenol **26** elde edildi. (Şekil 3.13). Bileşik **174**'ün ¹H-NMR spektrumunda 7.36 ve 7.24 ppm'deki singlet olarak rezonans olan hidrojenlerin aromatik halka ve çift bağ hidrojenleri olduğu tespit edildi, aynı şekilde 5.24 ve 5.20 ppm'deki OMOM'daki CH₂ hidrojenlerine ait olduğu NMR spektrumda belirlendi. Hidroliz aşamasını takiben bileşik **174**'teki 5.24, 5.20, 3.66 ve 3.48 ppm'deki OMOM grubuna ait olan piklerin olmaması bileşik **26**'nın varlığını ispatlamaktadır. Bileşikler **26** ve **174**'ün NMR spektrumları **Ek 1.52-1.55**'de bulunmakta olup, onlar ileri sürülen yapılarla uyum içerisindedirler.



Şekil 3.13. Doğal ürün **26**'nın sentezi

3.14. Metil (E)-3-(3-brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)-2-metilakrilat (176)'nın Sentezi

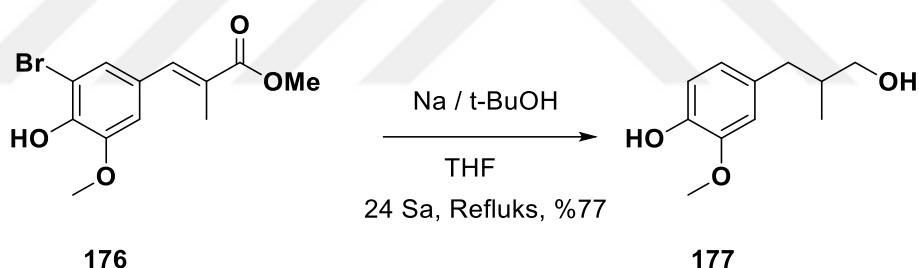
Doğal ürünler **27-29** bileşiklerini sentezlemek için bileşik **166**'nın α,β -doymamış çift bağının indirgenmesi gerekir. Bu amaçla bileşik **166**'nın ilk başta $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ yöntemi ile indirgenmesi denendi. Bu tepkime sonuç vermeyince diğer yöntemler denendi (Sakai *et al.* 1987); (Khurana and Sharma 2004); (Chen *et al.* 2012). Ancak, bunlardan da olumlu sonuç alınamadı. Bu doğal ürünlerin sentezi için sırasıyla kondenzasyon, çift bağ indirgenmesi, bromlama ve demetilasyonun olduğu yöntemin uygulanması düşünüldü. Bu amaçla öncelikle bileşik **146**'nın propiyonik anhidrit ve Et_3N ile kondenzasyon tepkimesi yapıldı. Tepkime sonucu ürün karışımına derişik HCl çözeltisi ilavesiyle sinnamik asit türevi **175** saf olarak elde edildi. Bileşik **175**'deki OH grubu reaksiyon ortamında propiyonat esterine dönüştüğü ^1H -NMR spektrumu ile tespit edildi. Kimyasal tepkimelerde asit gibi fonksiyonel gruplar içeren yapıların kromatografik yöntemlerle saflaştırılması zor olduğu için bu bileşikler metil esteri türevlerine dönüştürülürler. Bundan dolayı bileşik **175**, MeOH içerisinde katalitik H_2SO_4 varlığında ester türevi **176**'ya dönüştürüldü. Reaksiyon ortamında trans esterleşme sonucu bileşik **175**'deki $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$ gurubu OH gubuna dönüştü (Şekil 3.14). Bileşik **176**'ya ait NMR spektrumları Ek 1.56 ve 1.57'de bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisinde. Bu tepkimelerde **146**'nın yerine vanilin (**145**) de kullanılabilir. Ancak, deneme tepkimelerimizden gözlemlediğimiz kadarıyla, vanilinin kullanıldığı tepkimeler hem daha yavaş hem de daha düşük verimle gerçekleşmektedir.



Şekil 3.14. Bileşikler **175** ve **176**'nın sentezleri

3.15. Metil (E)-3-(3-brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)-2-metilakrilat (176) Na ve t-BuOH ile İndirgenme Tepkimesi

Çift bağların indirgenmesinde kullanılan yöntemlerden biri de *t*-BuOH varlığında alkali metallerin kullanılmasıdır (Menzek *et al.* 2003; Altundas *et al.* 2005). Bundan yola çıkılarak kondenzasyon ürünü bileşik **176**'nın Na ile *t*-BuOH varlığında reflüks şartlarında tepkimesi sonucu yapıdaki çift bağın yanı sıra halojen ve ester guruplarının indirgendiği ¹H-NMR spektrumu ile gözlemlendi, Ürün karışımından kolon kromatografisi yöntemiyle bileşik **177** saf olarak elde edildi. Bileşik **177**'ye ait ¹H-NMR spektrumunda 3.51 ve 3.45 ppm'deki CH₂ protonlarının AB sisteminin varlığı ve aromatik bölgede 3 adet hidrojenin olması bileşik **176**'nın hem aromatik halkasındaki bromun hem de doymamış yapıdaki çift bağın indirgendiği belirlendi. Bu bileşiğe ait NMR spektrumu **Ek 1.58** ve **1.59**'da, bileşik önerilen yapıyla uyum içerisindedir.

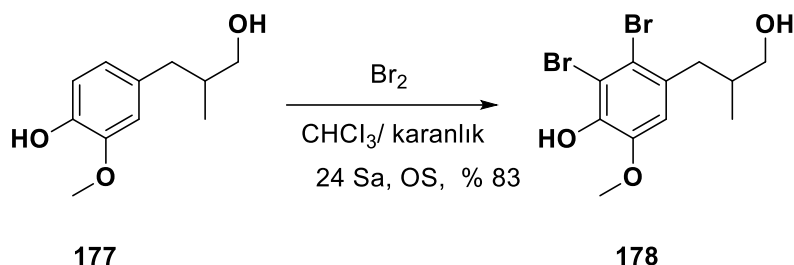


Şekil 3.15. Bileşik **177**'nin sentezi

3.16. 4-(3-Hidroksi-2-etilpropil)-2-metoksifenol (178)'in Sentezi

Fenil halkasında metoksi ve hidroksi gibi elektron sağlayıcı gruplar olduğunda bu yapılar, kolaylıkla aromatik elektrofilik süstitüsyon katılma tepkimeleri verirler (Balaydin *et al.* 2009; Akbaba *et al.* 2010; Balaydin *et al.* 2010; Boztas *et al.* 2015). Bu amaçla bileşik **177**'nin CHCl₃ içerisinde moleküler brom ile tepkimesi yapıldı. Ürün karışımından kolon kromatografisi yöntemiyle bileşik **178** saf olarak elde edildi (Şekil 3.16). Bileşik **178**'e ait ¹H-NMR spektrumunda aromatik halka protonun 6.68 ppm singlet olarak rezonans olması, bileşik **177**'deki aromatik halkada 2 adet brom halojenin katıldığını ispatlar. Bu

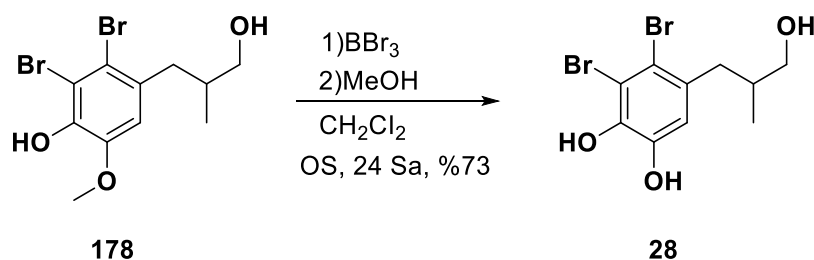
bileşiğe ait NMR spektrumu **Ek 1.60** ve **1.61**'de bulunmakta olup, bileşik önerilen yapıyla uyum içerisindedir.



Şekil 3.16. Dibrom bileşiği **178**' in sentezi

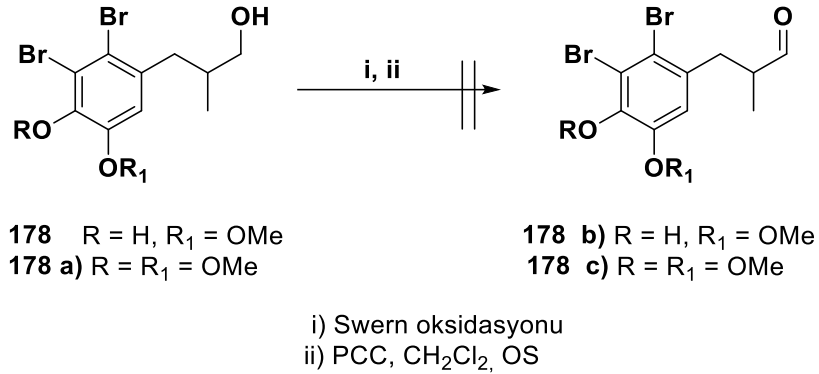
3.17. 2,3-Dibrom-4-(3-hidroksi-2-metilpropil)-6-metoksifenol (**178**)'in BBr₃ ile Demetilasyon Tepkimesi

Bileşik **178**'in CH₂Cl₂ içerisinde BBr₃ ile gerçekleştirilen tepkimesi sonucu ortamdaki BBr₃ ün fazlası MeOH ile nötralize edildikten sonra çözücü evaparatrde uzaklaştırıldı. rn karışımından kolon kromatografisi yöntemiyle doğal ürün bileşik **28** saf olarak elde edildi (Şekil 3.17). Bileşik **28**'e ait NMR spektrumları **Ek 1.62** ve **1.63**'te bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisindedir.



Şekil 3.17. Doğal rn bileşik **28**'in sentezi

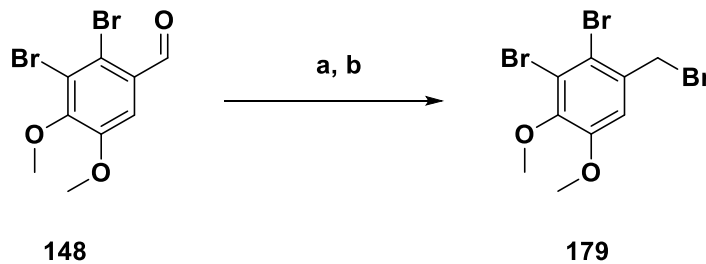
Doğal rnler **27** ve **29**'u sentezlemek için hem bileşik **178** hem de onun O-metil türevi sırası ile Swern ve PCC ile ykseltgenmek istendi. Ancak verim alınamadı.



Şekil 3.17. Bileşik **178**'lerin yükseltgenme tepkimesi

3.18. 2,3-Dibrom-1-(bromometil)-4,5-dimetoksibenzen (**179**)'un Sentezi

Bileşik **31** bir doğal bromofenol bileşiği olduğundan bu bileşiğin sentezinin gerçekleştirilmesi istendi. Sentez için çıkış bileşiği olarak aldehit **148** kullanıldı. Bromofenol bileşiği **31**'in sentezi tribromür **179**'un sırasıyla CN ile yer değiştirme, siyanür grubunun hidrolizi ve demetilasyon tepkimeleri sonucunda gerçekleşebilir. Ayrıca, doğal bromofenol bileşiği **31**'in mono ve tribromlu türevlerini elde edip, bunların biyolojik aktivitelerinin karşılaştırılması da önemlidir. Bileşik **31**'in türevleri de benzer yol izlenerek elde edilebilirler. Bu amaçla öncelikle literatürde sentezi tanımlanmış bir bileşik olan **179** literatür yöntemleriyle sentezlendi. (Şekil 3.18) (Ford and Davidson 1993; Furstner *et al.* 2002; Akbaba *et al.* 2010).

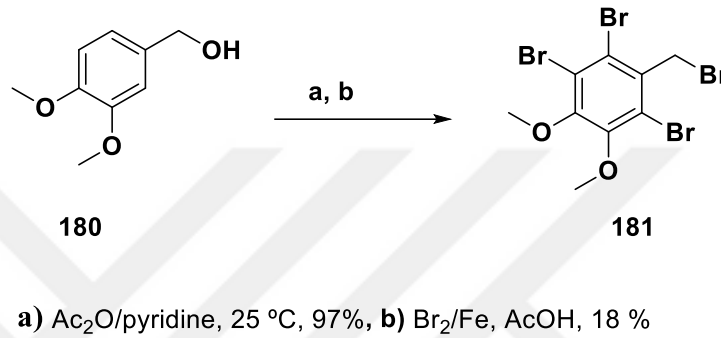


a) NaBH₄, MeOH/C₂H₅OC₂H₅, 0-25°C, % 90, **b)** PBr₃/ Et₃N, CH₂Cl₂, 0-25°C, % 85

Şekil 3.18. Bileşik **179**'un sentezi

3.19. 1,2,4-Tribrom-3-(bromometil)-5,6-dimetoksibenzen (181)'in Sentezi

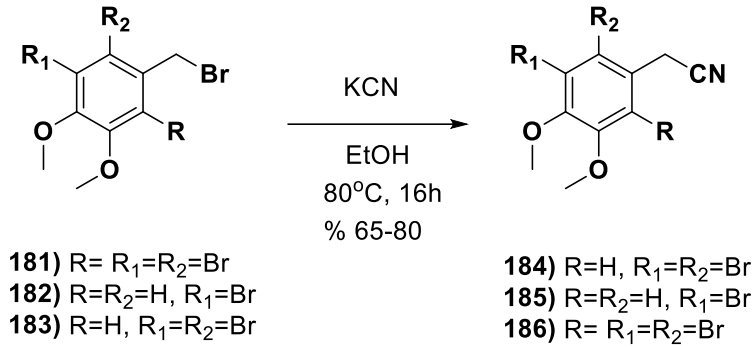
Doğal ürün bileşik **31**'in türevlerinin sentezlenmesinde ve doğal ürün bileşik **5**'in sentezinde bileşik **181** çıkış bileşiği olarak kullanılabilir. Bunun için literatürde bilinen bir bileşik olan **181** literatür yöntemi ile sentezlendi (Şekil 3.19) (Balaydin *et al.* 2010).



Şekil 3.19. Tetrabromür bileşiği **181**'in sentezi

3.20. Bileşikler 184-186'nın Sentezi

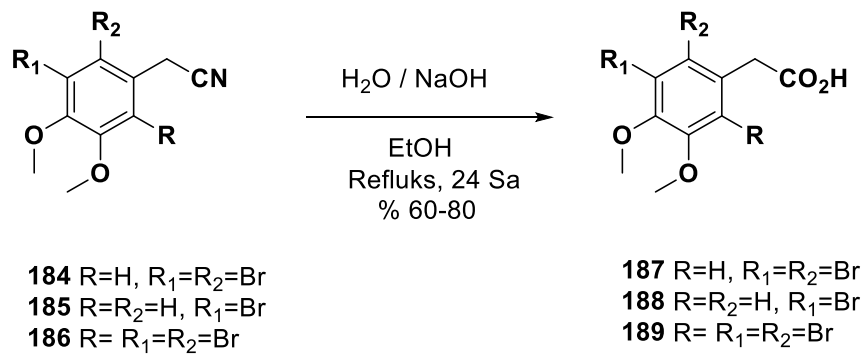
Alkil bromürler, yer değiştirme yöntemiyle CN bileşiklerine dönüştürülürler (Sundaresan and Ramamurthy 2007). Bu yöntem izlenerek benzil bromür bileşikleri **181**, **182** ve **183**'ün EtOH içinde KCN ile yer değiştirme tepkimesi yapıldı. Tepkime sonucu elde edilen ham ürünler, kolan kromatografisi ile saflaştırılarak nitril bileşikleri **184**, **185** ve **186** elde edildi (Şekil 3.20). Bileşik **184-186**'nın NMR spektrumlarında nitril oluşumunu gösteren en önemli kanıt, ¹³C-NMR spektrumlarında 115-118 ppm arasında görülen CN karbon sinyalleridir. ¹H-NMR spektrumundaki CH₂ hidrojenlerinin nitril bileşiğinde bromür bileşiğine göre daha yukarı alana kayması da yapıyı doğrulamaktadır. Bu bileşiğe ait NMR spektrumu **Ek 1.64-1.69**'da bulunmakta olup, bileşikler önerilen yapıyla uyum içerisindedirler.



Şekil 3.20. Bileşik **184-186**'nın sentezi

3.21. Karboksilik Asitler **187-189**'un Sentezi

Bileşik **184-186**'nın EtOH / H₂O içerisinde NaOH ile hidrolizi yapıldı. Hidroliz sonrası elde edilen ham ürünler kristallendirilerek bileşikler **187-189** saf olarak elde edildi. Bileşik **188** ve **189**'daki ¹H-NMR spektrumlarında 10.5 ppm'deki asit grubunun varlığı bu nitril grublarının asit grubuna dönüştüğünün göstergesidir. Bu bileşiklerin NMR spektrumları **Ek 1.70** ve **1.75**'de görülmekte olup, önerilen yapıyla uyum içerisinde (Şekil 3.21).

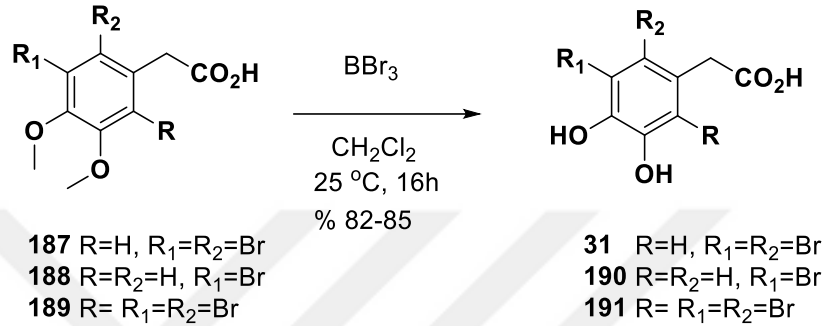


Şekil 3.21. Karboksilik asitler **187-189**'un sentezi

3.22. Bileşikler **187-189**'un BBr₃ ile Demetilasyon Tepkimesi

Fenil metil eter türevleri ilgili fenol bileşiklerine genelde BBr₃ ile dönüştürülürler (Kurihara *et al.* 1999; Choi *et al.* 2000; Zhao *et al.* 2004; Ma *et al.* 2007). Bu amaçla

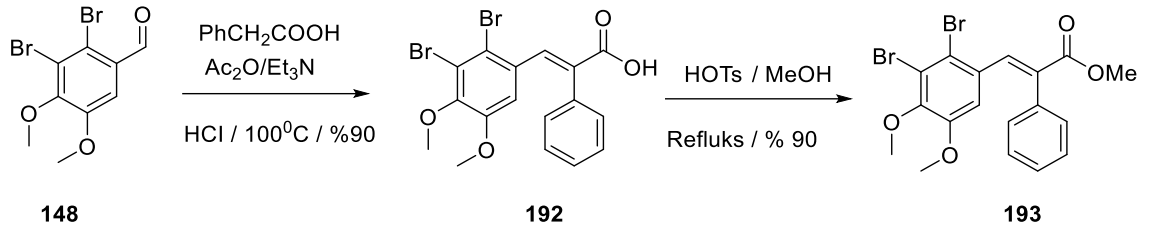
bileşikler **187-189**'un CH_2Cl_2 içerisinde BBr_3 ile tepkimesi yapıldı. Tepkime sonucu yüksek verimlerle doğal ürün bileşik **31** ve türevleri olan **190** ve **191** saf olarak elde edildi. Bileşik **31**, **190** ve **191**'in NMR spektrumları **Ek 1.76** ve **1.81**'de verilmiş olup, bileşikler önerilen yapıyla uyum içerisinde (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. Doğal ürün **31** ile sentetik türevleri **190** ve **191**'in sentezi

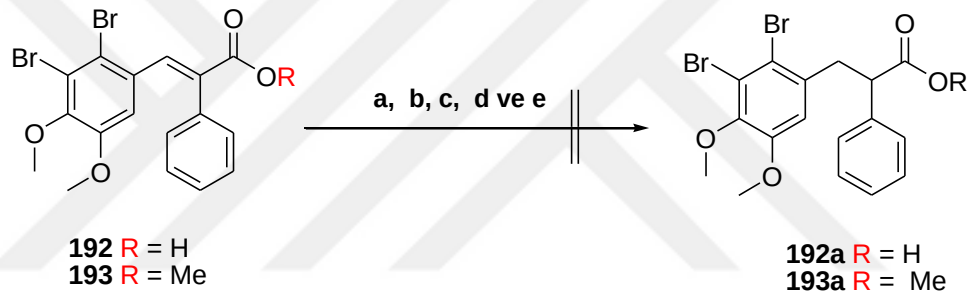
3.23. (E)-3-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (**192**)'nin ve Metil esteri (**193**)'ün Sentezleri

Doğal ürün **30**, iki benzen halkası ve bir asit grubu içeren bir bromofenol bileşiğidir. Bu bileşiğin sentezi bileşiğin doymamış asit ve ester türevleri üzerinden gerçekleştirilebilir. Aromatik aldehytlarin fenilasetik asitle kondenzasyonu literatürde mevcuttur (Szollosi *et al.* 2008; Szollosi and Bartok 2012). Bu amaçla önce **30**'un doymamış ve *O*-metil türevi **192** ve ester türevi **193** sentezlendi (Şekil 3.23). **192** ve **193** bileşiklerinin NMR spektrumları **Ek 1.82-1.85**'de görülmekte olup, bu bileşiklerden **192**'nin ^1H -NMR spektrumunda aromatik ve doymamış çift bağdaki hidrojenlerin 8.14 ve 6.34 ppm'deki sinyaller doymamış alken bileşiğinin oluştuğunu göstermektedir. **193** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda 3.19 ppm'de ester metili görülmektedir. Bileşik **192** ve **193**'ün NMR spektrumu **Ek 1.82-1.85**'de verilmiş olup önerilen yapılarla uyum içerisinde. Literatürde de benzer yapılarda fenil halkaları *syn* konumdadır (Szollosi *et al.* 2008; Szollosi and Bartok 2012).



Şekil 3.23. Bileşik **193**'ün sentezi

Bileşik **192** ve **193**'ün Şekil 3.23'te gösterildiği gibi tepkimeleri denendi. Ancak, sadece alken çift bağının seçici olarak indirgendiği türevler elde edilemedi



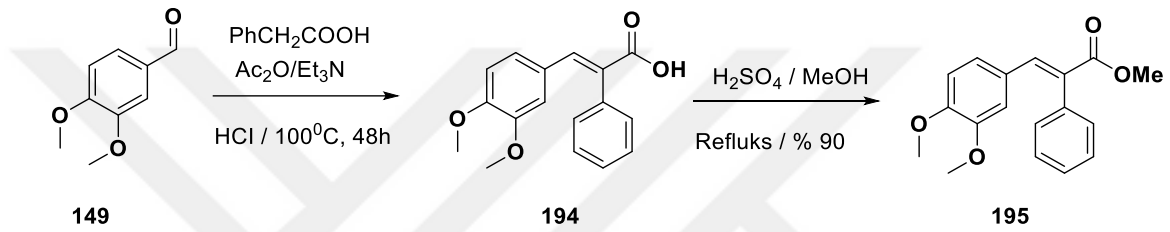
- a) $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O} / \text{NaBH}_4 / \text{H}_2\text{O} / \text{MeOH} / 0^{-25^\circ}\text{C}$.
- b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{EtOH} / \text{Refluks}$.
- c) $\text{Me}_3\text{SiCl} / \text{NaI} / \text{H}_2\text{O} / \text{Hekzan} / \text{Oda s. veya Refluks}$.
- d) HCl veya $\text{HBr} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (veya MeOH , HOAc) / Oda s.
- e) $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3 / \text{THF}$ refluks

Şekil 3.24. Bileşik **192** ve **193**'ün indirgenme tepkimeleri

3.24. (E)-3-(3,4-Dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (**194**)'ün ve Ester Türevi Metil-(E)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (**195**)'in Sentezleri

Doğal ürün **30**'un sentezi için anahtar bileşikler olarak kullanılabilecek bileşik **192a** ve bileşik **193a** sentezlenemediği için farklı bir yöntem kullanılmasına karar verildi. Bu yöntemde önce α,β -doymamış bileşikteki çift bağ indirgendikten sonra aromatik halkada bromlama yapılacaktır. Aromatik aldehytlerin fenilasetik asitle kondenzasyonu literatürde mevcuttur (Szollosi *et al.* 2008; Szollosi and Bartok 2012). Bu amaçla, önce bileşik

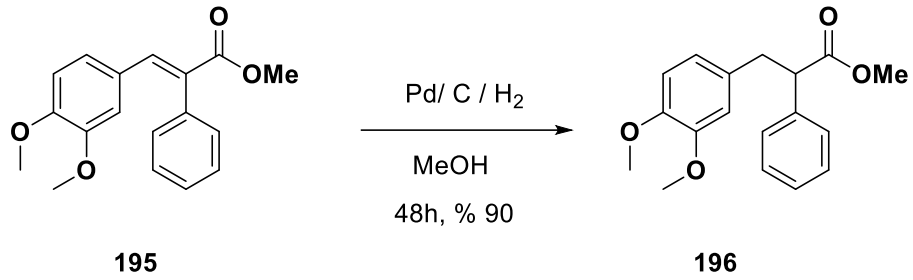
149'un fenilasetikasit ile kondenzasyon tepkimesi ile doymamış bileşik **194** sentezlendi. Kimyasal tepkimelerde asit gibi fonksiyonel gruplar içeren yapıların kromatografik yöntemlerle saflaştırılması zor olduğundan dolayı karboksilik asitler esterlerine dönüştürülür. Bundan dolayı bileşik **194**, MeOH içerisinde H_2SO_4 katalizörlüğünde ester türevi **195**'e dönüştürüldü (Şekil 3.24). Bileşik **195**'in **Ek 1.86** ve **1.87**'de bulunan NMR değerleri yapı ile uyum içeresindedir ve literatürde de benzer yapılarda fenil halkaları *syn* konumdadır (Szollosi *et al.* 2008; Szollosi and Bartok 2012).



Şekil 3.25. Bileşik **194** ve **195**'in sentezleri

3.25. Metil-(*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (**195**)'in İndirgenme Tepkimesi

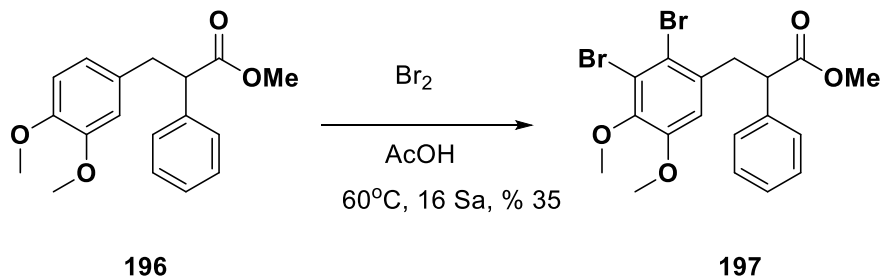
Çift bağların indirgenmesinde kullanılan en yaygın yöntemlerden biri de katalitik hidrojenasyonudur (Menzek and Gokmen 2002; Goksu *et al.* 2003). Bileşik **195**'in MeOH ortamında Pd-C varlığında hidrojenasyonu ile bileşik **196** yüksek verimle elde edildi (Şekil 3.25). Bileşik **195** den **196**'ya geçişte bileşik **195**'teki çift bağ hidrojenin indirgenerek benzilik CH_2 'nin AB sistemi olarak rezonans olması bileşik **196**'nın oluştuğunu gösterir. Bileşik **196**'ya ait NMR spektrumları **Ek 1.88-1.89**'da bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içeresindedir.



Şekil 3.26. Bileşik **195**'in indirgenme tepkimesi

3.26. Metil 3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilpropiyonat (**197**)'nin Sentezi

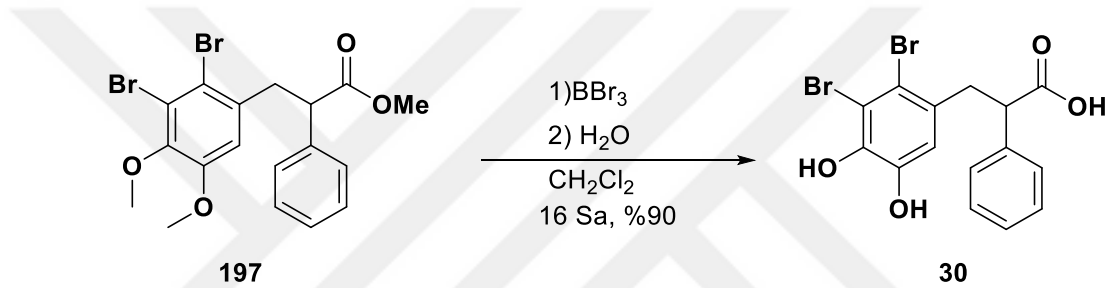
Fenil halkasında metoksi gibi elektron sağlayıcı gruplar olduğunda bu yapılar, kolaylıkla aromatik elektrofilik süstitüsyon katılma tepkimeleri verirler (Balaydin *et al.* 2009; Akbaba *et al.* 2010; Balaydin *et al.* 2010; Boztas *et al.* 2015). Bu amaçla bileşik **196**'nın AcOH içerisinde moleküler brom ile tepkimesi yapıldı. Ürün karışımından kolon kromatografisi yöntemiyle bileşik **197** saf olarak elde edildi (Şekil 3.26). Bileşik **197**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 6.57 ppm'deki aromatik tek hidrojenin singlet olarak pik vermesi bileşik **196**'nın bromlanmasıyla dimetoksi içeren aromatik halkaya 2 tane bromun katıldığını gösterir. Bileşik **197**'ye ait NMR spektrumları **Ek 1.90-1.91**'de bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisinde.



Şekil 3.27. Bileşik **196**'nın bromlanma tepkimesi

3.27. Metil 3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilpropiyonat (197)'nin BBr₃ ile Demetilasyon Tepkimesi

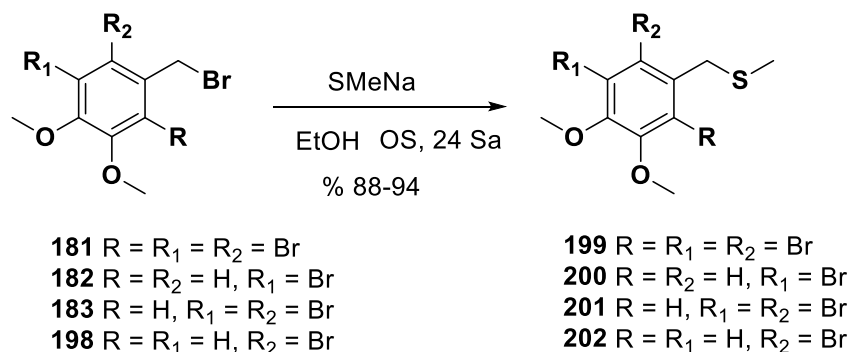
Ester ürünü **197**'nin CH₂Cl₂ içerisinde BBr₃ ile tepkimesi yapıldı. Tepkime sonucu ortamdaki BBr₃ ün fazlası H₂O ile nötralize edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürünün alınan ¹H-NMR spektrumunda doğal ürün **30** yüksek verimle elde edildi (Şekil 3.27). Bileşik **30**'a ait NMR spektrumları **Ek 1.92 ve 1.93**'te bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisinde.



Şekil 3.28. Doğal ürün bileşik **30**'un sentezi

3.28. Bileşik 199-202'nin Sentezleri

Doğal ürün **5** aynı zamanda bir sülfon bileşiğidir. Bu doğal ürünün sentezinde önce ilgili sülfür bileşiği sentezlenmeli, sonra onun yükseltgenme ve demetilasyon tepkimeleri yapılmalıdır. Doğal ürün **5**'in türevlerinin sentezi bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin karşılaştırılması açısından önemlidir. Benzil bromür ve türevleri ılıman şartlar altında EtOH içerisinde sodyum metatanyonat gibi tuzlarla kolaylıkla yer değiştirme tepkimeler verirler (Holland *et al.* 1995). Bundan yola çıkarak doğal ürün bileşik **5**'in öncü bileşiği olan bileşik **199**'u ve türevlerini sentezlemek için EtOH içerisinde MeSNa tuzu ile oda şartlarında tepkimesi gerçekleştirildi ve ürünler **199-202**'ler saf olarak elde edildi (Şekil 3.28). Sülfür **199-202**'lere ait ¹H-NMR spektrumlarında yaklaşık olarak 2.00 ppm'deki metil sinyalleri bileşiklerin bu yapıda olduklarını gösterir. Bu bileşiklere ait NMR spektrumları **Ek 1.94-1.101**'de bulunmakta olup, bileşikler önerilen yapılarla uyum içerisinde.

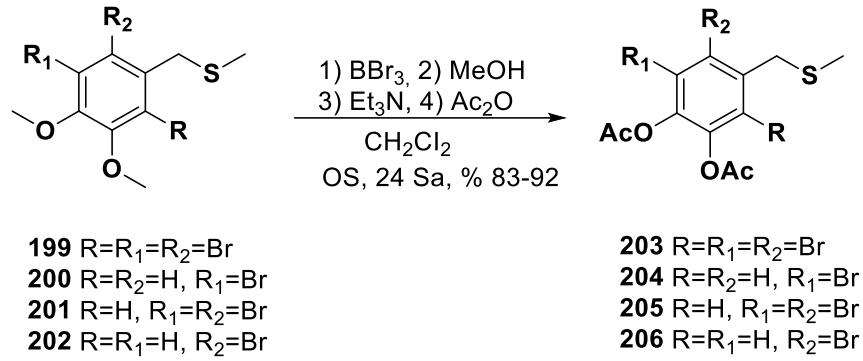


Şekil 3.29. Bileşikler **199-202**'nin sentezleri

Bileşik **199-202**'lerden ilgili doğal ürün **5** ve türevlerini sentezlemek için, önce **199** sülfon türevine dönüştürüldü. Sonra onun demetilasyon tepkimeleri yapıldı. Ancak ilgili doğal ürün **5** elde edilemedi.

3.29. Bileşik 199-202'nin BBr₃ ile Demetilasyonu ve Asetatlama Tepkimeleri

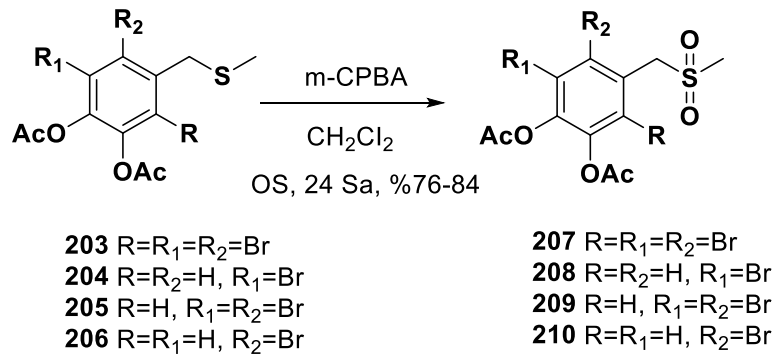
Yukarıda **3.28**'de dimetoksitli sülfonların demetilasyonlarından ilgili doğal ürün **5** elde edilemediğinden bu tip bileşiklerin sentezinde başka yol izlemek gerekir. Bu yol sülfür bileşiklerinin (**199-202**) sırasıyla demetilasyon, asetatlama, yükseltgenme ve hidroliz tepkimelerini içermesi gerekir. Bu amaçla öncelikle bileşik **199-202**'nin CH₂Cl₂ içerisinde BBr₃ ile tepkimesi yapıldı. Tepkime sonucu ortamdaki BBr₃ ün fazlası MeOH ile nötralize edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Tepkimede oluşan bileşiğin yapısının kolay belirlenmesi ve çözünürlüğün (organik çözücülerde) arttırılması için, dioldeki OH grupları asetat gruplarına dönüştürüldü ve asetat **203-206** elde edildi.(Şekil 3.29). Bileşik **199-202**'lerden ilgili bileşik **203-206**'ya geçişte en önemli basamak bileşikler **203-206**'ların ¹H-NMR spektrumlarındaki CH₃ sinyallerinin varlığı bu bileşiklerin sentezlendiği anlamına gelmektedir. Asetat **203-206**'ya ait NMR spektrumları **Ek 1.102-1.109**'da bulunmakta olup, bileşikler önerilen yapılarla uyum içerisinde dirler.



Şekil 3.30. Bileşik 203-206'nın sentezi

3.30. Bileşik 203-206'nın *m*-CPBA ile Oksidasyon Tepkimeleri

Sülfür gibi fonksiyonel gruplar içeren bileşikler CH₂Cl₂ içerisinde *m*-CPBA gibi perasitlerin varlığında sülfoksitlere ve sülfonlara kolaylıkla yükseltgenebilirler (Meester *et al.* 2004). Bilindiği gibi sülfür, önce sülfoksit sonra da sülfona dönüştürülür. Bileşikler **203-206**'nın oda sıcaklığı şartlarında *m*-CPBA ile tepkimesi sonucu bileşikler **207-210** elde edildi (Şekil 3.30). Bileşik **203-206**'lardan bileşik **207-210**'a geçişte en önemli nokta ¹H-NMR spektrumlarında metil protonlarının aşağı alanda rezonans olmasıdır ve aşağı alana kayma sülfon bileşiğinin oluştuğunu göstermektedir. Sülfon bileşikler **207-210**'lara ait NMR spektrumları **Ek 1.110-1.117**'de bulunmakta olup, bileşikler önerilen yapılarla uyum içerisinde dirler.

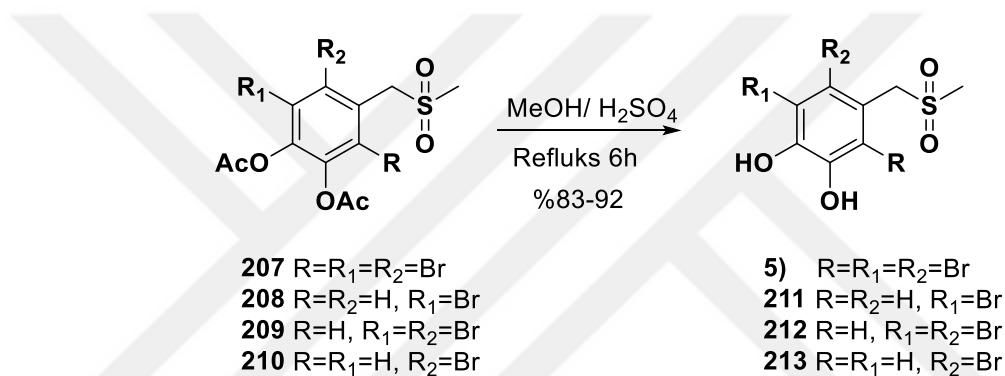


***m*-CPBA:** Meta kloro perbenzoik asit

Şekil 3.31. Bileşik 203-206'nın oksidasyonu

3.31. Bileşik 5 ve 211-213'ün Sentezi

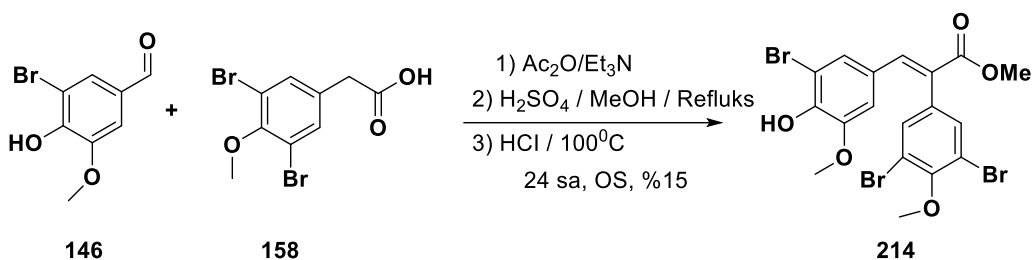
Bileşik **207-210**'nun MeOH içerisinde H_2SO_4 varlığında hidroliz tepkimesi yapıldı. Tepkime sonucu doğal ürün bileşiği **5** ve onun türevleri olan bileşik **211-213**'ler saf olarak elde edildi (Şekil 3.31). Bileşik **5** ve **211-213**'e ait NMR spektrumlarında asetat sinyallerinin olmaması bu bileşiklerin sentezlendiğini gösterir. Bromofenol **5**'e ve **211-213**'e ait NMR spektrumları **Ek 1.118-1.125**'te bulunmakta olup, bileşikler önerilen yapılarla uyum içerisinde dirler.



Şekil 3.32. Doğal ürün bileşik **5** ve onun türevleri **211-213**'ün sentezi

3.32. Methyl (*E*)-3-(3-brom-4-hidroksi-5-mettoksifenil)-2-(3,5-dibrom-4-mettoksifenil)akrilat (**214**)'ün Sentezi

Doğal ürün **30**'un türevi olan bileşik **214**'ü sentezlemek için aldehit **146** ile asit **158**'in kondenzasyon tepkimesi yapıldı. Bu tepkimeden bileşik **214** elde edildi (Şekil 3.32). Bu bileşikteki alken ikili bağının indirgendiği durumda elde edilecek dihidro türevi bir doğal ürünün öncü bileşiğidir. Şekil 3.24'teki çift bağları indirgemedede kullanılan yöntemler denendi, ancak yapılan denemelerde bu çift bağ indirgenemedi.

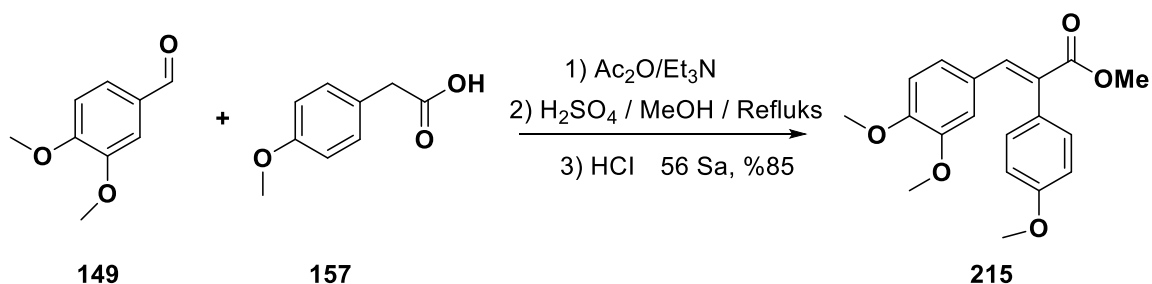


Şekil 3.33. Bileşik **214**'ün sentezi

Bileşik **214**'ün ^1H -NMR spektrumunda toplamda 5 adet singlet veren protonunun varlığı bu bileşiğin göstergesidir. Bromofenol **214**'e ait NMR spektrumları **Ek 1.126** ve **1.127**'de bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisindedir

3.33. Metil (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksifenil)akrilat (**215**)'in Sentezi

Yukarıda **3.32**'de ifade edilen doğal ürünü sentezlemek için Şekil 3.33'deki tepkime yapıldı. Bileşik **215**'e ait NMR spektrumları **Ek 1.128** ve **1.129**'da bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisindedir.

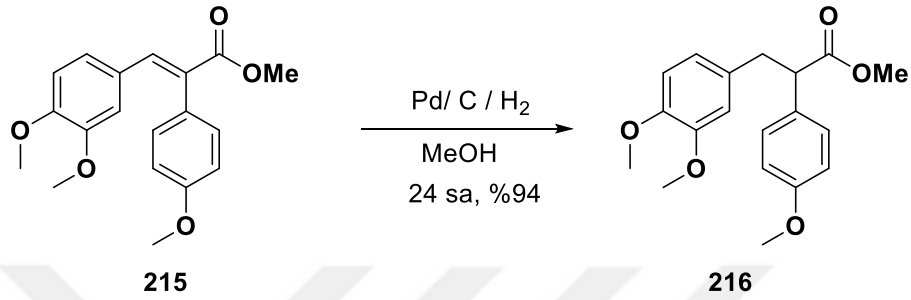


Şekil 3.34. Bileşik **215**'in sentezi

3.34. Metil (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksifenil)akrilat (**215**)'in İndirgenmesi

Bileşik **215**'deki çift bağı indirgemek için bileşik **215** MeOH içinde Pd-C varlığında hidrojenasyonuyla indirgenme ürünü bileşik **216** yüksek verimle elde edildi (Şekil 3.35).

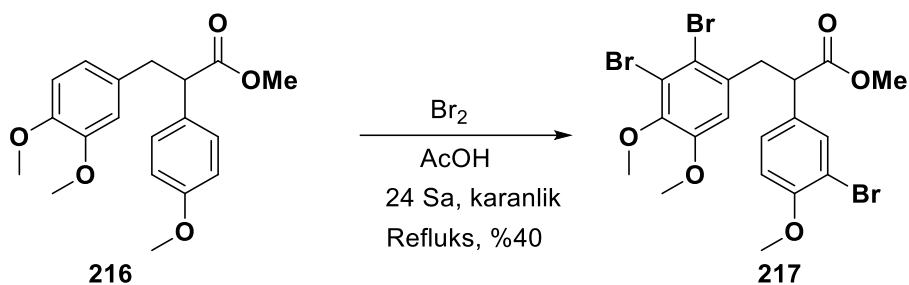
Bileşik **216**'nın ^1H -NMR spektrumundaki AB sisteminin varlığı bu bileşiğin oluştuğunu gösterir. Bileşik **216**'ya ait NMR spektrumları **Ek 1.130** ve **1.131**'de bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisinde.



Şekil 3.35. Bileşik **216**'nın sentezi

3.35. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksifenil)propiyonat (**216**)'nın Bromlanma Tepkimesi.

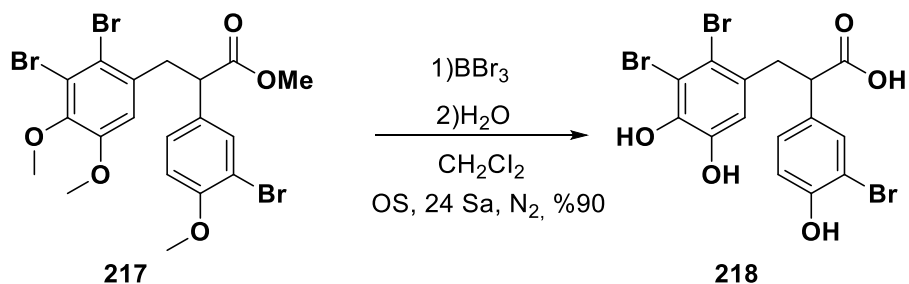
Yukarıda **3.32**'de belirtilen doğal ürünün öncü bileşiğini sentezlemek için Şekil 3.35'deki tepkime yapıldı. Beklenen doğal ürünün öncü bileşiği olan monobromo bileşiğinin yerine dibrom bileşiği **217** elde edildi. Bu şartlarda yukarıda bahsedilen öncü bileşiğin eldesi mümkün değildir. Bu amaçla bileşik **216**'nın AcOH içerisinde moleküler brom ile tepkimesi yapıldı. Ürün karışımından kolon kromatografisi yöntemiyle bileşik **217** saf olarak elde edildi (Şekil 3.35). Bileşik **216**'daki dimetoksi grubu içeren aromatik halkada 3 tane CH karbonu ve aynı zamanda bir metoksi grubu ihtiva eden aromatik halkada 4 tane CH karbonu mevcuttur. Bu bileşikten bileşik **217**'ye geçişte dimetoksi grupları ihtiva eden aromatik halkaya 2 tane, bir metoksi grubu ihtiva eden aromatik halkayada 1 tane bromun katılması ile bir metoksi grubu ihtiva eden aromatik halkadaki AX sisteminin singlet olarak rezonans vermesi bu bileşiğin eldesini gösterir. Bileşik **217**'ye ait NMR spektrumları **Ek 1.132** ve **1.133**'te bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisinde.



Şekil 3.36. Bileşik **216**'nın bromlanma tepkimesi

3.36. Metil 2-(3-brom-4-metoksifenil)-3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil) propiyonat (**217**)'nin BBr₃ ile Demetilasyon Tepkimesi

Yeni bir bromofenol bileşiği elde etmek için bileşik **217**'nin CH₂Cl₂ içerisinde BBr₃ ile tepkimesi yapıldı. Tepkime sonucu ortamdaki BBr₃ ün fazlası H₂O ile nötrale edildiikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve bileşik **218** saf olarak elde edildi. Bileşiğe ait NMR spektrumu **218** yapısıyla uyum içerisinde (Şekil 3.36). Spektrumlar **Ek 1.134** ve **1.135**'te bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisinde.

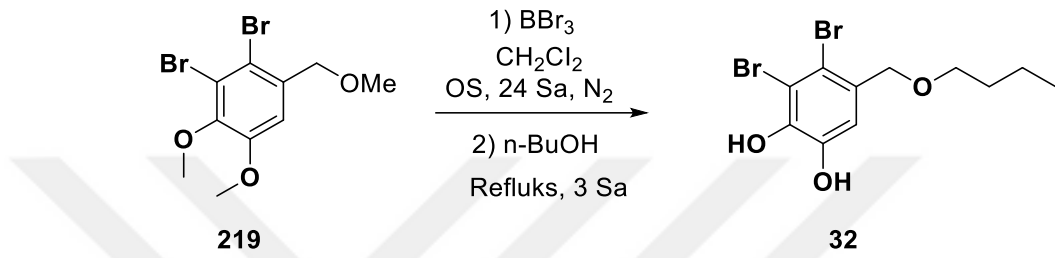


Şekil 3.37. Bileşik **217**'nin demetilasyon tepkimesi

3.37. 3,4-Dibromo-5-(butoksimetil)benzen-1,2-diol (**32**)'un Sentezi

Doğal ürün **32** bileşiği n-bütanol türevi bir eterdir. Bu bileşik *Rhodomelaceae* ailesinden izole edilmiş ve glukoz 6-fosfat dehidrogenaz enzim inhibitörü olduğu tespit edilmiştir (Mikami *et al.* 2016). Bu bileşiğinin biyolojik aktivitesinden dolayı doğal ürünün sentezi önemli olabilir. Bu bileşiğin sentezi için çıkış bileşiği olarak **219** kullanıldı. Bunun için öncelikle bileşik **219**'un CH₂Cl₂ içerisinde BBr₃ ile demetilasyon tepkimesi yapıldı.

Tepkime tamamlandıktan sonra ortama n-BuOH ilave edildi ve tepkime karışımı kaynatıldı. Ürün karışımı kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Bileşik **32**'nin ^1H -NMR spektrumunda 3.56, 1.63, 140 ve 0.92 ppm'deki metil sinyallerinin olması bu bileşiğin olduğunu gösterir. NMR spektrumları **Ek 1.136** ve **1.137**'de bulunmakta olup, önerilen yapıyla uyum içerisindedir.



Şekil 3.38. Doğal ürün **32**'nin sentezi

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Kolon Kromatografisi

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

4.2. İnce Tabaka Kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar Kromatografik Ayırımlar

^1H -NMR Varian 400 MHzspektrometre, ^{13}C -NMR Varian 100 MHzspektrometre

^1H -NMR Bruker 400 MHzspektrometre, ^{13}C -NMR Bruker 100 MHzspektrometre

IR Perkin Elmer Spektrum One FT-IR spektrometre

4.4. Elementel Analiz ve Erime Noktası Tayini

Leco CHNS-932 (Michigan, USA), ElectrothermalIA 9100

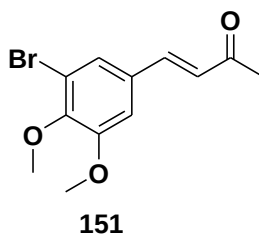
4.5. Deneysel

4.5.1. Literatürde bilinen bileşikler

147-148, 150, 179 ve 181 bileşikleri literatürde bilinmektedir (Weller et al. 1984; Ford and Davidson 1993; Kubo et al. 1993; Furstner et al. 2002; Akbaba et al. 2010; Xiong et al. 2012). Bu bileşiklerden **158** hariç hepsi literatüre göre, bileşik **158** ise literatürden farklı bir yolla sentezlenmiştir.

4.5.2. (E)-4-(3-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (**151**)'in sentezi. Asetonla kondenzasyon tepkimeleri için standart prosedür (tepkime)

3-Brom-4,5-dimetoksibenzaldehitin (**147**) (1.0 g, 4.098 mmol) asetonadaki (5 ml) çözeltisi su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. Daha sonra önceden hazırlanmış NaOH çözeltisi (% 10, 0°C, 10 ml) tepkime karışımına yavaş yavaş ilave edildi. Tepkime karışımı 0°C de 30 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra soğuk banyo terkedildi ve 4 saat daha karıştırıldı. Tepkime karışımı 0°C ye soğutuldu ve pH'sı 2 olacak şekilde HCl çözeltisi (1,0 M, 0°C) ilave edildi. Çözücü (aseton) evaporatörden uzaklaştırıldı ve ham karışım EtOAc ile (2 x 50 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı silikajel (20 g) kolonda EtOAc/Hekzan (1:4) ile saflaştırıldı. Kondenzasyon ürünü **151** (1.044 g, % 90) sarı renkli katı olarak elde edildi (E.N.); 75-77°C.



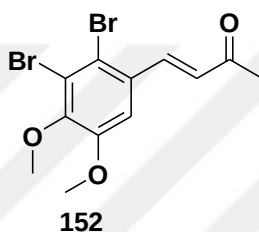
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.1) δ 7.33 (d, AB sisteminin A kısmı *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.29 (d, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.98 (d, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.58 (d, AB sisteminin B kısmı *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.86 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 2.34 (s, CH₃, 3H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.2) δ 197.90 (CO), 153.78 (C), 148.28 (C), 141.58

(CH), 131.45 (C), 127.28 (CH), 125.21 (CH), 118.04 (C), 110.60 (CH), 60.71 (OCH₃), 56.09 (OCH₃), 27.48 (CH₃).

4.5.3. (E)-4-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (152)'ün sentezi

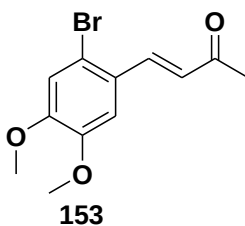
Bileşik **152**'nin sentezi yukarıda tanımlanan standart (4.5.2)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **148** (1.0 g 3.10 mmol) ve (5 ml) aseton kullanıldı. Kondenzasyon ürünü **152** (1.03 g, % 92) turuncu renkli katı olarak elde edildi. E.N: 140-143°C.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.3) δ 7.85 (d, AB sisteminin A kısmı $J = 16.2$ Hz, trans etkileşim, 1H), 7.09 (s, 1H, ArH), 3.89 (s, OCH₃, 3H), 6.49 (d, AB sisteminin B kısmı $J = 16.2$ Hz, trans etkileşim, 1H), 3.87 (s, OCH₃, 3H), 2.41 (s, CH₃, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.4) δ 198.48 (CO), 152.32 (C), 149.24 (C), 142.91 (CH), 131.79 (C), 130.19 (CH), 122.38 (C), 118.81 (C), 109.70 (CH), 60.47 (OCH₃), 56.02 (OCH₃), 26.40 (CH₃).

4.5.4. (E)-4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (153)'ün sentezi

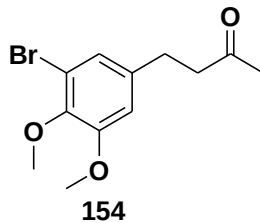
Bileşik **153**'ün sentezi yukarıda tanımlanan standart (4.5.2)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **150** (0.5 g, 2.049 mmol) ve aseton (5 ml) kullanıldı. Kondenzasyon ürünü **153** (0.52 g, % 90) sarı renkli katı olarak elde edildi. E.N: 105-107°C.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.5) δ 7.81 (d, AB sisteminin A kısmı $J = 16.3$ Hz, trans etkileşim, 1H), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.04 (s, 1H, ArH), 6.52 (d, AB sisteminin B kısmı $J = 16.3$ Hz, trans etkileşim, 1H), 3.89 (s, OCH₃, 3H), 3.88 (s, OCH₃, 3H), 2.40 (s, CH₃, 3H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.6)** δ 198.63 (CO), 151.73 (C), 149.00 (C), 142.22 (CH), 128.04 (CH), 126.26 (C), 117.61 (C), 115.61 (CH), 109.12 (CH), 56.50 (OCH₃), 56.29 (OCH₃), 27.15 (CH₃). Teorik HRMS= 284.0048, Ölçülen HRMS= 284.0044

4.5.5. (E)-4-(3-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-onun (151) NiCl₂ 6H₂O/NaBH₄ ile indirgenme tepkimesi. Bileşik 154'ün sentezi. NiCl₂ 6H₂O/NaBH₄ indirgenme tepkimeleri için standart prosedür (tepkime)

(E)-4-(3-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-onun (**151**) (0.7 g 2.46 mmol) MeOH (10 ml) ve THF (10 ml) deki çözeltisi su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu, tepkime ortamına H₂O (2 ml) ilave edildi. Bunu takiben ortama NiCl₂.6H₂O (5.8 g, 24.6 mmol) ilave edildi ve tepkime karışımı 10 dk karıştıktan sonra tepkime kabına NaBH₄ (364 mg, 9.84 mmol) yavaş ve dikkatli bir şekilde ilave edildi. Tepkime karışımı 30 dk boyunca 0°C de karıştırıldıktan sonra soğuk banyo terk edildi. Karışım 24 saat daha karışması sağlandıktan sonra ham karışım süzgeç kâğıdı yardımıyla süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. EtOAc (2 x 25 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı silikajel (10 g) kolona yüklendi ve ürün **154** EtOAc/Hekzan (1:3) ile saflaştırıldı. İndirgenme ürünü **154** (450 mg % 65) sarı renkli sıvı olarak elde edildi.

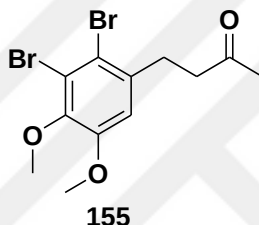


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.7) δ 6.88 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, ArH), 6.64 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, ArH), 3.79 (s, OCH₃, 3H), 3.76 (s, OCH₃, 3H), 2.09 (s, CH₃, 3H), 2.76 (A₂B₂ sisteminin A₂ kısmı, 2H), 2.69 (A₂B₂ sisteminin B₂ kısmı, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz,**

CDCl₃): (Ek 1.8) δ 207.64 (CO), 153.60 (C), 144.78 (C), 138.58 (C), 124.26 (CH), 117.54 (C), 112.28 (CH), 60.70 (OCH₃), 56.22 (OCH₃), 45.04 (CH₂), 30.27 (CH₃), 29.31 (CH₂).

4.5.6. (E)-4-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (152)'nin NiCl₂.6H₂O/NaBH₄ ile indirgenme tepkimesi

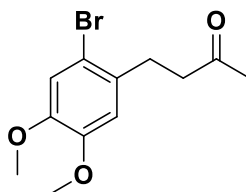
Bileşik **152**'nin indirgenme tepkimesi yukarıda tanımlanan standart **(4.5.5)**'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **152** (2.0 g, 5.48 mmol); MeOH (10 ml) ve THF (10 ml) kullanıldı. İndirgenme ürünü **155** (1,43 g, % 72) gri renkli sıvı olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.9) δ 6.77 (s, 1H, ArH), 3.75 (s, OCH₃, 3H), 3.71 (s, OCH₃, 3H), 2.91 (A₂B₂ sisteminin A₂ kısmı, 2H), 2.68 (A₂B₂ sisteminin B₂ kısmı, 2H), 2.06 (s, CH₃, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.10) δ 207.41 (CO), 152.58 (C), 146.16 (C), 138.04 (C), 121.47 (C), 116.89 (C), 113.67 (CH), 60.59 (OCH₃), 55.95 (OCH₃), 42.99 (CH₂(CO)), 32.01 (CH₃(CO)), 30.30 (ArH, CH₂)

4.5.7. (E)-4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (153)'ün NiCl₂.6H₂O/NaBH₄ ile indirgenme tepkimesi

Bileşik **153**'ün indirgenme tepkimesi yukarıda tanımlanan standart **(4.5.5)**'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **153** (1.0 g 3.52 mmol), MeOH (10 ml) ve THF (10 ml) kullanıldılar. İndirgenme ürünü **156** (695 mg, % 70) sarı renkli sıvı olarak elde edildi.

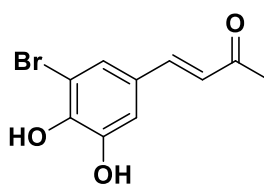


156

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.11) δ 6.95 (s, 1H, ArH), 6.73 (s, 1H, ArH), 3.81 (s, OCH₃, 3H), 3.80 (s, OCH₃, 3H), 2.89 (A₂B₂ sisteminin A₂ kısmı, 2H), 2.71 (A₂B₂ sisteminin B₂ kısmı, 2H); 2.11 (s, CH₃, 3H) **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (EK 12)** δ 207.94 (CO), 148.56 (C), 148.24 (C), 132.44 (C), 115.64 (CH), 114.00 (C), 113.53 (CH), 56.36 (OCH₃), 56.24 (OCH₃), 43.89 (CH₂(CO)), 30.24 (CH₃(CO)), 30.17(ArH, CH₂).

4.5.8. (E)-4-(3-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (151)'in BBr₃ ile demetilasyonu. Demetilasyon tepkimeleri için standart prosedür (tepkime)

(E)-4-(3-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-onun (151) (0.5 g, 1.76 mmol) azot atmosferi altında CH₂Cl₂ (10 ml) içerisinde çözüldü. Tepkime kabının sıcaklığı su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. BBr₃ (1.32 g, 5.28 mmol) bir şırınga yardımıyla tepkime ortamına verildi. Tepkime sıcaklığı 10 dk boyunca 0°C de karıştırıldıktan sonra soğuk banyo terkedildi ve 10 saat daha karışması sağlandı. Tepkime tamamlandıktan sonra su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu, ortama yavaş ve çok dikkatli bir şekilde MeOH ilave edildi. Nötralizasyon işlemi tamamlandıktan sonra çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. EtOAc (2 x 25 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel (10 g) kolona ve ürün CH₂Cl₂/MeOH (98:2) ile saflaştırıldı. Bunu takiben EtOAc/Hekzan ile kristallendirilerek doğal ürün **14** (277 mg %50) siyah renkli katı olarak elde edildi; E.N: 147-149°C (Lit.:184-185°C);(Li *et al.* 2007).

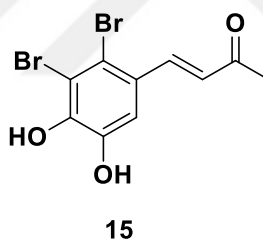


14

¹H-NMR (400 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.13) δ 9.03 (bs, aromatik OH, 1H), 8.54 (bs, aromatik OH, 1H), 7.44 (d, AB sisteminin A kısmı $J = 16.3$ Hz, trans etkileşim, 1H), 7.37 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 7.17 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H, ArH). 6.58 (d, AB sisteminin B kısmı $J = 16.3$ Hz, trans etkileşim, 1H), 2.27 (s, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.14)** δ 196.88 (CO), 146.18 (C), 145.54 (C), 141.67 (CH), 127.76 (C), 125.41 (CH), 124.36 (CH), 113.53 (CH), 109.70 (C), 26.39 (CH₃).

4.5.9. (E)-4-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (152)'nin BBr₃ ile demetilasyonu

Bileşik 152'nin demetilasyon tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.8)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede 152 (0.8 g, 2.19 mmol) ve CH₂Cl₂ (10 ml) ve BBr₃ kullanıldı. Demetilasyon ürünü 15 (433 mg, %50) siyah renkli katı olarak elde edildi; *E.N*: 160-162°C (Lit. 165-166°C) (Zhao *et al.* 2004).

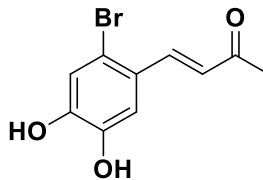


¹H-NMR (400 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.15) δ 9.11 (bs, aromatik OH, 2H), 7.86 (d, AB sisteminin A kısmı $J = 16.1$ Hz, trans etkileşim, 1H), 7.34 (s, 1H, ArH), 6.54 (d, AB sisteminin B kısmı $J = 16.1$ Hz, trans etkileşim, 1H). 2.31 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.16)** δ 196.58 (CO), 146.65 (C), 145.38 (C), 142.30 (CH), 127.97 (CH), 127.21 (C), 117.74 (C), 113.61 (C), 112.64 (CH), 27.12 (CH₃).

4.5.10. (E)-4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (153)'ün BBr₃ ile demetilasyonu

Bileşik 153'ün demetilasyon tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.8)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede 153 (1.0 g 3.52 mmol) ve CH₂Cl₂ (10 ml) ve (BBr₃)

kullanıldı. Demetilasyon ürünü **16** (577 mg, %52) siyah renkli katı olarak elde edildi; E.N: 158-160°C (Lit. 145-147°C);(Li *et al.* 2011).

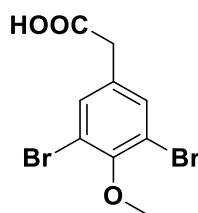


16

¹H-NMR (400 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.17) δ 8.98 (bs, aromatik OH, 1H), 8.48 (bs, aromatik OH, 1H), 7.77 (d, AB sisteminin A kısmı $J = 16.1$ Hz, trans etkileşim, 1H), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH), 6.58 (d, AB sisteminin B kısmı $J = 16.1$ Hz, 1H). 2.33 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.18)** δ 197.02 (CO), 148.48 (C), 145.23 (C), 140.69 (CH), 126.53 (CH), 125.81 (C), 119.44 (CH), 115.64 (C), 113.64 (CH), 26.71 (CH₃).

4.5.11. 2-(3,5-Dibrom-4-metoksifenil)asetik asit (**158**)'in sentezi

2-(4-metoksifenil)asetik asit **157** (3.0 g, 18.07 mmol) CH₂Cl₂ (15 ml) içerisinde çözüldü ve tepkime ışığa kapalı (karbon kâğıdıyla sarılmış) oda sıcaklığında moleküler brom (16.2 g, 90.36 mmol) ilave edildi. Tepkime karışımı 24 saat karıştıktan sonra çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve dibrom katılma ürünü **158** (5.44 g, % 93) sarı katı olarak elde edildi; E.N: 132-134°C.

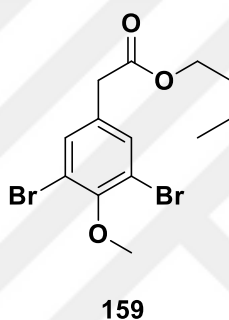


158

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.19) δ 7.44 (s, 2H, ArH), 3.87 (s, OCH₃, 3H), 3.58 (s, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.20)** δ 177.18 (CO), 153.72 (C), 133.81 (CH), 131.78 (C), 118.40 (C), 60.88 (OCH₃), 39.69 (OCH₃).

4.5.12. Butil 2-(3,5-dibrom-4-metoksifenil)asetat (159)'un sentezi

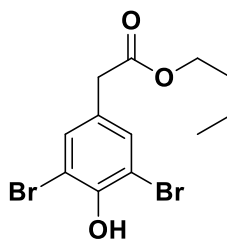
Bileşik **158** (2.0 g, 6.17 mmol), benzen (10 ml), n-Bütanolün (0.456 g, 6.17 mmol) karışımına katalitik miktarda sülfürik asit (0,5 ml) ilave edildi ve dean stark düzeneği ile 24 saat refluks yapıldı. Tepkime oda sıcaklığına soğutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve ortama sırasıyla CH_2Cl_2 (25 ml) ve NaOH (%1, 0°C, 5 ml) eklendi. Organik faz ayrıldı ve sonra sulu faz CH_2Cl_2 (25 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra ester **159** (2 g %85) sarı sıvı olarak elde edildi.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.21) δ 7.42 (s, 2H, ArH), 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.82 (s, OCH_3 , 3H), 3.47 (s, CH_2 , 2H), 1.57 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, CH_3 , 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): (Ek 1.22) δ 170.56 (CO), 153.28 (C), 133.81 (CH), 132.83 (C), 118.16 (CH), 64.84, 60.31, 40.36, 30.01, 18.86, 14.59.

4.5.13. Butil 2-(3,5-dibrom-4-metoksifenil)asetat (159)'ın BBr_3 ile demetilasyonu

Bileşik **159**'un demetilasyon tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.8)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **159** (2.0g, 5.26 mmol), CH_2Cl_2 (10 ml) ve BBr_3 (5.26 mmol) kullanıldı. Demetilasyon ürünü **25** (1.58 g, % 70) sarı katı olarak elde edildi; E.N: 60-62°C (Lit; 150-152); (Li *et al.* 2007).

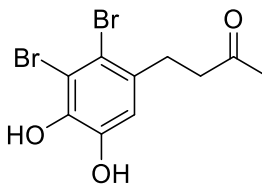


25

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.23) δ 7.37 (s, 2H, ArH), 5.93 (bs, aromatik OH, 1H), 4.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.49 (s, CH₂, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.24)** δ 171.02 (CO), 148.53 (C), 132.70 (CH), 128.86 (C), 109.17 (C), 64.91 (CH₂), 39.65, 30.33, 19.30, 13.09.

4.5.14. 4-(2,3-Dibrom-4,5-dihidroksifenil)butan-2-on (160)'ın sentezi

Bileşik **155**'in tepkimesi yukarıda tanımlanan standart **(4.5.8)**'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **155** (1.25 g, 3.5 mmol) CH₂Cl₂ (10 ml) ve silikajel kolon kromatografisinde CH₂Cl₂/MeOH (96:4) kullanıldı. Demetilasyon ürünü **160** (698 mg, % 60) beyaz katı olarak elde edildi; **E.N:** 102-104°C.

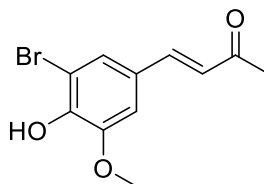


160

¹H-NMR (400 MHz, Aseton-d₆): (Ek 1.25) δ 8.82 (bs, aromatik OH 1H), 8.19 (bs, aromatik OH 1H), 6.87 (s, 1H, ArH), 2.89 (A₂B₂ sisteminin A₂ kısmı, 2H), 2.74 (A₂B₂ sisteminin B₂ kısmı, 2H), 2.10 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, Aseton-d₆): (Ek 1.26)** δ 206.73 (CO), 144.97 (C), 142.86 (C), 133.25 (C), 116.01 (CH), 115.14 (C), 113.31 (C), 43.09, 31.33, 31.19. Teorik HRMS= 335.8997, Ölçülen HRMS= 335.8991

4.5.15. (E)-4-(3-Brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)but-3-en-2-on (161)'in sentezi

Bileşik **161**'in sentezi yukarıda tanımlanan standart (4.5.2)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **146** (0.5 g, 2.049 mmol) ve aseton (5 ml) kullanıldı. Kondenzasyon ürünü **161** (0.53 g, % 90) sarı renkli katı olarak elde edildi.

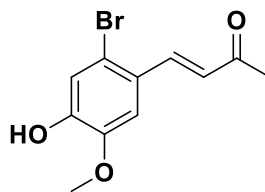


161

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.27) δ 7.36 (d, AB sisteminin A kısmı J = 16.2 Hz, trans etkileşim, 1H), 7.31 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.98 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, ArH). 6.57 (d, AB sisteminin B kısmı J = 16.2 Hz, trans etkileşim, 1H), 6.30 (s, OH, 1H), 3.93 (s, OCH₃, 3H), 2.36 (s, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.28)** δ 198.31 (CO), 147.55 (C), 145.44 (C), 142.26 (CH), 127.79 (C), 126.30 (CH), 126.26 (CH), 108.84 (CH), 108.82 (C) 56.65 (OCH₃), 27.74 (CH₃), Teorik HRMS: 269,9892; Ölçülen HRMS: 269.9887

4.5.16. (E)-4-(2-Brom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (153)'ün AlCl₃ ile tepkimesi

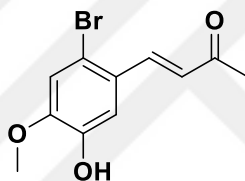
Bileşik **153** (1.0 g, 3.52 mmol) CH₂Cl₂ (10 ml) içerisindeki çözeltisi üzerine oda sıcaklığında AlCl₃ (**162**) (1.40 g, 10.56 mmol) ilave edildi ve tepkime karışımı 48 saat karıştırıldı. Tepkime kabına yavaş yavaş H₂O (5 ml) ilave edildi ve ilave 5 dk karıştırıldı. Çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı ve ortama, EtOAc (30 ml) eklendi. Organik faz ayrıldı ve sulu faz EtOAc (30 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden çektilerilerek silikajel (15 g) kolona yüklendi. Ürün karışımı EtOAc/Hekzan (3:7) ile kolon yapıldı. Sırayla **163** (480 mg, % 50, sarı katı) ve **164** (380 mg, %40, yeşil katı) elde edildiler. Bileşik **163**: E. N: 90-92°C.



163

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.29) δ 7.83 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 16.3 Hz, trans etkileşim, 1H), 7.17 (s, 1H, ArH), 7.08 (s, 1H, ArH), 6.50 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 16.3 Hz, trans etkileşim, 1H). 6.06 (s, aromatik OH, 1H), 3.90 (s, OCH₃, 3H), 2.41 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.30)** δ 198.87 (CO), 148.64 (C), 146.40 (C), 142.31 (CH), 127.60 (CH), 126.10 (C), 118.95 (CH), 117.99 (C), 108.32 (CH), 56.32 (OCH₃), 26.12 (CH₃). Teorik HRMS= 269.9892 Ölçülen HRMS= 269.9899

Bileşik 164: E. N:128-130°C.

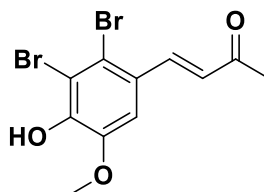


164

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.31) δ 7.79 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 16.2 Hz, trans etkileşim, 1H), 7.20 (s, 1H, ArH), 7.04 (s, 1H, ArH), 6.50 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 16.2 Hz, trans etkileşim, 1H). 5.89 (s, aromatik OH, 1H), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 2.39 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.32)** δ 198.01 (CO), 149.24 (C), 145.47 (C), 142.03 (CH), 128.31 (CH), 127.46 (C), 116.21 (C), 115.39 (CH), 112.77 (CH), 56.42 (OCH₃), 27.71 (CH₃). Teorik HRMS= 269.9892; Ölçülen HRMS= 269.9894

4.5.17. (E)-4-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)but-3-en-2-on (152)'nin AlCl₃ ile tepkimesi

Bileşik 165'in sentezi yukarıda tanımlanan standart (4.5.16)'daki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede 152 (1.0 g 2,75 mmol), AlCl₃ (1.10 g, 8,24 mmol) ve CH₂Cl₂ (10 ml) kullanıldı. Bileşik 165 (0,82 g, % 85) sarı renkli katı olarak elde edildi. E.N: 138-140°C.

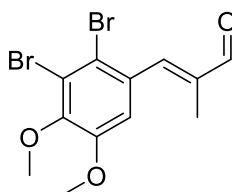


165

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.41) δ 7.89 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 16.2 Hz, trans etkileşim, 1H), 7.07 (s, 1H, ArH), 6.48 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 16.2 Hz, trans etkileşim, 1H), 6.48 (s, OH 1H), 3.94 (s, OCH₃, 3H), 2.42 (s, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.42)** δ 198.67 (CO), 146.54 (C), 146.48 (C), 143.51 (CH), 129.04 (CH), 127.71 (C), 120.67 (C), 113.16 (C), 108.20 (CH), 56.75 (OCH₃), 27.18 (CH₃). Teorik HRMS= 347.8997, Ölçülen HRMS= 347.8987

4.5.18. (E)-3-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-metilakrilaldehit (166)'nın sentezi

2,3-Dibrom-4,5-dimetoksibenzaldehit (**148**) (3.0 g, 9.30 mmol) EtOH (15 ml) ve THF (5 ml) karışımında çözüldü ve çözelti su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. Tepkime kabına (0.64 g, 11.16 mmol) propanal ilave edildi ve daha sonra önceden hazırlanmış NaOH çözeltisi (%10, 0°C, 10 ml) tepkime ortamına yavaş yavaş ilave edildi. Tepkime 0°C de 30 dk karıştırıldıktan sonra soğuk banyo terk edildi ve oda sıcaklığında 24 saat karışması sağlandıktan sonra tepkime durduruldu. Çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve ham karışım EtOAc (2 x 30 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra silikajel (10 g) kolona yüklendi ve ürün EtOAc/Hekzan (2:8) saflaştırıldı. Kondenzasyon ürünü **166** (2.41 g % 90) sarı renkli katı olarak elde edildi; **E.N:** 110-113°C.



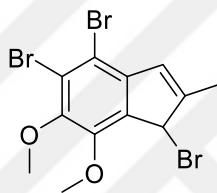
166

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.48) δ 9.66 (s, CHO, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.92 (s, 1H, ArH), 3.89 (s, OCH₃, 3H), 3.88 (s, OCH₃, 3H), 1.93 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz,**

CDCl₃): (Ek 1.49) 194.77 (CO), 152.62 (C), 148.86 (CH), 148.38 (C), 139.79 (C), 131.88 (C), 122.04 (C), 117.41 (C), 112.87 (CH), 60.61 (OCH₃), 55.96 (OCH₃), 10.56 (CH₃).

4.5.19. (E)-3-(2,3-Dibromo 4,5-dimetoksifenil)-2-metilakril aldehit (166)'in BBr₃ ile tepkimesi

Bileşik **166**'nın demetilasyon tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.8)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **166** (1.0 g, 2.74 mmol) ve CH₂Cl₂ (10 ml) kullanıldı. Kenetlenme ürünü **167** (997 mg, % 85) siyah katı olarak elde edildi. Bu tepkimede herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadı; E.N: 125-127°C.



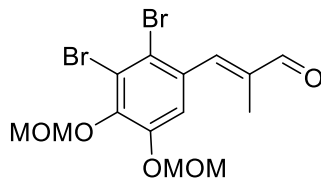
167

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.50) δ 6.51 (s, 1H), 5.29 (s, CHBr, 1H). 4.07 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 2.13 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.51)** δ 149.64 (C), 148.10 (C), 140.75 (C), 135.55 (C), 128.75 (CH), 122.24 (C), 111.29 (C), 60.94 (OMe), 60.80 (OMe), 48.40 (CH₂Br) 14.52 (CH₃).

4.5.20. (E)-3-(2,3-Dibrom-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)-2-metilakrilaldehit (174)'ün sentezi

Bileşik **173** (2.0 g, 5.2 mmol) EtOH (15 ml) ve THF (5 ml) karışımı su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. Tepkime kabına propanal (0.3g, 5.2 mmol) ilave edildi ve daha sonra önceden hazırlanmış NaOH çözeltisi (%10, 0°C, 10 ml) tepkime ortamına yavaş yavaş ilave edildi. Tepkime 0°C de 30 dk karıştırıldıktan sonra soğuk banyo terk edildi. Tepkime karışımı 3 saat daha karıştırıldıktan sonra tepkime sonlandırıldı ve çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Tepkime karışımına su (20 ml) ve EtOAc (20 ml) eklendikten sonra organik faz ayrıldı. Sulu faz EtOAc (20 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden

uzaklaştırıldıktan sonra silikajel (10 g) kolonda EtOAc/Hekzan (2:8) ile saflaştırıldı. Kondenzasyon ürünü **174** (2.0 g, % 90) beyaz katı olarak elde edildi; E.N: 42-44°C.

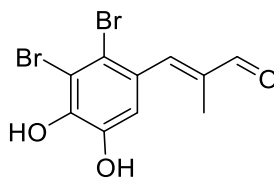


174

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.52) 9.64 (s, CHO, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (s, 1H, ArH), 5.24 (s, OCH₂, 2H), 5.20 (s, OCH₂, 2H), 3.66 (s, OCH₃, 3H), 3.48 (s, OCH₃, 3H), 1.91 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.53)** δ 195.42 (CO), 149.58 (C), 148.59 (CH), 145.97 (C), 139.85 (C), 132.72 (C), 122.81 (C), 119.73 (C), 116.93 (CH), 98.62 (OCH₂), 95.80 (OCH₂), 57.97 (OCH₃), 56.41 (OCH₃), 10.84 (CH₃).

4.5.21. (E)-3-(2,3-Dibrom-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)-2-metilakrilaldehit (**174**)'ün hidrolizi

Bileşik **174**'ün (0.5 g, 1.17 mmol) THF (10 ml) deki çözeltisinin üzerine HCl (3.0 M, 2.0 ml) konuldu ve 80°C de 24 saat reflüks edildi. Tepkime oda sıcaklığına soğutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve karışıma su (10 ml) ve EtOAc (10 ml) eklendi. Organik faz ayrıldı ve sulu faz EtOAc (20 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Doğal ürün **26** (433 mg % 95) sarı katı olarak elde edildi; E.N: 158-160°C (Lit. 138-140°C); (Xu *et al.* 2004).

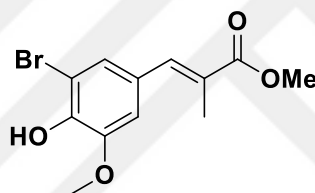


26

¹H-NMR (400 MHz, Aseton-d₆): (Ek 1.54) δ 9.65 (s, CHO, 1H), 9.30 (bs, aromatik OH, 1H), 8.88 (bs, aromatik OH, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (s, 1H, ArH), 1.86 (s, CH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, Aseton-d₆): (Ek 1.55)** δ 195.41 (CO), 148.93 (CH), 145.70 (C), 144.61 (C), 139.11 (C), 127.52 (C), 116.59 (C), 115.75 (CH), 113.38 (C), 10.15 (CH₃).

4.5.22. Metil (*E*)-3-(3-brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)-2-metilakrilat (**176**)'nın sentezi

Bileşik **146** (1.00 g, 4,33 mmol) alınarak bir balona (50 ml) konularak üzerine trietilamin (4.0 ml) ve asetik anhidrit (6.0 ml) ilave edildi. Bunu takiben fenilasetik asit (1,69 g, 12,98 mmol) ilave edilerek tepkime kabı 80°C de 4 saat refluks edildi ve daha sonra tepkime kabının sıcaklığı su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. Tepkime ortamına HCl (% 18, 8.0 ml) ve su (20 ml) ilave edilerek 1 saat karışması sağlandıktan sonra CH₂Cl₂ (2 x 50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Kalıntı silikajel (10 g) kolona yüklendi ve ürün EtOAc/Hekzan (4:6) ile saflaştırıldı. Kondenzasyon ürünü **176** (1,05g, % 92) beyaz katı olarak elde edildi. Tepkime süresi 24 saat olarak ölçüldü. E.N: 90-92°C.



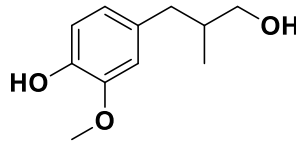
176

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.56) δ 7.53 (s, 1H), 7.18 (s, 1H, ArH), 6.83 (s, 1H, ArH), 6.12 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.57) δ 169.23 (CO), 147.21 (C), 143.55 (C), 137.80 (CH), 129.07 (C), 127.73 (C), 126.59 (CH), 111.66 (CH), 108.52 (C), 56.59 (OMe), 52.37 (OMe), 14.34 (CH₃).

4.5.23. Metil (*E*)-3-(3-brom-4-hidroksi-5-metoksifenil)-2-metilakrilat (**176**)'nın Na ve t-BuOH ile indirgenme tepkimesi. Bileşik **177**'nin sentezi

Bileşik **176** (2,00g, 6,64 mmol) THF (50 ml) deki çözeltisi, üzerine metalik Na (1,53 g, 66,42 mmol) ilave edildi. Tepkime karışımı 25°C de 10 dakika karıştırıldıktan sonra ortama t-BuOH (4,92 g, 66,42 mmol) ilave edildi. Tepkime karışımı 80°C de 24 saat refluks edildi tepkime durduruldu ve karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra fazla Na süzgeç kâğıdı yardımıyla ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra tepkime kabının sıcaklığı su-buz yardımıyla 0°C ye soğutuldu. Süzüntü karışımına EtOH (25 ml) yavaş yavaş ilave

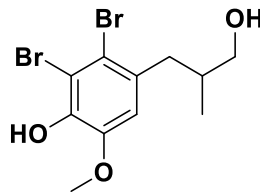
edilerek Na fazlası nötrale edildi. Karışımındaki çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve karışıma önceden hazırlanmış HCl (% 5, 15 ml) ilave edildi. EtOAc ile (2 x 20 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra ham karışım silikajel (20 g) kolona yüklendi ve ürün EtOAc/Hekzan (2/8) ile saflaştırıldı. Bileşik **177** (1,00 g mg, % 77) sarı katı olarak elde edildi. E. N: 70-72°C.

**177**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.58) δ 6.81 (d, AB sisteminin A kısmı J = 8.0 Hz, 1H), 6.69–6.58 (m, 2H, ArH), 6.03 (s, OH, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (dd, AB sisteminin A kısmı J = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, AB sisteminin B kısmı J = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, AB sisteminin A kısmı J = 13.6, 6.2 Hz, 1H), 2.32 (dd, AB sisteminin B kısmı J = 13.6, 8.1 Hz, 1H), 2.13–1.76 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.59)** δ 146.72 (C), 143.94 (C), 132.78 (C), 121.94 (CH), 114.53 (CH), 112.02 (CH), 67.80 (CH₂OH), 56.09 (OMe), 39.60 (CH₂), 38.11 (CH), 16.69 (CH₃).

4.5.24. 4-(3-Hidroksi-2-etilpropil)-2-metoksifenol (178)'in sentezi

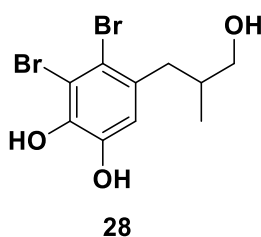
Bileşik **177**'nin (400,0 mg, 2,04 mmol) CHCl₃ (15 ml) deki çözeltisinin üzerine moleküller brom (716,61 mg, 4,48 mmol) ilave edildi ve tepkime ışığa kapalı (karbon kâğıdıyla sarılmış) şekilde oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Tepkime durduruldu çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı silikajel (10 g) kolona yüklendi ve ürün EtOAc/Hekzan (2/8) ile saflaştırıldı. Bileşik **178** (600,00 mg, % 83) kahve renkli sıvı olarak elde edildi.

**178**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.60) δ 6.68 (s, 1H, ArH), 3.83 (s, 3H), 3.53 (dd, AB sisteminin A kısmı $J = 10.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.48 (dd, AB sisteminin B kısmı $J = 10.7, 5.8$ Hz, 1H), 2.89 (dd, AB sisteminin A kısmı $J = 13.6, 6.5$ Hz, 1H), 2.52 (dd, AB sisteminin B kısmı $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.61)** δ 146.08 (C), 142.89 (C), 133.13 (C), 118.03 (C), 112.55 (CH), 112.45 (C), 67.51 (CH₂OH), 56.72 (OMe), 41.29 (CH₂), 36.69 (CH), 16.66 (CH₃),

4.5.25. 2,3-Dibrom-4-(3-hidroksi-2-metilpropil)-6-metoksifenol (178)'in BBr₃ ile demetilasyon tepkimesi

Bileşik **178** (0.2 g, 564,91 μ mol) in azot atmosferi altında CH₂Cl₂ (10 ml) içerisindeki çözeltisine, BBr₃ (311,35 mg, 1,24 mmol) bir şırınga yardımıyla eklendi. Tepkime oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve sonra su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. Tepkime karışımına yavaş ve çok dikkatli bir şekilde MeOH (5 ml) ilave edildi. Nötralizasyon işlemi tamamlandıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. EtOAc (2 x 10 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve kalıntı silikajel (10 g) kolona yüklendi ve ürün MeOH/CH₂Cl₂ (3/97) ile saflaştırıldı. Doğal ürün **28** (140 mg % 73) kahve renkli sıvı olarak elde edildi. (Lit: Sakızımsı) (Xu *etal* 2004).

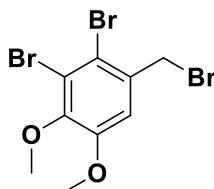


$$[\alpha]_D^{20} + 5 \text{ (MeOH, c 0,41); (Xu etal 2004).}$$

¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.62) δ 8.78 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 6.86 (s, 1H, ArH), 3.77 (bs, 1H), 3.58–3.31 (m, 2H), 2.87 (dd, AB sisteminin A kısmı $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1H), 2.49 (dd, AB sisteminin B kısmı $J = 13.3, 8.0$ Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 0.92 (d, CH₃, $J = 6.5$ Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.63)** δ 145.41 (C), 143.57 (C), 134.07 (C), 117.64 (CH), 116.62 (C), 113.89 (C), 67.11 (CH₂OH), 41.45 (CH₂), 37.38 (CH), 16.85 (CH₃)

4.5.26. 2,3-Dibrom-1-(brommetil)-4,5-dimetoksibenzen (179)'un sentezi

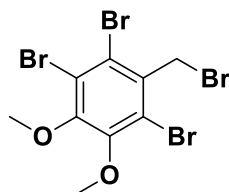
2,3-Dibrom-4,5-dimetoksibenzaldehit (**148**) (1.0 g, 3.086 mmol) metanol- eter karışımındaki (10-5 ml) çözeltisi su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. Çözelti karışımına NaBH₄ (114 mg, 3.086 mmol) tepkime karışımına yavaş yavaş ilave edildi. Tepkime karışımı 0°C de 30 dakika (dk) karıştırıldıktan sonra soğuk banyo terkedildi ve TLC ile kontrol edilerek, 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime durduruldu. Çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı ve su (20 ml) eklendikten sonra ham karışım EtOAc ile (2 x 15 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra indirgenme ürünü CH₂Cl₂ (20 ml) de çözüldü su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. Üzerine Et₃N (0.374 g, 3.70 mmol) ilave edildi. Tepkime karışımı 0°C de 30 dk karıştıktan sonra yavaş yavaş PBr₃ (1.00 g, 3.70 mmol) ilave edildi. Tepkime kabı bu sıcaklıkta 30 dk karıştıktan sonra, soğuk banyo terkedildi ve TLC ile kontrol edildi. Tepkime karışımı 8 saat karıştıktan sonra reaksiyon durduruldu. Çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı ve ham karışım EtOAc ile (2 x 25 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve bileşik **179** (1.01 g) sarı katı olarak elde edildi.



179

4.5.27. 1,2,4-Tribrom-3-(brommetil)-5,6-dimetoksibenzenin (181) sentezi

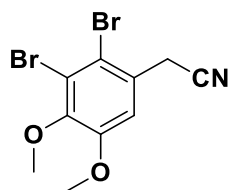
Bileşik **181** literatürde bilinmektedir (Balaydin *et al.* 2010). Bu bileşiklerin sentezleri literatüre göre yapıldı.



181

4.5.28. (2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil) asetonitril (184)'ün sentezi, standart tepkime

2,3-Dibrom-1-(brommetil)-4,5-dimetoksibenzen (**181**) (0.5 g, 1.28 mmol) alınarak bir balona (50 ml lik) konuldu. Üzerine EtOH (20 ml) ve KCN (0.25 g, 3.86 mmol) ilave edildi. Tepkime karışımı 80°C de 16 saat refluks edildi ve daha sonra tepkime kabı oda sıcaklığına alındı. Çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı ve ham karışım EtOAc ile (2 x 20 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Kalıntı silikajel (10 g) kolona yüklendi ve ürün EtOAc/Hekzan (1:9) ile saflaştırıldı. Siyan katılma ürünü **184** (280 mg, % 65) beyaz renkli katı olarak elde edildi. E. N: 99-100°C.



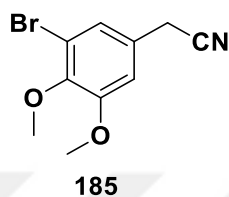
184

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.64) δ 7.08 (s, 1H, ArH), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 3.87 (s, CH₂, 2H), 3.86 (s, OCH₃, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.65) δ 153.09 (CN), 147.83 (C), 127.10 (C), 122.78 (C), 117.00 (C), 117.06 (C), 112.51 (CH), 60.83 (OCH₃), 56.60 (OCH₃), 26.72 (CH₂).

4.5.29. 2-(3-Bromo-4,5-dimetoksifenil)asetonitril (185)'in sentezi

1-Brom-5-(brommetil)-2,3-dimetoksibenzen (**182**) (0.5 g, 1,61 mmol) alınarak bir balona (50 ml lik) konuldu. Üzerine EtOH (20 ml) ve KCN (0.315 g, 4,84 mmol) ilave edildi.

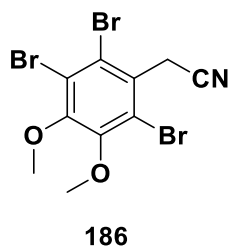
Tepkime karışımı 80°C de 16 saat refluks edildi ve daha sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı ve ham karışım EtOAc ile (2 x 20 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Kalıntı silikajel (10 g) kolona yüklendi ve ürün EtOAc/Hekzan (1:9) ile saflaştırıldı. Siyan katılma ürünü **185** (270 mg, % 65) beyaz renkli katı olarak elde edildi. **E.N:** 60-62°C.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.66) δ 7.08 (s, 1H, ArH), 6.80 (s, 1H, ArH), 3.88 (s, OMe, 3H), 3.84 (s, OMe, 3H), 3.68 (s, CH₂, 2H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.67)** δ 154.26 (CN), 146.58 (C), 127.04 (C), 124.31 (CH), 118.31 (C), 117.61 (C), 111.54 (CH), 60.84 (OMe), 56.43 (OMe), 23.28 (CH₂).

4.5.30. 2-(2,3,6-Tribrom-4,5-dimetoksifenil)asetonitril (**186**)'nın sentezi

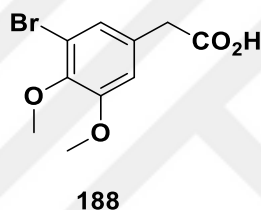
Bileşik **186**'nın sentezi yukarda tanımlanan standart prosedür **4.5.28**'deki gibi yapıldı. Bu tepkimede bileşik **183** (0,75 g, 1,60 mmol) ve KCN (0,313 g, 4,81 mmol) kullanıldı. Bileşik **186** (530,00 mg, %80) beyaz katı olarak elde edildi. **E.N:** 127-129°C.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.68) δ 4.22 (s, CH₂, 2H), 3.92 (s, OMe, 3H), 3.91 (s, OMe, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.69)** δ 152.60 (CN), 151.28 (C), 127.88 (C), 122.88 (C), 122.45 (C), 120.76 (C), 115.63 (C), 61.24 (OMe), 61.20 (OMe), 28.22 (CH₂).

4.5.31. 2-(3-Bromo-4,5-dimetoksifenil)asetik asit (**188**)'in sentezi

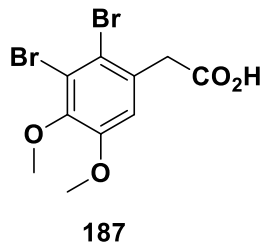
Bileşik **185** (0.5 g, 1,95 mmol) bir balona (50 ml) konuldu ve üzerine EtOH (12 ml) ve H₂O (8 ml) ilave edildi. Bunu takiben reaksiyon kabına NaOH (0,78 g, 19,52 mmol) ilave edildi. Tepkime 100°C de 24 saat refluks edildi ve daha sonra tepkime kabı oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve önceden hazırlanmış HCl çözeltisi (%10, 0°C, 3 ml) pH 2 olacak şekilde tepkime ortamına yavaş yavaş ilave edildi. Ham karışım EtOAc ile (2 x 20 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc/Hekzan üzerinden kristallendirilerek asit **188** açık sarı katı olarak elde edildi (430 mg, % 80). E.N: 62-64°C.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.70) δ 10.68 (s, CO₂H, 1H), 7.05 (s, 1H, ArH), 6.77 (s, 1H, ArH), 3.85 (s, OMe, 3H), 3.83 (s, OMe, 3H), 3.56 (s, CH₂, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.71) δ 177.63 (CO), 153.83 (C), 145.97 (C), 130.41 (C), 125.72 (CH), 117.85 (C), 113.09 (CH), 60.80 (OMe), 56.33 (OMe), 40.65 (CH₂).

4.5.32. 2-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil) asetik asit (**187**)'in sentezi

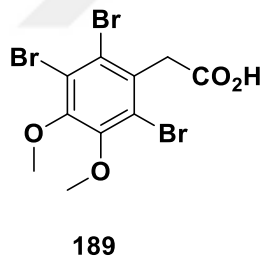
Bileşik **184** (0.5 g, 1.49 mmol) bir balona (50 ml) konuldu ve üzerine EtOH (12 ml) ve H₂O (8 ml) ilave edildi. Bunu takiben reaksiyon kabına NaOH (0.6 g, 14.9 mmol) ilave edildi. Tepkime 100°C de 24 saat refluks edildi ve daha sonra tepkime kabı oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve önceden hazırlanmış HCl çözeltisi (%10, 0°C, 3 ml) pH 2 olacak şekilde tepkime ortamına yavaş yavaş ilave edildi. Ham karışım EtOAc ile (2 x 20 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc/Hekzan üzerinden kristallendirilerek asit **187** (420 mg, % 80) açık sarı katı olarak elde edildi. E.N: 188-190°C.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.72) δ 11.40-10.00 (m, COOH) 6.84 (s, 1H, ArH), 3.86 (s, CH₂, 2H), 3.86 (s, OCH₃, 3H), 3.84 (s, OCH₃, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.73)** δ 176.68 (CO), 152.69 (C), 147.29 (C), 130.91(C), 122.05 (C), 118.51 (C), 114.40 (CH), 60.74 (OCH₃), 56.45 (OCH₃), 43,26 (CH₂).

4.5.33. 2-(2,3,6-Tribrom-4,5-dimetoksifenil)asetik asit (189)'un sentezi

Bileşik **189**'un sentezi yukarda tanımlanan standart prosedür (4.5.31)'deki gibi yapıldı. Bu tepkimede bileşik **186** (0,4 g, 966,44 μ mol) ve NaOH (0,386 g, 9,66 mmol) kullanıldı. Bileşik **189** (250 mg, %60) beyaz katı olarak elde edildi. E.N: 116-118°C.

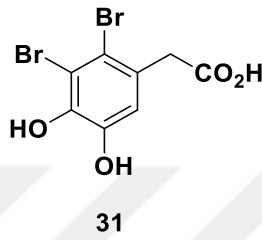


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.74) δ 10.80-10.30 (m, CO₂H, 1H), 4.27 (s, CH₂, 2H), 3.90 (s, OMe, 3H), 3.90 (s, OMe, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.75)** δ 175.62 (CO), 151.43 (C), 150.65 (C), 131.37 (C), 123.29 (C), 121.55 (C), 121.21 (C), 60.89 (OMe), 60.86 (OMe).44.10 (CH₂).

4.5.34. 2-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil) asetik asit (187)'nin BBr₃ ile demetilasyon tepkimesi

Bileşik **187** (0.4 g, 1.13 mmol) azot atmosferi altında CH₂Cl₂ (10 ml) içerisindeki çözeltisine, BBr₃ (0.566 g, 2.26 mmol) bir şırınga yardımıyla eklendi. Tepkime oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı ve sonra su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. Tepkime

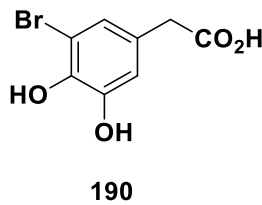
karışımına yavaş ve çok dikkatli bir şekilde MeOH (3-4 ml) ilave edildi. Nötralizasyon işlemi tamamlandıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. EtOAc (2 x 25 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc/Hekzan üzerinden kristallendirildi ve doğal ürün **31** (310 mg % 85) kahve renkli katı olarak elde edildi. **E.N:** 142-144°C, (156-157°C);(Li *et al.* 2011).



¹H NMR (400 MHz, Aseton-d₆): (Ek 1.76) δ 6.97 (s, 1H, ArH), 3.75 (s, CH₂, 2H); **¹³C NMR (100 MHz, Aseton-d₆): (Ek 1.77)** δ 170.94 (CO), 144.59 (C), 127.86 (C), 117.36 (C), 117.24 (CH), 116.57 (C), 112.77 (C), 42.01 (CH₂).

4.5.35. 2-(3-Bromo-4,5-dimetoksifenil)asetik asit (**188**)'in BBr₃ ile demetilasyon tepkimesi

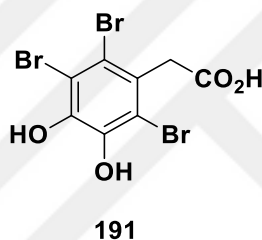
Bileşik **188** (0.4 g, 1.45 mmol) un azot atmosferi altında CH₂Cl₂ (10 ml) içerisindeki çözeltisine, BBr₃ (0.728 g, 2.91 mmol) bir şırınga yardımıyla eklendi. Tepkime oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı ve sonra su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. Tepkime karışımına yavaş ve çok dikkatli bir şekilde H₂O (3-4 ml) ilave edildi. Nötralizasyon işlemi tamamlandıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. EtOAc (2 x 25 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc/Hekzan üzerinden kristallendirildi ve doğal ürün türevi **190** (290 mg %85) kahve renkli katı olarak elde edildi. **E.N:** 100-102°C.



¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.78) δ 8.70-8.50 (m, OH, 1H), 8.00-7.85 (m, OH, 1H), 6.96 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, ArH), 6.83 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, ArH), 3.48 (s, CH₂, 2H); **¹³C NMR (100 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.79)** δ 172.24 (CO), 145.79 (C), 142.02 (C), 127.69 (C), 124.39 (CH), 115.90 (CH), 109.13 (C), 39.48 (CH₂).

4.5.36. 2-(2,3,6-Tribrom-4,5-dimetoksifenil)asetik asit (**189**)'un BBr₃ ile demetilasyon tepkimesi

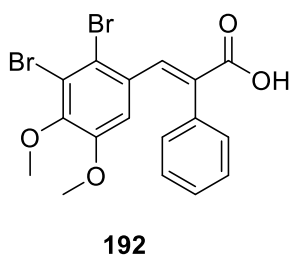
Bileşik **189**'un demetilasyonu yukarıda tanımlanan standart prosedür (4.5.34)'teki gibi yapıldı. Bu tepkimede bileşik **189** (0,3 g, 693,02 μ mol) ve BBr₃ (0,347 g, 1,39 mmol) kullanıldı. Bileşik **191** (230 mg, %82) beyaz katı olarak elde edildi.



¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.80) δ 7.00-6.60 (m, OH, 3H), 4.16 (s, CH₂, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.81)** δ 170.76 (CO), 144.51 (C), 144.01 (C), 128.49 (C), 118.31 (C), 113.99 (C), 113.57 (C), 44.22 (CH₂).

4.5.37. (E)-3-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (**192**)'nin sentezi

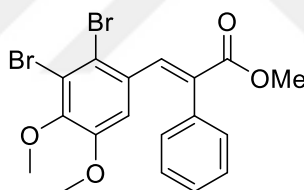
Bileşik **192**'nin sentezi yukarıda tanımlanan standart (4.5.23)'teki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **148** (1.0 g, 3.10 mmol) trietilamin (4.0 ml), asetik anhidrit (6.0 ml) ve fenilasetik asit (0.42 g, 3.10 mmol) kullanıldı. Asit katılma ürünü **192** (660 mg, % 90) sarı renkli katı olarak elde edildi; E.N: 165-167°C.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.82) δ 8.14 (s, 1H), 7.58 – 6.99 (m, 5H, ArH), 6.34 (s, 1H, ArH), 3.80 (s, OCH₃, 3H), 3.22 (s, OCH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.83)** δ 172.72 (CO), 151.42 (C), 148.03 (C), 142.19 (CH), 134.52 (C), 133.48 (C), 131.80 (C), 130.07 (CH), 128.85 (CH), 128.38 (CH), 122.07 (C), 119.10 (C), 114.26 (CH), 60.65 (OCH₃), 55.34 (OCH₃).

4.5.38. Metil (*E*)-3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilakrilat (**193**)’ün sentezi

Bileşik **192** (2.0 g, 5.04 mmol) MeOH (10 ml) da çözüldü. Çözeltiye katalitik miktarda para toluen sülfonik asit (HOTs, 5.0 mg) ilave edildi ve 70°C de 24 saat refluks edildi. Tepkime oda sıcaklığına soğutuldu ve çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı. Geride kalan kısım CH₂Cl₂ (2 x 50ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Metil esteri **193** (1,86 g, % 90) elde edildi; E.N: 96-98°C.



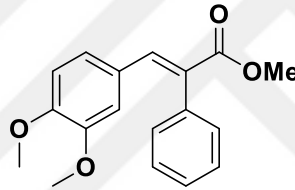
193

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.84) δ 7.98 (s, 1H), 7.44–7.05 (m, 5H, ArH), 6.27 (s, 1H, ArH), 3.83 (s, OCH₃, 3H), 3.78 (s, OCH₃, 3H), 3.19 (s, OCH₃, 3H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.85)** δ 167.61 (CO), 151.73 (C), 147.48 (C), 140.31 (CH), 135.19 (C), 134.63 (C), 132.62 (C), 129.93 (CH), 128.78 (CH), 128.19 (CH), 121.86 (C), 118.76 (C), 114.30 (CH), 60.58 (OCH₃), 55.82 (OCH₃), 53.22 (OCH₃).

4.5.39. (*E*)-3-(3,4-Dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (**194**) ve ester türevi metil- (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (**195**)’in sentezleri

Bileşik **149** (1.0 g, 12.04 mmol) alınarak bir balona (50 ml lik) konularak üzerine trietilamin (4 ml) ve asetik anhidrit (6 ml) ilave edildi. Bunu takiben fenilasetik asit (1.64

g, 12.04 mmol) ilave edilerek tepkime 100°C de 48 saat refluks edildi ve daha sonra tepkime kabı yavaş yavaş 0°C ye soğutuldu. Tepkime ortamına HCl (% 18, 8.0 ml) ve su (20 ml) ilave edilerek 1 saat karışması sağlandıktan sonra EtOAc (2 x 50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Asit katılma ürünü **194** (2.9 g, 10.20 mmol) alındı ve karakterize edilmeden MeOH (30 ml) de çözüldü ve üzerine katalitik miktarda H₂SO₄ ilave edildi. Tepkime 80°C de 24 saat refluks edildi ve daha sonra tepkime kabının sıcaklığı su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. Çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldıktan sonra EtOAc (2 x 40 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar suyla (30 ml) yıkandı, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı silikajel (10 g) kolona yüklendi ve ürün EtOAc/Hekzan (2/8) ile saflaştırıldı. Bileşik **195** (2.75 g, % 90) sarımsı renkte sıvı olarak elde edildi.

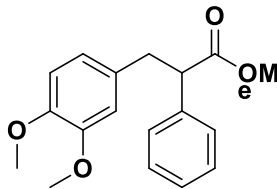
**195**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.86) δ 7.80 (s, olefinik, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H, ArH), 7.36–7.31 (m, 1H, ArH), 7.28–7.23 (m, 2H, ArH), 6.83 (dd, AB sisteminin A kısmı, *J*= 8.4, 2.1 Hz, 1H, ArH), 6.71 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*= 8.4 Hz, 1H, ArH), 6.39 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H, ArH), 3.81 (s, OCH₃, 3H), 3.76 (s, OCH₃, 3H), 3.36 (s, OCH₃, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.87)** δ 168.62 (CO), 150.24 (C), 148.40 (C), 140.74 (C), 140.68 (CH), 136.78 (C), 130.17 (CH), 129.05 (CH), 127.93 (CH), 127.57 (CH), 125.85 (C), 112.46 (CH), 110.70 (CH), 55.97 (OCH₃), 55.27 (OCH₃), 52.48 (OCH₃).

4.5.40. Metil- (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-fenilakrilik asit (**195**)’in indirgenme tepkimesi

Bileşik **195** (2.0 g, 6.7 mmol) MeOH (60 ml) da çözüldü. Çözelti üzerine katalitik miktarda Pd-C (5.0 mg) ilave edildikten sonra tepkime kabı evaporatör yardımıyla H₂ gazı ile yıkandı ve balon yardımıyla 2 gün H₂ gazı atmosferinde tutuldu. Karışımdaki Pd-

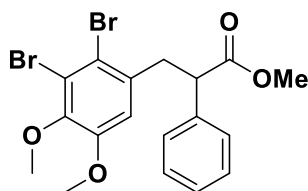
C süzgeç kâğıdı yardımıyla süzülerek ayrıldı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. İndirgenme ürünü **196** (1.80 g, % 90) sarımsı renkte sıvı olarak elde edildi.

**196**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.88) δ 7.33-7.28 (m, 5H, ArH), 6.74 (d, AB sisteminin A kısmı J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (dd, AB sisteminin B kısmı J = 8.2, 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.56 (s, J = 1.7 Hz, 1H, ArH), 3.82 (s, OCH₃, 3H), 3.82–3.78 (m, CH, 1H). 3.76 (s, OCH₃, 3H), 3.61 (s, OCH₃, 3H), 3.35 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 13.7, 8.5 Hz, CH₂, 1H), 2.98 (dd, AB sisteminin B kısmı J = 13.7, 7.0 Hz, CH₂, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.89)** δ 174.13 (CO), 148.80 (C), 147.75 (C), 138.78 (C), 131.81 (C), 128.85 (CH), 128.26 (CH), 127.58 (CH), 121.12 (CH), 112.49 (CH), 111.32 (CH), 56.03 (OCH₃), 55.93 (OCH₃), 54.09 (OCH₃), 52.21 (CH), 39.71 (CH₂).

4.5.41. Metil 3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilpropionat (**197**)'nin sentezi

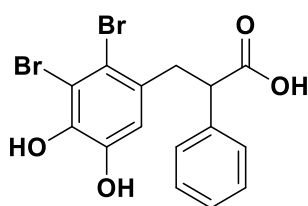
Bileşik **196** (0.5 g, 1.66 mmol) AcOH (10 ml) deki çözeltisinin üzerine moleküller brom (665 mg, 4.16 mmol) ilave edildi ve tepkime ışığa kapalı (karbon kâğıdıyla sarılmış) şekilde 60°C de 16 saat reflüks edildi. Tepkime oda sıcaklığına soğutularak üzerine H₂O (20 ml) ilave edildi. Ham karışım EtOAc (2 x 30 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı silikajel (20 g) kolona yüklendi ve ürün EtOAc/Hekzan (1/9) ile saflaştırıldı. Bileşik **197** (265 mg, % 35) sarımsı renkte sıvı olarak elde edildi.

**197**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.90) δ 7.36–7.22 (m, 5H, ArH), 6.57 (s, 1H, ArH), 3.97 (dd, J = 8.5, 6.6 Hz, CH, 1H), 3.80 (s, OCH₃, 3H), 3.67 (s, OCH₃, 3H), 3.62 (s, OCH₃, 3H), 3.55 (dd, AB sisteminin A kısmı J = 13.6, 8.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, AB sisteminin B kısmı, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.91)** δ 173.66 (CO), 152.21 (C), 146.54 (C), 138.51 (C), 135.72 (C), 128.98 (CH), 128.11 (CH), 127.75 (CH), 121.95 (C), 117.70 (C), 114.68 (CH), 60.70 (OCH₃), 56.27 (OCH₃), 52.34 (OCH₃), 51.19 (CH), 42.15 (CH₂).

4.5.42. Metil 3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)-2-fenilpropiyonat (197)'nin BBr₃ ile tepkimesi

Bileşik **197** (0.3 g, 0.65 mmol) nin azot atmosferi altında CH₂Cl₂ (15 ml) içerisindeki çözeltisine, BBr₃ (492 mg, 1.96 mmol) bir şırınga yardımıyla eklendi. Tepkime oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı ve sonra su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. Tepkime karışımına yavaş ve çok dikkatli bir şekilde H₂O (5 ml) ilave edildi. Nötralizasyon işlemi tamamlandıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. EtOAc (2 x 15 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve doğal ürün **30** (245 mg % 90) beyaz renkli katı olarak elde edildi. **E.N:** 122-124°C (kahverenkli waks); (Zhao *et al.* 2004).

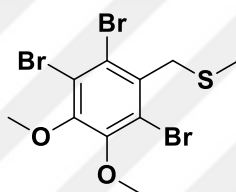


197

¹H NMR (400 MHz, Aseton-d₆): (Ek 1.92) δ 11.25-10.50 (m, OH, 1H), 8.74 (s, OH, 1H), 8.19 (s, OH, 1H), 7.47–7.20 (m, 5H, ArH), 6.78 (s, 1H, ArH), 3.99 (dd, J = 8.9, 6.1 Hz, CH, 1H), 3.44 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 13.8, 8.9 Hz, CH₂ 1H), 3.07 (dd, AB sisteminin B kısmı J = 13.8, 6.1 Hz, CH₂, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.93)** δ 173.50 (CO), 144.63 (C), 143.38 (C), 139.35 (C), 131.36 (C), 128.79 (CH), 128.04 (CH), 127.47 (CH), 117.10 (CH), 117.02 (C), 115.97 (C), 51.29 (CH), 41.18 (CH₂).

4.5.43. Metil(2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksibenzil)sulfan (199)'nın sentezi, standart tepkime

Bileşik **181**'in (0.4 g, 855,11 μ mol) EtOH (50 ml) deki çözeltisinin üzerine sodyum tiyo metoksit (62,93 mg, 897,86 μ mol) ilave edildi, tepkime kabı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Tepkime durduruldu çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve kükürt katılma ürünü bileşik **199** (350 mg % 94) beyaz katı olarak elde edildi. E.N: 30-32°C.

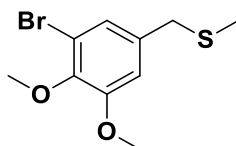


199

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.94) δ 4.22 (s, CH_2S , 2H), 3.90 (s, 2x OMe, 6H), 2.22 (s, CH_3S 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): (Ek 1.95) δ 150.96 (C), 150.75 (C), 135.90 (C), 122.49 (C), 121.91 (C), 120.40 (C), 60.88 (OMe), 60.82 (OMe), 40.94 (CH_2S), 16.16 (CH_3S),

4.5.44. (3-Brom-4,5-dimetoksibenzil)(metil)sulfan (200)'ün sentezi

Bileşik **200**'ün tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.43)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **182** (0,5 g, 1,61 mmol) EtOH (40 ml) ve sodyum tiyo metoksit (124,35 mg, 1,77 mmol) kullanıldı. Kükürt katılma ürünü **200** (0,4 g, % 90) sarı renkli sıvı olarak elde edildi.



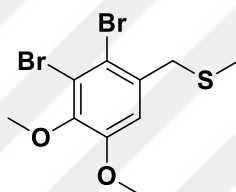
200

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): (Ek 1.96) δ 7.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.87 (s, OCH_3 , 3H), 3.84 (s, OCH_3 , 3H), 3.59 (s, CH_2 , 2H), 2.01 (s, CH_3 , 3H). ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.97) δ 153.69 (C), 145.46 (C), 135.44 (C), 124.83 (CH), 117.26 (C), 112.15 (CH), 60.54 (OMe), 56.09 (OMe), 37.90 (CH₂S), 15.06 (CH₃).

4.5.45. Metil-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksibenzil)sulfan (201)'in sentezi

Bileşik **201**'in tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.43)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **183** (0,3 g, 771,44 μ mol) EtOH (40 ml) ve sodyum tiyo metoksit (59,47 mg, 848,59 μ mol) kullanıldı. Kükürt katılma ürünü **201** (1,05g, % 92) kahve renkli sıvı olarak elde edildi.

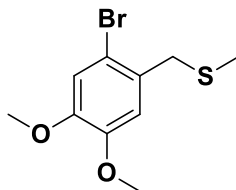


201

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.98) δ 6.88 (s, 1H, ArH), 3.80 (s, OMe, 3H), 3.76 (s, CH₂, 2H), 3.75 (s, OMe, 3H), 2.00 (s, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.99)** δ 152.40 (C), 146.61 (C), 135.05 (C), 122.08 (C), 117.66 (C), 113.27 (CH), 60.51 (OMe), 56.25 (OMe), 40.23 (CH₂S), 15.43 (CH₃S).

4.5.46. (2-Brom-4,5-dimetoksibenzil)(metil)sulfan (202)'nin sentezi

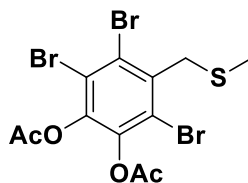
Bileşik **202**'nin tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.43)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **198** (1,0 g, 3,23 mmol) EtOH (40 ml) ve sodyum tiyo metoksit (248,70 mg, 3,55 mmol) kullanıldı. Kükürt katılma ürünü **202** (0,79g, % 88) sarı renkli sıvı olarak elde edildi.

**202**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.100) δ 7.00 (s, 1H, ArH), 6.90 (s, 1H, ArH), 3.86 (s, OMe, 3H), 3.84 (s, OMe, 3H), 3.75 (s, CH₂, 2H), 2.05 (s, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.101)** δ 148.59 (C), 148.45 (C), 129.52 (C), 115.50 (CH), 114.40 (C), 113.26 (CH), 56.13 (OMe), 56.05 (OMe), 37.90 (CH₂), 15.02 (CH₃).

4.5.47. Metil-(2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksibenzil)sulfan (199)'un BBr₃ ile demetilasyonu ve asetatlama tepkimeleri, standart tepkime

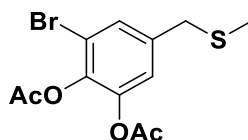
Bileşik **199** (0.3 g, 689,71 μ mol) in azot atmosferi altında CH₂Cl₂ (15 ml) içerisindeki çözeltisine, BBr₃ (380,13 mg, 1,52 mmol) bir şırınga yardımıyla eklendi. Tepkime oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı ve sonra su-buz karışımıyla 0°C ye soğutuldu. Tepkime karışımına yavaş ve çok dikkatli bir şekilde MeOH (5 ml) ilave edildi. Nötralizasyon işlemi tamamlandıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. EtOAc (2 x 15 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı, ham karışıma Et₃N, (2.0 ml) ve asetik anhidrit (2.0 ml) ilave edildi. Tepkime oda sıcaklığında 24 saat daha karışması sağlandıktan sonra durduruldu. Ham karışıma CH₂Cl₂ (40 ml) ilave edildi, önceden hazırlanmış soğuk HCl çözeltisi (%1, 0°C, 2x20 ml) ham karışıma yavaş yavaş ilave edildi. Organik faz ekstrakte edildikten sonra ekstrakt karışımına önceden hazırlanmış soğuk NaOH çözeltisi (%1, 0°C, 2x10 ml) tepkime ortamına yavaş yavaş ilave edildi ve organik faz ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve asetat ürünü bileşik **203** (280 mg % 92) beyaz katı olarak elde edildi. **E.N:** 85-87°C.

**203**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.102) δ 4.23 (s, CH₂S, 2H), 2.35 (s, 2x OCH₃, 6H), 2.21 (s, CH₃S 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** (Ek 1.103) δ 166.78 (CO), 166.76 (CO), 141.61 (C), 141.58 (C), 138.57 (C), 125.46 (C), 121.76 (C), 119.73 (C), 40.86 (CH₂S), 20.39 (CH₃), 20.35 (CH₃), 16.08 (CH₃S).

4.5.48. (3-Brom-4,5-dimetoksibenzil)(metil)sulfan (200)'ün BBr₃ ile demetilasyonu ve asetatlama tepkimeleri

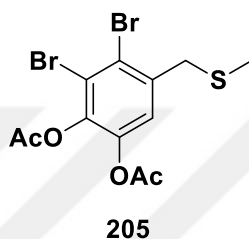
Bileşik **200**'ün tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.47)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **200** (0,5 g, 1,80 mmol), BBr₃ (903,84 mg, 3,61 mmol), Et₃N (2.0 ml), Ac₂O (2.0 ml) ve CH₂Cl₂ (15 ml) kullanıldı. Asetatlama ürünü **204** (0,59 g, % 89) beyaz katı olarak elde edildi. E.N: 60-62°C.

**204**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.104) δ 7.44 (s, 1H, ArH), 7.14 (s, 1H, ArH), 3.61 (s, CH₂, 2H), 2.33 (s, OAc 3H), 2.27 (s, OAc, 3H), 2.00 (s, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** (Ek 1.105) δ 167.91 (CO), 167.27 (CO), 143.39 (C), 139.47 (C), 138.24 (C), 130.40 (CH), 123.12 (CH), 117.25 (C), 37.31 (CH₂), 20.60 (CH₃), 20.31 (CH₃), 15.04 (SCH₃).

4.5.49. Metil-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksibenzil)sulfan (201)'in BBr₃ ile demetilasyonu ve asetatlama tepkimeleri

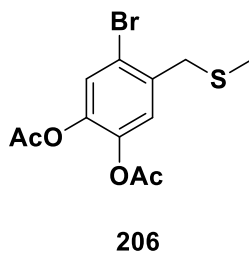
Bileşik **201**'in tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.47)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **201** (1,0 g, 2,81 mmol), BBr₃ (1,41 g, 5,62 mmol), Et₃N (2.0 ml), Ac₂O (2.0 ml) ve CH₂Cl₂ (15ml) kullanıldı. Asetatlama ürünü **205** (0,93 g, % 90) beyaz katı olarak elde edildi. E.N: 82-84°C.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.106) δ 7.20 (s, 1H, ArH), 3.75 (s, CH₂, 2H), 2.26 (s, CH₃, 3H), 2.19 (s, CH₃, 3H), 1.98 (s, SCH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.107)** δ 167.69 (CO), 167.02 (CO), 142.21 (C), 140.47 (C), 137.80 (C), 124.34 (C), 123.79 (CH), 122.19 (C), 40.05 (CH₂), 20.60 (CH₃), 20.36 (CH₃), 15.35 (SCH₃).

4.5.50. (2-Brom-4,5-dimetoksibenzil)(metil)sulfan (202)'nin BBr₃ ile demetilasyonu ve asetatlama tepkimeleri

Bileşik **202**'nin tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.47)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **202** (0,8 g, 2,89 mmol), BBr₃ (1,45 g, 5,77 mmol), Et₃N (2.0 ml), Ac₂O (2.0 ml) ve CH₂Cl₂ (15 ml) kullanıldı. Asetatlama ürünü **206** (0,82 g, % 83) beyaz katı olarak elde edildi. E.N: 72-74°C.

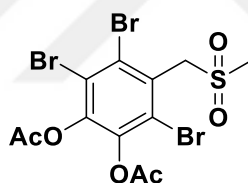


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.108) δ 7.42 (s, 1H, ArH), 7.23 (s, 1H, ArH), 3.73 (s, CH₂, 2H), 2.26 (s, CH₃, 3H), 2.25 (s, CH₃, 3H), 2.04 (s, SCH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz,**

CDCl₃): (Ek 1.109) δ 168.11 (CO), 168.05 (CO), 141.48 (2XC), 136.40 (C), 127.91 (CH), 125.16 (CH), 120.73 (C), 38.12 (CH₂), 20.81 (CH₃), 20.75 (CH₃), 15.41 (SCH₃).

4.5.51. 3,4,6-Tribrom-5-((metiltiyo)metil)-1,2-fenil diasetat (203)'ün *m*-CPBA ile oksidasyon tepkimesi, standart tepkime

Bileşik **203**'ün (0.5 g, 1,02 mmol) CH₂Cl₂ (20 ml) deki çözeltisinin üzerine *m*-CPBA (615,06 mg, 3,56 mmol) ilave edildi, tepkime kabı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Tepkime durdurulduktan sonra tepkime karışımına önceden hazırlanmış soğuk NaHCO₃ çözeltisi (% 5, 0°C, 2x50 ml) yavaş yavaş ilave edildi. Karışım CH₂Cl₂ ile (2 x 20 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve kalıntı silikajel ile hazırlanmış cam tabaka yüklendi ve ürün EtOAc/Hekzan (5/95) ile saflaştırıldı. Bileşik **207** (450 mg, % 84) beyaz katı olarak elde edildi. E.N: 155-157°C.

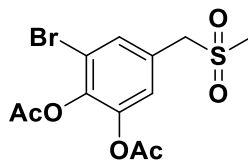


207

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.110) δ 4.96 (s, CH₂S, 2H), 2.96 (s, CH₃S, 3H), 2.29 (s, 2xCH₃, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** (Ek 1.111) δ 166.55 (CO), 166.39 (CO), 143.51 (C), 142.21 (C), 129.60 (C), 127.18 (C), 122.67 (C), 121.56 (C), 63.16 (CH₂S), 42.94 (CH₃S), 20.37 (CH₃), 20.31 (CH₃).

4.5.52. (3-Brom-4,5-dimetoksibenzil)(metil)sulfan (204)'ün *m*-CPBA ile oksidasyon tepkimesi

Bileşik **204**'ün tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.51)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **204** (1,2 g, 3,60 mmol), *m*-CPBA (2,35 g, 12,61 mmol) ve CH₂Cl₂ (20 ml) kullanıldı. Oksidasyon ürünü **208** (1,0 g, % 76) beyaz katı olarak elde edildi. E.N: 128-130°C.

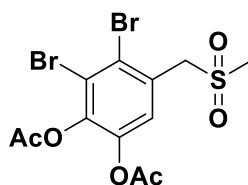


208

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.112) δ 7.55 (s, 1H, ArH), 7.28 (s, 1H, ArH), 4.18 (s, CH₂, 2H), 2.82 (s, SCH₃, 3H), 2.36 (s, OAc, 3H), 2.29 (s, OAc, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.113)** δ 167.71 (CO), 166.93 (CO), 143.82 (C), 141.50 (C), 132.13 (CH), 127.84 (C), 124.97 (CH), 118.21 (C), 59.80 (CH₂), 39.44 (SO₂CH₃), 20.59 (CH₃), 20.28 (CH₃).

4.5.53. Metil-(2,3-Dibrom-4,5-dimetoksibenzil)sulfan (205)'in *m*-CPBA ile oksidasyon tepkimesi

Bileşik **205**'in tepkimesi yukarıda tanımlanan standart **(4.5.51)**'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **205** (0,5 g, 1,21 mmol), *m*-CPBA (792,38 mg, 4,25 mmol) ve CH₂Cl₂ (20 ml) kullanıldı. Oksidasyon ürünü **209** (0,43 g, % 80) açık sarı katı olarak elde edildi. E.N: 148-150°C.

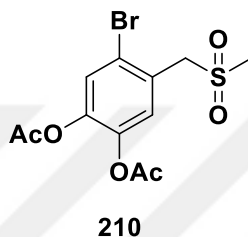


209

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.114) δ 7.52 (s, 1H, ArH), 4.59 (s, CH₂, 2H), 2.87 (s, SO₂CH₃, 3H), 2.37 (s, CH₃, 3H), 2.29 (s, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.115)** δ 167.46 (CO), 166.68 (CO), 142.79 (C), 142.54 (C), 128.47 (C), 126.21 (CH), 125.17 (C), 122.79 (C), 61.37 (CH₂), 40.27 (SO₂CH₃), 20.55 (CH₃), 20.34 (CH₃).

4.5.54. (2-Brom-4,5-dimetoksibenzil)(metil)sulfan (206)'nın *m*-CPBA ile oksidasyon tepkimesi

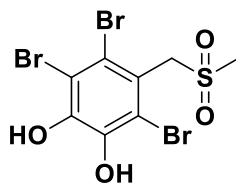
Bileşik **206**'nın tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.51)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **206** (0,7 g, 2,10 mmol), *m*-CPBA (1,37 g, 7,35 mmol) ve CH₂Cl₂ (20 ml) kullanıldı. Oksidasyon ürünü **210** (0,6 g, % 78) beyaz katı olarak elde edildi. E.N: 145-147°C.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.116) δ 7.53 (s, 1H, ArH), 7.47 (s, 1H, ArH), 4.46 (s, CH₂, 2H), 2.85 (s, SO₂CH₃, 3H), 2.29 (s, 2XCH₃, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.117) δ 167.70 (CO), 167.55 (CO), 143.18 (C), 141.80 (C), 128.11 (CH), 127.35 (CH), 126.90 (C), 121.11 (C), 59.55 (CH₂), 39.99 (SO₂CH₃), 20.56 (CH₃), 20.53 (CH₃).

4.5.55. 3,4,6-Tribrom-5-((metilsülfonil)metil)benzen-1,2-diol (5)'in sentezi, standart tepkime

Bileşik **207** (0.2 g, 382,42 µmol) MeOH (10 ml) deki çözeltisinin üzerine katalitik miktarda H₂SO₄ ilave edildi ve 60°C de 6 saat refluks edildi. Tepkime çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Tepkime kabına H₂O (10 ml) ilave edildi. Ham karışım EtOAc (2 x 10 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Doğal ürün bileşik **5** (140 mg, % 83) kahve renkli katı olarak elde edildi. E.N: 195-197°C (Lit: E.N= 134-136°C)(Duan *et al.* 2007).

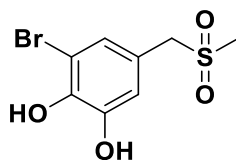


5

¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.118) δ 9.30-8.70 (m, 2xOH), 4.99 (s, CH₂SO₂, 2H), 3.07 (s, CH₃SO₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.119)** δ 145.24 (C), 143.65 (C), 122.62 (C), 118.87 (C), 114.12 (C), 113.51 (C), 62.82 (CH₂SO₂), 42.70 (CH₃SO₂).

4.5.56. 3-Brom-5-((metilsulfonil)metil)benzen-1,2-diol (211)'in sentezi

Bileşik **208**'in tepkimesi yukarıda tanımlanan standart **(4.5.55)**'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **208** (0,3 g, 821,48 μ mol), CH₃OH (20 ml) ve H₂SO₄ (100 mg) kullanıldı. Hidroliz ürünü **211** (0,2 g, % 87) kahve renkli katı olarak elde edildi. **E.N:** 152-154°C.

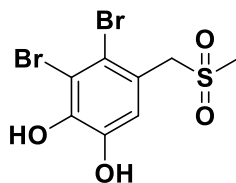


211

¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.120) δ 8.89 (s, OH, 1H), 8.24 (s, OH, 1H), 7.13 (s, 1H, ArH), 6.97 (s, 1H, ArH), 4.24 (s, CH₂SO₂, 2H), 2.83 (s, CH₃SO₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.121)** δ 145.95 (C), 143.95 (C), 126.06 (CH), 121.98 (C), 117.16 (CH), 109.26 (C), 59.20 (CH₂SO₂), 38.82 (CH₃SO₂).

4.5.57. 3,4-Dibrom-5-((metilsulfonil)metil)benzen-1,2-diol (212)'nin sentezi

Bileşik **209**'un tepkimesi yukarıda tanımlanan standart **(4.5.55)**'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **209** (0,4 g, 900,72 μ mol), CH₃OH (20 ml) ve H₂SO₄ (100 mg) kullanıldı. Hidroliz ürünü **212** (0,3 g, % 92) krem renkli katı olarak elde edildi. **E.N:** 188-190°C.

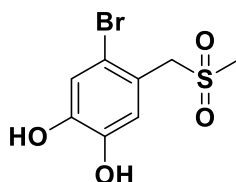


212

¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.122) δ 9.18 (s, OH, 1H), 8.65 (s, OH, 1H), 7.16 (s, 1H, ArH), 4.57 (s, CH₂SO₂, 2H), 2.91 (s, CH₃SO₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.123)** δ 146.16 (C), 145.56 (C), 122.36 (C), 118.84 (CH), 118.27 (C), 114.06 (C), 61.66 (CH₂SO₂), 40.59 (CH₃SO₂).

4.5.58. 4-Brom-5-((metilsulfonil)metil)benzen-1,2-diol (213)'un sentezi

Bileşik **210**'un tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.55)'deki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **210** (0,45 g, 1,23 mmol), CH₃OH (20 ml) ve H₂SO₄ (100 mg) kullanıldı. Hidroliz ürünü **213** (0,29 g, % 84) kahve renkli katı olarak elde edildi. E.N: 148-150°C.



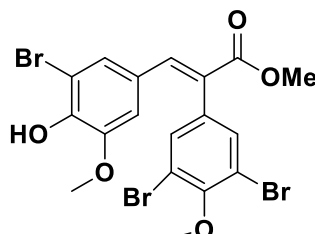
213

¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.124) δ 8.47 (s, OH, 1H), 8.31 (s, OH, 1H), 6.97 (s, 1H, ArH), 6.95 (s, 1H), 4.27 (s, CH₂SO₂, 2H), 2.72 (s, CH₃SO₂, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.125)** δ 147.80 (C), 145.85 (C), 120.84 (C), 120.09 (2xCH), 114.69 (C), 60.07 (CH₂SO₂), 40.24 (CH₃SO₂).

4.5.59. Methyl-(E)-3-(3-brom-4-hidroksi-5-mettoksifenil)-2-(3,5-dibrom-4-mettoksifenil) akrilat (214)'un sentezi

Bileşik **214**'ün tepkimesi yukarıda tanımlanan standart (4.5.23)'teki tepkimeye göre yapıldı. Bu tepkimede **146** (0,4 g, 1,73 mmol), trietilamin (4.0 ml), Asetik anhidrit (6.0

ml) ve bileşik **150** (616,96 mg, 1,90 mmol) kullanıldı. Kondenzasyon ürünü **214** (0,15 g, % 15) beyaz katı olarak elde edildi. **E.N:** 126-128°C. Tepkime süresi 24 saat olarak ölçüldü.

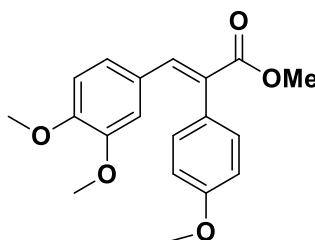


214

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.126) δ 7.69 (s, 1H), 7.41 (s, 2H, ArH), 7.02 (s, 1H, ArH), 6.36 (s, 1H, ArH), 6.11 (s, 1H, ArH), 3.92 (s, OMe, 3H), 3.81 (s, OMe, 3H), 3.54 (s, OMe, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.127)** δ 167.19 (CO), 153.88 (C), 146.63 (C), 144.75 (C), 140.49, 134.52, 134.05 (2xCH), 129.31, 127.81, 126.69, 60.70 (OMe), 55.82 (OMe), 52.62(OMe).

4.5.60. Metil (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksifenil)akrilat (**215**)'in sentezi

Bu tepkime 4.5.23'teki prosedüre göre yapıldı. Tepkimede bileşik **149** (1,0 g, 6,02 mmol), para metoksi fenilasetik asit (1,0 g, 6,02 mmol), trietilamin (4.0 ml) ve asetik anhidrit (6.0 ml) kullanıldı. Reaksiyonun süresi 56 saat olarak gerçekleşti. Kondenzasyon ürünü metil esteri bileşik **215** (1,24 g, % 85) sarı renkli katı olarak elde edildi. **E.N:** 68-70°C.



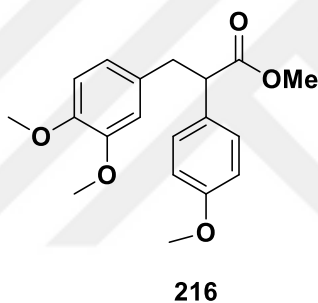
215

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.128) δ 7.75 (s, 1H), 7.16 (d, AB sisteminin A kısmı J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, AB sisteminin B kısmı J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, AB sisteminin A kısmı J = 6.5 Hz, 1H), 6.70 (d, AB sisteminin B kısmı J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H, ArH), 3.81 (s, OMe, 3H), 3.79 (s, OMe, 3H), 3.76 (s, OMe, 3H), 3.44 (s, OMe, 3H); **¹³C NMR**

(100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.129) δ 168.85 (CO), 159.40 (C), 150.12 (C), 148.38 (C), 140.51 (CH), 131.38 (CH), 129.89 (C), 128.74 (C), 127.80 (C), 125.53 (CH), 114.50 (CH), 112.66 (CH), 110.73 (CH), 55.96 (OMe), 55.48 (OMe), 55.35 (OMe), 52.44 (OMe). Teorik HRMS= 328,1311, Ölçülen HRMS= 328,1312

4.5.61. Metil (E)-3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksifenil)akrilat (215)'in indirgenme tepkimesi

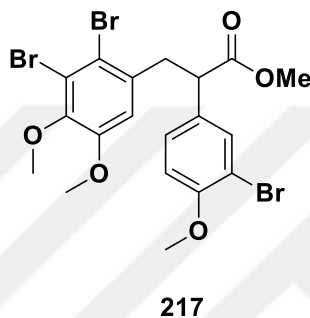
Bileşik 215'in tepkimesi yukarda tanımlanan (4.5.40)'da ki prosedüre göre yapıldı. Bileşik 215 (0,4 g, 6.7 1,22 mmol), MeOH (50 ml), Pd-C (5.0 mg) ve H₂ gazı kullanıldı. İndirgenme ürünü 216 (380 mg, % 94) beyaz renkli katı olarak elde edildi. E.N: 60-62°C.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.130) δ 7.20 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 (d, AB sisteminin B kısmı J = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (d, AB sisteminin A kısmı J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, AB sisteminin B kısmı J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.90, 3.75 (m, 1H), 3.80 (s, OMe, 3H), 3.76 (s, OMe, 3H), 3.74 (s, OMe, 3H), 3.58 (s, OMe, 3H), 3.31 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 13.7, 8.5 Hz, 1H), 2.93 (dd, AB sisteminin B kısmı J = 13.7, 7.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.131) δ 174.36 (CO), 159.09 (C), 148.80 (C), 147.71 (C), 131.90 (C), 130.93 (C), 129.25 (CH), 121.13 (CH), 114.20 (CH), 112.49 (CH), 111.31 (CH), 56.00 (OMe), 55.92 (OMe), 55.40 (OMe), 53.17 (OMe), 52.10 (CH), 39.75 (CH₂).

4.5.62. Metil 3-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-metoksifenil)propiyonat (216)'nın bromlanma tepkimesi

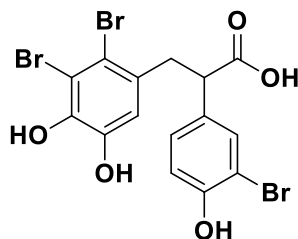
Bu tepkime 4.5.41'deki standart prosedüre göre yapıldı. Tepkimede bileşik **216** (0.4 g, 1,21 mmol), AcOH (15 ml) ve moleküler brom (619,15 mg, 3,87 mmol) kullanıldı. Kalıntı silikajel (20 g) kolona yüklendi ve ürün EtOAc/Hekzan (1/9) ile saflaştırıldı bileşik **217** (279 mg, % 40) sarı renkli katı olarak elde edildi. E.N: 86-88°C.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.132) δ 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, AB sisteminin B kısmı J = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.91 (d, AB sisteminin A kısmı J = 6.5 Hz, 1H), 3.89 (d, AB sisteminin B kısmı J = 6.5 Hz, 1H). 3.86 (s, OMe, 3H), 3.81 (s, OMe, 3H), 3.72 (s, OMe, 3H), 3.62 (s, OMe, 3H), 3.49 (dd, AB sisteminin A kısmı J = 13.6, 8.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, AB sisteminin B kısmı J = 13.6, 6.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.133) δ 173.42 (CO), 155.53 (C), 152.28 (C), 146.64 (C), 135.53 (C), 132.69 (CH), 132.04 (C), 128.35 (CH), 121.95 (C), 117.71 (C), 114.65 (CH), 112.18 (CH), 112.04 (C), 60.73 (OMe), 56.51 (OMe), 56.33 (OMe), 52.50 (OMe), 49.97 (CH), 42.05 (CH₂). Teorik HRMS: 563,8783, Ölçülen HRMS: 563,8773; Rf: 0.35; (% 15 EtOAc / Hekzan).

4.5.63. Metil 2-(3-brom-4-metoksifenil)-3-(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)propiyonat (217)'nin BBr₃ ile demetilasyon tepkimesi

Bu tepkime 4.5.34'deki standart prosedüre göre yapıldı. Tepkimede bileşik **217** (0.3 g, 529,04 μ mol), CH₂Cl₂ (15 ml) ve BBr₃ (410,86 mg, 1,64 mmol) kullanıldı. Bileşik **218** (250 mg, % 90) kahve renkli vizkoz olarak elde edildi. Bu tepkimede herhangi bir saflaştırmaya ihtiyaç duyulmadı.

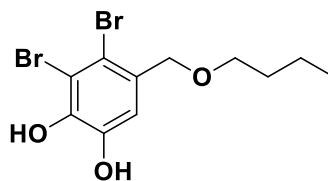


218

¹H NMR (400 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.134) δ 8.87 (bs, 2H), 8.25 (bs, 1H), 7.52 (s, 1H, ArH), 7.18 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H, ArH), 3.96–3.80 (m, 1H), 3.40 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 13.8, 8.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, AB sisteminin B kısmı, J = 13.8, 6.4 Hz, 1H); **¹³C NMR (100 MHz, Acetone-d₆): (Ek 1.135)** δ 173.73 (CO), 153.48 (C), 144.70 (C), 143.37 (C), 132.38 (C), 131.97 (CH), 131.11 (C), 128.58 (CH), 117.06 (CH), 116.66 (CH), 116.01 (C), 113.20 (C), 109.73 (C), 50.10 (CH), 41.16 (CH₂).

4.5.64. 3,4-Dibromo-5-(butoksimetil)benzen-1,2-diol (32)'nin sentezi

Bu tepkime 4.5.8'deki standart prosedüre göre yapıldı. Tepkimede bileşik **219** (0.4 g, 1,18 mmol), CH₂Cl₂ (15 ml), BBr₃ (589,44 mg, 2,35 mmol) ve n-BuOH (5.0 ml) kullanıldı. Bu tepkimede ayrıca n-BuOH ilavesinden sonra tepkime 3 saat refluks edildi. Bileşik **32** (130 mg, % 31) kahve renkli vizkoz olarak elde edildi (Li: sarı renkli sıvı) (Mikami *et al.* 2016).



32

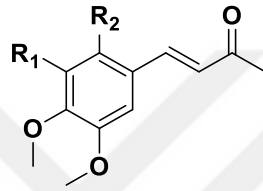
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (Ek 1.136) δ 6.97 (s, 1H, ArH), 6.50-6.30 (m, OH, 1H), 6.10-5.90 (m, OH, 1H), 4.48 (s, benzilik, 2H), 3.56 (t, J = 6.7 Hz, CH₂, 2H), 1.69–1.58 (m, CH₂, 2H), 1.47–1.34 (m, CH₂, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, CH₃, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): (Ek 1.137)** δ 143.67 (C), 141.65 (C), 131.53 (C), 115.64 (CH), 114.84

(C), 113.58 (C), 73.32 (OCH₂), 71.20 (OCH₂), 31.86 (CH₂), 19.57 (CH₂), 14.16 (CH₃);
Rf: 0.45; (% 2 MeOH / CH₂Cl₂).

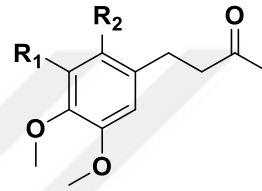


5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Aromatik aldehytlerin asetonla Kondenzasyon ürünleri bilinmektedir (Ning *et al.* 2013). Bu yöntemden yola çıkılarak sentezleri bilinmeyen aseton katılma ürünleri **151-153** yüksek verimlerle elde edildi. Sentezlenen yeni bileşikler birer α,β -doymamış keton bileşikleridir.



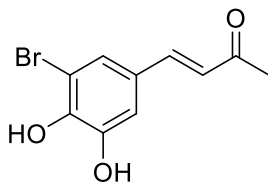
151 $R_1 = \text{Br}, R_2 = \text{H}$
152 $R_1 = R_2 = \text{Br}$
153 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Br}$



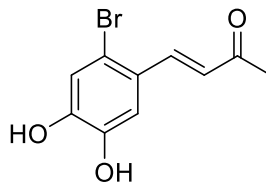
154 $R_1 = \text{Br}, R_2 = \text{H}$
155 $R_1 = R_2 = \text{Br}$
156 $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Br}$

Sentezlenen bileşikler **151-153**'teki çift bağların $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4$ varlığında indirgenmesiyle doymuş bileşikler **154-156**'lar elde edildi.

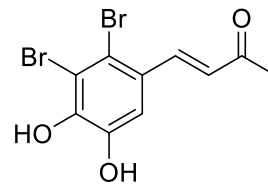
Doğal ürün bileşikleri olan **14-16**'nın elde edilmesi için öncü bileşikleri olan **151-153**'teki OMe gruplarının demitalasyonları sonucu ilgili doğal ürünler % 50'lik verimlerle elde edilmişler. Burada verimin düşük olmasının yapıdaki karbonil gruplarının BBr_3 ile etkileşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.



14

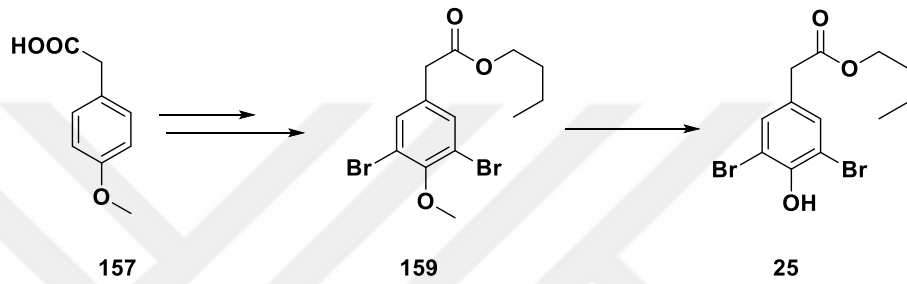


15

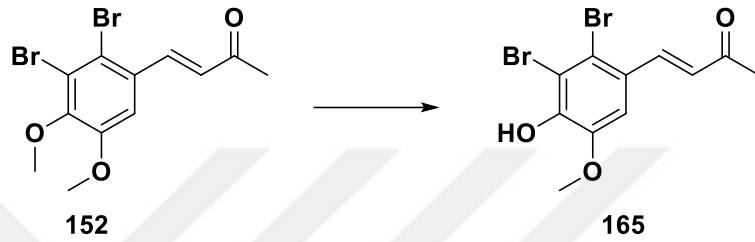
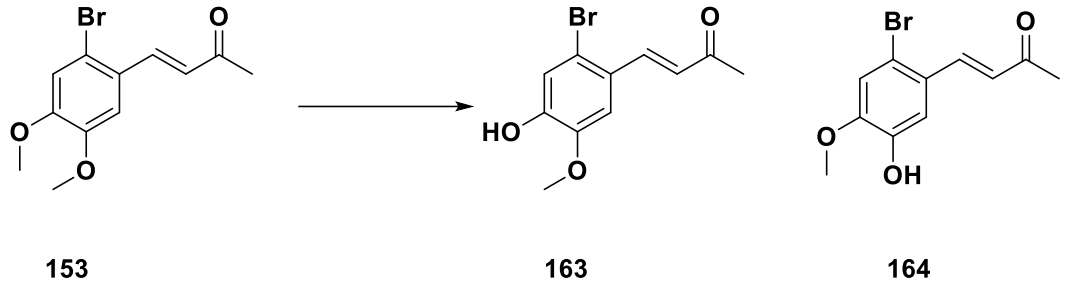


16

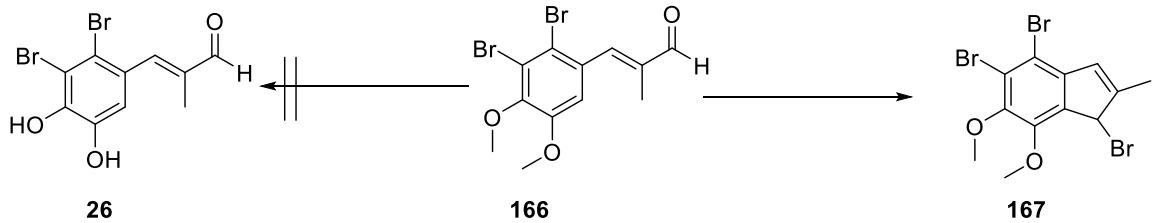
Doğal ürün bromofenol türevi **25** bileşiği bir fenil asetik asit ester türevidir (Javan *et al.* 2013). Doğal ürün bileşiğini sentezlemek için çıkış bileşiği olarak bileşik **157**'nin sırasıyla bromlama, esterleşme ve demetilasyon tepkimeleri sonucu doğal ürün bileşiği **25** elde edildi. Demetilasyon tepkimesinde bileşik **159**'daki n-BuOH esterinde de çok az oranda demetilasyon ürünü elde edildi. Bundan dolayı doğal ürünün sentezinde verimde biraz azalma meydana gelmiştir.



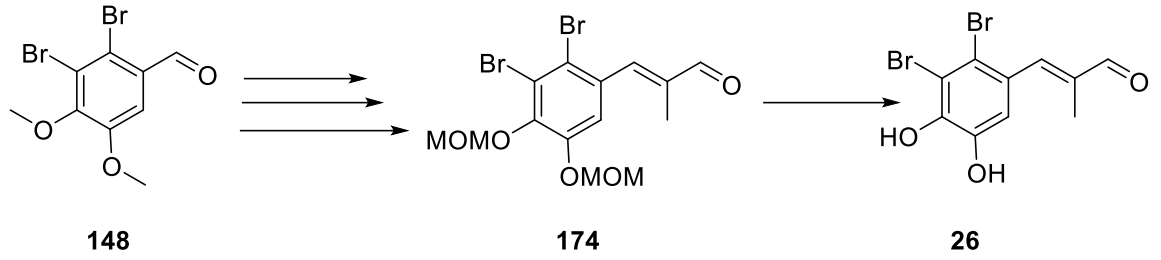
MeO gruplarının AlCl_3 ile demetilasyon tepkimeleri bilinmektedir (Du *et al.* 2010). Bu yüzden bileşikler **152** ve **153**'ün AlCl_3 ile tepkimeleri yapıldı. Yapılan tepkimeler sonucu bileşik **145**'te izomerik ürünler mono OH gruplu iki adet izomer (**163** ve **164**) farklı oranlarla elde edilmiştir. Daha fazla oluşan üründe (**163**) OH grubunun α,β -doymamış karbonil gruplu substitüente göre para konumda olduğu bulundu. Fakat bileşik **152**'nin AlCl_3 ile tepkimesinden tek ürün olan mono OH gruplu bileşik **165** elde edilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları bir ve iki boyutlu NMR spektrumları ile belirlendi.



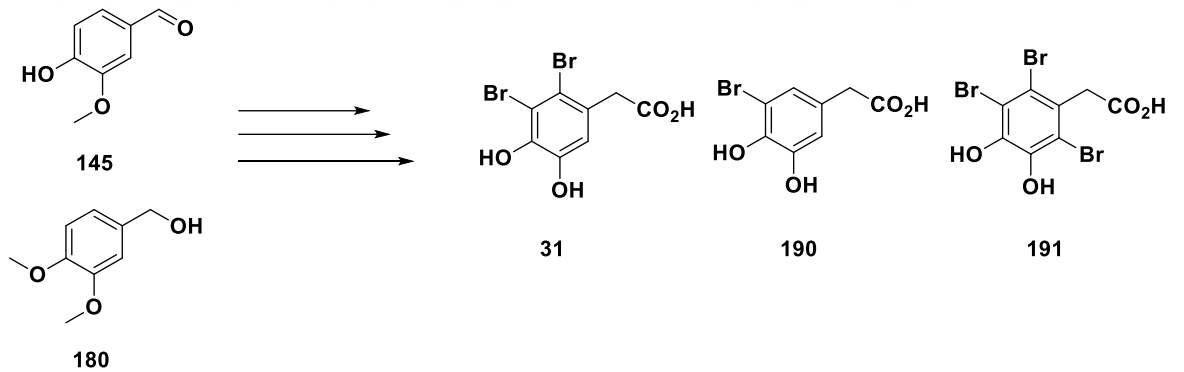
Doğal ürün bromofenol bileşiği **26** sentezlemek için onun öncü bileşiği olan bileşik **166**'nın demetilasyonu tepkimesi yapıldı. Yapılan tepkime sonucunda demetilasyon ürününün yerine kenetlenme ürünü olan tribromür bileşiği **167**'nin oluştuğu gözlemlendi. Literatürde bilindiği kadarıyla α,β -doymamış karbonil grubu içeren aril metil eterlerin demetilasyonundan bu tarz bir düzenlenme ürününün olduğu bilinmemektedir.



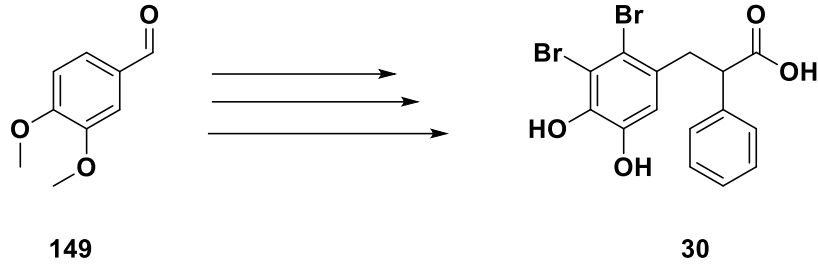
Bileşik **166**'nın demetilasyon tepkimesinden bileşik **26** elde edilemediğinden, OH grupları başka şekilde korunmalıdır. Fenolik OH grupları OMe olarak korunduğu gibi OMOM şeklinde de korunabilir ve OMOM dan OH a geçiş OMe ye göre daha ılıman şartlarda olur. Bu amaçla, önce dimetoksitli aldehit **148** BBr₃ ile bilinen fenole; fenolün de MOMCl ile tepkimesi ve bunu takiben bazik ortamda kondenzasyonu sonucu korunmuş bileşik **174** bu bileşiğinin de asidik ortamda hidroliziyle doğal ürün bileşik **26** yüksek verimle elde edildi.



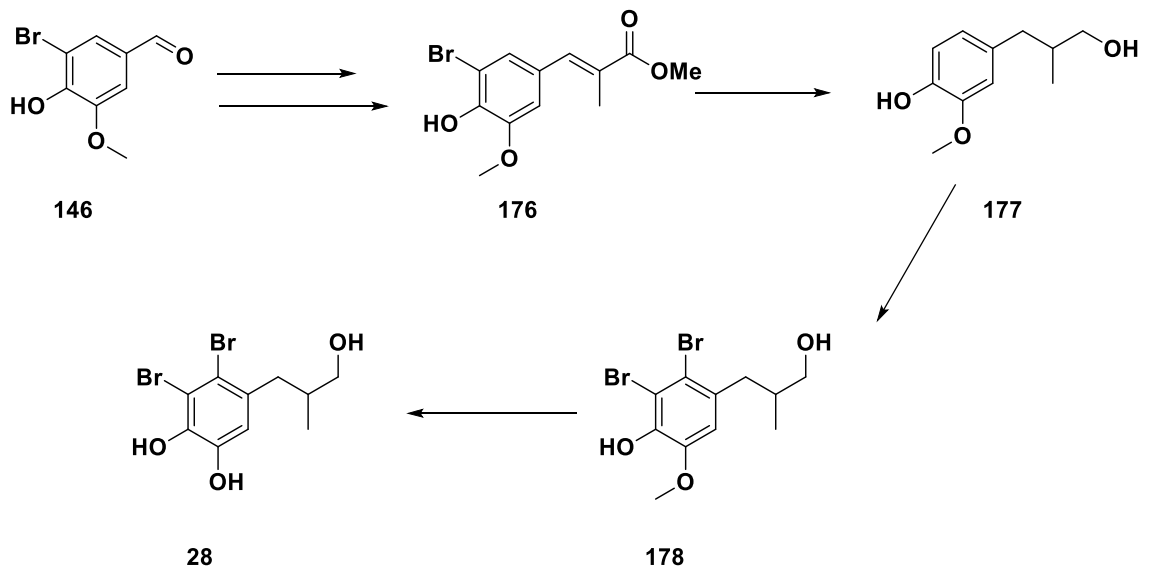
Doğal ürün bileşik **31** ve türevleri olan **190** ve **191** bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmek için ticari olarak satın alınan vanilin ve (3,4-dimetoksifenil)metanol bileşiklerinden çıkılarak sırasıyla brominasyon, demetilasyon, indirgenme ve yer değiştirme tepkimeleri sonucu CN bileşikleri elde edildi. CN bileşiklerinin de EtOH/H₂O içerisinde NaOH ile hidrolizi ve bunu takiben bileşiklerinin demetilasyonu sonucu doğal ürün bileşiği **31** ve türevleri bileşikler **190** ve **191** elde edildi (Ford and Davidson 1993; Kurihara *et al.* 1999; Choi *et al.* 2000; Furstner *et al.* 2002; Zhao *et al.* 2004; Ma *et al.* 2007; Sundaresan and Ramamurthy 2007; Akbaba *et al.* 2010).



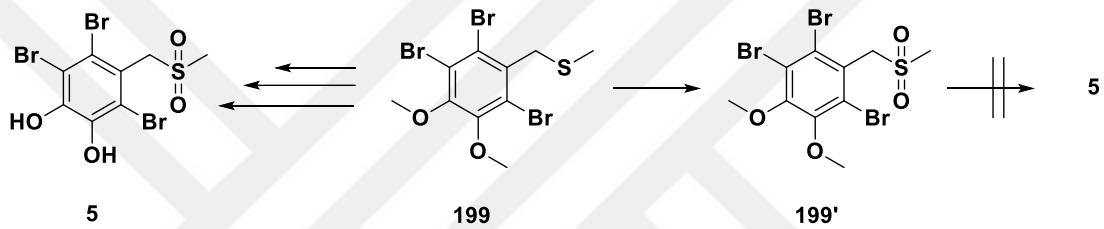
Aromatik aldehytlerin fenilasetik asitle Kondenzasyonu literatürde de mevcuttur (Szollosi *et al.* 2008; Szollosi and Bartok 2012). Bu amaçla, önce bileşik **149**'un sırasıyla fenilasetikasit ile kondenzasyonu, esterleşme, indirgenme, bromlanma ve demetilasyon tepkimeleri sonucu doğal ürün bileşiği **30** elde edildi. Bu tepkimede demetilasyonu takiben ortamdaki BBr₃'ün fazlasının nötrale edilmesi esnasında ortam H₂O ile nötrale edilirse doğal ürün bileşiği **30** elde edilir. Fakat H₂O yerine MeOH kullanılması durumunda doğal ürün bileşiği **30**'un metil esteri oluşur.



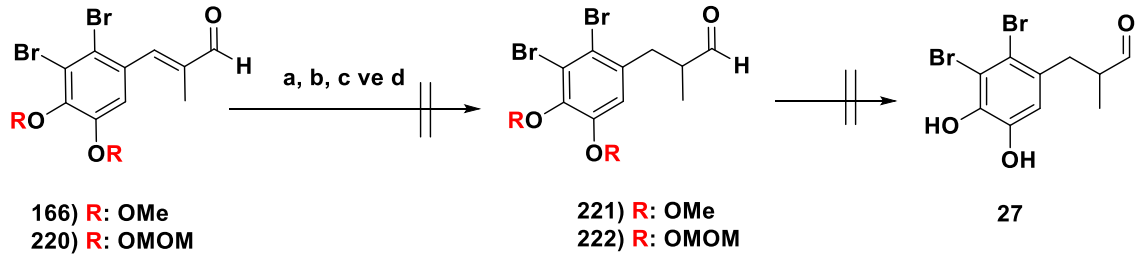
Bileşik **146**'nın propiyonik anhidrit ve Et_3N ile kondenzasyon tepkimesi ve bunu takiben derişik HCl ilavesiyle elde edilen bileşiğin OMe esterine dönüştürülmesiyle bileşik **176** elde edildi. Bu bileşikteki çift bağı indirgemek için çift bağların indirgenmesinde kullanılan yöntemlerden biri olan *t*-BuOH varlığında alkali metallerin kullanılmasıdır (Menzek *et al.* 2003; Altundas *et al.* 2005). Bundan çıkılarak kondenzasyon ürünü bileşik **176**'nın Na ile *t*-BuOH varlığında reflüks şartlarında tepkimesi sonucu yapıdaki çift bağın yanı sıra halojen ve ester grubunun da indirgendiği ^1H -NMR spektrumu ile gözlemlendi. Fenil halkasında metoksi ve hidroksi gibi elektron sağlayıcı gruplar olduğunda bu yapılar, kolaylıkla aromatik elektrofilik süstitüsyon katılma tepkimeleri verirler (Balaydin *et al.* 2009; Akbaba *et al.* 2010; Balaydin *et al.* 2010; Boztas *et al.* 2015). Bu amaçla bileşik **177**'nin CHCl_3 içerisinde moleküler brom ile tepkimesi ve yapıdaki OMe grubunun uzaklaştırılmasıyla doğal ürün bileşiği **28** elde edildi.



Doğal ürün bileşik **5** ve türevleri olan bileşikler **2011-213**'ün sentezini gerçekleştirmek için öncelikle benzil bromür türevi bileşiğinin MeSNa tuzu ile sülfür katılma ürünleri **199-202** elde edildi. Sülfür **199**'dan doğal bromofenol **5**'e geçiş, iki şekilde düşünülebilir. Sülfür **199** önce ilgili sülfona, sonra da sülfonun demetilasyonu; yapılan demetilasyon tepkimesi sonucu sülfon grubunun yapıdan uzaklaştığı $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ile tespit edildi. Bunun için sülfür **199-202** önce ilgili fenole, sonra da asetatına dönüştürüldükten sonra da ilgili sülfona dönüştürülmesi ve yapıdaki AcO grubunun uzaklaştırılmasıyla ilgili doğal ürün **5** ve türevleri olan **211-213**'ler elde edildi.

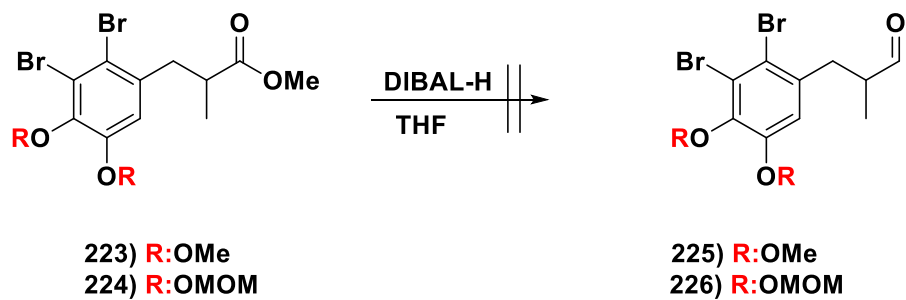


Literatürde α,β -doymamış bileşiklerdeki çift bağların indirgenme yöntemleri (Sakai *et al.* 1987; Khurana and Sharma 2004; Chen *et al.* 2012) bilinmektedir. Bu yöntemlerden çıkarak doğal ürün **27**'yi sentezlemek için öncü bileşikler olan **166** ve **220**'nin indirgenme tepkimelerini yaptık. Yaptığımız tepkimeler sonucu herhangi olumlu bir sonuç alınmadığı için doğal ürün bileşik **27** elde edilmedi. Tepkimenin gerçekleşmemesinin sebebi aromatik halkada ki brom halojenin molekülde meydana getirdiği sterik etkiden dolayı α,β -doymamış çift bağına atak yapacak hidrür'ün geliş açısını kapattığı için tepkimenin olumsuz olarak sonuçlanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

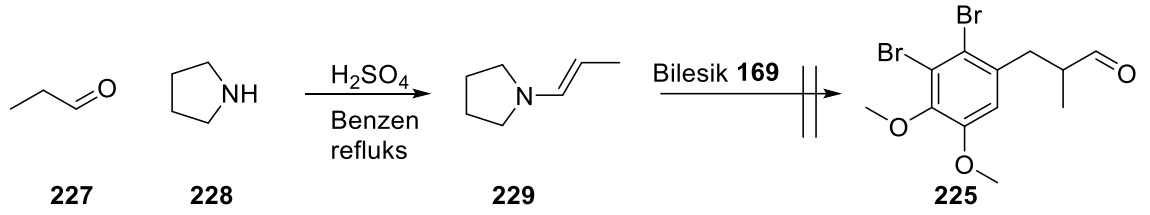


- a) $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O} / \text{NaBH}_4 / \text{H}_2\text{O} / \text{MeOH} / 0-25^\circ\text{C}$.
b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} / \text{EtOH} / \text{Refluks}$.
c) $\text{Me}_3\text{SiCl} / \text{NaI} / \text{H}_2\text{O} / \text{Hekzan} / \text{Oda s. veya Refluks}$.
d) HCl veya $\text{HBr} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (veya MeOH , HOAc) / Oda s.
e) $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3 / \text{THF}$ refluks

Doğal ürün bileşiği 27'yi sentezlemek için bir diğer yöntem olan ester gruplarının DIBAL-H ile aldehit grubuna yükseltgenmesidir (Webb and Jamison 2012). Bu amaçla sentezlerini gerçekleştirdiğimiz bileşikler 223 ve 224'ün THF içerisinde DIBAL-H ile tepkimelerini gerçekleştirdik. Fakat yükseltgenme ürünleri olan 225 ve 226 bileşiklerini elde edilemedi. Bileşikler 224 ve 226'da karbonil grubunun α konumunda metil grubu vardır. Bu metil grubu sterik bir etki oluşturur ve ayrıca indirgeyici olarak kullanılan DIBAL-H'de büyük bir hacime sahip olduğu için moleküle yaklaşması oldukça zordur ve bundan dolayı tepkimenin gerçekleşmeği düşünülmektedir.



Enamin bileşikler benzil bromür türevleri ile tepkime verirler (Balaydin *et al.* 2012). Bu amaçla propanal ile prilidonin tepkimesinden elde ettiğimiz enamin bileşiği 229'un benzil bromür bileşiği 179 ile tepkimesini yaptık. Yaptığımız tepkimeler sonucu olumlu bir sonuç elde edilemedi.



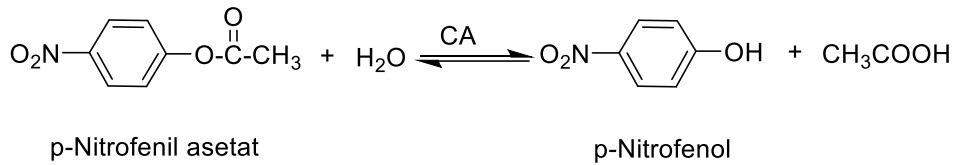
Sonuç olarak toplam 10 adet doğal bromofenol (**5**, **14-16**, **25-26**, **28** ve **30-32**) bileşiklerin ilk sentezleri yapıldı. Sentezlenen bazı bileşiklerin biyolojik aktivitelerine bakıldı. Bu bileşiklerin önemli derecede biyolojik aktivite gösterdiği belirlendi.

5.1. Bazı Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

5.1.1. Karbonik anhidraz aktivitesi

5.1.1.1. Esteraz aktivitesi

Bu yöntem, karbonik anhidrazın esteraz aktivitesine sahip olması esasına dayanmaktadır. Metodun prensibi kısaca şöyledir; karbonik anhidraz enzimi substrat olarak kullanılan *p*-nitrofenilasetatı 348 nm’de absorbsiyon veren *p*-nitrofenol veya *p*-nitrofenolata hidroliz etmektedir.



Şekil 5.1. *p*-Nitrofenilasetatın *p*-nitrofenole dönüşüm mekanizması

348 nm’de *p*-nitrofenol ve *p*-nitrofenolat’ın her ikisi aynı absorbansı göstermektedir. Bu yüzden fenol grubundaki H⁺ iyonunun ayrışıp ayrışmaması ölçümü etkilememektedir (Armstrong *et al.* 1966; Verpoorte *et al.* 1967). Bu dalga boyunda *p*-nitrofenilasetatın çok az absorbsiyonu olduğundan, kör olarak kullanılmaktadır. 1 ml’lik kuvarz küvetler

kullanılarak ölçülen aktivite tayini işlemleri için reaksiyon karışımını oluşturan maddelerin ortama katılım sırasına göre ise aşağıdaki prosedür uygulanacak. Reaksiyon karışımı hazırlandıktan sonra her 15 saniyede bir absorbans miktarı okunacak ve 3 dakika sonundaki 25°C de 348 nm’de absorbansı okunarak absorbans farkı alınacak. Spektrofotometre, daha önce enzim yerine saf su konularak elde edilen karışımın 3 dakika sonundaki absorbansı ile sıfıra ayarlanacaktır.

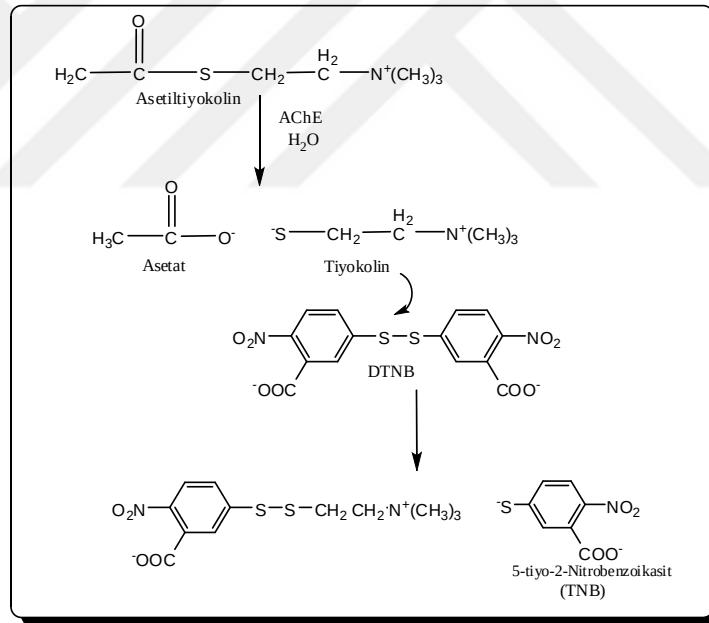
Çizelge 5.1. Esteraz aktivitesinde kullanılan maddelerin kullanım sırası ve miktarları

Kullanılan Maddeler	Kontrol Tüpü (Kör) (µl)	Numune Tüpü
0,05 M Tris-SO ₄ , pH: 7,4	467	467
<i>p</i> -Nitrofenol asetat	333	333
Saf su	200	167
Enzim çözeltisi	-	33
Toplam hacim	1000	1000

Yapılan deneylerde kullanılan *p*-nitrofenilasetat substrat çözeltisi, günlük olarak hazırlanacak: 27,2 mg ester, 1 ml aseton içinde çözülerek hızlıca karıştırılan 49 ml destile suya yavaş yavaş ilave edilecektir. Bu çözelti 3 mM’lık olup, daha derişğini hazırlamak, esterın sınırlı çözünürlüğü dolayısıyla mümkün değildir. Aseton, diğer organik çözücülere nispeten hidroliz reaksiyonunu en az inhibe eden çözücü olduğu için seçilir (Verpoorte *et al.* 1967). Kinetik çalışmalar esnasındaki aktivite ölçümleri enzimin esteraz aktivitesi ile gerçekleştirilecektir. IC₅₀ çalışmasında İnhibitör eklediğimiz zaman su miktarından azaltmamız gerekiyor. İnhibisyon çalışmasında sonuçlar alt çizelgede verilmiştir. Bununla beraber, çalışmanın ikinci aşamasında ise numune türevlerinin insan eritrositlerinden saflaştırılan insan karbonik anhidraz I, ve II (hCA I ve II) izoenzimleri üzerine in vitro etkisi araştırıldı. Asetazolamit hCA I ve II izoenzimleri için pozitif kontrol olarak kullanıldı. Numune türevlerinin hCA I için 158,07±42,20-404,16±31,40 pM arasında ve hCA II için de 107,63±0,720-237,40±110,3 pM arasında Ki değerlerine sahip oldukları gözlemlendi. Bu çalışmanın son kısmında ise numuneler türevlerinin asetilkolinesteraz (AChE) ve Bütırilkolinesteraz (BChE) enzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelendi. İnhibisyon çalışmaları Ellman metoduna göre yapıldı. Maddeler için Ki

değerleri ise AChE için $14,806 \pm 1,90$ - $33,999 \pm 11,7$ pM ve BChE için ise $5,6431 \pm 1,88$ - $19,306 \pm 4,29$ olarak hesaplandı. İnhibisyon çalışmasında hCAI enzimini en iyi inhibe eden madde bileşik **155**, hCAII enzimini en iyi inhibe eden bileşik **151**, AChE enzimi için bileşik **155** ve BChE enzimi için bileşik **152** tespit edilmiştir. IC_{50} için ise hCAI enzimini inhibe eden bileşik **152**, hCAII enzimi için yine bileşik **152**, AChE enzimi için bileşik **15** ve BChE enzimi için bileşik **154** en iyi inhibe özelliği göstermişlerdir. Takrin molekülü AChE ve BChE için pozitif kontrol olarak kullanıldı. Numuneler pozitif kontrollara rağmen değerleri düşük çıkmışlardır. Bileşiklerin aktivite değerleri Çizelge 5.4'te verilmiştir.

5.1.2. Asetilkolinesteraz enzimi üzerine etkilerinin belirlenmesi



Şekil 5.2. Asetilkolinesteraz aktivitesinin Ellman metoduyla tayini

Asetilkolinesteraz yöntemiyle yapıldı. Daha sonra I_{50} ve K_i değerleri bulunarak inhibisyon türleri belirlendi. Bu metodun esası ise şu şekilde açıklanabilir; Kolinesterazlar, asetilkolinin tiyokolin ve asetata parçalanması reaksiyonunu katalizlerler. Ürün olarak açığa çıkan tiyokolin ve DTNB'nin reaksiyonu ile oluşan sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit oluşturur. Meydana gelen renk 412 nm'de ölçülür

(Ellman *et al.* 1961). Örnek ve kör kuvvetlerinin 412 nm dalga boyunda ve 5 dakikada boyunca absorbanları ölçüldü.

Çizelge 5.2. Asetilkolinesteraz yöntemi ile yapılan çalışmanın kuvvet içeriği

Kullanılan Maddeler	Kontrol Tüpü (µL)	Numune Tüpü
Tris-HCl	100	100
Saf Su	790	780
Örnek	-	10
DTNB	50	50
Enzim çözeltisi	10	10
Asetilkolintiyoiyodür	50	50

Bileşiklerin aktivite değerleri Çizelge 5.4'te verilmiştir.

5.1.3. Bütilkolinesteraz enzimi üzerine etkisinin belirlenmesi

Çizelge 5.3. Bütilkolinesteraz yöntemi ile yapılan çalışmanın kuvvet içeriği

Kullanılan Maddeler	Kontrol Tüpü (µL)	Numune Tüpü
Tris-HCl	100	100
Saf Su	790	780
Örnek	-	10
DTNB	50	50
Enzim çözeltisi	10	10
Bütilkolintiyoiyodür	50	50

BChE üzerindeki etkisi araştırıldı. Daha sonra I_{50} ve K_i değerleri bulunarak inhibisyon türleri belirlendi. Bu metodun esası ise şu şekilde açıklanabilir; yukarıda bahsedildiği üzere kolinesterazlar, asetilkolinin tiyokolin ve asetata parçalanması reaksiyonunu katalizlerler. Ürün olarak açığa çıkan tiyokolin ve DTNB'nin reaksiyonuyla sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit oluşur. Meydana gelen renk 412 nm'de ölçülür (Ellman *et al.*

1961). Örnek ve kör kuvvetlerinin 412 nm dalga boyunda, 5 dakikada boyunca absorbansları ölçüldü. Bileşiklerin aktivite değerleri Çizelge 5.4'te verilmiştir.

Çizelge 5.4. İnhibisyon sonuçları

Numara	K _i (pM)			
	hCA I	hCA II	AChE	BChE
14	359,72±47,24	174,90±17,54	32,386±8,01	8,0131±3,06
15	199,11±47,83	116,16±2,860	19,024±6,15	11,837±3,47
16	404,16±31,40	237,40±110,3	24,387±2,73	13,278±0,07
151	245,71±57,62	107,63±0,720	31,754±8,96	9,0480±2,43
152	200,46±34,83	136,45±6,380	22,211±5,71	5,6431±1,88
153	240,16±44,25	144,18±19,45	23,981±3,83	19,306±4,29
154	251,05±40,08	135,34±11,05	32,758±15,3	7,5294±1,62
155	158,07±42,20	142,82±16,06	14,806±1,90	8,1052±1,52
156	245,97±25,70	148,47±34,06	21,977±4,20	9,1691±0,75
160	182,35±24,37	111,38±15,67	27,098±13,3	13,854±1,82
161	252,70±23,12	147,17±6,550	21,658±9,87	12,545±0,48
163	203,06±72,88	207,39±14,80	26,803±10,6	16,017±1,61
164	217,48±68,27	182,91±7,520	33,999±11,7	17,466±4,05
165	171,22±10,51	123,18±5,920	16,770±4,92	9,3890±1,18
AZA	439,40±181	490,27±152	-	-
Tacrine	-	-	50,725±7,05	19,196±3,73

5.2. Yapılan Çalışmalara Dayanılarak Aşağıdaki İşlemler Yapılabilir.

- 1) Aldehit **166**'un BBr₃ ile demetilasyon tepkimesinden düzenlenme ürünü **167** bileşiği oluştu. Bu tip tepkimeler detaylı şekilde araştırılabilir.
- 2) Doğal ürün **28** ve **30** bileşikler rasemdir. Her iki bileşiğin saf enantiyomerleri sentezlenebilir.
- 3) Sentezlerini gerçekleştiremediğimiz **27** ve **29** doğal ürünlerinin sentezleri mevcut denemeler dikkate alınarak yeni metotlar düşünülüp sentezlenebilir.

KAYNAKLAR

- Akbaba, Y., Balaydin, H.T., Goksu, S., Sahin, E. and Menzek, A., 2010. Total Synthesis of the Biologically Active, Naturally Occurring 3,4-Dibromo-5-[2-bromo-3,4-dihydroxy-6-(methoxymethyl)benzyl]benzene-1,2-diol and Regioselective O-Demethylation of Aryl Methyl Ethers. *Helvetica Chimica Acta*, 93 (6), 1127-1135.
- Akbaba, Y., Balaydin, H.T., Menzek, A., Goksu, S., Sahin, E. and Ekinici, D., 2013. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Bromophenol Derivatives as Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Archiv Der Pharmazie*, 346 (6), 447-454.
- Altundas, A., Menzek, A., Gultekin, D.D. and Karakaya, M., 2005. Excellent and convenient procedures for reduction of benzene and its derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 29 (5), 513-518.
- Armstrong, J.M., Myers, D.V., Verpoorte, J.A., Edsall, J.T., 1966. Purification and properties of human erythrocyte carbonic anhydrase. *Journal of Biological Chemistry*, 214, 5137-5149.
- Babler, J.H., Atwood, M.C., Freaney, J.E. and Viszlay, A.R., 2007. The role of imine-enamine tautomerism in effecting cross-aldol condensations. *Tetrahedron Letters*, 48 (43), 7665-7667.
- Balaydin, H.T., Akbaba, Y., Menzek, A., Sahin, E. and Goksu, S., 2009. First and short syntheses of biologically active, naturally occurring brominated mono- and dibenzyl phenols. *Arkivoc*, 75-87.
- Balaydin, H.T., Gulcin, I., Menzek, A., Goksu, S. and Sahin, E., 2010. Synthesis and antioxidant properties of diphenylmethane derivative bromophenols including a natural product. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25 (5), 685-695.
- Balaydin, H.T., Senturk, M. and Menzek, A., 2012. Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel cyclohexanonyl bromophenol derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (3), 1352-1357.
- Baranovsky, A., Schmitt, B., Fowler, D.J. and Schneider, B., 2003. Synthesis of new biosynthetically important diarylheptanoids and their oxa- and fluoro-analogues by three different strategies. *Synthetic Communications*, 33 (6), 1019-1045.
- Boztas, M., Cetinkaya, Y., Topal, M., Gulcin, I., Menzek, A., Sahin, E., Tanc, M. and Supuran, C.T., 2015. Synthesis and Carbonic Anhydrase Isoenzymes I, II, IX, and XII Inhibitory Effects of Dimethoxybromophenol Derivatives Incorporating Cyclopropane Moieties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58 (2), 640-650.
- Cetinkaya, Y., Menzek, A., Sahin, E. and Balaydin, H.T., 2011. Selective O-demethylation during bromination of (3,4-dimethoxyphenyl) (2,3,4-trimethoxyphenyl)methanone. *Tetrahedron*, 67 (19), 3483-3489.
- Chan, B.K. and Ciufolini, M.A., 2007. Total synthesis of streptonigrone. *Journal of Organic Chemistry*, 72 (22), 8489-8495.
- Chen, H., Wang, J.M., Hong, X.C., Zhou, H.B. and Dong, C.N., 2012. A simple and straightforward approach toward selective C = C bond reduction by hydrazine. *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie*, 90 (9), 758-761.

- Choi, J.S., Park, H.J., Jung, H.A., Chung, H.Y., Jung, J.H. and Choi, W.C., 2000. A cyclohexanonyl bromophenol from the red alga *Symphyocladia latiuscula*. *Journal of Natural Products*, 63 (12), 1705-1706.
- Du, Z.T., Lu, J., Yu, H.R., Xu, Y. and Li, A.P., 2010. A facile demethylation of ortho substituted aryl methyl ethers promoted by AlCl_3 . *Journal of Chemical Research* (4), 222-227.
- Duan, X.J., Li, X.M. and Wang, B.G., 2007. Highly brominated mono- and bis-phenols from the marine red alga *Symphyocladia latiuscula* with radical-scavenging activity. *Journal of Natural Products*, 70 (7), 1210-1213.
- Ellman, G. L., Courtney, K. D. , Andres, V. ve Featherston, R. M., 1961. *Biochem. Pharmacol.*, 7, 88-95.
- Ford, P.W. and Davidson, B.S., 1993. Synthesis of Varacin, a Cytotoxic Naturally-Occurring Benzopentathiepin Isolated from a Marine Ascidian. *Journal of Organic Chemistry*, 58 (17), 4522-4523.
- Furstner, A., Stelzer, F., Rumbo, A. and Krause, H., 2002. Total synthesis of the turrianes and evaluation of their DNA-cleaving properties. *Chemistry-a European Journal*, 8 (8), 1856-1871.
- Gladkowski, W., Skrobiszewski, A., Mazur, M., Siepka, M., Pawlak, A., Obminska-Mrukowicz, B., Bialonska, A., Poradowski, D., Drynda, A. and Urbaniak, M., 2013. Synthesis and anticancer activity of novel halolactones with beta-aryl substituents from simple aromatic aldehydes. *Tetrahedron*, 69 (48), 10414-10423.
- Goksu, S., Celik, H. and Secen, H., 2003. An efficient synthesis of alnustone, a naturally occurring compound. *Turkish Journal of Chemistry*, 27 (1), 31-34.
- Holland, H.L., Brown, F.M. and Larsen, B.G., 1995. Biotransformation of Organic Sulfides .6. Formation of Chiral Parasubstituted Benzyl Methyl Sulfoxides by *Helminthosporium* Species Nrrl-4671. *Tetrahedron-Asymmetry*, 6 (7), 1561-1567.
- Javan, A.J., Javan, M.J. and Tehrani, Z.A., 2013. Theoretical Investigation on Antioxidant Activity of Bromophenols from the Marine Red Alga *Rhodomela confervoides*: H-Atom vs Electron Transfer Mechanism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61 (7), 1534-1541.
- Khurana, J.M. and Sharma, P., 2004. Chemoselective reduction of alpha,beta-unsaturated aldehydes, ketones, carboxylic acids, and esters with nickel boride in methanol-water. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 77 (3), 549-552.
- Kubo, I., Ochi, M., Vieira, P.C. and Komatsu, S., 1993. Antitumor Agents from the Cashew (*Anacardium-Occidentale*) Apple Juice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 41 (6), 1012-1015.
- Kurata, K., Taniguchii, K., Takashima, K., Hayashi, I. and Suzuki, M., 1997. Feeding-deterrent bromophenols from *Odonthalia corymbifera*. *Phytochemistry*, 45 (3), 485-487.
- Kurihara, H., Mitani, T., Kawabata, J. and Takahashi, K., 1999. Two new bromophenols from the red alga *Odonthalia corymbifera*. *Journal of Natural Products*, 62 (6), 882-884.
- Lahmar, N., Aatar, J., Ben Ayed, T., Amri, H. and Bellassoued, M., 2006. A general route to alpha-alkyl (E)-alpha,beta-unsaturated aldehydes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 691 (13), 3018-3026.

- Li, K., Li, X.M., Ji, N.Y. and Wang, B.G., 2007. Natural bromophenols from the marine red alga *Polysiphonia urceolata* (Rhodomelaceae): Structural elucidation and DPPH radical-scavenging activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (21), 6627-6631.
- Li, K., Li, X.M., Gloer, J.B. and Wang, B.G., 2011. Isolation, Characterization, and Antioxidant Activity of Bromophenols of the Marine Red Alga *Rhodomela confervoides*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59 (18), 9916-9921.
- Lien, E.J., Ren, S.J., Bui, H.Y.H. and Wang, R.B., 1999. Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 26 (3-4), 285-294.
- Ma, M., Zhao, J.L., Wang, S.J., Li, S.A., Yang, Y.C., Shi, J.G., Fan, X. and He, L., 2007. Bromophenols coupled with nucleoside bases and brominated tetrahydroisoquinolines from the red alga *Rhodomela confervoides*. *Journal of Natural Products*, 70 (3), 337-341.
- Meester, W.J.N., van Maarseveen, J.H., Kirchsteiger, K., Hermkens, P.H.H., Schoemaker, H.E., Hiemstra, H. and Rutjes, F.P.J.T., 2004. Scope and limitations of the solution and solid phase synthesis of homoallylic amines via N-acyliminium ion reactions. *Arkivoc*, 122-151.
- Menzek, A. and Gokmen, M., 2002. Synthesis and rearrangement reactions of dihydrobenzhomobarrelene derivatives: influence of double bond on product distribution. *Journal of Chemical Research-S* (10), 475-476.
- Menzek, A., Altundas, A. and Gultekin, D., 2003. A new, safe and convenient procedure for reduction of naphthalene and anthracene: synthesis of tetralin in a one-pot reaction. *Journal of Chemical Research-S* (11), 752-753.
- Mikami, D., Kurihara, H., Ono, M., Kim, S.M. and Takahashi, K., 2016. Inhibition of algal bromophenols and their related phenols against glucose 6-phosphate dehydrogenase. *Fitoterapia*, 108, 20-25.
- Ning, X.L., Guo, Y., Ma, X.Y., Zhu, R.Z., Tian, C., Wang, X.W., Ma, Z.Z., Zhang, Z.L. and Liu, J.Y., 2013. Synthesis and neuroprotective effect of E-3,4-dihydroxy styryl aralkyl ketones derivatives against oxidative stress and inflammation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23 (13), 3700-3703.
- Noguchi, T., Tanaka, N., Nishimata, T., Goto, R., Sugidachi, A., Ogawa, T., Asai, F. and Fujimoto, K., 2007. Cinnamylindoline derivatives: Synthesis and factor Xa (FXa) inhibitory activities(1)). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 55 (10), 1494-1504.
- Oh, K.B., Lee, J.H., Lee, J.W., Yoon, K.M., Chung, S.C., Jeon, H.B., Shin, J. and Lee, H.S., 2009. Synthesis and antimicrobial activities of halogenated bis(hydroxyphenyl) methanes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (3), 945-948.
- Paul, S. and Gupta, M., 2005. A simple and efficient method for selective single aldol condensation between arylaldehydes and acetone. *Synthetic Communications*, 35 (2), 213-222.
- Popplewell, W.L. and Northcote, P.T., 2009. Colensolide A: a new nitrogenous bromophenol from the New Zealand marine red alga *Osmundaria colensoi*. *Tetrahedron Letters*, 50 (49), 6814-6817.

- Rao, G.K., Gowda, N.B. and Ramakrishna, R.A., 2012. Raney Nickel-Catalyzed Hydrogenation of Unsaturated Carboxylic Acids with Sodium Borohydride in Water. *Synthetic Communications*, 42 (6), 893-904.
- Sakai, T., Miyata, K., Utaka, M. and Takeda, A., 1987. A Convenient Reduction Method of Beta-Phenyl Alpha,Beta-Unsaturated Carbonyl-Compounds with Me₃SiCl-NaI-Roh Reagent. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 60 (3), 1063-1066.
- Smit, A.J., 2004. Medicinal and pharmaceutical uses of seaweed natural products: A review. *Journal of Applied Phycology*, 16 (4), 245-262.
- Sundaresan, A.K. and Ramamurthy, V., 2007. Making a difference on excited-state chemistry by controlling free space within a nanocapsule: Photochemistry of 1-(4-alkylphenyl)-3-phenylpropan-2-ones. *Organic Letters*, 9 (18), 3575-3578.
- Szollosi, G., Herman, B., Felfoldi, K., Fulop, F. and Bartok, M., 2008. Up to 96% Enantioselectivities in the Hydrogenation of Fluorine Substituted (E)-2,3-Diphenylpropenoic Acids over Cinchonidine-Modified Palladium Catalyst. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 350 (17), 2804-2814.
- Szollosi, G. and Bartok, M., 2012. Substituent position-driven reaction pathways in the heterogeneous one-pot reduction/asymmetric hydrogenation of nitro-substituted (E)-2,3-diphenylpropenoic acids over Pd catalyst. *Arkivoc*, 16-27.
- Verpoorte, J.A., Mehta, S., Edsall, J.T., 1967. Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C. *Journal of Biological Chemistry*, 242, 4221-4229.
- Wang, W., Okada, Y., Shi, H.B., Wang, Y.Q. and Okuyama, T., 2005. Structures and aldose reductase inhibitory effects of bromophenols from the red alga *Symphyccladia latiuscula*. *Journal of Natural Products*, 68 (4), 620-622.
- Webb, D. and Jamison, T.F., 2012. Diisobutylaluminum Hydride Reductions Revitalized: A Fast, Robust, and Selective Continuous Flow System for Aldehyde Synthesis. *Organic Letters*, 14 (2), 568-571.
- Weller, D.D., Stirchak, E.P. and Yokoyama, A., 1984. Preparation of Oxygenated Phenylacetic Acids. *Journal of Organic Chemistry*, 49 (11), 2061-2063.
- Wiemer, D.F., Idler, D.D. and Fenical, W., 1991. Vidalols A and B, New Antiinflammatory Bromophenols from the Caribbean Marine Red Alga *Vidalia-obtusiloba*. *Experientia*, 47 (8), 851-853.
- Xiong, L., Bi, M.G., Wu, S. and Tong, Y.F., 2012. Total synthesis of 6'-hydroxyjusticidin A. *Journal of Asian Natural Products Research*, 14 (4), 322-326.
- Xu, X.L., Fan, X., Song, F.H., Zhao, J.L., Han, L.J., Yang, Y.C. and Shi, J.G., 2004. Bromophenols from the brown alga *Leathesia nana*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 6 (3), 217-221.
- Yamashita, M., Tanaka, Y., Arita, A. and Nishida, M., 1994. The Reaction of Sodium-Hydrogen Telluride with Alpha,Beta-Unsaturated Carbonyl-Compounds. *Journal of Organic Chemistry*, 59 (12), 3500-3502.
- Zhang, Y., Dou, Q.Q., Dai, L.Y., Wang, X.Z. and Chen, Y.Q., 2012. Knoevenagel condensations of 1,3-dicarbonyl compounds with aldehydes catalyzed by heterogeneous Ps-AlCl₃ without solvents. *Rsc Advances*, 2 (24), 8979-8984.
- Zhao, J.L., Fan, X., Wang, S.J., Li, S.A., Shang, S.Q., Yang, Y.C., Xu, N.J., Lu, Y. and Shi, J.G., 2004. Bromophenol derivatives from the red alga *Rhodomela confervoides*. *Journal of Natural Products*, 67 (6), 1032-1035.

ÖZGEÇMİŞ

1986'da Muş'un Malazgirt ilçesinin Hasanpaşa köyünde doğdu. İlk ve orta öğrenimini bu ilçede tamamladı lise öğrenimini İstanbul Gültepe lisesinde tamamladı. 2004-2005 yılları arasında Fen Fakültesi Kimya bölümünü kazandı ve 2008-2009 yılları arasında bu fakülteden mezun oldu. Ayrıca 2005-2006 yıllarında ise ziraat fakültesinin Gıda mühendisliği programında çift ana dal ile bölüme kayıt yaptırdı ve 2009-2010 yılları arasında bu bölümden mezun oldu. 2010-2011 yılında Fen Fakültesi Kimya bölümü bünyesinde bulunan Organik Kimya dalında yüksek lisansa başladı. Yüksek lisans boyunca Spirosiklopropilmetanol içeren siklopentadienin katılma ürünlerindeki düzenlenme tepkimelerinin incelenmesi" adlı TÜBİTAK (109T403) araştırma projesinde araştırmacı olarak yer aldı. 2013–2014 yılında Fen Fakültesi Kimya Bölümü bünyesinde bulunan Organik Kimya dalında doktora başladı. Bu süre içerisinde "Biyolojik aktif on altı doğal bromofenol bileşiklerinin ilk sentezleri" adlı TÜBİTAK (113Z702) araştırma projesinde yer aldı. Evli ve bir kız çocuk sahibidir.