

**BEŞ METOKSİTLİ DİARİL METANON
BİLEŞİĞİNİN TÜREVLENDİRİLMESİ**

Yasin ÇETİNKAYA

**Doktora Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Abdullah MENZEK
2010
Her hakkı saklıdır**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

BEŞ METOKSİTLİ DİARİL METANON BİLEŞİĞİNİN
TÜREVLENDİRİLMESİ

Yasin ÇETİNKAYA

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM

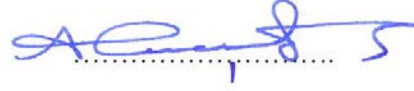
2010

Her hakkı saklıdır

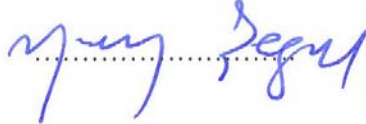
Prof. Dr. Abdullah MENZEK danışmanlığında, **Yasin ÇETİNKAYA** tarafından hazırlanan bu çalışma 06.07.2010 tarihinde aşağıdaki juri tarafından **Kimya** (Organik Kimya) Anabilim Dalı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan :Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİGİL 

Üye :Prof. Dr. Nüket Öcal SUNGUROĞLU 

Üye : Prof. Dr. Abdullah MENZEK 

Üye :Doç. Dr. Ferhan TÜMER 

Üye :Yrd. Doç. Dr. M. Emin ŞENGÜL 

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr Ömer AKBULUT

Enstitü Müdürü

ÖZET

Doktora Tezi

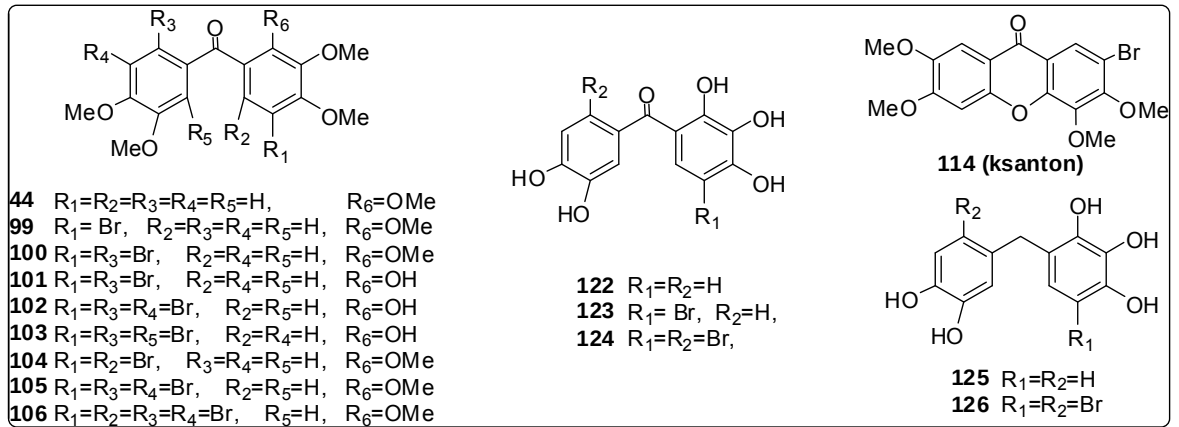
BEŞ METOKSİTLİ DİARİL METANON BİLEŞİĞİNİN TÜREVLENDİRİLMESİ

Yasin ÇETİNKAYA

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman Prof. Dr. Abdullah MENZEK

Bu çalışmada, (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (**44**) ile onun bromlu türevleri (**99-106**) ve ksanton türevi **114** sentezlendi. Keton **44**'ün indirgenme ürünü ve onun mono ve dibromlu türevleri elde edildi. Arilmetil eterlerin BBr_3 ile demetilasyonundan ilgili bromfenoller sentezlendi (**122-126**).



2010, 130 sayfa

Anahtar kelimeler: Bromfenol, seryum-4-amonyum nitrat, bromlama, ksanton

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

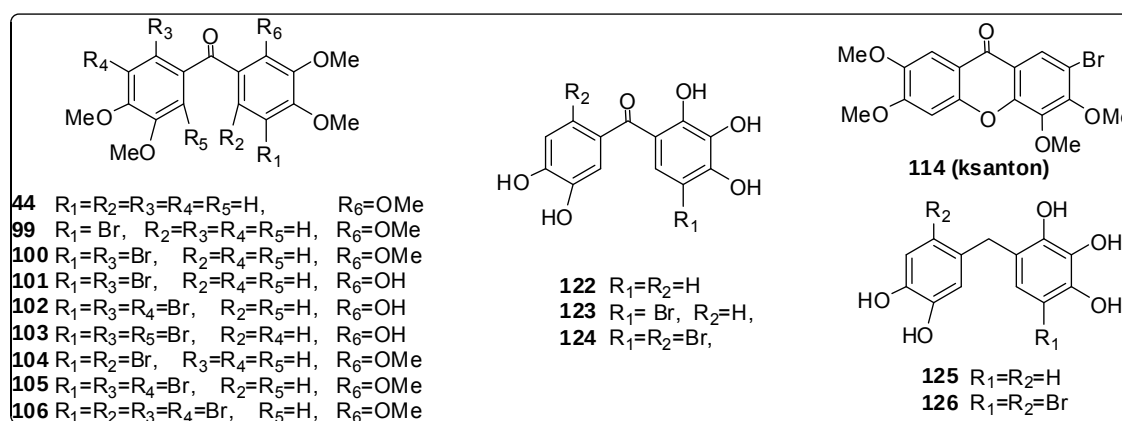
SYNTHESIS OF DERIVATIVED DIARYLMETHANONE COMPOUND WITH FIVE METHOXIDES

Yasin ÇETİNKAYA

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

Supervisor: Prof.Dr. Abdullah MENZEK

In this work, (3,4-dimethoxyphenyl)(2,3,4-trimethoxyphenyl)methanone **44**, its bromo derivatives (**99-106**) and xanthone derivative **114** were synthesised. Reduction product of ketone **44** and its derivatives were obtained. Related bromophenols (**122-126**) were synthesised from demethylation of aryl methyl ethers with BBr₃.



2010, 130 pages

Keywords: Bromophenols, cerium (IV) ammonium nitrate, bromination, xanthone

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Araştırma Fonu (BAP-2009/84) tarafından desteklenmiştir.

Öncelikle tez çalışmamın tümünde maddi ve manevi büyük emeği olan danışmanım, kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Abdullah MENZEK'e,

Laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Süleyman GÖKSU'ya, NMR alımlarında ve spektroskopik konularda büyük yardımlarını gördüğüm kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Cavit KAZAZ yanı sıra Sayın Uz. Barış ANIL ve Sayın Uz. Murat ACAR'a, X-Ray molekül yapısı aydınlatmalarında Sayın Doç. Dr. Ertan ŞAHİN'e ve elementel ve kütle spektrumlarının alınmasında Sayın Dr. Ebru METE'ye,

Laboratuvar çalışmalarında her türlü yardımını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Halis Türker BALAYDIN ve Sayın Öğr. Gör. Afşin Ahmet KAYA'ya ve Kimya Bölümündeki bütün değerli hocalarıma, tez çalışmalarında yardımlarını ve uyumlu bir arkadaşlık ortamı sunan kıymetli laboratuvar arkadaşlarıma,

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, yoğun çalışma sürecinde ihmal ettiğim ve büyük minnet borçlu olduğum aileme,

Sonsuz teşekkür ederim.

Yasin ÇETİNKAYA

Temmuz, 2010

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
1.1. Doğal Organobrom Bileşikleri.....	1
1.2. Fenolik organobrom bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri.....	6
1.3. Bromfenol bileşiklerinin sentez yöntemleri.....	10
1.4. Bazı bromlama metodları.....	12
1.4.1. Moleküler brom ile bromlama.....	12
1.4.2. NBS ile bromlama.....	12
1.4.3. Seryum (IV) amonyum nitrat (CAN)/LiBr ile bromlama.....	13
1.4.4. Asetik asit içerisinde NH_4Br ve H_2O_2 kullanılarak bromlama.....	14
1.4.5. Tetrabütilamonyum peroksidisülfat kullanılarak bromlama.....	14
1.4.6. Tribromo izosiyanürik asit (TBICA) ile bromlama.....	15
1.4.7. Alkali metal bromidler kullanılarak bromlama.....	17
1.4.8. $\text{NaBr}/\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ile bromlama.....	18
1.5. Ksanton	18
1.6. Amaç.....	21
2. KAYNAK ÖZETLERİ	22
2.1. Doğal bromfenol bileşiklerinin literatür sentezleri.....	22
2.2. Ksanton Türevlerinin Sentez Yöntemleri.....	30
2.2.1. GSS (Grover, Shah, and Shah) Reaksiyonu İle Sentezi.....	30
2.2.2. Benzofenon üzerinden sentezi.....	30
2.2.3. Difenil eter üzerinden sentezi.....	31

3. MATERYAL YÖNTEM.....	32
3.1. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil)metanon (44) sentezi	32
3.2. (5-brom-2,3,4-trimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (99) ve (5-brom-2,3,4-trimetilfenil)(3-brom-4,5-dimetilfenil)metanon (100) sentezi..	33
3.3. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)’un CAN [Seryum (IV) Amonyum Nitrat]/ LiBr ile reaksiyonu.....	35
3.3.1 Keton 44 ’ün CAN/ LiBr (1,1 ekivalent) ile reaksiyonu.....	35
3.3.2. Keton 44 ’ün CAN/ LiBr (2,2 ekivalent) ile reaksiyonu.....	35
3.3.3 Keton 44 ’ün CAN/ LiBr (6 ekivalent) ile reaksiyonu.....	36
3.4. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)’ün 6 ekivalent Br ₂ ile reaksiyonu.....	37
3.5. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)’ün 10 ekv. Br ₂ ile reaksiyonu.....	49
3.6. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)’ün Fe katalizörlüğünde Br ₂ ile reaksiyonu.....	50
3.7. 2,3,4-trimetoksibenzen’ nin (98) 2 ekv. Br ₂ ile reaksiyonu ve 1,5-dibromo- 2,3,4-trimetoksibenzen’in (110) AcOH ile PPA ortamında reaksiyonu.....	59
3.8. Diketon sentez çalışmaları.....	60
3.9. Ksanton Sentezi; (5-brom-2-hidroksi-3,4-dimetoksifenil)(2-brom- 4,5-dimetoksifenil)metanon (101)’in NEt ₃ ile Reaksiyonu.....	61
3.10. Bileşik 45 ’in sentez çalışmaları.....	66
3.10.1. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanol’ün (117) sentezi.....	66
3.10.2. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen’in (45) sentezi.....	69
3.11. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (45)’in CAN ve LiBr kullanılarak bromlanması.....	70
3.11.1. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (145)’ün CAN ve LiBr (1 ekivalent) ile bromlanması.....	71
3.11.2. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (45)’in CAN ve LiBr (2,1 ekv. ve 5,1 ekv.) ile bromlanması.....	72
3.12. BBr ₃ ile demetilleme reaksiyonları.....	73

4. ARAŞTIRMA BULGULARI	76
4.1. Saflaştırma.....	76
4.2. Kromatoğrafik ayrımlar.....	76
4.2.1 Kolon kromatoğrafisi.....	76
4.2.2. İnce tabaka kromatoğrafisi.....	76
4.3. Spektrumlar.....	76
4.4. Kütle ve elementel analiz.....	76
4.5. Deneysel kısım.....	77
4.5.1. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)'ün sentezi (Kenetleme reaksiyonları için genel yöntem).....	77
4.5.2. (5-brom-2,3,4-trimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil) metanon (99)'un sentezi.....	78
4.5.3. (5-brom-2,3,4-trimetilfenil)(3-brom-4,5-dimetilfenil)metanon (100)'ün sentezi.....	78
4.5.4. Keton 44 'ün CAN/ LiBr ile reaksiyonu	79
4.5.4.a. Keton 44 'ün CAN/ LiBr (1,1 ekivalent) ile reaksiyonu.....	79
4.5.4.b. Keton 44 'ün CAN/ LiBr (2,2 ekivalent) ile reaksiyonu.....	79
4.5.4.c. Keton 44 'ün CAN/ LiBr (6 ekivalent) ile reaksiyonu.....	80
4.5.5. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)'ün 6 ekv. Br ₂ ile reaksiyonu.....	80
4.5.6. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)'ün 10 ekv. Br ₂ ile reaksiyonu.....	82
4.5.7. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)'ün Fe katalizörlüğünde Br ₂ ile reaksiyonu.....	83
4.5.8. 2,3,4-trimetoksibenzen'nin (98) 2 ekv. Br ₂ ile reaksiyonu ve 1,5-dibromo-2,3,4-trimetoksibenzen'in (110) AcOH ile PPA ortamında reaksiyon denemesi.....	84
4.5.9. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)'ün AcOH ile reaksiyon denemesi.....	85
4.5.10. (2 ekv). 3,4-dimetoksibenzoik asitin (97), (1 ekv). 1,2,3-trimetoksibenzen (98) ile reaksiyon denemesi.....	85

4.5.11. Ksanton Sentezi: (5-brom-2-hidroksi-3,4-dimetoksifenil) (2-brom-4,5-dimetoksifenil)metanon (101)'in NEt ₃ ile Reaksiyonu.....	85
4.5.12. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanol (117) ve 1-((3,4-dimetoksifenil)(metoksi)metil)-2,3,4-trimetoksibenzen'in (118) sentezi	87
4.5.13. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (45)'in sentezi.....	88
4.5.14. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (45)'in CAN ve LiBr (1 ekivalent) ile bromlanması.....	89
4.5.15. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (45)'in CAN ve LiBr (2,1 ekv. ve 5,1 ekv.) ile bromlanması.....	91
4.5.16. BBr ₃ ile Demetilleme Reaksiyonları.....	91
4.5.16.a. (3,4-dihidroksifenil)(2,3,4-trihidroksifenil) metanon (122)'un sentezi (Demetilleme reaksiyonları için standart yöntem).....	91
4.5.16.b. (5-brom-2,3,4-trihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (123)'un sentezi.....	92
4.5.16.c. (5-brom-2,3,4-trihidroksifenil) (2-brom-4,5-dihidroksifenil) metanon (124)'un sentezi.....	93
4.5.16.d. 4-(3,4-dihidroksifenil)benzen-1,2,3-triol (125)'ün sentezi.....	93
4.5.16.e. 4-brom-6-(2-brom-4,5-dihidroksibenzil)benzen- 1,2,3-triol (126)'nın sentezi.....	94
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	95
KAYNAKLAR	100
EKLER	104
EK 1. ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI.....	104
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

bs	Broad singlet
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
J	Jiromanyetik etkileşim sabiti

Kısaltmalar

BHT	Bütillenmiş hidroksi toluen
BBr ₃	Bor tribromür
CAN	Seryum-4-amonyum nitrat
DMAC	Dimetil asetamid
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazin
İTK (TLC)	İnce tabaka kromatografisi
NEt ₃	Trietil amin
PPA	Polifosforik asit
THF	Tetrahidrofuran

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Dibrom fenol 101 'in X-Ray molekül yapısı.....	38
Şekil 3.2. Dibrom fenol 101 'in birim hücre yapısı ve hidrojen bağı geometrisi.....	39
Şekil 3.3. Tribrom fenol 102 'nin X-Ray molekül yapısı.....	42
Şekil 3.4. Tribrom fenol 102 'nin birim hücre yapısı ve hidrojen bağı geometrisi.....	42
Şekil 3.5. Tribrom fenol 103 'ün X-Ray molekül yapısı	45
Şekil 3.6. Tribrom fenol 103 'ün birim hücre yapısı ve hidrojen bağı geometrisi.....	46
Şekil 3.7. Tribrom 105 'in X-Ray molekül yapısı	51
Şekil 3.8. Tribrom 105 'in birim hücre yapısı ve hidrojen bağı geometrisi.....	52
Şekil 3.9. Tetrabrom 106 'nın X-Ray molekül yapısı	55
Şekil 3.10. Tetrabrom 106 'nın birim hücre yapısı ve hidrojen bağı geometrisi.....	55
Şekil 3.11. Ksanton 114 'ün X-Ray molekül yapısı.....	62
Şekil 3.12. Ksanton 114 'ün birim hücre yapısı ve hidrojen bağı geometrisi.....	63

ÇİZELGELER DİZİNİ

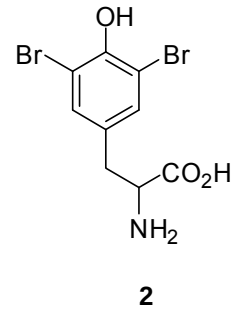
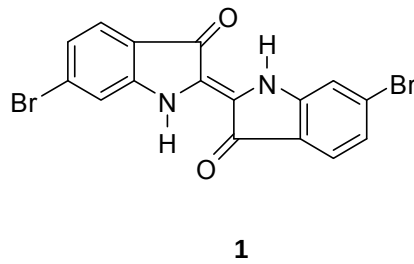
Çizelge 1.1. 33-36 nolu bileşiklerin DPPH radikal söndürme aktiviteleri.....	9
Çizelge 1.2. CAN/LiBr ile bromlama.....	13
Çizelge 3.1. Dibrom fenol 101 bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi.....	38
Çizelge 3.2. Dibrom fenol 101 'in hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları.....	39
Çizelge 3.3. Dibrom fenol 101 'in hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları....	40
Çizelge 3.4. Tribrom fenol 102 bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi.....	41
Çizelge 3.5. Tribrom fenol 102 'nin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları.....	43
Çizelge 3.6. Tribrom fenol 102 bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları.....	43
Çizelge 3.7. Tribrom fenol 103 bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi.....	46
Çizelge 3.8. Tribrom fenol 103 bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları.....	46
Çizelge 3.9. Tribrom fenol 103 bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları.....	47
Çizelge 3.10. Tribrom 105 bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi.....	52
Çizelge 3.11. Tribrom 105 bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları.....	52
Çizelge 3.12. Tribrom 105 bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları	53
Çizelge 3.13. Tetrabrom 106 bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi.....	56
Çizelge 3.14. Tetrabrom 106 bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları.....	56
Çizelge 3.15. Tetrabrom 106 bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları.....	57
Çizelge 3.16. Ksanton 114 bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi.....	63
Çizelge 3.17. Ksanton 114 bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları.....	63
Çizelge 3.18. Ksanton 114 bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları.....	64

1. GİRİŞ

1.1. Doğal organobrom bileşikleri

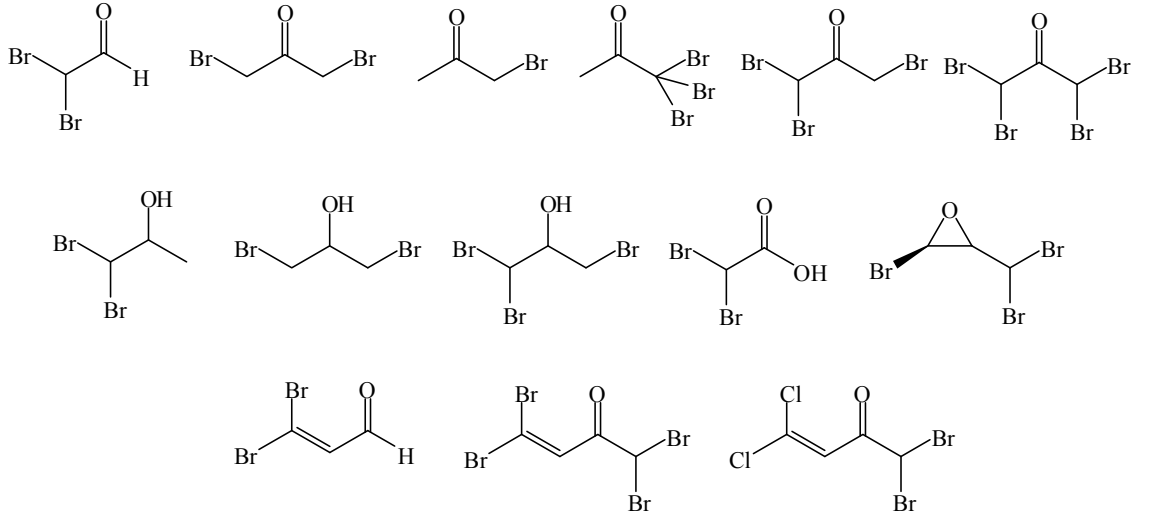
Doğal olarak oluşan ve bilinen, yaklaşık 3200 organohalojen bileşiğinin 1600'den fazlası brom içerir. 1973 yılına kadar bilinen doğal organobrom bileşiklerinin sayısı 60 iken bu sayı 1998'e kadar 1690'a ulaşmıştır. Bu organobromlar, deniz ve kara bitkileri, deniz hayvanları (süngerler, deniz tavşanları vs.), bakteriler, algler ve insanı da içine alan birkaç memeli hayvan tarafından üretilen bileşiklerdir. Bunlar, doğada bol bulunan bromoform (CHBr_3) ve brommetandan başlayarak, brom içeren indol alkaloidlere kadar çeşitlilik gösterirler (Gribble 1999).

Doğal olarak meydana gelen organobromo bileşiklere ilk örnekler, 1909'da Akdeniz yumuşakçalarından izole edilip karakterize edilen eski mısır boyası Tyrian Purple (**1**) ve 1913'de protein içeren bir mercanın hidrolizinden gözlenen 3,5-dibromotyrosine (**2**)'dir (Gribble 2000).



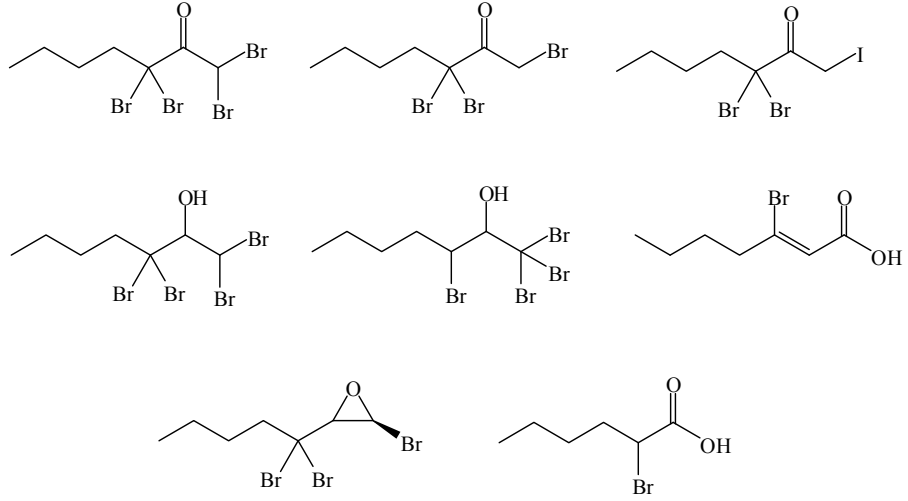
Basit bromlu alkanlar ve diğer düşük molekül ağırlığına sahip organobromlu bileşiklerin çoğu canlı organizmalar tarafından üretilmektedir. Örneğin, en basit bromlu alkan olan bromometan (metilbromür) deniz yosunları ve Antartika buz algleri tarafından üretilir. Okyanus ve okyanus üzerindeki atmosferde (özellikle Antartika'da) bulunur.

Şu ana kadar, deniz canlılarından çok sayıda basit bromalkan, izole edilmiştir. CH_3Br , CH_2Br_2 , CHBr_3 , CBr_4 , CH_2ClBr , CH_2BrI , CHCl_2Br , CHClBr_2 , CHBr_2I , CHBrI_2 , CHBrClI , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{Br}_2\text{C}=\text{CHCHCl}_2$, $\text{Br}_2\text{C}=\text{CHCHClBr}$, $\text{Br}_2\text{C}=\text{CHCHBr}_2$ ve $\text{BrIC}=\text{CHCHBr}_2$. Bromoform özellikle deniz çevresinde bol miktarda bulunmaktadır. *Limu kohu*'nun (*Asparagopsis taxiformis*) ağırlığının % 80'ini bu bileşikler ihtiva eder. Gerçekte bu alg tek başına 50'den fazla organobrom bileşiği içerir ve bunların çoğu $\text{S}_{\text{N}}2$ reaksiyonu için iyi birer reaktif ve potansiyel göz yaşartıcıdır (Şema 1.1).



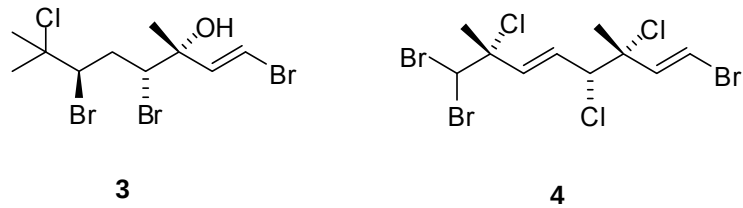
Şema 1.1

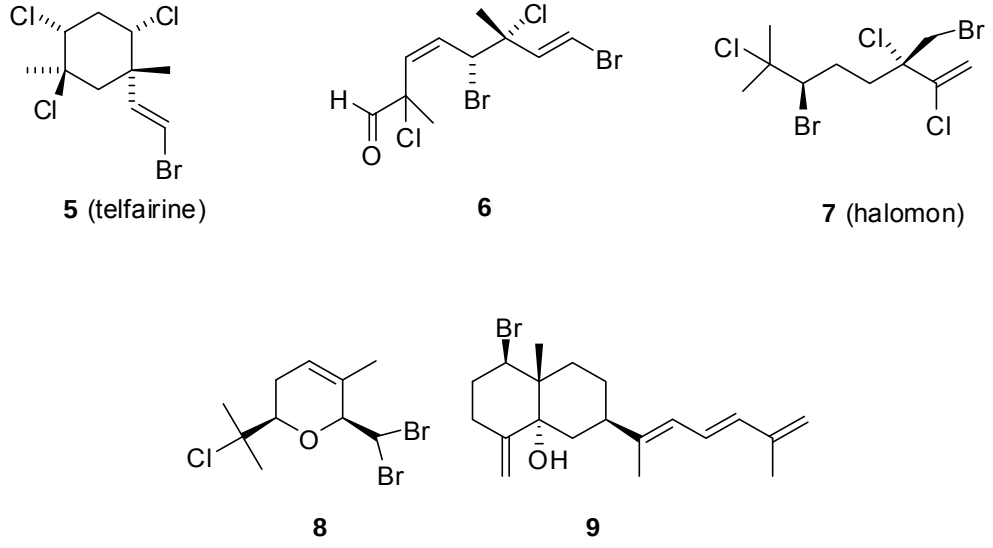
Kırmızı alg *Bonnemaisonia hamifera* göz yaşartıcı özelliğinde olan ve kalıcı hoş aroma kokusunu veren 20'den fazla polibromlu keton yapısında organobrom bileşiklerine sahiptir (Şema 1.2). Ayrıca bu bileşiklerden kolayca bir haloform ayrılması gerçekleşebileceğinden, bunların bir bromoform kaynağı olabilecekleri ileri sürülmektedir (Gribble 1999).



Şema 1.2

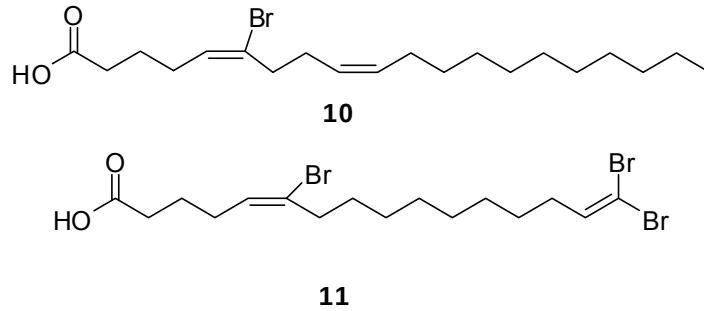
Deniz canlılarından izole edilebilen ve brom ihtiva eden monoterpen, diterpen ve triterpen içeren çok sayıda bromlu terpenler bilinmektedir. 1973’de, bir deniz tavşanı olan *Aplysia californica*’dan izole edilen **3** ve **4** bileşikleri, ilk brom ihtiva eden doğal monoterpendir (Faulkner and Stallard 1973). Yaklaşık 50 *Laurencia* kırmızı alg türü, yüzlerce terpenle donanmıştır. Güçlü böcek öldürücü aktiviteye sahip telfairine (**5**), bu cins alg türünden izole edilmiştir (Watanabe *at al.* 1990). Monoterpen **6** ilk doğal halojenlenmiş cis-alken’dir (Abreu and Galindro 1996). *Chondrococcus hornemanni* kırmızı alginden izole edilen **7** (halomon), güçlü antikanser aktivitesine sahip ve ön kliniksel çalışmaları yapıldı (Gribble 1999). İzole edilen alg metabolitlerinin son örnekleri *Plocamium plocamioides*’den (Cueto *at al.* 1998) *pantoneurine A* (**8**) ve *Laurencia japonensis*’den (Takahashi *at al.* 1998) anhydroaplysiadiol (**9**)’dur (Şema 1.3).





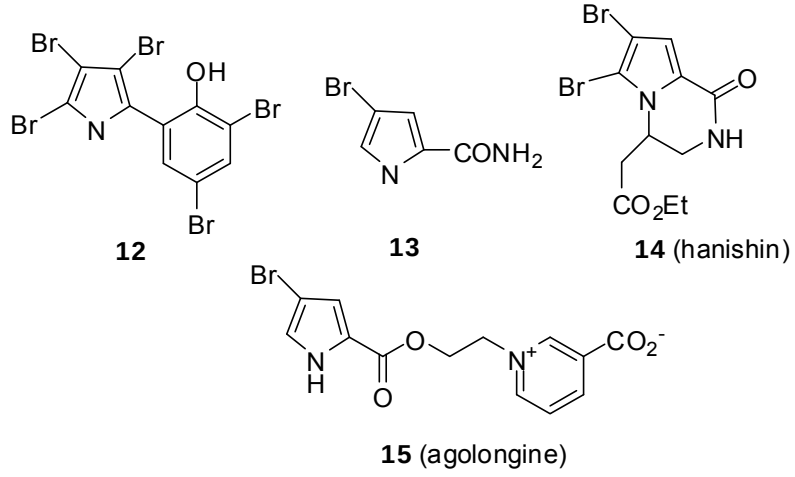
Şema 1.3

Özellikle deniz ürünlerinden elde edilen pek çok doğal bromlu yağ asidi bilinmektedir. Örneğin hem anemon (*Condylactis gigantea*) hemde zoanthid (*Palythoa caribaeorum*)’den elde edilen yağ asidi **10** (Carballeira and Reyes 1995) verilebilir. Okinawa süngerlerinden *Xestospongia sünger*i, brom içeren 14 yeni yağ asidi içermektedir. Bunlardan biride **11** nolu bileşiktir (Li *at al.* 1995).



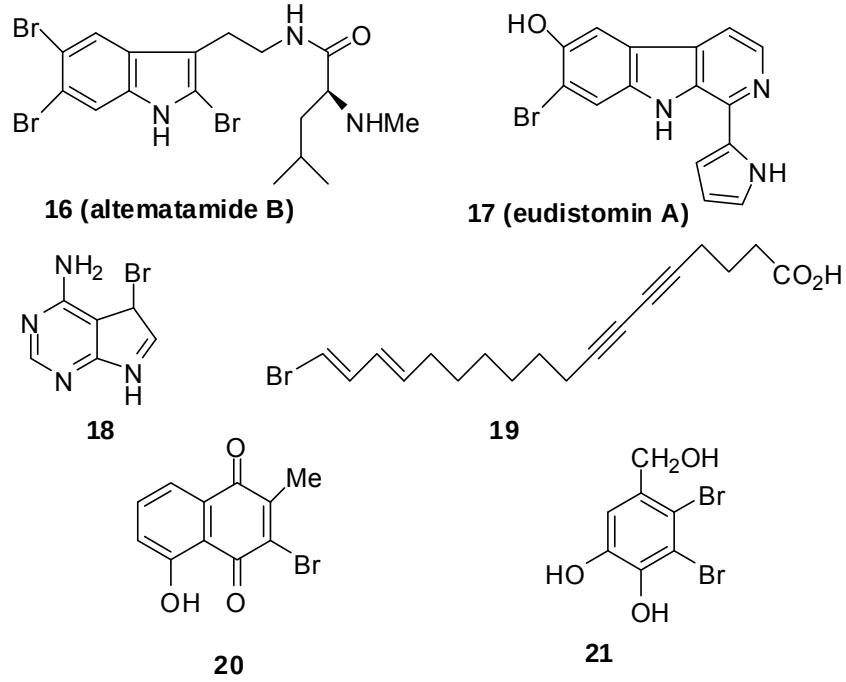
Pirol halkası elektrofilik aromatik brominasyon reaksiyonunda benzenden (3×10^{18}) kez daha hızlı reaksiyon vermektedir (Gribble 2000). Yapısında pirol halkası içeren çok sayıda doğal bromlu ürün bulunmaktadır. Şema 1.4’de brom içeren doğal ürünlere örnekler verilmiştir. Örneğin bir Agelas sünger i 2,3-dibromopirol halkası içerir. Deniz bakterisi *Chromobacterium* 2,3,4,5-tetrabromopirol üretir. **12** nolu bileşikte *Chromobacterium* bakterisinin ürettiği doğal ürünlerden biridir (Gribble 2000).

Şema 1.4’de gösterilen en basit pirolamin yapısındaki **13** ve **14** (hanishin) kırmızı deniz sünger *Agelas longissima*’dan karakterize edildi. Antiserotonerjik aktiviteye sahip agolongine (**15**), *Agelas longissima* süngerinden izole edildi (Gribble 2000).



Şema 1.4

Benzer bir şekilde yapısında indol (**16**) (Lee *at al.* 1997), karbolin (**17**) (Scumacher *at al.* 1995), diğer azot içeren heterosiklik yapıda moleküller (**18**), poliasetilenler (**19**), kinonlar (**20**) ve fenol (**21**) (Gribble 2000) içeren pek çok doğal ürün bulunmaktadır. Bu yapılarıdaki bileşiklere örnekler Şema 1.5’de verilmiştir.

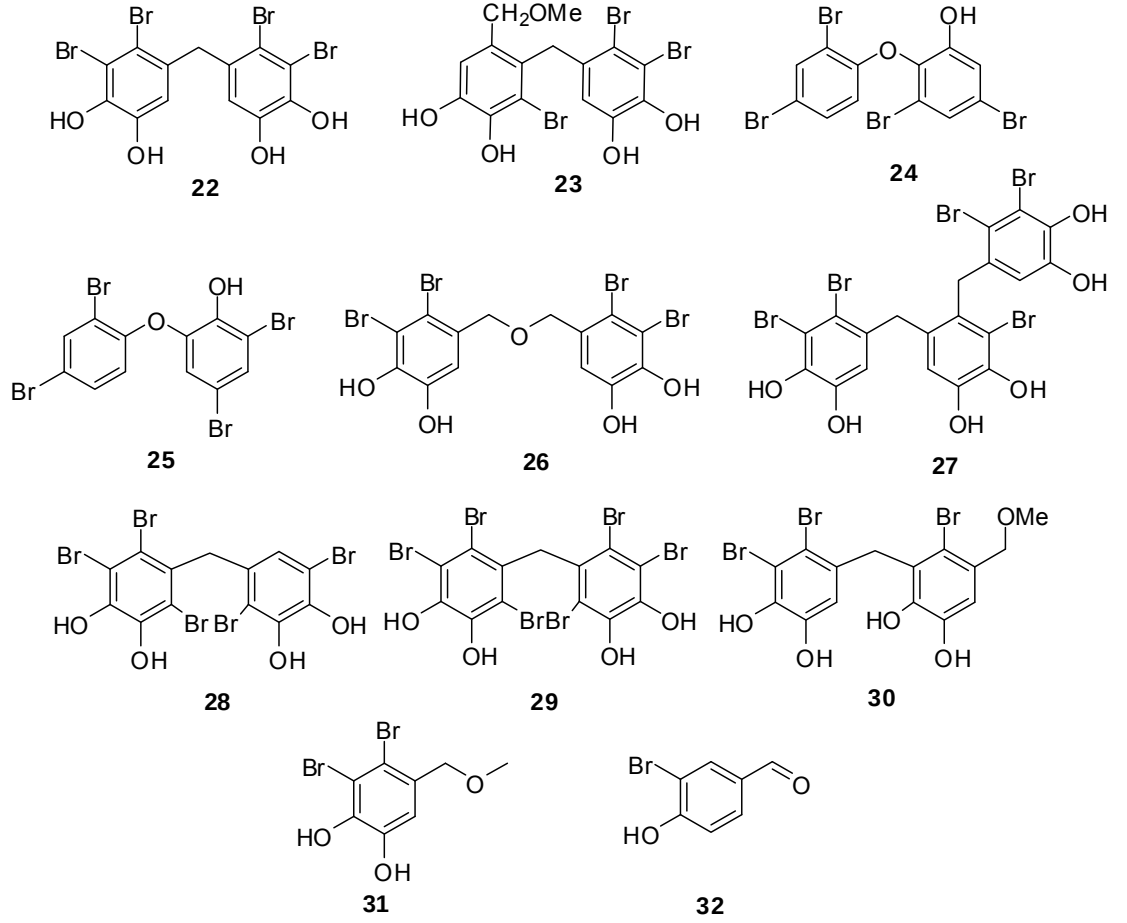


Şema 1.5

1.2. Fenolik organobrom bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri

Doğal fenol bileşiklerinin çoğu radikal söndürücü özelliklerinden dolayı antioksidant etkiye sahiptir. Deniz süngerleri ve yosunlarından izole edilen bu bileşiklerin geniş spektrumlu biyolojik aktiviteye sahip olmaları, bu bileşikler bahsi geçen canlılardan izole edilme ve ileri biyolojik aktivite incelemeleri için ilgi odağı haline getirmiştir. Bis-(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)-metan (**22**) kırmızı deniz yosunu (alg) olan *Polysiphonia brodiaei*, *Polysiphonia nigrescens*, *Rhodomela confervoides* ve *Odonthalia corymbifera*, *Leathesia nana* S. et G. türlerinden izole edilen bir doğal üründür (Kurata and Amiya 1977). Kırmızı alg türü olan *Rhodomela confervoides*'in 14.4 kg'ından ancak 46 mg **22** bileşiği izole edilebilmiştir (Fan *at al.* 2003). Bromfenol **22** protein tirozin fosfataz enziminin inhibitörü olup diabetik farelerde etkisi olduğu gözlenmiştir (Kurata *at al.* 1997; Fan *at al.* 2006). Ayrıca bu bileşik, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite (Xu *at al.* 2003) ve insan kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksik aktivite göstermektedir (Xu *at al.* 2004). Doğal ürün olan bromfenol **23** kırmızı alg türleri olan *Leathesia nana* ve *Rhodomela larix*'den izole

edilmiştir (Kurata and Amiya 1977; Kurata *at al.* 1997; Suzuki *at al.* 1980; Xu *at al.* 2003; Fan *at al.* 2003). Kurutulmuş algin 14.4 kg'ından 148 mg bromfenol **23** izole edilmiştir (Fan *at al.* 2003). Bileşiğin, anti bakteriyel aktiviteye (Xu *at al.* 2003), beslenme bozukluğuna karşı önemli biyolojik aktiviteye (Kurata *at al.* 1997), ve insan kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Xu *at al.* 2004). **26** Bileşiği kırmızı alg *Odonthalia corymbifera*'dan, *Rhodomela confervoides*'den, *Leathesia nana* S. et G'den izole edilmekte, α glukozidaz enzim aktivitesine, antibakteriyel aktiviteye, insan kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteye ve beslenme bozukluğuna karşı diabetik hastalarda aktiviteye sahiptir (Kurihara *at al.* 1999; Xu *at al.* 2003; Xu *at al.* 2004; Fan *at al.* 2003; Fan *at al.* 2006). Doğal ürün bromfenol **27**, kurutulmuş kırmızı alg *Rhodomela confervoides*'den (Fan *at al.* 2003; Xu *at al.* 2003) izole edilmektedir. 14.4 kg algden 66 mg ekstrakte edilebilmiştir. Bu bileşik de, protein tirozin fosfataz enziminin inhibitörü olduğundan diabetik ve aşırı şişman hastalarda ilaç etkisi göstermektedir (Fan *at al.* 2006). Kurutulmuş olan kırmızı alg *S. latiuscula* türünün 9.4 kilogramından 40.7 mg bromfenol **28** ve 6.4 mg da bromfenol **29** izole edilebilmiştir (Wang *at al.* 2005). (2,5-dibrom-3,4-dihidroksi-fenil)-(2,3,6-tribrom-4,5-dihidroksi-fenil)-metan (**39**) ve bis-(2,3,6-tribrom-4,5-dihidroksi-fenil)-metan (**29**) önemli derecede aldoz redüktaz inhibitör aktivitesine sahiptir. Kırmızı alg türü *odonthalia corymbifera*'nın 2.1 kg'ından 10 mg **30** bromfenol bileşiği izole edilebilmiştir. **30**, beslenme bozukluğuna karşı aktivite göstermektedir (Kurata *at al.* 1997). Bu bileşiklerin yanı sıra, 3,4-dibrom-5-(metoksimetil)benzen-1,2-diol (**31**) ve 3-brom-4-hidroksibenzaldehit (**32**) bileşikleri sünger türü olan *Dysidea* sp'den, *Dysidea herbacea*'den, *Phyllospongia dendyi*'den, *Dysidea* genus'dan izole edilen bileşiklerdir. Bu doğal ürünlerin, inozin monofosfat dehidrogenaz, guanozin monofosfat sentetaz ve 15-lipoksigenaz inhibitörü, ayrıca gram pozitif bakterisi olan *Bacillus subtilis* bakterisine karşı ve patojenik fungus olan *Cladosporium cucumerinum*'a karşı aktif, Tie2 kinaz enziminin de inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Fu *at al.* 1995) (Şema 1.6).

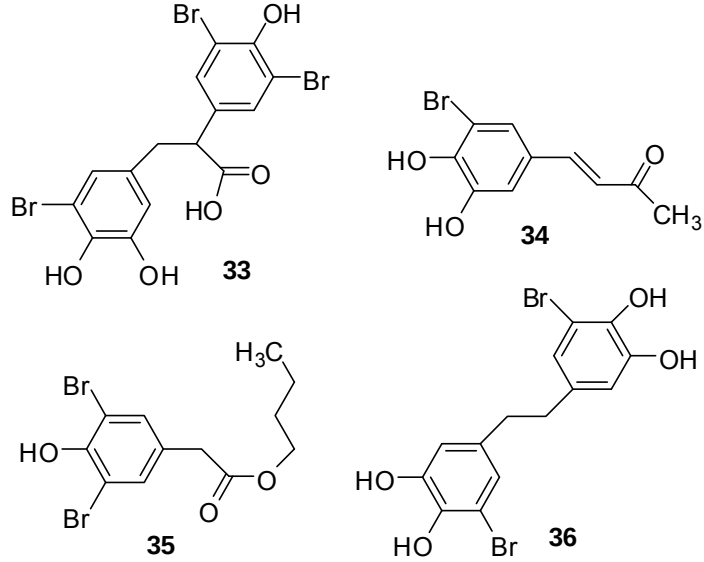


Şema 1.6

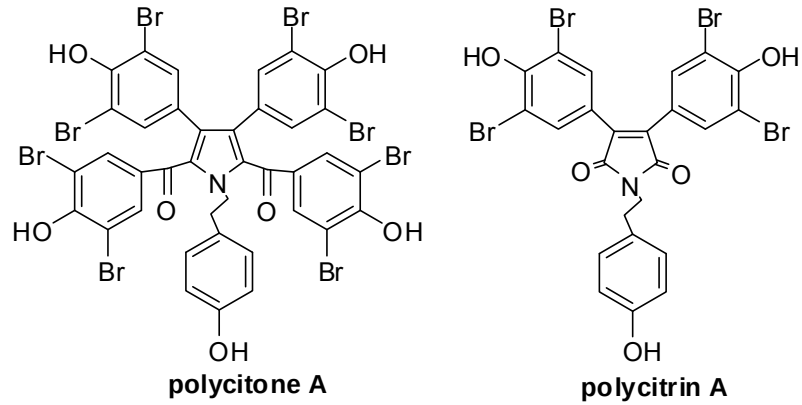
Ke Li ve arkadaşları kırmızı deniz algi *Rhodemelaceae* familyasından olan *Polysiphonia urceolata*'dan, Şema 1.7'de gösterilen 3 yeni ve 1'de bilinen bromfenol (**33-36**) yapısında doğal ürün izole etmiş ve bunların biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir. İzole edilen bu bromfenoller DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal söndürücü kullanılarak aktiviteleri ölçülmüştür. Bunlardan **33**, **35** ve **36** nolu bileşiklerin güçlü aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. **34** nolu bileşiğin ise iyi bilinen antioksidan olan BHT'den (Butylated Hidroxy Toluene) 9 kat daha güçlü bir aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Çizelge 1.1'de **33-36** nolu bileşiklerin radikal söndürme aktivite değerleri verilmiştir (Li *at al.* 2007).

Çizelge 1.1. 33-36 nolu bileşiklerin DPPH radikal söndürme aktiviteleri

Bileşikler	IC ₅₀ ± SD (μM)
33	21.90 ± 0.1
34	9.67 ± 0.04
35	16.11 ± 0.06
36	19.64 ± 0.09
BHT	83.84 ± 0.3

**Şema 1.7**

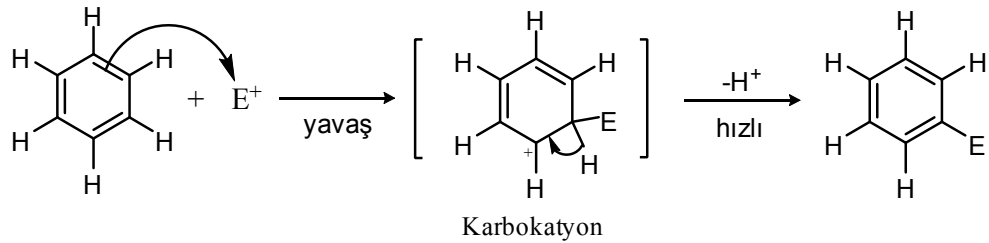
Güney Afrika Sodwana'dan toplanan *Polycitor africanus* türü üzerindeki bir çalışmada, Toliara gölü, Madagaskar ve Mayotte gölü ile Comoros adalarından toplanan materyallerin izolasyonları sonucu pirrol içeren fenolik bileşikler bulunmuştur. Bu bileşiklerin, hücrel DNA polimeraz ve retroviral transkriptaz enzimleri üzerine de inhibe edici özellikte olduğu belirlenmiştir (Rudi *at al.* 2000) (Şema 1.8).



Şema 1.8

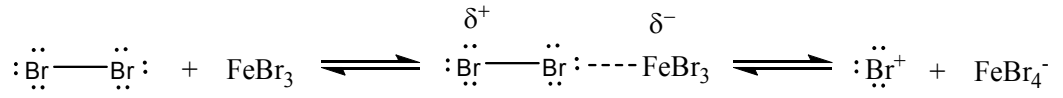
1.3. Bromfenol bileşiklerinin sentez yöntemleri

Aromatik bileşiklerdeki elektrofilik süstitüsyonunun genel mekanizması Şema 1.9’da görülmektedir. Bu reaksiyonda bir elektrofil (E^+) benzen halkasıyla etkileşerek bir karbokatyon üzerinden süstitüe benzeni oluşturur.



Şema 1.9

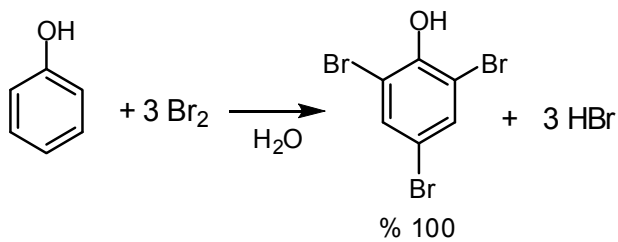
Benzen veya süstitüe benzenlerin bromlanması da yine aynı mekanizmaya göre gerçekleşir. Aromatik halkayı aktive edici bir grup bulunmadığı takdirde elektrofilik aromatik süstitüsyon veya bromlama daha zor gerçekleşeceğinden, bir Lewis asidi kullanılma zorunluluğu vardır (Fessenden and Fessenden 1990) (Şema 1.10).

**Şema 1.10**

Bu şekilde oluşan brom iyonu (Br^+), genel elektrofilik aromatik süstitüsyon reaksiyon mekanizmasına göre benzen halkası ile etkileşerek brom süstitüe aromatik bileşğini oluşturur.

Benzen molekülü, katalizör olmaksızın bromla elektrofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonu vermediği halde, elektronca çok daha zengin olan fenoller bu reaksiyonu katalizörsüz verebilmektedir. Buna örnek olarak aşağıdaki reaksiyon verilebilir.

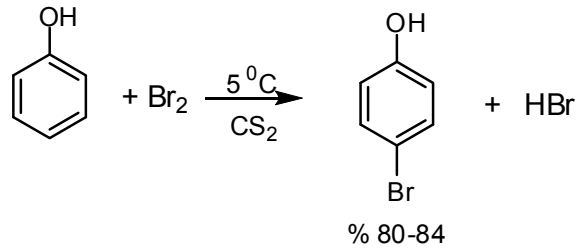
Hidroksil grupları (OH), elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarında orto-para yönlendirici olarak davranır ve güçlü aktive edici gruplardır. Fenol, sulu çözeltide brom ile yaklaşık olarak kantitatif olarak 2,4,6-tribromfenolü oluşturur (Solomons and Fryhle 2002). Bu reaksiyonda fenol molekülü katalizör olmadan üç brom molekülü ile reaksiyona girmektedir (Şema 1.11).

**Şema 1.11**

1.4. Bazı bromlama metodları

1.4.1. Moleküler brom ile bromlama

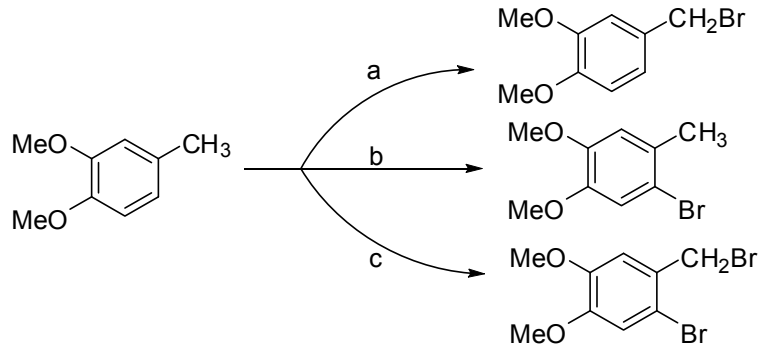
Fenolik bileşikler, değişik şartlarda değişik oranlarda, farklı ürünler verebilirler. Fenolün monobrominasyonu, bromun elektrofilik reaktivitesini azaltan şartlarda (düşük sıcaklıkta) ve karbon disülfür içerisinde yapılabilir. Ana ürün para izomerdir (Şema 1.12).



Şema 1.12

1.4.2. NBS ile bromlama

Alkenlerin allilik ve benzik bromlaması için uygun metodlardan biri N-bromsüksinimid ile bromlama yöntemidir. Ancak farklı reaksiyon şartlarında, aromatik halka veya halkada bulunan gruplarda brominasyona uğrayabilir. Şema 1.13’de ilgili bir çalışma görülmektedir (Ma *at al.* 2003).



a: NBS, CCl₄, reflüks, 8 saat; b: NBS, CCl₄, oda sıcaklığı, 35 saat
c: NBS, CCl₄, reflüks, 26 saat

Şema 1.13

1.4.3. Seryum (IV) amonyum nitrat (CAN)/LiBr ile bromlama

Aromatik bromlama, moleküler brom kullanılmadan, alifatik grupları olan bileşiklerde bu gruplara dokunulmaksızın CAN ve LiBr kullanılarak da yapılabilmektedir. Bu yöntemle ilgili bir çalışma Çizelge 1.2’de görülmektedir. (Roy *at al.* 2001).

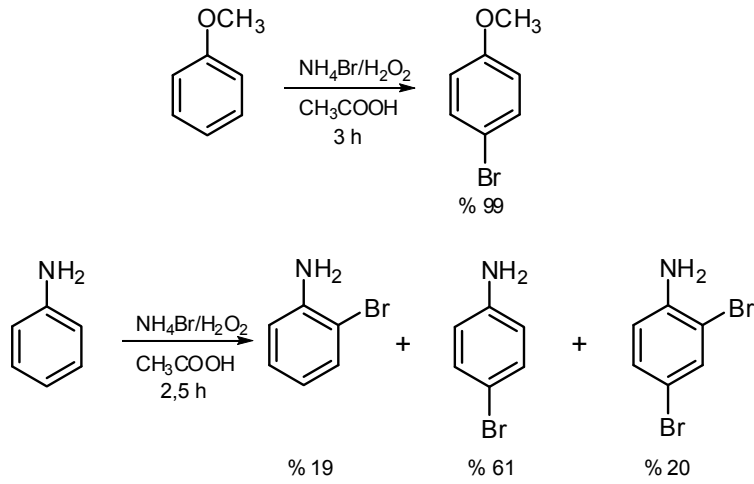
Çizelge 1.2. CAN/LiBr ile bromlama

Çıkış Bileşiği	Ürün	Reaksiyon Zamanı	Ürün %'si
		6	70
		1	99
		1,5	98

Genel olarak fenolik bileşiklerin bu yöntemle bromlanması, çözünme ve saflaştırma işlemleri dikkate alındığında, bu tarz bileşiklerin metoksi türevlerinin bromlanması ve akabinde demetillenmesiyle ilgili fenollere geçilmesi daha uygundur.

1.4.4. Asetik asit içerisinde NH_4Br ve H_2O_2 kullanılarak bromlama

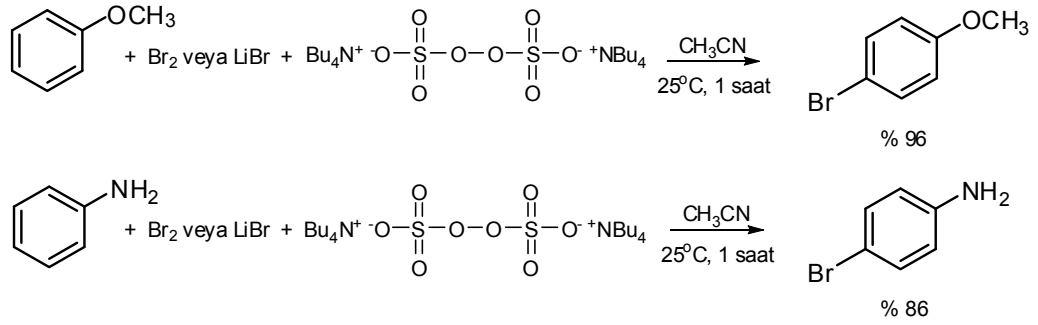
Aromatik bileşikler, NH_4Br / H_2O_2 ile de bromlanabilmektedir (Mohan *at al.* 2004) (Şema 1.14).



Şema 1.14

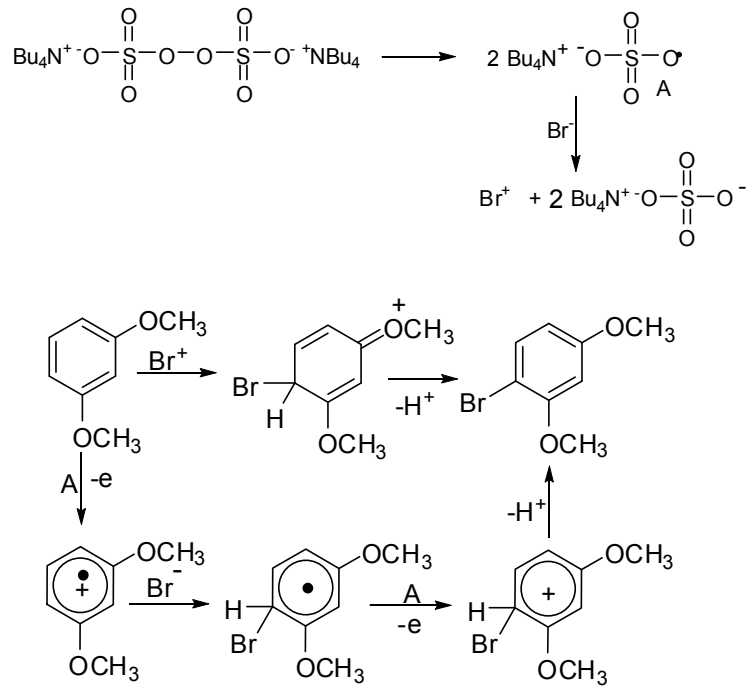
1.4.5. Tetrabütilamonyum peroksidisülfat kullanılarak bromlama

Uygun şartlarda, metoksi ve hidroksi gibi elektron verici gruplar ile süstitüe olmuş aromatik bileşiklerin Br_2 veya LiBr ile tetrabütilamonyum peroksidisülfat varlığında doğrudan bromlanması, bölge seçiciliği ve yüksek verimle gerçekleştirilebilen bir bromlama yöntemidir (Park *at al.* 2004) (Şema 1.15).



Şema 1.15

Bu reaksiyonun mekanizmasının Şema 1.16’da verildiği şekilde gerçekleştiği öne sürülmektedir.

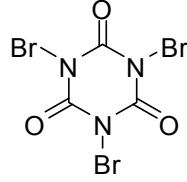


Şema 1.16

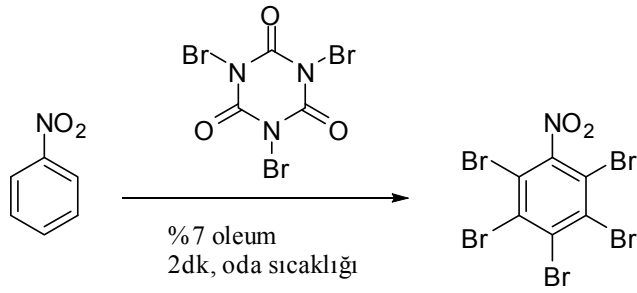
1.4.6. Tribromo izosiyanürik asit (TBCA) ile bromlama

Elektronca fakir arenlerin brominasyonu %98’ lik H_2SO_4 içerisinde tribromo izosiyanürik asit (TBCA) kullanılarak çok yüksek verimle yapılabilir (Şema

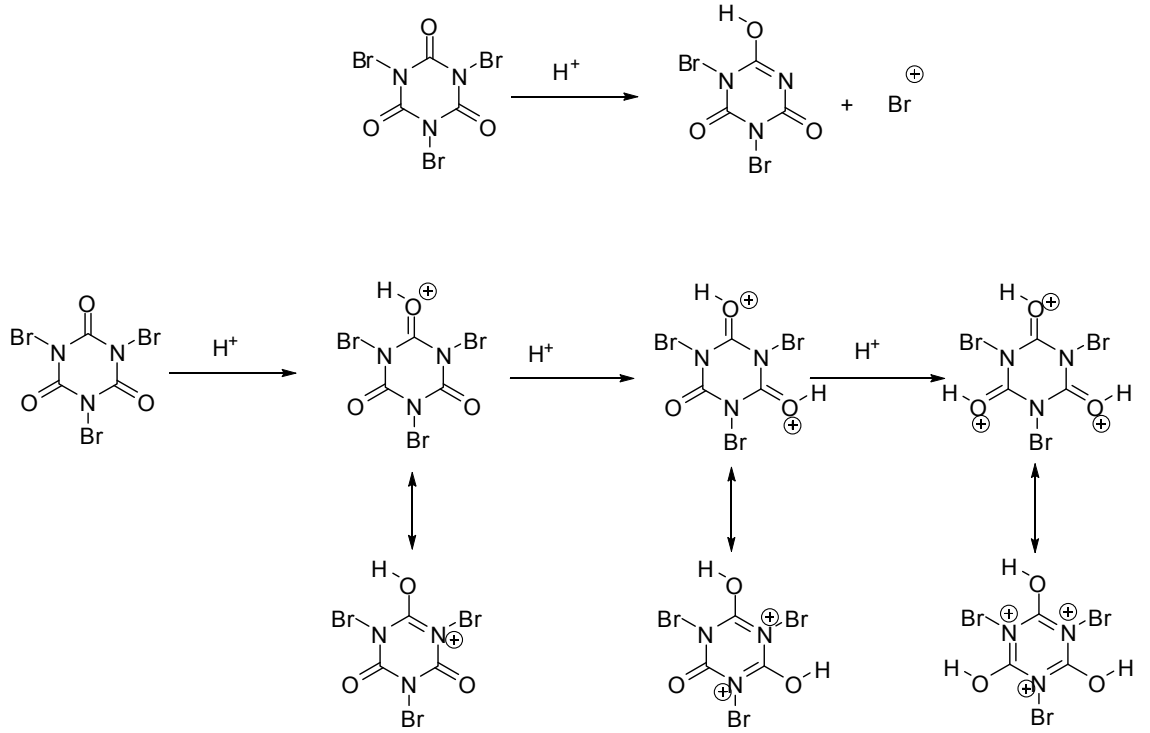
1.17). Reaksiyon ortamındaki asitlik düşürülerek polibromlanmış ürünlerin oluşması kontrol edilebilir. Şema 1.18’de gösterildiği gibi TBCA bronsted asitleri ile çok kolay protonlanabilir ve kuvvetli brom transfer edebilen bir reaktife dönüşür (Almeida *at al.* 2009).



Tribromoizosiyanürik asit (TBCA)



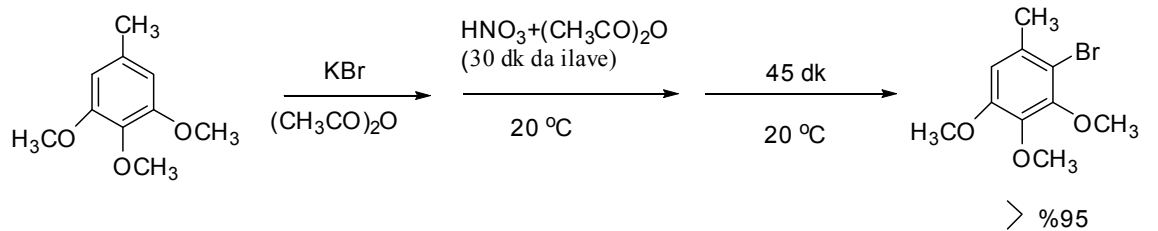
Şema 1.17



Şema 1.18

1.4.7. Alkali metal bromidler kullanılarak bromlama

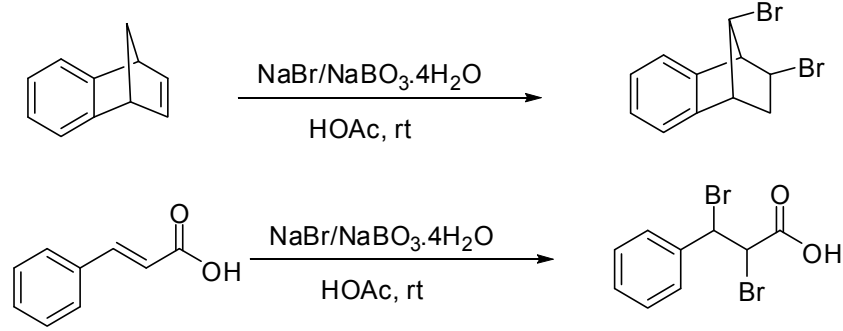
Elektronca zengin arenlerin brominasyonunda bir alkali metal bromid (KBr) kullanılarak çevreye duyarlı, tehlikeli olmayan ve yüksek verimde bromlanmış ürün elde edilebilir (Tsoukala *at al.* 2009). Şema 1.19’da gösterildiği gibi reaksiyon çok basit ve çok kısa bir sürede gerçekleşmektedir.



Şema 1.19

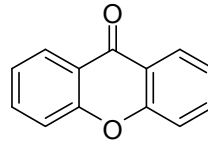
1.4.8. NaBr/NaBO₃. 4H₂O ile bromlama

Alkenler NaBr/NaBO₃.4H₂O ile oda sıcaklığında yüksek verimle bromlanabilir (Kabalka *at al.* 1998, Şenocak *at al.* 2002) (Şema 1.20).



Şema 1.20

1.5. Ksanton

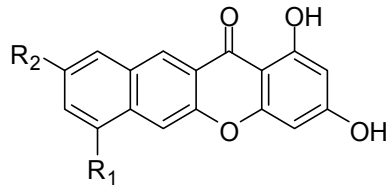


37 (ksanton)

Heterosiklik moleküller yeni fizyolojik ve farmalojik aktif bileşiklerin sentezi ve dizaynında önemli bir rol oynar. Ksanton (37) terimi (Yunancada sarı anlamında) doğada var olmayan kimyasal bileşik dibenzo- γ -piron'u ifade eder (Pouli *at al.* 2009). Ksanton (37) (9H-ksanten-9-on) dibenzo- γ -piron yapısında heterosiklik bir bileşiktir. Yaklaşık olarak bilinen, 1000'e yakın doğal ürün ksanton türevi bulunmaktadır (Sousa *at al.* 2005). Bu bileşiklerin farklı pozisyonlardaki sübstitüentlerin farklı yapılarından dolayı farmakolojik olarak aktivitelerinin çok fazla çeşitlilik göstermesine sebep olmaktadır (Sousa and Pinto 2005). 2000-2005 yılları arasında literatürde yayınlanan

toplam 515 ksantondan 278 tanesi yeni doğal ürün ksanton olarak yayınlandı. Bu ksantonlar, 122 tür bitki, 19 tür mantar, 3 tür liken ve birkaç yüksek yapılı (higher plants) bitkiden izole edilmiştir (Vieira *at al.* 2005).

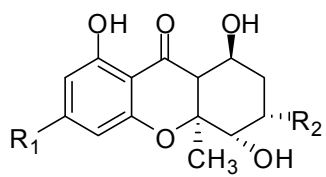
Liu ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yapılan çalışmalarda sentezlenen 3 yeni ksanton türevi bileşiğinin (**38a-c**) α -glukosidaz (EC 3.2.1.20) enzimini inhibe ettiği görülmüştür (Liu *at al.* 2007). Pinto ve gurubu tarafından yapılan çalışmalarda ise ksanton molekülüne çeşitli pozisyonlarda takılan hidroksil (-OH) ve metoksi (-OMe) grupları ile sentezlenen 27 farklı ksanton bileşiğinin biyolojik aktiviteleri ölçülmüştür. Bu bileşiklerin, göğüs veya meme kanseri (MCF-7), böbrek kanseri (TK-10) ve melanoma (UACC-62) gibi insan kanser hücrelerinin büyümesini engellediği ve inhibe ettiği gözlemlendi (Pedro *at al.* 2002).



38a-c

- a:** $R_1=R_2=H$
b: $R_1=H, R_2=OH$
c: $R_1=OH, R_2=H$

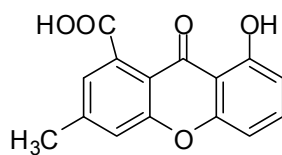
Krick ve arkadaşları yeşil deniz alg'inin iç dokusundan, mantar türü olan *Monodictys putredinis*'den 4 yeni monomerik ksanton türevi ve birde benzofenon izole ettiler (**39-43**). Grup tarafından bu bileşiklerin, potansiyel kanser kimyasal koruma (chemopreventive) etkileri çalışıldı ve bazı kanser hücrelerini inhibe ve kontrol ettiği belirlendi (Krick *at al.* 2007).



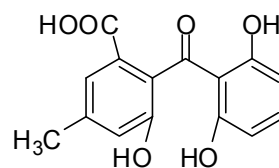
39 Monodictysin A
 $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{OH}$

40 Monodictysin B
 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$

41 Monodictysin C
 $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{CH}_3$



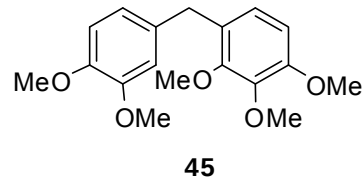
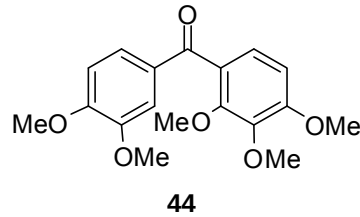
42 Monodictyxanthone



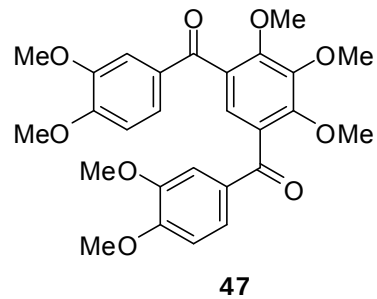
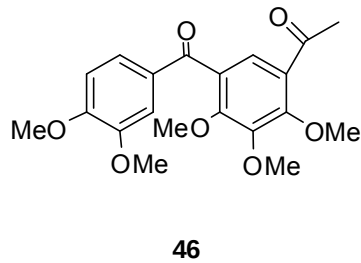
43 Monodictyphenone

1.6. Amaç

Tüm bu bilgiler doğrultusunda anlaşıyor ki, bromfenoller, antioksidan aktivite, protein tirozin fosfataz enziminin inhibitörü, antibakteriyel, sitotoksik aktivite, aldoz redüktaz enzim inhibitörü, beslenme bozukluğuna karşı aktivite gibi geniş spektrumlu biyolojik aktivite göstermektedirler. Bu bileşikler, daha çok biyolojik sistemlerden izole edilmişlerdir. Bu bilgiler ışığında bu tez kapsamında doğal ürün türevi olabilecek 3,4-dimetoksifenil(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (**44**) bileşiği ile bromlu türevlerinin sentezi, 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (**45**) bileşiğinin sentezi amaçlandı. Eğer bu bileşikler sentezlenebilirse, organik kimyaya yeni bileşikler kazandırılmış olacaktır. Ayrıca, sentezlenmesi amaçlanan bu bileşiklerin biyolojik aktivite göstermeleri de kuvvetle muhtemeldir.



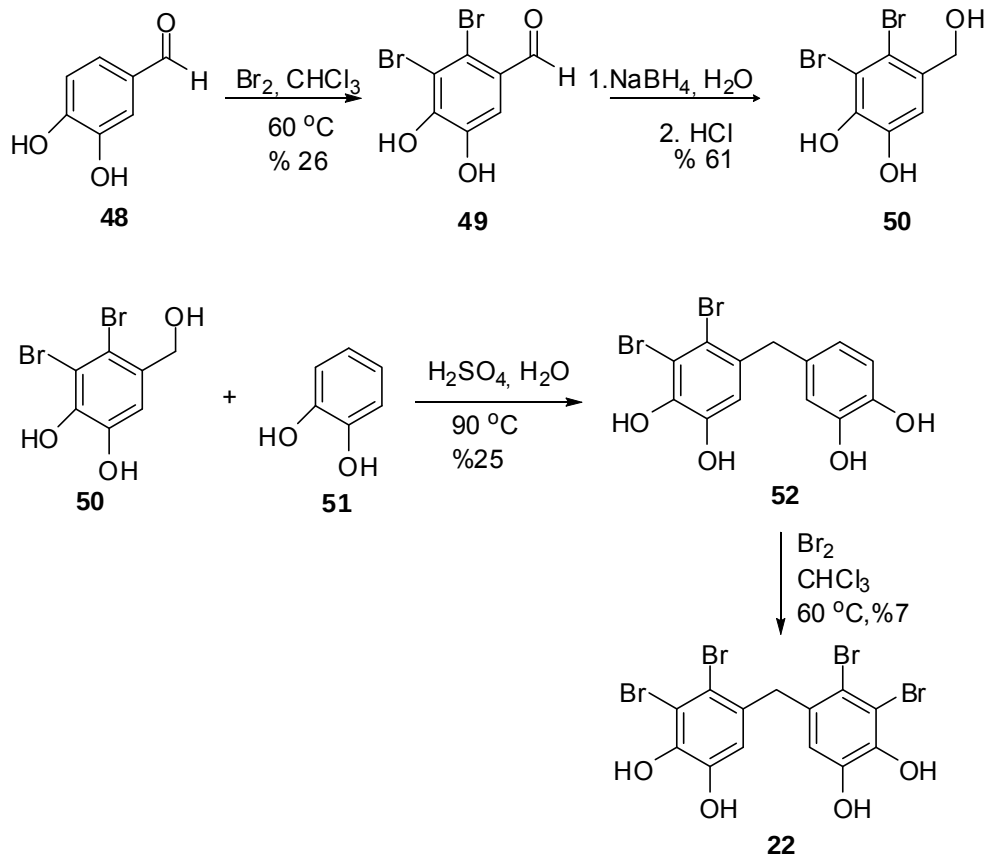
Elde edilen bu bileşiklerden çıkılarak, **46** ve **47** gibi diketon ve üç halkalı olan bileşiklerin sentezi de amaçlandı.



2. KAYNAK ÖZETLERİ

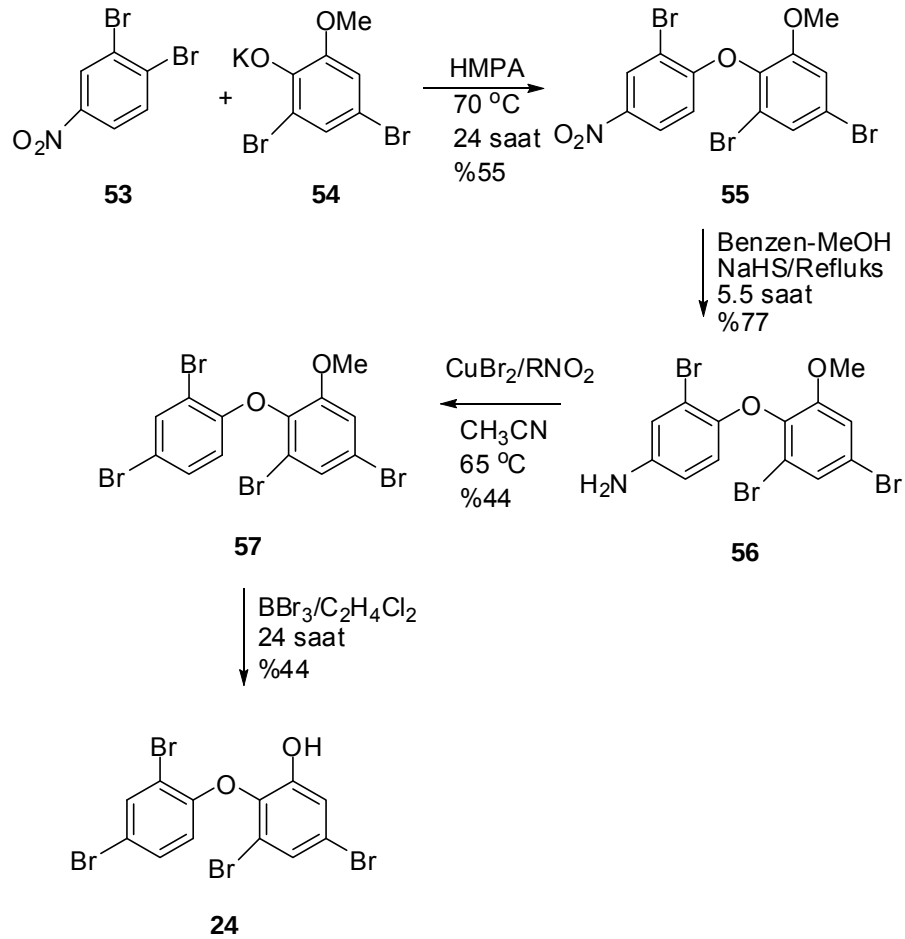
2.1. Doğal bromfenol bileşiklerinin literatür sentezleri

Lundgren ve çalışma grubu, 2,3-dihidroksibenzaldehit (**48**)’den çıkarak doğal ürün bromfenol **22**’nin şimdiye kadarki ilk ve tek sentezini 4 kademede ve % 0.03 verimle gerçekleştirmişlerdir (Lundgren *at al.*1979). Bunun için aldehit **48** ile Br₂’nin reaksiyonundan **49** bileşiğini ve **49**’un NaBH₄ ile indirgenmesinden de benzil alkol **50**’yi sentezlemişlerdir. Grup, benzil alkol **50**’nin derişik sülfürik asit varlığında katekol **51** ile reaksiyonu neticesinde difenil metan **52**’yi ve bunun da Br₂ ile reaksiyonu sonucunda doğal ürün **22**’yi sentezlemiştir (Şema 2.1).



Şema 2.1

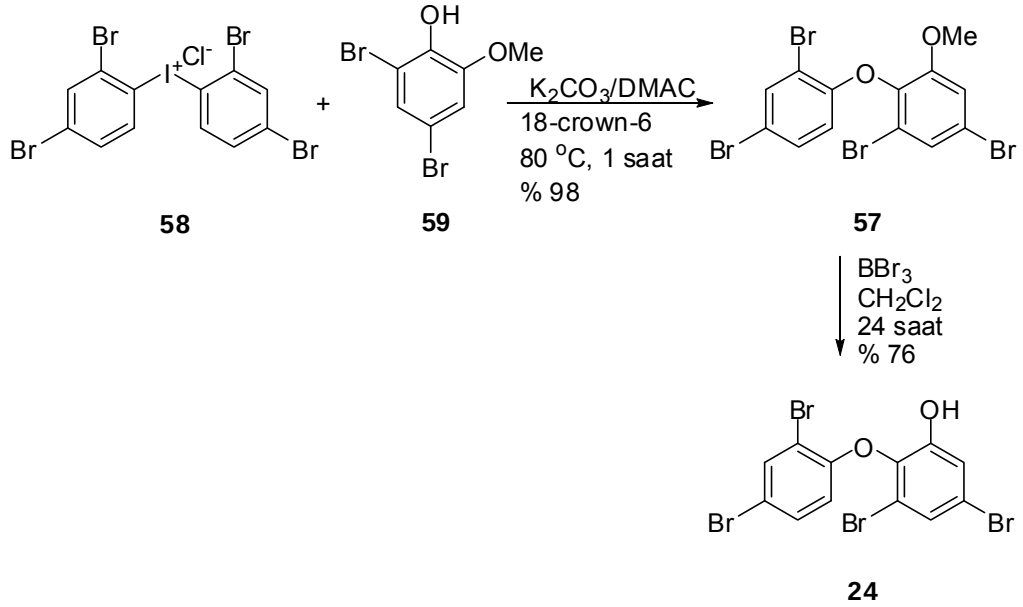
Francesconi ve Ghisalberti, doğal ürün difenileter yapısındaki bromfenol **24**'ün sentezini **53** ve **54** bileşiklerinden çıkarak gerçekleştirmişlerdir (Francesconi and Ghisalberti 1985). HMPA (Hekzametil fosfor triamit) içerisinde brom **53** ile **54** tuzunun reaksiyonundan **55** bileşiğini ve bu bileşikteki nitro grubunun indirgenmesi sonucunda amin **56**'yı sentezlemişlerdir. Amin grubunun diazobileşiği üzerinden Sandmeyer reaksiyonu neticesinde **57** bileşiğini ve bu bileşiğin BBr_3 ile eter yarılması reaksiyonundan ise doğal ürün **24**'ü sentezlemişlerdir (Şema 2.2).



Şema 2.2

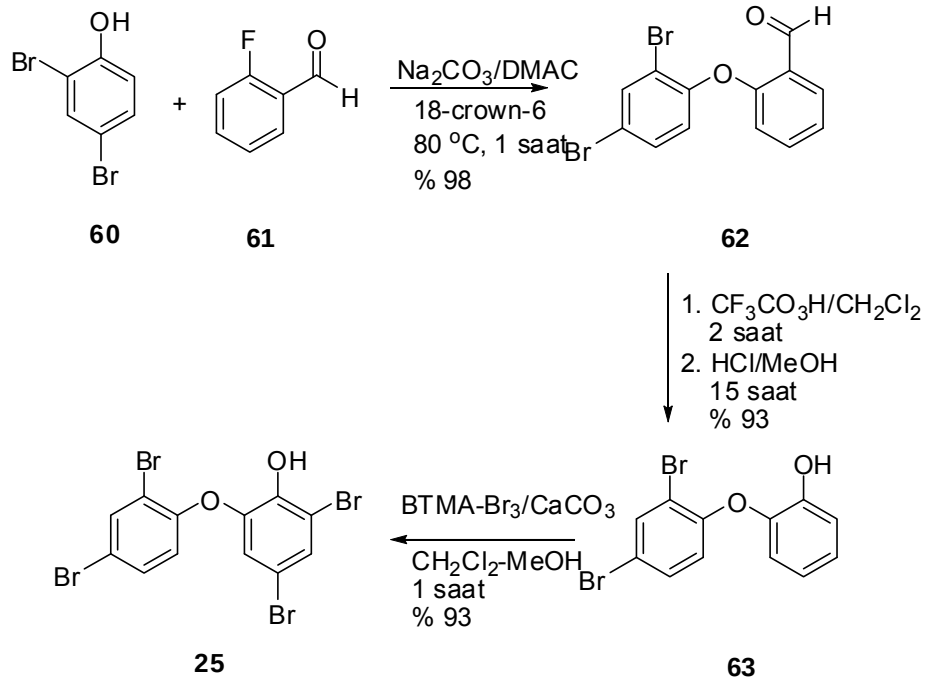
Mars ve grubu, doğal ürün **24** ve **25**'i farklı yöntemlerle elde etmişlerdir (Mars *at al.* 2003). Halo difenil iyodonyum klorür **58**'in fenol **59** ile reaksiyonundan difenileter

57'yi sentezlemişlerdir. Bileşik **57**'nin BBr_3 ile demetillenmesi neticesinde doğal ürün **24** elde edilmiştir (Şema 2.3).



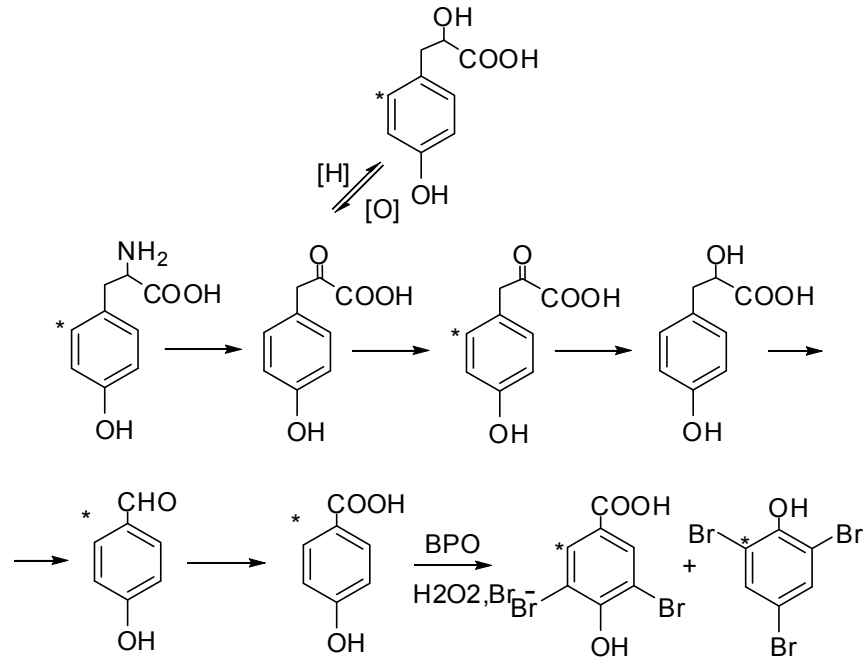
Şema 2.3

Doğal ürün **25**'in sentezini ise dibromfenol **60** ile onun flor türevi olan aldehit **61**'nin kenetleme reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (Mars *at al.* 2003). **60** ile **61**'in dimetil asetamid (DMAC) içerisinde ve K_2CO_3 varlığındaki reaksiyonundan difenileter **62**'yi sentezlenmiştir. Bu bileşikte aldehit grubu olduğundan bu grubun $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ile Baeyer-Villiger oksidasyonu sonucunda fenol **63**, bunun da BTMA- Br_3 (Benziltrimetilamonyum tribromür) ile bromlanması neticesinde doğal ürün **25** sentezlenmişlerdir (Şema 2.4).



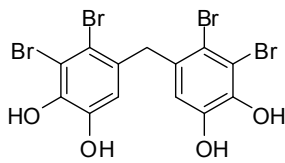
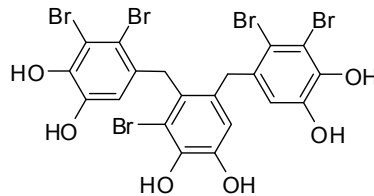
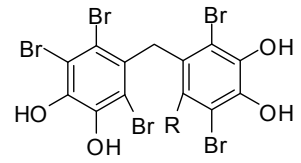
Şema 2.4

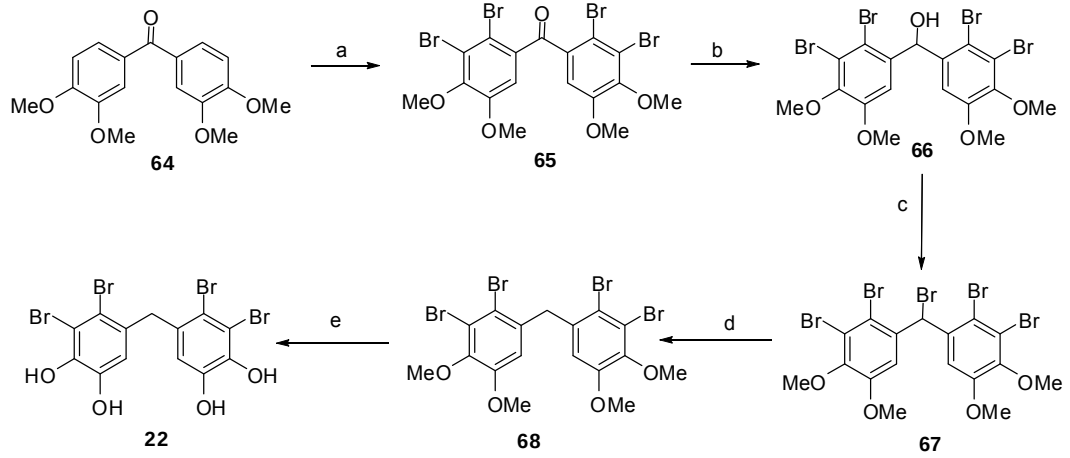
Flodin ve Whitfield, basit bromfenoller içeren yeşil deniz algi *Ulva Lactuca*'dan izolasyon çalışmaları yapmışlar, 4-hidroksibenzoik asit, 4-hidroksifenilasetik asit, 4-hidroksifenillaktik asit, 4-hidroksibenzaldehit, 3,5-dibrom-4-hidroksibenzoik asit ve 2,4,6-tribromfenol bileşiklerini izole etmişlerdir. Grup algin biyolojik olarak L-tirozin ve L-fenilalaninin 2,4,6-tribromfenole dönüştürdüğünü öne sürmüştür (Flodin and Whitfield 2000) (Şema 2.5).



Şema 2.5

Kırmızı alg *Rhodomelaceae*'dan izole edilen bromofenol **22**'nin, grubumuz tarafından yeni ve daha yüksek bir verimle alternatif bir sentezi ve biyolojik aktivite çalışmaları (antioksidan) yapılmıştır. Bromfenol **22**'nin antioksidan çalışmalarında iyi bir aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Balaydın *at al.* 2010). 3,4,6-tribromo-5-(2,3-dibromo-4,5-dihidroksibenzil)benzen-1,2-diol (**28**), 3,4,6-tribromo-5-(2,3,6-tribromo-4,5-dihidroksibeniyl)benzen-1,2-diol (**29**) ve 3,4-dibromo-5-[3-bromo-2-(2,3-dibromo-4,5-dihidroksibenzil)-4,5-dihidroksibenzil]benzen-1,2-diol (**27**)'nin de ilk sentezi yapılmıştır (Balaydın *at al.* 2009). Şema 2.6'da bromofenol **22**'nin sentezi görülmektedir.

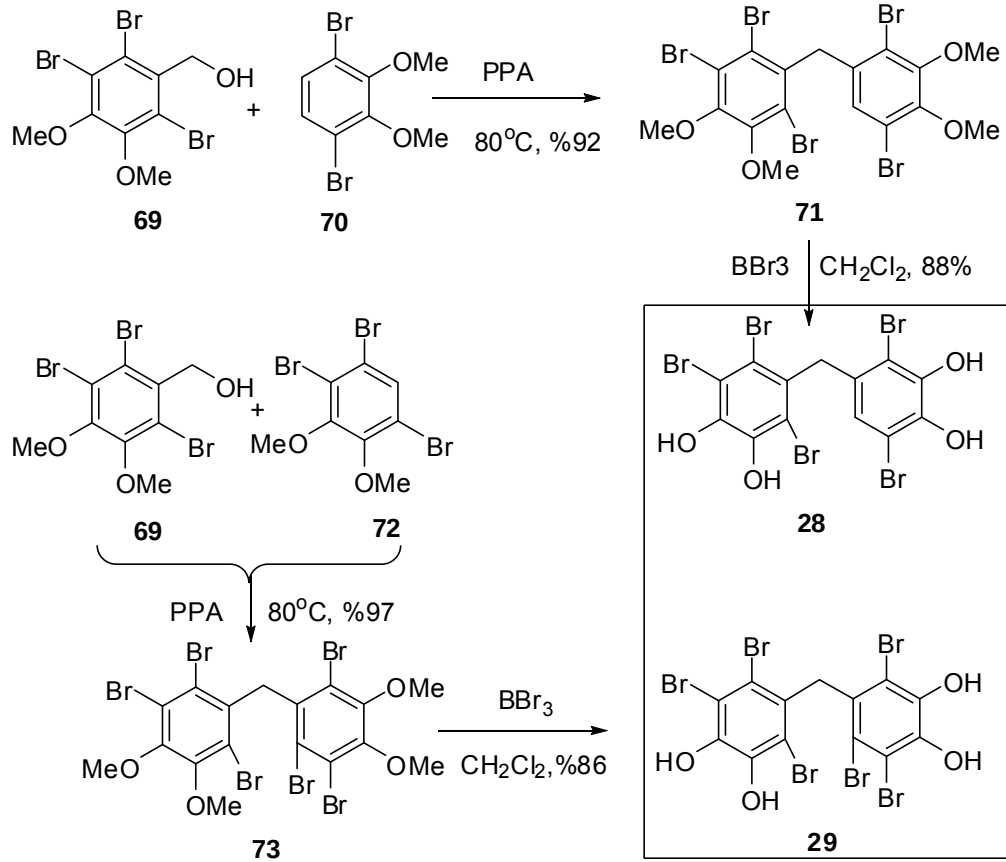
**22****27****28** R = H
29 R = Br



(a) Br_2 (10 ekv.), CH_2Cl_2 , RT, %70; (b) NaBH_4 /THF-MeOH, 0°C -RT, 12 s; seyreltik HCl, % 93; (c) $\text{PBr}_3/\text{NEt}_3$, benzen, 0°C -RT, 12 s, % 93; (d) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN/THF, reflüks, % 77; (e) $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0°C -RT, 24 s; MeOH, % 97.

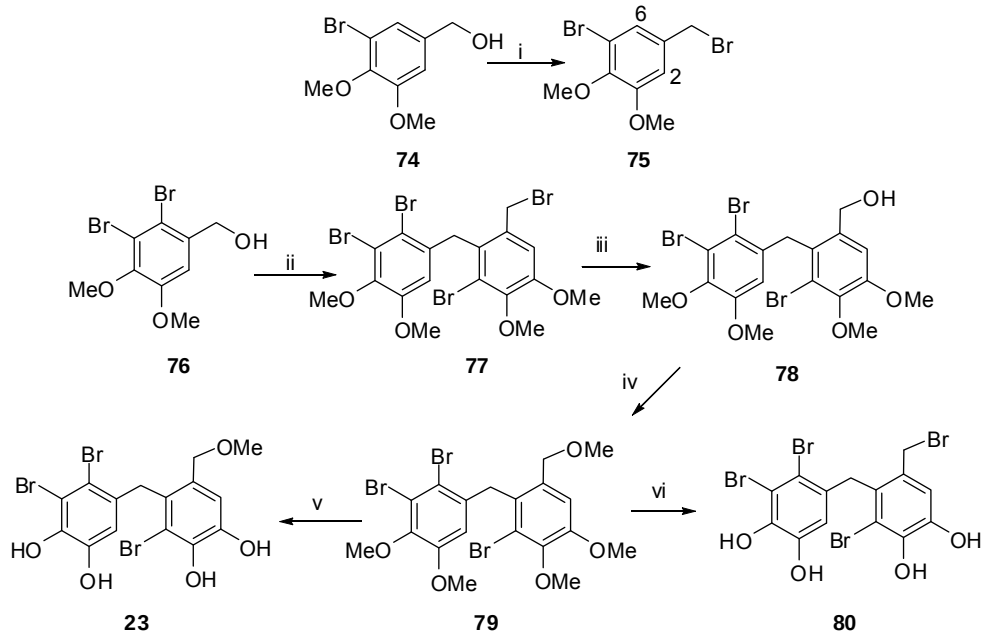
Şema 2.6

Bromfenol **27** kurutulmuş kırmızı alg *Rhodomela confervoides*'den (Fan *at al.* 2003; Xu *at al.* 2003) izole edilmektedir. 14.4 kg algden 66 mg ekstrakte edilebilmiştir. Bromfenol **22** ve **27** protein tirozin fosfataz enziminin inhibitörü olarak diabetik farelerde etkili oldukları belirlenmiştir (Fan *at al.* 2006; Kurata *at al.* 1997). Kurutulmuş olan kırmızı alg *S. latiuscula* türünün 9.4 kilogramından 40.7 mg bromfenol **28** ve 6.4 mg da bromfenol **29** izole edilebilmiştir (Wang *at al.* 2005). (2,5-dibrom-3,4-dihidroksi-fenil)-(2,3,6-tribrom-4,5-dihidroksi-fenil)-metan (**28**) ve bis-(2,3,6-tribrom-4,5-dihidroksi-fenil)-metan (**29**) önemli derecede aldoz redüktaz inhibitör aktivitesine sahiptir. Şema 2.7'de bu moleküllerin ilk sentezi görülmektedir (Balaydın *at al.* 2010).



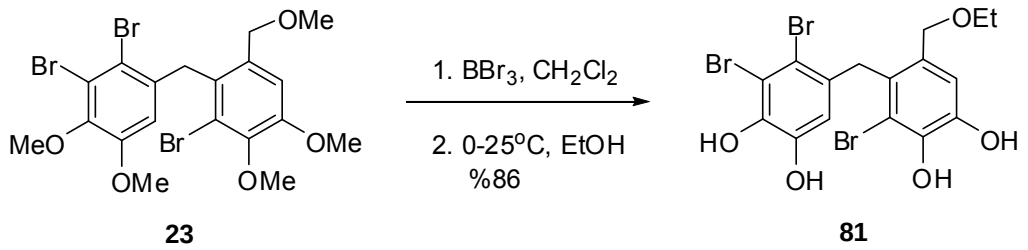
Şema 2.7

Kırmızı alg türleri olan *Leathesia nana* ve *Rhodomela larix*'den izole edilen (Kurata and Amiya 1977; Kurata *at al.* 1997; Xu *at al.* 2003; Fan *at al.* 2003; Suzuki *at al.* 1980), doğal ürün bromfenol **23** ve **74** yine grubumuz tarafından ilk kez sentezlenmiştir (Akbaba *at al.* 2010). Kurutulmuş algin 14.4 kg'ından 148 mg bromfenol **23** izole edilebilmiştir (Fan *at al.* 2003). Bileşiğin, beslenme bozukluğuna karşı önemli biyolojik aktiviteye (Kurata *at al.* 1997), anti bakteriyel aktiviteye (Xu *at al.* 2003) ve insan kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Xu *at al.* 2004). Bromfenol **23** ve **74**'ün sentezleri Şema 2.8 ve Şema 2.9'da verilmiştir (Akbaba *at al.* 2010).



(i) $\text{PBr}_3/\text{Et}_3\text{N}$, CH_2Cl_2 , $0-25^\circ\text{C}$, 6 s, %84. (ii) $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{P}_2\text{O}_5$ (PPA) ve 75, 80°C , 30 dk, %53. (iii) H_2O , dioksan, 110°C , 3 gün, %95. (iv) $\text{NaH}/\text{Me}_2\text{SO}_4$, THF, $0-25^\circ\text{C}$, 24 s, %97. (v) BBr_3 , CH_2Cl_2 , $0-25^\circ\text{C}$, 24 s, MeOH, $0-60^\circ\text{C}$, %82. (vi) BBr_3 , CH_2Cl_2 , $0-25^\circ\text{C}$, 24 s, H_2O , 0°C , %89.

Şema 2.8



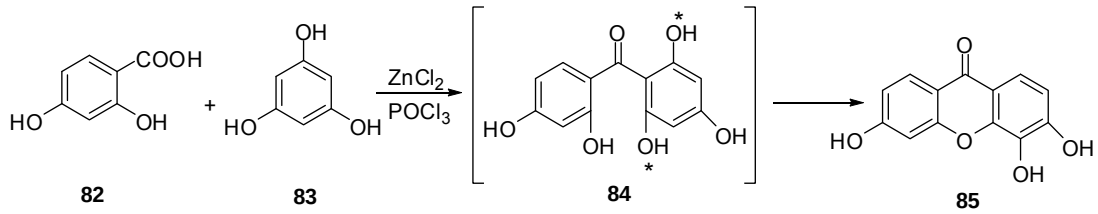
Şema 2.9

2.2. Ksanton türevlerinin sentez yöntemleri

Ksanton türevlerinin sentezleri için klasik 3 yöntem vardır. Bunlar GSS (Grover, Shah and Shah) reaksiyonu, benzofenon üzerinden sentezler ve difenileter üzerinden yapılan sentezlerdir (Sousa *at al.* 2005).

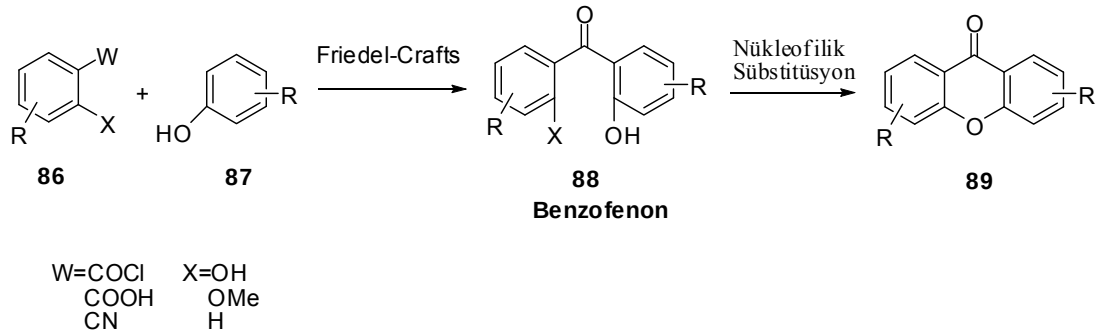
2.2.1. GSS (Grover, Shah and Shah) reaksiyonu ile sentezi

Sentez için **82** ve **83** nolu bileşikler, fosfonil klorür içerisinde çözülen $ZnCl_2$ ile birleştirilerek ısıtılır. Ksanton **85**, **84** ara ürünü üzerinden sentezlenmiştir. Bu reaksiyonda katalizör olarak $POCl_3$ - $ZnCl_2$ yerine P_2O_5 - CH_3SO_3H (Eaton's reagent) kullanıldığında daha iyi sonuç alınabilir. Verim % 90-95'lere ulaşırken **84**'e benzer ara ürünün gözlenmediği belirtilmiştir (Grover *at al.* 1955).



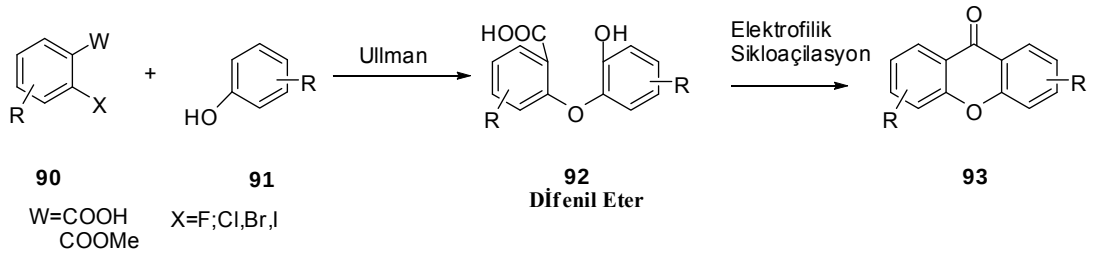
2.2.2 Benzofenon üzerinden sentezi

İlk olarak **86** ve **87** nolu bileşikler Friedel-Crafts reaksiyonu ile benzofenon yapısındaki **88** nolu bileşiği oluşturur (Quillinan *at al.* 1973), daha sonra nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile (Ullmann Kondenzasyonu) **89** nolu ksanton molekülü sentezlenir (Sousa and Pinto 2005; Quillinan *at al.* 1973; Barton 1958).

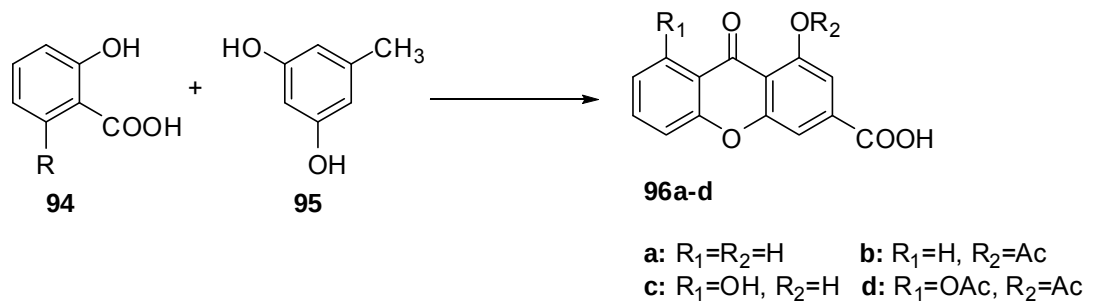


2.2.3. Difenil eter üzerinden sentezi

Bu sentez yönteminde ise önce **90** ve **91** nolu bileşikler Ullman reaksiyonuyla difenil eter **92** (Sousa and Pinto 2005), daha sonrada elektrofilik kapanmayla **93** nolu ksanton molekülü sentezlenir (Hassal *at al.* 1961).



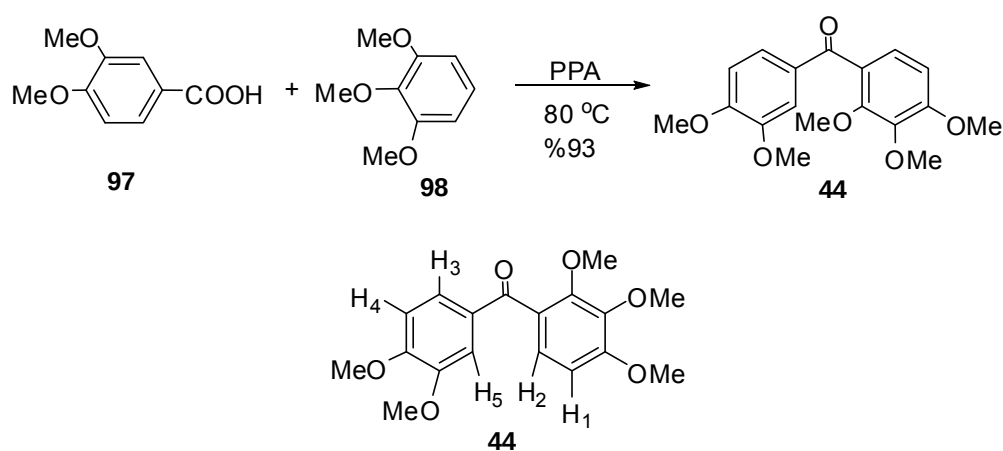
2001 yılında Fonteneau ve arkadaşları tarafından 16 yeni ksanton türevi sentezlenmiştir. Bunlardan 4 tanesi (**96a-d**), 2,6-dihidroksibenzoik asit (**94**) ve 3,5-dihidroksitoluen (**95**)'in polifosforik asit varlığında 80-90 °C de 4 saat ısıtılıp daha sonra EtOAc ile ekstraksiyonu ile sentezlendi (Fonteneau *at al.* 2001).



3. MATERYAL YÖNTEM

3.1 (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (**44**) sentezi

(3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (**44**), PPA ortamında 3,4-dimetoksi benzoik asit (**97**) ve 1,2,3-trimetoksi benzen (**98**)'in reaksiyonu sonucu %94 verimle elde edildi.

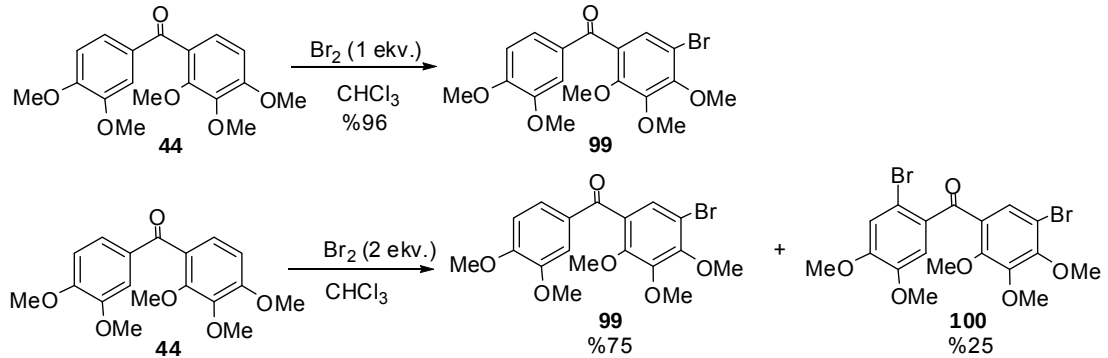


Şema 3.1

44 nolu bileşiğin ¹H-NMR spektrumu Ek 1’de verilmiştir. Molekülde 5 tane aromatik proton bulunmaktadır. Her iki halkada da 2 tane proton visinal konumdadır. Dolayısıyla ¹H-NMR spektrumunda 2 tane AB sistemi mevcuttur. H₅ protonu komşu karbonlarda etkileşeceği proton olmamasından dolayı sadece H₃ ile meta etkileşerek dublet olarak 7,51 ppm’de rezonans olmaktadır. H₃ ve H₄ protonu ise AB sistemi vermektedir. H₃ protonu, H₄ ve H₅ ile etkileşerek dubletin dubleti olarak 7,29 ppm’de rezonans olmaktadır. Etkileşim sabitlerine bakılarak AB sistemlerindeki protonların rezonans oldukları yerler belirlendi. Buna göre H₄ protonu 6,83 ppm’de dublet, H₁ ve H₂ protonu da 7.06 ppm ve 6.70 ppm’de dublet olarak AB sistemi vermektedir. Molekülde metoksi gruplarına ait toplam 5 farklı proton bulunmakta olup bunlar 3.76, 3.88, 3.90, 3.91, 3.92 ppm’de singlet olarak rezonans olmaktadır.

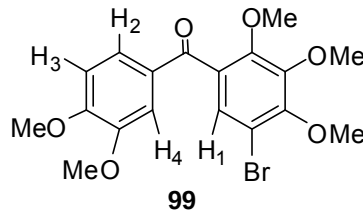
Molekülün ^{13}C -NMR spektrumu Ek 1’de verilmiştir. Yapı simetrik olmadığından molekülde 18 adet karbonun bulunduğu anlaşılmaktadır. Bu spektrumda 12 tanesi aromatik 1 tane de karbonil karbonu olmak üzere toplam 18 adet pik bulunmaktadır. Her 2 spektrumda ifade edilen yapı ile uyum içindedir.

3.2. (5-brom-2,3,4-trimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (**99**) ve (5-brom-2,3,4-trimetilfenil)(3-brom-4,5-dimetilfenil)metanon (**100**) sentezi



Şema 3.2

Keton **44** den sırayla monobrom **99** ve dibrom **100** sentezlenmek istendi (Şema 3.2). Öncelikle keton **44**, CHCl_3 ‘de çözüldü. 1 ekv. Br_2 verilerek oda sıcaklığında bir gün boyunca karıştırıldı. Monobrom **99** %96 verimle sentezlendi. Monobrom **99** bileşiğinin 400 MHz ^1H -NMR spektrumu Ek 2’de verilmiştir.



Molekülde H_1 protonunun etkileşebileceği bir proton bulunmadığından 7.24 ppm’de singlet olarak rezonans olmaktadır. H_2 ve H_3 protonu ise AB sistemi vermektedir. H_2 protonu H_4 protonu ile de meta etkileşeceğinden dubletin dubleti şeklinde rezonans olmalıdır. Spektruma bakıldığında ise 7.27 ppm’de rezonans olan pik bu hidrojene ait

olduğu görülür. H₃ protonu ise AB sisteminin B kısmını oluşturup 6.85 ppm’de dublet olarak rezonans olmaktadır. H₄ protonu ise sadece H₂ protonu ile meta etkileşeceğinden 7.54 ppm’de dublet olarak rezonans olmaktadır. Bileşikdeki metoksi protonları ise 3.960-3.767 ppm aralığında 4 tane singlet olarak gözlenmektedir. Molekülde 5 tane farklı metoksit protonları olduğundan 5 pik gözlememiz gerekir. Spektrumda 3.74 ppm’de görülen sinyalde, iki farklı metoksit pikleri çakışmıştır.

Molekülün 100 MHz ¹³C-NMR spektrumunda (Ek 2) verilen yapı simetrik olmadığından 18 tane karbon piki gözlememiz gerekir. Spektrumda alifatik bölgede 5 tane metoksi karbonu, 12 tane aromatik karbon ve 1 tane karbonil karbonu olmak üzere toplam 18 karbon görülmektedir. Her iki spektrum da yapı ile uyum içindedir.

Aynı şartlarda keton **44**’e 2 ekv. Br₂ verildiğinde ise Tablo-3.1’deki ürünlerin oluşumları gözlemlendi. Buradaki oranlar belirli zaman diliminde reaksiyon karışımında alınan örneklerin ¹H-NMR spektrumundan çıkarılmıştır.

Tablo-3.1. Monobrom **99** ve dibrom **100**’ün zamana bağlı ürün verimleri

	Monobrom (99)	Dibrom (100)
24 saat	% 100	—
60 saat	% 88	% 12
10 gün	% 80	% 20
15 gün	% 75	% 25

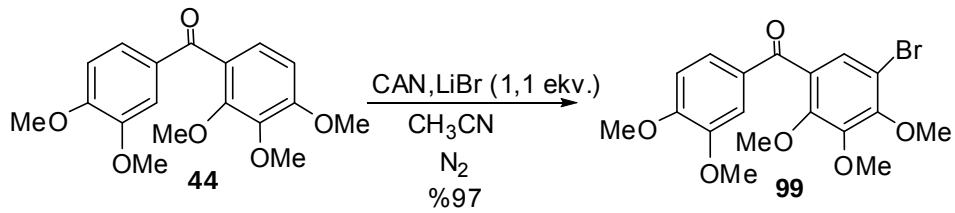
Dibrom **100**’ün Ek 3’de 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu bulunmaktadır. ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında molekülde 3 tane aromatik protonun olduğu görülmektedir. Bu protonlar da 7.44 ppm, 6.99 ppm, 6.95 ppm’de singlet olarak rezonans olmaktadır. Metoksi gruplarına ait protonlarda 3.94, 3.88, 3.83, 3.82, 3.66 ppm’lerde singlet şeklinde pik verdiği gözlenmektedir.

Molekülün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumunda ise yapı simetrik olmadığından 18 tane karbon piki gözlememiz gerekir. Molekülde 5 tane metoksi karbonu, 12 tane aromatik karbon ve 1 tane karbonil karbonu olmak üzere toplam 18 karbon olduğundan bu karbonlara ait pikler sırasıyla alifatik, aromatik ve karbonil bölgelerinde görülmektedir. Her iki spektrumda yapı ile uyum içindedir.

3.3. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (**44**)'un CAN [Seryum (IV) Amonyum Nitrat]/ LiBr ile reaksiyonu

3.3.1 Keton **44**'ün CAN/ LiBr (1,1 ekivalent) ile reaksiyonu

Keton türevleri CAN/LiBr ile seçici olarak bromlanır. Bu amaçla CAN'ın (1,1 ekivalent) CH_3CN 'deki çözeltisi, LiBr (1 ekivalent) ve keton **44**'ün CH_3CN 'deki çözeltisine azot atmosferinde damla damla ilave edildi. Yapılan ekstraksiyon sonucunda sadece bir ürün gözlemlendi. Elde edilen ham ürün EtOAc/Hekzan karışımında kristallendirildi ve %97 verimle (5-brom-2,3,4-trimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil) metanon (**99**) elde edildi (Şema 3.3).

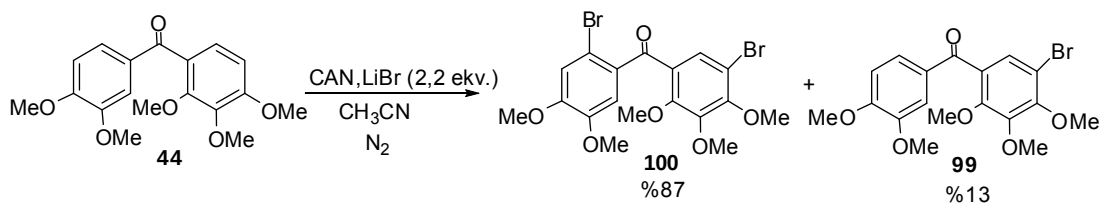


Şema 3.3

3.3.2. Keton **44**'ün CAN/ LiBr (2,2 ekivalent) ile reaksiyonu

Keton **44**'den yüksek verimle dibrom **100** sentezlenmek istendi. Öncelikle keton **44**, CH_3CN 'de çözüldü. ve 2 ekivalent, LiBr verilerek oda sıcaklığında karıştırıldı. Asetonitrilde çözülen CAN (2,2 ekivalent) N_2 ortamında reaksiyon kabına ilave edildi. Reaksiyon azot ortamında ve oda sıcaklığında 7 gün karıştırıldı. Reaksiyon karışımı

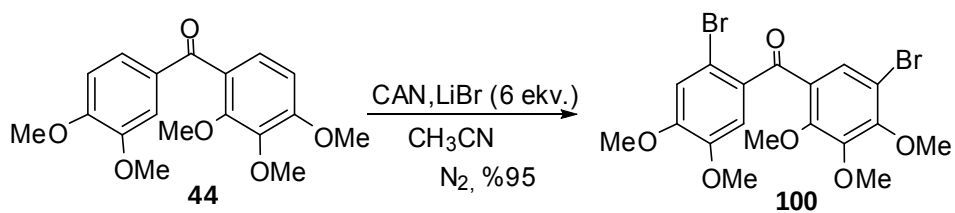
work-up yapıldıktan sonra elde edilen ham ürünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu alındı. Reaksiyon karışımında yalnızca monobrom **99** ve dibrom **100** sırasıyla 13/87 oranında olduğu belirlendi. Bu oran alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun integrasyon değerlerinden hesaplandı. Elde edilen karışım silikajel kolondan ayırt edildi (Şema 3.4).



Şema 3.4

3.3.3 Keton **44**'ün CAN/ LiBr (6 ekivalent) ile reaksiyonu

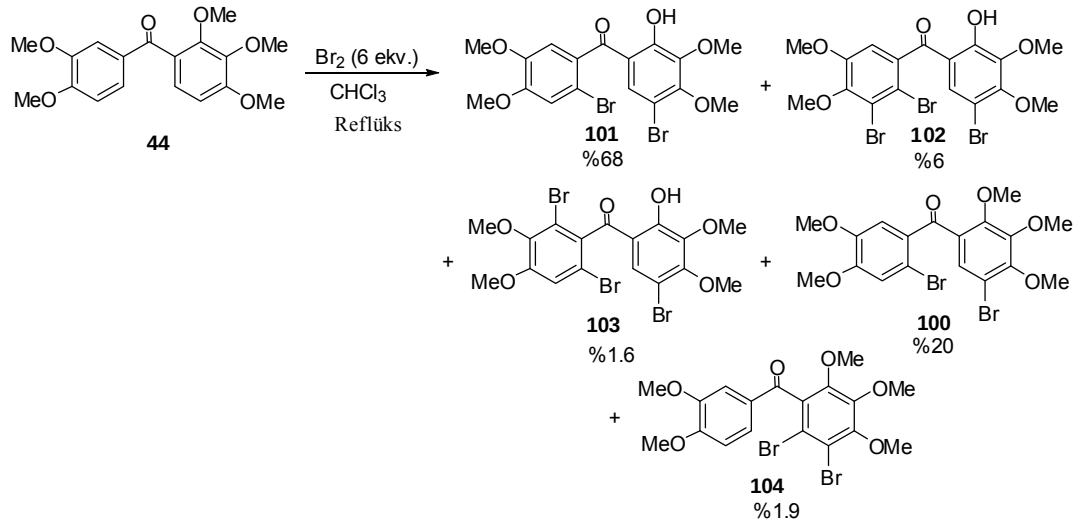
Keton **44**'ün tri, tetra ve pentabromlu ürünlerini elde etmek için aşırı miktarda CAN/LiBr (6 ekivalent) verilerek oda sıcaklığında ve N_2 atmosferinde 6 gün karıştırıldı. Daha sonra work-up yapıldı ve reaksiyon sonucunda tek ürün olarak dibrom **100**'ün olduğu gözlemlendi (Şema 3.5). Benzer yapı, difenilmetanon türevinin aşırı CAN/LiBr varlığında ve oda sıcaklığında reaksiyonunda da yalnızca dibromlu ürünün olduğu gözlenmiştir (Balaydın *at al.* 2010)



Şema 3.5

3.4. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (**44**)'ün 6 ekivalent Br₂ ile reaksiyonu

Keton **44**'ün tri, tetra ve penta bromlu ürünlerini elde etmek için 6 ekivalent Br₂ verilerek CHCl₃ içerisinde 3 gün reflüks edildi ve oluşan reaksiyon karışımının ¹H-NMR spektrumu alındı. Spektrumda çok fazla ürünün olduğu gözlemlendi. Özellikle 12 ppm civarında piklerin olduğu da gözlemlendi. Reaksiyon karışımına kolon yapıldı ve kolondan 5 ürün izole edildi (Şema 3.6). Elde edilen bu ürünlerden 3 tanesinde OH grubu olduğu anlaşıldı. Moleküllerdeki OH grupları 12 ppm civarında rezonans olmaktadır. Bu OH grupları karbonil grubuna komşu ve hidrojen bağı yapmalı ve dolayısıyla OH'daki hidrojen çevresinde elektron yoğunluğu azalmaktadır.

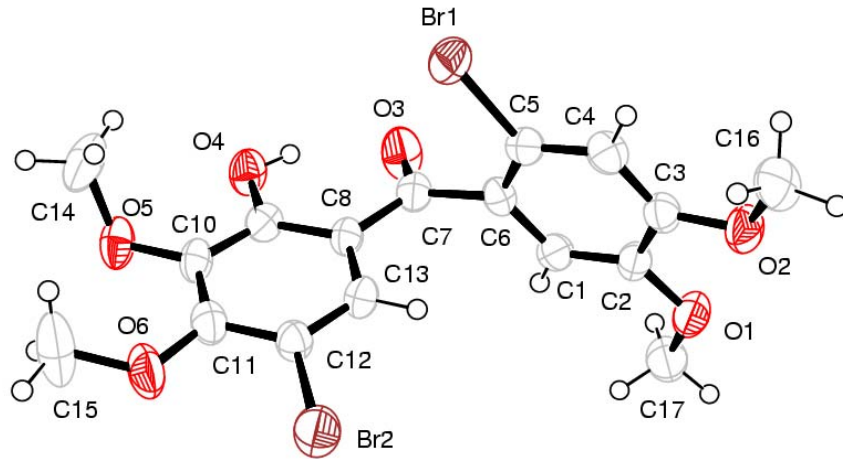


Şema 3.6

Ana ürün olarak oluşan dibrom fenol **101**'in 400 MHz ¹H-NMR ve 100 MHz ¹³C-NMR spektrumları Ek 4'de görülmektedir. Spektrumda 12.27 ppm'de 1, aromatik bölgede 3 ve alifatik bölgede 4 olmak üzere 8 tane singlet piki görülmektedir. 12.27 ppm'de ki pik OH grubuna ait olabilir. Bu alkolün DEPT spektrumu Ek 5'de verilmiştir. DEPT spektrumunda 4 CH₃, ve 3 de CH piki görülmektedir. Spektrumun dibrom fenol **101** ile uyum içinde olduğu görülmektedir. Molekülde hangi metoksi grubunun hidroliz olduğunu tespit etmek ve yapıdan emin olmak için X-Ray analizi yapıldı. Bileşiğin X-

Ray'i Şekil 3.1'de görülmektedir. X-Ray analizinden elde edilen sonuç, yapının dibrom fenol **101** olduğunu doğrulamaktadır. C=O ve –OH grubu arasında hidrojen bağı olduğu görülmektedir. Dibrom fenol **101**'de ki karbonil karbonu diğer sentezlenen bileşiklere (**99** ve **100**) göre daha aşağı alanda rezonans olmaktadır. Aromatik protonların da etkileşebilecekleri proton bulunmadığından, aromatik bölgede 3 tane singlet vermişlerdir.

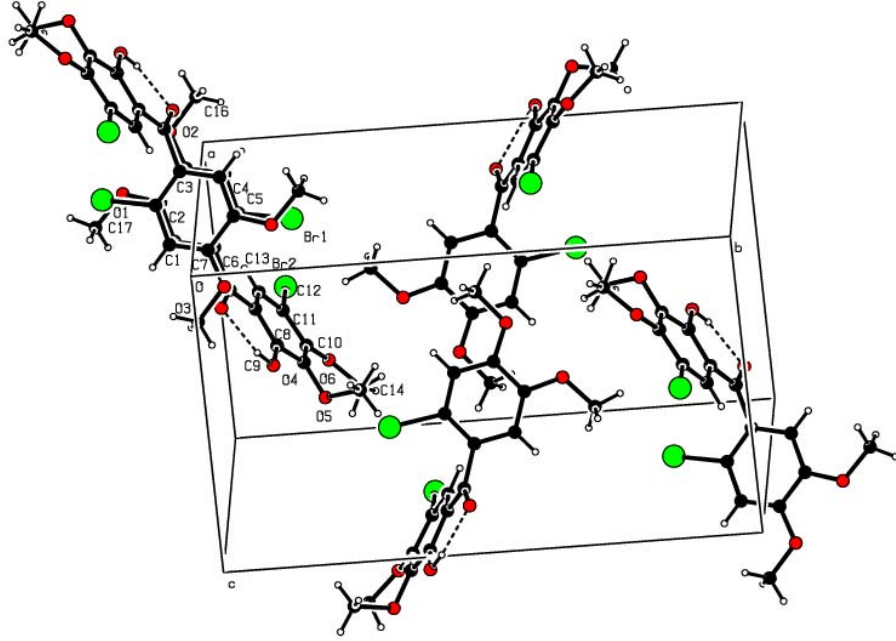
Molekülün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumuna (Ek 4) bakıldığında karbonil grubuna ait 1 karbon, 12 aromatik karbon ve 4 metoksi karbonuna ait toplam 17 pik gözlenmektedir.



Şekil 3.1. Dibrom fenol **101**'in X-Ray molekül yapısı

Çizelge 3.1. Dibrom fenol **101** bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
O(4) --H(4O) ..O(3)	0.82	1.87	2.593(7)	146



Şekil 3.2. Dibrom fenol **101**'in birim hücre yapısı ve hidrojen bağı geometrisi

Çizelge 3.2. Dibrom fenol **101**'in hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları (Å).

BR(1) - C(5)	1.897(6)	BR(2) - C(12)	1.896(6)
O(4) - H(4)	0.820(5)	O(4) - C(9)	1.351(7)
O(2) - C(16)	1.425(9)	O(2) - C(3)	1.359(8)
O(3) - C(7)	1.224(8)	O(1) - C(2)	1.360(7)
O(1) - C(17)	1.423(8)	O(5) - C(10)	1.375(7)
O(6) - C(11)	1.351(8)	O(6) - C(15)	1.413(10)
C(8) - C(7)	1.465(8)	C(8) - C(9)	1.414(8)
C(8) - C(13)	1.400(8)	C(4) - H(4)	0.930(6)
C(4) - C(3)	1.376(9)	C(4) - C(5)	1.387(8)
C(1) - H(1)	0.930(6)	C(1) - C(6)	1.396(8)
C(1) - C(2)	1.383(8)	C(7) - C(6)	1.507(8)
C(9) - C(10)	1.397(8)	C(6) - C(5)	1.374(8)

C(13) - H(13)	0.930(6)	C(13) - C(12)	1.369(8)
C(11) - C(10)	1.394(9)	C(11) - C(12)	1.403(9)
C(2) - C(3)	1.401(8)	C(16) - H(16A)	0.960(7)
C(16) - H(16B)	0.960(7)	C(16) - H(16C)	0.960(8)
C(17) - H(17A)	0.960(7)	C(17) - H(17B)	0.960(7)
C(17) - H(17C)	0.960(8)	C(14) - H(14A)	0.960(8)
C(14) - H(14B)	0.960(8)	C(14) - H(14C)	0.960(9)
C(15) - H(15A)	0.960(9)	C(15) - H(15B)	0.960(9)
C(15) - H(15C)	0.960(9)		

Çizelge 3.3. Dibrom fenol **101**'in hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°).

H(4)-O(4)-C(9)	109.5(5)	C(16)-O(2)-C(3)	117.5(5)
C(2)-O(1)-C(17)	116.9(5)	C(11)-O(6)-C(15)	124.2(6)
C(7)-C(8)-C(9)	120.5(5)	C(7)-C(8)-C(13)	121.7(5)
C(9)-C(8)-C(13)	117.8(5)	H(4)-C(4)-C(3)	120.2(6)
H(4)-C(4)-C(5)	120.2(6)	C(3)-C(4)-C(5)	119.6(6)
H(1)-C(1)-C(6)	119.9(6)	H(1)-C(1)-C(2)	119.9(6)
C(6)-C(1)-C(2)	120.2(6)	O(3)-C(7)-C(8)	121.3(6)
O(3)-C(7)-C(6)	121.0(6)	C(8)-C(7)-C(6)	117.8(5)
O(4)-C(9)-C(8)	121.6(5)	O(4)-C(9)-C(10)	117.4(5)
C(8)-C(9)-C(10)	121.1(6)	C(1)-C(6)-C(7)	119.4(5)
C(1)-C(6)-C(5)	118.8(5)	C(7)-C(6)-C(5)	121.8(5)
C(8)-C(13)-H(13)	119.6(6)	C(8)-C(13)-C(12)	120.7(5)
H(13)-C(13)-C(12)	119.6(6)	O(6)-C(11)-C(10)	125.9(6)
O(6)-C(11)-C(12)	115.4(6)	C(10)-C(11)-C(12)	118.7(6)
O(1)-C(2)-C(1)	124.7(6)	O(1)-C(2)-C(3)	115.2(5)
C(1)-C(2)-C(3)	120.1(6)	O(5)-C(10)-C(9)	119.3(6)
O(5)-C(10)-C(11)	120.8(5)	C(9)-C(10)-C(11)	119.7(6)
BR(2)-C(12)-C(13)	119.0(5)	BR(2)-C(12)-C(11)	119.4(5)
C(13)-C(12)-C(11)	121.7(6)	O(2)-C(16)-H(16A)	109.5(6)
O(2)-C(16)-H(16B)	109.5(7)	O(2)-C(16)-H(16C)	109.5(6)

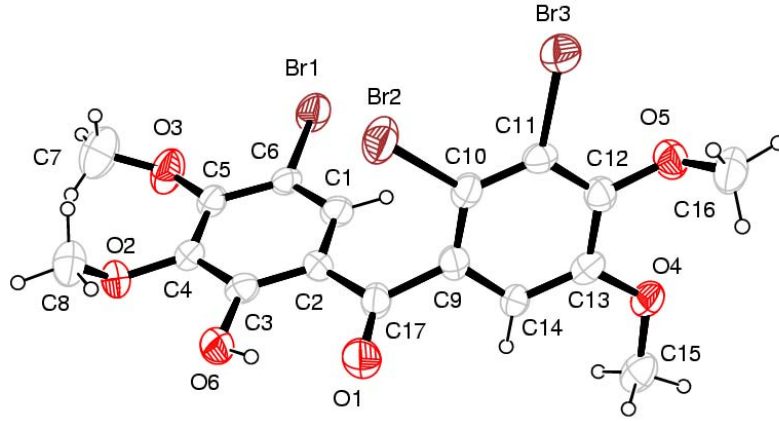
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5(7)	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5(8)
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5(7)	O(1)-C(17)-H(17A)	109.5(6)
O(1)-C(17)-H(17B)	109.5(7)	O(1)-C(17)-H(17C)	109.5(6)
H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5(7)	H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5(7)
H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5(7)	H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5(7)
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5(8)	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5(8)
O(2)-C(3)-C(4)	125.0(6)	O(2)-C(3)-C(2)	115.4(6)
C(4)-C(3)-C(2)	119.6(6)	O(6)-C(15)-H(15A)	109.5(8)
O(6)-C(15)-H(15B)	109.5(8)	O(6)-C(15)-H(15C)	109.5(8)
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5(9)	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5(9)
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5(8)	BR(1)-C(5)-C(4)	117.7(5)
BR(1)-C(5)-C(6)	120.7(5)	C(4)-C(5)-C(6)	121.6(6)

Elde edilen diğer 2 alkolden birine ait 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumları Ek 6'da verilmiştir. ^1H -NMR spektrumunda 12.12 ppm'de 1, aromatik bölgede 2 ve alifatik bölgede 4 olmak üzere 7 tane singlet piki görülmektedir. 12.12 ppm'de ki pik OH grubuna ait olabilir. Bileşikte aromatik protonların etkileşebilecekleri başka proton bulunmadığından, aromatik protonlar 7.17 ve 6.80 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Metoksi gruplarındaki protonlara ait 4.09, 3.97, 3.94 ve 3.88 ppm'de 4 tane singlet bulunmaktadır. Bu fenolde, tribrom fenol **102** olabilir. Tribrom fenol **102**'deki bromların yerini kesin olarak söyleyemeyiz. Dolayısıyla yapıdan tam olarak emin olmak için bileşiğin X-Ray analizi yapıldı. X-Ray analizinden elde edilen sonuç, yapının tribrom fenoll **102** olduğunu doğrulamaktadır (Şekil 3.3, Şekil 3.4).

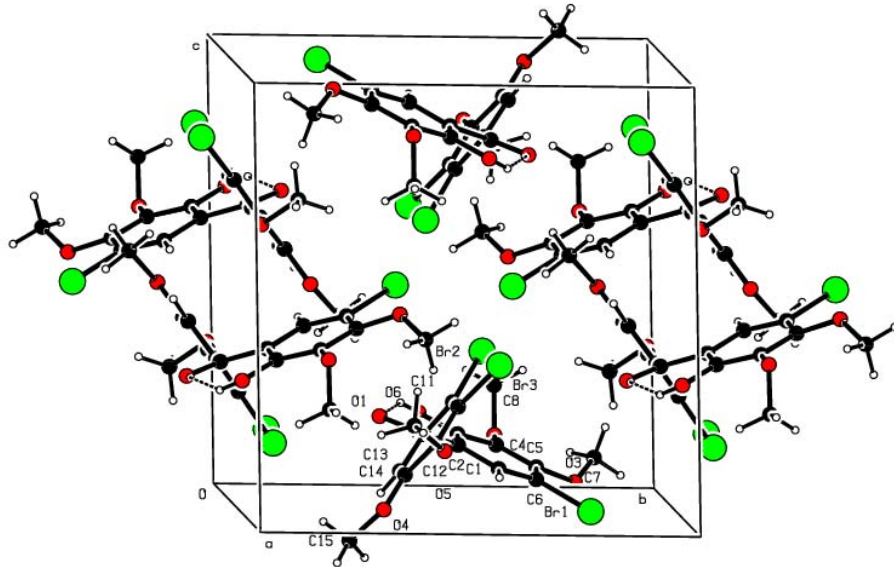
Molekülün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumuna (Ek 4) bakıldığında karbonil grubuna ait 1 karbon, 12 aromatik karbon ve 4 metoksi karbonuna ait toplam 17 pik gözlenmektedir.

Çizelge 3.4. Tribrom fenol **102** bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

<i>D-H</i> ... <i>A</i>	<i>D-H</i>	<i>H</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D-H</i> ... <i>A</i>
O(6) --H(6) ..O(1)	0.82	1.88	2.579(11)	142



Şekil 3.3. Tribrom fenol **102**'nin X-Ray molekül yapısı



Şekil 3.4. Tribrom fenol **102**'nin birim hücre yapısı ve hidrojen bağı geometrisi

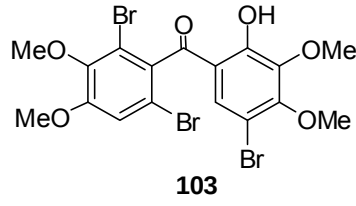
Çizelge 3.5. Tribrom fenol **102**'nin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları (Å).

BR(2) - C(10)	1.897(10)	BR(3) - C(11)	1.899(9)
BR(1) - C(6)	1.896(9)	O(5) - C(16)	1.423(13)
O(5) - C(12)	1.367(13)	O(3) - C(5)	1.373(12)
O(3) - C(7)	1.317(17)	C(2) - C(17)	1.484(13)
C(2) - C(3)	1.392(14)	C(2) - C(1)	1.397(13)
O(2) - C(4)	1.378(12)	O(2) - C(8)	1.429(15)
O(1) - C(17)	1.217(12)	C(4) - C(3)	1.391(13)
C(4) - C(5)	1.378(13)	C(9) - C(14)	1.405(14)
C(9) - C(17)	1.497(14)	C(9) - C(10)	1.386(14)
C(16) - H(16A)	0.960(11)	C(16) - H(16B)	0.960(11)
C(16) - H(16C)	0.960(13)	C(14) - H(14)	0.930(10)
C(14) - C(13)	1.391(14)	O(4) - C(13)	1.362(12)
O(4) - C(15)	1.430(12)	C(11) - C(10)	1.364(14)
C(11) - C(12)	1.382(14)	C(8) - H(8A)	0.960(12)
C(8) - H(8B)	0.960(12)	C(8) - H(8C)	0.960(12)
C(3) - O(6)	1.361(12)	C(12) - C(13)	1.403(14)
C(5) - C(6)	1.408(14)	C(6) - C(1)	1.340(13)
C(1) - H(1)	0.930(10)	C(15) - H(15A)	0.960(10)
C(15) - H(15B)	0.960(11)	C(15) - H(15C)	0.960(10)
C(7) - H(7A)	0.960(14)	C(7) - H(7B)	0.960(15)
C(7) - H(7C)	0.960(14)	O(6) - H(6)	0.820(7)

Çizelge 3.6. Tribrom fenol **102** bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°).

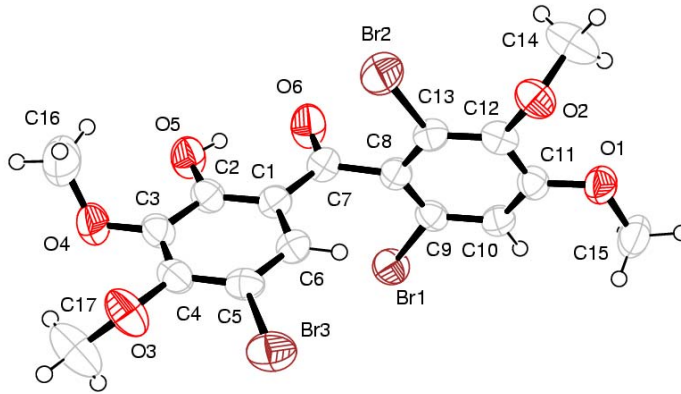
C(16)-O(5)-C(12)	115.6(8)	C(5)-O(3)-C(7)	124.6(10)
C(17)-C(2)-C(3)	120.1(8)	C(17)-C(2)-C(1)	122.3(9)
C(3)-C(2)-C(1)	117.5(9)	C(4)-O(2)-C(8)	115.9(8)
O(2)-C(4)-C(3)	120.5(8)	O(2)-C(4)-C(5)	119.8(8)

C(3)-C(4)-C(5)	119.6(9)	C(14)-C(9)-C(17)	117.8(9)
C(14)-C(9)-C(10)	120.2(9)	C(17)-C(9)-C(10)	122.1(9)
O(5)-C(16)-H(16A)	109.5(10)	O(5)-C(16)-H(16B)	109.5(10)
O(5)-C(16)-H(16C)	109.5(10)	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5(11)
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5(12)	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5(11)
C(9)-C(14)-H(14)	120.3(9)	C(9)-C(14)-C(13)	119.4(9)
H(14)-C(14)-C(13)	120.3(10)	C(13)-O(4)-C(15)	118.3(8)
BR(3)-C(11)-C(10)	120.9(7)	BR(3)-C(11)-C(12)	117.2(7)
C(10)-C(11)-C(12)	121.8(9)	O(2)-C(8)-H(8A)	109.5(11)
O(2)-C(8)-H(8B)	109.5(10)	O(2)-C(8)-H(8C)	109.5(10)
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5(12)	H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5(12)
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5(12)	C(2)-C(17)-O(1)	121.8(9)
C(2)-C(17)-C(9)	117.9(8)	O(1)-C(17)-C(9)	120.3(9)
BR(2)-C(10)-C(9)	118.7(8)	BR(2)-C(10)-C(11)	121.6(7)
C(9)-C(10)-C(11)	119.6(9)	C(2)-C(3)-C(4)	121.3(9)
C(2)-C(3)-O(6)	121.3(8)	C(4)-C(3)-O(6)	117.4(9)
O(5)-C(12)-C(11)	122.3(9)	O(5)-C(12)-C(13)	118.7(9)
C(11)-C(12)-C(13)	119.0(9)	O(3)-C(5)-C(4)	123.8(9)
O(3)-C(5)-C(6)	116.9(9)	C(4)-C(5)-C(6)	119.0(9)
BR(1)-C(6)-C(5)	118.5(7)	BR(1)-C(6)-C(1)	120.7(8)
C(5)-C(6)-C(1)	120.8(9)	C(2)-C(1)-C(6)	121.7(9)
C(2)-C(1)-H(1)	119.1(9)	C(6)-C(1)-H(1)	119.1(9)
C(14)-C(13)-O(4)	123.9(9)	C(14)-C(13)-C(12)	119.8(9)
O(4)-C(13)-C(12)	116.1(9)	O(4)-C(15)-H(15A)	109.5(9)
O(4)-C(15)-H(15B)	109.5(9)	O(4)-C(15)-H(15C)	109.5(9)
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5(10)	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5(10)
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5(11)	O(3)-C(7)-H(7A)	109.5(14)
O(3)-C(7)-H(7B)	109.5(13)	O(3)-C(7)-H(7C)	109.5(12)
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5(13)	H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5(14)
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5(15)	C(3)-O(6)-H(6)	109.5(8)



Geri kalan diğer fenolik yapı da, tribrom fenol **103** olabilir. **103**'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu Ek 7'de verilmiştir. Spektrumda 12.06 ppm'de 1, aromatik bölgede 2 ve alifatik bölgede 4 olmak üzere 7 tane singlet piki görülmektedir. 12.06 ppm'deki pik **103** nolu bileşikteki gibi OH grubuna ait olabilir. Bileşikte aromatik protonların etkileşebilecekleri başka proton bulunmadığından, aromatik protonlar 7.14 ve 7.10 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Metoksi gruplarındaki protonlara ait 4.08, 3.98, 3.95 ve 3.90 ppm'de 4 tane singlet bulunmaktadır. Bu yapıdan emin olmak için bileşiğin X-Ray analizi yapıldı (Şekil 3.5; Şekil 3.6). X-Ray analizinden elde edilen sonuç, yapının tribrom fenol **103** olduğunu doğrulamaktadır.

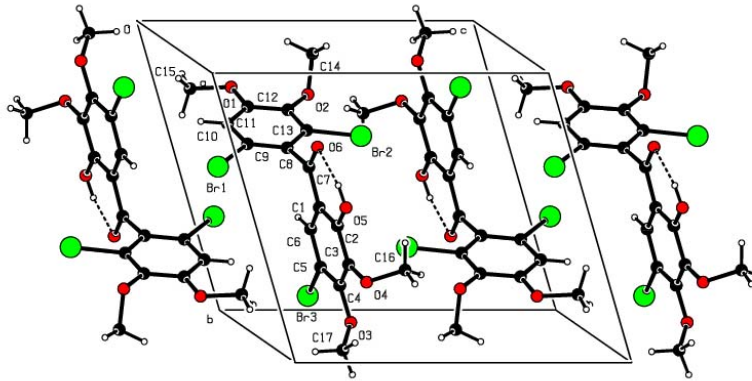
Molekülün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumuna (Ek 4) bakıldığında karbonil grubuna ait 1 karbon, 12 aromatik karbon ve 4 metoksi karbonuna ait toplam 17 pik gözlenmektedir.



Şekil 3.5. Tribrom fenol **103**'ün X-Ray molekül yapısı

Çizelge 3.7. Tribrom fenol **103** bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
O(5) --H(5) ..O(6)	0.82	1.89	2.599(6)	145

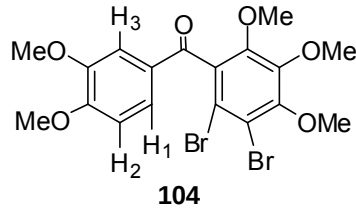
**Şekil 3.6.** Tribrom fenol **103**'ün birim hücre yapısı ve hidrojen bağı geometrisi**Çizelge 3.8.** Tribrom fenol **103** bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları (Å).

BR(1) - C(9)	1.899(5)	BR(3) - C(5)	1.891(6)
BR(2) - C(13)	1.899(5)	O(1) - C(11)	1.356(6)
O(1) - C(15)	1.426(7)	O(5) - H(5)	0.820(4)
O(5) - C(2)	1.339(7)	O(4) - C(3)	1.366(7)
O(4) - C(16)	1.423(9)	O(2) - C(12)	1.375(7)
O(2) - C(14)	1.421(8)	O(6) - C(7)	1.228(7)
O(3) - C(4)	1.355(7)	O(3) - C(17)	1.402(10)
C(3) - C(4)	1.390(8)	C(3) - C(2)	1.401(8)
C(1) - C(6)	1.403(7)	C(1) - C(7)	1.450(7)
C(1) - C(2)	1.402(7)	C(12) - C(13)	1.370(7)
C(12) - C(11)	1.399(7)	C(13) - C(8)	1.396(7)

C(6) - H(6)	0.930(5)	C(6) - C(5)	1.368(7)
C(10) - H(10)	0.930(5)	C(10) - C(11)	1.377(8)
C(10) - C(9)	1.385(7)	C(7) - C(8)	1.508(7)
C(4) - C(5)	1.395(8)	C(8) - C(9)	1.382(7)

Çizelge 3.9. Tribrom fenol **103** bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°).

C(11)-O(1)-C(15)	117.3(4)	H(5)-O(5)-C(2)	109.5(4)
C(3)-O(4)-C(16)	116.3(5)	C(12)-O(2)-C(14)	115.7(5)
C(4)-O(3)-C(17)	120.2(5)	O(4)-C(3)-C(4)	120.1(5)
O(4)-C(3)-C(2)	119.8(5)	C(4)-C(3)-C(2)	120.0(5)
C(6)-C(1)-C(7)	121.1(5)	C(6)-C(1)-C(2)	118.8(5)
C(7)-C(1)-C(2)	120.1(5)	O(2)-C(12)-C(13)	120.9(5)
O(2)-C(12)-C(11)	120.2(5)	C(13)-C(12)-C(11)	118.8(5)
BR(2)-C(13)-C(12)	118.3(4)	BR(2)-C(13)-C(8)	119.0(4)
C(12)-C(13)-C(8)	122.7(5)	C(1)-C(6)-H(6)	119.6(5)
C(1)-C(6)-C(5)	120.7(5)	H(6)-C(6)-C(5)	119.6(5)
H(10)-C(10)-C(11)	120.2(5)	H(10)-C(10)-C(9)	120.2(5)
C(11)-C(10)-C(9)	119.7(5)	O(6)-C(7)-C(1)	122.3(5)
O(6)-C(7)-C(8)	117.4(5)	C(1)-C(7)-C(8)	120.2(5)
O(3)-C(4)-C(3)	122.8(5)	O(3)-C(4)-C(5)	117.7(5)
C(3)-C(4)-C(5)	119.5(5)	O(1)-C(11)-C(12)	115.4(5)
O(1)-C(11)-C(10)	124.7(5)	C(12)-C(11)-C(10)	120.0(5)
C(13)-C(8)-C(7)	121.2(5)	C(13)-C(8)-C(9)	116.8(5)
C(7)-C(8)-C(9)	121.8(5)	BR(3)-C(5)-C(6)	120.0(4)
BR(3)-C(5)-C(4)	119.2(4)	C(6)-C(5)-C(4)	120.9(5)
O(5)-C(2)-C(3)	116.9(5)	O(5)-C(2)-C(1)	123.0(5)
C(3)-C(2)-C(1)	120.1(5)	BR(1)-C(9)-C(10)	117.5(4)
BR(1)-C(9)-C(8)	120.4(4)	C(10)-C(9)-C(8)	122.0(5)

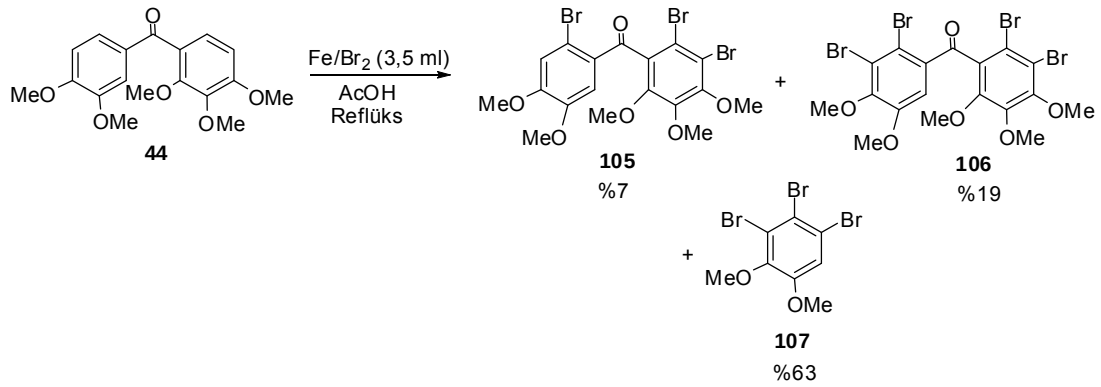


Keton **44**'ün brominasyon ürünlerinden birisi de dibrom **104** bileşiğidir. **104**'ün Ek 8'de 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu görülmektedir. Molekülde 3 aromatik proton bulunmakta ve bunlardan H_1 ve H_2 visinal konumda olduklarından dolayı bir AB sistemi gözlememiz gerekiyor. AB sisteminin A kısmını oluşturan H_1 protonu aynı zamanda H_3 ile de etkileşeceğinden 7.20 ppm'de dubletin dubleti şeklinde rezonans olmaktadır. AB sisteminin B kısmını oluşturan H_2 protonu da 6.84 ppm'de dublet olarak rezonans olmaktadır. H_3 protonu da H_1 ile etkileşeceğinden 7.62 ppm'de dublet olarak sinyal vermiştir. Metoksi gruplarına ait protonlarda 3.96 (3H), 3.95 (3H), 3.94 (6H), 3.77 (3H) ppm'de rezonans olmaktadır

Molekülün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumunda ise yapı simetrik olmadığından 18 tane karbon piki gözlememiz gerekir. Spektrumda toplam 17 pik gözlenmektedir. Spektrumun datalarına bakıldığında ^1H -NMR da olduğu gibi metoksi karbonlarından birinin çakıştığı anlaşılmaktadır. Alifatik bölgede 4 tane metoksi karbonu, 12 tane aromatik karbon ve 1 tane karbonil karbonu olmak üzere toplam 17 karbon görülmektedir. Dolayısıyla her iki spektrumda yapı ile uyum içindedir.

Bromlama reaksiyonlarında oluşan **101-103** gibi bromofenollerde seçici bir demetilasyon gözlenmektedir. Demetilasyona uğrayan aril metil eter, karbonil grubuna göre orto pozisyonundadır. Yaptığımız reaksiyonlarda karbonil grubuna göre meta ve para pozisyonlarında olan aril metil eter yapısındaki gruplarda herhangi bir demetilasyon ürününe rastlanamadı. Tartışma sonuç kısmında daha detaylı bahsedildiği gibi demetilasyona uğrayan grupla CO grubu asidik ortamda bir etkileşme yapmalıdır. Burada elektronik bir etkinin yanı sıra karbonil oksijeni ve eter oksijeni proton vasıtasıyla (ortamdaki asitten gelen) etkileşmelidir. Literatürde benzer seçici demetilasyonlar bulunmaktadır (Sharghi and Tamaddon 1996; Elix and Jiang 1990). Literatürde bulunan bileşiklerde, bir bileşik üzerinde bizim çalıştığımız bileşikler gibi karbonil grubuna orto, meta ve para pozisyonunda metoksit grubu bulunmaktadır (Sharghi and Tamaddon 1996; Elix and Jiang 1990). Seçici demetilasyon olayını ikiye ayırmak mümkündür. Bunlardan biri keton **44** gibi karbonil grubu orto, meta ve para pozisyonlarında 3 metoksit bulunan bileşiklerin demetilasyonunda orto demetilasyon olmasıdır. Diğer de karbonil grubuna yalnızca orto, meta ve para pozisyonlarında tek metoksit bulunan bileşiklerin aynı şartlarda demetilasyonunda orto demetilasyonunun olması diğerlerinde (meta ve para) bu demetilasyonun olmamasıdır.

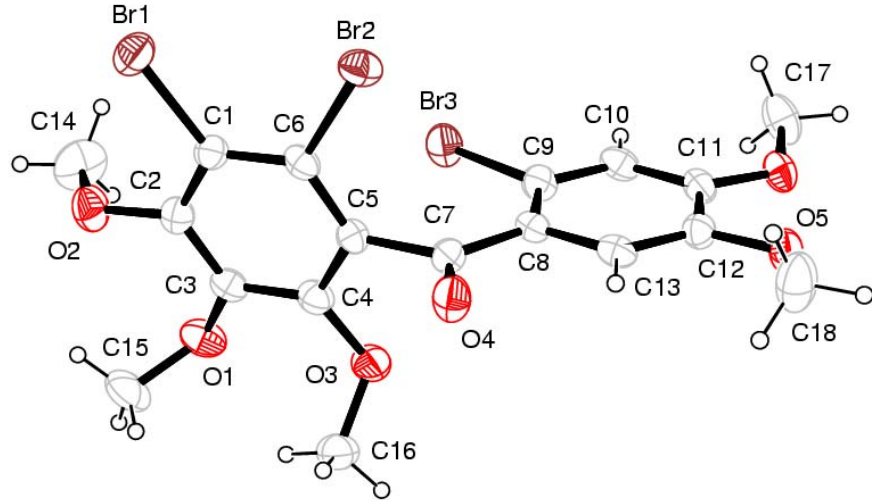
3.6. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (**44**)'ün Fe katalizörlüğünde Br₂ ile reaksiyonu



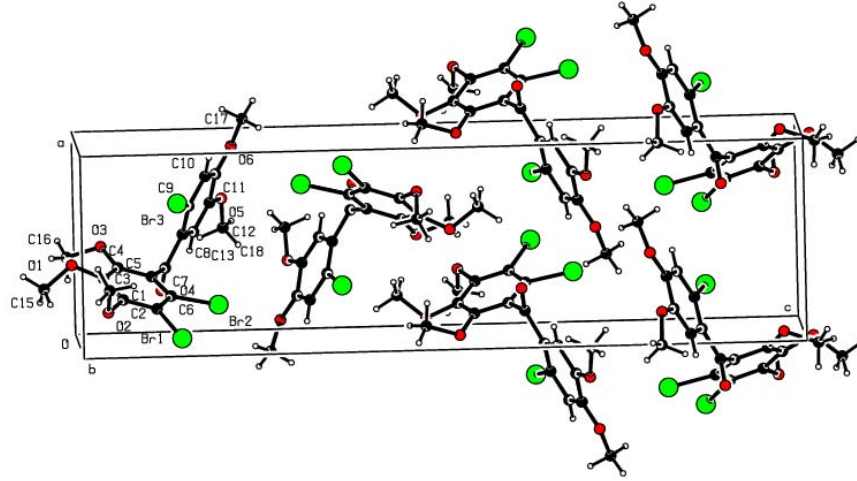
Şema 3.8

Keton **44**'ün CH_2Cl_2 içerisinde yapılan bromlama reaksiyonlarında tri, tetra ve penta ürünleri elde edilemedi. Bu ürünlerin elde etmek için, keton **44** AcOH 'de demir katalizörlüğünde aşırı Br_2 ile $70\text{-}75^\circ\text{C}$ de reaksiyonu yapıldı. Reaksiyon karışımı silikajel kolona yüklendi ve 3 ürün izole edildi.

Bu 3 üründen birine ait, $400\text{ MHz } ^1\text{H-NMR}$ ve $100\text{ MHz } ^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu Ek 9'da görülmektedir. Yapıda aromatik halkaya bağlı ve birbirleriyle etkileşmeyen 2 proton 7.39 ve 7.08 ppm 'de singlet şeklinde pikler vermektedir. Ayrıca metoksi gruplarına ait protonlar $3.95, 3.93, 3.91, 3.88, 3.77\text{ ppm}$ 'de rezonans olmaktadır. Molekülün $100\text{ MHz } ^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise metoksi gruplarına ait 5, aromatik 12 ve 1 karbonil karbonu olmak üzere toplam 18 pik gözlenmektedir. Ayrıca yapı tayininde bromların konumlarını belirlemek için X-Ray analizi yapıldı. Şekil 3.7 ve Şekil 3.8'de molekülün X-Ray yapısı ve birim hücredeki görünümü görülmektedir. X-Ray analizi ile molekülün **105** yapısında olduğu belirlenmiştir.



Şekil 3.7. Tribrom **105**'in X-Ray molekül yapısı



Şekil 3.8. Tribrom **105**'in birim hücre yapısı ve hidrojen bağı geometrisi

Çizelge 3.10. Tribrom **105** bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
C(14) --H(14B) ..O(2) ⁱ	0.96	2.56	3.476(10)	160
Simetri kodu : (i) 1/2+x,5/2-y,-z				

Çizelge 3.11. Tribrom **105** bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları (Å).

BR(2) - C(6)	1.900(5)	BR(3) - C(9)	1.906(6)
BR(1) - C(1)	1.886(6)	O(6) - C(11)	1.352(8)
O(6) - C(17)	1.421(8)	O(4) - C(7)	1.215(8)
O(5) - C(12)	1.375(8)	O(5) - C(18)	1.400(9)
O(3) - C(4)	1.375(8)	O(2) - C(2)	1.373(7)
O(1) - C(3)	1.378(7)	O(1) - C(15)	1.422(9)
C(2) - C(1)	1.380(8)	C(2) - C(3)	1.387(9)

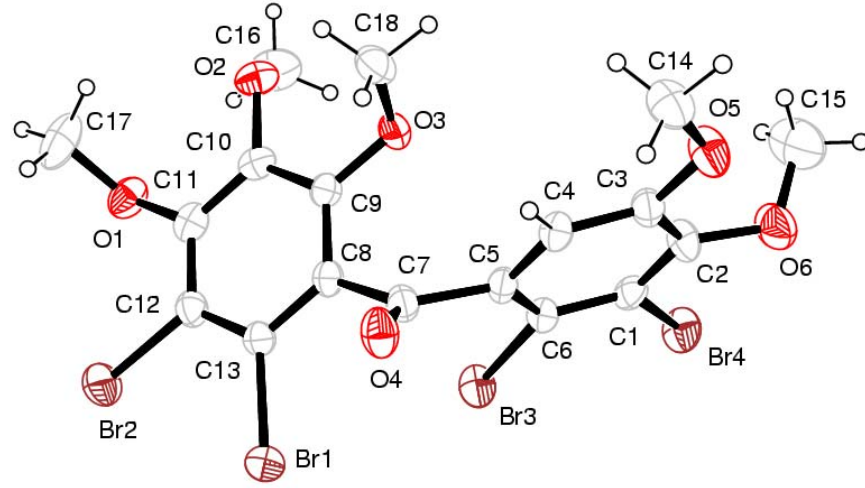
C(1) - C(6)	1.389(8)	C(3) - C(4)	1.398(9)
C(12) - C(13)	1.361(9)	C(12) - C(11)	1.415(9)
C(13) - H(13)	0.930(7)	C(13) - C(8)	1.417(9)
C(6) - C(5)	1.373(8)	C(10) - H(10)	0.930(7)
C(10) - C(11)	1.384(9)	C(10) - C(9)	1.383(9)
C(8) - C(7)	1.490(9)	C(8) - C(9)	1.374(9)
C(7) - C(5)	1.533(9)	C(4) - C(5)	1.380(8)
C(14) - H(14A)	0.960(8)	C(14) - H(14B)	0.960(9)
C(14) - H(14C)	0.960(8)	C(16) - H(16A)	0.960(8)
C(16) - H(16B)	0.960(7)	C(16) - H(16C)	0.960(8)
C(18) - H(18A)	0.960(8)	C(18) - H(18B)	0.960(8)
C(18) - H(18C)	0.960(8)	C(17) - H(17A)	0.960(7)
C(17) - H(17B)	0.960(7)	C(17) - H(17C)	0.960(7)
C(15) - H(15A)	0.960(7)	C(15) - H(15B)	0.960(8)
C(15) - H(15C)	0.960(8)		

Çizelge 3.12. Tribrom **105** bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°).

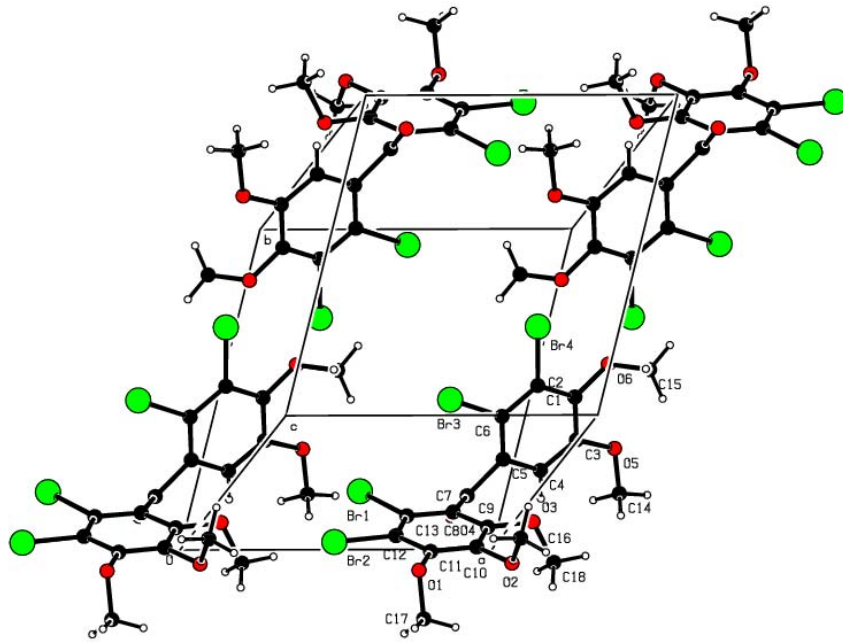
C(11)-O(6)-C(17)	117.1(5)	C(12)-O(5)-C(18)	118.3(5)
C(3)-O(1)-C(15)	117.6(6)	O(2)-C(2)-C(1)	119.9(5)
O(2)-C(2)-C(3)	119.2(6)	C(1)-C(2)-C(3)	120.9(6)
BR(1)-C(1)-C(2)	119.1(5)	BR(1)-C(1)-C(6)	122.4(4)
C(2)-C(1)-C(6)	118.6(5)	O(1)-C(3)-C(2)	123.3(6)
O(1)-C(3)-C(4)	116.9(6)	C(2)-C(3)-C(4)	119.5(6)
O(5)-C(12)-C(13)	125.7(6)	O(5)-C(12)-C(11)	114.5(5)
C(13)-C(12)-C(11)	119.7(6)	C(12)-C(13)-H(13)	118.9(7)
C(12)-C(13)-C(8)	122.2(6)	H(13)-C(13)-C(8)	118.9(6)
BR(2)-C(6)-C(1)	120.1(4)	BR(2)-C(6)-C(5)	118.6(5)
C(1)-C(6)-C(5)	121.3(5)	H(10)-C(10)-C(11)	119.3(6)
H(10)-C(10)-C(9)	119.3(6)	C(11)-C(10)-C(9)	121.4(6)
O(6)-C(11)-C(12)	115.6(6)	O(6)-C(11)-C(10)	126.3(6)

C(12)-C(11)-C(10)	118.1(6)	C(13)-C(8)-C(7)	113.8(5)
C(13)-C(8)-C(9)	117.3(6)	C(7)-C(8)-C(9)	128.9(6)
O(4)-C(7)-C(8)	121.1(6)	O(4)-C(7)-C(5)	115.9(6)
C(8)-C(7)-C(5)	123.0(6)	BR(3)-C(9)-C(10)	113.6(5)
BR(3)-C(9)-C(8)	125.1(5)	C(10)-C(9)-C(8)	121.3(6)
O(3)-C(4)-C(3)	124.4(6)	O(3)-C(4)-C(5)	115.9(6)
C(3)-C(4)-C(5)	119.6(6)	H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5(8)
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5(7)	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5(9)
C(6)-C(5)-C(7)	120.5(5)	C(6)-C(5)-C(4)	119.9(6)
C(7)-C(5)-C(4)	119.2(5)	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5(7)
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5(8)	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5(7)
O(5)-C(18)-H(18A)	109.5(7)	O(5)-C(18)-H(18B)	109.5(7)
O(5)-C(18)-H(18C)	109.5(7)	H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5(8)
H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5(8)	H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5(8)
O(6)-C(17)-H(17A)	109.5(7)	O(6)-C(17)-H(17B)	109.5(6)
O(6)-C(17)-H(17C)	109.5(6)	H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5(7)
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5(7)	H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5(8)
O(1)-C(15)-H(15A)	109.5(7)	O(1)-C(15)-H(15B)	109.5(6)
O(1)-C(15)-H(15C)	109.5(6)	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5(7)
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5(7)	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5(8)

Diğer iki üründen birinin 400 MHz ^1H -NMR spektrumu Ek 10' da verilmiştir. Spektrumda 7.25 ppm' de 1 ve 3.94-3.72 ppm aralığında 5 pik gözlenmektedir. Bu pikler molekülün bir tetrabrom olduğunu gösterir. Molekülün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumuna (Ek 1.10) bakıldığında metoksi gruplarına ait 5 karbon, aromatik 12 karbon ve 1 karbonil karbonu olmak üzere toplam 18 sinyal gözlenmektedir. Molekülde bromların konumlarını belirlemek için X-Ray analizi yapılmıştır. Yapılan bu analiz, öngörülen yapının tetrabrom **106** olduğunu doğrulamaktadır (Şekil 3.9 ve Şekil 3.10).



Şekil 3.9. Tetrabrom 106'nın X-Ray molekül yapısı



Şekil 3.10. Tetrabrom 106'nın birim hücre yapısı ve hidrojen bağı geometrisi

Çizelge 3.13. Tetrabrom **106** bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
C(4) --H(4) ..O(4) ⁱ	0.93	2.58	3.492(8)	168
Simetri kodu : (i) 2-x,-y,-z				

Çizelge 3.14. Tetrabrom **106** bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları (Å).

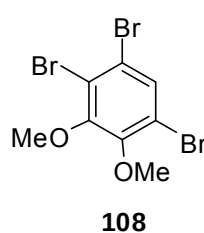
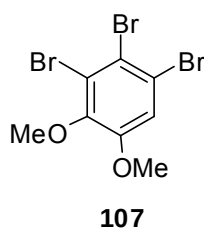
BR(1) - C(13)	1.882(6)	BR(3) - C(6)	1.890(6)
BR(4) - C(1)	1.885(6)	BR(2) - C(12)	1.881(7)
O(3) - C(9)	1.370(8)	O(1) - C(11)	1.373(8)
O(1) - C(17)	1.417(9)	O(4) - C(7)	1.219(8)
O(5) - C(3)	1.370(9)	O(5) - C(14)	1.417(9)
O(2) - C(10)	1.370(8)	O(6) - C(2)	1.389(8)
O(6) - C(15)	1.342(12)	C(7) - C(8)	1.506(9)
C(7) - C(5)	1.496(8)	C(2) - C(1)	1.375(10)
C(2) - C(3)	1.395(9)	C(8) - C(9)	1.398(9)
C(8) - C(13)	1.403(9)	C(9) - C(10)	1.397(9)
C(4) - H(4)	0.930(6)	C(4) - C(5)	1.395(9)
C(4) - C(3)	1.376(8)	C(13) - C(12)	1.394(9)
C(6) - C(1)	1.382(8)	C(6) - C(5)	1.386(8)
C(11) - C(10)	1.387(10)	C(11) - C(12)	1.387(9)
C(14) - H(14A)	0.960(8)	C(14) - H(14B)	0.960(7)
C(14) - H(14C)	0.960(8)	C(18) - H(18A)	0.960(7)
C(18) - H(18B)	0.960(7)	C(18) - H(18C)	0.960(8)
C(16) - H(16A)	0.960(9)	C(16) - H(16B)	0.960(9)
C(16) - H(16C)	0.960(9)	C(17) - H(17A)	0.960(9)
C(17) - H(17B)	0.960(10)	C(17) - H(17C)	0.960(8)
C(15) - H(15A)	0.960(9)	C(15) - H(15B)	0.960(10)
C(15) - H(15C)	0.960(12)		

Çizelge 3.15. Tetrabrom **106** bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°).

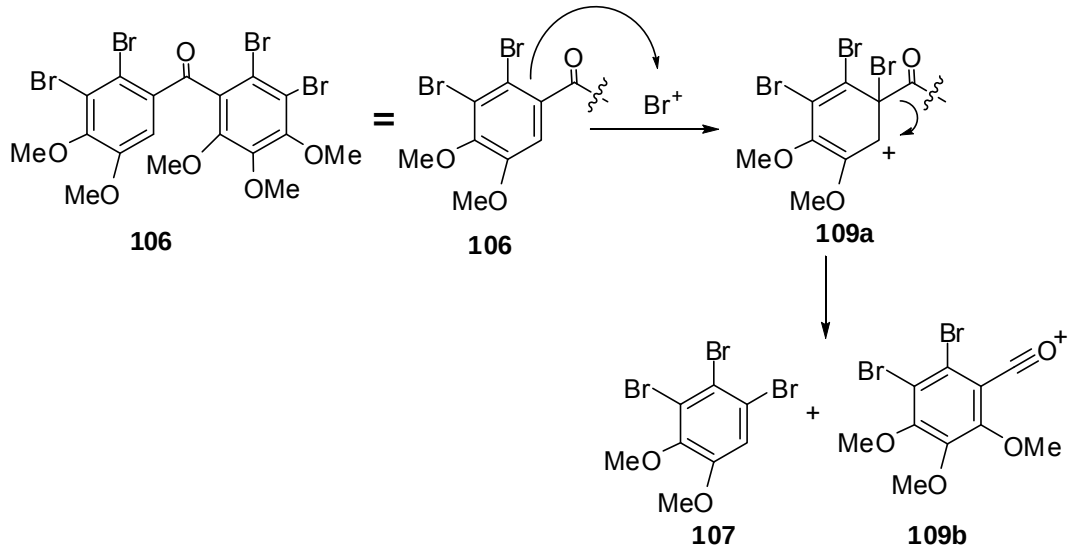
C(11)-O(1)-C(17)	116.3(6)	C(3)-O(5)-C(14)	117.4(6)
C(2)-O(6)-C(15)	116.5(7)	O(4)-C(7)-C(8)	118.5(6)
O(4)-C(7)-C(5)	120.1(6)	C(8)-C(7)-C(5)	121.1(6)
O(6)-C(2)-C(1)	120.1(6)	O(6)-C(2)-C(3)	119.5(6)
C(1)-C(2)-C(3)	120.0(6)	C(7)-C(8)-C(9)	118.5(6)
C(7)-C(8)-C(13)	122.8(6)	C(9)-C(8)-C(13)	118.5(6)
O(3)-C(9)-C(8)	118.9(6)	O(3)-C(9)-C(10)	119.8(6)
C(8)-C(9)-C(10)	121.3(6)	H(4)-C(4)-C(5)	119.5(6)
H(4)-C(4)-C(3)	119.5(6)	C(5)-C(4)-C(3)	120.9(6)
BR(1)-C(13)-C(8)	119.6(5)	BR(1)-C(13)-C(12)	120.3(5)
C(8)-C(13)-C(12)	120.0(6)	BR(3)-C(6)-C(1)	120.6(5)
BR(3)-C(6)-C(5)	119.7(5)	C(1)-C(6)-C(5)	119.7(6)
O(1)-C(11)-C(10)	120.3(6)	O(1)-C(11)-C(12)	119.4(6)
C(10)-C(11)-C(12)	120.3(6)	BR(4)-C(1)-C(2)	117.5(5)
BR(4)-C(1)-C(6)	121.6(5)	C(2)-C(1)-C(6)	120.9(6)
C(7)-C(5)-C(4)	116.4(6)	C(7)-C(5)-C(6)	124.3(6)
C(4)-C(5)-C(6)	119.3(6)	O(2)-C(10)-C(9)	118.5(6)
O(2)-C(10)-C(11)	122.2(6)	C(9)-C(10)-C(11)	119.2(6)
O(5)-C(3)-C(2)	116.2(6)	O(5)-C(3)-C(4)	124.5(6)
C(2)-C(3)-C(4)	119.2(6)	BR(2)-C(12)-C(13)	121.2(5)
BR(2)-C(12)-C(11)	118.2(5)	C(13)-C(12)-C(11)	120.6(6)
O(5)-C(14)-H(14A)	109.5(7)	O(5)-C(14)-H(14B)	109.5(7)
O(5)-C(14)-H(14C)	109.5(7)	H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5(8)
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5(7)	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5(7)
H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5(8)	H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5(7)
H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5(7)	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5(8)
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5(9)	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5(9)
O(1)-C(17)-H(17A)	109.5(7)	O(1)-C(17)-H(17B)	109.5(8)
O(1)-C(17)-H(17C)	109.5(8)	H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5(9)
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5(9)	H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5(8)

O(6)-C(15)-H(15A)	109.5(9)	O(6)-C(15)-H(15B)	109.5(9)
O(6)-C(15)-H(15C)	109.5(9)	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5(10)
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5(10)	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5(10)

Elde edilen 3. ürünün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumları Ek 11’de verilmektedir. ^1H -NMR spektrumunda 7.19 ppm’de 1, alifatik bölgede ise metoksi gruplarına ait 2 singlet görülmektedir. Molekülün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumunda ise aromatik bölgede biri CH karbonuna ait olmak üzere 6 sinyal, 2’de alifatik bölgede olmak üzere toplam 8 sinyal gözlenmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil grubuna ait pik bulunmamaktadır. Bu ürün bir parçalanma ürünü olan tribrom olmalıdır. Bu tribrom aşağıda gösterildiği gibi **107** (Frejka and Sefranek 1936) yada **108** (Kohn and Steiner 1947; Balaydın 2008) yapısında olabilir. Bu iki yapıda (**107**, **108**) literatürde bilinmektedir (Frejka and Sefranek 1936; Kohn and Steiner 1947).



Tribrom **108**’in NMR değerleri bilinmesine rağmen **107**’nin NMR değerleri bilinmemektedir. Dolayısıyla bu bileşik **107** olmalıdır. Ayrıca bileşiğin erime noktası bilinen yapı ile uyum içerisindedir (literatürdeki e.n:86, bulunan e.n:82-84) (Frejka and Sefranek 1936). Tribrom **107** aşağıda gösterilen mekanizmayla oluşabilir (Şema 3.9).

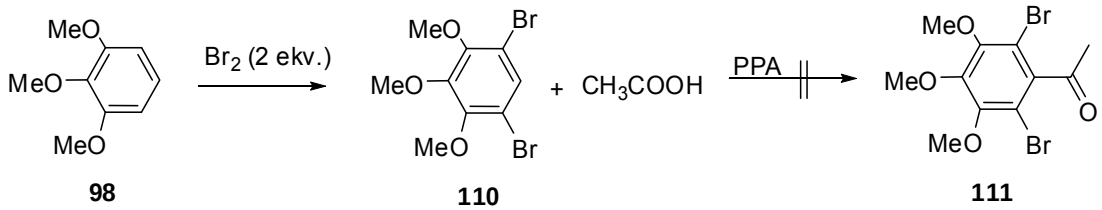


Şema 3.9

Parçalanma ürünü **109a** üzerinden olabilir. Tetrabrom **106**, Br^+ ile etkileşerek **109a** ara ürününü oluşturur. Bozulan aromatik yapı, tekrar aromatlâşırken, bir karbon-karbon bağının parçalanmasıyla **107**'yi oluşturabilir. Parçalanmanın diğer kısmı bir asit olabilir. Oluşabilecek asit hakkında detaylı bir araştırma yapılmadı.

3.7. 2,3,4-trimetoksibenzen'nin (**98**) 2 ekv. Br_2 ile reaksiyonu ve 1,5-dibromo-2,3,4-trimetoksibenzen'in (**110**) AcOH ile PPA ortamında reaksiyonu

Dibromür **110**, trimetoksit **98**'in oda sıcaklığında 2 ekivalent Br_2 verilmesiyle %94 verimle sentezlendi. Sentezlenen bu molekülün AcOH ile polifosforik asitli ortamda kenetlenme reaksiyonu yapılmaya çalışıldı ancak reaksiyon olmadı (Şema 3.10).

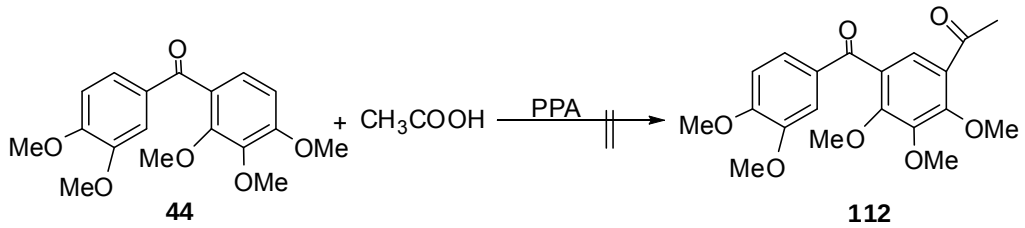


Şema 3.10

Bileşik **110**'un 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu Ek 12' de verilmiştir. Spektrumda aromatik proton 7.48 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Molekülde bir simetri olduğundan metoksi gruplarına ait 2 tane pik bulunmaktadır. Molekülün 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında, 6 sinyal görülmektedir. Bu da molekülde bir simetri olduğunu ve ikinci bromun ilk bromu göre meta konumundan bağlandığını göstermektedir. Her iki spektrumda yapı ile uyum içindedir.

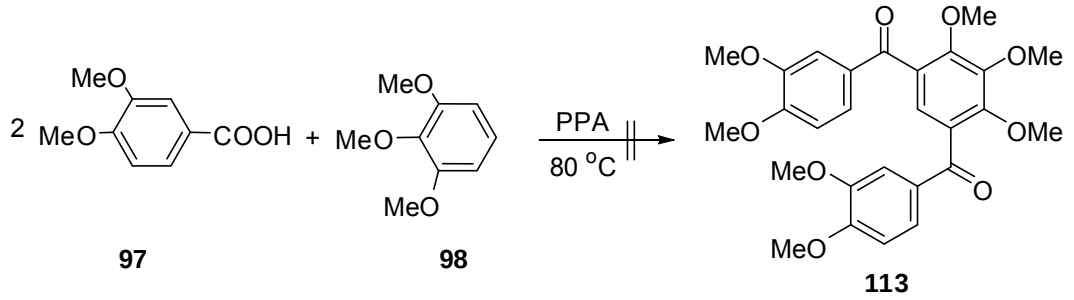
3.8. Diketon sentez çalışmaları

Hedeflenen **112** nolu bileşik için, **44** nolu bileşiğin AcOH ile polifosforikasit ortamında reaksiyona girmediği gözlenmiştir (Şema 3.11).



Şema 3.11

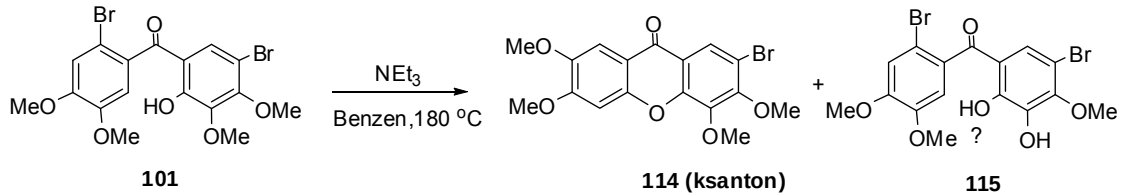
Bileşik **113**'un sentezi için, 2 ekivalent **97** ve 1 ekivalent **98** alınarak polifosforikasit ortamında 80 °C'de 2 saat süreyle reaksiyona tabi tutuldu (Şema 3.12). EtOAc ile yapılan ekstraksiyon sonucunda alınan ^1H -NMR spektrumunda **113** nolu ürünün oluşmadığı ve sadece **44** nolu ketonun oluştuğu gözlemlendi.



Şema 3.12

3.9. Ksanton Sentezi: (5-brom-2-hidroksi-3,4-dimetoksifenil)(2-brom-4,5-dimetoksifenil)metanon (**101**)'in NEt_3 ile Reaksiyonu

Keton **44**'ün Br_2 (10 ekv.) ile reaksiyonu sonucu bromofenollerin (**101**, **102**, **103**) oluştuğu daha önce belirtilmişti. Bu fenollerden **101**, reaksiyonlarda ana ürün olarak oluşmaktadır. Bromofenol **101**'den nükleofilik süstitüsyonla ksanton türevlerine geçilebileceği düşünüldü. Benzer çalışmalar literatürde mevcuttur (Sousa and Pinto 2005).

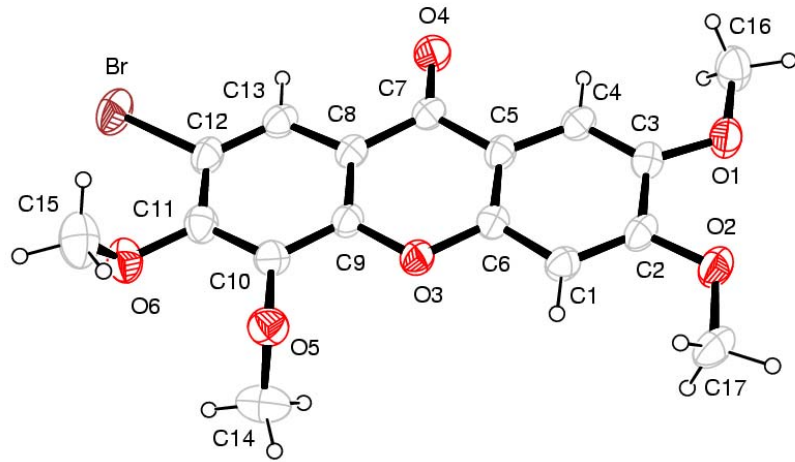


Şema 3.13

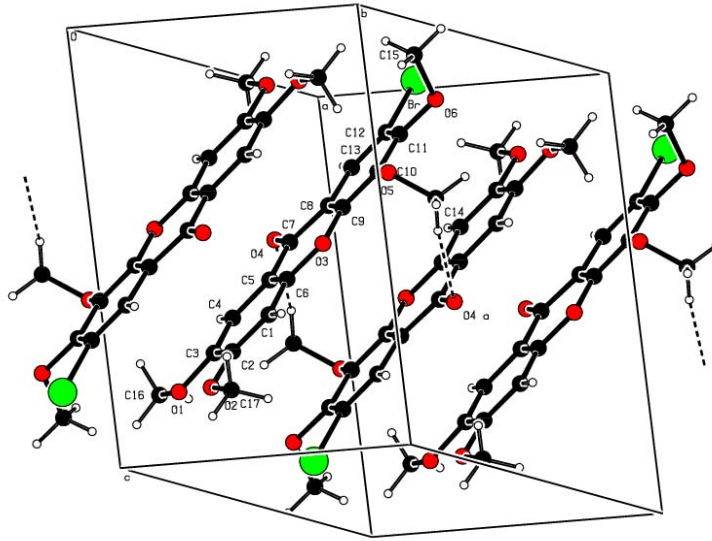
Bromofenol **101**'in NEt_3 ile termoliz tüpünde yüksek sıcaklıkta benzenle olan reaksiyonu yapıldı ve 1 gün sonra yapılan İTK (ince tabaka kromatografisi) ile çıkış molekülünün bitmediği görüldü. Reaksiyona 3 gün süreyle devam edildi ve bir değişme olmadığı anlaşıncaya reaksiyon bitirilip work-up yapıldı. Oluşan ürünler kolon kromatografisi ve kristallendirme ile izole edildi ve 2 farklı ürünün oluştuğu gözlemlendi. Bunlardan birisi **114** nolu ksanton bileşiğidir. Diğer izole edilen bileşiğin de **115** olabileceği düşünülmektedir.

Ksanton **114**'ün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu Ek 13'de verilmiştir. ^1H -NMR bakıldığında molekülde 3 tane aromatik proton bulunmaktadır. 8.28, 7.63, 6.99 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Molekülde metoksi gruplarına ait toplam 4 farklı proton bulunmakta 4.08 , 4.06, 4.03, 3.99 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Bileşikteki hidroksil gurubuna ait protonun 12.27 ppm'deki sinyalinin olmaması da yapıyı desteklemektedir.

^{13}C -NMR spektrumunda ise yapı simetrik olmadığından 17 adet karbonun bulunduğu anlaşılmaktadır. Bu spektrumda 12 tanesi aromatik, 1 tane karbonil karbonu ve 4 tane de metoksi grubunun karbonuna ait olmak üzere toplam 17 adet pik bulunmaktadır. Her 2 spektrum da yapı ile uyum içindedir. Ksanton **114**'ün yapısından kesin olarak emin olmak için X-Ray analizi yapıldı. Alınan X-Ray analizinden, ileri sürülen yapının doğru olduğu kanıtlandı (Şekil 3.11, Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Ksanton **114**'ün X-Ray molekül yapısı



Şekil 3.12. Ksanton **114**'ün birim hücre yapısı ve hidrojen bağı geometrisi

Çizelge 3.16. Ksanton **114** bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

<i>D-H</i> ... <i>A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
C(14) --H(14C) ..O(4) ⁱ	0.96	2.42	3.359(7)	167

Simetri kodu : (i) 1-x, 1-y, 1-z

Çizelge 3.17. Ksanton **114** bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları (Å).

BR - C(12)	1.886(5)	O(3) - C(9)	1.366(5)
O(3) - C(6)	1.383(5)	O(2) - C(2)	1.357(5)
O(2) - C(17)	1.423(6)	O(1) - C(3)	1.363(5)
O(1) - C(16)	1.428(6)	O(5) - C(10)	1.361(6)
O(5) - C(14)	1.418(6)	O(4) - C(7)	1.224(6)
O(6) - C(11)	1.373(6)	O(6) - C(15)	1.424(6)
C(8) - C(9)	1.390(6)	C(8) - C(7)	1.466(6)
C(8) - C(13)	1.406(6)	C(9) - C(10)	1.396(6)
C(4) - H(4)	0.930(5)	C(4) - C(5)	1.406(6)

C(4) - C(3)	1.362(6)	C(1) - H(1)	0.930(5)
C(1) - C(6)	1.393(6)	C(1) - C(2)	1.375(6)
C(7) - C(5)	1.461(6)	C(13) - H(13)	0.930(5)
C(13) - C(12)	1.369(7)	C(6) - C(5)	1.372(6)
C(2) - C(3)	1.413(7)	C(11) - C(10)	1.381(6)
C(11) - C(12)	1.402(7)	C(16) - H(16A)	0.960(5)
C(16) - H(16B)	0.960(5)	C(16) - H(16C)	0.960(5)
C(17) - H(17A)	0.960(5)	C(17) - H(17B)	0.960(5)
C(17) - H(17C)	0.960(5)	C(15) - H(15A)	0.960(6)
C(15) - H(15B)	0.960(6)	C(15) - H(15C)	0.960(6)
C(14) - H(14A)	0.960(6)	C(14) - H(14B)	0.960(6)
C(14) - H(14C)	0.960(6)		

Çizelge 3.18. Ksanton **114** bileşiğinin hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°).

C(9)-O(3)-C(6)	118.2(3)	C(2)-O(2)-C(17)	117.5(4)
C(3)-O(1)-C(16)	116.4(4)	C(10)-O(5)-C(14)	114.7(4)
C(11)-O(6)-C(15)	115.7(4)	C(9)-C(8)-C(7)	120.7(4)
C(9)-C(8)-C(13)	118.5(4)	C(7)-C(8)-C(13)	120.8(4)
O(3)-C(9)-C(8)	122.6(4)	O(3)-C(9)-C(10)	115.5(4)
C(8)-C(9)-C(10)	121.9(4)	H(4)-C(4)-C(5)	119.4(4)
H(4)-C(4)-C(3)	119.4(4)	C(5)-C(4)-C(3)	121.1(4)
H(1)-C(1)-C(6)	120.6(4)	H(1)-C(1)-C(2)	120.6(4)
C(6)-C(1)-C(2)	118.7(4)	O(4)-C(7)-C(8)	121.9(4)
O(4)-C(7)-C(5)	123.5(4)	C(8)-C(7)-C(5)	114.6(4)
C(8)-C(13)-H(13)	120.0(5)	C(8)-C(13)-C(12)	120.0(4)
H(13)-C(13)-C(12)	120.0(4)	O(3)-C(6)-C(1)	114.5(4)
O(3)-C(6)-C(5)	123.5(4)	C(1)-C(6)-C(5)	122.1(4)
C(4)-C(5)-C(7)	121.3(4)	C(4)-C(5)-C(6)	118.3(4)
C(7)-C(5)-C(6)	120.5(4)	O(2)-C(2)-C(1)	124.3(4)
O(2)-C(2)-C(3)	115.3(4)	C(1)-C(2)-C(3)	120.4(4)
O(6)-C(11)-C(10)	120.4(4)	O(6)-C(11)-C(12)	119.3(4)

C(10)-C(11)-C(12)	120.3(4)	O(1)-C(3)-C(4)	125.9(4)
O(1)-C(3)-C(2)	114.6(4)	C(4)-C(3)-C(2)	119.4(4)
O(5)-C(10)-C(9)	120.1(4)	O(5)-C(10)-C(11)	121.3(4)
C(9)-C(10)-C(11)	118.5(4)	O(1)-C(16)-H(16A)	109.5(4)
O(1)-C(16)-H(16B)	109.5(4)	O(1)-C(16)-H(16C)	109.5(5)
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5(5)	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5(5)
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5(5)	BR-C(12)-C(13)	119.4(4)
BR-C(12)-C(11)	119.8(4)	C(13)-C(12)-C(11)	120.8(4)
O(2)-C(17)-H(17A)	109.5(4)	O(2)-C(17)-H(17B)	109.5(5)
O(2)-C(17)-H(17C)	109.5(5)	H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5(5)
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5(5)	H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5(5)
O(6)-C(15)-H(15A)	109.5(5)	O(6)-C(15)-H(15B)	109.5(5)
O(6)-C(15)-H(15C)	109.5(5)	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5(6)
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5(5)	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5(6)
O(5)-C(14)-H(14A)	109.5(5)	O(5)-C(14)-H(14B)	109.5(5)
O(5)-C(14)-H(14C)	109.5(5)	H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5(5)
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5(6)	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5(6)

Reaksiyon sonucunda oluşan ve **115** yapısında olabileceği düşünülen ikinci ürünün ^1H -NMR spektrumu Ek 14’de verilmiştir. Spektrumda metoksi gruplarına ait 3 singlet ve 12.39 ppm’de OH grubuna ait 1 singlet bulunmaktadır. Reaksiyon sonucunda metoksi guruplarından birinin hidroliz olabileceğini düşünmekteyiz. Aromatik bölgede 7.22, 7.09, 6.80, 6.72 ppm’de 4 tane singletten, 6.72 ppm’de rezonans olan sinyalin ikinci OH gurubunun, diğer üçünün ise aromatik protonlara ait olduğu düşünüldü. Fenol 115’deki OH guruplarından biri karbonil grubuna göre orto konumdadır. Moleküldeki diğer OH grubunun nerede olduğunu mevcut bilgilere göre söylememiz zordur. Ancak bu OH’ın karbonil grubuna göre meta konumunda , diğer bir deyimle iki OH grubu birbirine göre visinal olma ihtimalleri yüksektir. Buna gerekçe olarak karbonil grubuna göre orto pozisyonunda olan OH grubunun kimyasal kayma değeri diğerlerine göre (**101**, **102** ve **103**) aşağı alandadır. Daha aşağı alanda rezonans olan OH grubunun başka bir OH

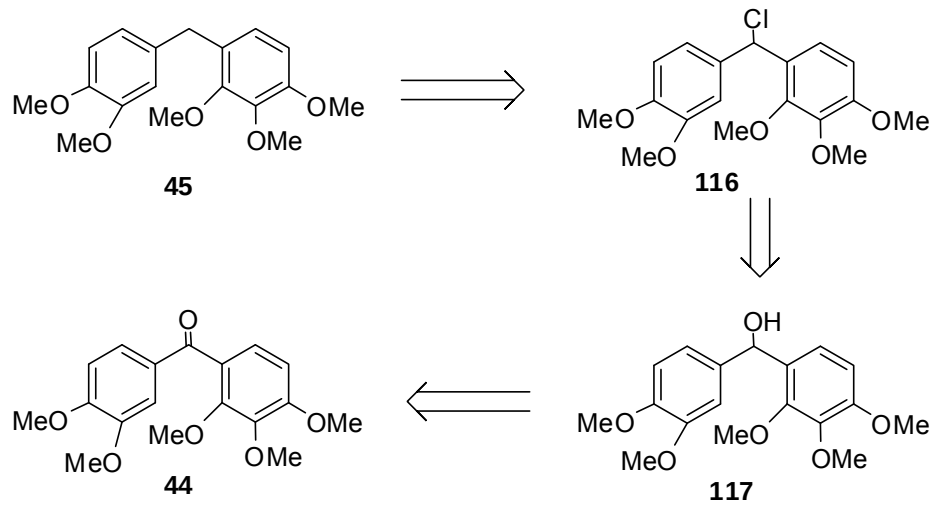
grubuyulada hidrojen bağı yapmış olabileceği düşünülebilir. Bu bileşiğe ait iyi bir kristal henüz elde edilemediği için X-Ray analizi yapılamadı.

Molekülün ^{13}C -NMR spektrumuna (Ek 14) bakıldığında yapıda toplam 16 karbonun bulunduğu anlaşılmaktadır. Bunların 12 tanesi aromatik, 1 tanesi karbonil karbonu ve 3 tanesi de metoksi gruplarına ait olmak üzere toplam 16 adet pik bulunmaktadır. Alifatik bölgede metoksi gruplarına ait 3 sinyalden başka 3 tane de safsızlıklardan kaynaklandığını düşündüğümüz daha küçük şiddetli sinyal bulunmaktadır. Bu bileşiğin de 17 yapısında olabileceği tahmin edildi. Bileşik ile ilgili saflaştırma ve yapı belirleme çalışmaları devam etmektedir.

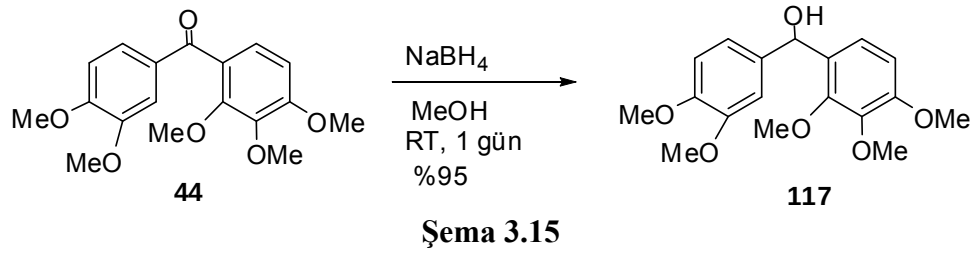
3.10. Bileşik 45'in sentez çalışmaları

3.10.1. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanol'ün (117) sentezi

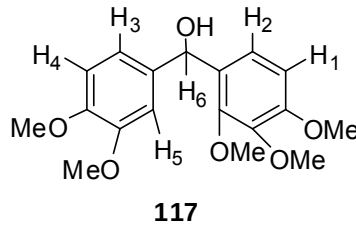
Sentezi amaçlanan 45 nolu bileşiğe birkaç yolla gidilebilir. Bunlardan birisi aşağıda gösterildiği gibi olabilir (Şema 3.14).



Şema 3.14

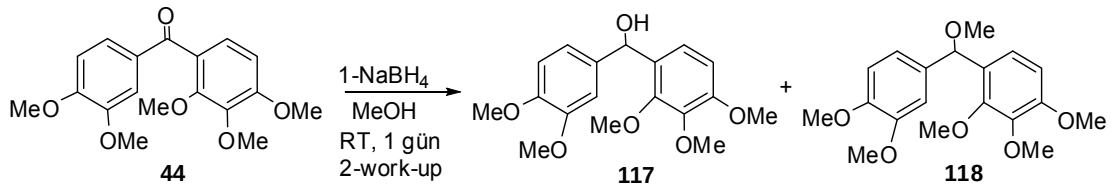


Alkol **117**'nin sentezi için (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (**44**), metanolde çözülerek NaBH₄ (6 ekv.) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyonun İTK ile kontrolünde **44** nolu çıkış bileşiğinin kalmadığı gözlemlendikten sonra work-up yapıldı. EtOAc ile 4 °C'de kristallendirilerek alkol **117** elde edildi (Şema 3.15).

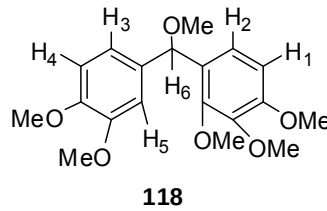


Alkol **117**'nin ¹H-NMR spektrumu Ek 15'de verilmiştir. Molekülde 5 tane aromatik proton bulunmaktadır. Her iki halkada da 2'şer proton visinal konumdadır. Dolayısıyla ¹H-NMR spektrumunda 2 tane AB sistemi mevcuttur. H₅ protonu meta pozisyonundaki hidrojenle etkileşerek 6,96 ppm'de broad (geniş) singlet olarak rezonans olmaktadır. H₃ protonu H₅ ile de etkileşerek AB sisteminin A kısmını oluşturup 6.82 ppm'de dubletin dubleti ve H₄ protonu ise B kısmını oluşturup 6.79 ppm'de dublet olarak rezonans olmaktadır. H₁ ve H₂ protonu da 6.93 ppm ve 6.62 ppm'de dublet olarak AB sistemi vermektedir. H₆ protonu oksijene bağlı protonla etkileşerek 5.88 ppm'de dublet ve yine oksijene bağlı proton da H₆ ile etkileşerek 2.98 ppm'de dublet olarak rezonans olmaktadır. Molekülde metoksi gruplarına ait toplam 5 farklı proton bulunmakta 3.84, 3.84, 3.84, 3.68 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Alınan spektrumdaki piklerin şiddetine bakıldığında 2 metoksi grubuna ait protonların çakıştığı ve 3.84 ppm'de rezonans oldukları ve bundan dolayı da 4 pikin gözlemlendiği belirlendi.

Molekül simetrik olmadığından ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında, molekülde 18 adet karbonun bulunduğu anlaşılmaktadır. Bu spektrumda 12 tanesi aromatik, 1 tane OH grubunun bağlı olduğu karbon ve 5 tane de metoksi grubunun karbonu olmak üzere toplam 18 adet pik bulunmaktadır. Her 2 spektrumda yapı ile uyum içindedir.



Şema 3.16

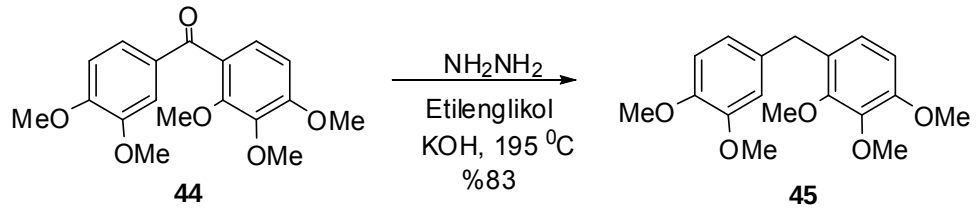


Yapılan bu indirgeme reaksiyonun bazı denemelerinde **118** nolu ürünün de oluştuğu gözlenmiştir (Şema 3.16). Reaksiyon sonucunda ortamdaki MeOH tam olarak uzaklaştırılmadığında, asitli ortamda work-up yapılırken **118** nolu bileşiğin olduğu düşünülmektedir. Molekülün 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C -NMR spektrumu Ek 16'da verilmiştir. ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında oksijene bağlı protonunun olmadığı ve metoksi guruplarına ait 6 sinyal gözlenmektedir. Spektrumda 2 AB sisteminin olduğu görülmektedir. H_3 ve H_4 protonu bir AB sistemi vermektedir ve H_3 , H_5 ile de etkileşerek 6.85 ppm'de dubletin dubleti şeklinde pik vermektedir. H_4 ise 6.79 ppm'de dublet olarak rezonans olmaktadır. H_5 , H_3 ile meta etkileşerek 6.92 ppm'de dublet olarak rezonans olmaktadır. H_1 ve H_2 birbirleriyle etkileşerek bir AB sistemi vermekte 7.03 ve 6.65 ppm'de dublet şeklinde rezonans olmuşlardır. ^{13}C -NMR spektrumunda 7'si alifatik bölgede olmak üzere toplam 19 karbonun olduğu ve ileri sürülen yapı ile uyum içerisinde olduğu gözlenmektedir.

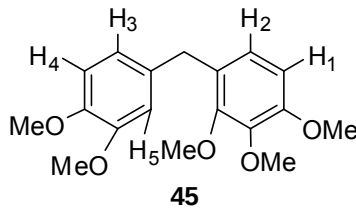
Elde edilen bileşik **117**'den, SOCl_2 ile **116** nolu bileşik sentezlenmek istendi fakat reaksiyon sonucu kompleks ürün karışımının olduğu gözlemlendi. Dolayısıyla bu yöntemle **45**'e geçme düşüncesinden vazgeçildi.

3.10.2. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen'in (**45**) sentezi

Bileşik **45**'in sentezi için 3.10.1'deki yöntemden vazgeçildiği için, bu molekülün sentezi keton **44**'ün Wolf Kishner metoduyla yapılması düşünüldü. Keton **44**'den çıkılarak Wolf Kishner indirgenmesiyle **45** nolu bileşik sentezlendi. Bu amaçla (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (**44**)'ün etilen glikoldeki çözeltisi bazik ortamda hidrazin hidrat ile indirgendi. Elde edilen karışım kolon kromatografisiyle saflaştırıldı ve %83 verimle **45** nolu bileşik sentezlendi (Şema 3.17).



Şema 3.17



Bileşik **45**'in ^1H -NMR spektrumu Ek 17'de verilmiştir. Molekülde aromatik 5 proton bulunmakta ve her iki halkada da 2'şer proton visinal konumda olduğundan 2 AB sistemi gözlememiz gerekir. H_1 ve H_2 protonları birbirleriyle etkileşerek 6.78 ve 6.60 ppm'lerde dublet olarak rezonans olmaktadır. H_3 protonunda H_4 ile AB sistemi vermekte

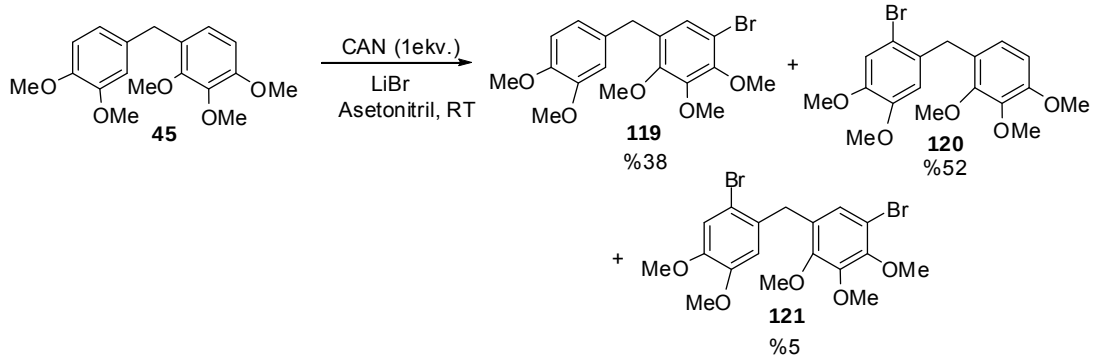
ve H₃ hem H₄ ile hemde H₅ ile etkileşerek 6.72 ppm’de dubletin dubleti şeklinde pik vermektedir. H₄ ise 6.79 ppm’de dublet olarak pik vermektedir. H₅ protonu H₃ ile meta etkileşerek 6.75 ppm’de dublet olarak rezonans olmuştur. CH₂ grubunun protonları 3.85 ppm’de rezonans olmaktadır. Metoksit gruplarına ait toplam 5 farklı proton bulunmakta ve bu pikler 3.88, 3.87, 3.84, 3.77 ppm’de singlet olarak rezonans olmaktadır. Alınan spektrumdaki piklerin yüksekliğinden (height) 2 metoksi grubunun protonlarının 3,84 ppm’de çakıştığı bulunmuştur.

Molekülün ¹³C-NMR spektrumuna bakıldığında ise yapı simetrik olmadığından molekülde 18 adet karbonun bulunduğu anlaşılmaktadır. Bu spektrumda 12 tane aromatik karbon sinyali gözlenmektedir. Alifatik bölgede ise 5 tane metoksi 1 tane de CH₂ grubunun olmak üzere 6 sinyal bulunmaktadır. Her 2 spektrumunda ileri sürülen yapı ile uyum içinde olduğu görülmektedir.

3.11. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (45)’in CAN ve LiBr kullanılarak bromlanması

Keton **44**’den çıkılarak **45** nolu indirgenmiş ürün sentezlendi. Bileşik **45**’inde brominasyonu ile yeni bromofenol türevlerinin sentezlenebileceği düşünüldü. Bromlama reaktifi olarak moleküler brom ve NBS (N-brom süksinimit) gibi reaktifler kullanılmadı. Bu yöntemlerle bromun benzilik karbondaki süstitüsyon yapabileceği düşünüldüğünden CAN/LiBr ile brominasyon yapıldı.

3.11.1. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (145)'ün CAN ve LiBr (1 ekivalent) ile bromlanması



Şema 3.18

İndirgenmiş ürün **45**'in CH_3CN 'deki çözeltisine 1 ekivalent CAN/LiBr ile oda sıcaklığında reaksiyonu yapıldı. Reaksiyon karışımı silikajel kolona verilerek sırasıyla **121** (%5), **119** (%38) ve **120** (%52) izole edildi (Şema 3.18).

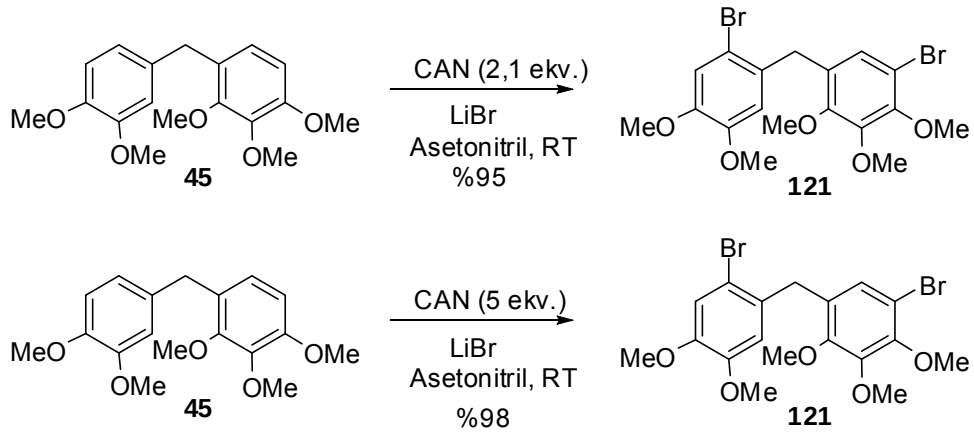
Monobrom **119** ve **120**'nin 400 MHz ^1H -NMR ve 100 MHz ^{13}C spektrumları Ek 18 ve Ek 19'da görülmektedir. Her iki molekülde de aromatik bölgede 4 proton, metoksi guruplarına ait toplam 5 farklı proton ve bir CH_2 gurubu bulunmaktadır. Bu bileşikler izomer olan monobrom bileşikleridir. Aromatik bölgedeki 2 proton visinal konumdadır. Her 2 spektrumda da aromatik bölgede AB sistemi bulunmaktadır. Bileşiklerden birine ait spektrumda AB sisteminin bir tarafı dublet diğer tarafı ise dubletin dubleti görünümündedir. Dubletin dubleti şeklinde rezonans olan proton başka bir proton sinyaliyle etkileşmiştir. Bu da Ek 18'de görüldüğü gibi, bu spektrum **119** nolu bileşiğe ait olmalıdır.

Diğer bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda (Ek 19) bulunan AB sisteminin her iki tarafında dublet olduğundan bu bileşikde **120** nolu bileşik olmalıdır. Her iki bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumları Ek 18 ve Ek 19'da verilmiştir. Spekturumlar yapı ile uyum içindedir.

Diğer ürüne (**121**) ait spektrumlar Ek 20’de verilmiştir. Molekülün $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında aromatik bölgede 7.03, 6.87, 6.65 ppm’de 3 tane singlet görülmektedir. Metoksi guruplarına ait protonlar 3.91, 3.88, 3.86, 3.84, 3.78 ppm’de ve CH_2 grubuna ait protonlar da 3.95 ppm’de singlet olarak rezonans olmaktadır. Bu bileşik de dibrom **121** bileşiği olmalıdır. Molekülün $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, metoksit karbonlarına ait 4, CH_2 grubuna ait 1 ve olefinik karbonlara ait 12 pik olmak üzere toplam 17 pik gözlenmiştir. Metoksit protonları $^1\text{H-NMR}$ ’da açıkça belli iken metoksit karbonlarından ikisi çakışmış olabilir. Bunları daha detaylı incelemek için bu bileşiğin HETCOR ve APT spektrumları alındı ve incelendi (Ek 21, Ek 22). Ancak metoksit karbon ve protonların pikleri birbirine çok yakın olduklarından çakışan pikler çok açık olarak gözlenemedi. Çakışan piklerin 56.37 ppm’deki pikin olduğu kabul edildi. Çünkü bu pikin yüksekliği (height) çok daha büyüktür.

3.11.2. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (**45**)’in CAN ve LiBr (2,1 ekv. ve 5,1 ekv.) ile bromlanması

Bileşik **45**’in farklı miktarlarda CAN/LiBr kullanılarak diğer bromlu türevleri sentezlenmeye çalışıldı. 2,1 ekivalent CAN/LiBr kullanılmasıyla %95, 5,1 ekivalent CAN/LiBr kullanılmasıyla da %98 verimle **121** nolu bileşik elde edildi. Daha fazla bromlanmış ürünlere rastlanılmadı (Şema 3.19).

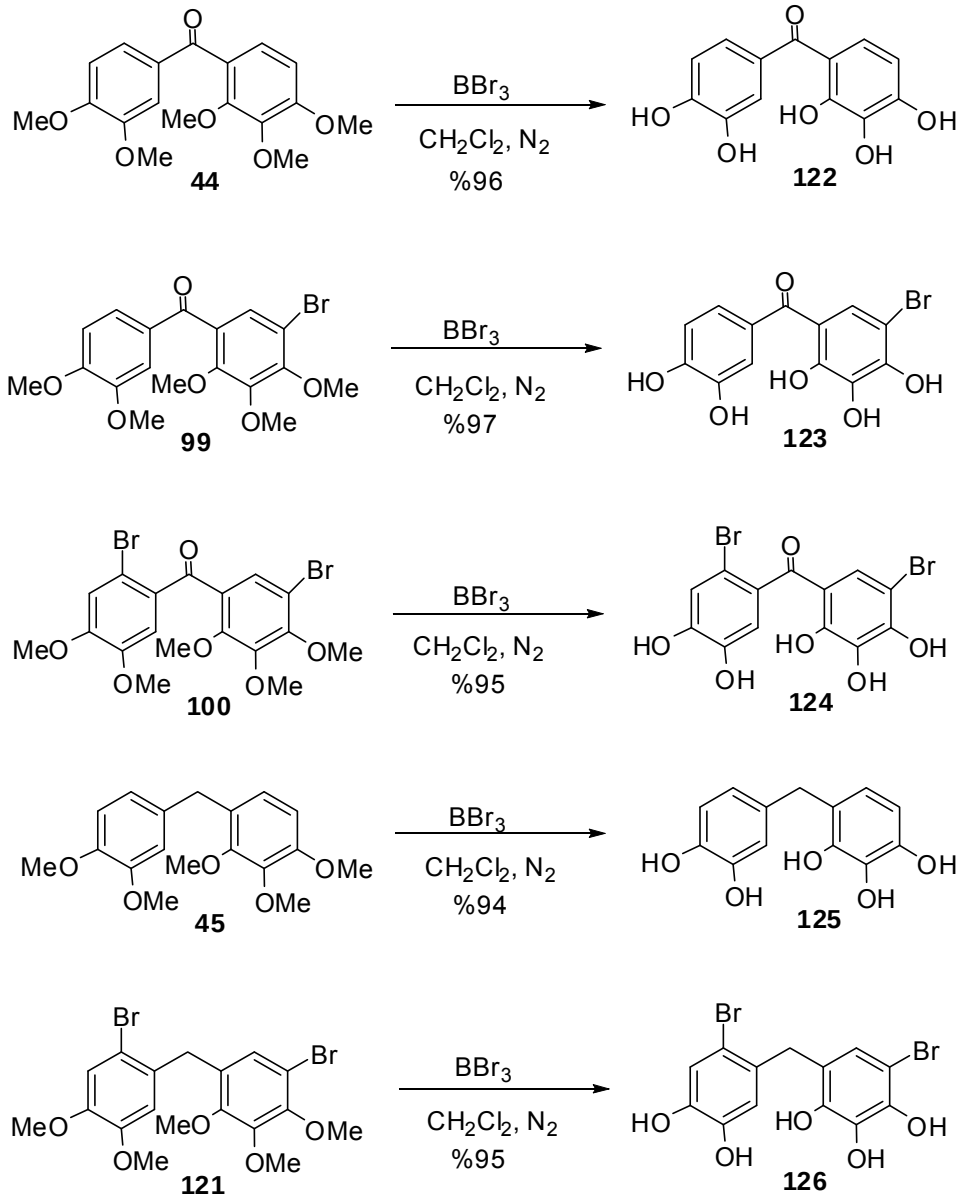


Şema 3.19

3.12. BBr₃ ile demetilleme reaksiyonları

Metil fenil eterler, BBr₃ ile kolayca ilgili fenollere dönüştürülürler (McOmie *at al.* 1968; Balaydın *at al.* 2010; Akbaba *at al.* 2010). Fenolik yapıların biyolojik aktivite göstermeleri kuvvetle muhtemel olduğundan dolayı ve yeni fenolik bileşikler sentezlemek amacıyla **44**, **45**, **99**, **100**, ve **121** nolu bileşiklerin demetilasyonları yapıldı. Bu amaçla bileşikler, önce CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü ve 0°C’de BBr₃ ile reaksiyonuyla **122-126** nolu bileşikler elde edildi.

Genel olarak, yapılan demetilleme reaksiyonları sonucunda oluşan ürünlerin ¹H-NMR spektrumlarında, metoksitlere ait 3.50-4.10 ppm aralığındaki piklerin olmaması ve OH gruplarına ait piklerin mevcudiyeti, reaksiyonların istenen yönde gerçekleştiğini göstermektedir. Benzer şekilde bileşiklere ait ¹³C-NMR spektrumlarında ise alifatik bölgede ki sinyallerin olmaması da (metoksitlere ait pikler) demetilasyonun gerçekleştiğini göstermektedir. **122-126** nolu bileşiklere ait NMR spektrumları Ek 23-27’de görülmektedir.



Şema 3.20

Fenol **122**'nin ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında 12.64 ppm ve 8.18-8.73 ppm arasında multiplet olarak fenolik OH sinyalleri görülmektedir. Fenolik OH sinyallerinin genel olarak yayvan bir sinyal şeklinde rezonans olduğu ve bazende spektrumda gözlenemediği bilinmektedir. Bileşik **123**'ün ^1H -NMR spektrumunda fenolik OH sinyalleri görülmemektedir ancak spektrumda metoksit gruplarına ait sinyallerin olmaması ve ^{13}C -NMR spektrumunda 12 tane aromatik karbon sinyali ve 1 karbonil karbon sinyalinin olması yapıyı desteklemektedir. Bileşik **124**'ün ^1H -NMR

spektrumunda da fenolik OH sinyalleri gözlenememektedir. Benzer şekilde ^{13}C -NMR spektrumunda 12 tane aromatik karbon sinyali ve 1 karbonil karbon sinyalinin olması reaksiyonun gerçekleştiğini göstermekte ve yapıyı da desteklemektedir. İndirgenmiş ürün **125**'in ^1H -NMR spektrumunda 7.56 ppm'de rezonans olan fenolik OH sinyali görülmektedir. Bileşikteki CH_2 grubundaki protonlarında 3.74 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Bileşik **126**'nın ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında da 5 OH grubuna ait sinyallerin, 8.08, 8.07, 7.86, 7.79 ve 7.62 ppm'de çok iyi bir şekilde görülmektedir.

Demetillenen tüm keton türevlerinin (**122-124**) ^1H -NMR spektrumlarında, metoksi gruplarına ait sinyallerin bulunmaması ve ^{13}C -NMR spektrumlarında da alifatik pik olmaması bu grupların OH grubuna dönüştürüldüğü fenolik yapıları desteklemektedir. İndirgenmiş ürün türevlerinin, demetilleme ürünleri **125** ve **126**'ya ait ^1H -NMR spektrumlarında 3.5-4.0 ppm arasında sadece bir sinyalin olması ve bununda integrasyon oranlarından CH_2 grubunun protonlarına ait olduğu düşünülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumlarında alifatik bölgede CH_2 grubuna ait sadece 1 pikin olması da bu iki yapının **125** ve **126** olduğunu desteklemektedir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

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

4.2. Kromatoğrafik ayrımlar

4.2.1 Kolon kromatografisi

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

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar

^1H -NMR Varian 60 MHz spektrometre, ^1H -NMR Varian 200 MHz spektrometre

^1H -NMR Varian 400 MHz spektrometre, ^{13}C -NMR Varian 50 MHz spektrometre

^{13}C -NMR Varian 100 MHz spektrometre, ^1H -NMR Bruker 400 MHz spektrometre

^{13}C -NMR Bruker 100 MHz spektrometre, IR Mattson 1000 FTIR Spektrometre

4.4. Kütle ve elementel analiz

Elementel: Leco CHNS-932 (Michigan, USA). Kütle Thermo-Finnigan mass analyzer

(San Jose, USA), Varian 320-MS (TQ Mass Spectrometer)

4.5. Deneysel kısım

4.5.1. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)'ün sentezi (Kenetleme reaksiyonları için genel yöntem)

150 ml'lik bir behere P_2O_5 (28,8 g, 0,2 mol) ve H_3PO_4 (16,0 g, 0,16 mol) konarak 15 dakika karıştırıldı. Homojen bir karışım elde edildikten sonra reaksiyon kabına önce trimetoksi **98** (4,62 g, 27,5 mmol), sonrada asit **97** (5,0 g, 27,5mmol) konarak 80 °C'de bir ısıtıcının üzerinde cam bir çubukla 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon kabına buzlu su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. 250 ml EtOAc ile ekstrakte edilip Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Daha sonra elde edilen açık sarı ve katı olan madde EtOAc/Hekzan ile kristallendirildi. % 94 verimle **44** nolu bileşik (9,1 g) sentezlendi. Keton **44**'ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Ek 1'de görülmektedir.

(3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil)metanon (44) : Etilasetat ve hekzanda kristallendirildi. Açık sarı renkli kristaller elde edildi. Erime Noktası : 117-119 °C. **^1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (bd, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.29 (dd, AB sisteminin A kısmı 1H, $J=2.0$ Hz, $J=8.4$ Hz), 7.06 (d, AB sisteminin A kısmı 1H, $J=8.6$ Hz), 6.83 (d, AB sisteminin B kısmı 1H, $J=8.4$ Hz), 6.70 (d, AB sisteminin B kısmı 1H, $J=8.6$ Hz), 3.92 (s, OCH_3 , 3H), 3.91 (s, OCH_3 , 3H), 3.90 (s, OCH_3 , 3H), 3.88 (s, OCH_3 , 3H), 3.76 (s, OCH_3 , 3H) **^{13}C -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 194.34 (CO), 155.88 (CH), 153.48 (C), 152.52 (C), 149.14 (C), 142.29 (C), 131.32 (C), 127.03 (C), 125.79 (CH), 124.66 (CH), 111.51 (C), 109.95 (CH), 106.95 (CH), 62.07 (OCH_3), 61.18 (OCH_3), 56.33 (OCH_3), 56.25 (OCH_3), 56.19 (OCH_3); **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2943, 2839, 1646, 1593, 1514, 1496, 1462, 1417, 1273, 1183, 1140, 1097, 1055, 1037, 1021, 988, 920. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: ($C_{18}H_{20}O_6$): %C 65.05; %H 6.07 Bulunan %C 64.74, %H 6.05; MS (CI) m/z 332.1 (M^+).

4.5.2. (5-brom-2,3,4-trimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil) metanon (99)'in sentezi

44 (1,0 g, 3 mmol) bileşiği, 100 ml'lik balona kondu. 40 ml CHCl_3 ile çözülerek üzerine 1ekivalent. (482 mg, 3 mmol) Br_2 damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra EtOAc/Hekzan ile kristallendirildi. Beyaz renkli olan monobrom **99** (1,22 g) % 96 verimle sentezlendi. Monobrom **99**'un $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları Ek 1.2'de görülmektedir.

(5-brom-2,3,4-trimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (99) : Etilasetat ve hekzanda kristallendirildi. Beyaz renkli kristaller elde edildi. Erime Noktası: 136-138 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J=2.0$ Hz, aromatik, 1H), 7.27 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=2.0$ Hz, $J=8.3$ Hz, aromatik, 1H), 7.24 (s, aromatik, 1H), 6.85 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.4$ Hz, aromatik, 1H), 3.96 (s, OCH_3 , 3H), 3.94 (s, OCH_3 , 6H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 3.77 (s, OCH_3 , 3H) **$^{13}\text{C-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 192.92 (CO), 153.99 (C), 153.08 (C), 151.85 (C), 149.34 (C), 147.68 (C), 130.87 (C), 130.36 (C), 126.87 (CH), 126.29 (CH), 111.56 (C), 111.09, 110.08, (CH), 62.20 (OCH_3), 61.43 (OCH_3), 61.37 (OCH_3), 56.33(OCH_3), 56.26 (OCH_3). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3067, 2934, 2861, 1660, 1593, 1513, 1462, 1415, 1238, 1163, 1147, 1084, 1046, 917. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$): %C 52.57; %H 4.66 Bulunan %C 52.30, %H 4.60; MS (CI) m/z 411.0 (M^+).

4.5.3. (5-brom-2,3,4-trimetilfenil)(3-brom-4,5-dimetilfenil)metanon (100)'ün sentezi

Keton **44** (1,0 g, 3 mmol), 100 ml'lik balona kondu. 50 ml CHCl_3 ile çözülerek üzerine 2 ekivalent. (964 mg, 6 mmol) Br_2 damla damla 5 dakika ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Alınan NMR sonucunda sadece monobrom (**99**) ürünü gözlemlendi. Belli aralıklarla NMR alındı. Reaksiyona 15 gün daha devam edildi. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra EtOAc/Hekzan (1:6) kolon kromatoğrafisi yapıldı (SiO_2 , 110 g). Sırasıyla dibrom **100** (369 mg, % 25) ve monobrom **99** (930 mg, % 75) sentezlendi.

(5-brom-2,3,4-trimetoksifenil)(2-brom-4,5-dimetoksifenil)metanon (100): Koyu kahverengi ve sıvıdır. Dibrom **100**'ün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları Ek 1.3'de görülmektedir. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (s, aromatik, 1H), 6.99 (s, aromatik, 1H), 6.95 (s, aromatik, 1H), 3.94 (s, OCH_3 , 3H), 3.88 (s, OCH_3 , 3H), 3.83 (s, OCH_3 , 3H), 3.82 (s, OCH_3 , 3H), 3.64 (s, OCH_3 , 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 192.97 (CO), 154.93 (C), 153.54 (C), 151.68 (C), 148.43 (C), 147.50 (C), 133.35 (C), 129.81 (CH), 128.77 (CH), 116.20 (CH), 113.24 (C), 112.03 (C), 111.66, (C), 61.78 (OCH_3), 61.38 (OCH_3), 61.31 (OCH_3), 56.52 (OCH_3), 56.44 (OCH_3). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2939, 2842, 1661, 1593, 1506, 1461, 1404, 1376, 1334, 1295, 1261, 1218, 1166, 1094, 1056, 1030, 999, 939. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_6$): %C 44.11, %H 3.70 Bulunan %C 43.92, %H 3.67; MS (CI) m/z 490.9 (M^+).

4.5.4. Keton **44**'ün CAN/ LiBr ile reaksiyonu

4.5.4.a. Keton **44**'ün CAN/ LiBr (1,1 ekivalent) ile reaksiyonu

CAN (0,603 g, 1,1 mmol)'ın CH_3CN (15 ml)'deki çözeltisi, azot atmosferinde **44** (332 mg, 1 mmol) nolu bileşiğin ve LiBr (96 mg, 1,1 mmol)'ün CH_3CN (15 ml)'deki çözeltisine damla damla 10 dk'da ilave edildi. Oda sıcaklığındaki reaksiyon 3 gün karıştırıldı. İTK kontrolü ile çıkış bileşiğinin bittiği anlaşıldı. Karışıma su (15 ml) ilave edildi ve EtOAc (40 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra 2 kez daha EtOAc (40 ml) ile ekstrakte edildi. EtOAc fazları birleştirildi ve NaHCO_3 çözeltisi (2x20 ml), su (2x20 ml) ve doymuş NaCl çözeltisi (20 ml) ile yıkandı. Organik faz , Na_2SO_4 ile kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. EtOAc/Hekzan ile kristallendirilerek monobrom **99** (401 mg) %97 verimle elde edildi.

4.5.4.b. Keton **44**'ün CAN/ LiBr (2,2 ekivalent) ile reaksiyonu

CAN (1,21 g, 2,2 mmol)'ın CH_3CN (25 ml)'deki çözeltisi, azot atmosferinde **44** (332 mg, 1 mmol) nolu bileşiğin ve LiBr (192 mg, 2,2 mmol)'ün CH_3CN (20 ml)'deki

çözeltisine damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığındaki reaksiyon 7 gün karıştırıldı. İTK kontrolü ile çıkış bileşiğinin bittiği anlaşıldı. Karışıma su (20 ml) ilave edildi ve EtOAc (40 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra 2 kez daha EtOAc (40 ml) ile ekstrakte edildi. EtOAc fazları birleştirildi ve NaHCO₃ çözeltisi (2x20 ml), su (2x20 ml) ve doymuş NaCl çözeltisi (20 ml) ile yıkandı. Organik faz, Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda ana ürün olarak dibrom **99** (%87) ve monobrom **100** (%13) elde edildi. Bulunan bu verimler, alınan ¹H-NMR spektrumunun integrasyon değerlerinden hesaplandı.

4.5.4.c. Keton **44**'ün CAN/ LiBr (6 ekivalent) ile reaksiyonu

CAN (3.29 g, 6 mmol)'ın CH₃CN (30 ml)'deki çözeltisi, azot atmosferinde **44** (332 mg, 1 mmol) nolu bileşiğin ve LiBr (522 mg, 6 mmol)'ün CH₃CN (30 ml)'deki çözeltisine damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığındaki reaksiyon 6 gün karıştırıldı. İTK kontrolü ile çıkış bileşiğinin bittiği anlaşıldı. Karışıma su (20 ml) ilave edildi ve EtOAc (40 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra 2 kez daha EtOAc (40 ml) ile ekstrakte edildi. EtOAc fazları birleştirildi ve NaHCO₃ çözeltisi (2x30 ml), su (2x30 ml) ve doymuş NaCl çözeltisi (30 ml) ile yıkandı. Organik faz, Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda ana ürün olarak dibrom **100** (466 mg, %95) elde edildi.

4.5.5. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (**44**)'ün 6 ekv. Br₂ ile reaksiyonu

Keton **44** (2,0 g, 6 mmol) bileşiği, 100 ml'lik balona kondu. 50 ml CHCl₃ ile çözülerek üzerine 6 ekv. (36 mmol, 5,77 g) Br₂ damla damla ilave edilerek 3 gün reflüks edildi. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra EtOAc/Hekzan (1:6) kolon kromatografisi (SiO₂, 110 g) yapıldı. Sırasıyla tribrom fenol **103** (52 mg, %1,6), tribrom fenol **102** (200 mg, %6), dibrom fenol **101** (1,950 g, %68), dibrom **100** (472 mg, %20) ve dibrom **104** (55 mg, %1,9) elde edildi.

(5-brom-2-hidroksi-3,4-dimetoksifenil)(2-brom-4,5-dimetoksifenil)metanon (101):

Etilasetat/Hekzan ile kristallendirildi. Beyaz kristaller elde edildi. Erime noktası: 143-146 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.27 (s, OH, 1H), 7.26 (s, aromatik, 1H), 7.11 (s, aromatik, 1H), 6.81 (s, aromatik, 1H), 4.09 (s, OCH₃, 3H), 3.98 (s, OCH₃, 3H), 3.96 (s, OCH₃, 3H), 3.88 (s, OCH₃, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 199.50 (CO), 158.46 (C), 156.56 (C), 151.33 (C), 148.62 (C), 141.83 (C), 131.80 (CH), 130.89 (C), 116.84 (C), 116.11 (C), 111.70 (C), 110.49 (C), 106.13 (C), 61.54 (OCH₃), 61.34 (OCH₃), 56.59 (OCH₃), 56.49 (OCH₃). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3011, 2943, 2837, 2047, 1749, 1631, 1507, 1476, 1442, 1409, 1311, 1261, 1206, 1168, 1108, 1052, 1028, 987, 964, 912. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: (C₁₇H₁₆Br₂O₆): %C 42.89; %H 3.39 Bulunan %C 42.84, %H 3.41; MS (CI) m/z 476.9 (M⁺).

(5-brom-2-hidroksi-3,4-dimetoksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)metanon

(102): Etilasetat/Hekzan ile kristallendirildi. Açık kahverengi kristaller elde edildi. Erime noktası: 128-130 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.12 (s, OH, 1H), 7.17 (s, aromatik, 1H), 6.80 (s, aromatik, 1H), 4.09 (s, OCH₃, 3H), 3.97 (s, OCH₃, 3H), 3.94 (s, OCH₃, 3H), 3.87 (s, OCH₃, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 198.72 (CO), 158.64 (C), 156.88 (C), 153.0 (C), 149.36 (C), 141.85 (C), 135.87 (C), 131.30 (CH), 123.17 (C), 116.30 (C), 112.86 (C), 111.09 (C), 106.46 (C), 61.56 (OCH₃), 61.36 (OCH₃), 60.93 (OCH₃), 56.66 (OCH₃). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2998, 2940, 2848, 1626, 1545, 1475, 1415, 1373, 1323, 1295, 1256, 1204, 1166, 1127, 1063, 1035, 1002, 968, 915. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: (C₁₇H₁₅Br₃O₆): %C 36.79, %H 2.72 Bulunan %C 36.84, %H 2.68; MS (CI) m/z 555.9 (M⁺).

(5-brom-2-hidroksi-3,4-dimetoksifenil)(2,6-dibrom-3,4-dimetoksifenil)metanon

(103): Etilasetat/Hekzan ile kristallendirildi. Beyaz kristaller elde edildi. Erime noktası: 122-125 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.06 (s, OH, 1H), 7.14 (s, aromatik, 1H), 7.10 (s, aromatik, 1H), 4.03 (s, OCH₃, 3H), 3.98 (s, OCH₃, 3H), 3.95 (s, OCH₃, 3H), 3.89 (s, OCH₃, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 197.63 (CO), 158.50 (C), 156.79 (C), 154.84 (C), 146.60 (C), 141.86 (C), 132.19 (C), 130.47 (CH), 116.55 (C), 116.32 (CH), 115.95 (C), 113.98 (C), 106.60 (C), 61.51 (OCH₃), 61.35 (OCH₃), 61.00 (OCH₃),

56.71 (OCH₃). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2937, 2841, 1624, 1580, 1544, 1478, 1445, 1419, 1372, 1320, 1260, 1214, 1125, 1054, 1035, 987, 961; **MS** (CI) m/z 554.9 (M⁺).

(2,3-dibrom-4,5,6-trimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (104) :

Etilasetat/Hekzan ile kristallendirildi. Açık kahverengi kristaller elde edildi. Erime noktası: 141-143 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J*=1.8 Hz, aromatik, 1H), 7.20 (dd, AB sisteminin A kısmı, *J*=1.9 Hz, *J*=8.4 Hz, aromatik, 1H), 6.84 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.4 Hz, aromatik, 1H), 3.96 (s, OCH₃, 3H), 3.95 (s, OCH₃, 3H), 3.94 (s, OCH₃, 6H), 3.77 (s, OCH₃, 3H) **¹³C-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 191.83 (CO), 154.47 (C), 153.12 (C), 150.96 (C), 149.73 (C), 146.85 (C), 133.09 (C), 129.37 (C), 126.06 (CH), 116.92 (C), 115.66 (C), 110.63 (C), 110.36 (C), 62.13 (OCH₃), 61.35 (OCH₃), 56.31 (OCH₃), 56.28 (OCH₃). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2937, 2854, 1665, 1593, 1513, 1460, 1418, 1399, 1296, 1270, 1206, 1164, 1142, 1094, 1021, 999. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: (C₁₈H₁₈Br₂O₆): %C 44.11, %H 3.70 Bulunan %C 44.11, %H 3.71; **MS** (CI) m/z 490.9 (M⁺).

4.5.6. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)'ün 10 ekv. Br₂ ile reaksiyonu

Keton **44** (1.0 g, 3 mmol) bileşiği, 100 ml'lik balona kondu. 50 ml CHCl₃ ile çözülerek üzerine 10 ekv. (30 mmol, 1.54 ml) Br₂ damla damla ilave edilerek 8 gün **oda sıcaklığında** karıştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra EtOAc/Hekzan (1:6) kolon kromatoğrafisi yapıldı. Sırasıyla tribrom fenol **103** (40 mg, %2,4), tribrom fenol **102** (217 mg, %13), dibrom fenol **101** (1.046 g, %73), dibrom **100** (30 mg, %2) ve dibrom **104** (20 mg, %1,4) elde edildi.

Keton **44** (1.0 g, 3 mmol) bileşiği, 100 ml'lik balona kondu. 50 ml CHCl₃ ile çözülerek üzerine 10 ekv. (30 mmol, 1.54 ml) Br₂ damla damla ilave edilerek 8 gün **reflüks** edildi. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra EtOAc/Hekzan (1:6) kolon kromatoğrafisi yapıldı. Sırasıyla tribrom fenol **103** (35 mg, %2,1), tribrom fenol **102** (183 mg, %11),

Dibrom fenol **101** (1,060 g, %74), dibrom **100** (44 mg, %3), ve dibrom **104** (22 mg, %1,5) elde edildi.

4.5.7. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)'ün Fe katalizörlüğünde Br₂ ile reaksiyonu

Keton **44** (1.0 g, 3 mmol) bileşiği, 100 ml'lik balona kondu. 50 ml AcOH ile çözülerek üzerine Fe (240 mg, 4.3 mmol) ve 3,5 ml Br₂ damla damla ilave edilerek 5 saat reflüks edildi. Reaksiyon sonucunda karışım buzlu su bulunan bir kaba konarak 1 gün bekletildi ve nuçe erlenine konarak vakumla süzöldü. Kalan katı kısım CH₂Cl₂ (3x100 ml) ile yıkandı. Organik fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra EtOAc/Hekzan (1:9) ile kolon kromatografisi yapıldı (1,430 g). Sırasıyla, parçalanma ürünü olan **107** (%63, 710 mg), tetrabrom **106** (%19, 380 mg) ve tribrom **105** (%7, 120 mg) elde edildi.

(2-brom-4,5-dimetoksifenil)(2,3-dibrom-4,5,6-trimetoksifenil)metanon (105) : CH₂Cl₂/Hekzan ile kristallendirildi. Beyaz kristaller elde edildi. Erime noktası: 102-104 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (s, aromatik, 1H), 7.08 (s, aromatik, 1H), 3.95 (s, OCH₃, 3H), 3.93 (s, OCH₃, 3H), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 3.87 (s, OCH₃, 3H), 3.77 (s, OCH₃, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 190.92 (CO), 153.57 (C), 153.27 (C), 151.19 (C), 148.56 (C), 146.91 (C), 133.74 (C), 129.14 (C), 117.42 (C), 117.07 (CH), 116.20 (C), 115.19 (C), 114.85 (CH), 61.88 (OCH₃), 61.47 (OCH₃), 61.32 (OCH₃), 56.60 (OCH₃), 56.47 (OCH₃). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3006, 2946, 2840, 1649, 1586, 1507, 1455, 1395, 1371, 1342, 1299, 1267, 1205, 1161, 1067, 1090, 1035, 1020, 1002, 936. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: (C₁₈H₁₇Br₃O₆): %C 37.99, %H 3.01 Bulunan %C 37.91, %H 2.99; MS (CI) m/z 568.9 (M⁺).

(2,3-dibrom-4,5,6-trimetoksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)metanon (106): EtOAc/Hekzan ile kristallendirildi. Kahverengi kristaller elde edildi. Erime noktası: 113-115 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (s, aromatik, 1H), 3.94 (s, OCH₃, 3H), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 3.90 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 3.72 (s, OCH₃, 3H). ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 191.45 (CO), 153.88 (C), 152.33 (C), 151.40 (C), 151.11

(C), 146.80 (C), 135.17 (C), 133.14 (C), 124.53 (C), 117.42 (C), 116.50 (C), 116.46 (C), 115.11 (CH), 61.95 (OCH₃), 61.46 (OCH₃), 61.34 (OCH₃), 60.95 (OCH₃), 56.63 (OCH₃). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3077, 2979, 2939, 2844, 1673, 1579, 1554, 1462, 1401, 1304, 1200, 1161, 1105, 1078, 1041, 993, 940, 909. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: (C₁₈H₁₆BrO₆): %C 33.37, %H 2.49 Bulunan %C 33.29, %H 2.46; MS (CI) m/z 648.8 (M⁺).

1,2,3-tribrom-4,5-dimetoksibenzen (107) : EtOAc/Hekzan ile kristallendirildi. Beyaz kristaller elde edildi. Literatürdeki erime noktası: 86 °C (Frejka and Sefranek 1936), Bulunan: 82-84 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (s, aromatik, 1H), 3.86 (s, OCH₃, 3H), 3.83 (s, OCH₃, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 152.99 (C), 147.32 (C), 122.36 (C), 119.86 (C), 118.67 (C), 116.55 (CH), 60.76 (OCH₃), 56.65, (OCH₃).

4.5.8. 2,3,4-trimetoksibenzen'nin (98) 2 ekv. Br₂ ile reaksiyonu ve 1,5-dibromo-2,3,4-trimetoksibenzen'in (110) AcOH ile PPA ortamında reaksiyon denemesi

50 ml'lik bir balona, trimetoksi **98** (500 mg, 29 mmol) konarak 30 ml CHCl₃ ile çözüldü. Üzerine 2 ekv. (58 mmol, 950 mg) Br₂ damlalıklarla ilave edildi. Oda sıcaklığında 36 saat karıştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra, bileşik **110** (911 mg, %94) sentezlendi. Bileşik **110**'un PPA ortamında CH₃COOH ile reaksiyonu yapıldı. 4.5.1'deki deneysel şartlar uygulanarak yapılan reaksiyonun gerçekleşmediği görüldü.

1,5-dibrom-2,3,4-trimetoksibenzen (110): Erime noktası: 104 °C. Literatürdeki erime noktası: 100-110 °C (Kohn and Grun 1925). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, aromatik, 1H), 3.92 (s, OCH₃, 3H), 3.88 (s, OCH₃, 6H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 151.16 (C), 148.62 (C), 130.04 (CH) 112.56 (C), 61.66 (OCH₃), 61.37 (OCH₃).

4.5.9. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (44)'ün AcOH ile reaksiyon denemesi

50 ml'lik beherde 0,838 g H_3PO_4 ve 1,56g P_2O_5 karışımından elde edilen polifosforik asitle, **44** (200 mg, 0,6 mmol) bileşiği ve AcOH (0,36 g, 6 mmol) ile 80°C'de kenetlenme reaksiyonuna tabi tutuldu (4.5.1.). Bir ısıtıcının üzerinde cam bir bagetle 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon kabına buzlu su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. EtOAc (2x50 ml) ile ekstrakte edilip Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Alınan 200 ^1H -NMR spektrumuna göre reaksiyonun gerçekleşmediği görüldü. Reaksiyon sonucu alınan NMR spektrumundan sadece keton **44**'ün olduğu belirlendi.

4.5.10. (2 ekv). 3,4-dimetoksibenzoik asit'in (97), (1 ekv). 1,2,3-trimetoksibenzen (98) ile reaksiyon denemesi

100 ml'lik behere H_3PO_4 (5,4 mmol, 3,143 g) ve P_2O_5 (5,4 mmol, 5,6 g) konarak 80 °C'de karıştırıldı. **97** (5,4 mmol, 1,0 g) bileşiği ve **98** (2,7 mmol, 0,461 g) bileşiği 4.5.1.'de yapılan kenetlenme reaksiyonuna tabi tutuldu. Bir ısıtıcının üzerinde cam bir bagetle 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon kabına buzlu su ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. EtOAc (3x50 ml) ile ekstrakte edilip Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Alınan 200 ^1H -NMR spektrumuna göre beklenen ürün **113**'ün gerçekleşmediği görüldü. Oluşan ürünün keton **44** olduğu belirlendi.

4.5.11. Ksanton Sentezi: (5-brom-2-hidroksi-3,4-dimetoksifenil)(2-brom-4,5-dimetoksifenil)metanon (101)'in NEt_3 ile Reaksiyonu

Termoliz tüpüne **101** (332 mg, 1 mmol), 3 ml benzen ve 2 ml NEt_3 konarak 180 °C'de 3 gün süreyle ısıtıldı. Yapılan İTK kontrolü ile çıkış molekülünün tam olarak bitmediği gözlemlendi. Reaksiyon karışımı altına buz konarak %1'lik HCl (15ml) çözeltisi ile asitlendirildi ve EtOAc (3x50ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar

Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı silikajel (130 g) kolondan (Hekzan/EtOAc, 4:1) elue edildi. İlk gelen eluatların çıkış bileşiği **101**, sonraki eluatların ise iki maddenin karışımı olduğu belirlendi. Eluat kontrolleri İTK ve ¹H-NMR ile yapıldı. Çözücü içinde ağzı açık bırakılarak kristallendirildi. Bir hafta sonra aynı kab içerisinde beyaz ve açık sarı kristallerin oluştuğu gözlemlendi. Çözücü başka bir kaba alınarak her iki kristal birbirinden ayırt edildi. Ksanton **114** ve diol **115** (tahmini) olduğu düşünülen bileşik elde edildi.

2-brom-3,4,6,7-tetrametoksi-9H-ksanten-9-on (114) : EtOAc/Hekzan/CH₂Cl₂ içerisinde, oda sıcaklığında çözücüsü uçurularak uzun süre bekletildi. Şeffaf beyaz kristaller şeklinde elde edildi. Erime noktası: 210-212 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.281(s, aromatik, 1H), 7.627(s, aromatik, 1H), 7.00 (s, aromatik, 1H), 4.08 (s, OCH₃, 3H), 4.06 (s, OCH₃, 3H), 4.03 (s, OCH₃, 6H), 3.99 (s, OCH₃, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 174.54 (CO), 155.81 (C), 154.49 (C), 152.51 (C), 150.32 (C), 147.31 (C), 142.15 (C), 124.82 (CH), 119.35 (C), 114.76 (C), 113.26 (C), 105.67 (CH), 100.08 (CH), 62.14 (OCH₃), 61.58 (OCH₃), 56.78 (OCH₃), 56.60 (OCH₃). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3379, 3074, 2994, 2944, 2831, 2039, 1645, 1618, 1585, 1557, 1509, 1453, 1428, 1339, 1273, 1226, 1203, 1173, 1153, 1076, 1044, 1011, 971, 957; MS (CI) m/z 395.0(M⁺).

(5-brom-2,3-dihidroksi-4-metoksifenil)(2-brom-4,5-dimetoksifenil)metanon (115) : EtOAc/Hekzan/CH₂Cl₂ çözücüsü oda sıcaklığında uçurularak uzun süre bekletildi. Açık sarı kristaller elde edildi. Erime noktası: 203-206 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.39 (s, OH, 1H), 7.22 (s, aromatik, 1H), 7.09 (s, aromatik, 1H), 6.80 (s, aromatik, 1H), 6.72 (s, OH, 1H), 4.07 (s, OCH₃, 3H), 3.95 (s, OCH₃, 3H), 3.87 (s, OCH₃, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 199.42 (CO), 156.35 (C), 153.15 (C), 151.30 (C), 148.66 (C), 135.16 (C), 132.49 (CH), 130.99 (C), 116.12 (CH), 115.07 (C), 111.74 (CH), 110.51 (C), 98.85 (C), 61.34 (OCH₃), 56.59 (OCH₃), 56.50 (OCH₃). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3380, 2949, 2848, 1623, 1506, 1466, 1425, 1381, 1333, 1209, 1111, 1044, 1023, 997, 918; MS (CI) m/z 462.9 (M⁺).

4.5.12. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanol (117) ve 1-((3,4-dimetoksifenil)(metoksi)metil)-2,3,4-trimetoksibenzen'in (118) sentezi

100 ml'lik bir balona, keton **44** (500 mg, 1,5 mmol) kondu ve 40 ml MeOH çözüldü. NaBH₄ (340 mg, 8,9 mmol, 6 ekivalent) yavaş yavaş 10 dk'da ilave edildi. Reaksiyon 1 gün karıştırıldı ve İTK ile reaksiyonun bittiği gözlemlendi. Çözücüsü tamamen çekirildikten sonra, önce 10 ml su ilave edildi ve % 1 lik 30 ml HCl çözeltisi ile asitlendirildi ve CH₂Cl₂ (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. % 95 verimle **117** nolu bileşik elde edildi.

Reaksiyon sonucunda ortamdaki MeOH tam olarak uzaklaştırılmadığında, ortama HCl verildikten sonra work-up yapılırken veya sıcakta ortamdan MeOH uzaklaştırılırken **118** nolu bileşiğin olduğu düşünülmektedir.

(3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil)metanol (117) : EtOAc/Hekzan ile kristallendirildi. Beyaz kristaller elde edildi. Erime noktası: 104-106 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (bs, aromatik, 1H), 6.93 (d, AB sisteminin A kısmı 1H, J = 8.6 Hz), 6.82 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 1,6 Hz, J = 8,3 Hz, 1H), 6.79 (d, AB sisteminin B kısmı J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.6 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.98 (d, OH, J = 5.6 Hz, 1H), 3.844 (s, OCH₃, 3H), 3.841 (s, OCH₃, 3H), 3.836 (s, OCH₃, 6H), 3.68 (s, OCH₃, 3H). ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 153.58(C), 151.49(C) (C), 149.05(C), 148.35 (C), 136.88 (C), 130.20 (C), 122.33 (CH), 118.88 (CH), 111.04 (CH), 110.06 (CH), 109.95 (C), 107.18 (CH), 72.29 (COH), 61.05 (OCH₃), 60.90 (OCH₃), 56.19 (OCH₃), 56.11(OCH₃), 56.06 (OCH₃). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3513, 3001, 2936, 2839, 2032, 1905, 1838, 1600, 1512, 1352, 1287, 1138, 1100, 1027, 954, 933. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: (C₁₈H₂₂O₆): %C 64.64, %H 6.63 Bulunan %C 64.96, %H 6.71; MS (CI) m/z 317.1 (M⁺).

1-((3,4-dimetoksifenil)(metoksi)metil)-2,3,4-trimetoksibenzen (118) : Çözücüsü uçurularak uzun süre bekletildi. Açık sarı ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 51-54 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 1.9 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.7 Hz, 1H), 5.49 (s, CH, 1H), 3.838 (s, OCH₃, 3H), 3.835 (s, OCH₃, 3H), 3.82 (s, OCH₃, 3H), 3.81 (s, OCH₃, 3H), 3.74 (s, OCH₃, 3H), 3.35 (s, OCH₃, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 153.28 (C), 151.71 (C), 149.14 (C), 148.46 (C), 142.30 (C), 135.00 (C), 128.58 (C), 121.75 (CH), 119.68 (CH), 111.20 (CH), 110.59 (CH), 107.61 (CH), 79.37 (CH), 61.02 (OCH₃), 60.85 (OCH₃), 57.13 (OCH₃), 56.16 (OCH₃), 56.08 (OCH₃), 56.05 (OCH₃). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2935, 2835, 1598, 1514, 1494, 1463, 1416, 1286, 1261, 1234, 1139, 1095, 1029. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: (C₁₈H₂₄O₆): %C 65.50, %H 6.94 Bulunan %C 65.56, %H 7.21; MS (CI) m/z 348.1 (M⁺).

4.5.13. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (45)'in sentezi

50 ml'lik iki boyunlu bir balona, 2.1 g (6.3 mmol) keton **44**'ün 4ml etilen glikoldeki çözeltisine KOH (227 mg, 5,9 mmol) ilave edildi. Azot atmosferinde karışıma hidrazin hidrat (0,6 ml, 619 mg, 12 mmol) ilave edildikten sonra 110 °C'de 1 saat ısıtıldı. Daha sonra da 190 °C'de 3 gün karıştırıldı. İTK ile reaksiyon kontrolü yapıldıktan sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. HCl çözeltisi (%10, 10 ml) ile asitlendirildi. EtOAc (3x40 ml) ile ekstrakte edildi. Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra süzülüp çözücüsü uzaklaştırıldı. %30 EtOAc/Hekzan ile silikajel kolondan (80 g) süzüldü. %83 (1.673 g) verimle indirgenmiş ürün **45** elde edildi.

1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (45) : Metanolde ısıtılarak buzdolabında 4 °C'de kristallendirildi. Beyaz kristaller elde edildi. Erime noktası: 58-60 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.79 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 8.1 Hz, 1H) 6.78 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, AB sisteminin B kısmı, J=1.8 Hz, J=8.1, 1H), 6.60 (d, AB sisteminin B kısmı, J=8.5Hz, 1H), 3.88, (s, OCH₃, 3H), 3.87 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, CH₂, 2H), 3.84 (s, OCH₃, 6H),

3.77 (s, OCH₃, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 152.52 (C), 152.03 (C) (C), 149.05, 147.46 (C), 142.61 (C), 134.26 (C), 127.74 (C), 124.53 (CH), 120.90 (CH), 112.48 (CH), 111.43 (CH), 107.43 (CH), 60.98 (OCH₃), 60.92 (OCH₃), 56.20 (OCH₃), 56.12 (OCH₃), 56.01 (OCH₃), 35.49 (CH₂) IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2991, 2940, 2836, 1601, 1513, 1494, 1465, 1442, 1417, 1311, 1275, 1260, 1204, 1164, 1136, 1100, 1094, 1027, 917. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: (C₁₈H₂₂O₅): %C 67.91, %H 6.97 Bulunan %C 67.97, %H 6.99; MS (CI) m/z 318.1 (M⁺).

4.5.14. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (45)'in CAN ve LiBr (1 ekivalent) ile bromlanması

CAN (1,086 g, 1,98 mmol)'ın CH₃CN (15 ml)'deki çözeltisi, azot atmosferinde **45** (630 mg, 1.98 mmol) nolu bileşiğin ve LiBr (172 mg, 1,98 mmol)'ün CH₃CN (15 ml)'deki çözeltisine damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığındaki reaksiyon 3 gün karıştırıldı. İTK kontrolü ile çıkış bileşiğinin bittiği anlaşıldı. Karışıma su (15 ml) ilave edildi ve EtOAc (40) ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra 2 kez daha EtOAc (40 ml) ile ekstrakte edildi. EtOAc fazları birleştirildi ve NaHCO₃ çözeltisi (2x20 ml), su (2x20 ml) ve doymuş NaCl çözeltisi (20 ml) ile yıkandı. Organik faz, Na₂SO₄ ile kurutuldu, ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Sırasıyla **121** (47 mg, %5), **119** (299 mg, %38) ve **120** (409 mg, %52) izole edildi. Monobrom **119** ve monobrom **120** sıvı, dibrom **121** ise CH₂Cl₂/MeOH ile açık sarı renkli kristal olarak elde edildi.

1-brom-5-(3,4-dimetoksifenil)-2,3,4-trimetoksibenzen (119) : Sıvı olarak elde edildi. Açık sarı renkli. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (s, aromatik, 1H), 6.79 (d, AB sisteminin A kısmı J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (s, aromatik, 1H), 6.71 (dd, AB sisteminin B kısmı, J = 8.2 Hz, 1H), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 3.87 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, OCH₃, 6H), 3.83 (s, CH₂, 2H), 3.76 (s, OCH₃, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 151.55 (C), 149.91 (C), 149.14 (C), 147.73 (C), 133.04 (C), 132.20 (C), 127.93 (CH), 127.59 (C), 121.06 (CH), 112.52 (CH), 111.51 (CH), 111.47 (C), 61.19 (OCH₃), 61.15 (OCH₃), 61.04 (OCH₃), 56.12 (OCH₃), 56.10 (OCH₃), 35.44 (-CH₂-). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2928, 2850, 1590, 1513, 1460, 1418, 1403, 1292, 1236, 1139, 1082, 1037, 1006, 962.

Elementel Analiz: Hesaplanan: (C₁₈H₂₁BrO₅): %C 54.42, %H 5.33 Bulunan %C 54.47, %H 5.36; MS (CI) m/z 398.1 (M⁺).

1-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-2,3,4-trimetoksibenzen (120) : Sıvı olarak elde edildi. 20 gün bekletildikten sonra katılaştığı görüldü. Açık sarı renkli. Erime noktası: 75-77 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (s, aromatik, 1H), 6.68 (d, AB sisteminin A kısmı 1H, J = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (s, aromatik, 1H), 6.58 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.6 Hz, 1H), 3.97 (s, CH₂, 2H), 3.87 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 3.832 (s, OCH₃, 3H), 3.828 (s, OCH₃, 3H), 3.75 (s, OCH₃, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 152.62 (C), 152.04 (C), 148.58 (C), 148.15 (C), 132.56 (C), 126.19 (CH), 124.31 (CH), 115.67 (CH), 114.71 (C), 113.86 (CH), 113.77 (C), 107.34 (CH), 60.97 (OCH₃), 60.95 (OCH₃), 56.36, (OCH₃), 56.15 (2 OCH₃), 35.44 (CH₂) **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3072, 3008, 2937, 2834, 2602, 2021, 1723, 1601, 1510, 1491, 1467, 1443, 1428, 1415, 1385, 1343, 1329, 1257, 1228, 1200, 1193, 1170, 1095, 1036, 972, 937, 905. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: (C₁₈H₂₁BrO₅): %C 54.42, %H 5.33 Bulunan %C 54.47, %H 5.36; MS (CI) m/z 396.0 (M⁺).

1-brom-5-(2-brom-4,5-dimetoksifenil)-2,3,4-trimetoksibenzen (121) : CH₂Cl₂/Hekzan'da kristallendirildi. Açık sarı renkli. Erime noktası: 97-100 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (s, aromatik, 1H), 6.87 (s, aromatik, 1H), 6.64 (s, aromatik, 1H), 3.95 (s, CH₂, 2H), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 3.88 (s, OCH₃, 3H), 3.86 (s, OCH₃, 3H), 3.84 (s, OCH₃, 3H), 3.78 (s, OCH₃, 3H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 151.56 (C), 150.00 (C), 148.67 (C), 148.44 (C), 147.64 (C), 131.31 (C), 130.75 (CH), 127.57 (CH), 115.78 (CH), 114.85 (CH), 113.94 (CH), 111.55 (C), 61.21, 61.00, 56.37, 56.26 (OCH₃), 35.35 (CH₂) **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3074, 2957, 2052, 2010, 1935, 1715, 1610, 1592, 1522; MS (CI) m/z 475.9 (M⁺).

4.5.15. 1-(3,4-dimetoksibenzil)-2,3,4-trimetoksibenzen (**45**)'in CAN ve LiBr (2,1 ekv. ve 5,1 ekv.) ile bromlanması

CAN (724mg, 1,32 mmol, 2,1 ekv.)'in CH₃CN (20 ml)'deki çözeltisi, azot atmosferinde **45** (200 mg, 0,6 mmol) ve LiBr (114 mg, 1,32 mmol, 2,1 ekv.)'ün CH₃CN (120 ml)'deki çözeltisine damla damla ilave edildi. 4.5.15'deki deneysel şartlar uygulandı. Reaksiyon sonunda %95 verimle (287 mg) dibrom **121** elde edildi.

CAN (1,723g, 3,14 mmol, 5,1 ekv.)'in CH₃CN (25 ml)'deki çözeltisi, azot atmosferinde **45** (200 mg, 0,6 mmol) ve LiBr (273 mg, 3,14 mmol, 5,1 ekv.)'ün CH₃CN (120 ml)'deki çözeltisine damla damla ilave edildi. 4.5.15'deki deneysel şartlar uygulandı. Reaksiyon sonunda %98 verimle (293 mg) dibrom **121** elde edildi.

4.5.16. BBr₃ ile Demetilleme Reaksiyonları

4.5.16.a. (3,4-dihidroksifenil)(2,3,4-trihidroksifenil) metanon (**122**)'nin sentezi (Demetilleme reaksiyonları için standart yöntem)

Keton **44** (400 mg, 1.2 mmol) bileşiği, CH₂Cl₂ (15 ml)'de çözüldü. 0°C'de azot atmosferindeki karışıma, BBr₃ (0,8 ml)'ün CH₂Cl₂'deki çözeltisi (12 ml) 5 dakikada damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığına alınan karışım bir gün süreyle manyetik olarak karıştırıldı. İTK yardımıyla reaksiyon takibi yapıldı ve çıkış bileşiğinin tamamen bittiği anlaşıldıktan sonra karışıma 0°C'de metanol (25 ml) damla damla (15 dk) ilave edildi. Çözücü (MeOH) uzaklaştırıldıktan sonra karışıma su (40 ml) ve EtOAc (50 ml) ilave edildi. Organik faz ayrıldı. Su fazı EtOAc (2x40) ile tekrar ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek Na₂S₂O₃ (2x50 ml), NaHCO₃ (2x50 ml) ve su (2x100 ml) ile yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. EtOAc/Hekzan ile çöktürüldü bileşik **122** (302 mg, %96) elde edildi. Bileşik **122**'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek 23'de görülmektedir.

(3,4-dihidroksifenil)(2,3,4-trihidroksifenil)metanon (122) : EtOAc/Hekzan ile çöktürülerek saflaştırıldı. Sarı renkli ve katı olarak elde edildi. Erime noktası: 206-208 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.65 (s, OH, 1H), 8.42 (s, OH, 4H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 2.1 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.9 Hz, 1H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 194.34 (CO), 155.88 (C), 153.48 (C), 152.52 (C), 149.14 (C), 131.32 (C), 127.03 (C), 125.79 (CH), 124.66 (CH), 111.51 (CH), 111.40 (CH), 109.95 (C), 106.95 (CH), **IR** (aseton, cm⁻¹): 2929, 2683, 1637, 1563, 1496, 1217, 1106, 1073, 1000, 930.

4.5.16.b. **(5-brom-2,3,4-trihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (123)**'ün sentezi

4.5.17.a'daki standart yöntemle göre monobrom **99** (450 mg, 1,1 mmol) bileşiğinden, BBr₃'ün (0,8 ml) CH₂Cl₂'deki (15 ml) çözeltisi kullanılarak **123** (362 mg, %97) elde edildi. Bileşik **123**'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek 24'de görülmektedir.

(5-brom-2,3,4-trihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (123) : Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra katı olarak **123** (sarı renkli) elde edildi. Erime noktası: 232-235 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (s, aromatik, 1H), 7.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, AB sisteminin A kısmı, J = 1.6 Hz, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.2 Hz, 1H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 198.35 (CO), 151.63 (C), 149.81 (C), 149.11(C), 145.16 (CH), 133.76 (C), 129.84 (C), 127.69 (CH), 123.00 (CH), 116.63 (CH), 115.09 (CH), 113.79 (C), 99.41 (C) **IR** (aseton, cm⁻¹): 2695, 1926, 1706, 1625, 1520, 1487, 1440, 1365, 1123, 1001, 964, 946.

4.5.16.c. (5-brom-2,3,4-trihidroksifenil) (2-brom-4,5-dihidroksifenil) metanon (124)'ün sentezi

4.5.17.a'daki standart yönteme göre dibrom **100** (200 mg, 0,4 mmol) bileřiēinden, BBr₃' n (0,8 ml) CH₂Cl₂'deki (15 ml)   zeltisi kullanılarak **124** (162 mg, %95) elde edildi. Bileşik **124**' n ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek 25'de görülmektedir.

(5-brom-2,3,4-trihidroksifenil) (2-brom-4,5-dihidroksifenil) metanon (124) : Slikajel (50 g) kolondan (EtOAc/CH₂Cl₂, 1:1) süzülerek saflaştırıldı. Kahverengi katı olarak elde edildi. Erime noktası : 204-207  C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)   7.16 (s, aromatik, 1H), 7.07 (s, aromatik, 1H), 6.96 (s, aromatik, 1H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃)   198.35 (CO), 151.60 (C), 149.95 (C), 148.05 (C), 144.82 (C), 133.37 (C), 130.76 (C), 128.14 (CH), 119.62 (CH), 115.96 (CH), 114.10 (C), 108.25 (CH), 99.91 (C) IR (aseton, cm⁻¹): 3467, 1970, 1739, 1630, 1514, 1474, 1434, 1373, 1190, 1099, 1019, 960.

4.5.16.d. 4-(3,4-dihidroksifenil)benzen-1,2,3-triol (125)' n sentezi

4.5.17.a'daki standart yönteme göre indirgenmiş ürün **45** (500 mg, 1,57 mmol) bileřiēinden, BBr₃' n (1 ml) CH₂Cl₂'deki (15 ml)   zeltisi kullanılarak **125** (366 mg, %94) elde edildi. Bileşik **125**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek 26'da görülmektedir.

4-(3,4-dihidroksifenil)benzen-1,2,3-triol (125) : Slikajel kolondan (EtOAc/CH₂Cl₂, 1:1) süzülerek saflaştırıldı. Beyaz katı olarak elde edildi. Erime noktası: 127-129  C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)   6.70 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, AB sisteminin B kısmı, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (d, AB sisteminin A kısmı, J = 8.3 Hz, 1H), 6.32 (d, AB sisteminin B kısmı, J = 8.3 Hz, 1H), 3.85 (s, alifatik, 2H) ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃)   144.88 (C) , 144.04 (C), 143.97 (C), 143.10 (C), 133.85 (C), 132.84 (C), 120.52 (CH), 120.44 (C), 120.21 (CH),

116.06 (CH), 115.10 (CH), 106.80 (CH), 34.56 (CH₂) **IR** (aseton, cm⁻¹): 3335, 1804, 1693, 1620, 1500, 1432, 1339, 1279, 1222, 1184, 1143, 1050, 964.

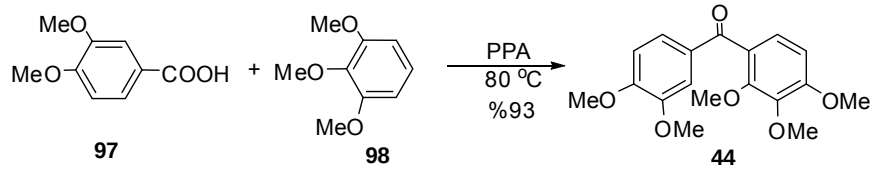
4.5.16.e. 4-brom-6-(2-brom-4,5-dihidroksibenzil)benzen-1,2,3-triol (126)'nın sentezi

4.5.17.a'daki standart yönteme göre indirgenmiş dibrom **121** (400 mg, 1,06 mmol) bileşiğinden, BBr₃' n (1,2 ml) CH₂Cl₂'deki (15 ml)   zeltisi kullanılarak **126** (324 mg, %95) elde edildi. Bileşik **126**'nın ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek 27'de görülmektedir.

4-brom-6-(2-brom-4,5-dihidroksibenzil)benzen-1,2,3-triol (126) : Slikajel kolondan (EtOAc/CH₂Cl₂, 1:1) süzülerek saflaştırıldı. Erime noktası : 114-116  C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃)   8.081 (OH, 1H), 8.072 (OH, 1H), 7.858 (OH, 1H), 7.785 (OH, 1H), 7.622 (OH, 1H), 7.036 (s, aromatik, 1H), 6.623 (s, aromatik, 1H), 6.608 (s, aromatik, 1H), 3.852 (s, 2H, alifatik) **¹³C-NMR** (400 MHz, CDCl₃)   144.98 (C), 144.75 (C), 143.91 (C), 141.74 (C), 134.43 (C), 131.08 (C), 123.12 (CH), 120.64 (C), 119.11 (CH), 117.43 (CH), 112.73 (C), 100.06 (C), 34.29 (CH₂) **IR** (aseton, cm⁻¹): 3335, 1809, 1693, 1620, 1500, 1432, 1339, 1279, 1222, 1185, 1143, 1050, 963.

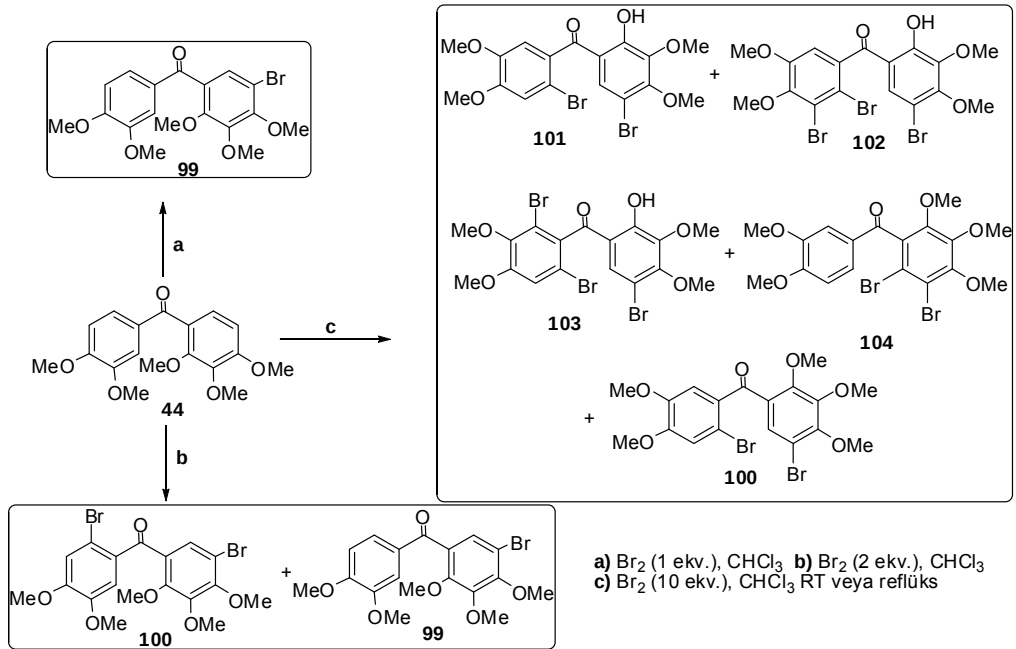
5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bileşik **97** ile **98**'in PPA'lı ortamda reaksiyonu sonucu **44** nolu bileşik sentezlendi (Şema 5.1).



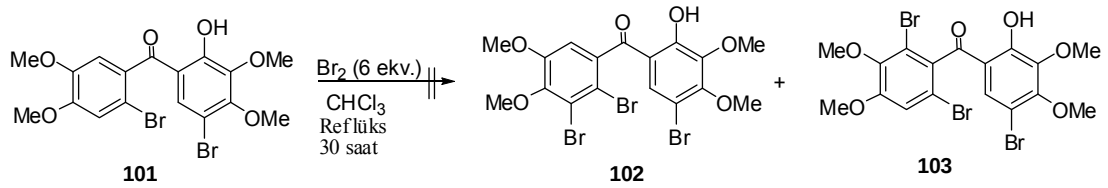
Şema 5.1

Keton **44**'ün farklı reaktifler ve şartlarda brominasyon reaksiyonları yapıldı. Moleküler brom kullanılarak keton **44**'ün bromlu türevleri elde edildi (Şema 5.2) (Şema 5.3.).



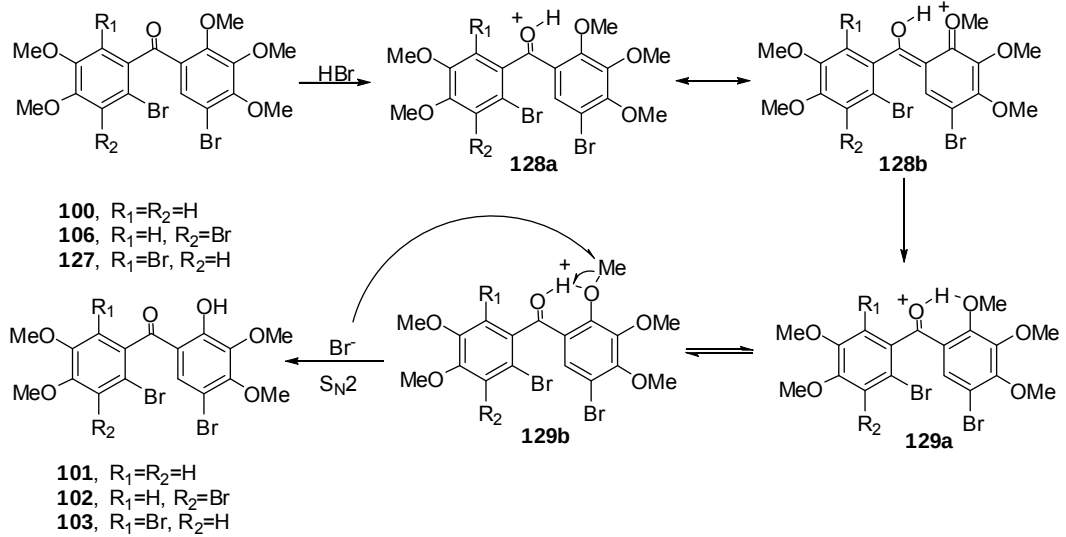
Şema 5.2

Moleküler brom kullanılarak keton **44**'den 6 ürün (**99-104**) sentezlendi. Oluşan ürünlerden **101-103**'ün reaksiyon esnasında oluşan HBr'den dolayı hidroliz olduğu düşünülmektedir. Tribrom fenol **102** ve **103**'ün oluşum mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla dibrom fenol **101**'e aşırı brom verilerek 30 saat reflüks edildi. Ancak bromun **101** nolu bileşik ile reaksiyona girmediği görüldü (Şema 5.3). Keton **44**'e önce 3 bromun girdiği daha sonra keton grubuna komşu olan metoksit grubunun hidroliz olarak bir hidrojen bağı oluşturdu düşünüldü.



Şema.5.3

Bromofenollerin (**101-103**) oluşumu aşağıdaki şekilde oluştuğu düşünülebilir (Şema 5.4).

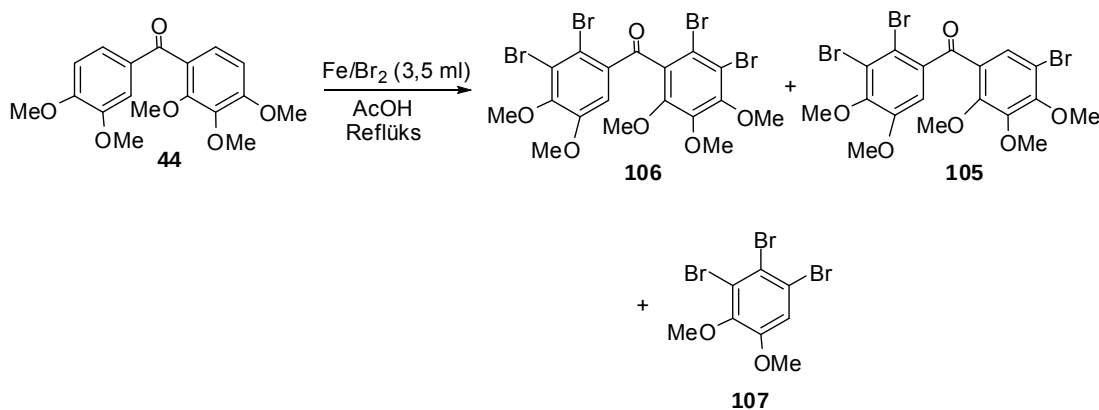


Şema 5.4

Bromlama sonucu bromofenol **101-103** bileşiklerini izole ettik. Bu bileşikler ilgili metoksitlerden (**100**, **106**, **127**) elde edilmelidir. Biz bu metoksitlerden yalnızca dibrom **100**'ü izole ettik. Diğer tribromları izole edemedik. Bu ürünler reaksiyonda oluştuktan sonra reaksiyon ortamında ilgili bromofenollere dönüşmüşlerdir. Bromlama sırasında oluşan HBr, ilgili bromürlerle etkileşerek **128a-b** ara ürününü oluşturur. Karbonil (CO) grubu hem indüktif hemde mezomerik olarak elektron çeker. Dolayısıyla CO grubuna orto konumundaki OCH₃'deki karbon atomu pozitifdir. Bu moleküllerde yalnızca orto metoksitteki OCH₃ grubu OH'a dönüşmüştür. Dolayısıyla bu elektronik etkilerin dışında başka bir etkide burada etkili olmalıdır. O etkide ara ürün **129**'da gösterildiği gibi CO'ya bağlanan H⁺ aynı zamanda orto pozisyonundaki OCH₃ ile de hidrojen bağı oluşturabilir ve bu yapı OCH₃ karbonunu daha pozitif yapar. Bromürün (Br⁻) bu karbonla yapacağı S_N2 reaksiyonu sonucunda CH₃Br ve ilgili bromofenoller oluşabilir.

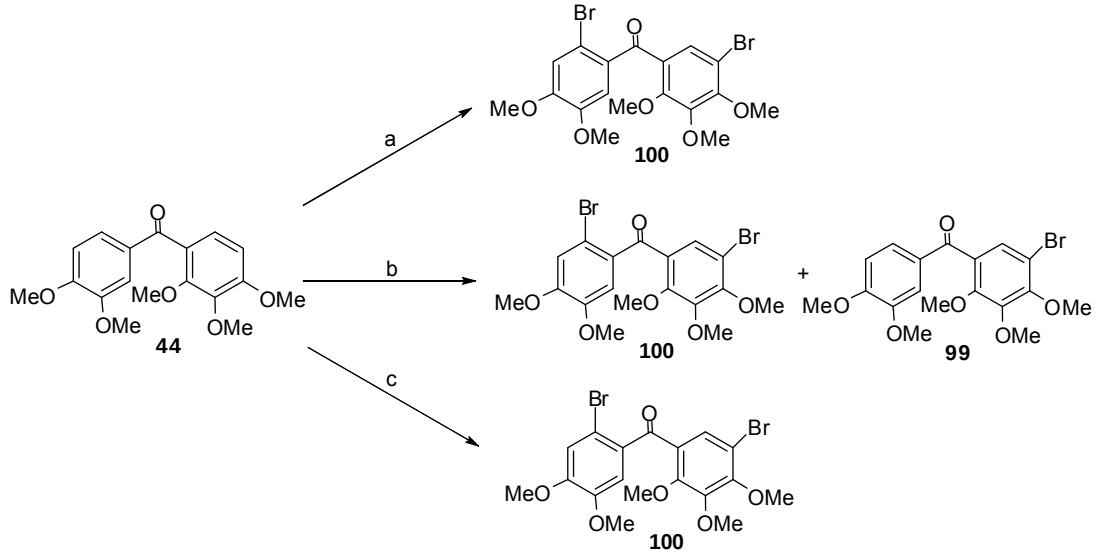
Dibrom ve tribromfenollerdeki hem CO hemde OH gruplarının NMR spektrumlarında daha aşağı alanlarda rezonans olmalarının nedeni bu gruplar arasındaki hidrojen bağlarından kaynaklanır.

Katalizör kullanmadan yapılan bu brominasyon reaksiyonlarında tribromlu bileşiklerin mono hidroksi ürünleri gözlemlendi. Ancak tri, tetra ve penta bromlu bileşikler oluşmadı. Bu amaçla demir katalizörlüğünde AcOH içerisinde reflüks yapılarak reaksiyon gerçekleştirildi (Şema 5.5). Tribrom **105** ve tetrabrom **106** sentezlendi ve bunun yanında büyük oranda (%56) parçalanma ürünü **107**'de izole edildi.



Şema 5.5

Fenol türevleri CAN/LiBr ile seçici olarak bromlanır. Bu amaçla farklı şartlarda yapılan reaksiyonlarda, sadece **99** ve **100** nolu bileşiklerin oluştuğu, yeni bir bromlu türevin oluşmadığı görüldü (Şema 5.6).

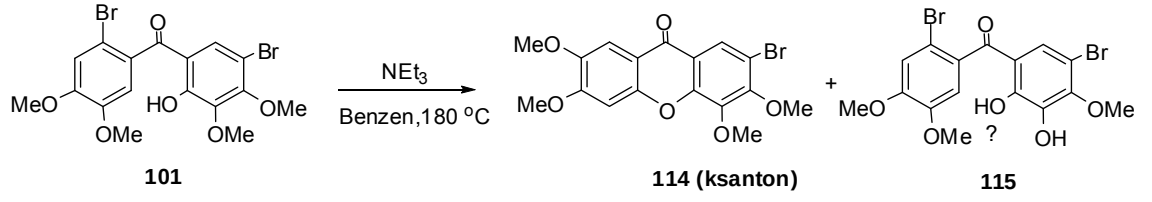


a) CAN, LiBr (1,1 ekv.), CH₃CN, N₂ b) CAN, LiBr (2,2 ekv.), CH₃CN, N₂ c) CAN, LiBr (6 ekv.), CH₃CN, N₂,

Şema 5.6.

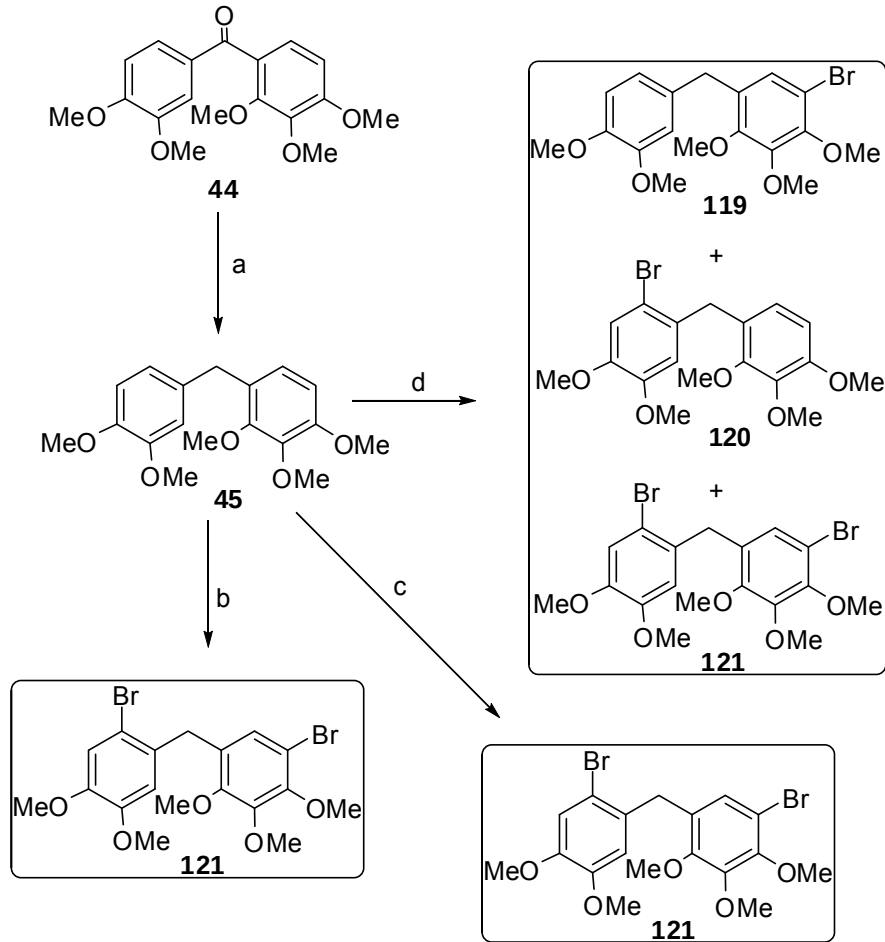
Trimetoksit benzen (**98**)'den asitlerle PPA'lı ortamda diketon **112** ve **113** sentezlemek istendi ancak reaksiyon gerçekleşmedi.

Ksanton türevi bileşiklerin farklı pozisyonlardaki sübstitüentlerin farklı yapılarından dolayı farmakolojik olarak aktivitelerinin çok fazla çeşitlilik göstermesine sebep olmaktadır (Sousa *at al.* 2005). Dibrom fenol **101**'in yüksek sıcaklıkta bazik ortamda reaksiyonu yapılarak yeni bir ksanton bileşiği olan **114** ve yapısının **115** olduğu tahmin edilen ürünler elde edildi (Şema 5.7).



Şema 5.7

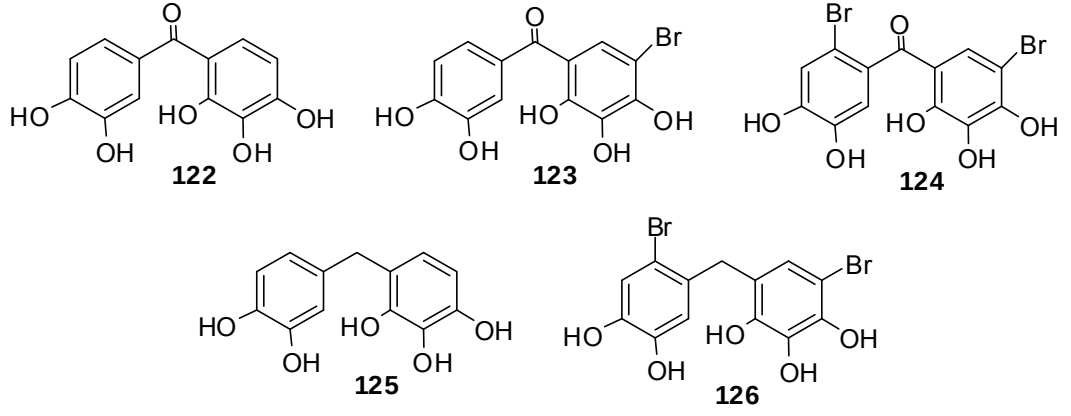
Keton **44**'ün Wolf-Kishner indirgemesiyle **45** elde edildi ve CAN/LiBr ile brominasyon reaksiyonları yapıldı. Yapılan reaksiyonlarda sadece monobrom **119**, **120** ve dibrom **121**'in oluştuğu belirlendi. Polibromlanmış ürünlere rastlanamadı (Şema 5.8).



a) NH_2NH_2 , Etilenglikol, KOH, $195\text{ }^\circ\text{C}$, % 76, b) CAN/LiBr (1 ekv.), Asetonitril, RT, c) CAN/LiBr (2,1 ekv.), Asetonitril, RT, d) CAN/LiBr (5 ekv.), Asetonitril, RT

Şema 5.8

Fenolik bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin öneminden dolayı sentezlenen bileşiklerden bazılarının demetilleme reaksiyonları yapıldı. BBr_3 ile demetillemesi sonucu **122-126** nolu fenoller sentezlendi.



Şema 5.9

KAYNAKLAR

- Abreu, P.M., Galindro, J.M., **1996**. Polyhalogenated Monoterpenes from *Plocamium cartilagineum* from the Portuguese Coast. *J. Nat. Prod.*, 59,1159.
- Almeida, L.S., Esteves, P.M., Mattos, M.C.S., **2009**. Superelectrophilic bromination of deactivated aromatic rings with tribromoisocyanuric acid—an experimental and DFT study. *Tetrahedron Lett.*, 50, 3001-3004.
- Akbaba, Y., Balaydın, H.T., Göksu S., Şahin E., Menzek A., A. **2010**. The First Total Synthesis of The Biologically Active, Naturally Occurring 3,4-dibromo-5-[2-bromo-3,4-dihydroxy-6-(methoxymethyl)benzyl]benzene-1,2-diol: An Equivalent of Regioselective O-Demethylation in Arylmethylethers. *Helv. Chim. Acta.*, 93, 1127-1135.
- Balaydın, H.T., **2008**. Difenil Metan Türevi Doğal Ürün Bromfenollerin Sentezi, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enst., Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- Balaydın, H.T., Akbaba, Y., Menzek A., Şahin E., Göksu S., **2009**. First and short syntheses of biologically active, naturally occurring brominated mono- and dibenzyl phenols. *Arkivoc.*, 14, 75- 87.
- Balaydın, H.T., Gülçin, İ., Menzek A., Göksu S., Şahin E., **2010**. Synthesis and antioxidant properties of diphenylmethane derivative bromophenols including a natural product E. *J. Enzym. Inhib. Med.Chem.*, doi: 10.3109/14756360903514164.
- Barton, D.H.R., Scott, A.I., **1958**. The constitutions of geodin and erdin. *J. Chem. Soc.*1767.
- Carballeira, N.M., Reyes, M., **1995**. Identification of a New 6-Bromo-5,9-eicosadienoic Acid from the Anemone *Condylactis gigantea* and the Zoanthid *Palythoa caribaeorum*. *J. Nat. Prod.*, 58, 1689.
- Cueto, M., Darias, J., Raviroso, J., Martin, A.S., **1998**. Tetrahydropyran Monoterpenes from *Plocamium cartilagineum* and *Pantoneura plocamioides*. *J. Nat. Prod.*, 61, 1466.
- Elix, J.A., Jiang, H., **1990**. 5,7-Dichloro-3-O-methylnorliche-xanthone, a New Xanthone From the Lichen *Lecanora broccha*Aust. *J. Chem.*, 43, 1591-5.
- Fan, X., Ma, C., Han, L., Shi, D., Liu, Q., **2006**. *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu*, Patent No: CN 1853618, *Chem Abstract.*, No: 2006:1181030.
- Fan, X., Xu, N.J., Shi, J.G., **2003**. Bromophenols from the red alga *Rhodomela confervoides*. *J. Nat. Prod.*, 66, 455-458.
- Faulkner, D.J., Stallard, M.O., Fayos, J., Clardy, J., **1973**. *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 3413.
- Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., **1990**. *Organic Chemistry*, 5th ed., 256-266.
- Flodin, C., Whitfield, F.B., **2000**. Brominated anisoles and cresols in the red alga *Polysiphonia sphaerocarpa*. *Phytochemistry.*, 53, 77-80.
- Fonteneau, N., Martin, P., Mondon, M., Ficheux, H., Gesson J.P., **2001**. Synthesis of quinone and xanthone analogs of rhein. *Tetrahedron*, 57, 9131-9135.
- Francesconi, K.A., Ghisalberti, E.L., **1985**. Synthesis of some polybrominated diphenyl ethers found in marine sponges. *Aust. J. Chem.*, 38, 1271-1277.
- Frejka, J., Sefranek, B., **1936**. *Coll. Of Czech. Chem. Comm.* 8, 130-9.
- Fu, X., Schmitz, F.J., Govindan, M., Abbas, S.A., Hanson, K.M., Horton, P.A., Crews, P., Laney, M., Schatzman, R.C., **1995**. *J. Nat. Prod.*, 58(9), 1384-1391.

- Gribble, G.W., **1999**. The diversity of naturally occurring organobromine compounds. *Chem. Soc. Rev.*, 28, 335-346.
- Gribble, G.W., **2000**. The Natural Production of Organobromine Compounds. *Environ. Sci. & Pollut. Res.*, 7 (1), 37-49.
- Grover, P.K., Shah, G.D., Shah, R.C., **1955**. Xanthones. Part IV. A New Synthesis of Hydroxyxanthones and Hydroxybenzophenones. *J. Chem. Soc.*, 3982.
- Hassal, C.H., Lewis, J.R., **1961**. The biosynthesis of phenols. Part III. Oxidative coupling leading to geodoxin and related compounds. *J. Chem. Soc.*, 2, 2312.
- Kabalka, G.W., Yang, K., Reddy, N.K., Narayana, C., **1998**. Bromination Of Alkynes With Sodium Perborate And Sodium Bromide. *Synth. Commun.*, 28, 925-9229.
- Kohn M., Grun, S., **1925**. *Monatshefte Fuer Chemie*, 46, 75-90.
- Kohn, M., Steiner, L., **1947**. The reduction of bromo derivatives of catechol, resorcinol and pyrogallol. *J. Org. Chem.*, 12, 31.
- Krick, A., Kehraus, S., Gerhauser, C., Klimo, K., Nieger, M., Maier, A., Fiebig, H., Atodiressei, I., Raabe, G., Fleischhauer, J., König, G.M., **2007**. Potential Cancer Chemopreventive In Vitro Activities Of Monomeric Xanthone Derivatives From The Marine Algicolous Fungus *Monodictys Putredinis*. *J. Nat. Prod.*, 70, 353.
- Kurata, K., Amiya, T., **1977**. Two new bromophenols from the red alga *Rhodomela larix*. *Chem. Lett.*, (12), 1435-1438.
- Kurata, K., Taniguchii, K., Takashima, K., Hayashi, I., Suzuki, M., **1997**. Feeding-deterrent bromophenols from *Odonthalia corymbifera*. *Phytochemistry*, 45, 485-487.
- Kurihara, H., Mitani, T., Kawabata, J., Takahashi, K., **1999**. *J. Nat. Prod.*, 62(6), 882.
- Lee, N.K., Fenical, W., Lindquist, N., **1997**. Alternatamides A-D: new bromotryptamine peptide antibiotics from the Atlantic marine bryozoan *Amathia alternata*. *J. Nat. Prod.* 60, 697.
- Li, K., Li, X., Ji, N., Wang, B., **2007**. Natural Bromophenols From The Marine Red Alga Polysiphonia Urceolata Rhodomelaceae: Structural Elucidation And DPPH Radical-Scavenging Activity. *Biorg. Medicinal Chem.*, 15, 6627-6631.
- Li, Y., Ishibashi, M., Sasaki T., Kobayashi J., **1995**. New bromine-containing unsaturated fatty acid derivatives from the Okinawan marine sponge *Xestospongia* sp. *J. Chem. Res. (S)*, 126-127.
- Liu, Y., Lin M., Chen, W., Wang, B., Xu, Z., **2007**. Synthesis of xanthone derivatives with extended p-systems as α -glucosidase inhibitors: Insight into the probable binding mode. *Biorg. Med. Chem.*, 15, 2810-2814.
- Lundgren, L., Olsson, K., Theander, O., **1979**. Synthesis of some bromophenols present in red algae. *Acta Chem. Scand. B.*, 33, 105-108.
- Ma, H.M., Liu, Z.Z., Chen, S.Z., **2003**. *Chinese Chem. Lett.*, 4, 371-374.
- McOmie, J.F.W., Malcolm, L., West, D.E., **1968**. Demethylation of aryl methyl ethers by boron tribromide. *Tetrahedron*, 24 (5), 2289-92.
- Mars, G., Stenutz, R., Bergman, A., **2003**. *Eur. J. Org. Chem.*, 2566-2576.
- Mohan, K., Narender, N., Srinivasu, P., Kulkarni, S.J., Raghavan, K.V., **2004**. Novel Bromination Method for Anilines and Anisoles Using Ammonium Bromide and H_2O_2 in Acetic Acid. *Synth. Comm.*, 34, 2143-2152.
- Park, M.Y., Yang, S.G., Jadhav, V., Kim, Y.H., **2004**. Practical and regioselective brominations of aromatic compounds using tetrabutylammonium peroxydisulfate. *Tetrahedron Lett.*, 45, 4887-4890.

- Pouli, N., Marakos, P., **2009**. Fused Xanthone Derivatives as Antiproliferative agents. *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.*, 9, 77-98.
- Pedro, M., Cerqueira, F., Sousa, M.E., Nascimento, M.S.J., Pinto, M., **2002**. Xanthonas as inhibitors of growth of human cancer cell lines and their effects on the proliferation of human lymphocytes in vitro. *Biorg. Med. Chem.*, 10, 3725-3730.
- Roy, S.C., Guin, C., Rana, K.K., Maiti, G., **2001**. An efficient chemo and regioselective oxidative nuclear bromination of activated aromatic compounds using lithium bromide and ceric ammonium nitrate. *Tetrahedron Lett.*, 42, 6941-6942.
- Rudi, A., Evan, T., Aknin, M., Kashman, Y., **2000**. Polycitron B and prepolycitron A: two novel alkaloids from the marine ascidian Polycitor africanus. *J. Nat. Prod.*, 63, 832-833.
- Quillinan, A.J., Scheinmann F., **1973**. Studies in xanthone series. Part XII. A general synthesis of polyoxygenated xanthonas from benzophenone precursors. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1329.
- Schumacher, R.W., Davidson, B.S., **1995**. Didemnonines A-D, new N9-substituted (-carbolines from the marine ascidian Didemnum sp. *Tetrahedron*, 51, 10125.
- Sharghi H., Tamaddon F., **1996**. BeCl₂ 2 as a New Highly Selective Reagent for Dealkylation of Aryl-Methyl Ethers. *Tetrahedron*, 52, 43, 13623-13640.
- Solomons, G., Fryhle, C., **2002**. Organik Kimya. *Literatür Yayıncılık.*, 1024, 1258, Turkey.
- Sousa, M.N., Pinto, M.M.M., **2005**. Synthesis of Xanthonas: An Overview. *Current Medicinal Chem.* 12, 2447-2479.
- Suzuki, M., Kowata, N., Kurosawa, E., **1980**. *Bull. Chem.Soc. Jpn.*, 53(7), 2099-2100.
- Şenocak, E., Taşkesenligil, Y., Tümer, F., **2002**. Bromination of benzonorbornadiene using a mixture of sodium bromide and sodium perborate at high temperatures. *Turk J. Chem.*, 26, 939-945.
- Takahashi, Y., Suzuki, M., Abe, T., Masuda, M., **1998**. Anhydroplysiadiol from *Laurencia japonensis*. *Phytochemistry.*, 48, 987.
- Tsoukala, A., Liguori, L., Occhipinti, G., Bjorsvik, H., **2009**. A novel simple and efficient bromination protocol for activated arenes. *Tetrahedron Lett.*, 50, 831.
- Vieira, L.M.M., Kijjoa, A., **2005**. Naturally Occuring Xanthonas: Recent Developments. *Current Med. Chem.*, 12, 2413-2446.
- Watanabe, K., Umeda, K., Kurita, Y., Takayama, C., Miyakado, M., **1990**. Two insecticidal monoterpenes, telfairine and aplysiaterpenoid A, from the red alga *Plocamium telfairiae*. *Pestic. Biochem. Physiol.* 37, 275.
- Wang, W., Okada, Y., Shi, H., Wang, Y., Okuyama, T., **2005**. Structure and aldose reductase inhibitory effects of bromophenol from the red alga *Symphycocladia latiuscula*. *J. Nat. Prod.*, 68(4), 620-622.
- Xu, N.J., Fan, X., Yang, Y.C., Shi, J.G., **2003**. *Chin. Chem Lett.*, 14(8), 807-809.
- Xu, X., Song, F., Wang, S., Li, S., Xiao, F., Zhao, J., Yang, Y., Shang, S., Yang, L., Shi, J., **2004**. Dibenzyl bromophenols with diverse dimerization patterns from the brown alga *Leathesia nana*. *J. Nat. Prod.*, 67(10), 1661-1666.
- Xu, Y., Johnson, R.K., Hecht, S.M., **2005**. Polybrominated diphenyl ethers from a sponge of the *Dysidea* genus that inhibit Tie2 kinase. *Bioorg. Med. Chem.*, 13(3), 657-659.

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Erzurum ili Hınıs ilçesinde doğdu. Beş çocuklu ailenin en büyük çocuğu olan Yasin ÇETİNKAYA, ilköğretimini Hınıs'da okuduktan sonra ortaöğretim ve lise tahsilini Erzurum'da tamamladı. 1992 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden 1996 yılında mezun oldu. Aynı yıl Erzurum'da sınıf öğretmeni olarak göreve başladı. 2004 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü bünyesinde, Fen Edebiyat Fakültesi Organik Kimya anabilim dalında yüksek lisansını bitirdi. 2004-2005 öğrenim yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı olarak Fen Edebiyat Fakültesi'nde Organik Kimya anabilim dalında doktora eğitimine başladı. Halen Milli Eğitim Bakanlığı'na bağlı olarak sınıf öğretmeni olarak görev yapmaktadır.