

T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FENANTREN VE DİHİDROFENANTREN TÜREVİ DOĞAL BİLEŞİKLERİN
METATESİS YÖNTEMİ İLE OLUŞUMLARININ İNCELENMESİ

GÜLCE ÖZCAN

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hayrettin BEYNEK

EDİRNE-2024

GÜLCE ÖZCAN'IN hazırladığı “**FENANTREN VE DİHİDROFENANTREN TÜREVİ DOĞAL BİLEŞİKLERİN METATESİS YÖNTEMİ İLE OLUŞUMLARININ İNCELENMESİ**” başlıklı bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir **Doktora tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Prof. Dr. Ömer ZAIM

Doç. Dr. Haydar ALTINOK

Doç. Dr. Nesimi ULUDAĞ

Dr. Öğr. Üyesi Hayati ARDA

Dr. Öğr. Üyesi Hayrettin BEYNEK

Tez Savunma Tarihi: 05/01/2024

Bu tezin Doktora tezi olarak gerekli şartları sağladığımı onaylarım.

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Hayrettin BEYNEK
Tez Danışmanı

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Özlem ÇETİN ERDOĞAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

T.Ü.FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI

DOĞRULUK BEYANI

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında, tüm verilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini, kullanılan verilerde tahrifat yapılmadığını, tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını, kullanılan tüm literatür bilgilerinin bilimsel normlara uygun bir şekilde kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını ve bu tezin tamamı ya da herhangi bir bölümünün daha önceden Trakya Üniversitesi ya da farklı bir üniversitede tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Gülce Özcan

Doktora Tezi

Fenantren ve Dihydrofenantren Türevi Doğal Bileşiklerin Metatesis Yöntemi İle Oluşumlarının İncelenmesi

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Fenantren ve dihydrofenantren türevi bileşikler, çeşitli bitkilerde ve Red algae gibi deniz bitkilerinde oldukça nadir görülen aromatik bir metabolit sınıfıdır. Bitkisel kaynaklardan, farklı süstitüe edilmiş çok sayıda fenantren elde edilmiştir. Ayrıca gösterdikleri biyolojik aktivitelerinden dolayı, ilaç kimyası başta olmak üzere kimyanın birçok alanında büyük ilgi görmektedirler.

Fenantren ve dihydrofenantren türevi bileşiklerin sentezi ve sentez basamaklarındaki problemler, organik kimyacıları bu konuda yeni sentez yöntemleri geliştirmeye teşvik etmektedir. Genellikle, bu sentez yöntemleri, küçük moleküllerin halkalaşması ve kenetlenmesi üzerine çoklu reaksiyon basamaklarını içermektedir.

Bu çalışmanın amacı çeşitli fenantren ve dihydrofenantren türevi doğal bileşiklerin sentezinde metatesis yönteminin kullanılabilirliğinin incelenmesi ve çoklu reaksiyon basamaklarında bulunan problemlerin giderilmesine katkı sağlayacak yöntemlerin incelenmesi ve yöntem basamaklarının önerilmesi olacaktır.

Yıl : 2024

Sayfa Sayısı : 141

Anahtar Kelimeler : Fenantren, Kenetlenme Reaksiyonları, Stilben, Metatez Reaksiyonları, Grubbs Katalizörü

PhD Thesis

Investigation Of The Formation Of Phenanthrene and Dihydrophenanthrene Derivative
Natural Compounds By Metathesis Method

Trakya University Institute of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

ABSTRACT

Phenanthrenes and dihydrophenanthrene derivatives are a rare class of aromatic metabolites found in various plants and marine plants such as Red Algae. Numerous substituted phenanthrenes have been obtained from botanical sources. Additionally, their biological activities have garnered significant interest in pharmaceutical and other areas of chemistry.

The synthesise of phenanthrenes and dihydrophenanthrene derivatives and the challenges encountered in the synthetic steps encourage organic chemists to develop new synthesise methods in this field. Generally, these synthesise methods involve multiple steps, focusing on the cyclization and coupling of small molecules.

The aim of this study is to investigate the applicability of the metathesis in the synthesise of various natural compounds derived from phenanthrenes and dihydrophenanthrenes. Furthermore, the study aims to explore methods that contribute to overcoming the challenges encountered in multiple reaction steps and propose new approaches and methodologies for synthesise.

Year : 2024

Number of pages :141

Keywords : Phenanthrene, Coupling Reactions, Stilbene, Metathesis Reactions, Grubbs Catalyst

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim boyunca, tezimin planlanması ve yürütülmesinde zamanını, bilgisini, desteğini ve tecrübesini esirgemeyen danışmanım Sayın Hocam Dr. Öğr. Üyesi Hayrettin Beynek'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın başlangıcından bitimine kadar desteklerini esirgemeyen laboratuvar çalışma arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Hafize Özcan, Arş. Gör. Dr. Zuhâl Hoşgör, Arş. Gör. Dr. Ayşen Şuekinçi Yılmaz ve Arş. Gör. Dr. Ali Osman Karatavuk başta olmak üzere tüm arkadaşlarıma,

Tez çalışmam sırasında bilgi ve önerileriyle bana her zaman yol gösteren Prof. Dr. Ömer Zaim başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Bana her zaman güvenip destekleyen, başta eşim Hakkı Mevlüt Özcan ve oğlum Mehmet Demir Özcan olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürler...

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) tarafından desteklenen "Fenantren ve Dihydrofenantren Türevi Doğal Bileşiklerin Metatesis Yöntemi İle Oluşumlarının İncelenmesi" başlıklı TÜBAP 2012/156 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir. Maddi destek sağlayan TÜBAP'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
BÖLÜM 1	1
1. GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	3
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	3
2.1. Fenantren ve Dihydrofenantrenler	3
2.2. Fenantren ve Dihydrofenantren Bileşikleri	3
2.3. Uygulama Alanları	5
2.3.1. Antikanser Aktivite	6
2.3.2. Antimalaryal aktivite	7
2.3.3. Antioksidan aktivite	8
2.3.4. Antimikrobiyal Aktivite	8
2.4. Fenantren Türevlerinin Bitkilerden İzolasyonu ve Yapı Aydınlatması	10
2.5. Biyolojik Yapı Çeşitliliği ve Biyolojik Aktivite	10
2.6. Fenantren ve Dihydrofenantrenlerin Sentez Yöntemleri	13
2.6.1. Metatez Reaksiyonları	13
2.6.2. Kenetlenme Reaksiyonları	18
2.6.2.1. Ullmann Kenetlenme Reaksiyonu (Simetrik Kenetlenme Reaksiyonu)	18
2.6.2.2. Suzuki Kenetlenme Reaksiyonu (Asimetrik Kenetlenme Reaksiyonu)	21
2.6.2.3. Oksidatif Kenetlenme Reaksiyonu	24
2.7. Grubbs Katalizörü	28
2.7.1. Wittig Reaksiyonları	36
BÖLÜM 3	40

3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	40
3.1. Birinci Sentez Yolu.....	41
3.1.1. Bromlama Reaksiyonları.....	42
3.1.2. Kenetlenme Reaksiyonları	46
3.1.2.1. Ullmann Tipi Kenetlenme Reaksiyonları.....	46
3.1.2.2. Suzuki Tipi Kenetlenme Reaksiyonları	50
3.2. İkinci Sentez Yolu	52
BÖLÜM 4.....	59
4. MATERYAL VE METOT	59
4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	59
4.2. Kullanılan Cihazlar	59
4.3. Deneysel Kısım.....	60
4.3.1. 3-Bromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit (5-bromovanilin) Sentezi	60
4.3.2. 2,3-Dibromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit Sentezi.....	62
4.3.3. 2-Bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi.....	63
4.3.4. Gümüş Trifloroasetat Sentezi.....	65
4.3.5. 2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi.....	66
4.3.6. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi	67
4.3.7. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi	68
4.3.8. 3-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi	70
4.3.9. 3-bromo-2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi	72
4.3.10. 2-bromo-5-metoksibenzaldehit Sentezi	73
4.3.11. 2-iyodo-5-metoksibenzaldehit Sentezi.....	75
4.3.12. 2-bromo-5-metoksibenzaldehit Sentezi	76
4.3.13. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi	77
4.3.14. 2-bromo-3,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi	79
4.3.15. Dibromobis(trifenilfosfin) nikel(II) Sentezi.....	80

4.3.16. Çinko Tozu Aktifleştirilmesi.....	80
4.3.17. 4,4',5,5'-tetrametoksibifenil-2,2'-dikarbaldehit Sentezi.....	80
4.3.18. 4,4'-dimetoksibifenil-2,2'-dikarbaldehit Sentezi	81
4.3.19. 4,4',5,5'-tetrametoksibifenil-2,2'-dikarbaldehit Sentezi.....	82
4.3.20. 6,6'-dibromo-4,4',5,5'-tetrametoksibifenil-2,2'-dikarbaldehit Sentezi....	82
4.3.21. Dimetil 2-formil-4,5-dimetoksifenilboronat Sentezi	83
4.3.22. 2-(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan Sentezi	84
4.3.23. 2-(2-iyodo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan Sentezi.....	85
4.3.24. 2-(2,3-dibromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan Sentezi	86
4.3.25. Dimetil 2-formil-4,5-dimetoksifenilboronat Sentezi	88
4.3.26. 4,4',5,5'-tetrametoksibifenil-2,2'-dikarbaldehit sentezi	90
4.3.27. CuI.(C ₂ H ₅ O) ₃ P Sentezi.....	90
4.3.28. 2-bromo-5-metoksi benzaldehit sikloheksilimin Sentezi.....	91
4.3.29. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksi benzaldehit sikloheksilimin Sentezi	92
4.3.30. 4,4',5,5'-tetrametoksi-[1,1'-bifenil]-2,2'-dikarbaldehit Sentezi	93
4.3.31. Etiltrifenilfosfonyumiyodür(CH ₃ CH ₂ PPh ₃ I) Sentezi	93
4.3.32. Metiltrifenilfosfonyumiyodür(CH ₃ PPh ₃ I) Sentezi	95
4.3.33. 1-metoksi-3-vinilbenzen Sentezi.....	96
4.3.34. 1,2-dimetoksi-4-vinilbenzen Sentezi.....	98
4.3.35. 1,3-dimetoksi-5-vinilbenzen Sentezi.....	100
4.3.36. 1-bromo-4-metoksi-2-vinilbenzen Sentezi.....	102
4.3.37. 1-bromo-4,5-dimetoksi-2-vinilbenzen Sentezi	104
4.3.38. 1,2-difeniletan Sentezi.....	106
4.3.39. 1,2-bis(3,5-dimetoksifenil)etan Sentezi	107
4.3.40. 1,2-bis(3-metoksifenil)etan Sentezi	109
4.3.41. 1,2-bis(3,4-dimetoksifenil)etan Sentezi	109

4.3.42. 1,2-bis(2-bromo-5-metoksifenil)eten Sentezi	111
4.3.43. 1,2-bis(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)eten Sentezi	113
4.3.44. 1,2-bis(3-metoksifenil)eten Sentezi	115
KAYNAKLAR.....	117
ÖZGEÇMİŞ.....	124
TEZ ÖĞRENCİSİNE AİT TEZ İLE İLGİLİ BİLİMSEL FAALİYETLER.....	125



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADMET	: Asiklik dien metatez polimerizasyonu
B(OMe)₃	: trimetil borat
n-BuLi	: n-Bütillityum
°C	: santigrat derece
CDCl₃	: Dötero kloroform
CHC	: Konjuge hidrokarbon
CM	: Çapraz metatez reaksiyonu
d	: Dublet
DBU	: 1,8-Diaza-bisiklo[5,4,0]undek-7-en
DBUHBr₃	: 1,8-Diazabisiklo[5,4,0]undek-7-en hidrobromürperbromür
DMF	: Dimetilformamit
DTBP	: Diterbutilperoksit
E. N	: Erime noktası
Et₄NI	: tetraetil amonyum iyodür
FT-IR	: Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
GO	: Grafen oksit
LY	: Işık verimi
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NHC	: N-heterosiklik karben
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
OM	: Olefin Metatezi
PAH	: Poliaromatik hidrokarbon
Pd(PPh₃)₄	: Tetrakis(trifenilfosfin)paladyum(0)
Ph	: Fenil
PIDA	: Feniliodin (III) diasetat
PIFA	: Feniliodin(III) bis(trifloroasetat)
PPh₃	: trifenilfosfin
PSD	: Darbe şekli ayrımı

ROMP	: Halka açılma metatez polimerizasyonu
RCM	: Halka açılma metatezi
IR	: Infrared
J	: Etkileşme sabiti
m	: Multiplet
Me	: Metil
ppm	: Parts per million
s	: Singlet
TBHP	: Tertbutilhidroperoksit
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
TMHD:	2,2,6,6-tetrametilheptan-3,5-dion
p-TSA	: para toluen sülfonik asit
δ	: Kimyasal kayma

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Fenantren ve Dihidroksifenantren moleküler yapısı.....	3
Şekil 2. 2. Bitkilerden izole edilmiş bazı fenantren bileşikleri	4
Şekil 2. 3. (6) Nolu dibezin bileşiğinin kimyasal yapısı	6
Şekil 2. 4. (7) Nolu bileşiğin kimyasal yapısı	6
Şekil 2. 5. (8) ve (9) Nolu bileşiklerin kimyasal yapısı	7
Şekil 2. 6. (10), (11), (12) ve (13) Nolu Bileşiklerin Kimyasal Yapısı.....	8
Şekil 2. 7. (14) Nolu bileşiğin kimyasal yapısı	8
Şekil 2.8. (15) Nolu bileşiğin kimyasal yapısı	9
Şekil 2. 9. (16), (17) ve (18) Nolu Bileşiklerin Kimyasal Yapısı	9
Şekil 2.10. 2-Hidroksiatherosperminin (19) ve N-metil-2-metoksiatherosperminin (20) molekül yapısı	10
Şekil 2. 11. Monofenantrenlerin sübtitüe karbonları.....	11
Şekil 2. 12. Dihydrofenantrenlerin sübtitüe karbonları	11
Şekil 2. 13. Bitkilerden izole edilen stilben ile sübtitüe edilmiş fenantren örnekleri ...	12
Şekil 2. 14. Stiren eldesi.....	14
Şekil 2. 15. Metatez reaksiyon türleri	15
Şekil 2. 16. Dienlerin fenantrene dönüşümü.....	16
Şekil 2. 17. Simetrik dienden 2-Ru katalizörü kullanılarak fenantren eldesi.....	17
Şekil 2. 18. Sübtitüe dien'den 2-Ru katalizörü kullanılarak fenantren eldesi	17
Şekil 2. 19. Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu ile fenantren eldesi	18
Şekil 2. 20. Ullmann Kenetlenme Reaksiyonu	19
Şekil 2. 21. Cu Katalizli Diaril Eldesi.....	19
Şekil 2. 22. Ullmann Kenetlenme Reaksiyonu ile Diaril Eter Eldesi	19
Şekil 2. 23. Biaril difosfin dioksitlerin atropdiastereoseçici sentezi	20
Şekil 2. 24. 4,4'-dimetoksi-[1,1'-bifenil]-2,2'-dikarbaldehit eldesi	20
Şekil 2. 25. Sikloheksilimin ile Ullmann kenetlenme reaksiyonu	21
Şekil 2. 26. Suzuki kenetlenme reaksiyonu	22
Şekil 2. 27. Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu.....	22
Şekil 2. 28. Stille kenetlenme reaksiyonuna karşı Suzuki kenetlenme reaksiyonu	23
Şekil 2. 29. Suzuki kenetlenme basamakları.....	23
Şekil 2. 30. Oksidatif Kenetleme	24
Şekil 2. 31. Oksidatif Kenetlenme Katalizörleri	25
Şekil 2. 32. Bifenil oluşumu için kullanan iki alternatif mekanizma.....	26
Şekil 2. 33. NHC Rutenyum kompleksleri.....	29
Şekil 2. 34. Grubbs tipi katalizörde immobilizasyonun gerçekleşme olasılığının bulunduğu konumlar	30
Şekil 2. 35. Grubbs katalizörü ile olefin metatez reaksiyon mekanizması	30

Şekil 2. 36. N-vinil-N-heterosiklik karbenrutenyum(II) ara maddesinin molekül içi vinil CH bağı aktivasyonu	31
Şekil 2. 37. Stereoseçici olarak E-stilben eldesi	31
Şekil 2. 38. Allil ve Vinil Benzen türevlerinin metatezi	32
Şekil 2. 39. Grubbs Katalizörleri.....	33
Şekil 2. 40. Simetrik ve çapraz stilben eldesi.....	34
Şekil 2. 41. Trans-stilben eldesi için önerilen yollar.....	35
Şekil 2. 42. Stilben eldesi.....	35
Şekil 2. 43. Stirenin Homo-Çapraz-Metatez reaksiyonu	36
Şekil 2. 44. Wittig reaksiyonu ile stilben eldesi.....	36
Şekil 2. 45. Wittig Reaksiyonu	38
Şekil 2. 46. Cis-Stilben sentezi	38
Şekil 2. 47. Michaelis-Arbuzov reaksiyonu.....	39
Şekil 3. 1. Fenantren eldesi için önerilen retrosentez şeması.....	41
Şekil 3. 2. Vanilin Br ₂ ile bromlama reaksiyonları	43
Şekil 3. 3. DBUHBBr ₃ reaktifi ile bromlama reaksiyonları	44
Şekil 3. 4. İyotlama reaksiyonları	45
Şekil 3. 5. 3-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit sentezi.....	45
Şekil 3. 6. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit sentezi.....	46
Şekil 3. 7. Ullmann tipi kenetlenme reaksiyonları	47
Şekil 3. 8. Alternatif Ullmann tipi kenetlenme reaksiyonu.....	47
Şekil 3. 9. Sikloheksilimin eldesi.....	48
Şekil 3. 10. Bakır iyodür-trietil fosfit kompleksi eldesi.....	48
Şekil 3. 11. 4,4',5,5'-tetrametoksi-[1,1'-bifenil]-2,2'-dikarbaldehit eldesi.....	49
Şekil 3. 12. Dimetil (2-formil-4,5-dimetoksifenil)boronat eldesi	50
Şekil 3. 13. 2-(2,3-dibromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan eldesi.....	51
Şekil 3. 14. Dimetil (2-formil-4,5-dimetoksifenil) boronat eldesi yolları.....	51
Şekil 3. 15. Boronik ester ile karbaldehit eldesi.....	52
Şekil 3. 16. Stilben ile Fenantren eldesi için önerilen retrosentez şeması	53
Şekil 3. 17. Stiren türevleri eldesi	54
Şekil 3. 18. Stilben sentezi	56
Şekil 3. 19. Grubbs 1. Nesil Katalizörü ile stilben eldesi	56
Şekil 4. 1. 3-bromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	61
Şekil 4. 2. 3-bromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃)	61
Şekil 4. 3. 2,3-dibromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃).....	62
Şekil 4. 4. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃)	64

Şekil 4. 5. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	64
Şekil 4. 6. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait IR spektrumu	65
Şekil 4. 7. 2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	67
Şekil 4. 8. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	68
Şekil 4. 9. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	69
Şekil 4. 10. 3-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	71
Şekil 4. 11. 3-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	71
Şekil 4. 12. 3-bromo-2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	73
Şekil 4. 13. 2-bromo-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	74
Şekil 4. 14. 2-bromo-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait IR spektrumu	74
Şekil 4. 15. 2-iyodo-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	76
Şekil 4. 16. 2-bromo-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	77
Şekil 4. 17. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	78
Şekil 4. 18. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	79
Şekil 4. 19. 2-(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	85
Şekil 4. 20. 2-(2-iyodo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	86
Şekil 4. 21. 2-(2,3-dibromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	87
Şekil 4. 22. Dimetil 2-formil-4,5-dimetoksifenilboronat bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	89
Şekil 4. 23. Dimetil 2-formil-4,5-dimetoksifenilboronat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	89
Şekil 4. 24. 2-bromo-5-metoksi benzaldehit sikloheksilimin bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	91
Şekil 4. 25. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksi benzaldehit sikloheksilimin bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	92
Şekil 4. 26. Etiltrifenilfosfonyum iyodür bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	94
Şekil 4. 27. Etiltrifenilfosfonyum iyodür bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	95
Şekil 4. 28. Metiltrifenilfosfonyum iyodür bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	96

Şekil 4. 29. 1-metoksi-3-vinilbenzen bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	97
Şekil 4. 30. 1-metoksi-3-vinilbenzen bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3).....	98
Şekil 4. 31. 1,2-dimetoksi-4-vinilbenzen bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)...	99
Şekil 4. 32. 1,2-dimetoksi-4-vinilbenzen bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	100
Şekil 4. 33. 1,3-dimetoksi-5-vinilbenzen bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	101
Şekil 4. 34. 1,3-dimetoksi-5-vinilbenzen bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	102
Şekil 4. 35. 1-bromo-4-metoksi-2-vinilbenzen bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	103
Şekil 4. 36. 1-bromo-4-metoksi-2-vinilbenzen bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	104
Şekil 4. 37. 1-bromo-4,5-dimetoksi-2-vinilbenzen bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	105
Şekil 4. 38. 1-bromo-4,5-dimetoksi-2-vinilbenzen bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	106
Şekil 4. 39. 1,2-difeniletan bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3).....	107
Şekil 4. 40. 1,2-bis(3,5-dimetoksifenil)eten bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	108
Şekil 4. 41. 1,2-bis(3,5-dimetoksifenil)eten bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	108
Şekil 4. 42. 1,2-bis(3,4-dimetoksifenil)eten bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	110
Şekil 4. 43. 1,2-bis(3,4-dimetoksifenil)eten bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	111
Şekil 4. 44. 1,2-bis(2-bromo-5-metoksifenil)eten bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	112
Şekil 4. 45. 1,2-bis(2-bromo-5-metoksifenil)eten bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	113
Şekil 4. 46. 1,2-bis(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)eten bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)	114
Şekil 4. 47. 1,2-bis(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)eten bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)	115
Şekil 4. 48. 1,2-bis(3-metoksifenil)eten bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)...	116

BÖLÜM 1

1. GİRİŞ

Fenantrenler, biyolojik ortamda stilben bileşiklerinin aromatik halkalarının oksidatif bağlanmasıyla oluşturulan oldukça nadir görülen aromatik bir metabolit sınıfıdır. Stilben türevi bileşiklerin yanı sıra, diterpenoid bileşiklerinden de oluşan fenantrenlerin biyolojik yapıda da doğal olarak bulunan türevleri mevcuttur. Çok sayıda farklı süstitüe edilmiş fenantrenler bitkisel kaynaklı olarak da karşımıza çıkmaktadır. Fenantren ve dihidrofenantren türevi bileşikler, önemli organik bileşikler sınıfında yer almakta ve gösterdikleri biyolojik aktivitelerinden dolayı ilaç kimyası başta olmak üzere kimyanın birçok alanında ilgi görmektedirler. Fenantren iskeletindeki üçlü halka yapısına benzer yapılara sahip kolesterol, cinsiyet hormonları, safra asitleri, adrenal korteks hormonları gibi steroidler, kodein, tebain, morfin ve aporfin tipi alkaloidler ve terpenoidler gibi birçok molekül bulunmaktadır (Knutsen, vd., 2018). Bu güne kadar izole edilen fenantrenler, monofenantren, difenantren ve trifenantren olmak üzere üç ana gruba ayrılarak incelenmiştir. Monofenantrenler, yapısal parçaların sayısına ve tipine göre alt gruplara ayrılırken, difenantrenler, fenantren birimlerinin bağlantı tipine göre sınıflandırılabilir. Şu ana kadar trifenantren grubundan sadece bir bileşik tanımlanmıştır.

Doğal fenantrenlerin birçoğu monomerik yapıya sahip olup, hidroksi veya metoksi süstitüe formlarındadır. Biyolojik aktivitelerinden dolayı fenantren türevi bileşikler, antitümör, antifungal, antiviral, sitotoksik, antialgal, antimikrobiyal, antiptalet, fitotoksik ve spazmolitik özellikleriyle inceleme konusu olmuş, sentez kimyasında da gerek sentezlenme gerekse türevlendirme çalışmaları yapılmıştır (Kovács vd, 2008). Biyolojik aktivitelerinin yanı sıra fotoiletkenlik, optoelektronik ve elektrolüminesans özellikler sergileyen ya da sergileme potansiyeli taşıyan birçok fenantren sistemi bulunmaktadır (Chen, vd., 2011, Hörhold vd, 1995; Saleh vd, 1996;).

Kanser, dünya çapında önemli sağlık sorunları oluşturmaya devam etmekte olup kanser mağdurları için kullanılan kemoterapi sürekli olarak bazı istenmeyen yan etkiler sergilediğinden, yeni sağlam antikanser ajanların araştırılması, kanser tedavisinde başarı oranlarının iyileştirilmesinde önemlidir (Guédouar, Aloui, Moussa, Marrot, Ben Hassine, 2014). Birçok polisiklik aromatik hidrokarbonun gösterdiği biyolojik aktivite özellikleri, onları organik kimyacıların sentezlemeleri için çekici hedefler haline getirmektedir. Sitotoksikite, polisiklik aromatik hidrokarbonların birkaç önemli biyolojik etkisinden biridir. Bu nedenle, yeni sitotoksik moleküllerin keşfi ve geliştirilmesi için çok yoğun çaba sarf edilmektedir (Zhang, vd., 2005). Bildiğimiz kadarıyla, fenantren türevleri en kararlı kaynaşmış aromatiklerden biridir. Bu nedenle fenantrenlerin sentezi ve biyoaktivite değerlendirmesi tıbbi kimya alanında ilgi görmektedir (Wei, vd., 2007).

Literatür incelendiğinde, Fenantren iskeletine sahip bileşiklerin sentezi, yeni sentez yöntemlerinin araştırılması ile ilgili çalışmalar ilgi görmektedir. Genel olarak sentez yöntemlerinin çoğu hep küçük moleküllerin halkalaşması ve kenetlenmesi üzerine çoklu reaksiyon basamaklarından oluşmaktadır.

Bu çalışmanın amacı çeşitli fenantren ve dihidrofenantren türevi doğal bileşiklerin sentezinde metatez yönteminin kullanılabilirliğinin incelenmesi ve çoklu reaksiyon basamaklarında bulunan problemlerin giderilmesine katkı sağlayacak yöntemlerin incelenmesi ve yöntem basamaklarının önerilmesi olacaktır.

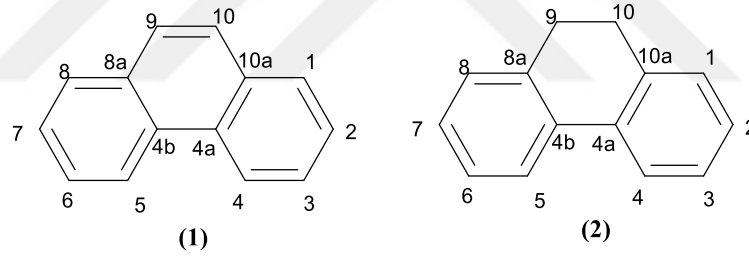
Öncelikle benzaldehit türevi bileşiklerden yola çıkılarak fenantren ve dihidrofenantren türevi bileşikler sentezlenecektir. İlk olarak çalışmanın kilit basamağı olan kenetlenme reaksiyonu ile bifenil türevleri elde edilmeye çalışılacak, ardından Wittig reaksiyonu ile vinil grubu oluşturulduktan sonra, Grubbs katalizörü yardımıyla metatez reaksiyonu sonucunda fenantren bileşikleri ve bunların hidrojenlenmesi ile dihidrofenantren türevleri sentezlenecektir. Farklı türdeki benzaldehit türevi bileşikler kullanarak normal kenetlenme ve çapraz kenetlenme reaksiyonları yapılacaktır. İkinci bir yaklaşım olarak, stilben türevlerinin Grubbs katalizörü kullanılarak metatez reaksiyonuyla elde edilmesi ve daha sonra halka oluşturma tepkimeleriyle fenantren bileşiklerinin oluşturulması hedeflenmektedir. Elde edilen bileşiklerin saflaştırılması ve enstrümental yollarla yapıların aydınlatılmasıyla fenantren ve dihidrofenantren türevi bileşiklerin eldesine yöntem basamakları önerilmiş olacaktır.

BÖLÜM 2

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Fenantren ve Dihydrofenantrenler

Doğada yaygın olarak bulunan fenantren (1), dihydrofenantren (2) ve bunların türevleri hedef ürün ve ara ürün olarak organik sentezlerde sıklıkla kullanılmaktadırlar. Doğal kaynaklardan izolasyon ve yeni sentez yaklaşımlarıyla sentetik olarak elde edilen fenantren bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri, onlara ilaç kimyası alanında önemli bir yer sağlamıştır. Fenantren, adını 'fenil' ve 'antrasen' terimlerinden alan üç kaynaşmış benzen halkasından oluşan bir kapalı formülü $C_{14}H_{10}$ olan polisiklik aromatik hidrokarbondur.



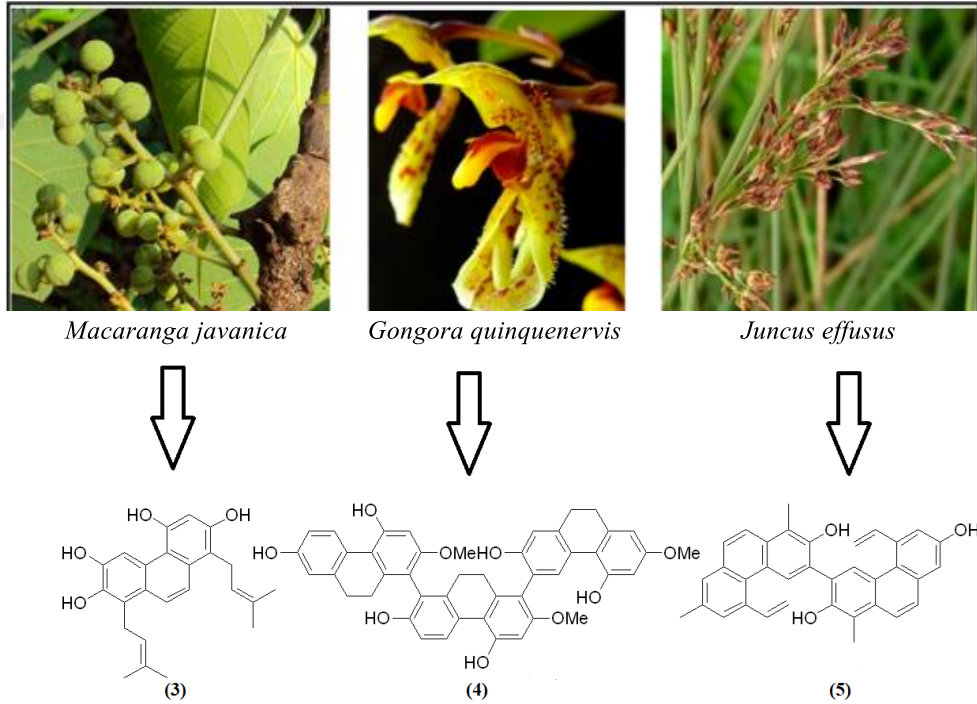
Şekil 2. 1. Fenantren ve Dihidroksifenantren moleküler yapısı

2.2. Fenantren ve Dihydrofenantren Bileşikleri

Son yıllarda 200'den fazla yeni fenantren türevi Annonaceae, Aristolochiaceae, Cannabaceae, Combretaceae, Dioscoreaceae, Euphorbiaceae, Juncaceae, Lauraceae, Malpighiaceae, Orchidaceae ve Stemon familyasına ait bitkilerden izole edilmiştir. Bu nadir ikincil metabolitler, tüm dünyada fitokimyacıların ve farmakologların dikkatini çekmiştir. Birçok fenantren içeren bitki, yüzlerce yıldır geleneksel tıpta çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmış olsa da, bu türlerin çoğunun kimyasal bileşimi ve etki mekanizması henüz tam olarak incelenmemiştir. Bu bileşikler, daha fazla araştırılmaya değerdir. Aromatik ikincil metabolitlerin çoğu Combretaceae, Dioscoreaceae, Juncaceae ve Orchidaceae türlerinden tanımlanmıştır (Kovacs vd., 2008).

Yapılan çalışmalarda, fenantren türevlerinin, Annonaceae, Brassicaceae, Cannabinaceae, Lauraceae ve Malpighiaceae bitkilerinde bulunduğu rapor edilmiştir. Yeni tanımlanan fenantrenlerin çoğu Orchidaceae ve Juncaceae türlerinde bulunduğu bildirilmiştir. Bu bileşikler bitkilerin farklı kısımlarından, ancak esas olarak köklerden, yumru köklerden, rizomlardan ve gövdelerden izole edilmiştir. Bazı durumlarda, yaprakların veya tüm bitkinin kimyasal bileşenleri de araştırılmıştır (Tóth, Hohmann, Vasas, 2017).

Ilmiawati ve ark. tarafından *Macaranga javanica*'dan (Euphorbiaceae) (3) dahil olmak üzere prenil grubuna sahip beş fenantren izole edilmiştir. *Macaranga* cinsine ait bitkilerin çeşitli terpenile fenolik bileşikler ürettikleri gösterilmiştir. Bunlar arasında, prenil, geranil veya farnesil grupları veya bu grupların bir kombinasyonunu taşıyan flavonoidler ve stilbenler bulunur. Bu bileşiklerden bazıları ayrıca antikanser, antioksidan ve antiinflamatuvar aktiviteler dahil olmak üzere bir dizi biyolojik özellik göstermektedirler (Ilmiawati, Hakim, Syah, 2015).



Şekil 2. 2. Bitkilerden izole edilmiş bazı fenantren bileşikleri (Ilmiawati, Hakim, Syah, 2015).

(4) nolu bileşik ise Xu vd. (2009) tarafından trifenantren türevidir olarak monbarbatain-D'den izole edilmiştir. Orkide bitkilerinin bibenziller, fenantrenler ve 9,10-dihydrofenantrenler gibi zengin bir stilbenoid kaynağı olduğu bilinmektedir. Orkidelerden daha önce yapılan çalışmalarda dimerik fenantrenler arasında, blestriarenes B, C ve blestrianol A'nın tubulin polimerizasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Xu, çalışmasında dimerik fenantrenlerin potansiyel olarak kanser hastalığında yeni bir antitümör ajanı olarak kullanılabilceğini öne sürmüştür.

Çin tıbbında sıklıkla kullanılan bir bitki olan *Juncus effusus* L. (Juncaceae) genellikle Güney Çin'in sulak alanlarında ve kıyı bataklıklarında bulunur. Anksiyete benzeri psikiyatrik semptomlar olan huzursuzluk ve uykusuzluğu tedavi etmek için yatıştırıcı, anksiyolitik, ateş düşürücü ve detümesan ajan olarak kullanılmaktadır. J. effusus'un medullası geleneksel tıpta antipiretik ve antiflojistik ajanlar olarak ve ayrıca Çin, Japonya ve Uzak Doğu'nun diğer bölgelerinde sedatif ajan olarak da kullanılmaktadır. J. effusus'lardan elde edilen ikincil metabolitlerin önceki araştırmalarda, fenantren türevlerinin, siklo-artane tipi triterpenlerin, flavonoidlerin, fenolik asit türevlerinin izolasyonu yapılmıştır. İzole edilen steroidler ve fenantrenoidler sitotoksik, antimikrobiyal, antialgal ve anksiyolitik aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir. Juncaceae difenantrenleri arasında simetrik bileşiklerin oluşumu oldukça yüksektir. İzole edilen dihydrofenantren dimerleri effususin A (5) kanser hücrelerine karşı sitotoksik etki göstermiştir (Ma vd., 2015)

Yeni izole edilen bileşiklerin neredeyse tamamının biyolojik aktiviteleri incelenmiş ve bunların çoğunun birden fazla aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

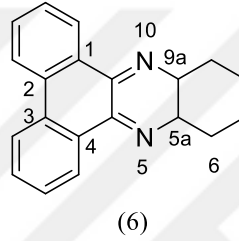
2.3. Uygulama Alanları

Fenantren içeren bitkiler, Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Doğal olarak oluşan fenantrenlerin çoğu Orkide familyasının türlerinden izole edilmiştir. Yatıştırıcı hipnotik ve anksiyolitik etkileri için de kullanılmaktadır. Diğer Juncus türleri ateşli, iltihaplı soğuk algınlığı tedavisinde kullanılmaktadır. Malpighiaceae türleri genellikle tuzlu meyveleri için yetiştirilir, ancak bu aileden gelen türler, örneğin astım, ateş ve cilt infeksiyonlarının

tedavisinde de tıbbi amaçlar için kullanılmaktadır. Endüstriyel kenevirde izole edilmiş fenantren türevleri potansiyel terapötik öneme sahiptir (Tóth vd., 2017).

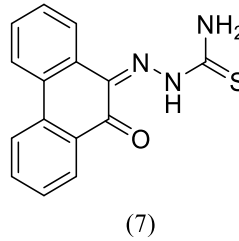
2.3.1. Antikanser Aktivite

Einat (Einat vd., 1995), 9,10-fenantrekinonun etanol içinde trans-1,2-diaminosikloheksan ile reaksiyonundan %85 verimle elde ettikleri dibezin (dibenzo[a,c]-5a,6,7,8,9,9a-hekzahidrofenazin) (6) nolu fenantren türevi, kronik fazda ve blastik krizde Philadelphia-pozitif kronik miyelöjenöz lösemili Philadelphia-pozitif hücreli hastalara karşı in vitro anantilösemik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.



Şekil 2. 3. (6) Nolu dibezin bileşiğinin kimyasal yapısı

Afrasiabi (Afrasiabi vd., 2003), 9,10-fenantrekinonun tiyosemikarbazid ile reaksiyonundan fenantrekinon tiyosemikarbazon'u (7) sentezlemişlerdir. Daha sonra bu bileşik, sırasıyla % 93, % 76 ve % 64 verimlerle bakır, nikel ve kobalt metalleri ile kompleks haline getirilmiş meme kanserinde antikanser ajanı olarak aktivite gösterdiği bildirilmiştir

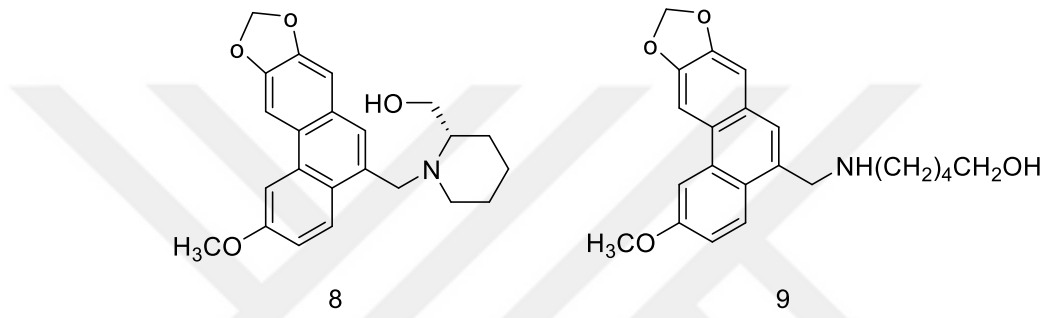


Şekil 2. 4. (7) Nolu bileşiğin kimyasal yapısı

Padhye vd. (2005), fenantrenkinon tiyosemikarbazonun (7) paladyum kompleksini sentezlemiş bu kompleksin de meme kanseri hücre hatlarına karşı antitümör

aktivitesini test etmiştir. İyi bir aktivite sergileyen ve normal meme epitelyumu için toksik olmayan bir komplekstir

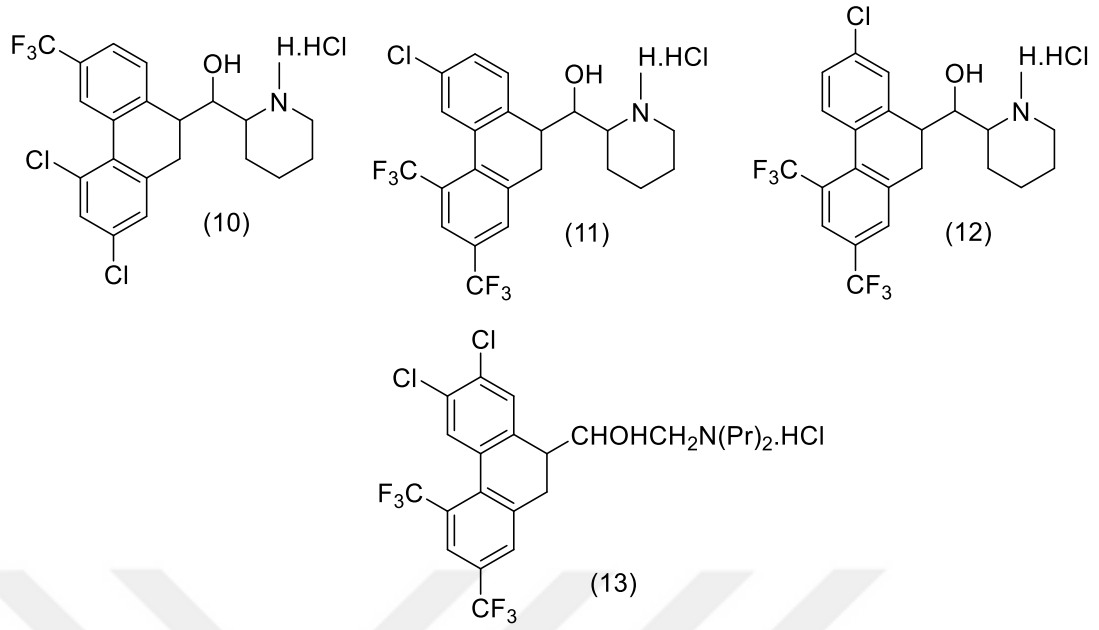
Wei vd, 33 adet fenantren türevleri sentezlemiş ve bunların insan akciğer kanseri hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesini değerlendirmiştir. Antitümöraktivite olarak daha büyük potansiyel gösteren bileşikler N- (2,3-metilendioksi-6-metoksi-fenantr-9-ilmetil)-L-2-piperidinmetanol (**8**) ve N- (2,3-metilendioksi-6-metoksi-fenantr-9-ilmetil)-5-aminopentanol (**9**)'dir (Wei vd., 2006).



Şekil 2. 5. (8) ve (9) Nolu bileşiklerin kimyasal yapısı

2.3.2. Antimalaryal aktivite

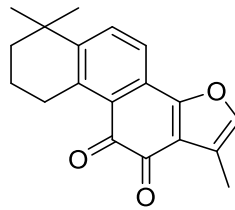
Nodiff vd., sentezledikleri fenantren türevinin antimalaryal aktivitesini sentezlemiş ve değerlendirmiştir. (10), (11), (12) ve (13) bileşikleri sırasıyla % 53, % 68, % 67 ve % 85 verimle elde edilmiş, bu bileşikler 10 mg/kg ile % 60-100 aralığında etkinlik göstermiştir (Nodiff vd., 1972).



Şekil 2. 6. (10), (11), (12) ve (13) Nolu Bileşiklerin Kimyasal Yapısı

2.3.3. Antioksidan aktivite

Zhu vd., fenantrenden elde edilebilen ve güçlü antioksidan aktivite ve indirgenmiş lipid peroksidasyonu sergileyen doğal ürün Tanshinone II'yi (14) bildirmiştir. Bu bitki, Labiatae ailesine ait *Salvia miltiorrhiza*'da bulunmaktadır. Bu bitki, Çin'de en yaygın kullanılan bitkisel ilaçlardan biridir (Zhu vd., 2004).



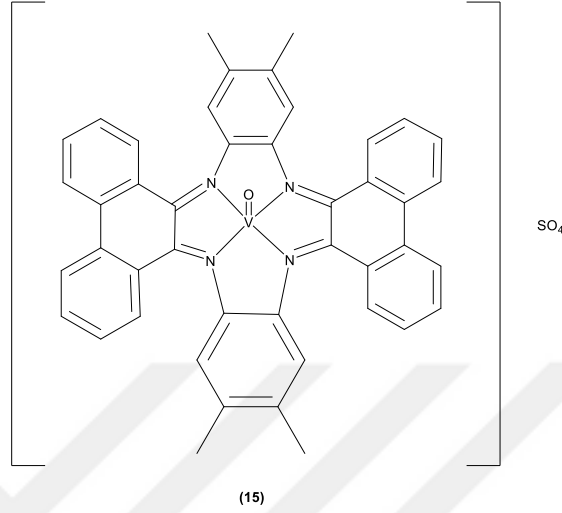
(14)

Şekil 2. 7. (14) Nolu bileşiğin kimyasal yapısı

2.3.4. Antimikrobiyal Aktivite

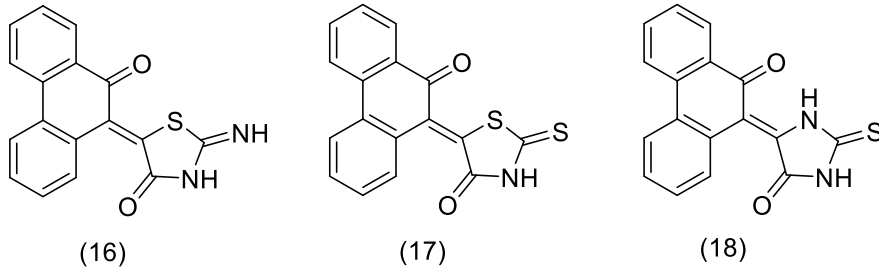
Sellappan vd., 9,10-fenantrenkinon ve o-fenilendiamin türevlerinin komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiğin antibakteriyel aktivitesi disk difüzyon yöntemiyle kontrol edilmiş ve kompleks (15), 25µL ve 50µL konsantrasyonlarında

Staphylococcus aureus, Salmonella ve Escherichia coli'ye karşı test edildiğinde en iyi antibakteriyel aktiviteyi göstermiştir (Sellappan vd., 2010).



Şekil 2.8. (15) Nolu bileşiğin kimyasal yapısı

Arora vd.(2011), sentezlediği fenantren türleri çeşitli mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivite için test edilmiştir. Bunlar arasında bileşik (16), Aspergillus flavusand bileşiklerine (17) ve (18) Streptococcus faecalis bakterisine karşı önemli bir aktivite göstermiştir (Arora vd., 2011).



Şekil 2. 9. (16), (17) ve (18) Nolu Bileşiklerin Kimyasal Yapısı

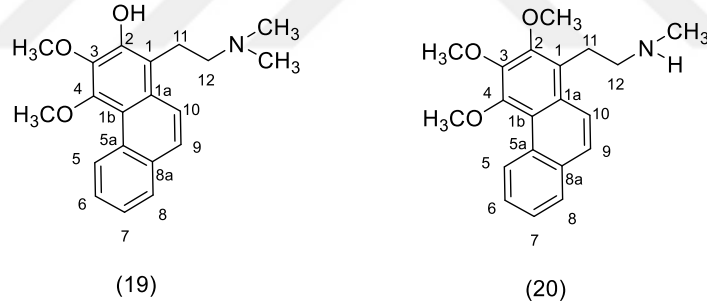
Fenantren ve türevlerinden yeni farmakolojik bileşiklerin hazırlanması ve çeşitli hastalıklar için tedaviye yönelik ilaç etken maddeleri olma potansiyelleri açısından ilaç kimyasında çok çeşitli uygulama alanları bulunmaktadır. Tıpta fenantren, alkaloidler-

morfin ve kafein, dimetil morfinin sentezlenmesinde ve ayrıca birçok üreme organı üzerinde özel fizyolojik etkileri olan ilaçlarda kullanılabilir. Ayrıca Fenantrenkinon, sentetik reçine, böcek ilaçları ve koruyucu maddeler vb. imalatında kullanılabilir. Birçok organik bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi veya ara ürün olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Arora vd., 2011).

2.4. Fenantren Türevlerinin Bitkilerden İzolasyonu ve Yapı Aydınlatması

Halkalaşmış stilbenler, allelokimyasal özelliklerinin yanı sıra, fenantren yapısına sahip oldukları için antioksidan aktivite açısından halkalı olmayan bileşiklere göre daha güçlüdür. Serbest radikal tutucu özellikleriyle bilinen bu bileşikler, antioksidan aktivitelerini artırarak oksidatif stresin neden olduğu zararlı etkileri azaltabilirler (Chong vd., 2009).

Awang vd., 2008 yılında *Cryptocarya crassinervia*'dan 2-Hidroksiatherosperminin (19), N-metil-2-metoksiatherosperminin (20) olmak üzere iki yeni fenantren alkaloidi izole etmiştir (Awang vd., 2008).



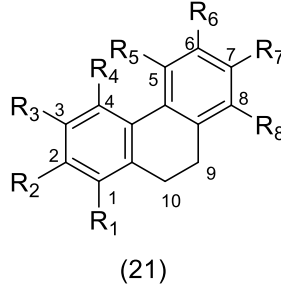
Şekil 2.10. 2-Hidroksiatherosperminin (19) ve N-metil-2-metoksiatherosperminin (20) molekül yapısı

Yin vd., 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada izole ettiği bileşikler arasında bir fenantren türevi olan metoksi sübstitüe fenantren tüveri izole etmiş ve antimikrobiyal olarak etkin olduğu sonucuna ulaşmıştır (Yin vd., 2008).

2.5. Biyolojik Yapı Çeşitliliği ve Biyolojik Aktivite

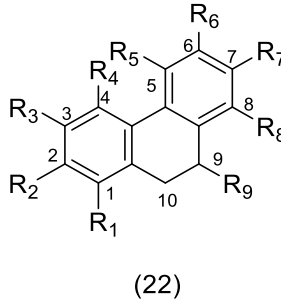
Monofenantrenler: Doğal olarak izole edilen fenantrenlerin yaklaşık %80'i monofenantrenlerdir. C-9 ile C-10 arasındaki bağın doygunluğu ile 9,10-

dehidrofenantren türevleri bu oranın %60'ını oluşturmaktadır. Doğal olarak elde edilen tüm fenantrenlerin çoğu C-2 ve C-7'de süstitüedir geriye kalanlar ise sırasıyla C-10, C-9, C-3, C-6 ve C-4'e bağlanmışlardır.



Şekil 2. 11. Monofenantrenlerin süstitüe karbonları

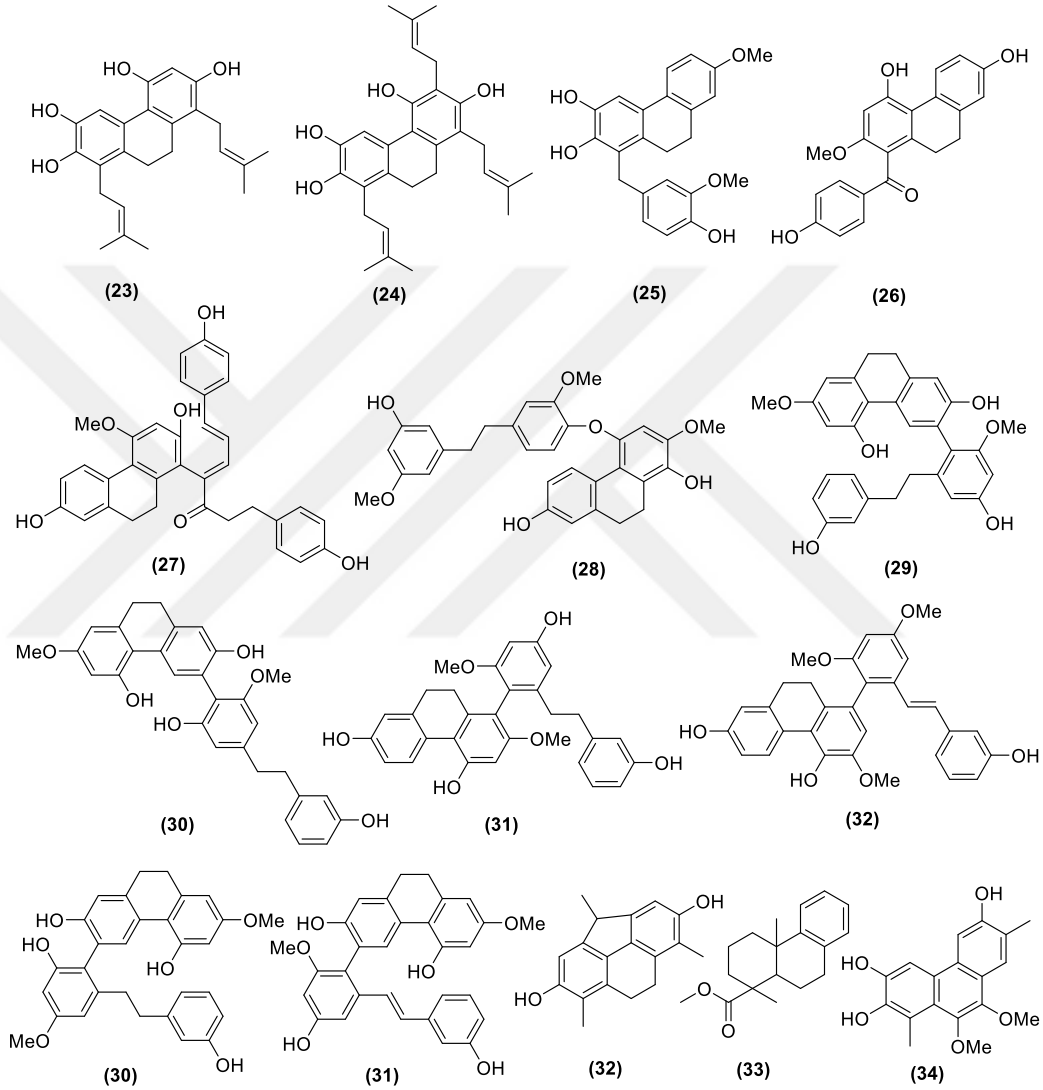
Yakın zamanda keşfedilen doğal olarak oluşan dihidrofenantrenlerin hiçbirinde C-10'da bağlı süstitüent yoktur. C-9 konumunda ise oldukça nadirdir. Dendrobium denneanum'dan izole edilen beş dihidrofenantren, C-9 konumunda hidroksi grupları içerir. Dendrobium loddigesii'den izole edilen Loddigesiinol A, C-9'da bir hidroksi grubu içermektedir. Trigonostemon türlerinden izole edilen bazı bileşikler de C-9'da metoksi grubu bulundurmaktadır (Tóth vd., 2017).



Şekil 2. 12. Dihidrofenantrenlerin süstitüe karbonları

Fenantrenlerin neredeyse tamamı biyolojik olarak stilben üzerinden sentezlenmiş olduğundan, stilben ile süstitüe edilmiş fenantrenlerin birkaç bitkiden izole edilmesi beklenen bir sonuçtur. Phochinenin I (**29**), J (**30**) ve K (**31**) durumunda, batatasin III (dihidrostilben) lusianridin ile bağlanır ve phochinenin L (**32**) thunalbene (stilben), bir

dihidrofenantren ile bağlanır. Pholidota fenantrenleri, batatasin III (**33**) veya thunalben (**34**) ile süstitüe edilmiş lusianridin'den de türetilmiştir. Bu durum, yukarıda örnekleri verilen fenantrenlerin aksine, bileşiklerin iki parçasının C-C kenetlenmesi bir O atomu vasıtasıyla olmuştur (Tóth vd., 2017).



Şekil 2. 13. Bitkilerden izole edilen stilben ile süstitüe edilmiş fenantren örnekleri

Fenantrenlerin nispeten küçük bir doğal ürün grubu oluşturduğu düşünülmektedir. 1970'lerden beri, bu tipte 450'den fazla bileşik farklı kaynaklardan izole edilmiştir. Potansiyel biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi ile yeni fenantren türevlerinin keşfi, dünya çapında birçok araştırma grubunun ilgisini çekmiştir. Son birkaç yıl boyunca

210'dan fazla yeni fenantren tanımlanmıştır. Orchidaceae familyası hala bu bileşiklerin en bol kaynağıdır (Tóth vd., 2017).

Organa özgü tarama çalışmaları henüz yapılmamasına rağmen, fenantrenlerin çok farklı bitki bölümlerinde meydana geldiği bulunmuştur. Çoğunlukla fenantren sentezinden sorumlu olan herhangi bir bitki organının olup olmadığını araştırmak da gerekebilir. Yeni izole edilen fenantrenlerin neredeyse hepsinin potansiyel biyolojik aktiviteleri için çalışıldığını ve birkaçının birden fazla aktivite gösterdiğini literatürde belirtilmiştir. Son 10 yıl içinde, önceden tanımlanmış çok sayıda fenantren türevi de biyolojik etkileri açısından taranmıştır. Umut verici birkaç bileşik üzerinde ayrıntılı etki mekanizması çalışmaları yapılmıştır. Ancak, çoğu için bileşikler, umut verici in vitro sonuçlara rağmen in vivo aktiviteleri nadiren belirlenmiştir. Doğal kaynaklardan izole edilen fenantrenlere sentetik yaklaşımlarla da birçok türev elde edilmiştir. Sentetik ve yarı sentetik çalışmalar sonucunda elde edilen fenantrenler özellikle farmakolojik etkileri sebebiyle ilaç kimyasına büyük katkı sağlamıştır (Tóth vd., 2017).

2.6. Fenantren ve Dihydrofenantrenlerin Sentez Yöntemleri

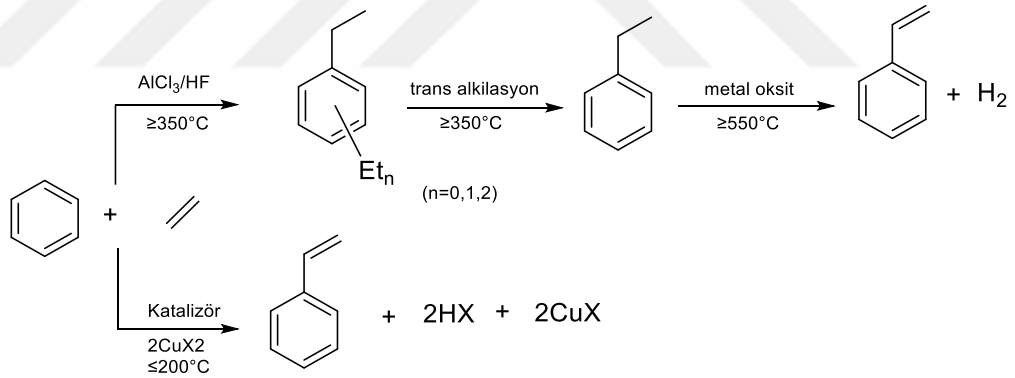
Kömür katranında fenantren keşfi ve yapısının aydınlatılmasından bu yana, fenantren ve türevlerinin hazırlanması için birçok sentetik yol araştırılmıştır. Stimülasyon, biyolojik ve terapötik açıdan ilgi çeken birçok doğal bileşiğin bir fenantren veya fenantren iskeleti (steroidler, reçine asitleri, morfin ve aporfin alkaloidleri) yapısında olduğunun bilinmesiyle bu çalışmalar artmış, önemli sayıda sentetik yol bulunmuştur. Floyd (1976) yapmış olduğu çalışmada, tamamen aromatik fenantren halka sisteminin sentezlenebileceği önemli yöntemleri derlemiştir (Floyd vd., 1976)

2.6.1. Metatez Reaksiyonları

Yunancada yer değiştirme anlamında kullanılan matetez sözcüğü ile isimlendirilen bu reaksiyonda iki iyon çiftinin yer değiştirerek en kararlı iyon çiftine dönüşmesi sağlanmaktadır. Bu reaksiyon, ilk kez 1967 yılında Calderon tarafından metatez reaksiyonu olarak adlandırılrsa da 1931'de yüksek sıcaklık ile propen metatez reaksiyonu yapılmıştır (Astruc, 2005). Metatez, birçok yönü ile en önemli kimyasal reaksiyonlardan biri olup, organik kimya, ilaç, polimer ve malzeme kimyasında kullanılmak üzere inorganik ve organometalik kimyada oldukça fazla kullanılmaktadır.

Yves Chauvin tarafından metatez mekanizmasının benzersiz açıklaması ve katalizör kullanımları açısından Richard Schrock ve Robert Grubbs tarafından yapılan önemli çalışmaları literatürde mevcuttur (Montgomery, Johns, Grubbs, 2017). Birçok homojen katalitik reaksiyon arasında, karbon-karbon bağlarının oluşumunu içeren metatez reaksiyonları organik kimyada olduğu kadar polimer ve malzeme biliminde de birçok çok aşamalı sentetik yolu kısaltan kullanışlı bir reaksiyon türüdür. Olefin metatez iki süstitüe alken arasındaki bir geçiş metali ile katalizlenen C=C çift bağı oluşturmada kullanılan bir yer değiştirme reaksiyonudur (Zhang vd., 2013).

Aromatik alkenlerden stiren sıklıkla fenantrenlerin sentezlerinde başlangıç maddesi veya ara madde olarak kullanılmaktadır. Benzenden yola çıkarak vinil aren üretimi için mevcut yöntemler, tipik olarak bir Friedel Crafts (örn., HF'li $AlCl_3$) yöntemiyle veya zeolit katalizörü kullanılarak aren alkilasyonu ve ardından alkil grubunun dehidrojenasyonu ile devam eden çok basamaklı reaksiyon adımlarıyla ya da tek basamaklı oksidatif aren vinilasyonu ile elde edilebilmektedir (Vaughan vd., 2015).



şekil 2. 14. Stiren eldesi

Tungsten, molibden ve rutenyum kompleksleri termal olarak yüksek kararlılığa sahiptir. Bu nedenle, halkalı olefinlerin, halka açılması içeren metatesis polimerizasyon reaksiyonlarında (ROMP) başlatıcı olarak görev yaparlar (Petasis ve Fu, 1993).

Rutenyum kompleksleri, olefin metatez reaksiyonları için son derece kullanışlı başlatıcılardır. Özellikle 1,2 ROMP için karben kompleksleri olan $[(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHR}]$ türü kompleksler, oldukça aktif ve etkili katalizörler olarak görev yapmaktadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, metatez katalizörleri olarak kullanılan çeşitli başlatıcılar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda, fosfin içeren karben ara maddeleri temel alınarak farklı ligandlar ve kompleksler geliştirilmiştir.

Özellikle, elektronca zengin fosfin ligandlarının bir veya her ikisinin heterosiklik karben ile değiştirildiği gözlemlenmiştir (Six vd, 2000).

Metatez reaksiyonu, üç kategoriye ayrılabilir:

(a) Basit değişim reaksiyonları

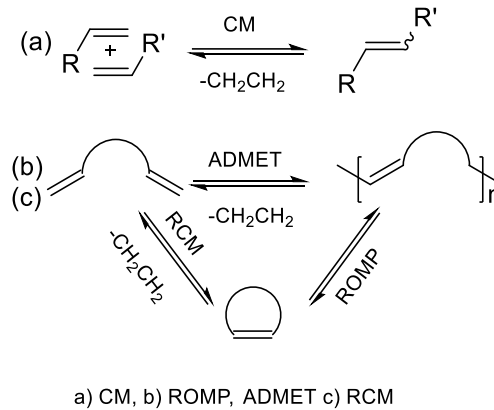
- iki eşit olefin içeren metatez reaksiyonu
- iki farklı olefin içeren çapraz metatez (CM) reaksiyonu

(b) Metatez polimerizasyonu

- halka açılma metatez polimerizasyonu (ROMP)
- asiklik dien metatez polimerizasyonu (ADMET).

(c) Halka kapama metatezi (RCM).

Metatez reaksiyonu sonucunda cis ve trans izomer ürünleri oluşur ve tersinirdir (Matloka ve Wagener, 2006).

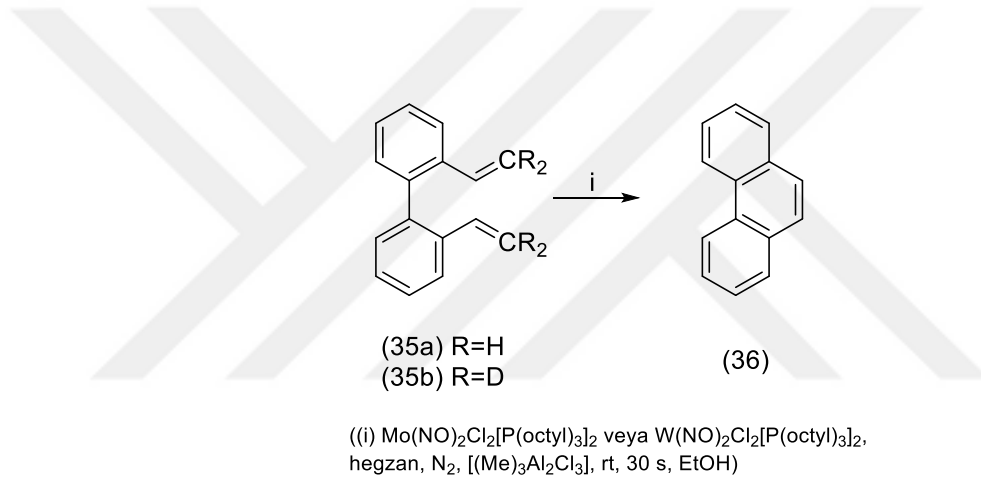


Şekil 2. 15. Metatez reaksiyon türleri

Metatez reaksiyon türleri, CM, ROMP, ADMET, RCM 1970'de He'risson ve Chauvin'in yapmış olduğu çalışmalarda mekanizmal olarak açıklanmıştır. Bu açıklamaya göre mekanizma olefinin metal kompleks ile koordinasyonu ile başlayıp metalsiklobütan

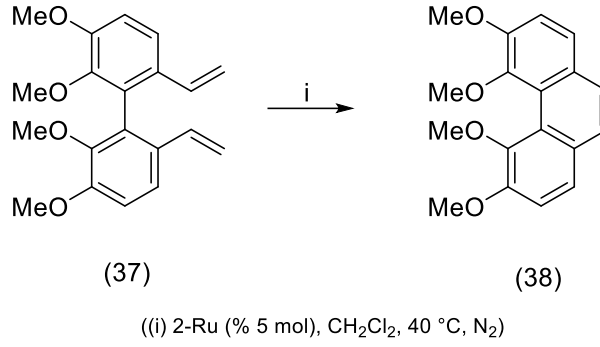
ara ürünü üzerinden yürümektedir. Reaksiyon her basamakta tersinir olduğunu için denge karışımı elde edilmektedir (He'risson ve Chauvin, 1970). Denge reaksiyonunda reaksiyonun ürünler tarafına kayması için çeşitli katalizörler geliştirilmiştir. Katz 1975'deki çalışmasında molibden, tungsten ve renyum içerikli katalizörleri olefin metatezinde kullanmıştır (Katz ve McGinnis, 1975).

Olefin metatezinin mekanizmasına ilişkin en eski araştırmalardan bazıları Katz ve Rothchild tarafından yapılan Fischer karben kompleksi ile bir en-en metatez reaksiyonunun ilk uygulamasıdır. Molibden veya tungsten katalizörlerinin eklenmesinin ardından reaksiyon içeriği kütle spektrometrisi ile analiz edilmiştir. Dienlerin fenantrene dönüşümü için RCM kullanılmıştır.



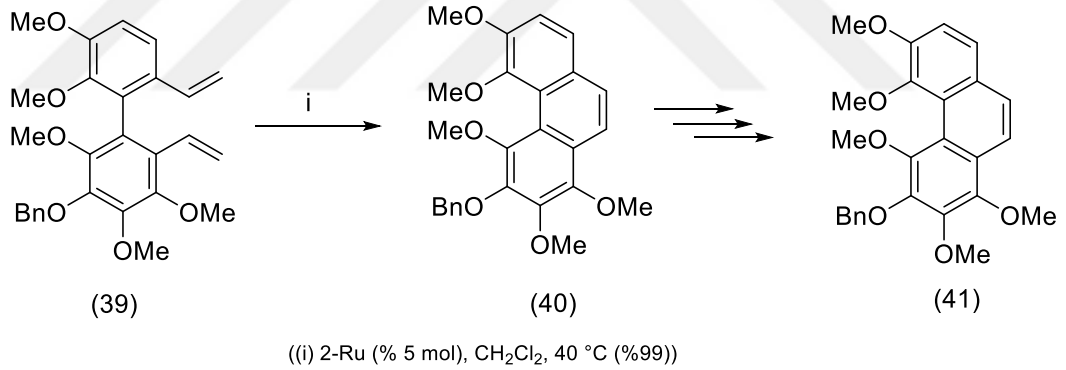
Şekil 2. 16. Dienlerin fenantrene dönüşümü

Öncülerin biaril bağları, Ullman veya Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonları kullanılarak Grubbs birinci veya ikinci nesil katalizörler, 1-Ru veya 2-Ru kullanılarak RCM ile fenantrenler mükemmel bir verimle sentezlenmiştir. Katalizörlerden 2-Ru'nun 1-Ru'a göre daha iyi çalıştığı görülmüştür.



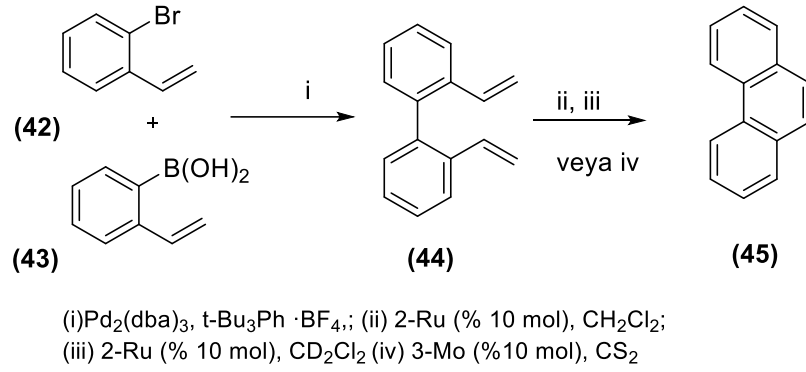
Şekil 2. 17. Simetrik dienden 2-Ru katalizörü kullanılarak fenantren eldesi

Birden fazla süstitüe fenantrenler bile ikinci nesil Grubbs katalizörle elde edilmiştir. Castle ve arkadaşları çalışmalarında, süstitüe dienden 2-Ru katalizörü kullanarak mükemmel bir verimle fenantren elde etmişlerdir. (±)-Hasubanoninden izole edilmiş olan bu doğal bileşik Grubbs katalizörlüğünde sentezlenmiştir. (Jones, He, Castle, 2006).



Şekil 2. 18. Süstitüe dien'den 2-Ru katalizörü kullanılarak fenantren eldesi

Walker vd., bir Suzuki-Miyaura kenetlenme ve ardından 2-Ru katalizörü ile RCM'yi kullanarak fenantreni sentezlemişlerdir (Walker, vd., 2005).



Şekil 2. 19. Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu ile fenantren eldesi

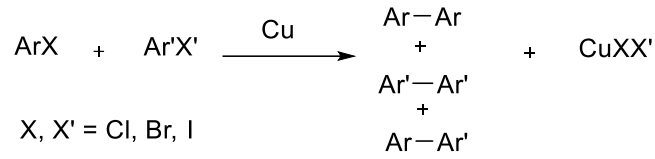
Bonifacio vd., bifenil bileşiğinden katalizör olarak 2-Ru (% 50) ve 3-Mo (% 71) kullanılarak Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu ile fenantren sentezlemiştir (Bonifacio vd., 2005).

2.6.2. Kenetlenme Reaksiyonları

Kenetlenme, bir bileşiğin kendisi ya da başka bir bileşikle C-C veya C-heteroatom bağı oluşturması ile meydana gelen reaksiyon tipidir. Genellikle moleküller birbirine hızlı bir şekilde kenetlenmektedir. Bu tip reaksiyonlarda elektron transferi sağlayan metal atomları içeren reaktif veya katalizörler kullanılmaktadır. Sıklıkla Pd/C ve yanında aril, vinil, allil bileşikleri, elektrofil olarak alkil halojenür bileşikleri kullanılarak reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonların önemi 2010 yılında Heck, Negishi ve Suzuki'nin almış olduğu Kimya Nobel Ödülü ile bir kez daha anlaşılmıştır (Rosen vd., 2011).

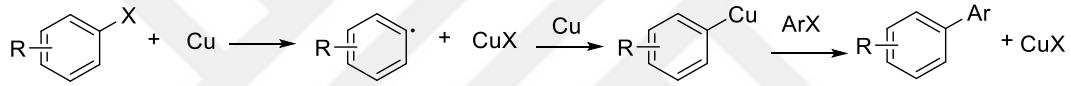
2.6.2.1. Ullmann Kenetlenme Reaksiyonu (Simetrik Kenetlenme Reaksiyonu)

Biariller genellikle metal destekli kenetlenme reaksiyonları ile elde edilmektedir. Tipik olarak Ullmann reaksiyonu iki aynı ya da farklı aril halojenürün bakır, nikel veya paladyum destekli kenetlenme reaksiyonu ile simetrik ve asimetrik biarillerin oluşturulması reaksiyonudur. Yan ürün olarak metal halojenür ortaya çıkmaktadır.



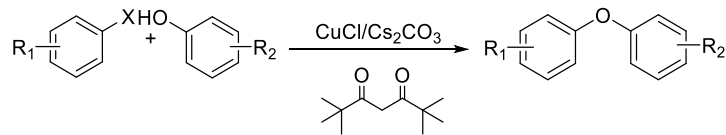
Şekil 2. 20. Ullmann Kenetlenme Reaksiyonu

Bu reaksiyon, birçok simetrik ve asimetrik biaril türevlerin hazırlanmasında kullanılmıştır. Forrest (1960) çalışmasında, iki farklı aril halojenür bileşiğinin kenetlenmesi sonucunda simetrik olmayan biaril ürününü tercih ettiğini belirtmiştir. Bununla birlikte, serbest radikallerin veya organo-bakır bileşiklerinin aracılığını gösteren hiçbir kanıt elde edilmemiş olması ile Ullmann reaksiyonunun mekanizması hala belirsizdir (Forrest, 1960).



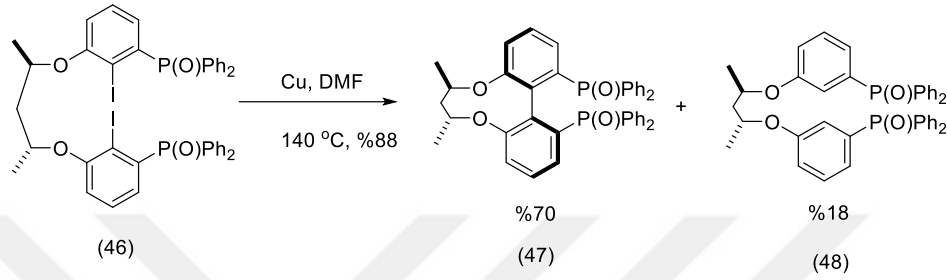
Şekil 2. 21. Cu Katalizli Diaril Eldesi

Buck (2002) çalışmasında, aril halojenür ve fenolün bakır tuzu ve 2,2,6,6-tetrametilheptan-3,5-dion (TMHD) varlığında Ullmann tipi kenetlenme reaksiyonu ile diaril eterlerin elde edildiğini göstermiştir. Bu çalışmada, birçok diaril eter türevi sentezlenmiştir. Mekanizma tam olarak açıklanamamış olsa da CuCl/TMHD kombinasyonunun reaktif bir katalizör olduğunu göstermiştir (Buck vd., 2002).



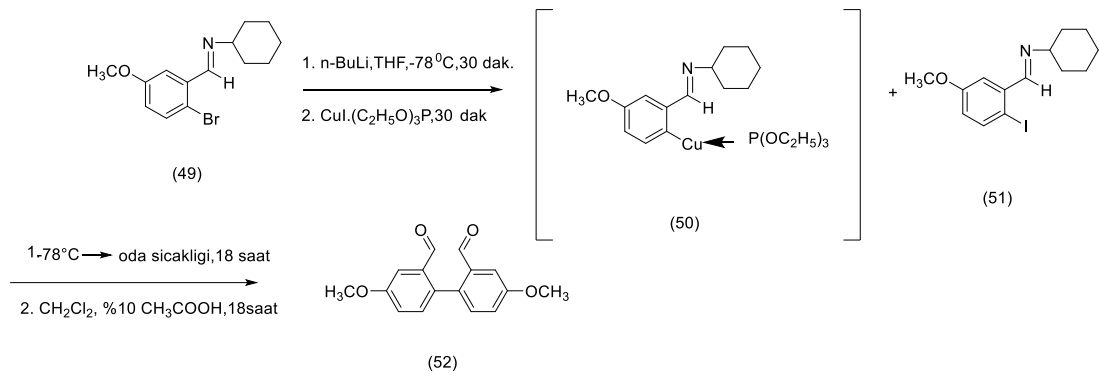
Şekil 2. 22. Ullmann Kenetlenme Reaksiyonu ile Diaril Eter Eldesi

Biaril difosfin dioksitlerin atropdiastereoseçici sentezi için Ullmann reaksiyonu kullanılmıştır. Mükemmel bir diastereo seçicilik ile diastereomerlerin ayrılmasına gerek kalmamıştır. Bu yöntem, yeni enantiyomerik olarak saf fosfin ligandlarının geliştirilmesi için oldukça faydalıdır. Biaril difosfin dioksitlerin Ullmann kenetlenme reaksiyonu, >%99 diastereomerik fazlalık ile yüksek bir verimle merkezden eksene kirallik transferi olmaktadır (Qiu vd., 2006).



Şekil 2. 23. Biaril difosfin dioksitlerin atropdiastereoseçici sentezi

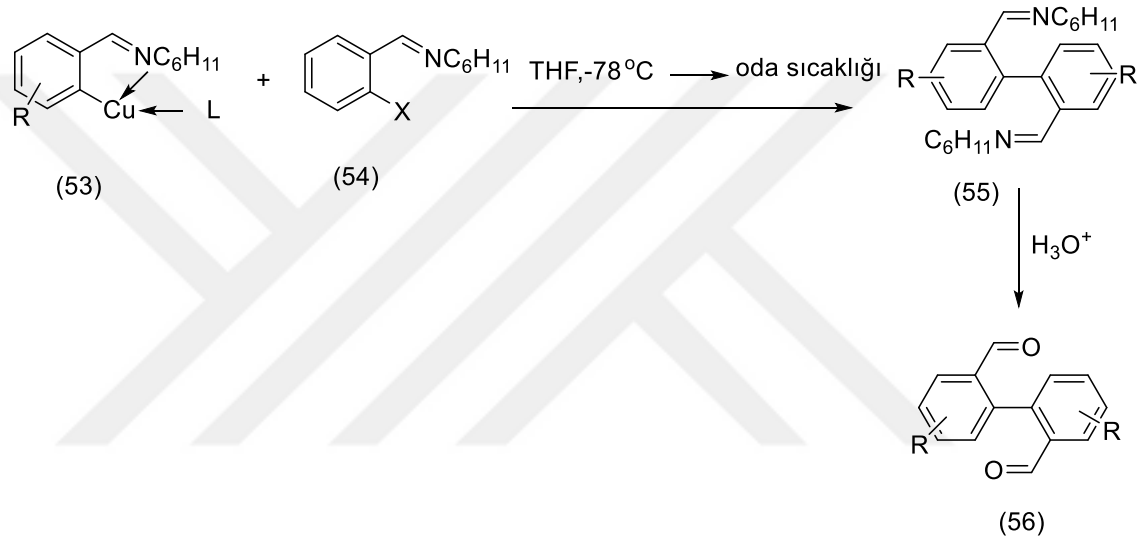
Ullmann tipi kenetlenme reaksiyonları ile hem simetrik hem de simetrik olmayan bileşikler elde edilebilir. Reaksiyonlar genellikle bakır tozu yardımıyla 100-250 °C aralıklarında gerçekleştirilir. Bu reaksiyonun tekrarlanabilirliğinin zor olması, ürünlerin seçici olarak elde edilememesi ve çok yüksek sıcaklıklar gerektirmesi gibi bazı dezavantajları yüzünden Ullmann tipi kenetlenme reaksiyonları için kararlı hale getirici ligandların gerekli olduğu gösterilmiştir. (Colas vd, 1980) Aromatik halojenlerin, orto pozisyonunda elektron çekici gruplar varlığında simetrik kenetlenme reaksiyonunu daha düşük sıcaklıklarda gerçekleştirdiği saptanmış ve aril halojenürlerin simetrik olarak bağlanmasında Ni(0) reaktifleri kullanılmıştır.



Şekil 2. 24. 4,4'-dimetoksi-[1,1'-bifenil]-2,2'-dikarbaldehit eldesi

Hem simetrik hem de asimetric kenetlenme reaksiyonlarının gerçekleşmesi için ise halojen atomuna orto pozisyonda bulunacak şekilde bir azot ya da kükürt atomunun bulunması gerektiği gösterilmiştir. Böylelikle heteroatom, Cu ile iyi bir şekilde kelat oluşturabilmektedir.

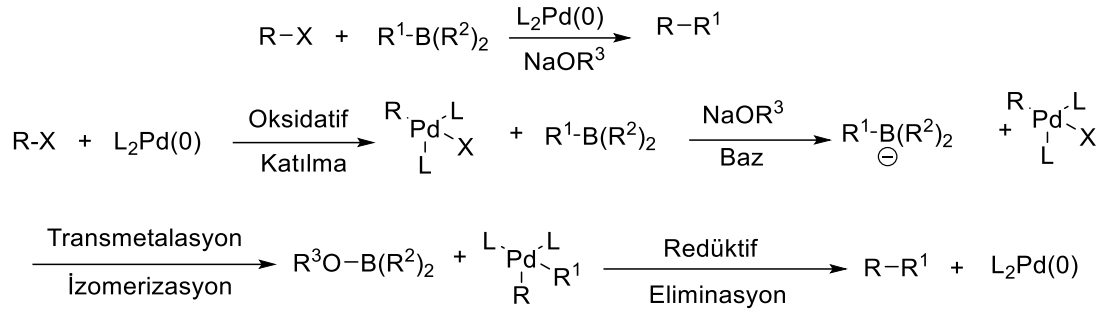
Ayrıca uygun bir organolityum reaktifi kullanılarak, heteroatom ile kararlı hale getirilmiş aril bakır(I) türleri kullanılmıştır. Mekanizması incelendiğinde, ara ürün oluşturacak şekilde ariliminiodr bileşiğinin bakır reaktifine yükseltgenerek katıldığı ve ürün oluşumuna yardımcı olduğu görülmektedir. (Ziegler vd, 1980).



şekil 2. 25. Sikloheksilimin ile Ullmann kenetlenme reaksiyonu

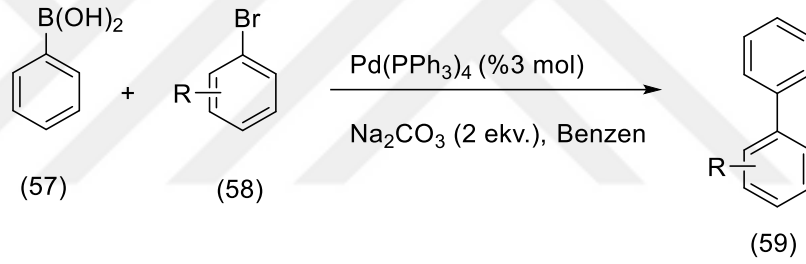
2.6.2.2. Suzuki Kenetlenme Reaksiyonu (Asimetrik Kenetlenme Reaksiyonu)

Alkenil (vinil), aril veya alkinil organoboranların, organik haloarenler ve trifatların bir baz varlığında paladyum ile katalize edilen çapraz bağlanma reaksiyonudur (transmetalasyon, bir bazın aktive edici etkisi olmadan meydana gelmeye isteksizdir).



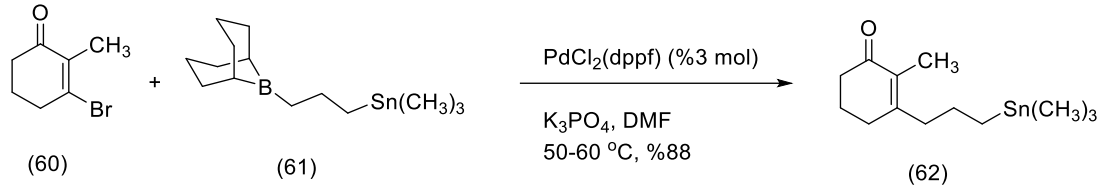
Şekil 2. 26. Suzuki kenetlenme reaksiyonu

Suzuki kenetlenme reaksiyonu, çapraz kenetlenme reaksiyonlarında öncü bir reaksiyondur. Fenilboronik asit ve halojenler arasındaki ilk Suzuki tipi çapraz bağlanma reaksiyonu, 1981'de Suzuki ve Miyaura tarafından yayınlanmıştır (Miyaura, Yanagi, Suzuki, 1981).



Şekil 2. 27. Suzuki-Miyaura kenetlenme reaksiyonu

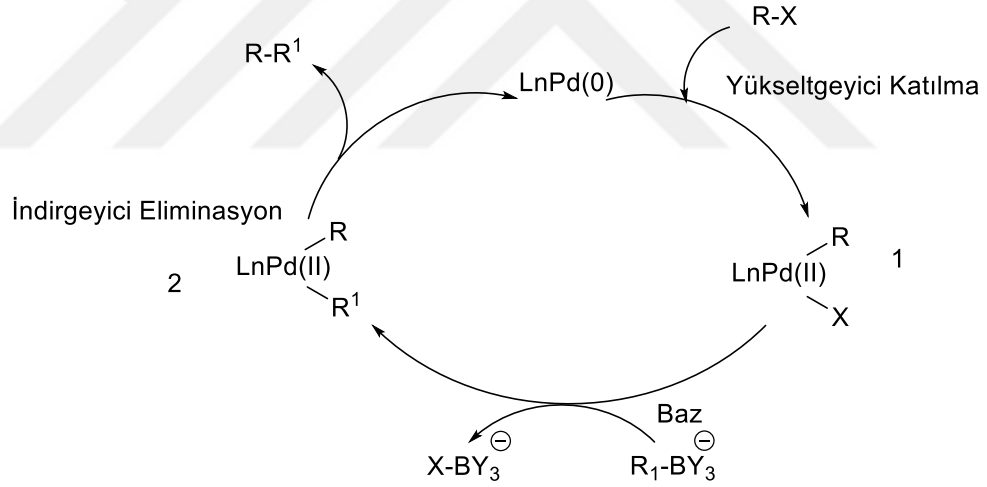
Stille çapraz kenetlenme reaksiyonları, alkenil (vinil), aril veya alkinil halojenürler ve genişletilmiş bir organokalay alkinler, alkenler, aril, alil benzil, ketonlar ve alkoller arasında karbon-karbon bağları oluşturabilmektedir. Bununla birlikte, organokalay reaktiflerinin oldukça toksik, maliyetli ve daha düşük bir fonksiyonel grup toleransına sahip olduğu göz önünde bulundurulduğunda, Suzuki kenetlenmesi, baz duyarlı substratlar için uygun olmamasının yanında, çeşitli dezavantajlara da sahiptir. Aşağıdaki örnek, bir Stille veya Suzuki kenetlenmesinin gerçekleşmesi için gerekli koşullar altında bile, öncelikle Suzuki kenetlenmesinin gerçekleştiğini göstermektedir (Ishiyama, Miyaura, Suzuki, 1991).



Şekil 2. 28. Stille kenetlenme reaksiyonuna karşı Suzuki kenetlenme reaksiyonu

Negishi kenetlenme reaksiyonu de benzer bir substrat kapsamında Suzuki kenetlenme reaksiyonuna benzer dönüşümler sergilemektedir. Transmetalasyon için organo-çinko kullanır. Bununla birlikte, Negishi kenetlenmesi, daha az fonksiyonel grup toleransı ile daha düşük verimlerde ortaya çıkma eğiliminde olup ayrıca suya ve oksijene duyarlıdır (Miyaura vd.,1981).

Suzuki kenetlenmesi şekilde gösterildiği gibi yükseltgeyici katılma, transmetalasyon ve indirgeyici eliminasyon olmak üzere üç temel adımla ilerler.

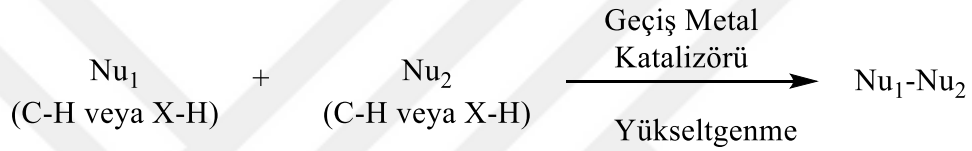


Şekil 2. 29. Suzuki kenetlenme basamakları

Yükseltgeyici katılma, katalitik döngüde hız belirleme adımıdır. Transmetalasyon, aril veya alkil grubunun organoborandan Pd kompleksine transferini teşvik etmek için baz tarafından başlatılır. İndirgeyici eliminasyon cis kompleksinden meydana gelir (Miyaura ve Suzuki, 1995).

2.6.2.3. Oksidatif Kenetlenme Reaksiyonu

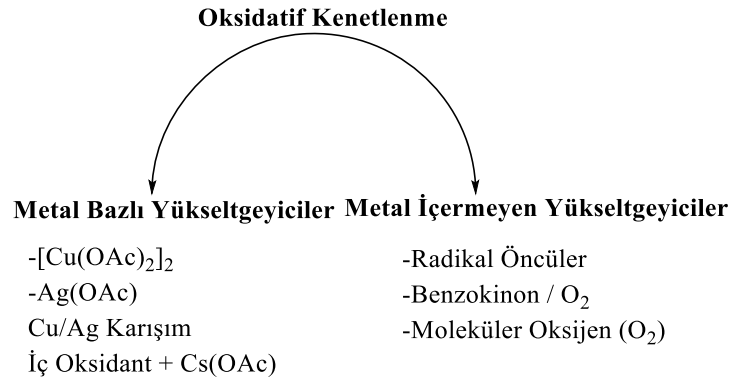
Terminal oksidan ile birlikte bir katalizör kullanarak iki C–H bağının yeni bir C–C bağına dönüşümü ile oksidatif kenetlenme reaksiyonları gerçekleştirilmektedir. Karbon-karbon veya heteroatom merkezleri arasındaki seçici bağ oluşumu, sentetik kimyanın temel zorluklarından biridir. Geçtiğimiz yüzyılın son on yıllarında, geçiş metali katalizine dayalı çapraz bağlanma reaksiyonları, 2010 yılında Heck, Suzuki ve Negishi'ye Nobel Ödülü verilmesiyle tam olarak tanınmıştır. Bu metodoloji, biri daha elektrofilik bir karbon merkezi ve diğeri daha nükleofilik olan iki farklı reaktifin bağlanmasına dayanır. Nükleofilik ve elektrofilik merkezlerin birleşmesi, kalan yükleri nötralize ettiğinden bir elektronötral işlem avantajına sahiptir.



Şekil 2. 30. Oksidatif Kenetleme

Oksidatif kenetlenme, çapraz kenetlenmeye yeni bir alternatiftir. Oksidatif kenetlenmede, karbon, oksijen, azot veya diğerleri olabilen iki nükleofilik merkez kenetlenir. Nükleofilik merkezler genellikle hidrojene bağlıdır, bu da ön-işlevselleştirme gerektirmez ve tüm işlemi elektronötral tutmak için harici bir oksidan ihtiyacı bulunmaktadır (Funes-Ardoiz ve Maseras, 2018).

Çeşitli metallerin oksidatif bağlanmayı katalizlediği bilinmektedir. Yaygın olarak bilinen metaller rodyum, paladyum ve rutenyumdur. Son zamanlarda, kobalt ve bakır gibi diğer soy olmayan metal merkezleri de daha ucuz ve daha az toksik alternatifler olarak geliştirilmiştir. Bu reaksiyonlarda kullanılan katalizörler, metal bazlı oksidanlar ve metal içermeyen oksidanlar olmak üzere iki farklı ana grupta incelenmiştir.



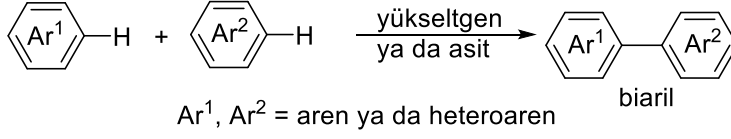
Şekil 2. 31. Oksidatif Kenetlenme Katalizörleri

Geleneksel olarak, metal bazlı yükseltgeyiciler, oksidatif kenetlenme reaksiyonlarını gerçekleştirmek için en çok kullanılanlardır. Uygun indirgeme potansiyeli ve genellikle yükseltgeyiciye bağlanan karboksilat ligandlarının temel karakteri, bu geçiş metali tuzlarını hem C-H bağlarının aktivasyonuna hem de katalizörün rejenerasyonuna yardımcı olmak için tercih edilen bir seçenek haline getirmektedir. Bu türdeki en yaygın oksidanlar, muhtemelen ayrıcalıklı oksidan olarak rodyum ve rutenyum katalizinde yıllardır yaygın olarak kullanılan bakır (II) asetatıdır (Louillat vd., 2014).

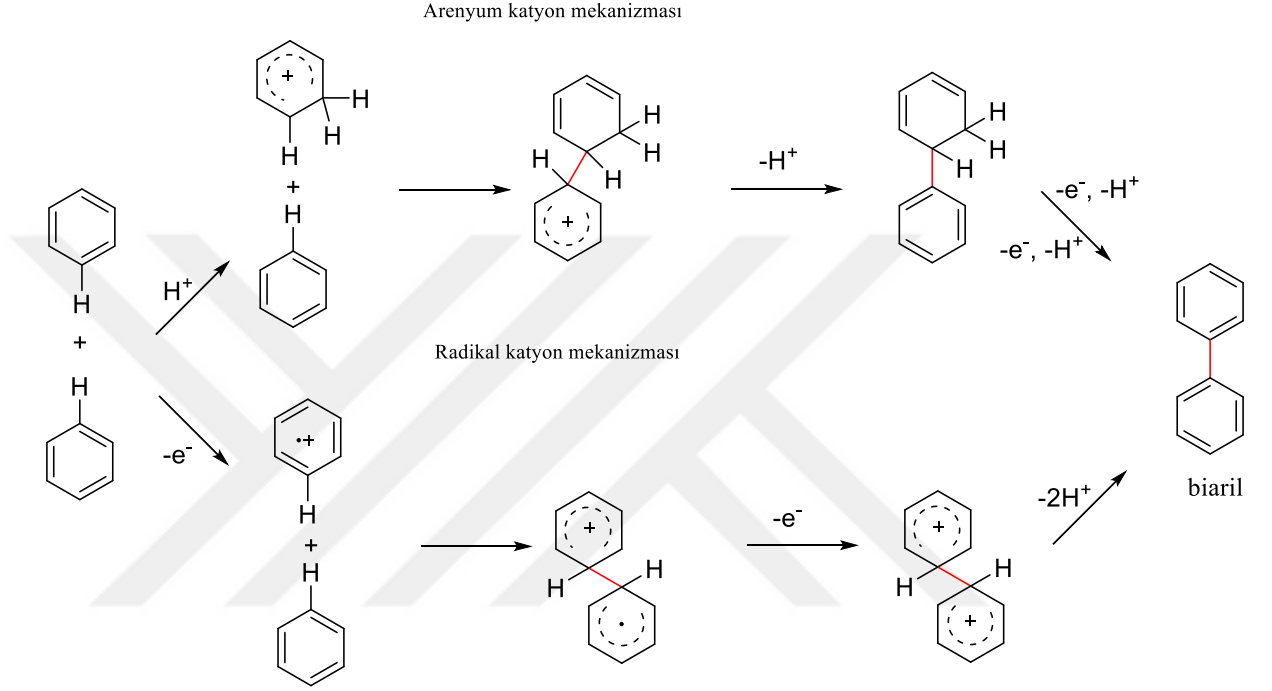
Metal içermeyen yükseltgeyici grubu, organik moleküller veya moleküler oksijen gibi metal içermeyen bileşiklere dayanır. Bunlar, oksidatif kenetlenme reaksiyonlarının sürdürülebilirliğini artırarak daha az toksik yan ürün çıkarma avantajına sahiptir. Ancak reaksiyonların verimi düşüktür ve daha fazla optimizasyon gerektirmektedir. Ditetrtilperoksit (DTBP) veya tertbutilhidroperoksit (TBHP) gibi radikal başlatıcılar genellikle ana katalizör olarak ilk sıra geçiş metalleriyle birleştirilir, çünkü bu katalizörler tek elektronlu oksidasyonlar için en uygun olanlardır ve bu nedenle radikallerle reaksiyona girerler. Dioksijen bazlı oksidanlar, yan ürün olarak yalnızca su ürettiği ve çok ucuz olduğu için ilgi çekicidir (Yi vd., 2017).

Aromatik oksidatif kenetlenme reaksiyonlarında arenlerin oksidatif eşleşmesi genel olarak arenyum katyonu ve radikal katyon üzerinden iki mekanizmayla açıklanmaktadır.

Oksidatif kenetlenme- genel gösterim şeması



Alternatif mekanizmalar



Şekil 2. 32. Bifenil oluşumu için kullanılan iki alternatif mekanizma

Oksidatif bir şekilde yeni bir C-C bağının inşası için tipik olarak kullanılan çok sayıda oksidan arasında en sık uygulanan demir (III) klorürdür. Bununla birlikte, oksidatif koşullar altında, homokenetlenme işlemleri için sürekli olarak yeni reaktifler önerilmektedir. Aslında, bir grafen oksit (GO)/BF₃·OEt₂ sistemi, seçici bir şekilde iki elektron açısından zengin aren arasında oksidatif C-H/C-H eşleşmesini destekleyebilmektedir. Bor(III) bazlı Lewis asitlerinin faydası, muhtemelen aktif radikal türleri oluşturmak için bir GO yüzeyindeki epoksi bölgelerinin aktivasyonuna dayanır (Grzybowski vd., 2019).

Aromatik veya heterosiklik bileşiklerin oksidatif kenetlenmesi, aril-aril bağları oluşturmak için bir yöntemdir. Oksidanlar son zamanlarda, hipervalent iyot kompleksleri:

feniliodin (III) diasetat (PIDA) ve feniliodin(III) bis(trifloroasetat) (PIFA) uygulanarak ağır metallere etkili, oldukça bölge seçici, toksik olmayan bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Vanadyum kompleksleri (VOCl_3 , VOF_3), Talyum ve Kurşunun güvenilir oksidatif kenetlenme etkin reaktifleri olduğu bildirilmiştir. Demir (III) reaktifleri trifenilenlerin sentezinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Oksidatif arilik bağlanmada yer alan çok çeşitli substratlar göz önüne alındığında bu reaksiyonunda C-C bağ oluşumu üzerinde seçicilik elde etmek için birçok çalışma mevcuttur. Tek bir ürünün oluşumunu teşvik etmek için bu reaksiyonun in vitro taklidi, aşırı oksidasyon, kemoseçicilik, bölgesel seçicilik ve son olarak stereoseçicilik dahil olmak üzere birkaç konu ele alınmıştır. Olası mekanizmaların sayısı göz önüne alındığında, arenlerin oksidatif bağlanması hakkında genellemeler yapmak zordur. Reaksiyon seyrini etkileyen faktörler, her bir aril biriminin oksidasyon potansiyelini, ikame modelini, çözücü sistemini ve oksidasyon reaktiflerinin kendisini içerir. Optimizasyon daha sonra en iyi seçicilikleri ve en iyi verimleri elde etmek için duruma göre ekstra bir çaba haline gelir (Lessene ve Feldman, 2002).

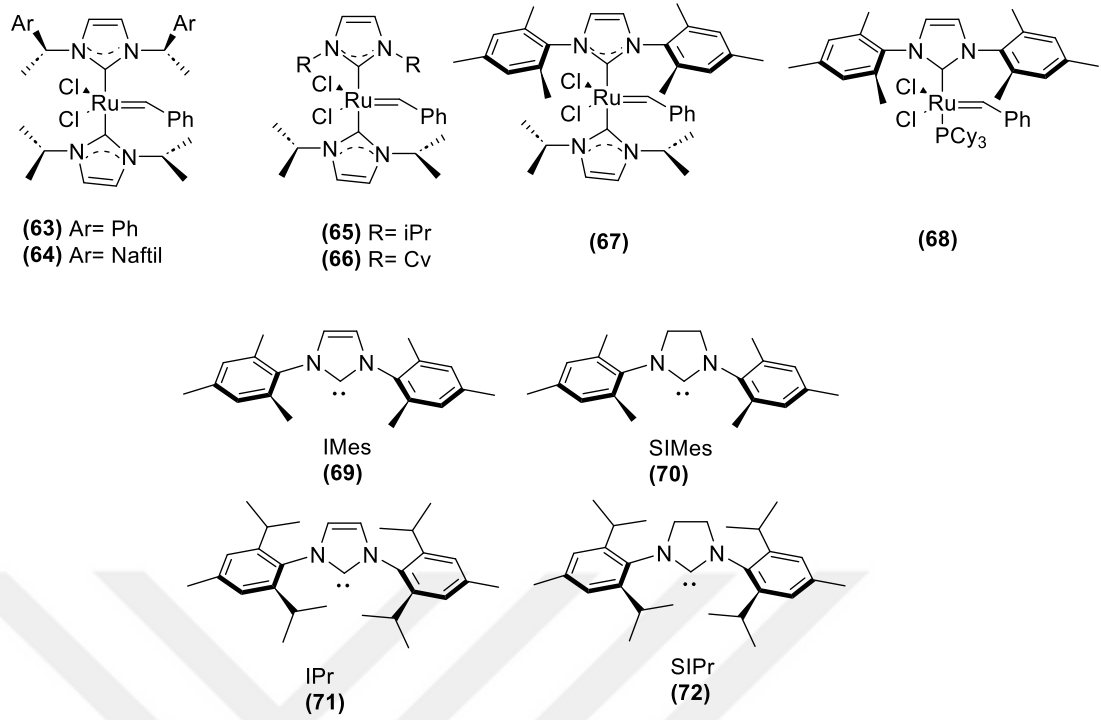
Bifenil eldesi için birçok yöntem bildirilmiş olsa da sentezinde bazı zorlukların olduğu da bilinmektedir. Talyum ve kurşun oksidatif kenetlenmede bölgesel seçici fenoksiyum katyonu üzerinden ilerlediği düşünülse de mekanizmal belirsizlik söz konusudur (Eickhoff vd., 2001). Demir (III) reaktifliğinde yapılan kenetlenmede ise reaktifin çözünürlüğü önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu çözünürlük sorunlarının üstesinden gelmenin bir yolu olarak, Ding ve çalışma arkadaşları, demir reaktifinin suda dağıldığı oksidatif kenetlenme reaksiyonunu çalıştırmak için iki fazlı bir yöntem tasarlamışlardır. Bu yöntemle çok yüksek verimler elde edilmiştir (Ding vd., 1996).

Dialkoksibenzen türevleri, oligomerizasyon derecelerini halkalarındaki ikame modeline borçludur. Meta-dialkoksibenzenler, orto bölgelerinde polimerler verir. Para-dialkoksibenzenler, muhtemelen ürünlerin iki ürüne yol açan serbest 4, 4' bölgeleri içermesi nedeniyle, ağırlıklı olarak dimerler verir. Bu bölgeler Br ile bloke edildiğinde, bifenil verimi çok daha iyi olur. Orto-dialkoksibenzenler halkalı trimerler verir 4-pozisyonu bir Br ile bloke etmek, reaksiyonu %85'lik bir verimle bifenil aşamasında durmaya zorlar (Lessene ve Feldman, 2002).

2.7. Grubbs Katalizörü

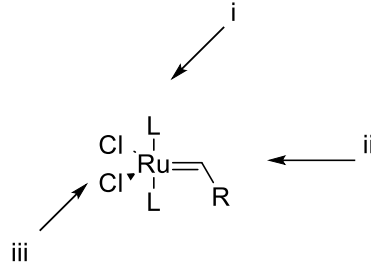
2005 yılında Chauvin, Grubbs ve Schrock metatez için geliştirdikleri katalizörlerden dolayı Nobel Ödülü kazanmışlardır. Bu tür reaksiyonlara ait katalizörler ilk defa 1900 başlarında Shrock'un molibden temelli katalizörleri bulunmasıyla başlamıştır. Fakat neme hassas ve fonksiyonlu gruplara düşük ilgi göstermesi dezavantaj olarak görülmüştür. Grubbs ise 1900'lerin ortalarında bir dizi alkilidin rutenyum katalizörleri geliştirmiştir. Bunlar fonksiyonlu alkenlere yüksek ilgi göstermiştir. 1900'lerin sonlarında ise Hermann N-heterosiklik karben ligandı içeren yeni tip rutenyum katalizör geliştirmiştir. Bundan sonra ise Grubbs, Nolan ve Hermann, N-heterosiklik karben ligandı içeren rutenyum katalizörleri bulmuşlardır. Kararsız bir fosfin grubu ile kararsız olmayan bir N-heterosiklik karben (NHC) ligandına sahip bir katalizör, reaktiflik ve kararlılık açısından önemli bir gelişme sağlamıştır.

Ligand olarak bir N-heterosiklik karben (NHC) (**63-66**, Şekil 33) ve bir fosfin taşıyan heteroleptik komplekslerin sentezi, kimya alanındaki ikinci önemli dönüm noktasını temsil etmektedir. Herrmann'ın bis-NHC (N-heterosiklik karbenler) rutenyum kompleksleri (**65-70**) ve bunların düşük aktivitesi hakkındaki yayınıni takiben, birbirlerinden bağımsız ve eş zamanlı olarak Nolan (**69**), Grubbs (**71**) ve Hermann bu kompleks ailesinin sentezini rapor etmişlerdir. Kararsız bir fosfin grubunun kararsız bir NHC ligandıyla kombinasyonu, reaktivite ve kararlılık açısından önemli bir gelişme sağlamıştır. Hacimli NHC, metal merkeze sterik koruma sağlamak ve σ -verme yeteneği ile hem ön katalizörü hem de katalitik olarak bulunan ara hali kararlı kılmaktadır. En aktif olan kompleks (**70**), ligand olarak SIMes (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidroimidazol-2-yliden, (**72**)) taşıyan, günümüzde Grubbs'un 2. nesil katalizörü olarak bilinmektedir. (**72**)'nin artan kararlılığı, NHC'nin doymamış iskeletinden kaynaklanmaktadır. Metal merkezli bir bileşiğin sterik hacminin artırıldığı ve diğer NHC'ler (N-heterosiklik karben) ile karşılaştırıldığında σ -verme yeteneğinin artırıldığı görülmektedir. Bu katalizörler, tri- ve tetrasüstitüe olefinlerin RCM reaksiyonlarını, trisüstitüe olefin eldesinde kullanılan CM reaksiyonlarını ve elektron çekici gruplar içeren olefinlerin CM ve RCM reaksiyonlarını gerçekleştirebilen ilk rutenyum bazlı katalizörlerdir. 1. nesil ile karşılaştırıldığında, genellikle termal bozulmaya karşı daha yüksek bir kararlılık göstermektedirler (Piola vd., 2015).



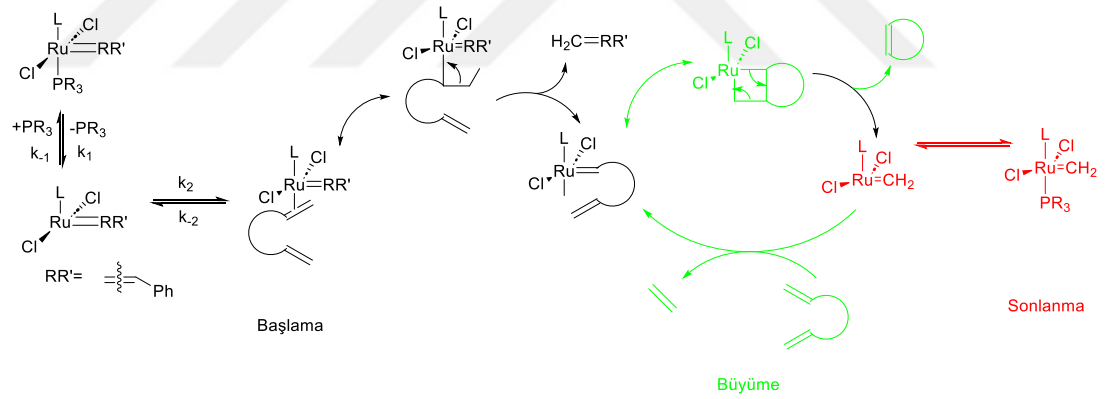
Şekil 2. 33. NHC Rutenyum kompleksleri

Organik sentezde önemli bir yere sahip olan olefin metatezi, karbon-karbon çift bağlarının oluşum yöntemi, Grubbs kompleksleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Birinci nesil Grubbs Katalizörü, $(Cl_2(PCy_3)_2Ru = CHPh)$ olarak bilinir. İkinci nesil Grubbs katalizörü ise, bu katalizördeki bir tane PCy_3 fonksiyonel grubunun, kararlı olmayan, güçlü elektron verici ve sterik olarak tercih edilen N-heterosiklik karben (NHC) ligandı ile yer değiştirmesi sonucu oluşur. 2. Nesil Grubbs Katalizörü yüksek etkinlik gösteren bir reaktiftir. Önemli kimyasalların sentezinden malzeme bilimindeki kullanımına kadar pek çok alanda etkin bir katalizör olarak kullanılmaktadır. Bu ticari katalizörlerin katı malzemeler üzerine desteklenmesiyle hazırlanan rutenyum katalizörleri, kararlılık, yüksek aktivite gibi önemli özelliklere sahip olmalarının yanı sıra ekonomik ve çevresel açıdan da büyük ilgi görmektedir. Grubbs katalizörleri farklı şekillerde immobilize edilebilirler. Örnek olarak; fosfin, süstitüe-piridin veya heterosiklik karben (NHC) ligandları gibi nötr, elektron verici ligandlar, alkiliden ligandı, halojen, iyonik etkileşimlerin değişimi verilebilir.



Şekil 2. 34. Grubbs tipi katalizörde immobilizasyonun gerçekleşme olasılığının bulunduğu konumlar

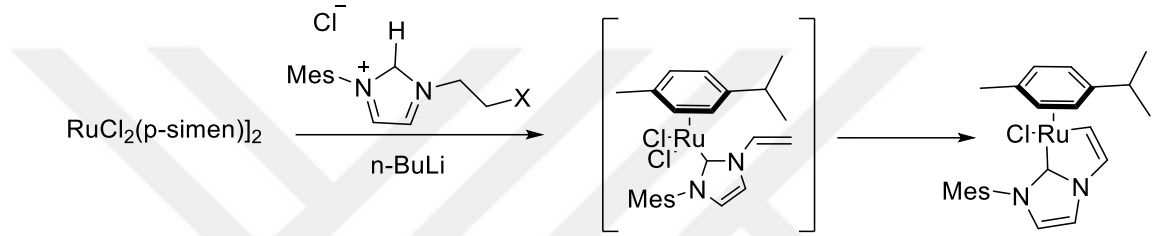
Grubbs tipi katalizörlerle gerçekleştirilen olefin metatezinde ilk olarak fosfin (PR_3) ligandı ayrılır ve 14 elektrona sahip bir ara ürün oluşur. Oluşan ara ürün ile olefinin koordinasyonu gerçekleşerek metalasiklo yapısı oluşur. Başlangıçta metal merkezine bağlı bulunan benzilidenin ayrılmasıyla bağlar yeniden düzenlenir. Ve son olarak yeni bir karben oluşumu gerçekleşmektedir (Ogba vd., 2018).



Şekil 2. 35. Grubbs katalizörü ile olefin metatez reaksiyon mekanizması

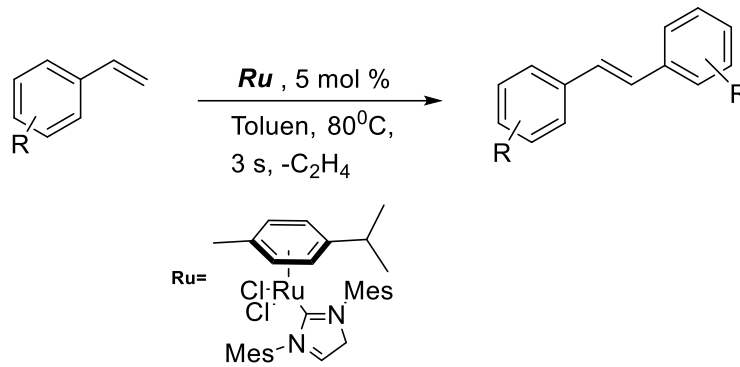
Stilben türevleri, özellikle hidroksi veya alkoksi sübtitüe olanlar, biyolojik aktiviteleri nedeniyle kanser veya kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için önem kazanmaktadır. Ayrıca optik özelliklere sahip konjuge malzemelerin tasarımı için önemli bir yapı taşı ailesidir. Wittig veya Wittig-Horner reaksiyonları, stilben türevlerinin sentezi için ayrıcalıklı bir yaklaşım oluşturur, ancak stokiometrik miktarlarda fosfin oksit oluşur, bu nedenle titiz bir saflaştırma gerektirir. Heck veya Suzuki eşleşmeleri gibi katalitik reaksiyonlar, stilben türevlerini sentezlemenin daha verimli yolları olarak

kullanılabilir. Daha yakın zamanlarda katalitik olefin metatezi, çapraz metatez için çok aktif katalizörlerin ortaya çıkması sayesinde stilben türevlerinin verimli ve stereoseçici sentezi için tercih edilen bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Özellikle, rutenyum bazlı ikinci nesil Grubbs katalizörünün, stiren türevlerinin kendi kendine ve çapraz metatezini verimli bir şekilde desteklediği gösterilmiştir. Molibden veya osmiyum bazlı diğer kompleksler de bu dönüşüm için etkili katalizörler olarak sunulmuştur. Yakın zamanda, bir iki dişli NHC-alkenil rutenyum kompleksine yol açan bir N-vinil-N-heterosiklik karbenrutenyum(II) ara maddesinin molekül içi vinil CH bağı aktivasyonu aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 2. 36. N-vinil-N-heterosiklik karbenrutenyum(II) ara maddesinin molekül içi vinil CH bağı aktivasyonu

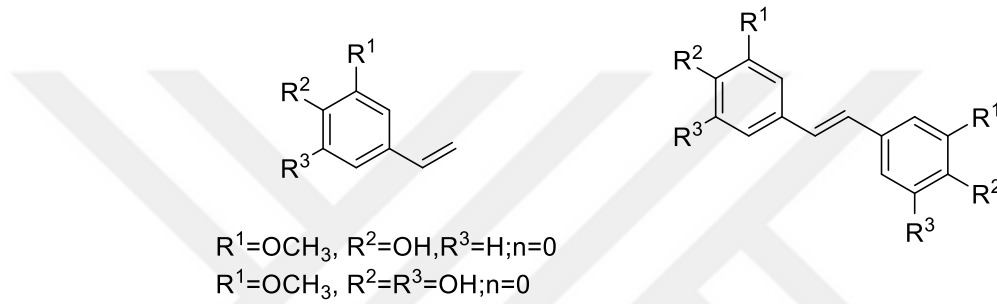
Bu dönüşümün moleküller arası versiyonu için stirenin rutenyum kompleksi ile imidazol türevi reaksiyona sokulmuş stereoseçici olarak E-stilben oluşmuştur.



Şekil 2. 37. Stereoseçici olarak E-stilben eldesi

Bir alken metatezi karben başlatıcısının yokluğunda, rutenyum kompleksi, çeşitli stiren türevlerinin simetrik ve simetrik olmayanlar da dahil olmak üzere karşılık gelen stilbenlere metatez dönüşümü için bir ön katalizör görevi görmüştür (Lo vd., 2007).

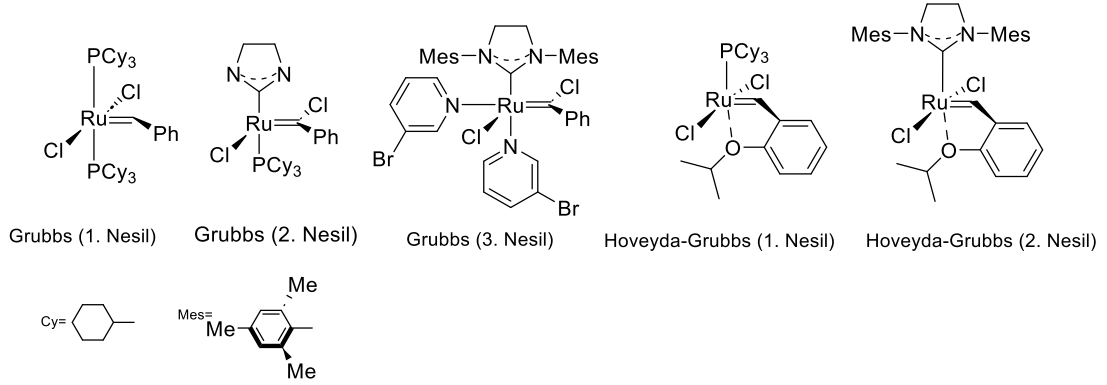
Metatez, stilben ve kalkon türevlerinin sentezi için genel ve etkili bir stratejidir. Örneğin, Hoveyda-Grubbs ikinci nesil rutenyum reaktifleri, akrilat, akrilonitril ve akrilamid yan zincirleri taşıyan geniş bir stilben paneli elde etmek için öjenolün metatezinde uygulanmıştır. Bu yöntem, rutenyum türlerinin kararlılığını iyileştirerek katalizör geri kazanım sorunları için harika bir çözüm sunmuştur (Bizzarri vd., 2019).



Şekil 2. 38. Allil ve Vinil Benzen türevlerinin metatezi

Reaksiyon, daha önce Hoveyda Grubbs katalizörleri için bildirilen bilinen bölgesel seçicilik modeline uygun olarak trans-izomerleri elde etmek için yüksek seçicilikle ve yüksek verimle elde edildiği görülmüştür (Bizzarri vd., 2019).

Olefin metatezi (OM) reaksiyonları için kullanılan geçiş metali katalizörleri arasında, rutenyum merkezli katalizörler olan bir dizi Grubbs katalizörü ve türevleri hem endüstriyel hem de laboratuvar ölçekli reaksiyonlarda en popüler katalizörlerdir. Bunun nedeni, bu katalizörlerin, molibden merkezli Schrock tipi kompleksler gibi OM reaksiyonları için diğer geçiş metali komplekslerine kıyasla hava altında kararlı olmasıdır.

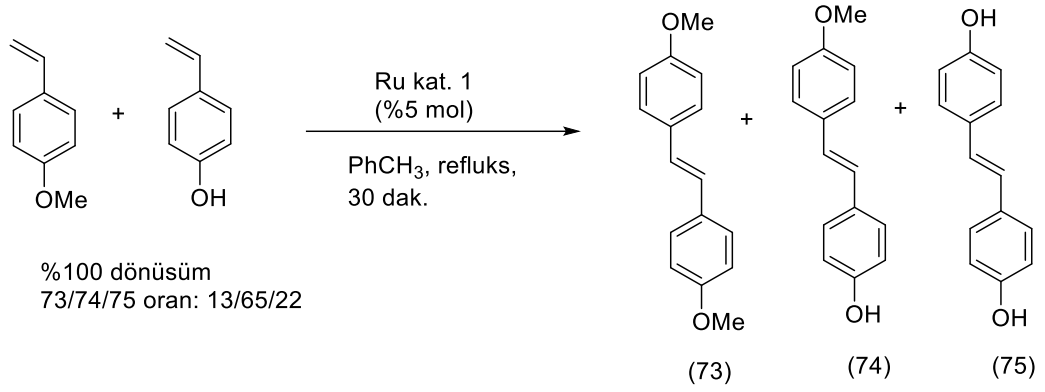


Şekil 2. 39. Grubbs Katalizörleri

Rutenyum katalizörlerinin neme ve havaya olan kararlılığı dışında bir başka üstünlüğü de, bu katalizörlerdeki rutenyum merkezlerinin olefinlere karşı amid, ester ve karboksi gruplarına (yani biyomoleküllerde görülen fonksiyonel gruplara) göre daha yüksek affiniteye sahip olmasıdır (Matsuo, 2021).

Doğal olarak oluşan stilbenoid bileşikleri genellikle önemli biyolojik aktiviteler gösterir. Bunlar arasında resveratrol (3,4,5-trihidroksistilben) ve türevleri, fizyolojik özellikleri ve potansiyel terapötik değerleri nedeniyle son zamanlarda büyük ilgi görmektedir. Resveratrol, yüksek bitkiler tarafından patojenlere ve streslere yanıt olarak üretilen savunma bileşikleridir. Fitoaleksinler adı verilen bir molekül sınıfının parçasıdır. Fitoaleksinler, diğerlerinin yanı sıra, üzüm kabuklarında ve yer fıstığında bulunur, ancak yalnızca büyüme koşullarına göre büyük ölçüde değişen çok küçük miktarlarda bulunur. Ekstraksiyon yöntemleri ile büyük miktarlarda elde edilemezler. Bu nedenle, resveratrol ve ilgili stilben türevlerinin güvenilir ve verimli kimyasal sentezleri arayışı, organik kimya camiasında devam eden bir araştırma konusudur.

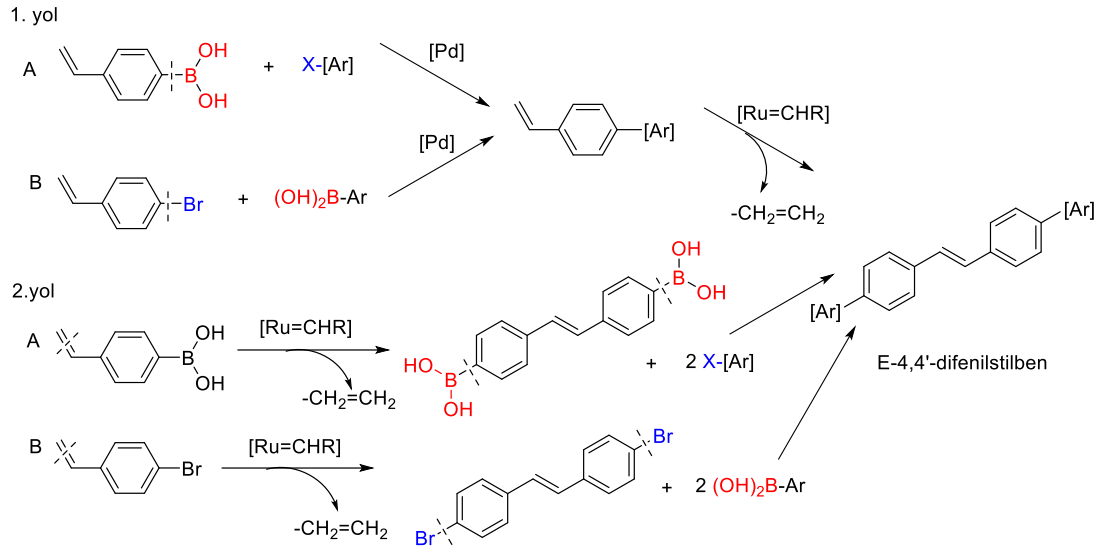
Alken çapraz metatezi (CM) gerçekten de stilbenoid bileşiklerine uygun bir erişim sağlayabilir. Reaksiyon, halka kapama metatezi (RCM) veya halka açma metatez polimerizasyonu (ROMP) ile aynı düzeyde sentetik yararlılığa henüz ulaşmamış olmasına rağmen, son zamanlarda çok dikkat çekmiştir. Bu, büyük ölçüde, güçlü bir entalpik itici güç (ROMP gibi) veya entropik faktörler (RCM gibi) tarafından tercih edilmeyen bir süreçte homodimerizasyon yerine çapraz bağlanmaya yönelik seçicilikleri kontrol etmedeki doğal zorluklardan kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, literatürde çapraz metatez yoluyla stilben oluşumuna ilişkin raporlar hala azdır.



Şekil 2. 40. Simetrik ve çapraz stilben eldesi

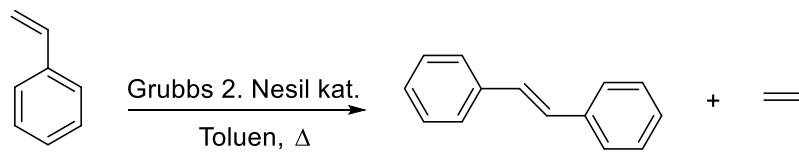
Stiren türevlerinin rutenyum katalizli çapraz metateziyle stilbenoid türevlerinin oluşumu rutenyum kompleksleri CM tarafından polihidroksi- ve polimetoksisstilbenler elde edilmiştir. Çapraz kenetlenme ürünlerine yönelik seçicilik, reaksiyon ortaklarından birinin fazla eklenmesiyle artırılabilir. Fenolik fonksiyonların mevcudiyetinin metatez reaksiyonunu engellemediğini, dolayısıyla herhangi bir ön koruma aşaması olmadan polihidroksistilbenlerin doğrudan sentezine izin verdiği de gözlenmiştir (Ferre-Filmon vd., 2005).

Poliaromatik hidrokarbonlar (PAH'lar) ve bunların analogları dahil olmak üzere yüksek oranda konjuge hidrokarbonlar (CHC'ler) son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Yeni CHC'lerin tasarımı ve sentezi, bir zorluk teşkil etmektedir. Elde edilen CHC'lerin ışık yayan cihazlar ve alan etkili transistörler ve lityum piller dahil molekül tabanlı elektronikler gibi gelişmiş malzemelerde kullanılması hedeflenmektedir. Stilben türevleri, CHC'lerin en önemli gruplarından biridir. Biyolojik aktiviteleri sayesinde kanser ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde etkinliği belirlenmiştir. Bunlar aynı zamanda optik özelliklere sahip eşlenik malzemelerin tasarımı için önemli bir yapı taşı ailesidir.



Şekil 2. 41. Trans-stilben eldesi için önerilen yollar

Trans-stilben türevlerinin verimli ve seçici sentezlerinde katalitik dönüşümlerin etkisini inceleyen çalışmada potansiyel sentetik yolları karşılaştırılmıştır. Birinci yol, Suzuki kenetlenme ve metatez reaksiyonlarının bir birleşimidir. İkinci yolda, başlangıç işlemi olarak metatez reaksiyonu ve ardından Suzuki kenetlenmesi kullanılmıştır (Majchrzak vd., 2017).

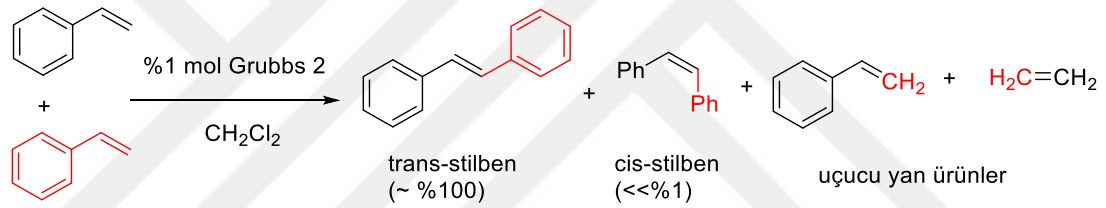


Şekil 2. 42. Stilben eldesi

Bu çalışmada, farklı saflıktaki malzemelerden yetiştirilen kristallerin optik ve parıldama özelliklerinin (LY ve PSD) bir karşılaştırmasını sunarak, aynı zamanda yüksek kaliteli trans-stilben tek kristallerinin büyük ölçekli çözelti büyümesine ilişkin yöntem

açıklanırken yüksek verimli trans-stilben eldesinde 2. Nesil Grubbs katalizörü kullanılmıştır (Carman vd., 2013).

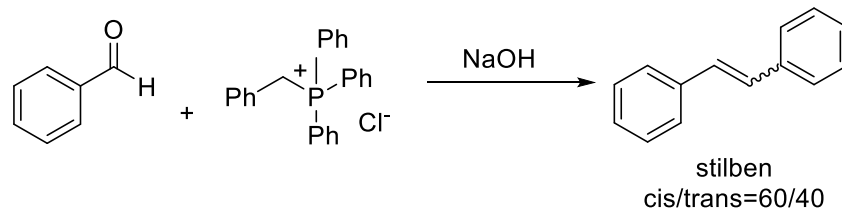
Fenantrenlerin sentez ara maddelerinden biri olan stilbenler 2. Nesil Grubbs katalizörünün stirenle reaksiyona girmeleriyle oluşmaktadır. Olefin metatez reaksiyonu, bir veya daha fazla karbon-karbon çift bağının kırıldığı ve yeniden oluştuğu molekül içi veya moleküller arası bir reaksiyondur. Moleküller arası metatez genel olarak halka kapama metatezi olarak adlandırılırken, moleküller arası reaksiyonlar sadece bir reaktifin kullanımını vurgulamak için çapraz metatez veya bazen homo çapraz metatezdir (homodimerizasyon). Olefin metatez katalizörleri genellikle Ru veya Mo içeren bir metal merkezli katalizör tarafından katalizlendiğinde kontrollü ürün eldesi sağlanmaktadır. Tek metatez ortağı olan stiren, uçucu olmayan tek ürün olarak trans-stilben verir. (Bannin vd., 2018).



Şekil 2. 43. Stirenin Homo-Çapraz-Metatez reaksiyonu

2.7.1. Wittig Reaksiyonları

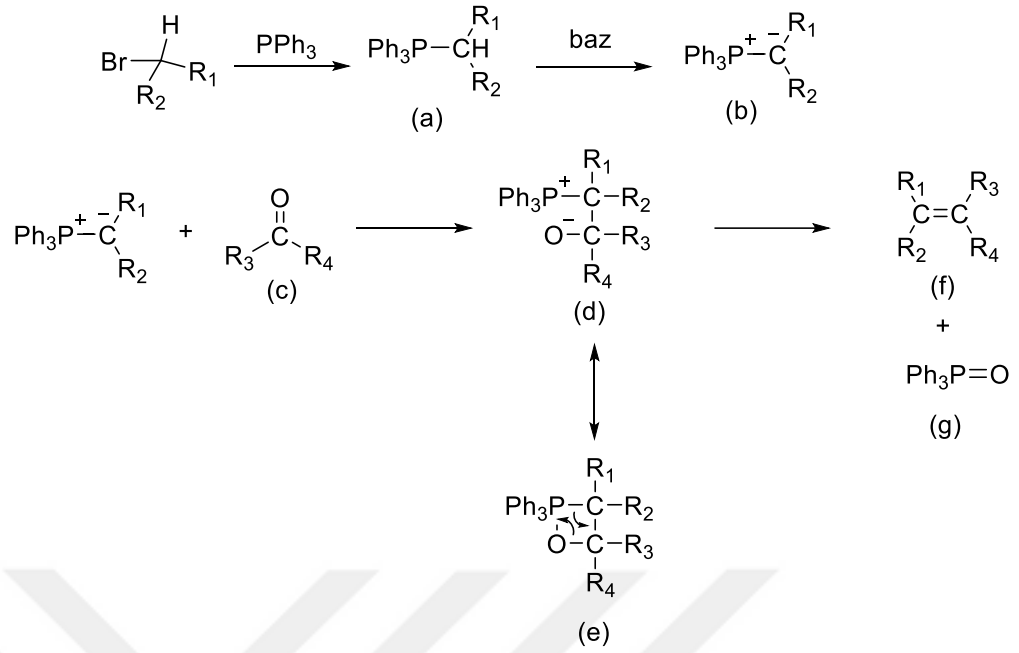
Olefin hazırlamanın klasik bir yolu olan Wittig reaksiyonu ile bir aldehit veya ketonun bazik ortamda bir fosfonyum tuzu ile reaksiyona girmesiyle cis/trans karışımı stilben oluşmaktadır (Bannin vd., 2018).



Şekil 2. 44. Wittig reaksiyonu ile stilben eldesi

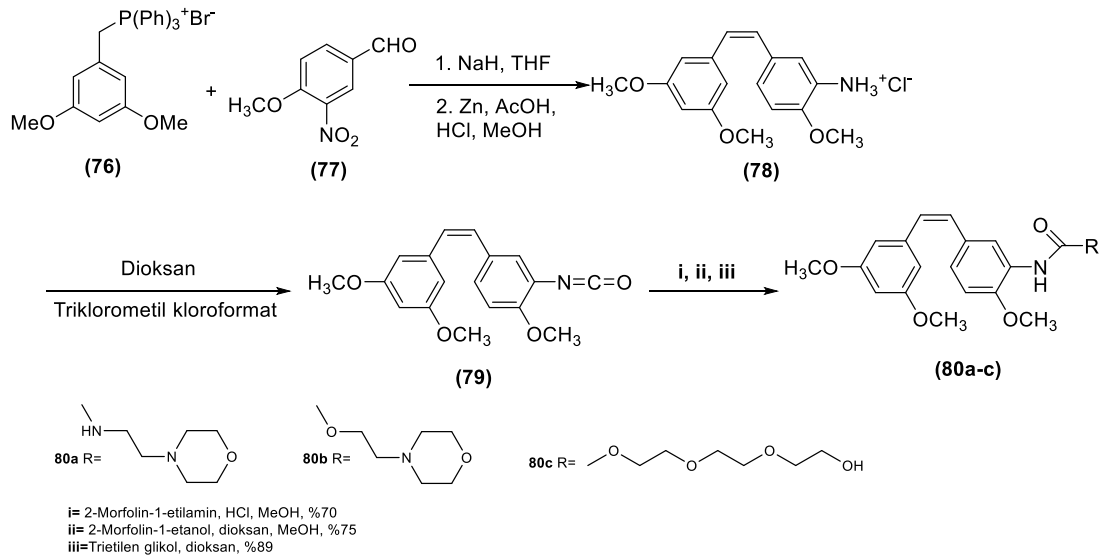
Hiç şüphesiz Wittig Reaksiyonu, organik kimyanın en önemli ve faydalı isim reaksiyonlarından biri olarak bilinir. Wittig Reaksiyonu veya Wittig Olefinasyonu, bir alken ve trifenilfosfin oksit vermek üzere bir aldehit veya ketonun bir trifenil fosfonyum yilür (Wittig reaktifi olarak bilinir) ile kimyasal reaksiyonudur. Alkenlerin sentezi için en sık kullanılan metodolojidir. Şimdiye kadar bu önemli konuyla ilgili birçok kapsamlı ve faydalı inceleme yayınlanmıştır. Wittig reaksiyonu, 1954'te George Wittig tarafından ortaya konmuştur (Wittig ve Geissler, 1953). Wittig reaksiyonu, aldehitleri ve ketonları tek başına ikame edilmiş fosfin yilürlere bağlamak için sıklıkla kullanılır. Önemli bir şekilde, kararsız yilürlerin oluşumu nedeniyle, neredeyse tamamen Z-alken ürünü verir, bu nedenle bölgesel seçici bir reaksiyon olarak kabul edilebilir. Diğer geometrik izomer olan E-alken'i elde etmek için kararlı yilürler Horner-Wadsworth-Emmons reaksiyonuna veya kararlı olmayan yilürler Schlosser tipi Wittig reaksiyonuna tabi tutulur. Günümüzde bu reaksiyon, alkenlerin sentezi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tür faydalı, kolay uygulanabilir ve daha da önemlisi seçici olması nedeniyle, bu metodolojinin kaşifi George Wittig, 1979'da Nobel Kimya Ödülü'ne layık görülmüştür (Heravi vd., 2020).

Yilürler, komşu iki atomdan birinde (+) birinde (-) yük bulunan ve her iki atom da oktedini tamamlamış halde olan yapılardır. Genelde, (+) yük fosfor, kükürt ve azotta; (-) yük karbon, azot, oksijen ve kükürtte bulunmaktadır. Karbonil elektrofil gibi davranırken fosfor yilür ise nükleofil karakteri gösterir. Öncelikle trifenil fosfinden fosfonyum tuzu elde edilir. Ardından bir bazla muamele edilerek yilür bileşiği elde edilir. Son aşamada ise yilür karbonil bileşiği ile reaksiyona girer ve alken oluşumu tamamlanır (Ferguson vd., 2006).



Şekil 2. 45. Wittig Reaksiyonu

Simoni vd., potansiyel antitümör aktivitelerini test etmek için cis-stilbenden karbamatlar ve urasil türevlerini sentezlemişlerdir. Aldehitin Wittig tuzu ile Wittig reaksiyonu ve ardından Zn ile indirgemesiyle %85 verimle stilbenin hidroklorür tuzu elde edilmiştir. Tuz formundaki stilben, izosiyanat'a oradan da %70-89 verimle stilben karbamata dönüştürülmüştür (Simoni vd., 2009).



Şekil 2. 46. Cis-Stilben sentezi

BÖLÜM 3

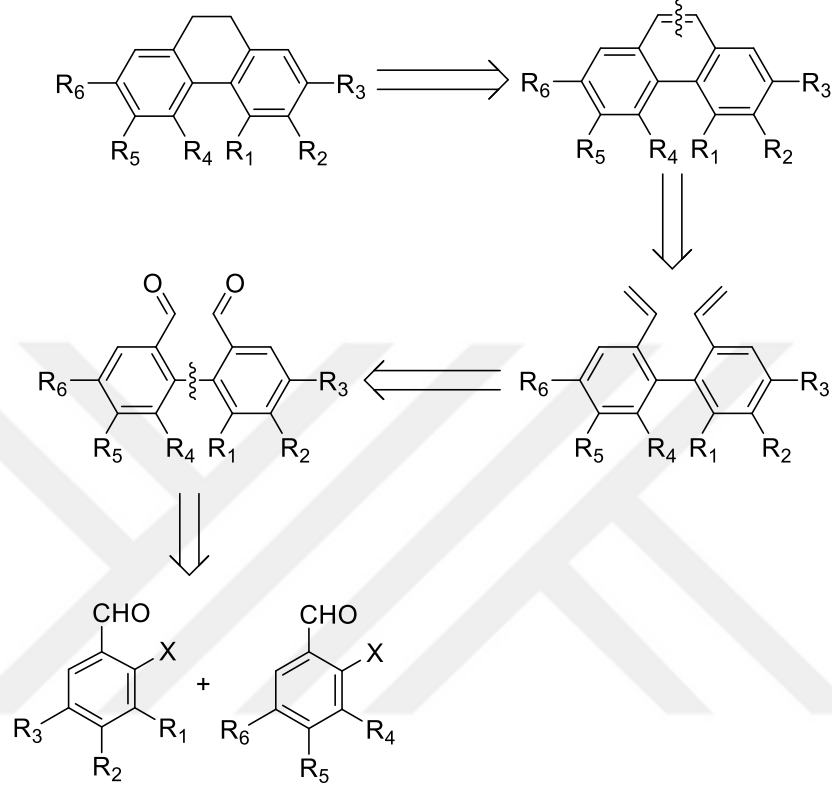
3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Fenantren bileşikleri, iki farklı yöntemle sentezlenebilir. İlk sentez yolunda, başlangıçta kullanılacak olan benzaldehit türevi bileşikler sentezlenir. Bu bileşikler daha sonra Ullmann tipi kenetlenme ve Suzuki tepkimeleri kullanılarak ılımlı koşullarda bifenil bileşiklerine dönüştürülür. Sonraki adımda, bifenil bileşiklerindeki aldehit grupları Wittig tepkimesi ile vinil gruplarına dönüştürülür. Daha sonra Grubbs katalizörü kullanılarak molekül içi metatez tepkimesi gerçekleştirilir ve sonunda fenantren bileşikleri elde edilebilir.

İkinci sentez yolunda, benzaldehit türevi bileşikler kullanılarak stilben türevleri sentezlenir. Bu stilben türevleri, Wittig tepkimesi veya Grubbs katalizörü kullanılarak metatez tepkimeleriyle elde edilir. Ardından, molekül içi kenetlenme tepkimeleri uygulanarak stilben türevleri fenantren bileşiklerine dönüştürülür. Bu alternatif yöntemde, stilbenler sentezlenip daha sonra fenantrenlere dönüştürülerek hedef bileşiklere ulaşılır.

3.1. Birinci Sentez Yolu

Fenantren bileşiklerini elde etmek için birinci sentez yöntemine dayandırılarak önerilen retrosentez aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 3. 1. Fenantren eldesi için önerilen retrosentez şeması

Fenantren bileşiklerini elde etmek için planladığımız birinci sentez yöntemi şu adımlardan oluşmaktadır:

1. İlk adımda, bifenil eldesinde kullanılacak olan benzaldehit türevi bileşikler sentezlenmiştir.
2. İkinci adımda, Ullmann tipi kenetlenme ve Suzuki tepkimeleri kullanılarak bifenil bileşikleri elde edilmeye çalışılmıştır. Ullmann tipi kenetlenme, aril halojenürlerin metal katalizörler eşliğinde aril-aril bağının oluşmasını sağlayan bir reaksiyondur. Suzuki tepkimesi ise borik asit esteri ve aril halojenürlerin varlığında aril-aril bileşiklerinin oluşmasını sağlayan bir çapraz kenetlenme reaksiyonudur.

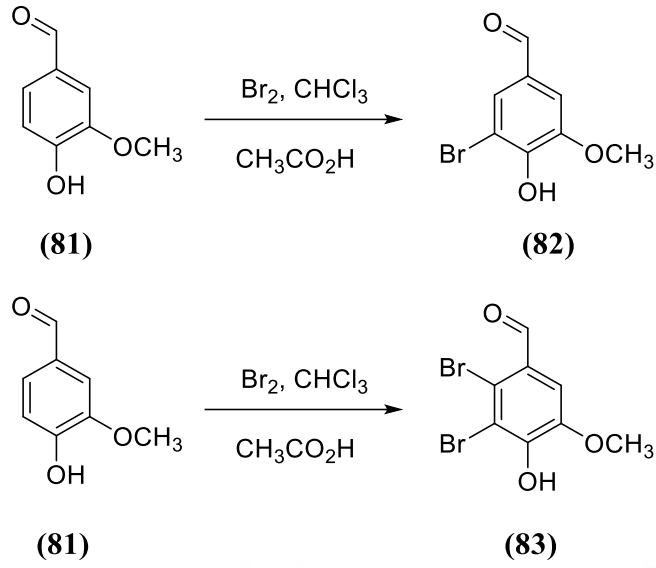
3. Üçüncü adımda, elde edilen bifenil bileşiklerinde bulunan aldehit grupları Wittig tepkimesi kullanılarak vinil gruplarına dönüştürülmesi planlanmıştır.
4. Son adımda, Grubbs katalizörü ile molekül içi metatez tepkimesi kullanılarak fenantren bileşikleri elde edilmesi planlanmıştır. Grubbs tepkimesi ile vinil grubuna sahip olan bileşiklerin fenantren halkalarını oluşturacak şekilde dönüşümü hedeflenmiştir. Elde edilen fenantren bileşikleri hidrojenasyon ile 9,10-dihidrofenantren bileşiklerine dönüştürülebilir.

Bu sentez yöntemi, fenantren bileşiklerinin hedeflenen bir şekilde elde edilmesi amacıyla tasarlanmıştır. Bununla birlikte, uygulamada dikkate alınması gereken önemli faktörler arasında reaksiyon verimliliği, seçicilik ve kullanılan katalizörlerin etkinliği bulunmaktadır. Optimal koşulların belirlenmesi ve sürecin dikkatli bir şekilde kontrol edilmesi, istenen hedef bileşiklerin verimli bir şekilde sentezlenmesini sağlamaktadır. Bu süreçte, reaksiyonların verimliliği ve yan ürün oluşumunun minimum düzeyde olması için uygun katalizörlerin seçimi ve tepkime şartlarının optimize edilmesi gerekmektedir. Bu faktörlerin dikkate alınması, hedeflenen fenantren bileşiklerinin başarılı bir şekilde elde edilmesini sağlayacaktır.

3.1.1. Bromlama Reaksiyonları

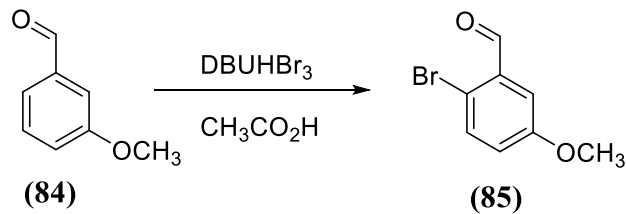
Hedeflenen bifenil bileşiklerini elde edebilmek için, aldehit grubunun orto pozisyonuna bir halojen bağlanması gereklidir. Bu halojen bağının oluşturulabilmesi için, farklı başlangıç maddeleri için çeşitli bromlama yöntemleri uygulanmıştır.

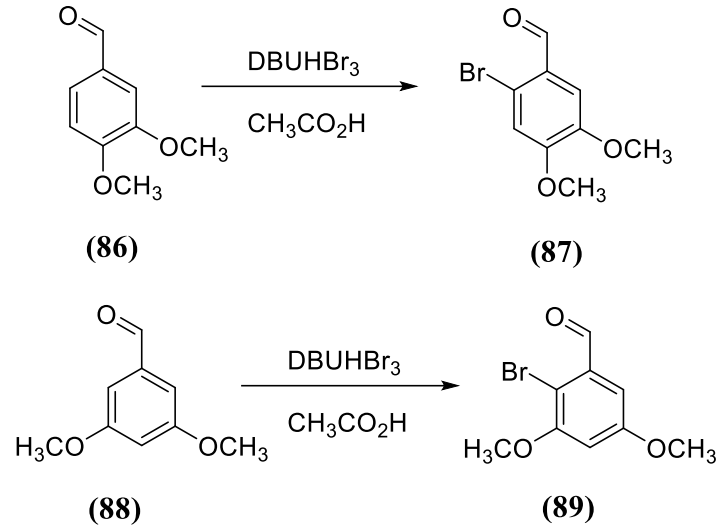
Vanilin (4-hidroksi-3-metoksi benzaldehit), CHCl_3 ve $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ içinde geri soğutucu altında kaynatılarak brom ile reaksiyona sokuldu. Bu reaksiyon sonucunda oluşan karışım, bir gece boyunca bekletildi ve oluşan kristaller süzülerek istenilen halojenli benzaldehitler elde edildi. Bu süreçte, 1:1 ekivalent Br_2 kullanılarak 3-bromo-4-hidroksi-5-metoksi benzaldehit (5-bromovanilin) ve 1:1,5 ekivalent Br_2 kullanılarak 2,3-dibromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit bileşikleri elde edildi. Bileşiklerin karakterizasyonu, ^1H NMR spektrumunda aromatik protonların eksikliği gözlenerek yapıldı.



Şekil 3. 2. Vanilinin Br₂ ile bromlama reaksiyonları

DBUHBr₃ (1,8-Diazabisiklo[5,4,0]undek-7-en hidrobromürperbromür) reaktifi kullanılarak metoksi grubunun para konumunda seçici olarak bromlama gerçekleştirilebildiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Muathen, 1992). Önce DBUHBr₃ reaktifi, DBU, HBr ve Br₂ ile literatürdeki gibi hazırladıktan sonra, benzaldehit türevleri glasiyal asetik asit içinde geri soğutucu altında DBUHBr₃ reaktifi etkileştirilerek, 2-bromo-5-metoksi benzaldehit, 2-bromo-4,5-dimetoksi benzaldehit, 2-bromo-3,5-dimetoksi benzaldehit ve 2-bromo-5-hidroksi-4-metoksi benzaldehit bileşikleri elde edildi. Elde edilen bileşiklerin karakterizasyonu, NMR verileriyle ve literatür bilgileriyle karşılaştırılarak doğrulandı.

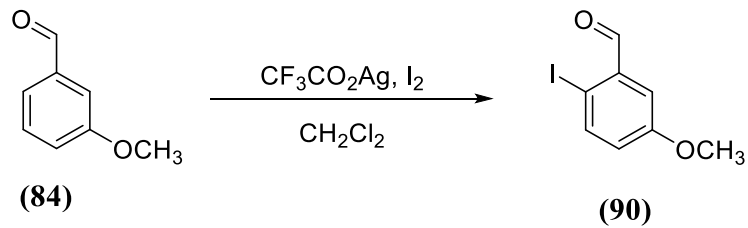


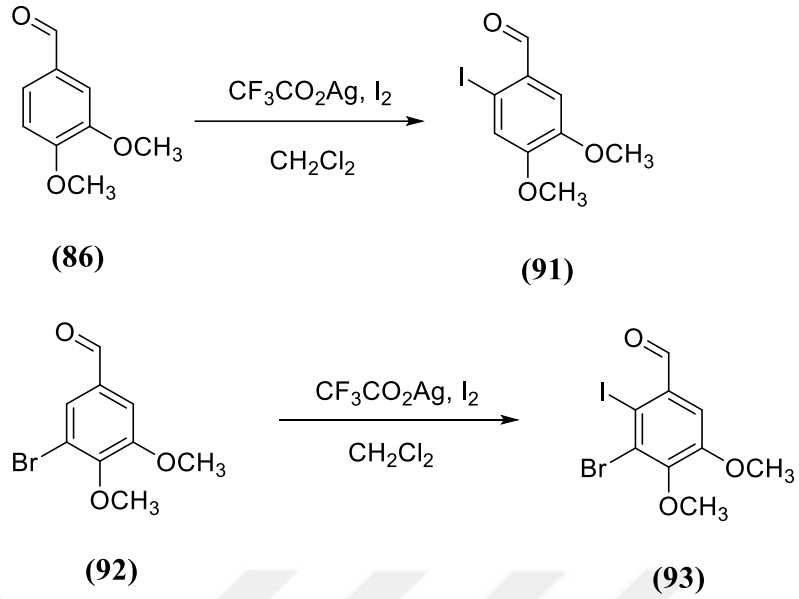


Şekil 3. 3. DBUHBr₃ reaktifi ile bromlama reaksiyonları

Kenetlenme tepkimelerinde, brom ve iyotun aktifliklerini ve seçiciliklerini karşılaştırmak için aldehit grubunun orto pozisyonuna iyot bağlamak için Liu ve arkadaşlarının, önerdiği yöntem kullanıldı. Buna göre metoksi grubunun para pozisyonuna seçici olarak iyot gümüş trifloroasetat reaktifi ile bağlanabilmektedir (Liu vd, 2011).

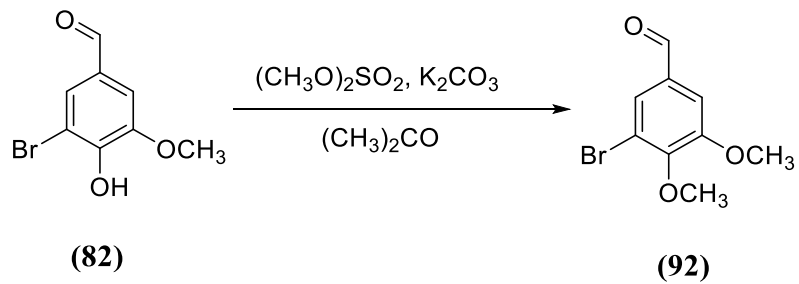
Önce gümüş trifloroasetat reaktifi Ag₂O ve CF₃COOH etkileştirilerek hazırlandı (Janssen ve Wilson, 1963). Benzaldehit bileşikleri bu reaktif ve I₂ ile diklorometan içinde tepkimeye sokuldu ve sırasıyla 2-iyodo-5-metoksibenzaldehit ve 2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit ve 2-bromo-3-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşikleri elde edildi. Elde edilen bileşiklerin varlığı, NMR verileriyle ve literatür bilgileriyle karşılaştırılarak doğrulandı.





Şekil 3. 4. İyotlama reaksiyonları

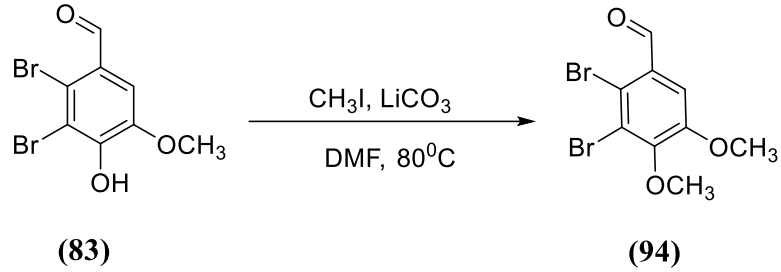
Fenol grubu içeren halojenli bileşiklerdeki -OH grubu metoksi grubuna dönüştürülerek korundu. Bu amaçla, 3-bromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehyt bileşiği, aseton içinde potasyum karbonat ve dimetil sülfat ile 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. (Wymann, Davis, Patterson, Pfister, 1988). Bu reaksiyon sonucunda beyaz kristaller şeklinde 3-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehyt bileşiği elde edildi. ¹H NMR spektrumunda -OH protonunun kaybolması ve -OCH₃ protonlarının 3,8-3,9 ppm civarında görülmesi ile bileşiklerin oluştuğu anlaşılmıştır.



Şekil 3. 5. 3-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehyt sentezi

2,3-dibromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehyt bileşiğindeki -OH grubunun korunması için farklı bir yöntem izlendi. Bu yöntemde, bileşik DMF (dimetilformamit)

içinde lityum karbonat ve metil iyodür ile 24 saat boyunca 80°C sıcaklıkta geri soğutucu altında kaynatıldı. (Wymann vd, 1988). Bu reaksiyon sonucunda, şeffaf kristaller halinde 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiği elde edildi.



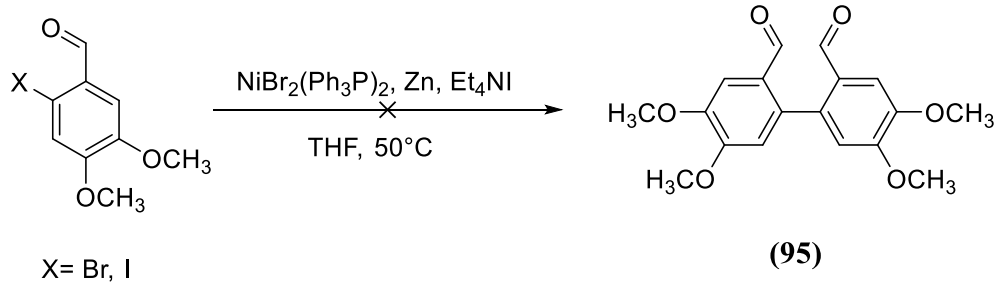
Şekil 3. 6. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit sentezi

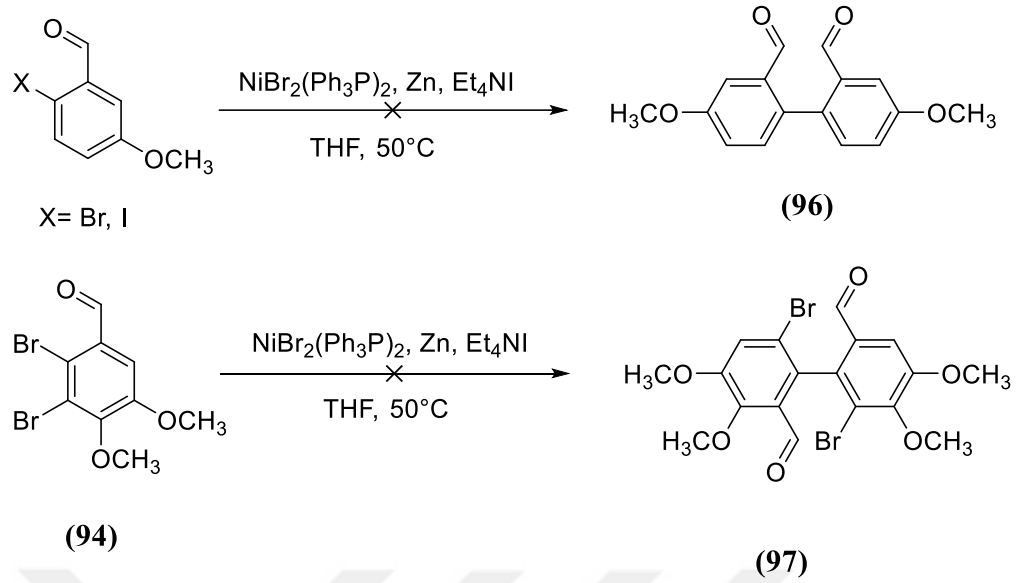
3.1.2. Kenetlenme Reaksiyonları

3.1.2.1. Ullmann Tipi Kenetlenme Reaksiyonları

Dihydrofenantren bileşiklerini elde etmek için planlanan yöntemde ılımlı Ullmann tipi tepkimeleri gerçekleştirilerek simetrik bifenil bileşikleri elde edilmeye çalışıldı.

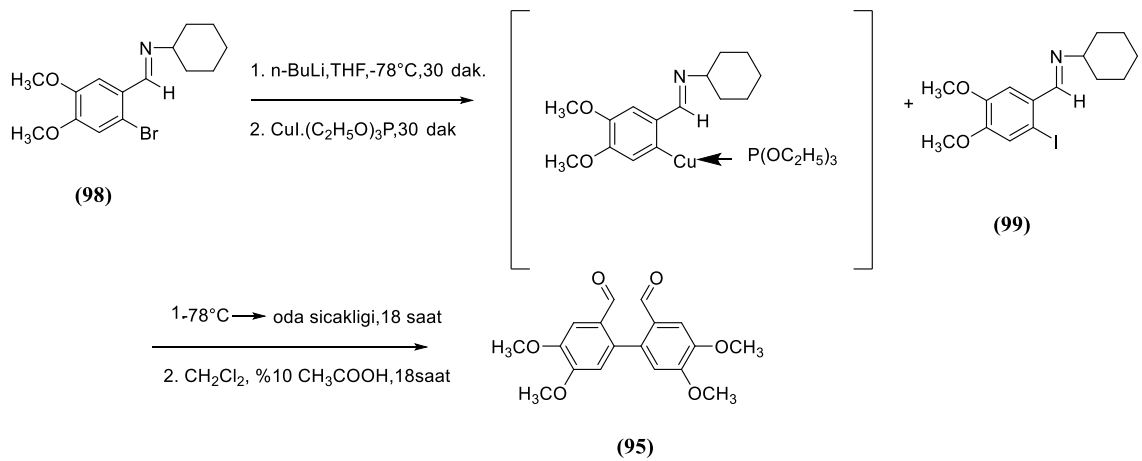
Bu tepkimelerde, hazırlanan dibromobis(trifenilfosfin)nikel(II) katalizörü, (Vanenzi, 1958) çinko ve tetraetilamonyum iyodür, kuru THF içinde azot atmosferinde çözüldü. Halojen içeren benzaldehit bileşikleri kuru THF içinde çözümlenerek ilave edildi. Çözelti geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi ve süzüldü. Dietileter ve etil asetat ile yıkandı ancak bu tepkimelerde, aromatik halkanın ve kullanılan reaktifin etkinliklerinin yetersiz kalmasından dolayı bu koşullar altında istenen ürünler oluşturulamadı ve başlangıç maddeleri geri kazanıldı (Piatak vd. 1977).





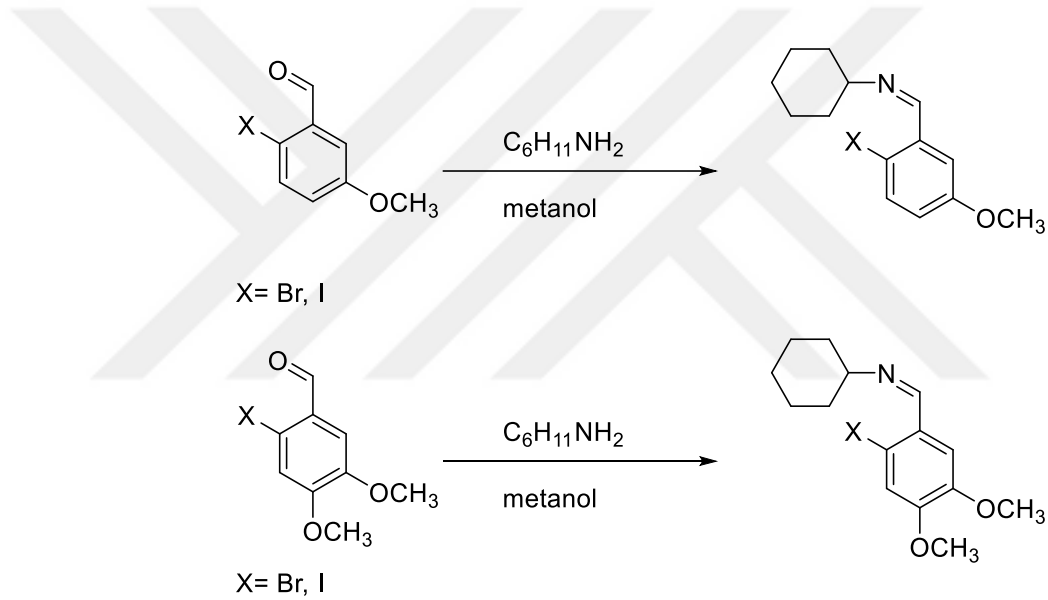
Şekil 3. 7. Ullmann tipi kenetlenme reaksiyonları

Sorunların çözülmesi amacıyla yapılan literatür araştırmaları, Ullmann tipi kenetlenme tepkimesinin farklı bir yaklaşımla kullanıldığı çalışmalara ulaşılmasını sağladı. Bu yeni yaklaşımın, daha yüksek verimlerle bileşiklerin hazırlanması ve saflaştırma sorunlarının aşılması açısından umut verici olabileceği düşünülmüştür. (Colas vd, 1980)



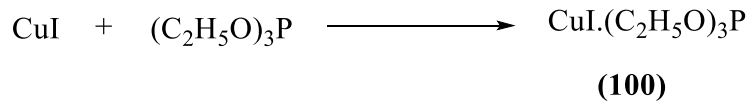
Şekil 3. 8. Alternatif Ullmann tipi kenetlenme reaksiyonu

Bu bilgileri arařtırmanızda deęerlendirmek, daha verimli ve seçici bir řekilde hedeflenen bileřikleri elde etmemize yardımcı olabilir dűřüncesiyle daha önceden sentezlemiř olduęumuz, 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit (**87**), 2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit (**91**), 2-bromo-5-metoksibenzaldehit (**85**) ve 2-iyodo-5-metoksibenzaldehit (**90**) bileřikleri metanolde hafif ısıtarak zdűkten sonra sikloheksilamin ilave ederek istenen sikloheksilimin bileřiklerimizin okerek oluřtuęunu gözlemledik. Alınan ^1H NMR spektrumları incelendięinde 9.5-10 ppm'de gzűken aldehit pikinin kaybolması ve sikloheksilimin bileřiklerimizde bulunan karakteristik imin piklerinin 3.25 (m, 1 H, NCH) ve, 8.61 (s, 1 H, N=CH) ppm'lerde gzűkmesi imin bileřiklerimizin oluřtuęunu göstermektedir (Ziegler vd, 1980).



şekil 3. 9. Sikloheksiliminin eldesi

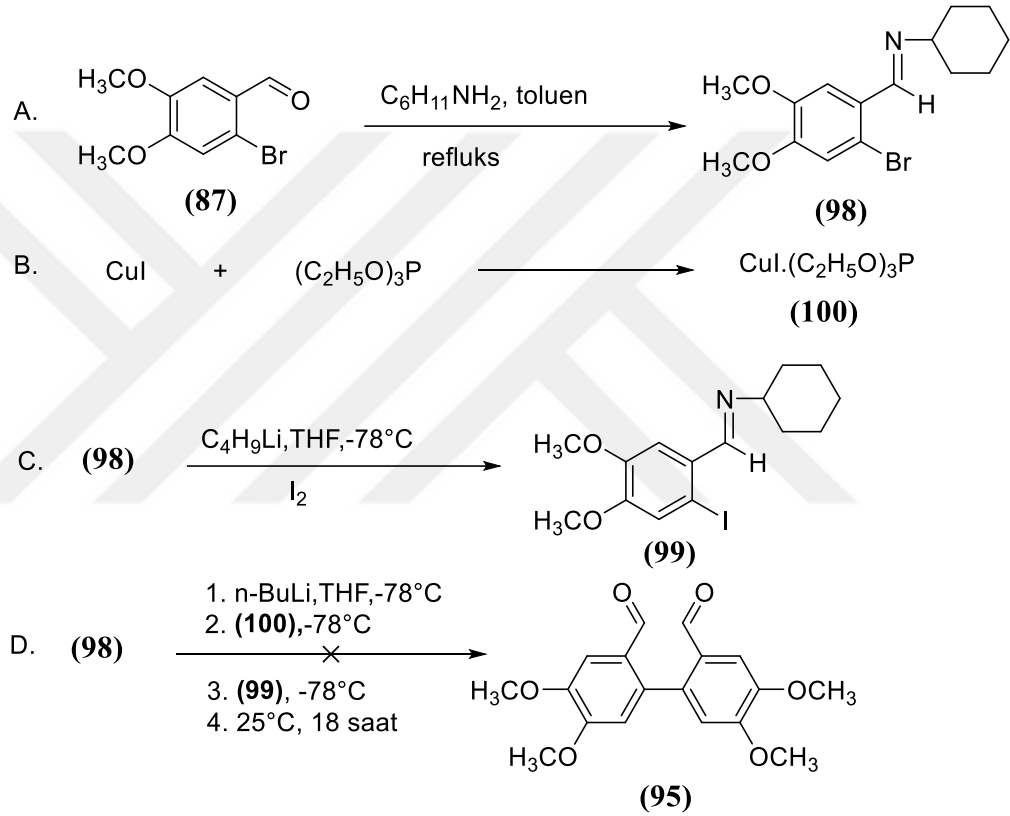
$\text{CuI} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{P}$ reaktifi, bakır iyodűr ve trietil fosfitin toluen içinde reaksiyona girmesiyle elde edildi. Dietil eterden kristallendirilerek $\text{CuI} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{P}$ bileřięimiz elde edildi.(Ziegler vd, 1980).



řekil 3. 10. Bakır iyodűr-trietil fosfit kompleksi eldesi

2-bromo-5-metoksi benzaldehit sikloheksilimin (**101**) bileşiği N₂ atmosferi altında -78°C'de kuru THF içinde n-BuLi ve CuI.P(OEt)₃ (**100**) reaktifi ile reaksiyona sokuldu. Ardından 2-iyodo-5-metoksi benzaldehit sikloheksilimin bileşiği ilave edildi ve çözeltinin oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Elde edilmesi beklenen bifenil dikarbaldehit ürünü elde edilemedi.

Aynı yöntem 2-bromo-4,5-dimetoksi benzaldehit sikloheksilimin (**98**) ve 2-iyodo-4,5-dimetoksi benzaldehit sikloheksilimin (**99**) bileşikleri için de gerçekleştirildi ancak ürün oluşumu gözlenmedi (**Şekil 3.11**).



Şekil 3. 11. 4,4',5,5'-tetrametoksi-[1,1'-bifenil]-2,2'-dikarbaldehit eldesi

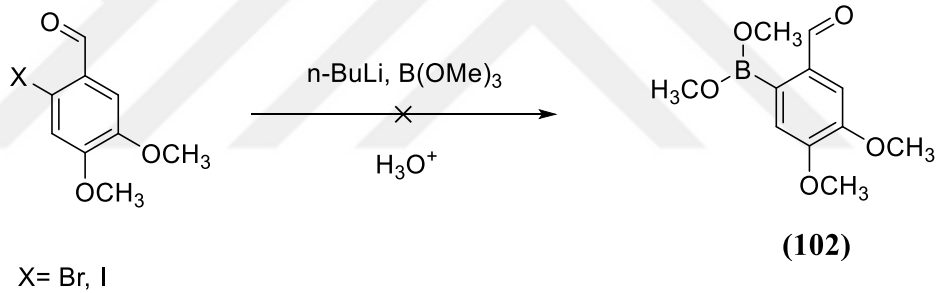
Ham ürünün ¹H NMR'ı incelendiğinde, yapılan denemeler sonucunda halojenli ve halojensiz olmak üzere başlangıç maddelerinin geri kazanıldığı görülmektedir. Bu da bize bakır ile hazırlamış olduğumuz reaktifin bromu çıkarıp bir kompleks oluşturduğunu ancak sonrasındaki kenetlenme reaksiyonu aşamasının gerçekleşmediğini göstermektedir.

Ullmann tipi kenetlenme reaksiyonlarında yapılan araştırmalar, sorunları tam olarak çözebilmiş değildir ve her türlü fenil bileşiği ile gerçekteşecek uygun reaksiyon koşulları oluşturulamamıştır.

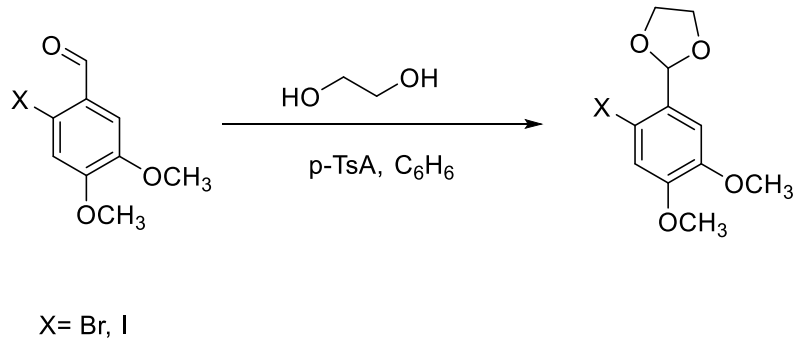
Fenantren bileşiklerini elde etmek için, bizim planlayarak gerçekteştirmeye çalıştığımız ılımlı Ullmann tipi tepkimelerde oluşturulan reaksiyon koşullarında, tepkimeler gerçekteşmeyerek simetrik bifenil bileşiklerinin oluşması sağlanamamıştır.

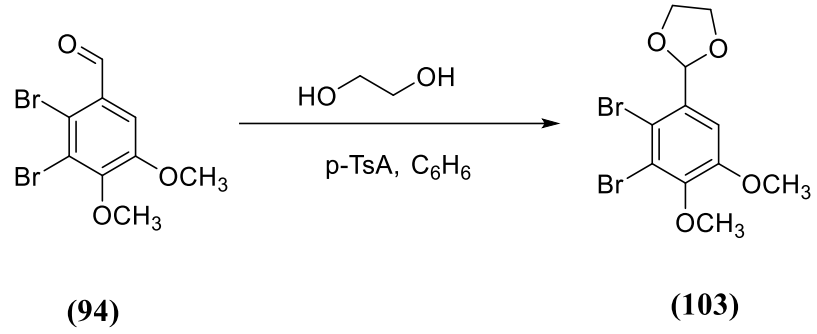
3.1.2.2. Suzuki Tipi Kenetlenme Reaksiyonları

Bunların üzerine, asimetrik biaril türevlerini elde etmek için Suzuki tepkimeleri denemelerine geçildi. Ancak, Suzuki tepkimeleri için ilk adımda kullanılan boronik esterlerin aldehit grubu, benzen halkasının aktifliğini düşürerek tepkimenin gerçekteşmesini engelledi. Bu nedenle, aldehit grubunu koruyucu bir grup olan etilen glikol ile dioksalan şeklinde ve sikloheksil amin ile imin şeklinde koruyarak boronik esterler hazırlandı.



şekil 3. 12. Dimetil (2-formil-4,5-dimetoksifenil)boronat eldesi

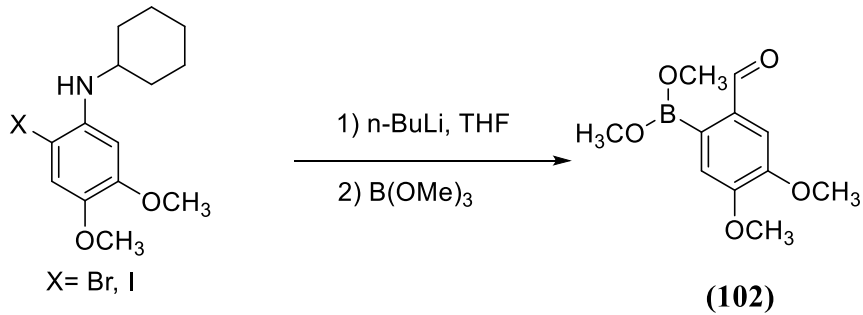
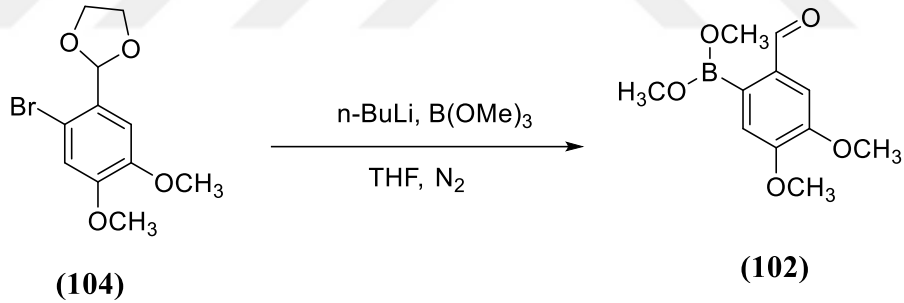




Şekil 3. 13. 2-(2,3-dibromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan eldesi

Daha sonra, çapraz kenetlenme reaksiyonu için gerekli olan fenil boronat ürününü elde etmek için, elde etmiş olduğumuz imin bileşikleri azot atmosferi altında n-BuLi ve B(OMe)₃ ile kuru THF içinde -78°C’de reaksiyona sokuldu.

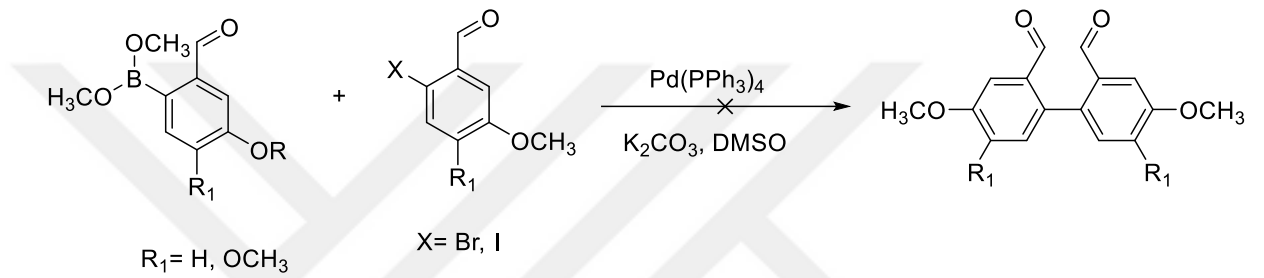
Ayrıca, çapraz kenetlenme reaksiyonu için gerekli olan fenil boronat ürününü elde etmek için, elde etmiş olduğumuz imin bileşikleri azot atmosferi altında n-BuLi ve B(OMe)₃ ile kuru THF içinde -78°C’de reaksiyona sokuldu.



Şekil 3. 14. Dimetil (2-formil-4,5-dimetoksifenil) boronat eldesi yolları

Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonları için gerekli olan fenil boronat bileşikleri hazırlandıktan sonra bifenil bileşiklerinin sentezi için aşağıda gösterilen yol belirlendi.

Elde edilen boronik esterler ile benzaldehit türevleri, Pd(PPh₃)₄ katalizörü eşliğinde trimetil borat bileşiği ile tepkimeye sokularak simetrik olmayan bifenil bileşikleri elde etmeye çalışıldı. Ancak, bu tepkimelerde istenilen ürünler yaratılan koşullar altında oluşturulamadı.



Şekil 3. 15. Boronik ester ile karbaldehit eldesi

Sterik engeller, reaktiflerin ve katalizörlerin aktifliklerinin etkili şekilde sağlanamaması etkileşimi engelleyip tepkimenin gerçekleşmemesinin nedeni olabilir.

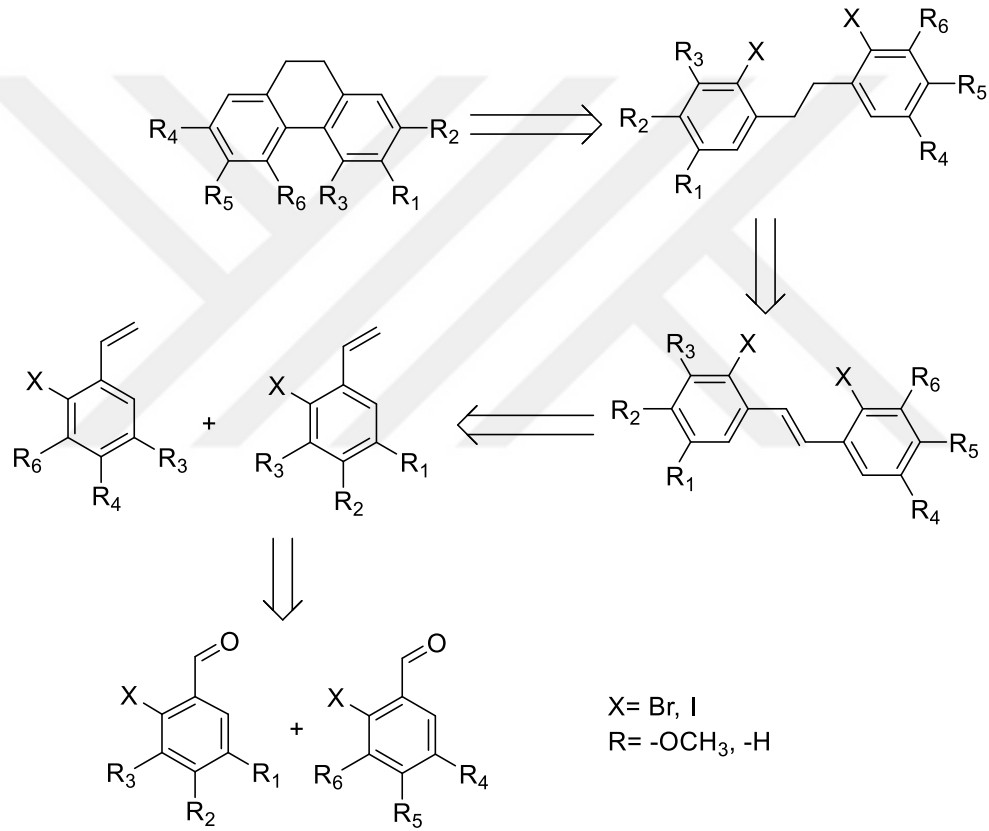
3.2. İkinci Sentez Yolu

Aril-aril kenetlenme tepkimelerinde, farklı başlangıç maddeleri ile iyi sonuç verecek şartları sağlayan bir yöntem tam olarak geliştirilememiştir ve sorunlar bileşiklerin yapılarına göre farklı yöntemler kullanılarak giderilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle alternatif bir yöntem geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu yöntemde göre, sahip olunan benzaldehit türevi bileşiklerden yola çıkarak Wittig tepkimesiyle ilk olarak stiren türevi bileşikler oluşturulacak ve elde edilen stiren türevleri Grubbs katalizörü varlığında stilben türevlerine dönüştürülecek ve bunlarda molekül içi kenetlenme reaksiyonuyla fenantren halkası oluşturacaklardır.

Bu yöntemde stilben oluşturmak için Grubbs katalizörünün kullanılması bu katalizörlerin klasik Wittig reaksiyonuna göre stilben eldesi tepkimelerindeki etkinliğinin ve seçiciliğinin karşılaştırılmasının yapılabilecek olmasıdır.

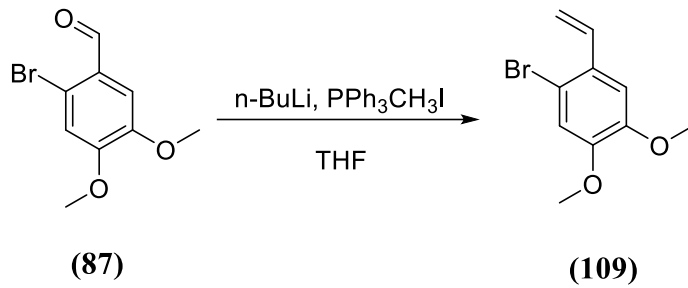
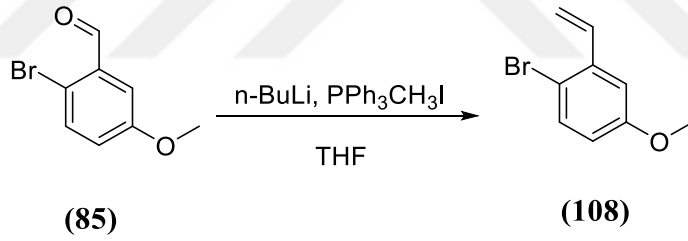
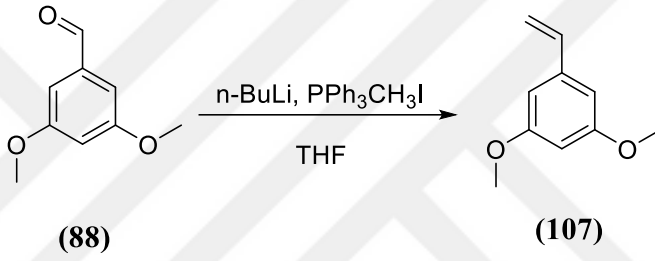
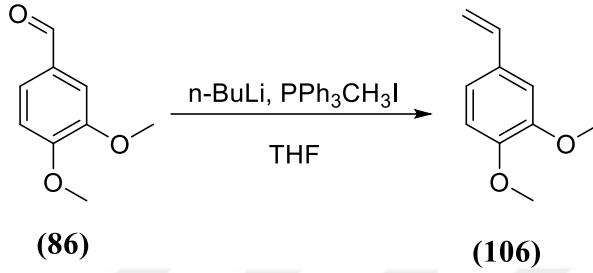
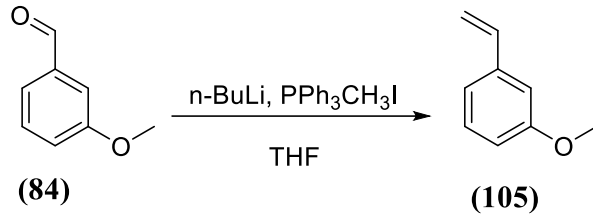
Ancak, bu yöntemde dikkate alınması gereken bazı faktörler vardır. Örneğin, Grubbs katalizörünün kullanım koşulları, reaksiyon süresi ve sıcaklık gibi parametrelerin optimize edilmesi gerekebilir. Ayrıca, stiren türevlerinin stilbenlere dönüşümünün verimliliği ve seçiciliği de dikkate alınmalıdır.

Bu alternatif yaklaşım, bifenil eldesi için mevcut zorlukları aşmaya yönelik bir strateji sunmaktadır.



Şekil 3. 16. Stilben ile Fenantren eldesi için önerilen retrosentez şeması

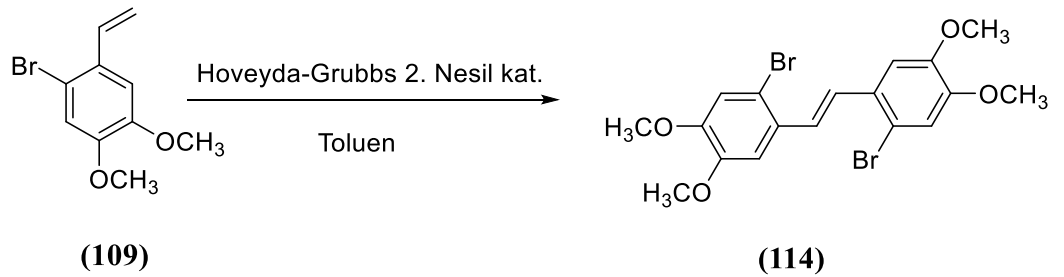
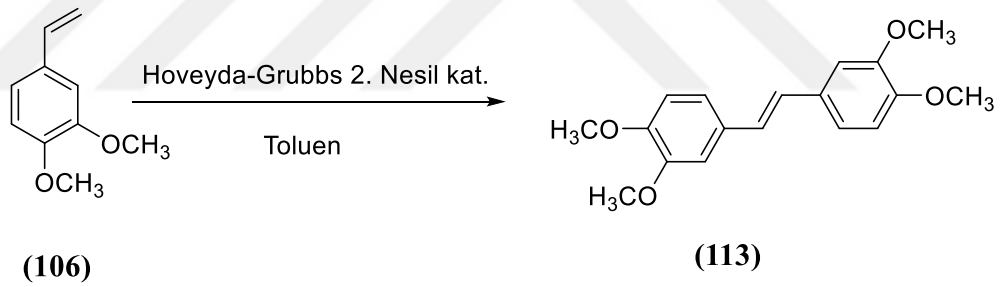
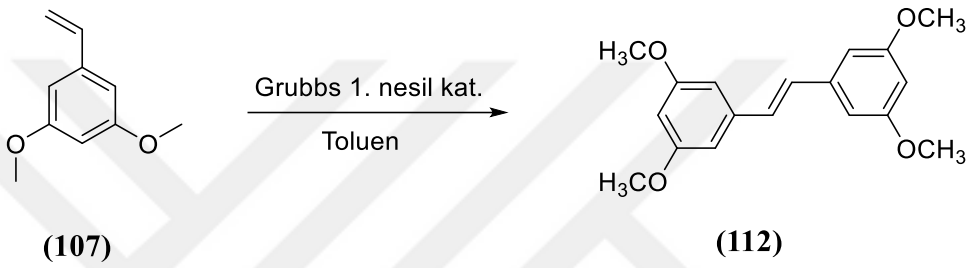
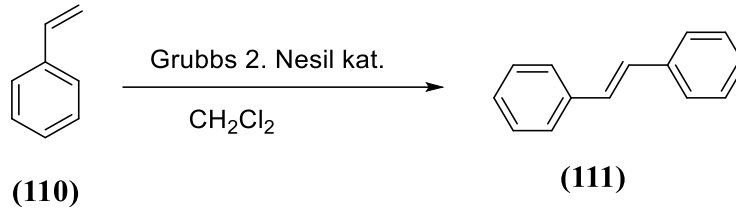
Farklı benzaldehit türevlerinin, hazırlanan PPh₃CH₃I (Heravi vd, 1979) ve n-BuLi ile kuru THF içinde N₂ atmosferi altında ısıtılmasıyla, karşılık gelen vinil benzen bileşikleri %65-80 verimlerle elde edildi.

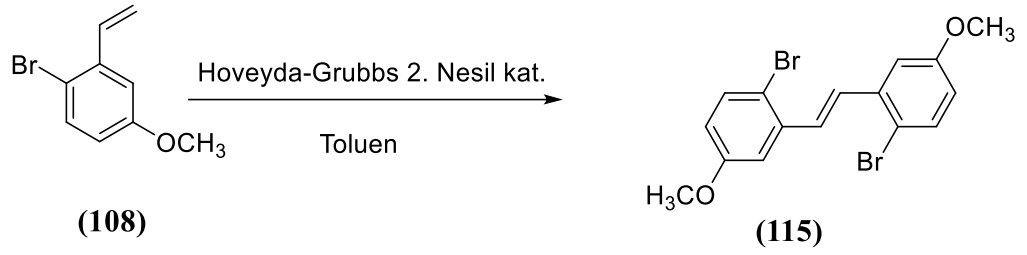


Şekil 3. 17. Stiren türevleri eldesi

Farklı Grubbs katalizörleri (1. Nesil, 2. Nesil ve Hoveyda-Grubbs 2. Nesil) kullanılarak vinil benzen türevi bileşiklerinin, stilben türevlerine dönüştürülmesi denemeleri gerçekleştirildi. Önce tepkime şartlarını kontrol etmek için tepkime stiren bileşiğiyle denendi ve stilbenin oluştuğu ¹H NMR spektrumundaki karakteristik 5.20 ve

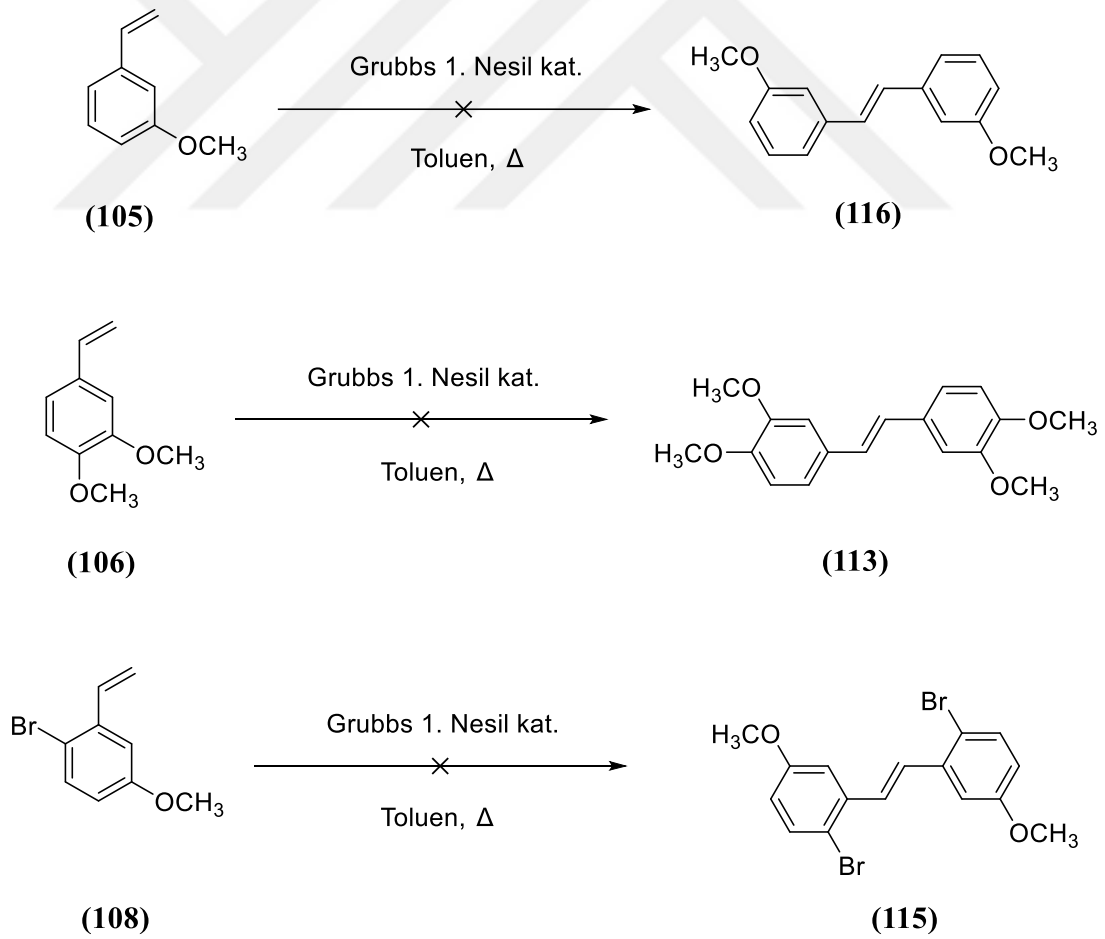
5.60 ppm'deki (dd) vinil protonlarının piklerinin kaybolması ve 7.05-7.10 ppm (s) aralığında etilen protonlarının piklerinin gözükmesi ile anlaşılmıştır.





Şekil 3. 18. Stilben sentezi

Elde edilen stiren türevi bileşikler, Grubbs 1. Nesil katalizörü ile toluen içinde geri soğutucu altında kaynatılarak stilben türevlerine dönüştürülmeye çalışıldı. Ancak reaksiyon sonunda %100 oranında başlangıç maddeleri geri kazanıldı. Bu da literatürü destekler biçimde Grubbs 2. Nesil katalizörünün, Grubbs 1. Nesil katalizörüne göre üstün olduğunu göstermiştir (Jones vd, 2006).



Şekil 3. 19. Grubbs 1. Nesil Katalizörü ile stilben eldesi

Molekül içi veya moleküller arası bir tepkime ile iki aromatik halkayı bir bağ ile birbirine bağlamanın gerekliliği organik kimyacılar için her zaman problem olmuştur. Bu problemi çözebilmek için en çok kullanılan tepkimelerden birisi Ullmann yöntemidir.

Bakır veya organo-bakır bileşiklerinin kullanıldığı diğer reaksiyonlarla yakından ilgili olan bu yöntem kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve özellikle aril halojenürdeki halojen atomuna orto konumundaki nitro veya metoksikarbonil grupları gibi elektronegatif grupların halkanın aktifliğini arttırdığı, özellikle amino, hidroksil veya serbest karboksil gruplarının reaksiyonu sınırlandırdığı görülmüştür. Orto pozisyonlarındaki hacimli fonksiyonel gruplar, tepkimeyi önleyici bir sterik etki uygulamaktadır.

Bununla birlikte, bu çok yararlı reaksiyon bir takım dezavantajları da beraberinde getirir. Bunlar;

- (i) oldukça yüksek reaksiyon sıcaklıklarına ihtiyaç duyulur,
- (ii) genellikle orta düzeyde verimler elde edilir,
- (iii) aril klorürler, birkaç istisna dışında reaktif değildirler,
- (iv) yüksek hassasiyetli sterik engelleme ve
- (v) çapraz bağlamanın kolayca gerçekleştirilememesidir. (Sainsbury M., 1980)

Semmelhack ve çalışma arkadaşları tarafından bakır yerine sıfır değerlikli nikel komplekslerinin kullanılması, eski Ullmann reaksiyonuna olan ilginin yeniden canlanmasına neden olmuştur. Bu çalışmalarda, Ullmann tipi reaksiyonun gerçekleştirilmesi için çeşitli nikel komplekslerini kullanma yöntemleri tasarlanmış ve bu çalışmaların sonucunda bu yöntemler için de aşağıdaki genel sonuçlar ortaya çıkmıştır:

- (i) Aril iyodürler genellikle bağlanır ancak aril bromürlerde sınırlamalar bulunur ve verimler orta ile iyi arasında değişir. Bir istisna dışında aril klorürlerin kullanılması pek başarılı değildir.
- (ii) Hidroksi, karboksi (veya tuz) veya nitro gruplarının varlığı tepkimeye engel olur.
- (iii) Tepkime orto-sterik engellemeye karşı çok hassastır.

(iv) Birkaç istisna dışında, heteroaril halojenürler, özellikle azot içerenler tepkime vermez.

(v) Çapraz kenetlenme tepkimesi gerçekleştirilemez. (Lourak vd., 1989)

Ullmann tipi kenetlenme reaksiyonlarında yapılan araştırmalar, sorunları tam olarak çözebilmiş değildir ve her tür fenil bileşiği ile gerçekleşecek uygun reaksiyon koşulları oluşturulamamıştır.

Bu çalışmada, fenantren bileşiklerini elde etmek için, bizim planlayarak gerçekleştirmeye çalıştığımız ılımlı Ullmann tipi tepkimelerde daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen ve yukarıda belirttiğimiz sınırlamaların benzerlerinin gerçekleşmesi sonucu, yaratmaya çalıştığımız reaksiyon koşullarında, tepkimeler gerçekleşmeyerek simetrik bifenil bileşiklerinin oluşması sağlanamamıştır.

Simetrik olmayan bifenil bileşikleri elde etmek için gerçekleştirmeye çalıştığımız Suzuki çapraz kenetlenme reaksiyonları da, sterik engeller, reaktiflerin ve katalizörlerin aktifliklerinin yeterli olmaması sonucu halojenini kaybetmiş aril bileşiklerimizi elde etmemiz şeklinde gerçekleşmiş ve elde etmeyi planladığımız biaril bileşikleri bizim yarattığımız koşullar altında oluşmamıştır.

Bu şekilde Farklı Grubbs katalizörleri (1. Nesil, 2. Nesil ve Hoveyda-Grubbs 2. Nesil) kullanılarak yapılan stilben oluşturma tepkimelerinde, 1. Nesil Grubbs katalizörünün, aktif olmadığı, bir tepkime dışında çalışmadığı görülmüştür. 2.Nesil Grubbs ve Hoveyda-Grubbs 2. Nesil katalizörleri ile yapılan tepkimelerde stilben türevleri elde edilmiş ve bu sonuçlar da literatürü destekler biçimde oluşmuştur. (Jones vd, 2006).

Sonuç olarak bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlarla, Ullman tipi simetrik ve Suzuki tipi çapraz aril-aril kenetlenme tepkimelerindeki kısıtlamaların devam ettiğini ve özellikle fazla miktarda grup içeren aril bileşiğine uygulamada güçlükler olduğu gösterildi. Bu sorunların giderilebilmesi ve biaril bileşiklerini sentezlemek için daha genel bir yöntem oluşturulabilmesi, yeni reaktif, katalizör ve yöntemleri geliştirecek çalışmaların organik kimyacılar tarafından gerçekleştirilmesi gereklidir.

BÖLÜM 4

4. MATERYAL VE METOT

4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

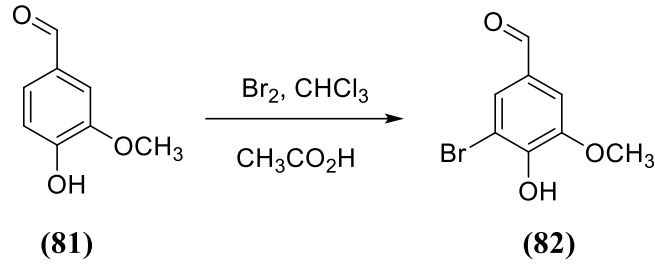
1. Metanol (Merck)
2. n-bütil lityum (n-BuLi, 1.6 M-hekzan) (Merck)
3. Tetrahidrofuran (Benzofenon valığında Na metali ile destillenerek kullanıldı.)
4. HBr (%37'lik) (Merck)
5. Grubbs 1., 2. ve Hoveyda 2. Nesil Katalizörleri
6. Brom (Merck)
7. Dimetilformamid (Merck)
8. Trifenil fosfin (Merck)
9. Kloroform-D (Merck)
10. Silika jel 60 (70-230 Mesh ASTM) (Merck)
11. TLC Silika jel 60 F254 (Merck)
12. Metil iyodür (Merck)
13. Etilasetat (Merck)
14. Glasiyal Asetikasit (Merck)
15. 1,8-Diaza-bisiklo[5,4,0]undek-7-en (Merck)

4.2. Kullanılan Cihazlar

1. Thermo Scientific Programlanabilir Dijital Erime Tayin Cihazı (0-400 °C)
2. Rotarevaporatör: Heidolph, 0-100 °C arası
3. NMR Spektrofotometresi: Varian-Mercury Plus, 400 Mhz (¹H),100 Mhz (¹³C)
4. NMR Spektrofotometresi: Varian-Mercury Plus, 300 Mhz (¹H),75 Mhz (¹³C)
5. FT-IR Spektrofotometresi: Mattson 1000

4.3. Deneysel Kısım

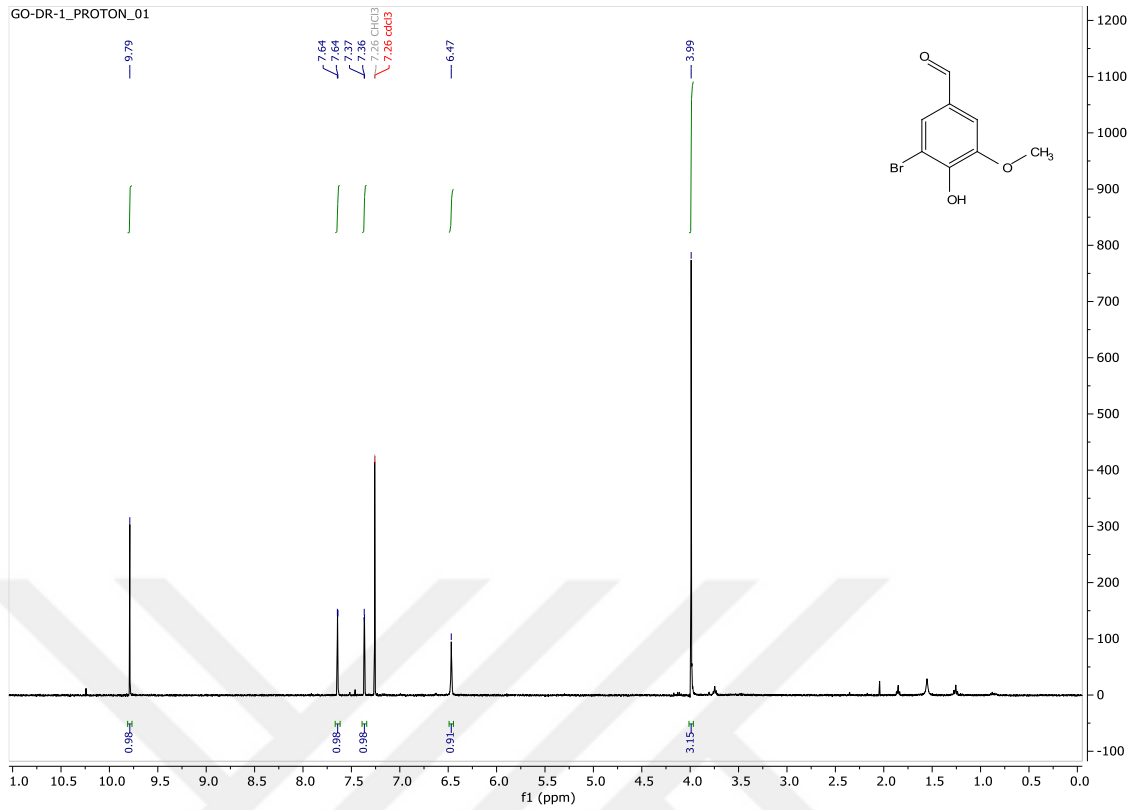
4.3.1. 3-Bromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit (5-bromovanilin) Sentezi



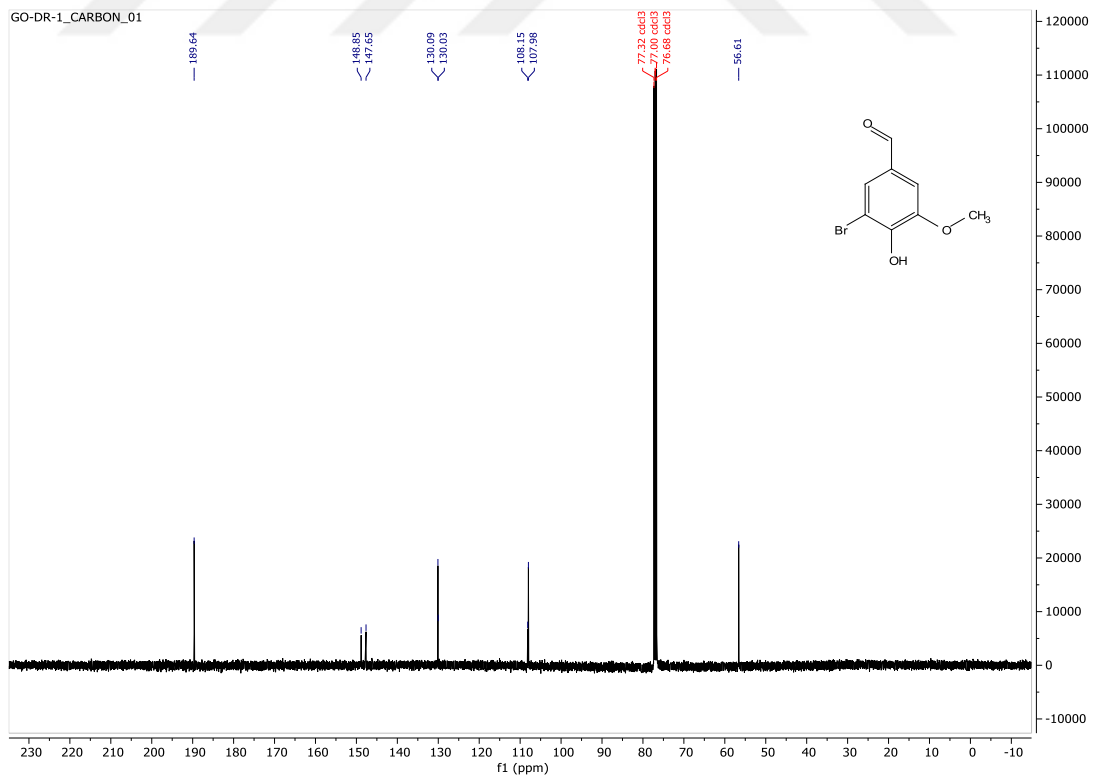
100 mmol 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (vanilin) (15,21 g.) 10 mL CHCl₃ içinde çözüldü. Üzerine 25 mL kuru CH₃CO₂H ilave edilerek geri soğutucu altında kaynatıldı. Isıtılan çözeltiye damla damla 30 dakika boyunca 150 mmol (7.7 mL) brom, 10 mL CHCl₃ içinde çözülerek eklendi. 5 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Bir gece beklendikten sonra oluşan kristaller süzülerek soğuk glasiyal asetik asit ve soğuk eter ile yıkandı. Elde edilen ham ürün glasiyal asetik asitten kristallendirildi. 3-bromo-4-hidroksi-5-metoksi benzaldehit (5-bromovanilin) %60 verimle (13.8 g.) saf olarak elde edildi.(E.N.:165°C, 164-166°C^{lit.}) (Tadross, Gilmore, Bugga, Virgil, Stoltz, 2010)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.79 (s, 1H, -CHO), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, *H*-2), 7.37 (d, *J* = 2.3 Hz, *H*-6), 6.47 (s, 1H, -OH), 3.99 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 189.64, 148.85, 147.65, 130.09, 130.03, 108.15, 107.98, 56.61.

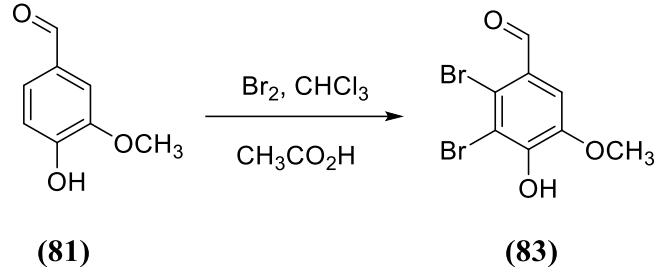


Şekil 4. 1. 3-bromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



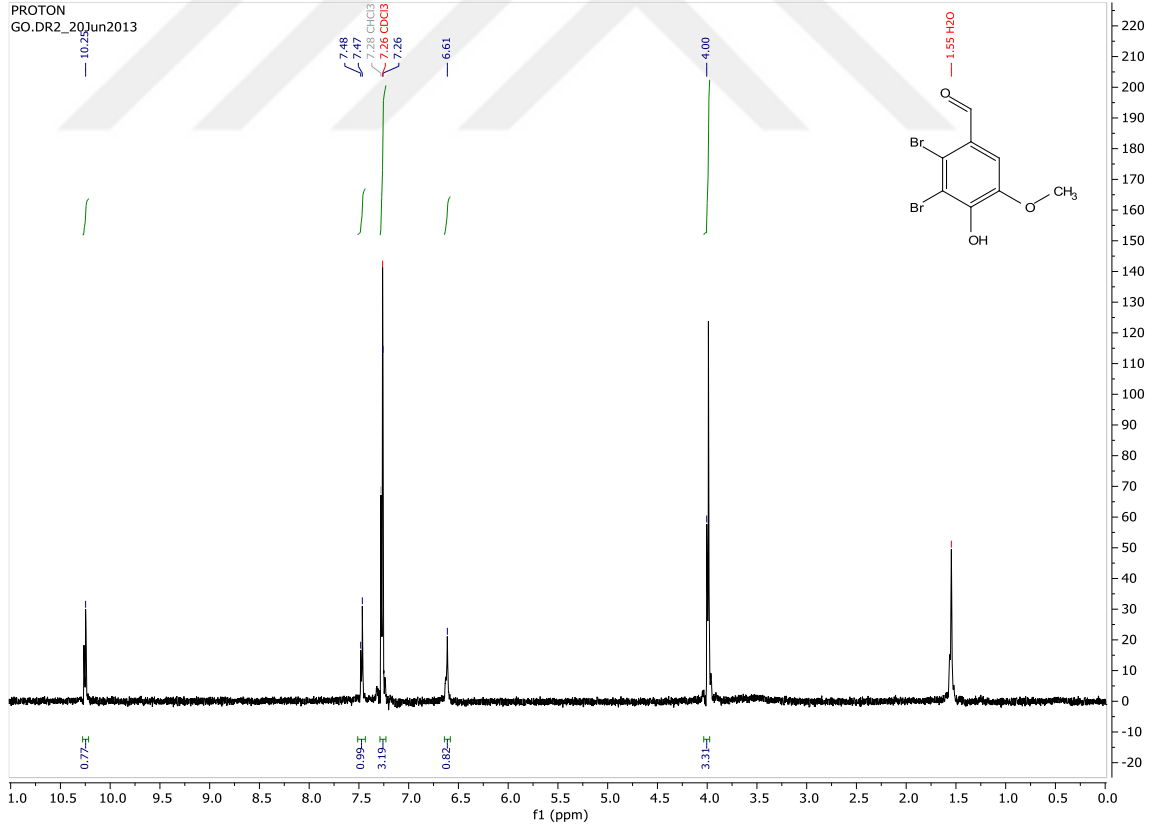
Şekil 4. 2. 3-bromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.2. 2,3-Dibromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit Sentezi



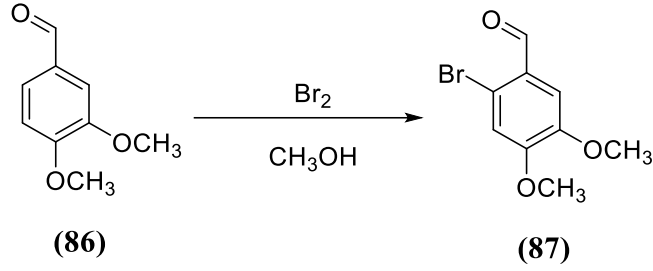
100 mmol vanilin (15,21 g.) ve 200 mmol brom (10,27 mL) kullanılarak yapılan reaksiyonda 3-bromovanilin eldesinde kullanılan yöntem izlendi. 2,3-dibromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit %60 verimle (18,6 g.) açık kahverengi kristal olarak elde edildi. (E.N.:216 °C, 213-217 °C lit.) (Tadross vd, 2010).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.25 (s, 1H, CHO), 7.47 (s, 1H, H-6), 6.61 (s, 1H, OH), 3.99 (s, 3H, -OCH₃),



Şekil 4. 3. 2,3-dibromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

4.3.3. 2-Bromo-4,5-dimetoksibenzaldehyt Sentezi

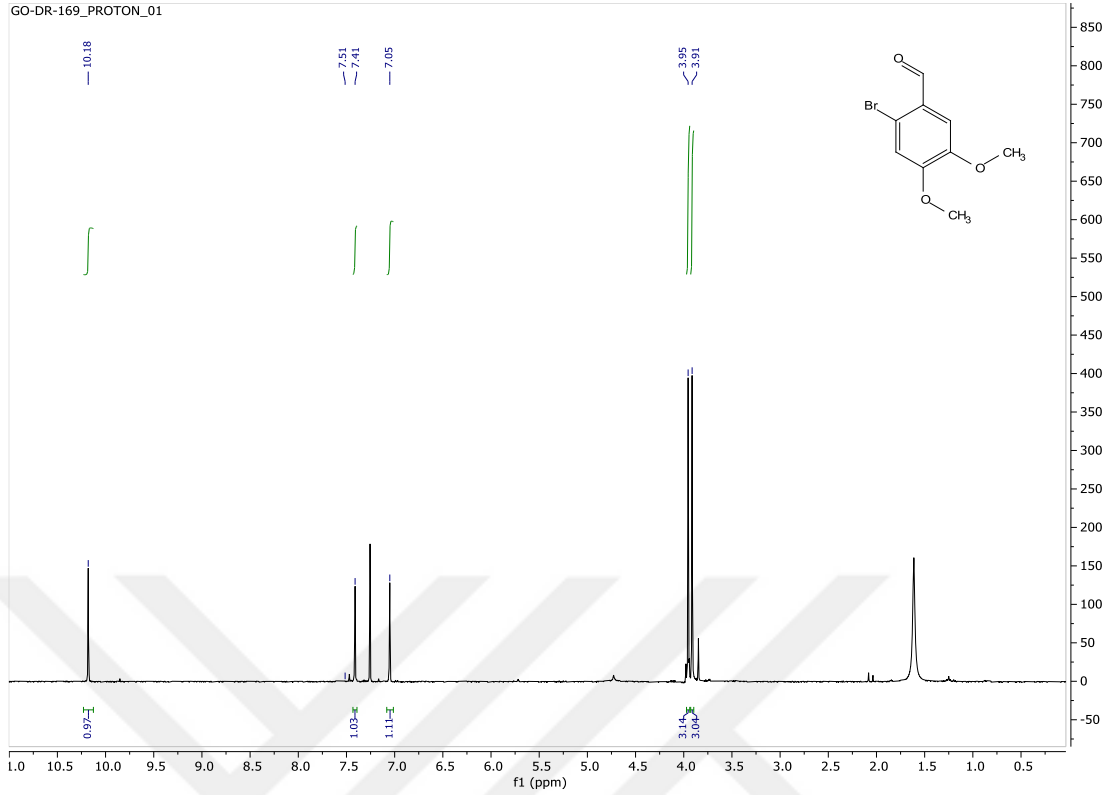


24 mmol 3,4-dimetoksi benzaldehyt (3.98 g.) 40 mL metanol içinde çözüldü. 26 mmol brom (1.3 mL) sıcaklık 40°C'yi geçmeyecek şekilde 10 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra çöken ürün soğutularak su eklenip karıştırıldı. Su ve soğuk metanol ile yıkandıktan sonra 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehyt kristalleri saf olarak %75 verimle (4.4 g.) elde edildi. (E.N.:147-149°C, 150 °C lit.) (Chandrasekhar, 2006)

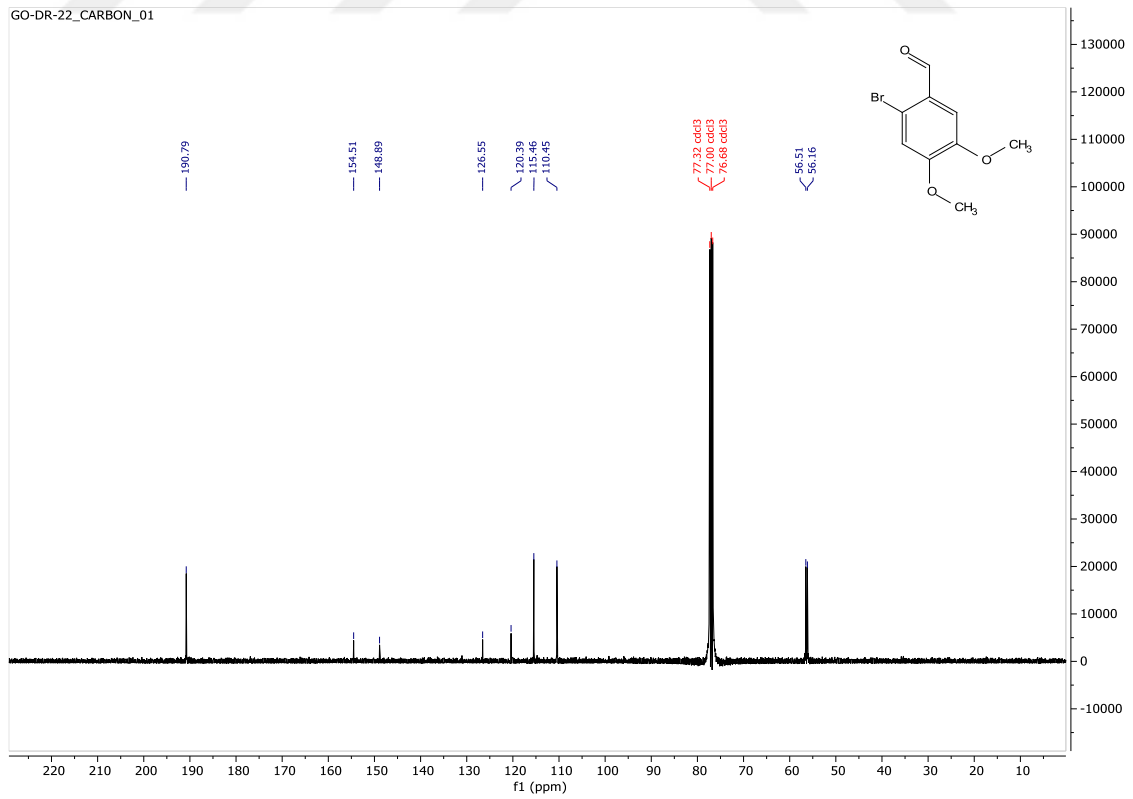
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.18 (s, 1H, CHO), 7.41 (s, 1H, H-3), 7.05 (s, 1H, H-6), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 190.79, 154.51, 148.89, 126.55, 120.39, 115.46, 110.45, 56.51, 56.16.

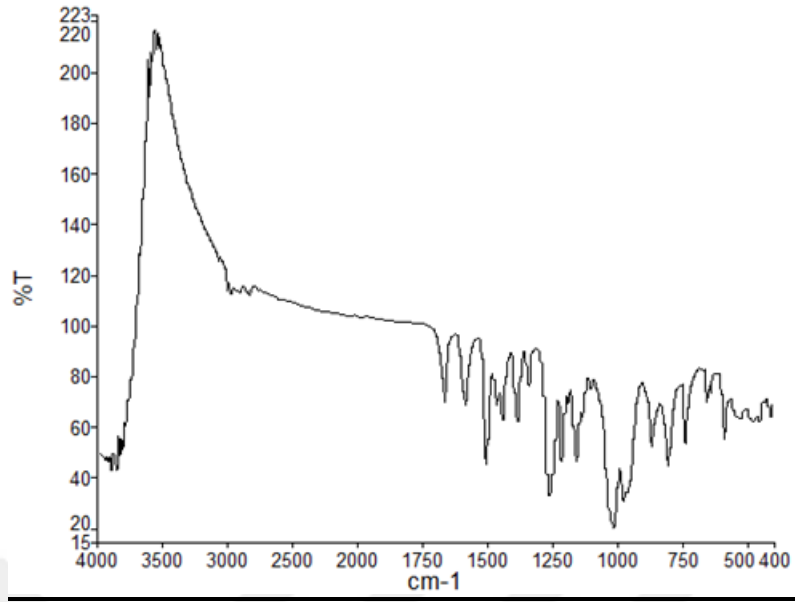
FT-IR (ν maks/cm-1): 3493, 1685, 1593, 589.



Şekil 4. 4. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

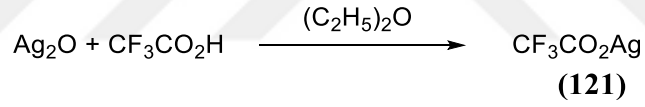


Şekil 4. 5. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)



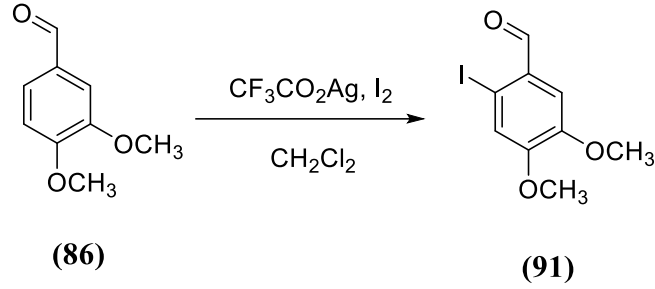
Şekil 4. 6. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait IR spektrumu

4.3.4. Gümüş Trifloroasetat Sentezi



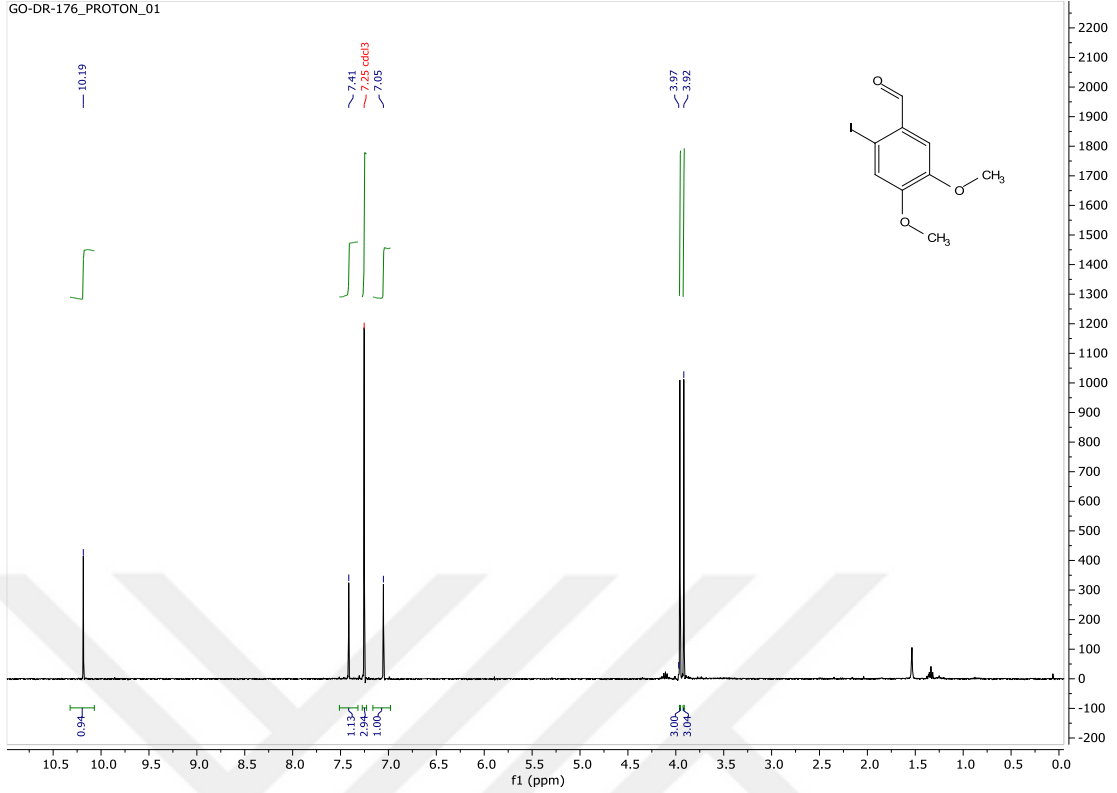
Gümüş oksidin (34.80 g, 150 mmol) su (100 mL) içindeki çözeltisine trifloroasetik asit (34.20 g, 300 mmol) eklendi. Elde edilen çözelti süzüldü. Süzüntü vakum altında kuruluğa kadar uçuruldu. Oluşan ham gümüş trifloroasetat dietileter (400 mL) içinde çözüldü ve aktif karbondan süzüldü. Eter çözeltisi vakum altında uçurularak gümüş trifloroasetat renksiz kristal tuz olarak elde edildi (64.21 g, 97%) (Janssen ve Wilson, 1963).

4.3.5. 2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi



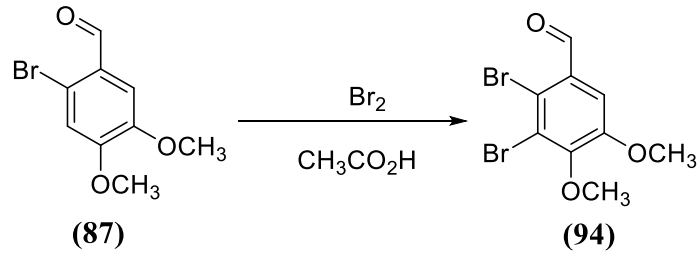
Gümüş trifloroasetat (4.8 mmol, 1.06 g.) 3 boyunlu balonda vakumda ısıtılarak nemi uzaklaştırıldı. 3,4-dimetoksi benzaldehit (4.08 mmol, 0.67 g.) diklorometan (25 mL) içinde çözülerek ilave edildi. İyot (4.8 mmol, 1.219 g.) diklorometan (25 mL) içinde çözülerek 2 saat boyunca damla damla ilave edildi. Bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılan çözeltide oluşan sarı renkli gümüş iyodür çökeleği süzöldü. %5'lik sodyum bisülfid çözeltisi ile çalkalandıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün metanolden kristallendirilerek %70 verimle (0.82 g.) 2-iyodo-4,5-dimetoksi benzaldehit bileşiği açık sarı kristal olarak elde edildi. (E.N.:145 °C, 145-146 °C^{lit.}) (Liu, Zhang, Wei, Lin, 2011).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.19 (s, 1H, -CHO), 7.41 (s, 1H, H-3), 7.05 (s, 1H, H-6), 3.96 (s, 3H, -OCH₃), 3.92 (s, 3H, -OCH₃).



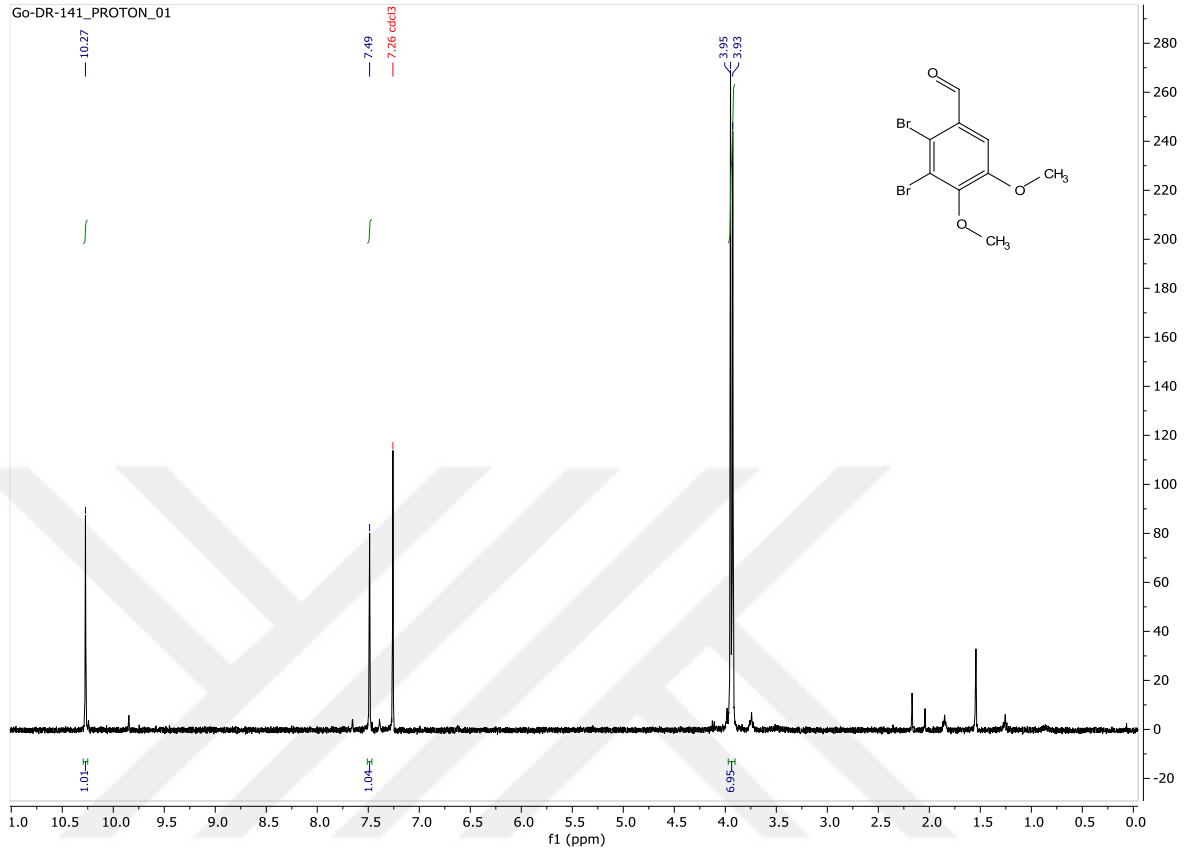
Şekil 4. 7. 2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.6. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi



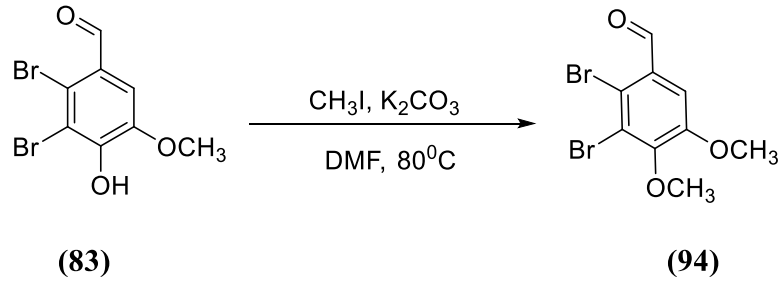
2-bromo-4,5-dimetoksi benzaldehit (16 mmol, 4 g.) asetik asit (20 mL) içinde çözüldü. Oda sıcaklığındaki çözeltiye brom (23.37 mmol, 1,2 mL) damla damla ilave edildi. Karışım 60°C 'de bir gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözelti oda sıcaklığına getirildi ve soğuk suyun içine döküldü. Süzme işlemi sonrasında 2,3-dibromo-4,5-dimetoksi benzaldehit beyaz kristaller halinde %80 verimle (4.23 g.) elde edildi. (Liu vd, 2011) (E.N.: $130\text{-}131^\circ\text{C}$, $129\text{-}130^\circ\text{C}^{\text{lit}}$) (Katsui, Suzuki, Kitamura, Irie,1967).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.27 (s, 1H, CHO), 7.49 (s, 1H, H-6), 3.95 (s, 3H, CH_3), 3.93 (s, 3H, CH_3).



Şekil 4. 8. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

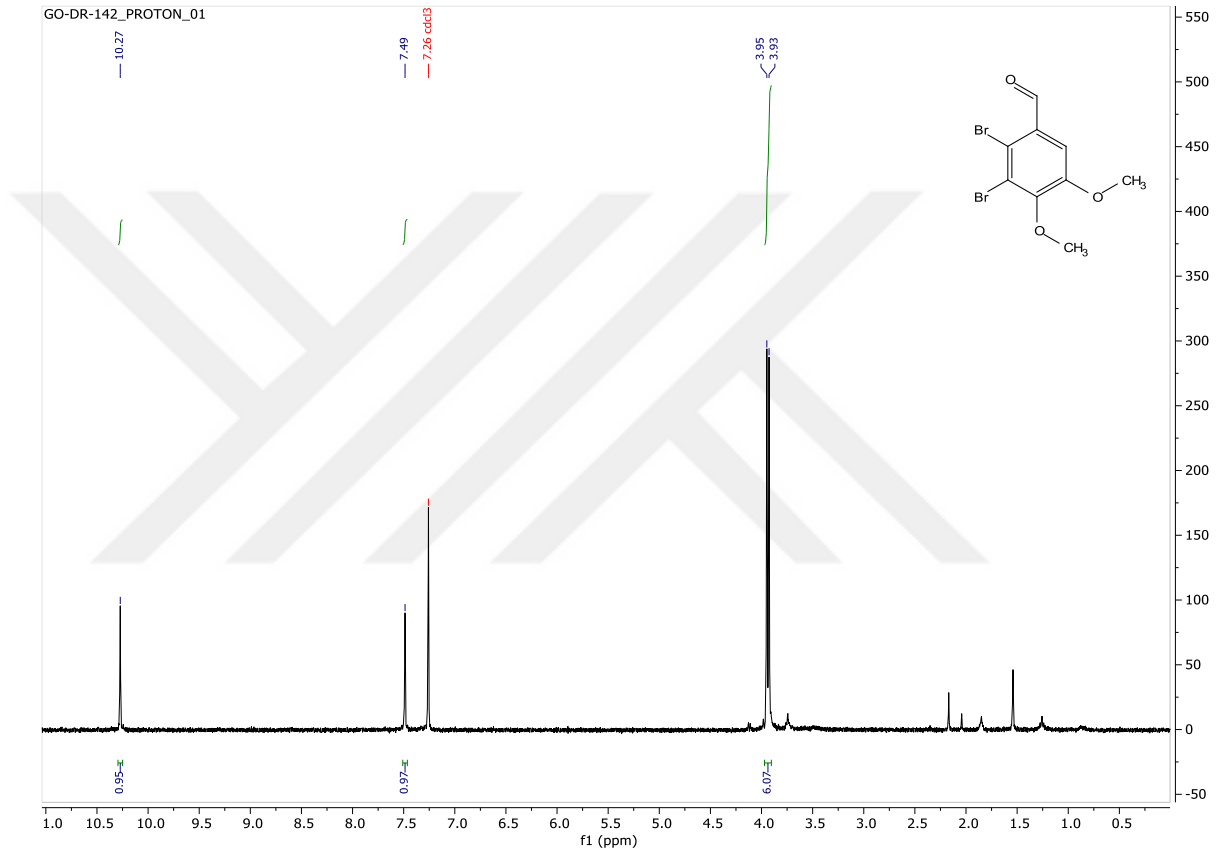
4.3.7. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi



2,3-dibromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit (2 mmol, 0,65 g) DMF (10 mL) içinde çözüldü. Lityum karbonat (5 mmol, 0,37 g) ve metil iyodür (5 mmol, 0,3 mL) eklendi. Karışım 24 saat boyunca 80°C 'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Sıcak çözelti

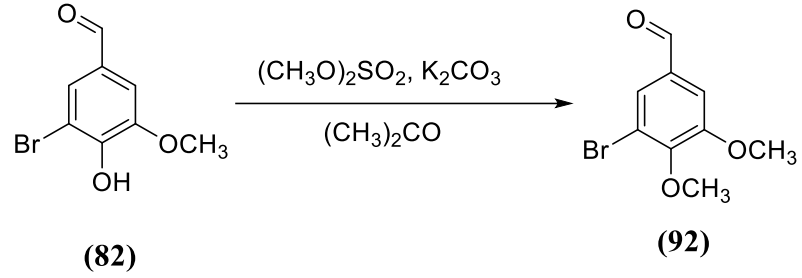
10 mL suyun içine atıldı ve içine hidroklorik asit eklendi (0,2 mL, %37). Oluşan katı ürün süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiği şeffaf kristaller halinde %74 verimle (0.48 g.) elde edildi. (E.N.:130-131°C, 129-130°C^{lit}) (Katsui, Suzuki, Kitamura, Irie,1967).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.27 (s, 1H, CHO), 7.49 (s, 1H, H-6), 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 3.93 (s, 3H, -OCH₃).



Şekil 4. 9. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

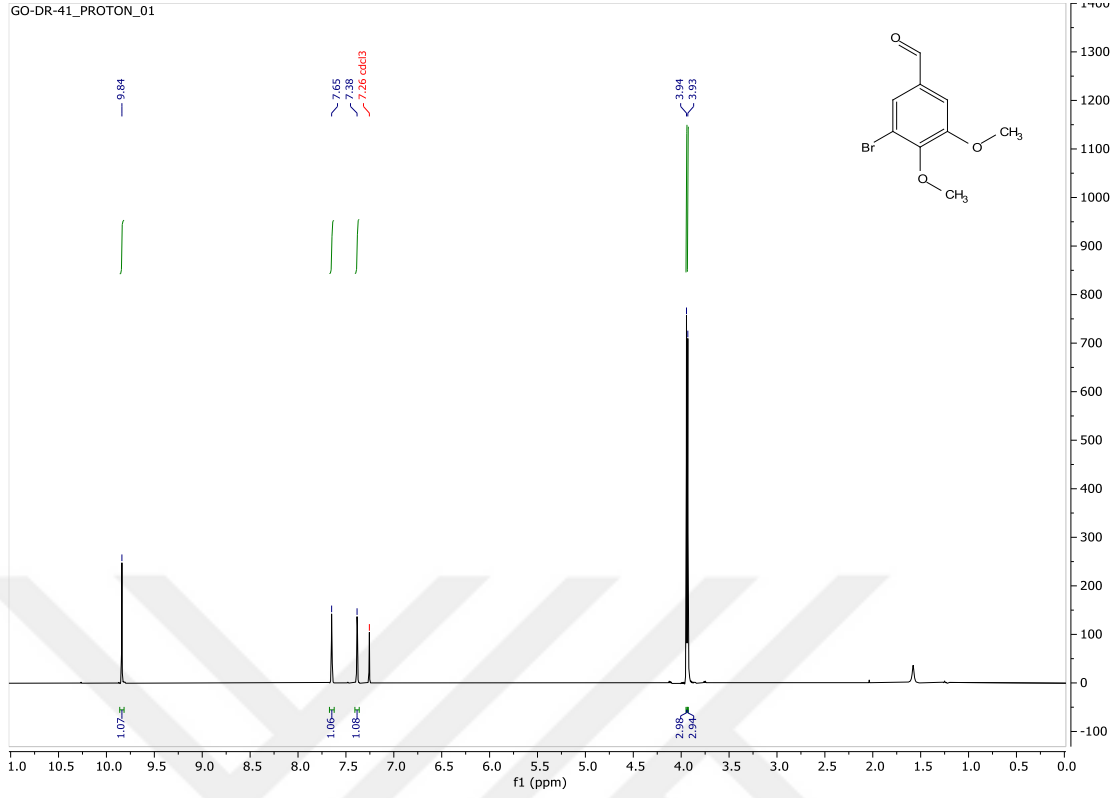
4.3.8. 3-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi



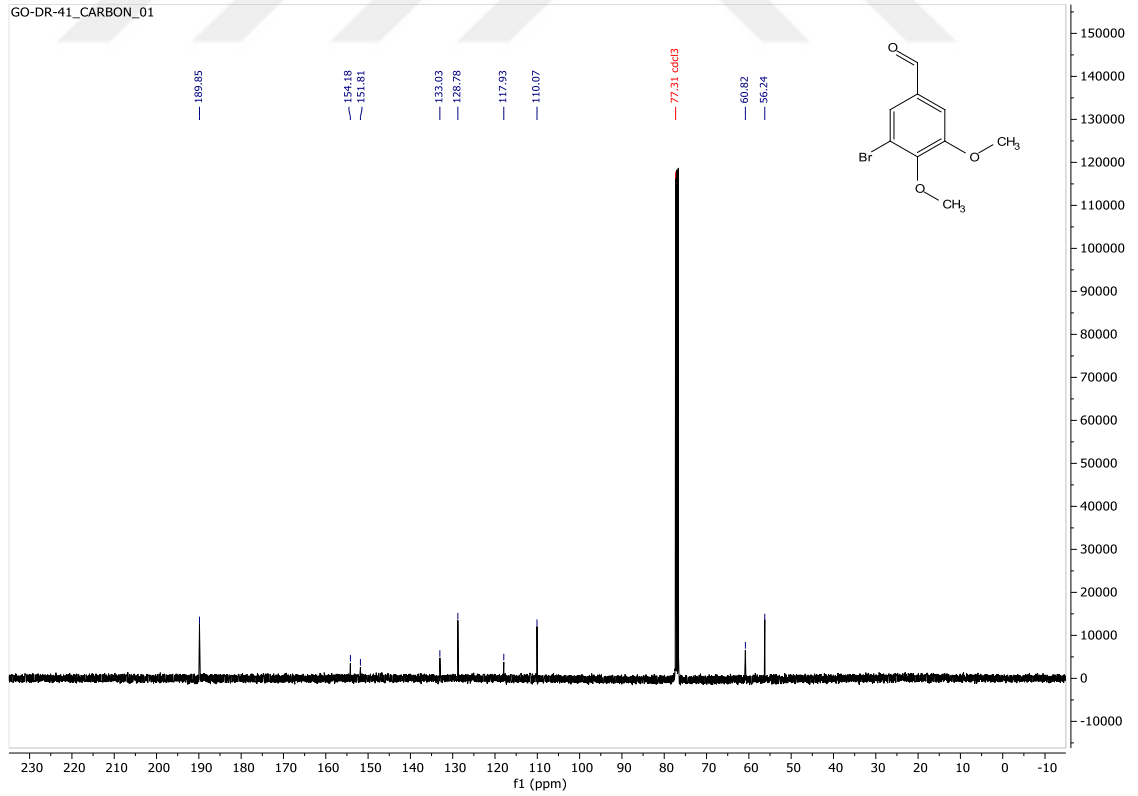
3-bromo-4-hidroksi-5-metoksibenzaldehit (10 mmol, 2.31 g.) 50 mL asetonda çözüldü. Potasyum karbonat (23 mmol, 3.18 g.) eklendikten sonra kuvvetlice karıştırıldı. Dimetil sülfat (23 mmol, 2.18 mL) damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözelti süzüldü. Süzülen katı, aseton (2x15 mL) ve metanol (15 mL) ile yıkandıktan sonra elde edilen organik fazın çözücüsü uzaklaştırılarak ham ürün elde edildi. Elde edilen ham ürün 1:2 etil asetat/hekzan karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırılarak beyaz kristaller halinde 3-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit %60 verimle (1.47 g.) elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.84 (s, 1H, CHO), 7.65 (s, 1H, H-6), 7.39 (s, 1H, H-2), 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 3.93 (s, 3H, -OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.85, 154.18, 151.81, 133.03, 128.78, 117.93, 110.07, 60.82, 56.24.

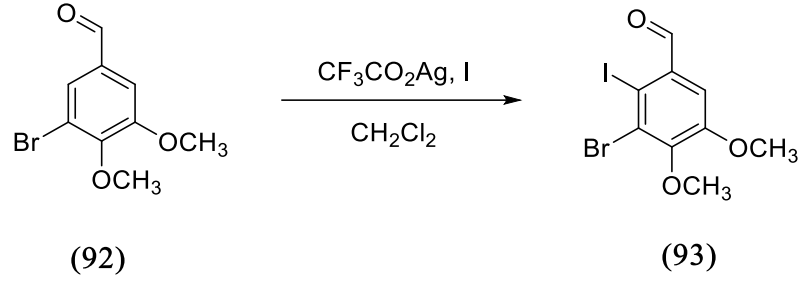


Şekil 4. 10. 3-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



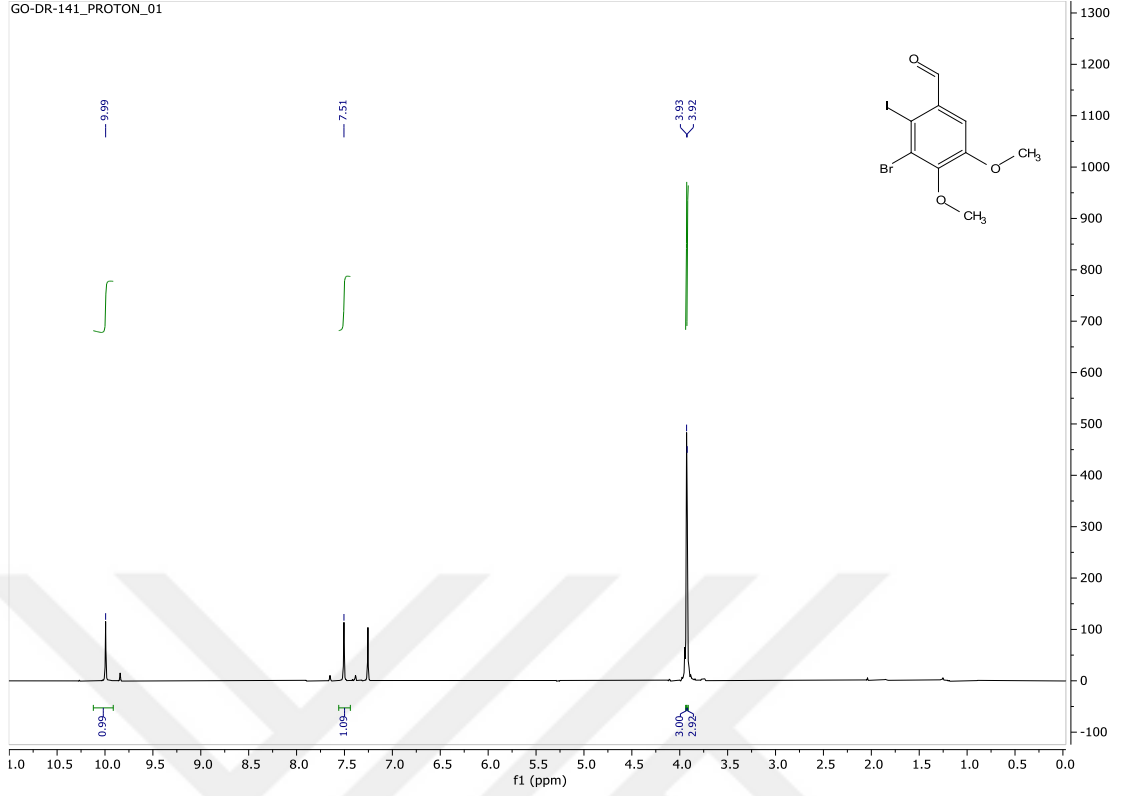
Şekil 4. 11. 3-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.9. 3-bromo-2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi



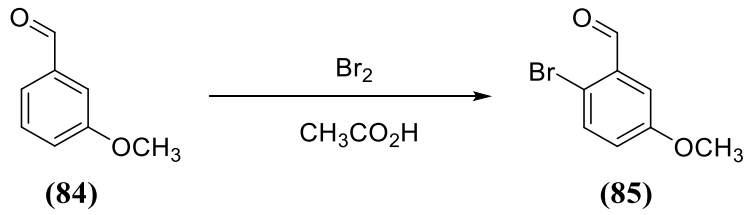
Gümüştrifloroasetat (2.4 mmol, 0.530 g.) 3 boyunlu balonda vakumda ısıtılarak nemi uzaklaştırıldı. 3-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit (2.04 mmol, 0.74 g.) diklorometan (25 mL) içinde çözülerek ilave edildi. İyot (2.4 mmol, 0.610 g.) diklorometan (25 mL) içinde çözülerek 2 saat boyunca damla damla ilave edildi. Bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılan çözeltide oluşan sarı renkli gümüş iyodür çökeleği süzüldü. %5'lik sodyum bisülfid çözeltisi ile çalkalandıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün metanolden kristallendirilerek 3-bromo-2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit %30 verimle (0.23 g.) elde edildi. (Hiremath, 2013).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.99 (s, 1H, CHO), 7.51 (s, 1H, H-6), 3.93 (s, 3H, -OCH₃), 3.92 (s, 3H, -OCH₃).



Şekil 4. 12. 3-bromo-2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

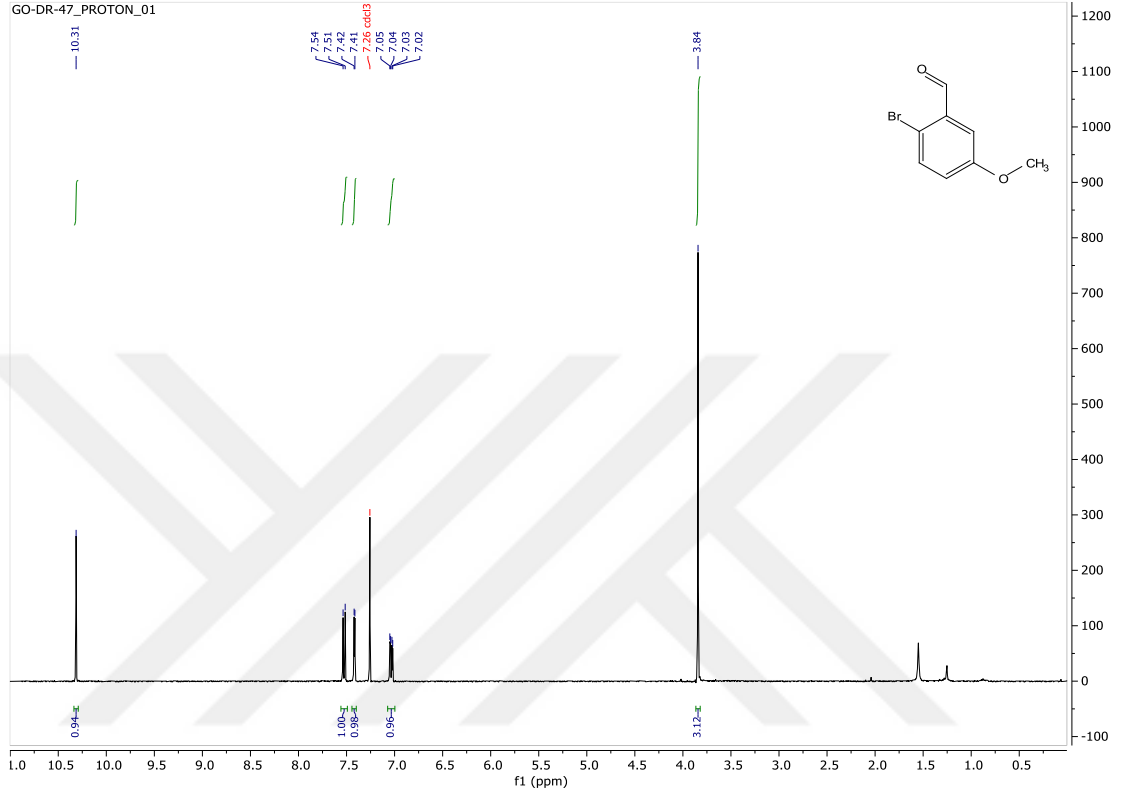
4.3.10. 2-bromo-5-metoksibenzaldehit Sentezi



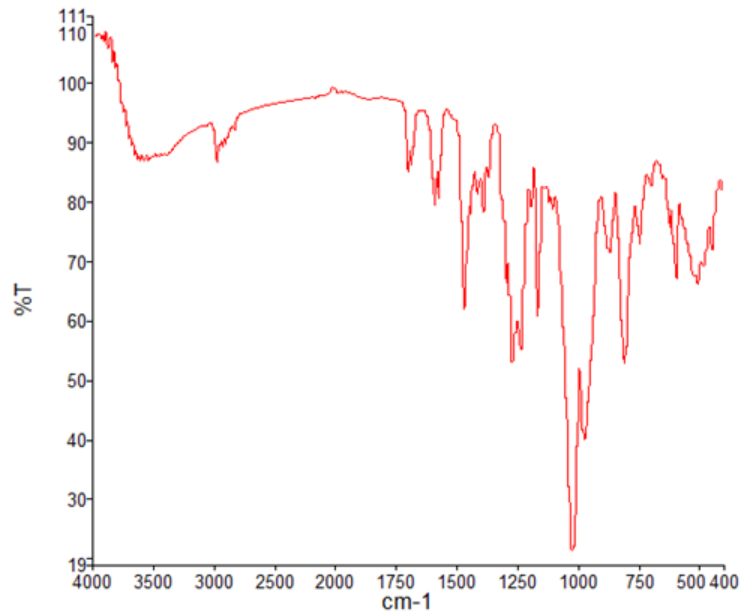
3-metoksi benzaldehit (10 mmol, 1.21 ml), asetik asit (5 mL) içinde çözüldü. Brom (12 mmol, 0.62 mL) damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 36 saat karıştırıldıktan sonra doymuş sodyum sülfat ile çalkalandı ve 20 mL suya atıldı. Diethyl eter (3x20 mL) ile ekstrakte edildikten sonra toplanan organik fazlar su (3x15 mL) ile yıkandı. Son olarak 20 mL tuzlu su ile yıkandıktan sonra sodyum sülfat üzerinde kurutuldu. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra koyu sarı renkli 2-bromo-5-metoksi benzaldehit bileşiği %70 verimle (1.5 g.) elde edildi. (Hiremath, 2013)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.31 (s, 1H, -CHO), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-3), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H-6), 7.03 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, H-4), 3.84 (s, 3H, -OCH₃).

FT-IR (ν maks/cm⁻¹): 2940, 1685, 1593, 1471, 1270, 1016, 743, 598.

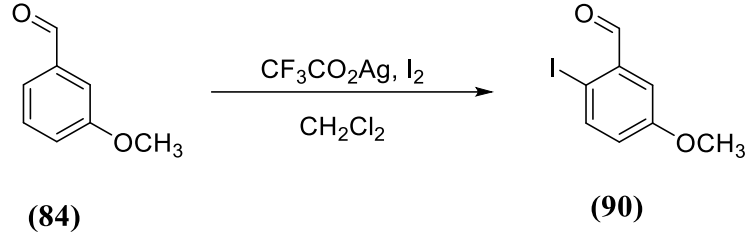


Şekil 4. 13. 2-bromo-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



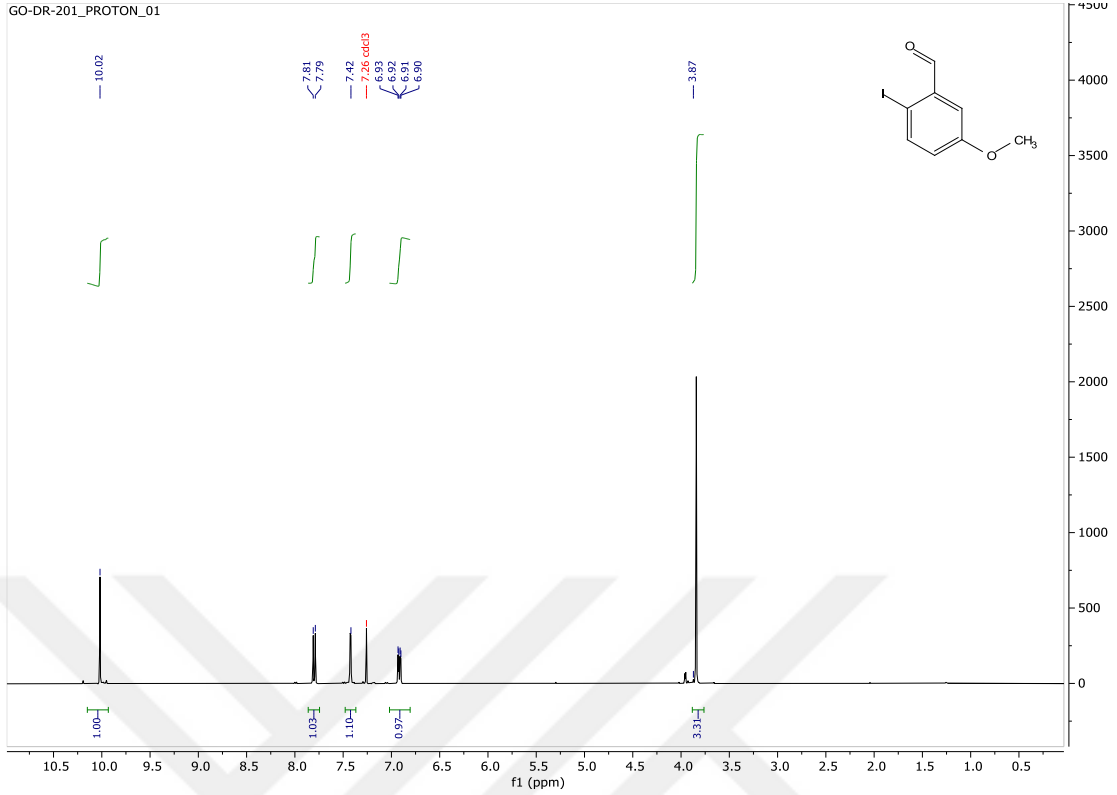
Şekil 4. 14. 2-bromo-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait IR spektrumu

4.3.11. 2-iyodo-5-metoksibenzaldehit Sentezi



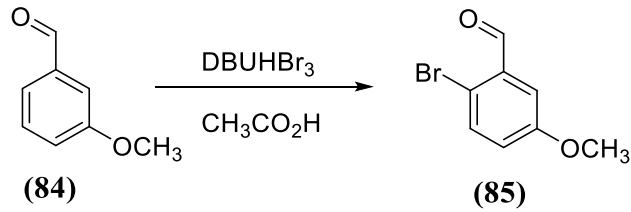
Gümüştrifloroasetat (2.4 mmol, 0.53 g.) 3 boyunlu balonda vakumda ısıtılarak nemi uzaklaştırıldı. 3-metoksi benzaldehit (2.04 mmol, 0.27 g.) diklorometan (25 mL) içinde çözülerek ilave edildi. İyot (2.4 mmol, 0.115 g.) diklorometan (25 mL) içinde çözülerek 2 saat boyunca damla damla ilave edildi. Bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılan çözeltide oluşan sarı renkli gümüş iyodür çökeleği süzüldü. %5'lik sodyum bisülfid çözeltisi ile çalkalandıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün 1:1 etil asetat / hekzan kolon kromatografisi (Rf: 0.82) ile saflaştırılarak 2-iyodo-5-metoksi benzaldehit bileşiği %65 verimle (0.35 g.) elde edildi.(Liu vd, 2011)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.12 (s, 1H, CHO), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, *H*-2), 7.42 (s, 1H, *H*-3), 6.90 (dd, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 1H, *H*-5), 3.87 (s, 3H, -OCH₃).



Şekil 4. 15. 2-iyodo-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

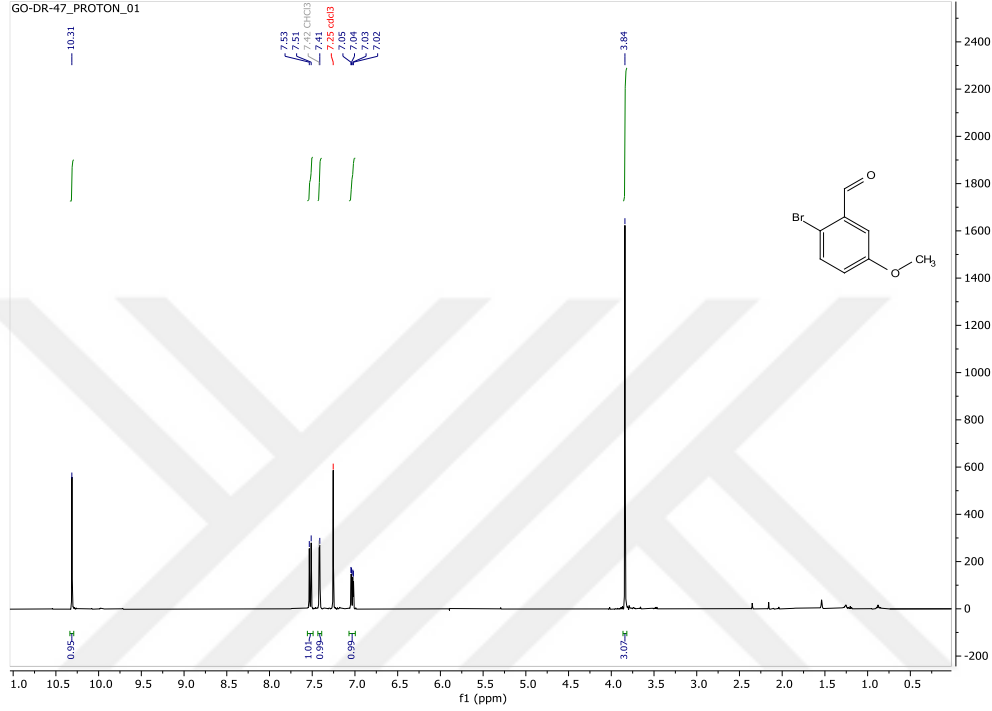
4.3.12. 2-bromo-5-metoksibenzaldehit Sentezi



3-metoksi benzaldehit (10 mmol, 1.36 g.), glasiyal asetik asit (10 mL) içinde çözüldü ve geri soğutucu altında kaynatıldı. Geri soğutucu altında kaynatılan çözeltiye hazırlanan DBUHBr₃(3.93 g, 10 mmol) damla damla 10 dakika boyunca ilave edildi. 1 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatılmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda karışım oda sıcaklığına getirildi ve su (20 mL) ile seyreltilti. Organik faz etil asetat (3x20 mL) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakum altında

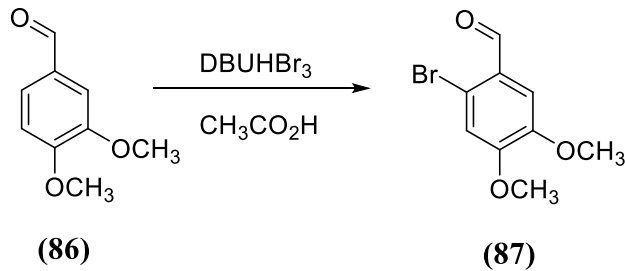
uçuruldu. Kloroform ile kolon kromatografisi sonucu 2-bromo-5-metoksi benzaldehit bileşiği %85 verimle (1.82 g.) elde edildi. Rf: 0.55 (2:1, EA:H)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.31 (s, 1H, -CHO), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, *H*-3), 7.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, *H*-6), 7.03 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H, *H*-4), 3.84 (s, 3H, -OCH₃).



Şekil 4. 16. 2-bromo-5-metoksibenzaldehit bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

4.3.13. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi

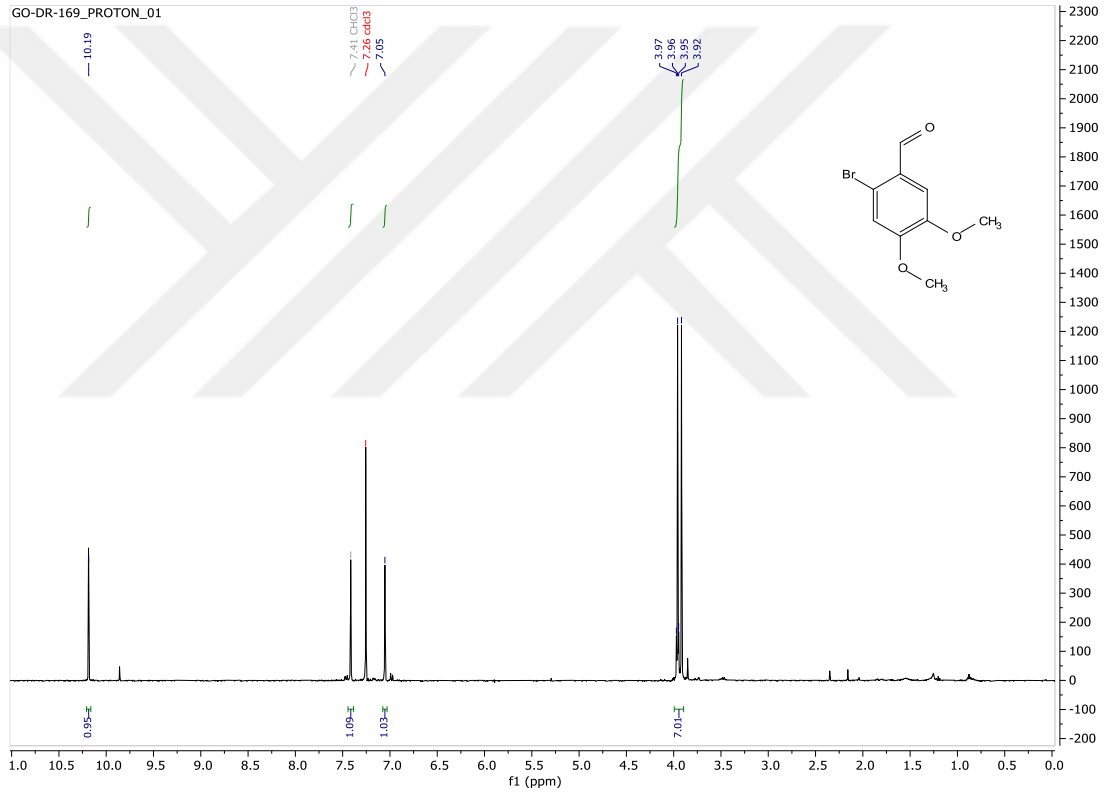


3,4-dimetoksi benzaldehit (10 mmol, 1.66 g.), glasiyal asetik asit (10 mL) içinde çözüldü ve geri soğutucu altında kaynatıldı. Geri soğutucu altında kaynatılan çözeltiye hazırlanan DBUHBr₃(3.93 g, 10 mmol) damla damla 10 dakika boyunca ilave edildi. 1

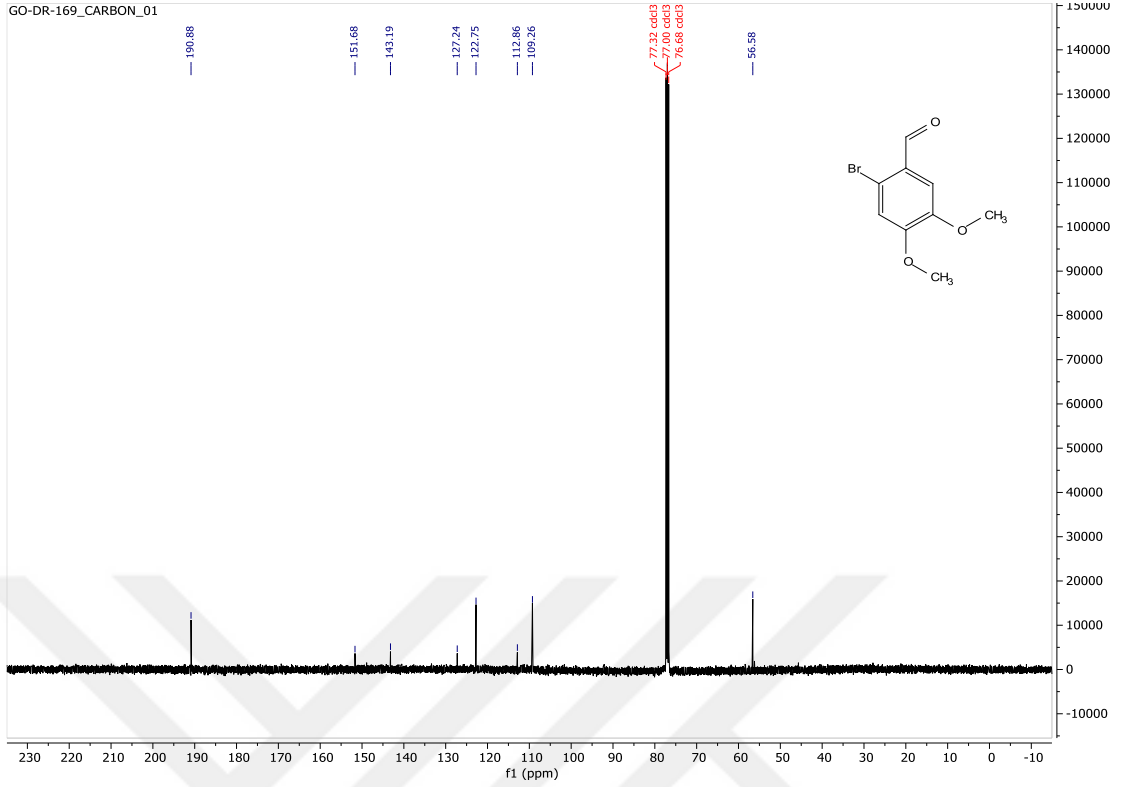
saat süre ile geri soğutucu altında kaynatılmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda karışım oda sıcaklığına getirildi ve su (20 mL) ile seyreltilti. Organik faz etil asetat (3x20 mL) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakum altında uçuruldu. Etanolden kristallendirilerek 2-bromo-4,5-dimetoksi benzaldehit bileşiği %85 verimle (2.07 g.) elde edildi. Rf: 0.28 (2:1, EA:H)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.19 (s, 1H, CHO), 7.41 (s, 1H, H-3) , 7.05 (s, 1H, H-6), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 190.88, 151.68, 143.19, 127.24, 122.75, 112.86, 109.26, 56.58.

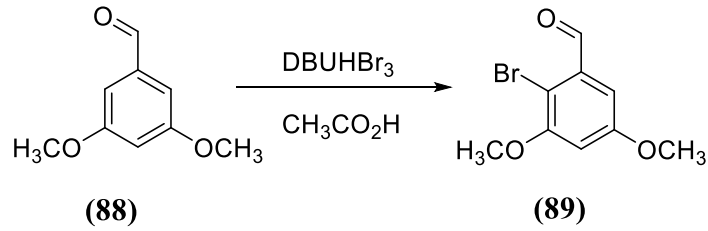


Şekil 4. 17. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



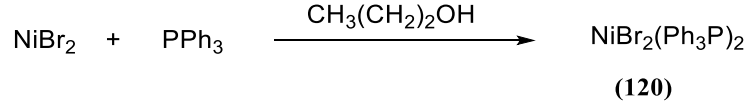
Şekil 4. 18. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.14. 2-bromo-3,5-dimetoksibenzaldehit Sentezi



3,5-dimetoksi benzaldehit (10 mmol, 1.66 g.), glasiyal asetik asit (10 mL) içinde çözüldü ve geri soğutucu altında kaynatıldı. Geri soğutucu altında kaynatılan çözeltiye hazırlanan DBUHBr₃ (3.93 g., 10 mmol) damla damla 10 dakika boyunca ilave edildi. 1 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonunda karışım oda sıcaklığına getirildi ve su (20 mL) ile seyreltildi. Organik faz etil asetat (3x20 mL) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Çözücü vakum altında uçuruldu. Etanolden kristallendirilerek 2-bromo-3,5-dimetoksi benzaldehit bileşiği %80 verimle (1.96 g.) elde edildi.

4.3.15. Dibromobis(trifenilfosfin) nikel(II) Sentezi

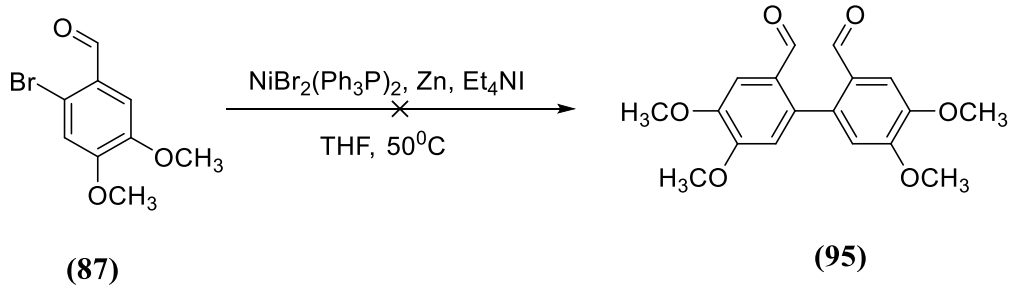


Vanenzi'nin yöntemine uygun olarak susuz nikel(II) bromür (10.92 g, 50 mmol) ve trifenilfosfin (26.23 g, 100 mmol) 1-bütanol (250 mL) içinde 3 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Sokselet ekstraksiyonu ile 1-bütanol içinde saflaştırıldı. Elde edilen yeşil kristal bileşik süzüldü ve 80 °C'de vakum altında ısıtılarak nikel kompleksi elde edildi. (34.18 g, 92%) E.N. 220-224 °C, 222-225 °C^{lit}) (Vanenzi, 1958).

4.3.16. Çinko Tozu Aktifleştirilmesi

Çinko tozu (4.00 g) seyreltik hidroklorik asit (5 mL, 10 wt.% sulu çözelti) içinde karıştırılarak çözüldü. sırasıyla su (5 mL), etanol (5 mL), ve aseton (10 mL), ile yıkandıktan sonra vakum altında kurutuldu.

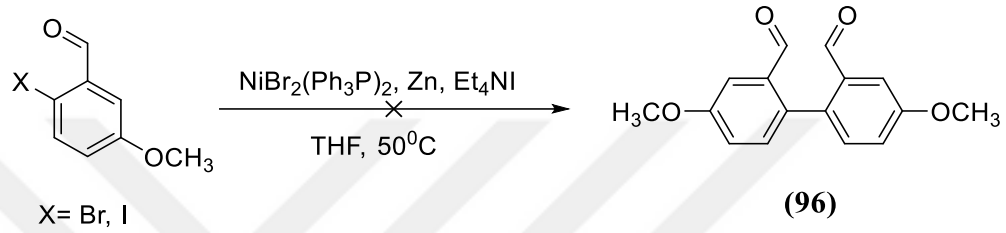
4.3.17. 4,4',5,5'-tetrametoksibifenil-2,2'-dikarbaldehit Sentezi



Dibromobis(trifenilfosfin)nikel(II) katalizörü (2.5 mmol, 1.28 g.), çinko (7.5 mmol, 0.491 g.) ve tetraetilamonyumiyodür (5 mmol, 1.29 g.) 10 mL kuru THF içinde azot atmosferinde çözüldü. Oda sıcaklığında koyu kahverengi çökelek oluşması beklendi. 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit (5 mmol, 1.065 g.) kuru THF (5 mL) içinde çözümlenerek

ilave edildi. Çözelti 50 °C'de 2 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi ve süzüldü. Dietileter (20 mL) ilave edilerek süzüldü. Dietileter ve etil asetat ile yıkandı. Halojenli ve halojensiz olmak üzere başlangıç maddeleri geri kazanıldı. (Piatak vd, 1977)

4.3.18. 4,4'-dimetoksibifenil-2,2'-dikarbaldehit Sentezi

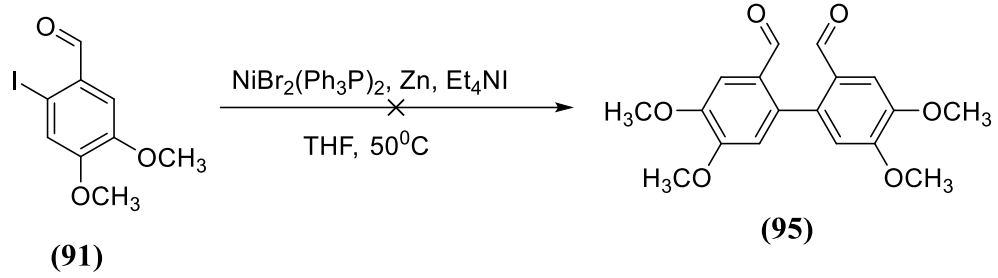


Dibromobis(trifenilfosfin)nikel(II) katalizörü (0.5 mmol, 0.37 g.), çinko tozu (1.5 mmol, 0.09 g.) ve tetraetilamonyumiyodür (1.0 mmol, 0.25 g.) 5 mL kuru THF içinde azot atmosferinde çözüldü. Oda sıcaklığında koyu kahverengi çökelek oluşması beklendi. 2 farklı başlangıç maddesi kullanılarak 4,4'-dimetoksibifenil-2,2'-dikarbaldehit bileşiği elde edilmeye çalışıldı.

2-iyodo-5-metoksibenzaldehit (1.0 mmol, 0.260 g.) kuru THF (5 mL) içinde çözümlenerek ilave edildi. Çözelti 50 °C'de 2 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi ve süzüldü. Dietileter (20 mL) ilave edilerek süzüldü. Dietileter ve etil asetat ile yıkandı. Beklenen ürün elde edilemedi.

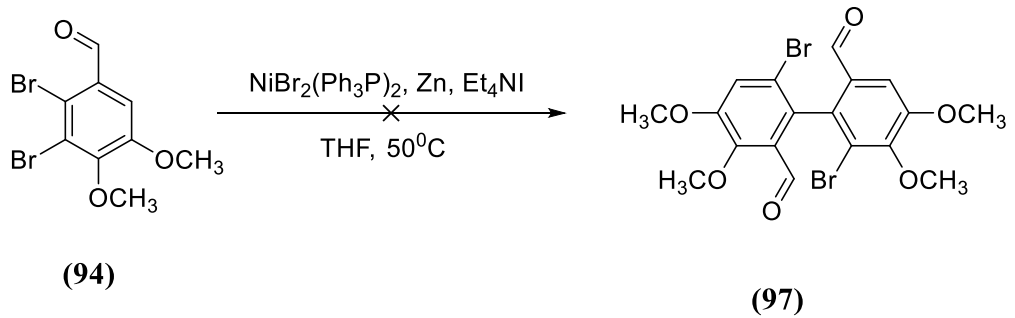
2-bromo-5-metoksibenzaldehit (1.0 mmol, 0.215 g.) kuru THF (5 mL) içinde çözümlenerek ilave edildi. Çözelti 50 °C'de 2 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi ve süzüldü. Dietileter (20 mL) ilave edilerek süzüldü. Dietileter ve etil asetat ile yıkandı. Beklenen ürün oluşumu gözlenmedi.

4.3.19. 4,4',5,5'-tetrametoksibifenil-2,2'-dikarbaldehit Sentezi



Dibromobis(trifenilfosfin)nikel(II) katalizörü (1.0 mmol, 0.74 g.), çinko (3.0 mmol, 0.18 g.) ve tetraetilamonyumiyodür (2 mmol, 0.50 g.) 10 mL kuru THF içinde azot atmosferinde çözüldü. Oda sıcaklığında koyu kahverengi çökelek oluşması beklendi. 2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit (2 mmol, 0.58 g.) kuru THF (5 mL) içinde çözümlenerek ilave edildi. 4,4',5,5'-tetrametoksibifenil-2,2'-dikarbaldehit eldesindeki yöntem uygulanarak 1:1 etil asetat:hekzan karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırılmaya çalışıldı ancak başlangıç maddesi geri kazanıldı.

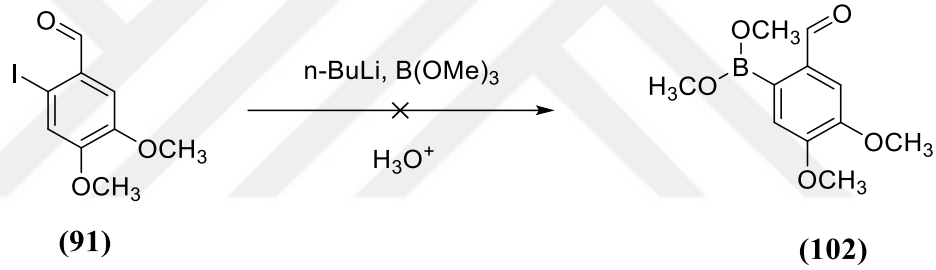
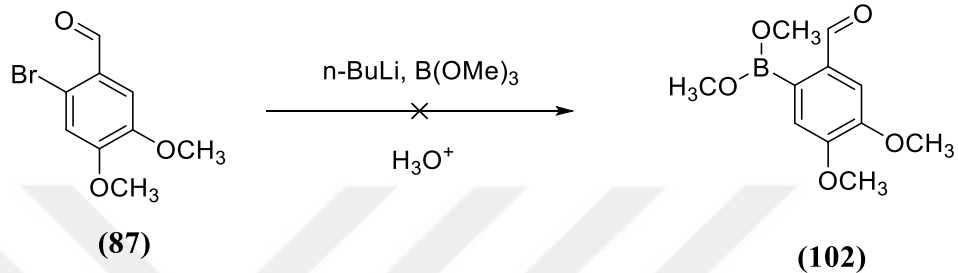
4.3.20. 6,6'-dibromo-4,4',5,5'-tetrametoksibifenil-2,2'-dikarbaldehit Sentezi



Dibromobis(trifenilfosfin)nikel(II) katalizörü (2.5 mmol, 1.28 g.), çinko (7.5 mmol, 0.491 g.) ve tetraetilamonyumiyodür (5 mmol, 1.29 g.) 10 mL kuru THF içinde azot atmosferinde çözüldü. Oda sıcaklığında koyu kahverengi çökelek oluşması beklendi. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit (5 mmol, 1.62 g.) kuru THF (5 mL) içinde çözümlenerek ilave edildi. Çözelti 50 °C'de 2 gün boyunca geri soğutucu altında

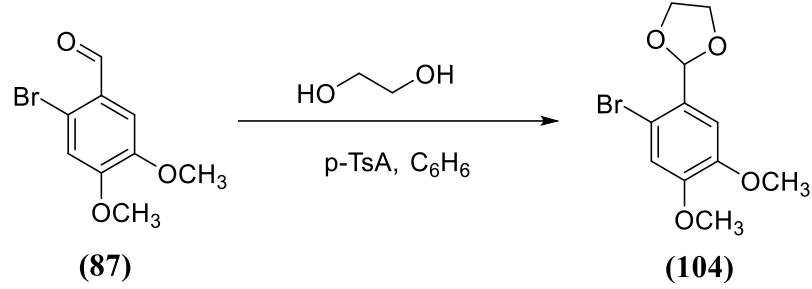
kaynatıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi ve süzüldü. Dietileter (20 mL) ilave edilerek süzüldü. Dietileter ve etil asetat ile yıkandı. Halojenli ve halojensiz olmak üzere başlangıç maddeleri geri kazanıldı.

4.3.21. Dimetil 2-formil-4,5-dimetoksifenilboronat Sentezi



2 mmol 2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit (0,49g.) ve 2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehit (0,584 g.), 25 mL kuru THF içinde azot atmosferinde çözüldü. -78°C 'de $n\text{-BuLi}$ (2,4 mmol, 1,5 mL) damla damla eklendi. 5 saat -78°C 'de karıştırıldı. Daha sonra $\text{B}(\text{OMe})_3$ (2,4 mmol, 0,27 mL) damla damla eklendi. 2 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi. 3 M 25 mL HCl eklendikten sonra 3 saat boyunca karıştırıldı. Karışım diklorometan ile (3x20 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı ve su ile yıkandı. Sodyum sülfat ile kurutuldu. Elde edilmesi beklenen ürünler oluşmadı, başlangıç maddeleri geri kazanıldı.

4.3.22. 2-(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan Sentezi

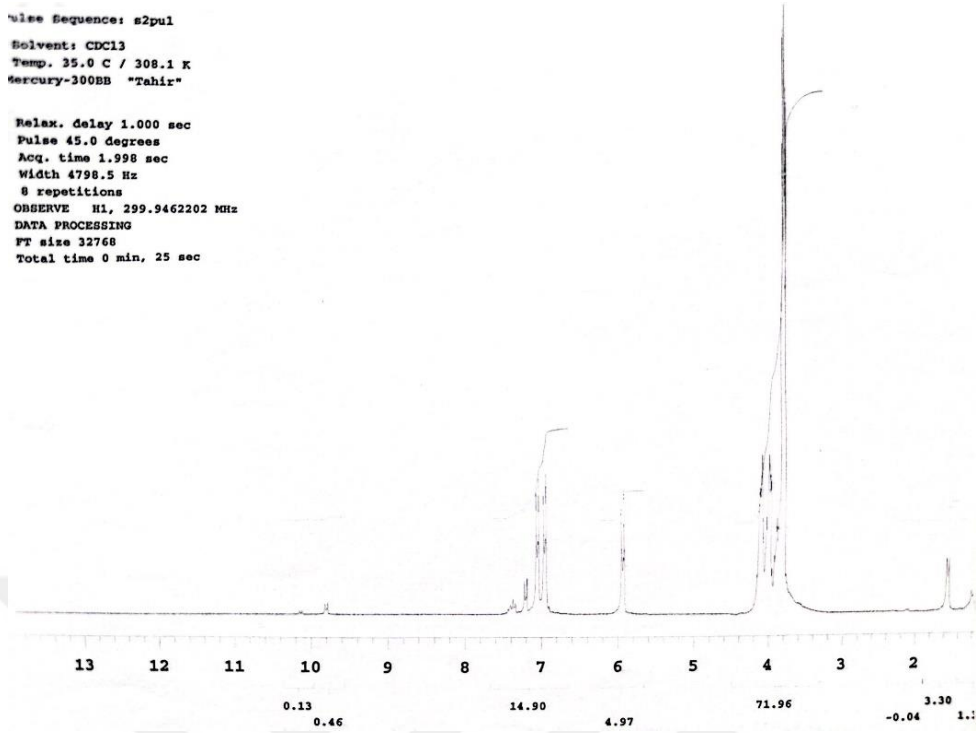


2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehit (2 mmol, 0,49 g.), etilen glikol (15 mL), benzen (50 mL) ve p-TsA (0,03 g.) Dean-Stark tuzağı ile 24 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon TLC kontrolü ile sonlandırıldıktan sonra çözelti oda sıcaklığına getirildi. İlk olarak %10'luk potasyum karbonat çözeltisi (100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı, daha sonra az miktarda potasyum karbonat içeren sodyum klorür çözeltisi (100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik fazlar sodyum sülfat ile kurutuldu, çözücü uzaklaştırılarak ham ürün elde edildi. Ham ürün 1:3 etil asetat:hekzan karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırılarak 2-(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan %70 verimle (0.41 g.) elde edildi. (Charlton ve Alauddin, 1986)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.20 (s, 1H, H-3), 6.95 (s, 1H, H-6), 5.80 (s, 1H, -CH), 3.95-4.10 (m, 4H, 2-CH₂), 3.83 (s, 3H, -CH₃), 3.78 (s, 3H, -CH₃).

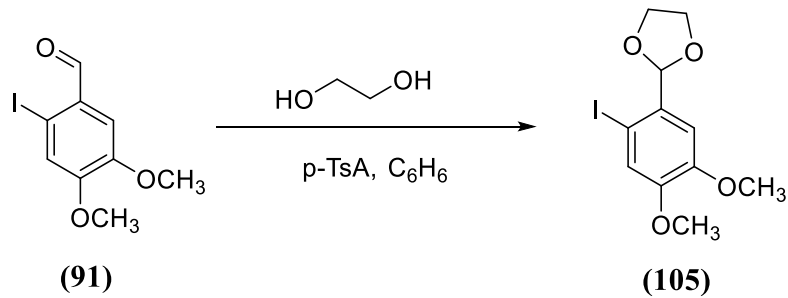
File Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Temp. 35.0 C / 308.1 K
Mercury-300BB "Tahir"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 4798.5 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 299.9462202 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec



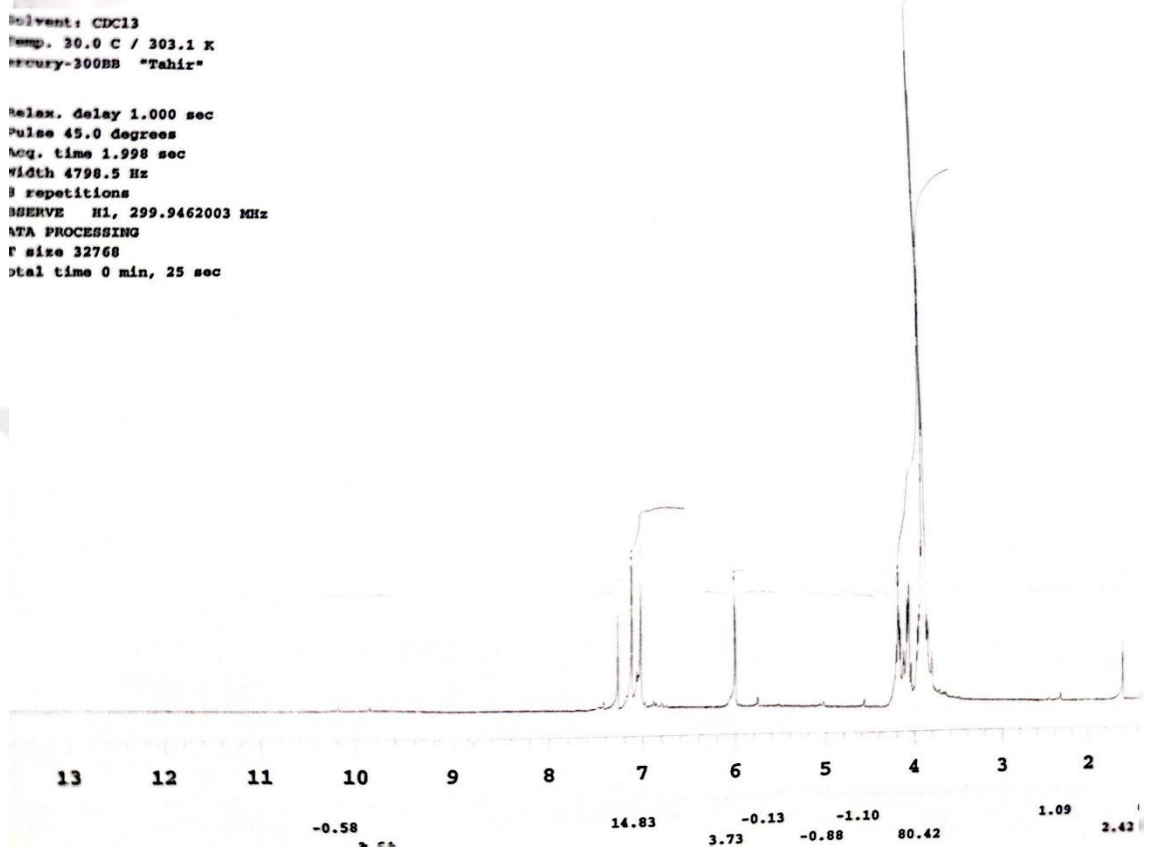
Şekil 4. 19. 2-(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan bileşiğine ait bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

4.3.23. 2-(2-iyodo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan Sentezi



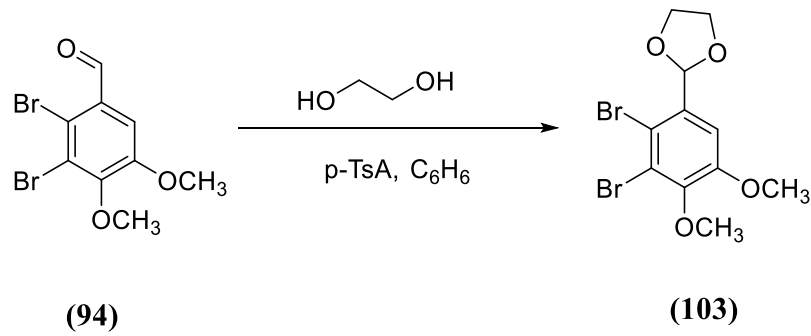
2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehyt (1 mmol, 0,292 g.), etilen glikol (15 mL), benzen (50 mL) ve p-TsA (0,03 g.) Dean-Stark tuzağı ile 24 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı. 2-(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalaneldesi ile aynı yöntem uygulandı. Elde edilen ham ürün 1:3 etil asetat:hekzan karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırılarak 2-(2-iyodo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan %75 verimle (0.25 g.) elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.25 (s, 1H, H-3), 7.05 (s, 1H, H-6), (s, 5.95 (s, 1H, -CH), 3.90-4.05 (m, 4H, 2- CH_2), 3.85 (s, 3H, - CH_3), 3.80 (s, 3H, - CH_3).



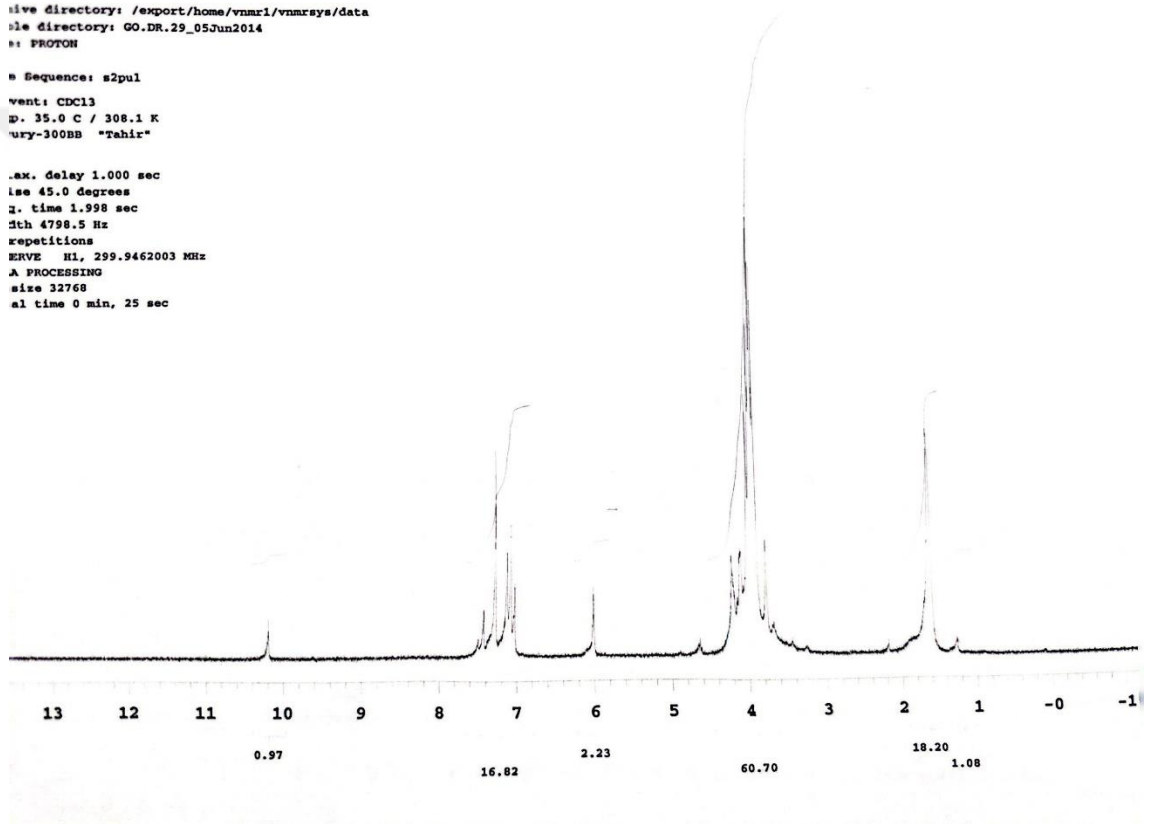
Şekil 4. 20. 2-(2-iyodo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan bileşiğine ait bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.24. 2-(2,3-dibromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan Sentezi



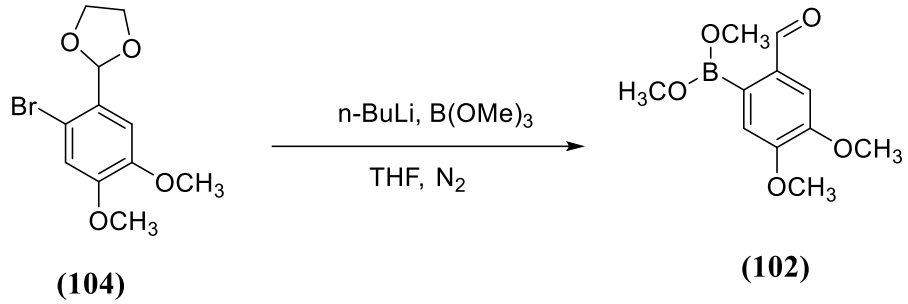
2,3-dibromo-4,5-dimetoksibenzaldehit (2 mmol, 0,648 g.), etilen glikol (15 mL), benzen (50 mL) ve p-TsA (0,03 g.) Dean-Stark tuzağı ile 24 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı. 2-(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan eldesi ile aynı yöntem uygulandı. Elde edilen ham ürün 1:3 etil asetat:hekzan karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırılarak 2-(2,3-dibromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan % 60 verimle (0.441 g.) elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.13(s, 1H, H-6) 5.96 (s,1H, -OCH), 4.02–3.85 (m, 10H).



Şekil 4. 21. 2-(2,3-dibromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

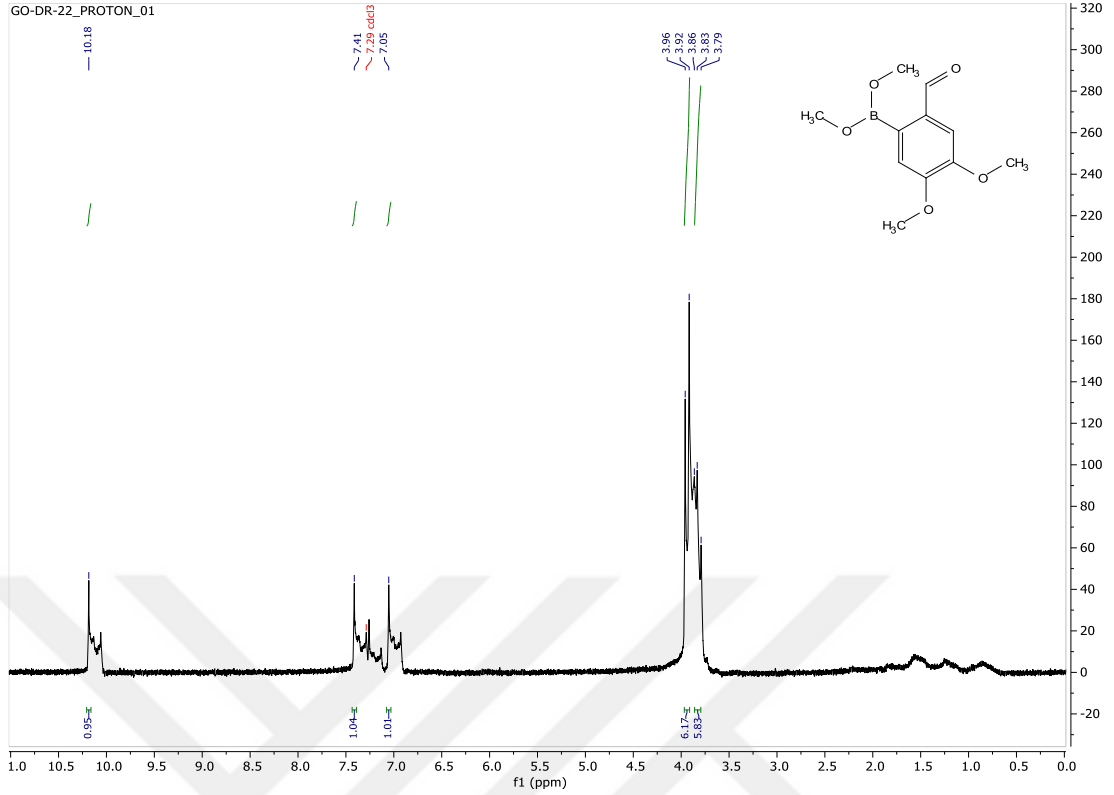
4.3.25. Dimetil 2-formil-4,5-dimetoksifenilboronat Sentezi



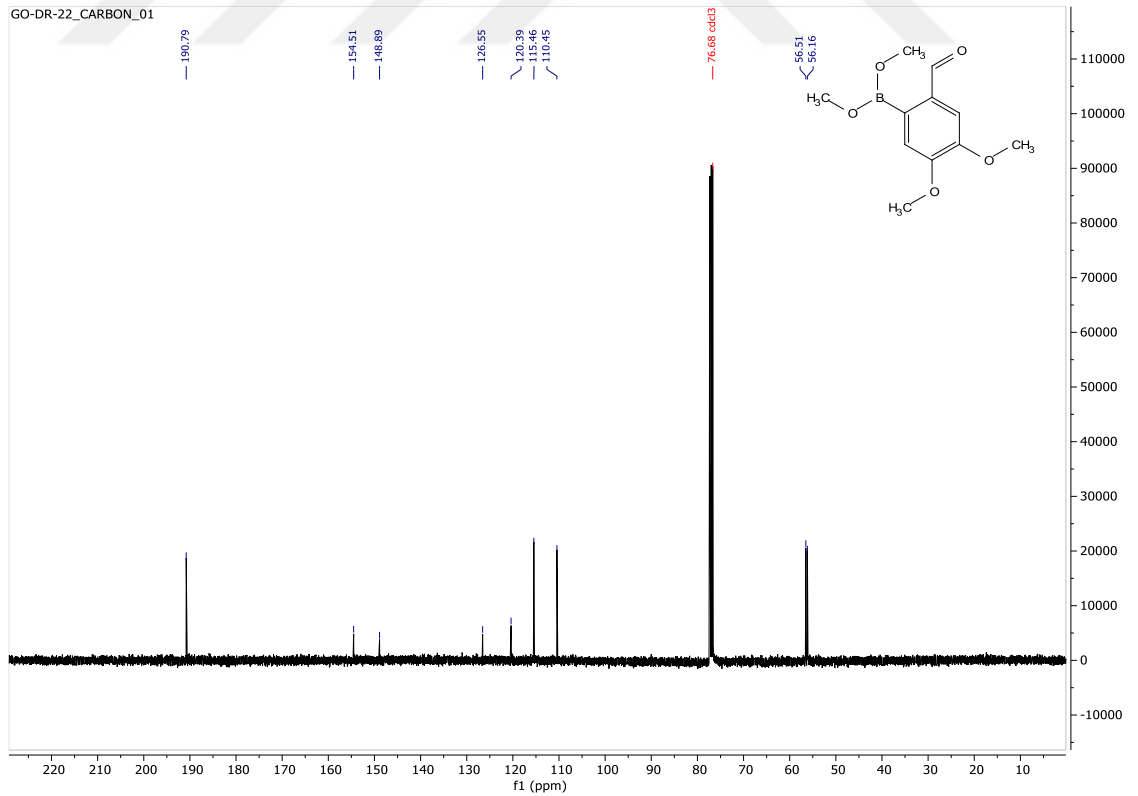
2-(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)-1,3-dioksalan (0.5 mmol, 0.145g.) kuru THF (10 mL) içinde azot atmosferi altında çözüldü. -78°C’de n-BuLi (0.6 mmol, 0.4 mL) damla damla eklendi. 5 saat -78°C’de karıştırıldı. Daha sonra B(OMe)₃ (0.6 mmol, 0.07 mL) damla damla eklendi. 2 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi. 3 M 25 mL HCl eklendikten sonra 3 saat boyunca karıştırıldı. Karışım diklorometan ile (3x20 mL) ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı ve su ile yıkandı. Sodyum sülfat ile kurutuldu. Elde edilen ham ürün %10’luk etil asetat/hekzan karışımından kolon kromatografisi ile saflaştırılarak dimetil 2-formil-4,5-dimetoksifenilboronat bileşiği %60 verimle (0.07 g.) elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.18 (s, 1H, CHO), 7.00-7.35 (s, 2H, H-3, H-6), 3.83 (s, 6H, 2CH₃), 3.40 (s, 6H, 2-BOCH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ:191.25, 154.23, 152.15, 138.58, 135.46, 127,24,110.57, 109.05, 56.77, 56.44, 56.26

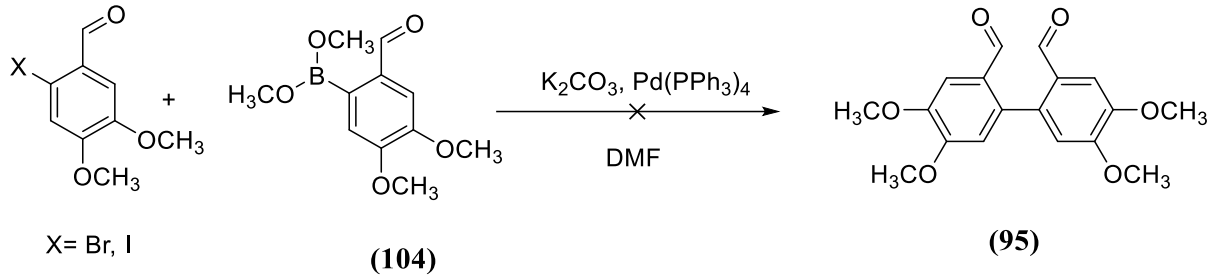


Şekil 4. 22. Dimetil 2-formil-4,5-dimetoksifenilboronat bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4. 23. Dimetil 2-formil-4,5-dimetoksifenilboronat bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.26. 4,4',5,5'-tetrametoksibifenil-2,2'-dikarbaldehit sentezi



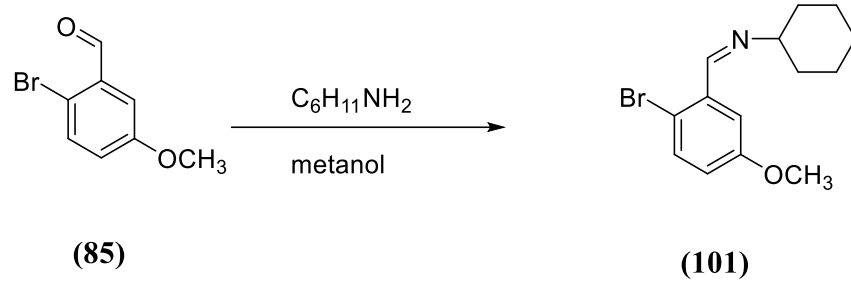
2-bromo-4,5-dimetoksibenzaldehyt (1 mmol, 0,49 g.) ve 2-iyodo-4,5-dimetoksibenzaldehyt (1 mmol, 0,292 g.) bileşiklerinin her biri dimetil 2-formil-4,5-dimetoksifenilboronat (1.25 mmol, 0.30 g.), K_2CO_3 (4 mmol, 0.55 g.) ve $Pd(PPh_3)_4$ (0.02 mmol, 0.02 g.) kuru DMF içinde $80^\circ C$ 'de azot atmosferi altında bir gün süre ile karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım 20 mL tuzlu su ile seyreltildi. 25 mL etil asetat ilavesinden sonra organik faz ayrıldı. Toplanan organik faz etil asetat (3x25 mL) ile ekstrakte edildi. 20 mL tuzlu su ile yıkandıktan sonra Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Gerçekleştirilen reaksiyonda istenen ürünün sentezi tamamlanamadı ve hedeflenen bileşik elde edilemedi (Nielsen vd, 2009).

4.3.27. $CuI.(C_2H_5O)_3P$ Sentezi

Bakır iyodür ve trietil fosfit (1/1 oranında, 10 mmol) kuru toluen içinde azot atmosferi altında $80^\circ C$ 'de 8 saat süre ile karıştırıldı, oda sıcaklığına getirildikten sonra süzülde. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra dieterlerden kristallendirilerek $CuI.(C_2H_5O)_3P$ bileşimimiz elde edildi. (%95, 3.39 g.) (Ziegler vd., 1980)

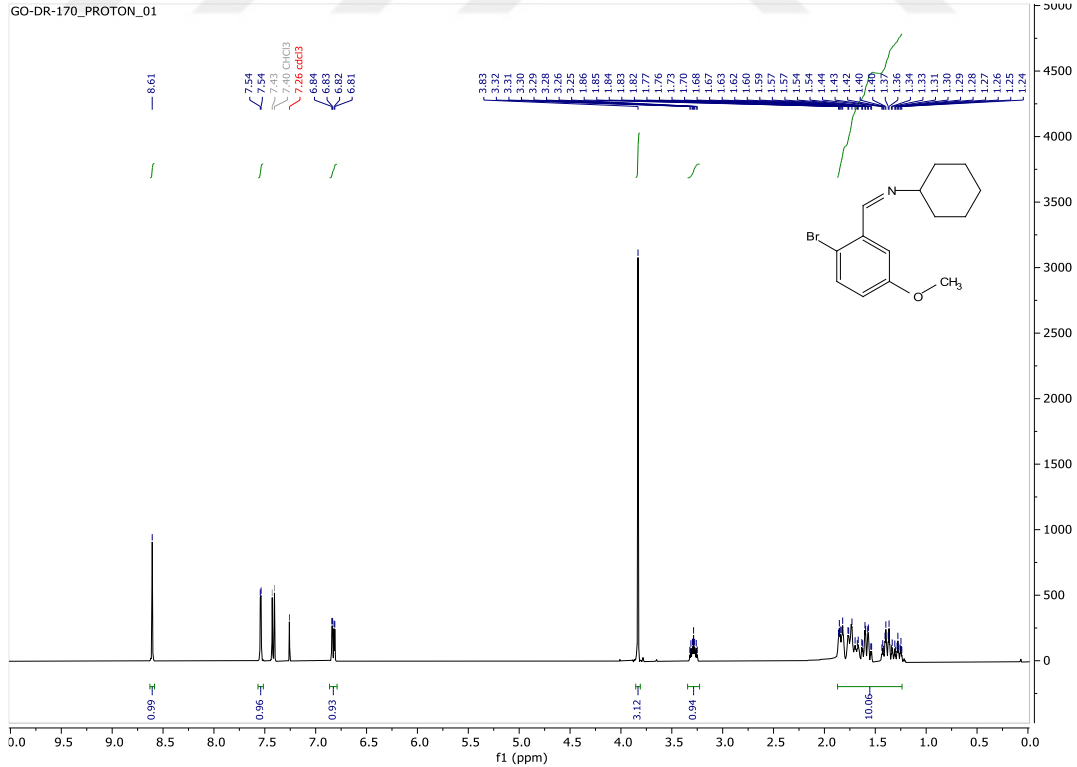


4.3.28. 2-bromo-5-metoksi benzaldehit sikloheksilimin Sentezi



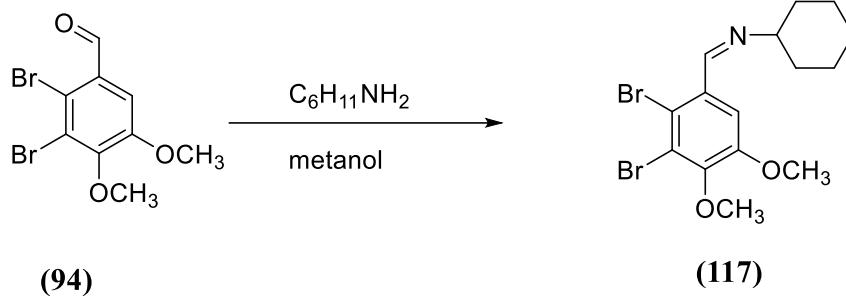
2-bromo-5-metoksi benzaldehit (10 mmol, 2.15 g.) 10 mL metanol içinde hafifçe ısıtılarak çözüldü. Damla damla sikloheksilamin (1:1, 10 mmol, 1,15 mL) ilave ederek 2-bromo-5-metoksi benzaldehit sikloheksilimin bileşiği çökerek oluştu. Süzme işlemi yapılarak saf kristaller %75 verimle elde edildi (2.22 g.).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.61 (s, 1H, $-\text{N}=\text{CH}$), 7.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, $H-3$), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $H-6$), 6.83 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1H, $H-4$), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.28-3.24 (m, 1H, $-\text{NCH}$), 1.97 – 1.18 (m, 10 H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_5$)



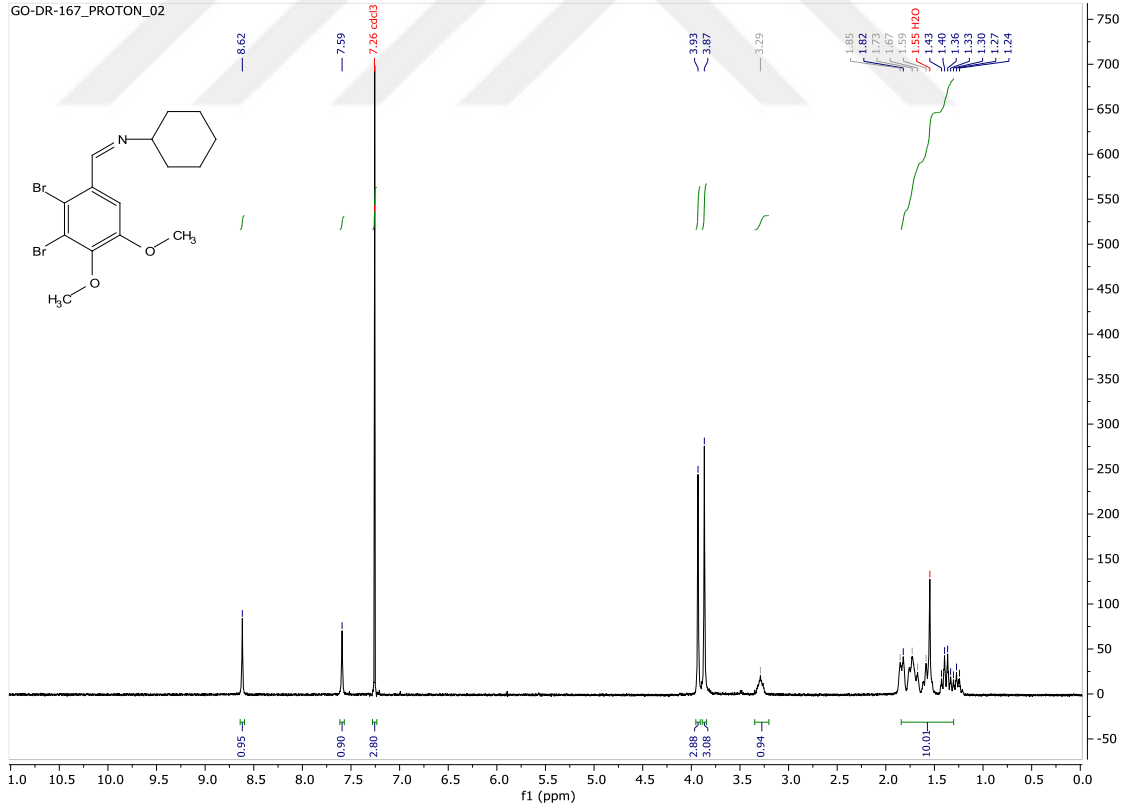
Şekil 4. 24. 2-bromo-5-metoksi benzaldehit sikloheksilimin bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.29. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksi benzaldehit sikloheksilimin Sentezi



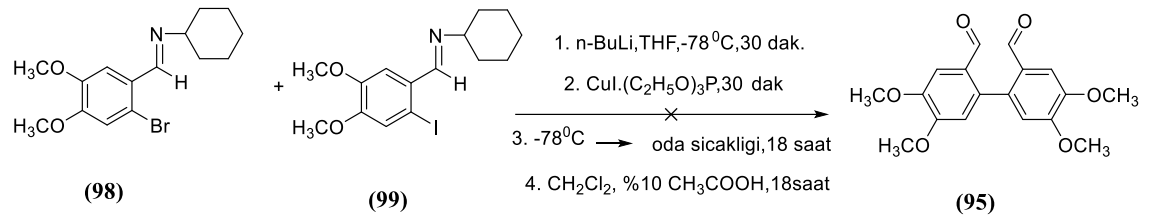
2,3-dibromo-4,5-dimetoksi benzaldehit (5 mmol, 1.62 g.) 10 mL metanol içinde hafifçe ısıtılarak çözüldü. Damla damla sikloheksilamin (1:1, 5 mmol, 0.6 mL) ilave ederek 2,3-dibromo-4,5-dimetoksi benzaldehit sikloheksilimin çökerek oluştu. Süzme işlemi yaparak saf kristaller elde edildi. %70 verimle elde edildi (1.42 g.).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.62 (s, 1H, $-\text{N}=\text{CH}$), 7.59 (s, 1H, $H-6$), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.29 (m, 1H, $-\text{NCH}$), 1.38 (m, 10H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_5$).



Şekil 4. 25. 2,3-dibromo-4,5-dimetoksi benzaldehit sikloheksilimin bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

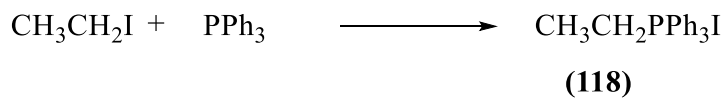
4.3.30. 4,4',5,5'-tetrametoksi-[1,1'-bifenil]-2,2'-dikarbaldehit Sentezi



2-bromo-5-metoksi benzaldehit sikloheksilimin (0.5 mmol, 0.16 g.) bileşigimiz ilk olarak kuru THF (10 mL) içinde çözüldü. Çözelti -78°C'ye getirildi. Azot atmosferi altında n-bütillityum (%15 hekzan içinde) (0,55 mmol) çözeltiliye 10 dakika boyunca ilave edildi ve oluşan sarı renkli çözeltili 30 dakika karıştırıldı. CuI.P(OEt)₃ bileşigi -78°C'de bir kerede ilave edilerek oluşan kırmızı renkli çözeltili 30 dakika daha karıştırıldı. Ardından 2-iyodo-5-metoksi benzaldehit sikloheksilimin (0.5 mmol, 0.19 g.) bileşigi ilave edildi ve çözeltilinin oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Oda sıcaklığına getirilen çözeltili 18 saat süre ile karıştırıldı. Oluşan yeşil-sarı renkli çözeltili 18 saatin sonunda 10 mL CH₂Cl₂ ve 5 mL %10'luk CH₃COOH ile seyreltildi ve 18 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. 18 saatlik sürenin sonunda organik fazlar ayrıldı ve organik faz ilk olarak %10'luk HCl, ardından Na₂CO₃ çözeltilisi ve son olarak tuz çözeltilisi ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve çözücüsü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilmesi hedeflenen bifenil dikarbaldehit bileşigi oluşturulamadı.

Aynı yöntem 2-bromo-4,5-dimetoksi benzaldehit sikloheksilimin ve 2-iyodo-4,5-dimetoksi benzaldehit sikloheksilimin bileşikleri için de gerçekleştirilmeye çalışıldı ancak ürün oluşumu gözlenemedi.

4.3.31. Etiltrifenilfosfonyumiyodür(CH₃CH₂PPh₃I) Sentezi

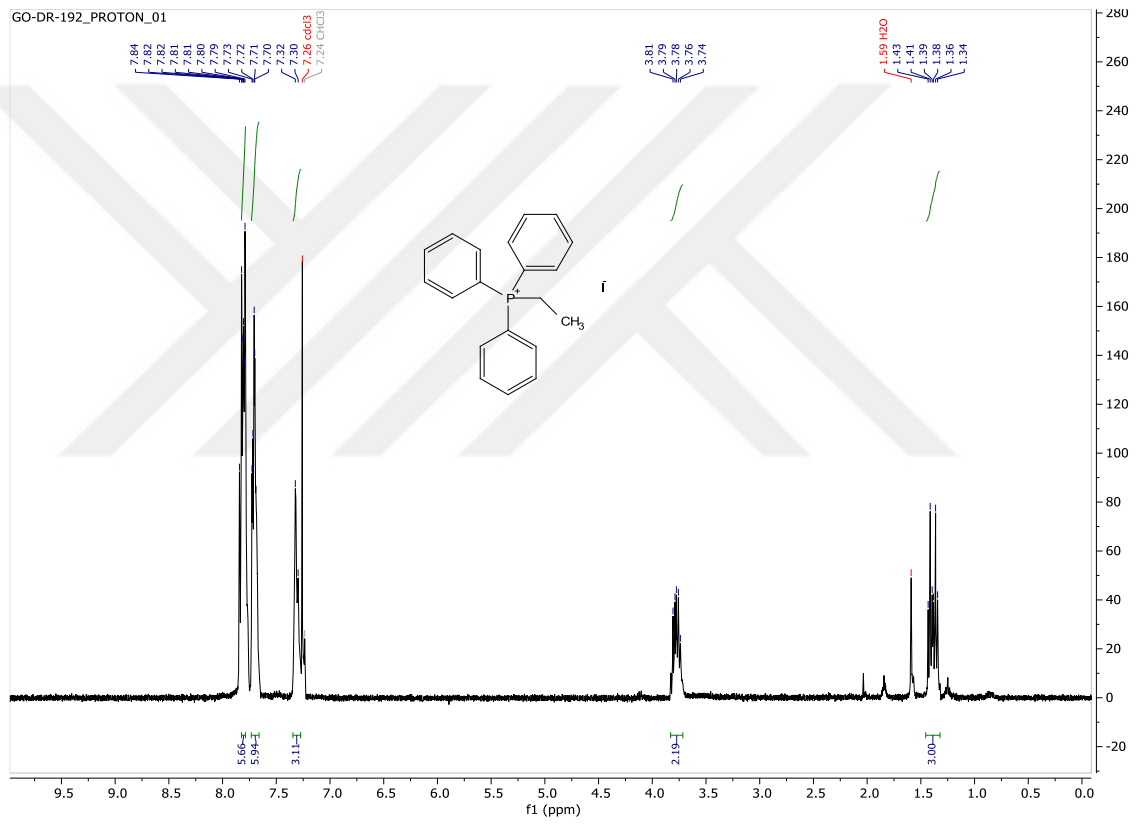


PPh₃ bileşigi (50 mmol, 13.11 g.) kuru THF de çözüldükten sonra damla damla CH₃CH₂I (100 mmol, 8 mL) bileşigi damla damla ilave edildi. 12 saat oda sıcaklığında

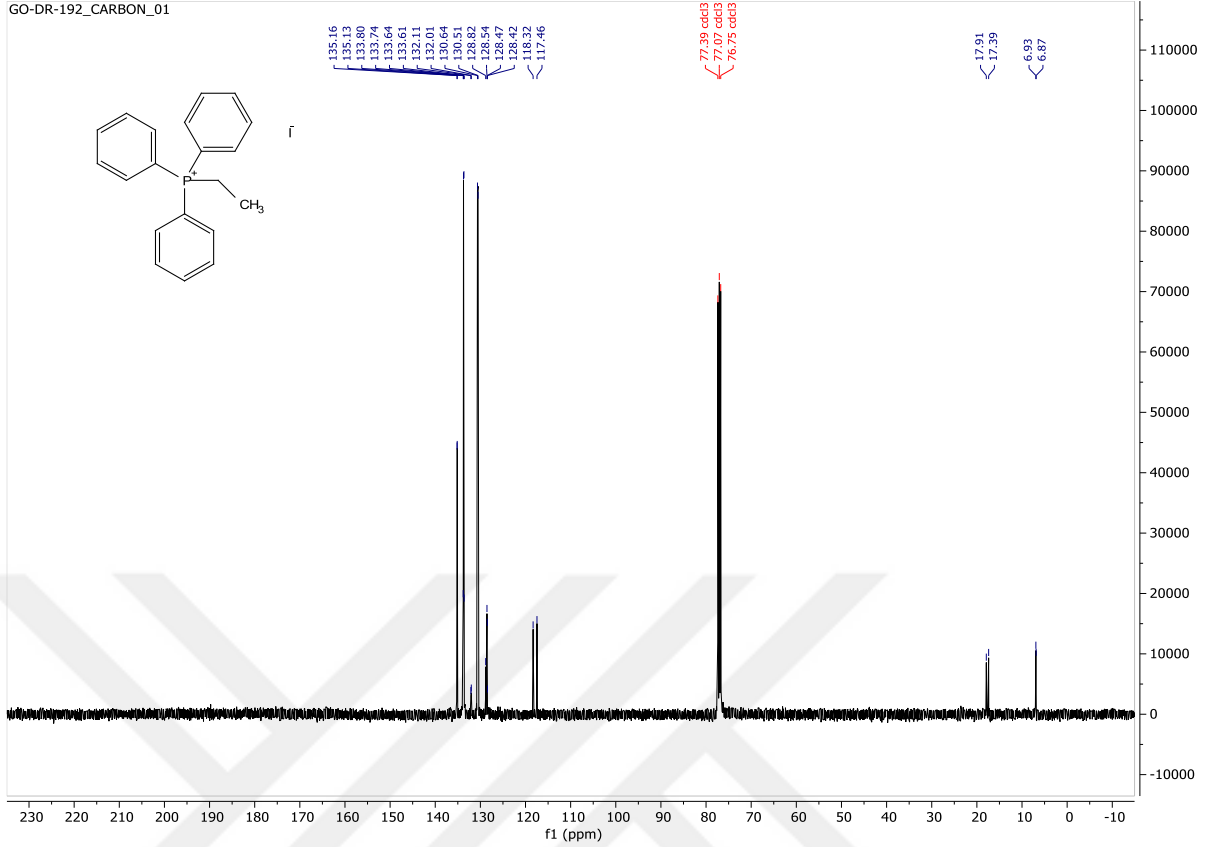
karıştırıldıktan sonra çözücüsü uçurulup eter ile yıkandı. 12 saat 40°C’de kurutulduktan sonra %90 verimle (18.81 g.) etiltrifenilfosfonyum iyodür bileşiği saf olarak elde edildi (Heravi vd., 1979).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.82–7.79 (m, 6H), 7.71–7.67 (m, 6H), 7.35–7.28 (m, 3H), 3.78 (m, 2H, -CH₂CH₃), 1.59–1.30 (m, 3H, -CH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 135.16, 135.13, 133.80, 133.74, 133.64, 133.61, 132.11, 132.01, 130.64, 130.51, 128.82, 128.54, 128.47, 128.42, 118.32, 117.46, 17.91, 17.39, 6.93, 6.87.



Şekil 4. 26. Etiltrifenilfosfonyum iyodür bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



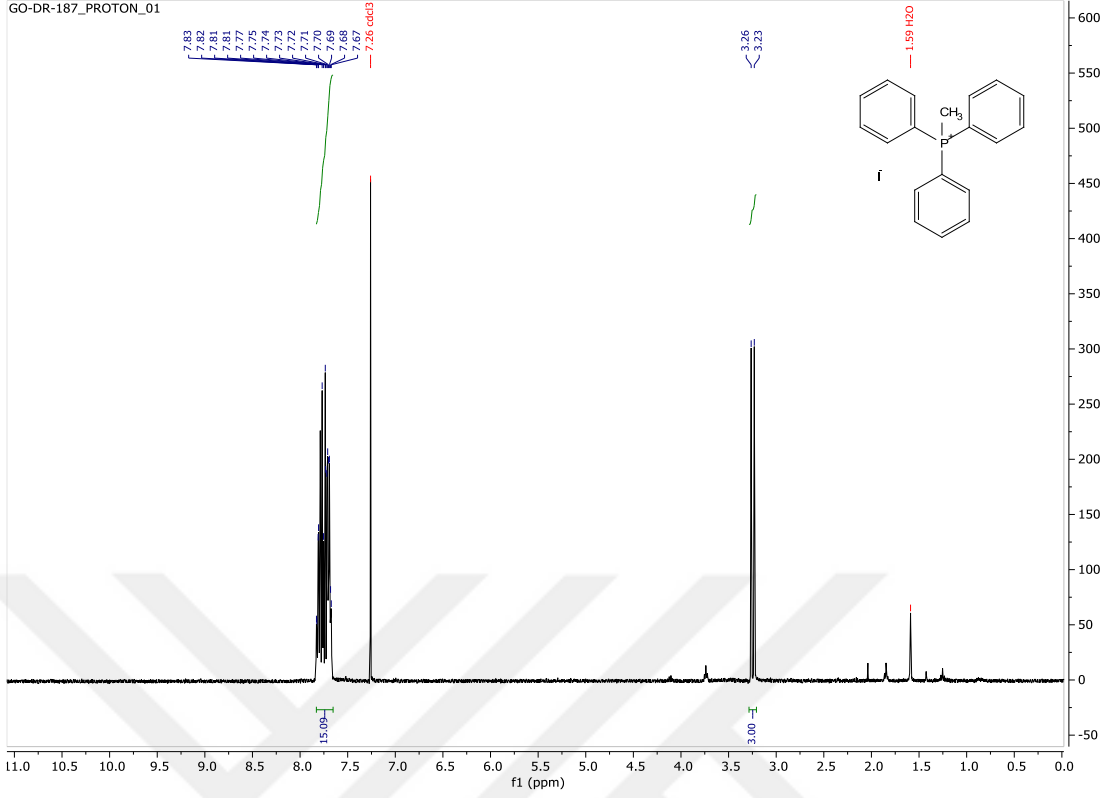
Şekil 4. 27. Etiltrifenilfosfonyum iyodür bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.32. Metiltrifenilfosfonyumiyodür($\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{I}$) Sentezi



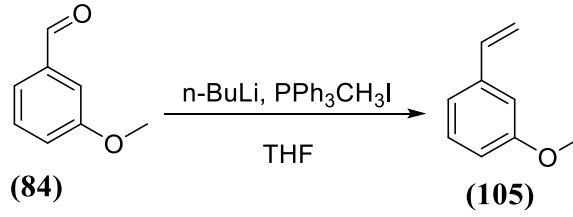
PPh_3 bileşiği (50 mmol, 13.11 g.) kuru THF de çözüldükten sonra CH_3I (100 mmol, 6.2 mL) bileşiği damla damla ilave edildi. 12 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücüsü uçurulup eter ile yıkandı. 12 saat 40°C 'de kurutulduktan sonra %90 verimle (18 g.) metiltrifenilfosfonyum iyodür bileşiği saf olarak elde edildi (Heravi vd., 1979).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67–7.83 (m, 15H, 3Ph), 3.25 (d, $J = 13.2$ Hz, 3H, CH_3).



Şekil 4. 28. Metiltrifenilfosfonyum iyodür bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

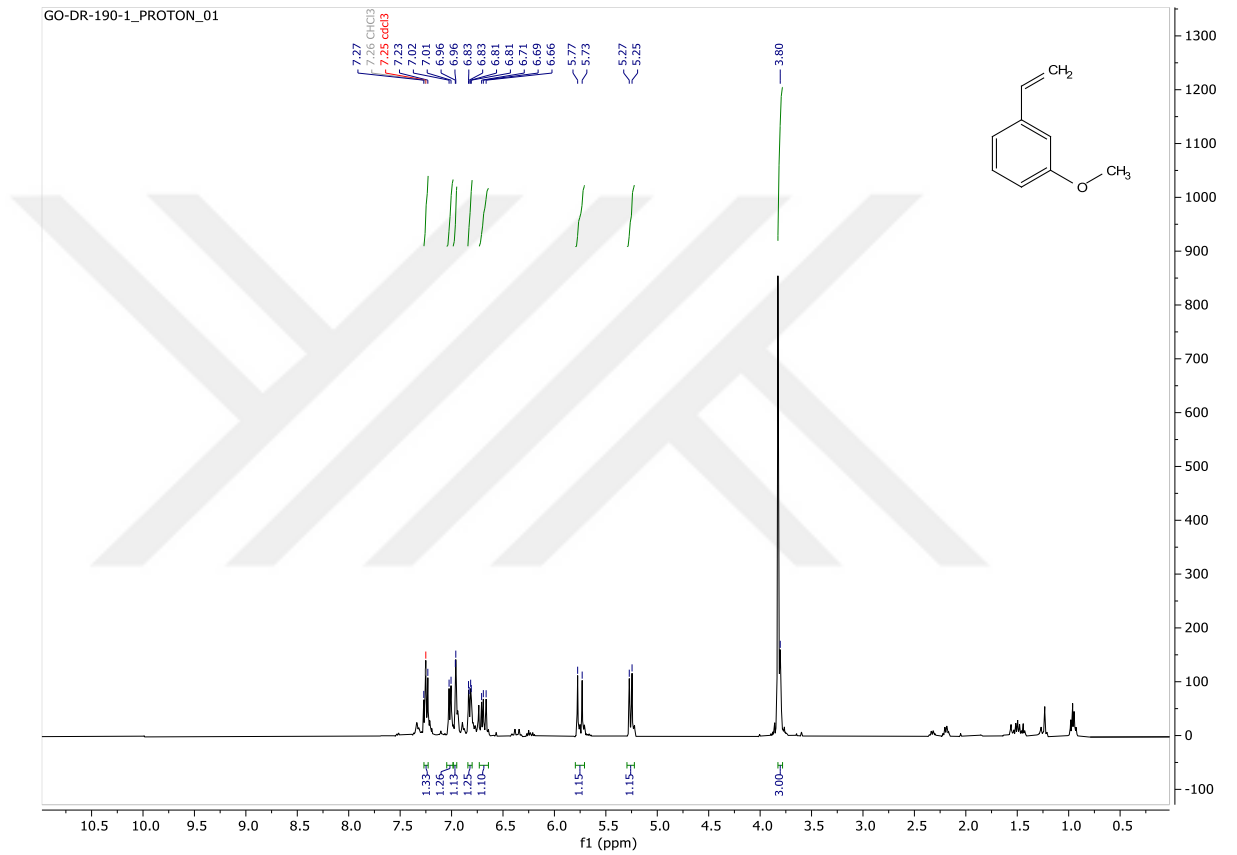
4.3.33. 1-metoksi-3-vinilbenzen Sentezi



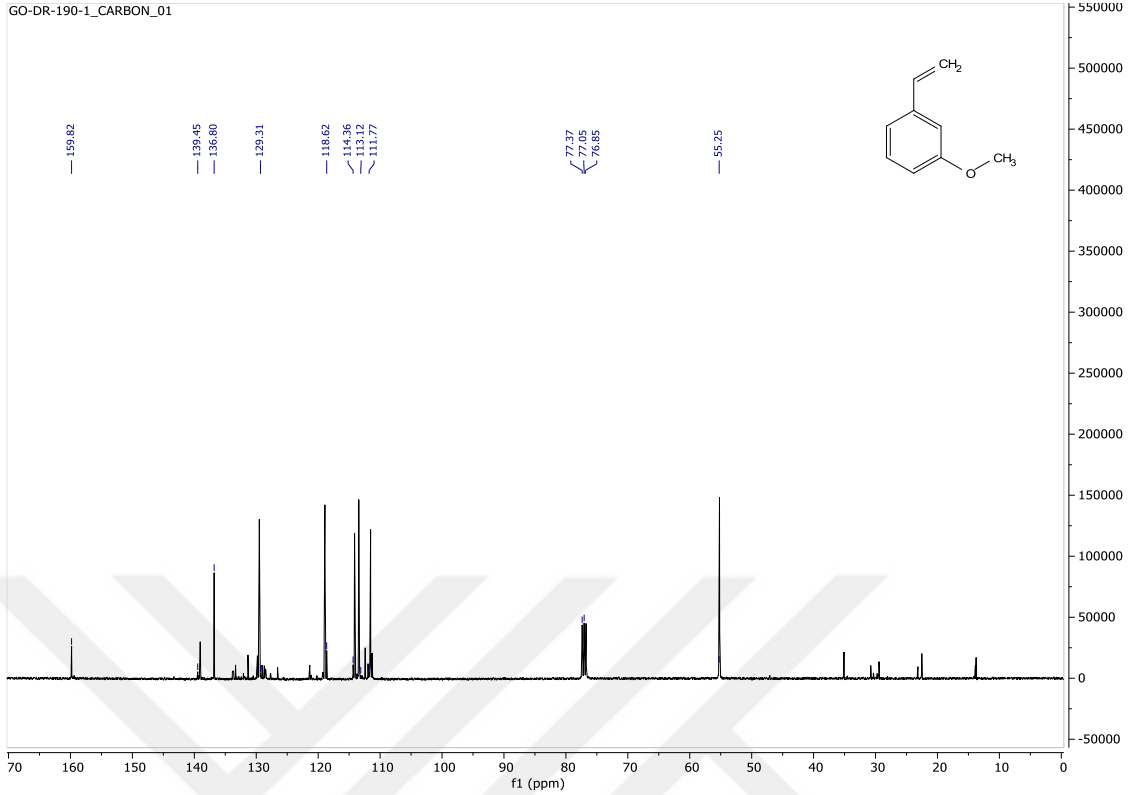
3.5 mmol $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{I}$ (1.5 g.) kuru THF (10-15 mL) içinde N_2 atmosferi altında karıştırıldı. 3.5 mmol n-BuLi (2.5 mL) damla damla eklendi. Geri soğutucu altında kaynatılan çözeltiye 3-metoksi benzaldehit (3.2 mmol, 0.4 mL) eklendi. 24 saat boyunca çözelti N_2 atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildikten sonra, CHCl_3 (3x20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi (silika jel, 10:1, H:EA, Rf: 0.33) ile saflaştırılarak 1-metoksi-3-vinilbenzen bileşiği %80 verimle (0.34 g.) açık sarı sıvı olarak elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.29 – 7.21 (m, 1H, *H*-5), 7.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, *H*-4), 6.96 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, *H*-6), 6.82 (dd, $J = 7.7, 2.4$ Hz, 1H, *H*-2), 6.69-6.64 (m, 1H, - $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.75 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.26 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, - $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.80 (s, 3H, - OCH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 159.82, 139.05, 136.80, 129.50, 118.92, 114.12, 113.44, 112.41, 55.20.

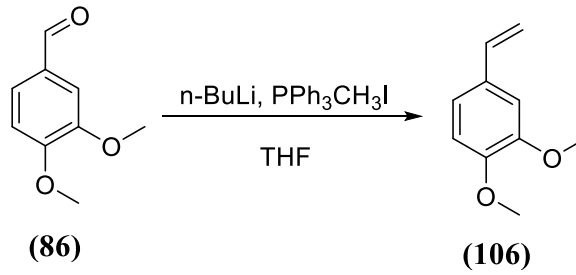


Şekil 4. 29. 1-metoksi-3-vinilbenzen bileşiğine ait $^1\text{H NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4. 30. 1-metoksi-3-vinilbenzen bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.34. 1,2-dimetoksi-4-vinilbenzen Sentezi

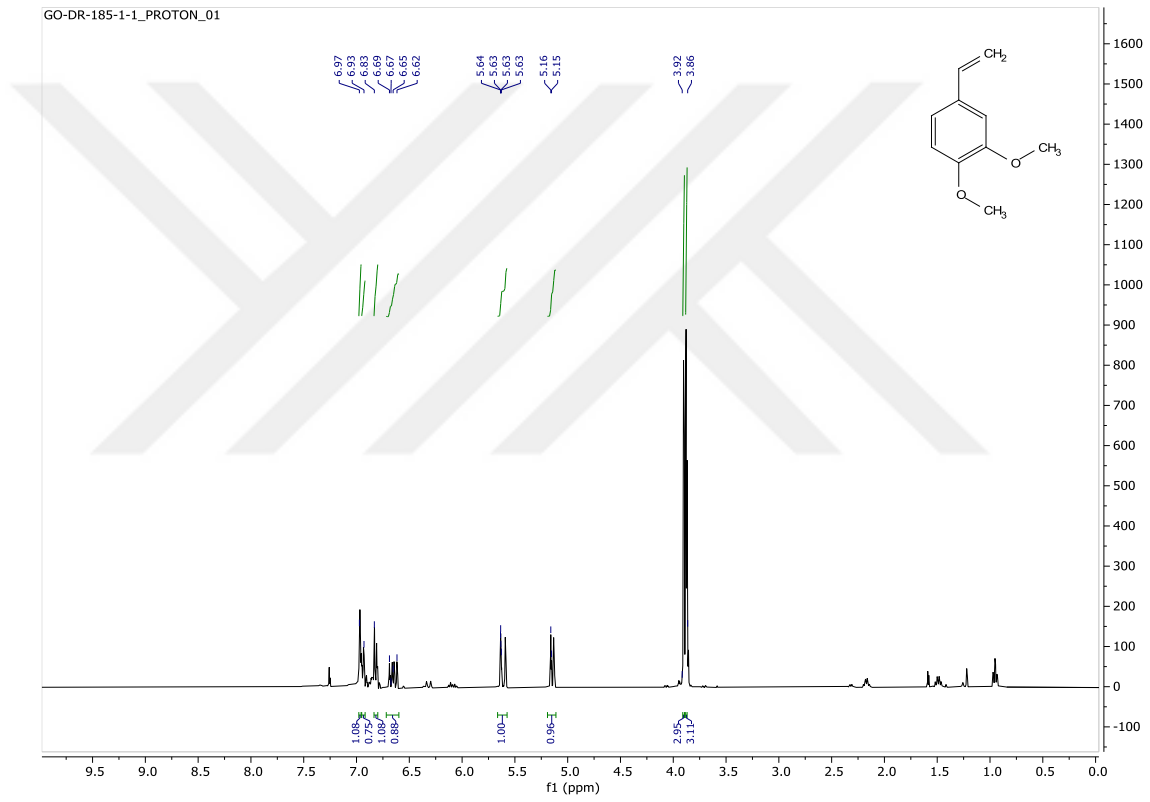


3.5 mmol $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{I}$ (1.5 g.) kuru THF (10-15 mL) içinde N_2 atmosferi altında karıştırıldı. 3.5 mmol $n\text{-BuLi}$ (2.5 ml) damla damla eklendi. Geri soğutucu altında kaynatılan çözeltiye 3,4-dimetoksi benzaldehit (3.2 mmol, 0.53 g.) eklendi. 24 saat boyunca çözelti N_2 atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı Reaksiyon TLC ile kontrol edildikten sonra, CHCl_3 (3x20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Elde edilen ham ürün

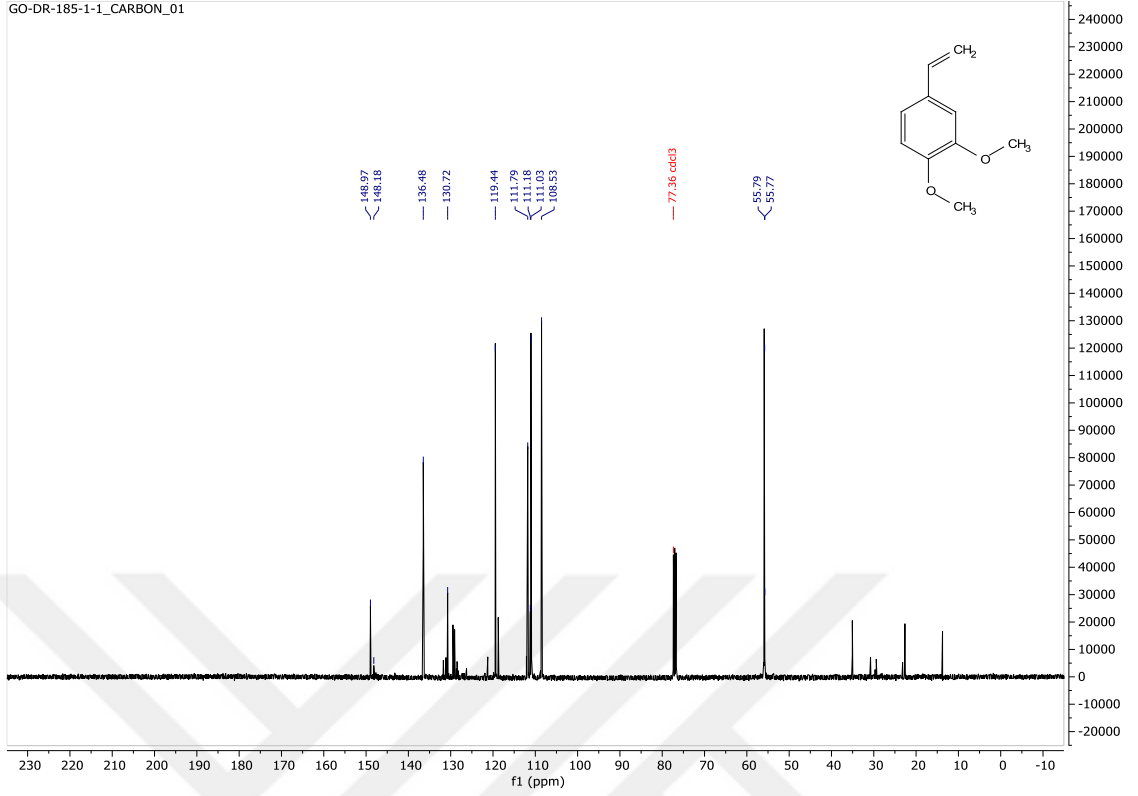
kolon kromatografisi (silika jel, 10:1, H:EA, Rf: 0.36) ile saflaştırılarak 1,2-dimetoksi-4-vinilbenzen bileşiği % 74 verimle (0.38 g.) açık sarı viskoz sıvı olarak elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, *H*-2), 6.93 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H, *H*-6), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, *H*-5), 6.65 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.64 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, -CH=CH₂), 3.92 (s, 3H, -OCH₃), 3.86 (s, 3H, -OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 148.97, 148.18, 136.48, 130.72, 119.44, 111.79, 111.18, 108.53, 55.79, 55.77.

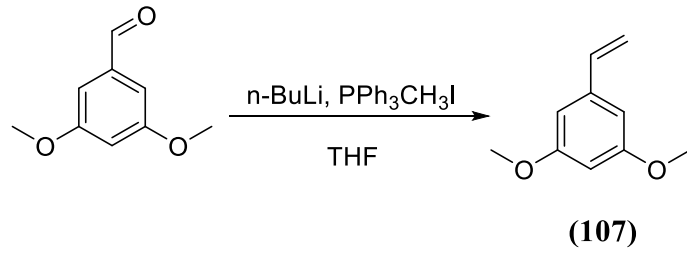


Şekil 4. 31. 1,2-dimetoksi-4-vinilbenzen bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4. 32. 1,2-dimetoksi-4-vinilbenzen bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

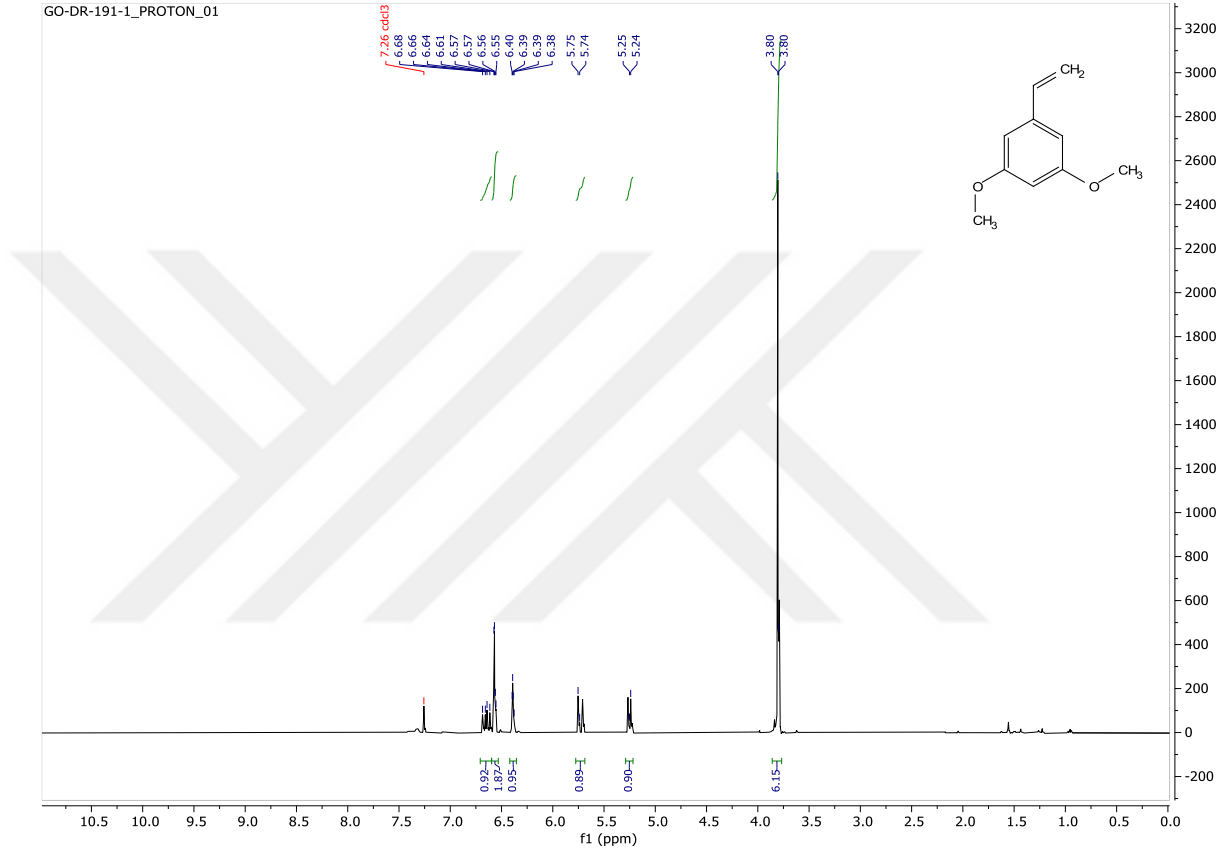
4.3.35. 1,3-dimetoksi-5-vinilbenzen Sentezi



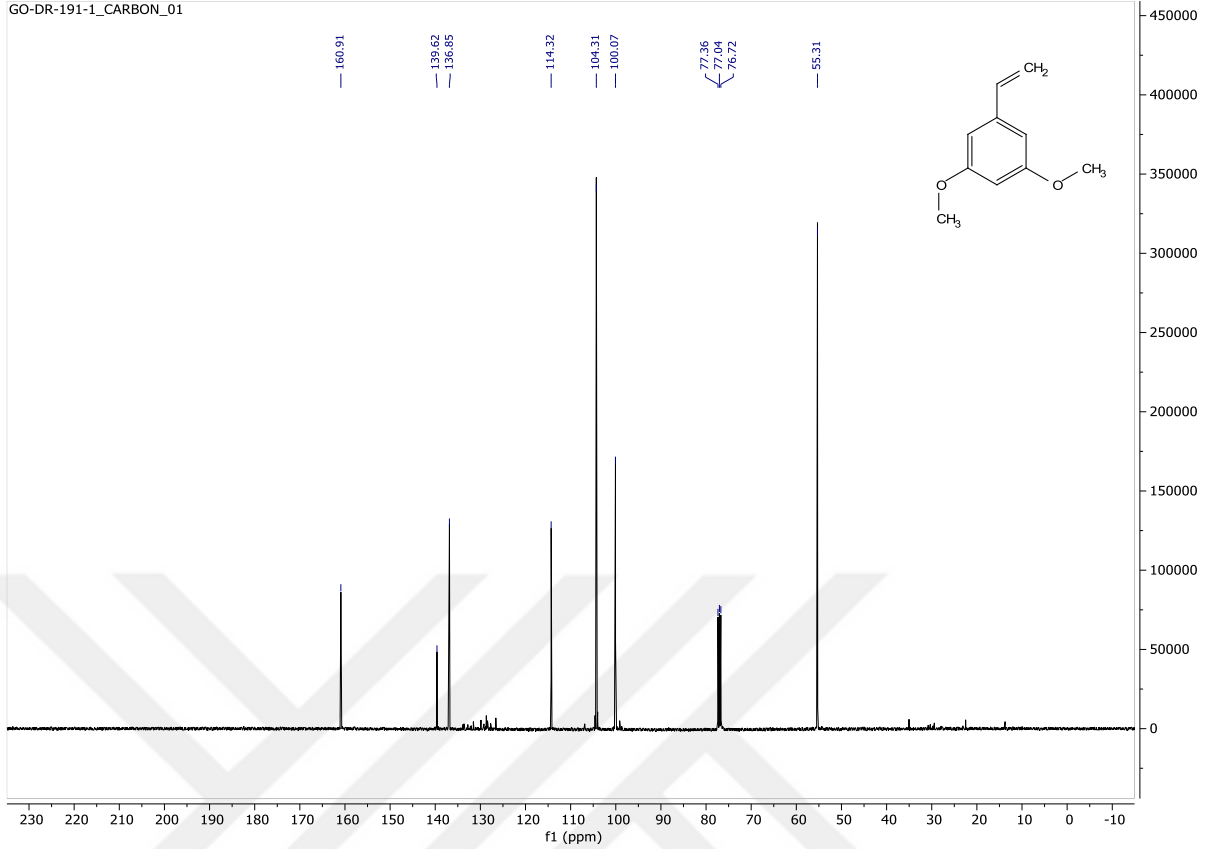
3.5 mmol PPh₃CH₃I (1.5 g.) kuru THF (10-15 mL) içinde N₂ atmosferi altında karıştırıldı. 3.5 mmol n-BuLi (2.5 mL) damla damla eklendi. Geri soğutucu altında kaynatılan çözeltiye 3,5-dimetoksi benzaldehit (3.2 mmol, 0.53 g.) eklendi. 24 saat boyunca çözelti N₂ atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildikten sonra, CHCl₃ (3x20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi (silika jel, 10:1, H:EA, Rf: 0.58) ile saflaştırılarak 1,3-dimetoksi-5-vinilbenzen bileşiği, % 82 verimle (0.43 g.) açık sarı viskoz sıvı olarak elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.65 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1H, -CH=CH₂), 6.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, *H*-4, *H*-6), 6.39 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, *H*-2), 5.75 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.25 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, -CH=CH₂), 3.80 (s, 6H, 2 -OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 160.91, 139.62, 136.85, 114.32, 104.31, 100.07, 55.31.

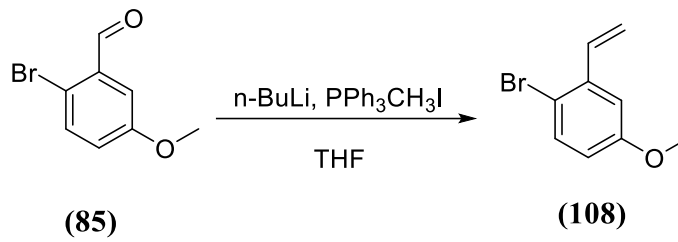


Şekil 4. 33. 1,3-dimetoksi-5-vinilbenzen bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4. 34. 1,3-dimetoksi-5-vinilbenzen bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.36. 1-bromo-4-metoksi-2-vinilbenzen Sentezi

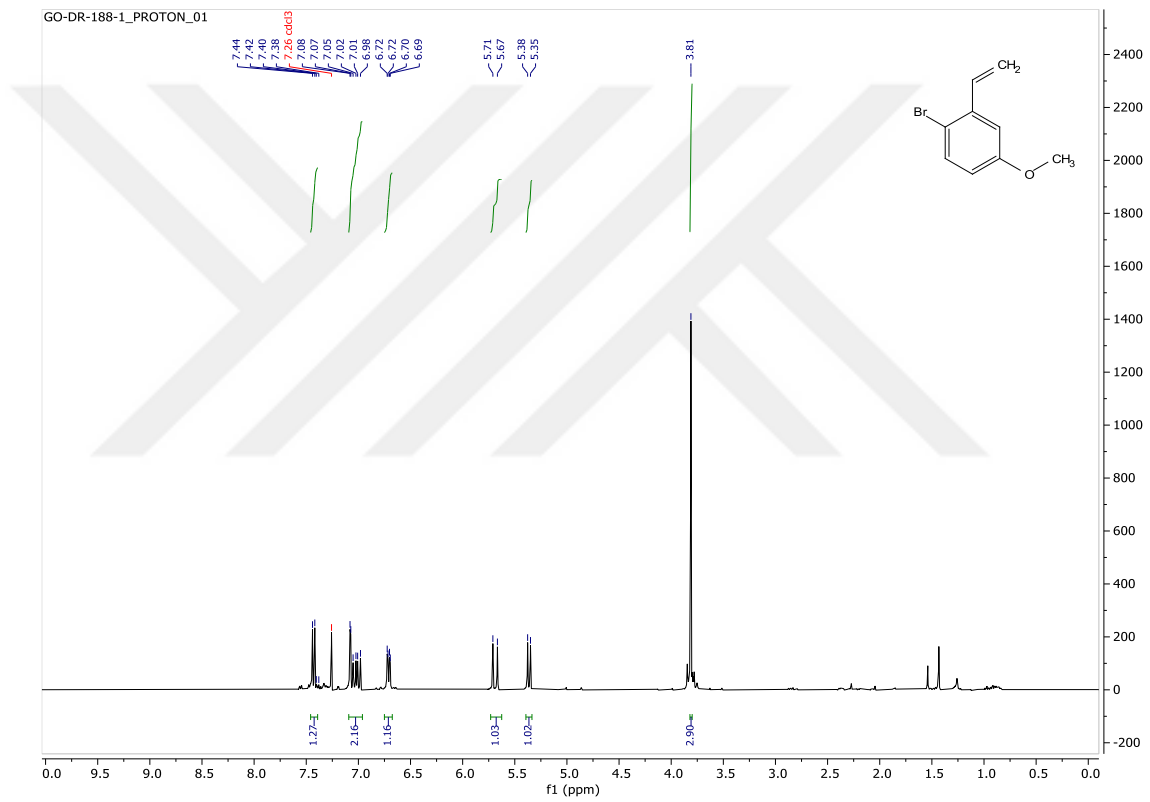


3.5 mmol $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{I}$ (1.5 g.) kuru THF (10-15 mL) içinde N_2 atmosferi altında karıştırıldı. 3.5 mmol n-BuLi (2.5 mL) damla damla eklendi. Geri soğutucu altında kaynatılan çözeltiye 2-bromo-5-metoksibenzaldehit (3.2 mmol, 0.69 g.) eklendi. 24 saat boyunca çözelti N_2 atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı TLC ile reaksiyon kontrol edildikten sonra, CHCl_3 (3x20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Elde edilen ham ürün

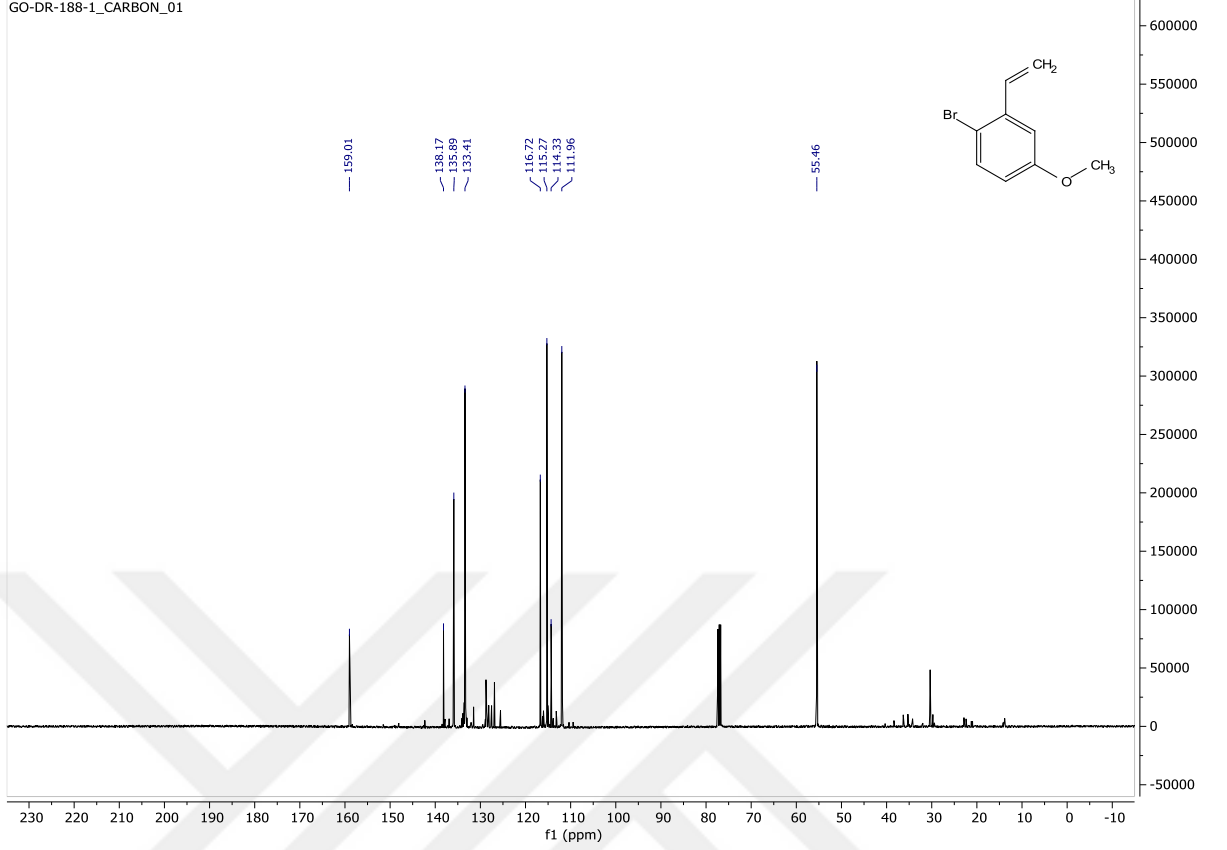
kolon kromatografisi (silika jel, 10:1, H:EA, Rf: 0.84) ile saflaştırılarak 1-bromo-4-metoksi-2-vinilbenzen bileşiği %65 verimle (0.44 g.) açık sarı sıvı olarak elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-6), 7.08 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-3), 7.05 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H, -CH=CH₂), 6.71 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H, H-5), 5.69 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.36 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, -CH=CH₂), 3.81 (s, 3H, -OCH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 159.01, 138.17, 135.89, 133.41, 116.72, 115.27, 114.33, 111.96, 55.46.

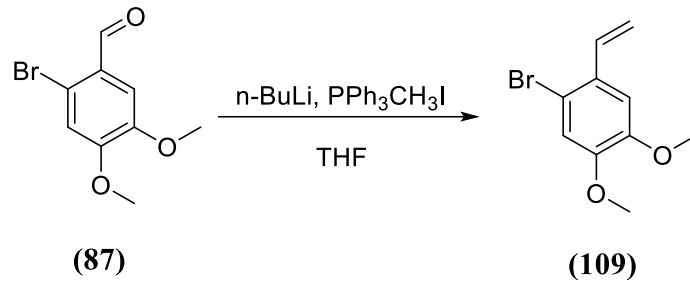


Şekil 4. 35. 1-bromo-4-metoksi-2-vinilbenzen bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



Şekil 4. 36. 1-bromo-4-metoksi-2-vinilbenzen bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.37. 1-bromo-4,5-dimetoksi-2-vinilbenzen Sentezi

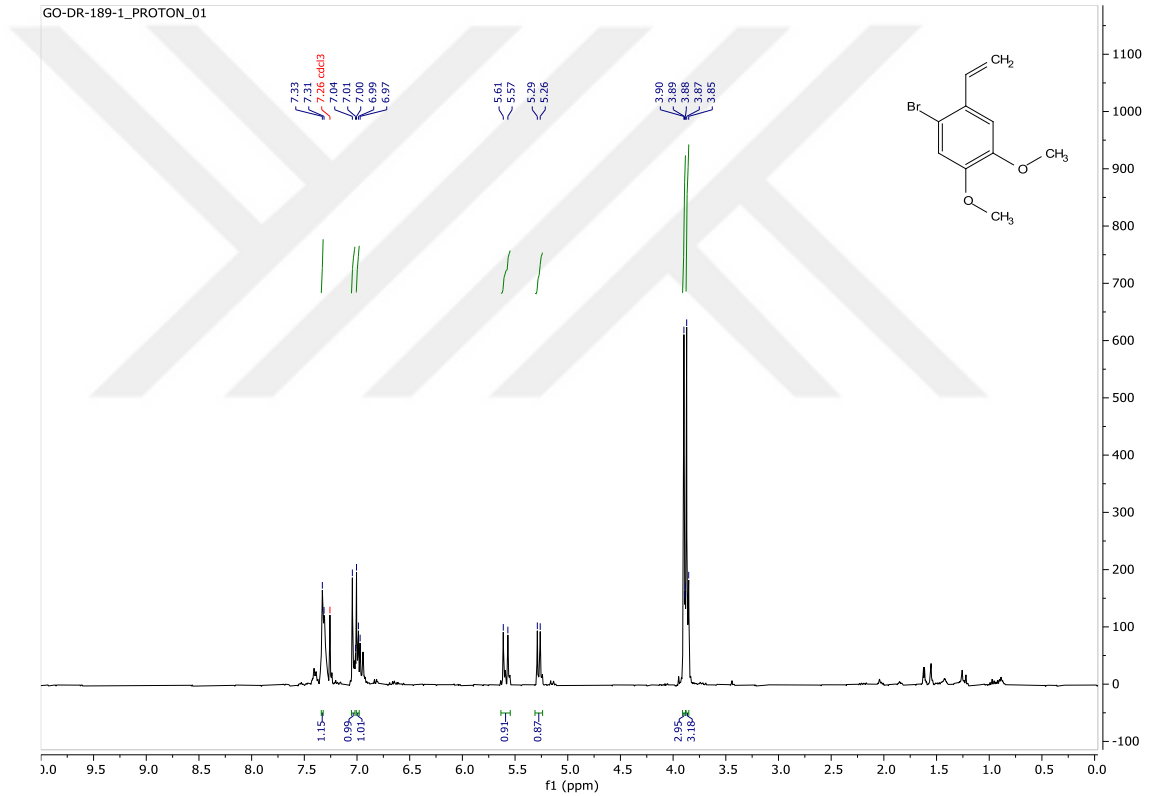


3.5 mmol $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{I}$ (1.5 g.) kuru THF (10-15 mL) içinde N_2 atmosferi altında karıştırıldı. 3.5 mmol $n\text{-BuLi}$ (2.5 mL) damla damla eklendi. Geri soğutucu altında kaynatılan çözeltiliye 3,4-dimetoksi benzaldehit (3.2 mmol, 0.78 g.) eklendi. 24 saat boyunca çözeltili N_2 atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı TLC ile reaksiyon

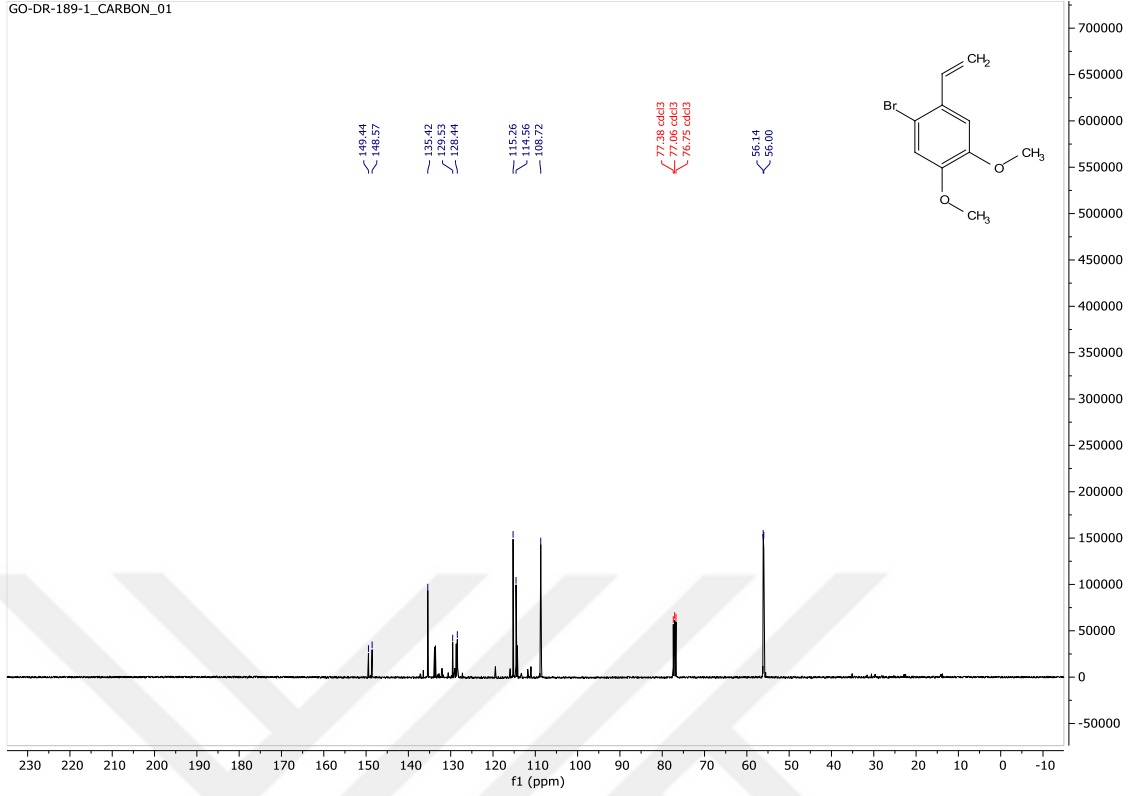
kontrol edildikten sonra, CHCl_3 (3x20 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Elde edilen ham ürün kolon kromatografisi (silika jel, 10:1, H:EA, Rf: 0.83) ile saflaştırılarak 1-bromo-4,5-dimetoksi-2-vinilbenzen bileşiği %71 verimle (0.55 g.) açık sarı sıvı olarak elde edildi. (Rf: 0.75)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (s, 1H, H-6), 7.04 (s, 1H, H-3), 6.98 (dd, $J = 17.4$, 11.0 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.59 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27 (d, $J = 10.9$, Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.89 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.44, 148.57, 135.42, 129.53, 128.44, 115.26, 114.56, 108.72, 56.14, 56.00.

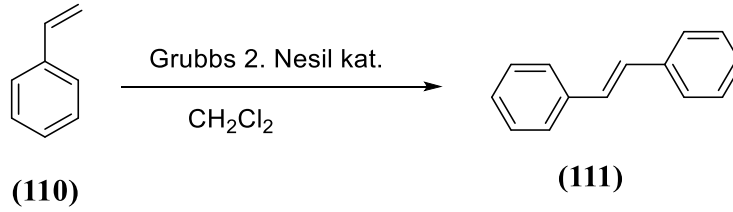


Şekil 4. 37. 1-bromo-4,5-dimetoksi-2-vinilbenzen bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



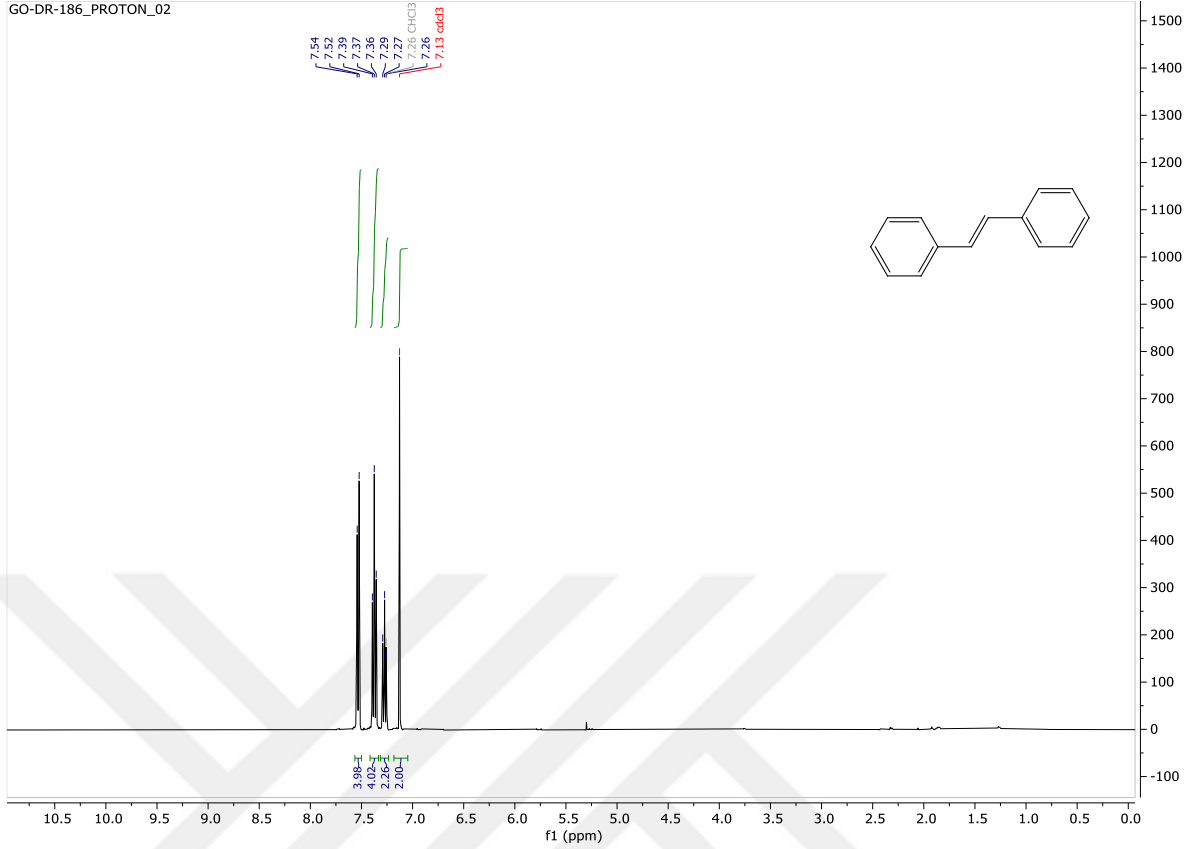
Şekil 4. 38. 1-bromo-4,5-dimetoksi-2-vinilbenzen bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.38. 1,2-difeniletan Sentezi



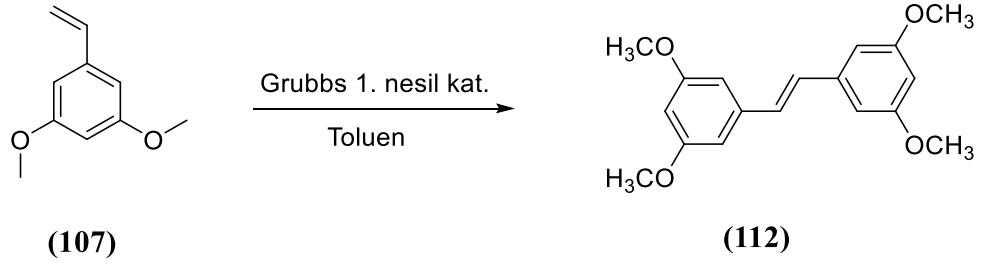
Stiren (**110**) (1.74 mmol, 0.2 mL) 10 mL CH_2Cl_2 içinde oda sıcaklığında çözüldü. Çözeltiye Grubbs 2. nesil katalizöründen 0.017 mmol (14 mg.) ilave edildi. 1 saat karıştırıldıktan sonra 1,2-difeniletan bileşiği (**111**) %80 verimle (0.29 g.) elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H, 2H-2, 2H-6), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H, 2H-3, 2H-5), 7.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2H-4), 7.13 (s, 2H, CH=CH).



Şekil 4. 39. 1,2-difeniletene bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)

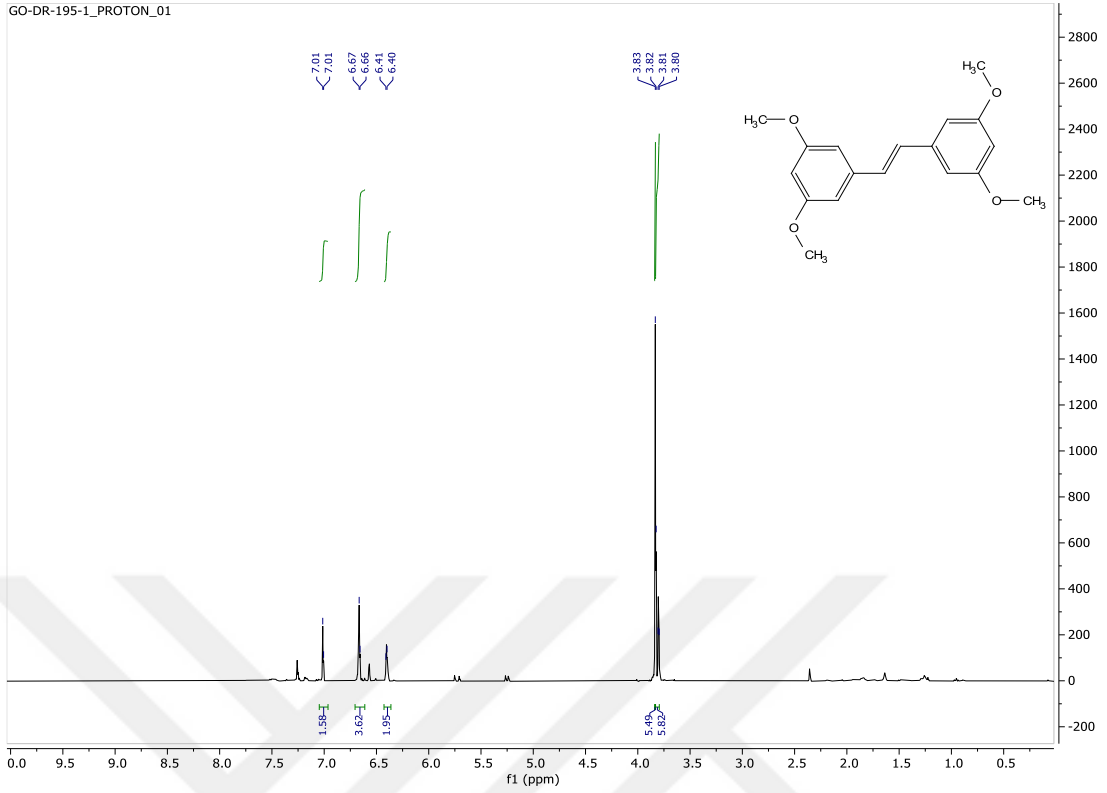
4.3.39. 1,2-bis(3,5-dimetoksifenil)eten Sentezi



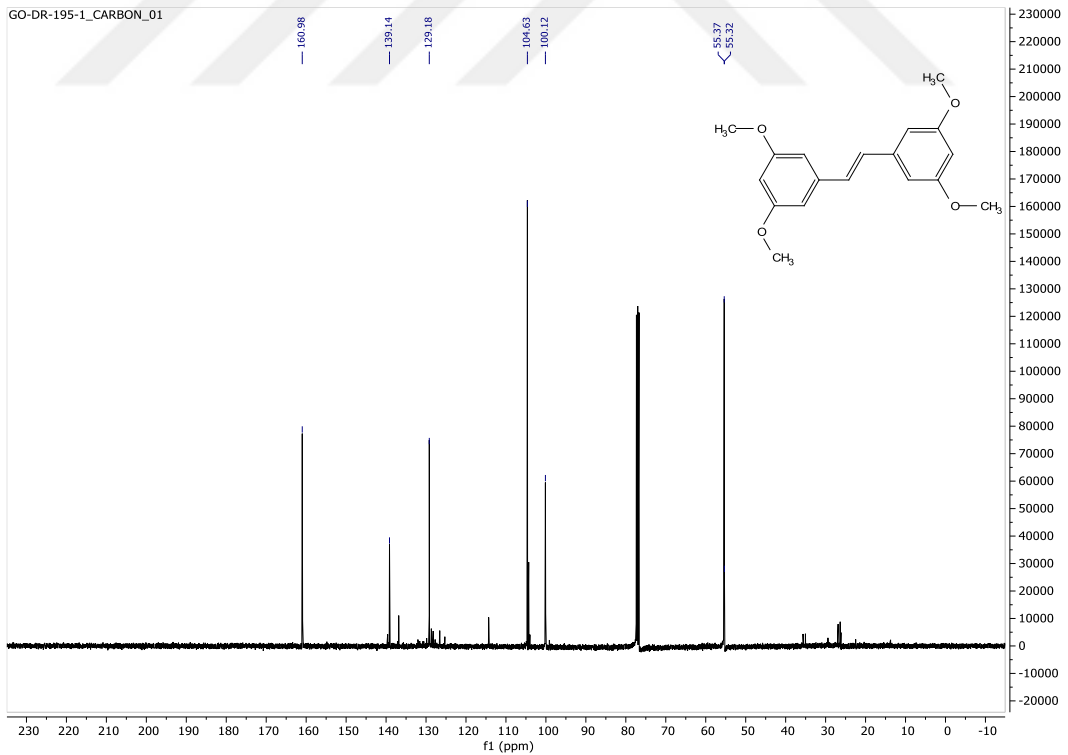
1,3-dimetoksi-5-vinilbenzen (1.74 mmol, 0.3 g.) 10 mL toluen içinde çözüldü. Çözeltiye Grubbs 1. nesil katalizöründen 0.017 mmol (14 mg.) ilave edildi. 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılarak 1,2-bis(3,5-dimetoksifenil)eten bileşiği %78 verimle (0.20 g.) elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.01 (s, 2H, H-4), 6.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 4H, 2H-1, 2H-3), 6.40 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, CH=CH), 3.83 (s, 6H, 2-OCH₃), 3.80 (s, 6H, 2-OCH₃),

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 160.98, 139.14, 129.18, 104.63, 100.09, 55.35

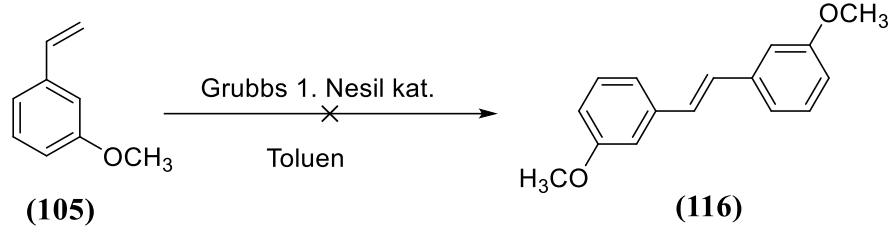


Şekil 4. 40. 1,2-bis(3,5-dimetoksifenil)eten bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4. 41. 1,2-bis(3,5-dimetoksifenil)eten bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

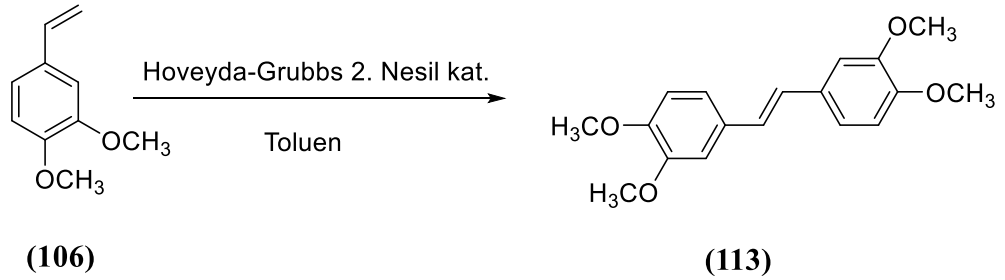
4.3.40. 1,2-bis(3-metoksifenil)eten Sentezi



1-metoksi-3-vinil benzen bileşigi **(105)** (1.74 mmol, 0.23 g.) 10 mL toluen içinde çözüldü. Çözeltiyeye Grubbs 1. nesil katalizöründen 0.017 mmol (14 mg.) ilave edildi. 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılarak başlangıç maddesi %95 verimle geri kazanıldı.

Benzer denemeler sentezlemiş olduğumuz 1,2-dimetoksi-4-vinilbenzene **(106)**, 1-bromo-4-metoksi-2-vinilbenzen **(108)** ve 1-bromo-4,5-dimetoksi-2-vinilbenzen **(109)** bileşikleri için de gerçekleştirildi. Ancak ürün oluşumu gözlenmedi. Başlangıç maddeleri %90-95 oranında geri kazanıldı.

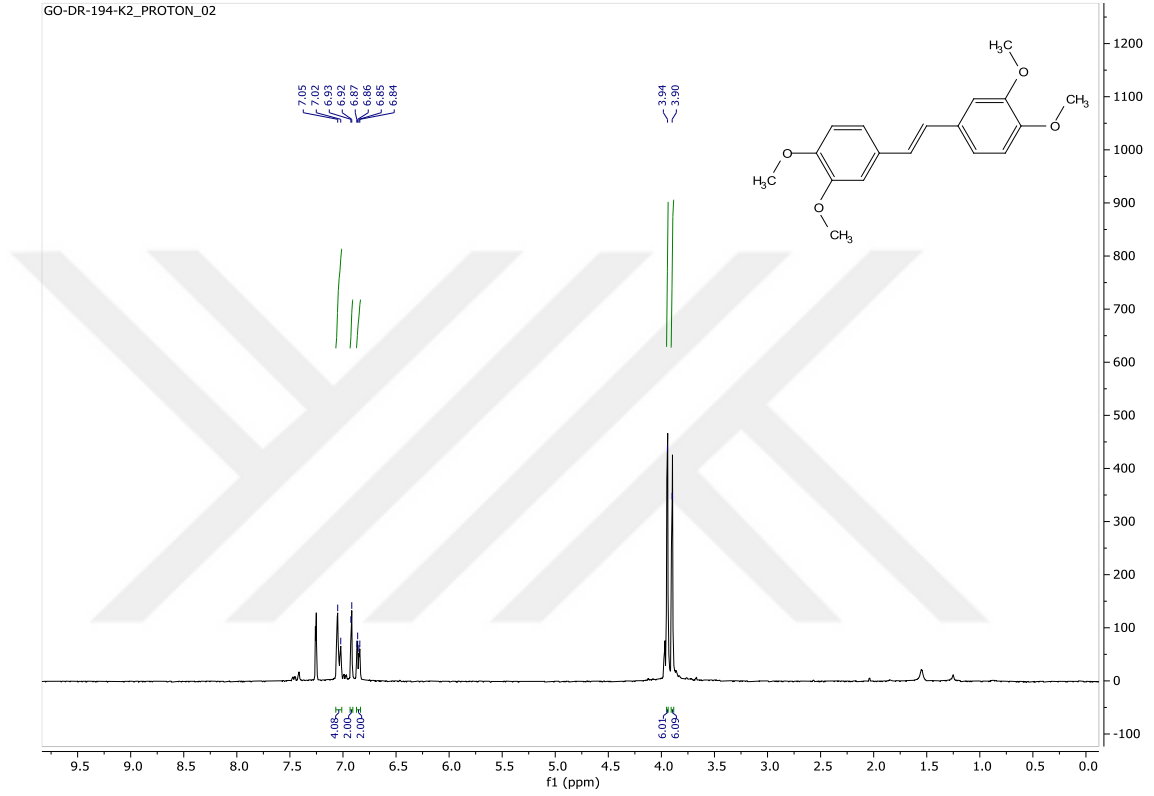
4.3.41. 1,2-bis(3,4-dimetoksifenil)eten Sentezi



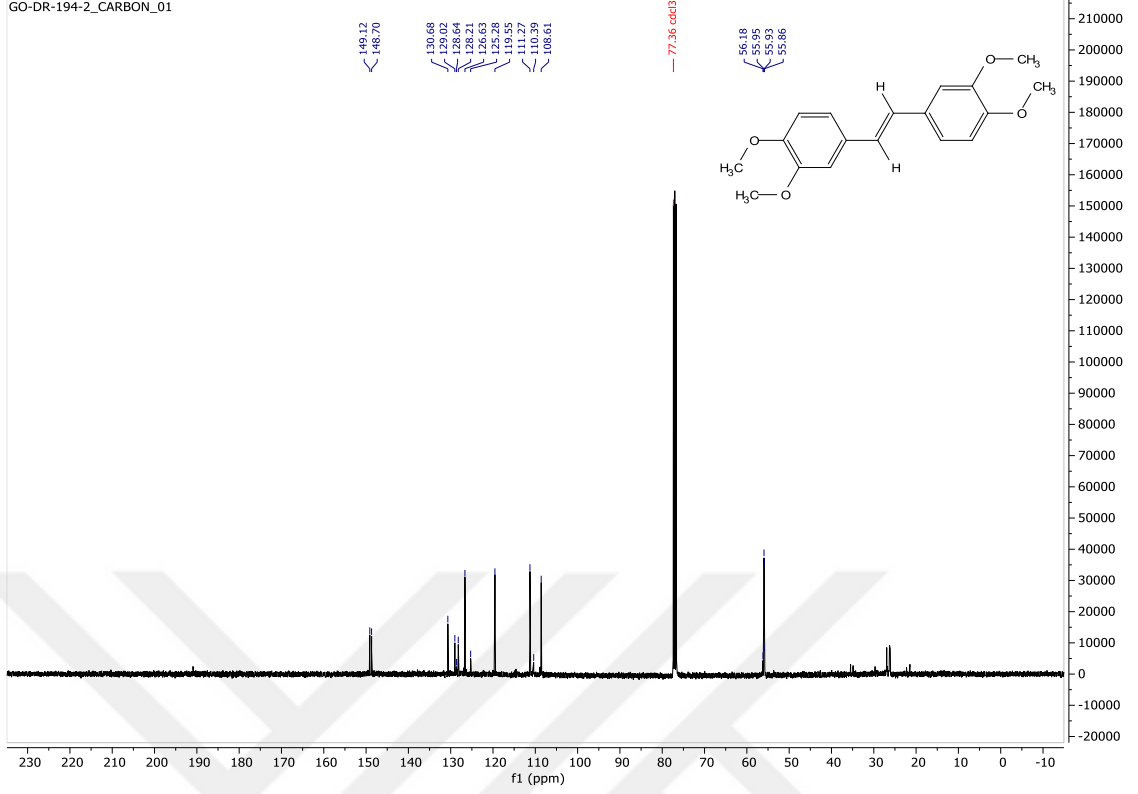
1,2-dimetoksi-4-vinilbenzen **(106)** (1.74 mmol, 0.28 g.) 10 mL toluen içinde çözüldü. Çözeltiyeye Hoveyda-Grubbs 2. nesil katalizöründen 0.017 mmol (11 mg.) ilave edildi. 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılarak 1,2-bis(3,4-dimetoksifenil)eten **(113)** bileşigi %80 verimle (0.21 g.) elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.04 (d, *J* = 11.5 Hz, 4H, H-2, H-6), 6.92 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H, H-5), 6.85 (dd, *J* = 11.2, 3.3 Hz, 2H, CH=CH), 3.94 (s, 6H, -OCH₃), 3.90 (s, 6H, -OCH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 149.12, 148.70, 130.68, 129.02, 128.64, 128.21, 126.63, 125.28, 119.55, 111.27, 110.39, 108.61, 56.01, 55.95, 55.93, 55.86.

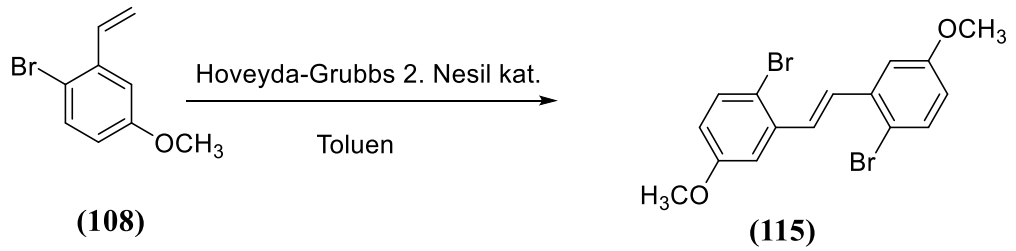


Şekil 4. 42. 1,2-bis(3,4-dimetoksifenil)eten bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (CDCl₃)



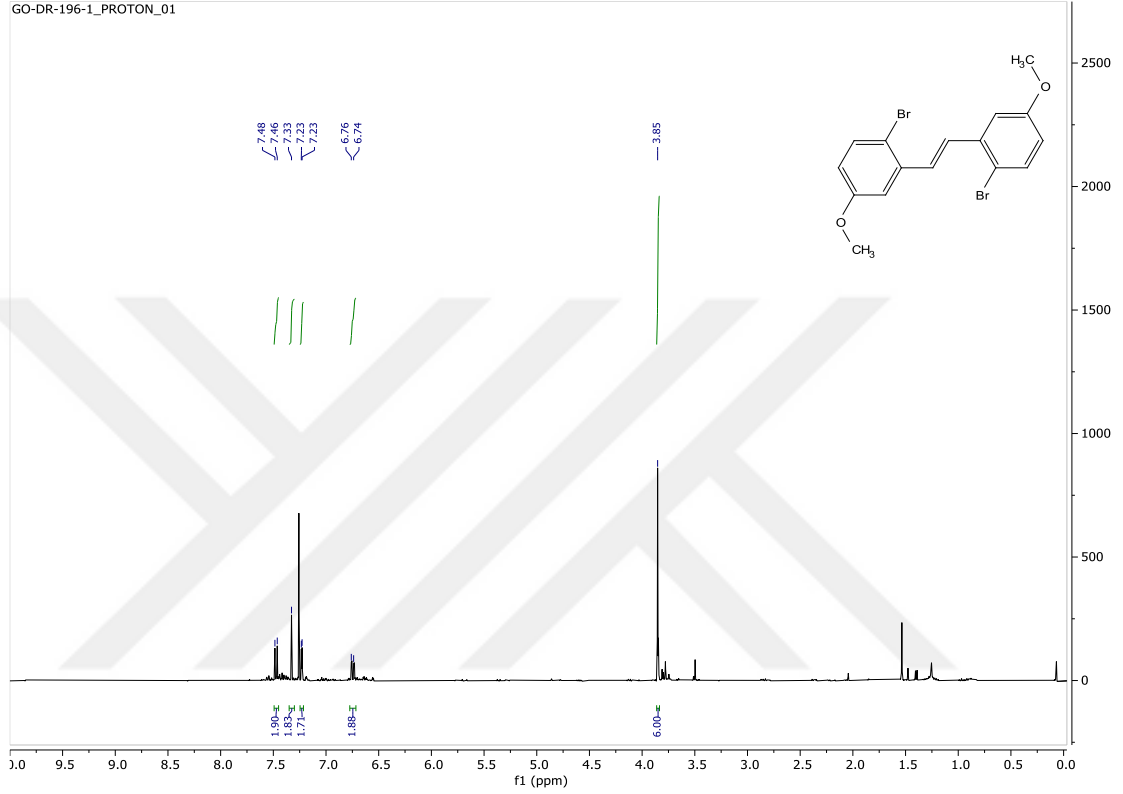
Şekil 4. 43. 1,2-bis(3,4-dimetoksifenil)eten bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.42. 1,2-bis(2-bromo-5-metoksifenil)eten Sentezi

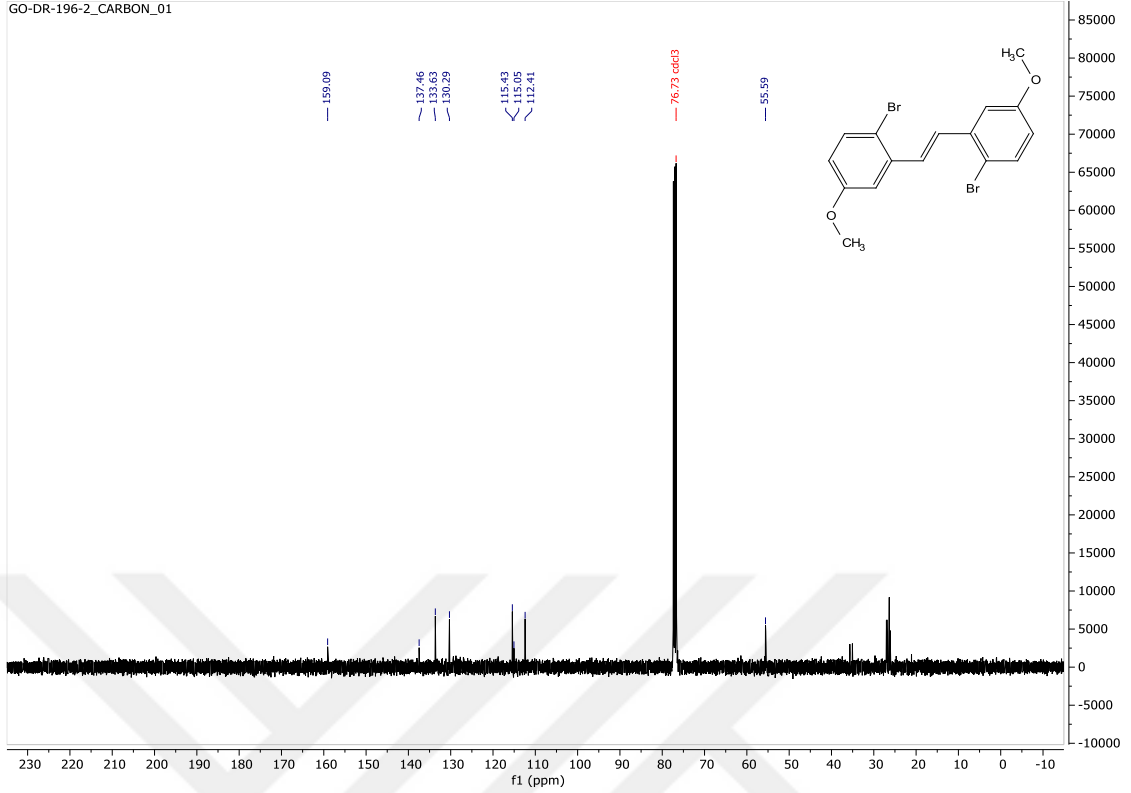


1-bromo-4-metoksi-2-vinilbenzen (1.74 mmol, 0.4 g.) 10 mL tolun içinde çözüldü. Çözeltiyeye Hoveyda-Grubbs 2. nesil katalizöründen 0.017 mmol (11 mg.) ilave edildi. 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılarak 1,2-bis(2-bromo-5-metoksifenil)eten bileşiği saf olarak %62 verimle (0.21 g.) elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : δ 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-3), 7.33 (s, 2H, H-6), 7.23 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H, H-4), 6.74 (d, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 3.85 (s, 6H, OCH_3).
 $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.09, 137.46, 133.63, 130.29, 115.43, 115.05, 112.41, 55.59.

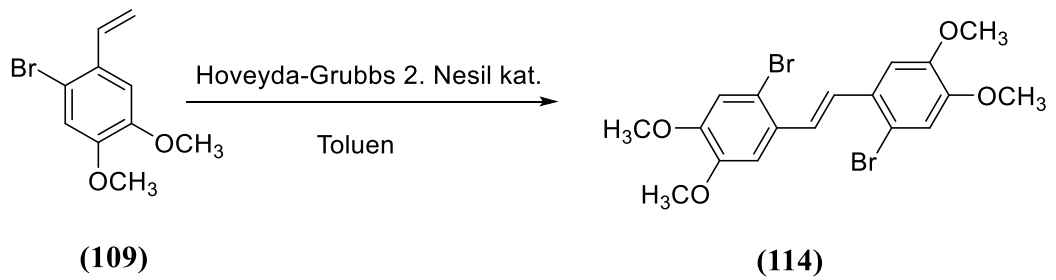


Şekil 4. 44. 1,2-bis(2-bromo-5-metoksifenil)eten bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)



Şekil 4. 45. 1,2-bis(2-bromo-5-metoksifenil)eten bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

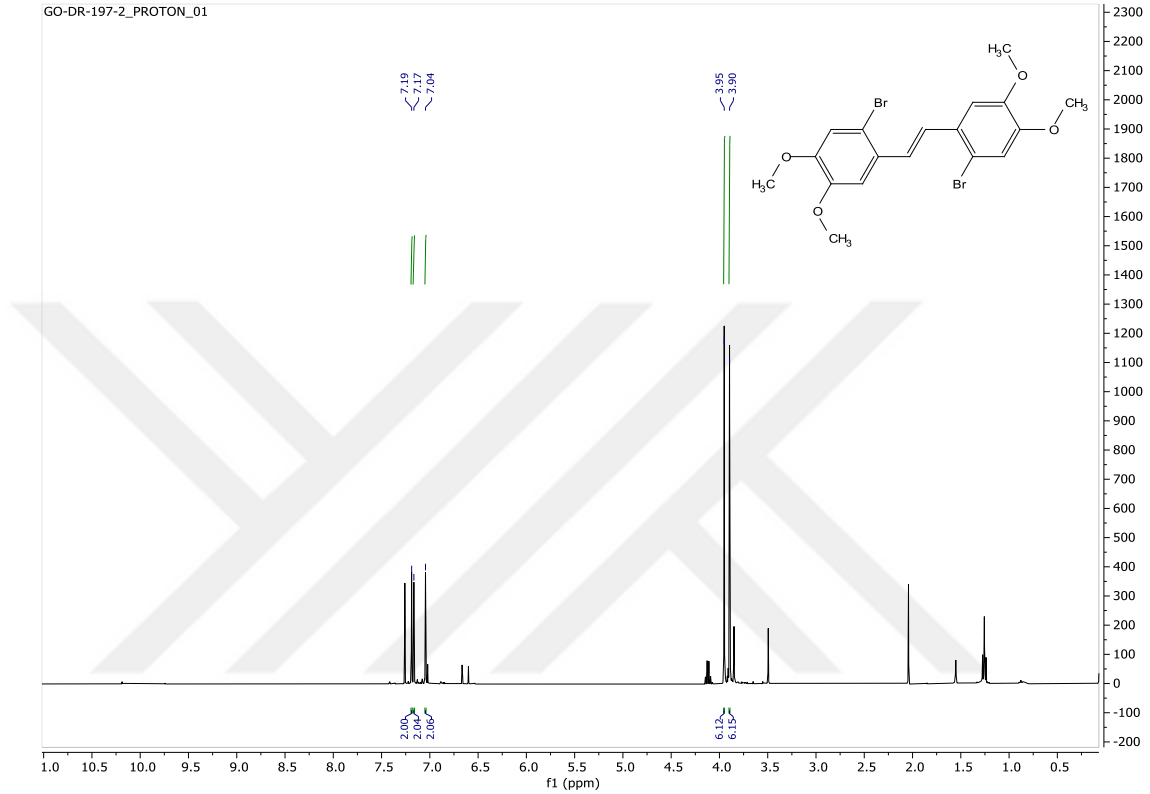
4.3.43. 1,2-bis(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)eten Sentezi



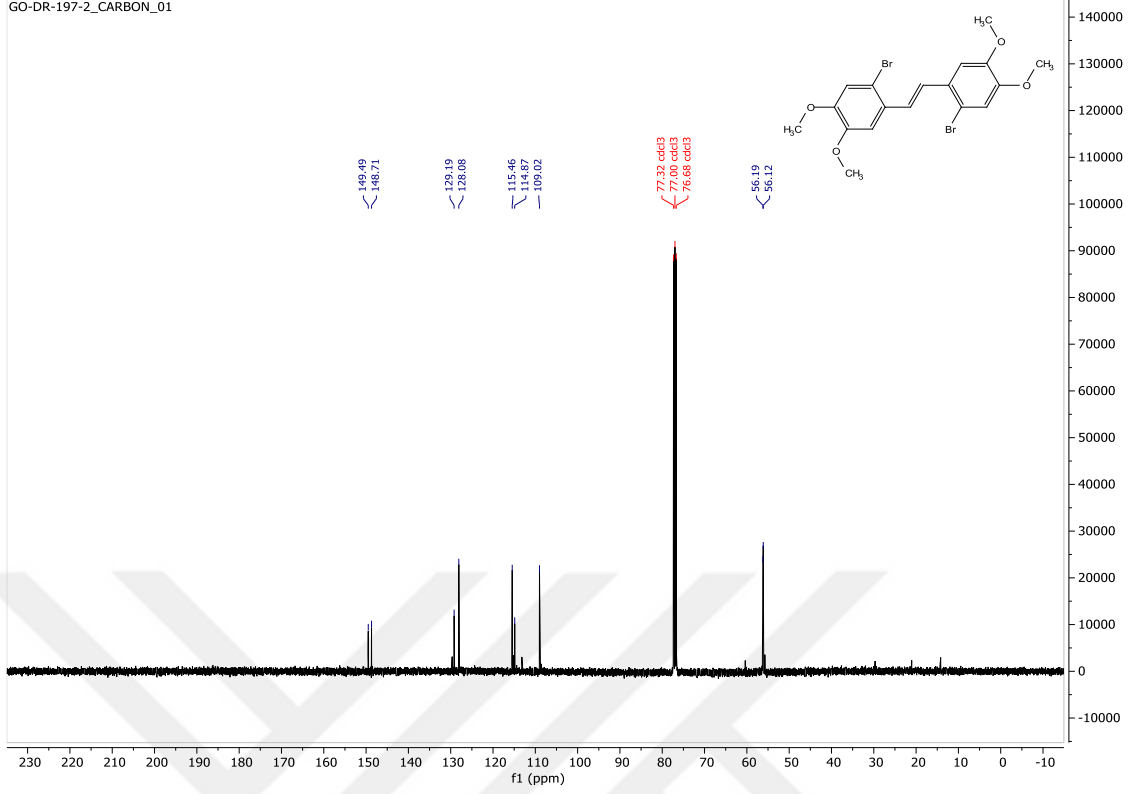
1-bromo-4,5-dimetoksi-2-vinilbenzen (**109**) (1.74 mmol, 0.4 mg) 10 mL toluen içinde çözüldü. Çözeltiye Hoveyda-Grubbs 2. nesil katalizöründen 0.017 mmol (11 mg.) ilave edildi. 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılarak 1,2-bis(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)eten (**114**) bileşiği %69 verimle (0.24 g.) koyu renkli viskoz sıvı olarak elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 (s, 2H, H-6), 7.17 (s, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.04 (s, 2H, H-3), 3.95 (s, 6H, 2- OCH_3), 3.90 (s, 6H, 2- OCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 149.49, 148.71, 129.19, 128.08, 115.46, 114.87, 109.02, 56.19, 56.12.

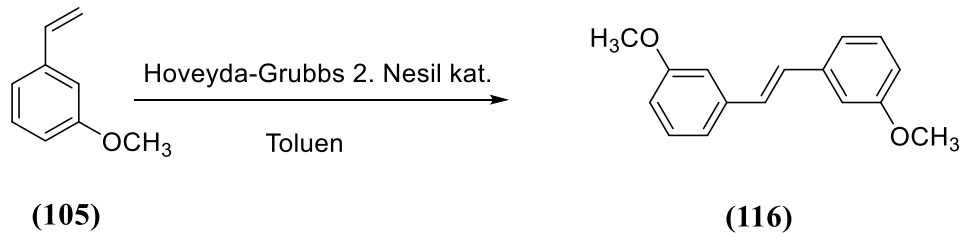


Şekil 4. 46. 1,2-bis(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)eten bileşiğine ait $^1\text{H NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



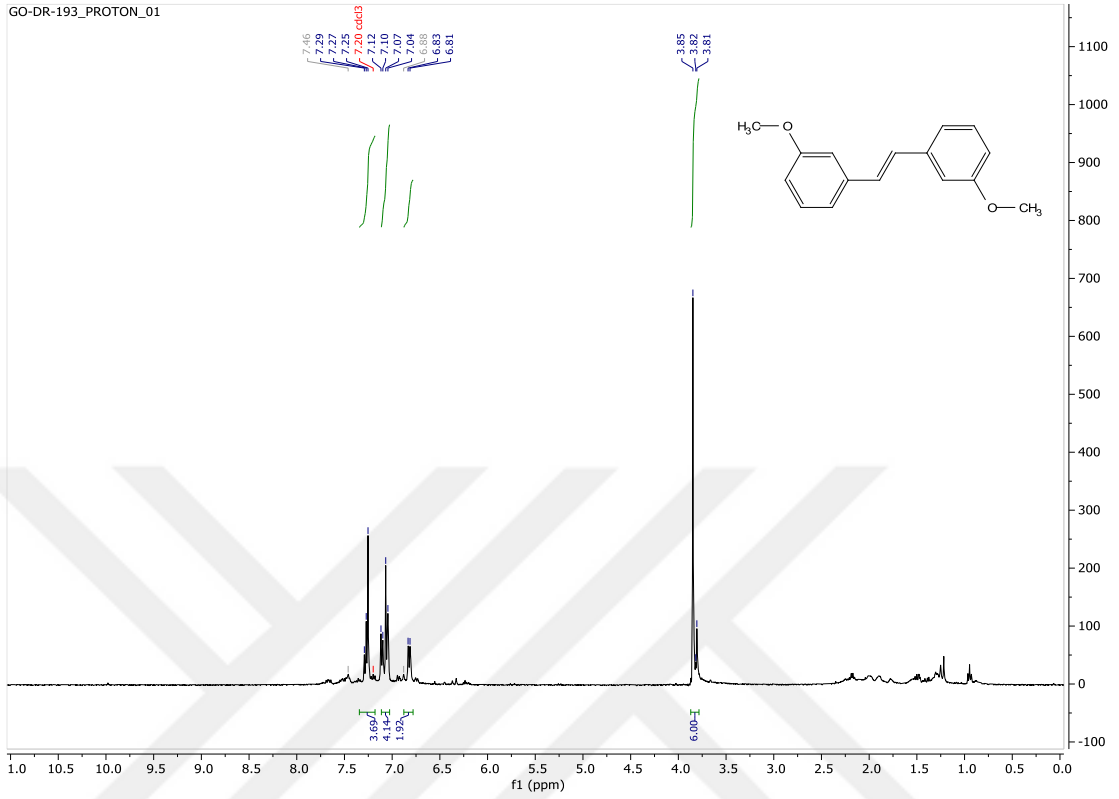
Şekil 4. 47. 1,2-bis(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)eten bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

4.3.44. 1,2-bis(3-metoksifenil)eten Sentezi



1-metoksi-3-vinil benzen bileşiği (**105**) (1.74 mmol, 0.23 g.) 10 mL toluen içinde çözüldü. Çözeltiyeye Hoveyda-Grubbs 2. nesil katalizöründen 0.017 mmol (11 mg.) ilave edildi. 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılarak 1,2-bis(3-metoksifenil)eten (**116**) bileşiği %60 verimle (0.12 g.) koyu renkli viskoz sıvı şeklinde elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.18 (m, 4H, H-4, H-5), 7.07 (t, $J=10.7$ Hz, 4H, H-2, H-6), 6.82 (d, $J=8.2$ Hz, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}$), 3.83 (d, $J=16.6$ Hz, 6H, 2OCH_3).



Şekil 4. 48. 1,2-bis(3-metoksifenil)eten bileşiğine ait $^1\text{H NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

KAYNAKLAR

Afrasiabi Z., Sinn E., Padhye S., Dutta S., Padhye S., Newton C., Anson C.E., Powell A.K., (2013). Transition Metal Complexes of Phenanthrenequinone Thiosemicarbazone as Potential Anticancer Agents: Synthesis, Structure, Spectroscopy, Electrochemistry and in vitro Anticancer Activity Against Human Breast Cancer Cell-Line, T47D. *J. Inorg. Biochem*, 2003; 95(4): 306-314. doi: 10.1016/s0162-0134(03)00131-4.

Arora K., Verma S., Joshi R., Pardasani P., Pardasani R.T., (2011). Synthesis, Configurational Analysis and Antimicrobial Activity of Imidazolidinone, Thiazolidinone and Isoxazolone Derivatives of 9,10-phenanthrenequinone. *Indian JChem*, 2011; 50B(1):83-88.

Astruc, D., (2005). The Metathesis Reactions: From a Historical Perspective to Recent Developments. *New J. Chem*, (29): 42, 2005. doi: 10.1039/B412198H.

Awang, K., Hadi, A. H. A., Saidi, N., Mukhtar, M. R., Morita, H., & Litaudon, M. (2008). New phenanthrene alkaloids from *Cryptocarya crassinervia*. *Fitoterapia*, 79(4), 308–310. doi:10.1016/j.fitote.2007.11.025.

Bannin, T. J., Datta, P. P., Kiesewetter, E. T., & Kiesewetter, M. K. (2018). Synthesizing Stilbene by Olefin Metathesis Reaction Using Guided Inquiry To Compare and Contrast Wittig and Metathesis Methodologies. *Journal of Chemical Education*. doi:10.1021/acs.jchemed.8b00313.

Bizzarri B.M., Fanelli A., Piccinino D., De Angelis M., Dolfa C., Palamara A.T., Nencioni L., Zippilli C., Crucianelli M., Saladino R., (2019). Synthesis of Stilbene and Chalcone Inhibitors of Influenza A Virus by SBA-15 Supported Hoveyda-Grubbs Metathesis. *Catalysts*, 9(12), 983. doi:10.3390/catal9120983

Bonifacio, M. C., Robertson, C. R., Jung, J.-Y., & King, B. T. (2005). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by Ring-Closing Metathesis. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(21), 8522–8526. doi:10.1021/jo051418o.

Boudjada, A., Touil, A., Bensouici, C., Bendif, H., & Rhouati, S. (2018). Phenanthrene and dihydrophenanthrene derivatives from *Dioscorea communis* with anticholinesterase, and antioxidant activities. *Natural Product Research*, 1–5. doi:10.1080/14786419.2018.1468328.

Buck, E., Song, Z. J., Tschaen, D., Dormer, P. G., Volante, R. P., & Reider, P. J. (2002). Ullmann Diaryl Ether Synthesis: Rate Acceleration by 2,2,6,6-Tetramethylheptane-3,5-dione. *Organic Letters*, 4(9), 1623–1626. doi:10.1021/ol025839t.

Carman, L., Zaitseva, N., Martinez, H. P., Rupert, B., Pawelczak, I., Glenn, A., Payne, S. (2013). The effect of material purity on the optical and scintillation properties of solution-grown trans-stilbene crystals. *Journal of Crystal Growth*, 368, 56–61. doi:10.1016/j.jcrysgro.2013.01.01.

Chandrasekhar. (2006). Synthetic studies on ecteinascidin-743: synthesis of building blocks through Sharpless asymmetric dihydroxylation and aza-Michael reactions. *Tetrahedron*, 62(51), 12098–12107. doi:10.1016/j.tet.2006.09.056.

Chen, Y.-H., Chou, H.-H., Su, T.-H., Chou, P.-Y., Wu, F.-I., & Cheng, C.-H. (2011). Synthesis and photo- and electroluminescence properties of 3,6-disubstituted phenanthrenes: alternative host material for blue fluorophores. *Chemical Communications*, 47(31), 8865. doi:10.1039/c1cc12875b.

Chong, J., Poutaraud, A., & Huguene, P. (2009). Metabolism and roles of stilbenes in plants. *Plant Science*, 177(3), 143–155. doi:10.1016/j.plantsci.2009.05.012.

Colas, C., Quiclet-Sire, B., Cleophax, J., Delaumeny, J. M., Sepulchre, A. M., Gero, S. D. (1980). Synthesis of 2,5,6-trideoxystreptamine and its transformation into bioactive pseudodisaccharides by microbial and chemical methods. *Journal of the American Chemical Society*, 102(2), 857–858. doi:10.1021/ja00522a077.

Corey, E. J., Kwiatkowski, G. T., (1966). The Synthesis of Olefins from Carbonyl Compounds and Phosphonic Acid Bisamides. *Journal of the American Chemical Society*, 88(23), 5652–5653. doi:10.1021/ja00975a055.

Ding, K., Yang Wang, Zhang, L., Yangjie Wu, & Matsuura, T. (1996). A novel Two-Phase Oxidative Coupling of 2-naphthols Suspended in Aqueous Fe³⁺ Solutions. *Tetrahedron*, 52(3), 1005–1010. doi:10.1016/0040-4020(95)00941-8.

Eickhoff, H., Jung, G., & Rieker, A. (2001). Oxidative phenol coupling—tyrosine dimers and libraries containing tyrosyl peptide dimers. *Tetrahedron*, 57(2), 353–364. doi:10.1016/s0040-4020(00)00942-x.

Einat, M., Nagler A., Lishner M., Amiel A., Yarkoni S., Rudi A., Gellerman G., Kashman Y., Fabian I. (1995). Potent Antileukemic Activity of the Novel Agents Noregolone and Dibezine. *Clin. Cancer Res*, 1(8): 823-829.

Fang, X., & Hu, X. (2018). Advances in the Synthesis of Lignan Natural Products. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(12), 3385, doi:10.3390/molecules23123385

Ferguson, M. L., Senecal, T. D., Groendyke, T. M., & Mapp, A. K. (2006). [3,3]-Rearrangements of Phosphonium Ylides. *Journal of the American Chemical Society*, 128(14), 4576–4577. doi:10.1021/ja058746q.

Ferré-Filmon, K., Delaude, L., Demonceau, A., & Noels, A. F. (2005). Stereoselective Synthesis of (E)-Hydroxystilbenoids by Ruthenium-Catalyzed Cross-Metathesis. *European Journal of Organic Chemistry*, 2005(15), 3319–3325. doi:10.1002/ejoc.200500068.

Floyd, A. J., Dyke, S. F., & Ward, S. E. (1976). The synthesis of phenanthrenes. *Chemical Reviews*, 76(5), 509–562. doi:10.1021/cr60303a001.

Forrest, J. (1960). 117. The Ullman biaryl synthesis. Part I. Atypical products of syntheses of 2,4-dinitrobiphenyl and related compounds. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 566. doi:10.1039/jr9600000566.

Fritzemeier, K.-H., Kindl, H. (1983). 9,10-Dihydrophenanthrenes as Phytoalexins of Orchidaceae. Biosynthetic Studies in vitro and in vivo Proving the Route from L-Phenylalanine to Dihydro-m-coumaric Acid, Dihydrostilbene and Dihydrophenanthrenes. *European Journal of Biochemistry*, 133(3), 545–550. doi:10.1111/j.1432-1033.1983.tb07498.x

Funes-Ardoiz, I., & Maseras, F. (2018). Oxidative Coupling Mechanisms: Current State of Understanding. *ACS Catalysis*, 8(2), 1161–1172. doi:10.1021/acscatal.7b02974

Grzybowski, M., Sadowski, B., Butenschön, H., & Gryko, D. (2019). Synthetic Applications of Oxidative Aromatic Coupling - from Biphenols to Nanographenes. *Angewandte Chemie International Edition*. doi:10.1002/anie.201904934.

Guédouar, H., Aloui, F., Moussa, S., Marrot, J., Ben Hassine, B. (2014). Synthesis and characterization of new heptacyclic helicenes. *Tetrahedron Letters*, 55(45), 6167–6170. doi:10.1016/j.tetlet.2014.09.013.

Haley, M. M., Bell, M. L., Brand, S. C., Kimball, D. B., Pak, J. J., & Wan, W. B. (1997). One-Pot Desilylation/Dimerization of Ethynyl- and Butadiynyltrimethylsilanes. Synthesis of Tetrayne-Linked Dehydrobenzoannulenes. *Tetrahedron Letters*, 38(43), 7483–7486. doi:10.1016/s0040-4039(97)01796-6.

Heravi, M. M., Zadsirjan, V., Daraie, M., & Ghanbarian, M. (2020). Applications of Wittig Reaction in the Total Synthesis of Natural Macrolides. *ChemistrySelect*, 5(31), 9654–9690. doi:10.1002/slct.202002192.

He'risson, J.L., Chauvin, Y., (1971). Catalyse de Transformation Des Oléfines Par Les Complexes Du Tungstène. II. Télomérisation Des Oléfines Cycliques en Présence D'oléfines Acycliques. *Makromol. Chem.* (141): 159, 1971. doi:10.1002/macp.1971.021410112.

Hiremath, U. S. (2013). Liquid Crystalline bis(N-salicylideneaniline)s: Synthesis and Thermal Behavior of Constitutional Isomers. *Tetrahedron Letters*, 54(26), 3419–3423. doi:10.1016/j.tetlet.2013.04.071.

Hörhold, H.-H., Bleyer, A., Birckner, E., Heinze, S., & Leonhardt, F. (1995). A Novel Approach to Light Emitting Polyarylenes: Cyclization of poly(arylene vinylenes). *Synthetic Metals*, 69(1-3), 525–528. doi:10.1016/0379-6779(94)02554-c.

Ilmiawati, A., Hakim, E. H., & Syah, Y. M. (2015). Prenylated 9,10-Dihydrophenanthrenes from *Macaranga javanica*. *Zeitschrift Für Naturforschung B*, 70(9), 659–663. doi:10.1515/znb-2015-0062.

Ishiyama, T., Miyaura, N., & Suzuki, A. (1991). Synthesis of Functionalized Organotin Compounds via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Aryl or 1-Alkenyl Halides with 9-(ω -Stannylalkyl)-9-borabicyclo[3.3.1]nonanes. *Synlett*, 1991(10), 687–688. doi:10.1055/s-1991-34783.

Jones, S. B., He, L., & Castle, S. L. (2006). Total Synthesis of (\pm)-Hasubanonine. *Organic Letters*, 8(17), 3757–3760. doi:10.1021/ol0613564.

Katsui, N., Suzuki, Y., Kitamura, S., & Irie, T. (1967). 5,6-dibromoprotocatechualdehyde and 2,3-dibromo-4,5-dihydroxybenzyl methyl ether. *Tetrahedron*, 23(3), 1185–1188. doi:10.1016/0040-4020(67)85068-3.

Katz, T. J., & McGinnis, J. (1975). Mechanism of the Olefin Metathesis Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 97(6), 1592–1594. doi:10.1021/ja00839a063.

Knutsen, H. K., Alexander, J., Barregård, L., Bignami, M., Brüsweiler, B., Ceccatelli, S., Cottrill, B., Dinovi, M., Edler, L., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L. (Ron), Nebbia, C. S., Oswald, I. P., Petersen, A., Rose, M., Roudot, A., Schwerdtle, T., Vleminckx, C. (2018). Update of the Scientific Opinion on opium alkaloids in poppy seeds. *EFSA Journal*, 16(5). doi: 10.2903/j.efsa.20.

Kohlmeyer, J., & Volkmann-Kohlmeyer, B. (2001). The Biodiversity of Fungi on *Juncus Roemerianus*. *Mycological Research*, 105(12), 1411–1412. doi:10.1017/s095375620124547x.

Kovács, A., Vasas, A., & Hohmann, J. (2008). Natural phenanthrenes and their biological activity. *Phytochemistry*, 69(5), 1084–1110. doi:10.1016/j.phytochem.2007.12.005.

Kuo, P.-C., Li, Y.-C., & Wu, T.-S. (2012). Chemical Constituents and Pharmacology of the Aristolochia species. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2(4), 249–266. doi:10.1016/s2225-4110(16)30111-0.

Lessene, G., & Feldman, K. S. (n.d.). Oxidative Aryl-Coupling Reactions in Synthesis. *Modern Arene Chemistry*, Edited by Didier Astruc Copyright 8 2002 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim ISBN: 3-527-30489-4 479–538. doi:10.1002/3527601767.ch14.

Liu M, Zhang W, Wei J, Lin X. Synthesis and α -Glucosidase Inhibitory Mechanisms of bis(2,3-dibromo-4,5-dihydroxybenzyl) Ether, a Potential Marine Bromophenol α -glucosidase Inhibitor. *Marine Drugs*. 2011;9(9):1554-1565. doi: 10.3390/md9091554. Epub 2011 Sep 19. PMID: 22131958; PMCID: PMC3225935.

Lo, C., Cariou, R., Fischmeister, C., & Dixneuf, P. H. (2007). Simple Ruthenium Precatalyst for the Synthesis of Stilbene Derivatives and Ring-Closing Metathesis in the Presence of Styrene Initiators. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 349(4-5), 546–550. doi:10.1002/adsc.200600493.

Louillat, M.-L., Biafora, A., Legros, F., & Patureau, F. W. (2014). Ruthenium-Catalyzed Cross-Dehydrogenativeortho-N-Carbazolation of Diarylamines: Versatile Access to Unsymmetrical Diamines. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(13), 3505–3509. doi:10.1002/anie.201308601.

Lourak M., Vanderesse R., Fort Y., & Caubre P. (1989). Activation of Reducing Agents. Sodium Hydride Containing Complex Reducing Agents. 32. NiCRAL's as Very Efficient Agents in Promoting Cross-Coupling of Aryl Halides. *J. Org. Chem.*, 54 (20), 4844-4848. doi:10.1021/jo00281a028.

Ma, W., Liu, F., Ding, Y.-Y., Zhang, Y., & Li, N. (2015). Four New Phenanthrenoid Dimers From *Juncus Effusus* L. With Cytotoxic and Anti-Inflammatory Activities. *Fitoterapia*, 105, 83–88. doi:10.1016/j.fitote.2015.06.006.

Majchrzak, M., Wilkowski, G., & Kubicki, M. (2017). A Highly Stereoselective and Efficient Catalytic Approach for the Synthesis of trans -Stilbene-Arenes as π -Conjugated Materials. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(29), 4291–4299. doi:10.1002/ejoc.201700602.

Matloka, P. P., Wagener, K. B. (2006). The Acyclic Diene Metathesis (ADMET) Polymerization Approach to Silicon Containing Materials. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 257(1-2), 89–98. doi:10.1016/j.molcata.2006.06.006.

Matsuo, T. (2021). Functionalization of Ruthenium Olefin-Metathesis Catalysts for Interdisciplinary Studies in Chemistry and Biology. *Catalysts*, 11(3), 359. doi:10.3390/catal11030359.

Miyaura, N., Yanagi, T., Suzuki, A. (1981). The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases. *Synthetic Communications*, 11(7), 513–519. doi:10.1080/00397918108063618.

Miyaura, N., Suzuki, A. (1995). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chemical Reviews*, 95(7), 2457–2483. doi:10.1021/cr00039a007.

Montgomery, T. P., Johns, A. M., & Grubbs, R. H. (2017). *Recent Advancements in Stereoselective Olefin Metathesis Using Ruthenium Catalysts*. *Catalysts*, 7(12), 87. doi:10.3390/catal7030087.

Muathen H.A., (1992) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene hydrobromide perbromide: a new mild stable brominating agent for aromatic compounds. *Journal of Organic Chemistry*. 57 (9), 2740–2741. doi: 10.1021/jo00035a038.

Nielsen, D. K., Nielsen, L. L., Jones, S. B., Toll, L., Asplund, M. C., & Castle, S. L. (2009). Synthesis of Isohasubanan Alkaloids via Enantioselective Ketone Allylation and Discovery of an Unexpected Rearrangement. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(3), 1187–1199. doi:10.1021/jo802370v.

Nodiff E.A., Saggiomo A.J., Shinbo M., Chen E.H., Otomasu H., Kondo Y., Kikuchi T., Verma B.L., Matsuura S., Tanabe K., Tyagi M.P., Morosawa S. (1972). Antimalarial Phenanthrene Amino Alcohols. 2-Trifluoromethyl-Containing 9-Phenanthrene methanols. *J Med Chem*, 1972; 15(7): 775-780. doi: 10.1021/jm00277a019.

Ogba, O. M., Warner, N. C., O’Leary, D. J., & Grubbs, R. H. (2018). Recent advances in ruthenium-based olefin metathesis. *Chemical Society Reviews*, 47(12), 4510–4544. doi:10.1039/c8cs00027a.

Padhye S, Afrasiabi Z, Sinn E., Fok J., Mehta K., Rath N. (2005). Antitumor Metallothiosemicarbazones: Structure and Antitumor Activity of Palladium Complex of Phenanthrenequinone Thiosemicarbazone. *Inorg Chem*, 2005; 44(5): 1154-1156. doi: 10.1021/ic048214v.

Petasis, N.A., Fu, D., (1993). Ring-Opening Metathesis Polymerization of Norbornene with Titanium Alkylidenes Generated by Thermolysis of Dimethyltitanocene and Related Cyclopentadienyltitanium(IV) Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* (115): 7208. doi:10.1021/ja00069a018.

Piatak, D.M., Flynn, G.A., Yim, K., & Roosenberg, J.M. (1977). Observations on bromine rearrangement during demethylation of bromomethoxybenzoic acids. *Journal of Organic Chemistry*, 42, 1068-1070. doi:10.1021/JO00426A029.

Piola, L., Nahra, F., & Nolan, S. P. (2015). Olefin metathesis in air. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 11, 2038–2056. doi:10.3762/bjoc.11.221.

Qiu, L., Kwong, F. Y., Wu, J., Lam, W. H., Chan, S., Yu, W.-Y., Chan, A. S. C. (2006). A New Class of Versatile Chiral-Bridged Atropisomeric Diphosphine Ligands: Remarkably Efficient Ligand Syntheses and Their Applications in Highly Enantioselective Hydrogenation Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 128(17), 5955–5965. doi:10.1021/ja0602694.

Qiu, Y., Yang, B., Zhu, C., & Bäckvall, J.-E. (2016). Palladium-Catalyzed Oxidative Carbocyclization-Borylation of Enallenes to Cyclobutenes. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(22), 6520–6524. doi:10.1002/anie.201601613.

Rajeshwaran, G. G., Nandakumar, M., Sureshbabu, R., & Mohanakrishnan, A. K. (2011). Lewis Acid-Mediated Michaelis–Arbuzov Reaction at Room Temperature: A Facile Preparation of Arylmethyl/Heteroarylmethyl Phosphonates. *Organic Letters*, 13(6), 1270–1273. doi:10.1021/ol1029436.

Rosen, B. M., Quasdorf, K. W., Wilson, D. A., Zhang, N., Resmerita, A.-M., Garg, N. K., & Percec, V. (2011). Nickel-Catalyzed Cross-Couplings Involving Carbon–Oxygen Bonds. *Chemical Reviews*, 111(3), 1346–1416. doi:10.1021/cr100259t.

Sainsbury, M.(1980).Modern Methods of Aryl-Aryl Bond Formation. *Tetrahedron*, 36, 3327-3359.

Saleh, M., Rana, A. M., Shahid, G. N., & Ali, M. (1996). Photoconductivity Of Phenanthrene Single Crystals. *Modern Physics Letters B*, 10(27), 1355–1361. doi:10.1142/s021798499600153x.

Sellappan R., Prasad S., Jayaseelan P., Rajavel R. (2010), Synthesis, spectral characterization, electrochemical and antimicrobial activity of macrocyclic schiff base vanadyl complexes. *Rasayan. J Chem*, 2010; 3(3): 556-562.

Simoni D., Invidiata F.P., Eleopra M., Marchetti P., Rondanin R., Baruchello R., Grisolia G., Tripathi A., Kellogg G.E., Durrant D., Lee R.M., (2009). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Stilbene-Based Antitumor Agents. *Bioorg Med Chem* 17:512–522. doi:10.1016/j.bmc.2008.12.002.

Six, C., Beck, K., Wegner, A., & Leitner, W. (2000). Ligand Effects in Novel Ruthenium-Based ROMP Catalysts Bearing Bidentate Phosphines. *Organometallics*, 19(22), 4639–4642. doi:10.1021/om000200j.

Tóth, B., Hohmann, J., & Vasas, A. (2017). Phenanthrenes: A Promising Group of Plant Secondary Metabolites. *Journal of Natural Products*, 81(3), 661–678. doi:10.1021/acs.jnatprod.7b00619.

Vaughan, B. A., Webster-Gardiner, M. S., Cundari, T. R., & Gunnoe, T. B. (2015). A rhodium catalyst for single-step styrene production from benzene and ethylene. *Science*, 348(6233), 421–424. doi:10.1126/science.aaa2260.

Van Otterlo, W. A. L., & de Koning, C. B. (2009). Metathesis in the Synthesis of Aromatic Compounds. *Chemical Reviews*, 109(8), 3743–3782. doi:10.1021/cr900178p.

Venanzi, L. M. (1958), 140. Tetrahedral nickel(II) complexes and the factors determining their formation. Part I. Bistriphenylphosphine nickel(II) compounds. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 719. doi:10.1039/jr9580000719.

Wadsworth, W. S., & Emmons, W. D. (1961). The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 83(7), 1733–1738. doi:10.1021/ja01468a042.

Walker, E. R., Leung, S. Y., & Barrett, A. G. M. (2005). Studies towards the total synthesis of Sch 56036; isoquinolinone synthesis and the synthesis of phenanthrenes. *Tetrahedron Letters*, 46(38), 6537–6540. doi:10.1016/j.tetlet.2005.07.084

Wei L., Brossi A., Kendall R., Bastow K.F., Morris-Natschke S.L., Shi Q., Lee K.H., (2006). Antitumor agents 251: Synthesis, cytotoxic evaluation and structure–activity relationship studies of phenanthrene-based tylophorine derivatives (PBTs) as a new class of antitumor agents. *Bioorg Med. Chem*, 2006; 14(19): 6560-6569. doi: 10.1016/j.bmc.2006.06.009.

Wei, L., Shi, Q., Bastow, K. F., Brossi, A., Morris-Natschke, S. L., Nakagawa-Goto, K., Lee, K.-H. (2007). Antitumor Agents 253. Design, Synthesis, and Antitumor Evaluation of Novel 9-Substituted Phenanthrene-Based Tylophorine Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(15), 3674–3680. doi:10.1021/jm061366a.

Wittig, G., & Geissler, G. (1953). Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 580(1), 44–57. doi:10.1002/jlac.19535800107.

Xu, J., Yu, H., Qing, C., Zhang, Y., Liu, Y., & Chen, Y. (2009). Two new biphenanthrenes with cytotoxic activity from *Bulbophyllum odoratissimum*. *Fitoterapia*, 80(7), 381–384. doi:10.1016/j.fitote.2009.05.007.

Yi, H., Zhang, G., Wang, H., Huang, Z., Wang, J., Singh, A. K., & Lei, A. (2017). Recent Advances in Radical C–H Activation/Radical Cross-Coupling. *Chemical Reviews*, 117(13), 9016–9085. doi:10.1021/acs.chemrev.6b00620.

Yin, S., Su, Z.-S., Zhou, Z.-W., Dong, L., & Yue, J.-M. (2008). Antimicrobial Diterpenes from *Trigonostemon chinensis*. *Journal of Natural Products*, 71(8), 1414–1417. doi:10.1021/np800256x.

Zhang, H. Z., Kasibhatla, S., Kuemmerle, J., Kemnitzer, W., Ollis-Mason, K., Qiu, L., Cai, S. X. (2005). Discovery and Structure–Activity Relationship of 3-Aryl-5-aryl-

1,2,4-oxadiazoles as a New Series of Apoptosis Inducers and Potential Anticancer Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(16), 5215–5223. doi:10.1021/jm050292k.

Zhang, H., Li, Y., Shao, S., Wu, H., & Wu, P. (2013). Grubbs-type catalysts immobilized on SBA-15: A novel heterogeneous catalyst for olefin metathesis. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 372, 35–43. doi:10.1016/j.molcata.2013.01.034.

Zhang, S., Shi, L., & Ding, Y. (2011). Theoretical Analysis of the Mechanism of Palladium(II) Acetate-Catalyzed Oxidative Heck Coupling of Electron-Deficient Arenes with Alkenes: Effects of the Pyridine-Type Ancillary Ligand and Origins of the meta-Regioselectivity. *Journal of the American Chemical Society*, 133(50), 20218–20229. doi:10.1021/ja205294y.

Zhou, L., Yi, H., Zhu, L., Qi, X., Jiang, H., Liu, C., Lei, A. (2015). Tuning the Reactivity of Radical Through a Triplet Diradical Cu(II) Intermediate in Radical Oxidative Cross-Coupling. *Scientific Reports*, 5(1). doi:10.1038/srep15934.

Zhu Y.Z., Huang S.H., Tan B.K.H., Sun J., Whiteman M., Zhu Y.C., Antioxidants in Chinese Herbal Medicines: A Biochemical Perspective. *Nat Prod Rep*, 2004 21(4): 478-489. doi: 10.1039/b304821g.

Ziegler F. E., Chliwner, I., Fowler, K. W., Kanfer, S. J., Kuo, S. J., & Sinha, N. D. (1980). The Ambient Temperature Ullmann Reaction and Its Application to the Total Synthesis of (+)-Steganacin. *Journal of the American Chemical Society*, 102(2), 790–798. doi:10.1021/ja00522a058.

ÖZGEÇMİŞ

2005 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldum. Yüksek Lisansımı 2005-2008 yılları arasında Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda tamamladım. 2008 yılında aynı bölümde doktora öğrenimime başladım. 2008 yılından itibaren Trakya Üniversitesi Arda Meslek Yükseokulunda Öğretim Görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve bir oğlum var.

TEZ ÖĞRENCİSİNE AİT TEZ İLE İLGİLİ BİLİMSEL FAALİYETLER

1. G. Özcan ve H. Beynek, “Formation Of Phenanthrene And Dihydrophenanthrene Derivatives Of Natural Compounds Via Metathesis Method” P-19, International Conference on Pure and Applied Chemistry (ICPAC), Emerging Trends in Chemical Sciences, 18-22 July 2016, Mauritius (Poster Bildiri).