



**SİKLOPENTAN BİRİMİ İÇEREN
BİS-1,3-DİARİLPROPAN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

Tekin ARTUNÇ

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Prof. Dr. Abdullah MENZEK

Yrd. Doç. Dr. Yasin ÇETİNKAYA

2016

Her hakkı saklıdır

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

SİKLOPENTAN BİRİMİ İÇEREN BİS-1,3-DİARİLPROPAN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Tekin ARTUNÇ

KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı

ERZURUM
2016

Her Hakkı Saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
TEZ ONAY FORMU



**SİKLOPENTAN BİRİMİ İÇEREN BİS-1,3-DİARİLPROPAN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

Prof. Dr. Abdullah MENZEK danışmanlığında, **Yrd. Doç. Dr. Yasin ÇETİNKAYA** ortak danışmanlığında **Tekin ARTUNÇ** tarafından hazırlanan bu çalışma, **31/05/2016** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından **Kimya** Anabilim Dalı **Organik Kimya Bilim Dalı**'nda Doktora tezi olarak **oybirliği** ile kabul edilmiştir.

Başkan: **Prof. Dr. Yavuz TAŞKESEN LİGİL**

İmza :

Üye : **Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ**

İmza :

Üye : **Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ**

İmza :

Üye : **Prof. Dr. Arif DAŞTAN**

İmza :

Üye : **Prof. Dr. Cavit KAZAZ**

İmza :

Üye : **Prof. Dr. Abdullah MENZEK**

İmza :

Üye : **Yrd. Doç. Dr. Yasin ÇETİNKAYA**

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun **16.06/2016** tarih ve **25.../29.....** nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ertan YILDIRIM
Enstitü Müdürü

Bu çalışma BAP projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 2012/154 – 2014/51 ve 2015/87

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

Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü 25240 ERZURUM Telefon: +90 (442) 2314742 Faks: +90 (442) 2314741

ÖZET

Doktora Tezi

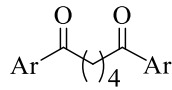
SİKLOPENTAN BİRİMİ İÇEREN BİS-1,3-DİARİLPROPAN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Tekin ARTUNÇ

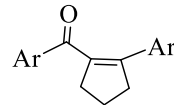
Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı

Danışmanı: Prof. Dr. Abdullah MENZEK
Ortak Danışman: Yrd. Doç. Dr. Yasin ÇETİNKAYA

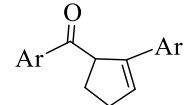
Elektronca zengin aromatik bileşiklerin $AlCl_3$ varlığında adipoilklorür ile tepkimelerinden ilgili bis-1,6-diaril-1,6-diketonlar sentezlendi. Aromatik bileşikler olarak sırayla 1,2-dimetoksibenzen (veratrol), 1,3-dimetoksibenzen, 1,4-dimetoksibenzen, 1,2,3-trimetoksibenzen, tiyofen, pirrol ve furan kullanıldı ve bunların diketonları (**101**, **106**, **109**, **112**, **161**, **173** ve **175**) elde edildi. Bu bis-ketonların (**173** ve **175** hariç) $HCl/HOAc$ ile tepkimeleri ana ve yan ürünleri verdi. Çoğu bis-ketonların ve ana ürünlerinin katalitik hidrojenasyon, $NaBH_4$ ile indirgenme gibi tepkimeleri yapıldı. Tepkimeler sonucunda siklopentan türevi bileşikler elde edildi ve yapıları aydınlatıldı.



Bis-1,6-diaril-1,6-diketon



Ana ürün



Yan ürün

2016, 265 sayfa

Anahtar Kelimeler: Diketon, indirgeme, bromlama, demetilleme, fenolik bileşik

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

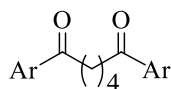
SYNTHESIS OF BIS-1,3-DIARYLPROPANE DERIVATIVES INCLUDING CYCLOPENTANE UNIT

Tekin ARTUNÇ

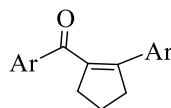
Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Department of Organic Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Abdullah MENZEK
Co Supervisor: Yrd. Doç. Dr. Yasin ÇETİNKAYA

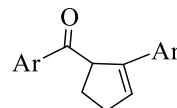
Bis-1,6-diaryl-1,6-diketones were synthesized from reactions of electron-rich aromatic compounds with adipoylchloride in the presence AlCl_3 . 1,2-dimethoxybenzene (veratrol), 1,3-dimethoxybenzene, 1,4-dimethoxybenzene, 1,2,3-trimethoxybenzene, thiophene, pirrol and furan were used in these reactions as aromatic compounds and their corresponding bis-1,6-diaryl-1,6-diketones (**101**, **106**, **109**, **112**, **161**, **173** and **175**) were obtained. The reactions of the bis-ketones except **173** and **175** in the mixture of HCl - HOAc gave major and minor products. The reactions such as catalytic hydrogenation and reduction with NaBH_4 of most bis-ketones and their major products were performed. As a result of the reactions, bis-1,3-diarylpropane derivatives including cyclopentane unit were obtained and their structures were identified.



Bis-1,6-diaryl-1,6-diketone



Ana ürün



Yan ürün

2016, 265 pages

Keywords: diketone, reduction, bromination, demethylation, phenolic compound

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiş ve Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (BAP-2012/154 BAP, 2014/51 ve BAP 2015/87) tarafından desteklenmiştir.

Çalışmalarında ve tez yazımı esnasında bana her türlü desteği ve kolaylığı sağlayan, bilgi, düşünce ve tecrübelerinden faydalandığım, sonsuz hoşgörü ve anlayışı ile destek olan, yoğun çalışma temposu içerisinde öneri ve yardımlarını esirgemeyerek yetiştirmemi sağlayan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Abdullah MENZEK'e,

Laboratuvar çalışmalarında pek çok konuda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve üzerimde emeği olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Yasin ÇETİNKAYA'ya, tezin düzenlenmesinde katkısı olan Sayın Dr. Özlem GÜNDOĞDU'ya, laboratuvar arkadaşlarıma ve değerli bölüm hocalarıma,

NMR spektrumlarının alınmasında ve yorumlanmasında gösterdikleri titiz çalışma ve değerli katkılarından dolayı çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ, Sayın Uz. Barış ANIL ve Sayın Uz. Murat ACAR'a, X-ray analizlerinde yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Ertan ŞAHİN'e, biyolojik aktivite çalışmalarında yardımını esirgemeyen kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN'e, elementel analizlerin alınmasında Sayın Uz. Ufuk ATMACA'ya teşekkür ederim.

Doktora çalışmamda manevi desteğini her zaman hissettiğim, gösterdiği özveri, sabır ve anlayışından dolayı büyük minnet borçlu olduğum kıymetli eşim Ayşe ARTUNÇ'a, kızım Erva ve oğlum Ahmet Eray'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Hayatımın her döneminde olduğu gibi doktora çalışmamda da bana destek olan, sabır ve anlayış gösteren anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Tekin ARTUNÇ

Mayıs, 2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Fenolik Bileşikler Kimyası.....	1
1.2. Fenolik Bileşiklerin Biyoaktiviteleri	5
1.3. Fenolik Bileşiklerin İnsan Sağlığı Açısından Önemi	8
1.4. Besin Kaynaklarındaki Fenolik Bileşikler	11
1.5. Fenolik Bileşikler İçeren Meyve ve Sebzeler.....	12
1.6. Fenolik Bileşikler İçeren İçecekler.....	14
1.7. Tarımsal Sanayi Yan Ürünlerinden Gelen Fenolik Bileşikler.....	14
1.8. Gıda Antioksidanları Olarak Fenolik Bileşikler.....	15
1.9. Güneş Kremlerinde Bulunan Diketon Yapılı Bileşikler ve Özellikleri.....	16
2. KAYNAK ÖZETLERİ	19
2.1. Friedel-Crafts Açılmesi	19
2.2. Aromatik Nitrolama	19
2.3. Demetilleme Metodları.....	20
2.3.1. İyonik sıvıda magnezyum iyodür ile demetilleme	21
2.3.2. HBr ile demetilleme	21
2.3.3. BeCl ₂ ile demetilleme	21
2.3.4. Sodyum izopropil tiyolatla demetilleme	22
2.3.5. SnO ₂ ile demetilleme.....	22
2.3.6. MeMgI ile demetilleme	23
2.3.7. Piridin hidroklorür ile demetilleme	23
2.3.8. AlCl ₃ ile demetilleme	24
2.3.9. BBr ₃ ile demetilleme tepkimesi.....	25

2.3.10. Moleküler bromlama	26
2.4. Aldehit ve Ketonların Wolf-Kishner İndirgenmesi.....	28
2.5. Bazı Fenolik Bileşiklerin Sentezleri.....	29
2.6. 1,6-Bis- Keton Türevi Bileşiklerin Sentezleri ve Bazı Tepkimeleri	32
2.7. 1,6-Bis-Keton Türevi Bileşiklerin Düzenlenmeleri	35
2.8. Çalışmanın Amacı	36
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	38
3.1. Diketon 101 'in Friedel-Crafts Reaksiyonu ile Sentezi.....	38
3.2. Diketon 101 'in NaBH ₄ ile İndirgenmesi	38
3.3. Diketon 101 'in Ac ₂ O ve HNO ₃ ile Tepkimesi	39
3.4. Diketon 101 'in AlCl ₃ veya HCl/HOAc ile Tepkimesi	40
3.5. Düzenlenme Ürünü 118 'in Katalitik Hidrojenasyonu.....	41
3.6. Düzenlenme Ürünü 118 'in Hidrazin Hidrat ile Tepkimesi	45
3.7. İndirgenme Ürünü 121 'in Bromlanma Tepkimesi	45
3.8. İndirgenme Ürünü 121 'in Nitrolanma Tepkimesi.....	48
3.9. Ester 125 'in Sentezi.....	49
3.10. Düzenlenme Ana Ürünü 118 'in Nitrolanması.....	50
3.11. Düzenlenme Yan Ürün 119 'un NaBH ₄ ile İndirgenmesi	51
3.12. 1,6-Bis(4-hidroksi-3-metoksifenil) hekzan-1,6-dion (129)'un Sentezi.....	52
3.13. Düzenlenme Ana Ürünü 118 'in AlCl ₃ ile Tepkimesi	54
3.14. 1,2-Fenilen Diasetat (135) Bileşiğinin Sentezi.....	59
3.15. Düzenlenme Ana Ürünü 118 'in BBr ₃ ile Demetilleme Tepkimesi.....	60
3.16. Keton 120 'nin BBr ₃ ile Demetilleme Tepkimesi	61
3.17. Bileşik 121 'in BBr ₃ ile Demetilleme Tepkimesi.....	61
3.18. 1,3-Dimetoksi Benzen (105)'in AlCl ₃ Katalizörlüğünde Adipoilklorür ile Tepkimesi.....	62
3.19. 1,6-bis(2,4-dimetoksifenil) hekzan-1,6-diol (144) Sentezi	64
3.20. 1,4-Dimetoksi Benzenin AlCl ₃ Varlığında Adipoilklorürle Tepkimesi	65
3.21. Keton 109 'un Bromlanması	67
3.22. Keton 109 'un NaBH ₄ ile İndirgenmesi	68
3.23. Diketon 109 'un CH ₂ Cl ₂ Ortamında AlCl ₃ ile Tepkimesinden 110 ve 151 Bileşiklerin Sentezi	69

3.24. 1,2,3-Trimetoksi Benzen (111)’in $AlCl_3$ Katalizörlüğünde Adipoilklörür ile Tepkimesi.....	72
3.25. Bileşik 113 ’ün Bromlanması.....	74
3.26. Düzenlenme Ürünü 153 ’ün Hidrojenlenmesi.....	75
3.27. Düzenlenme Ürünü 153 ’ün Hidrazinle Tepkimesi	75
3.28. Bileşik 156 ’nın Bromlanması.....	76
3.29. Tiyofen Diketon 161 ’in Sentezi	78
3.30. Tiyofen diketon 161 ’in $NaBH_4$ ile İndirgenmesi	79
3.31. Bileşik 161 ’in Brominasyonu.....	80
3.32. Bileşik 161 ’in $HCl/HOAc$ Ortamında Tepkimesi	81
3.33. Bileşik 168 ’in Hidrojenasyonu.....	82
3.34. Bileşik 168 ’in Hidrazinle Tepkimesi	82
3.35. Pirrolün Adipoilklörür ile Tepkimesi	83
3.36. Furanın Adipoilklörür ile Tepkimesi.....	84
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	87
4.1. Saflaştırma.....	87
4.2. Kromatografik Ayrımlar.....	87
4.2.1. Kolon kromatografisi	87
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	87
4.3. Spektrumlar	87
4.4. Kütle ve elementel analiz	87
4.5. Deneysel Kısım	88
4.5.1. 1,6-bis(3,4-dimetoksifenil)hekzan-1,6-dion (101)’in sentezi.....	88
4.5.2. 1,6-bis(3,4-dimetoksifenil)hekzan-1,6-diol (117)’nin sentezi	89
4.5.3. Diketon 101 ’in Ac_2O ve HNO_3 ile tepkimesi	90
4.5.4. Keton 101 ’in $AlCl_3$ veya $HCl/HOAc$ ile düzenlenmesi	90
4.5.5. Düzenlenme ürünü 118 ’in katalitik hidrojenasyonu	92
4.5.6. Düzenlenme ürünü 118 ’in hidrazin hidrat ile tepkimesi	94
4.5.7. İndirgenme ürünü 121 ’in bromlanma tepkimesi	95
4.5.8. 4-(2-(3,4-dimetoksibenzil) siklopentil)- 1,2-dimetoksibenzen (121)’in nitrolanma tepkimesi.....	96

4.5.9. (3,4-dimetoksifenil) (2-(3,4-dimetoksifenil) siklopentil) metil	
4-nitrobenzoat (126)'nın Sentezi	97
4.5.10. Düzenlenme ana ürünü 118 'in nitrolanması	99
4.5.10.a. (2-(4,5- dimetoksi-2- nitrofenil) siklopent-1-en-1-il) (3,4-dimetoksifenil)	
metanon (126) sentezi	99
4.5.10.b. (4,5-dimetoksi-2-nitrofenil)(2-(4,5-dimetoksi-2-nitrofenil)siklopent-1-	
en-1-il)metanon (127) sentezi	100
4.5.11. (3,4-dimetoksifenil)(2-(3,4- dimetoksifenil)siklopent-2-en-1-il)metanol	
(128)'in sentezi.....	101
4.5.12. 1,6-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil) hekzan-1,6-dion (129)'un sentezi	102
4.5.13. Bileşik 131 ve 132 'nin sentezi	103
4.5.14. 1,2-fenilen diasetat (135) bileşiğinin sentezi.....	104
4.5.15. 3,4-dihidroksifenil) (2-(3,4-dihidroksifenil) siklopent-1-en-1-il) metanon	
(137) sentezi: demetilleme tepkimeleri için standart yöntem	105
4.5.16. (3,4- dihidroksifenil) (2-(3,4- dihidroksifenil) siklopentil) metanon (138)	
sentezi.....	106
4.5.17. 4-(2-(3,4-dihidroksibenzil) siklopentil) benzen-1,2-diol (139) sentezi.....	107
4.5.18. 1,3-Dimetoksi benzen (105)'in AlCl ₃ katalizörlüğünde adipoilklorür ile	
tepkimesi	108
4.5.19. 1,6-bis(2,4-dimetoksifenil)hekzan-1,6-diolün (144) sentezi	111
4.5.20. 1,4-Dimetoksi benzen (108)'in CH ₂ Cl ₂ ortamında AlCl ₃ katalizörlüğünde	
adipoilklorür ile tepkimesi	112
4.5.21. Keton 109 'un bromlanması	116
4.5.22. 1,6-bis(2,5-dimetoksifenil)hekzan-1,6-diol (150) sentezi	117
4.5.23. Diketon 109 'un AlCl ₃ ile tepkimesi	118
4.5.24. 1,2,3-trimetoksi benzen (111)'in AlCl ₃ katalizörlüğünde adipoilklorür ile	
tepkimesi	119
4.5.25. Bileşik 113 'ün bromlanması	123
4.5.26. Düzenlenme ürünü 153 'ün hidrojenlenmesi	123
4.5.27. Düzenlenme ürünü 153 'ün hidrazinle tepkimesi.....	124
4.5.28. Bileşik 156 'nın bromlanması	126
4.5.29. Tiyoferin AlCl ₃ katalizörlüğünde adipoilklorür ile tepkimesi	127

4.5.30. Tiyofen diketon 161 'in NaBH ₄ ile İndirgenmesi	128
4.5.31. Bileşik 161 'in brominasyonu	129
4.5.32. Bileşik 161 'in HCl/HOAc ortamında tepkimesi	130
4.5.33. Bileşik 168 'in hidrojenasyonu.....	131
4.5.34. Bileşik 168 'in hidrazinle tepkimesi.....	132
4.5.35. Pirrolün adipoilklorür ile tepkimesi	133
4.5.36. Furanın adipoilklorür ile tepkimesi	134
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	136
KAYNAKLAR	150
EKLER.....	156
EK 1.....	156
EK 2.....	236
ÖZGEÇMİŞ	266

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

BHA	Bütil hidroksianisol
BHT	Bütil hidroksitoluen
[BMIM]BF ₄	1-bütil-3-metilimidazolyum tetrafloroborat
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
DHC	Dihidrokalikon
dt	Dubletin tripleti
ekv	Ekivalent
HRMS	Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometre
Hz	Hertz
IR	İnfrared spektrofotometresi
İTK (TLC)	İnce Tabaka Kromatografisi (Thin Layer Chromatography)
J	Jiromanyetik etkileşim sabiti
m	Multiplet
MHz	Megahertz
MS	Kütle spektrumu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PPA	Polifosforik asit
ppm	Parts per million (milyonda bir kısım)
q	Kuvartet
s	Singlet
t	Triplet
TBHQ	Tersiyer butilhidrokinon
TFA	Trifloroasetikasit
THF	Tetrahidrofuran
UV	Ultraviyole
α	Alfa
β	Beta
δ	Kimyasal kayma değeri
OS	Oda sıcaklığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Bazı önemli fenolik asitler.....	3
Şekil 1.2. Flavonoidin genel yapısı.....	3
Şekil 1.3. Flavonoid bileşikler.....	4
Şekil 1.4. Önemli fenolik bileşik sınıflarına ait örnekler.....	5
Şekil 1.5. Brom içermeyen biyolojik aktif polifenol bileşikler	6
Şekil 1.6. Brom içeren diaril fenolik bileşikler.....	7
Şekil 1.7. Triaril grubu içeren bromlu fenolik bileşik	8
Şekil 1.8. Fenolik bileşik 24	8
Şekil 1.9. Kamferol (25), mirisetin (26), kuersetin (27) bileşikler.....	13
Şekil 1.10. Butillenmiş hidroksianisol (28), butillenmiş hidroksitoluen (29), tersiyer butilhidrokinon (30)	15
Şekil 1.11. Kimyasal UV filtreler	16
Şekil 1.12. Avobenzon bileşiğinin keto-enol tautomerik yapısı	17
Şekil 1.13. Dihidrokalon yapısı (39) ve homoizoflavonoidler 40 ve 41.....	17
Şekil 1.14. Biyolojik aktivite gösteren doğal kalonlar.....	18
Şekil 2.1. Benzenin açılma tepkime mekanizması.....	19
Şekil 2.2. Benzenin nitrolanma tepkime mekanizması.....	20
Şekil 2.3. Magnezyum iyodür ile demetilleme tepkimesi	21
Şekil 2.4. Bileşik 45'in HBr ile demetilleme tepkimesi.....	21
Şekil 2.5. Bileşik 47'nin BeCl ₂ ile demetilleme tepkimesi.....	22
Şekil 2.6. Bileşik 49'un sodyum izopropil tiyolatla demetilleme tepkimesi	22
Şekil 2.7. Bileşik 51'in SnO ₂ ile demetilleme tepkimesi.....	23
Şekil 2.8. Bileşik 53'ün MeMgI ile demetilleme tepkimesi	23
Şekil 2.9. Bileşik 55'in Piridin hidroklorür ile demetilleme tepkimesi	23
Şekil 2.10. Bileşik 57'nin AlCl ₃ ile demetilleme tepkimesi	24
Şekil 2.11. Kinin (59)'un AlCl ₃ ile demetilleme tepkime mekanizması.....	24
Şekil 2.12. Bileşik 61'in BBr ₃ ile demetilleme tepkimesi	25
Şekil 2.13. Bir aril alkil eterin BBr ₃ ile demetilleme tepkime mekanizması.....	25
Şekil 2.14. Bileşik 63'ün BBr ₃ ile demetilleme tepkimesi	26

Şekil 2.15. Bileşik 65'in BBr ₃ ile demetilleme tepkimesi	26
Şekil 2.16. Bileşik 67'nin bromlama tepkimesi.....	27
Şekil 2.17. Bileşik 69'un farklı şartlarda bromlama tepkimeleri.....	27
Şekil 2.18. Bileşik 73'ün bromlanma tepkimesi.....	28
Şekil 2.19. Ketonların Wolf-Kishner tepkime mekanizması	29
Şekil 2.20. Keton 79'un Wolf-Kishner indirgenme tepkimesi	29
Şekil 2.21. Bileşik 81'den önemli homoizoflavonoidlerin sentezi	30
Şekil 2.22. Dihidrokalikon elde etme tepkimesi	30
Şekil 2.23. Doğal ürün 92	31
Şekil 2.24. Bileşik 97'nin sentezi	31
Şekil 2.25. Doğal ürün 92'nin sentez tepkimesi	32
Şekil 2.26. Veratrol (94)'ten diketon ve türevlerinin sentezi.....	33
Şekil 2.27. 1,3-Dimetoksi benzen (105)'in Friedel-Crafts ve Clemmensen tepkimleri.....	34
Şekil 2.28. 1,4-Dimetoksi benzen (108)'in Friedel-Crafts tepkimesi.....	34
Şekil 2.29. Bileşik 111'in Friedel-Crafts açılma ve indirgenme tepkimeleri	35
Şekil 2.30. Diketon 115'in düzenlenme tepkimesi	35
Şekil 2.31. Aromatik açılma tepkimesi yapılacak bileşikler	36
Şekil 2.32. Aromatik açılma tepkimesi sonucu elde edilmesi düşünülen bileşikler. .	37
Şekil 3.1. Diketon 101'in sentezi.....	38
Şekil 3.2. Alkol 117'nin sentezi.....	39
Şekil 3.3. Dinitrolu bileşik 102'nin sentezi	39
Şekil 3.4. Bileşik 101'in düzenlenme tepkimesi.....	40
Şekil 3.5. Bileşik 118'in katalitik indirgenme tepkimesi.....	41
Şekil 3.6. Keton 120'nin X-ray molekül yapısının görünümü	42
Şekil 3.7. Keton 120'nin X-Ray birim hücre görünümü	43
Şekil 3.8. Keton 120'nin X-Ray birim hücre görünümü	44
Şekil 3.9. Pirazol türevi 122'nin sentezi	45
Şekil 3.10. Bileşik 121'in bromlanma tepkimesi.....	46
Şekil 3.11. Pentabromlu 123 bileşiğinin X-ray molekül yapısının görünümü	47
Şekil 3.12. Pentabrom 123 bileşiğinin X-Ray birim hücre görünümü	47
Şekil 3.13. Pentabrom 123 bileşiğinin X-Ray birim hücre görünümü	48

Şekil 3.14. Dinitrolu bileşik 124 'ün sentezi	48
Şekil 3.15. Ester 125 'in sentezi	49
Şekil 3.16. Mono nitrolu bileşik 126 'nın sentezi.....	50
Şekil 3.17. Dinitrolu bileşik 127 'nin sentezi	51
Şekil 3.18. Alkol 128 'in sentezi.....	52
Şekil 3.19. Bileşik 57 'nin $AlCl_3$ ile demetilleme tepkimesi	52
Şekil 3.20. Bileşik 129 'un sentezi	53
Şekil 3.21. Düzenlenme ürünü 118 'in $AlCl_3$ ile demetilleme tepkimesi.....	54
Şekil 3.22. Düzenlenme ürünü 118 'in $AlCl_3$ ile demetilleme tepkimesi sonucu oluştugu düşünölen ürünler	55
Şekil 3.23. Bileşik 131 'in X-ray molekül yapısının görünümü	58
Şekil 3.24. Bileşik 131 'in X-Ray birim hücre görünümü.....	58
Şekil 3.25. Bileşik 131 'in X-Ray birim hücre görünümü.....	59
Şekil 3.26. Katekol (134)'ün asetatlanma tepkimesi	59
Şekil 3.27. Diasetatlı bileşik 135 'in adipoiklorürle tepkimesi.....	60
Şekil 3.28. Bileşik 137 'nin sentezi	60
Şekil 3.29. Bileşik 138 'in sentezi	61
Şekil 3.30. Bileşik 139 'un sentezi	62
Şekil 3.31. Bileşik 105 'in adipoiklorür (100) ile tepkimesi sonucu oluşın ürünler	63
Şekil 3.32. Alkol 144 'ün sentezi.....	65
Şekil 3.33. Bileşik 108 'in adipoiklorür (100) ile tepkimesi sonucu oluşın ürünler	66
Şekil 3.34. Bileşik 149 'un sentezi	67
Şekil 3.35. Alkol 150 'nin sentezi.....	68
Şekil 3.36. Bileşik 109 'un $AlCl_3$ ile tepkimesi	69
Şekil 3.37. Bileşik 151 'in X-ray molekül yapısının görünümü	71
Şekil 3.38. Bileşik 111 'in adipoiklorür (100) ile tepkimesi sonucu oluşın ürünler	73
Şekil 3.39. Bromlu bileşik 155 'in sentezi.....	74
Şekil 3.40. Bileşik 156 'nın sentezi	75
Şekil 3.41. Bileşik 157 'nin sentezi	76
Şekil 3.42. Bileşik 156 'nın bromlanma tepkimesi.....	77
Şekil 3.43. Bileşik 161 'in sentez tepkimeleri	78
Şekil 3.44. Bileşik 161 'in sentezi	79

Şekil 3.45. Alkol 166 'nın sentez tepkimesi	79
Şekil 3.46. Bileşik 166 'nın sentezi	80
Şekil 3.47. Dibromlu bileşik 167 'nin sentezi	80
Şekil 3.48. Diketon 161 'in düzenlenme tepkimesi	81
Şekil 3.49. Bileşik 168 'in katalitik hidrojenasyonu	82
Şekil 3.50. Bileşik 171 'in sentezi	83
Şekil 3.51. Bileşik 173 'ün sentezi	83
Şekil 3.52. Diketon 175 'in sentezi	84
Şekil 3.53. Bileşik 175 'in farklı yoldan sentezi	84
Şekil 5.1. 117 ve 102 nolu bileşiklerin sentezi	136
Şekil 5.2. Bileşik 101 'in düzenlenme tepkimesi	137
Şekil 5.3. Bileşik 135 'in sentezi	137
Şekil 5.4. Bileşik 177 'nin sentez tepkimeleri	138
Şekil 5.5. Bileşik 118 'in çeşitli transformasyonları	139
Şekil 5.6. 123 ve 125 nolu bileşiklerin sentezi	140
Şekil 5.7. 130, 131 ve 137 nolu bileşiklerin sentezi	141
Şekil 5.8. Sentezlenen bazı fenolik bileşikler	141
Şekil 5.9. Bileşik 105 'in Friedel-Crafts açılma tepkimesi sonucu oluşan ürünler.....	142
Şekil 5.10. Alkol 144 bileşiğinin sentezi	142
Şekil 5.11. Bileşik 108 'in açılma tepkimesi	143
Şekil 5.12. 149, 150 ve 151 bileşiklerinin sentezi	144
Şekil 5.13. 112, 113, 152, 153, 154 ve 155 bileşikleri	145
Şekil 5.14. 156, 157, 158 ve 159 nolu bileşiklerin sentezi	146
Şekil 5.15. 166, 167, 170 ve 171 nolu bileşiklerin sentezi	147
Şekil 5.16. Pirrol diketon 173 ve furan diketon 175 bileşikleri	147
Şekil 5.17. Bis-1,6-diaril-1,6-diketonlardan düzenlenme ürünlerinin oluşum mekanizması	148
Şekil 5.18. 189 türevi bileşiklerin sentez tepkimesi	149

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Temel polifenolik bileşikler sınıfı	2
Çizelge 3.1. Human Carbonic Anhydrase (hCA) I ve II izoenziminin esteraz aktivitesi üzerinde inhibisyon etkisi gösteren bileşiklerin IC ₅₀ ve Ki değerleri ve inhibisyon türleri	86



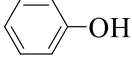
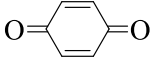
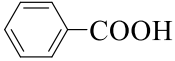
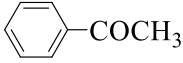
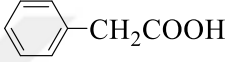
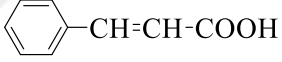
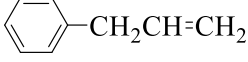
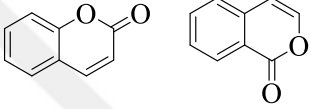
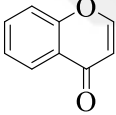
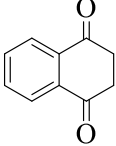
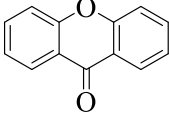
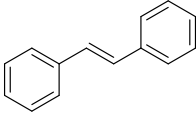
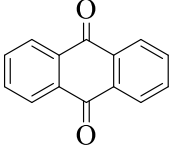
1. GİRİŞ

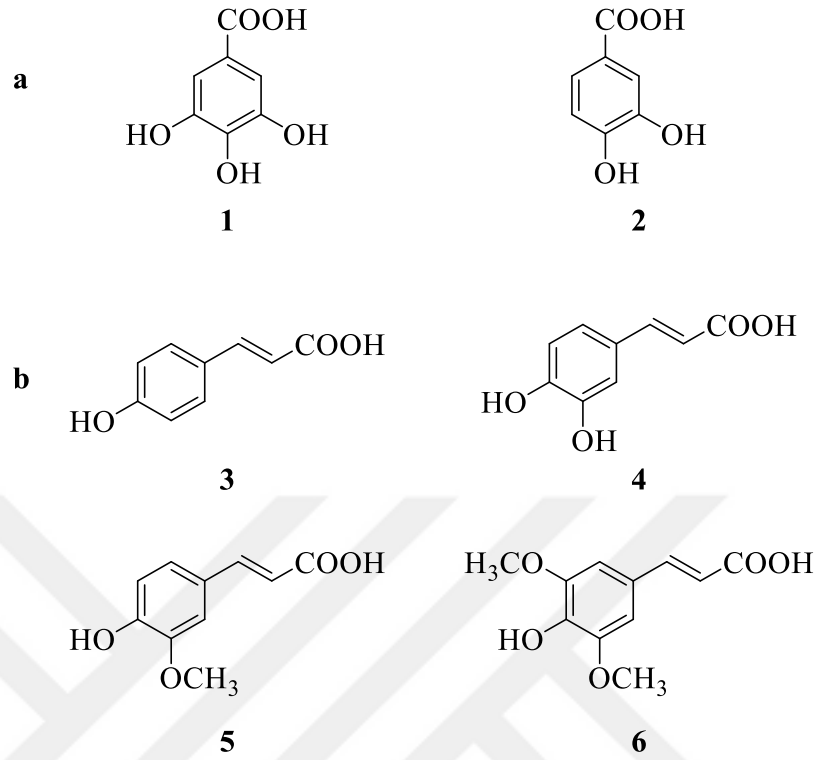
1.1. Fenolik Bileşikler Kimyası

Fenolik bileşikler ve genel olarak polifenoller olarak adlandırılan bu yapılar, bitkilerde çok fazla miktarda bulunan, çevresel faktörlere karşı bitkilerde koruma sağlayan, meyvelere ve sebzelere renk, koku, tat veren, çiçeklere renk ve koku veren bileşiklerdir (Sarıkaya 2009). Bu bileşiklerde, benzen halkasına bir veya daha fazla hidroksil grubu bağlıdır. Fenolik bileşiklerdeki aromatik halka, tek olabildiği gibi birden çok halka da olabilir (Bravo 1998). Doğada oluşan fenolik bileşikler geniş oranda yapısal çeşitliliğe sahiptir. Bu farklı özelliklere sahip olan temel fenolik bileşiklerin kimyasal yapıları, Çizelge 1.1’de gösterildiği gibi çeşitli sınıflara ayrılabilir (Bravo 1998). Bitkisel kaynaklı yapılarda bulunan fenolik bileşikler, fenolik asitler ve flavonoidler olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar (Sarıkaya 2009).

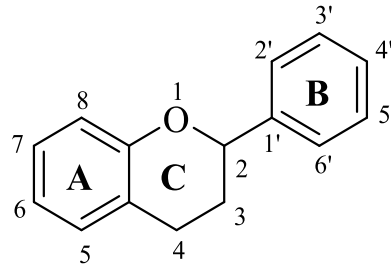
Fenolik asitler, hidroksibenzoik asit ve hidroksi sinnamik asitler olmak üzere iki alt sınıftan oluşur. Hidroksibenzoik asitler benzen halkasına karboksil grubunun bağlı olduğu ve yaygın C_6-C_1 fenilmetan yapısında olup gallik (1), p-hidroksi benzoik, protokateşuik (2), vanilik ve şiringik asitler içerir. Hidroksi sinnamik asitler (C_6-C_3) fenilpropan yapısındadır. Bu yan zincirli üç karbondan oluşmuş aromatik bileşiklerin en yaygın olanlarına p-kumarik (3), kafeik (4), ferulik (5) ve sinapik (6) asitler örnek verilebilir. Bu bileşikler düşük molekül ağırlığına sahip olan önemli fenolik yapılardır. Bazı önemli hidroksi benzoik asit (a) ve hidroksi sinnamik asit (b) örnekleri aşağıda verilmiştir (Bravo 1998) (Şekil 1.1).

Çizelge 1.1. Temel polifenolik bileşikler sınıfı

FENOLİK SINIF	İSKELET YAPI	BASİT YAPI
Basit fenolikler	C ₆	
Benzokinonlar	C ₆	
Fenolik Asitler	C ₆ -C ₁	
Asetofenonlar	C ₆ -C ₂	
Fenil asetik asitler	C ₆ -C ₂	
Hidroksisinnamik asitler	C ₆ -C ₃	
Fenil propenler	C ₆ -C ₃	
Kumarinler, izokumarinler	C ₆ -C ₃	
Kromonlar	C ₆ -C ₃	
Naftokinonlar	C ₆ -C ₄	
Ksantonlar	C ₆ -C ₁ -C ₆	
Stilbenler	C ₆ -C ₂ -C ₆	
Antrakinonlar	C ₆ -C ₂ -C ₆	
Flavonoidler	C ₆ -C ₂ -C ₆	
Lignanlar, neolignanlar	(C ₆ -C ₃) ₂	
Ligninler	(C ₆ -C ₃) _n	



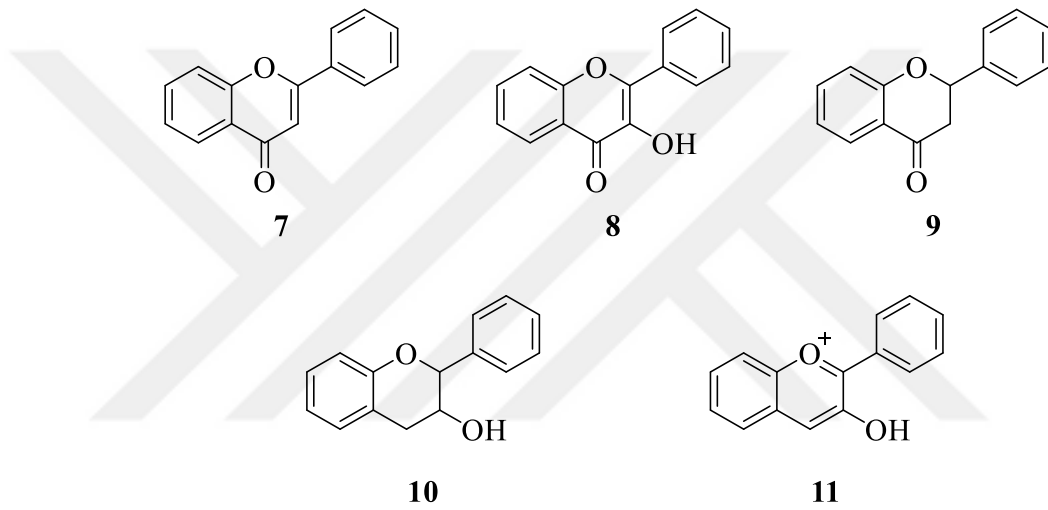
Şekil 1.1. Bazı önemli fenolik asitler



Şekil 1.2. Flavonoidin genel yapısı

Bitkisel fenolik bileşiklerin en büyük grubunu oluşturan flavonoidler ise, bitkilerde doğal olarak çok fazla miktarda bulunan bileşiklerdir (Harborne *et al.* 1999). Flavonoidler de düşük molekül ağırlığına sahip bileşikler olup $C_6-C_3-C_6$ yapısında düzenlenmiş, on beş karbon atomundan oluşmuşlardır. Flavonoidler difenilpropan yapısındaki bileşiklerdir. Bu flavonoid bileşikleri, genellikle A ve B olmak üzere iki aromatik halka ile bu halkalar arasında C şeklinde heterohalkalı yapı içermektedir (Şekil 1.2). Flavonoid bileşikleri, flavonlar (7), flavonollar (8), flavanonlar (9), flavanollar (10)

(veya kateşinler), izoflavonlar, flavanonollar, ve antosiyanidinler (**11**) şeklinde bulunurlar (Şekil 1.3). Özellikle sebze ve meyvelerde bol miktarda bulunan bu bileşikler potansiyel biyoaktif özellikler göstererek, başta kanser ve kalp hastalıkları olmak üzere pek çok hastalığın önlenmesinde önemli rol alırlar (Hollman and Katan 1999). Bu flavonoid sınıflarında bulunan flavonlar ve flavonollar en yaygın şekilde bulunurlar. Bu bileşikler özellikle insan sağlığı açısından önemli roller üstlenen ve yapısal çeşitliliği çok fazla olan örneklerdir (Harborne *et al.* 1999).



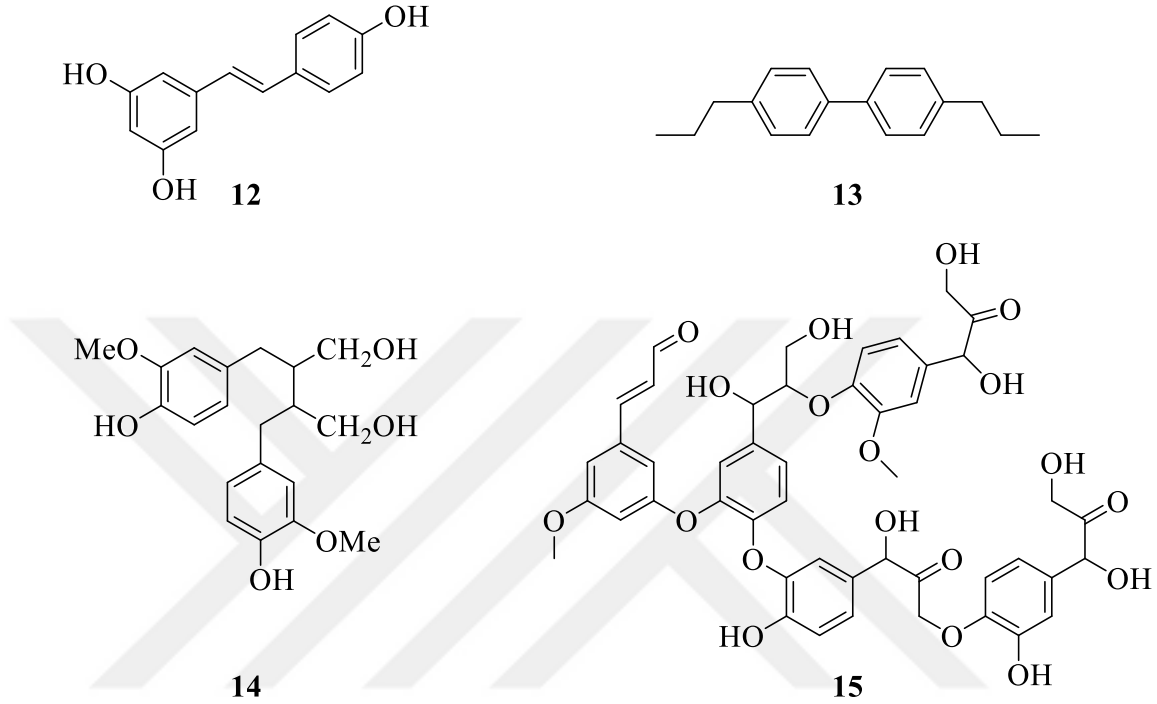
Şekil 1.3. Flavonoid bileşikleri

Stilbenler difenil etilen yapısındaki bileşiklerdir. Stilben yapısındaki fenolik bileşiklere resveratrol (**12**) örnek verilebilir (Li *et al.* 2014).

Neolignanlar (**13**)’da propil zincir tarafının β karbon atomundan diğerine iki propil benzene katılmasıyla oluşan bir yapıdır.

Lignanlar (**14**) bitkilerde bulunan polifenollerdir (Pietta 2000). Lignanlar 2,3-dibenzil bütan yapısında (**14**) olup iki sinnamik asit bileşiğinin dimerizasyonu ile oluşmuş fenolik bileşiklerdir (Pandey and Rizvi 2009).

Ligninler (15) ise bitkilerde bulunan büyük fenolik polimer bileşiklerinden bir gruptur (Bravo 1998). Bu yapıdaki fenolik bileşikler aşağıda verilmiştir (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Önemli fenolik bileşik sınıflarına ait örnekler

1.2. Fenolik Bileşiklerin Biyoaktiviteleri

Polifenoller basit bileşiklerden başlayarak çok daha karmaşık polimerik maddelere kadar sıralanan büyük yapı türlerine sahip bileşiklerdir. Bu bileşikler pek çok bitki çeşidinde geniş bir şekilde yayılan ve biyolojik aktivite gösteren önemli moleküllerdir (Pârvu *et al.* 2011). Polifenoller polifenolik bir yapı içeren antioksidanlardır ve serbest radikal sonlandırıcılar olarak hareket eden antioksidan ajan sınıfıdır (Pourmorad *et al.* 2006).

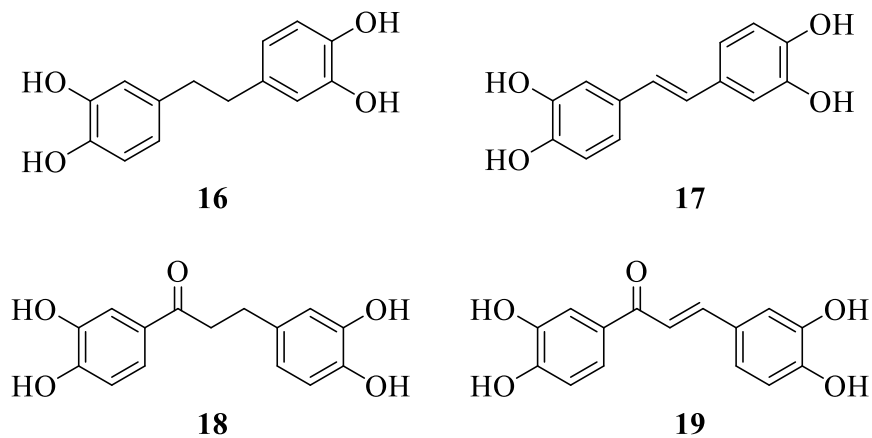
Farklı polifenol sınıfları DNA, hücre zarı ve hücre bileşenlerine serbest radikallerin yol açtığı zararlara karşı koruma sağlayarak zincir kırıcı antioksidanlar gibi hareket etme kabiliyeti gösterir (Halliwell 1996; Madhujith and Shahidi 2009). Bir gıdadaki toplam

polifenol içeriğinin zenginliği onun antioksidan kapasitesinin iyi bir göstergesidir. Bu noktadan hareketle yapılan çeşitli çalışmalar antioksidan kapasite ile polifenol içeriği arasında büyük bir ilişki olduğunu göstermiştir (Simonetti *et al.* 1997; Pellegrini *et al.* 2000).

Antioksidan etkiye sahip olan bileşikler, hidrojen atomu vericisi olarak etki gösterirler ve zincir oluşturan radikalleri daha az reaktif yapılara dönüştürerek oluşan serbest radikalleri temizlerler. Fenollerin oksijeninde oluşan radikaller, aromatik halkaya rezonansla dağıldığı için kararlı olur. Bundan dolayı antioksidan karakterli moleküllerin yapılarında genellikle fenolik yapı bulunur (Sarıkaya 2009).

Fenolik bileşiklerin yapısı, onların radikal temizleme ve metal şelat aktiviteleri için önemli bir belirleyicidir ki bu da yapı-aktivite ilişkisi olarak adlandırılır. Örneğin fenolik asitlerin antioksidan aktivitesi karboksil fonksiyonel grubuna yakın hidroksil gruplarının pozisyonu ve sayısına bağlıdır (Rice-Evans *et al.* 1996).

Fenolik bileşiklerin önemli biyoaktiviteleri arasında serbest radikallerin süpürücülüğü, lipid oksidasyon inhibisyonu, hidroperoksit oluşumunun azaltılması da dahil olmak üzere antioksidan aktiviteleri yaygın bir şekilde çalışılmıştır (Sato *et al.* 1996).

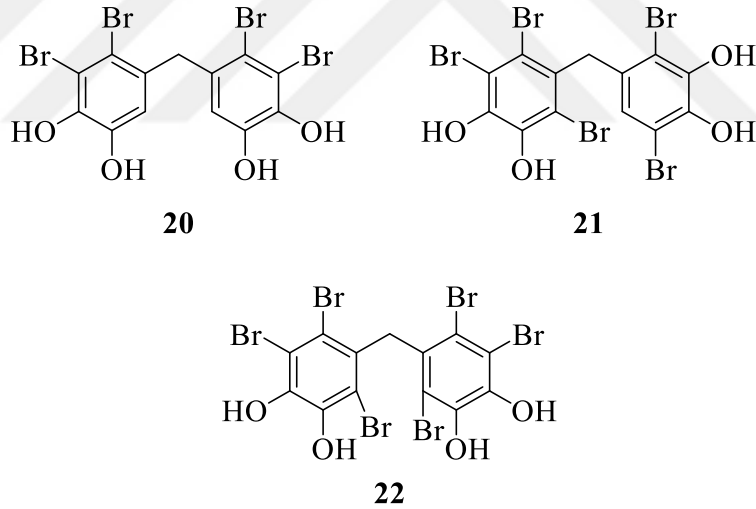


Şekil 1.5. Brom içermeyen biyolojik aktif polifenol bileşikler

Canlı yapısında bulunan ve brom içermeyen polifenol **16-19** bileşikleri biyolojik aktiviteye sahiptirler (Covas *et al.* 2006) (Şekil 1.5).

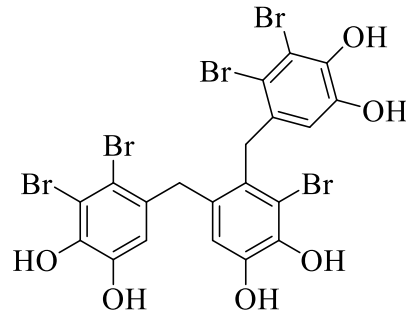
Canlı organizmalarda brom fenol bileşiklere de sıklıkla rastlanır. Özellikle deniz canlılarında, deniz bitki ve hayvanlarında bol miktarda bromlu fenolik bileşikler bulunmaktadır (Gribble 1999). Deniz algleri de biyolojik aktiviteye sahip bromfenol bileşikler içeren önemli kaynaklardır. *Rhodomelaceae* ailesinden kırmızı bir deniz algi olan *Rhodomela confervoides* dikkate değer aktivite gösteren bileşiklere sahip olup aynı zamanda antibiyotiklerde hammadde olarak kullanılmıştır (Xu *et al.* 2003).

Doğal ürün olan **20-22** yapısındaki bileşikler diaril grubu ihtiva eden bromlu fenollerdir (Wang *et al.* 2005) (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. Brom içeren diaril fenolik bileşikler

Benzer şekilde triaril ihtiva eden bromlu **23** nolu bileşik de bir doğal üründür (Xu *et al.* 2003) (Şekil 1.7).

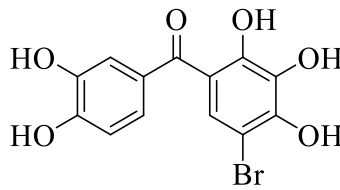


23

Şekil 1.7. Triaril grubu içeren bromlu fenolik bileşik

Bu doğal ürünler antioksidan aktivite, protein tirozinfosfataz enziminin inhibitörü, antibakteriyel, sitotoksik aktivite, aldoz redüktaz enzim inhibitörü ve beslenme bozukluğuna karşı önemli biyolojik aktivitelere sahiptirler (Balaydın *et al.* 2010).

Bromfenol bileşik 24'ün de antioksidan ve karbonik anhidraz enzim inhibisyon çalışmaları yapılmış, önemli bulgular elde edilmiştir (Çetinkaya *et al.* 2012) (Şekil 1.8).



24

Şekil 1.8. Fenolik bileşik 24

1.3. Fenolik Bileşiklerin İnsan Sağlığı Açısından Önemi

Polifenoller ve flavonoidler sağlık ve gıda sektörlerinde önemli uygulamaları olan ve özellikle bitkilerde yaygın bir şekilde bulunan bileşiklerdir (Sarıkaya and Ladisch 1999).

Fenolik bileşiklerin antioksidan özelliklerinden dolayı insan sağlığına faydaları vardır. Antioksidan polifenollerin oksidatif stresi, (reaktif oksijen ile meydana gelen stres) azaltmalarından dolayı kardiyovasküler hastalık ve kanser risklerini de azalttığına dair bulgular vardır (Arts and Hollman 2005).

Fenolik bileşiklerin kalp damar hastalıkları, kalp hastalıkları, diyabet, obezite, belirli kanser türleri gibi birçok kronik hastalıkları iyileştirdiği tespit edilmiştir. Ayrıca medikal fonksiyonları geliştirdiği ve kan basıncını düşürdüğü bilinmektedir (Liu 2007; Yawadio *et al.* 2007).

Polifenoller insanlarda antibakteriyel, antiiltihaplanma, antialerjenik, antiartrojenik ve antitrombotik etkiler de gösterirler (Ajila *et al.* 2010).

Polifenoller aynı zamanda hücre içinde önemli faaliyetler gösteren, plazma, hücre zarı, transkripsiyon faktörleri ve enzim aktiviteleri üzerinde gösterdiği etkileri sayesinde de antioksidan olarak işlev görebilir (Garcia-Alonso *et al.* 2006).

Bitki polifenollerini birden fazla hidroksil grubu bağlı olan ve en az bir aromatik hidrokarbon halkası paylaşan büyük moleküllerdir. Bütün bitki polifenollerini serbest radikallerin oksidasyonuna karşı dayanıklı olan önemli bileşiklerdir (Visioli 2012).

Laboratuvarlarda yapılan pek çok deney bitkilerin antioksidan kapasitelerinin büyük katkısının genellikle fenolik bileşikler olduğunu kanıtlamıştır. Rosmarinik asit, ferulik, kafeik, klorojenik, vanilik, p-hidroksi benzoik asit, p-kumarik asit, protokateşuik asit ve benzeri fenolik yapıların antioksidan potansiyeline katkıda bulunduğu belirlenmiştir (Slusarczyk *et al.* 2009; Roy *et al.* 2010).

Bitki polifenollerini serbest radikalleri temizlediği için antioksidan özellik gösterirler. Polifenollerin antioksidan kapasitesi aromatik çekirdeğin yapısına ve hidroksil süstituentlerinin sayısı ve pozisyonuna bağlıdır. Gerçekten de, polifenolik hidroksil hidrojen atomu serbest radikalleri birleştirerek serbest radikal zincir reaksiyonlarının

yayılmasını sonlandırır. Daha fazla hidroksil grubu içeren polifenollerin, daha güçlü antioksidan kapasiteye sahip oldukları düşünülebilir (Bassama *et al.* 2010). Ancak, polifenollerin antioksidan kapasite ve inhibitör etkileri arasındaki ilişki hala belirsizdir (Liu *et al.* 2015).

Bitkiler tarafından sentezlenen bitkisel kökenli çeşitli yiyecek ve içecekler fenolik bileşiklerin birkaç nonflavonoid sınıflarını içerir. Bunlar arasında resveratrol (**12**) en çok dikkati çekmiş ve stilben fitoaleksinin ana aktif bileşiği olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin insan sağlığı açısından yararlı olduğu tahmin edilmektedir. Resveratrolün monofenol ve difenol olmak üzere iki fenolik halkası bulunmaktadır. Resveratrol hücrel faaliyetlerin geniş bir alanını etkileyen antioksidan özelliğe sahip doğal bir ürün olarak bilinir. Aynı zamanda hücre dışında da etkili antioksidan ve radikal süpürücü aktiviteye sahiptir. Resveratrol antioksidan ve radikal süpürücü özelliği ile birlikte insan vücudu üzerinde göstermiş olduğu yararlı etkileri sayesinde bugün tüm dünyada ilgi odağı olmuştur. Antioksidan özelliklerinden dolayı aynı zamanda ilaç ve gıda endüstrisinde de bu amaçla kullanılmaktadır (Gülçin 2010).

Bitki fenollerinin önemli antioksidan, antitümör, antiviral, anti ateşlenme ve antibiyotiklere karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (Apak *et al.* 2007; Zhang *et al.* 2011).

Süperoksit anyon radikalleri ($\bullet\text{O}_2^-$), hidroksil radikalleri ($\bullet\text{OH}$) gibi serbest radikaller içeren ve H_2O_2 ve singlet oksijen gibi serbest olmayan radikal türleri içeren Reaktif oksijen türleri (ROS), aktive edilmiş oksijenin çeşitli türlerini oluşturur (Yıldırım *et al.* 2000).

Reaktif oksijen türleri (ROS) kalp-damar hastalıkları, kanser, yaşlanma, nörodejeneratif ve diyabet gibi pek çok hastalıklarda önemli rol oynar. Doğal polifenoller bitkisel ilaçların en büyük grubunu oluşturur ve oksidatif strese bağlı hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için potansiyel antioksidanlar olarak önemi gittikçe daha fazla artmaktadır (Bravo 1998).

Serbest radikallerin ve ROS'un insan vücudunda meydana getirdiği hasarların önlenmesinin önemi özellikle son yıllarda bilim dünyasının dikkatini çekmiştir. Bu moleküllerin özellikle hücrel hasarı ve yaşlanma faktörlerini kötüleştirdiği tespit edilmiştir (Lai *et al.* 2001). ROS bilim insanları arasında önemli ilgi uyandırmıştır. ROS'un biyolojik ve tıbbi sistemlerde etkilerinin geniş bir alanı birçok deneysel araştırmalarda incelenmiştir (Büyükokuroğlu *et al.* 2001).

1.4. Besin Kaynaklarındaki Fenolik Bileşikler

Doğal polifenoller bitkilerin ikincil doğal maddeleri olup pek çoğunun bitkisel gıdalarda bulunduğu tespit edilmiştir (Pandey and Rizvi 2009).

Fenolik bileşikler bitki kökenli hemen hemen bütün yiyeceklerde bulunmasına rağmen insanların beslenmesinde bu bileşiklerin temel kaynakları meyve, sebze ve içeceklerdir (Hertog *et al.* 1993).

Polifenoller meyve, sebze, yiyecek ve içeceklerde acılık, sertlik, renk, tat, koku ve oksidatif kararlılığı etkiler (Pandey and Rizvi 2009).

Doğal polifenoller pek çok meyve ve sebzede, çay, hububat, tıbbi bitkiler, mikroalgler ve yenilebilir bitkiler ve kır çiçekleri gibi birçok bitki ve gıdaların yapısında bulunmuştur (Deng *et al.* 2013). Ayrıca polifenoller baharatlarda, tahıllarda ve farklı tür içeren içeceklerde (meşrubat) bolca bulunan ve doğal olarak oluşan bileşiklerdir (Liu *et al.* 2015). Örneğin yeşil çay, kahve, kırmızı şarap ve çikolata gibi polifenolce zengin bazı besinler, pek çok ülkede yaygın bir şekilde tüketilmektedir. Son zamanlarda büyük miktarda polifenol içeren bazı bitki özleri örneğin biberiye özü ve bambu yapraklarının içerisinde bulunan fenolik bileşiklerin antioksidan özelliklerinden yararlanarak bu bitkiler pek çok ülkede yiyecek katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Bütillenmiş hidroksianisol (BHA) ve bütillenmiş hidroksitoluen (BHT)'in antioksidan özellikleri karşılaştırıldığında bitki polifenolleri insanın günlük besin ihtiyacının önemli

bir bileşeni olarak temsil edildiği için tüketiciler tarafından daha güvenilir kabul edilmiş ve daha çok tüketilmiştir (Liu *et al.* 2015).

Doğal antioksidan bir polifenol madde olan resveratrol yenilebilir bitkilerin yaprak ve meyvelerinde, özellikle yer fıstığı, dut, üzüm ve kırmızı şarap gibi gıdalarda doğal olarak oluşan bir bileşiktir (Gülçin 2010).

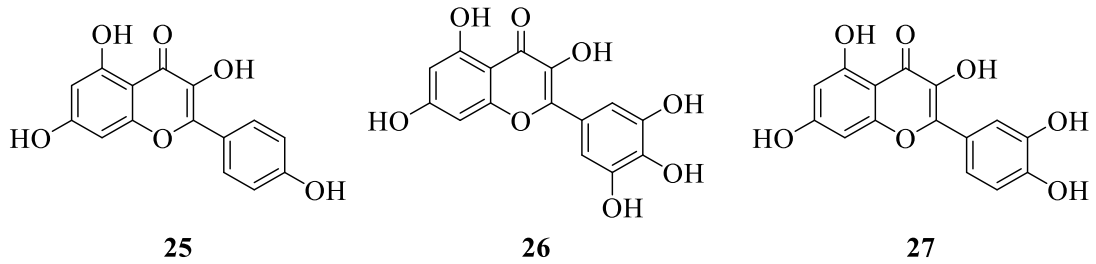
Yenilebilir sebze ve meyvelerde polifenol içeriği çeşitli durumlarda farklılıklar gösterebilir. Özellikle günlük tüketilen gıdalarda çevresel şartlar, depolama ve gıda işleme gibi çeşitli faktörler polifenollerin içeriğini önemli oranda değiştirebilir. Örneğin, güneşe maruz kalma, yağış, farklı kültür tipleri ve gıdaların olgunluk derecesi gibi çeşitli etkenler farklı şekillerde polifenol konsantrasyonlarını ve oranlarını etkileyebildiği ifade edilmiştir. Genellikle, gıdaların fenolik asit konsantrasyonları olgunlaşma süresince azalırken antosiyanin konsantrasyonlarının arttığı belirtilmiştir. Bazı yanlış pişirme yöntemlerinin de gıdalardaki polifenol içerikleri üzerinde önemli bir azalmaya neden olduğu ve birçok koruyucu bileşiğin biyoyararlılığının sebzeler pişirildiğinde ortaya çıktığı açıklanmıştır. Ayrıca depolamada da gıdaların polifenol içeriğinin etkilendiği, örneğin depolandıktan 11 ay sonra, elma suyundaki fenolik asit içeriğinin %21'den %5'e düştüğü ifade edilmiştir. Başka bir çalışmada ise sızma zeytinyağının antioksidan aktivitelerinin, karanlıkta kapalı şişelerde saklandıktan sekiz ay sonra zeytinyağında bulunan fenolik bileşik miktarında kayda değer bir azalma olduğu belirtilmiştir (Li *et al.* 2014).

1.5. Fenolik Bileşikler İçeren Meyve ve Sebzeler

Fenolik bileşiklerin, yenebilen ve yenilemeyen bitkilerde bol miktarda bulunduğu açıklanmıştır. Fenolik bileşikler bakımından zengin olan sebze, meyve, otlar ile diğer bitki materyallerinin endüstride bu bileşiklerin ekstraksiyonu için de kullanıldığı belirtilmiştir. Fenolik bileşiklerin üretimi için, meyve ve sebze gibi değerli bahçe bitkilerinin kullanımının gittikçe yaygınlaştığı ifade edilmiştir (Vijayalaxmi *et al.* 2015).

Fenolik yapı içeren meyvelere elma, muz, kara erik, çilek, yaban mersini, kiraz, kıvılcık, mango, şeftali, kavunağacı meyvesi, Trabzon hurması, ananas, erik, kuru üzüm, kırmızı üzüm, rambutan, ahududu vb. örnek verilebilir. Muz, mango ve Trabzon hurması gibi bazı meyvelerin fenolik içeriklerinin dut ve üzüme göre oldukça düşük olduğu belirtilmiştir (Balasundram *et al.* 2006). Aynı meyvenin yetiştirilme şekli de farklı fenolik içerik bulundurmasına neden olabilir. Örneğin organik olarak yetiştirilen çileklerin geleneksel olarak yetiştirilen çileklerden daha yüksek fenolik içerik bulundurdukları ifade edilmiştir (Häkkinen and Törrönen 2000). Ayrıca meyvenin işlenmesi veya depolanması da fenolik içeriğini önemli oranda değiştirebileceği belirtilmiştir. Örneğin dut gibi bazı meyvelerin işlenmesi ve depolanması sırasında fenolik bileşiklerin oranının değişebileceği açıklanmıştır. Dutta kamferol (25), mirisetin (26), kuersetin (27) gibi bazı fenolik bileşikler bulunup yapıları aşağıda verilmiştir (Şekil 1.9).

Dut işlemede mirisetin ve kamferol, kuersetinden kayıplara karşı daha fazla eğilimli olduğu ifade edilmiştir (Balasundram *et al.* 2006).



Şekil 1.9. Kamferol (25), mirisetin (26), kuersetin (27) bileşikleri

Proteggente ve ark. (2002) çilek, kırmızı erik ve ahududu gibi meyve ekstraktlarının antioksidan aktivitelerinin yüksek çıkmasını, bu meyvelerdeki fenolik bileşik içeriklerinin yüksek düzeyde olmalarıyla açıklamışlardır (Proteggente *et al.* 2002).

Önemli oranda polifenol içeren bitkiler arasında kuş üzümü, böğürtlen, ahududu, çilek, baklagiller, yerba mate (paraguay çayı), yer fıstığı, yeşil çay, asitsiz zeytinyağı, kakao, erik, armut, kiraz, nar, üzüm, elma, portakal gibi meyveler ile havuç, salatalık, nane,

ıspanak, maydanoz, domates gibi sebzeler sayılabileceği ifade edilmiştir (Balasundram *et al.* 2006).

Polifenoller çoğunlukla baklagiller, brokoli, lahana, soğan gibi sebzelerde dağıtılmıştır. Bu sebzeler antosiyaninler, flavonoidler ve tanninler gibi fenolik bileşikler içerirler. Bu fenolik bileşikler etkili hidrojen verici olarak davranırlar ki bu da onları iyi antioksidanlar yapar (Kumar *et al.* 2005).

Rosa rugosa (gül), *Limonium sinuatum* (myosotis-miyozot çiçeği), *Pelargonium hortorum* (sardunya), *Jatropha integerrima* (peregrina) ve *Osmanthus fragrans* (osmanthe) yenilebilir ve kır çiçekleri arasında doğal polifenollerini çokça ihtiva ettiği keşfedilmiştir (Li *et al.* 2014).

1.6. Fenolik Bileşikler İçeren İçecekler

İnsanların beslenmesinde meyve suları, çay, şarap gibi içecekler fenoliklerin önemli kaynaklarıdır. Fenolik bileşik içeriği önemli düzeyde olan bazı meyve suları kırmızı ve beyaz üzüm suyu, greyfurt, portakal, ananas, kuru erik, elma gibi meyve sularıdır. Yaygın olarak tüketilen meyve sularının fenolik içeriklerinde mevcut verilerin çoğu ticari numuneler içindir (Häkkinen and Törrönen 2000). Genellikle meyve sularının fenolik içerikleri özellikle düşük sıcaklıklarda depolama süresince oldukça kararlıdır. 4°C veya 20°C’de bir aya kadar depolanan meyve suyunun fenolik içeriğinde önemli bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (van der Sluis *et al.* 2005).

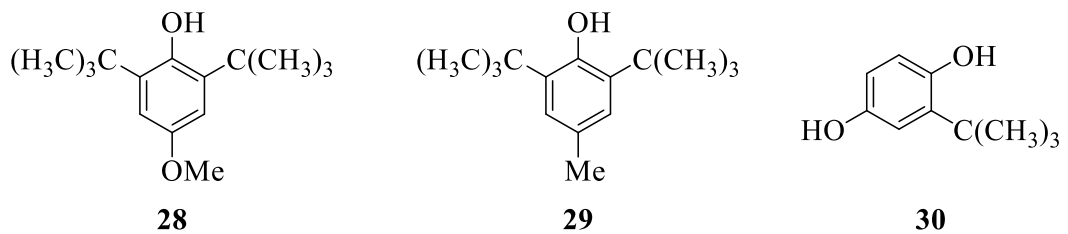
1.7. Tarımsal Sanayi Yan Ürünlerinden Gelen Fenolik Bileşikler

Bitkisel gıdaların işlenmesi sırasında tarımsal sanayi yan ürünleri de oluşur. Bu ürünler fenolik bileşikler içeren ve biyoaktif bileşiklerce zengin olduğu düşünülen kaynaklardır (Schieber *et al.* 2001).

Antioksidan aktiviteye sahip fenolik bileşiklerin pirinç kabukları, buğday kabukları ve badem kabukları gibi birçok tarımsal yan ürünlerde bulunduğu ifade edilmiştir. Zeytin endüstrisi zeytinin yan ürünleri olan zeytin imalat atıklarına odaklanmıştır. Bu durum büyük bir dikkatle fenolik bileşiklerin bir kaynağı olarak ilgi çekmektedir. Zeytinde bulunan fenolik bileşikler zeytinin parçalanmasıyla posasından zeytinyağı içine dağıtılmıştır. Bu yüzden zeytin fabrika atıklarının fenolik bileşikler bakımından potansiyel kaynaklar olduğu belirtilmiştir (Balasundram *et al.* 2006).

1.8. Gıda Antioksidanları Olarak Fenolik Bileşikler

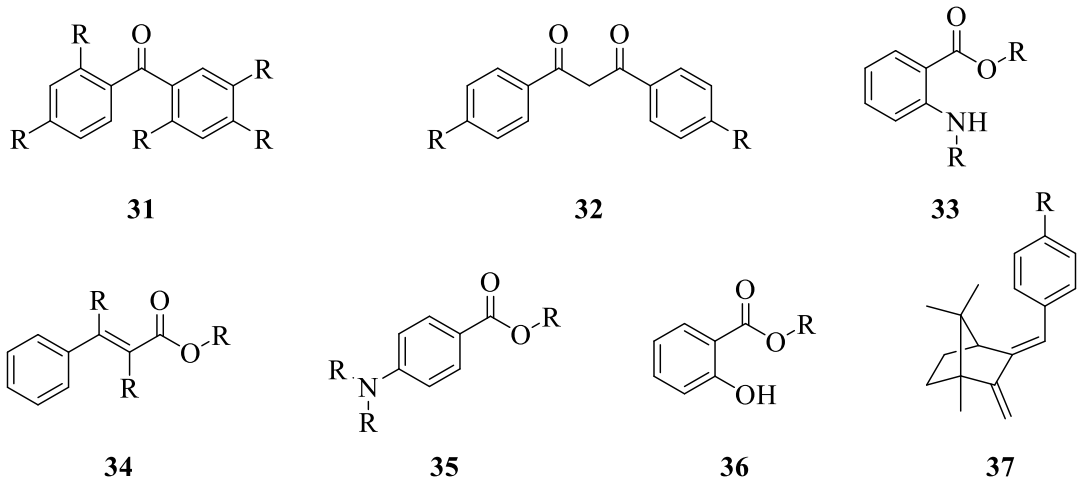
Butillenmiş hidroksianisol (BHA) (28), butillenmiş hidroksitoluen (BHT) (29) ve tersiyer butilhidrokinon (TBHQ) (30) gibi sentetik antioksidanlar, antioksidan olarak gıdalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Şekil 1.10). Gıdalarda kullanılan bazı sentetik antioksidanlar Şekil 1.10'da verilmiştir. Bu sentetik antioksidanların kullanım güvenliği üzerindeki endişeler doğal antioksidanlara olan ilgiyi artırmıştır (Wanasundara and Shahidi 1998). Sentetik olan bu antioksidanlar süstitüe olmuş fenolik bileşiklerdir. Sonuç olarak doğal antioksidanlardaki araştırmaların pek çoğu fenolik bileşiklere ve özellikle de flavonoidler ve hidroksi sinnamik asitlere odaklanmıştır (Martí'nez-Valverde *et al.* 2002). Farklı kaynaklardan sentezlenmiş fenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri pek çok yiyeceklerde ve yiyecek modeli sistemlerde çalışılmıştır (Balasundram *et al.* 2006).



Şekil 1.10. Butillenmiş hidroksianisol (28), butillenmiş hidroksitoluen (29), tersiyer butilhidrokinon (30)

1.9. Güneş Kremlerinde Bulunan Diketon Yapılı Bileşikler ve Özellikleri

Güneş kremleri 1928'den beri kullanılmaktadır. Günümüzde güneş kremi kullanımı güneş ışığı aşırısının zararlı etkilerinden kendini korumak için en sık başvurulmuş yöntemlerden biridir. Güneşten koruma sağlayan bileşikler fiziksel ve kimyasal UV-filtreleri olarak ikiye ayrılır. Fiziksel UV filtreler hem UV ve görünür ışığın absorpsiyon ve saçılması ile hem de yansıtmasıyla çalışır. Şu ana kadar en yaygın kullanılan fiziksel UV filtreleri titanyum dioksit (TiO_2) ve çinko oksit (ZnO). Kimyasal UV filtreler ise, sadece UV radyasyonu emerek hareket ederler ve dolayısıyla konjuge aromatik sistemlerden oluşurlar. Kimyasal UV filtreler, şekil 1.11'de gösterildiği gibi, benzofenon (**31**), dibenzoilmetan (**32**), antranilat (**33**) gibi UVA filtreler ve sinamat (**34**), p-amino benzoat (**35**), salisilat (**36**), kamfor (**37**) gibi UVB filtreler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Güneş kremleri UVB ve UVA spektrumlarının tamamında koruma sağlamak zorunda oldukları için genellikle farklı UV filtreleri bileşimini içerir (Karlsson 2011).

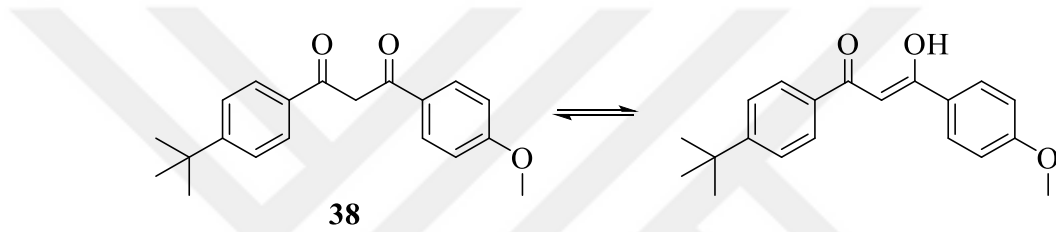


Şekil 1.11. Kimyasal UV filtreler

1980'lerde ve 1990'ların başında en yaygın kullanılan UVA-filtrelerinden biri 4-İzopropildibenzoilmetandı. Ancak bu bileşik ciltte çeşitli alerjik reaksiyonlar gösterdiği için 1993'te zorunlu olarak piyasadan çekilmiştir. Bu bileşiğin yerini ise ona yapısal olarak çok benzer bir bileşik olan 4-*tert*-butil-4'-metoksi dibenzoilmetan (**38**) almıştır.

Bugün 4-tertbutil-4'-metoksi dibenzoilmetan ABD'nin yanı sıra AB'de tek onaylı dibenzoilmetandır (Karlsson 2011).

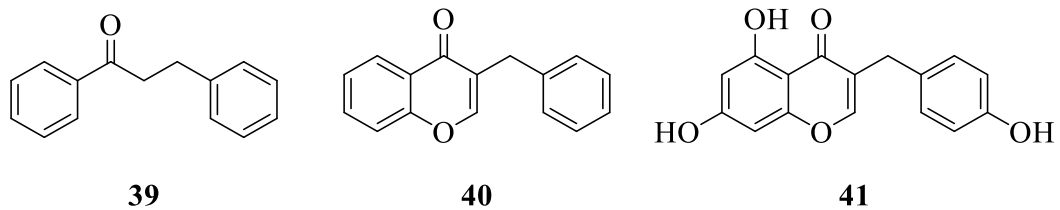
Güneşten gelen ultraviyole ışınlarının başta cilt kanseri ve yaşlanma gibi zararlı etkilerinden korunmak için güneş kremlerinin kullanımı zorunluluktur. Avobenzon (**38**) güneş kremlerinde en yaygın bir şekilde kullanılan maddelerden olup 1,3-diketon yapısında bir bileşiktir. Avobenzon tautomerik yapı olan keto-enol denge halinde bulunur (Paris *et al.* 2009) (Şekil 1.12).



Şekil 1.12. Avobenzon bileşiğinin keto-enol tautomerik yapısı

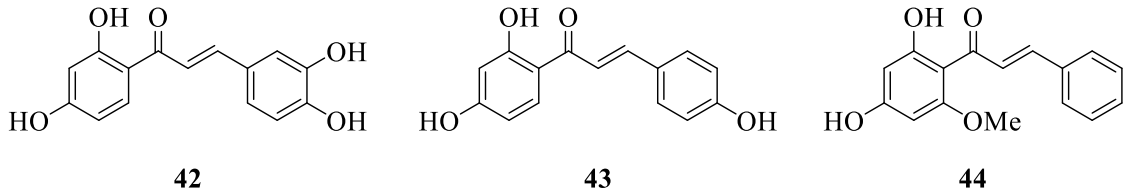
Dihidrokalonlar (DHC) (**39**), kalonların dönüştürülmüş bir yapısıdır. Doğada yaygın bir şekilde oluşan ve tıbbi ilaçlar için önemli olan bileşiklerdir. Dihidrokalonlar biyolojik aktiviteye sahip bileşikler olup gıda tatlandırıcısı olarak önemli ölçüde dikkati çekmiştir (Siddaiah *et al.* 2006).

Homoisoflavonoidler, (3-benzilkromen-4-on (**40**) gibi) doğal olarak oluşan bileşiklerdir ve yapısal olarak flavonoidlere bağlıdır. Bu bileşiklerin önemli biyolojik aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Siddaiah *et al.* 2006).



Şekil 1.13. Dihidrokalon yapısı (**39**) ve homoisoflavonoidler **40** ve **41**

Doğal olarak oluşan dihidrokalkon (**39**) ve 5,7-dihidroksi-3-[(4-hidroksifenil)-metil]-4H-kromen-4-on (**41**) bir homoizoflavonoid olan *Ophiopogon jaburan*'dan sentezlenmiştir (Siddaiah *et al.* 2006) (Şekil 1.13).



Şekil 1.14. Biyolojik aktivite gösteren doğal kalkonlar

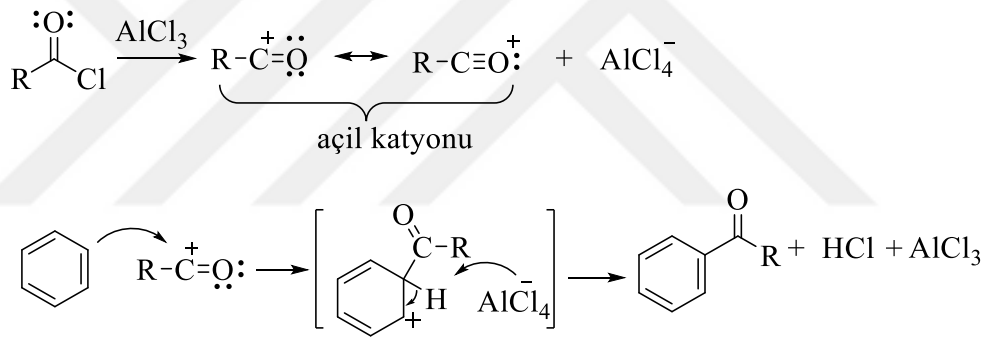
Doğal bir kalkon olan Butein (**42**)'in güçlü bir antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Zuo *et al.* 2012). Isoliquiritigenin (**43**) doğada ilk 1953'te *Dahlia variabilis*'den izole edildi. Isoliquiritigenin çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren potansiyel bir antioksidan olduğu ifade edilmiştir (Prachayasittikul *et al.* 2008).

Doğal bir kalkon olan Cardamonin((2*E*)-1-(2,4-dihidroksi-6-metoksifenil)-3-fenilprop-2-en-1-on) (**44**)'ün antikanser aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 1.14). Cardamoninin en potansiyel kalkon tipli antitümör ajan olduğu ifade edilmiştir. Cardamonin, insan kolon, pankreas, lösemi gibi kanser çeşitlerine karşı antioksidan etki gösterdiği tespit edilmiştir (Jaiswal *et al.* 2015).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Friedel-Crafts Açıllemesi

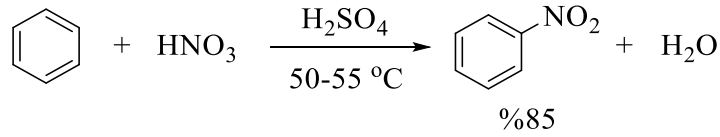
R-CO- grubuna açıl grubu denir ve açıl grubunun bir bileşiğe bağlanması açılleme tepkimesi olarak bilinir. Friedel-Crafts açılleme tepkimesi, aromatik bir halkaya bir açıl grubunun bağlanması için önemli ve etkili bir yoldur. Tepkime genellikle aromatik bileşiğin bir açıl halojenürle etkileştirilmesiyle yapılır. Aromatik bileşiğin etkinliği yüksek olmadıkça tepkime en azından bir eşdeğer Lewis asidi (AlCl_3 gibi) ilavesini gerektirir. Tepkime ürünü bir aril ketondur (Solomons and Fryhle 2002) (Şekil 2.1).



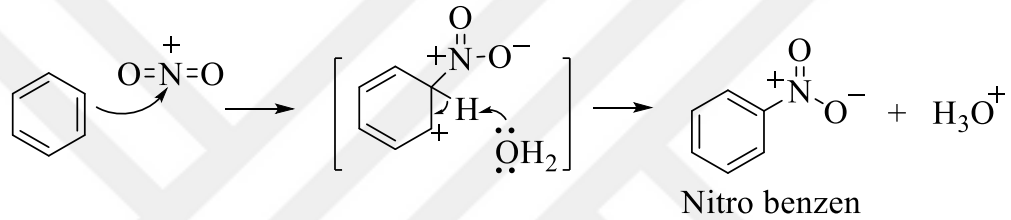
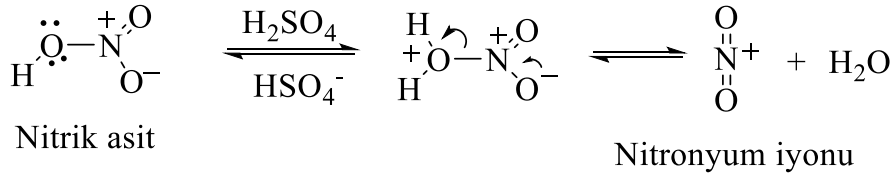
Şekil 2.1. Benzenin açılleme tepkime mekanizması

2.2. Aromatik Nitrolama

Benzen, sıcak derişik nitrik asitle yavaş bir şekilde etkileşerek nitrobenzen verir. Tepkime, derişik nitrik asit ve derişik sülfürik asit karışımı kullanılır ve ısıtılırsa çok daha hızlı yürür. Derişik sülfürik asit, elektrofilin (ortamda oluşan nitronyum iyonunun, NO_2^+) derişimini arttırarak tepkimenin hızını artırır (Solomons and Fryhle 2002) (Şekil 2.2).



Mekanizması:



Şekil 2.2. Benzenin nitrolanma tepkime mekanizması

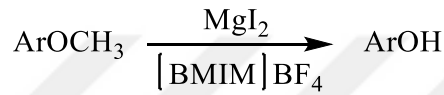
2.3. Demetilleme Metodları

Fenolik bileşikler metil aril eter türevlerine dönüştürülürler. Bunun faydası –OH grubu korunduğu için birçok tepkime ortamında bu grup genellikle kararlıdır. Bu grubun metilen klorürdeki çözünürlüğü fenolik yapılara göre daha iyi olduğundan bu bileşiklerin saflaştırılması ve yapısının aydınlatılması NMR ile daha kolaydır. Bu korunmuş gruplar tekrar metil eter türevlerinden çeşitli tepkimelerle fenolik bileşiklerine dönüştürülürler. Korunmuş gruplardan fenolik bileşiklere geçiş için çeşitli reaktifler kullanılır. Bu reaktifler genellikle Lewis asidi özelliği gösteren bileşiklerdir. Bu bileşiklere trimetilsililyodür, lityumdifenilfosfür, KF-alumina, piridin hidroklorür, BBr₃, AlI₃, BeCl₂, AlCl₃, AlH₂Cl, Py+HBr gibi örnekler verilebilir (Kulkarni *et al.* 1999).

Uygun fenollerine aril metil eterlerin demetillenmesi, organik sentezde önemli tepkimelerdir (Wuts and Green 2007).

2.3.1. İyonik sıvıda magnezyum iyodür ile demetilleme

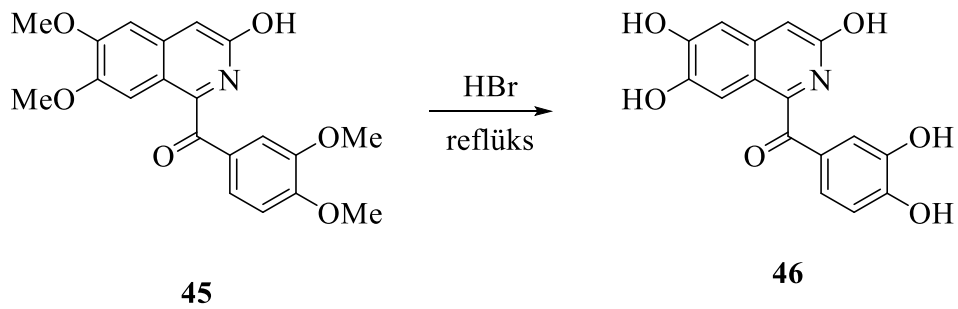
Ilımlı tepkime koşullarında çevre dostu olan iyonik sıvılarda kullanılan magnezyum iyodürün aril metil eterlerin demetillenmesi için iyi bir yöntem olduğu ifade edilmiştir. Kolay temin edilebilen ve zehirli olmayan magnezyum iyodürün, polaritesi yüksek 1-bütıl-3-metilimidazolyum tetrafloroborat [BMIM]BF₄ ortamında etkili bir şekilde aril metil eterlerin demetilleme tepkimeleri desteklenebilir (Lee and Kim 2010) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Magnezyum iyodür ile demetilleme tepkimesi

2.3.2. HBr ile demetilleme

Bileşik 45'in %48'lik HBr içinde reflüks edilerek demetilleme ürünü 46 bileşiğinin sentezi yapılmıştır (Chen *et al.* 2001) (Şekil 2.4).

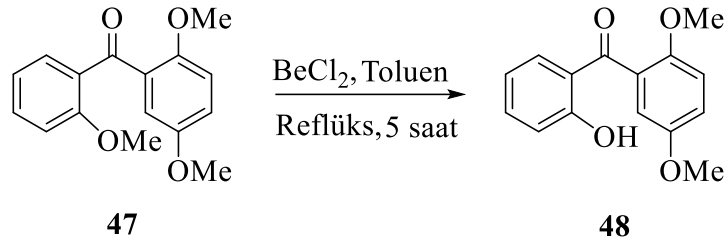


Şekil 2.4. Bileşik 45'in HBr ile demetilleme tepkimesi

2.3.3. BeCl₂ ile demetilleme

BeCl₂ aril-metil eterlerin dealkilasyonu için yüksek ölçüde seçici bir reaktiftir. Hashem Sharghi ve arkadaşları 47 bileşiğini toluen içerisinde BeCl₂ ile reflüks ederek

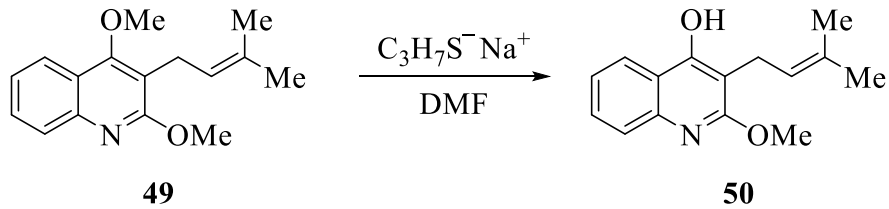
bir adet metoksitin demetillenmesi ile olan **48** bileşiğinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Sharghi and Tamaddon 1996) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Bileşik **47**'nin BeCl₂ ile demetilleme tepkimesi

2.3.4. Sodyum izopropil tiyolatla demetilleme

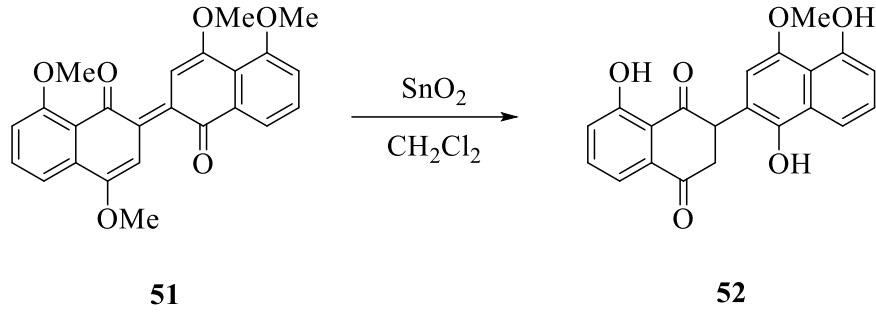
Bileşik **49**'un DMF çözücüsünde sodyum izopropil tiyolat ($\text{C}_3\text{H}_7\text{S}^- \text{Na}^+$) ile reflüks edilmesinden **50** bileşiği elde edilmiştir (Keith *et al.* 2003) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Bileşik **49**'un sodyum izopropil tiyolatla demetilleme tepkimesi

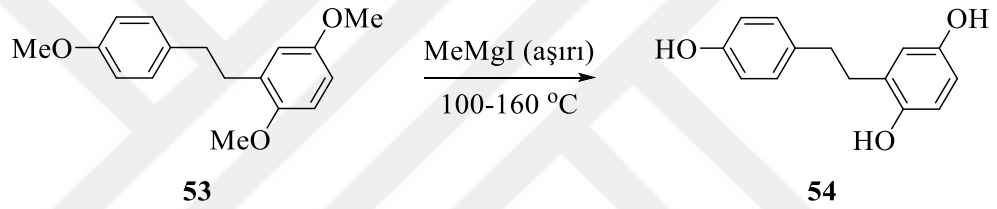
2.3.5. SnO₂ ile demetilleme

Ilıman şartlar altında bileşik **51**'in CH₂Cl₂ ortamında SnO₂ ile seçici demetilleme tepkimesinden yüksek verimde **52** bileşiği elde edilmiştir (Tetsuya *et al.* 2004) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Bileşik **51**'in SnO_2 ile demetilleme tepkimesi

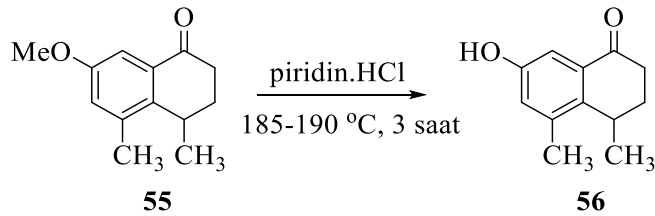
2.3.6. MeMgI ile demetilleme



Şekil 2.8. Bileşik **53**'ün MeMgI ile demetilleme tepkimesi

Kuru dietil eterde metil iyodür ve magnezyum birlikte karıştırılıp **53** bileşiği ile reflüks edilmesinden demetilleme ürünü **54**'ün sentezi yapılmıştır (Roldos *et al.* 2008) (Şekil 2.8).

2.3.7. Piridin hidroklorür ile demetilleme

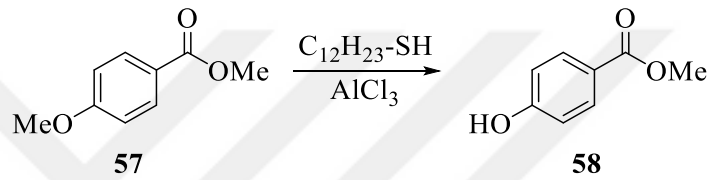


Şekil 2.9. Bileşik **55**'in piridin hidroklorür ile demetilleme tepkimesi

Piridin hidroklorür kullanarak 185-190°C’de **55** bileşiğinin demetillenmesi ile **56** bileşiği sentezlenmiştir (Kulkarni *et al.* 1999) (Şekil 2.9).

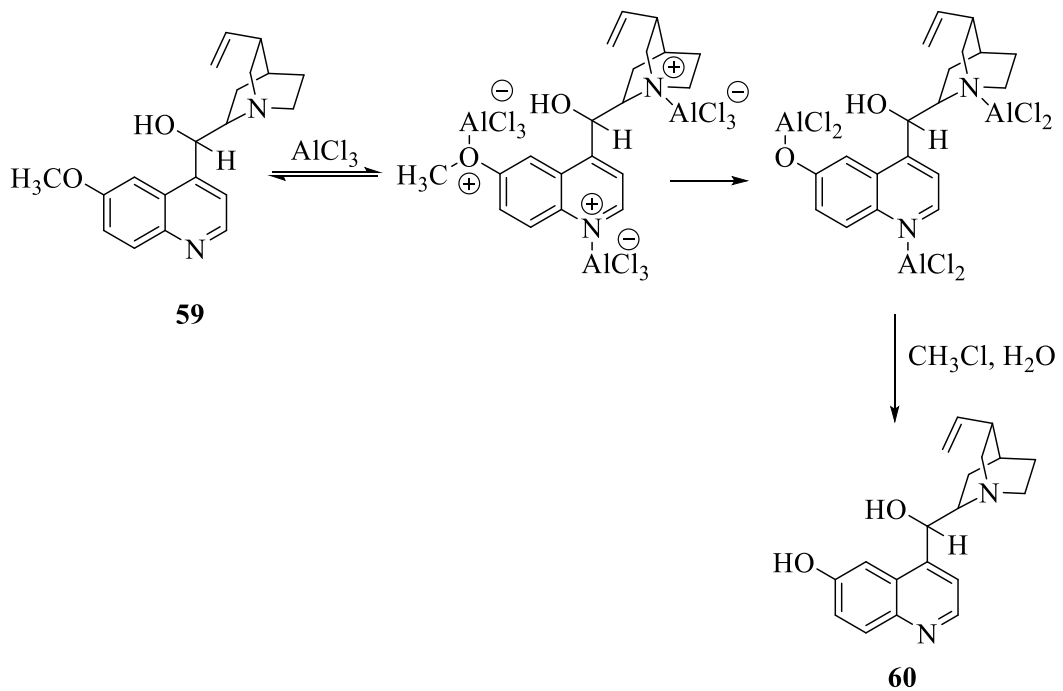
2.3.8. AlCl₃ ile demetilleme

Demetilleme reaktiflerinden biri de AlCl₃’tür. Bu metotla bileşik **57**’nin AlCl₃ ile demetillenmesinden ürün **58**’in sentezi yapılmıştır (Node *et al.* 2001) (Şema 2.10).



Şekil 2.10. Bileşik **57**’nin AlCl₃ ile demetilleme tepkimesi

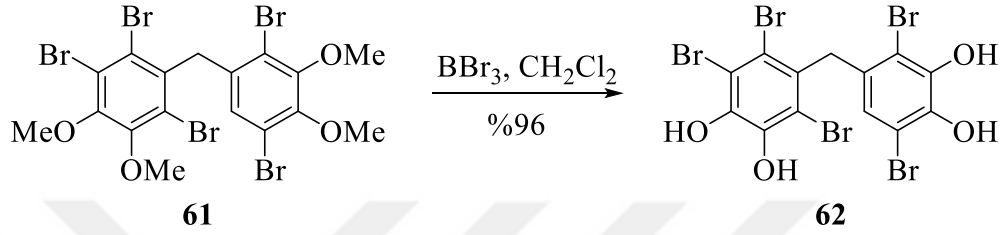
Kinin (**59**)’un 0°C’de 3 ekv. AlCl₃ ile 48 saat muamelesinden orto demetillenmiş ürün **60** %68 verimle sentezlenmiştir (Asnawi *et al.* 2011) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Kinin (**59**)’un AlCl₃ ile demetilleme tepkime mekanizması

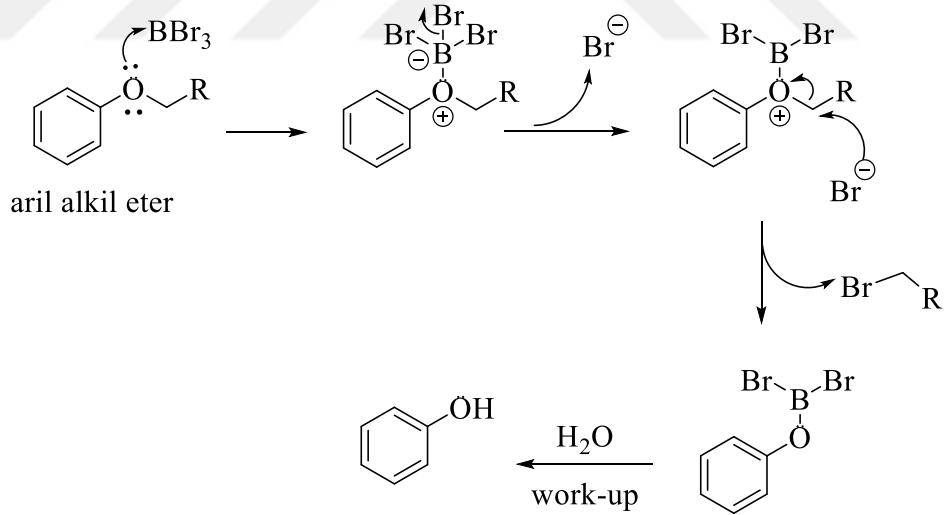
2.3.9. BBr₃ ile demetilleme tepkimesi

Bileşik **61**'in CH₂Cl₂ ortamında BBr₃ ile tepkimesinden **62** bileşiğinin yüksek verimde sentezi yapılmıştır (Balaydın *et al.* 2009) (Şekil 2.12).



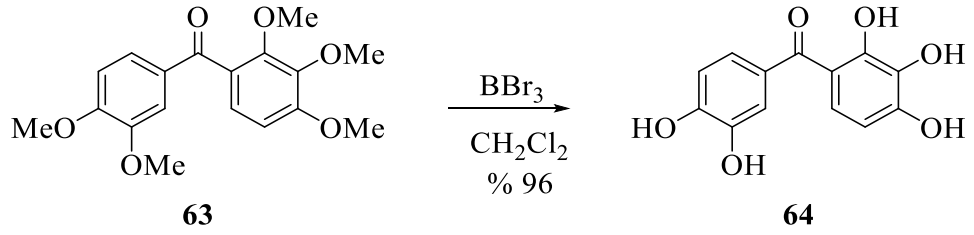
Şekil 2.12. Bileşik **61**'in BBr₃ ile demetilleme tepkimesi

BBr₃ ile demetilleme mekanizmasına Şekil 2.13'teki gibi bir örnek verilebilir:



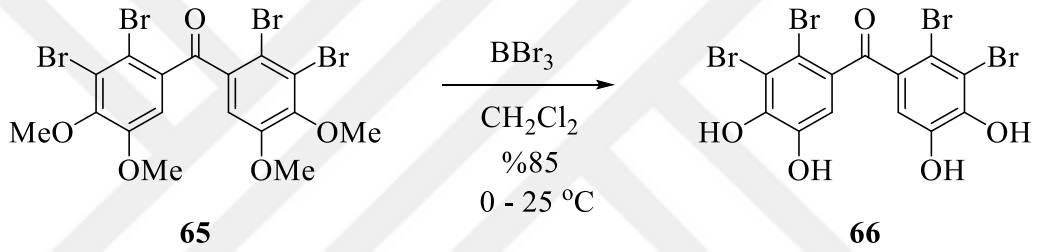
Şekil 2.13. Bir aril alkil eterin BBr₃ ile demetilleme tepkime mekanizması

Bilindiği gibi BBr₃ aromatik bileşiklerdeki –OCH₃ gruplarının –OH gruplarına dönüştürülmesi için kullanılan önemli bir reaktiftir (Çetinkaya *et al.* 2012) (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Bileşik **63**'ün BBr_3 ile demetilleme tepkimesi

BBr_3 ile demetilleme tepkimesine başka bir örnek Şekil 2.15'te gösterilebilir (Balaydın *et al.* 2008).

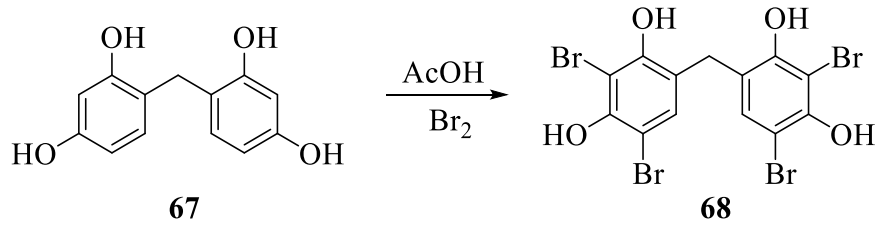


Şekil 2.15. Bileşik **65**'in BBr_3 ile demetilleme tepkimesi

Karbonil grubuna göre orto pozisyonunda olan metoksitler seçici olarak demetillenir (Çetinkaya 2010).

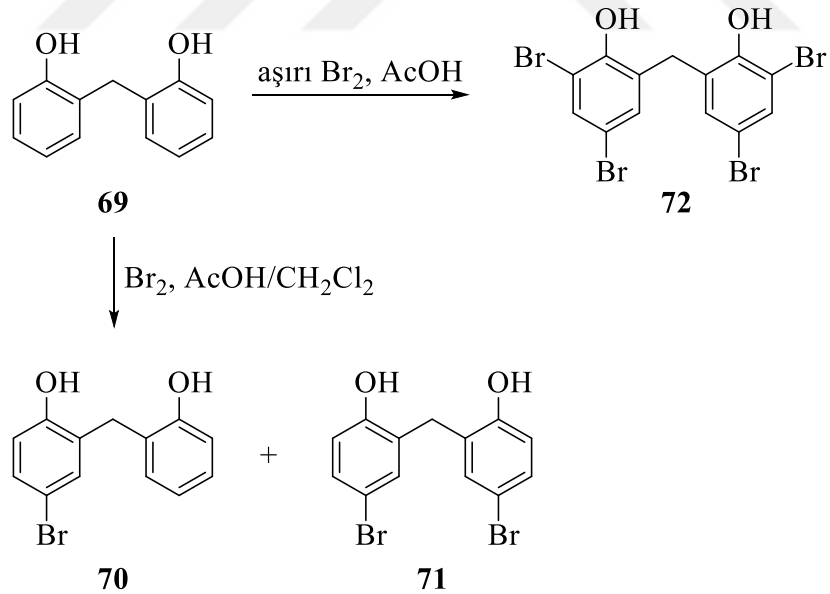
2.3.10. Moleküler bromlama

Fenolik bileşikler, farklı şartlarda, farklı miktar ve oranlarda ürünler verebilirler. Fenol halkasındaki bromların antibakteriyel aktivitesi üzerine pozisyonel etkilerini araştırmak için 3,3',5,5'-tetrabromo-2,2',4,4'-tetrahidroksidifenilmetan (**68**) bileşiği, fenolik bileşik **67**'nin asetik asit içerisinde aşırı brom verilmesiyle %90 verimle sentezlenmiştir (Oh *et al.* 2008) (Şekil 2.16).



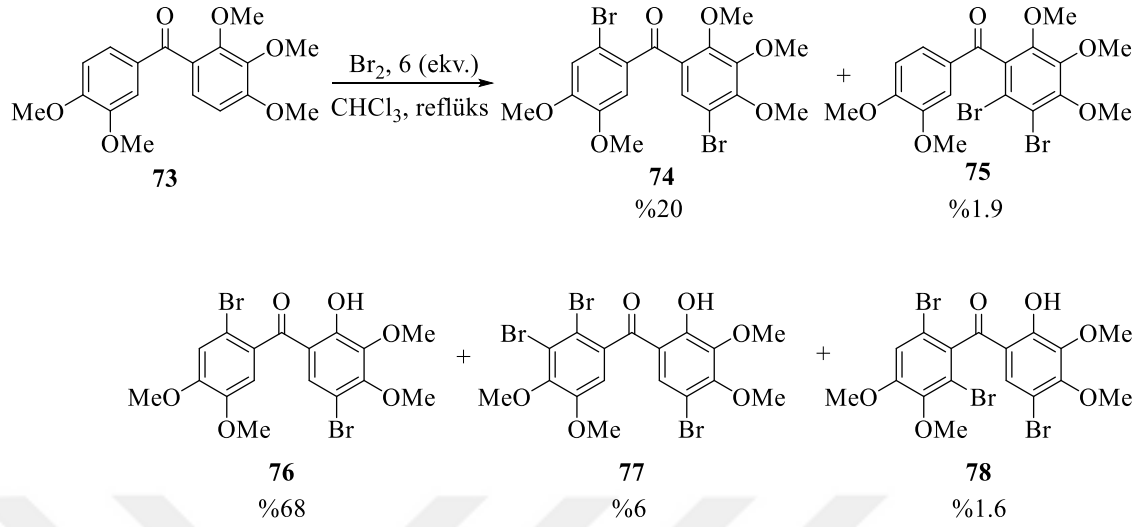
Şekil 2.16. Bileşik **67**'nin bromlama tepkimesi

Benzer şekilde bis(2-hidroksifenil)metan (**69**)'un asetik asit ve CH₂Cl₂ karışımında 2 ekivalent moleküler bromla tepkimesinden 3-brom-2',6-dihidroksidifenilmetan (**70**) ve 3,3'-dibrom 6,6'-dihidroksidifenilmetan (**71**) sırasıyla %41 ve %53 verimlerde elde edilmişlerdir. 3,3',5,5'-tetrabrom-6,6' dihidroksidifenilmetan (**72**) aynı reaktifin tepkimeye sokulmasıyla ve ara ürünlerinin çözünürlüğünü arttırmak için bir çözücü olarak asetik asit içinde aşırı brom verilerek mükemmel bir verimle elde edilmiştir (Oh *et al.* 2008) (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Bileşik **69**'un farklı şartlarda bromlama tepkimeleri

Aril metil eter türevleri moleküler bromla bromlanırken seçici demetilleme ürünleri **74-78** de gözlenebilir (Çetinkaya *et al.* 2011) (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Bileşik **73**'ün bromlanma tepkimesi

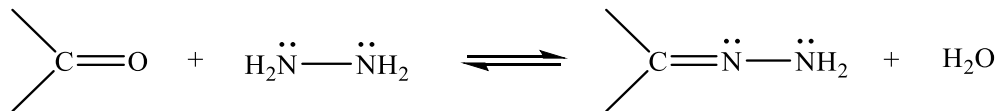
2.4. Aldehit ve Ketonların Wolf-Kishner İndirgenmesi

Hidrazinin aldehit ve ketonlarla kondensasyonu basit hidrazonları verir (1. Basamak).

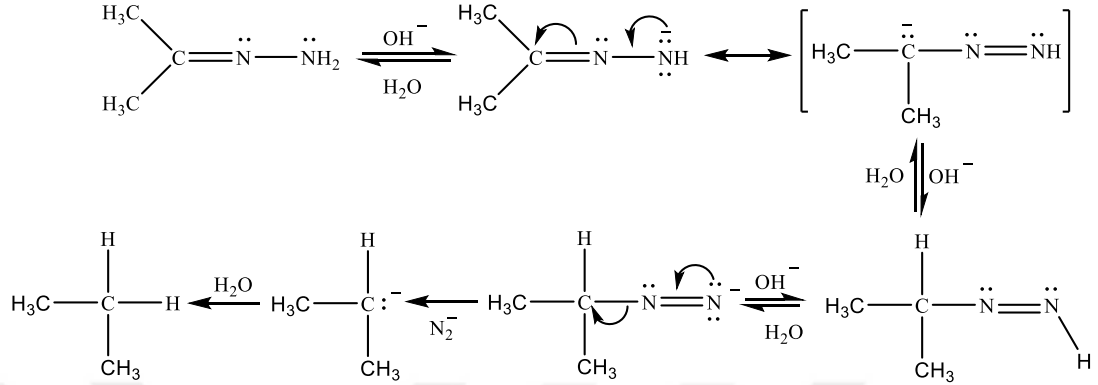
Hidrazonlar bazla yüksek sıcaklıkta muamele edildiklerinde bozunurlar ve azot gazı çıkar (2. Basamak).

Wolf-Kishner İndirgenmesi diye bilinen bu tepkimenin ürünü, karşılık gelen hidrokarbondur (Vollhardt and Schore 2011) (Şekil 2.19).

1. Basamak: Hidrazon oluşumu

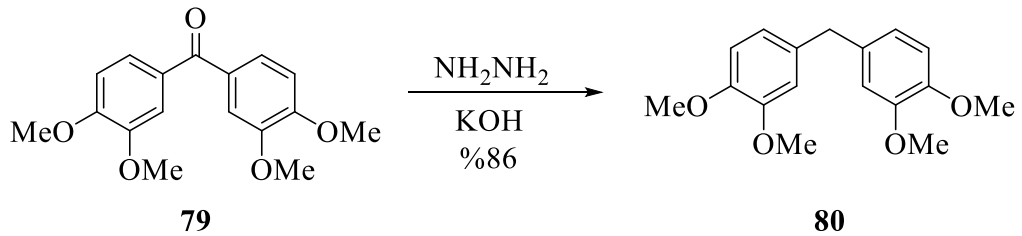


2. Basamak: Baz-katalizli tautomerleşme ve azot molekülünün ayrılışı



Şekil 2.19. Ketonların Wolf-Kishner tepkime mekanizması

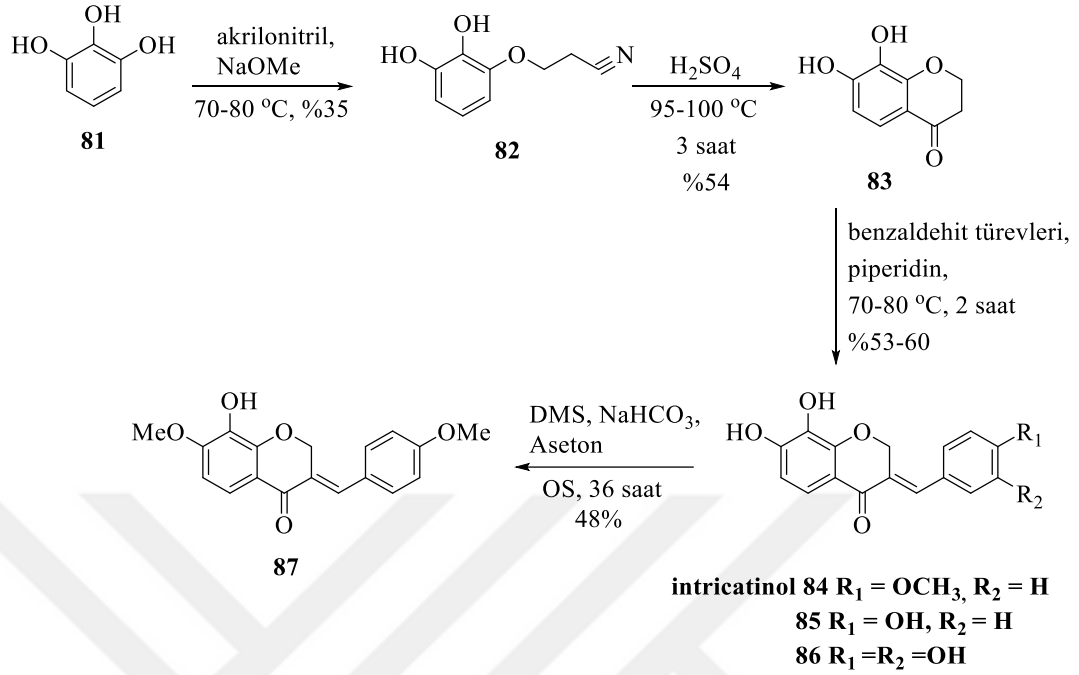
Metanon **79** bileşiğinin 1,2-etandiol ortamında KOH ve hidrazin hidrat ile tepkimesinden indirgenme ürünü **80** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Balaydın *et al.* 2010) (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Keton **79**'un Wolf-Kishner indirgenme tepkimesi

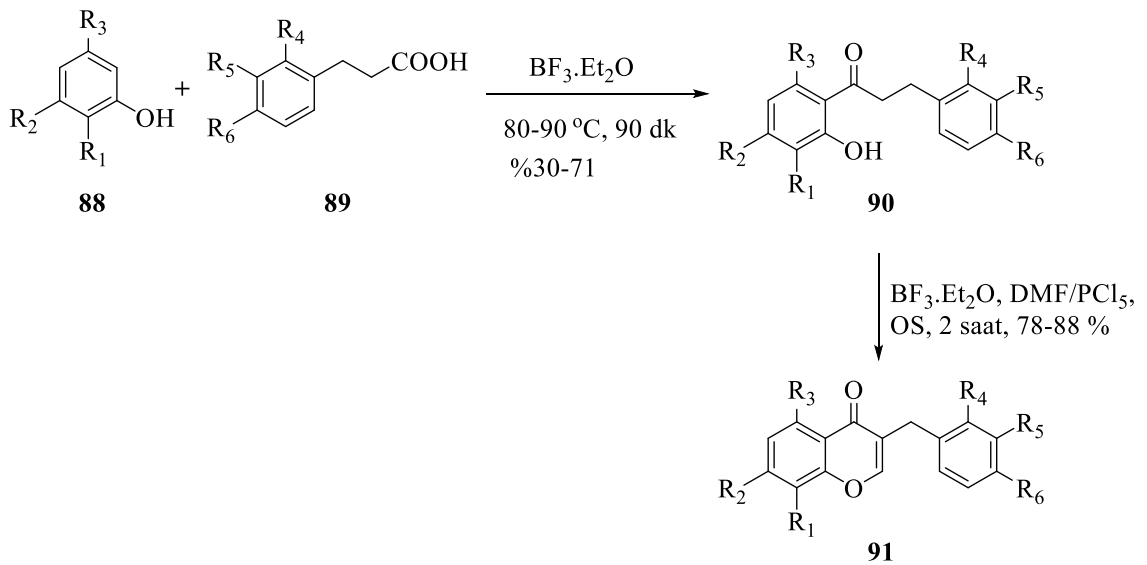
2.5. Bazı Fenolik Bileşiklerin Sentezleri

Intricatinol (**84**) ve intricatin (**87**), *Hoffmanosseggia intricata*'dan izole edilmiş iki homoizoflavonoiddir. Bu bileşikler önemli antioksidan maddeler olup Şekil 2.21'de gösterildiği gibi sentezlenmiştir (Siddaiah *et al.* 2007).

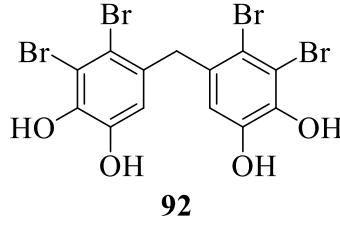


Şekil 2.21. Bileşik **81**'den önemli homoizoflavonoidlerin sentezi

Dihidrokalikonların hazırlanması metodu fenoller ve dihidrosinamik asitlerin Friedel-Crafts açılasyonuyla bortriflorürün dietil eterde tek bir adımda tepkimesinden elde edilir (Siddaiah *et al.* 2006) (Şekil 2.22).

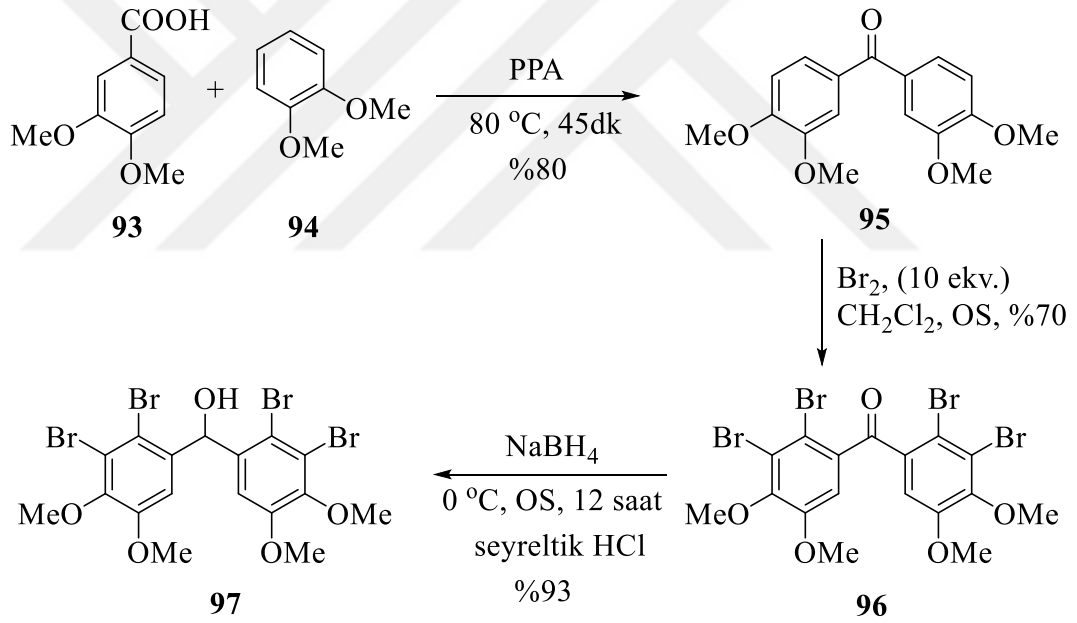


Şekil 2.22. Dihidrokalikon elde etme tepkimesi

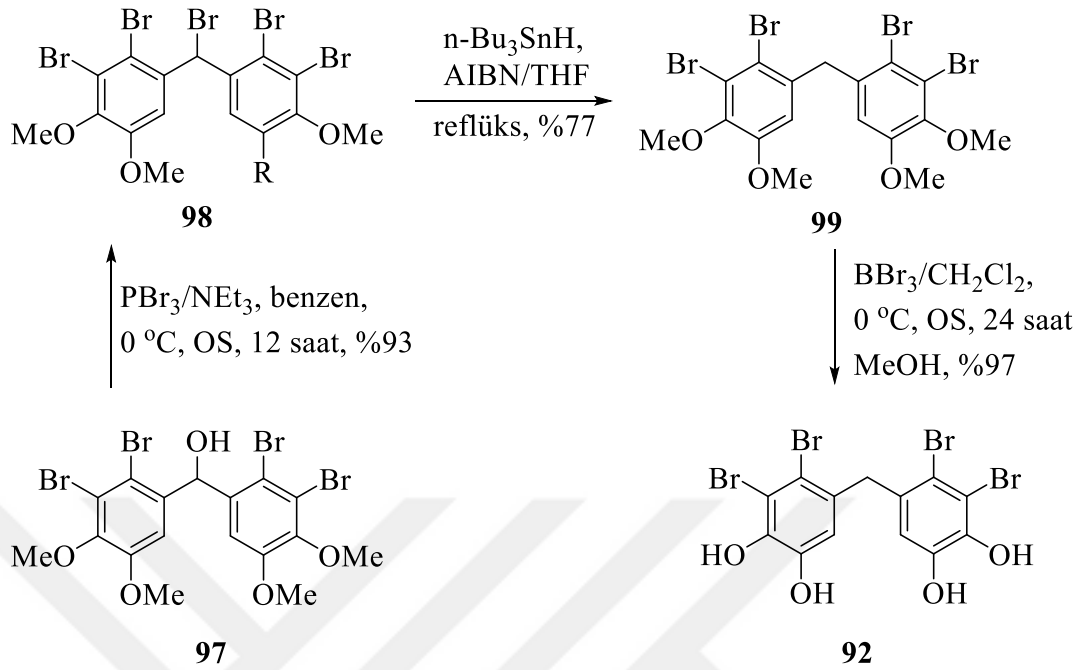


Şekil 2.23. Doğal ürün **92**

Doğal ürün **92** bileşiği Kırmızı alg *Rhodomelaceae*'dan izole edilmiş olup Şekil 2.24'te gösterildiği gibi farklı yoldan yüksek verimle sentezi yapılmıştır. Bromfenol **92** bileşiğinin önemli antioksidan özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Balaydın *et al.* 2010).



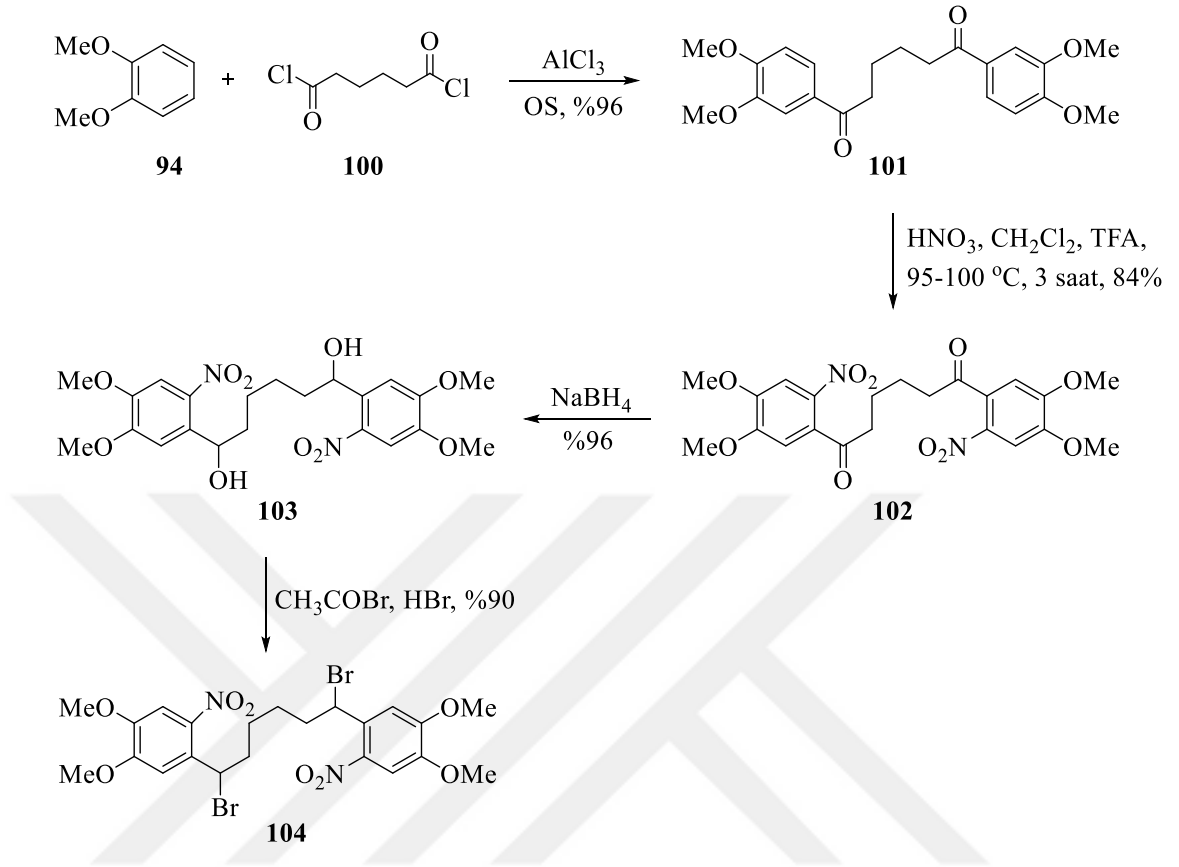
Şekil 2.24. Bileşik **97**'nin sentezi



Şekil 2.25. Doğal ürün **92**'nin sentez tepkimesi

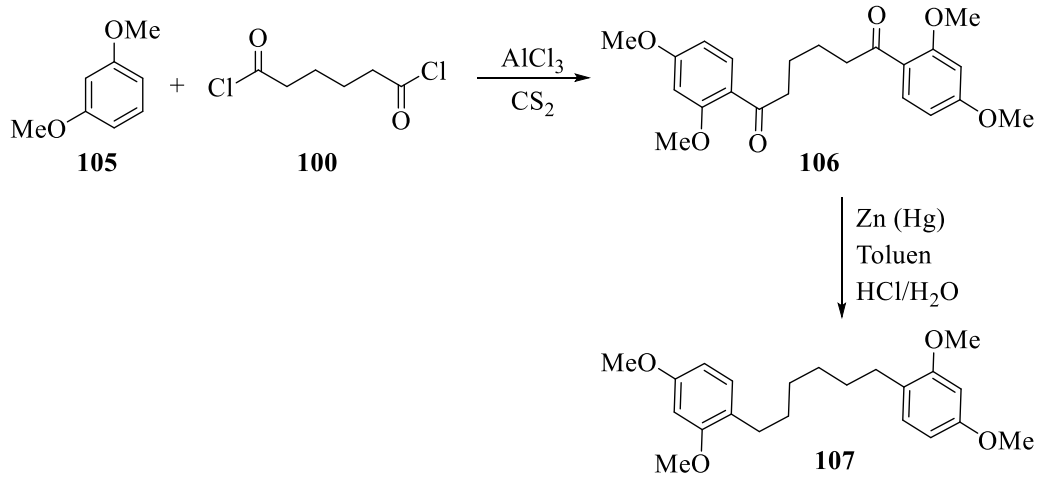
2.6. 1,6-Bis- Keton Türevi Bileşiklerin Sentezleri ve Bazı Tepkimeleri

Veratrol (**94**) ile adipoylchlorür (**100**)'ün alüminyum klorür katalizörlüğünde Friedel–Crafts açılma tepkimesiyle diketon **101** bileşiği yüksek verimde sentezlenmiştir. Bileşik **101**'in nitrik asitte triflor asetik asit (TFA) ile tepkimesinden dinitrolu bileşik **102**'nin sentezi yapılmıştır. Bu bileşiğin NaBH_4 ile indirgenmesiyle **103** bileşiği, ardından asetil bromürle bileşik **103**'ün tepkimesinden de bromlu bileşik **104**'ün sentezi yapılmıştır (Omran and Spech 2009) (Şekil 2.25).



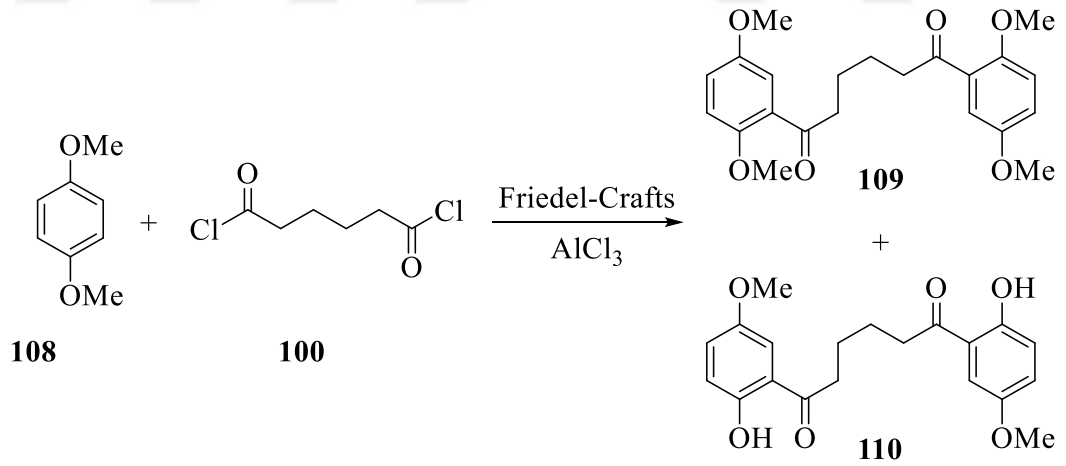
Şekil 2.26. Veratrol (94)'ten diketon ve türevlerinin sentezi

1,3-dimetoksi benzen (**105**)'in adipoyl klorür (**100**) ile alüminyum klorür katalizörlüğünde Friedel-Crafts tepkimesinden diketon **106** bileşiği sentezlenmiştir. Bileşik **106**'nın Clemmensen indirgenmesiyle indirgenme ürünü **107**'nin sentezi yapılmıştır (Silcoff and Sheradsky 1999) (Şekil 2.26).



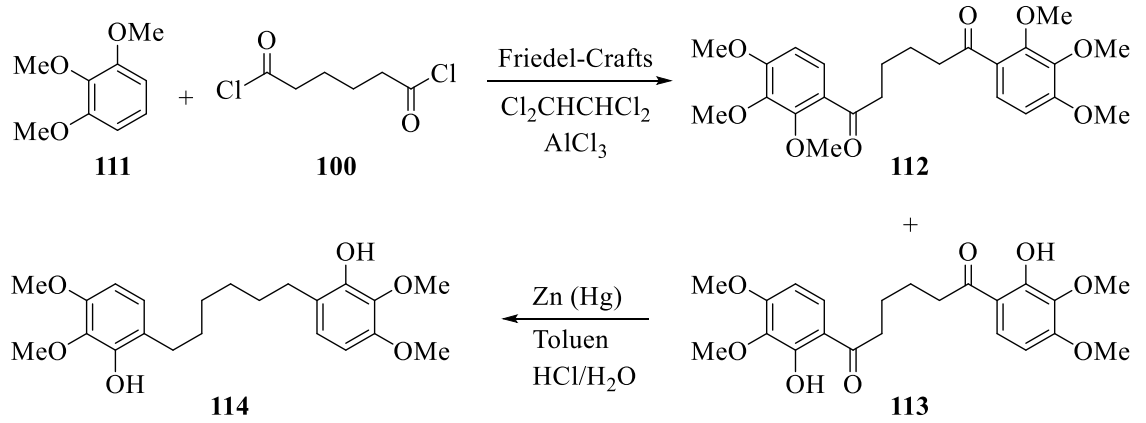
Şekil 2.27. 1,3-Dimetoksi benzen (**105**)'in Friedel-Crafts ve Clemmensen tepkimeleri

1,4-Dimetoksi benzen (**108**)'in adipoylchlorür (**100**) ile alüminyum klorür katalizörlüğünde Friedel-Crafts tepkimesinden **109** ve **110** bileşiklerinin sentezi yapılmıştır (Kakemi *et al.* 1966) (Şekil 2.27).



Şekil 2.28. 1,4-Dimetoksi benzen (**108**)'in Friedel-Crafts tepkimesi

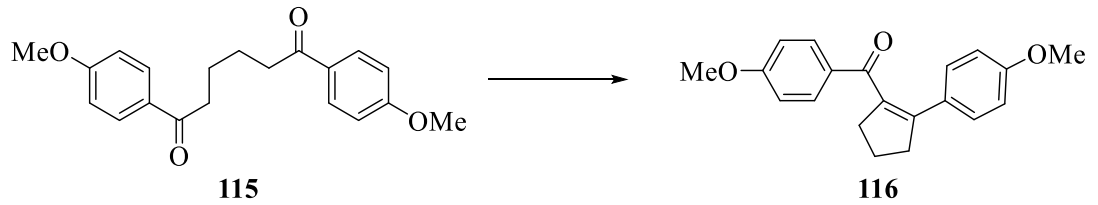
1,2,3-Trimetoksi benzen (**111**)'in adipoylchlorür (**100**) ile alüminyum klorür katalizörlüğünde Friedel-Crafts tepkimesinden **112** ve **113** bileşiklerinin sentezi yapılmıştır. **113** bileşiğinin Clemmensen veya Wolff-Kishner indirgenmesiyle **114** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Kakemi *et al.* 1966) (Şekil 2.28).



Şekil 2.29. Bileşik **111**'in Friedel-Crafts açılme ve indirgenme tepkimeleri

2.7. 1,6-Bis-Keton Türevi Bileşiklerin Düzenlenmeleri

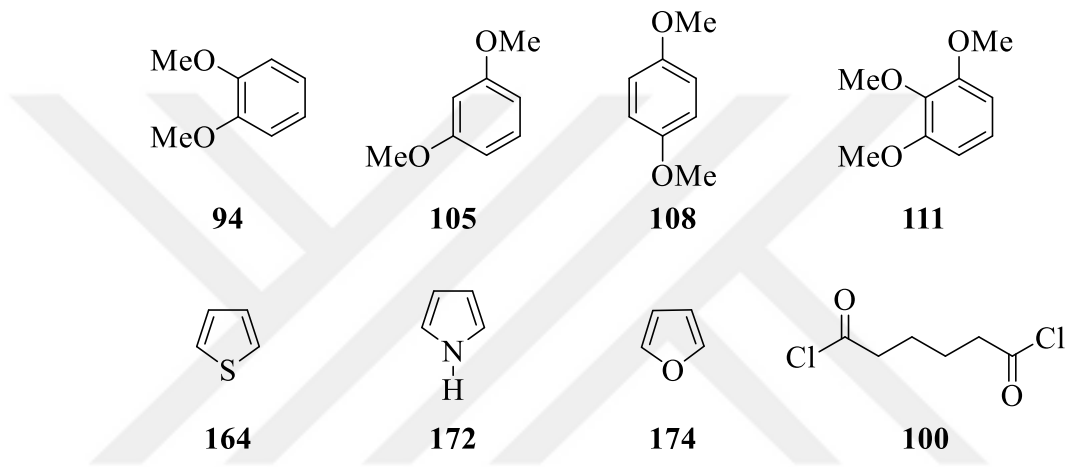
Oda sıcaklığında **115** bileşiğinin trifloroasetik asit ile tepkimesinden açıl siklopenten türevi olan düzenlenme ürünü **116** bileşiğinin sentezi yapılmıştır (Clausen *et al.* 2001) (Şekil 2.29).



Şekil 2.30. Diketon **115**'in düzenlenme tepkimesi

2.8. Çalışmanın Amacı

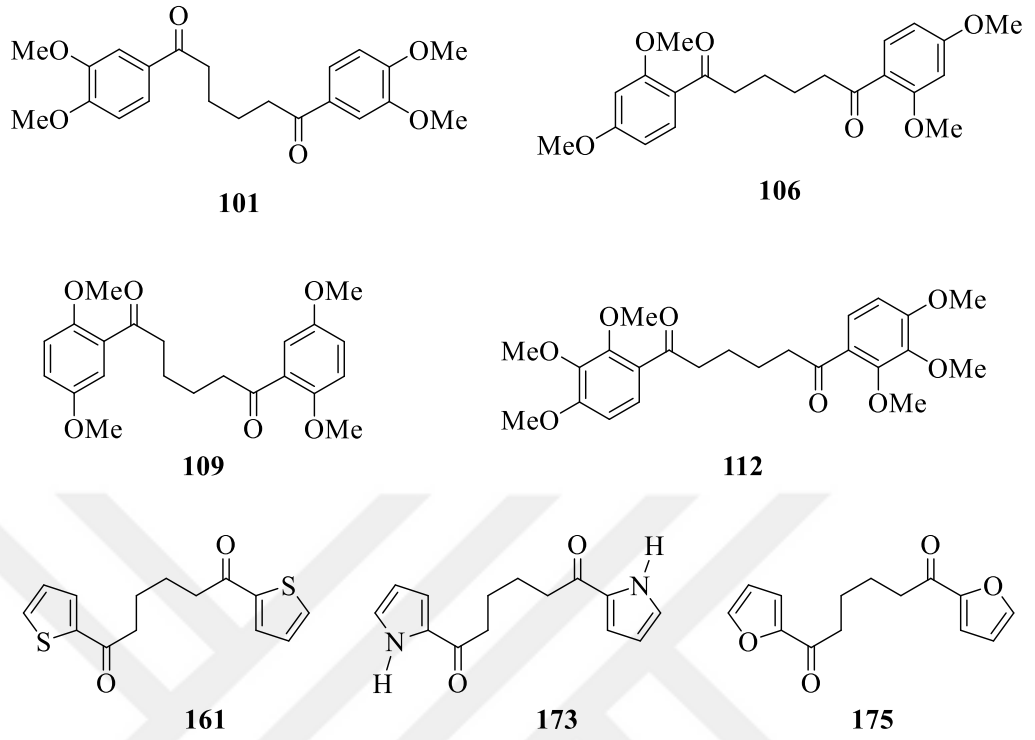
Bu çalışmada elektronca zengin aromatik bileşik türevleri **94**, **105**, **108**, **111**, **164**, **172** ve **174** bileşiklerinin adipoilklorür (**100**) ile aromatik açılasyon tepkimeleri sonucunda ilgili açılasyon ürünleri olan aromatik bileşikleri sentezlemek ve bu sentezlenecek ürünlerin düzenlenme ürünlerinin incelenmesi amaçlandı (Şekil 2.31).



Şekil 2.31. Aromatik açılasyon tepkimesi yapılacak bileşikler

Bu çalışmada açılasyon tepkimeleri sonucunda Şekil 2.32’de sentezlenmesi düşünülen keton **101**, **106**, **109**, **112**, **161**, **173** ve **175** ürünlerinin;

- Asidik ve bazik ortamda düzenlenme tepkimelerini yapmak,
- Bromlanma tepkimelerini yapmak,
- Düzenlenme tepkimelerini yaparak oluşacak ürünlerin yapılarını aydınlatmak,



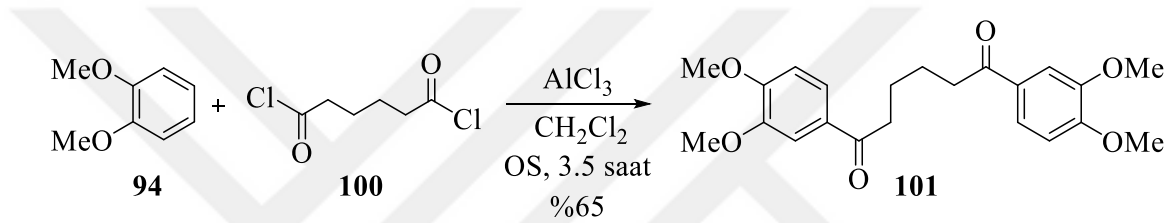
Şekil 2.32. Aromatik açılasyon tepkimesi sonucu elde edilmesi düşünülen bileşikler.

d) İzole edilen ve yapıları belirlenen bileşiklerin karbonik anhidraz gibi biyolojik aktiviteleri incelenecektir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Diketon **101**'in Friedel-Crafts Reaksiyonu ile Sentezi

Başlangıç bileşiği olarak kullanacağımız diketon **101** bilinen yöntemle veratrol (**94**) ile adipoilklorür (**100**)'ün alüminyum klorür katalizörlüğündeki tepkimesinden sentezlendi (Omran and Specth 2009) (Şekil 3.1).



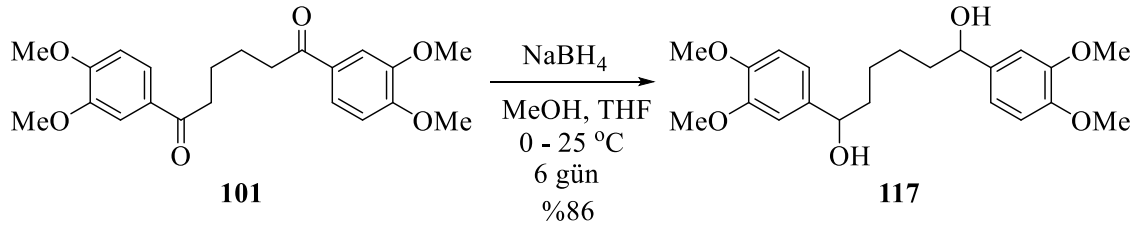
Şekil 3.1. Diketon **101**'in sentezi

Keton **101**'in NMR spektrumları Ek 1.1'de verilmiştir. Bu NMR değerleri sentezlenen diketon yapısıyla uyum içerisindedir.

3.2. Diketon **101**'in NaBH_4 ile İndirgenmesi

Bilinen diol **117** bileşiği aşağıdaki gibi sentezlendi (Flushing and Woodbury 1975). Sentezlediğimiz bileşiklerin karbonik anhidraz gibi biyolojik aktivitelerine de baktırıldı. Dolayısıyla, biyolojik aktivite çalışmalarında $-\text{OH}$ gruplarının önemli olduğu ve bu bileşiği diğerleriyle karşılaştırmanın uygun olacağı düşünüldü.

Diketon **101** bileşiğinin metanoldeki çözünürlüğü iyi olmadığından, bileşik **101** metanol-tetrahidrofuran (THF) çözücü karışımında çözüldü ve bu karışıma NaBH_4 ilave edildi. Bu tepkimeden diol **117** bileşiği tek ürün olarak %86 verimle elde edildi (Şekil 3.2).

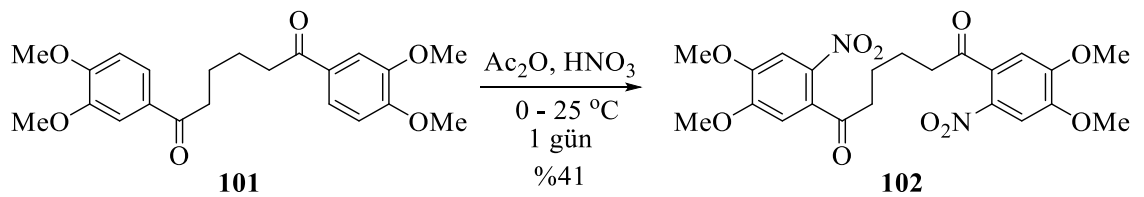


Şekil 3.2. Alkol **117**'nin sentezi

Alkol **117**'nin NMR spektrumları **Ek 1.2**'de verilmiştir. Bu NMR değerleri (özellikle ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil grubuna ait pik olmaması) sentezlenen **117** nolu bileşiğin yapısıyla uyum içerisindedir.

3.3. Diketon **101**'in Ac_2O ve HNO_3 ile Tepkimesi

Diketon **101** bileşiğinin Ac_2O ve HNO_3 ile tepkimesi 0°C 'de yapıldı. Karışımın 1 gün sonra yapılan ince tabaka kromatografisi (İTK) kontrolü ile tepkimenin bittiği gözlemlendi. Yapılan ekstraksiyon sonucu elde edilen katı maddenin metanolde kristallendirilmesiyle oluşan açık sarı renkli kristallerin NMR spektrumundan sentezi bilinen **102** nolu dinitrolu bileşik olduğu anlaşıldı (Omran and Specth 2009) (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Dinitrolu bileşik **102**'nin sentezi

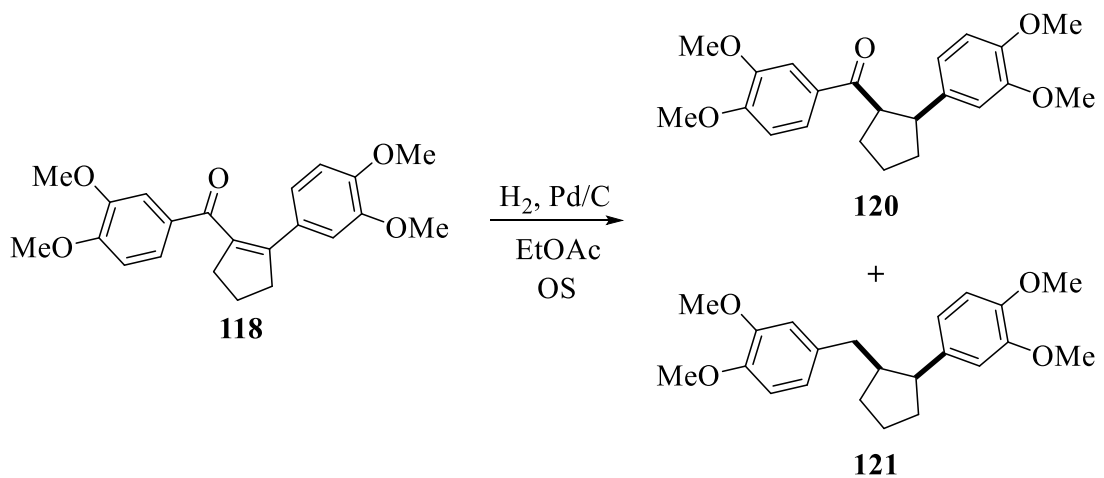
Bileşik **102**'nin NMR spektrumları **Ek 1.3**'te verilmiştir. Bu NMR değerleri sentezlenen bileşik **102** yapısıyla uyum içerisindedir.

3.4. Diketon 101'in $AlCl_3$ veya $HCl/HOAc$ ile Tepkimesi

bulunduğunu gösterir. Aromatik hidrojenlerden visinal olanlar iki adet AB sistemi vermektedirler. Aromatik halkalardaki daha aşağı (7.74-7.59) alanda 2 hidrojenin piki karbonil grubuna göre orto konumda olan hidrojenlerdir. Bu NMR bilgilerine göre bu izomer **119** yapısında olmalıdır. Bu bileşiğin NMR spektrumlarındaki tüm pikler ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

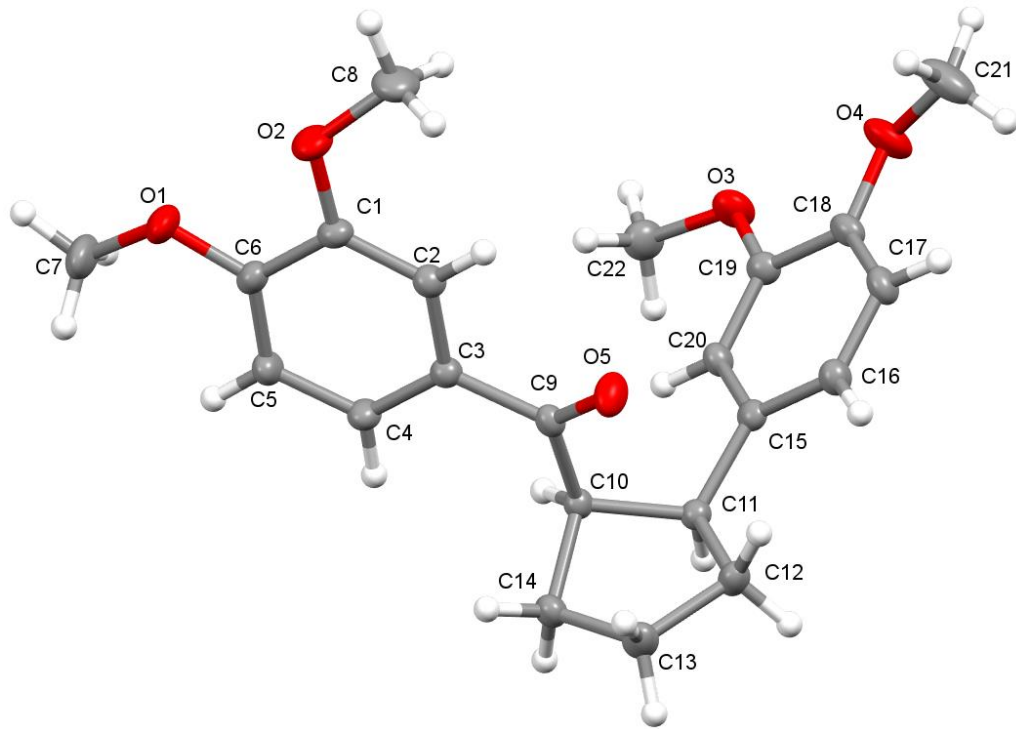
3.5. Düzenlenme Ürünü **118**'in Katalitik Hidrojenasyonu

Düzenlenme ürünü **118**'in etil asetatteki çözeltisi Pd/C katalizörlüğünde H₂ ile tepkimeye sokuldu ve tepkimenin İTK ile kontrolünde 18-20 dakika sonra çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi (Şekil 3.5). Tepkime karışımının ¹H-NMR spektrumu alınıp bakıldığında, çıkış bileşiği **118**'in ortamda olmadığı ve biri ana ürün olmak üzere iki izomerik ürünün oluştuğu belirlendi. Tepkime süresi uzatıldığında ana ürün olan bileşiğin yan ürün olan bileşiğe dönüştüğü gözlemlendi. Dolayısıyla, başlangıçta yan ürün olarak oluşan bileşiğin, ana ürünün hidrojenle olan tepkimesinden oluştuğu anlaşılmaktadır. Yaklaşık 20 dakika sonra tepkime sonlandırıldığında, elde edilen karışım etil asetat/hekzan karışımında kristallendirildi. Kristallenen ürünün tek olduğu ve karışımındaki ana ürünün olduğu anlaşıldı. Kristal üstü çözeltinin silikajel kolonda etil asetat/hekzan kolonu yapıldığında sırayla ana ürün ve yan ürün olarak oluşan maddeler geldi.

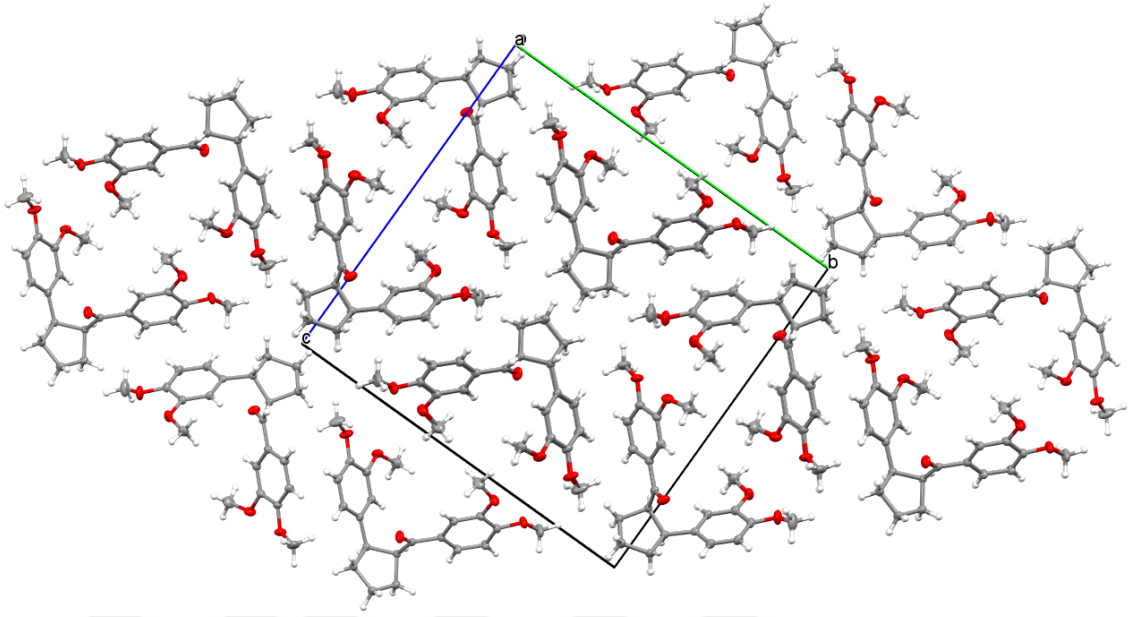


Şekil 3.5. Bileşik **118**'in katalitik indirgenme tepkimesi

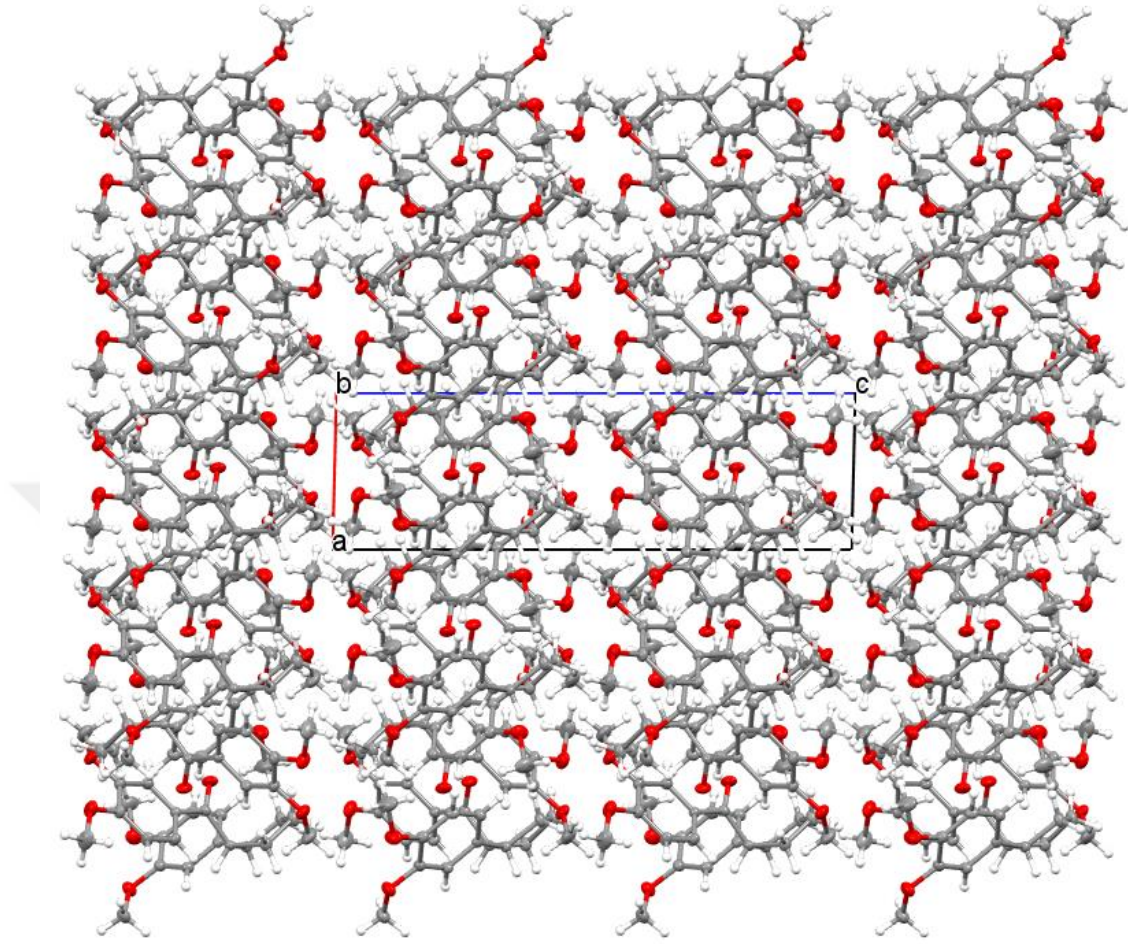
Ana ürünün ^1H -NMR spektrumunda, aromatik bölgedeki 6 hidrojene ait pikler, 2 aromatik halkadaki hidrojenlere aittir. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil grubuna ait pikte bulunmaktadır. Aromatik hidrojenlere ait piklerden daha aşağı alanda olan pikler, karbonil grubuna komşu halkadaki hidrojenler olması gerekir. Bu hidrojenlere ait piklerde AB sisteminin de gözüktüğü etkileşmeler bulunmaktadır. Diğer halkaya ait hidrojenler iki singlet vererek rezonans olmaktadır. Bileşiğin diğer NMR değerleri de dikkate alındığında bileşik **120** yapısında olması gerekir. Katalitik hidrojenasyon genelde *cis* olmakla birlikte bazen *trans* ürünlere de rastlanır. Bileşik **120**'nin *cis* mi yoksa *trans* mı olduğu mevcut bilgilere göre tayin edilemedi. Karbonil grubuna komşu $-\text{CH}$ hidrojeni daha aşağı alanda rezonans olduğu ileri NMR teknikleriyle (HETCOR ve HMBC) belirlendi. Ancak, her iki $-\text{CH}$ karbonuna komşu $-\text{CH}_2$ olduğundan bunların konumlarını (*cis* veya *trans*) NMR ile belirlemek güçtür. Beşli halkadaki $-\text{CH}$ karbonlarındaki hidrojenlerin konumlarını belirlemek amacıyla bu bileşiğin X-ray analizi yaptırıldı. Bu hidrojenlerin *cis* konumda oldukları X-ray analizinden anlaşıldı (Şekil 3.6, 3.7 ve 3.8). Bileşiğin X-ray analizine ait diğer veriler (bağ uzunlukları ve bağ açıları gibi) **EK 2**'de bulunmaktadır.



Şekil 3.6. Keton **120**'nin X-ray molekül yapısının görünümü



Şekil 3.7. Keton 120'nin X-Ray birim hücre görünümü



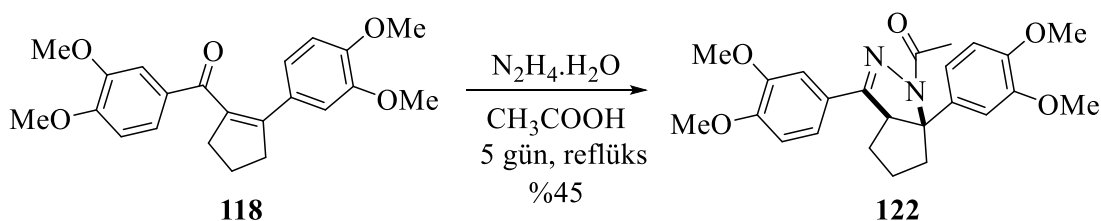
Şekil 3.8. Keton **120**'nin X-Ray birim hücre görünümü

Kısa süreli katalitik hidrojenasyonda yan ürün olarak oluşan bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda 6.84 - 6.51 ppm aralığında aromatik 6 hidrojene karşılık pikler bulunmakta olup aromatik hidrojenlerden visinal olanlar iki adet AB sistemi vermektedirler. ^{13}C -NMR spektrumunda da aromatik 12 karbon atomu olup bunların 6 tanesinin kuarterner olduğu görüldü. APT spektrumunda alifatik bölgede 4 adet $-\text{CH}_2$ pikinin olduğu görüldü. ^{13}C -NMR spektrumlarında en aşağı alandaki pikin 148.80 ppm'de olması, bu bileşiğin yapısında karbonil grubunun olmadığını da belirtir. Bu bileşik **121** yapısındadır ve bileşik **120**'deki karbonil grubu $-\text{OH}$ üzerinden alkan yapısına dönüşmektedir. Bileşikler **120** ve **121**'in NMR spektrumları **Ek 1.6** ve **Ek 1.7**'de bulunmaktadır.

3.6. Düzenlenme Ürünü 118'in Hidrazin Hidrat ile Tepkimesi

Düzenlenme ürünü **118**'in asetik asitteki çözeltisi hidrazin hidrat ile reflüks yapılarak tepkimeye sokuldu. 5 gün sonra tepkime sonlandırılıp ekstrakte edildi. Ortamı nötr hale getirmek için NH_3 eklenip 1 gece bekletilen karışımın çöktüğü gözlemlendi. Çökelek süzülüp etil asetat hekzanda kristallendirilmeye kondu, fakat kristallenmedi. Maddeye etil asetat hekzanla kolon yapılarak pirazol türevi ürün **122** sentezlendi (Şekil 3.9).

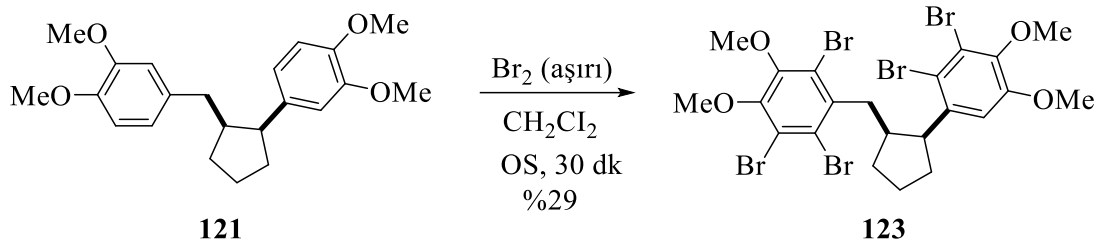
Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede 7.4 - 6.78 ppm aralığında pikler karşılıklı benzen halkalarındaki toplam 6 hidrojene karşılık gelmektedir. Aromatik hidrojenlerden visinal olanlar iki adet AB sistemi vermektedirler. 2.41 ppm'deki pik ise karbonil grubuna bağlı metil pikini göstermektedir. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun 168.26 ppm'de $\text{C}=\text{O}$, 155.77 ppm'de ise $\text{C}=\text{N}$ piki bulunmaktadır. Molekülde toplam 8 kuarterner karbon mevcut olup bunlardan 78.93 ppm'deki pik alifatik bölgedeki kuarterner karbona aittir. Bileşik **122**'nin NMR spektrumları **Ek 1.8**'de verilmiştir. NMR spektrumlarındaki tüm pikler ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.



Şekil 3.9. Pirazol türevi **122**'nin sentezi

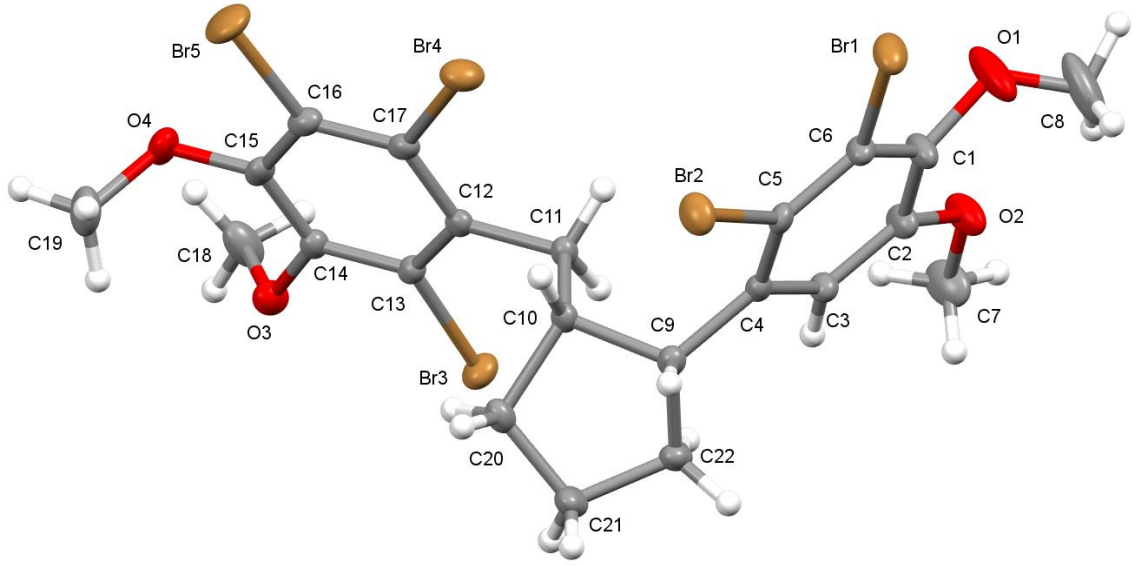
3.7. İndirgenme Ürünü 121'in Bromlanma Tepkimesi

Düzenlenme ürünü **118**'in etil asetattaki çözeltisi Pd/C katalizörlüğünde H_2 ile indirgenmesinden elde edilen **121** nolu bileşik alındı. Oda sıcaklığında CH_2Cl_2 çözücüsünde bu bileşiği çözerek aşırı Br_2 ilave edildi (Şekil 3.10). Tepkime sonunda oluşan ham ürün etilasetat hekzanda kristallendirildi.

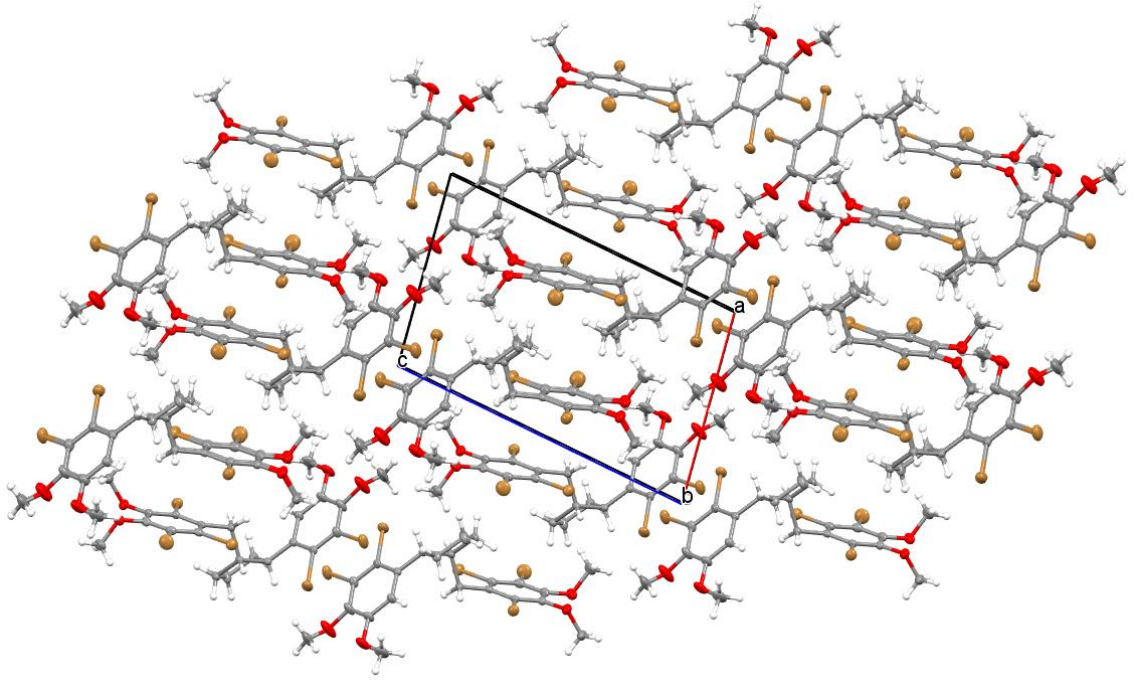


Şekil 3.10. Bileşik **121**'in bromlanma tepkimesi

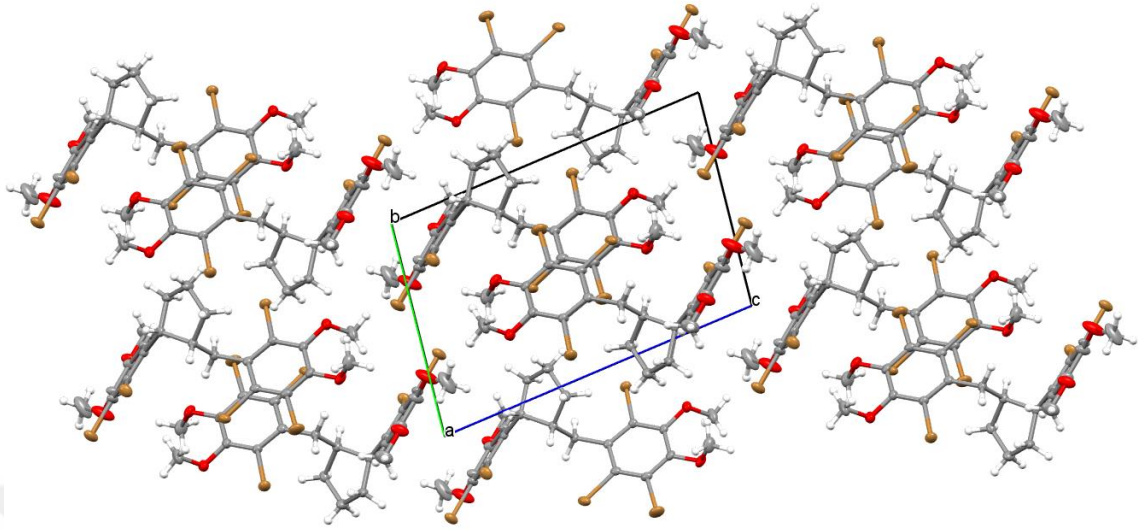
Bu bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda, aromatik bölgede 6.90 ppm'de 1 adet singlet piki vardır. Bu durum bize aromatik iki halkada 1 adet $-\text{CH}$ piki olduğunu gösterir. Yapılan X-ray analiziyle alifatik beşli halkaya yakın benzen halkasında orto pozisyonda 2 adet Br atomu olduğu belirlendi. Ayrıca, ^{13}C -NMR spektrumunda da aromatik 12 karbon atomuna ait pikin bulunduğu ve bunlardan 11 tanesinin kuarterner karbona ait olduğu görüldü. Ayrıca, alınan APT spektrumunda alifatik bölgede 4 adet $-\text{CH}_2$ olduğu da görüldü. Bir halkada bir adet aromatik hidrojen bulunmaktadır. Bu hidrojenin iki aromatik halkadan sterik engelden dolayı beşli halkalı siklopentanın direk bağlı olduğu halkada olması gerektiği düşünüldü. Bu halkadaki 2 bromun da komşu karbonlarda olması gerektiği ve dolayısıyla yapının 5 brom atomu içeren **123** yapısında olması gerektiği tahmin edildi. Bu hidrojenin yerinden emin olmak için onun X-ray analiz yaptırıldı (Şekil 3.11, 3.12 ve 3.13). Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu, APT ve X-ray analizlerinden **123** nolu bileşik olduğu anlaşıldı. Bileşiğin X-ray analizine ait diğer veriler **EK 2**'de bulunmaktadır. Bileşik **123**'ün NMR spektrumları **Ek 1.9**'da verilmiştir.



Şekil 3.11. Pentabromlu 123 bileşiğinin X-ray molekül yapısının görünümü



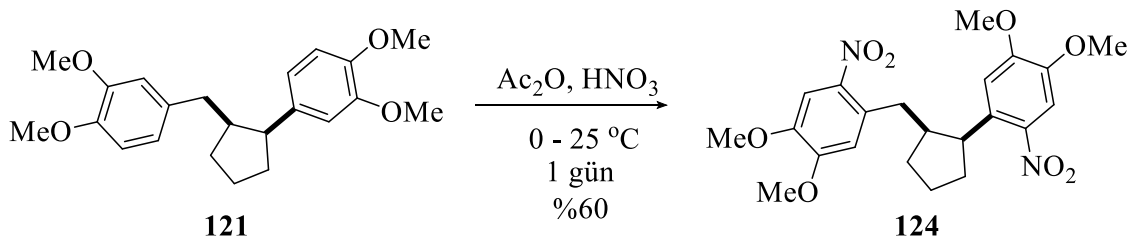
Şekil 3.12. Pentabrom 123 bileşiğinin X-Ray birim hücre görünümü



Şekil 3.13. Pentabrom **123** bileşiğinin X-Ray birim hücre görünümü

3.8. İndirgenme Ürünü **121**'in Nitrolanma Tepkimesi

Bileşik **121**'in nitrolu türevlerini sentezlemek için bu bileşiğin asetik anhidrit ve nitrik asit ile tepkimesinden dinitrolu bileşik **124** sentezlendi (Şekil 3.14).



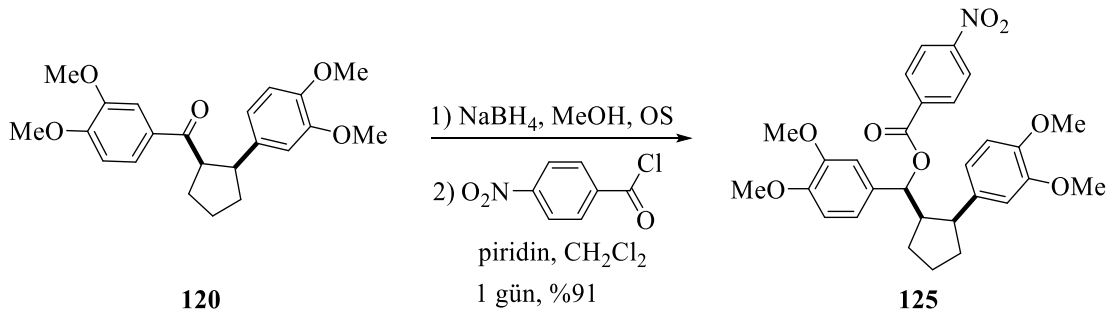
Şekil 3.14. Dinitrolu bileşik **124**'ün sentezi

Bu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, aromatik bölgede 4 adet $-\text{CH}$ hidrojenlerine ait 4 adet singlet piki bulunmaktadır. Bu piklerden iki adedi aşağı alanda birbirine çok yakın 7.43 ve 7.42 ppm'lerde sinyal vermiştir. Ayrıca, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda aromatik bölgede 12 adet pik mevcut olup bunlardan 8 tanesi kuarterner karbonlara, 4 tanesi de $-\text{CH}$ karbonlarına aittir. Dolayısıyla, her iki aromatik halkaya da nitro grubunun girdiği anlaşılmaktadır. Alifatik bölgede 4 adet metoksit karbonlarının yanısıra 2 adet $-\text{CH}$

karbonu ve 4 adet de $-\text{CH}_2$ karbonlarına ait pikler mevcuttur. Bileşiğin NMR değerleri de **124** yapısıyla uyum içerisindedir. Bileşik **124**'ün NMR spektrumları **Ek 1.10**'da verilmiştir.

3.9. Ester **125**'in Sentezi

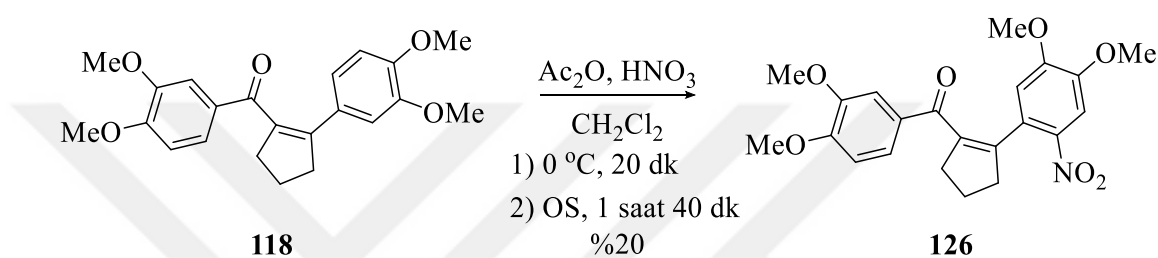
Keton **120** bileşiğinin önce metanolde NaBH_4 ile indirgenme tepkimesi daha sonra soğukta piridin ve para nitro benzoil klorür ile esterleşme tepkimesi yapıldı. Tepkime sonunda ester **125** oluştuğu görüldü (Şekil 3.15). Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede 8.23 - 8.05 ppm aralığında pikler (AB sistemi olarak) nitro benzen grubundaki toplam dört adet hidrojene karşılık gelmektedir. Aromatik bölgedeki 6.91-6.57 ppm aralığında pikler ise karşılıklı benzen halkalarındaki toplam 6 hidrojene karşılık gelmektedir. Alifatik bölgedeki 5.29 ppm'deki pik ise ester oksijeninin bağlı olduğu karbondaki hidrojene ait olmalıdır. Alifatik bölge 3.48 - 1.41 ppm aralığındaki pikler, 7 adet hidrojenlere karşılık gelmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunun olefinik bölgesinde 17 adet pik bulunmaktadır ve bunların 8 tanesi kuarterner karbona aittir. Mevcut piklerden 130.63 ppm ve 123.56 ppm'deki pikler molekülde bulunan eşdeğer aromatik $-\text{CH}$ karbonlarına ait olup, 163.28 ppm'deki pik de ester karbonil grubuna aittir. Ester **125** bileşiğinin NMR spektrumları **Ek 1.11**'de verilmiştir.



Şekil 3.15. Ester **125**'in sentezi

3.10. Düzenlenme Ana Ürünü 118'in Nitrolanması

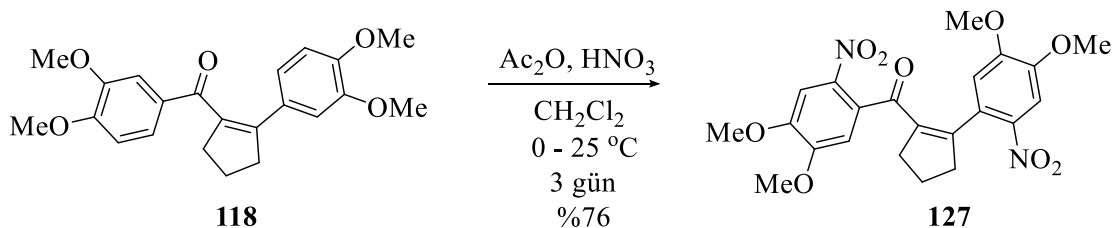
Düzenlenme ana ürünü **118**'in nitrolu türevlerini sentezlemek için, onun asetik anhidrit ve nitrik asit ile 0°C'de 20 dakika ve oda sıcaklığında 1 saat 40 dakika süreyle tepkimesi yapıldı. Ürün karışımı preparatif TLC'de ayrıldı ve mono nitrolu ürün **126** elde edildi (Şekil 3.16).



Şekil 3.16. Mono nitrolu bileşik **126**'nın sentezi

Mono nitrolu bileşiğin NMR spektrumları **Ek 1.12**'de verilmektedir. Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda görüleceği gibi aromatik bölgedeki aromatik hidrojenlere ait piklere bakıldığında, iki adet singlet ve bir de AB sistemi bulunmaktadır. Nitro grubu elektronca zengin aromatik halkaya katılmalıdır. Bir AB sistemi veren aromatik hidrojenler, karbonil grubunun bağlı olduğu aromatik halkanın visinal karbonlarındaki hidrojenlere ait olması gerekir. Bu AB sistemindeki dd rezonans olan hidrojen karbonil grubuna göre β konumunda olup orto ve meta konumundaki aromatik hidrojenlerle etkileştiği görülmektedir. Bileşik **126** yapısında olup bileşiğin diğer pikleri de ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

Düzenlenme ana ürünü **118**'in dinitrolu türevini sentezlemek için tepkime süresi reaktantların ekivalentlerini arttırmak gerekir. Bu amaçla, tepkime süresi (3 gün olarak) uzatıldı. Ham ürün metanolde kristallendirildi ve bileşik **127**'nin NMR spektrumları **Ek 1.13**'te bulunmaktadır (Şekil 3.17).



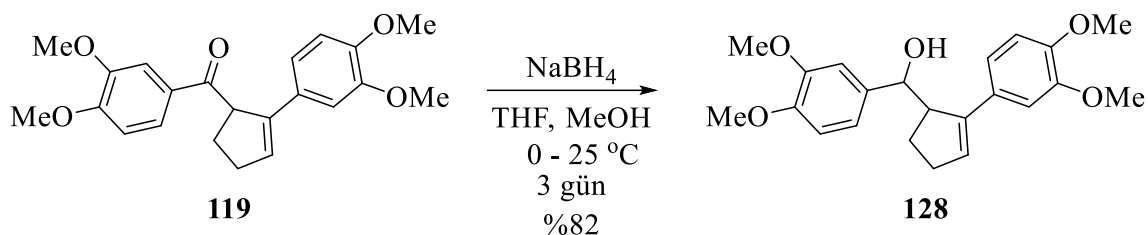
Şekil 3.17. Dinitrolu bileşik **127**'nin sentezi

Bu bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda, aromatik bölgede 4 adet singlet piki vardır. Ayrıca, ^{13}C -NMR spektrumunda da aromatik karbon piklerinde 4 tane de $-\text{CH}$ piki bulunmaktadır. Dolayısıyla, her iki aromatik halkaya da nitro grubunun girdiği anlaşılmaktadır. Bileşiğin ^{13}C -NMR değerleri de **127** yapısıyla uyum içerisindedir.

3.11. Düzenlenme Yan Ürün **119**'un NaBH_4 ile İndirgenmesi

Bileşik **119**'un metanoldeki çözeltisi NaBH_4 ile indirgenme tepkimesi yapıldı (Şekil 3.18). Bu indirgeme tepkimesinden alkol ürünü **128**'in olduğu NMR spektroskopisinden tespit edildi. Alkol **128**'in NMR spektrumları **Ek 1.14**'te verilmiştir.

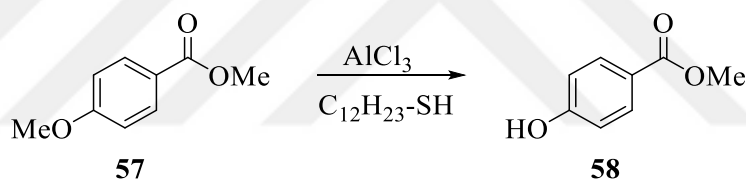
Alkol **128**'in ^1H -NMR spektrumunda 7.03-5.88 ppm aralığında 7 hidrojene karşılık gelen pikler bulunmaktadır. Molekülde 6 aromatik hidrojen bulunduğu için geri kalan bir hidrojen bir çift bağa ait olmalıdır. Bu çift bağın bir karbonu da kuarternar C olmalıdır. Aromatik hidrojenlerden visinal olanlar iki adet AB sistemi vermektedirler. 4.86 ppm'deki dublet $-\text{OH}$ grubunun bağlı olduğu karbona ait hidrojen pikidir. $\delta = 3.62$ ppm'deki pik ise beşli halkada bulunan alifatik $-\text{CH}$ hidrojenine aittir. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda olefinik bölgede 14 pik bulunmaktadır. Bu piklerden 7 tanesi kuarternar karbonlara aittir. NMR spektrumlarındaki tüm pikler ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.



Şekil 3.18. Alkol **128**'in sentezi

3.12. 1,6-Bis(4-hidroksi-3-metoksifenil) hekzan-1,6-dion (**129**)'un Sentezi

Şekil 3.19'da görüleceği gibi arilmetil ketonların demetillenmesinde kullanılan reaktiflerden biri de AlCl_3 'dür (Node *et al.* 2001). Bu amaçla diketon **101** bileşiğinin benzen ortamında alüminyum klorür ile tepkimesi yapıldı ve bu tepkimeden fenolik bileşik **129** sentezlendi (Şekil 3.20).

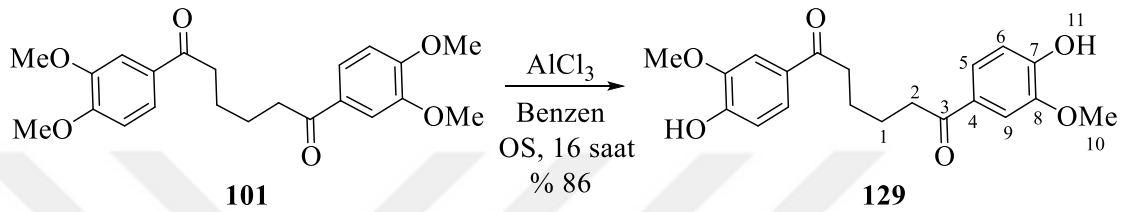


Şekil 3.19. Bileşik **57**'nin AlCl_3 ile demetilleme tepkimesi

Fenolik **129** bileşiği tek ürün olarak elde edildi ve bu ürünün detaylı NMR spektrumları **Ek 1.15**, **Ek 1.16** ve **Ek 1.17**'de bulunmaktadır. Kesin yapısının belirlenmesi için ^1H -NMR, ^{13}C -NMR yanında COSY, HMBC ve HMQC gibi analizler yapılarak **129** bileşiğinin yapısı belirlendi.

Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında molekülün simetrik bir yapıda olduğu anlaşılmaktadır. Bileşiğin 6 - 8 ppm arasında 3 pik grubu vardır. Birbirine komşu aromatik visinal hidrojenler 7.54 ve 6.94 ppm'lerde bir AB sistemi vermektedir. 7.54 ppm'deki pik dd vermekte olup bir dublet başka bir pikle çakışmış haldedir. Bu dd olan pik grubu H_5 hidrojenine ait olmalıdır. Çakışan pik ise H_9 'a ait olmalıdır. AB sisteminin diğer piki de dublet verdiğinden H_6 olmalıdır. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarında tek bir metoksite ait pikin olması her iki aromatik halkada da birer

–OMe ve –OH grupları olduğunu gösterir. Alifatik hidrojenler iki adet multiyet vermektedir. 6.10 ppm’deki pik –OH grubundaki hidrojene ait olabileceği düşünüldü. Bu değerlere göre demetilleme sonucu oluşan –OH grubunun yerini belirlemek oldukça zordur. Aşağı alanda çakışan pikler karbonil gruplarına göre β konumunda olan H₅ ve H₉ olmalıdır.

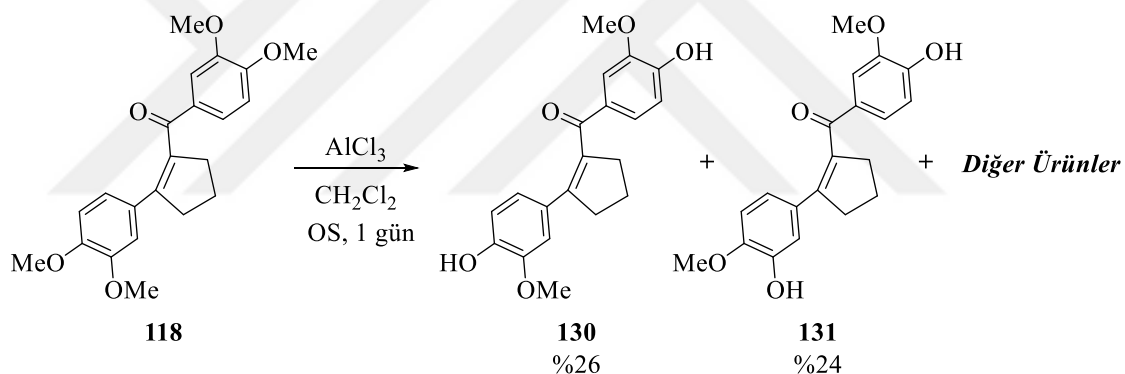


Şekil 3.20. Bileşik 129’un sentezi

Bileşiğin HMQC spektrumunda moleküldeki hidrojenlerin bağlı olduğu karbonların pikleri belirlendi. Buna göre hidrojene bağlı olan karbon pikleri şu şekildedir: 198.70 (CO), 150.26 (C), 146.63 (C), 129.96 (C), 123.36 (C₍₅₎H), 113.79 (C₍₆₎H), 109.79 (C₍₉₎H), 56.06 (OCH₃), 37.92 (C₍₂₎H₂), 24.37 (C₍₁₎H₂). ¹H-NMR spektrumundaki 6 civarındaki pikin –OH grubuna ait olduğu da belirlendi. Bileşiğin HMBC spektrumunda –OH grubuna ait pike bakıldığında C₉ karbonla etkileşmediği 150.26-146.63 ppm’deki iki kuarterner pikle ve C₆ karbonuna ait pikle etkileştiği görülmektedir. Bu iki kuarterner pik –OH ve –OMe gruplarının bağlı olduğu karbonlara ait olmalıdır. –OH pikinin C-H₆’nın pikiyle etkileşmesi C-H₈ ile etkileşmemesi –OH grubunun 7 nolu karbona bağlı olduğunu gösterir. 129.96 ppm’deki pik de C₄ karbonuna ait olmalıdır. Bileşiğin H-NMR spektrumundaki –OMe’ye ait pikin 146.63 ppm’deki pikle daha çok etkileştiği görülmektedir. Dolayısıyla bu pik de C₆ karbonuna ait olmalıdır. ¹³C-NMR’deki kuarterner karbonlar, –OH ve –OMe’nin bağlı oldukları karbonların pikleri bileşiğin HMBC spektrumundan çıkarıldı.

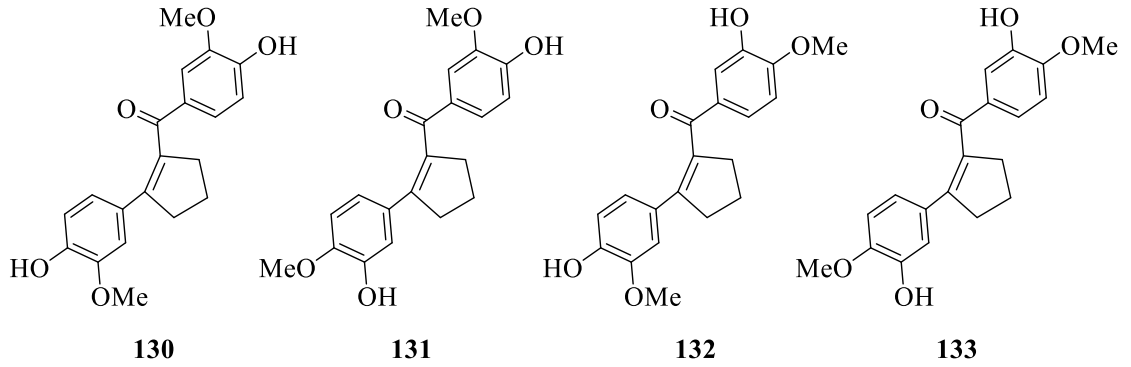
3.13. Düzenlenme Ana Ürünü 118'in AlCl₃ ile Tepkimesi

Düzenlenme ürünü **118**'in metilen klorür çözücüsünde AlCl₃ ile oda sıcaklığında 1 gün tepkimeye sokuldu (Şekil 3.21). Tepkime karışımının ¹H-NMR spektrumuna göre bu tepkimeden 4 ürünün oluştuğu gözlemlendi. Ürünlerin ayrılmaları oldukça zordu. Bu ürünler preparatif İTK de ayrılmaya çalışıldı. Bu dört ürün İTK de yürütüldüklerinde polarlıklarına göre sıralandığında 1,2 ve 4 nolu ürünler izole edilebildi. İzole edilebilen 4. sıradaki ürün (en altta ve en polar olduğu düşünülen) miktarının az oluşu ve kolay bozulmasından dolayı yapısı karakterize edilemedi. İzole edilebilen, 1. ve 2. sırada gelen ve daha az polar oldukları düşünülen ürünlerin NMR spektrumları **EK 1**'de bulunmaktadır.



Şekil 3.21. Düzenlenme ürünü **118**'in AlCl₃ ile demetilleme tepkimesi

Bu bileşiklerin ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumlarına göre molekülde iki tane –OMe ve iki tane de –OH grubunun olduğu anlaşıldı. Bileşiklerin CHCl₃'de çözülmelerinden de onların her bir halkasının birer –OH ve –OMe gruplarını bulundurduğu söylenebilir. Çünkü iki –OH grubunun bir aromatik halkada visinal pozisyonda olduğu zaman o bileşikler çok polar olacağından CHCl₃'de çözülmemesi gerekecektir. Dolayısıyla, bu bileşikler Şekil 3.22'de gösterilen yapılardan ikisi olmalıdır. Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında ikişer tane AB sistemleri bulunmaktadır. Bu sistemler aromatik halkalardaki visinal hidrojenlere ait olmalıdır.



Şekil 3.22. Düzenlenme ürünü **118**'in AlCl_3 ile demetilleme tepkimesi sonucu oluştuğu düşünülen ürünler

İlk gelen **130** bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda (**Ek 1.18**) aromatik hidrojenler 6.50 ile 7.50 ppm arasında bulunmakta olup, bunlardan 7.43 (d) ve 7.40 (dd, AB sisteminin A kısmı) ppm'lerde rezonans olan hidrojenler sırayla karbonil grubuna göre β konumundaki H_{18} ve H_{14} hidrojenlerine ait olmalıdır. H_{15} ile diğer aromatik halkadaki hidrojenler 6.80 ile 6.66 ppm'ler arasındadır ve 6.66 (d) ppm'deki pik H_1 'e ait olmalıdır. Diğer aromatik hidrojenler 6.80 (dd, AB sistemini- A kısmı), 6.79 (d, AB sistemini- B kısmı), 6.74 (d, AB sistemini- A kısmı,) ve 6.66 (d) ppm'lerde rezonans olmaktadır. Bu piklere ait hidrojenler sırayla H_5 , H_4 , H_{15} ve H_1 olmalıdır (**Ek 1.19**). **Ek 1.18** ^1H -NMR spektrumunda 5.5 ve 6.0 ppm'deki yayvan iki sinyal aromatik $-\text{OH}$ gruplarına ait olmalıdır.

Bileşiğin **Ek 1.20**, **Ek 1.21** ve **Ek 1.22**'deki spektrumları onun HMQC spektrumlarına aittir. Bu spektrumlara göre bileşikte bulunan C_1 , C_5 , C_{14} ve C_{18} karbonlarına ait pikler belirlendi. Bileşiğin **Ek 1.23**'teki spektrumları onun COSY spektrumları olup, daha önce ifade edilen hidrojenlerin pozisyonlarını desteklemektedir.

Bileşiğin **Ek 1.24- Ek 1.30** aralığındaki spektrumları da onun HMBC spektrumlarına aittir. **Ek 1.24**'teki HMBC spektrumuna göre karbonil grubunun karbonu metilenik hidrojenlerden sadece biriyle etkileştiği görülmektedir. Bu hidrojenler C_{10} 'a bağlı hidrojenler olması gerekir. Çünkü bu hidrojenler karbonil grubuna en yakın hidrojenlerdir. Tüm metilenik hidrojenlerin etkileştiği ve iki kuarternner C atomları C_7 ve

C₁₁ (144.05 ve 135.95 ppm) karbon atomları olmalıdır. Bunlardan daha aşağı alanda rezonans olan, karbonil grubuna göre β karbonu olan C₇ karbonudur (**Ek 1.25**).

Bileşiğin karbonil grubunun karbonu H₁₄, H₁₅ ve H₁₈ etkileştiği görülür (**Ek 1.25**). H₁₈ in C₁₄ ile etkileşiminin yanısıra en aşağı alanda rezonans olan kuarterner karbonuyla etkileştiği görülür. Bu karbon aynı zamanda C₁₄ ve C₁₅ ile de etkileştiği görülür (**Ek 1.26**). Bu karbon C₁₆ olmalıdır. Çünkü bu karbondan karbonil grubu mezomerik olarak elektron çeker ve ayrıca H₁₅, –OH grubuna göre orto karbondan ve bu konum elektronca daha zengin olduğundan daha yukarı alanda (6.66 ppm) rezonans olmaktadır.

Bileşiğin H₁₈ hidrojeniyle etkileşen bir kuarterner karbon 145.81 ppm’de etkileşen karbondur. Bu karbon aynı zamanda H₁₅ ve metoksit (C₁₉’a bağlı) hidrojenleriyle de etkileştiğinden bu karbon C₁₉ olmalıdır (**Ek 1.27** ve **Ek 1.28**). H₁ hidrojeniyle C₅, C₇, ve 145.33 ppm’deki kuarterner karbon etkileşir. Bu karbon aynı zamanda metoksit (C₂₀’ye bağlı) hidrojenleriyle de etkileşir (**Ek 1.29** ve **Ek 1.30**). Dolayısıyla, bu karbon da C₂ olmalıdır.

İkinci gelen **131** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda (**Ek 1.31**) 6.02 ve 5.48 ppm’lerdeki yayvan sinyaller moleküldeki –OH gruplarına ait olmalıdır. Karbonil grubunun bağlı olduğu aromatik halkadaki 14 ve 18 nolu hidrojenler, karbonil grubuna göre β konumlarında olduklarından daha aşağı alanda sırayla dd ve d olarak rezonans olmalıdır. H₁₄ ve H₁₅ hidrojenleri bir AB sistemi vermesi gerekir. Bu sistemin 6.76 ppm’deki d, H₁₅ hidrojenine ait olmalıdır. Diğer aromatik hidrojenler de diğer aromatik piklere aittir. Siklopenten halkasında alilik H₈ ve H₁₀ hidrojenleri H₉ hidrojenlerine göre daha aşağı alanda rezonans olmaları gerektiğinden onlar 2.97 - 2.84 aralığında olan pikleri vermelidir. Dolayısıyla, bileşiğin ¹H-NMR spektrumundan aromatik halkaya bağlı hidrojenlerin ve metilenik hidrojenlerin yerleri ve pozisyonları bu şekilde belirlendi. Bileşiğin ¹³C-NMRsektümü de yapıyla uyum içerisindedir. Molekülde bulunan aromatik halkadaki metoksit ve –OH gruplarının hangi pozisyonunda oldukları bu molekülün birinci derece spektrumundan çıkarmak güçtür.

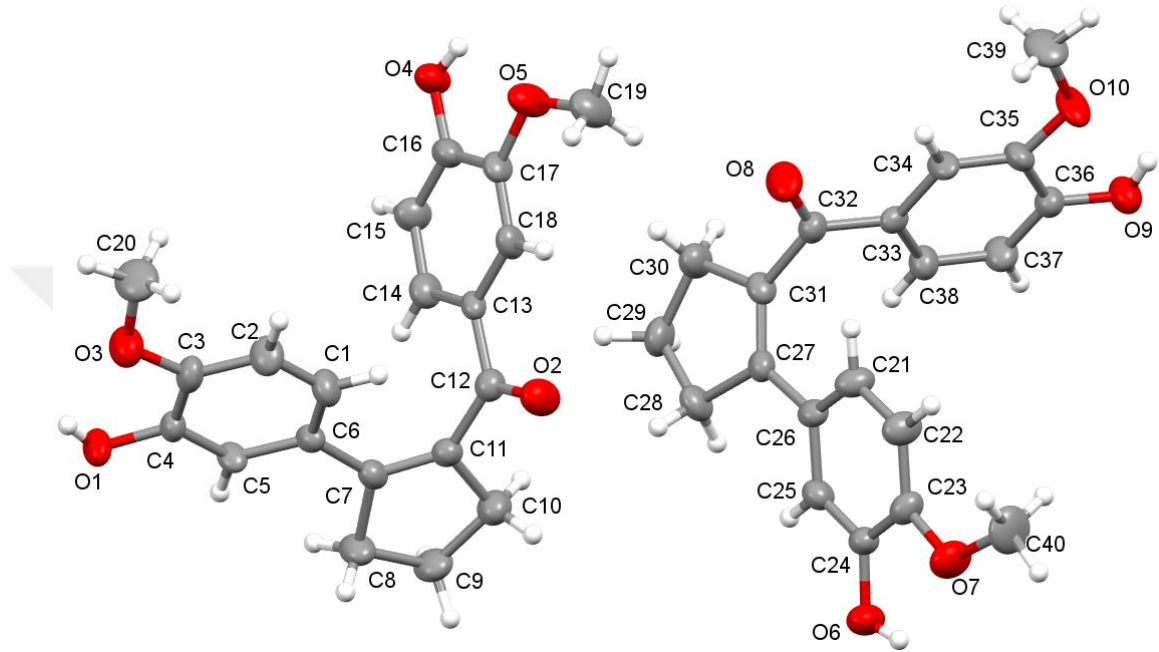
Bileşiğin ikinci derece spektrumlarından (**Ek 1.33 ve Ek 1.34**) HMQC spektrumlarına göre molekülde bulunan alifatik, metoksit ile hidrojen ve karbonlarının pikleri belirlendi. Ayrıca, C₅ ve C₁₄ karbonlarına ait pikleri kesin olup diğer aromatik karbonların pikleri ise C₄ ile C₁₈ ve C₁ ile C₁₅ karbonların pikleri birbirlerine çok yakın olduğu görülmektedir. Karbonil grubuna komşu olan halkadaki çift bağa bağlı metilenik hidrojenlerin yerleri belirlendi. Bu spektrumlara göre metoksit, alilik, C₁, C₄, C₁₅ ve C₁₈ karbonlarına ait her bir pik belirlenemedi.

Bileşiğin birbirlerine çok yakın olan C₁ ve C₁₅ karbonlarına bağlı hidrojenlerin pikleri ayrı yerlerdedir (**Ek 1.35**) ve bu hidrojenlerin pikleri bellidir. Bunlardan daha yukarı alanda olan pik (113.79 ppm) C₁ olmalıdır. Çünkü C₁ ile gösterilen hidrojenin piklerinin kesim noktası (soldaki pik için), diğer karbonla bu hidrojenin piklerinin kesim noktasına göre soldaki pikin merkezine daha yakındır.

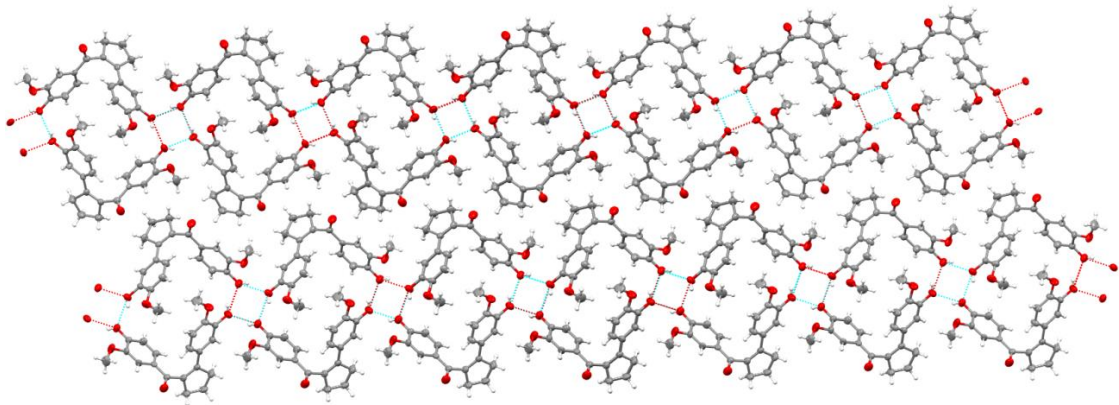
Bileşiğin **Ek 1.36 ve Ek 1.37**'deki HMBC spektrumlarına göre, karbonil grubunu H₁₄ ile H₁₈ hidrojenleri ile etkileştiği gözlenmektedir. Ayrıca, 146.44 ppm'deki karbon piki, H₁₄, H₁₅ ve H₁₈ hidrojenleriyle etkileştiği görülmektedir. Bu pik C₁₃'e ait olmalıdır. **Ek 1.37 ve Ek 1.38**'deki HMBC spektrumlarına bakıldığında, 136.42 ve 143.39 ppm'lerdeki pikler beşli halkadaki metilenik hidrojenlerle etkileşmektedir. Bu pikler sırayla C₁₁ ve C₇ karbonlarına ait olmalıdır. Bu piklerden 136.42 ppm'deki pik hem daha yukarı alanda hem de sadece metilenik hidrojenlerle etkileşmektedir. Diğer 143.39 ppm'deki pik hem daha aşağı alanda hem de 1, 4 ve 5 nolu hidrojenlerin bulunduğu aromatik hidrojenlerle etkileşmektedir.

Bileşiğin diğer HMBC spektrumlarından **Ek 1.38** spektrumlarına bakıldığında OMe hidrojenlerinin pikleri 146.05 ve 146.44 ppm'lerdeki piklerle etkileşmektedir. Bu karbon pikleri -OMe gruplarının bağlı olduğu karbonlara ait olmalıdırlar. Bunlardan 146.44 ppm'deki pikin H₁₅ ve H₁₈ ile etkileştiğinden bu karbon piki C₁₇'ye ait olmalıdır. Diğer pik ise H₁, H₄ ve H₅ hidrojenleriyle etkileşmektedir. C₁₇'nin H₁₄ ile ve C₂ (145.02 ppm)'nin de C₅ ile etkileşmediği görülmektedir. Dolayısıyla onlar birbirlerine göre para konumda olmaları gerekir.

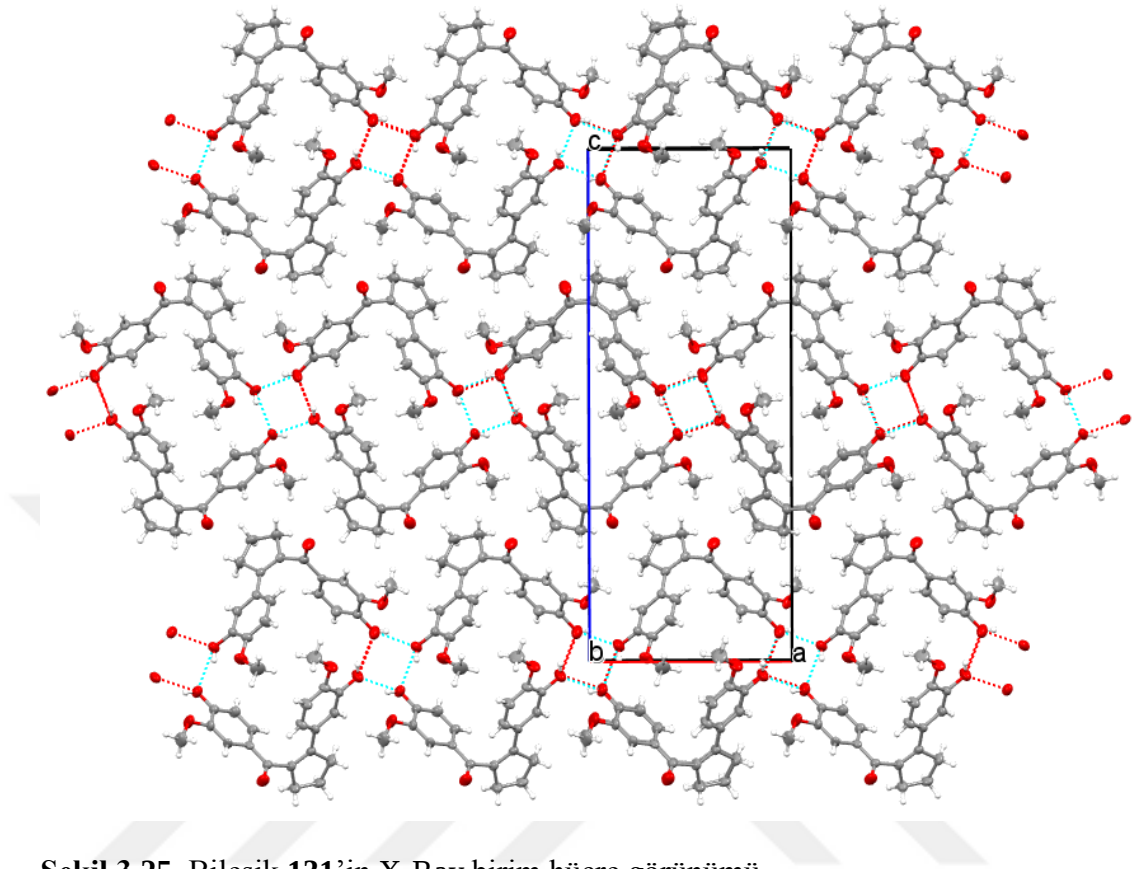
Bileşğin bir ve iki boyutlu NMR çalışmalarından **131** yapısında fenolik bileşik olduğu kabul edildi. Yapıdan daha emin olmak için, bu bileşğin X-ray analizi yaptırıldı. Bileşğin X-ray analiziyle de yapı doğrulanmış oldu (Şekil 3.23, 3.24 ve 3.25).



Şekil 3.23. Bileşik **131**'in X-ray molekül yapısının görünümü



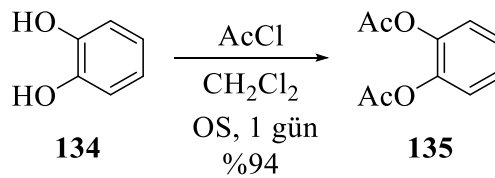
Şekil 3.24. Bileşik **131**'in X-Ray birim hücre görünümü



Şekil 3.25. Bileşik 131'in X-Ray birim hücre görünümü

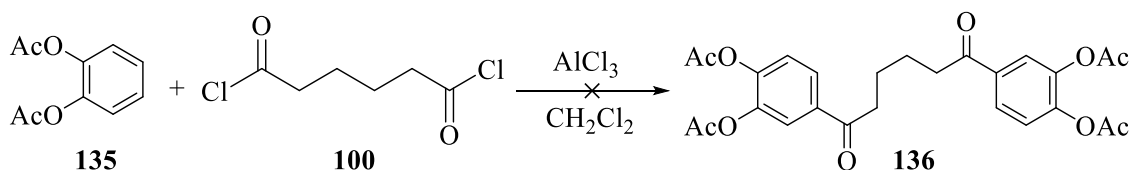
3.14. 1,2-Fenilen Diasetat (135) Bileşiğinin Sentezi

Diketon **101**'in BBr_3 ile tepkimesinde başarılı olunamadı. Diketon **101**'in demetillemeye ürünlerini sentezlemek için başka bir metod denendi. Bu yöntemle göre önce katekol (**134**), diasetat **135** bileşiğine dönüştürülecek sonra da **135**'in adipoilklorürle tepkimesi üzerinden ilgili tetrol bileşiğine gidilmesi planlandı. Bu amaçla katekol (**134**) bileşiğinin CH_2Cl_2 deki çözeltisine asetil klorür ilave edildi ve karışım 1 gün karıştırıldı. Bu tepkimeden bilinen diasetatlı bileşik **135** sentezlendi (Moghadam *et al.* 2011) (Şekil 3.26).



Şekil 3.26. Katekol (**134**)'ün asetatlanma tepkimesi

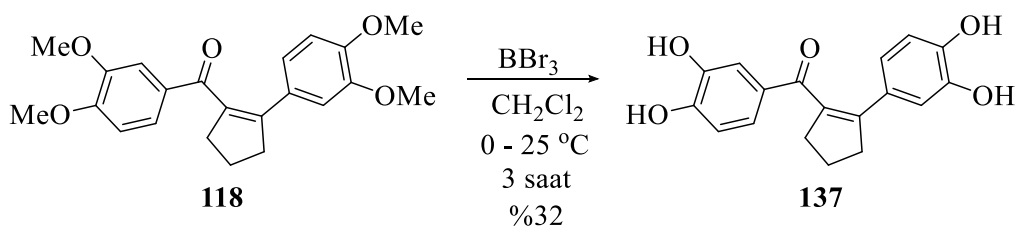
135 nolu diasetatlı bileşiğin NMR spektrumları **Ek 1.40**'da verilmiştir. Bu NMR değerleri sentezlenen bileşik **135** yapısıyla uyum içerisindedir. Diasetatlı **135** bileşiğinin adipoilklorürle tepkimesinden hedeflenen bileşik diketon asetatlı **136** sentezlenemedi (Şekil 3.27).



Şekil 3.27. Diasetatlı bileşik **135**'in adipoilklorürle tepkimesi

3.15. Düzenlenme Ana Ürünü **118**'in BBr₃ ile Demetilleme Tepkimesi

Bilindiği gibi BBr₃ aromatik bileşiklerdeki –OCH₃ gruplarının –OH gruplarına dönüştürülmesi için kullanılan önemli bir reaktiftir (Çetinkaya *et al.* 2012). Bu amaçla düzenlenme ana ürünü **118**'in BBr₃ ile demetilleme tepkimesi yapıldı (Şekil 3.28). Bu tepkimeden tetrol **137** elde edildi ve bu bileşiğe ait NMR spektrumları **Ek 1.41**'de bulunmaktadır.



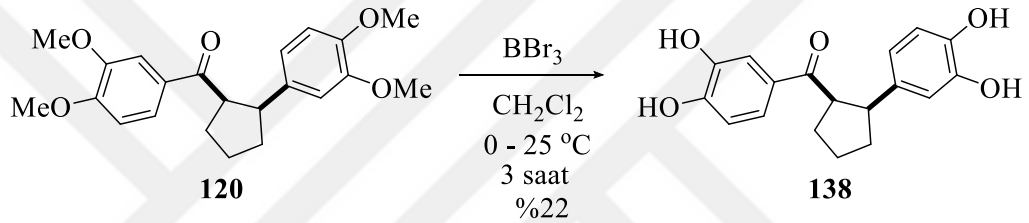
Şekil 3.28. Bileşik **137**'nin sentezi

Tetrol **137**'nin ¹H-NMR spektrumunda aromatik bölge (7.40-6.60 ppm)'de 6 hidrojene ait pikler bulunmaktadır. Bu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumundaki 197.23 ppm'de pik karbonil grubu ait olup, olefinik bölgesinde 14 adet pik bulunmaktadır ve bunların 8 tanesi kuarternler, 6 tanesi de aromatik –CH karbonlara aittir. Spektrumdaki 114.99 ppm'deki sinyal şiddeti yüksek olan pik, 3 adet aromatik –CH karbonlarına ait olup bu

karbonların pikleri üst üste çakışmıştır. Alifatik bölgede ise 3 adet $-\text{CH}_2$ karbonlarına ait pik bulunmaktadır.

3.16. Keton **120**'nin BBr_3 ile Demetilleme Tepkimesi

Keton **120**'nin demetilleme tepkimesi standart prosedüre (3.15) göre yapıldı ve bu tepkimeden tetrol **138** bileşiği elde edildi (Şekil 3.29). Bileşik **138**'in NMR spektrumları Ek 1.42'de bulunmaktadır.

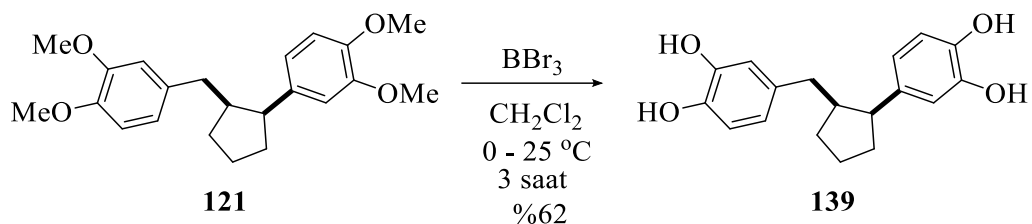


Şekil 3.29. Bileşik **138**'in sentezi

Tetrol **138**'in ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölge (7.46-6.57 ppm)'de 6 hidrojen ait pikler bulunmaktadır. Bunlardan komşu karbonlardaki (visinal) hidrojenler iki adet AB sistemleri (7.36, 6.83, 6.67 ve 6.58 ppm'lerde) vermektedir. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda 200.23 ppm'de karbonil grubu, olefinik bölgede 12 pik bulunmaktadır ve bunların 6 tanesi kuarterner, 6 tanesi de aromatik $-\text{CH}$ karbonlara aittir. Alifatik bölgede ise 3 adet $-\text{CH}_2$ ve 2 adet $-\text{CH}$ karbonlarına ait olmak üzere toplam 5 pik bulunmaktadır.

3.17. Bileşik **121**'in BBr_3 ile Demetilleme Tepkimesi

Bileşik **121**'in demetilleme tepkimesi standart prosedüre (3.15) göre yapıldı ve bu tepkimeden doymuş tetrol **139** bileşiği elde edildi (Şekil 3.30). Bileşik **139**'un NMR spektrumları Ek 1.43'te bulunmaktadır.

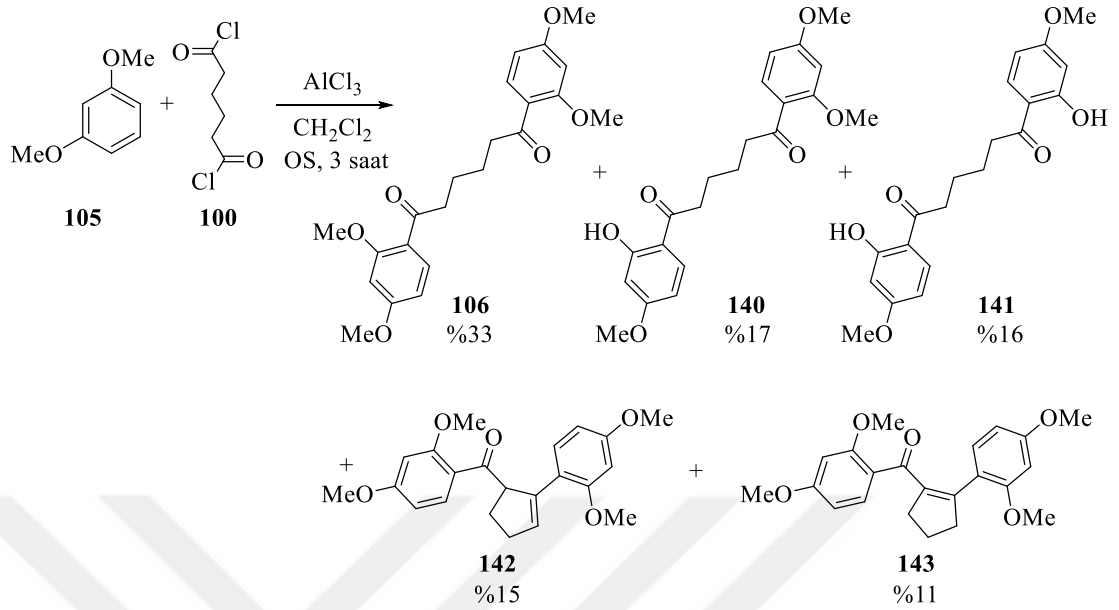


Şekil 3.30. Bileşik **139**'un sentezi

Doymuş tetrol **139**'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 7.75-7.60 ppm aralığında 4 $-\text{OH}$ 'a ait pikler, aromatik bölgede (6.79-6.38 ppm) 6 hidrojene ait pikler, metilenik bölgede (3.20-1.40 ppm) 10 hidrojene ait pikler bulunmaktadır. Bu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunun olefin bölgede 12 pik bulunmaktadır ve bunların 6 tanesi kuarterner, 6 tanesi de aromatik $-\text{CH}$ karbonlara aittir. Alifatik bölgede ise 4 adet $-\text{CH}_2$ ve 2 adet $-\text{CH}$ karbonlarına ait olmak üzere toplam 6 pik bulunmaktadır.

3.18. 1,3-Dimetoksi Benzen (**105**)'in AlCl_3 Katalizörlüğünde Adipoilklorür ile Tepkimesi

Bileşik **105**'in CH_2Cl_2 ortamında adipoilklorürün (**100**) alüminyum klorür katalizörlüğündeki tepkimesi yapıldı ve bu tepkimeden 5 ürün **106**, **140**, **141**, **142** ve **143** sentezlendi (Şekil 3.31). Bunlardan ürün **106**'nın büyük bir kısmı tepkime karışımının etil asetat ve hekzanla kristallendirilmesinden elde edildi. Kristal üstü ürün karışımları kolon kromatografisiyle (EtOAc /hekzan) saflaştırıldı. Ürünlerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **Ek 1.44- Ek 1.48** aralığında bulunmaktadır.



Şekil 3.31. Bileşik **105**'in adipoylchlorür (**100**) ile tepkimesi sonucu oluşan ürünler

Diketon **106**'nın ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.77-6.43) 6, metilenik bölgede (2.96-1.69) de 8 hidrojen piki bulunmaktadır. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefinik bölgede 6 pik bulunmaktadır ve bunların 3 tanesi kuarterner, 3 tanesi de aromatik $-\text{CH}$ karbonlara aittir. Diğer NMR değerleri, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

Mono alkol diketon **140**'ın ^1H -NMR spektrumunda 12.87 ppm'deki singlet piki aromatik halkada karbonil grubuna göre orto konumda olan $-\text{OH}$ 'a ait olmalıdır. Bu $-\text{OH}$ grubu karbonil grubuyla molekül içi hidrojen bağı yaptığından hem $-\text{OH}$ (12.87 ppm) hem de karbonil (205.05 ppm) grubu daha aşağı alanda rezonans olmuştur. Aromatik bölgede (7.78-6.41) 6, alifatik bölgede (2.99-1.78) de 8 hidrojene ait pik bulunmaktadır. Bileşik **140**'ın ^{13}C -NMR spektrumunda olefinik bölgede 12 pik bulunmaktadır. Bu piklerin 6 tanesi kuarterner karbona, diğer 6 tanesi de aromatik $-\text{CH}$ 'lara aittir. Diğer NMR değerleri, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

Diketon **141**'in NMR spektrumlarına bakıldığında, onun simetrik bir yapıya sahip olduğu kolaylıkla anlaşılır. Bileşik **140**'ın spektrum yorumunda da ifade edildiği gibi

karbonil ya göre orto konumda –OH olan her iki grup da daha aşağı alanda rezonans olurlar. Dolayısıyla, –OH ve karbonil grupları sırayla 12.83 ve 204.33 ppm’lerde rezonans olmuşlardır.

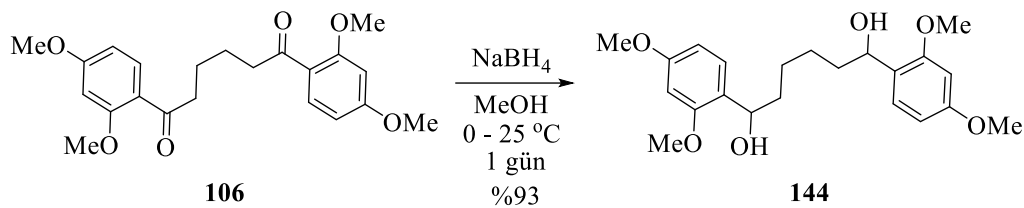
^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.66-6.43) 6, metilenik bölgede (3.00-1.81) de 8 hidrojen piki bulunmaktadır. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefinik bölgede 6 pik bulunup, bu piklerin 3 tanesi kuarterner karbona aittir. Bu NMR değerleriyle birlikte diğer NMR bilgileri, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

Düzenlenme ürünü **142**’nin ^1H -NMR spektrumunda 7.64-6.32 ppm aralığında 7 hidrojene karşılık gelen pikler bulunmaktadır. Bunlardan biri aromatik olmayan bir çift bağ hidrojenine ait olmalıdır ve bu hidrojenin bağlı olduğu çift bağ karbonlarının diğeri de kuarterner olmalıdır. Ayrıca bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda olefin bölgesinde 14 pik bulunmaktadır. Dolayısıyla, aromatik olmayan bir çift bağ da olmalıdır. ^{13}C -NMR Spektrumundaki 202.40’daki pik bir karbonil grubu bulunduğunu gösterir. NMR spektrumlarındaki tüm pikler ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

Düzenlenme ürünü **143**’ün ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.24-6.10 ppm) 6, metilenik bölgede (2.87-1.98 ppm) de 6 hidrojene ait pik bulunmaktadır. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefin bölgesinde 14 pik bulunmaktadır ve bunların 8 tanesi kuarterner karbona aittir. Çift bağ karbonil grubuna komşu olmalıdır. Diğer NMR değerleri ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

3.19. 1,6-bis(2,4-dimetoksifenil) hekzan-1,6-diol (**144**) Sentezi

Diketon **106** bileşiğini metanolde çözüp 0°C’de NaBH_4 ile tepkimesinden indirgenme ürünü alkol **144** bileşiği sentezlendi (Şekil 3.32). Bileşik **144**’ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.49**’da bulunmaktadır.

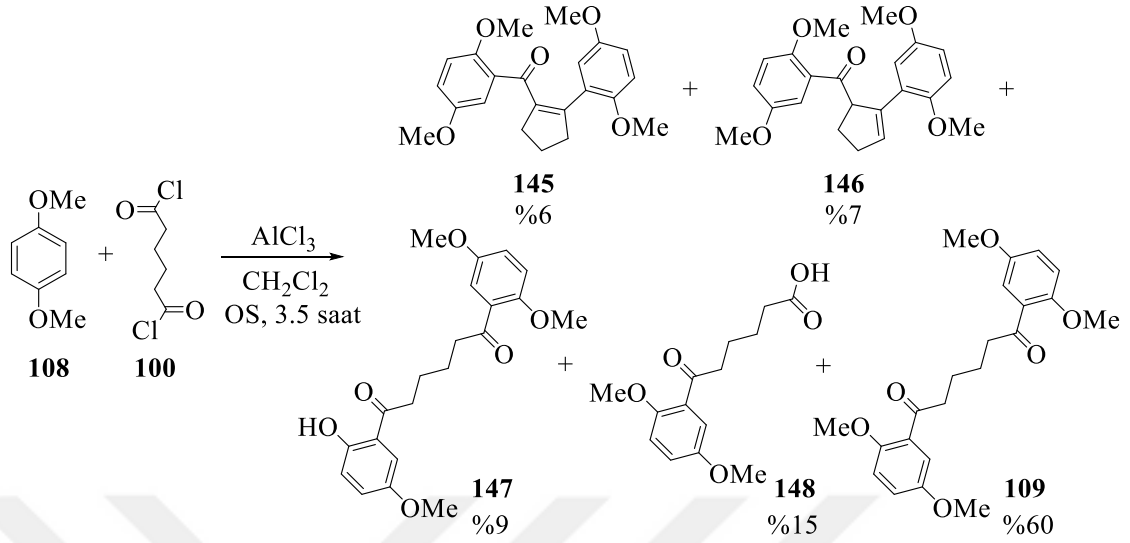


Şekil 3.32. Alkol **144**'ün sentezi

Bileşik **144**'ün ^1H -NMR spektrumunda yapı simetrik olduğundan aromatik bölgede (7.17-6.42) 6 hidrojen, 4.78 ppm'de (CHO)'ta 2 hidrojen, 2.76 da 2 tane –OH hidrojeni, metilenik bölgede (1.80-1.21) de 8 hidrojene ait pikler bulunmaktadır. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefin bölgede 6 pik bulunup, bu piklerin 3 tanesi kuarterner karbona aittir. $\delta=70.20$ ppm'de –CHO piki bulunmaktadır. Bu NMR değerleriyle birlikte diğer NMR bilgileri, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

3.20. 1,4-Dimetoksi Benzenin AlCl_3 Varlığında Adipoilklorürle Tepkimesi

Bilinen yöntemle 1, 4-dimetoksi benzenin (**108**) CH_2Cl_2 içerisinde adipoilklorür (**100**) ile alüminyum klorür katalizörlüğünde tepkimesinden **109**, **145**, **146**, **147** ve **148** nolu bileşikler sentezlendi (Şekil 3.33). Tepkime ürünlerinden keton **109** ve **145** ile asit **148** ürünler bilinmektedir. Ancak, keton **145**'in verilerine ulaşılammıştır (bilinen kaynak da bulunamamıştır). Ürünlerin ayrılması işlemi kolon kromatografisinde etil asetat-hekzan (1/9)'da yapıldı. Ayrıca, tepkimede ana ürün olarak oluşan **109**, büyük oranda tepkime karışımının etil asetatlı çözeltisinin kristallendirilmesinden kolay bir şekilde elde edildi. Ürünlerin kolondan gelişi, sırasıyla **109**, **145**, **146**, **147** ve **148** şeklindedir. Bileşik **109**, **145**, **146**, **147**, **148**'in NMR spektrumları Ek 1.50- Ek 1.54 aralığında bulunmaktadır.



Şekil 3.33. Bileşik **108**'in adipoylchlorür (**100**) ile tepkimesi sonucu oluşan ürünler

Diketon **109**'un ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.21-6.89) 6, metilenik bölgede (3.03-1.71) de 8 adet hidrojen piki bulunmaktadır. Aromatik hidrojenlerden (7.00-6.89 ppm) aralığında visinal olanlar iki adet AB sistemi vermektedirler. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefin bölgede 6 pik bulunmaktadır ve bunların 3 tanesi kuarterner, 3 tanesi de aromatik $-\text{CH}$ karbonlara aittir. Diğer NMR değerleri, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

Düzenlenme ürünü **145**'in ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede (6.68-6.41 ppm) 6, metilenik bölgede (2.95-2.83 ppm)'de toplam 6 adet hidrojen piki bulunmaktadır. Aromatik hidrojenlerden visinal olanlar iki adet AB sistemi vermektedirler. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun aromatik bölgede 14 pik bulunmaktadır ve bunların 8 tanesi kuarterner karbona aittir. Çift bağ karbonil grubuna komşudur. Diğer NMR değerleri ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

Düzenlenme ürünü **146**'nın ^1H -NMR spektrumunda 6.99-6.37 ppm aralığında 7 adet hidrojene karşılık gelen pikler bulunmaktadır. Molekülde 6 aromatik hidrojen bulunduğundan geri kalan bir adet hidrojen bir çift bağa ait olmalıdır. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda olefinik bölgede 14 pik bulunmaktadır. Bu çift bağın bir karbonu da kuarterner C olmalıdır. ^{13}C -NMR Spektrumundaki 204.34'daki pik bir karbonil

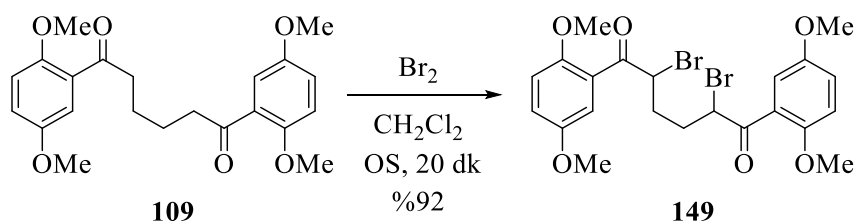
grubu bulunduğunu gösterir. Aromatik hidrojenlerden visinal olanlar iki adet AB sistemi vermektedirler. Aromatik halkalardaki daha aşağı (7.00-6.92) alanda 2 hidrojenin piki karbonil grubuna göre orto konumda olan hidrojenlerdir. NMR spektrumlarındaki tüm pikler ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

Diketon **147**'nin ^1H -NMR spektrumunda 11.96 ppm'de 1 tane fenolik hidrojen, aromatik bölgede (7.25-6.89) 6, metilenik bölgede (3.08-1.77) de 8 adet hidrojen piki bulunmaktadır. Bileşik **147**'nin ^{13}C -NMR spektrumunun olefin bölgede 12 pik bulunmaktadır. Bu piklerin 6 tanesi kuarterner karbonlara, diğer 6 tanesi de aromatik $-\text{CH}$ karbonlara aittir. Diğer NMR değerleri, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

Asit **148** bilinen bir bileşik olup NMR spektrumları **Ek 1.54**'te verilmiştir. Bu NMR değerleri sentezlenen bileşik **148** yapısıyla uyum içerisindedir.

3.21. Keton **109**'un Bromlanması

Keton **109**'un 20 dakika süreyle aşırı moleküler Br_2 ile tepkimesi yapıldı (Şekil 3.34). Tepkime karışımı etil asetat ile kristalendirilmesinden bromür **149** açık sarı renkli kristal olarak elde edildi. Dibromlu **149** nolu bileşiğin NMR spektrumları **Ek 1.55**'te verilmiştir. Karışımın 20 dakika sonunda çözücüsü uzaklaştırıldı ve etil asetat ile çözüp kristallendirmeye kondu. Açık sarı renkli kristal madde oluştu. Kristalin karbonil gruplarına α pozisyonunda karşılıklı olarak birer adet brom bağlı **149** nolu bileşik olduğu NMR spektroskopisiyle belirlendi.

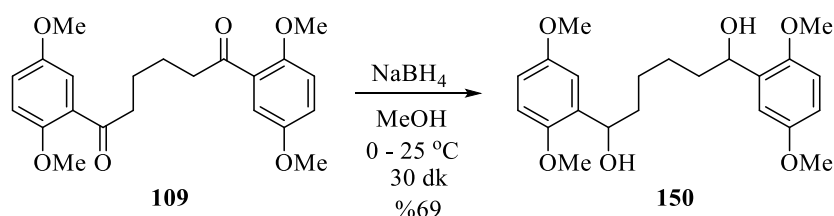


Şekil 3.34. Bileşik **149**'un sentezi

Bileşik **149**'un ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.31-6.90 ppm) 6, ikisi 5.53-5.48 ppm aralığında olmak üzere alifatik bölgede (2.58-2.12 ppm)'de 6 adet hidrojene ait pik grupları bulunmaktadır. Aromatik halkadaki hidrojen sayısının korunması ve alifatik bölgedeki hidrojen iki azalması ve 5.53-5.48 ppm aralığında iki hidrojene ait pikin bulunması, iki bromun karbonil grubuna göre komşu metilenik iki hidrojen bromla yer değiştirmiş olmalıdır. Ayrıca, yapı da simetrik olmalıdır. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda 195.14 ppm'de karbonil grubu, olefinik bölgede ise 6 pik bulunmakta olup bunların 3 tanesi kuarterner karbonlara aittir. NMR değerleri sentezlenen bu bileşiğin yapısıyla uyum içerisinde.

3.22. Keton **109**'un NaBH_4 ile İndirgenmesi

Keton gruplarının $-\text{OH}$ gruplarına dönüştürülmesi özellikle o bileşiklerin biyolojik aktiviteleri için önemlidir. Dolayısıyla, diketon **109** bileşiği metanolde çözülüp 0°C 'de NaBH_4 ile tepkimesinden indirgenme ürünü alkol **150** bileşiği sentezlendi (Şekil 3.35). Diol **150**'nin NMR spektrumları **Ek 1.56**'da verilmiştir.

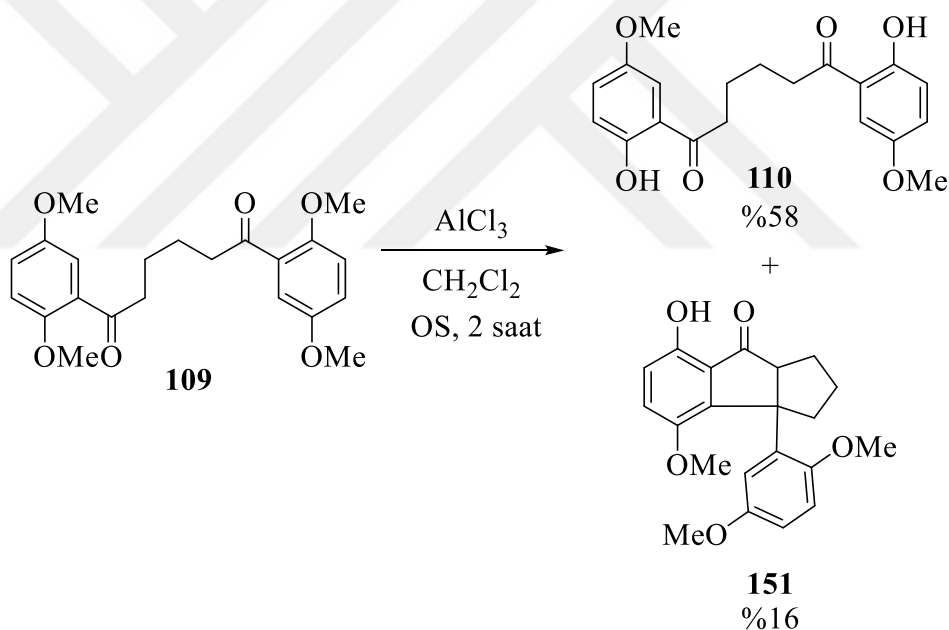


Şekil 3.35. Alkol **150**'nin sentezi

Bileşik **150**'nin NMR spektrumlarına bakıldığında yapının simetrik olduğu anlaşıldı. ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede (6.89-6.72) ppm aralığında 6 pik, 4.81 ppm'de $-\text{CHO}$ 'a ait 2 pik, 2.55 ppm'de 2 tane $-\text{OH}$ piki, alifatik bölgede (1.83-1.30) 8 adet hidrojenlere ait pikler bulunmaktadır. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefinik bölgede 6 pik bulunup, bu piklerin 3 tanesi kuarterner karbona aittir. NMR değerleri sentezlenen bu bileşiğin yapısıyla uyum içerisinde.

3.23. Diketon **109**'un CH_2Cl_2 Ortamında AlCl_3 ile Tepkimesinden **110** ve **151** Bileşiklerin Sentezi

Diketon **109** bileşiği CH_2Cl_2 'de çözüldü ve üzerine AlCl_3 eklendikten 2 saat sonra elde edilen katı madde etil asetatla kristallendirmeye kondu. Oluşan sarı renkli kristal sıvısından ayrıldı. Bu kristalin yapılan NMR analizinde **110** bileşiği olduğu belirlendi. Kristal sıvısında bir süre sonra altında kristaller oluşmaya başladı. Oluşan bu sarı renkli kristalin alınan ^{13}C -NMR spektrumu, APT ve ileri NMR teknikleriyle (HMQC ve HMBC) **151** nolu bileşik olduğu belirlendi (Şekil 3.36). Ürün **110** ve **151**'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Ek 1.57 ve Ek 1.58'de bulunmaktadır.



Şekil 3.36. Bileşik **109**'un AlCl_3 ile tepkimesi

Bileşik **110**'un ^1H -NMR spektrumunda yapı simetrik olduğundan aromatik bölgede (7.21-6.92) 6 adet hidrojen, metilenik bölge 3.08-3.03 ppm ve 1.89-1.84 ppm aralıklarında toplam 8 adet hidrojen, 11.91 ppm'de simetrik yapıda fenolik 2 hidrojene karşılık gelen pikler bulunmaktadır. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefin bölgede 6 pik bulunup, bu piklerin 3 tanesi kuarterner karbona aittir. 205.55 ppm'de karbonil

grubu bulunmaktadır. Bu NMR değerleriyle birlikte diğer NMR bilgileri, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

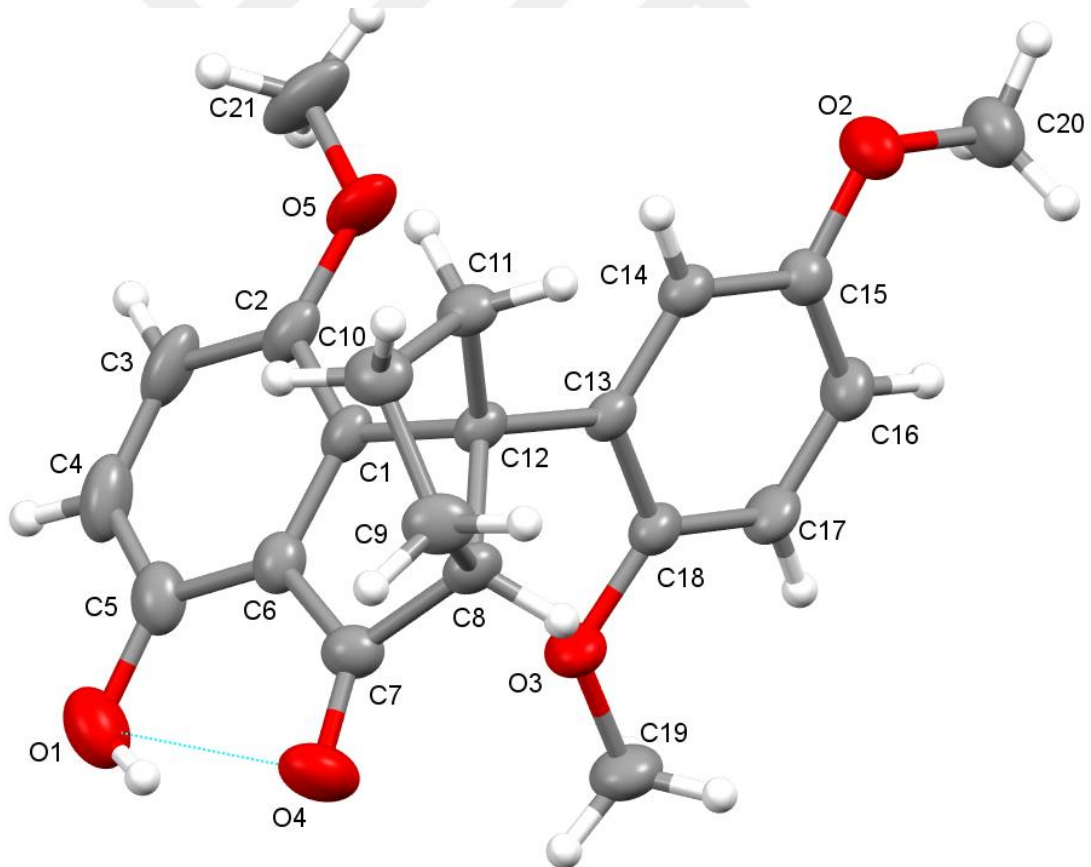
Bileşik **151**'in ^1H -NMR spektrumunda 8.84 ppm'de fenolik bir hidrojen, aromatik bölge 7.06- 6.67 ppm aralığında 5 adet hidrojene karşılık gelen pikler bulunmaktadır. 3.79- 3.46 ppm aralığında 3 $-\text{OCH}_3$ grubu vardır. Alifatik bölge 3.26-1.11 ppm aralıklarındaki pikler yapıda bulunan toplam 7 adet hidrojene karşılık gelmektedir. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda 213.41 ppm'de 1 adet karbonil grubu vardır. Olefinik bölgede 12 pik bulunup bu piklerin 7 tanesi kuarterner karbonlara aittir. Alifatik bölge 59.82 ppm'de karbonil grubuna α pozisyonunda komşu $-\text{CH}$ karbonuna aittir. 57.06 ppm'deki pik alifatik kuarterner karbona aittir. APT ^{13}C -NMR spektrumunda 7 kuarterner aromatik karbon, bir adet alifatik kurterner karbon ve üç adet metilenik karbon pikleri bulunmaktadır.

Yukarıdaki değerlere bakıldığında, aromatik halkaların birinde bir yer değiştirmenin olduğu ve bir $-\text{OMe}$ grubunun $-\text{OH}$ grubuna dönüştüğü anlaşılmaktadır. Ayrıca, molekülün **151** yapısında olduğu düşünülebilir. Bu $-\text{OH}$ grubunun $\text{C}=\text{O}$ 'ya komşu aromatik halkada olmalıdır. Hatta bu $-\text{OH}$ grubunun $\text{C}=\text{O}$ 'ya göre orto konumda olduğu düşünülebilir. Ancak $-\text{OH}$ grubu 8.84 ppm de singlet vermesi, acaba aynı halkadaki diğer $-\text{OMe}$ grubumu $-\text{OH}$ 'a döndü diye de şüphelenildi. Çünkü sentezlediğimiz orto $-\text{OH}$ 'lı aromatik keton bileşiklerde bu $-\text{OH}$ grupları 12 ppm (**110, 140, 141 ve 147** gibi) civarında rezonans olurlar.

Bu bileşiğin **151** olup olmadığını özellikle $-\text{OH}$ grubunun yerini belirlemek amacıyla onun HMQC ve HMBC spektrumları alındı (**Ek 1.59-1.66**). Bileşiğin HMQC spektrumlarından (**Ek 1.59-1.61**) bileşikteki alifatik 2, 4, 12 nolu karbon ve hidrojenlerin pikleri kesin olarak belirlendi. Bileşikteki 1 ve 3 nolu karbon ve hidrojenlerin pikleri ayırt edilemedi. Metoksitlerin birbiriyle (C ve H olarak) etkileşen pikler (**s, y ve z** olarak) belirlendi. Ancak, bunların numaralarını belirtmek zordur. Bunlara ilaveten H_8 ve H_{18} lerin yeri de belirlendi. **Ek 1.62 ve 1.64**'ten $-\text{OH}$ grubunun 3 karbonla (**k, m ve n** olarak) etkileştiği belirlendi (piklerde biraz sağa kayma var).

Bileşiğin HMBC spektrumlarından **Ek 1.62** ve **1.63**'teki piklere göre 1 ve 3'teki karbon ve hidrojenlerin yerleri kesin belirlendi. Kuarterner karbonlardan 6, 11 ve 13 karbonlar belirlendi. Ancak bunlardan hangi pikin hangi karbona ait olduğunu belirlemek zordur. **Ek 1.65** HMBC spektrumunda H₁₈ ile etkileşen OMe pikinin C₁₇ olduğu belirlendi. **Ek 1.66**'da H₁₈ ile etkileşen pikin C₁₃ ve H₈ ile etkileşen C₆ olduğu da belirlendi. **Ek 1.66**'da kuarter C₆ nın –OH ile de etkileştiği gözlemlendi ve dolayısıyla, C₆ –OH'ın bağlı olduğu C₇'ye komşu olmalıdır.

Bileşikte –OH grubunun yerini belirlemek amacıyla ayrıca X-ray analizi de yaptırıldı (Şekil 3.37). Bileşiğin X-ray analizine ait diğer veriler **EK 2**'de bulunmaktadır. Bu analiz sonuçlarından yapının **151** olduğu anlaşıldı.

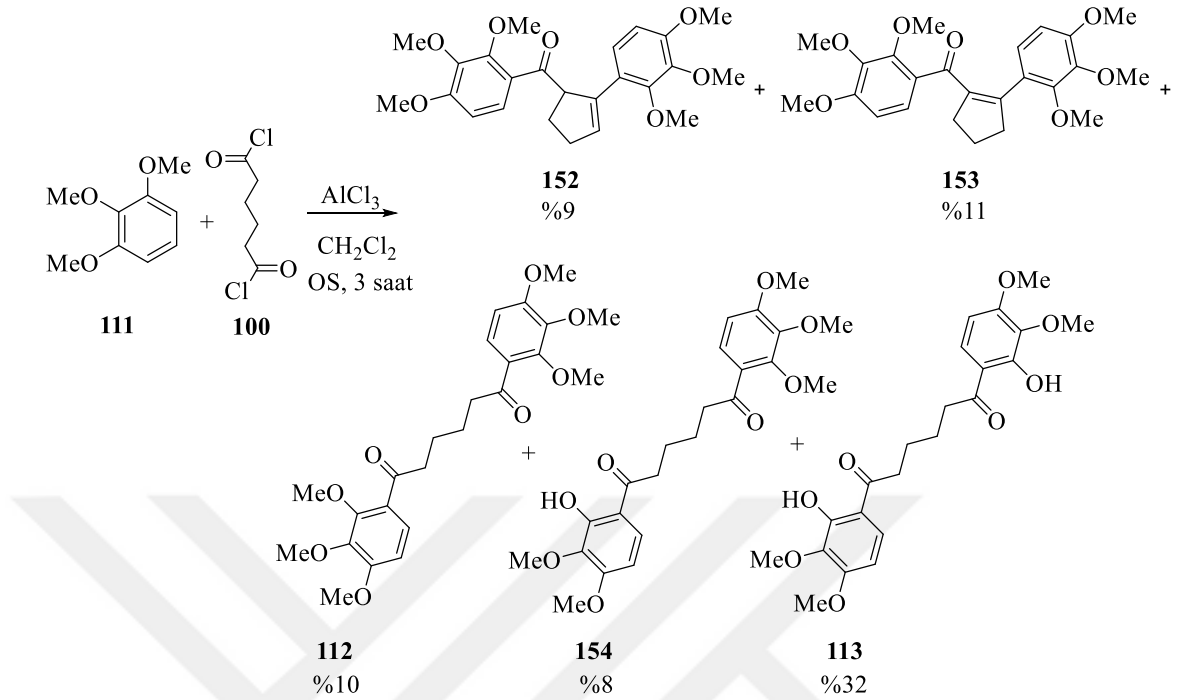


Şekil 3.37. Bileşik **151**'in X-ray molekül yapısının görünümü

3.24. 1,2,3-Trimetoksi Benzen (111)'in AlCl_3 Katalizörlüğünde Adipoilklorür ile Tepkimesi

Bileşik **111**'in CH_2Cl_2 ortamında adipoilklorürün alüminyum klorür katalizörlüğünde tepkimesinden **112**, **113**, **152**, **153** ve **154** nolu bileşikler sentezlendi (Şekil 3.38). Ürünlerin ayrılması işlemi kristallendirme (etil asetat) ve kolon kromatografisinde (etil asetat-hekzan) yapıldı. Tepkime karışımından ana ürün dihidroksilli **113** etil asetatla kristallendirilmesinden kolay bir şekilde saflaştırıldı. Ürünlerin kolondan geliş sırası **152**, **153**, **112**, **154** ve **113** şeklindedir. Bileşiklerin NMR spektrumları **Ek 1.67- Ek 1.71** aralığında bulunmaktadır.

Düzenlenme ürünü **152**'nin ^1H -NMR spektrumunda 7.31-6.31 ppm aralığında 5 adet hidrojene karşılık gelen pikler bulunmaktadır. Bunlardan 1 adet hidrojen olefinik $-\text{CH}$ hidrojenidir. Ayrıca bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda, olefinik bölgede 14 pik bulunmaktadır. Molekülde 4 adet aromatik hidrojen bulunduğundan geri kalan 1 adet hidrojen bir çift bağa ait olmalıdır. Bu çift bağın bir karbonu da kuarternar C olmalıdır. ^{13}C -NMR Spektrumundaki 202.87 deki pik bir $\text{C}=\text{O}$ bulunduğunu gösterir. Aromatik hidrojenler iki adet AB sistemi vermektedirler. Aromatik halkalardaki daha aşağı (7.31-6.63) alanda bulunan 2 hidrojenin piki karbonil grubuna göre orto konumda olan hidrojenlerdir. NMR spektrumlarındaki tüm pikler ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.



Şekil 3.38. Bileşik **111**'in adipoyl klorür (**100**) ile tepkimesi sonucu oluşan ürünler

Düzenlenme ürünü **153**'ün ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.01-6.37 ppm) 4, metilenik bölgede (2.90-2.01 ppm) de 6 adet hidrojen pik bulunmaktadır. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefin bölgede 14 pik bulunmaktadır ve bunların 10 tanesi kuarterner karbona aittir. Dolayısıyla, çift bağ karbonil grubuna komşudur. Diğer NMR değerleriyle birlikte onun NMR verileri ileri sürülen yapıyla uyum içerisinde.

Diketon **112**'nin sentezi bilinen bir bileşik olup ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.43-6.68) 4, metilenik bölgede (2.97-1.71) de 8 adet hidrojen piki bulunmaktadır. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefinik bölgede 6 pik bulunmaktadır ve bunların 4 tanesi kuarterner karbona aittir. Diğer NMR değerleriyle birlikte onun NMR bilgileri ileri sürülen yapıyla uyum içerisinde.

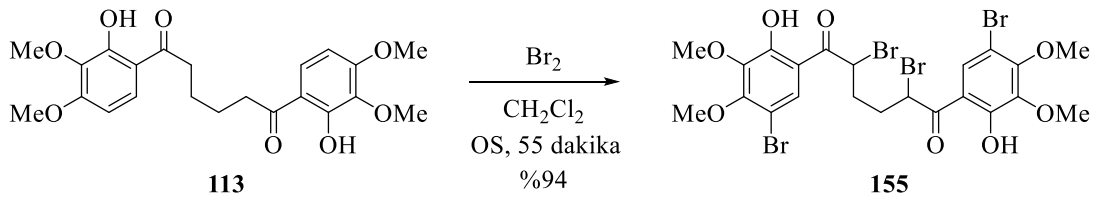
Diketon **154**'ün ^1H -NMR spektrumunda 12.64 ppm'de 1 adet fenolik $-\text{OH}$ hidrojen, aromatik bölgede (7.51-6.46) 4, metilenik bölgede (3.01-1.75) de 8 adet hidrojen piki bulunmaktadır. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefinik bölgede 12 pik

bulunmaktadır. Bu piklerin 8 tanesi kuarterner karbona aittir. Diğer NMR değerleriyle birlikte onun NMR bilgileri, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

Literatür sentezi bilinen diketon **113**'ün ^1H -NMR spektrumunda yapı simetrik olduğundan 12.62 ppm'de 2 adet fenolik $-\text{OH}$ hidrojen, aromatik bölgede (7.52-6.48) 4, metilenik bölgede (2.98-1.83) de 8 adet hidrojen piki bulunmaktadır. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefin bölgede 6 pik bulunup, bu piklerin 4 tanesi kuarterner karbona aittir. Bu NMR değerleriyle birlikte diğer NMR bilgileri, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

3.25. Bileşik 113'ün Bromlanması

Bileşik **113**'e CH_2Cl_2 çözücüsünde aşırı Br_2 ilave edildi ve 55 dakika karıştırıldı (Şekil 3.39). Aşırı Br_2 ve çözücü uzaklaştırıldıktan sonra tepkime karışımı etil asetat ile kristallendirildi. Tetrabrom **155** sarı renkli bir katı madde olarak elde edildi. Bileşik **155**'in NMR spektrumları Ek 1.72'de bulunmaktadır.

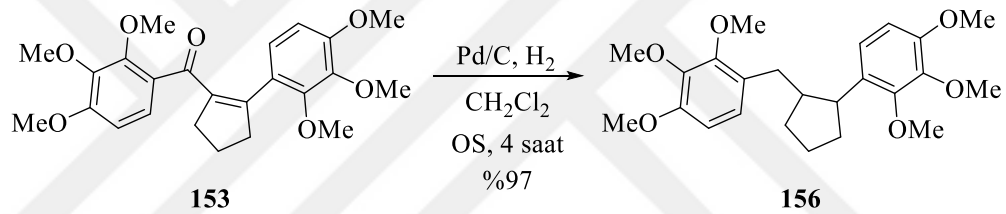


Şekil 3.39. Bromlu bileşik **155**'in sentezi

Bileşik **155**'in ^1H -NMR spektrumuna göre yapı simetriktir ve bu spektrumda, 12.08 ppm'de 2 fenolik $-\text{OH}$ hidrojeni, aromatik bölge 7.73 ppm'de 2, 5.09 ppm'de 2 tane $-\text{CHBr}$ hidrojeni, alifatik bölgede (2.51-2.18) ise 4 adet hidrojene ait pikler bulunmaktadır. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefinik bölgede 6 pik bulunmaktadır ve bunların 5 tanesi kuarterner karbona aittir. Diğer NMR değerleriyle birlikte onun NMR bilgileri, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

3.26. Düzenlenme Ürünü 153'ün Hidrojenlenmesi

Düzenlenme ürünü **153**'ün metilen klorürdeki çözeltisi Pd/C katalizörlüğünde H₂ ile tepkimeye sokuldu. Tepkimenin 4 saatte tamamlandığı ve tek ürün olduğu gözlemlendi (Şekil 3.40). Bu ürün **156**'nın ¹H-NMR spektrumunda aromatik bölgede (6.92-6.52 ppm) toplam 4 adet hidrojene ait pikler bulunmaktadır. Aromatik halkalarda ikişer adet hidrojen iki AB sistemi vermektedir. ¹³C-NMR spektrumunda da aromatik 12 karbon atomu olup bunların 8 tanesinin kuarterner olduğu görüldü. Alifatik bölgede 6 adet karbon piki gözlemlendi. Bileşiğin diğer NMR değerleri **156** yapısıyla uyum içerisinde. Bileşik **156**'nın NMR spektrumları Ek 1.73'te bulunmaktadır.



Şekil 3.40. Bileşik **156**'nın sentezi

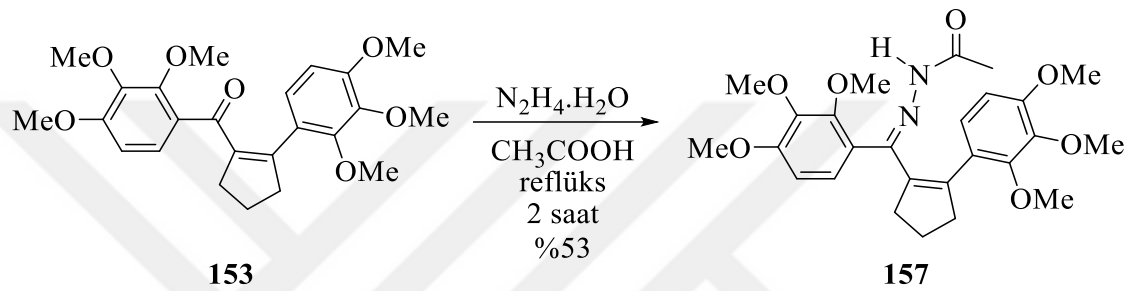
3.27. Düzenlenme Ürünü 153'ün Hidrazinle Tepkimesi

(E)-N'-((2,3,4-trimetoksifenil)(2-(2,3,4-trimetoksifenil)siklopent-1-en-1-il)metilen)asetohidrazid (157) Sentezi

Düzenlenme ürünü **153**'ün asetik asitteki çözeltisi hidrazin hidrat ile reflüks yapılarak tepkimeye sokuldu ve tepkime 2 saat sonra sonlandırılıp ekstrakte edildi (Şekil 3.41). Yapılan İTK kontrolünde iki madde olduğu görüldü. Tepkime karışımı etil asetat hekzanla (2:3) kolon yapıldı. Kolonda ilk gelen çıkış **153** bileşiği oldu. Daha sonra gelen **157** ürünü sentezlendi.

Bileşik **157**'nin ¹H-NMR spektrumunda aromatik bölgede 6.51-6.29 ppm aralığında pikler karşılıklı benzen halkalarındaki toplam 4 adet hidrojene karşılık gelmektedir. Bu

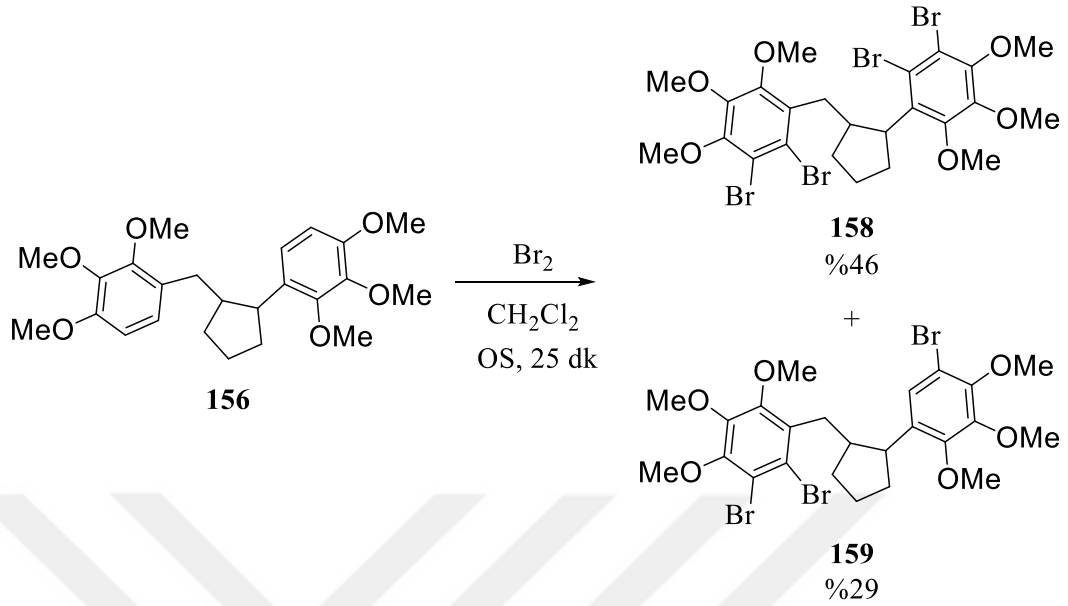
hidrojenler ikişer adet dublet olarak iki adet AB sistemi vermiştir. Spektrumdaki 8.20 ppm'deki pik azot atomuna bağlı hidrojene ait olup, 2.20 ppm'deki pik ise karbonil grubuna bağlı metil pikini göstermektedir. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda 172.73 ppm'de C=O piki bulunmaktadır. Molekülde toplam 11 kuarterner karbon piki mevcuttur. NMR spektrumlarındaki tüm pikler, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir. Bileşik **157**'nin NMR spektrumları **Ek 1.74**'te bulunmaktadır.



Şekil 3.41. Bileşik **157**'nin sentezi

3.28. Bileşik **156**'nın Bromlanması

Oda sıcaklığında bileşik **156**'nın CH_2Cl_2 çözücüsüne aşırı Br_2 'un CH_2Cl_2 içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Tepkime bitiminde yapılan İTK kontrolüyle iki madde olduğu görüldü. Tepkime sonucunda oluşan ürün karışımı silikajel kolonda sadece CH_2Cl_2 verilerek ayrıldı. Bunlardan tetrabromür **158** bileşiği, (80 mg, %46, renksiz sıvı) ve tribromür **159** bileşiği (45 mg, %29, renksiz sıvı) elde edildi.



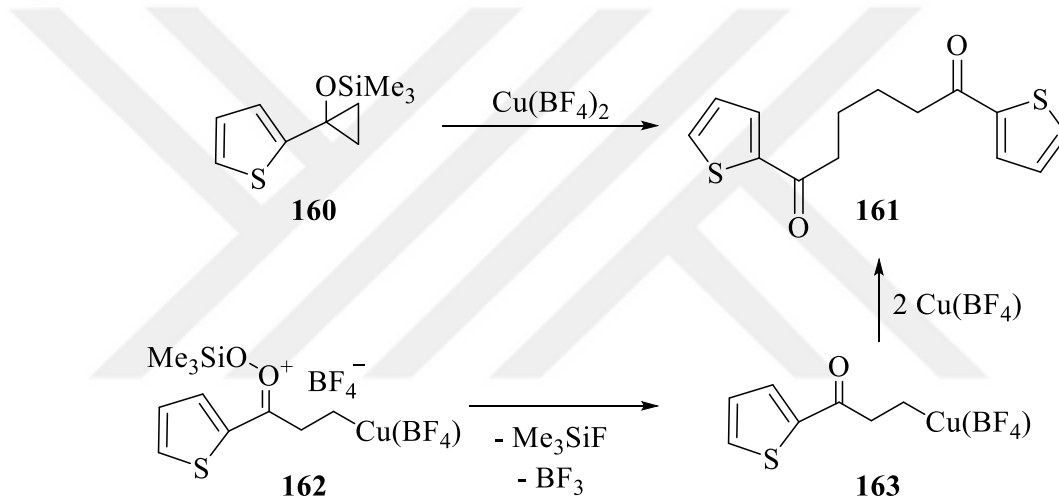
Şekil 3.42. Bileşik **156**'nın bromlanma tepkimesi

Bileşik **158**'in alınan ^1H -NMR spektrumunda, aromatik bölgede hiç hidrojen olmadığı görüldü. Bu durum bize aromatik iki halkaya toplamda 4 adet brom atomu girdiğini gösterir. APT ^{13}C -NMR spektrumunda pozitif bölgede 12 adet kuarterner karbon ve alifatik bölgede ise 4 adet metilenik karbon olduğu görülmektedir. Bu durum bize aromatik her iki halkaya ikişer adet brom girdiğini ve alifatik beşli halkaya da brom girmediğini gösterir.

Bileşik **159**'un alınan ^1H -NMR spektrumunda ise, aromatik bölge 7.17 ppm'de 1 adet hidrojen piki olduğu görüldü. Bu da bize aromatik iki halkaya toplamda 3 adet brom atomu girdiğini gösterir. Tribromlu bu bileşikteki aromatik hidrojen, halkanın beşli halkaya göre orto pozisyonda bulunduğu tahmin edilmektedir. ^{13}C -NMR spektrumundan da aromatik bölgede 11 adet kuarterner karbon piki ve alifatik bölgede ise 4 adet alifatik karbon pikleri görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumundan da alifatik beşli halkaya brom girmediği görüldü. Ayrıca 126.32 ppm'deki aromatik $-\text{CH}$ piki de aromatik iki halkaya toplamda 3 adet brom atomu girdiğini gösterir. Bileşikler **158** ve **159**'un NMR spektrumları **Ek 1.75** ve **Ek 1.76**'da bulunmaktadır.

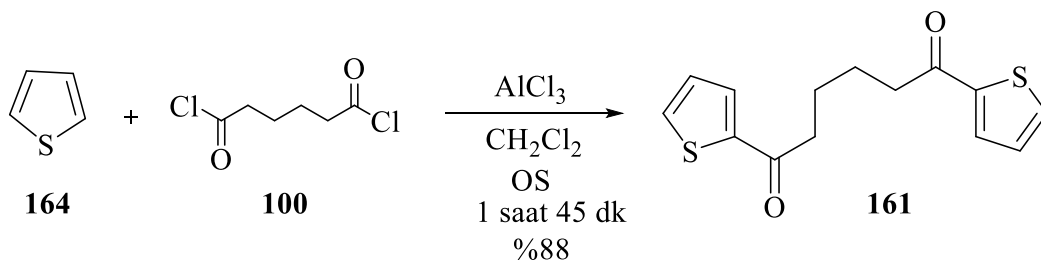
3.29. Tiyofen Diketon 161'in Sentezi

Daha önce bahsedildiği gibi adipoilklorürle aromatik bileşiklerin tepkimelerinden 1,6- pozisyonlarında fenil veya fenil türevi bulunan 1,6- diketonların sentezlerini yaptık. Fenil veya fenil türevleri yerine heteroaromatik halkaların bulunması da önemlidir. Örneğin bu heteroaromatik bileşik olarak tiyofen düşünülebilir. 1,6-Di(tiyofen-2-il)hekzan-1,6-dion (**161**) bileşiği literatürde bilinmektedir (Ryu *et al.* 1993). Bu bileşik aşağıda gösterildiği gibi sentezlenmiştir (Şekil 3.43).



Şekil 3.43. Bileşik **161**'in sentez tepkimeleri

161 bileşiğini farklı bir yolla sentezlemek için tiyofen (**164**) ile adipoilklorür (**100**)'ün tepkimesi düşünüldü. Bu amaçla, tiyofenin CH_2Cl_2 deki çözeltisi adipoilklorür ile alüminyum klorür katalizörlüğündeki tepkimesi yapıldı ve bu tepkimeden ilgili bileşik **161** sentezlendi (Şekil 3.44). Bu tepkimede tek ürün oluştu. Bileşik **161**'in NMR spektrumları Ek 1.77'de bulunmaktadır.

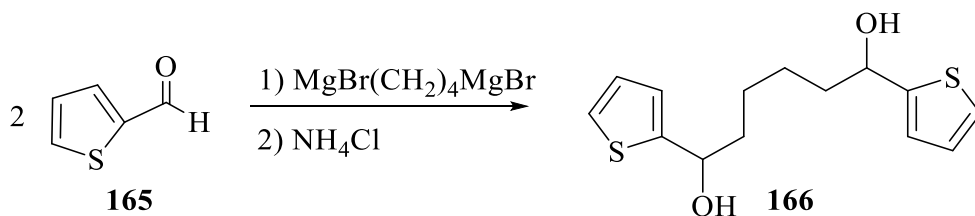


Şekil 3.44. Bileşik **161**'in sentezi

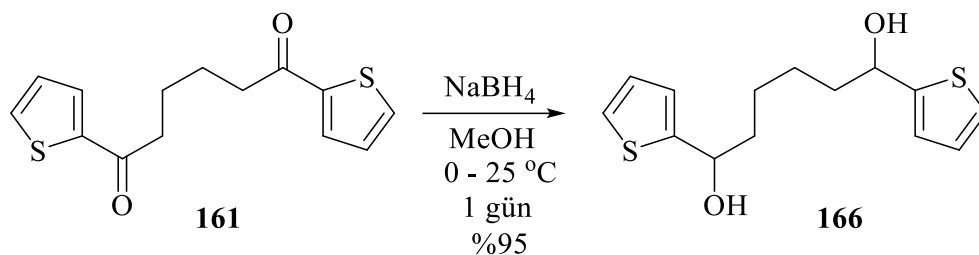
Bileşik **161**'in ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.72-7.11) 6, alifatik bölgede (2.96-1.82) de 8 adet hidrojene ait pik bulunmaktadır. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun olefinik bölgede 4 pik bulunmaktadır ve bunların 1 tanesi kuarterner, 3 tanesi de aromatik $-\text{CH}$ karbonlara aittir. Diğer NMR değerleri, ileri sürülen yapıyla uyum içersindedir.

3.30. Tiyofen diketon **161**'in NaBH_4 ile İndirgenmesi

Daha önce sentezlenen açılasyon ürünleri ve açılasyon ürünlerindeki karbonil grupları indirgenerek ilgili diol bileşiklerine dönüştürülmüştü. Diol yapıları biyolojik aktiviteler yönüyle daha etkili olduklarından, bileşik **161**'in NaBH_4 ile tepkimesi düşünüldü ve ilgili tepkime sonucunda diol **166** sentezlendi (Şekil 3.46). Bileşik **166** literatürde Şekil 3.45'te gösterildiği gibi farklı yolla bileşik **165**'ten sentezlenmiştir (Mohr *et al.* 2005).



Şekil 3.45. Alkol **166**'nın sentez tepkimesi

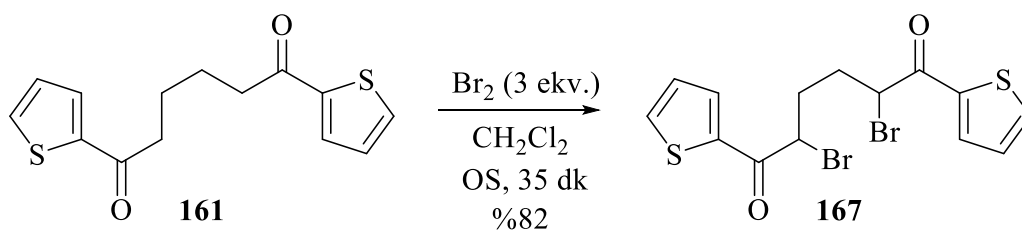


Şekil 3.46. Bileşik **166**'nın sentezi

Diol **166**'nın NMR spektrumları **Ek 1.78**'de verilmiştir. Bu NMR değerleri sentezlenen **166** nolu bileşik yapısıyla uyum içerisindedir.

3.31. Bileşik **161**'in Brominasyonu

Bileşik **161**'in CH_2Cl_2 çözeltisi oda sıcaklığında Br_2 ile tepkimesi yapıldı (Şekil 3.47) ve karışımın çözücüsü uzaklaştırılarak etil asetat ile kristallendirildi. Dibromür **167** açık sarı renkli kristal madde olarak elde edildi. **167** nolu bileşiğin NMR spektrumları **Ek 1.79**'da verilmiştir.

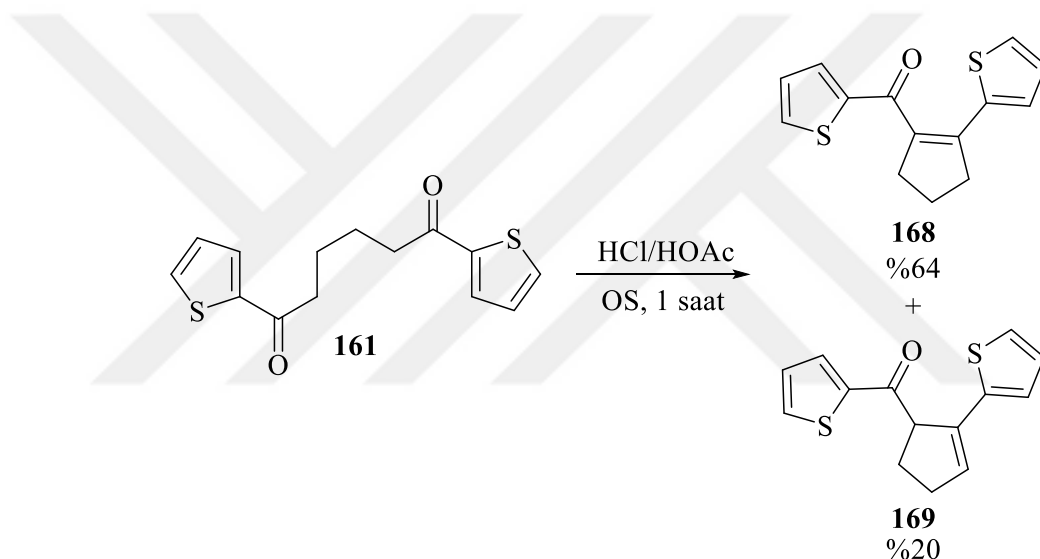


Şekil 3.47. Dibromlu bileşik **167**'nin sentezi

Bileşik **167**'nin ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.86-7.16 ppm) 6, 5.04 ppm'de broma bağlı olduğu karbondaki 2 adet hidrojen ve alifatik bölgede (2.54-2.16 ppm) de 4 adet hidrojen için pik bulunmaktadır. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda 186.00 ppm'de karbonil grubu, olefinik bölgede ise 4 pik bulunmakta olup bunlardan 1 tanesi kuarterner karbona aittir. NMR değerleri sentezlenen bu bileşiğin yapısıyla uyum içerisindedir.

3.32. Bileşik 161'in HCl/HOAc Ortamında Tepkimesi

Diketon **161**'in HCl/HOAc ortamında tepkimesi yapıldı (Şekil 3.48). Tepkime sonucunda ortama doymun NaHCO₃ çözeltisi eklendi ve CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Elde edilen karışımın yapılan İTK kontrolünde iki tane ürün olduğu görüldü. Ürün karışımı silikajel kolonda etil asetat-hekzanda (1/19, %5) ayrıldı. Kolondan düzenlenme ürünü **168** ve düzenlenme yan ürün **169** elde edildi. Düzenlenme ürünü **168**'in ve **169**'un ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.80** ve **Ek 1.81**'de bulunmaktadır.



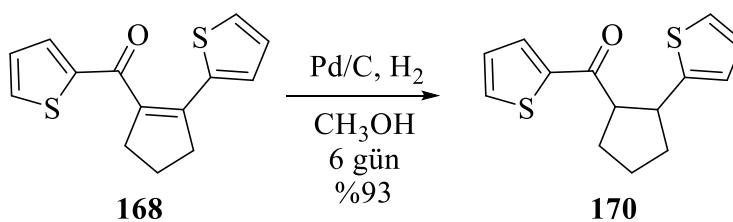
Şekil 3.48. Diketon **161**'in düzenlenme tepkimesi

Düzenlenme ürünü **168**'in ¹H-NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.62-6.86 ppm) 6, alifatik bölgede (3.03-2.06 ppm) de 6 adet hidrojen piki bulunmaktadır. Bu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunun olefin bölgesinde 10 pik bulunmaktadır ve bunların 4 tanesi kuarterner karbona aittir. Çift bağ karbonil grubuna komşudur. Diğer NMR değerleri ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir. Düzenlenme yan ürünü **169**'un ¹H-NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.87-6.30 ppm) aralığında 7 adet hidrojene karşılık gelen pikler bulunmaktadır, metilenik bölgede (2.80-2.15 ppm)'de 4 adet hidrojen piki bulunmaktadır. 4.70-6.63 ppm aralığında karbonil grubuna α pozisyonunda bir tane hidrojen atomu bulunmaktadır. Bu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunun 194.2 ppm civarındaki pik bir karbonil grubu bulunduğunu gösterir. Olefinik bölgede 10 pik

bulunmaktadır ve bunların 3 tanesi kuarterner karbona aittir. 56.40 ppm'deki karbonil grubuna komşu karbonu göstermektedir. NMR spektrumlarındaki tüm pikler ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

3.33. Bileşik 168'in Hidrojenasyonu

Düzenlenme ürünü **168**'in metanoldaki çözeltisi Pd/C katalizörlüğünde H₂ ile tepkimeye sokuldu (Şekil 3.49) ve tepkime 6 gün karıştırıldıktan sonra yapılan İTK kontrolünde bittiği gözlemlendi. Elde edilen karışım süzülüp çözücüsü uzaklaştırıldı. Yapının indirgenme ürünü **170** olduğu NMR spektroskopisiyle belirlendi. Ürün **170**'in ¹H-NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.55-6.65 ppm) toplam 6 adet hidrojene ait pikler gözlemlendi. ¹³C-NMR spektrumunda 194.63 ppm'deki pikin karbonil karbonu olmakla birlikte aromatik bölgede 8 karbon atomu bulunmaktadır. Bu karbonların 2 tanesinin kuarterner, diğerlerinin ise aromatik karbonlar olduğu görüldü. Alifatik bölgede 5 adet karbon piki gözlemlendi. Bileşiğin diğer NMR değerleri **170** yapısıyla uyum içerisindedir. Bileşik **170**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.82**'de bulunmaktadır.

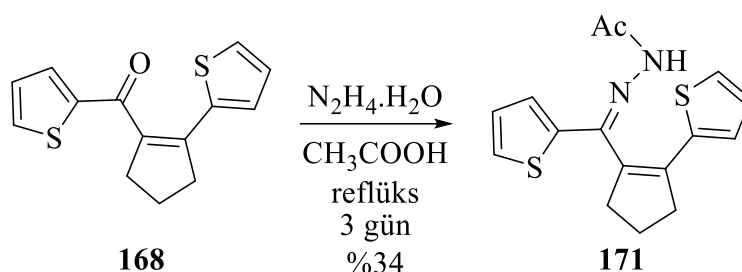


Şekil 3.49. Bileşik **168**'in katalitik hidrojenasyonu

3.34. Bileşik 168'in Hidrazinle Tepkimesi

Düzenlenme ürünü **168** asetik asitteki çözeltisi hidrazin hidrat ile reflüks yapılarak 3 gün tepkimeye sokuldu (Şekil 3.50). Tepkime karışımının yapılan İTK kontrolüyle tepkimenin bittiği gözlemlendi ve tepkime sonlandırıldı. Tepkime karışımını nötr (pH = 7) hale getirmek için NH₃ eklenip 1 gece bekletilen karışımın CH₂Cl₂ ile ekstraksiyonu

yapıldı ve beyaz kristalli ürün **171** elde edildi. Ürün **171**'in NMR spektrumları Ek 1.83'te bulunmaktadır.

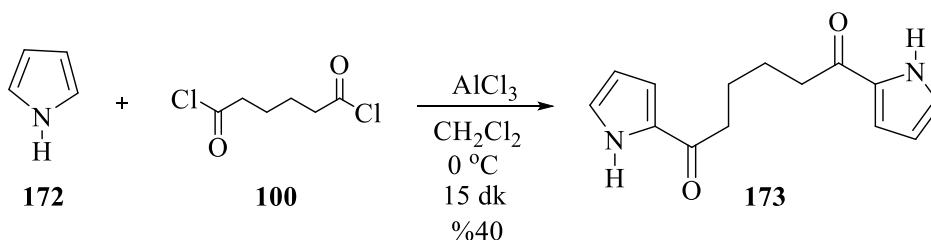


Şekil 3.50. Bileşik **171**'in sentezi

Bileşiğin **171**'in ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede 7.35-6.90 ppm aralığında pikler tiyofen halkarındaki toplam 6 adet hidrojen karşılık gelmektedir. Bu hidrojenler ikiyeşer adet dublet ve birer adet triplet görünümünde pikler vermiştir. 8.49 ppm'deki pik azot atomuna bağlı hidrojen ve 2.37 ppm'deki pik ise karbonil grubuna bağlı metil piklerine aittir. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun 172.87 ppm'deki pik karbonil grubuna ait olup, molekülde toplam 5 kuarterner karbon piki mevcuttur. NMR spektrumlarındaki tüm pikler, ileri sürülen yapıyla uyum içerisinde.

3.35. Pirrolün Adipoilklorür ile Tepkimesi

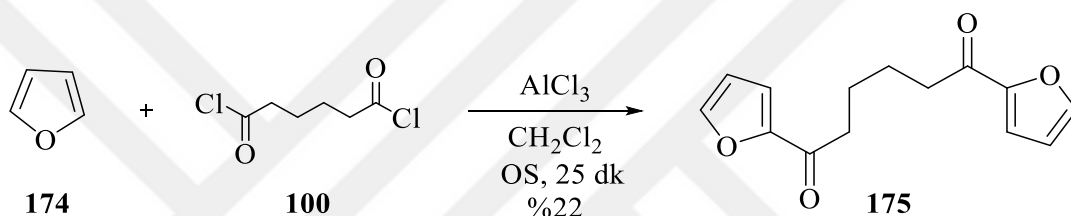
Pirrol (**172**)'nin CH_2Cl_2 içerisindeki çözeltisi 0°C 'de alüminyum klorür katalizörlüğünde adipoilklorür (**100**) ile tepkimesi yapıldı ve tepkimeden tek ürün **173** saflaştırıldı (Şekil 3.51). Pirrol türevi **173**'ün NMR spektrumları Ek 1.84'te bulunmaktadır.



Şekil 3.51. Bileşik **173**'ün sentezi

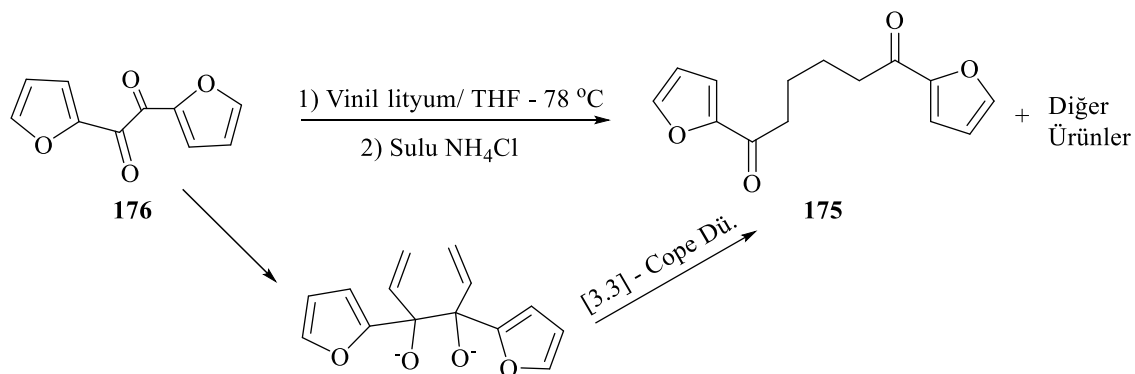
Bileşik **173**'ün ^1H -NMR spektrumunda 9.68 ppm'de azota bağlı hidrojenin piki, aromatik bölgede (7.03-6.27) 3, metilenik bölgede (2.82-1.78) de 4 adet hidrojenin piki bulunmaktadır. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun 190.65 ppm'de karbonil grubu, olefinik bölgede 4 pik bulunmaktadır ve bunların 1 tanesi kuarternar C, 3 tanesi de aromatik $-\text{CH}$ karbonlara aittir. Diğer NMR değerleri, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

3.36. Furanın Adipoilklorür ile Tepkimesi



Şekil 3.52. Diketon **175**'in sentezi

Furan (**174**)'ün CH_2Cl_2 deki çözeltisi ilk 5 dakika 0°C 'de, daha sonra oda sıcaklığında alüminyum klorür katalizörlüğünde adipoilklorür ile tepkimesi yapıldı (Şekil 3.52) ve tepkimeden tek ürün olarak **175** nolu furan türevi saflaştırıldı. Bilinen **175** bileşiği farklı yolla sentezlenmiş oldu (Ryu *et al.* 1993). Bileşik **175**'in sentezi için bilinen iki sentez yolundan biri onun tiyofenli türevi **161** gibi olup, diğeri de aşağıdaki denklemde gösterildiği gibidir (Şekil 3.53) (Ryu *et al.* 1993; Clausen *et al.* 2001).



Şekil 3.53. Bileşik **175**'in farklı yoldan sentezi

Furan türevi **175**'in NMR spektrumları **Ek 1.85**'te bulunmaktadır. Bileşik **175**'in ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede (7.57-6.52) 6, metilenik bölgede (2.91-1.74) te 8 adet hidrojen piki bulunmaktadır. Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunun 189.42 ppm'de karbonil grubu, olefinik bölgede 4 pik bulunmaktadır ve bunların 1 tanesi kuarterner, 3 tanesi de aromatik $-\text{CH}$ karbonlara aittir. Diğer NMR değerleri, ileri sürülen yapıyla uyum içersindedir.

Sentezlenen Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

Sentezi yapılmış 4-[2-(3,4-dimetoksibenzil)siklopentil]-1,2-dimetoksibenzen türevleri (**101**, **102**, **117–123**, **125-128** ve **135**) bileşiklerin hCA I ve hCA II yönünden biyolojik aktivite gösterdikleri belirlenmiştir.

Çizelge 3.1. Human Carbonic Anhydrase (hCA) I ve II izoenziminin esteraz aktivitesi üzerinde inhibisyon etkisi gösteren bileşiklerin IC₅₀ ve Ki değerleri ve inhibisyon türleri

Bileşikler	IC ₅₀ (nM)				K _i (nM)	
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	hCA I	hCA II
101	434.48	0.966	345.63	0.964	841.26 ± 23.15	902.54 ± 74.96
102	394.87	0.883	543.11	0.832	1343.39 ± 48.32	1261.45 ± 73.22
117	625.45	0.963	696.62	0.866	778.81 ± 49.55	1927.31 ± 75.46
118	739.51	0.961	599.48	0.929	365.60 ± 21.97	228.31 ± 46.92
119	624.32	0.873	421.78	0.970	735.41 ± 88.43	561.02 ± 98.14
120	472.07	0.919	655.62	0.864	609.81 ± 22.91	1789.19 ± 45.11
121	559.77	0.962	504.00	0.969	420.98 ± 84.86	1027.20 ± 76.19
122	563.87	0.960	440.83	0.848	492.02 ± 88.89	606.49 ± 89.56
123	274.89	0.968	474.98	0.840	313.16 ± 74.70	509.76 ± 44.02
125	394.64	0.981	389.76	0.895	616.33 ± 44.86	587.64 ± 29.00
126	853.97	0.889	577.50	0.862	573.18 ± 69.49	1575.79 ± 89.24
127	526.66	0.882	647.59	0.831	848.64 ± 58.13	690.22 ± 81.87
128	601.56	0.889	517.55	0.854	655.77 ± 96.30	1541.46 ± 57.19
135	814.62	0.957	736.21	0.880	1537.00 ± 99.30	1809.47 ± 86.58
AZA^a	141.11	0.966	110.28	0.955	52.98 ± 10.72	40.81 ± 17.06
DRZ^a	1583.63	0.958	26.61	0.952	1686.87 ± 46.94	25.02 ± 10.76

^aAsetazolamit (AZA) ve Dorzolamit (DRZ) bileşiklerin CA inhibisyon değerlerinin belirlenmesinde standart inhibitör olarak kullanıldı

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

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

4.2. Kromatografik Ayrımlar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar

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

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

IR Mattson 1000 FTIR spektrometre

4.4. Kütle ve elementel analiz

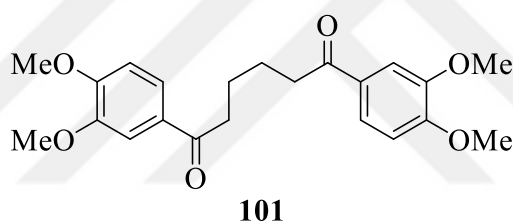
Elementel: Leco CHNS-932 (Michigan, USA),

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

4.5. Deneysel Kısım

4.5.1. 1,6-bis(3,4-dimetoksifenil)hekzan-1,6-dion (101)'in sentezi

100 ml'lik bir cam balona (3 g, 22 mmol) veratrol (**94**) alındı. Üzerine CH₂Cl₂ (40 ml) eklenip çözüldükten sonra sırasıyla adipoylchlorür (1 g, 5.5 mmol) (**100**) ve (2.2 g, 16 mmol) AlCl₃ ilave edildi. Oda sıcaklığında 3.5 saat karıştıktan sonra tepkime sonlandırıldı. CH₂Cl₂ (3x50 ml) ile ekstrakte edilip Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen koyu kahverengi katı madde etil asetatta çözünüp kristallendirmeye bırakıldı. %65 verimle 1,6-bis(3,4-dimetoksifenil)hekzan-1,6-dion (**101**) elde edildi (2.5 g).

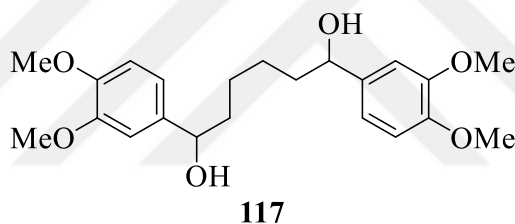


Diketon 101: Etil asetatta kristallendirildi. Açık sarı renkte kristaller gözlemlendi. Erime Noktası: 146-148°C (Lit. E.N: 149-150°C).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.57 (dd, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.40, 2.00 Hz, aromatik, 2H), 7.51 (d, *J*=2.00 Hz, aromatik, 2H), 6.87 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.40 Hz, aromatik, 2H), 3.93 (s, OCH₃, 6H), 3.92 (s, OCH₃, 6H), 2.98 (t, *J*=5.51 Hz, CH₂, 2H), 1.84-1.77 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 198.93 (CO), 153.38 (C), 149.22 (C), 130.43 (C), 122.89 (CH), 110.33 (CH), 110.19 (CH), 56.27 (OCH₃), 56.18 (OCH₃), 38.16 (CH₂), 24.57 (CH₂).

4.5.2. 1,6-bis(3,4-dimetoksifenil)hekzan-1,6-diol (117)'nin sentezi

Keton **101**'in (0.1 g, 0.26 mmol) 0°C'de metanol (20 ml) ve THF (35 ml) karışımındaki karışan çözeltisine NaBH₄ (15 mg, 0.39 mmol) tek bir defada ilave edildi. Karışım 10 dakika sonra oda sıcaklığına alındı. Aynı şartlarda 6 gün karıştırıldıktan sonra İTK kontrolü yapıldı ve tepkimenin bittiği gözlemlendi. Tepkime karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra, sırayla su (15 ml) ve etil asetat (25 ml) eklendi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz etil asetat (25 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar NaSO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham madde hekzanda ısıtılarak kristallendirildi. Diol **117** (85 mg, %86) beyaz katı olarak elde edildi.



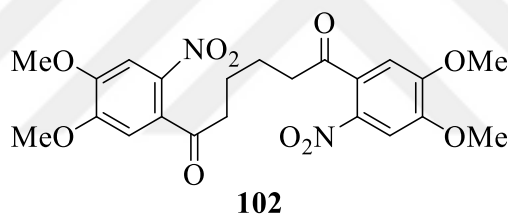
Diol 117: Erime noktası: 119-121°C (literatürde erime noktasına rastlanamadı).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.89-6.88 (m, aromatik, 2H), 6.84-6.82 (m, aromatik, 4H), 4.55 (t, *J*=5.47 Hz, CH, 2H), 3.88 (s, OCH₃, 6H), 3.87 (s, OCH₃, 6H), 1.85-1.63 (m, metilenik, 3H), 1.60-1.50 (m, OH, 2H), 1.46-1.36 (m, metilenik, 1H), 1.35-1.20 (m, metilenik, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 137.73 (C), 118.40 (C), 118.37 (C), 118.34 (CH), 111.16 (CH), 109.17 (CH), 74.66 (CH), 56.16 (OCH₃), 56.10 (OCH₃), 39.11 (OCH₃), 25.10 (OCH₃).

Elementel Analiz: Bulunan C, 67.56; H, 8.22. C₂₂H₃₀O₆, Hesaplanan C, 67.67; H, 7.74.

4.5.3. Diketon **101**'in Ac_2O ve HNO_3 ile tepkimesi

50 ml lik bir balona Ac_2O (15 mg, 0.15 mmol) alınıp üzerine 0°C 'de HNO_3 'ten (25 mg, 0.4 mmol) damla damla 5 dakikada ilave edildi. 5 dakika karıştıktan sonra diketon **101** (0.25 g, 0.65 mmol) 7 ml CH_2Cl_2 de çözüldü ve oluşan çözelti Ac_2O - HNO_3 karışımına damla damla ilave edildi. Tepkime karışımı 0°C 'de 20 dakika ve daha sonra da oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. İTK ile kontrol edildi ve tepkimenin bittiği gözlemlendi. Tepkime karışımı sulu NaHCO_3 (doygun) ile nötrleştirildi. Bu karışım CH_2Cl_2 (3x50 ml) ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen açık sarı renkli katı madde metanolde kristallendirildi ve *1,6-bis(4,5-dimetoksi-2-nitrofenil)hekzan-1,6-dion* (**102**) (125 mg, %41) elde edildi.



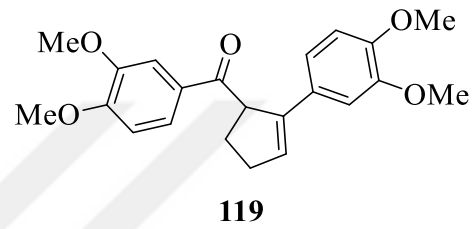
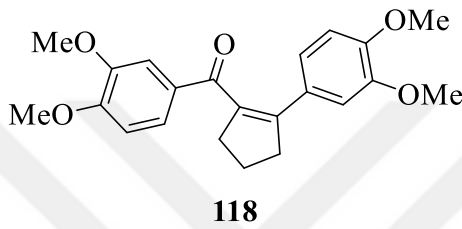
Dinitrolu bileşik 102: Erime noktası: $202-204^\circ\text{C}$ (literatürde erime noktasına rastlanamadı).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.64 (s, aromatik, 2H), 6.75 (s, aromatik, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.99 (s, 6H), 2.78 (t, $J=6.20$ Hz, 4H), 1.90-1.85 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 202.59 (CO), 154.38 (C), 149.68 (C), 138.37 (C), 133.17 (C), 108.82 (CH), 107.06 (CH), 56.97 (OCH_3), 56.79 (OCH_3), 43.06 (CH_2), 23.42 (CH_2).

4.5.4. Keton **101**'in AlCl_3 veya HCl/HOAc ile düzenlenmesi

Diketon **101**'in (0.66 g, 1.71 mmol) asetik asitteki çözeltisine (25 ml) HCl (%37, 12 ml) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. İTK ile kontrolden sonra çıkış

bileşiminin bittiği anlaşıldı. Karışıma sırayla doymuş NaHCO_3 çözeltisi (20 ml) ve CH_2Cl_2 (50 ml) eklendi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz, CH_2Cl_2 (2x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar, Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc/Hekzan (1:6) ile kolon kromatografisi (SiO_2 , 40 g) yapıldı. Kolondan sırasıyla düzenlenme ürünleri **118** (472 mg, %75) ve **119** (101 mg, %16) sentezlendi.



(3,4-Dimetoksifenil)[2-(3,4-dimetoksifenil)siklopent-1-en-1-il]metanon (118)

Erime noktası: 103-105°C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45-7.41 (m, aromatik, 2H), 6.82 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=8.37$, 2.00 Hz, aromatik, 1H), 6.71 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.13$ Hz, aromatik, 1H), 6.69-6.66 (m, aromatik, 2H), 3.87 (s, OCH_3 , 3H), 3.83 (s, OCH_3 , 3H), 3.80 (s, OCH_3 , 3H), 3.61 (s, OCH_3 , 3H), 3.03-2.98 (m, CH_2 , 2H), 2.95-2.88 (m, CH_2 , 2H), 2.17-2.08 (m, CH_2 , 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 197.89 (CO), 153.51 (C), 149.08 (C), 148.76 (C), 148.34 (C), 143.81 (C), 136.39 (C), 129.69 (C), 129.09 (C), 124.98 (CH), 120.45 (CH), 111.71 (CH), 111.07 (CH), 110.73 (CH), 110.20 (CH), 56.18 (OCH_3), 56.13 (OCH_3), 55.96 (OCH_3), 55.74 (OCH_3), 38.35 (CH_2), 37.66 (CH_2), 22.81 (CH_2). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2936, 2839, 1636, 1594, 1582, 1515, 1464, 1418, 1347, 1265, 1171, 1143, 1122, 1024, 806, 764, 731. HRMS: m/z ($\text{M}^+ \text{H}$) $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$; Hesaplanan: 369.16237; Bulunan: 369.16538.

(3,4-Dimetoksifenil)[2-(3,4-dimetoksifenil)siklopent-2-en-1-il]metanon (119)

Erime noktası: 142-144°C; **16:** $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=8.40$, 1.88 Hz, aromatik, 1H), 7.59 (d, $J=1.88$ Hz, aromatik, 1H),

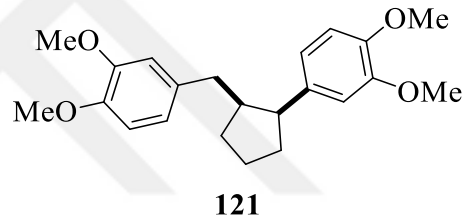
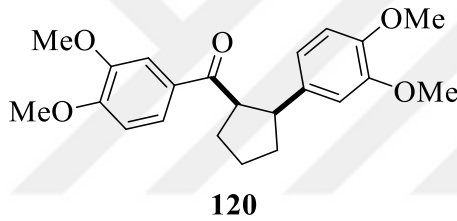
6.94 (d, $J=2.00$ Hz, aromatik, 1H), 6.93 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.40$ Hz, aromatik, 1H), 6.73 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=8.40, 1.82$ Hz, aromatik, 1H), 6.68 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.40$ Hz, aromatik, 1H), 6.33 (s, olefinik, 1H), 4.94-4.88 (m, alifatik CH, 1H), 3.95 (s, OCH₃, 3H), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 3.80 (s, OCH₃, 3H), 3.76 (s, OCH₃, 3H), 2.72-2.56 (m, CH₂, 2H), 2.56-2.43 (m, CH₂, 1H), 2.15-2.07 (m, CH₂, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 200.58 (CO), 153.56 (C), 149.40 (C), 148.96 (C), 148.55 (C), 141.87 (C), 130.05 (C), 129.03 (C), 128.46 (CH), 123.30 (CH), 118.53 (CH), 111.17 (CH), 111.01 (CH), 110.25 (CH), 109.29 (CH), 56.31 (OCH₃), 56.16 (OCH₃), 56.03 (OCH₃), 55.88 (OCH₃), 53.36 (CH), 32.67 (CH₂), 30.56 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2937, 1670, 1584, 1515, 1464, 1418, 1330, 1260, 1150, 1023, 809, 763. HRMS: m/z (M + H) C₂₂H₂₄O₅; Hesaplanan: 369.16237; Bulunan: 369.16471.

4.5.5. Düzenlenme ürünü 118'in katalitik hidrojenasyonu

Düzenlenme ana ürün **118**'den (1.0 g, 2.72 mmol) alınıp etil asetat (40 ml) çözüldü. Katalitik miktarda Pd/C ilave edilip cam balonun ağzı septa ile kapatıldı ve cam balonun içindeki hava vakumla boşaltıldı. Karışımın atmosferi hidrojen gazı ile yıkandıktan sonra, karışım oda sıcaklığında hidrojen gazı atmosferinde 20 dakika karıştırıldı ve sonra yapılan İTK kontrolünde çıkış bileşiğinin bittiği görüldü. Karışım süzgeç kağıdından süzülür ve evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. İTK'ne göre iki ürünün oluştuğu ve çıkış bileşiğinin kalmadığı onun alınan ¹H-NMR ile de anlaşıldı. Elde edilen katı ham ürün etil asetat/hekzan karışımında kristallendirildi ve oluşan kristalin ana ürün **120** olduğu anlaşıldı. Kristal üstündeki çözeltinin çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra silikajel kolonda (50 g) etil asetat/hekzan karışımında (1:4) ayrıldı. Kolondan ilk gelenin ana ürün **120** olduğu belirlendi ve kristal olarak elde edilen maddeyle birleştirildi (350 mg, %35). Daha sonra ikinci gelen maddenin de yan ürün **121** (190 mg, %20) olduğu belirlendi.

Aynı tepkime farklı şartlarda üç kez daha yapıldı ve aşağıdaki sonuçlar gerçekleşti:

- a) Ürün **118** (500 mg, 1.36 mmol) in EtOAc (30 ml) çözeltisindeki hidrojenasyonu 15 dakika da tamamlandı. Bu tepkimede oluşan katı madde kristallendirildiğinde, sadece keton **120** elde edildi (450 mg, %90).
- b) Ürün **118** (2.0 g, 5.43 mmol) in aynı EtOAc (45 ml) çözeltisindeki hidrojenasyonu 90 dakika da tamamlandı. Bu karışım için alınan ^1H -NMR a göre alkan **121**'in tek ürün olarak oluştuğu gözlemlendi ve bileşik **121** (1.82 g, 5.11 mmol, %94)'de etil asetat/hekzanda kristallendirildi.
- c) Ürün **118** (1.0 g, 2.72 mmol) in EtOAc (30 ml) çözeltisindeki hidrojenasyonu 45 dakika sonra tamamlandı. Tepkime sonlandırılıp elde edilen karışımın ^1H -NMR'ı alındığında her iki ürünün de oluştuğu görüldü. Ürün **120**'nin **121**'e oranı 5:2 olarak bulundu.

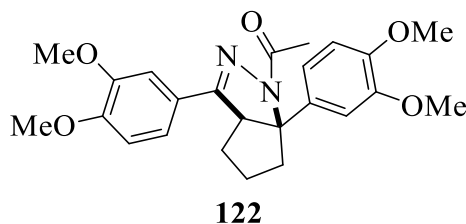


(3,4-Dimetoksifenil)[2-(3,4-dimetoksifenil)siklopentil]metanon (120): Erime noktası: 73-76°C; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.37 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=8.40$, 1.92 Hz, aromatik, 1H), 7.15 (d, $J=1.90$ Hz, aromatik, 1H), 6.74 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.40$ Hz, aromatik, 1H), 6.57 (s, aromatik, 2H), 6.46 (s, aromatik, 1H), 4.11-4.05 (m, OCCH, alifatik, 1H), 3.91 (s, OCH_3 , 3H), 3.83 (s, OCH_3 , 3H), 3.76 (s, OCH_3 , 3H), 3.67 (s, OCH_3 , 3H), 3.55-3.45 (m, diğer CH, alifatik, 1H), 2.33- 2.24 (m, alifatik, 1H), 2.20-2.03 (m, alifatik, 3H), 2.00-1.90 (m, alifatik, 1H), 1.83-1.70 (m, alifatik, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 201.42 (CO), 152.76 (C), 148.79 (C), 148.26 (C), 147.39 (C), 134.81 (C), 131.82 (C), 122.74 (CH), 120.38 (CH), 111.04 (CH), 110.76 (CH), 110.52 (CH), 109.78 (CH), 56.19 (OCH_3), 56.06 (OCH_3), 55.94 (OCH_3), 55.77 (OCH_3), 51.26 (CH), 50.25 (CH), 33.32 (CH_2), 28.99 (CH_2), 24.85 (CH_2). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2953, 2836, 1669, 1594, 1516, 1464, 1418, 1262, 1147, 1025, 859, 807, 764, 630. HRMS: m/z (M + Na) $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5$; Hesaplanan: 393.1684; Bulunan: 393.1673

4-(2-(3,4-dimetoksibenzil)siklopentil)-1,2-dimetoksibenzen (121): Erime noktası: 65-67°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.82 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.18$ Hz, aromatik, 1H), 6.76-6.79 (m, aromatik, 3H), 6.58 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J=8.15, 1.53$ Hz, aromatik, 1H), 6.52 (d, $J=1.80$ Hz, aromatik, 1H), 3.88 (s, OCH₃, 3H), 3.86 (s, OCH₃, 3H), 3.83 (s, OCH₃, 3H), 3.82 (s, OCH₃, 3H), 3.24-3.18 (m, alifatik, 1H), 2.45-2.33 (m, alifatik, 2H), 2.13-1.85 (m, alifatik, 5H), 1.75-1.63 (m, alifatik, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.80 (C), 148.64 (C), 147.39 (C), 147.14 (C), 136.45 (C), 135.00 (C), 120.76 (CH), 120.50 (CH), 112.47 (CH), 112.36 (CH), 111.16 (CH), 111.04 (CH), 56.11 (OCH₃), 56.09 (OCH₃), 56.06 (OCH₃), 56.00 (OCH₃), 48.62 (CH), 46.37 (CH), 36.68 (CH₂), 30.79 (CH₂), 30.62 (CH₂), 23.49 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2950, 1589, 1515, 1464, 1417, 1260, 1236, 1144, 1029, 854, 807, 765. HRMS: m/z (M + Na) C₂₂H₂₈O₄; Hesaplanan: 379.1887; Bulunan: 379.1880

4.5.6. Düzenlenme ürünü 118'in hidrazin hidrat ile tepkimesi

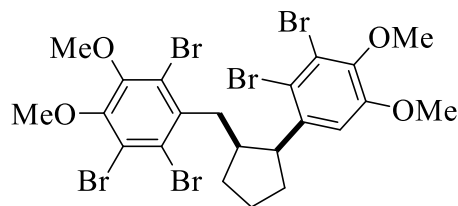
Düzenlenme ana ürün **118** bileşiği (0.5 g, 1,36 mmol) alınıp asetik asitte (15 ml) çözüldükten sonra üzerine hidrazin hidrat (204 mg, 3,92 mmol) ekleyip reflüks edildi. 5 gün sonra tepkime sonlandırılıp ürün buz banyosuna (250 g) döküldü. Ortamın nötrleşmesini sağlamak amacıyla NH₃ eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi. 1 gece bekletilen karışımda çökme meydana geldiği gözlemlendi ve oluşan kahverengi çökelek süzgeç kağıdında süzülerek alındı. Kurumaya bırakılan çökeleğe 1 gün sonra etil asetat hekzanda kristallendirme işlemi yapıldı. Fakat kristallenme meydana gelmedi. Alınan ¹H-NMR ve İTK sonuçlarına göre iki madde olduğu gözlemlendi. Karışıma (535 mg) EtOAc/Hekzan (1:9) ile kolon kromatografisi yapıldı (SiO₂, 50 g). İlk gelen ürünün çıkış bileşiği **118** olduğu (275 mg), ikinci ürünün ise açık sarı renkli **122** nolu bileşik olduğu (260 mg, %45) NMR spektroskopisiyle belirlendi.



(122): Erime noktası: 150-152°C; (açık sarı renkli kristaller); **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.44 (d, $J=1.94$ Hz, aromatik, 1H), 7.15 (dd, $J=8.33, 1.97$ Hz, aromatik, 1H), 6.88-6.78 (m, aromatik, 4H), 3.95 (s, OCH₃, 3H), 3.92 (s, OCH₃, 3H), 3.84 (s, OCH₃, 3H), 3.84 (s, OCH₃, 3H), 3.79 (dd, $J=9.50, 3.20$ Hz, alifatik, 1H), 3.00–2.92 (m, alifatik, 1H), 2.53 (ddd, $J=13.59, 10.84, 5.90$ Hz, alifatik, 1H), 2.41 (s, CH₃, 3H), 2.23–2.13 (m, alifatik, 1H), 1.98–1.86 (m, alifatik, 2H), 1.73–1.63 (m, alifatik, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 168.26 (CO), 155.77 (C=N), 150.81 (C), 149.18 (C), 148.83 (C), 148.11 (C), 135.75 (C), 123.82 (C), 120.61 (C), 117.57 (C), 111.04 (C), 110.62 (C), 109.03 (C), 108.95 (C), 78.93 (C), 61.35 (OCH₃), 55.97 (OCH₃), 55.92 (OCH₃), 55.87 (OCH₃), 55.80 (CH), 37.12 (CH₂), 33.64 (CH₂), 25.94 (CH₂), 23.19 (CH₃). **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 2956, 1660, 1603, 1517, 1464, 1409, 1328, 1262, 1174, 1146, 1026, 810, 765. **HRMS:** m/z (M + H) C₂₄H₂₈N₂O₅; Hesaplanan: 425.2080; Bulunan: 425.2071.

4.5.7. İndirgenme ürünü 121'in bromlanma tepkimesi

50 ml'lik bir cam balona bileşik **121**'den (0.1 g, 0.28 mmol) alınıp CH₂Cl₂ (20 ml) ile çözdükten sonra üzerine aşırı miktarda Br₂ (2 ml) oda sıcaklığında 5 dakika içinde damlatılarak verildi. 30 dakika karıştıktan sonra evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı ve etilasetat hekzanda kristallendirildi. Kristallendirmeden *1,2,4-tribrom-3-[(2-(2,5-dibrom-3,4-dimetoksifenil)siklopentil)metil]-5,6-dimetoksibenzen (123)* (60 mg, %29) elde edildi.



123

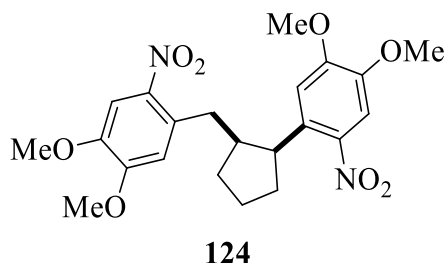
1,2,4-tribrom-3-[(2-(2,5-dibrom-3,4-dimetoksifenil)siklopentil)metil]-5,6-

dimetoksibenzen (123): Erime noktası: 154-156°C; (açık sarı renkli kristal); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.90 (s, aromatik, 1H), 3.90 (s, OCH₃, 3H), 3.86 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 3.74 (dd, *J*=15.80, 8.22 Hz, 1H), 3.03-2.93 (m, alifatik, 1H), 2.79 (dd, *J*=12.40, 8.80 Hz, alifatik, 1H), 2.53 (dd, *J*=13.30, 3.80 Hz, alifatik, 1H), 2.10-1.95 (m, alifatik, 3H), 1.76-1.58 (m, alifatik 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.18 (C), 150.33 (C), 146.30 (C), 139.63 (C), 138.67 (C), 122.88 (C), 122.21 (C), 121.77 (C), 119.43 (C), 112.43 (C), 112.40 (C), 112.30 (CH), 61.04 (OCH₃), 60.95 (OCH₃), 60.82 (OCH₃), 56.57 (OCH₃), 50.35 (CH), 40.88 (CH), 38.81 (CH₂), 30.31 (CH₂), 29.10 (CH₂), 23.48 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3437, 2937, 1547, 1453, 1422, 1393, 1370, 1284, 1199, 1161, 1055, 1009, 955, 818, 738, 699. **Elementel Analiz:** Bulunan: C, 35.10; H, 3.11. C₂₂H₂₃Br₅O₄ Hesaplanan: C, 35.19; H, 3.09.

4.5.8. 4-(2-(3,4-dimetoksibenzil) siklopentil)- 1,2-dimetoksibenzen (121)'in nitrolanma tepkimesi

50 ml lik bir cam balona Ac₂O (0.25 g, 2.45 mmol) alındı. Üzerine 0°C'de damla damla HNO₃ (0.1 g, 1.59 mmol) ilave edildi. Bileşik **121**'den (0.10 g, 0.28 mmol) alınarak 5 ml CH₂Cl₂ de çözüp damla damla eklendi ve 10 dakika sonra soğuk uzaklaştırıldı. Tepkime karışımı oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı ve İTK kontrolü ile kontrolde çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi. Karışımın üzerine doygun NaHCO₃ çözeltisi (20 ml) yavaşça eklendi. Mevcut karışım CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve karışımın çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Koyu kırmızı viskoz 1-((1*S**,2*S**)-2-(4,5-dimetoksi-2-

nitrobenzil)siklopentil)-4,5-dimetoksi-2-nitrobenzen (124) (75 mg, %60) kısa bir silikajel kolonda (20 g) süzülüp saflaştırıldı.

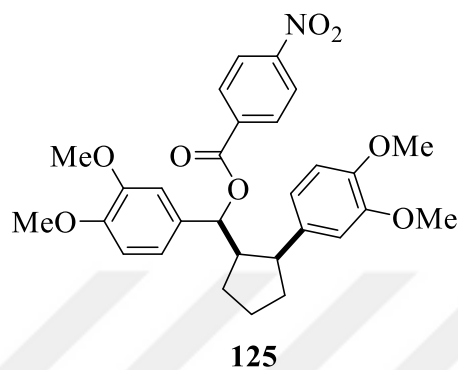


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.432 (s, aromatik, 1H), 7.427 (s, aromatik, 1H), 6.89 (s, aromatik, 1H), 6.56 (s, aromatik, 1H), 4.00 (s, OCH₃, 3H), 3.91 (s, OCH₃, 6H), 3.88 (s, OCH₃, 3H), 2.88-2.70 (m, 2H), 2.55 (dd, *J*=13.70, 5.20 Hz, 1H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.98–1.87 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.71–1.59 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 152.88 (C), 152.51 (C), 147.13 (C), 146.99 (C), 142.93 (C), 141.82 (C), 132.33 (C), 131.89 (C), 112.83 (CH), 111.13 (CH), 108.24 (CH), 108.13 (CH), 56.52 (OCH₃, 3H), 56.46 (2 OCH₃), 56.43 (OCH₃, 3H), 44.10 (CH), 43.11 (CH), 34.11 (CH₂), 31.11 (CH₂), 31.05 (CH₂), 23.97 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3433, 2928, 1579, 1520, 1463, 1332, 1269, 1220, 1063, 869, 797, 735. **HRMS:** *m/z* (M⁺) C₂₂H₂₆O₈; Hesaplanan: 447.1723; Bulunan: 447.1764.

4.5.9. (3,4-dimetoksifenil) (2-(3,4-dimetoksifenil) siklopentil) metil 4-nitrobenzoat (126)'nın Sentezi

Keton **120** bileşiğinin metanolde NaBH₄ ile indirgenme tepkimesinden elde edilen bileşiğin (0.4 g, 1.1 mmol) CH₂Cl₂ (10 ml) deki çözeltisi, sıcaklığı düşürmek için tuz-buz karışımıyla yaklaşık -30°C'ye soğutuldu. Bu karışımına piridin (0.8 g, 0.01 mol) 10 dakikada damla damla eklendi. Daha sonra para nitro benzoil klorür (0.44 g, 2.4 mmol) CH₂Cl₂ deki (15 ml) çözeltisi damla damla ilave edildi ve karışım banyo soğutulmaksızın 1 gün karıştırıldı. İTK yardımıyla tepkime takibi yapıldı ve çıkış bileşiğinin tamamen bittiği gözlemlendi. Karışım tekrar O°C'ye soğutuldu ve soğuk HCl çözeltisine (%1, 250 ml) döküldü. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz, CH₂Cl₂ (2x60

ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı renkli katı madde etil asetat-hekzanda kristallendirildi ve ester **125** (0.48 g, %91) elde edildi.

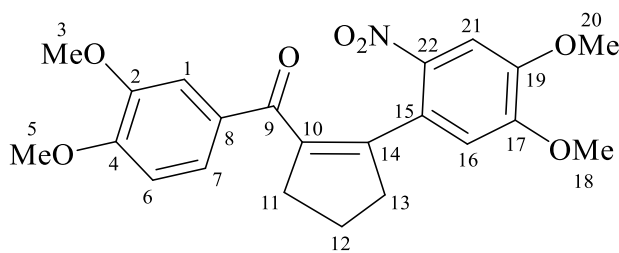


Erime noktası: 149-152°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.23 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.90 Hz, aromatik, 2H), 8.05 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.90 Hz, aromatik, 2H), 6.92 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.30 Hz, aromatik, 1H), 6.84 (bs, aromatik, 1H), 6.78 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=7.80 Hz, aromatik, 1H), 6.67 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.20 Hz, aromatik, 1H), 6.62 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.20 Hz, aromatik, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.29 (d, *J*=10.90 Hz, 1H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 3.82 (s, OCH₃, 3H), 3.71 (s, OCH₃, 3H), 3.56 (s, OCH₃, 3H), 3.48-3.41 (m, metilenik, 1H), 2.91-2.81 (m, metilenik, 1H), 2.26-2.16 (m, metilenik, 2H), 2.04-1.86 (m, metilenik, 2H), 1.77-1.64 (m, metilenik, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.28 (CO), 150.53 (C), 149.09 (C), 149.03 (C), 148.6 (C), 147.54 (C), 136.13 (C), 135.77 (C), 132.85 (C), 130.64 (CH), 123.56 (CH), 120.45 (CH), 119.9 (CH), 112.21 (CH), 111.23 (CH), 111.11 (CH), 110.52 (CH), 79.23 (OCH), 56.18 (OCH₃), 56.05 (OCH₃), 55.88 (OCH₃), 55.62 (OCH₃), 50.01 (CH), 47.31 (CH), 32.92 (CH₂), 28.88 (CH₂), 24.05 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2956, 1722, 1606, 1517, 1464, 1347, 1267, 1143, 1028, 750, 720. HRMS: *m/z* (M + Na) C₂₉H₃₁NO₈; Hesaplanan: 544.1956; Bulunan: 544.1942.

4.5.10. Düzenlenme ana ürünü 118'in nitrolanması

4.5.10.a. (2-(4,5- dimetoksi-2- nitrofenil) siklopent-1-en-1-il) (3,4-dimetoksifenil) metanon (126) sentezi

50 ml lik bir cam balona Ac_2O (8 ml) alıp üzerine 0°C 'de HNO_3 (100 mg, 64%) 5 dakikada ilave edildi. Oluşan karışıma **118** (135 mg, 3.7 mmol)'in CH_2Cl_2 (3-4 ml) deki çözeltisi damla damla eklendi ve karışmaya bırakıldı. 15 dakika sonra tepkime oda sıcaklığına alındı. Tepkime karışımı bu sıcaklıkta 1 saat 40 dakika karıştı ve İTK kontrolü ile yapılan kontrolde çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi. Karışımın üzerine doygun NaHCO_3 çözeltisi (25 ml) yavaşça eklendi. Mevcut karışım CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve karışımın çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürüne yapılan İTK'da 6 madde olduğu görüldü. Preparatif TLC'de madde etilasetat-hekzanda (1:4) yürütüldü. 1. gelen kahverenkli sıvı maddenin (2-(4,5-dimetoksi-2-nitrofenil)siklopent-1-en-1-il)(3,4-dimetoksifenil)metanon (**126**) nolu mono nitrolu bileşik (30 mg, %20) olduğu NMR spektroskopisiyle belirlendi.



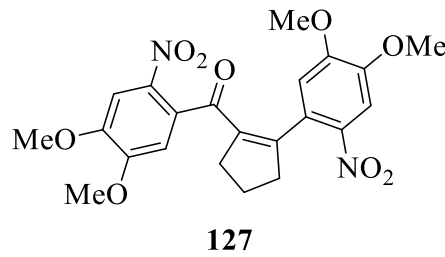
126

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51 (s, aromatik, H_{21} , 1H), 7.48 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=8.41$, 1.92 Hz, aromatik, H_7 , 1H), 7.30 (d, $J=1.92$ Hz, aromatik, H_1 , 1H), 6.67 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.41$ Hz, aromatik, 1H_6), 6.52 (s, aromatik, 1H_{16}), 3.85 (s, OCH_3 , 3H), 3.84 (s, OCH_3 , 3H), 3.81 (s, OCH_3 , 6H), 2.96-2.92 (m, metilenik, 2H), 2.73 (bt, $J=7.40$ Hz, metilenik, 2H), 2.17-2.15 (m, metilenik, 2H_{13});
 ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.27 (CO), 153.36 (C), 153.09 (C), 148.98

(C), 148.24 (C), 145.63 (C), 140.10 (C), 139.93 (C), 130.70 (C), 128.29 (C), 124.32 (CH), 113.38 (CH), 110.66 (CH), 110.15 (CH), 107.86 (CH), 56.71 (OCH₃), 56.48 (OCH₃), 56.22 (OCH₃), 56.07 (OCH₃), 38.63 (C₁₁), 36.58 (CH₂), 23.61 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2952, 1631, 1575, 1517, 1460, 1334, 1271, 1217, 1124. **Elementel analiz** Bulunan: C, 63.75; H, 5.73; N, 3.32. C₂₂H₂₃O₇ Hesaplanan: C, 63.91; H, 5.61; N, 3.39.

4.5.10.b. (4,5-dimetoksi-2-nitrofenil)(2-(4,5-dimetoksi-2-nitrofenil)siklopent-1-en-1-il)metanon (127) sentezi

50 ml lik bir cam balona Ac₂O (10 ml) alındı. Üzerine 0°C’de HNO₃ (1.7 ml, %64) 5 dakika içinde damla damla ilave edildi Oluşan karışıma **118** (100 mg, 0.27 mmol)’nin CH₂Cl₂ (5 ml) deki çözeltisi damla damla eklendi ve karışmaya bırakıldı. 15 dakika sonra tepkime oda sıcaklığına alındı. Tepkime karışımı bu sıcaklıkta 3 gün karıştı ve İTK kontrolü ile yapılan kontrolde çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi. Karışımın üzerine doygun NaHCO₃ çözeltisi (25 ml) yavaşça eklendi. Mevcut karışım CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve karışımın çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırılıp oluşan sarı renkli katı madde **127** (0.95 g, %76) metanolde kristallendirildi.

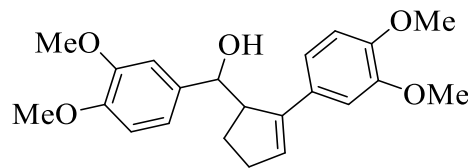


Erime noktası: 213-215°C; **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.26 (s, aromatik, 1H), 7.19 (s, aromatik, 1H), 6.41 (s, aromatik, 1H), 6.38 (s, aromatik, 1H), 3.89 (s, OCH₃, 3H), 3.87 (s, OCH₃, 3H), 3.83 (s, OCH₃, 3H), 3.83 (s, OCH₃, 3H), 3.02 (t, CH₂, 4H, *J*=7.50 Hz), 2.19-2.09 (m, CH₂, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 190.56 (CO), 154.04 (C), 154.00 (C), 153.38 (C), 148.91 (C), 148.10 (C), 138.75 (C),

138.73 (C), 132.36 (C), 128.47 (C), 110.26 (C), 110.21 (CH), 108.56 (CH), 107.12 (CH), 106.21 (CH), 56.73 (OCH₃), 56.71 (OCH₃), 56.63 (OCH₃), 56.57 (OCH₃), 42.30 (CH₂), 33.91 (CH₂), 22.12 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2942, 1651, 1577, 1523, 1463, 1398, 1336, 1282, 1222, 1096, 1066, 870, 787, 756.) 2942, 1651, 1577, 1523, 1463, 1398, 1336, 1282, 1222, 1096, 1066, 870, 787, 756. **HRMS**: *m/z* (M + Na) C₂₂H₂₂N₂O₉; Hesaplanan: 481.1235; Bulunan: 481.1218.

4.5.11. (3,4-dimetoksifenil)(2-(3,4-dimetoksifenil)siklopent-2-en-1-il)metanol (128)'in sentezi

Düzenlenme ürünü **119**'un (0.1 g, 0.27 mmol) alınıp metanol (20 ml) ve THF (5 ml) karışımındaki çözeltisine 0°C'de NaBH₄ (538 mg, 14 mmol) tek seferde ilave edilip karışmaya bırakıldı. 10 dakika sonra oda sıcaklığına alınan karışım, 3 gün karıştırıldıktan sonra İTK ile kontrol edildi ve tepkimenin bittiği gözlemlendi. Karışıma su (5 ml) ve HCl (10 ml, %0.5) ilave ederek, bu karışım EtOAc (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Tepkime karışımı, EtOAc/Hekzan (3:7) ile kolon kromatografisi (silikajel, 50 g) yapıldı ve alkol **128** (82 mg, %82, sıvı kahverengi) elde edildi.



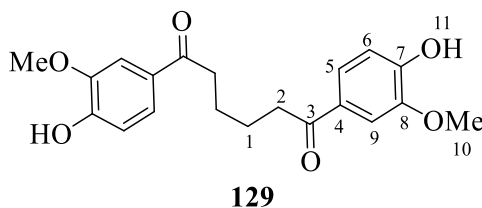
128

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.01 (dd, AB sisteminin A kısmı, *J*=1.72, 8.30 Hz, aromatik, 1H), 6.96 (d, *J*=1.60 Hz, aromatik, 1H), 6.81 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.30 Hz, aromatik, 1H), 6.75 (dd, AB sisteminin A kısmı, *J*=1.50, 8.30 Hz, aromatik, 1H), 6.70 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.30 Hz, aromatik, 1H), 6.59 (d, *J*=1.40 Hz, aromatik, 1H), 5.90 (s, olefinik, 1H), 4.86 (d, benzik CH, *J*=4.50 Hz, 1H), 3.85 (s, OCH₃, 6H), 3.80 (s, OCH₃, 3H), 3.72 (s, OCH₃, 3H), 3.66-3.59 (m, metilenik, 1H),

2.18-1.92 (m, metilenik, 4H), 1.73-1.61 (m, metilenik, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.14 (C), 148.55 (C), 148.20 (C), 148.11 (C), 142.75 (C), 134.65 (C), 129.90 (C), 128.97 (CH), 119.03 (CH), 118.74 (CH), 111.35 (CH), 110.44 (CH), 110.20 (CH), 109.63 (CH), 74.96 (CH), 56.10 (CH), 56.05 (OCH_3), 56.01 (OCH_3), 55.86 (OCH_3), 52.49 (OCH_3), 31.87 (CH_2), 25.65 (CH_2). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2937, 2835, 1678, 1595, 1515, 1464, 1418, 1266, 1138, 1025. **HRMS**: m/z ($\text{M} + \text{Na}$) $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5$; Hesaplanan: 393.1683; Bulunan: 393.1673.

4.5.12. 1,6-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil) hekzan-1,6-dion (129)'un sentezi

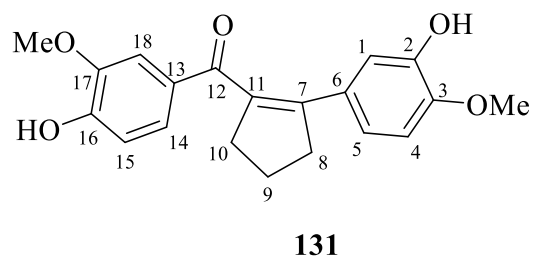
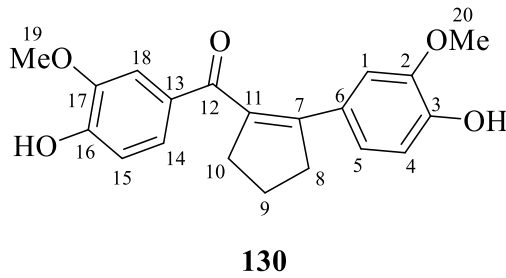
50 ml'lik bir cam balona (0.5 g, 1.3 mmol) diketon **101** alındı. Üzerine benzen (25 ml) eklenip çözüldükten sonra AlCl_3 (0.17 g, 2 ekv.) ilave edildi. Oda sıcaklığında 16 saat karıştıktan sonra İTK kontrolü yapıldı ve tepkimenin bittiği gözlemlendi. Bu karışım CH_2Cl_2 (3x50 ml) ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Oluşan beyaz renkli katı madde etil asetat-hekzanda kristallendirildi ve 1,6-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)hekzan-1,6-dion (**129**) (375 mg, %81) tek ürün olarak elde edildi.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.54 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=7.95$, 2.00 Hz, aromatik, 2H₅), 7.53 (s, aromatik, 2 H₉), 6.94 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=7.95$ Hz, aromatik, 2H₆), 3.95 (s, OCH_3 , 6H), 3.08-2.94 (m, CH_2 , 4H), 1.85 – 1.79 (m, CH_2 , 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 198.70 (CO), 150.26 (CH), 146.63 (C), 129.96 (C), 123.36 (C), 113.79 (CH), 109.79 (CH), 56.06 (OCH_3), 37.92 (CH_2), 24.37 (CH_2). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2946, 1668, 1654, 1590, 1518, 1463, 1426, 1364, 1281, 1208, 1169, 1120, 1031, 881, 853, 833, 814, 766, 737, 634. **HRMS**: m/z (M^+) $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$; Hesaplanan: 359.1450; Bulunan: 359.1477.

4.5.13. Bileşik 131 ve 132'nin sentezi

Düzenlenme ana ürünü **118** (1.0 g, 2.72 mmol)'den alınıp CH_2Cl_2 (25 ml)'de çözüldü. Üzerine (2.18 g, 6 ekv.) AlCl_3 ilave edilip oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. İTK kontrolü yapıldı ve tepkimenin bittiği gözlemlendi. Tepkime karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra, sırayla su (15 ml) ve etil asetat (30 ml) eklendi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz etil asetat (2x25 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Koyu kırmızı renkli viskoz madde (0.85 g, %92) karışımı elde edildi. İTK (TLC)'da 4 ürün olduğu görüldü. Ürün karışımı preparatif İTK'de sadece CH_2Cl_2 çözücüsünde yürütüldü. Yürütülen ürün karışımında 1. gelen koyu kırmızı renkte viskoz ürün ve 2. gelen koyu kırmızı renk viskoz ürün silikajel maddesinden ayrı ayrı etil asetatta çözüldü. Karışım süzgeç kağıdında süzildikten sonra evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. İTK'de 1. (en üstte) gelen ürün **130** nolu (0.24 g, %26) ve 2. gelen ürün ise **131** nolu (0.22 g, %24) fenolik bileşikler elde edildiler.



(4-hidroksi-3-metoksifenil)(2-(4-hidroksi-3-metoksifenil)siklopent-1-en-1-il)metanon (1. Ürün 130)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.43 (d, $J=1.87$ Hz, aromatik, 1H_{18}), 7.40 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=8.25, 1.87$ Hz, aromatik, 1H_{14}), 6.80 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=8.22, 2.00$ Hz, aromatik, 1H_5), 6.79 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.25$, aromatik, 1H_{15}), 6.74 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.22$ Hz, aromatik, 1H_4), 6.66 (d,

$J=2.00$ Hz, aromatik, $1H_1$), 6.03 (s, OH, 1H), 5.56 (s, OH, 1H), 3.85 (s, OCH_3 , 3H), 3.63 (s, OCH_3 , 3H), 3.02-2.96 (m, metilenik, $2H_8$), 2.95-2.89 (m, metilenik, $2H_{10}$), 2.17-2.08 (m, metilenik, $2H_9$); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 197.58 (CO), 150.34 (C_{16}), 146.43 (C), 145.81 (C_{17}), 145.33 (C_2), 144.05 (C_7), 135.95 (C_{11}), 129.34 (C), 128.48 (C), 125.36 ($C_{14}H$), 120.88 (C_5H), 113.98 (CH), 113.90 (CH), 111.10 (C_1H), 110.73 ($C_{18}H$), 56.03 ($OC_{19}H_3$), 55.66 ($OC_{20}H_3$), 38.05 ($C_{10}H_2$), 37.57 (C_8H_2), 22.58 (C_9H_2). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2939, 2842, 1670, 1632, 1589, 1507, 1493, 1461, 1447, 1412, 1357, 1290, 1209, 1183, 1129, 1103, 1091, 1008, 924, 873, 792, 700. HRMS: m/z (M^+) $C_{20}H_{20}O_5$; Hesaplanan: 341.1344; Bulunan: 341.1381.

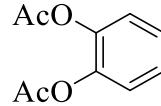
(4- hidroksi -3-metoksifenil) (2-(3-hidroksi-4- metoksifenil) siklopent-1-en-1-il) metanon (2. Ürün 131)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.44 (d, $J=1.89$ Hz, aromatik, $1H_{18}$), 7.35 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=8.27, 1.89$ Hz, aromatik, $1H_{14}$), 6.81 (d, $J=2.15$ Hz, aromatik, $1H_1$), 6.76 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.27$ Hz, aromatik, $1H_{15}$), 6.67 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=8.38, 2.15$ Hz, aromatik, $1H_5$), 6.57 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.38$ Hz, aromatik, $1H_4$), 6.02 (s, OH, 1H), 5.48 (s, OH, 1H), 3.86 (s, OCH_3 , 3H), 3.73 (s, OCH_3 , 3H), 2.94 (ddd, metilenik, $J=7.83, 4.38, 2.18$ Hz, 2H), 2.87 (ddd, metilenik, $J=9.74, 4.35, 2.16$ Hz, 2H), 2.15-2.03 (m, metilenik, 2H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 197.61 (CO), 150.28 (C_{13}), 146.44 (C_{17}), 146.05 (C_3), 145.02 (C_2), 143.39 (C_7), 136.42 (C_{11}), 129.64 (Cx), 129.25 (Cx), 125.54 ($C_{14}H$), 120.23 (C_5H), 113.81 ($C_{15}H$), 113.79 (C_1H), 110.63 ($C_{18}H$), 110.23 (C_4H), 56.02 (OCH_3), 55.82 (OCH_3), 38.15 (CH_2), 37.56 (CH_2), 22.61 (C_9H_2). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3391, 2930, 1582, 1511, 1427, 1275, 1200, 1117, 1028, 756. HRMS: m/z (M^+) $C_{20}H_{20}O_5$; Hesaplanan: 341.1344; Bulunan: 341.1388.

4.5.14. 1,2-fenilen diasetat (135) bileşiğinin sentezi

Katekol **134** bileşiği (0.2 g, 1.8 mmol) alınıp CH_2Cl_2 (7 ml) de çözüldü. Oda sıcaklığında üzerine asetil klorür (5.52 g, 0.07 mol) ilave edildi. 1 gün sonra yapılan

İTK kontrolünde tepkimenin bittiği gözlemlendi. Karışımın çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra oluşan beyaz renkli katı madde hekzanda kristallendirildi. Elde edilen beyaz iğne kristallerin (0.33 g, 1.7 mmol, %94) NMR spektrumu alındı. NMR spektrumundan **135** nolu bileşik olduğu anlaşıldı.

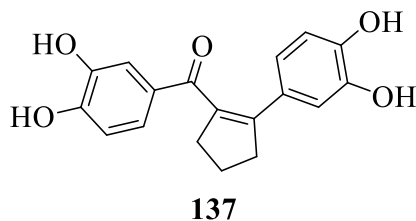
**135**

Erime Noktası: 62-64 °C (Lit. E.N: 64 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.27-7.23 (AA'BB' nın AA' kısmı, aromatik, 2H), 7.21-7.7.17 (AA'BB' nın BB' kısmı, aromatik, 2H), 2.29 (s, CH₃, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.32 (CO), 142.14 (C), 126.66 (CH), 123.48 (CH), 20.66 (CH₃).

4.5.15. 3,4-dihidroksifenil) (2-(3,4-dihidroksifenil) siklopent-1-en-1-il) metanon (137) sentezi: demetilleme tepkimeleri için standart yöntem

Düzenlenme ana ürünü **118** bileşiği (0.5 g, 1.36 mmol) 50 ml lik bir balona alınıp CH₂Cl₂ (15 ml) de çözüldü. 0°C'de ve azot atmosferindeki karışıma, BBr₃ (0.52 ml)'ün

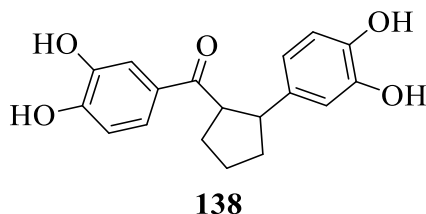
CH₂Cl₂'deki çözeltisi (8 ml) 5 dakikada damla damla ilave edildi. 10 dakika sonra oda sıcaklığına alınan karışım 3 saat daha karıştırıldı. İTK yardımıyla tepkime takibi yapıldı ve çıkış bileşiğinin tamamen bittiği anlaşıldı. Karışıma 0°C'de metanol (20 ml), yavaş bir şekilde (10 dakika) ilave edildi. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra karışıma su (20 ml) ve EtOAc (50 ml) ilave edildi. Organik faz ayrıldı. Su fazı EtOAc (2x30 ml) ile tekrar ekstrakte edildi. Daha sonra birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı ve tetrol **137** (kahverengi viskoz, 135 mg, %32) elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ (ppm): 8.65-7.80 (m, OH, 4H), 7.39 (d, *J*=2.00 Hz, aromatik, 1H), 7.26 (dd, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.30, 2.00 Hz, aromatik, 1H), 6.78-6.74 (m, aromatik, 2H), 6.62 (bs, aromatik, 1H), 6.61 (bs, aromatik, 1H), 2.93-2.87 (m, metilenik, 2H), 2.79-2.73 (m, metilenik, 2H), 2.10-2.00 (m, metilenik, 2H); **¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃) δ (ppm):** 197.23 (CO), 150.45 (C), 145.11 (C), 145.01 (C), 144.66 (C), 141.72 (C), 135.82 (C), 129.40 (C), 128.55 (C), 123.45 (CH), 119.94 (CH), 115.84 (CH), 115.36 (CH), 115.26 (CH), 115.00 (CH), 38.13 (CH₂), 37.00 (CH₂), 22.54 (CH₂). **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3392, 2925, 2854, 1738, 1605, 1517, 1439, 1362, 1280, 1190, 1110, 973, 873, 813. **HRMS: *m/z* (M⁺)** C₁₈H₁₆O₅; Hesaplanan: 313.1031; Bulunan: 313.1060.

4.5.16. (3,4- dihidroksifenil) (2-(3,4- dihidroksifenil) siklopentil) metanon (138) sentezi

Demetilleme tepkimesi 4.5.17.'deki standart yöntemle göre yapıldı. Tepkimede tetrametoksi keton **120** (0.500 g, 1.35 mmol), BBr₃ (0.27 ml) ve CH₂Cl₂ (10 ml) kullanıldı ve tetrol **138** (sarı renkli viskoz, 95 mg, 0.3 mmol,%22) elde edildi.

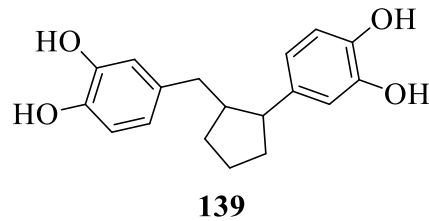


¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) δ (ppm): 8.6-7.7 (m, OH, 4 H) 7.46 (d, *J*=2.10 Hz, aromatik, 1H), 7.36 (dd, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.30, 2.10 Hz, aromatik, 1H), 6.83

(d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.30$ Hz, aromatik, 1H), 6.75 (d, $J=2.10$ Hz, aromatik, 1H), 6.67 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.10$ Hz, aromatik, 1H), 6.58 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J=8.20, 2.1$ Hz, aromatik, 1H), 3.84-3.75 (m, metilenik, 1H), 3.47-3.39 (m, metilenik, 1H), 2.26-2.16 (m, metilenik, 2H), 2.15-2.03 (m, metilenik, 2H), 1.93-1.69 (m, metilenik, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3COCD_3) δ (ppm): 200.23 (CO), 150.18 (C), 145.11 (C), 145.00 (C), 143.37 (C), 136.70 (C), 130.20 (C), 122.21 (CH), 118.65 (CH), 115.37 (CH), 115.23 (CH), 114.90 (CH), 114.62 (CH), 53.76 (CH), 48.19 (CH), 35.41 (CH_2), 32.08 (CH_2), 25.42 (CH_2). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3406, 2925, 2854, 1738, 1600, 1464, 1363, 1261, 1183, 1080, 1027, 968, 804. **HRMS**: m/z ($\text{M}^+ \text{H}$); $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$; Hesaplanan: 315.1188; Bulunan: 315.1221.

4.5.17. 4-(2-(3,4-dihidroksibenzil) siklopentil) benzen-1,2-diol (139) sentezi

Demetilleme tepkimesi 4.5.17.'deki standart yöntemle göre yapıldı. Tepkimede tetrametoksi keton **121** (0.25 g, 0.7 mmol), BBr_3 (0.27 ml) ve CH_2Cl_2 (8 ml) kullanıldı ve tetrol **139** (açık sarı renkli viskoz, 130 mg, 0.43 mmol) %62) elde edildi.

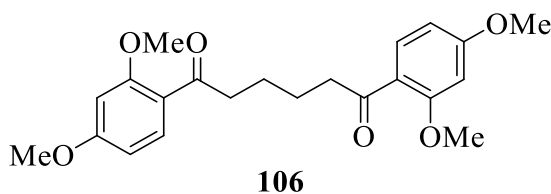


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3) δ (ppm): 7.75-7.60 (m, OH, 4H), 6.77 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.00$ Hz, aromatik, 1H), 6.76-6.75 (m, aromatik, 1H), 6.68 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.00$ Hz, aromatik, 1H), 6.61-6.56 (m, aromatik, 2H), 6.40 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J=8.00, 2.00$ Hz, aromatik, 1H), 3.13 (dd, metilenik, $J=7.42, 14.71$ Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, metilenik, 2H), 2.05-1.75 (m, metilenik, 4H), 1.73-1.40 (m, metilenik, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3COCD_3) δ (ppm): 144.90 (C), 144.78 (C), 143.16 (C), 142.95 (C), 135.31 (C), 134.16 (C), 120.22 (CH), 119.95 (CH), 115.97 (CH), 115.80 (CH), 115.17 (CH), 115.03 (CH), 48.48 (CH), 46.46 (CH), 36.02 (CH_2),

30.01(CH₂), 29.90 (CH₂), 22.97 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3349, 2927, 2869, 1604, 1517, 1441, 1360, 1280, 1191, 1108, 974, 868, 785, 588. **HRMS**: *m/z* (M - 2 H); C₁₈H₂₀O₄; Hesaplanan: 299.1395; Bulunan: 299.1287.

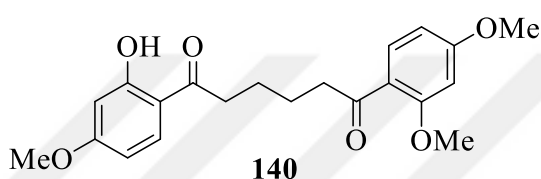
4.5.18. 1,3-Dimetoksi benzen (**105**)'in AlCl₃ katalizörlüğünde adipoilklorür ile tepkimesi

1,3-dimetoksi benzen **105**'ten (3 g, 0.022 mol) alınıp üzerine CH₂Cl₂ (25 ml)'deki çözeltisine sırasıyla adipoilklorür (1.00 g, 5.5 mmol) (**100**) ve AlCl₃ (2.70 g, 0.02 mol) ilave edildi. Oluşan karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştıktan sonra tepkime sonlandırıldı ve karışıma su (50 ml) ile CH₂Cl₂ (50 ml) eklendi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz CH₂Cl₂ (2x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Koyu kırmızı ürün karışımının (7.70 g) İTK kontrolünde 5 madde olduğu görüldü. Karışım etil asetatta çözünüp kristallendirmeye bırakıldı. Bu karışımdan beyaz renkte kristaller oluştu (2.25 g) ve NMR spektroskopisinden bu ürünün bileşik **106** olduğu belirlendi. Geri kalan ham ürün karışımı (5.45 g) EtOAc/Hekzan (1:9) ile kolon kromatografisi yapıldı. Kolondan sırasıyla düzenlenme ürünleri **142** (1.18 g, %15, sarı renkli sıvı), **143** (0.9 g, %11, açık sarı renkli sıvı), diketon **106** (0.5 g, %6, beyaz iğne kristal), mono alkol **140** (1.40 g, %17, beyaz kristal) ve dialkol diketon **141** (1.22 g, %16, beyaz kristal) ürünleri alındı. Bileşik **106**'nın elde edilen bu kristalleri kolondan gelenle de birleştirildi ve toplam olarak ürün **106** (2.75 g, %33) bu tepkimede ana üründür.

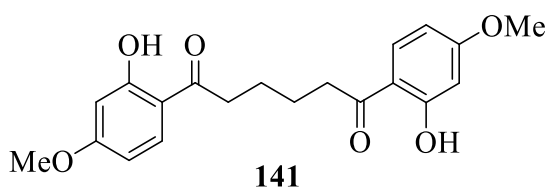


1,6-bis(2,4-dimetoksifenil)hekzan-1,6-dion (106): Erime Noktası: 139-141°C (Lit. E.N: 140-143°C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.77 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.70 Hz, aromatik, 2H), 6.50 (dd, AB sisteminin B kısmı, *J*=1.60, 8.70 Hz, aromatik,

2H), 6.43 (d, $J=2.00$ Hz, aromatik, 2H), 3.86 (s, OCH₃, 6H), 3.83 (s, OCH₃, 6H), 2.96 (t, $J=6.50$ Hz, metilenik, 4H), 1.72-1.69 (m, metilenik, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 200.79 (CO), 164.41 (C), 160.87 (C), 132.82 (CH), 121.48 (C), 105.23 (CH), 98.52 (CH), 55.73 (OCH₃), 55.66 (OCH₃), 43.87 (CH₂), 24.69 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2948, 1655, 1598, 1571, 1465, 1413, 1369, 1294, 1262, 1213, 1162, 1120, 1040, 1028, 978, 849, 794, 746, 593. HRMS: m/z (M⁺) C₂₂H₂₆O₆; Hesaplanan: 387.1763; Bulunan: 387.1781.

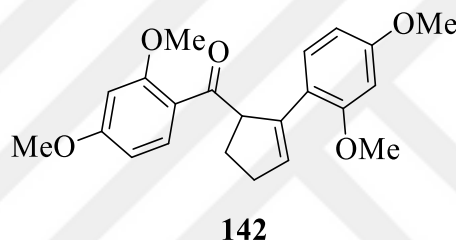


1-(2,4-dimetoksifenil)-6-(2-hidroksi-4-metoksifenil)hekzan-1,6-dion (140): Erime Noktası: 94-96°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.87 (s, OH, 1H), 7.78 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.70$ Hz, aromatik, 1H), 7.65 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.70$ Hz, aromatik, 1H), 6.53 (dd, $J=8.70$, 2.3 Hz, aromatik, 1H), 6.45 – 6.40 (m, aromatik, 3H), 3.87 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 3.83 (s, OCH₃, 3H), 2.99 (t, metilenik, $J=7.00$ Hz, 1H), 2.94 (t, metilenik, $J=7.00$ Hz, 1H), 1.83-1.73 (m, metilenik, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 205.05 (CO), 200.32 (CO), 166.12 (C), 165.61 (C), 164.52 (C), 160.91 (C), 132.86 (CH), 131.84 (CH), 121.37 (C), 113.69 (C), 107.76 (CH), 105.30 (CH), 101.17 (CH), 98.58 (CH), 55.76 (OCH₃), 55.73 (OCH₃), 55.67 (OCH₃), 43.56 (CH₂), 38.16 (CH₂), 24.76 (CH₂), 24.44 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2947, 1640, 1600, 1499, 1457, 1371, 1262, 1213, 1148, 1027, 976, 814. HRMS: m/z (M⁺) C₂₁H₂₄O₆; Hesaplanan: 373.1606; Bulunan: 373.1638.



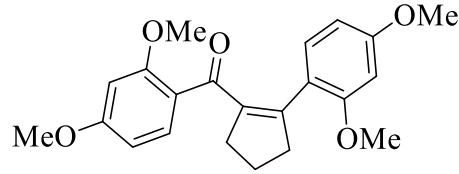
1,6-bis(2-hidroksi-4-metoksifenil)hekzan-1,6-dion (141): Erime Noktası: 148-150°C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.83 (s, OH, 2H), 7.66 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.70$ Hz, aromatik, 2H), 6.47-6.41 (m, aromatik, 4H), 3.84 (s, OCH₃, 6H), 3.00-2.95 (m, alifatik, 4H), 1.86-1.81 (m, alifatik, 4H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 204.33 (CO), 166.03 (C), 165.44 (C), 131.54 (CH), 113.45 (C), 107.69 (CH), 100.99 (CH), 55.59 (OCH₃), 37.66 (CH₂), 24.26 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3411, 2918, 1620, 1455, 1375, 1329, 1254, 1211, 1191, 1133, 1025, 979, 946, 863, 804, 720, 614, 516. **HRMS:** m/z (M⁺) C₂₀H₂₂O₆; Hesaplanan: 359.1450; Bulunan: 359.1488.



(2,4-dimetoksifenil)(2-(2,4- dimetoksifenil)siklopent-2-en-1-il)metanon

(142): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.64 (d, $J=8.41$ Hz, aromatik, 1H), 7.14 (d, $J=8.41$ Hz, aromatik, 1H), 6.49-6.45 (m, aromatik, 2H), 6.38-6.31 (m, aromatik ve olefinik, 3H), 5.14-5.08 (m, 1H), 3.89 (s, OCH₃, 3H), 3.84 (s, OCH₃, 3H), 3.75 (s, OCH₃, 3H), 3.56 (s, OCH₃, 3H), 2.63-2.45 (m, metilenik, 2H), 2.44-2.32 (m, metilenik, 1H), 2.10-1.97 (m, metilenik, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 202.40 (CO), 163.91 (C), 160.38 (C), 159.63 (C), 157.73 (C), 140.09 (C), 132.89 (C), 130.83 (C), 129.82 (CH), 121.88 (CH), 118.81 (CH), 104.90 (CH), 104.16 (CH), 98.48 (CH), 98.36 (CH), 58.71 (CH), 55.56 (OCH₃), 55.51 (OCH₃), 55.31 (OCH₃), 54.87 (OCH₃), 31.95 (CH₂), 29.58 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2940, 2840, 1661, 1601, 1505, 1464, 1417, 1255, 1211, 1161, 1127, 1031, 936, 834, 735, 638, 584. **HRMS:** m/z (M⁺) C₂₂H₂₄O₅; Hesaplanan: 369.1657 Bulunan: 369.1678.



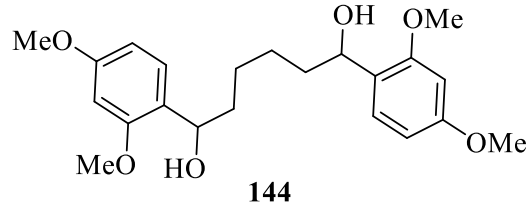
143

(2,4-dimetoksifenil)(2-(2,4-dimetoksifenil)siklopent-1-en-1-il)metanon (143): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.26 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.50$ Hz, aromatik, 1H), 6.83 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.50$ Hz, aromatik, 1H), 6.21 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J=2.30$ Hz, $J=8.50$ Hz, aromatik, 1H), 6.19 (dd, AB sisteminin B kısmı, $J=2.30$ Hz, $J=8.50$ Hz, aromatik, 1H), 6.12 (d, $J=2.30$ Hz, aromatik, 1H), 6.10 (d, $J=2.30$ Hz, aromatik, 1H), 3.70 (s, OCH_3 , 3H), 3.67 (s, OCH_3 , 6H), 3.58 (s, OCH_3 , 3H), 2.87-2.80 (m, metilenik, 4H), 1.98 (m, metilenik, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 195.01 (CO), 163.01 (C), 160.41 (C), 159.43 (C), 157.19 (C), 147.58 (C), 140.02 (C), 132.17 (CH), 130.18 (CH), 122.83 (C), 119.51 (C), 104.03 (CH), 103.75 (CH), 98.07 (CH), 97.91 (CH), 55.57 (OCH_3), 55.54 (OCH_3), 55.50 (OCH_3), 55.02 (OCH_3), 39.88 (CH_2), 35.24 (CH_2), 22.69 (CH_2). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3468, 2940, 2838, 1604, 1578, 1504, 1465, 1416, 1352, 1306, 1268, 1210, 1162, 1121, 1033, 956, 831, 765, 637. **HRMS:** m/z (M^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$; Hesaplanan: 369.1657; Bulunan: 369.1700.

4.5.19. 1,6-bis(2,4-dimetoksifenil)hekzan-1,6-diolün (144) sentezi

Karışmakta olan 0°C 'de diketon **106** (0.16 g, 0.41 mmol) ile metanol (25 ml) karışımına NaBH_4 (0.210 g, 5.5 mmol) kontrollü olarak 5 dakika arayla iki partide ilave edildi. Karışım 10 dakika sonra oda sıcaklığına alındı ve 1 gün sonra yapılan İTK kontrolünde tepkimenin bittiği gözlemlendi. Tepkime karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra, karışıma sırayla su (20 ml) ve etil asetat (25 ml) eklendi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz etil asetat (2x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar NaSO_4 üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Beyaz renkte olan katı amorf maddenin (0.15 g, %93) alınan NMR

spektrumundan alkol **144** olduğu belirlendi. Alkol **144** etil asetat/hekzan karışımında beyaz kristaller olarak kristallendirildi.

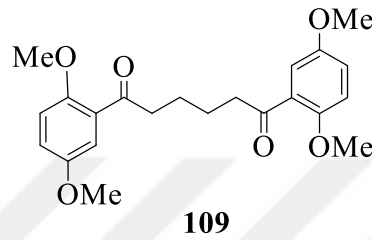


Erime Noktası: 107-109°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.17 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.10 Hz, aromatik, 2H), 6.45-6.40 (m, aromatik, 4H), 4.78 (t, CHOH, *J*=6.50 Hz, 2H), 3.76 (s, OCH₃, 12H), 2.76 (s, OH, 2H), 1.80-1.64 (m, metilenik, 4H), 1.50-1.21 (m, metilenik, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160.07 (C), 157.77 (C), 127.67 (CH), 125.63 (C), 104.26 (CH), 98.75 (CH), 70.20 (CHO), 55.54 (OCH₃), 55.46 (OCH₃), 37.61 (CH₂), 26.26 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3419, 3000, 2938, 2858, 2837, 1733, 1615, 1589, 1464, 1440, 1418, 1289, 1260, 1208, 1156, 1123, 1038, 935, 833, 801, 736, 636, 575. **Elementel Analiz:** Bulunan C, 67.92; H, 8.31. C₂₂H₃₀O₆ Hesaplanan C, 67.67; H, 7.74.

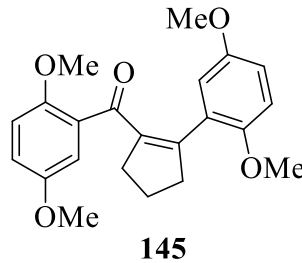
4.5.20. 1,4-Dimetoksi benzen (**108**)'in CH₂Cl₂ ortamında AlCl₃ katalizörlüğünde adipoilklorür ile tepkimesi

1,4-dimetoksi benzen (**108**) (5 g, 36 mmol) bileşiğinin CH₂Cl₂ (40 ml)'deki çözeltisi 100 ml'lik balona alındı. Bu çözeltiye sırasıyla adipoilklorür (3.00 g, 0.016 mol) (**100**) ve AlCl₃ (4.84 g, 0.036 mol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 3.5 saat karıştırıldı. Karışıma su (50 ml) ve CH₂Cl₂ (50 ml) eklendikten sonra organik faz ayrıldı. Sulu faz CH₂Cl₂ (2x60 ml) ile ekstrakte edildi, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen koyu kahverengi tepkime karışımının (13.20 g) yapılan İTK kontrolünde 5 ürün olduğu görüldü. Bu karışım etil asetatda çözülüp kristallendirmeye bırakıldı ve kristallendirme neticesinde beyaz renkte kristaller oluştu. Oluşan bu kristallerin NMR spektroskopisinden ürün **109** olduğu belirlendi. Geri kalan kristal üstü karışımın çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra oluşan kalıntı (4.8 g)

EtOAc/Hekzan (3:17, %15) ile kolon kromatografisi yapıldı. Kolondan sırayla bileşik **109**, düzenlenme ürünü **145** (0.92, %7), düzenlenme ürünü **146** (0.84 g, %6, açık sarı renkli sıvı), mono alkol **147** (1.26, %9), asit **148** (1.48, %15) ürünleri alındı. Kolondan gelen **109** kristallendirme sonucunda elde edilen madde ile birleştirildi ve bunun tepkimede anaürün **109** (8.4 g, %60) olduğu belirlendi.

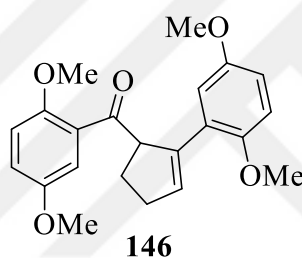


1,6-Bis(2,5-dimetoksifenil)hekzan-1,6-dion (109): Erime Noktası: 104-106°C (Lit. E.N: 105-106°C) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.21 (d, $J=3.22$ Hz, aromatik, 2H), 7.00 (dd, AB sisteminin A kısmı $J=8.99, 3.22$ Hz, aromatik, 2H), 6.89 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.99$ Hz, aromatik, 2H), 3.84 (s, OCH₃, 6H), 3.78 (s, OCH₃, 6H), 3.01 (t, $J=6.94$ Hz, CH₂, 4H), 1.76 – 1.71 (m, CH₂, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 202.52 (CO), 153.70 (C), 153.15 (C), 129.05 (C), 119.84 (CH), 114.19 (CH), 113.33 (CH), 56.28 (OCH₃), 56.03 (OCH₃), 43.88 (CH₂), 24.40 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3431, 2950, 1663, 1577, 1494, 1421, 1284, 1219, 1181, 1162, 1048, 1021, 996, 884, 811, 728.



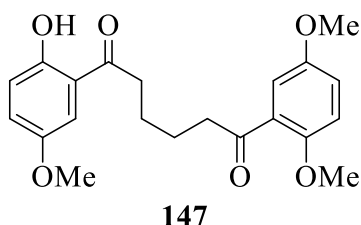
(2,5-Dimetoksifenil)(2-(2,5-dimetoksifenil)siklopent-1-en-1-il)metanon (145): Erime Noktası: 48-50°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.67 (d, $J=3.11$ Hz, aromatik, 1H), 6.59 (dd, $J=8.92, 3.11$ Hz, aromatik, 1H), 6.50 (dd, $J=8.92, 2.90$ Hz,

1H), 6.48 (d, $J=8.72$ Hz, aromatik, 1H), 6.46 (d, $J=8.72$ Hz, aromatik, 1H), 6.43 (d, $J=2.90$ Hz, aromatik, 1H), 3.67 (s, OCH₃, 3H), 3.64 (s, OCH₃, 3H), 3.63 (s, OCH₃, 6H), 2.95 – 2.89 (m, metilenik, 2H), 2.89 – 2.83 (m, metilenik, 2H), 2.06 – 1.97 (m, metilenik, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.98 (CO), 152.60 (C), 152.49 (C), 152.03 (C), 151.09 (C), 149.99 (C), 140.24 (C), 130.60 (C), 127.19 (C), 116.65 (CH), 115.32 (CH), 114.06 (CH), 113.27 (CH), 111.75 (CH), 110.66 (CH), 55.96 (OCH₃), 55.59 (OCH₃), 55.50 (OCH₃), 55.37 (OCH₃), 40.19 (CH₂), 34.24 (CH₂), 22.12 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2996, 2952, 2834, 1642, 1606, 1584, 1497, 1465, 1417, 1349, 1308, 1281, 1224, 1180, 1151, 1045, 1025, 977, 872, 812, 733. HRMS: m/z (M⁺) C₂₂H₂₄O₅; Hesaplanan: 369.1657; Bulunan: 369.1692.

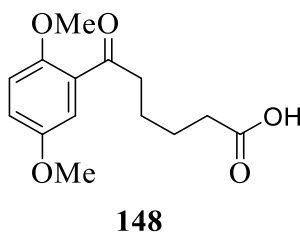


(2,5-Dimetoksifenil)(2-(2,5-dimetoksifenil)siklopent-2-en-1-il)metanon (146): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.99 (d, $J=3.20$ Hz, aromatik, 1H), 6.95 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=8.90$, 3.20 Hz, aromatik, 1H), 6.86 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.90$ Hz, aromatik, 1H), 6.84 (d, $J=2.80$ Hz, aromatik, 1H), 6.67 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=8.90$, 2.80 Hz, aromatik, 1H), 6.63 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.90$ Hz, aromatik, 1H), 6.39-6.36 (m, olefinik, 1H), 5.21 – 5.14 (m, alifatik CH, 1H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 3.70 (s, OCH₃, 3H), 3.68 (s, OCH₃, 3H), 3.51 (s, OCH₃, 3H), 2.66 – 2.46 (m, metilenik, 2H), 2.46 – 2.33 (m, metilenik, 1H), 2.21 – 2.09 (m, metilenik, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 204.34 (CO), 153.36 (C), 153.33 (C), 152.64 (C), 150.99 (C), 140.60 (C), 133.04 (CH), 129.54 (C), 126.45 (C), 119.24 (CH), 115.11 (CH), 114.03 (CH), 112.91 (CH), 112.80 (CH), 111.57 (CH), 58.96 (CH), 56.15 (OCH₃), 55.77 (OCH₃), 55.59 (OCH₃), 55.37 (OCH₃), 32.04 (CH₂), 29.27 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3488, 2942, 2835, 1674, 1608, 1582, 1495, 1464, 1413, 1277, 1224,

1166, 1047, 1024, 866, 812, 730. **HRMS:** m/z (M^+) $C_{22}H_{24}O_5$; Hesaplanan: 368.1624; Bulunan: 368.1618.



1-(2,5-Dimetoksifenil)-6-(2-hidroksi-5-metoksifenil)hekzan-1,6-dion (147): Erime Noktası: 58-60°C **1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 11.96 (s, OH, 1H), 7.24 (d, $J=3.33$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.94$ Hz, 1H), 7.11 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=9.03$, 2.94 Hz, aromatik, 1H), 7.02 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=9.00$, 3.33 Hz, 1H), 6.93 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=9.00$ Hz, aromatik, 1H), 6.91 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=9.03$ Hz, aromatik, 1H), 3.86 (s, OCH_3 , 3H), 3.81 (s, OCH_3 , 3H), 3.79 (s, OCH_3 , 3H), 3.08 – 2.99 (m, metilenik, 4H), 1.84 – 1.78 (m, metilenik, 4H); **^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 206.00 (CO), 201.91 (CO), 156.86 (C), 153.49 (C), 153.02 (C), 151.71 (C), 128.52 (C), 123.99 (CH), 119.88 (CH), 119.35 (CH), 118.83 (C), 113.93 (CH), 113.11 (CH), 112.77 (CH), 56.05 (OCH_3), 56.03 (OCH_3), 55.83 (OCH_3), 43.47 (CH_2), 38.31 (CH_2), 23.97 ($2CH_2$). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3409, 2951, 1669, 1639, 1609, 1488, 1457, 1409, 1373, 1273, 1239, 1217, 1162, 1041, 986, 884, 850, 778, 745, 723, 528. **HRMS:** m/z (M^+) $C_{21}H_{24}O_6$; Hesaplanan: 373.1606; Bulunan: 373.1637.

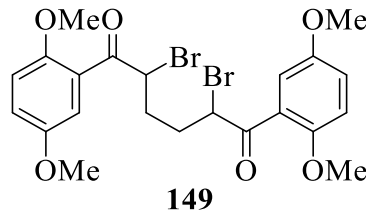


6-(2,5- Dimetoksifenil)-6-oksohekzanoik asit (148): Erime Noktası: 75-77°C (Lit. E.N: 78-80°C) **1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):** 7.23 (d, $J=3.20$ Hz, aromatik, 1H), 7.01 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=9.00$, 3.20 Hz, aromatik, 1H), 6.90 (d, AB

sisteminin B kısmı, $J=9.00$ Hz, aromatik, 1H), 3.86 (s, OCH₃, 3H), 3.79 (s, OCH₃, 3H), 3.01 (t, $J=6.74$ Hz, metilenik, 2H), 2.40 (t, $J=6.75$ Hz, metilenik, 2H), 1.80-1.66 (m, metilenik, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 201.99 (CO), 179.62 (CO), 153.46 (C), 153.02 (C), 128.51 (C), 119.89 (CH), 113.92 (CH), 113.10 (CH), 56.03 (OCH₃), 55.81 (OCH₃), 43.26 (CH₂), 33.89 (CH₂), 24.35 (CH₂), 23.74 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3417, 2950, 1705, 1667, 1493, 1462, 1411, 1311, 1279, 1260, 1224, 1160, 1041, 821, 729, 536.

4.5.21. Keton 109'un bromlanması

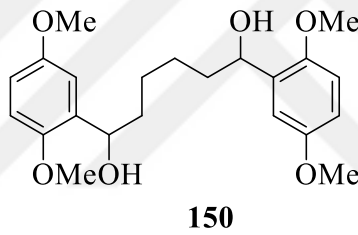
Diketon 109'un (0.2 g, 0.52 mmol) CH₂Cl₂ (25 ml) içerisindeki çözeltisine CH₂Cl₂ (5 ml) içerisinde Br₂ (0,25 ml) 2 dakika içerisinde verilip oda sıcaklığında 20 dakika karıştıktan sonra evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Oluşan katı kalıntı etil asetatta kristallendirildi. Kristallendirme neticesinde 2,5-dibrom-1,6-bis(2,5-dimetoksifenil) heksan-1,6-dion (149) (260 mg, %92, açık sarı kristal) bileşiği elde edildi.



Erime Noktası: 107-109°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.30 (d, $J=2.40$ Hz, aromatik, 2H), 7.07 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=2.40$ Hz, $J=9.02$ Hz, aromatik, 2H), 6.92 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=9.02$ Hz, aromatik, 2H), 5.51 – 5.48 (m, CHBr, 2H), 3.88 (s, OCH₃, 6H), 3.81 (s, OCH₃, 6H), 2.59 – 2.48 (m, metilenik, 2H), 2.21 – 2.09 (m, metilenik, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.14 (CO), 153.70 (C), 152.67 (C), 125.77 (C), 121.00 (CH), 115.03 (CH), 113.11 (CH), 56.28 (OCH₃), 55.84 (OCH₃), 52.82 (CHBr), 31.89 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3430, 2951, 2836, 1669, 1582, 1496, 1464, 1412, 1281, 1225, 1161, 1047, 1018, 883, 819, 728, 525. **Elementel Analiz:** Bulunan C, 48.23; H, 4.32. C₂₂H₂₄Br₂O₆ Hesaplanan C, 48.55; H, 4.44.

4.5.22. 1,6-bis(2,5-dimetoksifenil)hekzan-1,6-diol (150) sentezi

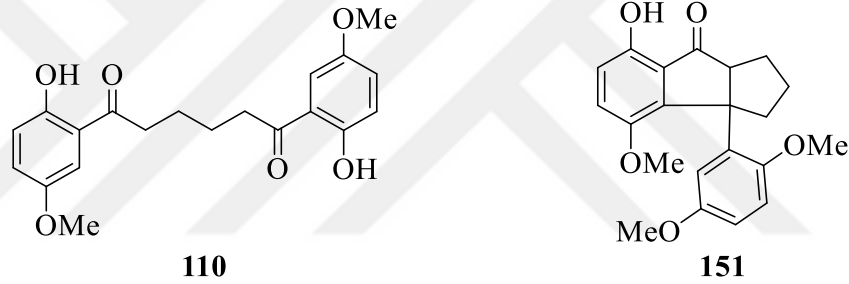
Keton **109**'un (0.1 g, 0.26 mmol) 0°C'de metanoldeki (25 ml) karışan çözeltisine NaBH₄ (0.5 g, 13.2 mmol) yavaş yavaş ve kontrollü olarak 5 dakikada ilave edildi. Tepkime karışımı aynı sıcaklıkta 10 dakika karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 20 saat karıştırıldı ve sonra İTK kontrolü yapıldı. Bu kontrol sonucu tepkimenin bittiği gözlemlendi ve tepkime karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra, sırayla su (20 ml) ve etil asetat (25 ml) eklendi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz etil asetat (2x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar NaSO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Oluşan diol **150** (0.35 g, %69, beyaz renkte katı) elde edildi.



Erime Noktası: 85-86°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.88 (d, *J*=2.93 Hz, aromatik, 2H), 6.79 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.85 Hz, aromatik, 2H), 6.74 (dd, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.85, 2.93 Hz, aromatik, 2H), 4.84-4.78 (m, CHO, 2H), 3.79 (s, OCH₃, 6H), 3.77 (s, OCH₃, 6H), 2.55 (s, OH, 2H), 1.83 – 1.69 (m, metilenik, 4H), 1.57 – 1.45 (m, metilenik, 2H), 1.43–1.29 (m, metilenik, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.74 (C), 150.73 (C), 133.86 (C), 113.16 (CH), 112.35 (CH), 111.53 (CH), 70.93 (CHO), 55.80 (OCH₃), 55.72 (OCH₃), 37.35 (CH₂), 25.94 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3283, 3218, 2925, 1494, 1463, 1277, 1214, 1177, 1044, 795714. **Elementel Analiz:** Bulunan C, 65.16; H, 6.30. C₂₂H₃₀O₆ Hesaplanan C, 67.67; H, 7.74.

4.5.23. Diketon **109**'un AlCl_3 ile tepkimesi

Balondaki (50 ml) keton **109**'un (0.1 g, 0.26 mmol) oda sıcaklığında CH_2Cl_2 (25 ml) karışan çözeltisine AlCl_3 (1 g, 7.5 mmol) ilave edildi. Karışım 2 saat karıştırıldıktan sonra yapılan İTK kontrolünde çıkış bileşiğinin bittiği gözlemlendi ve tepkime sonlandırıldı. Karışıma önce su (20 ml) ve CH_2Cl_2 (25 ml) eklendi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz CH_2Cl_2 (2x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Tepkime karışımı etil asetatla kristallendirme sonucunda sarı renkli kristal **110** ve **151** elde edildiler. Bu kristallendirmede önce **110**'un kristallendiği anlaşıldı.



1-(5-hidroksi-2-metoksifenil) -6- (2-hidroksi-5- metoksifenil) hekza n-1,6- dion (110):

Erime Noktası: 156-158°C (Lit. E.N: 157-158°C)

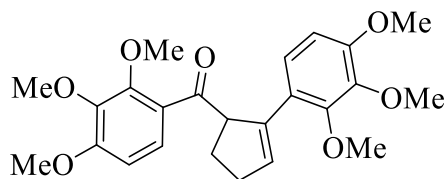
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.91 (s, OH, 2H), 7.20 (d, $J=3.03$ Hz, aromatik, 2H), 7.11 (dd, AB sisteminin A kısmı, $J=9.07, 3.03$ Hz, aromatik, 2H), 6.94 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=9.07$ Hz, aromatik, 2H), 3.81 (s, OCH_3 , 6H), 3.08 – 3.03 (m, metilenik, 4H), 1.90 – 1.84 (m, metilenik, 4H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 205.55 (CO), 156.87 (C), 151.75 (C), 124.09 (CH), 119.42 (CH), 118.79 (C), 112.68 (CH), 56.03 (OCH_3), 38.09 (CH_2), 23.69 (CH_2). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2956, 2913, 1647, 1619, 1483, 1444, 1375, 1288, 1225, 1160, 1052, 980, 854, 803, 744, 685.

3a-(2,5-dimetoksifenil)-7-hidroksi-4-metoksi-2,3,3a,8a tetrahidrosiklopenta[a]inden-8(1H)-on (151): Erime Noktası: 128-129°C. **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ**

(ppm): 8.84 (s, OH, 1H), 7.03 (d, $J=2.72$ Hz, aromatik, 1H), 6.94 (d, AB sisteminin A kısmı, aromatik, $J=8.67$ Hz, aromatik, 1H), 6.75-6.70 (d, $J=8.8$ Hz, aromatik, 2H), 6.68 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.79$ Hz, aromatik, 1H), 3.78 (s, OCH₃, 3H), 3.57 (s, OCH₃, 3H), 3.47 (s, OCH₃, 3H), 3.26 – 3.21 (m, metilenik, 1H), 2.63 (dd, $J=12.11$, 5.18 Hz, metilenik, 1H), 2.29 (dt, $J=12.66$, 5.96 Hz, metilenik, 1H), 2.08 – 1.95 (m, metilenik, 2H), 1.80 – 1.70 (m, metilenik, 1H), 1.28 – 1.11 (m, metilenik, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, APT, CDCl₃) δ (ppm):** 213.41 (CO), 153.22 (C), 151.73 (C), 150.27 (C), 149.25 (C), 145.20 (C), 133.57 (C), 124.17 (C), 121.03 (CH), 116.18 (CH), 114.57 (CH), 112.42 (CH), 111.35 (CH), 59.82 (CH), 57.06 (C), 56.33 (OCH₃), 55.80 (OCH₃), 55.65 (OCH₃), 35.03 (CH₂), 31.23 (CH₂), 24.76 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3356, 2951, 2834, 1680, 1611, 1494, 1464, 1367, 1284, 1268, 1226, 1086, 1049, 1025, 817, 735; **HRMS:** m/z (M⁺) C₂₁H₂₂O₅; Hesaplanan: 355.1501; Bulunan: 355.1537.

4.5.24. 1,2,3-trimetoksi benzen (**111**)'in AlCl₃ katalizörlüğünde adipoilklörür ile tepkimesi

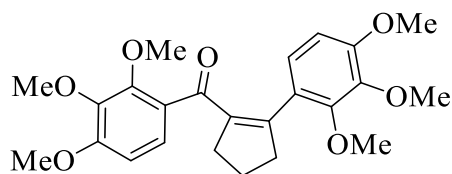
1,2,3-trimetoksi benzen (**111**) (5 g, 0.036 mol)'in 100 ml'lik balonda bulunan CH₂Cl₂ (40 ml) deki çözeltisine sırasıyla adipoilklörür (2.723 g, 0.015 mol) (**100**) ve AlCl₃ (4.37 g, 0.033 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 3 saat karıştıktan sonra yapılan İTK kontrolünde tepkimenin bittiği görüldü. Tepkime karışımına sırayla su (50 ml) ve CH₂Cl₂ (50 ml) ilave edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz CH₂Cl₂ (2x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Koyu kırmızı renkli ürün karışımın (9.30 g) İTK kontrolünde 5 ürün olduğu görüldü. Madde, etil asetatda çözülüp kristallendirildi ve bu kristallendirmede ürün **113** (4.25 g, %32, beyaz kristal) elde edildi. Kristal üstü çözelti (5 gr) karışımı silikajel kolonda EtOAc/Hekzan (1:9) ile ayrıldı. Silikajel kolondan sırasıyla önce düzenlenme ürünleri **152** (1.12 g, %9, sarı renkli ve viskoz) ve **153** (1.35 g, %11, sarı renkli ve viskoz) bileşikler sentezlendi. Bu bileşikler takiben diketon **112** (1.39 g, %10), mono fenol diketon **154** (0.970 g, %8) ve difenol diketon **113** ürünleri elde edildi.



152

(2,3,4-trimetoksifenil) (2-(2,3,4-trimetoksifenil) siklopent-2-en-1-il) metanon (152):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.83 Hz, aromatik, 1H), 6.89 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.68 Hz, aromatik, 1H), 6.63 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.83 Hz, aromatik, 1H), 6.53 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.74 Hz, aromatik, 1H), 6.34-6.31 (m, CH, olefinik 1H), 5.04-4.97 (m, CH, alifatik, 1H), 3.97 (OCH₃, 3H), 3.88 (OCH₃, 3H), 3.87 (OCH₃, 3H), 3.80 (OCH₃, 3H), 3.78 (OCH₃, 3H), 3.76 (OCH₃, 3H), 2.67 – 2.47 (m, metilenik, 2H), 2.47-2.35 (m, metilenik, 1H), 2.18-2.07 (m, metilenik, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 202.87 (CO), 156.78 (C), 153.54 (C), 152.61 (C), 151.59 (C), 142.29 (C), 141.95 (C), 139.43 (C), 131.85 (CH), 126.67 (C), 125.56 (CH), 123.84 (C), 123.58 (CH), 107.04 (CH), 106.86 (CH), 61.65 (OCH₃), 60.83 (OCH₃), 60.80 (OCH₃), 60.35 (OCH₃), 58.48 (OCH₃), 56.04 (OCH₃), 55.93 (CH), 32.20 (CH₂), 29.50 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3405, 2937, 2844, 1670, 1590, 1493, 1462, 1411, 1292, 1251, 1206, 1101, 1012, 932, 796, 694. **HRMS:** *m/z* (M⁺) C₂₄H₂₈O₇; Hesaplanan: 428.1835; Bulunan: 428.1838.

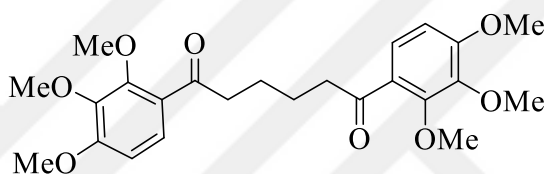


153

(2,3,4- trimetoksifenil) (2-(2,3,4- trimetoksifenil) siklopent-1-en-1-il)metanon (153):

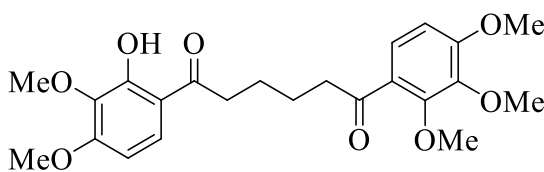
Erime Noktası: 95-97°C. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.01 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.67 Hz, aromatik, 1H), 6.68 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.57 Hz, aromatik, 1H), 6.38 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.67 Hz, aromatik, 1H), 6.38 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.57 Hz, aromatik, 1H), 3.87 (s, OCH₃, 3H), 3.79 (s, OCH₃, 3H),

3.76 (s, OCH₃, 3H), 3.74 (s, OCH₃, 3H), 3.73 (s, OCH₃, 3H), 3.71 (s, OCH₃, 3H), 2.95-2.85 (m, metilenik, 4H), 2.10-2.01 (m, metilenik, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.25 (CO), 155.66 (C), 153.36 (C), 152.64 (C), 151.00 (C), 148.63 (C), 141.78 (C), 141.76 (C), 140.45 (C), 128.28 (C), 125.39 (CH), 124.74 (CH), 124.32 (C), 106.61 (CH), 106.23 (CH), 62.04 (OCH₃), 60.94 (OCH₃), 60.85 (OCH₃), 60.79 (OCH₃), 56.13 (OCH₃), 56.09 (OCH₃), 40.16 (CH₂), 35.39 (CH₂), 22.86 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2940, 2840, 1638, 1593, 1494, 1463, 1411, 1353, 1285, 1234, 1101, 1052, 1019, 982, 798, 751, 693. HRMS: *m/z* (M+H) C₂₄H₂₈O₇; Hesaplanan: 429.1869; Bulunan: 429.1909.



112

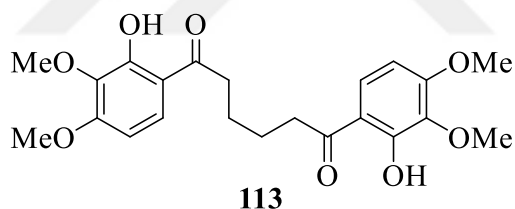
1,6-bis(2,3,4- trimetoksifenil)hekzan-1,6-dion (112): Erime Noktası: 113-115°C (Lit. E.N: 116°C) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.43 (d, AB sisteminin A kısmı, *J*=8.88 Hz, aromatik, 2H), 6.68 (d, AB sisteminin B kısmı, *J*=8.88 Hz, aromatik, 2H), 3.93 (s, OCH₃, 6H), 3.88 (s, OCH₃, 6H), 3.84 (s, OCH₃, 6H), 2.97 (t, *J*=5.73 Hz, metilenik, 4H), 1.76 -1.71 (m, metilenik, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 201.06 (CO), 157.29 (C), 153.98 (C), 142.25 (C), 126.38 (C), 125.53 (CH), 107.26 (CH), 61.64 (OCH₃), 61.03 (OCH₃), 56.28 (OCH₃), 43.09 (CH₂), 24.44 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2950, 2914, 2845, 1663, 1587, 1493, 1467, 1411, 1369, 1288, 1268, 1218, 1199, 1172, 1096, 1028, 985, 921, 886, 804, 772, 729, 697, 563, 433. **Elementel Analiz:** Bulunan C, 64.58; H, 6.85. C₂₄H₃₀O₈ Hesaplanan C, 64.56; H, 6.77.



154

1-(2-hidroksi-3,4-dimetoksifenil)-6-(2,3,4-trimetoksifenil)hekzan-1,6-dion (154):

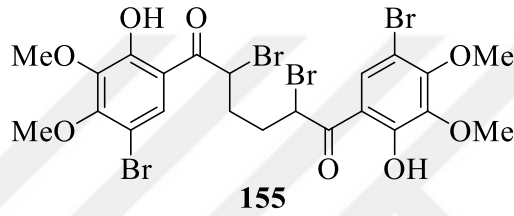
Erime Noktası: 58-60°C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.64 (s, OH, 1H), 7.51 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=9.07$ Hz, aromatik, 1H), 7.43 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.87$ Hz, aromatik, 1H), 6.68 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.87$ Hz, aromatik, 1H), 6.46 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=9.07$ Hz, aromatik, 1H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H), 3.90 (s, OCH_3 , 3H), 3.87 (s, OCH_3 , 3H), 3.85 (s, OCH_3 , 3H), 3.84 (s, OCH_3 , 3H), 3.01 – 2.92 (m, metilenik, 4H), 1.80 – 1.75 (m, metilenik, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 205.52 (CO), 200.73 (CO), 158.54 (C), 157.41 (C), 157.41 (C), 154.00 (C), 142.25 (C), 136.81 (C), 126.50 (CH), 126.20 (C), 125.53 (CH), 115.11 (C), 107.31 (CH), 103.09 (CH), 61.64 (OCH_3), 61.03 (OCH_3), 60.83 (OCH_3), 56.31 (OCH_3), 56.29 (OCH_3), 42.86 (CH_2), 38.19 (CH_2), 24.57 (CH_2), 24.31 (CH_2). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2939, 1670, 1632, 1589, 1507, 1493, 1461, 1447, 1412, 1357, 1290, 1209, 1129, 1103, 1091, 1008, 792, 700. HRMS: m/z (M^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_8$; Hesaplanan: 432.1784; Bulunan: 432.1779.



1,6-bis(2-hidroksi-3,4-dimetoksifenil)hekzan-1,6-dion (113): Erime Noktası: 172-174°C (Lit. E.N: 174-175 °C); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.62 (s, 2 OH), 7.52 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=9.06$ Hz, aromatik, 2H), 6.48 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=9.06$ Hz, aromatik, 2H), 3.92 (s, OCH_3 , 6H), 3.87 (s, OCH_3 , 6H), 3.02-2.95 (m, metilenik, 4H), 1.86-1.80 (m, metilenik, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 205.17 (CO), 158.65 (C), 157.43 (C), 136.85 (C), 126.45 (CH), 115.08 (C), 103.16 (CH), 60.87 (OCH_3), 56.34 (OCH_3), 37.97 (CH_2), 24.39 (CH_2). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2952, 1637, 1504, 1444, 1421, 1278, 1127, 1074, 990, 870, 784

4.5.25. Bileşik 113'ün bromlanması

Bileşik **113** (0.1 g, 0.24 mmol) alınıp CH_2Cl_2 (20 ml) ile çözdükten sonra üzerine Br_2 (1 ml) oda sıcaklığında 5 dakika içinde damlatılarak verildi. Karışım bu sıcaklıkta 50 dakika karıştıktan sonra evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Oluşan katı ürün CH_2Cl_2 'de kristallendirildi ve tetrabromür **155** (165 mg, %94, sarı renkli kristal) elde edildi.



2,5-Dibrom-1,6-bis(5-brom-2-hidroksi-3,4-dimetoksifenil)hekzan-1,6-dion (155):

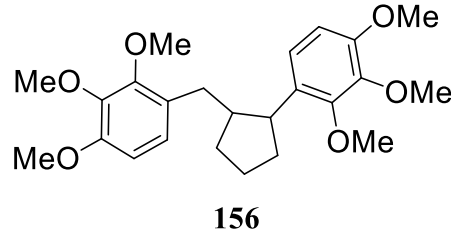
Erime noktası: 181-182°C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.08 (s, OH, 2H), 7.73 (s, aromatik, 2H), 5.13-5.05 (m, CHBr, 2H), 4.08 (s, OCH_3 , 6H), 3.92 (s, OCH_3 , 6H), 2.53-2.41 (m, metilenik, 2H), 2.26-2.18 (m, metilenik, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, APT, CDCl_3) δ (ppm): 196.60 (CO), 159.06 (C), 156.78 (C), 141.98 (C), 128.20 (CH), 114.36 (C), 106.57 (C), 61.63 (OCH_3), 61.40 (OCH_3), 45.11 (CHBr), 31.30 (CH_2). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2917, 1626, 1428, 1377, 1306, 1268, 1186, 1129, 1055, 991, 958, 822, 801, 755, 736.

4.5.26. Düzenlenme ürünü 153'ün hidrojenlenmesi

1,2,3-trimetoksi-4-(2-(2,3,4-trimetoksibenzil)siklopentil)benzen (156) sentezi

Bileşik **153** (90 mg, 0.21 mmol)'in CH_2Cl_2 (20 ml) deki çözeltisinin Pd/C varlığında oda sıcaklığında 4 saat süreyle katalitik hidrojenasyonu yapıldı. Tepkime karışımı İTK ile kontrol edildi ve tek ürün olduğu gözlemlendi. Karışım süzgeç kağıdından süzüldü ve

evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Oluşan ürün **156** (85 mg, %97, renksiz sıvı) elde edildi.

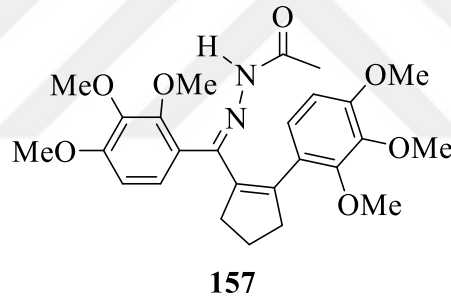


1,2,3-Trimetoksi-4-(2-(2,3,4-trimetoksibenzil)siklopentil)benzen (156): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.92 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.65$ Hz, aromatik, 1H), 6.65 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.48$ Hz, aromatik, 1H), 6.65 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.65$ Hz, aromatik, 1H), 6.52 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.48$ Hz, aromatik, 1H), 3.91 (s, OCH₃, 3H), 3.87 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 3.82 (s, OCH₃, 3H), 3.80 (s, OCH₃, 3H), 3.74 (s, OCH₃, 3H), 3.56 – 3.48 (m, alifatik, 1H), 2.58-2.48 (m, alifatik, 1H), 2.21 (dd, alifatik, $J=13.53, 3.98$ Hz, 1H), 2.02 – 1.80 (m, alifatik, 4H), 1.76 – 1.56 (m, alifatik, 2H), 1.52 – 1.43 (m, alifatik, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.29 (C), 152.09 (C), 151.77 (C), 151.61 (C), 142.15 (C), 142.13 (C), 129.10 (C), 128.21 (C), 124.30 (CH), 122.58 (CH), 106.91 (CH), 106.62 (CH), 60.78 (OCH₃), 60.64 (2 OCH₃), 60.59 (OCH₃), 55.96 (OCH₃), 55.93 (OCH₃), 43.14 (CH), 42.09 (CH), 30.87 (CH₂), 30.51 (CH₂), 29.73 (CH₂), 23.29 (CH₂). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2941, 2872, 2835, 1736, 1601, 1494, 1465, 1435, 1416, 1346, 1273, 1232, 1199, 1164, 1138, 1045, 1019, 973, 941, 906, 798, 752, 737, 689. HRMS: m/z (M⁺) C₂₄H₃₂O₆; Hesaplanan: 416.2199; Bulunan: 416.2193.

4.5.27. Düzenlenme ürünü 153'ün hidrazinle tepkimesi

(E)-N'-((2,3,4-trimetoksifenil)(2-(2,3,4-trimetoksifenil)siklopent-1-en-1-il)metilen)asetohidrazid (157) Sentezi

Düzenlenme ürünü **153** bileşiği (0,1 g, 0.23 mmol) alınıp asetik asitte (15 ml) çözüldükten sonra üzerine hidrazin hidrat (180 mg, 5.63 mmol) ekleyip 2 saat reflüks edildi ve yapılan İTK kontrolünde tepkimenin bittiği gözlemlendi. Tepkime sonlandırılıp ürün, buz-su (150 g) karışımına döküldü. Ortamın nötrleştirmek için NH_3 eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi ve karışım 1 gece bekletildi, ama karışımda çökme gözlenmedi. Bu karışım ayırma hunisine alındı ve CH_2Cl_2 (3x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar NaSO_4 üzerinden kurutuldu, süzülde ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen açık sarı renkli sıvı ürünün $^1\text{H-NMR}$ ve İTK sonuçlarına göre iki madde olduğu gözlemlendi. Kalıntı (95 mg) EtOAc/Hekzan (2:3) ile kolon kromatografisi yapıldı (SiO_2 , 20 g). İlk gelen ürünün çıkış bileşiği **153** olduğu (20 mg, %20), ikinci ürünün ise sıvı halde olan **157** nolu bileşik olduğu (60 mg, %53, açık sarı renkli) görüldü.



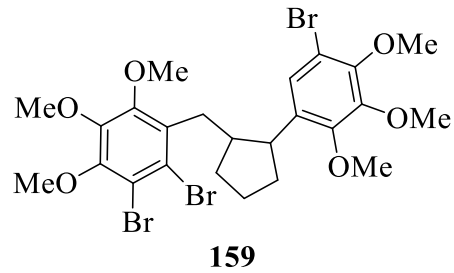
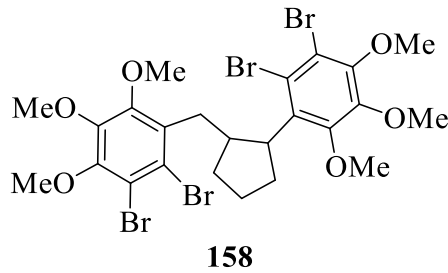
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz - CDCl_3) δ (ppm): 8.20 (s, 1 NH), 6.49 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.53$ Hz, aromatik, 1H), 6.48 (d, AB sisteminin A kısmı, $J=8.53$ Hz, aromatik, 1H), 6.36 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.53$ Hz, aromatik, 1H), 6.31 (d, AB sisteminin B kısmı, $J=8.53$ Hz, aromatik, 1H), 3.83 (s, OCH_3 , 3H), 3.80 (s, OCH_3 , 3H), 3.76 (s, OCH_3 , 6H), 3.75 (s, OCH_3 , 6H), 2.89 (t, $J=7.43$ Hz, metilenik, 2H), 2.76 (t, $J=7.19$ Hz, metilenik, 2H), 2.21 (s, metil, 3H), 2.04 – 1.95 (m, metilenik, 2H); **$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 172.73 (CO), 154.48 (C=N), 152.43 (C), 150.53 (C), 150.31 (C), 147.16 (C), 143.79 (C), 141.73 (C), 141.38 (C), 136.82 (C), 125.35 (C), 123.95 (CH), 123.81 (CH), 118.01 (C), 107.31 (CH), 106.48 (CH), 60.79 (OCH_3), 60.70 (OCH_3), 60.59 (OCH_3), 60.46 (OCH_3), 56.00 (OCH_3), 55.96 (OCH_3), 41.15 (CH_2), 35.29 (CH_2), 22.05 (CH_2), 20.39 (CH_3). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3314, 2936, 2842, 1680,

1597, 1494, 1464, 1412, 1363, 1320, 1294, 1234, 1211, 1169, 1100, 1056, 1016, 984, 947, 914, 875, 796, 735, 691, 619, 553, 534. **HRMS:** m/z (M^+) $C_{23}H_{28}O_8$; Hesaplanan: 484.2210; Bulunan: 484.2204.

4.5.28. Bileşik 156'nın bromlanması

1,2,3-trimetoksi-4-(2-(2,3,4-trimetoksibenzil)siklopentil)benzen (156)'nın CH_2Cl_2 Ortamında Br_2 ile Tepkimesi

Bileşik 156 (0.1 g, 0.24 mmol)'nin CH_2Cl_2 (20 ml)'deki çözeltisine aşırı Br_2 (1 ml)'un CH_2Cl_2 (8 ml)'deki çözeltisi oda sıcaklığında 5 dakika içinde damlatılarak ilave edildi. Karışım bu sıcaklıkta 20 dakika karıştıktan sonra evaporatörde fazla Br_2 ve çözücü uzaklaştırıldı. Oluşan renksiz sıvı tepkime karışımına (140 mg) yapılan İTK kontrolünde iki ürün olduğu görüldü. Karışıma yalnız CH_2Cl_2 ile kolon kromatografisi yapıldı (SiO_2 , 40 g). İlk gelen ana ürün tetrabromür **158** (80 mg, %46, renksiz sıvı), ikinci ürünün ise yan ürün tribromür **159** (45 mg, %29, renksiz sıvı) elde edildi.



1,2-dibrom-3-(2-(2,3-dibrom-4,5,6-trimetoksibenzil)siklopentil)-4,5,6-trimetoksi

benzen (158): 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.06 – 3.98 (m, alifatik, 1H), 3.97 (s, OCH_3 , 3H), 3.90 (s, OCH_3 , 3H), 3.87 (s, OCH_3 , 6H), 3.85 (s, OCH_3 , 3H), 3.78 (s, OCH_3 , 3H), 2.79 (t, $J=12.19$ Hz, alifatik, 1H), 2.67 – 2.55 (m, alifatik, 1H), 2.32 – 2.20 (m, alifatik, 2H), 2.03 – 1.88 (m, alifatik, 2H), 1.81-1.71 (m, alifatik, 1H), 1.62 – 1.45 (m, alifatik, 2H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 153.33 (C), 151.92 (C), 150.56 (C), 150.20 (C), 146.56 (C), 146.36 (C), 133.84 (C), 133.80 (C), 123.60 (C),

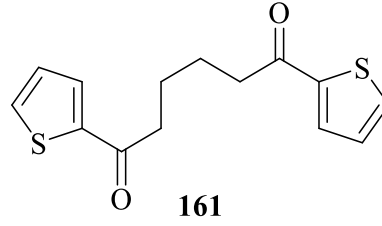
121.45 (C), 116.05 (C), 115.82 (C), 61.00 (OCH₃), 60.91 (OCH₃), 60.90 (OCH₃), 60.88 (2 OCH₃), 60.67 (OCH₃), 49.52 (CH), 43.00 (CH), 33.13 (CH₂), 31.01 (CH₂), 30.45 (CH₂), 25.65 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2937, 2866, 1562, 1460, 1403, 1392, 1352, 1296, 1265, 1237, 1195, 1138, 1101, 1049, 1007, 962, 740, 705. **Elementel Analiz:** Bulunan C, 38.27; H, 4.09. C₂₄H₂₈Br₄O₆ Hesaplanan C, 39.37; H, 3.86.

1,2-dibrom-3-((2-(5-brom-2,3,4-trimetoksifenil)siklopentil)metil)-4,5,6-trimetoksi

benzen (159): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.17 (s, aromatik, 1H), 3.92 (s, OCH₃, 6H), 3.90 (s, OCH₃, 3H), 3.87 (s, OCH₃, 3H), 3.85 (s, OCH₃, 3H), 3.75 (s, OCH₃, 3H), 3.54 (dd, $J=15.66, 8.03$ Hz, alifatik, 1H), 2.65 – 2.55 (m, alifatik, 1H), 2.49 (t, $J=12.3$ Hz, alifatik, 1H), 2.27 (dd, $J=12.57, 3.34$ Hz, 1H), 1.99 – 1.90 (m, alifatik, 3H), 1.70 – 1.53 (m, alifatik, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.02 (2C), 150.24 (C), 149.29 (C), 147.19 (C), 146.34 (C), 133.64 (C), 133.22 (C), 126.32 (CH), 121.49 (C), 116.03 (C), 110.74 (C), 61.05 (OCH₃), 60.94 (OCH₃), 60.91 (OCH₃), 60.90 (OCH₃), 60.86 (OCH₃), 60.84 (OCH₃), 42.40 (CH), 42.22 (CH), 32.26 (CH₂), 29.49 (CH₂), 29.47 (CH₂), 23.08 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3051, 2937, 2870, 1732, 1564, 1461, 1421, 1402, 1348, 1294, 1266, 1195, 1148, 1097, 1078, 1049, 1008, 961, 929, 866, 820, 792, 739, 705. **Elementel Analiz:** Bulunan C, 49.52; H, 6.53. C₂₄H₂₉Br₃O₆ Hesaplanan C, 44.13; H, 4.47.

4.5.29. Tiyofenin AlCl₃ katalizörlüğünde adipoilklorür ile tepkimesi

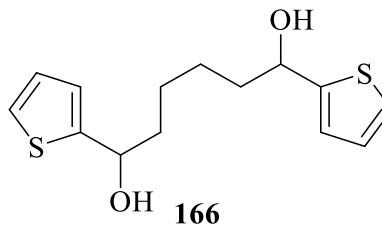
Oda sıcaklığında tiyofen (**164**) (0.5 g, 5.95 mmol)'in CH₂Cl₂ (25 ml) içerisindeki çözeltisine sırasıyla adipoilklorür (0.5 g, 2.7 mmol) (**100**) ve AlCl₃ (0.8 g, 6 mmol) ilave edildi. Aynı sıcaklıkta 1 saat 45 dakika karıştırıldıktan sonra yapılan İTK kontrolünde tepkimenin bittiği ve tek ürünün oluştuğu görüldü. Tepkime karışımı üzerine sırayla su (20 ml) ve CH₂Cl₂ (50 ml) eklendi ve organik faz ayrıldı. Su fazı CH₂Cl₂ (2x50 ml) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen açık kahverengi katı kalıntı etil asetatla kristallendirildi ve 1,6-di(tiyofen-2-il)hekzan-1,6-dion (**161**) (1.45 g, %88, beyaz renkte iğne kristal) elde edildi.



Erime noktası: 124-126°C. (Lit. E.N: 125-126.5°C); **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.72 (d, *J*=3.60 Hz, aromatik, 2H), 7.63 (d, *J*=4.89 Hz, aromatik, 2H), 7.12 (dd, *J*=4.89, 3.60 Hz, aromatik, 2H), 2.96 (t, *J*=6.60 Hz, metilenik, 4H), 1.87 – 1.82 (m, metilenik, 4H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 193.14 (CO), 144.53 (C), 133.74 (CH), 132.03 (CH), 128.32 (CH), 39.31 (CH₂), 24.44 (CH₂). **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3434, 2937, 1661, 1409, 1261, 1191, 920, 855, 725.

4.5.30. Tiyofen diketon 161'in NaBH₄ ile İndirgenmesi

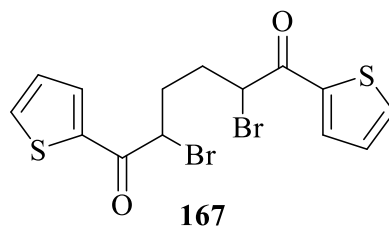
Bileşik **161**'in (0.25 g, 0.9 mmol) metanoldeki (25 ml) çözeltisine 0°C'de NaBH₄ (0.25 g, 6.58 mmol) yavaş yavaş ve kontrollü olarak 5 dakikada ilave edildi. Tepkime 10 dakika sonra oda sıcaklığına alındı. Bu şartlarda 1 gün karıştırıldıktan sonra yapılan İTK kontrolünden tepkimenin bittiği gözlemlendi. Evaporatörde karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı. Oluşan kalıntıya sırayla su (15 ml) ve etil asetat (40 ml) eklendi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz etil asetat (2 x 30 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve karışımın çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün etil asetatla kristallendirildi ve bileşik **166** (0.24 g, %95, beyaz kristal) elde edildi.



1,6-di(tiyofen-2-il)hekzan-1,6-diol (166): Erime Noktası: 114-116°C (Lit. E.N: 114.7-115.3°C); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.26-7.22 (m, aromatik, 2H), 6.97-6.94 (m, aromatik, 4H), 4.90 (dd, CHOH , $J=7.34$, 6.05 Hz, alifatik, 2H), 2.07 (s, OH, 2H), 1.95 – 1.74 (m, metilenik, 4H), 1.57 – 1.29 (m, metilenik, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.99 (C), 126.82 (CH), 124.74 (CH), 123.94 (CH), 70.40 (CHOH), 39.32 (CH_2), 25.71 (CH_2). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3323, 2921, 2857, 1653, 1394, 1280, 1172, 1006, 830, 700.

4.5.31. Bileşik 161'in brominasyonu

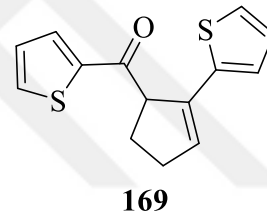
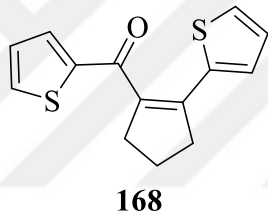
Bileşik **161** (0.25 g, 0.9 mmol) nin CH_2Cl_2 (25 ml) içersindeki çözeltisine oda sıcaklığında moleküler bromun (3 ekv.) CH_2Cl_2 (8 ml) içersindeki çözeltisi 5 dakika içinde damlatılarak ilave edildi. Bu sıcaklıkta 30 dakika karıştıktan sonra evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Oluşan kalıntı etil asetatta kristallendirildi ve dibromür **167** (320 mg, %82, açık sarı renkli kristal) elde edildi.



2,5-Dibrom-1,6-di(tiyofen-2-il)hekzan-1,6-dion (167): Erime Noktası: 124-126°C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.84 (d, $J=3.80$ Hz, aromatik, 2H), 7.73 (d, $J=4.90$ Hz, aromatik, 2H), 7.18 (dd, $J=4.90$, 3.80 Hz, aromatik, 2H), 5.07-5.02 (m, CHBr , 2H), 2.54 – 2.43 (m, metilenik, 2H), 2.27 – 2.15 (m, metilenik, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 186.00 (CO), 141.02 (C), 135.31 (CH), 133.28 (CH), 128.44 (CH), 46.81 (CHBr), 31.69 (CH_2). IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3087, 3003, 2918, 2846, 1734, 1660, 1516, 1412, 1268, 1178, 1066, 854, 770, 719. **Elementel Analiz:** Bulunan C, 37.68; H, 2.92. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2\text{S}_2$ Hesaplanan C, 38.55; H, 2.77.

4.5.32. Bileşik 161'in HCl/HOAc ortamında tepkimesi

Diketon **161** (1.2 g, 4.3 mol) ısıtılarak asetik asitte (20 ml) çözüldü ve bu çözeltiye HCl (%37, 6 ml) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra yapılan İTK kontrolü ile çıkış bileşiğinin bittiği ve iki ürün oluştuğu görüldü. Karışıma sırayla doygun NaHCO₃ çözeltisi (40 ml) ve CH₂Cl₂ (50 ml) eklendi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz CH₂Cl₂ (2x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı (1,0 g), EtOAc/Hekzan (1:19) ile kolon kromatografisine (SiO₂, 60 g) yüklendi. Kolondan sırasıyla düzenlenme ürünleri **168** (0.72 g, %64, sarı renkli kristal) ve viskoz **169** (0,185 g, %20, viskoz) saflaştırıldı.



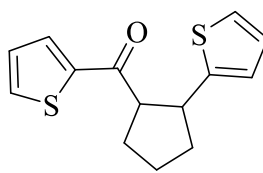
Tiyofen-2-il(2-(tiyofen-2-il)siklopent-1-en-1-il)metanon (168): Koyu kahverengli kristaller. Erime Noktası: 43-45°C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.61 (dd, *J*=4.92, 1.14 Hz, aromatik, 1H), 7.59 (dd, *J*=3.79, 1.17 Hz, aromatik, 1H), 7.16 (dd, *J*=5.09, 1.02 Hz, aromatik, 1H), 7.03 – 7.01 (m, aromatik, 1H), 7.00 (d, *J*=3.97 Hz, aromatik, 1H), 6.87 (dd, *J*=3.68, 5.08 Hz, aromatik, 1H), 3.03 – 2.91 (m, metilenik, 4H), 2.16 – 2.06 (m, metilenik, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 190.40 (CO), 144.03 (C), 138.36 (C), 137.43 (C), 136.23 (C), 134.74 (CH), 134.19 (CH), 128.40 (CH), 127.37 (CH), 127.29 (CH), 126.62 (CH), 38.30 (CH₂), 38.27 (CH₂), 23.04 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3101, 2953, 2845, 1626, 1514, 1428, 1411, 1353, 1272, 1248, 1229, 1133, 1058, 848, 786, 724, 703. **HRMS:** *m/z* (M⁺) C₁₄H₁₂OS₂; Hesaplanan: 260.0330; Bulunan: 260.0324.

Tiyofen-2-il(2-(tiofen-2-il)siklopent-2-en-1-il)metanon (169):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.86 (d, *J*=3.70 Hz, aromatik, 1H), 7.66 (d, *J*=5.00 Hz, aromatik, 1H), 7.15 (t, *J*=4.30 Hz, aromatik, 1H), 7.09 (d, *J*=5.10 Hz, aromatik, 1H), 6.84 (t, *J*=4.40 Hz, aromatik, 1H), 6.75 (d, *J*=3.40 Hz, aromatik, 1H), 4.70 – 4.63 (m, olefinik, 1H), 2.78 – 2.67 (m, alifatik, 1H), 2.65 – 2.56 (m, alifatik, 2H), 2.55 – 2.46 (m, alifatik, 1H), 2.16 – 2.25 (m, alifatik, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 194.20 (CO), 143.73 (C), 139.65 (C), 135.51 (C), 134.00 (CH), 132.25 (CH), 130.16 (CH), 128.22 (CH), 127.26 (CH), 124.12 (CH), 123.97 (CH), 56.40 (CH), 32.55 (CH₂), 30.39 (CH₂). **IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹):** 3103, 2920, 2849, 1745, 1655, 1516, 1355, 1324, 1236, 1212, 1140, 1082, 1063, 971, 860, 777, 728, 701;

4.5.33. Bileşik 168'in hidrojenasyonu

Bileşik **168** (0.370 g, 1.42 mmol) metanolde (25 ml) çözüldü ve katalitik miktarda Pd/C ilave edilip cam balonun ağzı septa ile kapatıldıktan sonra balonun içindeki hava hidrojenle yer değiştirildi. Tepkime karışımın atmosferi hidrojen atmosferinde 6 gün karıştırıldıktan sonra yapılan İTK kontrolünde çıkış bileşiğinin bittiği görüldü. Karışım süzgeç kağıdında süzildikten sonra evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı ve tek ürün olarak **170** (345 mg, %93, sarı renkte sıvı) elde edildi.



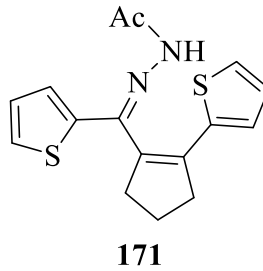
170

Tiyoferen-2-il(2-(tiyoferen-2-il)siklopentil)metanon (170): **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.54 (d, *J*=3.8 Hz, aromatik, 1H), 7.50 (d, *J*=4.7 Hz, aromatik, 1H), 7.00 (dd, *J*=4.8, 4.0 Hz, aromatik, 1H), 6.94 (dd, *J*=5.0, 0.8 Hz, aromatik, 1H), 6.73 (dd, *J*=5.0, 3.6 Hz, aromatik, 1H), 6.66 (d, *J*=3.4 Hz, aromatik, 1H), 3.95 (td, *J*=7.8, 6.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J*=16.2, 8.1 Hz, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 194.63 (CO), 145.51 (C), 144.37 (C), 133.20 (CH), 131.54 (CH), 127.73 (CH), 126.40

(CH), 124.73 (CH), 123.08 (CH), 53.07 (CH), 45.73 (CH), 33.82 (CH₂), 28.37 (CH₂), 24.04 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3102, 2954, 2869, 1657, 1518, 1438, 1416, 1362, 1305, 1266, 1237, 1080, 1059, 1038, 839, 780, 722, 695, 526. **HRMS**: *m/z* (M⁺) C₁₄H₁₄OS₂; Hesaplanan: 262.0486; Bulunan: 262.0481.

4.5.34. Bileşik 168'in hidrazinle tepkimesi

Düzenlenme ürünü **168** (0.3 g, 1.15 mmol), asetik asitte (20 ml) çözüldükten sonra üzerine hidrazin hidrat (250 mg, 7.81 mmol) ekleyip 3 gün reflüks edildi. Tepkime karışımında yapılan İTK kontrolünde tepkimenin bittiği gözlemlendikten sonra tepkime sonlandırılıp ürün, buz üzerine (200 g) döküldü. Ortamın nötrleşmesini (pH=7) sağlamak amacıyla NH₃ eklenerek pH kağıdıyla kontrol edildi ve 1 gece bekletilen karışımında çökme gözlenmedi. Karışım ayırma hunisine alınarak üzerine CH₂Cl₂ (50 ml) eklendi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz, CH₂Cl₂ (2x50 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Oluşan yeşil renkli sıvı ürünün yapılan İTK ve alınan ¹H-NMR ile çok sayıda ürün oluştuğu gözlemlendi. Bu karışım 1 gün bekletildi ve karışımın dibinde katı madde oluştuğu görüldü. Oluşan katı etil asetatla (2x2 ml) yıkandı ve ürün **171** (125 mg, %34, beyaz kristal) elde edildi.



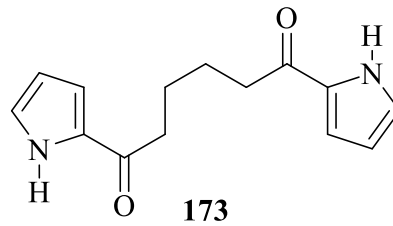
(E)-N'-(tiyofen-2-il(2-(tiyofen-2-il)siklopent-1-en-1-il)metilen)asetohidrazin (**171**):

Erime Noktası: 156-158°C; **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 8.49 (s, 1 NH), 7.34 (d, *J*=5.02 Hz, aromatik, 1H), 7.19 (d, *J*=5.02 Hz, aromatik, 1H), 7.10 (d, *J*=3.55 Hz, aromatik, 1H), 7.02 (d, *J*=3.41 Hz, aromatik, 1H), 6.99-6.95 (m, aromatik, 1H), 6.94 – 6.91 (m, aromatik, 1H), 3.08-3.00 (m metilenik, 2H), 2.82-2.67 (m, metilenik, 2H), 2.37

(s, metil, 3H), 2.22 – 2.13 (m, metilenik, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.87 (CO), 145.24 (C), 140.23 (C), 138.44 (C), 136.98 (C), 127.93 (CH), 127.80 (CH), 127.47 (CH), 127.31 (CH), 127.10 (CH), 126.50 (CH), 125.80 (C), 36.94 (CH_2), 36.70 (CH_2), 22.56 (CH_2), 20.50 (CH_3). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3735, 3303, 3167, 3074, 2913, 2844, 1673, 1567, 1525, 1451, 1429, 1381, 1326, 1297, 1276, 1230, 1152, 1120, 1045, 1014, 908, 873, 852, 831, 802, 736, 701. **HRMS**: m/z (M^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$; Hesaplanan: 316.0704; Bulunan: 316.0699.

4.5.35. Pirrolün adipoilklorür ile tepkimesi

Pirrol (**172**)'nin (0,5 g, 7.46 mmol) 50 ml'lik bir balonda CH_2Cl_2 (25 ml) ile çözüldü ve üzerine sırasıyla adipoilklorür (**100**) (0,62 g, 3.4 mmol) ve AlCl_3 (1 g, 7.5 mmol) ilave edildi. Tepkime karışımı 1.5 saat karıştıktan sonra tepkime sonlandırıldı ve yapılan İTK kontrolünde tek madde olduğu görüldü. Tepkime karışımı ayırma hunisine alınarak üzerine CH_2Cl_2 (50 ml) eklendi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz, CH_2Cl_2 (2x40 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Kalıntı karışımı (1,0 g) etil asetat hekzanda kristallendirmeye bırakıldı ve bu ortamda amorf katı **173** (0.73 g, %40, koyu kırmızı viskoz) elde edildi. Bu koyu kırmızı katı maddenin NMR spektroskopisinden olduğu belirlendi. Bileşik'in NMR değerleri aşağıda verilmiştir.



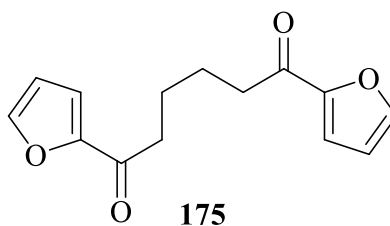
1,6-Di(1H-pirrol-2-il)hekzan-1,6-dion (173): Erime Noktası: 128-130°C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.80-9.53 (m, NH, 2H), 7.05-7.02 (m, aromatik, 2H), 6.94-6.53 (m, aromatik, 2H), 6.29-6.25 (m, aromatik, 2H), 2.81 (t, $J=5.12$ Hz, metilenik, 4H), 1.83-1.78 (m, metilenik, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

190.65 (CO), 131.95 (C), 124.66 (CH), 116.32 (CH), 110.64 (CH), 37.66 (CH₂), 24.89 (CH₂). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3429, 3275, 2936, 1698, 1645, 1407, 1130, 1113, 1038, 832, 741. **HRMS**: m/z (M⁺) C₁₄H₁₆N₂O₂; Hesaplanan: 244.1212; Bulunan: 244.1206.

4.5.36. Furanın adipoilklorür ile tepkimesi

Oda sıcaklığında furan (**174**) (1.0 g, 14.7 mol) 50 ml'lik bir balonda CH₂Cl₂ (25 ml) ile çözüldü ve üzerine sırasıyla adipoilklorür (1.23 g, 6.7 mmol) (**100**) ve AlCl₃ (1.96 g, 14.7 mmol) ilave edildi. Tepkime karışımı 25 dakika karıştıktan sonra tepkime sonlandırıldı.

Tepkime karışımı ayırma hunisine alınarak üzerine CH₂Cl₂ (60 ml) eklendi. Organik faz ayrıldıktan sonra sulu faz, CH₂Cl₂ (2x60 ml) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen siyah viskoz ham ürünün yapılan İTK kontrolünde çok sayıda ürün olduğu görüldü. Ürün karışımından (3.35 g) etilasetat hekzanda (1:9) silikajel kolon yardımıyla tek ürün **175** (0.79 g, %22, beyaz kristal) izole edildi.



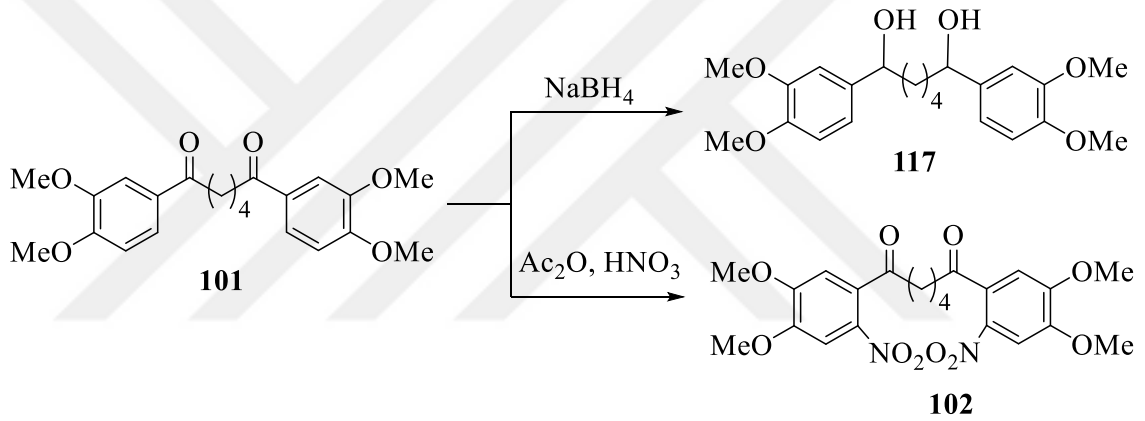
1,6-Di(furan-2-il)heksan-1,6-dion (175): Erime noktası: 129-131°C (Lit. E.N: 128-129.5°C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.57 (dd, $J=1.59, 0.66$ Hz, aromatik, 2H), 7.18 (dd, $J=3.53, 0.66$ Hz, aromatik, 2H), 6.52 (dd, $J=3.53, 1.65$ Hz, aromatik, 2H), 2.90 – 2.83 (m, metilenik, 4H), 1.84 – 1.76 (m, metilenik, 4H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 189.41 (CO), 152.92 (C), 146.50 (CH), 117.20 (CH), 112.41 (CH), 38.38 (s), 24.02 (s). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3141, 3124, 3111, 2955, 1667, 1564,

1471, 1397, 1285, 1211, 1163, 1050, 1025, 974, 913, 790, 741. **Elementel Analiz:**
Bulunan C, 68.08; H, 5.92. $C_{14}H_{14}O_4$ Hesaplanan C, 68.28; H, 5.73.



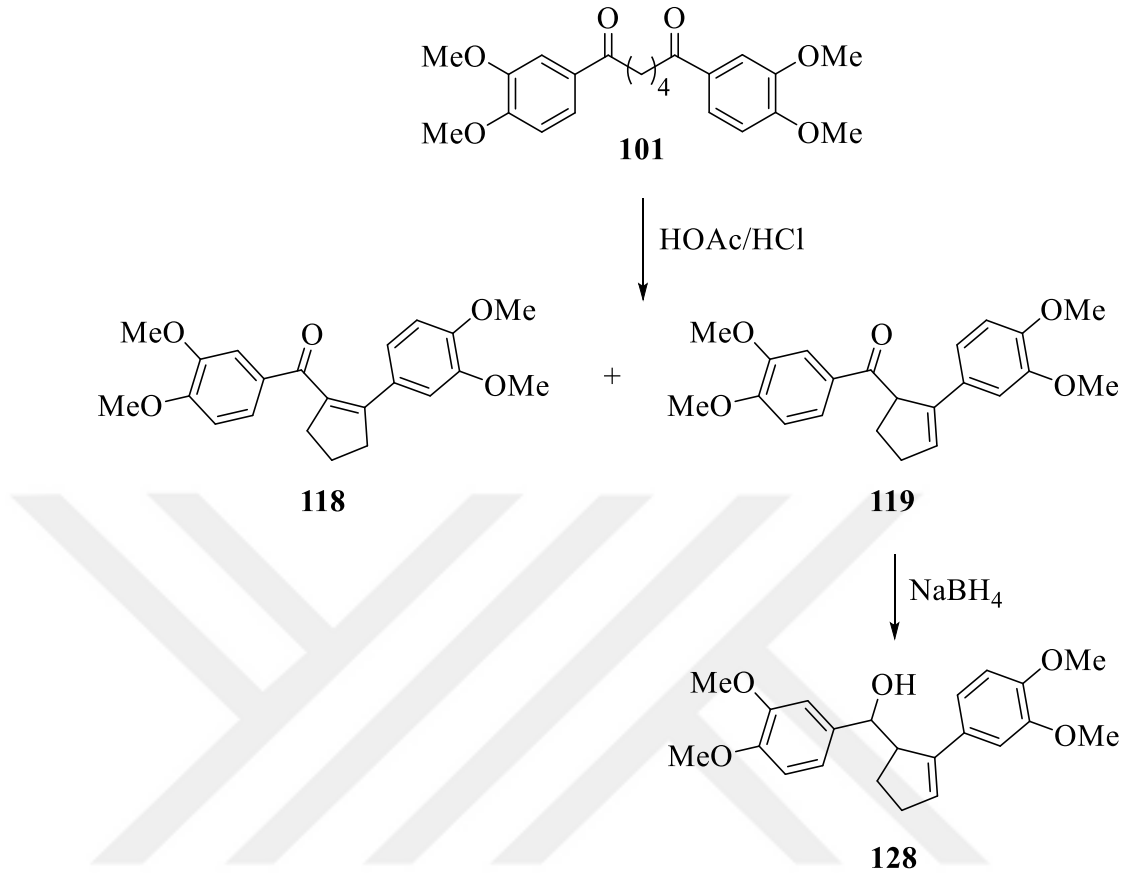
5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Veratrol'den (**94**) çıkılarak oda sıcaklığında adipoyl klorürün alüminyum klorür katalizörlüğünde reaksiyonundan bilinen diketon **101** sentezlendi. Sentezlenen diketon **101**'in sırasıyla NaBH_4 ile indirgeme ürünü diol **117** ve Ac_2O ve HNO_3 ile tepkimesi yapılarak sentezi bilinen dinitrolu ürün **102** elde edildi. Bu **117** ve **102**, biyolojik aktivite çalışmalarında bu bileşikler diğerleriyle karşılaştırmanın daha iyi olacağı düşünüldüğü için sentezleri yapıldı.



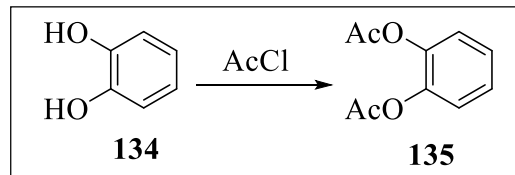
Şekil 5.1. **117** ve **102** nolu bileşiklerin sentezi

Diketon **101**'in HCl/HOAc ile düzenlenme tepkimelerinden **118** ve **119** ürünleri sentezlendi. Alkol bileşiği **128**, düzenlenme yan ürünü **119**'un NaBH_4 ile indirgenmesinden de sentezlendi (Şekil 5.1).



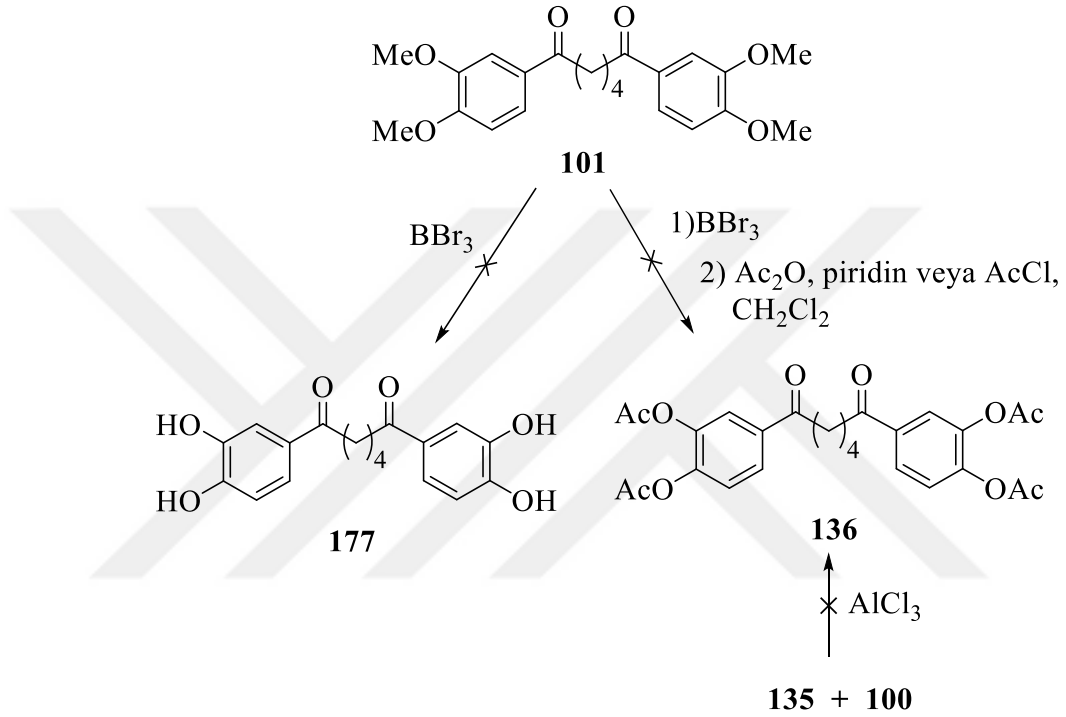
Şekil 5.2. Bileşik **101**'in düzenlenme tepkimesi

Benzen halkalarına $-\text{OH}$ grupları ne kadar fazla ise biyolojik aktivite (özellikle antioksidan etki) yönüyle daha etkilidir. Bu amaçla, diketon **101**'in BBR_3 ile demetilasyon tepkimesi yapıldı. Ancak istenen ürün **177** elde edilemedi. Bileşik **177**'nin eldesi için belki diketon **101**'in demetillenmesiyle **177** oluşmuş olabilir diye tepkime karışımına asetilleyci (AcCl ve Ac_2O /piridin) tepkenler kullanıldı, Ancak **136** yapısında bir ürün de elde edilemedi.



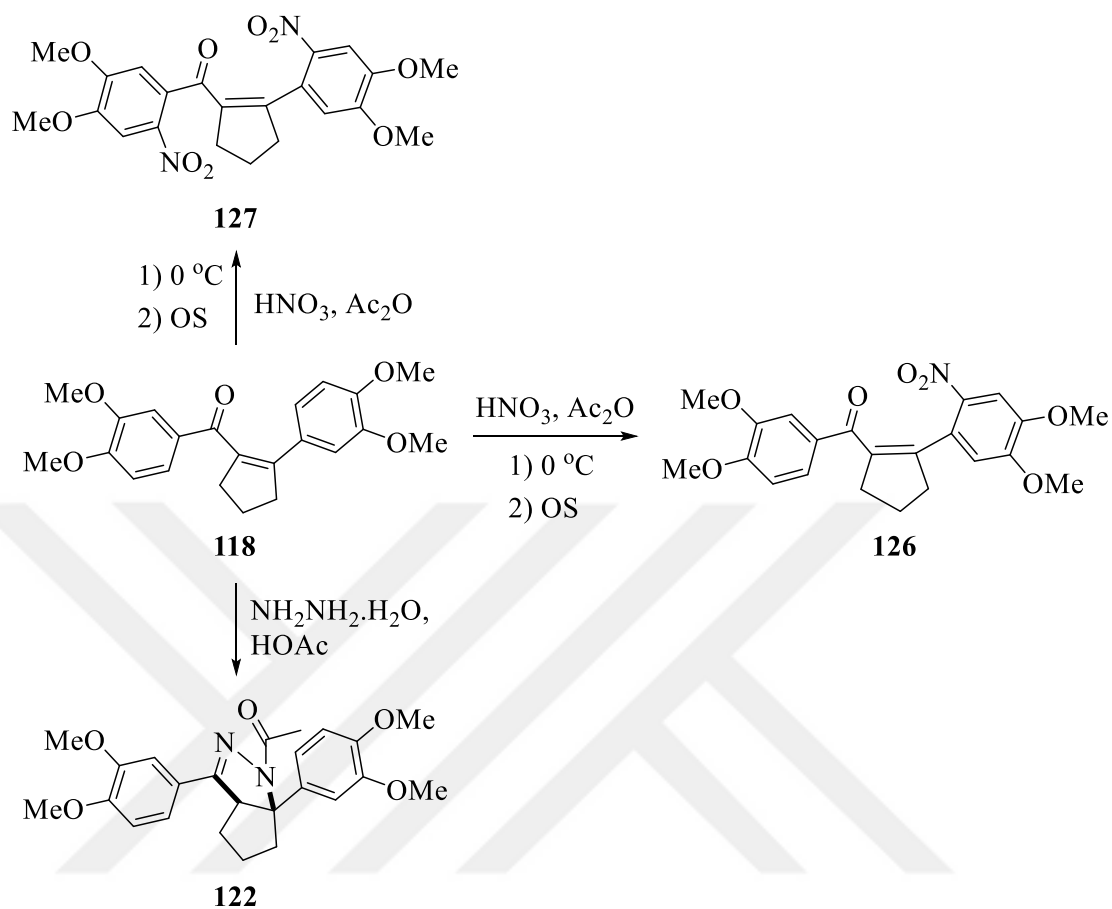
Şekil 5.3. Bileşik **135**'in sentezi

Bileşik **136**'nın sentezi başka türlü de yapılabilir diye katekol (**134**), asetil klorür ile asetatlanarak **135** bileşiğinin sentezi yapıldı ve sonrasında **135**'in adipoyl klorür alüminyum klorür katalizöründe tepkimesinden de bileşik **136**'nın sentezine çalışıldı. Ancak istenen **136** bileşiği elde edilemedi.

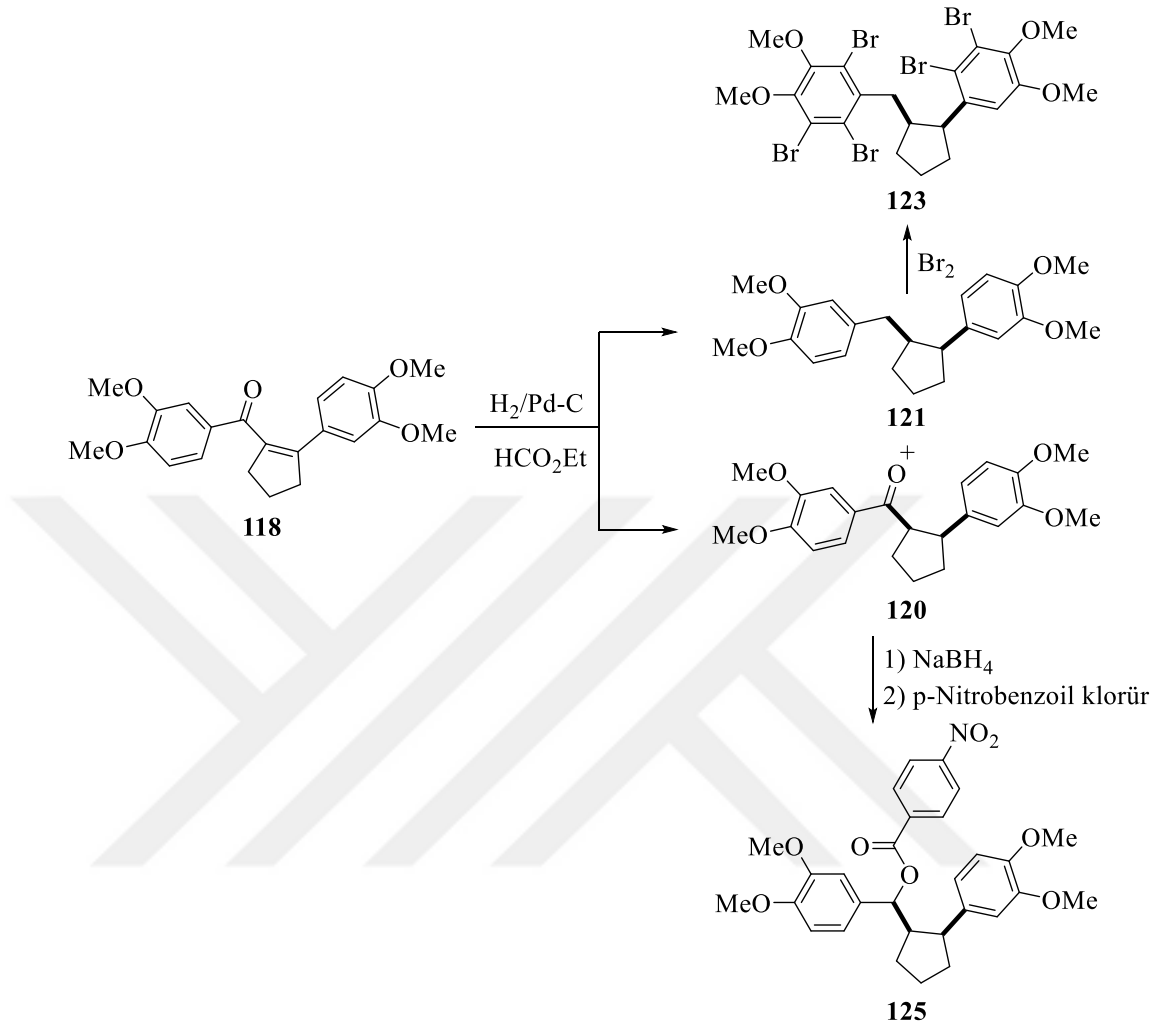


Şekil 5.4. Bileşik **177**'nin sentez tepkimeleri

Düzenlenme ürünü **118**'in hidrazin hidratla tepkimesinden pirazol türevi **122**; nitrolama tepkimesinden sırasıyla mono ve dinitrolu **126** ve **127** elde edilmiştir. **120** ve **121** bileşikleri bileşik **118**'in katalitik hidrojenasyonu yoluyla sentezlenmiştir. İndirgenme ürünü **120**'nin metanol ortamında NaBH_4 ile indirgenmesinden elde edilen ürünün yapı tayini için, p-nitrobenzoil klorür ile esteri olan **125**'e dönüştürüldü. İndirgenme ürünü **121** bileşiğinin aşırı bromla tepkimesinden ise tek ürün **123** izole edilebildi (Şekil 5.3).

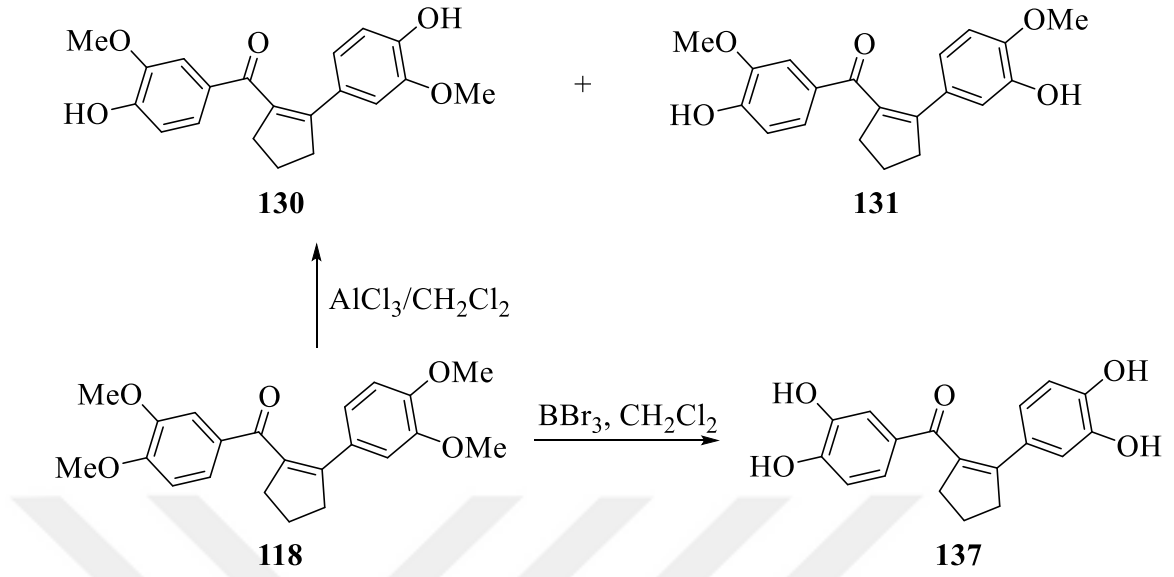


Şekil 5.5. Bileşik **118**'in çeşitli transformasyonları



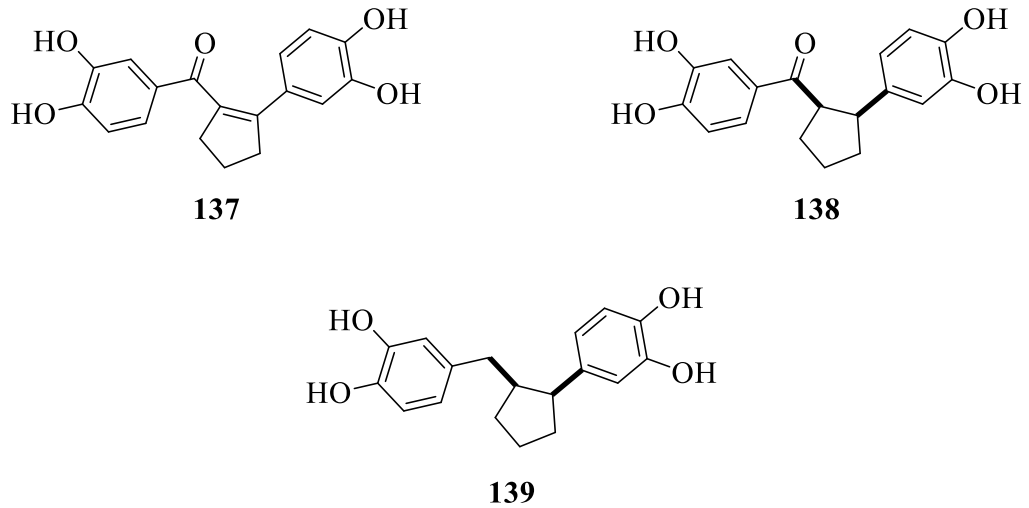
Şekil 5.6. 123 ve 125 nolu bileşiklerin sentezi

Bileşik **118**'den $-\text{OH}$ içeren bileşiklerin sentezi amaçlandı. Bileşik **118**'in AlCl_3 ile tepkimesinden ise dört ürünün oluştuğu gözlemlendi. Ancak bu ürünlerden yalnızca ikisi **130** ve **131** olarak izole edilebildi. Aynı şartlarda diğer düzenlenme ürünü **119**'un da aynı ürünleri oluşturduğu gözlemlendi. Ayrıca yine aynı ürün **118**'in BBr_3 ile tepkimesinden ise tetrol **137** ürünü sentezlendi (Şekil 5.4).



Şekil 5.7. **130**, **131** ve **137** nolu bileşiklerin sentezi

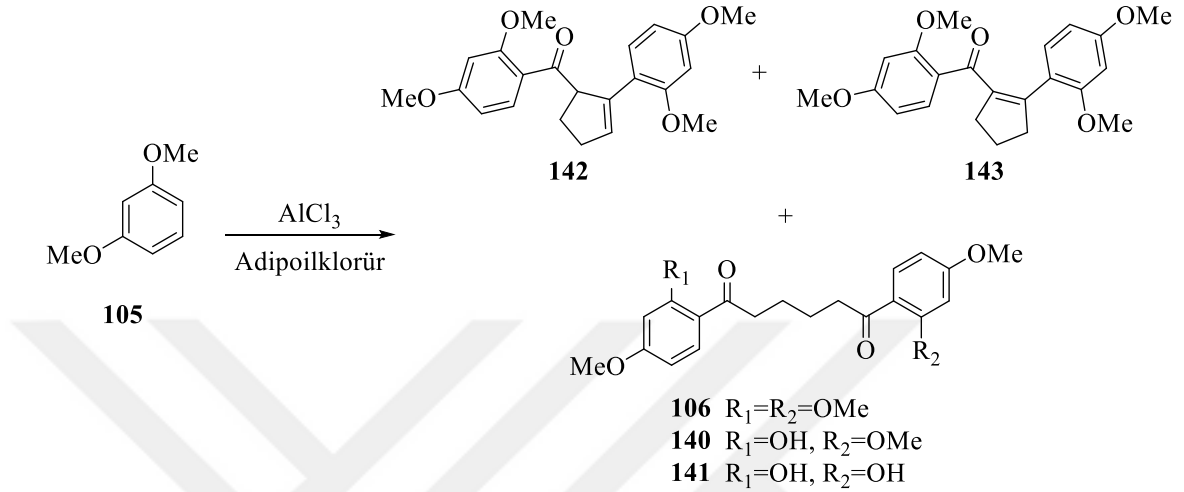
Biyolojik aktivitelerinin öneminden dolayı, demetilleme tepkimeleri sonucunda **137**-**139** nolu fenolik bileşiklerin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 5.5).



Şekil 5.8. Sentezlenen bazı fenolik bileşikler

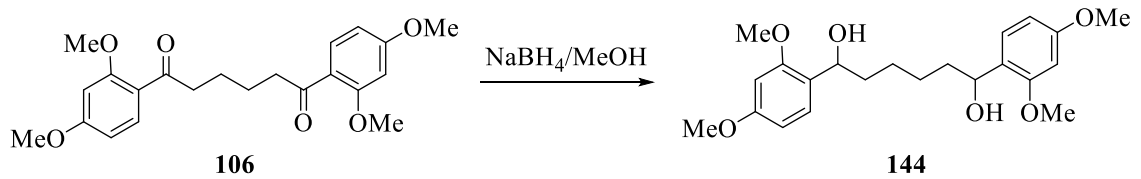
Bileşik **105**'ten çıkarak oda sıcaklığında adipoylchlorürün alüminyum klorür katalizörlüğünde reaksiyonundan **106**, **140**, **141**, **142** ve **143** bileşikleri sentezlendi. Bu

bileşiklerden **140** ve **141** fenolik yapıli bileşiklerdir (Şekil 5.6). **142** ve **143** bileşikleri düzenlenme ürünleri olup reaksiyon şartlarında oluşan ürünlerdir.



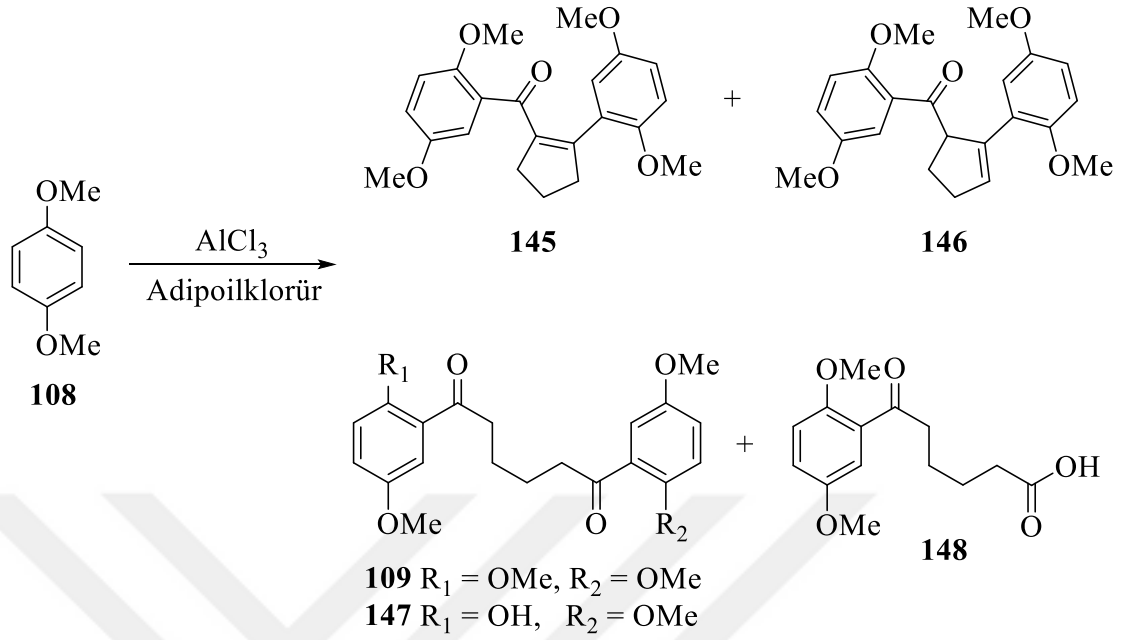
Şekil 5.9. Bileşik **105**'in Friedel-Crafts açilleme tepkimesi sonucu oluşan ürünler

Sentezlenen diketon **106**'nın NaBH_4 ile tepkimesinden indirgeme ürünü diol **144** elde edildi (Şekil 5.7).



Şekil 5.10. Alkol **144** bileşiğinin sentezi

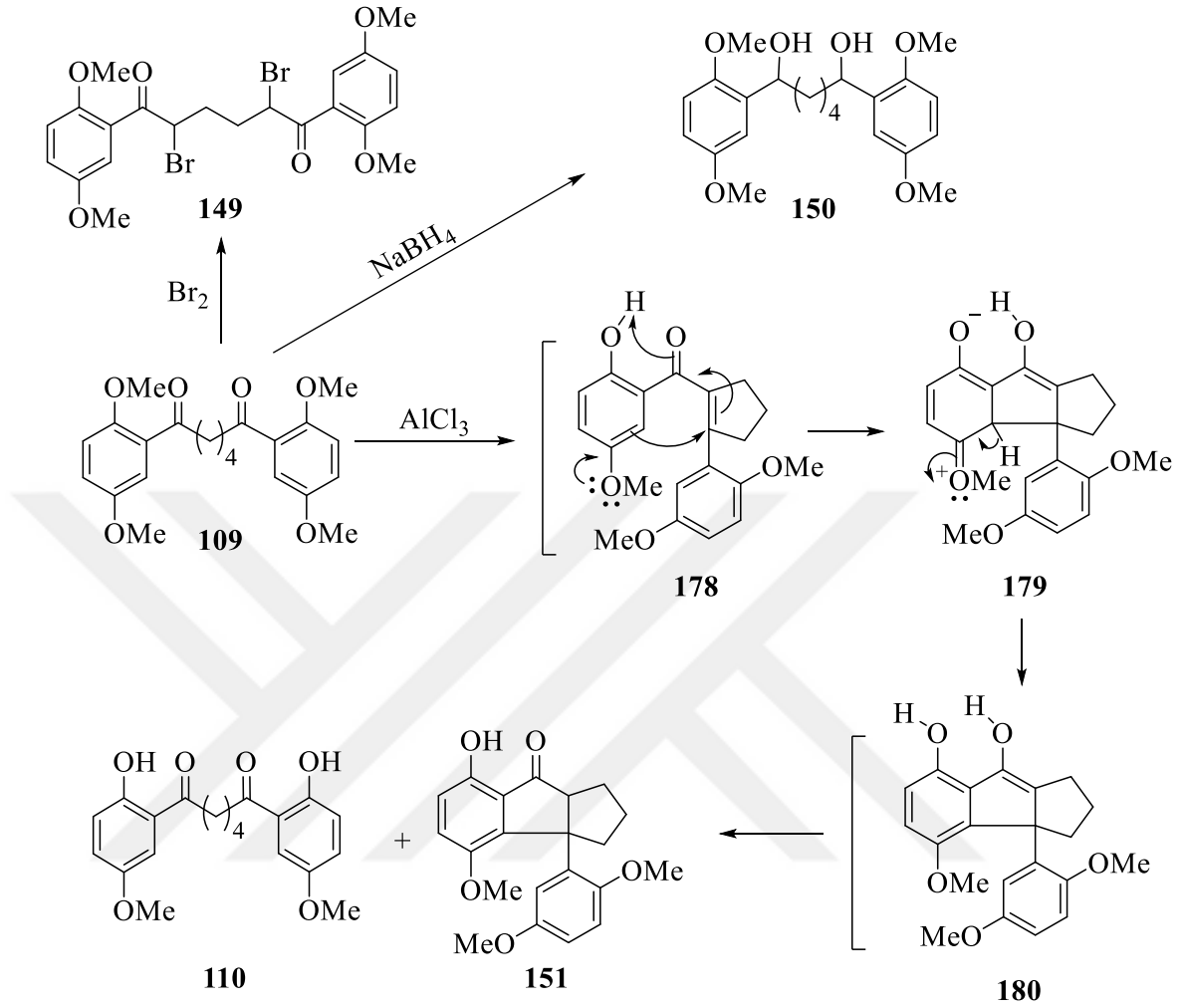
Bileşik **108**'in oda sıcaklığında adipoilklorürün alüminyum klorür katalizörlüğünde reaksiyonundan **109**, **145**, **146**, **147** ve **148** bileşikleri sentezlendi. Bu bileşiklerden **147** mono fenolik yapıli bir bileşiktir. **145** ve **146** bileşikleri düzenlenme ürünleri olup reaksiyon şartlarında oluşan ürünlerdir. **148** bileşiği sentezi bilinen bir asittir (Tomlinson *et al.* 2002) (Şekil 5.8).



Şekil 5.11. Bileşik **108**'in açılasyon tepkimesi

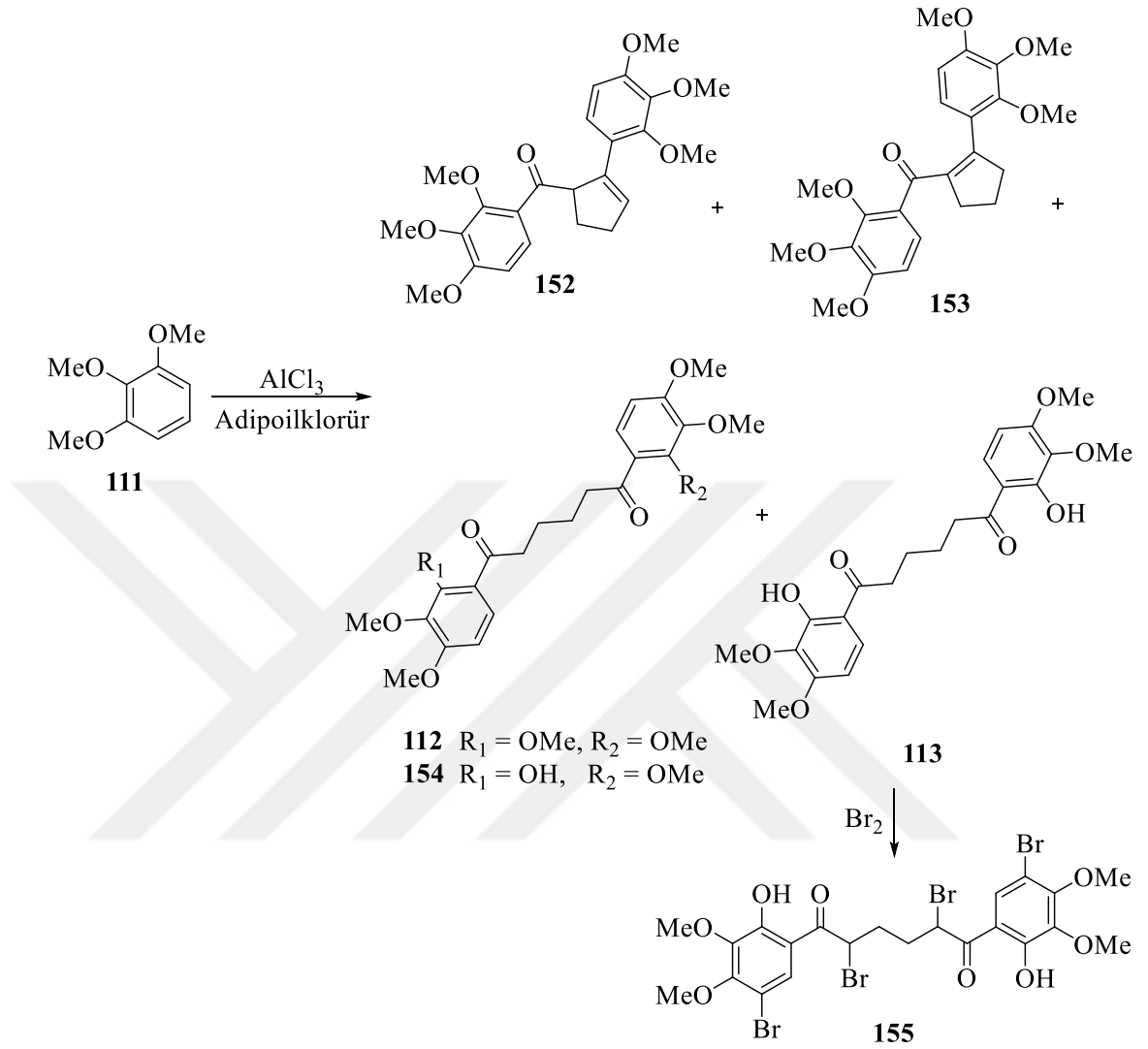
Sentezlenen diketon **109**'a aşırı Br_2 verilerek bromlu ürün **149**, NaBH_4 ile indirgeme yapılarak ise diol **150**'nin sentezi yapıldı. **109** bileşiğinin demetilasyonu amacıyla CH_2Cl_2 içinde AlCl_3 ile tepkimesinden istenilen ürünler **110** ve **151** nolu fenolik bileşikler sentezlendi (Şekil 5.9).

Bileşik **109**'dan **151**'in oluşumu ilginçtir. Bileşik **151**'in oluşumunun **178**, **179** ve **180** ara ürünleri üzerinden olduğu söylenebilir. Önce düzenlenmiş ara ürünün orto konumundaki metoksinin $-\text{OH}$ 'a dönüşmüş şekli olan **178** oluşabilir. Sonra karbonil grubunun β karbonuyla bir elektrofilik yerdeğiştirme tepkimesi sonucu **179** ara ürünü oluşmuş, **179** ara ürününde bir benzen halkasının aromatik yapısı bozulmuştur. Tekrar aromatikliğin kazanıldığı **180** ara ürünü ve **180** ara ürününde de bir enol yapısı mevcuttur. Bu enol yapısının keto yapısına dönüştüğü yapı da **151** bileşiğidir.



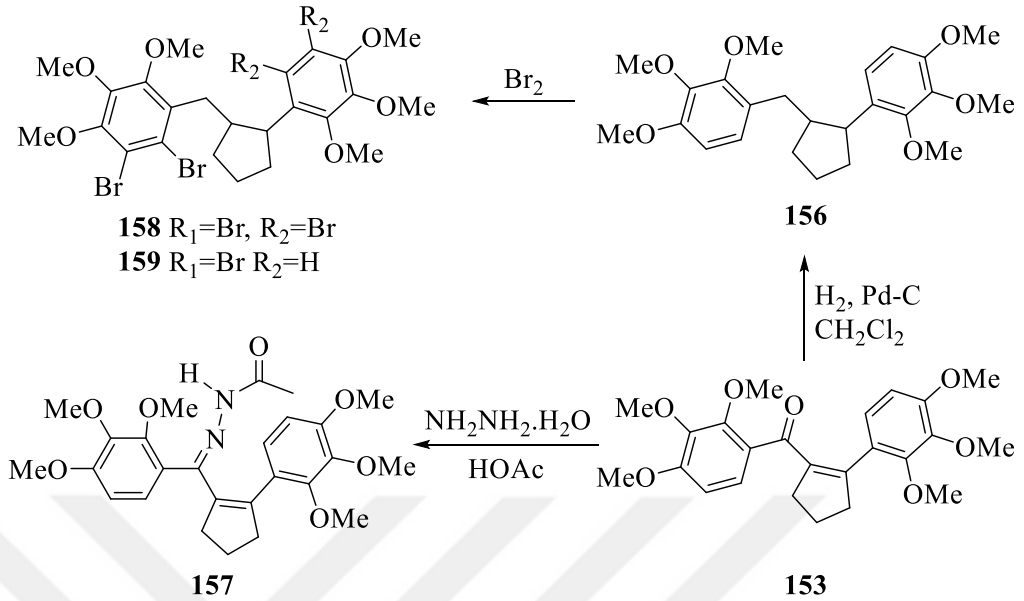
Şekil 5.12. 149, 150 ve 151 bileşiklerinin sentezi

Bileşik 111'den çıkarak oda sıcaklığında adipoylchlorürün alüminyum klorür katalizörlüğündeki tepkimesinden 112, 113, 152, 153 ve 154 bileşikleri sentezlendi. Bunlardan 112 ve 113 bileşiklerinin sentezi bilinmektedir (Kakemi *et al.* 1966).



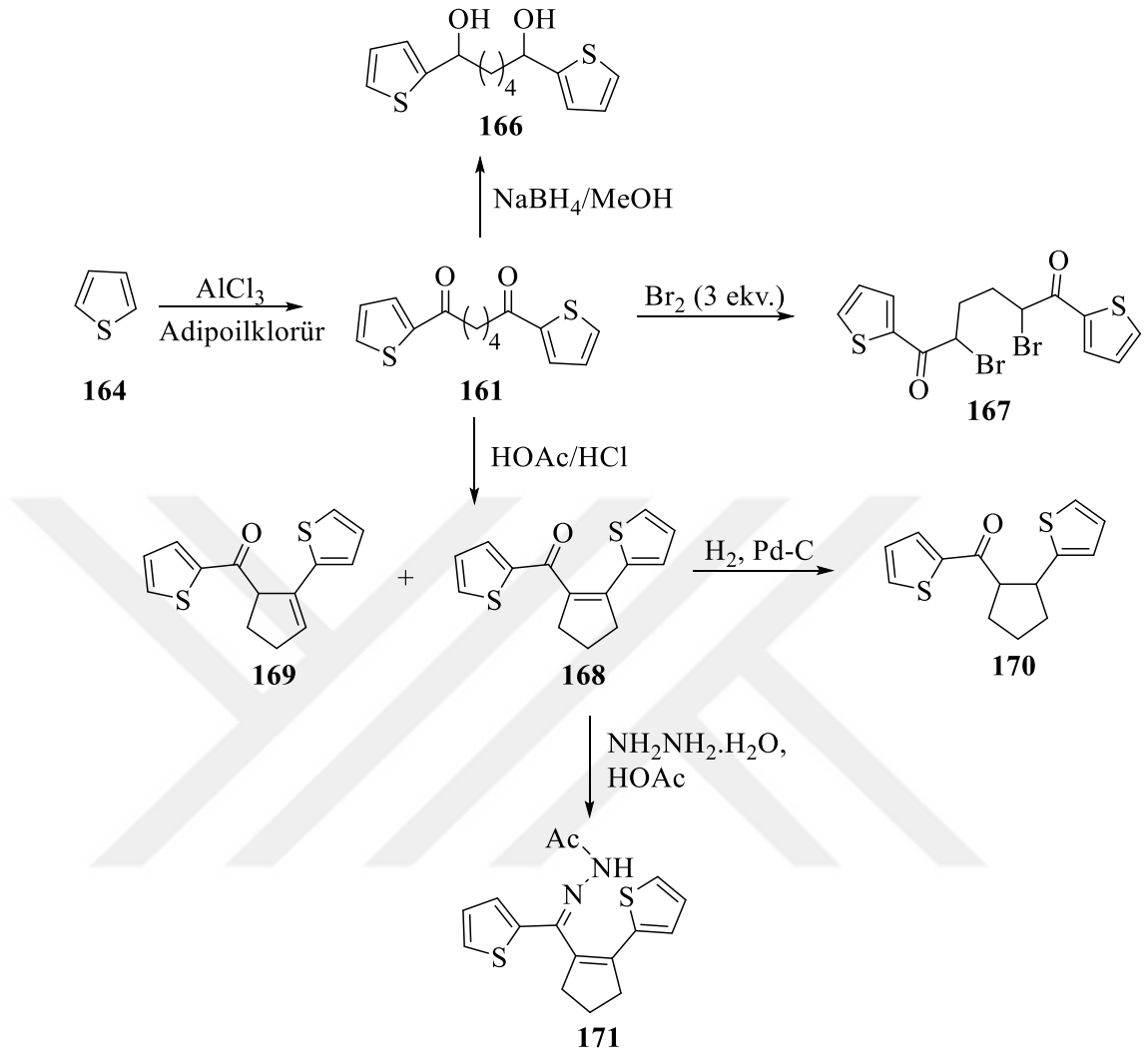
Şekil 5.13. 112, 113, 152, 153, 154 ve 155 bileşikleri

Sentezlenen bileşik 153'ün sırasıyla CH_2Cl_2 deki çözeltisi katalitik hidrojenasyonla indirgenmesinden ürün 156, asetik asit içinde hidrazin hidratla tepkimesinden de ürün 157 elde edildi. İndirgenme ürünü 156'ya aşırı brom verilmesinden 158 ve 159 bileşiklerinin sentezi yapıldı. Bileşik 111'in adipoilklörür alüminyum klorür katalizörlüğündeki tepkimesinden elde edilen ürün 113'ün moleküler brom ile bromlanması 155 bileşiğinin sentezi yapıldı (Şekil 5.10).



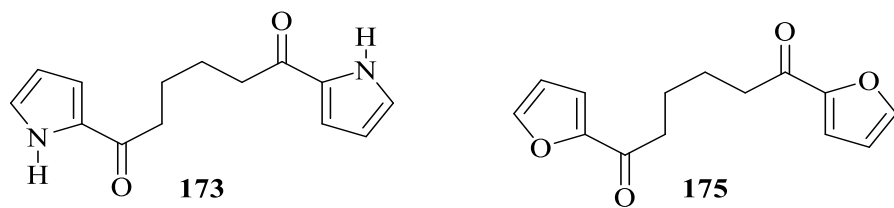
Şekil 5.14. 156, 157, 158 ve 159 nolu bileşiklerin sentezi

Yukarıda elde edilen bileşiklerin yapılarında bulunan benzen halkaları yerine beş üyeli heteroaromatik halkalar da düşünüldü. Dolayısıyla, Tiyofenden çıkılarak oda sıcaklığında adipoilklorürün alüminyum klorür katalizörlüğündeki tepkimesinden diketon **161** bileşiği sentezlendi. Diketon **161**'in $NaBH_4$ ile indirgeme ve bromlama tepkimelerinden sırasıyla alkol **166** ve dibromlu **167** bileşiği sentezlendi. Diketon **161**'in $HOAc/HCl$ ile tepkimesinden ise düzenlenme ürünleri **168** ve **169** izole edildi. Düzenlenme ürünü **168**'in metanoldeki çözeltisi Pd/C varlığında katalitik hidrojenasyonla indirgenmesinden ürün **170**, asetik asit içinde hidrazin hidratla tepkimesinden de ürün **171**'in sentezi gerçekleştirildi (Şekil 5.11).



Şekil 5.15. 166, 167, 170 ve 171 nolu bileşiklerin sentezi

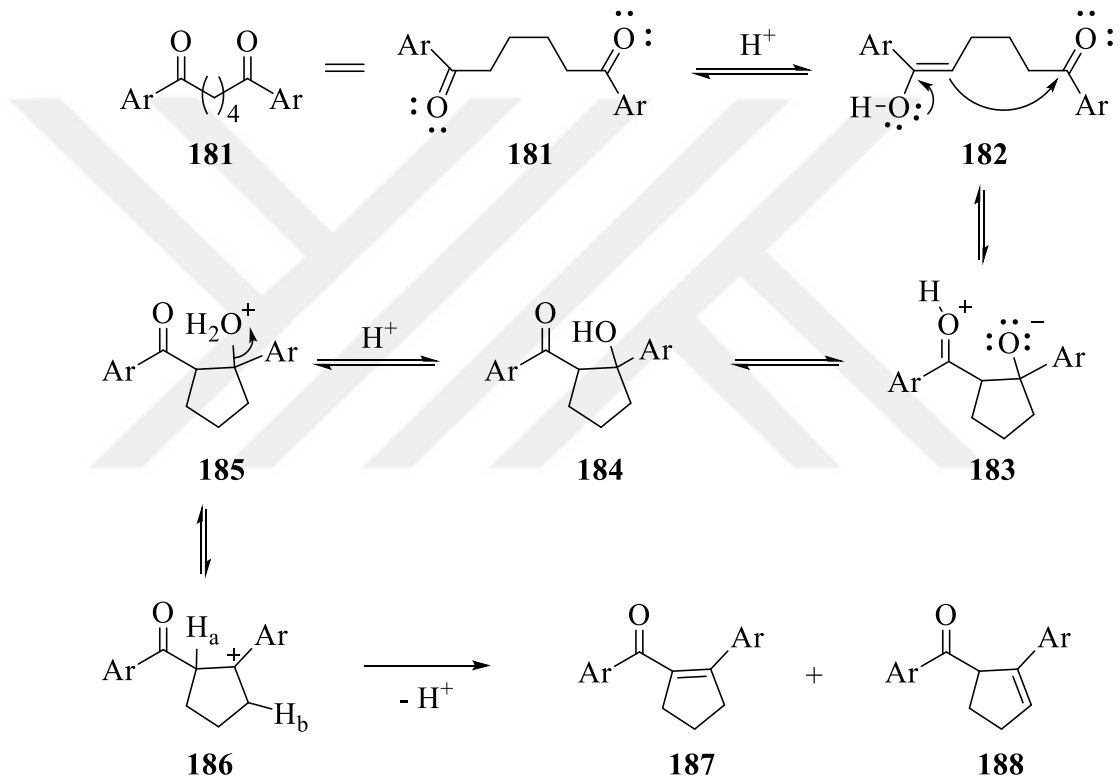
Heteroaromatik bileşikler olarak pirrol ve furan bileşikleri düşünüldü. Bu bileşiklerle adipoylchlorürün tepkimelerinden ilgili 161 yapısına benzer ürünler 173 ve 175 elde edildi.



Şekil 5.16. Pirrol diketon 173 ve furan diketon 175 bileşikleri

Bundan sonra yapılacak çalışmada **173** ve **175** bileşiklerinin benzer şekilde tiyofen diketon **161** bileşiğindeki (Şekil 5.11) tepkimelerine benzer tepkimelerin yapılması düşünülebilir.

Elde edilen düzenlenme ürünlerinin oluşumunun aşağıdaki mekanizmaya göre gerçekleştiği kabul edildi.

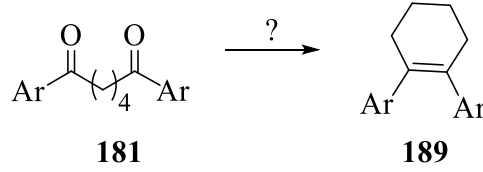


Şekil 5.17. Bis-1,6-diaryl-1,6-diketonlardan düzenlenme ürünlerinin oluşum mekanizması

Bis-1,6-diaryl-1,6-diketon (**181**) asidik ortamda enol **182** yapısı üzerinden moleküleri diğer karbonil grubuna nükleofilik saldırısı olur. Bu saldırı sonucunda **183** üzerinden **184** araürünü oluşur. Asidik ortamda su çıkışıyla karbokatyon **186** meydana gelir. Oluşan karbokatyonun daha kararlı yapıya geçmesi için komşu karbonlardan proton çıkışıyla tepkime ürünleri oluşur. H_a protonunun ayrılmasıyla kararlı ana ürün **187** oluşurken, diğer H_b protonunun ayrılmasıyla da daha az kararlı olan yan ürün **188** oluşur.

Yapılan bu çalışmaya dayanılarak aşağıdaki işlemler yapılabilir:

1) Sentezlenen bis 1,6-diaril-1,6-diketonlardan **189** yapısında sikloheksen türevleri sentezlenebilir (Şekil 5.11). Bu bileşikler sentetik açıdan önemli bileşikler olacaktır



Şekil 5.18. 189 türevi bileşiklerin sentez tepkimesi

- 2) Sentezlenen **173** ve **175** bileşiklerin diğer bis 1,6-diaril-1,6-diketonlarla yapılan düzenlenme, bromlama, indirgenme (katalitik hidrojenasyon ve NaBH₄ ile indirgemeler gibi) tepkimeler de yapılabilir.
- 3) Bis-1,6 difuran bileşiği **175** bileşiğindeki –CO– grupları –CH₂– ve –CHOH– gibi gruplara dönüştürülerek ilgili bileşiklerin Diels-Alder tepkimeleri yapılabilir.
- 4) Sentezlenen **181** yapısındaki bis 1,6-diaril-1,6-diketonların PhNHNH₂ gibi hidrazin türevleriyle ve NH₂OH ile tepkimeleri yapılabilir.
- 5) Gerek bis-1,6-diaril-1,6-diketonlar gerekse onların düzenlenme ürünlerinin amonyak ve primer aminlerle tepkimeleri yapılabilir.

KAYNAKLAR

- Ajila, C.M., Rao, L.J., Rao, U.J., **2010**. Characterization of bioactive compounds from raw and ripe *Mangifera indica* L. peel extracts. *Food and Chemical Toxicology* 48, 3406–3411.
- Apak, R., Güçlü, K., Demirata, B., Özyürek, M., Çelik, S.E., Bektaşoğlu, B., Berker, K.I., Özyurt, S., **2007**. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules* 12, 1496–1547.
- Arts, I.C., *Hollman, P.C.*, **2005**. American Society for Clinical Nutrition, 81(1 Suppl): p. 317S-325S.
- Asnawi, A., Nawawi, A., Kartasasmita, R.E., İbrahim, S., **2011**. Demethylation of Quinine Using Anhydrous Aluminium Trichloride. *ITB Journal of Science*, Vol. 43 A, No. 1, 43-50.
- Balasundram, N., Sundram, K., Samman, S., **2006**. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry*, 99, 191–203.
- Balaydin, H.T., **2008**. Difenil Metan Türevi Doğal Ürün Bromfenollerin Sentezi, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enst., Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- Balaydin, H.T., Akbaba, Y., Menzek, A., Şahin, E., Göksu, S., **2009**. First and short syntheses of biologically active, naturally occurring brominated mono- and dibenzyl phenols. *Arkivoc.*, (xiv), 75-87.
- Balaydin, H.T., Gülçin, İ., Menzek, A., Göksu, S., Şahin, E., **2010**. Synthesis and antioxidant properties of diphenylmethane derivative bromophenols including a natural product. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25, 685–695.
- Balaydin, H.T., Gülçin, İ., Menzek, A., Göksu, S., Şahin, E., **2010**. Synthesis and antioxidant properties of diphenylmethane derivative bromophenols including a natural product. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25(5): 685–695.
- Bassama, J., Brat, P., Bohuon, P., Boulanger, R., & Gunata, Z., **2010**. Study of acrylamide mitigation in model system: Effect of pure phenolic compounds. *Food Chemistry*, 123, 558–562.
- Bravo, L., **1998**. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition Reviews*, 56, 317–333.
- Büyükokuroğlu, M.E., Gülçin, İ., Oktay, M., Küfrevioğlu, Ö. L., **2001**. in vitro Antioxidant Properties of Dantrolene Sodium. *Pharmacological Research*, 44, 491-494.
- Chen, C., Zhu, Y.F., Liu, X.J., Lu, Z.X., Xie, Q., Ling, N., **2001**. Discovery of a Series of Nonpeptide Small Molecules That Inhibit the Binding of Insulin-like Growth Factor (IGF) to IGF-Binding Proteins. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 4001-4010.
- Clausen, C., Wartchow, R., Butenschön, H., **2001**. Reactions of 1,2-Diketones with Vinylolithium: Addition Reactions and Dianionic Oxy Cope Rearrangements of Cyclic and Acyclic Substrates. *European Journal of Organic Chemistry*, 93-113.

- Covas, M.I., Nyssönen, K., Poulsen, H., Kaikkonen, J., Zunft, H.J., Kieseewetter, H., Gaddi, A., Torre, R., Musru, J., Baumler, H., Nascetti, S., Salonen, J., Fito', M., Virtanen, J., Marrugat, J., **2006**. *Annals of Internal Medicine*, 145, 333-341.
- Çetinkaya Y., Göçer H., Menzek A., Gülçin İ, **2012**. Synthesis and Antioxidant Properties of (3,4-Dihydroxyphenyl)(2,3,4-trihydroxyphenyl) methanone and Its Derivatives. *Archiv der Pharmazie-Chemistry in Life Science*, 345, 323-334.
- Çetinkaya Y., Menzek A., Şahin, E., Balaydin, H.T., **2011**. Selective O-demethylation during bromination of (3,4-dimethoxyphenyl) (2,3,4-trimethoxyphenyl)methanone. *Tetrahedron*, 67, 3483-3489.
- Çetinkaya, Y., **2010**. Beş Metoksitli Diaril Metanon Bileşiğinin Türevlendirilmesi, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü., Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- Deng, G.F., Xu, X.R., Zhang, Y., Li, D., Gan, R.Y., Li, H.B., **2013**. Phenolic compounds and bioactivities of pigmented rice. *Critical Review in Food Science and Nutrition*, 53, 296-306.
- Flushing, N.Y., Woodbury, N.Y. US patent, (1975) US 3929887 A 19751230.
- Garcia-Alonso, J., Rosa, G., Vidal-Guevara, M.L., Periago, M.J., **2006**. Acute intake of phenolic-rich juice improves antioxidant status in healthy subjects. *Nutrition Research*, 26, 330-339.
- Gribble, G.W., **1999**. The diversity of naturally occurring organobromine compounds. *Chemical Society Reviews*, 28, 335-346.
- Gülçin, İ., **2010**. Antioxidant properties of resveratrol: A structure-activity insight. *Innovative Food Science and Emerging Technologies* 11, 210-218.
- Häkkinen, S.H., Törrönen, A.R., **2000**. Content of flavonols and selected phenolic acids in strawberries and *Vaccinium* species: influence of cultivar, cultivation site and technique. *Food Research International*, 33, 517-524.
- Halliwell, B., **1996**. Antioxidant in human health and disease. *Annual Review of Nutrition*, 16, 33-50.
- Harborne, J. B., Baxter, H., Moss, G. P., **1999**. *Phytochemical dictionary: Handbook of bioactive compounds from plants* (2nd ed.). London: Taylor & Francis.
- Hertog, M.G.L., Hollman, P.C.H., Katan, M. B., Kromhout, D., **1993**. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in the Netherlands. *Nutrition and Cancer*, 20, 21-29.
- Hollman, P. C. H., Katan, M. B., **1999**. Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food and Chemical Toxicology*, 37, 937-942.
- Jaiswal, S., Sharma, A., Shukla, M., Lal, J., **2015**. Gender-related pharmacokinetics and bioavailability of a novel anticancer chalcone, cardamonin, in rats determined by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 986-987, 23-30.
- Kakemi, K., Arita, T., Hori, R., Kiyotaki, T., Takenaka, H., **1966**. Studies and Antioxidants. I. Syntheses of ω , ω -Bis(2,3,4-trihydroxyphenyl)alkanes and Their Antioxidant Activities. *Yakugaku Zasshi*, 86, (9), 778-786.
- Kakemi, K., Arita, T., Hori, R., Takenaka, H., **1966**, Studies and Antioxidants. II. Syntheses of 1,6-Bis(2,5-hydroxy-phenyl) alkanes and 1,6-Bis(2-hydroxy-5-methoxyphenyl) alkanes and Their Antioxidant Activities. *Yakugaku Zasshi*, 86, (9), 785-791.

- Karlsson, I., **2011**. Chemical and Dermatological Aspects of UV-absorbing Compounds, Doctoral Thesis, Department of Chemistry, University of Gothenburg, Göteborg.
- Keith, J., Xavier, R., Sharon, R., Whitfield, P., **2003**. Demethylation of 2,4-dimethoxy - quinolines: the synthesis of atanine. *Organic Biomolecular Chemistry*, 1: 4380-4383.
- Kulkarni, P.P., Kadam, A.J., Mane, R.B., Desai, U.V., Wadgaonkar, P.P., **1999**. Demethylation of Methyl Aryl Ethers using Pyridine Hydrochloride in Solvent-free Conditions under Microwave Irradiation. *Journal of Chemical Research*, 394-395.
- Kumar, R.S., Kumar, R.S.S., Sunderam, M., Gupta, U.K., Mazumblar, P., Gomathi, Y., Rajeshwar, S., Saravanan, M.S., Kumar, K., Munigesh, K., Kumar, K.A., **2005**. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Bauhinia Racemosa L. Stem Bark. *Brazillan and Biological Research*, 38, 1015-1024.
- Lai, L.S., Chou S.T., Chao, W.W., **2001**. Studies on the Antioxidative Activities of Hsian Tsao (Mesona Procumbens Hemsl) Leaf Gum. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49, 963-968.
- Lee, K.S., Kim, K.D., **2010**. A Convenient and Efficient Method for Demethylation of Aryl Methyl Ethers with Magnesium Iodide in Ionic Liquid. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, Vol. 31, No. 12.
- Li, A.N., Li, S., Li, H.B., Xu, D.P., Xu, X.R., Chen, P., **2014**. Total phenolic contents and antioxidant capacities of 51 edible and wild flowers. *Journal of Functional Foods*, 6, 319–330.
- Li, A.N., Li, S., Zhang, Y.J., Xu, X.R., Chen, Y.M., Li, H.B., **2014**. Resources and Biological Activities of Natural Polyphenols. *Nutrients*, 6, 6020-6047.
- Liu, R.H., **2007**. Whole grain phytochemicals and health, *Journal of Cereal Science*, 46: 207–219.
- Liu, Y., Wang, P., Chen, F., Yuan, Y., Zhu, Y., Yan, H., Hua, X., **2015**. *Food Chemistry*, 186 46–53.
- Madhujith, T., Shahidi, F., **2009**. Antioxidant potential of barley as affected by alkaline hydrolysis and release of insoluble bound phenolics. *Food Chemistry*, 117, 615–620.
- Martínez-Valverde, I., Periago, M.J., Provan, G., Chesson, A. **2002**. Phenolic compounds, lycopene and antioxidant activity in commercial varieties of tomato (*Lycopersicum esculentum*). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 82, 323–330.
- Moghadam, M., Tangestaninejad, S., Mirkhani, V., Baltork, I.M., Gharaati, S., **2011**. Polystyrene-bound electron-deficient tin(IV) porphyrin: A new, highly efficient, robust and reusable catalyst for acetylation of alcohols and phenols with acetic anhydride. *Comptes Rendus Chimie*, 14, 1080–1087.
- Mohr, J.T., Gribble, G.W., Lin, S.S., Eckenhoff, R.G., Cantor, R.S., **2005**. Anesthetic Potency of Two Novel Synthetic Polyhydric Alkanols Longer than the *n*-Alkanol Cutoff: Evidence for a Bilayer-Mediated Mechanism of Anesthesia? *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 4172-4176.
- Node, M., Kumar, K., Nishide, K., Ohsugi S., Miyamoto T., **2001**. Odorless substitutes for foul-smelling thiols: syntheses and applications. *Tetrahedron Letters*., 42(52), 9207–9210.

- Oh, K.B., Lee, J.H., Chung, S.C., Shin, H.J., Kim, H.K., Lee, H.S., **2008**. Antimicrobial Activities of The Bromophenols From the Red Alga *Odonthalia corymbifera* and Some Synthetic Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 104–108.
- Omran, Z., Specht, A., **2009**. Synthesis and photochemical properties of photo-cleavable crosslinkers. *Tetrahedron Letters*, 50, 2434–2436.
- Pandey, K.B., Rizvi, S.I., **2009**. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2, 270–278.
- Paris, C., Lhiaubet-Vallet, V., Jimé'nez, O., Trullas, C., Miranda, M.A., **2009**. A Blocked Diketo Form of Avobenzone: Photostability, Photosensitizing Properties and Triplet Quenching by a Triazine-derived UVB-filter. *Photochemistry and Photobiology*, 85: 178–184.
- Pârvu, M., Pârvu, A.E., Vlase, L., Roşca-Casian, O., Pârvu, O., **2011**. Antifungal properties of *Allium ursinum* L. ethanol extract. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5, 2041–2046.
- Pellegrini, N., Simonetti, P., Gardana, C., Brenna, O., Brighenti, F., Pietta, P., **2000**. Polyphenol content and total antioxidant activity of Vini novelli (young red wines). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 732–735.
- Pietta, P., **2000**, Flavonoids as Antioxidants. *Journal of Natural Products*, 63, 1035–1042
- Pourmorad, F., Hosseinielir, S. J., Shahabimajd, N., **2006**. Antioxidant Activity, Phenol and Flavonoid Content of Some Selected Iranian Medicinal Plants. *African Journal of Biotechnology*, Vol. 5, 11, 1142–1145.
- Prachayasittikul, S., Buraparuangsang, P., Worachartcheewan, A., Ayudhya, C.I., Ruchirawat, S., Prachayasittikul, V., **2008**. Antimicrobial and Antioxidative Activities of Bioactive Constituents from *Hydnophytum formicarum* Jack. *Molecules*, 13, 904–921
- Proteggente, A.R., Pannala, A.S., Paganga, G., Buren, L.V., Wagner, E., Wiseman, S., Van de Put, F., Dacombe, C., Rice-Evans, C., **2002**. The antioxidant activity of regularly consumed fruit and vegetables reflects their phenolic and vitamin C composition. *Free Radicals Res.*, 36; 217–233.
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., Paganga, G., **1996**. Structure–antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology & Medicine*, 20, 933–956.
- Roldos, V., Nakayama, H., Rolon, M., Trucco, F., Torres, S., Vega, C., **2008**. Activity of a hydroxybibenzyl bryophyte constituent against *Leishmania* spp. and *Trypanosoma cruzi*: In silico, in vitro and in vivo activity studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 1797–1807.
- Roy, M.K., Koide, M., Rao, T.P., Okubo, T., Ogasawara, Y., Juneja, L.R., **2010**. ORAC and DPPH assay comparison to assess antioxidant capacity of tea infusions: Relationship between total polyphenol and individual catechin content. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 61, 109–124.
- Ryu, I., Matsumoto, K., Kameyama, Y., Ando, M., Kusumoto, N., Ogawa, A., Kambe, N., Murai, S., Sonoda, N., **1993**. β -Copper(II) Ketones. Generation, Coupling, and Highly Stereoselective Trapping by Electron-Deficient Acetylenes. *Journal of American Chemical Society*, 115, 12330–12339.

- Sarıkaya, S.B.Ö., **2009**. Bazı Fenolik Asitlerin Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi ve İnsan Karbonik Anhidraz İzoenzimleri (HCA-I ve HCA-II) Üzerine Etkilerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- Sarikaya, A., Ladisch, M.R., **1999**. Solid-state fermentation of lignocellulosic plant residues from *Brassica napus* by *Pleurotus ostreatus*. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 82:1–15.
- Sato, M., Ramarathnam, N., Suzuki, Y., Ohkubo, T., Takeuchi, M., Ochi, H., **1996**. Varietal differences in the phenolic content and superoxide radical scavenging potential of wines from different sources. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44, 37–41.
- Schieber, A., Stintzing, F.C., Carle, R., **2001**. By-products of plant food processing as a source of functional compounds – recent developments. *Trends in Food Science and Technology*, 12, 401–413.
- Sharghi, H., Tamaddon, F., **1996**. BeCl_2 as a new highly selective reagent for dealkylation of aryl-methyl ethers. *Tetrahedron*, 52(43): 3623–3640.
- Siddaiah, V., Maheswara, M., Rao, C.V., Venkateswarlu, S., Subbaraju, G.V., **2007**. Synthesis, structural revision, and antioxidant activities of antimutagenic homoisoflavonoids from *Hoffmanosseggia intricata*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 1288–1290.
- Siddaiah, V., Rao, C.V., Venkateswarlu, S., Subbaraju, G.V., **2006**. A concise synthesis of polyhydroxydihydrochalcones and homoisoflavonoids. *Tetrahedron* 62, 841–846.
- Silcoff, E.R., Sheradsky, T., **1999**. Polymers containing backbone fluorescein, phenolphthalein and benzaurin. Synthesis and optical properties. *New Journal Chemistry*, 23, 1188.
- Simonetti, P., Pietta, P., Testolin, G., **1997**. Polyphenol content and total antioxidant potential of selected Italian wines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45, 1152–1155.
- Slusarczyk, S., Hajnos, M., Skalicka-Wozniak, K., Matkowski, A.B.B.A., **2009**. Antioxidant activity of polyphenols from *Lycopus lucidus* Turcz. *Food Chemistry*, 113, 134–138.
- Solomons, G., Fryhle, C., **2002**. *Organik Kimya. Literatür Yayıncılık.*, 1024, 1258, Turkey.
- Tetsuya, T., Tsuyaho, O., Iwao, O., **2004**. Semiconductor-mediated oxidative dimerization of 1-naphthols with dioxygen and O-demethylation of the enol-ethers by SnO_2 without dioxygen. *Tetrahedron Letters*, 60:10681–10693.
- Tomlinson, I.D., Grey, J.L., Rosenthal, S.J., **2002**. A Synthesis of 6-(2,5-Dimethoxy-4-(2-aminopropyl)phenyl)-hexylthiol. A Ligand for Conjugation with Fluorescent Cadmium Selenide/Zinc Sulfide Core/Shell Nanocrystals and Biological Imaging. *Molecules*, 7, 777–790.
- Van der Sluis, A.A., Dekker, M., van Boekel, M.A.J.S., **2005**. Activity and concentration of polyphenolic antioxidants in apple juice. 3. Stability during storage. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 1073–1080.
- Vijayalaxmi, S., Jayalakshmi, S.K., Sreeramulu, K., **2015**. Polyphenols from different agricultural residues: extraction, identification and their antioxidant properties. *Journal of Food Science and Technology* , 52(5):2761–2769.

- Visioli, F., **2012**. Olive oil phenolics: Where do we stand? Where should we go? *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92, 2017–2019.
- Vollhardt, P., Schore, N., **2011**. *Organik Kimya Yapı ve İşlev*, Palme Yayıncılık, 802-803, Ankara.
- Wanasundara, U.N., Shahidi, F., **1998**. Antioxidant and prooxidant activity of green tea extracts in marine oils. *Food Chemistry*, 63, 335–342.
- Wang, W., Okada, Y., Shi, H., Wang, Y., Okuyama, T., **2005**. *Journal of Natural Products*, 68(4), 620- 622.
- Wuts, P. G. M., Green, T. W., **2007**. *Greens's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed. John Wiley & Sons: New Jersey, p 370 and references therein.
- Xu, N., Fan, X., Yan, X., Li, X., Niu, R., Tseng, C.K., **2003**. *Phytochemistry*, 62, 1221-1224.
- Xu, N.J., Fan, X., Yang, Y.C., Shi, J.G., **2003**. *Chinese Chemical Letters*, 14(8), 807-809.
- Yawadio, R., Tanimori, S., Morita, N., **2007**. Identification of phenolic compounds isolated from pigmented rices and their aldose reductase inhibitory activities. *Food Chemistry*, 101:1616–1625.
- Yıldırım, A., Mavi, A., Oktay, M., Kara, A. A., Algur, Ö. F., Bilaloğlu, V., **2000**. Comparison of Antioxidant and Antimicrobial Activities of Tilia (Tilia Argenta Dest EXDC) Sage (Salvia Triloba L) and Black Tea (Camelia Sinensis) Extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 5030-5034.
- Zhang, L., Ravipati, A.S., Koyyalamudi, S.R., Jeong, S.C., Reddy, N., Smith, P.T., Bartlett, J., Shanmugam, K., Münch, G., Wu, M.J., **2011**. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 12361–12367.
- Zuo, Y., Yu, Y., Wang, S., Shao, W., Zhou, B., Lin, L., Luo, Z., Huang, R., Du, J., Bu, X., **2012**. Synthesis and cytotoxicity evaluation of biaryl-based chalcones and their potential in TNF α -induced nuclear factor- κ B activation inhibition. *European Journal of Medicinal Chemistry* 50, 393-404.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Bingöl’de doğdu. İlkokul öğrenimini Kayseri’de, ortaokul ve lise öğrenimini Bingöl’de tamamladı. 1996 yılında öğrenime başladığı Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümünden 2000 yılında mezun oldu. Aynı yıl Van ili Erciş ilçesine öğretmen olarak atandı. 2003 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Bilim Dalında yüksek lisans öğrenimini tamamladı. 2007 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Doktora’ya başladı. Halen Milli Eğitim Bakanlığı’na bağlı olarak Erzurum ilinde Erzurum Anadolu İmam Hatip Lisesi’nde görev yapmaktadır.