



**PHLOROGLUCİNOL TEMELLİ
KALKONOİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Ali Osman YILMAZ

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Doç. Dr. Serdar BURMALIOĞLU

2019

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**PHLOROGLUCİNOL TEMELLİ KALKONOİT TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

Ali Osman YILMAZ

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2019**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü



TEZ ONAY FORMU

PHLOROGLUCİNOL TEMELLİ KALKONOİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Prof. Dr. Ramzan ALTUNDAŞ danışmanlığında, Ali Osman YILMAZ tarafından hazırlanan bu çalışma, 30/05/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak **oybirliği / oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Nihat AKBULUT

İmza :

Üye : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

İmza :

Üye : Doç. Dr. Serdar BURMAOĞLU

İmza :

Üye : Doç. Dr. Engin ŞAHİN

İmza :

Üye : Doç. Dr. Harun BUDAK

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun 13.06/2019 tarih ve 24.../...50 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mehmet KARAKAN
Enstitü Müdürü

Bu çalışma TUBİTAK (3001) projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 114Z554

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

ÖZET

Doktora Tezi

PHLOROGLUCİNOL TEMELLİ KALKONOİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Ali Osman YILMAZ

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

Danışman: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ
Ortak Danışman: Doç. Dr. Serdar BURMALIOĞLU

Bu tez çalışması kapsamında 3 seri bileşiğin sentezleri ve bu bileşiklerin biyolojik özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun için ilk seri, doğal ürün Balsacone **A** ve 8 türevi **7-14**'ün sentezidir. İkinci seri Phloroglucinol'ün mono ve bis-sinnamil türevlerinin (**18a-d** ve **19a-d**) sentezidir. Son seri olarak da triasetilphloroglucinol'ün bazı türevleri olan **25-46** bileşiklerinin sentezleridir.

Birinci seri bileşikler için yapılan sentez çalışmalarında Balsacone **A**'nın 8 türevinin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Fakat doğal ürün Balsacone **A**'nın sentezi birçok yöntem denenmesine rağmen gerçekleştirilememiştir.

İkinci seri bileşikler olan Phloroglucinol'ün mono ve bis-sinnamil süstitüe türevleri başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin bazı metabolik enzimler (α -glikozidaz, asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz ve karbonik anhidraz (hCA I-II))'e karşı inhibisyon özellikleri araştırılmıştır. Ayrıca bu çalışma moleküller modelleme çalışmaları ile desteklenmiştir.

Üçüncü seri bileşikler olan triasetilphloroglucinol'ün bazı türevleri **25-46** bu tez çalışması kapsamında başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin de metabolik enzimler olan α -glikozidaz, asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz ve karbonik anhidraz (hCA I-II)'e karşı inhibisyonları araştırılmıştır. Biyolojik çalışma sonuçları incelendiğinde bu bileşiklerin epilepsi, kan kanseri, Alzheimer, tip-2 diyabet ve glokom gibi hastalıkların tedavisi için kullanılabilecek ilaç adayı bileşikler olabilecekleri görülmüştür.

2019, 175 sayfa

Anahtar Kelimeler: Kalkon, Phloroglucinol, Balsacone **A**, Claisen-Schmidt reaksiyonu, inhibisyon

ABSTRACT

Ph. D Thesis

SYNTHESIS OF CHALCONOID DERIVATIVES BASED ON PHLOROGLUCINOL

Ali Osman YILMAZ

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

Supervisor: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ
Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Serdar BURMALIOĞLU

It is aimed to synthesize 3 groups of compounds and investigate their biological properties in this thesis. For this, the first series is the synthesis of natural product Balsacone **A** and its 8 derivatives **7-14**. The second series is the synthesis of the mono and bis-cinnamyl derivatives of Phloroglucinol (**18a-d** and **19a-d**). The last series is the synthesis of triacetylphloroglucinol derivatives **25-46**.

The synthesis of eight derivatives of Balsacone **A** was successfully carried out in the synthesis studies for the first series of compounds. But the synthesis of natural product Balsacone **A** has not been achieved despite many methods.

The mono and bis-cinnamyl substituted derivatives of Phloroglucinol, the second series of compounds, were successfully synthesized. The inhibition properties of these synthesized compounds against some metabolic enzymes (α -glycosidase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase (hCA I-II)) were investigated. In addition, this study was supported by molecular modeling studies.

Derivatives of triacetylphloroglucinol (**25-46**), the third series of compounds, have been successfully synthesized in the context of this thesis. The inhibition properties of these compounds against metabolic enzymes such as α -glycosidase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and carbonic anhydrase (hCA I-II) were also investigated. When the results of the biological study are examined, it is predicted that these compounds may be promising drug candidates for the treatment of diseases such as epilepsy, blood cancer, Alzheimer's disease, type-2 diabetes and glaucoma.

2019, 175 pages

Keywords: Chalcon, Phloroglucinol, Balsacone **A**, Claisen-Schmidt reaction, inhibition

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması TUBİTAK tarafından desteklenen ve yürütücülüğünü Sayın Doç. Dr. Serdar BURMAOĞLU'nun yaptığı 114Z554 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir. Bu vesile ile Doç. Dr. Serdar BURMAOĞLU ve bursiyer olarak çalıştığım TUBİTAK'a teşekkür ederim.

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır. Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ danışmanlığında gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarım boyunca kararlılığı ve çalışma azmiyle her türlü desteği vererek beni bu yolda yalnız bırakmayan Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmalarım boyunca sürekli yardımlarını gördüğüm, bizlerden gülyüzü ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvarında aile sıcaklığıyla çalışmamızı sağlayan ve destekleriyle çalışmalarımı yürütmemde büyük rolü olan değerli hocalarıma Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yakup GÜNEŞ'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fatih POLAT'a teşekkür ederim. Aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her anlamda yardımlarını gördüğüm kıymetli arkadaşlarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Derya AKTAŞ ANIL'a, Dr. Nejat ARÇELİK'e, Dr. Büşra ÖZTÜR AYDIN'a, Dr. Emine YURTOĞLU'na, Sakine BAYSAL'a, Büşra Nur AYDIN'a, Arzu GÖBEK'e, Ülkü ÇAYKÖYLÜ'ye, Gökçen AKINALP'e ve Şeyda ÖZCAN'a teşekkür ederim. Ayrıca aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde hizmet veren bütün arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan ve beni hiç yalnız bırakmayan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Ali YILMAZ'a, Sevil YILMAZ'a, H. Murat YILMAZ'a, Zeliha BÖRKLÜ'ye çok teşekkür ederim.

Ali Osman YILMAZ

Nisan, 2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER	11
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	21
3.1. Balsacone A ve Türevlerinin Sentez Çalışmaları.....	21
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	38
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	101
KAYNAKLAR	109
EKLER.....	112
EK 1.....	112
ÖZGEÇMİŞ	176

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Ac ₂ O	Asetik anhidrid
CAN	Ceric amonyum nitrat
CDCl ₃	Kloroform-d ₁
d	Dublet
DCM	Diklorometan
dd	Dubletin dublet
ddd	Dutletin dubletinin dubleti
ddq	Dubletin dubletinin kuvarteti
ddt	Dubletin dubletinin tripleti
DIPEA	Diizopropiletilamin
DMAP	4-Dimetil amino piridin
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetil sülfoksit
Ek	Ekivalent
EtOAc	Etil asetat
Hek	Hekzan
İTK	İnce tabaka kromatografisi
m	Multiplet
MS	Kütle spektrumu
MSA	Metan Sülfonik Asit
<i>p</i>	para
s	Singlet
t	Triplet
td	Tripletin dubleti
THF	Tetrahidrofuran
tt	Tripletin tripleti

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Bazı phloroglucinol (1) ana iskelet yapısına sahip bileşikler	2
Şekil 1.2. Flavonoid iskeletine sahip bazı doğal ürünler.	2
Şekil 1.3. Flavonoidlerin sınıflandırılması	3
Şekil 1.4. Kalkon bileşiğinin genel yapısı.	4
Şekil 1.5. Kalkonların genel sentez yöntemi	4
Şekil 1.6. Kalkonların sahip oldukları bazı biyolojik özellikler.	5
Şekil 1.7. Kalkonoid yapısına sahip phloroglucinol türevi Balsacone A ve ilgili türevlerin yapıları.	8
Şekil 1.8. Bis ve mono-sinnamil sübstitüe phloroglucinol türevlerinin yapıları	8
Şekil 1.9. Heksasübstitüe benzen halkası üzerindeki substitüentlerin yerleşmesi.	9
Şekil 1.10. Triasetilphloroglucinol türevlerinin yapıları	10
Şekil 2.1. 20 nolu bileşiğin yapısı.....	11
Şekil 2.2. Juvalle <i>et al.</i> (2012) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşiğin yapısı	12
Şekil 2.3. Shimizu <i>et al.</i> (2000) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşiğin yapısı	12
Şekil 2.4. Lee <i>et al.</i> (2006) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşiğin yapısı.....	13
Şekil 2.5. Zhu <i>et al.</i> (2005) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşiğin yapısı	13
Şekil 2.6. Ramalho <i>et al.</i> (2013) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşiklerin yapıları.....	14
Şekil 2.7. Vitorovic-Todorovica <i>et al.</i> (2013) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşiklerin yapıları	14
Şekil 2.8. Reddy <i>et al.</i> (2017) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşikler.....	15
Şekil 2.9. Kuthyala <i>et al.</i> (2017) yaptıkları çalışmada sentezlenen bileşikler	16
Şekil 2.10. Yamalı <i>et al.</i> (2017) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşikler	16
Şekil 2.11. Burmaoglu <i>et al.</i> (2016)'nın yapmış oldukları çalışmaya ait bazı flor süstitüe kalkon türevlerinin yapıları	17
Şekil 2.12. Literatürde bilinen kalkon sentez yöntemleri	18
Şekil 2.13. Kalkon sentezi için klasik Claisen-Schmidt kondenzasyonu.	19
Şekil 2.14. Katı faz Claisen-Schmidt reaksiyonu ile kalkon sentezi	19
Şekil 2.15. Silika-sülfirik asit katalizörlüğü katı faz Claisen-Schmidt reaksiyonu ile kalkon sentezi	20
Şekil 2.16. İyot katalize kalkon sentezi	20
Şekil 3.1. Balsacone A ve 8 türevinin sentez planı.....	22

Şekil 3.2. 90'nin sentezi.....	23
Şekil 3.3. 82'nin sentezi.....	23
Şekil 3.4. Alternatif sentez planı.....	24
Şekil 3.5. 80'nin sentezi.....	25
Şekil 3.6. <i>p</i> -Hidroksisinnamil (87) bromürün sentezi.....	26
Şekil 3.7. Yeni Balsacone A sentez planı	27
Şekil 3.8. Balsacone A'nın sentez yöntemi	27
Şekil 3.9. 2,4,6-trihidroksiasetofenon (3)'ün çıkış bileşiği olarak kullanıldığı sentez planı.	28
Şekil 3.10. 10'unn sentezi.....	28
Şekil 3.11. 11 bileşiğinin sentezi.	29
Şekil 3.12. 8'in sentezi.....	30
Şekil 3.13. 9 bileşiğinin sentezi	31
Şekil 3.14. 14 bileşiğinin sentezi	32
Şekil 3.15. 12 ve 13 nolu bileşiklerinin sentezleri	33
Şekil 3.16. 7 bileşiğin sentez planı	34
Şekil 3.17. Phloroglucinol'ün mono ve bis alkilasyon ürünlerinin sentez planı.	35
Şekil 3.18. Phloroglucinol'ün mono ve bis alkilasyon ürünlerinin sentezleri	36
Şekil 3.19. Triasetilphloroglucinol türevleri.....	37
Şekil 5.1. Balsacone A'nın yapısı görülmektedir.	101
Şekil 5.2. Balsacone A yapı iskeletine sahip bileşiğin genel sentez yöntemi.....	102
Şekil 5.3. Dihidrokalikon bileşiğinin sentez çalışmaları.	103
Şekil 5.4. Borik ester türevlerinin hazırlanması.....	104
Şekil 5.5. Balsacone A'nın alternatif sentez planı.	105
Şekil 5.6. Balsacone A iskeletine benzer türevlerin sentezi	105
Şekil 5.7. Mono-bis sinnamil süstitüe phloroglucinol türevlerin genel sentez yöntemi	106
Şekil 5.8. Bileşik 19c'e ait doking pozları.....	107
Şekil 5.9. Tez kapsamında sentezlenen tris-kalkon bileşiklerinin yapıları.	108

ÇİZELGELER DİZİNİ

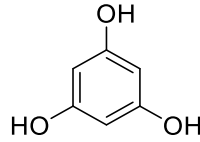
Çizelge 5.1. Mono ve bis-phloroglucinol bileşikerinin inhibisyon parametreleri.107

Çizelge 5.2. Flor-süstitüe triskalkon türevlerin inhibisyon parametreleri108



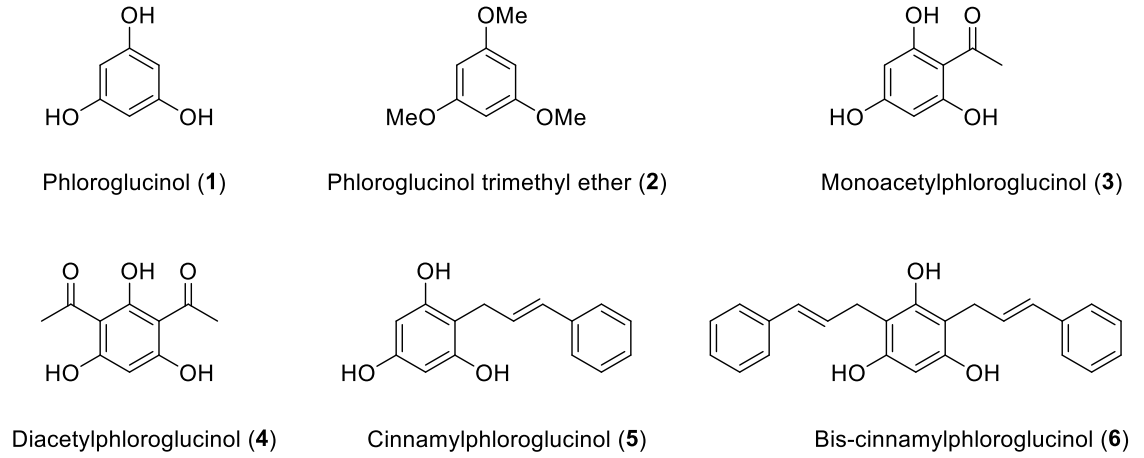
1. GİRİŞ

Fenolik bileşikler bir aromatik halkaya bir veya daha fazla hidroksil grubunun bağlı olduğu düşük molekül ağırlıklına sahip, büyük ve kompleks yapılara sahiptirler. Sahip oldukları bu özellikler fenolik bileşiklere farklı biyolojik ve kimyasal özelliklere kazandırmaktadır. Fenolik bileşikler doğada serbest yapıları yerine genellikle esterleri ya da glikozitleri halinde bulunurlar. Bu bileşikler dünyada üzerinde en çok araştırma yapılan bileşik gruplarından birisidir. İnsan sağlığını tehdit eden birçok hastalığa karşı geliştirilen sentetik veya doğadan izole edilen bu bileşikler için çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Ferreira *et al.* 2013). Fenolik bileşikler günlük hayatta çok önemli bir yer tuttuğu gibi birçok ilaç ve gıdaların içeriğine eklenmek suretiyle de yaygın kullanım alanına sahiptirler. Doğal ve sentetik birçok fenolik bileşiğin antikanser, antimutajenik, antiviral, antibakteriyal, antiinflamatuvar ve antioksidan gibi birçok etki gösterdiği rapor edilmiştir (Gülçin *et al.* 2016).



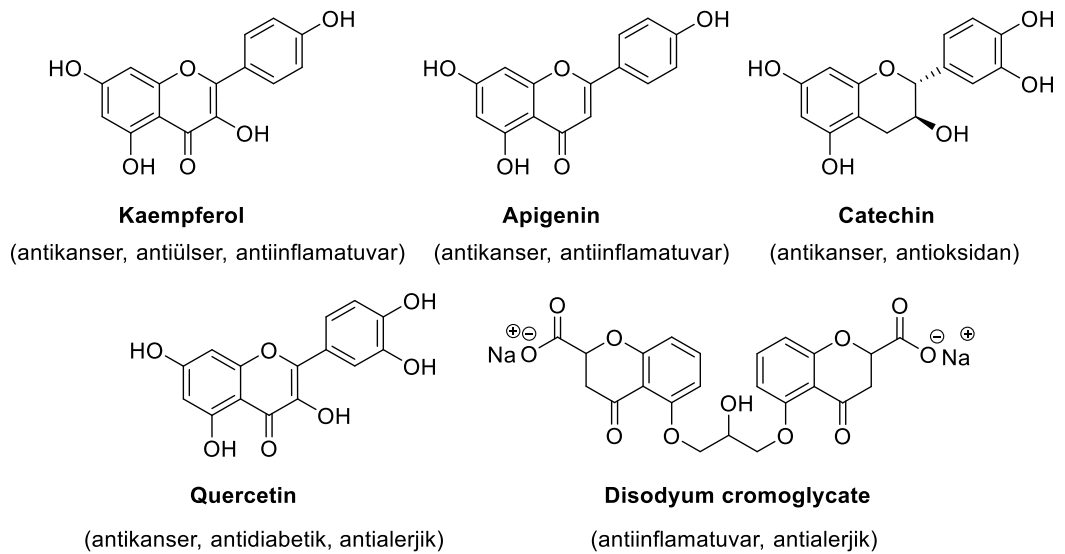
Phloroglucinol (1)

Phloroglucinol (1) aromatik halkasına bağlı üç hidroksil grubu ihtiva eden fenolik bir bileşiktir (Burmaoğlu *et al.* 2016). Doğal kaynaklardan da elde edilebilen phloroglucinol (1) tıpta, kozmetikte, zirai ilaçlarda, boyalarda, çimentoda ve boyamada kullanılmaktadır (Singh *et al.* 2010). Şimdiye kadar phloroglucinol (1) için farmakolojik açıdan negatif bir etki rapor edilmemiştir. Aksine, phloroglucinol (1)'in katalaz aktivasyonu özelliklerine istinaden hücre içinde H₂O₂'den kaynaklanan oksidatif strese karşı koruyucu bir etki gösterdiği ve gamma radyasyonundan kaynaklanan oksidatif stresin sebep olduğu hücre yaralanmasına karşı önleyici bir etki gösterdiği rapor edilmiştir (Lee *et al.* 2015).



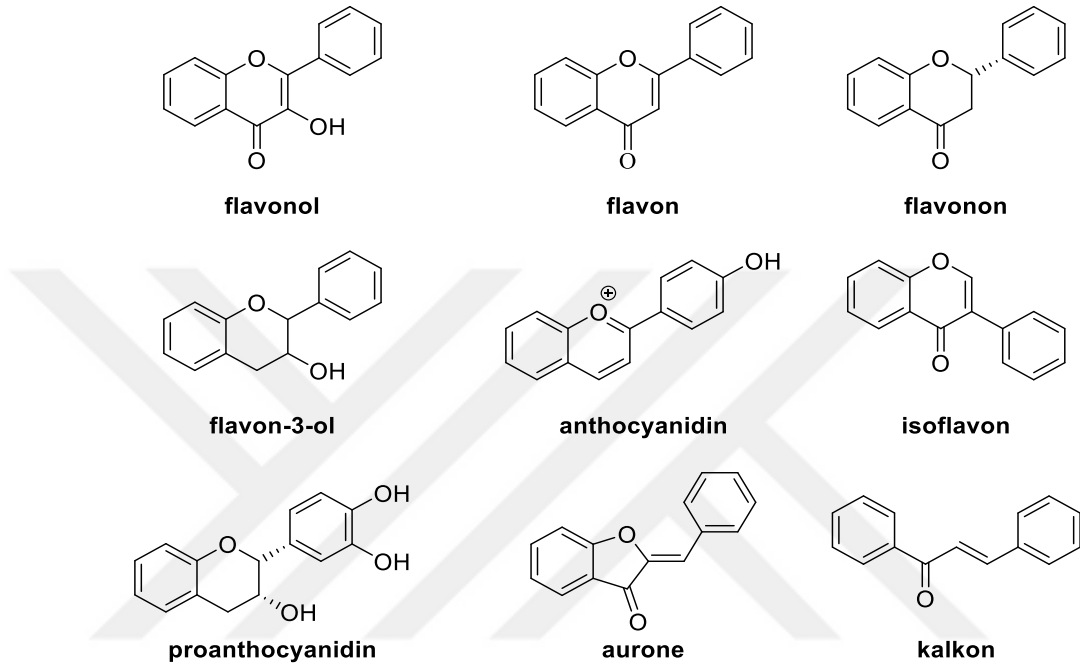
Şekil 1.1. Bazı phloroglucinol (1) ana iskelet yapısına sahip bileşikler

Doğal ürünlerin önemli bir sınıfını oluşturan flavonoidler birçok doğal ürünün yapısında bulunan polifenolik bileşiklerin bir grubudur. Bunlar turuncgillerin ve diğer birçok besin kaynaklarının çok önemli bileşenleridir. Bilinen 8000’den fazla farklı fonksiyonel gruplar içeren yapılara sahip olan bu bileşikler insanlar tarafından düzenli olarak tüketilmektedir (Perez and Vizcaino 2010). Literatürdeki birçok çalışmada flavanoidlerin antialerjik, antiviral, antiinflamatuvar, antidiabetik, antimikrobiyal, antibakteriyal, antioksidan ve antikanser gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir (Duarte *et al.* 2001). Şekil 1.2’de biyolojik aktif flavonoidlere ait bazı bileşikler verilmiştir.



Şekil 1.2. Flavonoid iskeletine sahip bazı doğal ürünler.

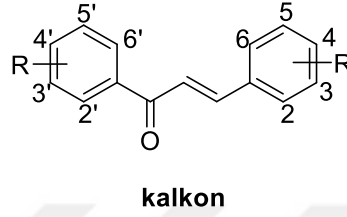
Flavonoidler genellikle 9 alt gruba ayrılırlar. Bunlar: flavonol, flavonlar, flavononlar, flavon-3-ol'ler, anthocyanidinler, isoflavonlar, proanthocyanidinler, aurone'lar ve kalkonlardır (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Flavonoidlerin sınıflandırılması

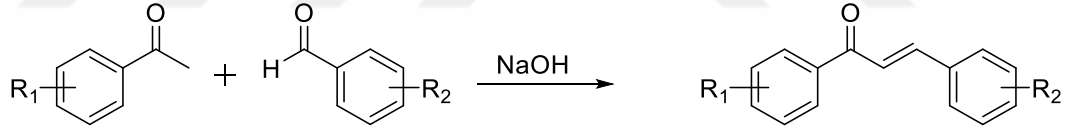
Flavonoidlerin bir alt grubu olan kalkonlar, iki aromatik halkanın üç karbonla birbirine bağlandığı ve düz zincirinde α,β -doymamış bir karbonil veya doymuş bir karbonil grubu olan açık zincirli flavonoidlerdir (Şekil 1. 4). Değişen oksidasyon seviyelerine göre farklı siklik veya alisiklik düzenlenmeleri, 1,3-diarilpropan iskeletine sahip, doğal olarak oluşan bileşiklerin bir sınıfını temsil ederler. Çoğunlukla aromatik halkada polihidroksi grupları ihtiva etmektedirler. Bu fenolik grupların serbest radikal söndürücü özellikleri bu tür bileşiklerin veya kalkonca zengin bitki ekstratlarının ilaç olarak ya da gıdaların bozunmasını önleyici madde olarak kullanımı ilgisini artırmaktadır (Horborne *et al.* 2000). Öte yandan doğal kaynaklardan elde edilen flavonoidler geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptirler. Yukarıda bahsedildiği gibi antialerjik, antiviral, antiinflamatuvar, antidiabetik, antimikrobiyal, antibakteriyal, antioksidan ve antikanser ajanlar olarak kullanılabilmeleri bu bileşiklerin farmasötik anlamda ne kadar önemli oldukları sonucunu ortaya koymaktadır (Horborne *et al.* 2000).

Kalkonlar da flavonidler gibi antibakterial, antiprotozoal, iltihap önleyici, anti ülser, antelmintik, amip öldürücü, böcek öldürücü, bağışıklık sistemini baskılayan, sitotoksiye ve anti kanser gibi biyolojik aktivitelerinin yanında, çok sayıda enzimin kalkonlar tarafından inhibe edildiği de bilinmektedir (Kumar *et al.* 2014).



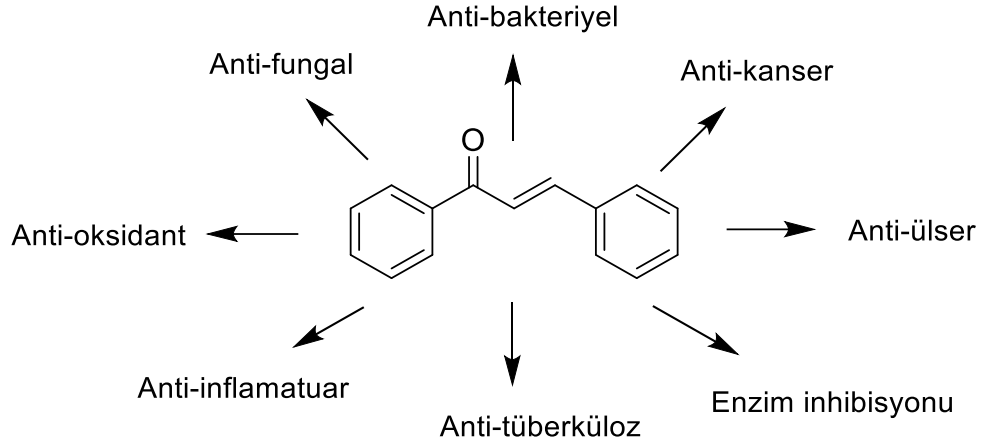
Şekil 1.4. Kalkon bileşiğinin genel yapısı.

Kalkonlar ve türevleri NaOH varlığında uygun bir benzaldehit ve asetofenon'un Claisen-Schmidt kondenzasyonu reaksiyonu ile kolayca sentezlenebilmektedirler (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Kalkonların genel sentez yöntemi

Kalkonlar, kolay sentezleri ve çok sayıda değiştirilebilen hidrojen atomları ihtiva etmesi ile birçok türevinin hazırlanabilmesi ve ayrıca umut vaat eden antidiabetik, antineoplastik, antihipertensif, antiretroviral, antiinflamatuvar, antihistaminik, antioksidan, antimalariyal ve antikanser gibi çok sayıda biyolojik aktivite özellikleri göstermeleri bakımından 21. yüzyılda araştırmacıların devamlı ilgisini çekmektedir (Lavoie *et al.* 2013).



Şekil 1.6. Kalkonların sahip oldukları bazı biyolojik özellikler.

Doğal olarak oluşan kalkonların çoğunluğu, aromatik halkalar üzerinde ya hidroksi (-OH) ya da metoksi (-OCH₃) süstitüentleri içerir. Sentetik ve doğal olarak meydana gelen metoksikalkonlar, çeşitli farmakolojik aktivite ve biyolojik özellik sergiledikleri için oldukça ilgi çekici moleküllerdir. Öte yandan halojen ihtiva eden biyoaktif bu tür bileşiklerin varlığı biyolojik aktivite gösterebilecek yeni türevlerin sentezine ışık tutmaktadır. Halojenlenmiş kalkon türevlerinin doğada bulunmadığı gerçeği göz önüne alındığında, bu flavonoid sınıfının sentezlenmesi ve biyolojik aktiviteleri üzerine ne tür davranış sergiledikleri merak uyandırmaktadır.

Doğadan izole edilen halojen ihtiva eden kalkon yapısına sahip ürünlerin sayısının az olmasından ötürü ilaç adayı olabileceği düşünülmektedir. Halojenli metabolit ihtiva eden deniz hayvanlarına sıklıkla rastlanılmasına rağmen, bitkilerde halojenli yapıların sayısı oldukça nadirdir. Öte taraftan piyasada satılan tarımsal ilaçların yaklaşık %50'si, farmasötik ilaçların ise yaklaşık %20'si halojen içeren yapılara sahiptir (Rahman A *et al.* 2013).

Medisinal kimya çalışmalarında geliştirilen ilaç ve ilaç adayı bileşikler önemli ölçüde halojenli yapılar içermektedir. Yeni kimyasal biyoaktif yapılara halojen atomları gibi hacimli (bulky) grupların uygun bir şekilde bağlanması volümetrik ve konformasyonel değişikliklere yol açmaktadır. Bu sayede büyük gruplar, moleküler hedeflerin aktif

bölgelerini işgal etmektedirler. Bunun yanında, ilaç-hedef komplekslerinde yer alan halojenler, sterik etkiden dolayı etkilerler. Bilinen küçük yapılı moleküllere halojen atomları bağlanması sonucu oluşan yeni türlerin, sahip olduğu sterik etkilerden yararlanılarak moleküler hedeflerin bağlanma yerlerinin işgal edilmesi sağlanmaktadır. Halojen bağlarının diğer yapısal etkileşimleri bozmadan ligand afinitelerini geliştirmeye yardımcı olan inhibitör ve ilaçların halojenlenmiş ligandlarına ulaşılmaktadır (Leite *et al.* 2010).

C-H bağları ile kıyaslandığında C-X (X= F, Cl, Br ve I) bağları sterik faktörlere karşı daha duyarlıdır (Resnati *et al.* 2001). Bir noktaya doğru halojen bağı akseptörü olan aromatik halkaya bağlı halojenler, özel etkileşimlere katılmayan elektronca zengin atomlar olarak bilinirler. Bu bakımdan halojen bağı içeren yeni bileşiklerin geliştirilmesi ve tasarlanması daha güçlü farmasötik özelliklere sahip olması oldukça önemlidir. Günümüzde klinik çalışmalarda geliştirilen ilaçların üçte biri halojen içerdiğinden, halojen atomlarının farmasötiklere dahil edilmesi, bu araştırmalar arasında önemli bir yere konulmaktadır (Ho *et al.* 2017). Halojenlerin lipofiliklik ve geçirgenlik özelliklerinden dolayı özellikle metabolizmayı kontrol etmek de ve farmakolojik özelliklerin iyileştirilmesinde rol almaktadırlar. Bunun yanı sıra halojenlerin elektron çekme ve sterik etkileri sayesinde moleküler hedefe bağlanmayı kolaylaştırmaktadırlar (Sherman *et al.* 2018).

Son yıllarda taşıdıkları kimyasal ve biyolojik özellikler bakımından özellikle flor ihtiva eden yapılar oldukça ilgi çekici bir araştırma alanına ulaşmışlardır. Flor atomunun florit, fluoroapatit, ve soğuk taş olarak doğal bolluğunun azotla aynı düzeyde olduğu düşünülmese de, bu özel atomu taşıyan sadece 12 organik bileşik doğada bugüne kadar bulunmuştur (Harper *et al.* 1999). Bu azlığa rağmen çok sayıda sentetik flor içeren bileşikler çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Molekülde flor atomu veya florlanmış grupların bulunması başka herhangi bir element kullanılarak elde edilemeyen oldukça benzersiz özelliklere sahip moleküllere ulaşılmasını sağlamaktadır (Ojima *et al.* 2009). Çeşitli flor grupları içeren biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezlenmesi ve

bunun yanı sıra flor içeren organik bileşiklere uygulanan etkili sentetik yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

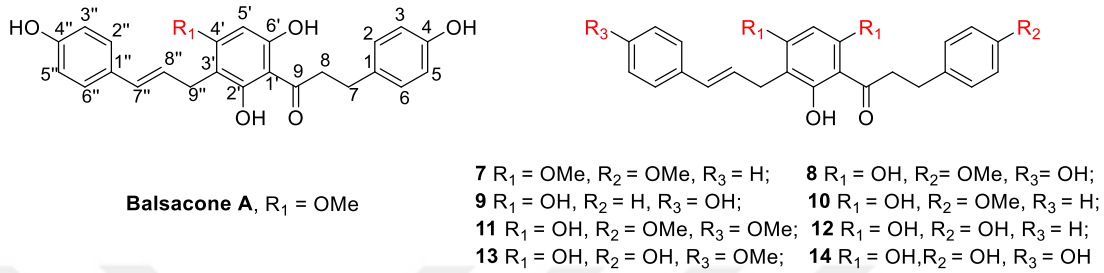
C-F bağı, C-H bağından daha güçlü olduğundan, C-F bağ uzunluğu karbon merkezini çeşitli nükleofilik ataklardan korumak için yeterince kısadır. Daha da ötesi C-F bağının karbon merkezi florun güçlü elektronegatif yapısına bağlı olarak oksidasyona direnç göstermektedir. Flor atomunun Van der Waals yarıçapının hidrojen atomuna benzerlik göstermesi, yüksek elektronegatifliği ve C-F bağının kararlılığı, flor ihtiva eden ilaç adayları bileşiklerin araştırılması açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle flor ihtiva eden organik bileşikler kimyasal olarak daha kararlı hale getirmektedir (Ojima *et al.* 2009). Flor ihtiva eden bileşikler genellikle güçlü biyolojik aktivite sergilediklerinden farmasötik alanda büyük ilgi çekmektedirler. Ayrıca flor atomunun bu eşsiz özellikleri absorbanı, dağılımı, metabolik ve boşaltım gibi farmakokinetik özelliklerin iyileştirilmesinin yanında, istenmeyen etkilerin de azaltılmasına katkıda bulunmaktadır (Ojima *et al.* 2009).

Florun atom çapının hidrojenin atom çapına oldukça yakın olmasından ötürü, C-H ile C-F bağının yer değiştirdiği durumlarda mikroorganizmaların veya enzimlerin doğal bir substrat ve analoglarının arasında pek fark olmadığı bilinmektedir (Wakelin *et al.* 1953).

Genellikle flor veya flor gruplarını içeren organik bileşiklerin, özellikle de aromatik bileşiklerin lipofilitiyi artırdığı ortaya konulmuştur. Bu süstitüentler reseptör veya hedef enzimler, farmakokinetik ve biyolojik aktiviteler için bağlanma afinitesi üzerinde güçlü etkiler uygulamaktadırlar (Hoekman *et al.* 1995).

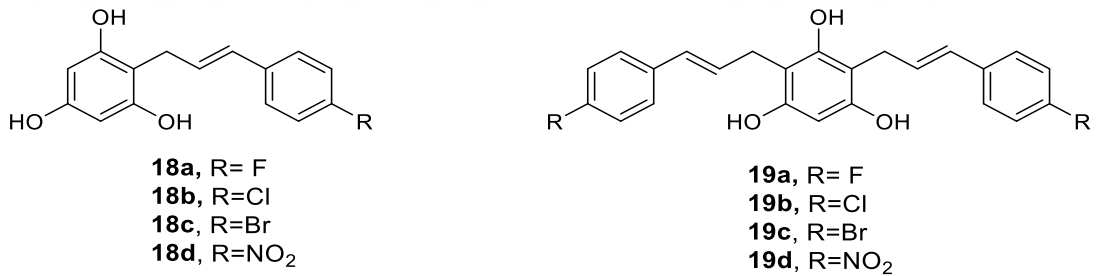
Bu tez önerisi kapsamında fenolik bileşikler sınıfından olan phloroglucinol (**1**) türevleri sentezlenerek antikanser aktiviteleri ve metabolik enzim inhibisyon çalışmaları gerçekleştirildi. Biyolojik aktiviteye sahip olabilecek, stratejik önemleri de göz önünde bulundurularak, değişik pozisyonlarda yukarıda bahsedilen bu süstitüentleri içeren moleküllere ulaşılması planlanarak bir yol haritası çıkarılmıştır. Sentez çalışmaları üç alt başlık üzerinden yürütüldü. İlk olarak kalkonoid yapıya sahip phloroglucinol (**1**) türevi

ve aynı zamanda doğal bir ürün olan Balsacone **A** bileşiğinin sentezi ve daha sonra yine bu yapıya sahip sekiz türevin sentezleri planlanmıştır. Bu bileşiklerin yapıları Şekil 1.7’de gösterilmektedir.



Şekil 1.7. Kalkonoid yapısına sahip phloroglucinol türevi Balsacone **A** ve ilgili türevlerin yapıları.

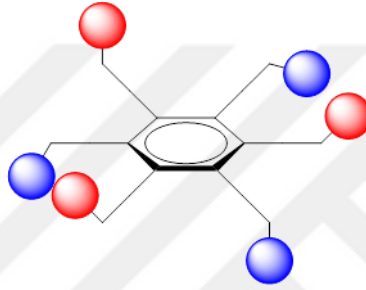
İkinci olarak phloroglucinol (**1**)’in mono ve bis-sinnamil sübstitüe türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin yapıları Şekil 1.8’de görülmektedir.



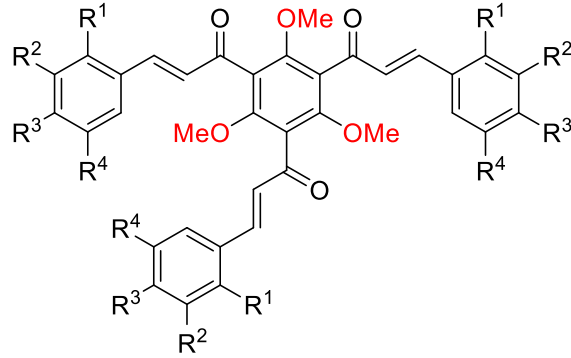
Şekil 1.8. Bis ve mono-sinnamil sübstitüe phloroglucinol türevlerinin yapıları

Son olarak hekza-sübstitüe F, Cl, Br, NO_2 , CF_3 , OH, OMe grupları ihtiva eden 22 tane phloroglucinol (**1**) türevlerinin sentezlenmesi planlanmıştır. Bu bileşiklerin yapıları Şekil 1.9’da görülmektedir. Son zamanlarda çok değerlikli olan, başka bir birim veya reseptörle eşzamanlı etkileşimlere neden olabilecek bir merkezi çekirdeğe bağlı çoklu yapısal birimlerin varlığı, yeni biyolojik aktif maddelerin tasarımı için bir strateji haline gelmiştir. Bu tür bir platformda mevcut olan potansiyel tamamlayıcı bağlanma ve çeşitlilik, bu moleküllerin, hedef enzimlerin substratları veya inhibitörleri ile gerçek biyokimyasal etkileşimlerine belirlenmesinde imkân sağlamaktadır. Özellikle hexasubstitüe benzen

türevleri, hedef enzimlerin substratları veya inhibitörleri ile mevcut biyokimyasal etkileşimlerinin belirlenmesinde imkân sağlar. Bahsedilen bu aromatik halka yapısı birbirlerine göre meta pozisyonlarında bulunan üç sübstitüentin aromatik düzlemin bir yüzünden, diğer üç sübstitüentin ise aromatik düzlemin ters yüzünden dikey olarak dışa doğru yönelmeleri ile oluşmuştur (Şekil 1.9). Bu konformasyonel rijitlik potansiyel olarak hedef enzimin bağlanma bölgeleri içinde uygun sinerjik etkileşimler sağlanmaktadır (Weissensteiner *et al.* 1991).



Şekil 1.9. Heksasübstitüe benzen halkası üzerindeki substitüentlerin yerleşmesi.



- | | |
|---|--|
| 25 , R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = H; | 35 , R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = NO ₂ ; |
| 26 , R ¹ = F, R ² = R ³ = R ⁴ = H; | 36 , R ¹ = Cl, R ² = R ⁴ = H; |
| 27 , R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = F; | 37 , R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = Cl; |
| 28 , R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = F; | 38 , R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = Cl; |
| 29 , R ² = R ⁴ = F, R ¹ = R ³ = H; | 39 , R ² = R ³ = OMe, R ¹ = R ⁴ = H; |
| 30 , R ¹ = R ³ = F, R ² = R ⁴ = H; | 40 , R ¹ = R ⁴ = H, R ² = OH, R ³ = OMe; |
| 31 , R ² = R ³ = F, R ¹ = R ⁴ = H; | 41 , R ¹ = R ⁴ = H, R ² = OMe, R ³ = OH; |
| 32 , R ¹ = R ⁴ = F, R ² = R ³ = H; | 42 , R ¹ = Br, R ² = R ³ = R ⁴ = H; |
| 33 , R ¹ = R ² = F, R ³ = R ⁴ = H; | 43 , R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = Br; |
| 34 , R ¹ = R ³ = R ⁴ = F, R ² = H; | 44 , R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = Br; |
| | 45 , R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = OMe; |
| | 46 , R ¹ = R ² = R ⁴ = H, R ³ = CF ₃ ; |

Şekil 1.10. Triasetilphloroglucinol türevlerinin yapıları

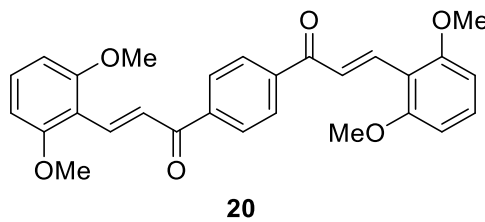
Bu yapısal özelliklerin tamamı göz önünde bulundurularak sentezi tasarlanan bu bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları da bu tez kapsamında gerçekleştirilmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER

Kanser, kardiovasküler hastalıklardan sonra dünya genelinde ikinci büyük hastalıktır. 2012 yılı itibariyle yaklaşık olarak 14 milyon kişi bu hastalığa yakalanmıştır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre bu rakamın 2025'e kadar 19 milyona, 2030'a kadar 22 milyona ve 2035'e kadar 24 milyona çıkacağı öngörülmektedir. Çeşitli kanser türlerinin tedavisi için yeni kemoterapik stratejiler ve yeni ilaç geliştirme çabalarına rağmen, kanser hastalığı hala dünya genelinde çok önemli bir sağlık problemi olarak karşımızda durmaktadır (Anonim 2015).

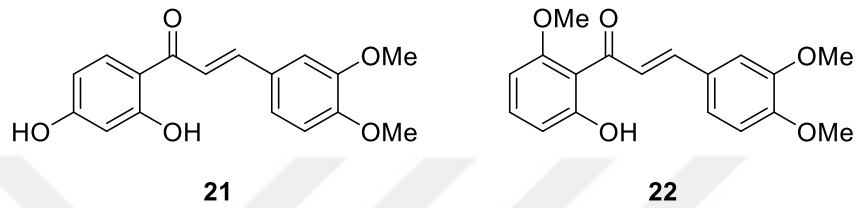
Özellikle son yıllarda kalkonların antikanser özelliklerinin üzerine araştırmalar oldukça artmıştır. Antikanser kalkonların yapısal özellikleri, ABCG2/P-gp/BCRP, 5 α -redüktaz, aromataz, 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz, HDAC/Sitüin-1, VEGF, VEGFR-2 kinaz, MMP-2/9, CDC25B, tubulin, katepsin-K, topoizomeraz-II, Wnt, B-Raf ve mTOR gibi çeşitli moleküler hedefleri inhibe etmektedir. Yapı aktivite ilişkisi çalışmaları aril halkalarındaki elektron çekici/sağlayıcı veya aril/heteroaril grupları ile türevlendirilen kalkonların çok önemli antikanser aktivite özelliklerine sahip olduklarını göstermiştir (Asati *et al.* 2015).

Winter *et al.* (2014) bir seri simetrik bis-kalkon türevi sentezleyerek bunların mitoksantron inhibisyonu özelliklerini araştırdılar. Bu çalışma neticesinde **20** bileşiğinin en güçlü inhibisyon etkisine sahip olduğunu ve yaptıkları karşılaştırmada aromatik halkalardaki metoksi gruplarının bu etkiyi artırıcı bir fonksiyonel grup olduğu sonucuna varmışlardır.



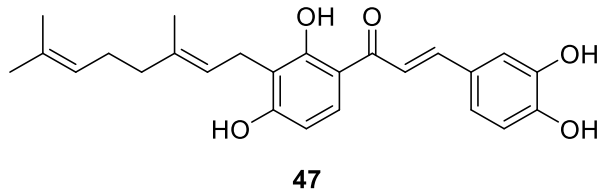
Şekil 2.1. 20 nolu bileşiğin yapısı

Juvalé *et al.* (2012) çalışmasında, **21** ve **22** nolu bileşiklerin potansiyel BCRP inhibitörleri oldukları bildirilmiştir. Yapı aktivite ilişkisi çalışması neticesinde A halkasının 2 ve 4 pozisyonlarında değişik fonksiyonel grupların, özellikle –OH, ve B halkasının 3 ve 4 pozisyonlarında metoksi gruplarının varlığının bu inhibisyon için gerekli olduğunu rapor etmişlerdir.



Şekil 2.2. Juvalé *et al.* (2012) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşiğin yapısı

Shimizu *et al.* (2000) geranil substitüe kalkon türevi olan **47** bileşiğini izole ederek bu bileşiğin 5 α -redüktaz inhibisyon aktivitesini incelemişlerdir. 5 α -redüktaz hücre içinde testosteron'u 5 α -testosteron'a dönüştüren bir enzimdir. Prostat kanserli bir hücrede 5 α -testosteron'un varlığında tümör yayılması hızlanmaktadır (Chen *et al.* 2009). 5 α -redüktaz'ın inhibisyonu kanserli hücre büyümesini önlemede çok önemli bir parametredir. Dolayısıyla Shimizu ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada **47** bileşiğinin 5 α -redüktaz'ı inhibe ettiği ve böylece prostat tümör yayılmasının önlediğini bildirmişlerdir (Shimizu *et al.* 2000).

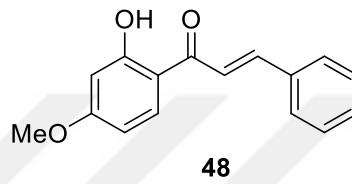


Şekil 2.3. Shimizu *et al.* (2000) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşiğin yapısı

EGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) endotel hücrelere spesifik bir büyüme faktörüdür. VEGF'in damar sistemi gelişiminde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Yaralanma ve kalp krizi esnasında yeni kan damarlarının oluşumunda çok önemli bir rol oynadığı rapor edilmiştir. Bazı solid tümörlerde VEGF ekspresyonunun tümör

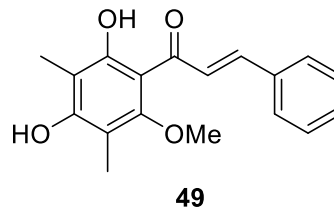
büyümesine ve metastaza sebebiyet verdiği bildirilmiştir. Kalkonlar genel olarak VEGF inhibitör aktivite göstermektedirler (Hoeben *et al.* 2004).

2-hidroksi-4-metoksikalkonun (**48**) *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda molekülün COX-2 enzimini *in vitro* ve *in vivo* inhibe ederek antiproliferatif aktivite gösterdiğini rapor edilmiştir (Lee *et al.* 2006).



Şekil 2.4. Lee *et al.* (2006) yaptıkları çalışmada elde edilen **48** bileşiğinin yapısı

Zhu *et al.* (2005) 2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon (**49**)'zu *Cleistocalyx operculatus*'dan izole ederek yapmış oldukları aktivite çalışmasında bu molekülün KDR tirozin kinaz'ı inhibe ettiğini ve sonuç olarak anjiyogenezi azalttığını rapor etmişlerdir.

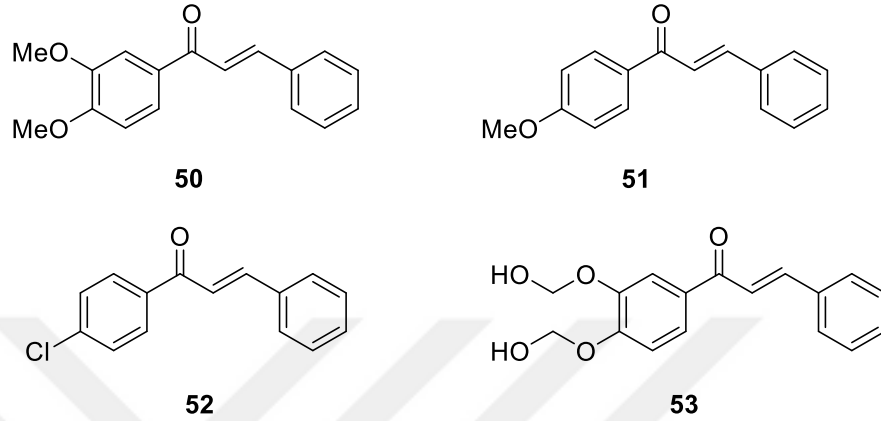


Şekil 2.5. Zhu *et al.* (2005) yaptıkları çalışmada elde edilen **49** bileşiğinin yapısı

Katepsin K enzimi özellikle meme kanseri hücrelerinde ortaya çıkar ve özellikle tümör yayılmasına etki eder. Bu enzimin inhibisyonu meme kanseri ve tümörün yayılmasını baskılar. Kalkonlar büyük oranda katepsin K inhibisyon özelliği gösteren potansiyel kemoterapötik ajanlardır (Le Gall *et al.* 2007).

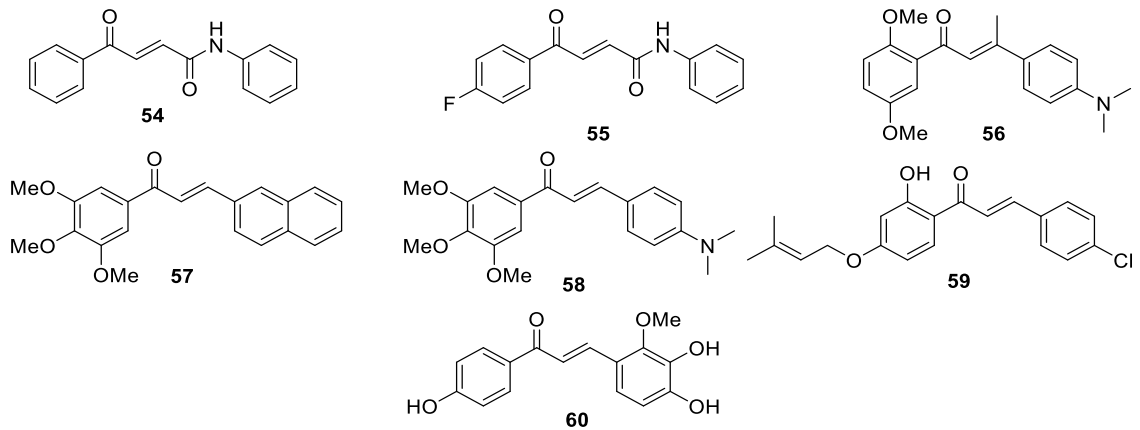
Ramalho *et al.* (2013) bir seri kalkon türevi sentezleyerek katepsin K inhibisyonu üzerinden hücre büyüme aktivitesi üzerine çalışmalar yapmışlardır. Özellikle bileşikler

50, 51, 52 ve 53'ün MDA-MB-435, HCT-8 ve SF-295 gibi üç hücre hattına karşı %85 ve daha yüksek oranda inhibisyon gösterdiklerini bildirmişlerdir.



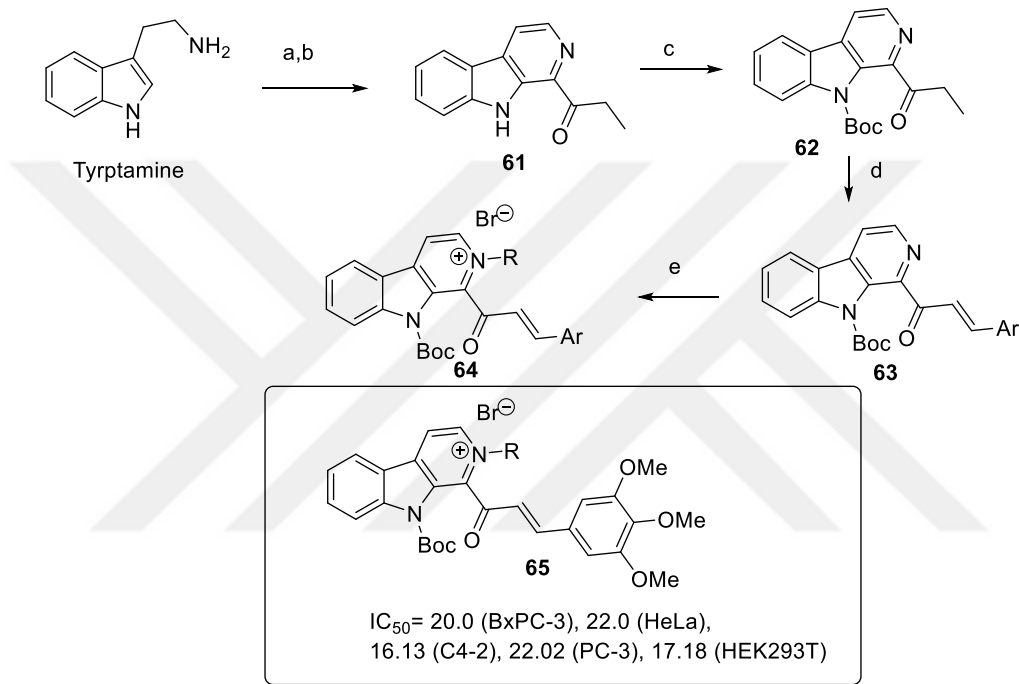
Şekil 2.6. Ramalho *et al.* (2013) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşiklerin yapıları

Tubulin hücre bölünmesine sebebiyet veren dimerik yapıda bir proteindir. Kalkonlar tubulin proteinine bağlanarak bunun polimerizasyonunu önlemektedirler. Böylece hücre bölünmesinin önüne geçilebilmektedir (Biswas *et al.* 1984). Yapılan çalışmalarda **54, 55, 56, 57 ve 58** yapısındaki kalkonların tubulin polimerizasyon inhibisyonu gösterdiği rapor edilmiştir (Vitorovic-Todorovica *et al.* 2013).



Şekil 2.7. Vitorovic-Todorovica *et al.* (2013) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşiklerin yapıları

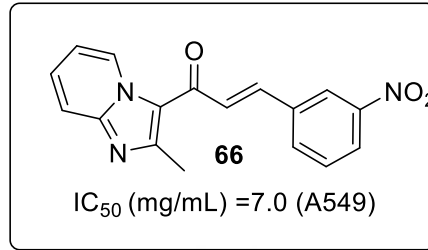
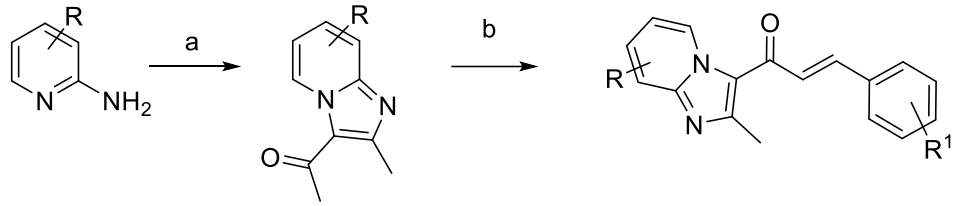
Bir seri β -karbolin kalkon türevlerin sentezi, 1-asetil- β -karbolin ve farklı benzaldehit türevlerinden N²-alkilasyon yaparak sentezlenmiştir (Reddy *et al.* 2017). Sentezlenen bu bileşikler kanser hücrelerine, pankreas kanser hücresi (BxPC-3), rahim boynu hücresi (HeLa), kastrasyon prostat hücresi (C4-2), insan embriyotik böbrek hücresine (HEK293T) ve göğüs kanseri hücrelerine karşı iyi bir sitotoksosite göstermiştir.



(a) Pruvallaldehyd, TFA, DCM, 30 °C, N₂, 48 sa (b) %10 Pd/C, Ksilen,reflüks 24 sa (c) Diterbutylkarbonat, THF, DMAP, 24 sa (d) % 20 NaOH, % 50 EthOH/H₂O, 0 °C (e) RBr, DMF, 50 °C, 12 sa

Şekil 2.8. Reddy *et al.* (2017) yaptıkları çalışmada elde edilen bileşikler

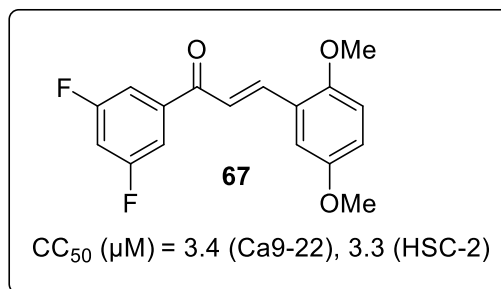
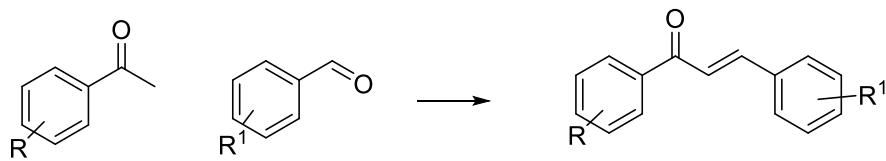
Yakın tarihte yapılan başka bir çalışmada, trisübtitüte imidozal[1,2-a]piridin kalkon türevleri sentezlenmiştir (Kuthyala *et al.* 2017). Sentezlenen kalkon türevlerinin A549 hücrelerine karşı yapılan çalışmalarda IC₅₀ değerleri 7-42 μ g/mL'dir. Bu potansiyeli olan türevlerin, kompleks proteinlere (4ph9) içerisindeki etkileşimleri moleküler modelleme çalışmaları ile de desteklenmiştir. NO₂ fonksiyonel grubu içeren (66) halkada *in vitro* çalışmalarında A549 hücresine karşı IC₅₀ 7 μ g/mL değer göstererek ilaç adayı bileşik olabileceği kanıtlanmıştır.



(a) 3-kloro- 2,4 pentadione, DCM, refluks, 4sa (b) EtOH, % 40 NaOH, 24 sa

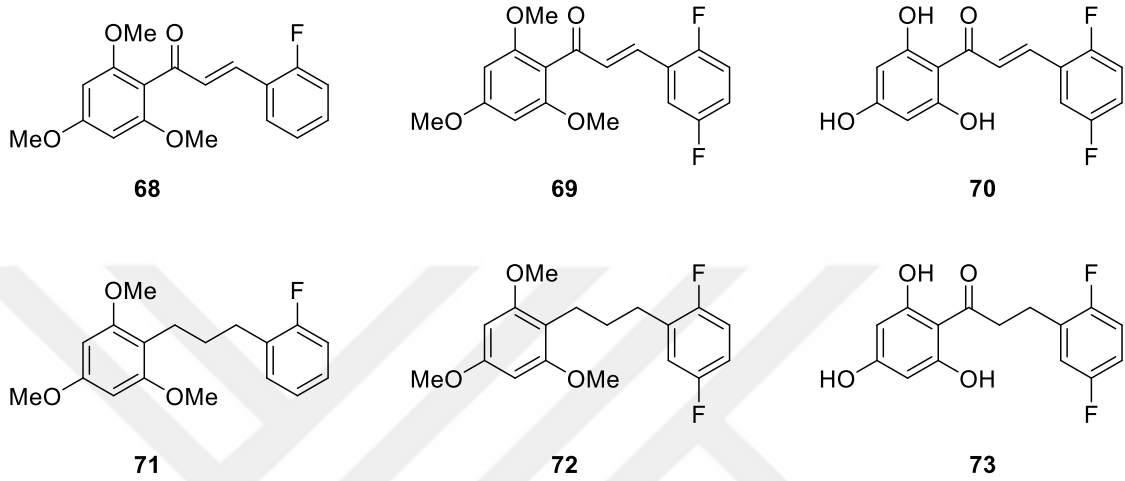
Şekil 2.9. Kuthyala *et al.* (2017) yaptıkları çalışmada sentezlenen bileşikler

Yamalı ve arkadaşları bir seri difloro-dimetoksi kalkon türevlerini EtOH içerisinde %30 NaOH'un sulu çözeltisi eşliğinde sentezlemişlerdir. Elde edilen türevlerin insan tümör hücresine karşı yapılan *in vitro* çalışmada iyi bir sitotoksositeye sahip oldukları bildirilmiştir (Yamalı *et al.* 2017). Özellikle Ca9-22, HSC-2 ve HGF tümör hücrelerine karşı MTT test metottu ile elde edilen sonuçlar literatürde belirtilmiştir. Aynı çalışmada aşağıdaki Şekil 2.10 gösterilen **67** numaralı bileşiğin tümör hücresine (442) karşı yüksek PSE değerine sahip olduğu belirtilmiştir.



Şekil 2.10. Yamalı *et al.* (2017) yaptıkları çalışmada elde edilen **67** bileşiği

Yakın zamanda gerçekleştirilen çalışmada B halkasında flor ihtiva eden bir seri kalkon türevi sentezlenerek bu bileşiklerin antiproliferatif özellikleri ve özellikle flor atomunun antikanser aktivitesi üzerindeki etkisi araştırılmıştır (Burmaoglu *et al.* 2016).



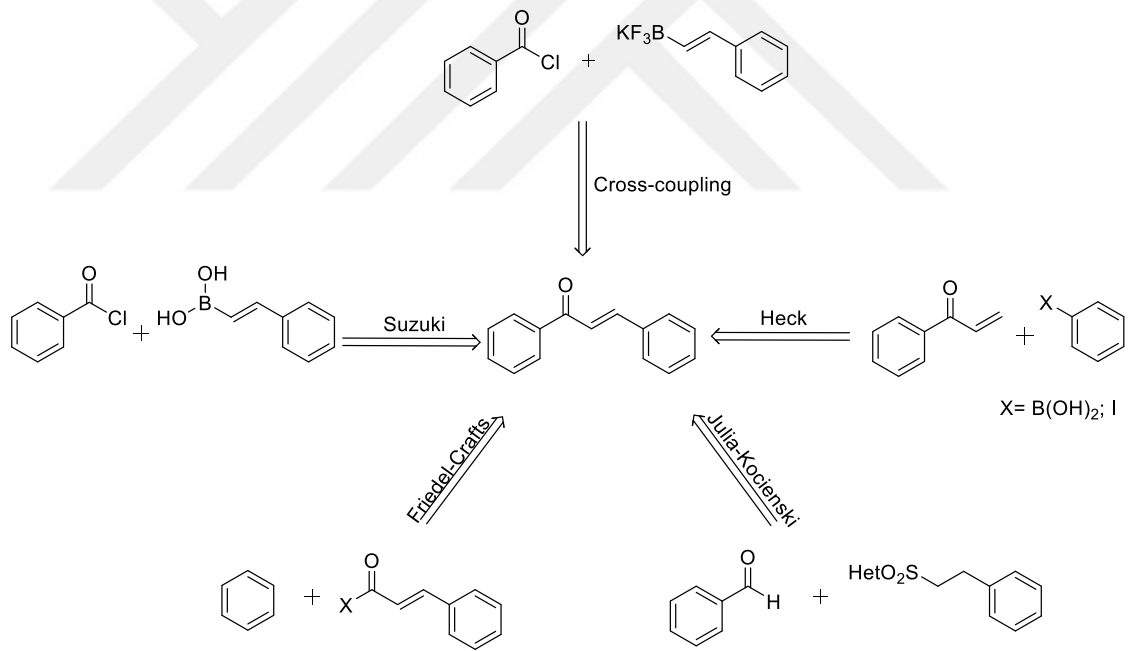
Şekil 2.11. Burmaoglu *et al.* (2016)'nın yapmış oldukları çalışmaya ait bazı flor süstitüe kalkon türevlerinin yapıları

Toplamda 12 kalkon türevi bu çalışma kapsamında sentezlenerek bu bileşiklerin metotreksat (kanser ilacı) ile mukayese edilmesi suretiyle beş farklı kanser hattında (insan akciğer kanser hücresi (A549), insan böbrek kanser hücresi (A498), insan boyun kanseri hücresi (HeLa), insan zarar verici melanom hücreleri (A375), ve insan hepatosellüler kanser hücresi (HepG2) antiproliferatif özellikleri araştırılmıştır. Bu bileşikler içerisinde **68**, **69**, **70** ve **72** yukarıda belirtilen hücre hatlarına karşı çok yüksek anti-proliferatif aktivite göstermişlerdir. Özellikle **69** bileşiği için A549, A498 ve A375 hücre hatlarına karşı sırasıyla 0.120, 0.030 ve 0.060 μM IC_{50} değerleri elde edilmiştir. Yapılan bu çalışma neticesinde flor süstitüe kalkon türevlerinin anti-kanser aktivite üzerinde hâlihazırdaki ilaçlar ile mukayese edilebilecek düzeyde etki gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Son yıllarda flor ihtiva eden ilaç ya da ilaç adayı bileşikler oldukça yaygın hale gelmiştir (Hagmann *et al.* 2008). Florun doğal yapısından kaynaklanan çeşitli özelliklerinden dolayı, özellikle medisinal kimyada flor ihtiva eden bileşikler üzerindeki aktivite çalışmaları araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bir

biyoaktif moleküle flor atomunun girmesi minimum sterik değişikliklere sebep olmaktadır. Böylelikle bileşik ile enzimin aktif bölgesine, reseptör tanıma bölgesi ve diğer biyolojik sistemler ile etkileşimini kolaylaştırmaktadır. Diğer taraftan florun yüksek elektronegatifliğinden dolayı molekülün fiziksel ve kimyasal özellikleri de önemli ölçüde değişmektedir (Ojima *et al.* 2009).

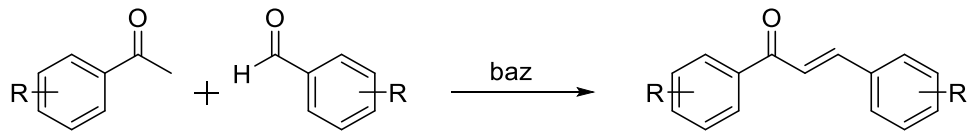
Günümüze kadar kalkon sentezi için çok fazla sayıda sentez yöntemleri literatürde geliştirilmiştir. Her ne kadar Claisen-Schmidt reaksiyonu kalkonların sentezi için en çok tercih edilen reaksiyon olsa da Suzuki, cross-coupling, Heck, Friedel-Crafts ve Julia-Kocienski reaksiyonları da literatürde bilinen ve kullanılan reaksiyonlardır (Matos *et al.* 2015).



Şekil 2.12. Literatürde bilinen kalkon sentez yöntemleri

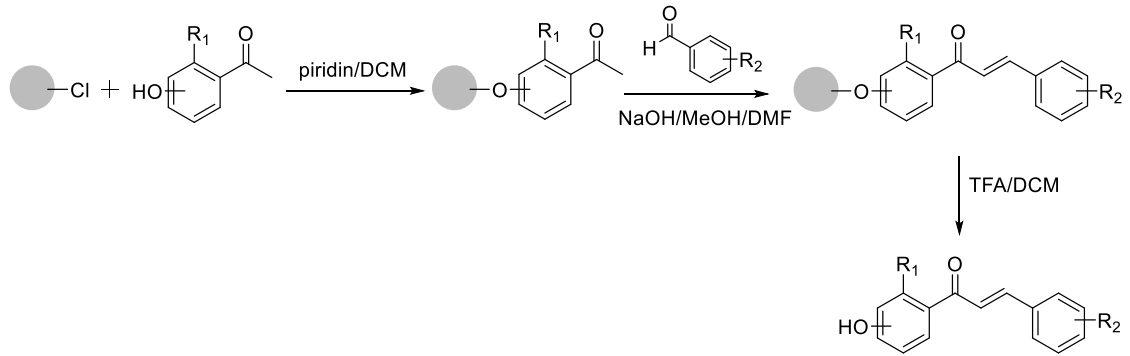
Bu tez önerisi kapsamında sentezleri hedeflenen kalkon türevleri Claisen-Schmidt kondenzasyonu reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Dolayısıyla burada diğer reaksiyonlardan ziyade Claisen-Schmidt kondenzasyonu üzerinde durulacaktır. Geleneksel olarak kalkonlar, homojen şartlarda ve baz varlığında Claisen-Schmidt reaksiyonu üzerinden uygun benzaldehitler ile asetofenonların reaksiyonundan elde edilebilmektedirler.

Organik kimyada Claisen-Schmidt kondenzasyonu en klasik reaksiyonlardan biri olmasına rağmen, deneysel sadeliği ve çok iyi optimize edilmiş reaksiyon şartlarından dolayı hala çok kullanılır bir reaksiyondur. Bu reaksiyon molekülün kompleks yapısından bağımsız olarak çok etkili bir şekilde C=C çift bağ oluşumunu gerçekleştirmektedir (Matos *et al.* 2015).



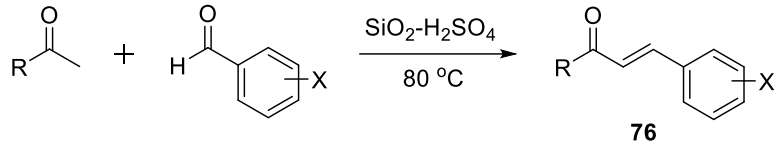
Şekil 2.13. Kalkon sentezi için klasik Claisen-Schmidt kondenzasyonu.

Cheng *et al.* (2000) kalkonların sentezi için katı faz Claisen-Schmidt reaksiyonunu değişik katalizörler varlığında gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada destekleyici polimer olarak 2-klorotritilklorür kullanılmış ve önce hidroksiasetofenon bu polimere bağlanmış ve daha sonra metanol içerisinde NaOH varlığında benzaldehitler ile reaksiyona tabi tutulmuştur. Elde edilen ürünün trikloroasetik asit ile muamelesinden kalkon sentezi gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.14. Katı faz Claisen-Schmidt reaksiyonu ile kalkon sentezi

Bir başka çalışmada katı faz Claisen-Schmidt reaksiyonu ile silika-sülfirik asit katalizörlüğü varlığında 80°C’de kalkon sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Thinurayanan *et al.* 2007). Çalışmada kullanılan katalizör, silika jel’in klorosülfonik asit ile reaksiyonundan elde edilmektedir.



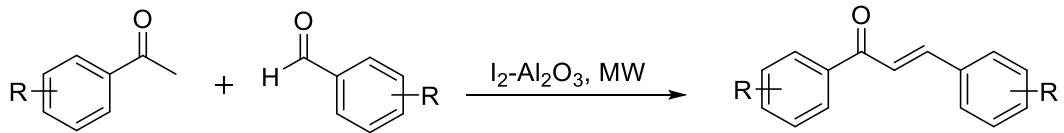
74 R= 4-bifenil

75 R= 9H-2-florenil

X= H, *m*-NH₂, *p*-NH₂, *m*-Br, *m*-Cl, *p*-Cl, *p*-NMe₂, *p*-OH, *p*-OMe, *o*-NO₂, *m*-NO₂

Şekil 2.15. Silika-sülfirik asit katalizörlüğü katı faz Claisen-Schmidt reaksiyonu ile kalkon sentezi

İlgi çekici bir başka çalışma Kakati *et al.* (2011) nötral alüminyuma emdirilmiş moleküler iyot katalizörlüğünde kalkon türevlerini mikrodalga ile çözücü kullanmadan sentezlemişlerdir. Bu reaksiyon koşullarında poli-hidroksi kalkonların eldesi, poli-hidroksi asetofenon ile poli-hidroksi benzaldehitin reaksiyonundan herhangi bir koruyucu grup kullanılmadan gerçekleştirilmiştir ki bu durum güçlü alkali ortamda pek mümkün olmayan bir durumdur. Burada moleküler iyot bir Lewis asiti olarak etki etmekte ve hidroksi-arilketondaki enolleşmeyi kolaylaştırdığı gibi nükleofilik saldırılara karşı hidroksi-benzaldehitteki karbonil grubunu da aktive etmektedir.



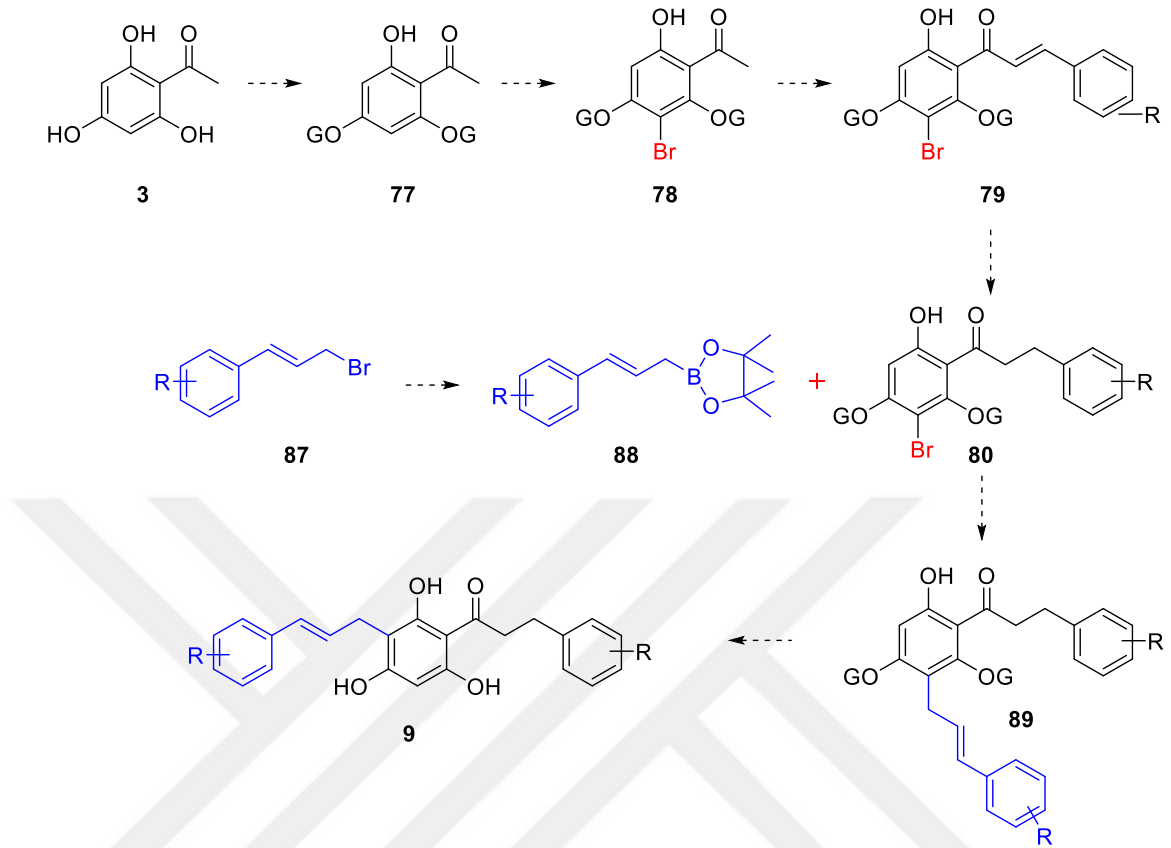
Şekil 2.16. İyot katalize kalkon sentezi

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Tez kapsamındaki sentezler üç farklı seri moleküllerin sentezlenmesi esasına dayandırılmıştır. İlk seride Balsacone **A** ve 8 türevinin sentezleri amaçlandı. İkinci seride phloroglucinol'ün mono ve bis-sinnamil türevlerinin sentezleri amaçlandı. Üçüncü seri bileşiklerin sentezlerinde ise triasetilphloroglucinol'ün türevlerinin sentezleri amaçlandı. Dolayısıyla bu çalışma kapsamında toplamda 38 tane sonuç molekülün sentezleri gerçekleştirildi. Bu kısımda her seri bileşik gruplarına ait çalışmalar kendi başlıkları altında anlatılmaktadır.

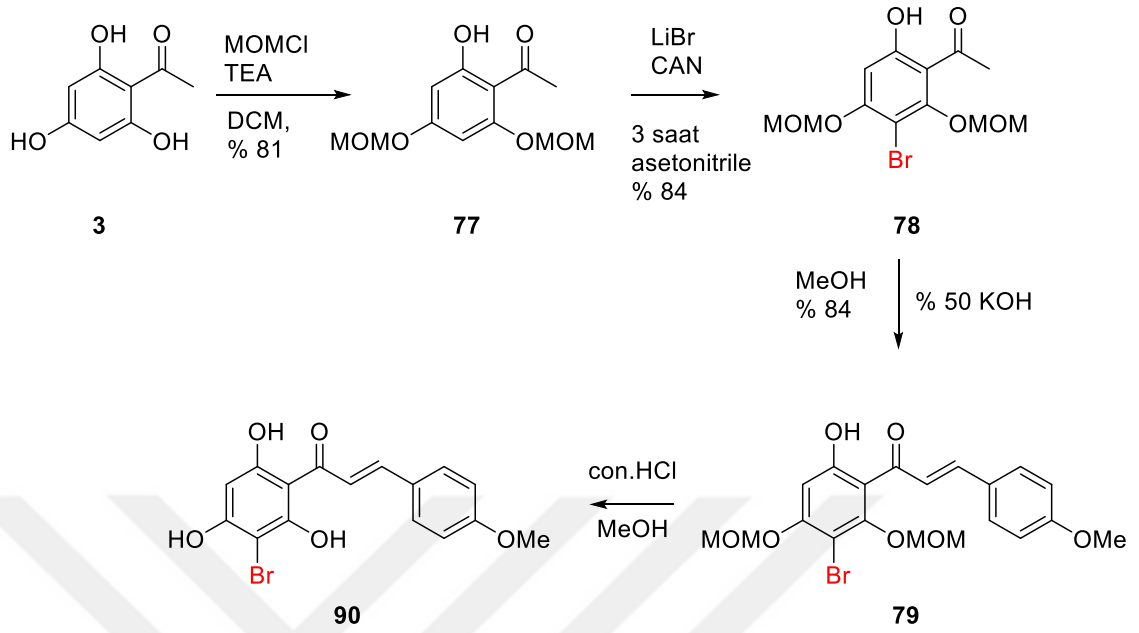
3.1. Balsacone A ve Türevlerinin Sentez Çalışmaları

Balsacone **A** ve 8 analogu için planlanan sentez stratejisi Şekil 3.1'de gösterilmektedir. Bu sentez planına göre trihidroksiasetofenon (**3**)'ün mono bromlanmasını müteakiben uygun benzaldehit ile kondenzasyon reaksiyonu üzerinden kalkon yapısına geçilmesi hedeflenmektedir. Bunun için öncelikle **3** bileşiğindeki fenolik hidroksil gruplarının uygun bir koruyucu grup ile korunması suretiyle **77** bileşiğinin elde edilmesi ve daha sonra elde edilen **77** bileşiğinin uygun bir bromlama metodu ile **78** bileşiğine dönüştürülmesi gerekmektedir. Buradan elde edilen asetofenon (**3**)'ün ilgili benzaldehit ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu kalkon **79** bileşiğinin sentezlenmesi ve bu bileşikteki α,β -doymamış çift bağın indirgenerek ilgili dihidrokalkon türevinin elde edilmesi planlanmaktadır. Diğer taraftan literatürde sentez yöntemleri çok iyi bilinen (Morken *et al.* 2012) borik asit türevlerinin sinnamil bromürlerden çıkılarak sentezlenmesi ve sentezleri gerçekleştirilen bu bileşikler ile daha önce elde edilen dihidrokalkon türevlerinin reaksiyonlarından Balsacone **A** ve 8 türevlerinin sentezlenmeleri planlanmaktadır.



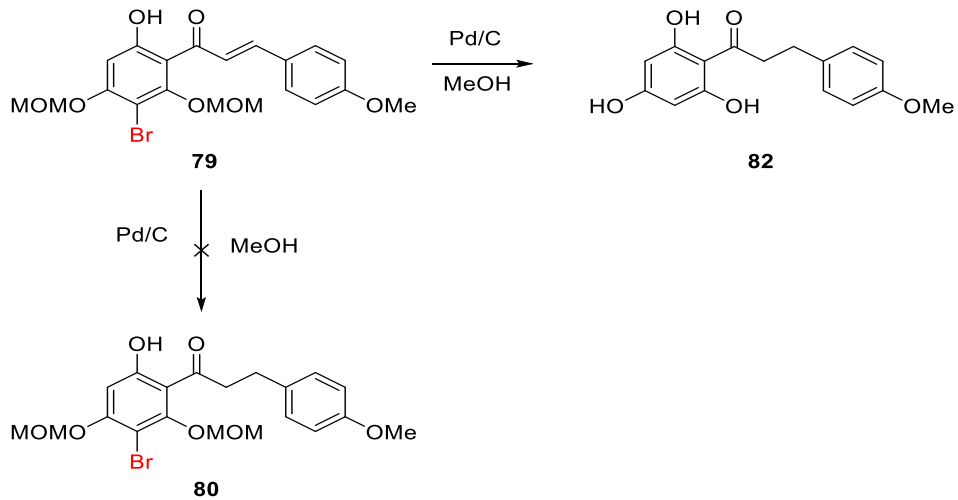
Şekil 3.1. Balsacone A ve 8 türevinin sentez planı

Şekil 3.1'deki sentez planı üzerinden hedef bileşikler sentezlemek için ilk olarak ticari olarak satın alınan trihidroksiasetofenon (5)'de 4 ve 6 pozisyonlarındaki –OH grupları MOMCl ile korunarak 77 bileşiği elde edildi. Daha önceki yapılan denemelerde 5 bileşiğindeki fenolik hidroksil gruplarının herhangi bir koruyucu grup ile korunmadan gerçekleştirilen reaksiyonlarda istenilen ürünlerin oluşmadığı gözlemlendiğinden ve bu durumun bu gruplardan kaynaklandığı tespit edildiğinden dolayı önceliğimiz OH gruplarının MOMCl ile korunması olmuştur. Daha sonra elde edilen 77 bileşiği CAN ve LiBr kullanarak azot atmosferinde 78 nolu bileşiğe %84 verimle dönüştürüldü. Elde edilen 78 bileşiği ticari olarak satın alınan *p*-metoksibenzaldehitte bazik ortamda reaksiyona tabi tutularak 79 %84 verimle sentezlendi. Elde edilen 79 bileşiği daha sonra derişik HCl ile MeOH içerisinde 2 gün boyunca karıştırıldı ve 90 bileşiği elde edildi. Safılaştırma işlemlerinin ardından 90 düşük verimlerle elde edilmiştir (Şekil 3.2).



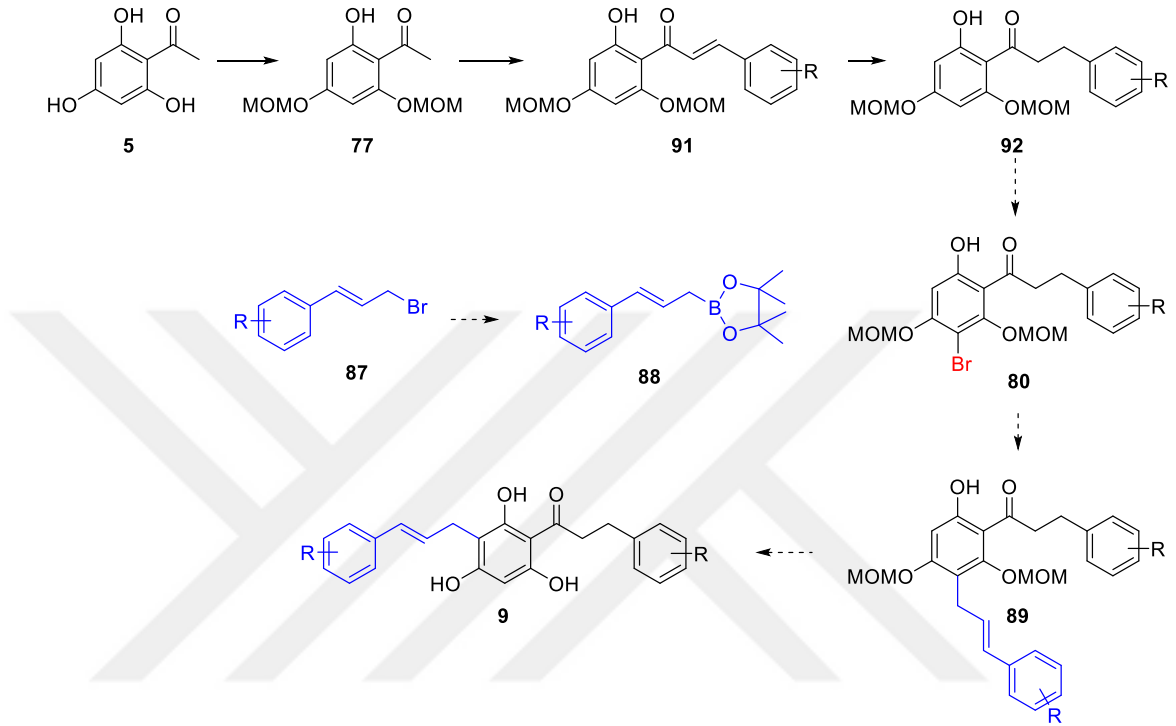
Şekil 3.2. 90'nin sentezi

Karşılaşılan düşük verimler ve ürün karışımının saflaştırma problemlerinden dolayı 79 bileşiğinin ilk önce Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyon reaksiyonuna tabi tutulması ve daha sonra ise koruyucu grupların uzaklaştırması düşünüldü. Yapılan reaksiyonlar neticesinde çift bağın indirgendiği, brom grubunun molekülden ayrıldığı ve ayrıca koruyucu grupların da uzaklaşmış olan 82 bileşiği elde edildi (Şekil 3.3).



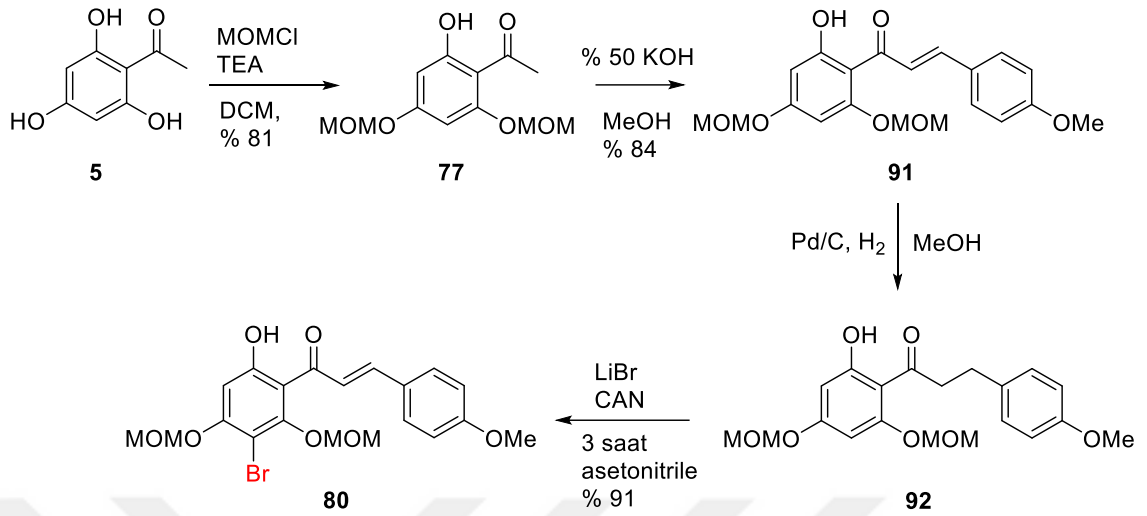
Şekil 3.3. 82'nin sentezi

Uygulanan yöntemlerle **80** bileşiğine ulaşamadığından B planı olarak Şekil 3.4'deki yöntem alternatif olarak düşünüldü.



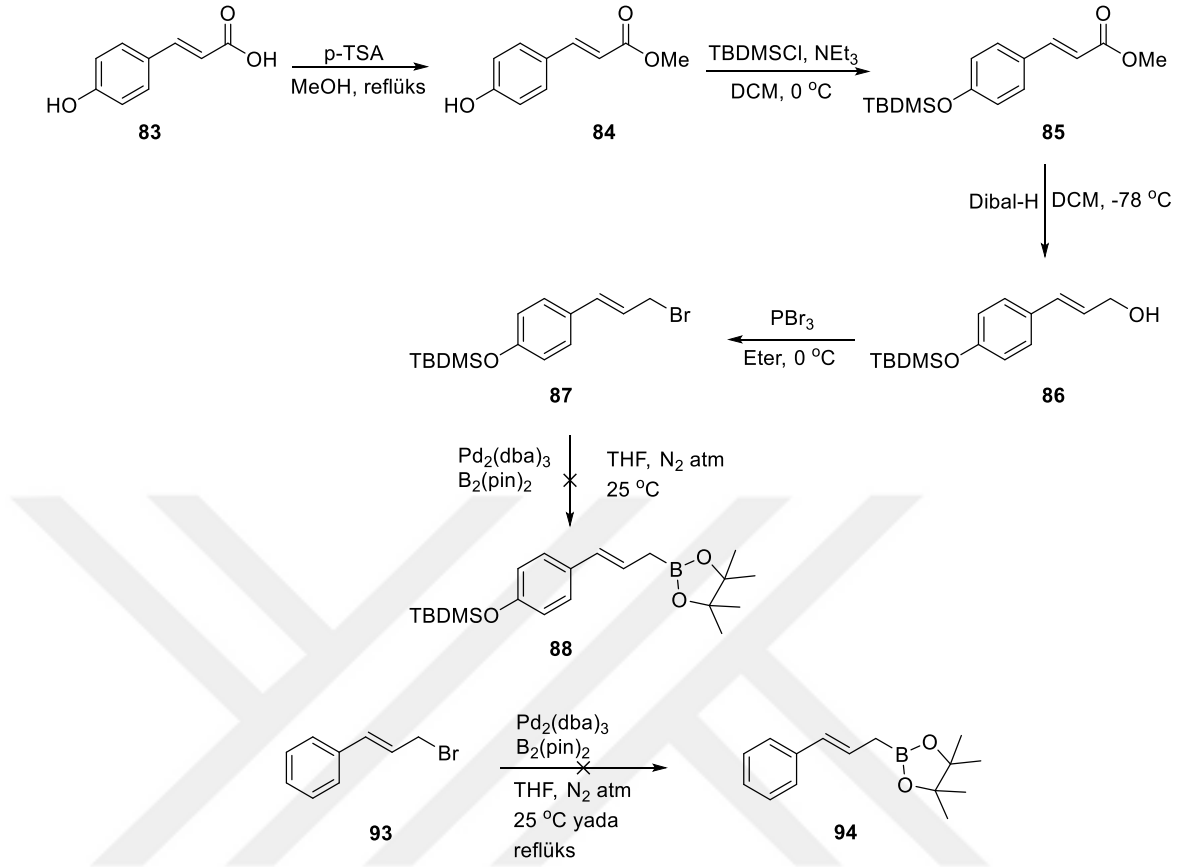
Şekil 3.4. Alternatif sentez planı

Hedef olarak **80** bileşiğinin sentezlenmesi planlandı. Bunun için trihidroksiasetofenon (**3**) MOMCl ile muamelesinden **77** bileşiği %81 verim ile sentezlendi. Sentezlenen **77** bileşiği *p*-metoksibenzaldehit ile kondensasyon reaksiyonuna tabi tutularak **91** bileşiği %84 verim ile elde edildi. Daha sonra **91** bileşiğinin Pd/C katalizörü eşliğinde **92** bileşiği sentezlendi. Elde edilen **92** bileşiği CAN ve LiBr ile reaksiyonundan **80** bileşiği oldukça yüksek verimle elde edildi (%91 verim) (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. 80'nin sentezi

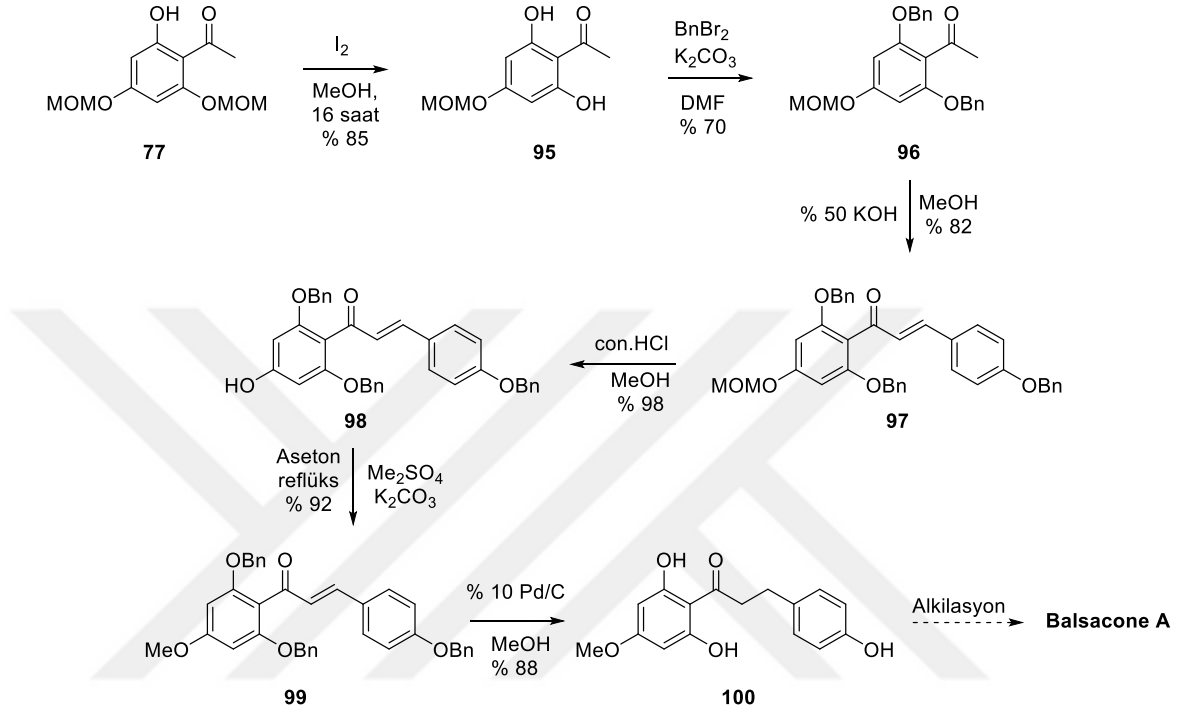
Şekil 3.4'deki sentez planına göre **80** bileşiği elde edildikten sonra borik ester türevlerini hazırlayarak **80** bileşiği ile Suzuki reaksiyonu üzerinden molekülün sentezlenmesi hedeflenmektedir. Bunun için *p*-hidroksisinnamil bromür (**87**) ticari olarak satılmadığından bu bileşiği elde etmek için *p*-hidroksisinnamikasit'ten çıkılarak dört kademe reaksiyon üzerinden sentez planlanmıştır. İlk olarak *p*-hidroksisinnamik asit (**83**) *p*-TSA katalizörlüğünde MeOH içerisinde metil esteri **84**'e dönüştürüldü. Daha sonra fenolik hidroksil grubu TBDMSiCl ile korunarak bileşik **85** elde edildi. Korunmuş ester **85** Dibal-H ile ilgili alkole indirgendi ve sonra PBr₃ ilgili sinnamil bromür **87**'e dönüştürüldü (Şekil 3.6). **87** Bileşiği Pd₂(dba)₃ ve B₂(pin)₂ kullanılarak inert ortamda reaksiyona tabi tutuldu ve hedeflenen borik ester türevi elde edilemedi. Reaksiyon farklı sıcaklıklarda ve farklı ekivalentler kullanılarak tekrarlanmasına rağmen borik ester türevi **88** elde edilemedi. Reaksiyon ticari olarak satın alınan sinnamilbromür **93** kullanılarak da tekrar edilmesine rağmen yine hedef bileşik sentezlenemedi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. *p*-Hidroksisinnamil (**87**) bromürün sentezi

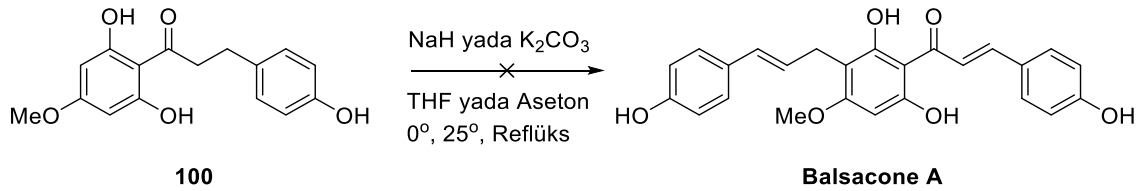
Buraya kadar Balsacone **A**'nın sentezi için yapılan çalışmalar sonucu hedef bileşik elde edilememiştir. Bunun için yeni bir sentez planı düşünüldü ve bu sentez planı Şekil 3.7'de görülmektedir. Balsacone **A**'nın yapısı incelendiğinde ortadaki aromatik halkada metoksi (OMe) fonksiyonel grubu bulunmaktadır. Bu grubu halkaya yerleştirmek için daha önce sentezlenen **77** bileşiği I_2 varlığında MeOH içerisinde karıştırılarak %85 verimle **95** sentezlendi. Elde edilen **95** bileşiği BnBr_2 ile muamele edilmek suretiyle fenolik hidroksil grupları korunarak **96** bileşiği elde edildi. Elde edilen **96** bileşiğinin uygun benzaldehit türevi ile kondensasyon reaksiyonu sonucu **97** bileşiği %82 verimle sentezlendi. **97** bileşiğinin derişik HCl ile muamelesinden %98 verimle **98** elde edildi. **98** Bileşiğinin Me_2SO_4 ile reaksiyonu sonucunda aromatik halkadaki hidroksil fonksiyonel grubunun metoksiye dönüşmüş olduğu **99** bileşiği elde edilmiş oldu. **99** bileşiğinin Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyonu ile **100** bileşiği elde edildi. Bu sayede hem korucu gruplar uzaklaştırılmış oldu hem de çift bağ indirgenmiş oldu. Dolayısıyla **100** bileşiği

üzerinden gerçekleştirilecek alkilasyon reaksiyonu neticesinde Balsacone A'nın sentezlenmesi planlandı.



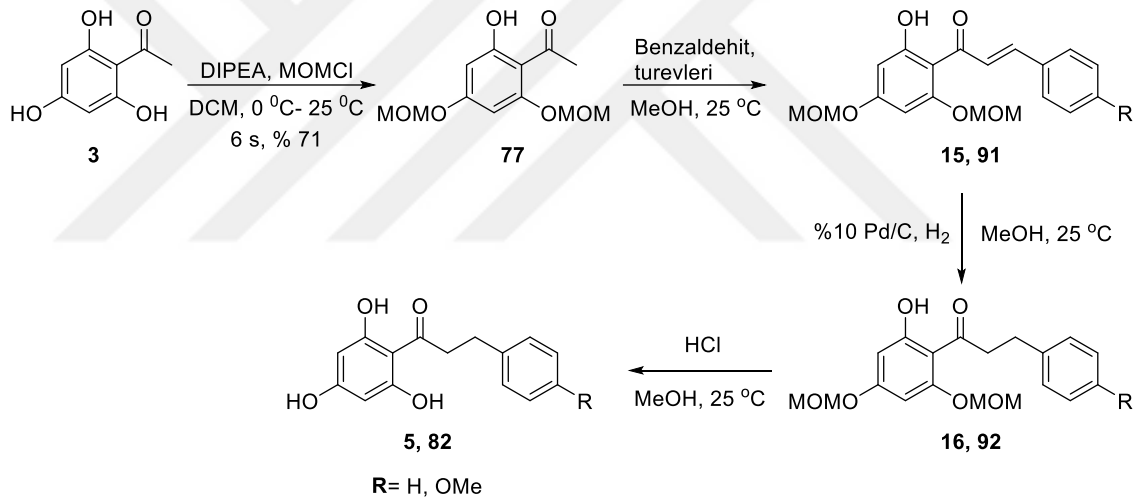
Şekil 3.7. Yeni Balsacone A sentez planı

100 bileşiğinin daha önce hazırlanan sinnamil bromür türevleri ile bazik ortamda C-alkilasyon denemeleri yapıldı. Bu denemelerde baz olarak NaH ve K_2CO_3 ve çözücü olarak da THF ve aseton kullanılmasına ve ayrıca çok çeşitli sıcaklıklarda reaksiyon gerçekleştirilmesine rağmen C-alkilasyon reaksiyonu üzerinden Balsacone A sentezlenemedi (Şekil 3.8).



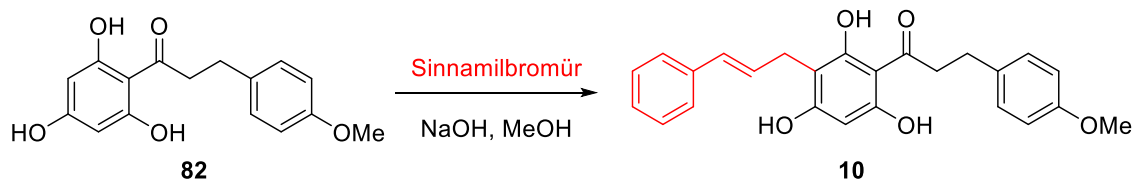
Şekil 3.8. Balsacone A'nın sentez yöntemi

Üç farklı strateji ve reaksiyon şartlarında yapılan birçok değişikliğe rağmen Balsacone A'nın sentezi gerçekleştirilemedi. Bunun üzerine Balsacone A'nın türevlerinin sentezleri üzerinde yoğunlaşıldı. Bu amaçla trihidroksiasetofenon (**3**) çıkış bileşiği olarak seçildi. Bu çıkış bileşiği üzerinden şekil 3.9'da gösterilen sentez planına göre **12** nolu bileşiğin üzerinden uygun sinnamil bromür türevleri ile yapılacak olan alkilasyon reaksiyonu neticesinde Balsacone A'nın türevlerinin sentezlenmeleri hedeflendi. Bunun için öncelikle 2,4,6-trihidroksiasetofenon (**3**)'ün MOMCl ile reaksiyonundan **77** elde edildi. **77**'nin uygun benzaldehitler ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu korunmuş kalkon türevi **15** ve **91**'in hidrojenasyonu ile muamelesini takiben HCl neticesinde **5** ve **82** nolu bileşikler elde edildi.



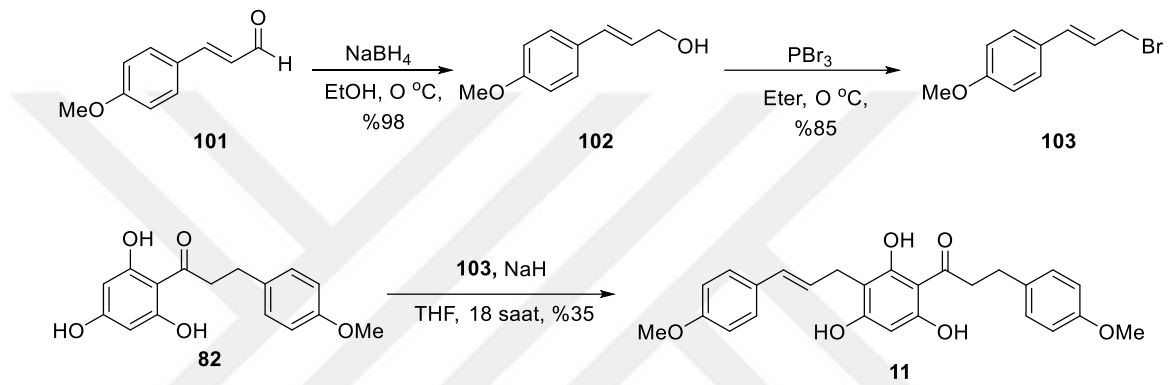
Şekil 3.9. 2,4,6-trihidroksiasetofenon (**3**)'ün çıkış bileşiği olarak kullanıldığı sentez planı.

Sentezlenen **82** bileşiğinin MeOH içerisinde ve NaOH varlığında sinnamilbromür ile muamelesinden **7** nolu bileşik %15 verimle elde edildi (Şekil 3.10).



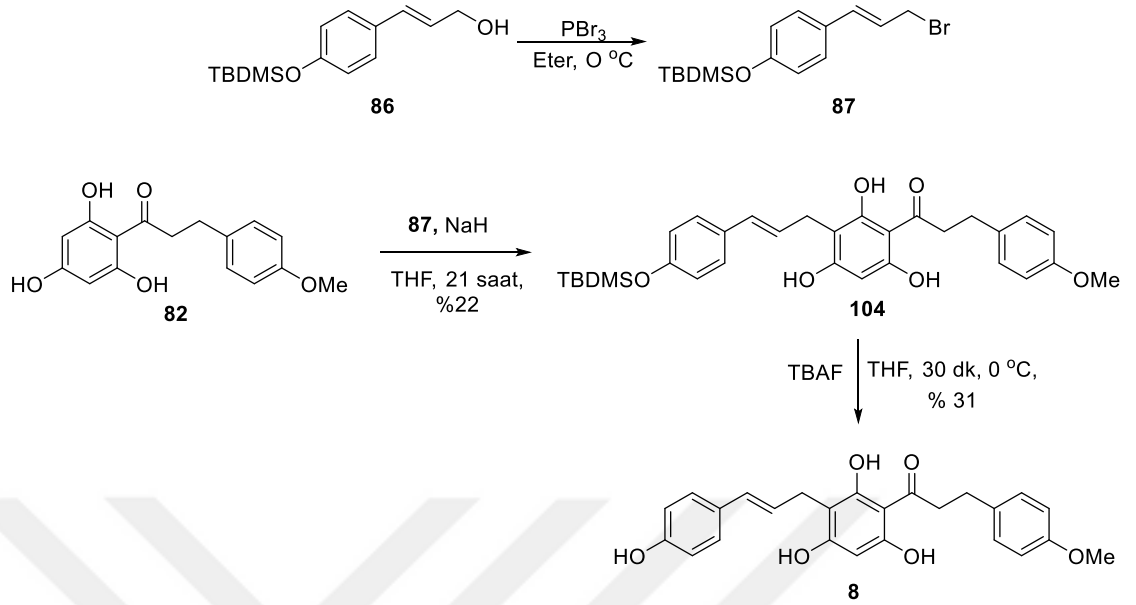
Şekil 3.10. 10'unn sentezi

82 Bileşiğı üzerinden alkilasyon reaksiyonu bu defa *p*-metoksisinnamilbromür (**103**) ile yapıldı **82**'nin NaH varlığında *p*-metoksisinnamilbromür (**103**) ile reaksiyonundan **11** %35 verimle elde edildi. **11** sentezlenirken yukarıdaki yöntemin aynısı ilk olarak denendi. Fakat bu reaksiyon şartlarında alkilasyon gerçekleştirilemedi. Burada *p*-metoksisinnamil bromür NaOH ile reaksiyona girerek *p*-metoksisinnamilalkol oluşmaktadır. Bu durumdan kurtulmak için NaH kullanılarak inert şartlarda reaksiyon gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.11).



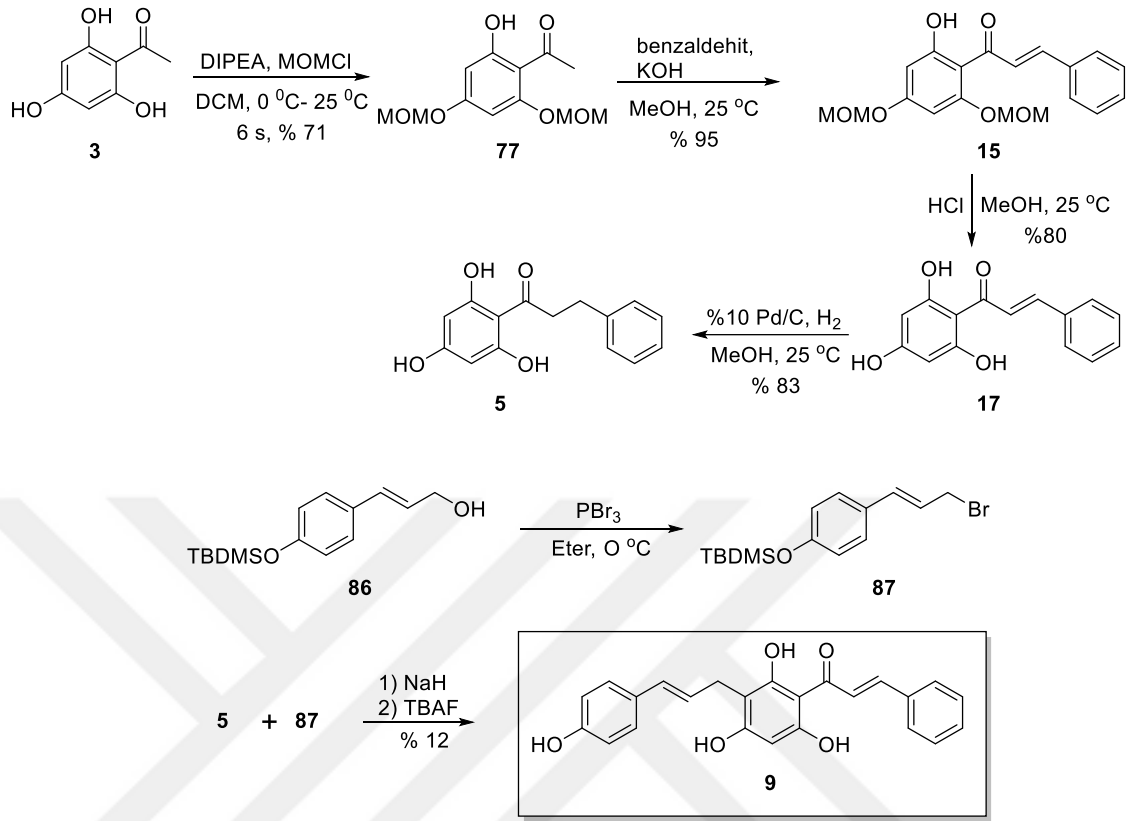
Şekil 3.11. **11** bileşiğinin sentezi.

Diğer bir türev olan **8**'in sentezi için Şekil 3.12'deki yöntem takip edildi. Bunun için **82** ile *p*-hidroksisinnamilbromür (**103**)'ün reaksiyonundan ilgili ürünün sentezlenmesi hedeflendi. Öncelikle *p*-hidroksisinnamil bromür (**83**) TBDMSCl ile muamele edilerek fenolik hidroksil grubu korundu. Daha sonra **82** bileşiğı NaH varlığında **87** bileşiğı ile reaksiyona tabi tutuldu. Elde edilen **104** bileşiğinin TBAF ile muamelesinden koruyucu grup uzaklaştırılarak hedef molekül **8** sentezlendi (Şekil 3.12).



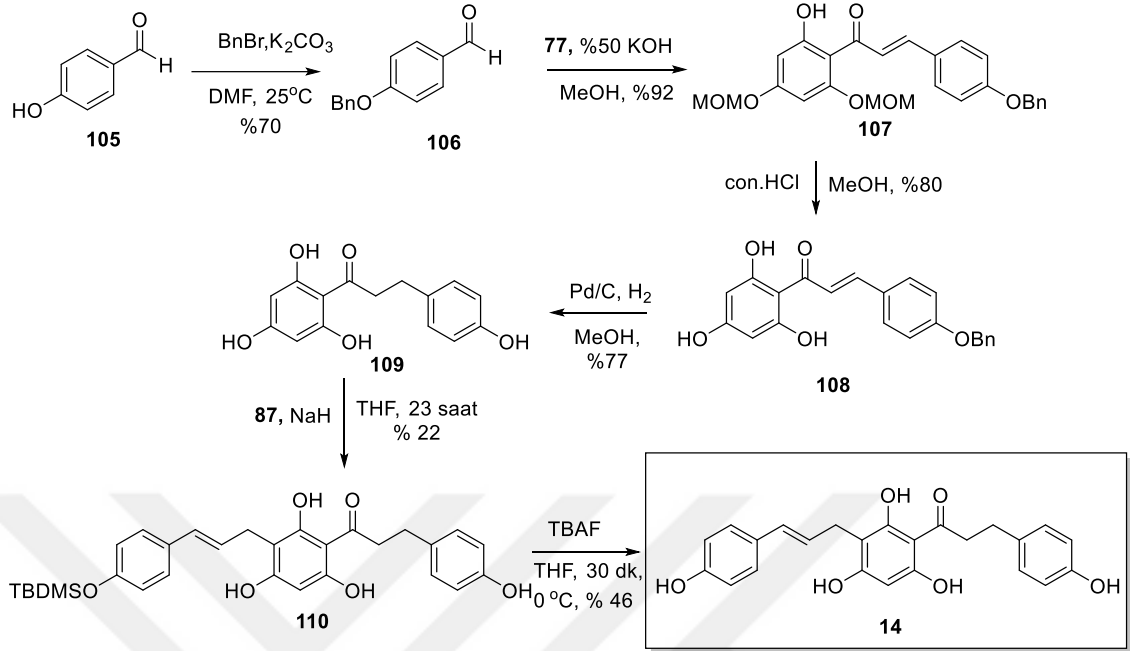
Şekil 3.12. 8'in sentezi

9 bileşiğinin eldesi için takip edilen sentez planı şekil 3.13'de gösterilmektedir. Buna göre **17** bileşiği **3** bileşiğinden çıkılarak toplamda %51 verim ile 3 kademedede sentezlendi. **17** bileşiğinin Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyonu neticesinde **5** bileşiği %83 verimle elde edildi. **5** bileşiğinin NaH varlığında THF içerisinde **87** bileşiği ile alkilasyon reaksiyonunu takiben elde edilen ara ürünün TBAF ile muamelesinden **9** bileşiği %12 verimle elde edildi.



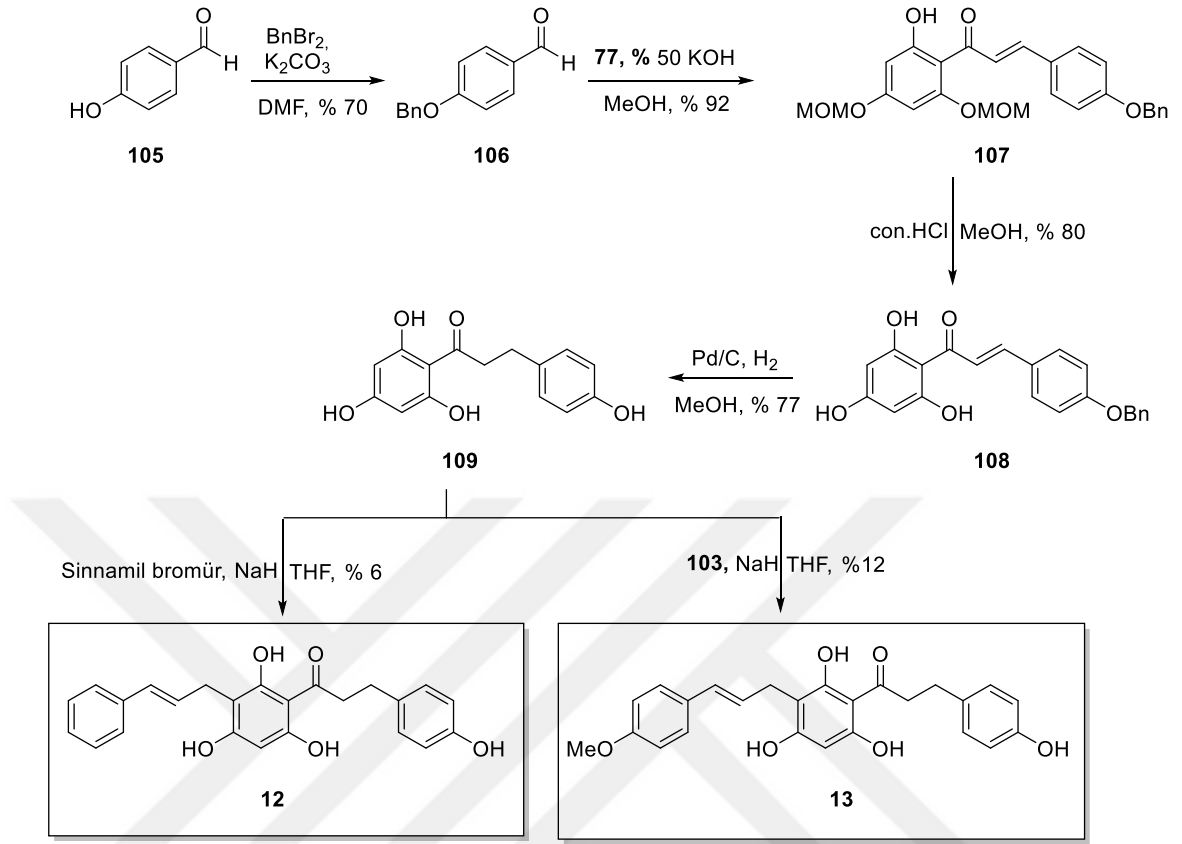
Şekil 3.13. **9** bileşiğinin sentezi

14'ün sentez planı Şekil 3.14'de gösterilmektedir. Öncelikle **105** bileşiğindeki fenolik hidroksil grubu korunarak benzaldehit **106** elde edildi. **106**'nın **77** ile KOH varlığında kondenzasyon reaksiyonu ile **108** sentezlendi. **108** bileşiğinin HCl ile muamelesini takiben hidrojenasyonu neticesinde **109** bileşiği elde edildi. **109**'un NaH varlığında **87** ile alkilasyon reaksiyonunu takiben elde edilen ara ürünün TBAF ile muamelesinden **14** %46 verimle sentezlendi.



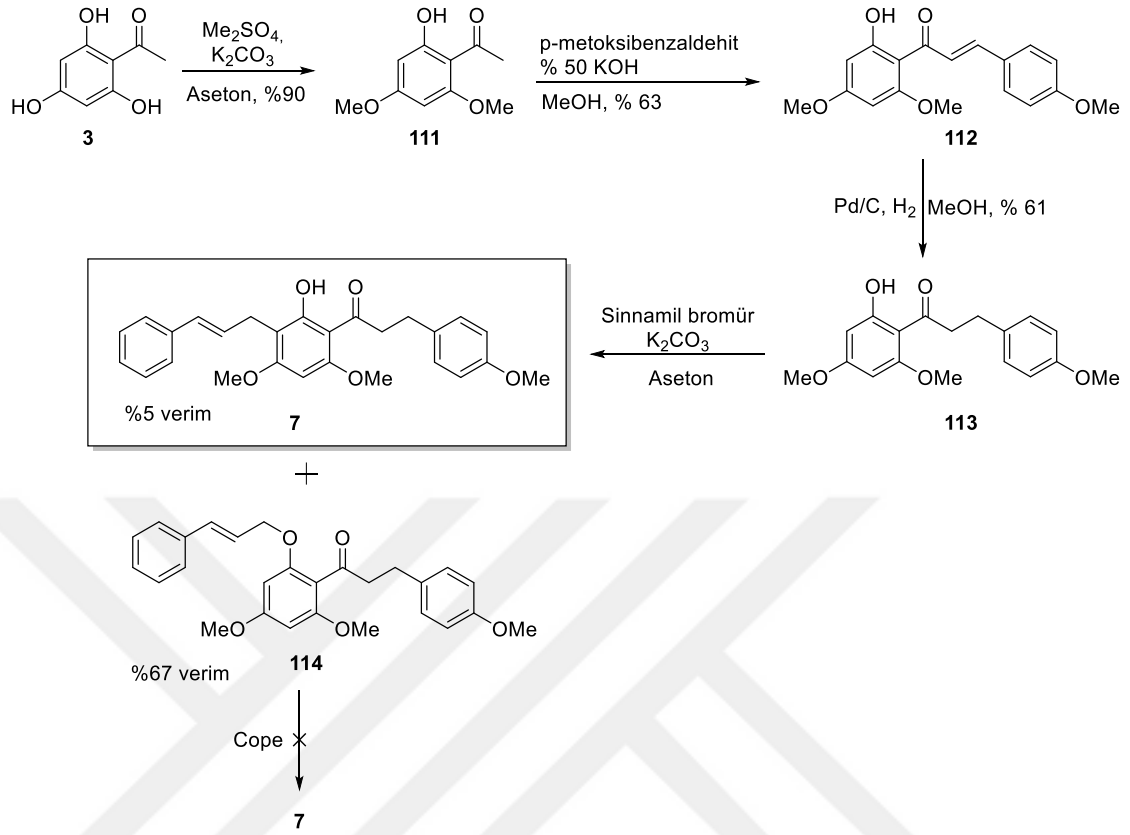
Şekil 3.14. 14 bileşiğinin sentezi

12 ve **13** nolu bileşiklerin sentezi Şekil 3.15’de gösterilmektedir. **109** bileşiğinin NaH varlığında sinnamilbromür ile reaksiyonundan **12** bileşiği ve **103** ile reaksiyonundan ise **13** bileşiği elde edildi.



Şekil 3.15. 12 ve 13 nolu bileşiklerinin sentezleri

7 bileşğini sentezlemek için ilk önce trihidrokisiasetofenonun (3) hidroksi grupları metillenerek 111 nolu bileşik %90 verim ile sentezlendi. Elde edilen 111 daha sonra uygun benzaldehit türevi ile kondensasyonu sonucu 112 nolu bileşik %63 verimle sentezlendi ve Pd/C katalizörü eşliğinde hidrejanasyon sonucu 113 nolu bileşik sentezlendi. Elde edilen 113 daha sonra K_2CO_3 ve sinnamilbromür ile birlikte reaksiyonu sonucu C-alkilasyon sonucu 7 nolu türev %5 verim ile sentezlendi. %67 verim ile sonucu O-alkilasyon reaksiyonu sonucu 114 elde edildi. 114 bileşiği daha sonra yüksek sıcaklarda cope reaksiyonu denemesi sonucu 7 türevin sentezlenmesi gerçekleştirilemedi (Şekil 3.16).



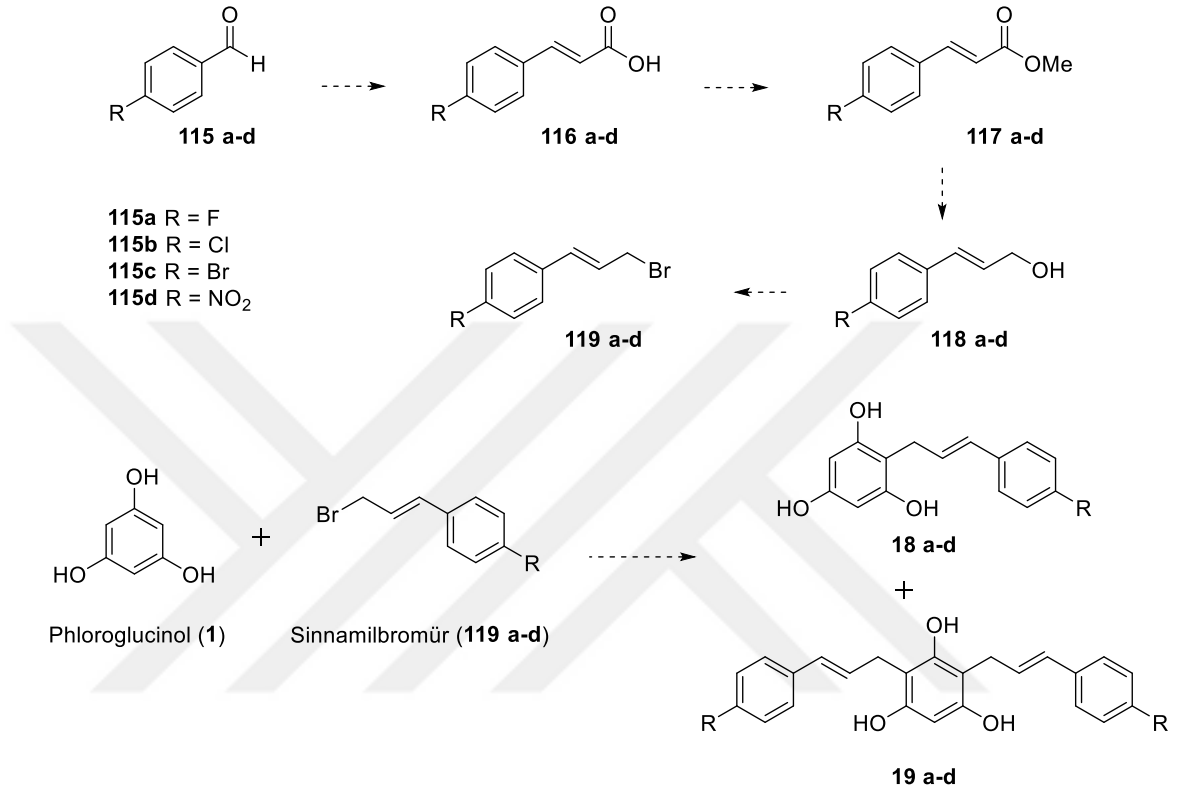
Şekil 3.16. 7 bileşiğin sentez planı

Balsacone A ve 8 türevleri üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde Balsacone A'nın sentezi yapılan birçok denemeye rağmen gerçekleştirilemedi. Fakat çalışma kapsamında hedeflenen 8 türevin sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir.

Mono ve Bis-Sinnamil Sübstütüe Phloroglucinol Türevlerinin Sentez Çalışmaları

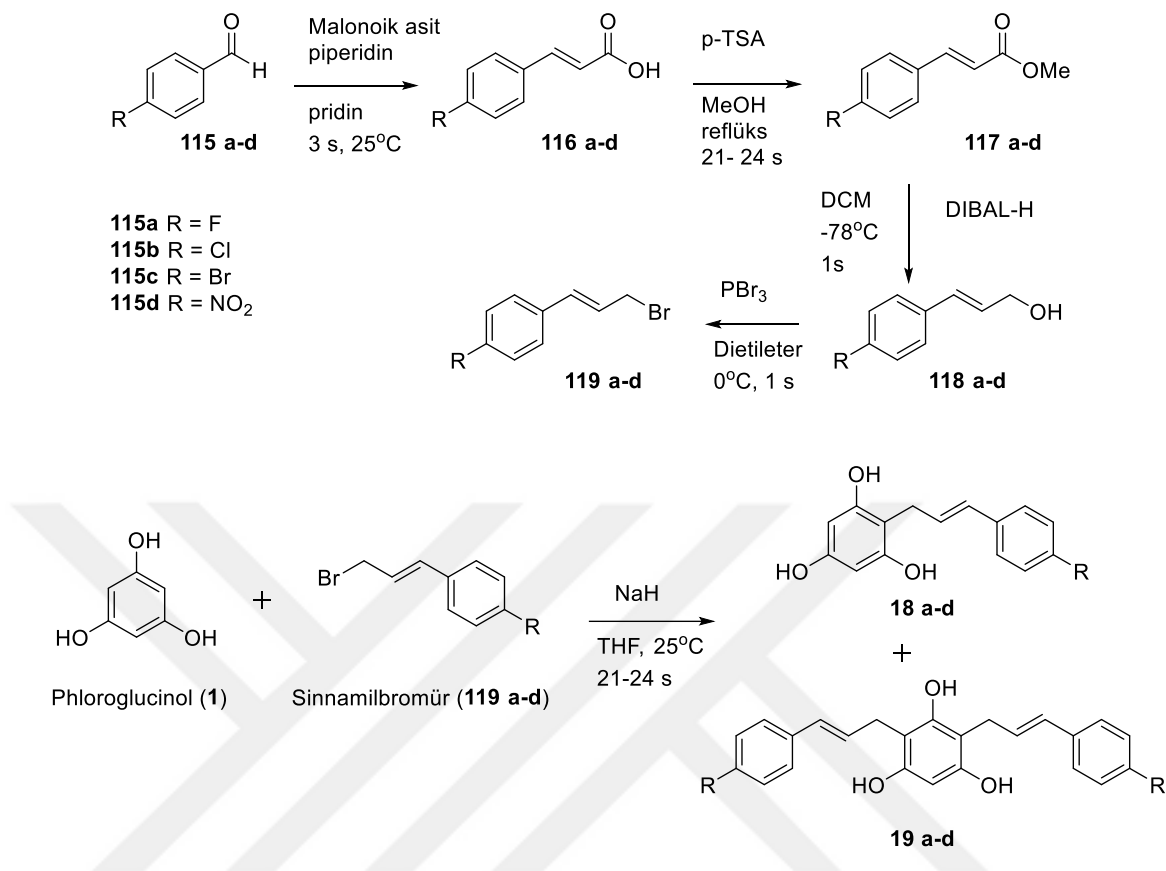
Bu tez çalışması kapsamında ikinci olarak phloroglucinol'ün mono ve bis-sinnamil sübstütüe türevlerinin sentezleri planlanmıştır. Phloroglucinol (1)'in şimdiye kadar rapor edilen birçok çalışmada çok iyi bir aktivite sonuçları göstermiştir (Lee *et al.* 2015). Mono ve Bis-Sinnamil sübstütüe phloroglucinol türevlerinin dizaynı yapılırken yapısında hem phloroglucinol birimi hem de sinnamil grubu ihtiva eden hibrit bileşiklerin elde edilmeleri planlandı. Böylelikle sentezlenecek olan hibrit bileşiklerin biyolojik olarak çok daha aktif olabilecekleri düşünüldü. Bu seri bileşikler için tasarlanan sentez planı Şekil

3.17’de görülmektedir. Hedef bileşikler phloroglucinol’ün uygun sinnamilbromür türevleri ile alkilasyon reaksiyonu neticesinde elde edilmektedir.



Şekil 3.17. Phloroglucinol’ün mono ve bis alkilasyon ürünlerinin sentez planı.

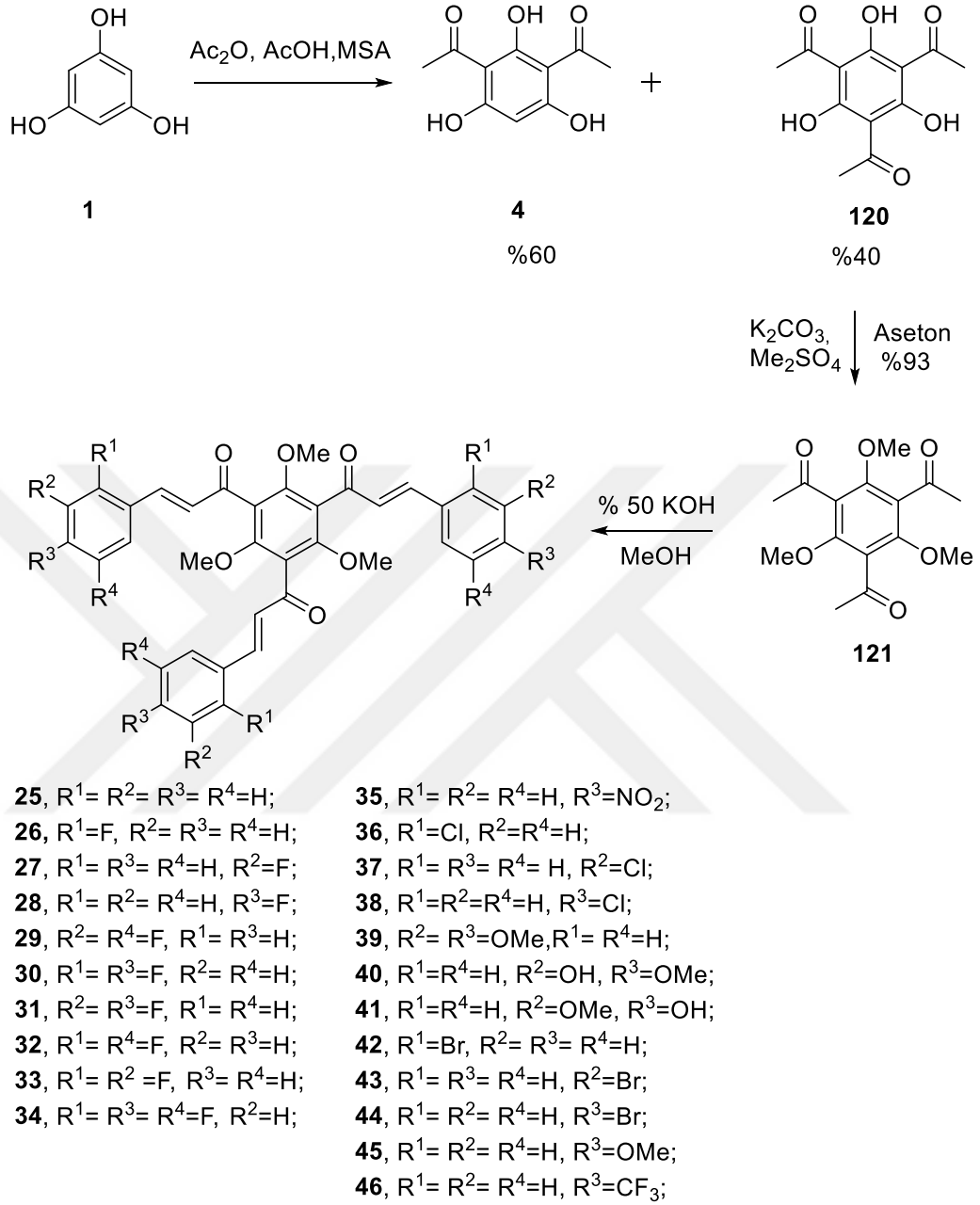
Sinnamil bromür türevleri ticari olarak satılmamaktadır. Dolayısıyla bu bileşikler ilgili benzaldehitlerden çıkılarak 4 kademedeki sentezlendi. Benzaldehitler **115 a-d**’nin malonik asit ile reaksiyonundan sinnamik asit türevleri **116 a-d** %54-97 verimlerle elde edildi. Sinnamik asit türevlerinin *p*-TSA katalizörlüğünde MeOH içerisinde ısıtılmasıyla ester türevleri **117 a-d** ileri bir saflaştırma işlemine gerek duyulmaksızın elde edildi. Ester türevleri **117 a-d**’nin DIBAL-H ile muamelesinden ilgili sinnamilalkoller **118 a-d** sentezlenerek bu bileşiklerin PBr₃ ile reaksiyonundan ilgili sinnamil bromür türevleri elde edildi. Phloroglucinol (**1**)’in inert ortamda, kuru THF içerisinde ve NaH varlığında sinnamilbromür türevleri ile olan reaksiyonundan hedef bileşikler %35-60 verimlerle sentezlendi (Şekil 3.18).



Şekil 3.18. Phloroglucinol'ün mono ve bis alkilasyon ürünlerinin sentezleri

Triasetilphloroglucinol Türevlerinin Sentez Çalışmaları

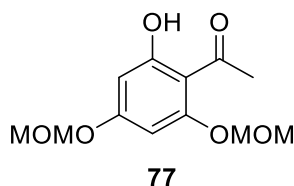
Bu tez çalışması kapsamında sentezleri hedeflenen üçüncü seri bileşik grubu tris-kalkon bileşikleridir. Sentez planı şekil 3.19'da gösterilmektedir. Hedef moleküller phloroglucinol'den çıkılarak 3 basamakta sentezlendi. İlk basamakta phloroglucinol Ac₂O ve AcOH varlığında MSA ile reaksiyona tabi tutulmuş ve triasetilphloroglucinol (**120**) %40 verimle elde edildi. Triasetilphloroglucinol (**120**)'nin Me₂SO₄ ile reaksiyonundan **121** bileşiği %93 verimle sentezlendi. Elde edilen **120** bileşiğinin ilgili benzaldehitler ile kondenzasyon reaksiyonu neticesinde hedef bileşikler elde edildi.



Şekil 3.19. Triasetilphloroglucinol türevleri

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

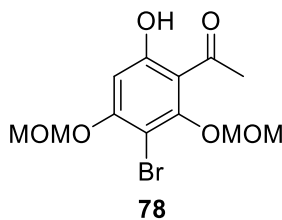
1-(2-hidroksi-4,6-bis(metoksimetoksi)fenil)etan-1-on (77) Bileşiğinin Sentezi



3 (4,8 g, 28,5 mmol) bileşiği DCM (20 mL) içerisinde çözülüp üzerine 0°C’de azot atmosferinde DIPEA (13 mL, 82,5 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon 20 dakika karıştıktan sonra aynı sıcaklıkta MOMCl (5 mL, 67,08 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 0°C’de 20 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon su (50 mL) ilave edildikten sonra durduruldu. Karışım EtOAc (70×3 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika gel kolonda EtOAc/Hek (%25) ile madde saflaştırıldı. **77** bileşiği, 5,15 g, %71 verimle renksiz sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0,53$ (%40 EtOAc/Hek).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.72 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).

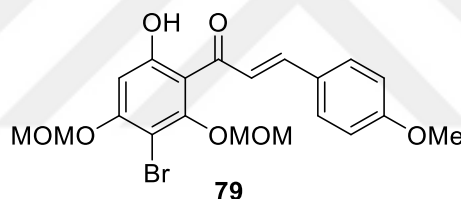
1-(3-bromo-6-hidroksi-2,4-bis(metoksi-metoksi)fenil)etan-1-on (78) Bileşiğini Sentezi:



CAN (235 mg, 0.43 mmol) ve LiBr (38 mg, 0.43 mmol) asetonitrilde çözüldükten sonra **77** (100 mg, 0.39 mmol) azot atmosferinde ve oda sıcaklığında reaksiyona ilave edildi. 140 dakika sonra reaksiyon su ilave edildikten sonra durduruldu. Karışım EtOAc (30×3 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. **48** bileşiği 110 mg, %84 verimle renksiz sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0,3$ (%20 EtOAc/Hek)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.43 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.52 (s, 6H), 2.69 (s, 3H).

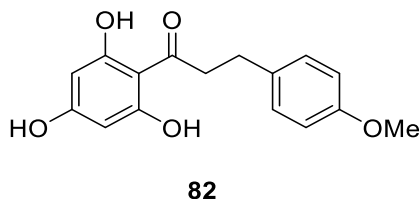
(E)-1-(3-bromo-6-hidroksi-2,4-bis(metoksi-metoksi)fenil)-3-(4-metksifenil)prop-2-en-1-on (79**) Bileşiğinin Sentezi**



MeOH (5 mL) içerisinde çözülmüş **78** (110 mg, 0.33 mmol) bileşiği üzerine *p*-metoksi benzaldehit (0,08 mL, 0.66 mmol) ilave edildi. Daha sonra %50 KOH (1 mL) yavaş yavaş karışıma eklendi. Reaksiyon 18 saat karıştıktan sonra MeOH uzaklaştırıldı. Reaksiyon 2M HCl ile durduruldu. Karışım EtOAc (50×2 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda EtOAc/Hek (%40) ile madde saflaştırıldı. **79** bileşiği, 126 mg, %84 verimle sarı katı madde olarak elde edildi. $R_f = 0,5$ (%40 EtOAc/Hek)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.62 (s, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.31 (d, $J = 1.8$ Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 6H).

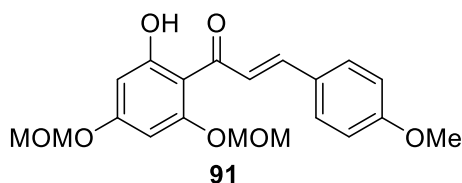
3-(4-metoksi fenil)-1-(2,4,6-trihidroksi fenil)propan-1-on (82) Bileşiğinin Sentezi



MeOH (15 mL) içerisinde çözünmüş **79** (635 mg, 1.4 mmol) bileşiği %10 Pd/C (60 mg) katalizörlüğünde, H₂ atmosferinde 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı silika gel kolonda kolonda EtOAc/Hek (%40) ile saflaştırıldı. **82** (112 mg) %28 verim ile beyaz katı madde elde edildi. R_f = 0,3 (%40 EtOAc/Hek)

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 11.77 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 3.02 – 2.89 (m, 2H).

(E)-1-(2-hidroksi-4,6-bis(metoksi metoksi)fenil)-3-(4-metoksi fenil)prop-2-en-1-on (91) Bileşiğinin Sentezi



MeOH (5 mL) içerisinde çözünmüş **77** (200 mg, 0,78 mmol) bileşiği üzerine *p*-metoksi benzaldehit (0,2 mL, 1,56 mmol) ilave edildi. Daha sonra %50 KOH (1,25 mL) yavaş yavaş karışıma eklendi. Reaksiyon 18 saat karıştıktan sonra MeOH uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek ile çöktürüldü. **91** bileşiği, 247 mg, %84 verimle sarı katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 100-101°C. R_f = 0,5 (%40 EtOAc/Hek)

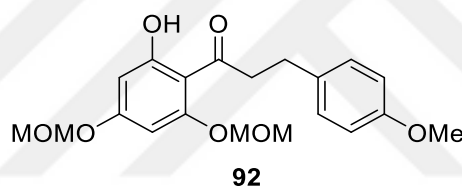
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.92 (s, 1H), 7.87 – 7.73 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.1, 167.5, 163.5, 161.7, 160.0, 142.9, 130.3, 128.4, 125.2, 114.6, 107.8, 97.7, 95.4, 94.9, 94.23, 57.1, 56.7, 55.6.

IR (neat cm⁻¹) 2957, 2836, 1625

1-(2-hidroksi-4,6-bis(metoksi-metoksi)fenil)-3-(4-metoksi-fenil)propan-1-on (92)

Bileşiminin Sentezi



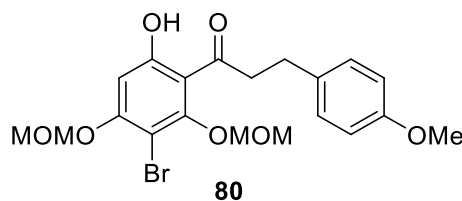
MeOH (10 mL) içerisinde çözünmüş **91** (245 mg, 0,65 mmol) bileşiği %10 Pd/C (25 mg) katalizörlüğünde, H₂ atmosferinde 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım silika gel (5 g)'den süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. İlave bir saflaştırmaya ihtiyaç duyulmaksızın **92** bileşiği, 203 mg, %83 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 90-91°C. R_f = 0,3 (%20 EtOAc/Hek)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.72 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.36 – 3.30 (m, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 204.9, 167.1, 163.5, 160.4, 158.1, 133.8, 129.5, 114.1, 106.9, 97.5, 94.8, 94.4, 94.2, 56.9, 56.7, 55.5, 46.2, 29.9.

IR (neat cm⁻¹) 2926, 1621, 1151

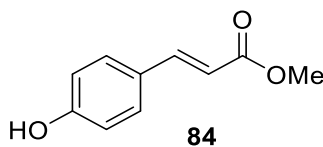
1-(3-bromo-6-hidroksi-2,4-bis(metoksi-metoksi)fenil)-3-(4-metoksi-fenil)propan-1-on (80) Bileşiğinin Sentezi



CAN (150 mg, 0.27 mmol) ve LiBr (24 mg, 0.27 mmol) asetonitrilde çözüldükten sonra **92** (86 mg, 0.25 mmol) azot atmosferinde oda sıcaklığında ilave edildi. 4 saat sonra reaksiyona İTK kontrol edildikten sonra su ilave edilerek durduruldu. Karışım EtOAc (30×3 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **80** bileşiği (103 mg) %91 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.39 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.38 – 3.30 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

Methyl (*E*)-3-(4-hidroksi-fenil)akrilat (84) Bileşiğinin Sentezi

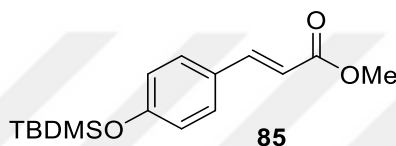


p-Kumarik asit (1 g, 6.1 mmol) MeOH (40 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine katalitik miktarda *p*-TSA ilave edildi ve reaksiyon karışımı 17 saat reflüks edildi. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon NaHCO₃ sulu çözeltisi ilave edilerek durduruldu. EtOAc (50×3 mL) ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü

evaporatörde uzaklaştırıldı. **84** bileşiği 1 g beyaz katı madde olarak %92 verimle elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

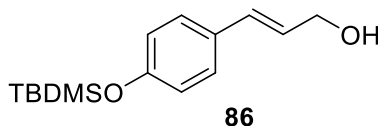
Metil (E)-3-(4-((tert-butil-dimetilsilil)oksi)fenil)akrilat (85) Bileşiğinin Sentezi



84 (500 mg, 2.8 mmol) bileşiği ve TBDMSCl (634 mg, 4.21 mmol) kuru DCM'de çözüldü ve üzerine 0 °C'de TEA (0,6 mL, 4.21 mmol) azot atmosferinde ilave edildi. 1,5 saat karıştıktan sonra İTK ile kontrol edildikten. Reaksiyon NH₄Cl (5 mL) sulu çözeltisi ilave edilerek durduruldu. DCM (50×3 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. **85** bileşiği 817,6 mg %99 verimle renksiz sıvı madde olarak elde edildi. R_f = 0,7 (%20 EtOAc/Hek).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

(E)-3-(4-((tert-butil-dimetil-silil)oksi)fenil)pro-2-en-1-ol (86) Bileşiğinin Sentezi

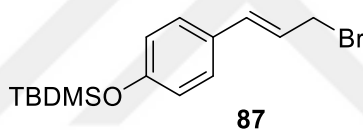


85 (408 mg, 1.39 mmol) bileşiği kuru DCM içerisinde çözüldü ve üzerine -78°C'de yarım saat boyunca DIBAL-H (1.5 M Toluen çözeltisinden 3 mL) azot atmosferinde ilave

edildi. Reaksiyon -78°C 'de yarım saat daha karıştırıldıktan sonra kontrolü bir şekilde MeOH ile NaCl sulu çözeltisi ilave reaksiyon sonlandırılana kadar ilave edildi. Karışım DCM (80×3 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. **86** bileşiği 365 mg %99 verimle renksiz sıvı madde olarak elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.35 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.04 (dt, $J = 15.9, 5.9$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 0.78 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

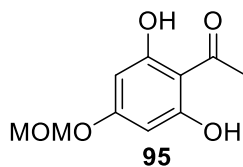
(E)-(4-(3-bromoprop-1-en-1-il)fenoksi)(tert-butil)dimetilsilan (87) Bileşiğinin Sentezi



86 (320 mg, 1.21 mmol) bileşiği eter içerisinde çözüldü ve üzerine 0°C 'de PBr_3 (0.04 mL, 0.38 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 0°C 'de yarım saat karıştırıldıktan sonra NaCl (5 mL) sulu çözeltisi ilave edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımı, eter (25×3 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra K_2CO_3 'dan süzülde. Çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **87** bileşiği 120 mg %96 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.06 (dt, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 0.78 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

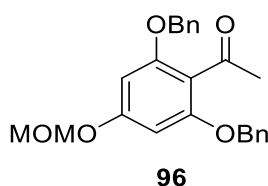
1-(2,6-dihidroksi-4-(metoksi-metoksi)fenil)etan-1-on (95) Bileşiğinin Sentezi



77 (1g, 3.9 mmol) MeOH (20 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine oda sıcaklığında I_2 (400 mg, 1.56 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 16 saat karıştırıldıktan sonra Na_2SO_3 sulu çözeltisi ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Karışım $NaHCO_3$ (2x10 mL)sulu çözeltisi ile yıkandı ve EtAOc (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika gel kolonda (%40 EtAOc/Hek) saflaştırıldı. **95** (704 mg), %85 verimle beyaz renkli, katı madde olarak elde edildi.

1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.04 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

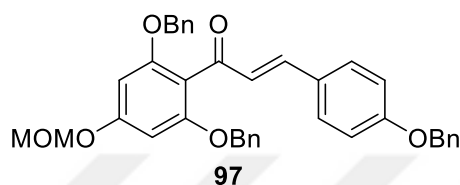
1-(2,6-bis(benziloksi)-4-(metoksi-metoksi)fenil)etan-1-on (96) Bileşiğinin Sentezi



95 (704 mg, 3.3 mmol) ve K_2CO_3 (1 g, 7.26 mmol) üzerine DMF (5 mL) ilave edildi ve daha sonra $BnBr_2$ (1 mL, 8.3 mmol) eklenerek oda sıcaklığında ve azot atmosferinde karıştırıldı. 16 saat sonra reaksiyon NH_4Cl (10 mL) sulu çözeltisi ile durduruldu. Karışım EtOAc (50x2 mL) ile ekstrakte edildi. Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım ürünü silika gel kolonda EtOAc/Hek (%40) ile saflaştırıldı ve **96** (912 mg) %70 verimle beyaz katı madde elde edildi. R_f : 0,36 (%40 EtOAc/Hek)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.27 (m, 10H), 6.33 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.06 (s, 4H), 3.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

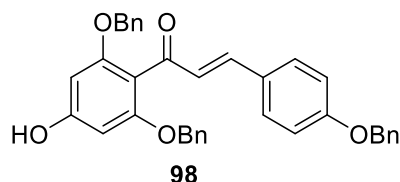
(E)-3-(4-(benziloksi)fenil)-1-(2,6-bis(benziloksi)-4-(metoksi-metoksi)fenil)prop-2-en-1-on (97) Bileşiğinin Sentezi



MeOH (5 mL) içerisinde çözünmüş **96** (912 mg, 2.32 mmol) bileşiği üzerine **106** (738 mg, 3.48 mmol) ilave edildi. Daha sonra %50 KOH (14 mL) yavaş yavaş karışıma eklendi. Reaksiyon 18 saat karıştıktan sonra MeOH uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (50×2 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım silika gel kolonda EtOAc/Hek (%40) ile saflaştırıldı. **97** (1.12 g) %82 verimle sarı katı madde elde edildi. R_f : 1.66 (%40 EtOAc/Hek)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.18 (m, 15H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.05 (s, 4H), 3.46 (s, 3H).

(E)-3-(4-(benziloksi)fenil)-1-(2,6-bis(benziloksi)-4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on (98) Bileşiğinin Sentezi

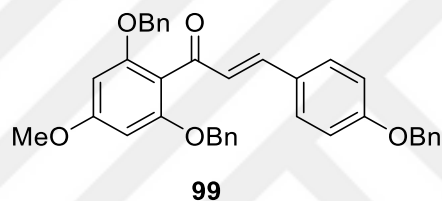


97 (800 mg, 1.36 mmol) MeOH (10 mL) çözüldükten sonra der. HCl (0.1 mL, 1.36 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 gün karıştıktan sonra

reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışımın ürünü silika gel kolonda EtOAc/Hek (%40) ile saflaştırıldı ve **98** (720 mg) %98 verimle sarı katı madde elde edildi. R_f : 0.36 (%40 EtOAc/Hek)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.14 (m, 15H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.89 (s, 4H).

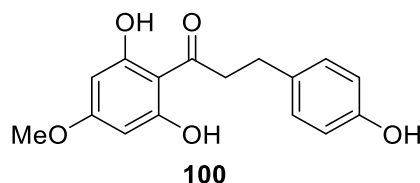
(E)-3-(4-(benziloksi)fenil)-1-(2,6-bis(beniyloksi)-4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (99)
Bileşiğinin Sentezi



98 (25 mg, 0.46 mmol) bileşiği aseton (10 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine oda sıcaklığında K_2CO_3 (95 mg, 0.69 mmol) ilave edildi. Reaksiyon aynı sıcaklıkta Me_2SO_4 (0.05 mL, 0.51 mmol) karışıma ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 14 saat karıştıktan sonra İTK kontrol edilerek reaksiyon süzöldü. Reaksiyonun çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **99** bileşiği, 236 mg, %92 verimle turuncu katı madde olarak elde edildi. R_f : 0,7 (%40 EtOAc/Hek)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.17 (m, 15H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.07 (s, 4H), 3.76 (s, 3H).

1-(2,6-dihidroksi-4-metoksifenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1-on (100) Bileşiğinin Sentezi

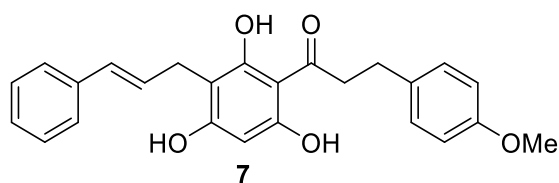


MeOH (15 mL) içerisinde çözünmüş **99** (470 mg, 0.84 mmol) bileşiği %10 Pd/C (50 mg) katalizörlüğünde, H₂ atmosferinde 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı silika gel (5 g)'den süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. İlave bir saflaştırmaya ihtiyaç duyulmaksızın **100** bileşiği, 213 mg, %88 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. R_f : 0.26 (%40 EtOAc/Hek)

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 11.79 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 2.93 – 2.86 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, Acetone) δ 205.2, 166.2, 164.5, 155.7, 132.7, 129.5, 115.3, 105.0, 93.7, 55.1, 46.3, 29.9.

1-(3-Sinnamil-2,4,6-trihidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (7) Bileşiğinin Sentezi



82 (300mg, 1.04 mmol) bileşiği MeOH (15 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine 2 M NaOH (0,65 mL, 1.30 mmol) oda sıcaklığında ilave edildi. Sinnamilbromür (256 mg, 1.30

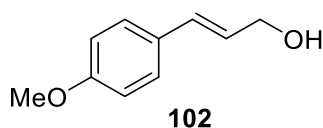
mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi ve reaksiyon 21 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon durduruldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham karışım üzerine ortamın pH'sı 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ilave edildi. EtOAc (50x3 mL) ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı ve Na₂SO₄ ile kurutularak çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Karışım silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı ve **7** bileşiği %15 verimle 50 mg beyaz renkli, katı madde olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 12.2, 7.9 Hz, 3H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.41 – 6.26 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.36 – 3.22 (m, 2H), 2.94 – 2.80 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 206.4, 165.2, 163.9, 161.9, 159.3, 139.6, 135.2, 130.5, 130.4, 129.9, 129.4, 127.58, 126.9, 114.8, 106.3, 105.3, 95.0, 55.6, 47.3, 31.5, 26.6.

IR (neat cm⁻¹) 3026.02, 3004.28, 2942.98, 2836.38, 2698.07, 1601.09, 1223.12

(E)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-ol (102) Bileşiğinin Sentezi

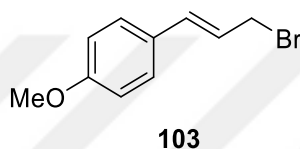


101 (5 g, 30.8 mmol) bileşiği EtOH (60 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine 0°C'de NaBH₄ (1.2 g, 30.8 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 30 dakika oda sıcaklığına gelinceye kadar karıştırıldı. Reaksiyon tekrar 0°C soğutuldu ve üzerine aseton (20 mL) yavaş yavaş ilave edildi ve 10 dakika karıştırıldı. NH₄Cl (50 mL) sulu çözeltisi eklendi. Karışım EtOAc (3x60 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **102** bileşiği, 4 g, %98 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 80-81°C. R_f = 0.16 (%20 EtOAc/Hek)

¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.24 (dt, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H)

IR (neat cm⁻¹) 3269, 2841, 1246

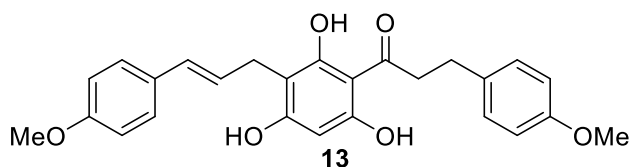
(E)-1-(3-bromoprop-1-en-1-il)-4-metoksibenzen (103) Bileşiğinin Sentezi



102 (483 mg, 2.94 mmol) bileşiği dietileter (35 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine 0°C’de PBr₃ (0.14 mL, 1.47 mmol) ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon NaCl (40 mL) sulu çözeltisi ile durdurularak karışım süzüldü ve çözücüsü uzaklaştırıldı. **103** bileşiği, 569 mg, %85 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.26 (dt, J = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H).

(E)-3-(4-metoksifenil)-1-(2,4,6-trihidroksi-3-(3-(4-metoksifenil)allil)fenil)propan-1-on (13) Bileşiğinin Sentezi



82 (500mg, 1.73 mmol) bileşiği THF (10 mL) içerisinde çözülerek üzerine azot atmosferinde ve oda sıcaklığında NaH (87 mg, 2.17 mmol) ilave edildi. *p*-Metoksi

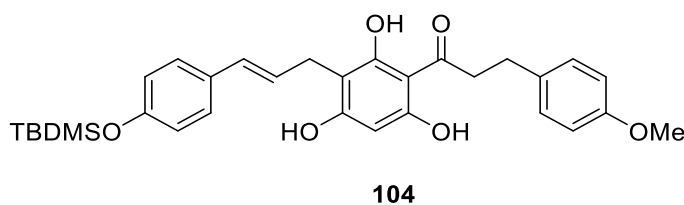
sinnamilbromür (**103**) (412 mg, 2.17 mmol) reaksiyon karışımına ilave edilerek 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham karışım üzerine ortamın pH'sı 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ilave edildi. Karışım EtOAc (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım silika gel kolonda (%40 EtOAc/Hek) saflaştırıldı ve **13** bileşiği (200 mg) %35 verimle açık sarı renkli, katı madde olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 6.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.15 (dt, *J* = 15.8, 6.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.36 – 3.31 (m, 2H), 2.96 – 2.90 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.2, 160.9, 160.9, 158.9, 158.9, 157.7, 157.7, 133.7, 130.6, 129.7, 129.4, 127.38, 125.2, 113.9, 113.9, 104.9, 95.2, 55.3, 46.0, 29.9, 25.8.

IR (neat cm⁻¹) 3322.12, 2929.97, 1609.74, 1511.87, 1246.43, 827.46

(E)-1-(3-(3-(4-((tert-butildimetilsilil)oksi)fenil)allil)-2,4,6-trihidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (104**) Bileşiğinin Sentezi**

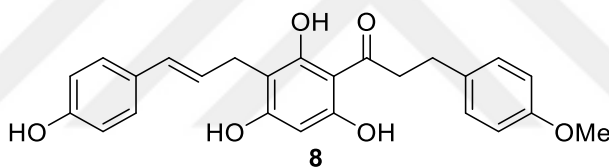


82 (320mg, 1.11 mmol) bileşiği THF (10 mL) içerisinde çözülerek üzerine azot atmosferinde ve oda sıcaklığında NaH (55 mg, 1.39 mmol) ilave edildi. Karışıma **87** (456 mg, 1.39 mmol) bileşiği ilave edildi ve reaksiyon 22 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham karışım üzerine ortamın pH'sı 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl

ilave edildi. Reaksiyon karışımı EtOAc (3x50 mL) ile ekstrakte edilerek organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım silika gel kolonda (%40 EtOAc/Hek) saflaştırıldı ve **104** bileşiği %22 verimle 129 mg sarı renkli, viskoz madde olarak elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.99 (dt, J = 15.9, 6.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.22 – 3.13 (m, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 2H), 0.84 – 0.73 (m, 9H), 0.08 – -0.12 (m, 6H).

(E)-3-(4-metoksifenil)-1-(2,4,6-trihidroksi-3-(3-(4-hidroksifenil)allil)fenil)propan-1-on (8) Bileşiğinin Sentezi



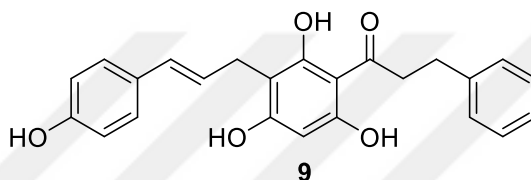
104 (126 mg, 0.23 mmol) bileşiği THF (6 mL) içerisinde çözülerek üzerine azot atmosferinde 0°C'de TBAF (0.28 mL, 0.28 mmol) ilave edildi. Karışım 30 dk 0°C'de karıştırıldı. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham karışım üzerine ortamın pH'sı 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ilave edildi. Karışım EtOAc (3x50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı. **8** (30 mg) %31 verimle beyaz renkli, katı madde olarak elde edildi.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.10 (dt, J = 15.7, 6.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.35 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32 – 3.25 (m, 2H), 2.90 – 2.86 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 205.2, 162.7, 160.6, 158.1, 156.1, 134.0, 130.1, 129.1, 128.9, 128.3, 126.9, 125.6, 114.9, 114.2, 113.6, 105.4, 93.7, 54.4, 46.1, 30.4, 25.20.

IR (neat cm⁻¹) 3321.50, 2929.97, 1609.40, 1512.59, 1245.92, 826.36

(E)-3-fenil-1-(2,4,6-trihidroksi-3-(3-(4-hidroksil)allil)fenil)propan-1-on (9) Bileşiğın Sentezi:



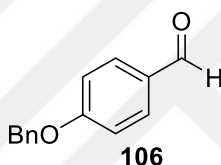
5 (211 mg, 0.82 mmol) bileşiğı THF (5 mL) içerisinde çözülerek üzerine azot atmosferinde ve oda sıcaklığında NaH (41 mg, 1.02 mmol) ilave edildi. Karışım üzerine **87** (335 mg, 1.02 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 2 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon durdurularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham karışım üzerine ortamın pH'sı 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ilave edildi. Karışım EtOAc (50x3 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ ile kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün (160 mg, 0.32 mmol) saflaştırılmaya gerek duyulmadan THF (3 mL)'de çözülerek üzerine azot atmosferinde 0°C'de TBAF (0,38 mL, 0.38 mmol) ilave edildi. 30 dk bu sıcaklıkta karıştırıldı. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham karışım üzerine ortamın pH'sı 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ilave edildi. Karışım EtOAc (3x50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı. **9** (37.5 mg) %12 verimle beyaz renkli, katı madde olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 – 7.19 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.10 (dt, J = 15.8, 6.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.38 – 3.28 (m, 4H), 2.97 – 2.92 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 204.9, 163.9, 162.7, 160.6, 156.1, 142.1, 130.1, 128.9, 128.2, 128.2, 126.9, 125.6, 125.6, 114.9, 105.5, 104.0, 93.7, 45.9, 31.2, 25.2.

IR (neat cm⁻¹) 3322.63, 2924.36, 1609.71, 1512.30, 1435.43, 1218.47, 833.16

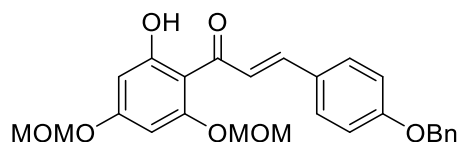
4-(benziloksi)benzaldehyd (**106**) Bileşiminin Sentezi



p-Hidroksi benzaldehyd (**105**) (500 mg, 4.06 mmol) DMF (5 mL) içerisinde çözülerek üzerine oda sıcaklığında ve azot atmosferinde K₂CO₃ (1,4 g, 10.15 mmol) ilave edildi. Daha sonra karışıma benzil bromür (0.5 mL, 4.5 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 3 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi ve NH₄Cl sulu çözeltisi ilave edilerek durduruldu. Karışım EtAOc (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika gel kolonda (%20 EtAOc/Hek) saflaştırıldı. **106** bileşiği (605 mg) %70 verimle beyaz renkli, katı madde olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 – 7.32 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H).

(E)-3-(4-(benziloksi)fenil)-1-(2-hidroksi-4,6-bis(metoksi-metoksi)fenil)prop-2-en-1-on (107) Bileşiğinin Sentezi



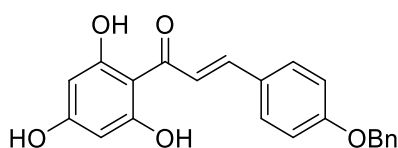
107

77 (490 mg, 1.90 mmol) bileşiği MeOH (10 mL) içerisinde çözülerek olan üzerine **106** (605 mg, 2.85 mmol) ilave edildi. Daha sonra %50 KOH (6.25 mL) yavaş yavaş karışıma eklendi. Reaksiyon 23 saat oda sıcaklığında karıştıktan sonra İTK ile kontrol edilerek durduruldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. EtOAc (3x50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda (%40 EtOAc/Hek) saflaştırıldı. **107** bileşiği (860 mg), %92 verimle sarı renkli, katı madde olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.91 (s, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.9, 167.3, 163.3, 160.6, 159.8, 142.6, 136.5, 130.1, 128.7, 128.4, 128.2, 127.47, 125.1, 115.3, 107.6, 97.5, 95.2, 94.8, 94.1, 70.1, 56.9, 56.5.

(E)-3-(4-(benziloksi)fenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)prop-2-en-1-on (108) Bileşiğinin Sentezi

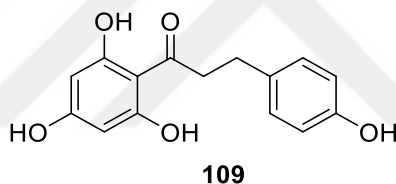


108

107 (770 mg, 1.71 mmol) MeOH (10 mL) içerisinde çözülerek üzerine 12 M HCl (0.3 mL, 3.42 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 23 saat oda sıcaklığında karıştıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. EtAOc (50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı silika gel kolonda (%40 EtAOc/Hek) saflaştırıldı. **108** (495 mg) %80 verimle sarı renkli, katı madde olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (ddd, *J* = 32.8, 18.1, 7.4 Hz, 5H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.87 (s, 2H), 5.14 (s, 2H).

3-(4-hidroksifenil)-1-(2,4,6-trihidroksifenil)propan-1-on (**109**) Bileşiğinin Sentezi

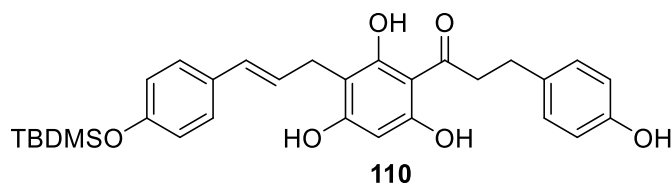


108 (475 mg, 1.31 mmol) bileşiği MeOH (15 mL) içerisinde çözülerek, %10 Pd/C (50 mg) katalizörlüğünde, H₂ atmosferinde 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı silika gel (5 g)'den süzülde ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. İlave bir saflaştırmaya ihtiyaç duyulmadan **109** (278 mg) bileşiği, %77 verimle beyaz renkli, katı madde olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 3.31 – 3.24 (m, 2H), 2.89 – 2.83 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 206.4, 166.1, 165.8, 156.5, 134.0, 130.3, 116.1, 105.3, 95.7, 47.3, 31.5.

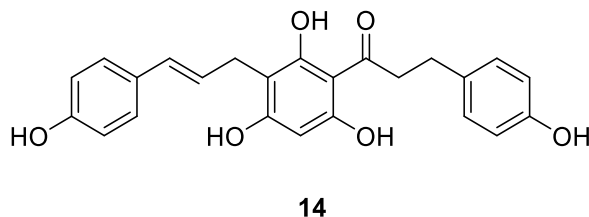
(E)-1-(3-(3-(4-((tert-butildimetilsilil)oksi)fenil)allil)-2,4,6-trihidroksifenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1-on (110) Bileşiğinin Sentezi



109 (172 mg, 0.67 mmol) bileşiği THF (5 mL) içerisinde çözülerek üzerine azot atmosferinde ve oda sıcaklığında NaH (31 mg, 0.78 mmol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı üzerine **87** bileşiği (256 mg, 0.78 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 23 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım üzerine pH 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ilave edildi. EtOAc (3x50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım ürünü silika gel kolonda (%40 EtOAc/Hek) saflaştırıldı ve **110** (78 mg) %22 verimle açık sarı renkli, katı madde elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.54 (dd, J = 8.0, 5.9 Hz, 4H), 6.13 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.22 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.72 – 2.67 (m, 2H).

(E)-3-(4-hidroksifeni)-1-(2,4,6-trihidroksi-3-(3-(4-hidroksifenil)allil)fenil)propan-1-on (14) Bileşiğinin Sentezi



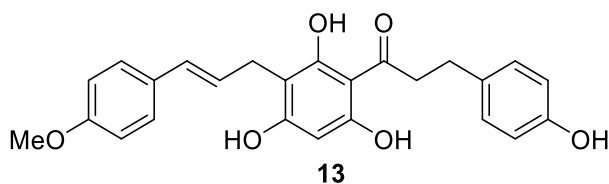
110 (100 mg, 0.19 mmol) THF (3 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine azot atmosferinde 0 °C'de TBAF (0,23 mL, 0.23 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 30 dk 0 °C'de karıştırıldı. İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon durduruldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Karışım üzerine pH 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ilave edildi. EtOAc (3x50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı. **14** (35.5 mg) %46 verimle beyaz renkli, katı madde olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.74 – 6.61 (m, 4H), 6.25 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.10 (dt, *J* = 15.7, 6.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.32 – 3.24 (m, 2H), 2.89 – 2.82 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 205.3, 163.9, 162.7, 160.6, 156.1, 155.2, 132.9, 130.1, 129.1, 128.9, 126.9, 125.6, 114.9, 114.9, 105.4, 104.0, 93.7, 46.3, 30.4, 25.2.

IR (neat cm⁻¹) 3308.98, 3025.21, 1608.94, 1512.77, 1218.10, 829.3

(*E*)-3-(4-hidroksifenil)-1-(2,4,6-trihidroksi-3-(3-(4-metoksifenil)allil)fenil)propan-1-on (**13**) Bileşiğinin Sentezi



109 (228 mg, 0.36 mmol) bileşiği THF (5 mL) içerisinde çözülerek üzerine azot atmosferinde ve oda sıcaklığında NaH (20 mg, 0.45 mmol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı üzerine **103** (102 mg, 0.45 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 23 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışıma üzerine pH 1-2 aralığına gelene kadar 2M HCl ilave edildi. EtOAc (3x50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan

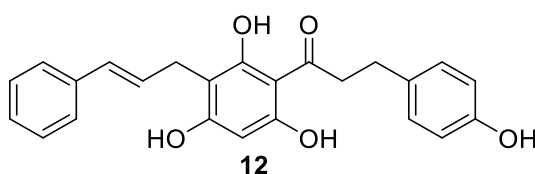
sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışım ürünü silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı ve **13** (19 mg) %12 verimle açık sarı renkli, katı madde olarak elde edildi. R_f: 0.33 (MeOH/DCM %5)

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 14.05 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 6.23 (dt, J = 15.8, 6.5 Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.94 – 2.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, Acetone) δ 205.7, 165.2, 162.9, 160.8, 159.7, 156.4, 133.53, 131.6, 130.2, 129.8, 127.8, 127.1, 115.9, 114.7, 106.5, 105.1, 95.9, 55.5, 46.9, 30.7, 26.2.

IR (neat cm⁻¹) 3321.26, 3025.21, 2931.86, 1691.71, 1613.94, 1513.79, 1247.91, 830,84

1-(3-sinnamil-2,4,6-trihidroksifenil)-3-(4-hidroksifenil)propan-1-on (**12**) Bileşiğinin Sentezi



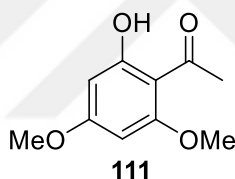
109 (228 mg, 0.83 mmol) bileşiği THF (5 mL) içerisinde çözülerek üzerine azot atmosferinde ve oda sıcaklığında NaH (41 mg, 1.04 mmol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımına sinnamil bromür (254 mg, 1.25 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 23 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışıma pH 1-2 aralığına gelene kadar 2M HCl ilave edildi. EtOAc (50x3 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ ile kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Karışım silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı ve **12** (25 mg) %8 verimle açık kahve renkli, katı madde olarak elde edildi. R_f: 0.33 (%5 MeOH/DCM).

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 14.09 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.49 – 6.32 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.48 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 2.95 – 2.87 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, Acetone) δ 205.7, 165.24, 162.9, 160.9, 156.4, 138.9, 133.5, 130.29, 130.2, 129.5, 129.3, 127.5, 126.7, 116.0, 106.2, 105.1, 95.1, 46.9, 30.7, 26.3.

IR (neat cm^{-1}) 3301.0, 3026.45, 2928.12, 1689.86, 1621.85, 1514.86, 1435.87, 1258.95, 827.88

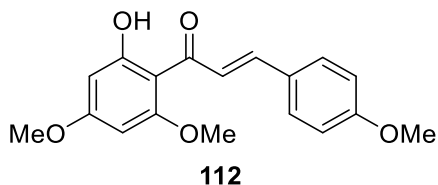
1-(2-hidroksi-4,6-dimetoksifenil)ethan-1-on (111) Bileşiğinin Sentezi



3 (1 g, 5.94 mmol) bileşiği kuru aseton (20 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine oda sıcaklığında K_2CO_3 (1.8 g, 11.89 mmol) ilave edildi. Aynı sıcaklıkta Me_2SO_4 (1.1 mL, 11.89 mmol) karışıma ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon durduruldu ve süzüldü. Süzüldükten sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. **111** bileşiği, 1 g, %90 verimle beyaz renkli, katı madde olarak elde edildi. R_f : 0.83 (%40 EtOAc/Hek)

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.96 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

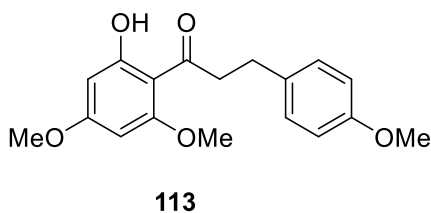
(E)-1-(2-hidroksi-4,6-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (112)
Bileşiminin Sentezi



MeOH (5 mL) içerisinde çözünmüş **111** (500 mg, 2.55 mmol) bileşiği üzerine *p*-metoksi benzaldehit (0.61 mL, 5.09 mmol) ilave edildi. Daha sonra %50 KOH (6.25 mL) yavaş yavaş karışıma eklendi. Reaksiyon 18 saat karıştıktan sonra MeOH uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (2x50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek ile çöktürüldü. **112** bileşiği (500 mg), %63 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. R_f: 0.5 (%40 EtOAc/Hek)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.43 (s, 1H), 7.88 – 7.69 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

1-(2-hidroksi-4,6-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (113) Bileşiminin Sentezi

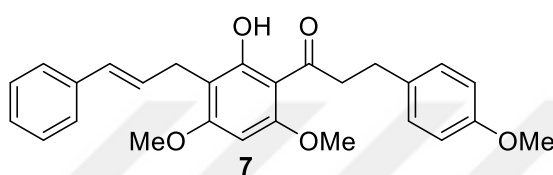


MeOH (15 mL) içerisinde çözünmüş **112** (500 mg, 1.59 mmol) bileşiği, %10 Pd/C (50 mg) katalizörlüğünde, H₂ atmosferinde 16 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı silika gel (5 g)'den süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. İlave bir saflaştırmaya ihtiyaç duyulmadan **113** bileşiği, 310 mg, %61 verimle beyaz renkli, katı madde olarak elde edildi. R_f: 0.67 (%40 EtOAc/Hek)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.04 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.43 – 3.18 (m, 2H), 3.01 – 2.82 (m, 2H).

1-(3-sinnamil-2-hidroksi-4,6-dimetoksifenil)-3-(4-metoksifenil)propan-1-on (7)

Bileşiminin Sentezi



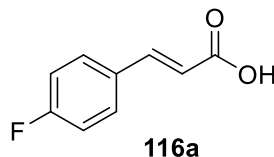
113 (200 mg, 0.63 mmol) asetonda (10 mL) çözülerek üzerine K₂CO₃ (174 mg, 1.26 mmol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı üzerine sinnamil bromür (124 mg, 0.63 mmol) eklenerek karışım reflüks sıcaklığında 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı süzülerek çözücü uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (2x50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Karışımın ürünü silika gel kolonda (%20 EtOAc/Hek) saflaştırıldı ve **7** (13 mg), %5 verimle beyaz renkli, katı madde olarak elde edildi. R_f : 0.33 (%20 EtOAc/Hek)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.01 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 7.08 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.45 – 6.27 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.33 – 3.25 (m, 2H), 2.99 – 2.90 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.1, 164.0, 163.5, 162.0, 158.0, 138.2, 134.0, 129.8, 129.6, 128.7, 128.53, 126.8, 126.2, 114.0, 108.3, 105.9, 86.1, 55.8, 55.7, 55.5, 46.5, 30.2, 25.8.

IR (neat cm⁻¹) 3026.02, 3004.28, 2942.98, 2836.38, 2698.07, 1601.09, 1223.12

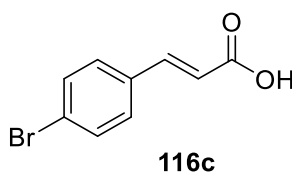
(E)-3-(4-florofenil)akrilik asit (116a) Bileşığının Sentezi



115a (1g, 8.06 mmol), malonoik asit (1,84 g, 17.72 mmol) ve piperidin (0,08 mL, 0.80 mmol) piridin (5 mL) içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon reflüks sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Karışım 2 M HCl ile pH 1-2 aralığına gelene kadar ilave edildi. Karışım EtOAc (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatör uzaklaştırıldı. **116a** (1,31 g) %97 verimle beyaz katı madde elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 10.84 (s, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 2H), 7.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 16.0 Hz, 1H).

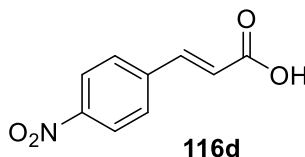
(E)-3-(4-bromofenil)akrilik asit (116c) Bileşığının Sentezi



115c (1g, 5.4 mmol), malonoik asit (1,2 g, 11.89 mmol) ve piperidin (0,05 mL, 0.54 mmol) piridin (5 mL) içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon reflüks sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Karışım 2 M HCl ile pH 1-2 aralığına gelene kadar ilave edildi. Karışım EtOAc (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatör uzaklaştırıldı. **116c** (1,5 g) %90 verimle renksiz sıvı elde edildi.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Acetone) δ 10.86 (s, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 3H), 6.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H).

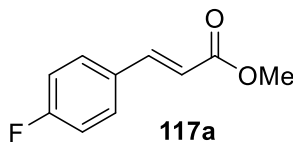
(*E*)-3-(4-nitrofenil)akrilik asit (**116d**) Bileşiğinin Sentezi



115d (1g, 6.62 mmol), malonoik asit (1,5 g, 14.55 mmol) ve piperidin (0,07 mL, 0.66 mmol) piridin (5 mL) içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon reflüks sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Karışım 2 M HCl ile pH 1-2 aralığına gelene kadar ilave edildi. Karışım EtOAc (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatör uzaklaştırıldı. **116d** (1,31 g) %54 verimle beyaz katı madde elde edildi.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 13.15 – 12.30 (m, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 16.1 Hz, 1H).

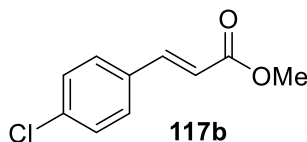
Metil (*E*)-3-(4-florofenil)akrilat (**117a**) Bileşiğinin Sentezi



116a (1,31 g, 7.88 mmol) MeOH içerisinde çözüldükten sonra üzerine katalitik miktarda *p*-TSA ilave edildi ve reaksiyon karışımı 17 saat reflüks edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına geldikten sonra reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. **117a** bileşiği 1 g beyaz katı madde olarak %92 verimle elde edildi.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 2H), 7.08 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.37 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

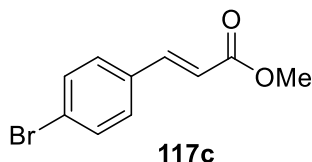
Metil (*E*)-3-(4-Klorofenil)akrilat (**117b**) Bileşiğinin Sentezi



115b (1g, 7.11 mmol), malonoik asit (1,6 g, 15.6 mmol) ve piperidin (0,07 mL, 0.7 mmol) piridin (5 mL) içerisinde çözüldükten sonra reaksiyon reflüks sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Karışım 2 M HCl ile pH 1-2 aralığına gelene kadar ilave edildi. Karışım EtOAc (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Karışım MeOH içerisinde çözüldükten sonra üzerine katalitik miktarda *p*-TSA ilave edildi ve reaksiyon karışımı 17 saat reflüks edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına geldikten sonra reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **117b** bileşiği 1,35 g beyaz katı madde olarak %96 verimle elde edildi.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

Metil (*E*)-3-(4-bromofenil)akrilat (**117c**) Bileşiğinin Sentezi

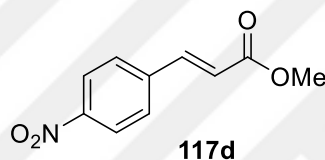


116c (1,5 g, 6.60 mmol) MeOH içerisinde çözüldükten sonra üzerine katalitik miktarda *p*-TSA ilave edildi ve reaksiyon karışımı 17 saat reflüks edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına

geldikten sonra reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatör uzaklaştırıldı. **117c** bileşiği 1,3 g beyaz katı madde olarak %85 verimle elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.43 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

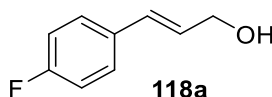
Metil (*E*)-3-(4-nitrofenil)akrilat (**117d**) Bileşiğinin Sentezi



116d (677 mg, 4.06 mmol) MeOH içerisinde çözüldükten sonra üzerine katalitik miktarda *p*-TSA ilave edildi ve reaksiyon karışımı 17 saat reflüks edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına geldikten sonra reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **117d** bileşiği 677 mg beyaz katı madde olarak %80 verimle elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

(*E*)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-ol (**118a**) Bileşiğinin Sentezi

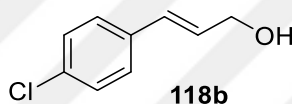


117a (1,3 g, 7.21 mmol) kuru DCM çözüldükten sonra azot atmosferinde -78°C'de DIBAL-H (1.5M 14 mL, 21.6 mmol) ilave edildi. Reaksiyon aynı şartlarda 1,5 saat karıştırıldı. Karışım %10 NaOH (5 mL) ilavesi ile durduruldu. Daha sonra karışım oda

sıcaklığına gelene kadar karıştırıldı. Karışım DCM (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz, NaCl sulu çözeltisi ile yıkandı, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **118a** (888 mg) renksiz sıvı %80 verimle elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.29 (dt, J = 15.9, 5.7 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H).

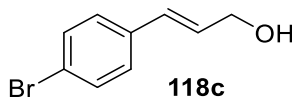
(E)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-ol (**118b**) Bileşiğinin Sentezi



117b (1,35 g, 6.86 mmol) kuru DCM çözüldükten sonra azot atmosferinde -78°C'de DIBAL-H (1.5M 13,7 mL, 20.6 mmol) ilave edildi. Reaksiyon aynı şartlarda 1,5 saat karıştırıldı. Karışım %10 NaOH (5 mL) ile durduruldu. Daha sonra karışım oda sıcaklığına gelene kadar karıştırıldı. Karışım DCM (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz, NaCl sulu çözeltisi ile yıkandı, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **118b** (1,14 g) beyaz katı %98 verimle elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.22 (m, 4H), 6.58 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.34 (dt, J = 15.9, 5.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 5.6, 1.4 Hz, 2H).

(E)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (**118c**) Bileşiğinin Sentezi

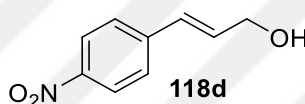


118c (1,43 g, 5.39 mmol) kuru DCM çözüldükten sonra azot atmosferinde -78°C'de DIBAL-H (1.5 M 10,8 mL, 16.17 mmol) ilave edildi. Reaksiyon aynı şartlarda 1,5 saat karıştırıldı. Karışım %10 NaOH (5 mL) ile durduruldu. Daha sonra karışım oda

sıcaklığına gelene kadar karıştırıldı. Karışım DCM (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz, NaCl sulu çözeltisi ile yıkandı, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **118c** (1,2 g) beyaz katı %90 verimle elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dt, J = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H).

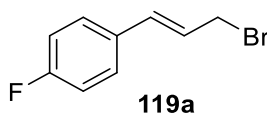
(E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ol (**118d**) Bileşiğinin Sentezi



117d (677 mg, 3.26 mmol) kuru DCM çözüldükten sonra azot atmosferinde -78°C'de DIBAL-H (1.5 M 6,5 mL, 9.8 mmol) ilave edildi. Reaksiyon aynı şartlarda 1,5 saat karıştırıldı. Karışım %10 NaOH 8(5 mL) ile durduruldu. Daha sonra karışım oda sıcaklığına gelene kadar karıştırıldı. Karışım DCM (50×2 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz, NaCl sulu çözeltisi ile yıkandı, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **118d** (518 mg) sarı katı %88 verimle elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.54 (dt, J = 15.8, 5.1 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H).

(E)-1-(3-bromoprop-1-en-1-il)-4-florobenzen (**119a**) Bileşiğinin Sentezi

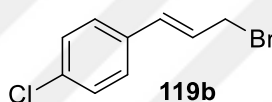


118a (100 mg, 0.66 mmol) bileşiği eter içerisinde çözüldü ve üzerine 0°C'de PBr₃ (0,02 mL, 0.26 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de yarım saat karıştırıldıktan sonra NaHCO₃

(10 mL) ilave edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımı eter (25×3 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **119a** bileşiği 99 mg %88 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H).

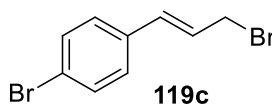
(E)-1-(3-bromoprop-1-en-1-il)-4-klorobenzen (**119b**) Bileşiğinin Sentezi



118b (1 g, 5.93 mmol) bileşiği eter içerisinde çözüldü ve üzerine 0°C'de PBr₃ (0,22 mL, 2.37 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de yarım saat karıştırıldıktan sonra NaHCO₃ (10 mL) ilave edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımı eter (25×3 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **119b** bileşiği 1,09 g %77 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.28 (m, 4H), 6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.37 (dt, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 7.4 Hz, 2H).

(E)-1-bromo-4-(3-bromoprop-1-en-1-il)benzen (**119c**) Bileşiğinin Sentezi

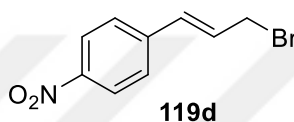


118c (100 mg, 0.47 mmol) bileşiği eter içerisinde çözüldü ve üzerine 0°C'de PBr₃ (0,02 mL, 0.19 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 0°C'de yarım saat karıştırıldıktan sonra NaHCO₃ (10 mL) ilave edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımı eter (25×3 mL) ile ekstrakte edildi.

Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **119c** bileşiği 82 mg %63 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.39 (dt, $J = 15.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H).

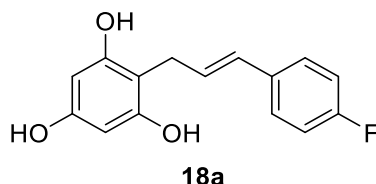
(E)-1-(3-bromoprop-1-en-1-il)-4-nitrobenzen (**119d**) Bileşiğinin Sentezi



118d (365 mg, 2.03 mmol) bileşiği eter içerisinde çözüldü ve üzerine 0°C 'de PBr_3 (0,08 mL, 0.81 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 0°C 'de yarım saat karıştırıldıktan sonra NaHCO_3 (10 mL) ilave edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımı eter (25×3 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **119d** bileşiği 260 mg %52 verimle sarı sıvı madde olarak elde edildi.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.63 – 6.48 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H).

(E)-2-(3-(4-florofenil)allil)benzen-1,3,5-triol (**18a**) Bileşiğinin Sentezi



NaH 'ün (160 mg, 4.00 mmol) THF (10 mL) içerisindeki süspansiyonuna Phloroglucinol (**1**) (404 mg, 3.2 mmol)'in kuru THF içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde ilave edildi. Karışım 5 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine oda sıcaklığında **119a** (684 mg, 4.00

mmol) ilave edilerek 17 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon NH_4Cl (10 mL) ilave edildikten sonra durduruldu. Reaksiyon karışımı pH 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ile asitlendirildi ve EtOAc (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı. **18a** bileşiği, 148 mg, %54 verimle turuncu renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 123-124 °C. $R_f = 0.2$ (%5 MeOH/DCM).

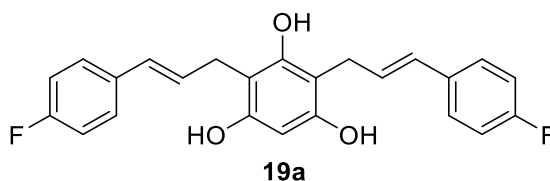
^1H NMR (400 MHz, Acetone) δ 8.09 (s, $J = 25.5$ Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.44 – 6.29 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 3.47 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, Acetone) δ 163.0, 160.6, 156.9, 156.8, 134.9, 134.9, 129.9, 129.9, 127.8, 127.7, 127.6, 115.4, 115.2, 104.6, 94.9, 26.2.

IR (neat cm^{-1}): 3373.30, 3284.22, 3038.93

Anal. Hesaplanan $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FO}_3$: C, 69.22; H, 5.03; **Bulunan** C, 69.43; H, 5.38.

2,4-bis((E)-3-(4-florofenil)allil)benzen-1,3,5-triol (**19a**) Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (160 mg, 4.00 mmol) THF (10 mL) içerisindeki süspansiyonuna Phloroglucinol (**1**) (404 mg, 3.2 mmol)'in kuru THF içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde ilave edildi. Karışım 5 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine oda sıcaklığında **119a** (684 mg, 4.00 mmol) ilave edilerek 17 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon NH_4Cl (10 mL) ilave edildikten sonra durduruldu. Reaksiyon karışımı pH 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ile asitlendirildi ve EtOAc (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden

kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı. **19a** bileşiği, 75 mg, %42 verimle kahve renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 115-116°C. R_f: 0.5 (%5 MeOH/DCM).

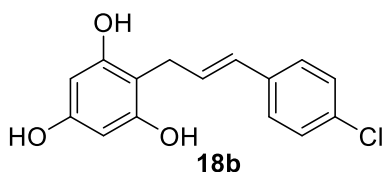
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (dd, J = 9.4, 6.5 Hz, 4H), 6.96 (t, J = 8.6 Hz, 4H), 6.46 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 6.25 (dt, J = 15.9, 6.2 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.54 (d, J = 6.1 Hz, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 161.1, 154.5, 153.6, 133.3, 129.9, 127.9, 127.8, 115.7, 115.49, 105.1, 96.4, 26.9.

IR (neat cm⁻¹): 3292.44, 3032.42, 2968.21

Anal. Hesaplanan (C₂₄H₂₀F₂O₃)₁₅(CCl₂H₂): C, 72.25; H, 5.07; **Bulunan** C, 71.90; H, 5.49

(E)-2-(3-(4-klorofenil)allil)benzen-1,3,5-triol (**18b**) Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (188 mg, 4.71 mmol) THF (10 mL) içerisindeki süspansiyonuna Phloroglucinol (**1**) (475 mg, 3.77 mmol)'in THF içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde ilave edildi. Karışım 5 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine oda sıcaklığında **119b** (1,09 mg, 4.71 mmol) ilave edilerek 17 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon NH₄Cl (10 mL) ilave edildikten sonra durduruldu. Reaksiyon karışımı pH 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ile asitlendirildi ve EtOAc (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM)

saflaştırıldı. **18b** bileşiği, 203 mg, %20 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 134-135 °C. R_f: 0.2 (%5 MeOH/DCM).

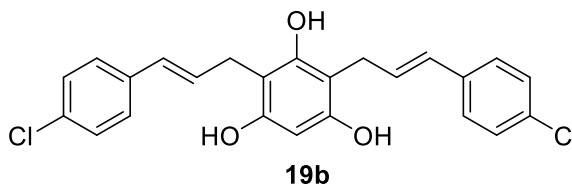
¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 8.08 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.45 – 7.12 (m, 4H), 6.51 – 6.27 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 3.46 (d, J = 2.7 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, Acetone) δ 156.9, 156.9, 137.4, 131.7, 131.1, 128.6, 127.7, 127.5, 104.4, 94.8, 26.2.

IR (neat cm⁻¹): 3429.90, 3030.34, 2970.09

Anal. Hesaplanan (C₁₅H₁₃ClO₃)₁₅(CCl₂H₂): C, 64.08; H, 4.68; **Bulunan** C, 64.17; H, 4.95

2,4-bis((*E*)-3-(4-İlorofenil)allil)benzen-1,3,5-triol (**19b**) Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (188 mg, 4.71 mmol) THF (10 mL) içerisindeki süspansiyonuna Phloroglucinol (**1**) (475 mg, 3.77 mmol)'in THF içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde ilave edildi. Karışım 5 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine oda sıcaklığında **119b** (1,09 mg, 4.71 mmol) ilave edilerek 17 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon NH₄Cl (10 mL) ilave edildikten sonra durduruldu. Reaksiyon karışımı pH 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ile asitlendirildi ve EtOAc (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı. **19b** bileşiği, 136 mg, %40 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 85-86°C. R_f: 0.4 (%5 MeOH/DCM).

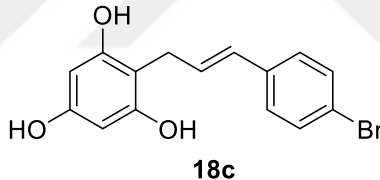
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.16 (m, 8H), 6.42 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 6.30 (dt, J = 15.9, 6.1 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.27 (d, J = 22.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.19 (s, H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 153.5, 135.6, 133.1, 129.8, 128.8, 128.8, 127.6, 105.1, 96.4, 26.9.

IR (neat cm⁻¹): 3373.59, 3028.26

Anal. Hesaplanan (C₂₄H₂₀Cl₂O₃)₇(CCl₂H₂)₃: C, 63.27; H, 4.53; **Bulunan** C, 63.22; H, 4.68

(E)-2-(3-(4-bromofeni)allil)benzen-1,3,5-triol (18c) Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (87 mg, 2.18 mmol) THF (10 mL) içerisindeki süspansiyonuna Phloroglucinol (**1**) (220 mg, 1.74 mmol)'in THF içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde ilave edildi. Karışım 5 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine oda sıcaklığında **119c** (602 mg, 2.18 mmol) ilave edilerek 17 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon NH₄Cl (10 mL) ilave edildikten sonra durduruldu. Reaksiyon karışımı pH 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ile asitlendirildi ve EtOAc (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı. **18c** bileşiği, 80 mg, %45 verimle kahve renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 162-163 °C. R_f: 0.2 (%5 MeOH/DCM).

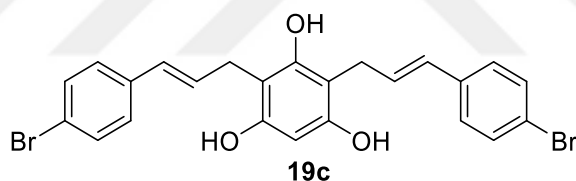
¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 8.08 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.44 (ddd, J = 15.8, 8.1, 4.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, Acetone) δ 156.9, 137.7, 131.6, 131.2, 127.9, 127.8, 119.7, 104.4, 94.9, 26.8.

IR (neat cm^{-1}): 3431.08, 3351.37, 3028.96

Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$) $\cdot$ 15(CCl_2H_2): C, 55.36 H, 4.04; **Bulunan** C, 55.65; H, 4.21

2,4-bis((*E*)-3-(4-bromofenil)allil)benzen-1,3,5-triol (**19c**) Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (87 mg, 2.18 mmol) THF (10 mL) içerisindeki süspansiyonuna Phloroglucinol (**1**) (220 mg, 1.74 mmol)'in THF içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde ilave edildi. Karışım 5 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine oda sıcaklığında **119c** (602 mg, 2.18 mmol) ilave edilerek 17 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon NH_4Cl (10 mL) ilave edildikten sonra durduruldu. Reaksiyon karışımı pH 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ile asitlendirildi ve EtOAc (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı. **19c** bileşiği, 40 mg, %45 verimle kahve renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 104-105°C. R_f : 0.4 (%5 MeOH/DCM).

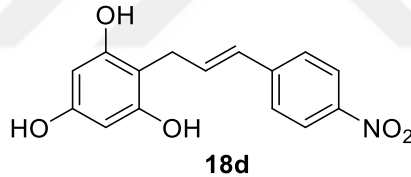
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.43 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 6.33 (dt, J = 15.9, 5.9 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.52 (t, J = 13.5 Hz, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.4, 153.5, 136.1, 131.8, 129.9, 128.9, 127.9, 121.3, 105.0, 96.4, 26.9.

IR (neat cm⁻¹): 3535.53, 3426.71, 3026.82

Anal. Hesaplanan (C₂₄H₂₀Br₂O₃)₅(CCl₂H₂): C, 54.51; H, 3.85; **Bulunan** C, 54.42; H, 4.09

(E)-2-(3-(4-nitrofenil)allil)benzen-1,3,5-triol (**18d**) Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (40 mg, 0.97 mmol) THF (10 mL) içerisindeki süspansiyonuna Phloroglucinol (**1**) (100 mg, 0.78 mmol)'in THF içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde ilave edildi. Karışım 5 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine oda sıcaklığında **119d** (235 mg, 0.97 mmol) ilave edilerek 17 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon NH₄Cl (10 mL) ilave edildikten sonra durduruldu. Reaksiyon karışımı pH 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ile asitlendirildi ve EtOAc (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı. **18d** bileşiği, 27 mg, %40 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 194-195°C. R_f: 0.3 (%5 MeOH/DCM).

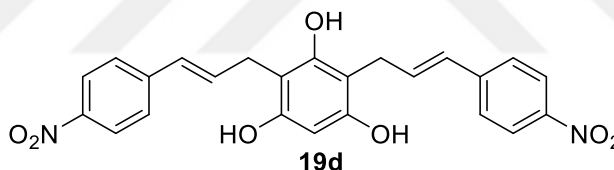
¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 8.15 (t, J = 4.2 Hz, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (dt, J = 15.7, 6.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.54 (d, J = 6.3 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, Acetone) δ 157.1, 156.9, 145.3, 135.8, 127.3, 126.7, 123.9, 103.8, 94.9, 26.5.

IR (neat cm^{-1}): 3336.98

Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_5$)85(CCl_2H_2)3(C_4H_{14})3 C, 62.32; H, 4.67; N, 4.78
Bulunan C, 62.07; H, 5.15; N, 5.21

2,4-bis((*E*)-3-(4-nitrofenil)allil)benzen-1,3,5-triol (**19d**) Bileşiğinin Sentezi



NaH'ün (43 mg, 1.07 mmol) THF (10 mL) içerisindeki süspansiyonuna Phloroglucinol (**1**) (108 mg, 0.86 mmol)'in THF içerisindeki çözeltisi azot atmosferinde ilave edildi. Karışım 5 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine oda sıcaklığında **119d** (260 mg, 1.07 mmol) ilave edilerek 17 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon NH_4Cl (10 mL) ilave edildikten sonra durduruldu. Reaksiyon karışımı pH 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ile asitlendirildi ve EtOAc (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda (%5 MeOH/DCM) saflaştırıldı. **19d** bileşiği, 20 mg, %5 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 175-176°C. R_f : 0.4 (%5 MeOH/DCM).

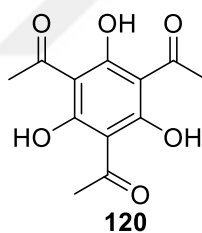
¹H NMR (400 MHz, Acetone) δ 8.15 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.24 (s, 1H), 6.71 (dt, J = 15.6, 6.2 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.63 (d, J = 5.9 Hz, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, Acetone) δ 154.8, 154.62, 146.5, 145.1, 135.4, 127.5, 126.7, 123.9, 104.4, 95.4, 26.8.

IR (neat cm⁻¹): 3444.96, 2949.73, 2919.19

Anal. Hesaplanan (C₂₄H₂₀N₂O₇)₃(CCl₂H₂)(C₄H₁₄): C, 61.97; H, 5.13; N, 5.63 **Bulunan** C, 62.02; H, 5.07; N, 6.08

1,1',1''-(2,4,6-trihidroksibenzen-1,3,5-tril)tris(ethan-1-on) (120) Bileşiğinin Sentezi

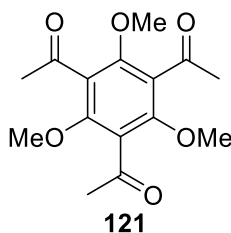


1 (1 g, 7,93 mmol) bileşiğinin üzerine Ac₂O (2,24 mL, 23,8 mmol) ve AcOH (0,45 mL, 7,93 mmol) ilave edildi. 5 dakika karıştırıldıktan sonra karışıma MSA (3,1 mL, 47,6 mmol) eklendi. Yarım saat sonra ilave MSA (1 mL, 15,3 mmol) eklenerek reaksiyon 24 saat boyunca 80°C'de karıştırıldı. Reaksiyonu durdurmak için su ilave edildi. Karışım EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edilerek organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda EtOAc/Hek (%10) saflaştırıldı. **120** bileşiği, 662 mg, %40 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. R_f = 0,93 (%40 EtOAc /Hek)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 17.16 (s, 3H), 2.73 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 205.2, 175.9, 103.3, 33.1.

1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(ethan-1-one) (121) Bileşiğinin Sentezi

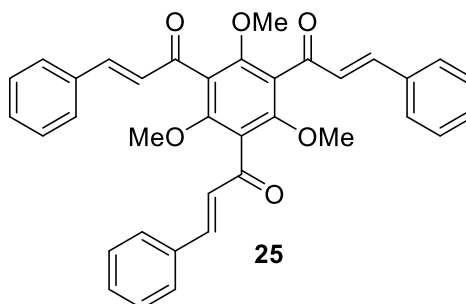


120 (500 mg, 1,98 mmol) bileşiği kuru asetonunda (50 mL) çözüldü. Çözelti üzerine K_2CO_3 (2,7 g, 1982 mmol) ve dimetil sülfat (0,1 mL, 9,91 mmol) ilave edildi. Reaksiyon reflüks sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Karışım süzöldükten sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **121** bileşiği, 540 mg, %93 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 131-132°C. $R_f = 0,17$ (%40 EtOAc/Hek)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.75 (s, 9H), 2.54 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 200.8, 155.5, 127.3, 64.7, 32.7.

(2E,2'E,2''E)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-fenilprop-2-en-1-on) (25) Bileşiğinin Sentezi



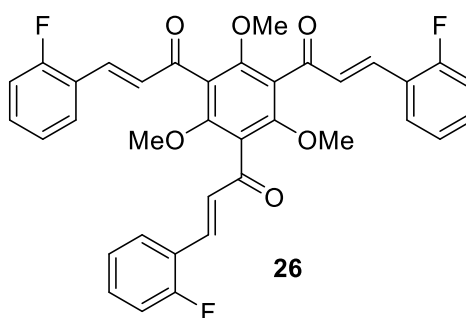
121 (93 mg, 0,32 mmol) bileşiği ve benzaldehit (0,11 mL, 1,05 mmol) MeOH içerisinde (20 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (3,75 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldıktan sonra İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika gel EtOAc/Hek (%5) kolonda saflaştırıldı. **25** bileşiği, 98 mg, %55 verimle renksiz sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0,07$ (%10 EA/Hek).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 6H), 7.52 (d, $J = 16.1$ Hz, 3H), 7.44 – 7.36 (m, 9H), 7.09 (d, $J = 16.1$ Hz, 3H), 3.75 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.0, 157.4, 146.5, 134.4, 131.2, 129.2, 129.1, 128.9, 128.0, 124.2, 63.8.

IR (neat cm⁻¹) 3058, 1574

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on) (26) Bileşiğinin Sentezi



120 (400 mg, 1.36 mmol) bileşiği ve 2-florobenzaldehit (0,64 mL, 6.12 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (15 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek çöktürerek saflaştırıldı. **26**

bileşiğı, 640 mg, %76 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 175-176 °C. $R_f = 0,5$ (%10 EtOAc/Hek)

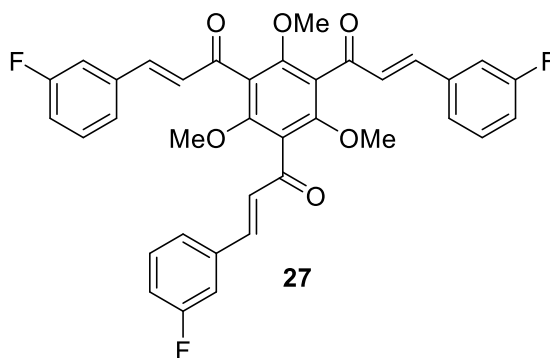
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (dd, $J = 21.8, 11.8$ Hz, 6H), 7.39 (dd, $J = 12.8, 6.6$ Hz, 3H), 7.14 (ddd, $J = 24.9, 16.9, 7.6$ Hz, 9H), 3.77 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192.7, 162.8, 160.3, 157.4, 138.5, 132.4, 132.4, 129.9, 129.3, 124.5, 124.0, 122.5, 122.4, 116.4, 116.2, 63.9.

IR(neat cm^{-1}) V_{max} 2945.73, 1654.98, 1607.97, 1574.20

Anal. Hesaplanan $\text{C}_{36}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_6$: C, 70.58; H, 4.44; **Bulunan**: C, 70.20; H, 4.56.

(2E,2'E,2''E)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(3-florofenil)prop-2-en-1-on) (27) Bileşiğinin Sentezi



120 (400 mg, 1.36 mmol) bileşiğı ve 3-florobenzaldehit (0,64 mL, 6.12 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (15 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek çöktürerek saflaştırıldı. **27** bileşiğı, 450 mg, %54 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 157-158°C. $R_f = 0,5$ (%10 EtOAc/Hek)

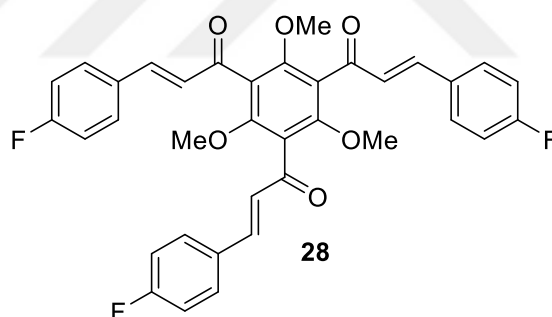
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 7.37 (qd, J = 7.5, 3.4 Hz, 6H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 3H), 7.07 (d, J = 16.1 Hz, 3H), 3.75 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.3, 164.3, 161.8, 157.5, 144.5, 136.4, 136.4, 130.6, 130.6, 128.7, 124.7, 124.7, 124.0, 117.9, 117.8, 114.9, 114.7, 63.8.

IR(neat cm⁻¹)Vmax 3066.37, 2946.11, 1653.98, 1606.41, 1580.65

Anal. Hesaplanan C₃₆H₂₇F₃O₆: C, 70.58; H, 4.44; **Bulunan**: C, 70.36; H, 4.60.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(4-florodenil)prop-2-en-1-on) (28) Bileşiğinin Sentezi



120 (400 mg, 1.36 mmol) bileşiği ve 4-florobenzaldehit (0,64 mL, 6.12 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (15 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek çöktürerek saflaştırıldı. **28** bileşiği, 534 mg, %64 verimle beyaz renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 212-213°C. R_f = 0,5 (%10 EtAOc/Hex)

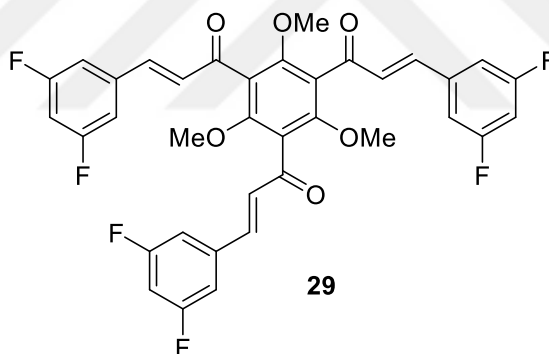
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 6H), 7.49 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H), 7.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 6H), 7.01 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H), 3.75 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.5, 165.6, 163.1, 157.2, 144.8, 130.7, 130.6, 130.4, 130.4, 127.4, 127.4, 124.0, 116.4, 116.2, 63.7.

IR (neat cm⁻¹) 2946,63 1697,65 1232,35

Anal. Hesaplanan C₃₆H₂₇F₃O₆: C, 70.58; H, 4.44; **Bulunan**: C, 70.64; H, 4.55.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(3,5-diflorofenil)prop-2-en-1-on) (29) Bileşiğinin Sentezi



120 (400 mg, 1.36 mmol) bileşiği ve 3,5-diflorobenzaldehit (0,6 mL, 6.12 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (15 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikal gel'de EtAOc/Hek (%40) saflaştırıldı. **29** bileşiği, 80 mg, %9 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 79-80°C. *R_f* = 0,5 (%30EtAOc/Hex).

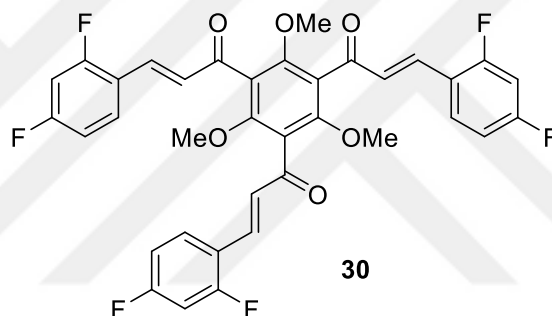
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 7.15 – 7.00 (m, 9H), 6.87 (tt, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 3H), 3.75 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.6, 164.5, 164.4, 162.1, 161.9, 157.76, 142.8, 137.5, 137.4, 137.3, 129.5, 124.0, 111.3, 111.3, 111.2, 111.1, 106.3, 106.1, 105.8, 63.9.

IR (neat cm⁻¹) 2948.54, 1655.08, 1570.62, 1519.62, 1344.67

Anal.Hesaplanan C₃₆H₂₄F₆O₆: C, 64.87; H, 3.63; **Bulunan**: C, 64.98; H, 3.77.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(2,4-diflorofenil)prop-2-en-1-on) (30) Bileşiğinin Sentezi



120 (400 mg, 1.36 mmol) bileşiği ve 2,4-diflorobenzaldehit (0,66 mL, 6.12 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (15 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikal gel'de EtAOc/Hek (%40) saflaştırıldı. **30** bileşiği, 157 mg, %17 verimle açık sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 133-134°C. R_f = 0,5 (%30 EtAOc/Hex).

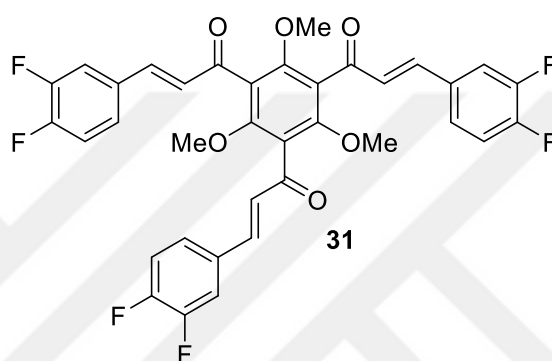
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 – 7.53 (m, 6H), 7.09 (d, *J* = 16.3 Hz, 6H), 6.98 – 6.83 (m, 6H), 3.76 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.4, 163.2, 160.7, 157.4, 137.3, 130.5, 130.4, 129.3, 124.1, 118.9, 112.4, 112.2, 105.0, 104.7, 104.5, 63.9.

IR (neat cm^{-1}) 3076.77, 2947.33, 1657.55, 1611.05, 1501.23

Anal. Hesaplanan $\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_6$: C, 64.87; H, 3.63; **Bulunan**: C, 65.17; H, 3.55.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(3,4-diflorophenyl)prop-2-en-1-on) (31) Bileşiğinin Sentezi



120 (300 mg, 1.01 mmol) bileşiği ve 3,4-diflorobenzaldehyt (0,5 mL, 4.58 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (11 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikal gel'de EtAOc/Hek (%40) saflaştırıldı. **31** bileşiği, 217 mg, %32 verimle acık sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erşme noktası: 186-187 °C. $R_f = 0,5$ (%30 EtAOc/Hex).

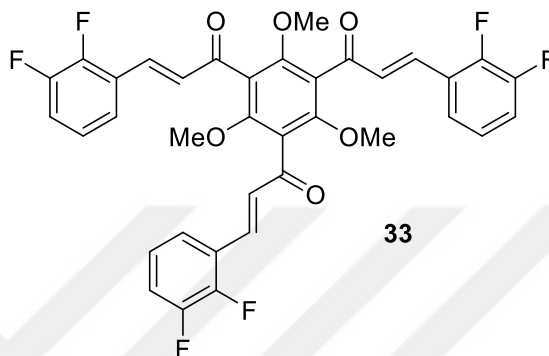
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.36 (m, 6H), 7.36 – 7.28 (m, 6H), 7.21 (dt, $J = 16.6, 8.3$ Hz, 6H), 6.99 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 3.74 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.9, 157.5, 153.1, 151.9, 150.7, 150.6, 149.5, 143.3, 131.4, 128.3, 125.6, 124.1, 118.1, 117.9, 116.9, 116.7, 63.8.

IR (neat cm^{-1}) 2947.41, 1651.88, 1607.24, 1573.82, 1515.96

Anal. Hesaplanan C₃₆H₂₄F₆O₆: C, 64.87; H, 3.63; **Bulunan**: C, 65.17; H, 3.52.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(2,3-diflorofenil)prop-2-en-1-on) (33) Bileşiğinin Sentezi



120 (200 mg, 0.68 mmol) bileşiği ve 2, 3-diflorobenzaldehit (0,33 mL, 3.06 mmol) MeOH içerisinde (10 mL) çözülerek üzerine %10 KOH (7,5 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikal gel'de EtAOc/Hek (%30) saflaştırıldı. **33** bileşiği, 120 mg, %26 verimle açık sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 121-122 °C. R_f= 0,5 (%30 EtAOc/Hex).

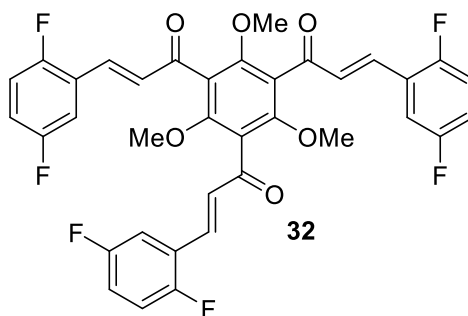
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 16.3 Hz, 3H), 7.37 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 7.26 – 7.08 (m, 9H), 3.77 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.1, 157.70, 152.2, 152.1, 150.9, 150.8, 149.8, 149.6, 136.9, 130.8, 130.7, 124.6, 124.6, 124.4, 124.0, 123.9, 123.9, 119.3, 119.1, 64.0.

IR (neat cm⁻¹) 2947.41, 1658.39, 1607.22, 1485.02

Anal. Hesaplanan C₃₆H₂₄F₆O₆: C, 64.87; H, 3.63; **Bulunan**: C, 65.05; H, 3.48.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(2,5-diflorofenil)prop-2-en-1-on) (32) Bileşiğinin Sentezi



120 (200 mg, 0.68 mmol) bileşiği ve 2, 5-diflorobenzaldehit (0,33 mL, 3.06 mmol) MeOH içerisinde (10 mL) çözülerek üzerine %10 KOH (7,5 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikal gel'de EtAOc/Hek (%30) saflaştırıldı. **32** bileşiği, 256 mg, %56 verimle açık sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 131-132°C. *R_f* = 0,63 (%30EtAOc/Hex).

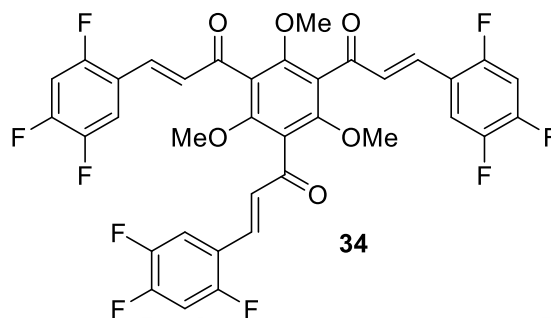
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 16.2 Hz, 3H), 7.29 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 3H), 7.12 (s, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.10 – 7.03 (m, 6H), 3.77 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.0, 159.9, 159.9, 158.8, 158.8, 157.7, 157.5, 157.5, 156.3, 156.3, 136.9, 130.5, 124.2, 124.1, 123.1, 123.3, 123.6, 123.0, 119.5, 118.2, 117.3, 117.4, 117.4, 117.3, 114.9, 114.9, 114.6, 64.1.

IR (neat cm⁻¹) 3076.07, 1660.65, 1606.98, 1574.49

Anal.Hesaplanan C₃₆H₂₄F₆O₆: C, 64.87; H, 3.63; **Bulunan**: C, 64.65; H, 3.72.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(2,4,5-triflorofenil)prop-2-en-1-on) (34) Bileşiğinin Sentezi



120 (400 mg, 1.36 mmol) bileşiği ve 2,4,5-triflorobenzaldehit (0,7 mL, 6.12 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (15 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikal gel'de EtAOc/Hek (%40) saflaştırıldı. **34** bileşiği, 87 mg, %8 verimle açık sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 74-75 °C. R_f = 0,53 (%30EtAOc/Hex).

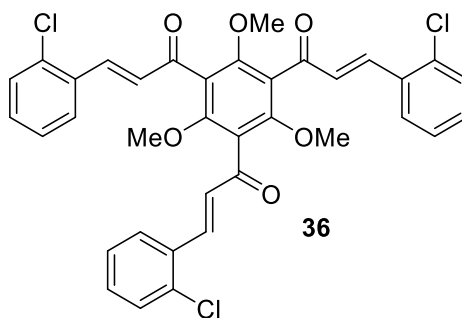
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 15.9 Hz, 3H), 7.43 (dd, *J* = 15.1, 8.1 Hz, 3H), 7.09 – 6.94 (m, 6H), 3.76 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.8, 157.7, 135.8, 130.1, 124.1, 119.0, 116.3, 116.1, 106.7, 106.5, 106.4, 106.2, 64.1.

IR (neat cm⁻¹) 3063.84, 1657,49, 1509.15

Anal.Hesaplanan C₃₆H₂₁F₉O₆: C, 60.01; H, 2.94; **Bulunan**: C, 59.78; H, 3.17.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tri)tris(3-(2-klorofenil)prop-2-en-1-on) (36) Bileşiğinin Sentezi



120 (470 mg, 1.59 mmol) bileşiği ve 2-klorobenzaldehit (0,8 mL, 7.18 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (15 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek çöktürerek saflaştırıldı. **36** bileşiği, 780 mg, %74 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 161-162 °C. $R_f = 0,53$ (%10EtAOc/Hex).

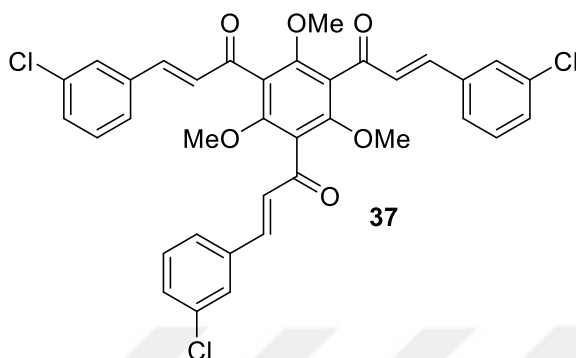
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, $J = 16.1$ Hz, 3H), 7.70 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 3H), 7.40 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 3H), 7.31 (dtd, $J = 13.7, 7.0, 1.5$ Hz, 6H), 7.04 (d, $J = 16.2$ Hz, 3H), 3.80 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.5, 157.5, 141.8, 135.5, 132.4, 131.6, 130.2, 130.0, 127.9, 127.2, 124.1, 64.1.

IR (neat cm⁻¹) 2944.49, 1655.38, 1571.31, 1468.60, 1442.46

Anal. Hesaplanan C₃₆H₂₇Cl₃O₆: C, 65.32; H, 4.11; **Bulunan**: C, 65.02; H, 4.25.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(3-klorofenil)prop-2-en-1-on) (37) Bileşiğinin Sentezi



120 (400 mg, 1.36 mmol) bileşiği ve 3-klorobenzaldehit (0,8 mL, 7.18 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (15 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek çöktürerek saflaştırıldı. **37** bileşiği, 438 mg, %42 verimle acık sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 99-100 °C. *R_f* = 0,53 (%10 EtAOc/Hex).

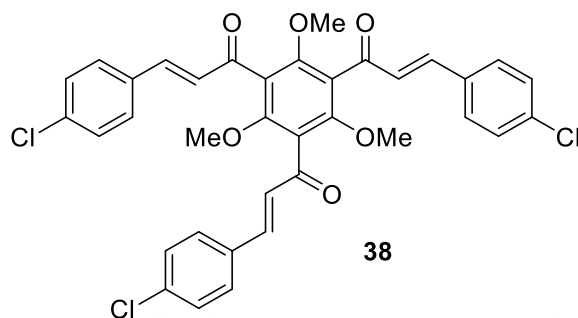
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 6H), 7.41 – 7.32 (m, 6H), 7.07 (d, *J* = 16.1 Hz, 6H), 3.75 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.1, 157.5, 144.2, 136.0, 135.1, 130.8, 130.3, 128.7, 128.3, 126.8, 124.0, 63.8.

IR (neat cm⁻¹) 2944.49, 1655.38, 1571.31, 1468.60, 1442.46

Anal. Hesaplanan C₃₆H₂₇Cl₃O₆: C, 65.32; H, 4.11; **Bulunan**: C, 65.22; H, 4.18.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on) (38) Bileşiğinin Sentezi



120 (400 mg, 1.59 mmol) bileşiği ve 4-klorobenzaldehit (1.01 g, 7.18 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (15 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek çöktürerek saflaştırıldı. **38** bileşiği, 450 mg, %58 verimle açık sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 202-203°C. *R_f* = 0,53 (%10 EtAOc/Hex).

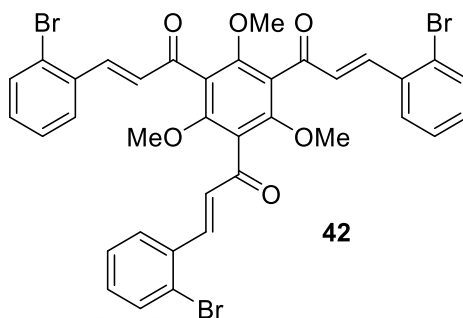
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (t, *J* = 13.3 Hz, 9H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H), 7.05 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 3.74 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.3, 157.4, 144.5, 137.0, 132.6, 129.8, 129.3, 128.0, 124.0, 63.7.

IR (neat cm⁻¹) 2943, 1648, 1198

Anal. Hesaplanan C₃₆H₂₇Cl₃O₆: C, 65.32; H, 4.11; **Bulunan**: C, 65.02; H, 3.95.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(2-bromofenil)prop-2-en-1-on) (42) Bileşiğın Sentezi:



120 (470 mg, 1.59 mmol) bileşiğı ve 2-bromobenzaldehit (0,84 mL, 7.18 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (15 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek çöktürerek saflaştırıldı. **42** bileşiğı, 873 mg, %70 verimle acık kahve renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 76-77°C. R_f = 0,53 (%30 EtAOc/Hex).

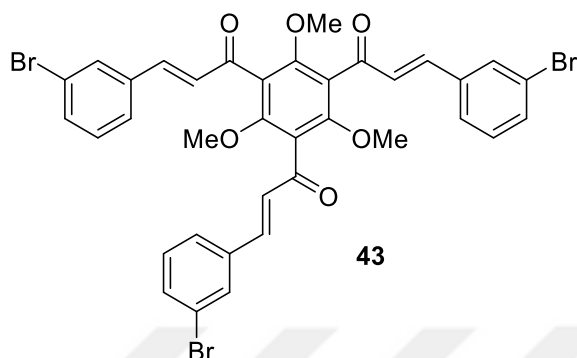
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H), 7.68 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 3H), 7.58 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 3H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.30 – 7.19 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H), 3.80 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.6, 157.5, 144.8, 134.2, 133.5, 131.7, 130.3, 128.1, 127.8, 126.0, 123.9, 64.2.

IR (neat cm⁻¹) 2944.96, 2867.60, 1660.08, 1463.67, 1394.66

Anal. Hesaplanan C₃₆H₂₇Br₃O₆: C, 54.37; H, 3.42; **Bulunan:** C, 54.75; H, 3.80.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(3-bromofenil)prop-2-en-1-on) (43) Bileşiğinin Sentezi



120 (400 mg, 1.36 mmol) bileşiği ve 3-bromobenzaldehit (0,8 mL, 7.18 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (15 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözütüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözütüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek çöktürerek saflaştırıldı. **43** bileşiği, 355 mg, %28 verimle beyaz renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 97-98°C. R_f = 0,63 (%30 EtAOc/Hex).

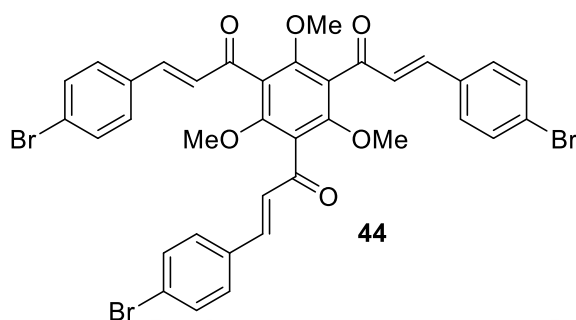
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (t, *J* = 1.6 Hz, 3H), 7.52 (dd, *J* = 14.4, 8.0 Hz, 6H), 7.44 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H), 7.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H), 3.75 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.1, 157.5, 144.1, 136.3, 133.7, 131.25, 130.5, 128.7, 127.3, 124.0, 123.2, 63.8.

IR (neat cm⁻¹) 3055.24, 2943.62, 1651.65, 1603.14, 1568.25

Anal. Hesaplanan C₃₆H₂₇Br₃O₆: C, 54.37; H, 3.42; **Bulunan:** C, 54.28; H, 3.57.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on) (44) Bileşiğinin Sentezi



120 (400 mg, 1.59 mmol) bileşiği ve 4-klorobenzaldehit (1.33 g, 7.18 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (15 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek çöktürerek saflaştırıldı. **44** bileşiği, 681 mg, %54 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 184-185°C. *R_f* = 0,63 (%30 EtAOc/Hex).

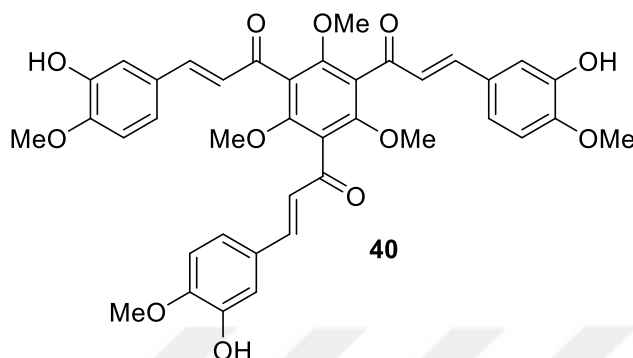
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 6H), 7.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 3H), 7.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 6H), 7.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 3H), 3.74 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.3, 157.4, 144.6, 133.1, 132.3, 130.0, 128.1, 125.5, 124.0, 63.7.

IR (neat cm⁻¹) 2943.99, 2251.33, 1650.41, 1487.59

Anal Hesaplanan C₃₆H₂₇Br₃O₆: C, 54.37; H, 3.42; **Bulunna**: C, 54.17; H, 3.28.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(3-hidroksi-4-metoksifenil)prop-2-en-1-on) (40) Bileşiğinin Sentezi



120 (200 mg, 0.68 mmol) bileşiği ve izovanilin (814 mg, 3.05 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (7.5 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikal gel'de EtAOc/Hek (%60) saflaştırıldı. **40** bileşiği, 183 mg, %39 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 214-215°C. *R_f* = 0,16 (%60 EtAOc/Hex).

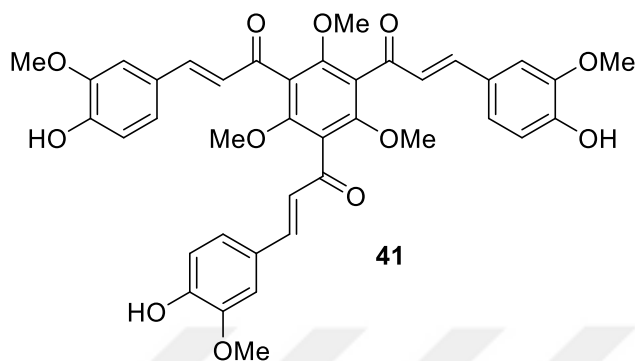
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 7.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 7.08 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 3H), 6.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 5.72 (s, 3H), 3.93 (s, 9H), 3.74 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.9, 156.9, 149.2, 146.4, 145.9, 127.85, 126.3, 124.2, 122.8, 113.6, 110.6, 63.5, 56.0.

IR (neat cm⁻¹) 3410.14, 2943.85, 1632.90, 1575.36, 1510.60

Anal. Hesaplanan C₃₉H₃₆O₁₂: C, 67.23; H, 5.21; **Bulunan** C, 67.44; H, 5.29.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)prop-2-en-1-on) (41) Bileşiğinin Sentezi



120 (200 mg, 0.68 mmol) bileşiği ve vanilin (814 mg, 3.05 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (7,5 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikal gel'de EtAOc/Hek (%60) saflaştırıldı. **41** bileşiği, 62 mg, %13 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 128-129°C. *R_f* = 0, 3 (%60EtAOc/Hex).

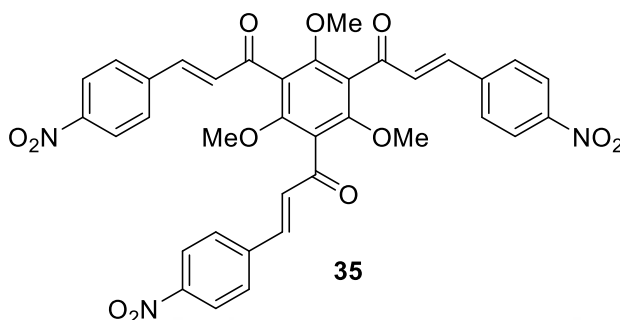
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.07 (s, 3H), 6.94 (dd, *J* = 19.0, 4.1 Hz, 6H), 6.07 (s, 3H), 3.92 (s, 9H), 3.75 (d, *J* = 0.9 Hz, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.1, 156.8, 148.8, 146.9, 126.7, 125.6, 124.1, 124.0, 114.9, 109.9, 6.45, 56.0.

IR (neat cm⁻¹) 3393.56, 2942.20, 1575.16, 1513.61

Anal. Hesaplanan C₃₉H₃₆O₁₂: C, 67.23; H, 5.21; **Bulunan** C, 67.03; H, 5.38.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on) (35) Bileşiğinin Sentezi



120 (200 mg, 0.68 mmol) bileşiği ve 4-nitro benzaldehit (462 mg, 3.05 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (7,5 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikal gel'de EtAOc/Hek (%60) saflaştırıldı. **35** bileşiği, 215 mg, %46 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 217-218°C. *R_f* = 0,5 (%30 EtAOc/Hex).

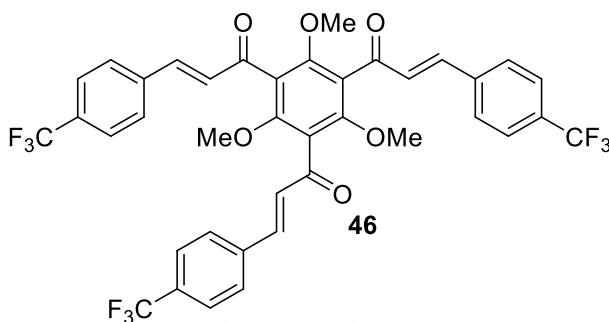
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 – 8.24 (m, 6H), 7.74 (dd, 6H, *J* = 9.3, 2.1 Hz), 7.60 (d, 3H, *J* = 16.1 Hz), 7.19 (d, 3H, *J* = 16.1 Hz), 3.77 (s, 9H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.3, 158.0, 148.9, 142.2, 140.2, 130.6, 129.2, 124.26, 123.9, 64.0.

IR (neat cm⁻¹) 2948.54, 1655.08, 1519.62, 1344.67

Anal. Hesaplanan C₃₆H₂₇N₃O₁₂: C, 62.34; H, 3.92; N, 6.06; **Bulunan**: C, 61.95; H, 3.48; N, 5.79.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(4-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on) (46) Bileşiğinin Sentezi



120 (200 mg, 0.68 mmol) bileşiği ve 4-nitro benzaldehit (535 mg, 0.41 mL, 3.05 mmol) MeOH içerisinde (50 mL) çözülerek üzerine %50 KOH (7,5 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikal gel'de EtAOc/Hek (%60) saflaştırıldı. **46** bileşiği, 235 mg, %45 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 170-171°C. R_f = 0,63 (%30 EtAOc/Hex).

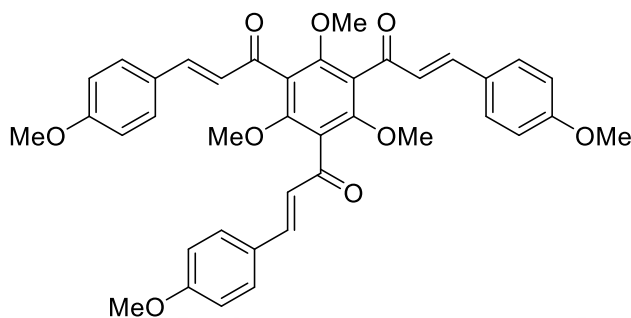
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.64 (m, 12H), 7.56 (d, 3H, J = 16.1 Hz), 7.14 (d, 3H, J = 16.1 Hz), 3.76 (s, 9H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.9, 157.7, 143.6, 137.5, 132.6, 132.3, 129.5, 128.7, 126.0, 124.0, 63.8.

IR (neat cm⁻¹) 2947.13, 2254.82, 1652.35, 1608.64, 1574.66;

Anal. Hesaplanan C₃₉H₂₇F₉O₆: C, 61.42; H, 3.57; **Bulunan**: C, 61.83, H, 3.41.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on) (45) Bileşiğinin Sentezi



45

120 (100 mg, 0,34 mmol) bileşiği ve p-metoksibenzaldehit (0,2 mL, 1,53 mmol) MeOH (20 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine %50 KOH (3,75 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika gel EtOAc /Hek (%5) kolonda saflaştırıldı. **45** bileşiği, 226 mg, kuantatif verimle sarı renkli sıvı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 167-168°C; R_f = 0,33 (%10 EtOAc /Hek).

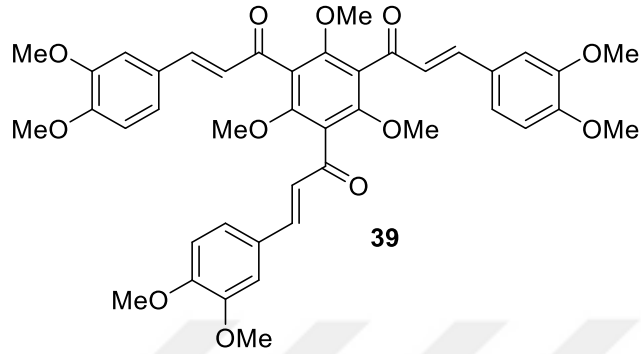
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H), 7.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 6.96 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 6H), 3.84 (s, 9H), 3.74 (s, 9H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.2, 162.2, 157.1, 146.4, 130.8, 127.1, 125.9, 124.4, 114.7, 63.7, 55.7.

IR (neat cm⁻¹) 2940,99 1599,30

Anal. Hesaplanan C₃₉H₃₆O₉: C, 72.21; H, 5.59; **Bulunan** C, 72.87; H, 5.43.

(2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-trimetoksibenzen-1,3,5-tril)tris(3-(3,4-dimetoksifenil)prop-2-en-1-on) (39) Bileşiğinin Sentezi



41 (50 mg, 0,072 mmol) bileşiği kuru asetonunda (5 mL) çözüldü. Çözelti üzerine K₂CO₃ (40 mg, 0,29 mmol) ve dimetil sülfat (0,02 mL, 9,91 mmol) ilave edildi. Reaksiyon reflüks sıcaklığında 23 saat karıştırıldı. Karışım süzöldükten sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. **39** bileşiği, 44 mg, %83 verimle sarı sıvı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 120-121°C. R_f = 0,5 (%10 EtOAc/Hek).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 7.17 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 3H), 7.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 6.97 (d, *J* = 16.0 Hz, 3H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 3.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 18H), 3.76 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.9, 156.8, 151.9, 149.4, 146.5, 127.1, 125.9, 124.0, 123.6, 111.1, 110.2, 63.4, 56.0, 55.9.

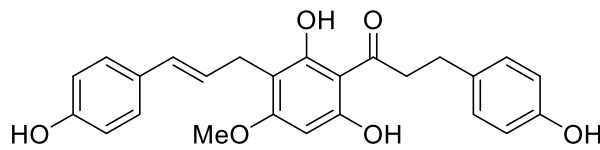
IR (neat cm⁻¹) 2940.65, 1593.39, 1513.27

Anal. Hesaplanan C₄₂H₄₂O₁₂: C, 68.28; H, 5.73; **Bulunan** C, 68.15; H, 5.82.

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu tez çalışması iki ana başlıktan oluşturulmuştur. Birincisi hedef bileşiklerin sentezleri ve ikincisi ise elde edilen bileşiklerin bazı metabolik enzimlere karşı inhibisyon özelliklerinin araştırılmasıdır. Sentez çalışmaları üç alt başlık altında toplanmıştır: 1. Balsacone **A** ve 8 analogunun sentezi, 2. Phloroglucinol'ün sinnamilbromür ile reaksiyonundan elde edilen bazı mono ve bis türevlerinin sentezleri, 3. Bazı tris-kalkon türevlerinin sentezleri. Bu üç seri bileşik grubu üzerinde yapılmış olan sentez çalışmaları sonucunda birinci grup bileşiklerden 8 adet, ikinci grup bileşiklerden 8 adet ve üçüncü grup bileşiklerden de 22 adet olmak üzere toplamda 38 adet bileşiğin sentezi başarı ile gerçekleştirilmiştir.

Birinci grup bileşiklerin eldesi doğal ürün Balsacone **A**'nın sentezi üzerinden gidilmek suretiyle planlanmıştır. Bu grup bileşikler üzerinde çalışılırken öncelikli hedef Balsacone **A** bileşiğinin elde edilmesiydi. Öncelikle ana yapının sentezlenmesi (Balsacone **A** yapısındaki ilgili fonksiyonel gruplar olmadan) ve bu çalışmalar neticesinde ana yapı elde edilirken tüm reaksiyonların şartlarının belirlenmesi hedeflendi. Böylece doğal ürün Balsacone **A**'nın sentezinin planlanması düşünüldü.

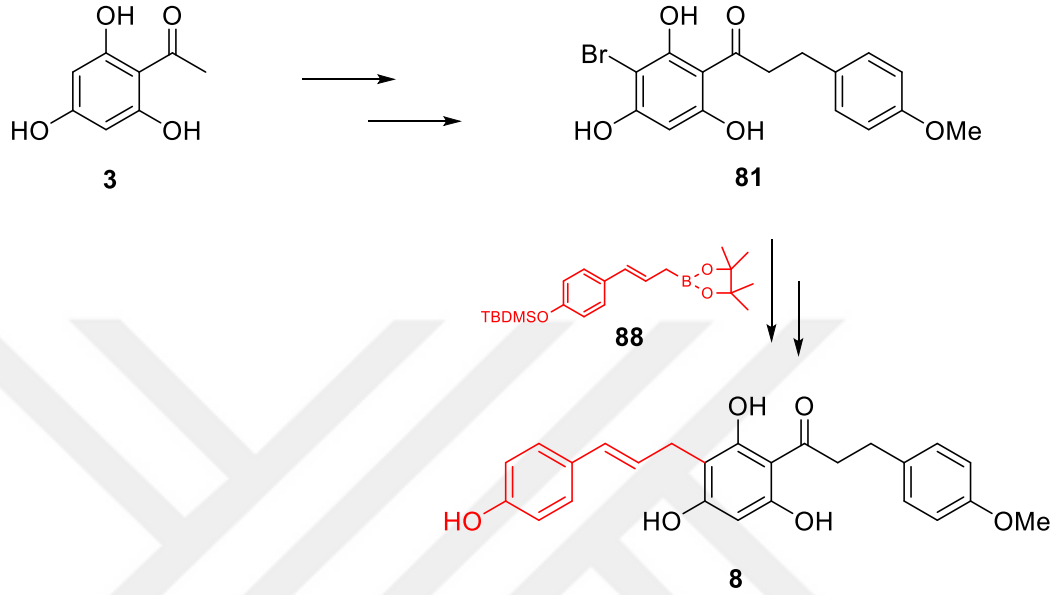


Balsacone A

Şekil 5.1. Balsacone **A**'nın yapısı.

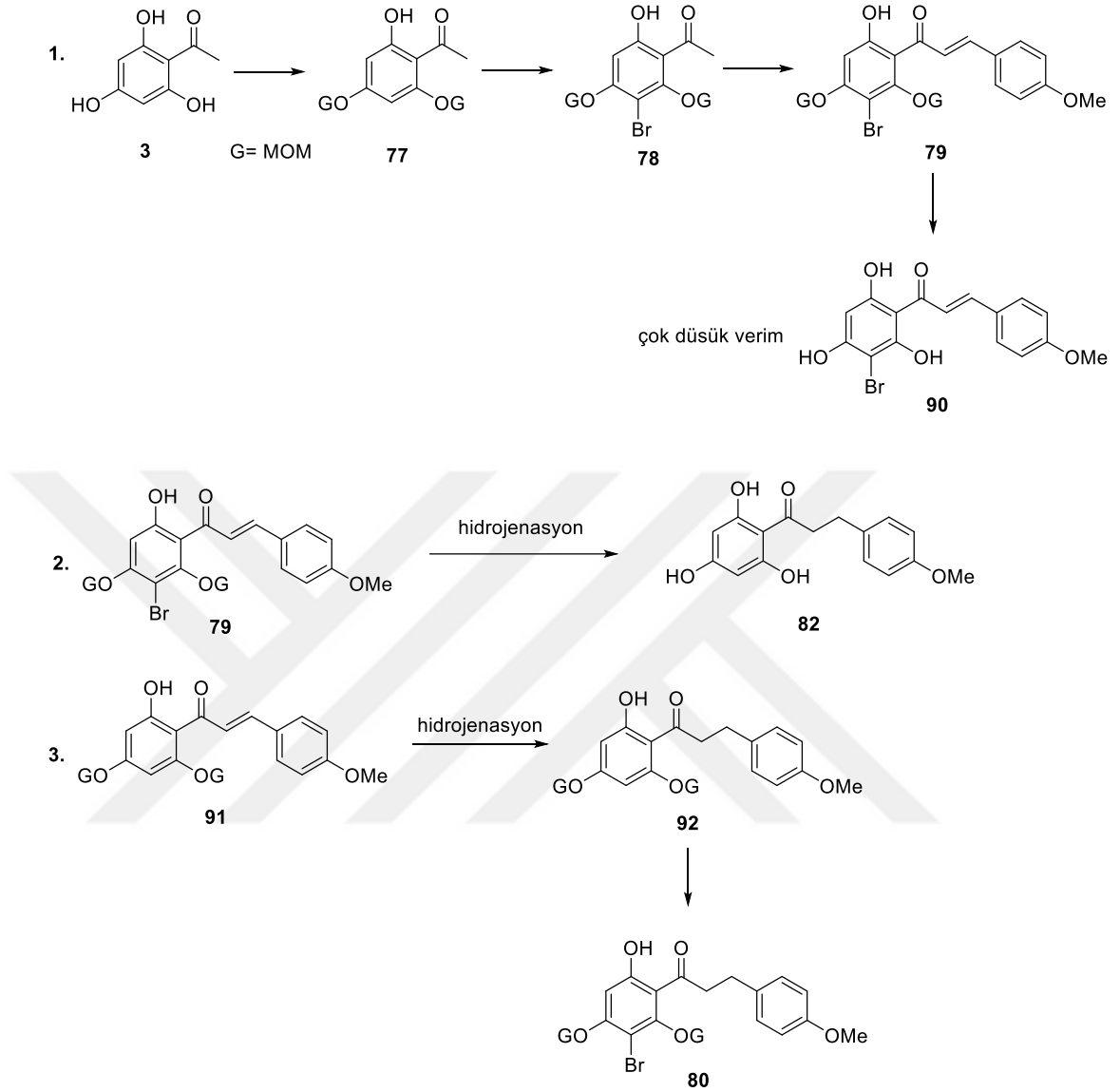
Ana yapı üzerinde gerçekleştirilecek sentez planı Şekil 5.2'de görülmektedir. Sentez planı 2,4,6-trihidroksiasetofenondan başlanmak suretiyle planlandı. 2,4,6-trihidroksiasetofenon (**3**)'ün ilgili benzaldehit ile kondenzasyon reaksiyonunu takiben hidrojenasyonu sonucunda dihidrokalkon yapısındaki bileşik **81** elde edilecek ve

dihidrokalikon bileşiğinin ilgili borik ester türevleri ile gerçekleştirilecek Suzuki reaksiyonu üzerinden de ana yapıya sahip bileşik elde edilecekti.



Şekil 5.2. Balsacone A yapı iskeletine sahip bileşiğin genel sentez yöntemi.

Dihidrokalikon türevi bileşiğin eldesi için gerçekleştirilen reaksiyonlar Şekil 5.3’de gösterilmektedir.

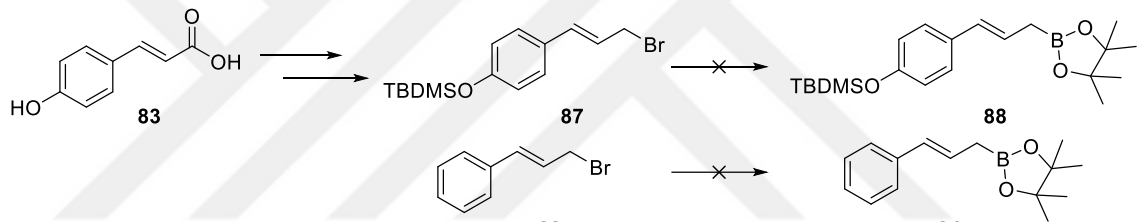


Şekil 5.3. Dihidrokalikon bileşiğinin sentez çalışmaları.

Yapılan 1. yöntemde kalikon türevi **90** çok düşük verim ile elde edildiğinden bu bileşik üzerinden diğer reaksiyonlara geçilememiştir. Bu ürünü daha yüksek verimle elde etmek için 2. yöntemde **79** bileşiğinin önce hidrojenasyonunu gerçekleştirip daha sonra koruyucu grubun uzaklaştırılması hedeflendi. Fakat hidrojenasyon sonucunda **82** nolu bileşik elde edildi. Bunun üzerine 3. yöntem üzerinden devam edilmesine karar verildi. Bunun için **91** bileşiğinin hidrojenasyonu neticesinde **92** bileşiği elde edildi ve bu bileşiğin bromlanması ile de **80** bileşiği başarılı bir şekilde elde edilmiş oldu. Böylelikle

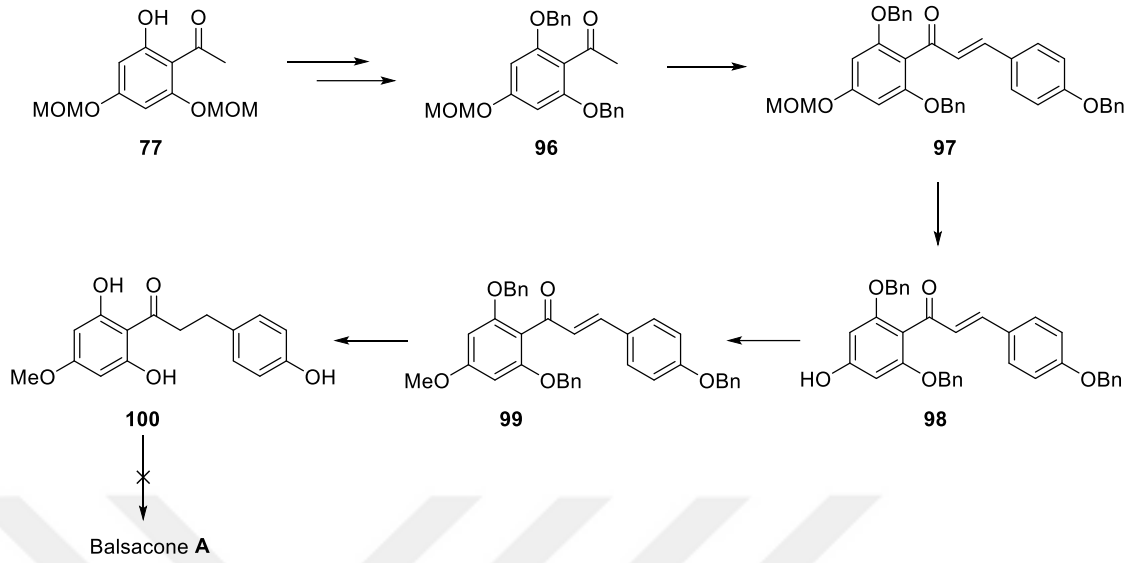
bu bileşik üzerinden hazırlanmış borik ester türevleri ile reaksiyonundan hedef yapının elde edilmesi düşünüldü.

Bu çalışmaya paralel olarak borik ester türevlerinin hazırlanması çalışması yapılmıştır. Sinnamilbromür türevleri ticari olarak satılmamaktadır. Dolayısıyla p-hidroksisinnamil bromür bileşiğini hazırlamak için p-hidroksisinnamik asit'ten çıkılarak 4 kademedeki sentez başarılı bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Ancak yapılan tüm reaksiyon denemelerine rağmen sinnamilbromür (**83**)'den borikester türevi (**88**) elde edilememiştir. Reaksiyon sinnamilbromürün kendisi ile de tekrarlanmasına rağmen ilgili borik ester türevi elde edilememiştir (Şekil 5.4).



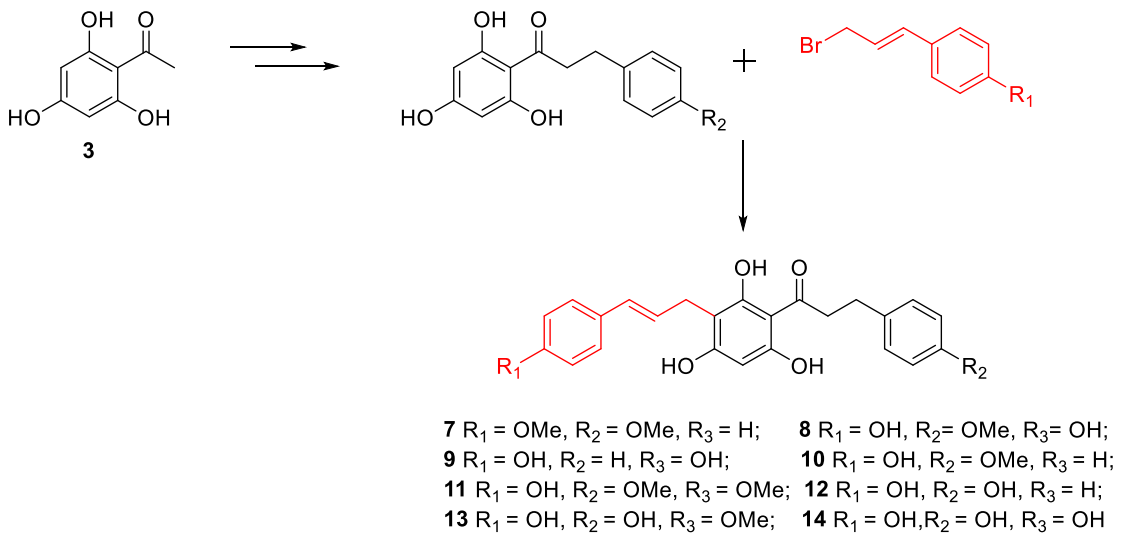
Şekil 5.4. Borik ester türevlerinin hazırlanması

Yapılan tüm denemelere rağmen hedef ürün sentezlenememiştir. Bunun üzerine Şekil 5.5'de gösterilen alternatif sentez planı geliştirilmiştir. Bu sefer bizzat Balsacone **A**'yı sentezlemek üzere reaksiyon çalışmaları başlatılmıştır. Balsacone **A**'nın yapısı incelendiğinde ortadaki aromatik halkada OMe fonksiyonel grubu bulunmaktadır. Dolayısıyla bu grubu yapıya yerleştirmek için trihidroksiasetofenon'dan çıkılmak suretiyle **96** bileşiği iki kademedeki elde edilmiştir. Böylece benzil gruplarına dokunmadan yalnızca MOM grubunu molekülden uzaklaştırdıktan sonra metoksi fonksiyonel grubu rahatlıkla halkaya takılabilecekti. **97** bileşiğinin elde edilmesinden sonra ilgili kalkon bileşiği başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Kalkon bileşiğindeki MOM grubu molekülden uzaklaştırılarak metoksi fonksiyonel grubu halkaya yerleştirilmiştir. Bileşik **100** üzerinden sinnamil bromür türevleri yapılan tüm reaksiyon denemelerine rağmen Balsacone **A** elde edilememiştir.



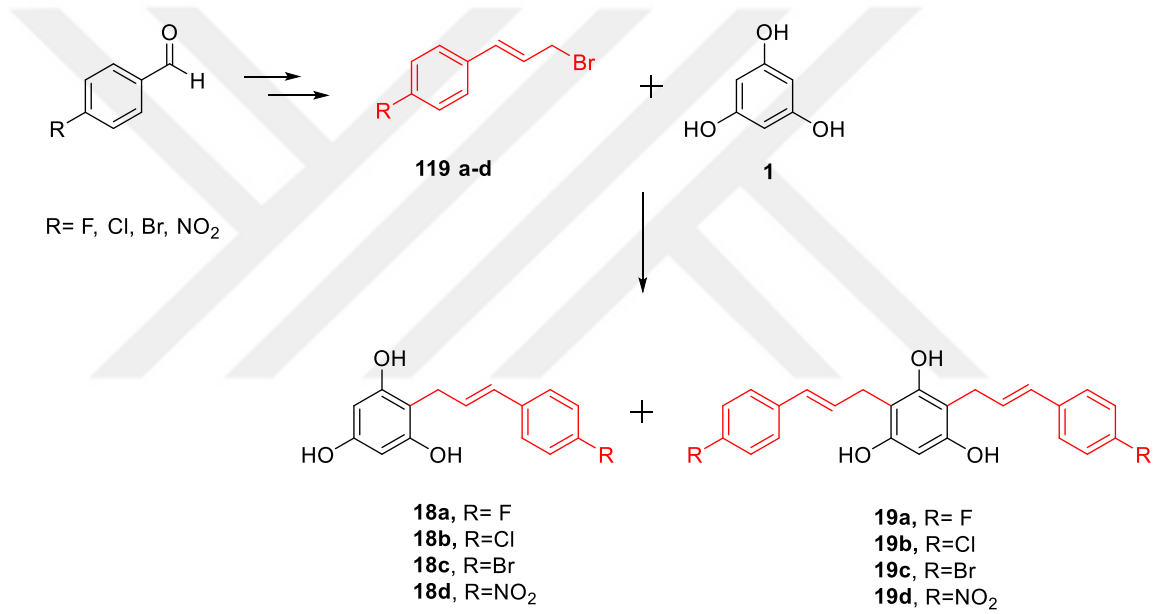
Şekil 5.5. Balsacone A'nın alternatif sentez planı.

Balsacone A'nın sentezi başırlanamamıştır. Bunun üzerine benzer iskelet yapısına sahip türevlerin sentezi üzerine çalışmalar yoğunlaştırıldı. Bunun için trihidroksiasetofenondan çıkılarak dihidrokalkon bileşiğı başarılı bir şekilde elde edildi. Bu çalışmaya paralel yürütölen başka bir çalışmada ise sinnamil bromür türevleri hazırlandı. Dihidrokalkon türevleri ile ilgili sinnamilbromür türevleri arasında gerçekleştirilen alkilasyon reaksiyonları sonucunda ilgili yedi türev sentezlenmiştir.



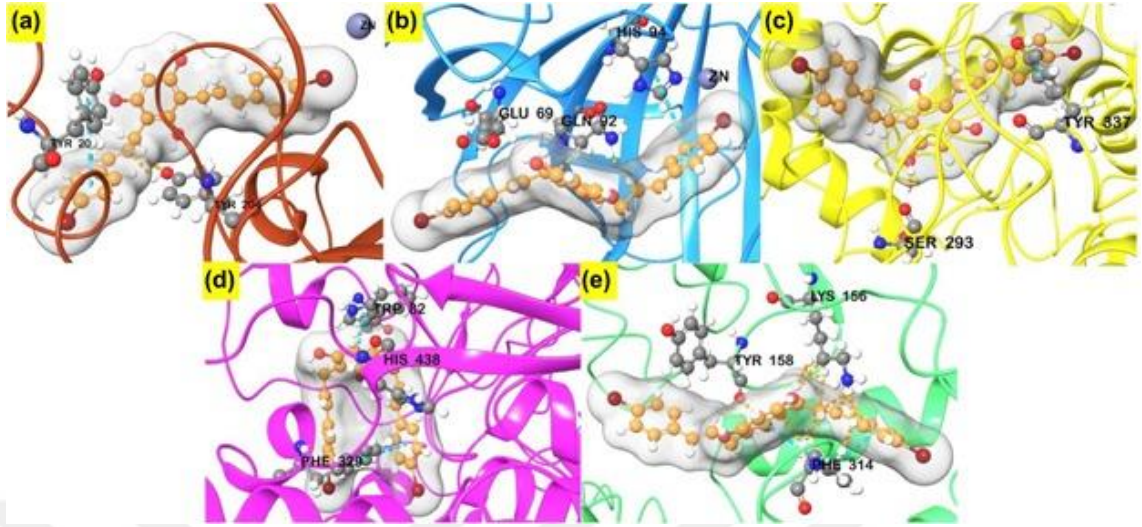
Şekil 5.6. Balsacone A iskeletine benzer türevlerin sentezi

İkinci grup bileşiklerin sentezi için phloroglucinol'den başlanarak ilgili sinnamil bromür türevleri ile C-alkilasyon reaksiyonu sonucu mono ve bis-phloroglucinol türevleri başarılı bir şekilde sentezlendi. Sinnamil bromür türevleri ticari olarak satılmadığından dolayı bu bileşikler ilgili benzaldehit türevlerinden başlayarak 4 basamakta elde edildi. Daha sonra phloroglucinol ile sentezlenen sinnamil bromür türevleri arasındaki alkilasyon reaksiyonları neticesinde 8 türev sentezlendi (Şekil 5.7). Bu bileşikler ile ilgili olarak Prof. Dr. İlhami Gülçin sorumluluğunda bazı metabolik enzimlere karşı inhibisyon çalışmaları gerçekleştirildi.



Şekil 5.7. Mono-bis sinnamil sübtitüe phlororglucinol türevlerin genel sentez yöntemi

Sentezlenen bileşiklerle ilgili olarak inhibisyon çalışmaları hCA I-II, asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz ve α -glukozidaz enzimlerine karşı gerçekleştirildi. Çalışma sonuçları Çizelge 5.1'de gösterilmektedir. Çalışmada AZA, ACR ve TAC standart olarak seçildi. Test edilen bütün bileşiklerin düşük nM inhibisyon seviyesinde olduğu ve özellikle brom sübtitüe bis ürünün (19c) α -glukozidaz inhibisyonunda tüm molaküller içinde en yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlendi. Bu bieşikler ile ilgili olarak gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmaları neticesinde de yine brom sübtitüe bis ürün (19c)'nin sentezlenen bileşikler içerisinde en yüksek inhibisyon özelliğine sahip olduğu tespit edildi. Şekil 5.8'de 19c molekülüne ait doking pozları görülmektedir.

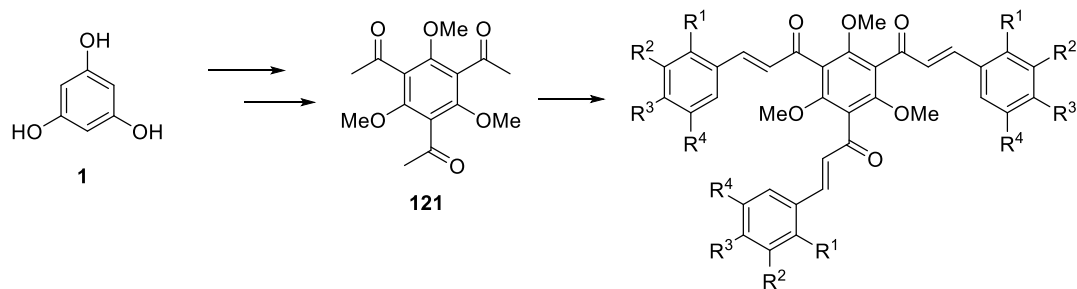


Şekil 5.8. Bileşik 19c'e ait doking pozları

Çizelge 5.1. Mono ve bis-phloroglucinol bileşiklerinin inhibisyon parametreleri.

Bileşikler	IC ₅₀ (nM)								K _i (nM)							
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	BChE	r ²	α-GLY	r ²	hCA I	hCA II	AChE	BChE	AChE/BChE	α-GLY
18a	4.95	0.9906	3.22	0.9925	4.81	0.9754	1.30	0.9879	41.34	0.9969	5.10±0.80	1.77±0.32	2.88±0.40	0.44±0.06	6.54	36.66±6.31
18b	4.53	0.9802	2.04	0.9887	5.05	0.9762	1.42	0.9714	30.32	0.9967	4.35±0.74	1.48±0.18	3.92±1.28	0.90±0.26	4.35	23.12±1.76
18c	4.62	0.9921	2.08	0.9770	3.72	0.9755	1.46	0.9712	33.14	0.9843	5.08±0.97	1.86±0.43	3.51±0.15	0.62±0.30	5.66	24.91±3.33
18d	4.58	0.9661	2.87	0.9984	3.80	0.9922	2.01	0.9927	43.88	0.9901	3.17±0.43	2.84±1.02	2.25±0.47	1.64±0.34	1.37	25.15±6.52
19a	3.26	0.9665	2.13	0.9820	2.21	0.9822	0.77	0.9611	34.21	0.9831	4.32±1.13	1.93±0.22	1.32±0.14	0.34±0.16	3.35	51.10±15.34
19b	3.78	0.9949	6.02	0.9758	2.58	0.9812	0.54	0.9695	13.35	0.9867	3.28±0.77	5.45±1.64	2.71±0.21	0.25±0.11	10.84	11.13±2.04
19c	2.22	0.9801	1.51	0.9877	2.03	0.9833	0.45	0.9787	36.62	0.9947	1.80±0.25	1.14±0.26	1.14±0.14	0.24±0.11	5.50	6.73±2.33
19d	3.61	0.9574	1.48	0.9749	2.53	0.9965	1.40	0.9941	33.90	0.9868	3.22±0.83	1.24±0.26	1.27±0.28	0.86±0.25	1.47	22.02±5.98
AZA	16.50	0.9897	10.82	0.9934	-	-	-	-	-	-	13.66±1.91	10.01±0.70	-	-	-	-
Tacrine	-	-	-	-	34.65	0.9942	26.65	0.9667	-	-	-	-	14.57±2.02	11.03±1.35	1.32	-
Acarbose	-	-	-	-	-	-	-	-	22.80	-	-	-	-	-	-	12.60±7.80

Üçüncü grup bileşiklerin genel sentez yöntemi Şekil 5.5'de gösterilmektedir. Bu yöntemde phloroglucinol çıkış bileşiği olarak seçildi. Hedef bileşikler toplamda 3 kademede sentezlendi. Sentez çalışmalarının bu kısmında toplamda 22 tane bileşik sentezlenmiştir.



- 25, R¹=R²=R³=R⁴=H; 26, R¹=F, R²=R³=R⁴=H; 27, R¹=R³=R⁴=H, R²=F; 28, R¹=R²=R⁴=H, R³=F; 29, R²=R⁴=F, R¹=R³=H; 30, R¹=R³=F, R²=R⁴=H; 31, R²=R³=F, R¹=R⁴=H; 32, R¹=R⁴=F, R²=R³=H; 33, R¹=R²=F, R³=R⁴=H; 34, R¹=R³=R⁴=F, R²=H; 35, R¹=R²=R⁴=H, R³=NO₂; 36, R¹=Cl, R²=R⁴=H; 37, R¹=R³=R⁴=H, R²=Cl; 38, R¹=R²=R⁴=H, R³=Cl; 39, R²=R³=OMe, R¹=R⁴=H; 40, R¹=R⁴=H, R²=OH, R³=OMe; 41, R¹=R⁴=H, R²=OMe, R³=OH; 42, R¹=Br, R²=R³=R⁴=H; 43, R¹=R³=R⁴=H, R²=Br; 44, R¹=R²=R⁴=H, R³=Br; 45, R¹=R²=R⁴=H, R³=OMe; 46, R¹=R²=R⁴=H, R³=CF₃;

Şekil 5.9. Tez kapsamında sentezlenen tris-kalkon bileşiklerinin yapıları.

Bu grup bileşikler için inhibisyon çalışmaları hCA I-II, asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz ve α -glukozidaz enzimlerine karşı gerçekleştirildi. Çalışma sonuçları Çizelge 5.2’de gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre tüm tris-kalkon türevlerinin test edilen enzimler üzerinde nM seviyede inhibisyon etki gösterdiği tesbit edilmiştir. Dolayısıyla karbonik anhidraz, asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz ve α -glukosidazın yüksek enzimatik aktiviteleri ile ilişkili lösemi, epilepsi, Alzheimer hastalığı ve tip-II diyabet hastalıklarının tedavisinde tris-kalkon bileşiklerinin umut verici ilaç adayı bileşikler olabilme ihtimalleri ortaya konulmuştur.

Çizelge 5.2. Flor-süstitüe triskalkon türevlerin inhibisyon parametreleri

Compounds	IC ₅₀ (nM)					K _i (nM)									
	hCA I	r ²	hCA II	r ²	AChE	r ²	BChE	r ²	α-Gly	r ²	hCA I	hCA II	AChE	BChE	α-Gly
26	33.80	0.9582	33.32	0.9964	9.02	0.9556	12.01	0.9895	37.46	0.9602	78.73±25.17	41.70±9.10	3.23±0.49	6.23±0.74	20.52±1.30
27	32.84	0.9753	30.66	0.9527	4.63	0.9635	11.07	0.9816	17.95	0.9536	64.37±5.02	37.35±4.31	3.29±0.45	8.35±0.54	22.48±9.02
28	42.00	0.9628	17.46	0.9415	7.77	0.9873	10.12	0.9945	22.14	0.9534	28.80±7.02	12.23±2.43	3.91±0.92	6.25±1.92	8.30±3.80
30	26.35	0.9854	22.72	0.9536	7.26	0.9839	10.44	0.9936	24.75	0.9872	42.45±15.25	20.02±4.17	1.09±0.20	5.24±1.71	22.39±7.00
33	24.75	0.9826	30.53	0.9684	6.53	0.9807	10.81	0.9562	21.39	0.9735	34.73±5.52	19.18±3.45	2.70±0.29	5.50±2.16	32.18±14.22
32	31.08	0.9755	23.33	0.9566	7.54	0.9515	7.40	0.9895	17.46	0.9692	26.24±9.23	25.94±7.41	2.86±0.27	5.31±0.91	32.30±4.02
31	43.04	0.9728	43.04	0.9557	5.33	0.9607	8.67	0.9539	23.57	0.9647	25.18±6.24	25.56±5.74	3.30±0.57	6.51±1.21	24.68±10.37
29	35.17	0.9624	33.81	0.9576	7.50	0.9798	7.61	0.9927	25.57	0.9584	19.58±2.87	17.86±6.30	6.84±1.24	6.71±1.51	14.12±0.83
34	33.00	0.9728	22.35	0.9884	13.80	0.9615	11.23	0.9814	17.54	0.9633	20.97±8.07	17.72±2.28	6.52±1.98	6.97±0.46	10.05±2.05
AZA*	113.79	0.9932	31.79	0.9816	-	-	-	-			141.02±50.84	22.17±0.65			
TAC**	-	-	-	-	5.97	0.9706	8.37	0.9846					5.99±1.79	2.43±0.92	
ACR***									22800						12600±78

KAYNAKLAR

- Biswas, B.B., Sen, K., Ghosh Choudhury, G., Bhattacharyya, B. **1984**. "Molecular biology of tubulin: Its interaction with drugs and genomic organization", *J. Biosci.*, 6, 4, 431-457.
- Burmaoglu, S., Algul, O., Aktas Anıl, D., Gobek, A., c, Gulbol Duran, G., Ersan, R. H., Duran, N., **2016**. "Synthesis and anti-proliferative activity of fluoro-substituted chalcones", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26, 3172–3176.
- Burmaoğlu, S., Dilek, E., Yılmaz A.O., Supuran C.T., **2016**. Synthesis of two phloroglucinol derivatives with cinnamyl moieties as inhibitors of the carbonic anhydrase isozymes I and II: an in vitro study. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31(S2), 208–212.
- Chen, Y., Clegg, N. J., Scher, H. I., **2009**. "Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target", *Lancet Oncol.* 10,10, 981-991.
- Cheng, M. S., Li, R. S., Kenyon, G., **2000**. "Solution Phase Synthesis of a Combinatorial Library of Chalcones and Flavones as Potent Cathepsin V Inhibitors", *Chin Chem Lett.*, 11,10, 851-854.
- Duarte, J., Perez-Vizcaino, F., Jimenez, J. Tamargo, J. Zarzuelo, A., **2001**. Flavonoids and cardiovascular disease. Studies in *Natural Product Chemistry*, 25, 565-605.
- anhydrase isozymes I and II: an in vitro study. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31(S2), 208–212
- Ferreira, C.F.R., Carocho - Isabel M., **2013**. The Role of Phenolic Compounds in the Fight against Cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chem.*, 13, 1236-1258.
- Fraley A. E., Sherman D.H., **2018**. Halogenase engineering and its utility in medicinal chemistry. *Bioorg Med Chem Lett.*, 28, 11, 1992-1999.
- G. Hunter, R.L. MacKay, P. Kremminger, W. Weissensteiner, **1991**. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 3349.
- Gülçin, İ., Beydemir Ş., Huyut, Z., **2015**. Inhibitory effects of some phenolic ompounds on the activities of carbonic anhydrase: from in vivo to ex vivo. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31(6), 1234–1240.
- Hagmann, W. K., **2008**. "The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry", *J. Med. Chem.*, 51, 15
- Hansch, C., Leo, A. and Hoekman , D. H. **1995**. Exploring QSAR: Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology, *American Chemical Society*, Washington, D. C.
- Hernandes M.Z., Cavalcanti S.M., Moreira D.R., de Azevedo Junior W.F., Leite A.C. **2010**. Halogen Atoms in the Modern Medicinal Chemistry: Hints for the Drug Design. *Current Drug Targets.*, 11, 303-314.
- Ho P. S., **2017**. Halogen bonding in medicinal chemistry: from observation to prediction. *Future Med Chem.*, 7, 637-640.
- Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S., Wildiers H., Van Oosterom A.T., de Bruijn E.A., **2004**. "Vascular endothelial growth factor and angiogenesis", *Pharmacol. Rev.* 56 549-580.
- Horborne J., Williams C.A., Advances in flavonoid research since 1992, **2000**.

- Phytochemistry*;55: 481-504
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> Access Jan 5, 2015.
- Juvalé K., Pape, V. F. S., Wiese, M., **2012**. “Investigation of chalcones and benzochalcones as inhibitors of breast cancer resistance protein”, *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 346-355.
- Kakati, D., Sarma, J. C., **2011**. “Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropenones”, *Chemistry Central Journal*, 5, 8.
- Kerru N, Singh P, Koorbanally N, *et al.* **2017**. Recent advances (2015–2016) in anticancer hybrids. *Eur J Med Chem.*, 142, 179–212.
- Lavoie S., Legault J., Simard F., Chiasson E., Pichette A., **2013**. New antibacterial dhydrochalcone derivatives from buds of *Populus balsamifera*. *Tetrahedron Letters*, 54, 1631-1633.
- Le Gall, C., Bellahcene, A., Bonnelye, E., Gasser, J.A., Castronovo, V., Green, J., Zimmermann, J., Clezardin, P. A., **2007**. “Cathepsin K inhibitor reduces breast cancer induced osteolysis and skeletal tumor burden”, *Cancer Res.* 67, 20, 9894-9902.
- Lee S.J., Kim, R.K., Uddin, N., Hyun, J.W., Kim, C., Suh, Y., **2015**. Novel anticancer activity of phloroglucinol against breast cancer stem-like cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 286, 143–150.
- Lee, Y. S., Lim, S. S., Shin, K. H., Kim, Y. S., Ohuchi, K., Jung, S. H., **2006**. “Anti-angiogenic and anti-tumor activities of 20-Hydroxy-40-methoxychalcone”, *Biol. Pharm. Bull.* 29, 5, 1028-1031.
- Mahapatra, D., K., Bharti, S. K., Asati, V., **2015**. “Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives”, *Eur. J. Med. Chem.*, 98, 69–114.
- Mahapatra, D., K., Bharti, S. K., Asati, V., **2015**. “Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives”, *Eur. J. Med. Chem.*, 98, 69–114.
- Matos, J. M., Vazquez-Rodriguez, S., Uriarte, E., Santana, L., **2015**, “Potential pharmacological uses of chalcones: a patent review (from June 2011 – 2014)”, *Expert Opin. Ther. Patents*, 25 (3), 351-366.
- Metrangolo P., Resnati G. **2001**. Halogen Bonding: A Paradigm in Supramolecular Chemistry. *Chem. Eur. J.*, 7, 12, 2511-2519.
- O’Hagan, D. and Harper, D. B. **1999**. Fluorine - containing natural products. *J. Fluorine Chem.*, 100, 127 – 133.
- Ojima, I., **2009**. “Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology” (p 3, Part I), Blackwell Publishing, Ltd.
- Perez-Vizcaino, F., Duarte, J., **2010**. Flavonols and cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6), 478-494.
- Peters, R. and Wakelin, R. W. **1953**. Biochemistry of fl uoroacetate poisoning; the isolation and some properties of the fl uorotricarboxylic acid inhibitor of citrate metabolism. *Proc R. Soc. Ser. B*, 140, 497 – 507.
- Ping Zhang, Ian A. Roundtree, James P. Morken **2012**. Ni- and Pd-Catalyzed Synthesis of Substituted and Functionalized Allylic Boronates. *Org. Lett.*, 6, 1416-1419.
- Rahman A., **2013**. Studies in *Natural Products Chemistry*, , 39, 2, 48-50.
- Ramalho, S. D., Bernades, A., Demetrius, G., Noda-Perez, C., Vieira, P. C., Dos Santos, C. Y., Da Silva, J. A., De Moraes, M. O., Mousinho, K. C. **2013**. “Synthetic chalcone derivatives as inhibitors of cathepsins K and B, and their cytotoxic evaluation”, *Chem. Biodivers.* 10, 1999-2006.

- Ruiz-Torres V, Encinar JA, Herranz-Lopez M, **2017**. "An updated review on marine anticancer compounds: the use of virtual screening for the discovery of small-molecule cancer drugs", *Molecules*;22,1037.
- Shimizu, K., Kondo, R., Sakai, K., Buabarn, S., Dilokkunanant, U. A., **2000**. "Geranylated chalcone with 5a-reductase inhibitory properties from *Artocarpus incises*", *Phytochemistry* 54, 737-739.
- Singh, I. P., Sidana J., Bharate, S. B., Foley, W. J., **2010**. Phloroglucinol compounds of natural origin: Synthetic aspects. *Nat. Prod. Rep.*, 27, 393–416.
- Singha P., Anand A., Kumar V., **2014**. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. 85, 758-777.
- Thinurayanan, G., Vanangamudi, G., **2007**. "Synthesis of Some Aryl Chalcones Using Silica-Sulphuric Acid Reagent under Solvent Free Conditions", *E-Journal of Chemistry*, 4, 1, 90-96
- Vitorovic-Todorovica, M. D., Eric-Nikolic, A., Kolundzija, B., Hamel, E., Ristic, S., Juranic, I.O., Drakulic, B.J., **2013**. "(E)-4-aryl-4-oxo-2-butenic acid amides, chalcone-arylacrylic acid chimeras: design, antiproliferative activity and inhibition of tubulin polymerization", *Eur. J. Med. Chem.*, 62, 40-50.
- Winter, E., Neuenfeldt, P. D., Chiaradia-Delatorre, L. D., Gauthier, C., Yunes, R. A., Nunes, R. J., Creczynski-Pasa, T. B., Di Pietro, A., **2014**. "Symmetric bis-chalcones as a new type of breast Cancer resistance protein inhibitors with a mechanism different from that of chromones", *J. Med. Chem.*, 57, 2930-2941.
- Yamali C, Ozgun DO, Gul HI, *et al.* **2017**. Synthesis and structure elucidation of 1-(2,5/3,5-difluorophenyl)-3-(2,3/2,4/2,5/3,4-dimethoxyphenyl)-2-propen-1-ones as anticancer agents. *Med Chem Res.*, 26, 2015–2023.
- Zhu, X., Xie, B., Zhou, J., Feng, G., Liu, Z., Wei, X., Zhang, F., Liu, M., Zeng, Y., **2005**. "Blockade of vascular endothelial growth factor receptor signal pathway and antitumor activity of on-III (20,40-dihydroxy-60-methoxy-30,50-dimethylchalcone), a component from chinese herbal medicine", *Mol. Pharmacol.*, 67, 5, 1444-1450.

ÖZGEÇMİŞ

30 Mart 1989 tarihinde Trabzon’da doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini Trabzon’da tamamladı. 2007 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde lisans eğitimine başlayarak 2011 yılında aynı bölümden mezun oldu. 2012 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı ve 2015 yılında yüksek lisans eğitimini bitirdi. 2015 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında doktora eğitimine başladı ve 2019 yılında doktora eğitimini bitirdi.