

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**DİFENİLMETAN TÜREVİ DOĞAL ÜRÜN BROMFENOLLERİN
SENTEZİ**

Halis Türker BALAYDIN

KİMYA ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2008**

Her hakkı saklıdır

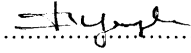
**DİFENİLMETAN TÜREVİ
DOĞAL ÜRÜN BROMFENOLLERİN
SENTEZİ**

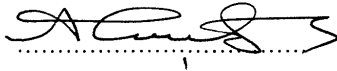
Halis Türker BALAYDIN

**Doktora Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Abdullah MENZEK
2008**

Her hakkı saklıdır

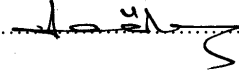
Prof. Dr. Abdullah MENZEK danışmanlığında, **Halis Türker BALAYDIN** tarafından hazırlanan bu çalışma **08 Ekim 2008** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim dalında doktora olarak kabul edilmiştir.

Başkan : **Prof. Dr. Nurettin YAYLI** 

Üye : **Prof. Dr. Abdullah MENZEK** 

Üye : **Doç. Dr. H. İnci GÜL** 

Üye : **Doç. Dr. Ferhan TÜMER** 

Üye : **Doç. Dr. Süleyman GÖKSU** 

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Ömer AKBULUT

Enstitü Müdürü

ÖZET

Doktora Tezi

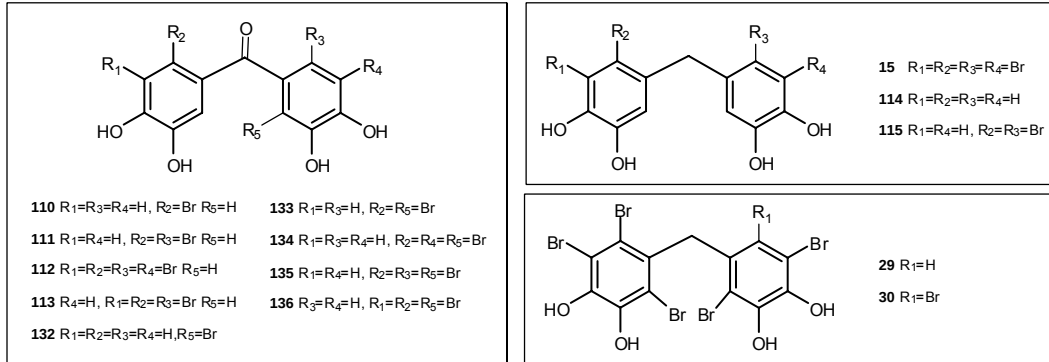
DİFENİLMETAN TÜREVİ DOĞAL ÜRÜN BROMFENOLLERİN SENTEZİ

Halis Türker BALAYDIN

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Abdullah MENZEK

Bu çalışmada, bis(3,4-dimetoksifenil)metanon (**96**) ve bis (3,4-dimetoksifenil) metan (**104**)’dan çıkılarak, bromfenol türevleri **15**, **29**, **30**, **110-115** ve **132-136** sentezlendi.



Bu bileşiklerden **15**, **29** ve **30** doğal üründür. Tetrabrom **15** literatürdeki sentezinden farklı bir yolla ve daha yüksek verimle elde edildi. Diğer doğal ürünler pentabrom **29** ve heksabrom **30**’un ilk defa sentezi gerçekleştirildi. Bazı bromfenollerin (**15**, **110-113**, **114** ve **115**) yüksek antioksidan aktivite gösterdikleri de belirlendi.

2008, 162 sayfa

Anahtar kelimeler: Seryum-4-amonyum nitrat, bromfenol, n-Bu₃SnH, kırmızı alg, bromlama.

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

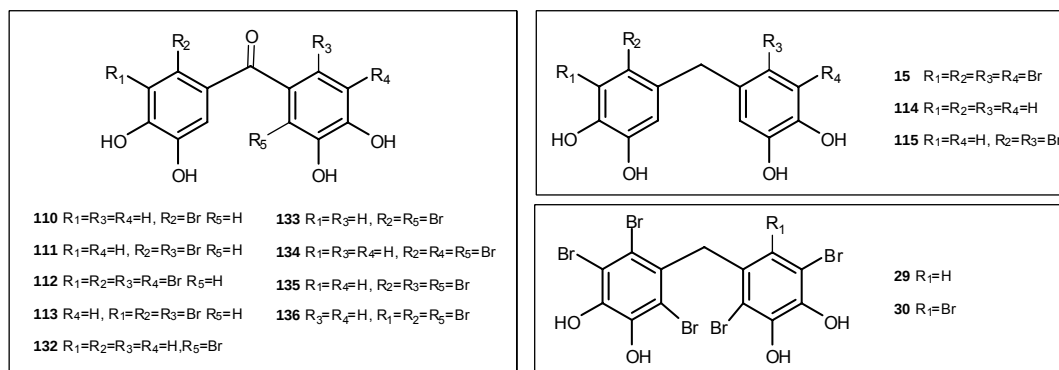
SYNTHESIS OF NATURAL PRODUCT BROMOPHENOLS, DIPHENYL METHANE DERIVATIVES

Halis Türker BALAYDIN

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

Supervisor: Prof.Dr. Abdullah MENZEK

In this work, the bromophenol derivatives **15**, **29**, **30**, **110-115**, and **132-136** of bis(3,4-dimethoxyphenyl)methanone (**96**) and bis (3,4-dimethoxyphenyl) methane (**104**) were synthesised.



From these compounds **15**, **29** and **30** are natural products. Tetrabromo **15** was synthesised by a different way and with a high yield. The first synthesis of the other natural products pentabromide **29** and heksabromide **30** were carried out. In addition, it was also determined that some bromophenols (**15**, **110-113**, **114** and **115**) have highly antioxidant activity.

2008, 162 pages

Keywords: Cerium (IV) ammonium nitrate, bromophenols, n-Bu₃SnH, red algae, bromination.

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, “Biyolojik Aktif Doğal Ürün Bromfenol Bileşiklerinin İlk Sentezi” adlı ve 107T348 numaralı tübitak projesi ile desteklenmiştir.

Öncelikle tez çalışmamın tümünde maddi ve manevi büyük emeği olan danışmanım, kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Abdullah MENZEK’e, yine çalışmalarında desteğini esirgemeyen proje yürütücüsü hocam Sayın Doç. Dr. Süleyman GÖKSU’ya,

NMR alımlarında ve spektroskopik konularda büyük yardımlarını gördüğüm kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Cavit KAZAZ yanı sıra Uz. Barış ANIL ve Uz. Murat ACAR’a,

X-Ray molekül yapısı aydınlatmalarında Sayın Doç. Dr. Ertan ŞAHİN’e ve antioksidan aktivite çalışmalarını yapan Sayın Doç. Dr. İlhami GÜLÇİN’e,

Kimya Bölümündeki bütün değerli hocalarıma,

Tez çalışmalarında yardımlarını ve uyumlu bir arkadaşlık ortamı sunan kıymetli laboratuvar arkadaşlarıma,

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

Teşekkürü bir borç bilirim.

Halis Türker BALAYDIN

Ağustos, 2008

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Organobrom bileşikleri hakkında kısa bilgi	1
1.2. Fenolik organobrom bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri	5
1.3. Bromfenol bileşiklerinin sentez yöntemleri	9
1.4. Bromlama metodları	10
1.4.1. Moleküler bromlama	10
1.4.2. NBS İle bromlama	11
1.4.3. Seryum (IV) amonyum nitrat (CAN)/LiBr İle bromlama	11
1.4.4. Asetik asit İçerisinde NH ₄ Br ve H ₂ O ₂ kullanılarak bromlama	12
1.4.5. Tetrabütilamonyum Peroksidisülfat kullanılarak bromlama	13
1.5. Doğal bromfenol bileşiklerinin literatür sentezleri	14
1.6. Amaç	20
2. KAYNAK ÖZETLERİ	22
3. MATERYAL VE YÖNTEM	32
3.1. Bis (3,4-dimetoksi fenil) metanon (96)'un sentezi	32
3.2. Bis (3,4-dimetoksi fenil) metanon (103)'un CAN ve LiBr kullanılarak bromlanması	32
3.3. Keton 96'nın moleküler brom ile reaksiyonu	38
3.3.1. 96'nın 2,2 ekivalent moleküler brom ile reaksiyonu	38
3.3.2. 96'nın 10 Ekivalent moleküler brom ile reaksiyonu	39
3.3.3. 96'nın 5,2 Ekivalent moleküler brom ile reaksiyonu	44
3.4. Doğal bromfenol 15'in sentezi	44
3.4.1. Tetrabrom 99'un indirgenmesi	45

3.4.2. Bis(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)metilbromür (102)'ün sentezi	46
3.4.3. Bis (2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil) metan (103)'ın sentezi	47
3.4.4. Doğal ürün bis (2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)metan (15)'ın sentezi	48
3.5. Bis (3,4-dimetoksifenil) metan (104)'ın sentezi	48
3.6. 104'ün CAN/LiBr ile bromlama reaksiyonları	49
3.7. BBr ₃ ile demetilleme reaksiyonları	55
3.8. Doğal Ürün bromfenol 29'un sentezi	58
3.8.1. 3,4-dimetoksibenzil asetat (117)'in sentezi	58
3.8.2. 1,2,4-tribrom-3-(brommetil)-5,6-dimetoksibenzen (118)'in sentezi	59
3.8.3. (2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksifenil) metanol (119)'un sentezi	59
3.8.4. 1,4-dibrom-2,3-dimetoksibenzen (120)'in sentezi	60
3.8.5. 1,2,4-tribrom-3-(2,5-dibrom-3,4-dimetoksibenzil)-5,6-dimetoksibenzen (121)'in sentezi	60
3.8.6. 3,4,6-tribrom-5-(2,5-dibrom-3,4-dihidroksibenzil)benzen-1,2-diol (29)'un sentezi	61
3.9. Doğal ürün bromfenol 30'un sentezi	62
3.9.1. 3,4,5,6-tetrabrombenzen-1,2-diol (122)'un sentezi	62
3.9.2. 3,4,6-tribrombenzen-1,2-diol (123)'un sentezi	63
3.9.3. 1,2,5-tribrom-3,4-dimetoksibenzen (124)'in sentezi	63
3.9.4. Bis(2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksifenil)metan (125)'in sentezi	64
3.9.5. Bis(2,3,6-tribrom-4,5-dihidroksifenil)metan (30)'un sentezi	65
3.10. 3-bromveratrol (126)'un sentezi	65
3.11. (2-brom-3,4-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (127)'un sentezi ..	66
3.12. 127 Bileşiğinin moleküler brom ile bromlanması	67
3.13. 127 ve türevlerinin BBr ₃ ile demetillenmesi	76
3.14. Sentezlenen bazı bileşiklerin (15, 109-114) antioksidant aktiviteleri	78
4.ARAŞTIRMA BULGULARI	80
4.1. Saflaştırma	80
4.2. Kromatografik ayrımlar	80
4.2.1. Kolon kromatografisi	80
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	80
4.3. Spektrumlar	80

4.4. Kütle ve elementel analiz.....	80
4.5. Deneysel kısım.....	81
4.5.1. Bis (3,4-dimetoksi fenil) metanon (96)'un sentezi (Kenetleme reaksiyonları için genel yöntem).....	81
4.5.2. CAN/LiBr ile bromlama reaksiyonları	81
4.5.2.a. 96'nın CAN/LiBr (1,1 ek) ile reaksiyonu (CAN/LiBr bromlaması için genel yöntem)	81
4.5.2.b. 96'nın CAN ve LiBr (2,2 ek) kullanılarak bromlanması	82
4.5.2.c. 98 Bileşiğinin CAN ve LiBr (2,2 ek) kullanılarak bromlanması	83
4.5.3. 96'nın moleküler brom ile bromlanması.....	83
4.5.3.a. 96'nın moleküler brom (2,2 ek) ile reaksiyonu.....	83
4.5.3.b. 96'nın moleküler brom (10 ek) ile reaksiyonu.....	83
4.5.3.c. 96'nın moleküler Brom (5,2 ek) ile reaksiyonu	85
4.5.4. Doğal ürün bromfenol 15'in sentezi	85
4.5.4.a. Tetrabrom 99'un NaBH ₄ ile indirgenmesi	85
4.5.4.b. 5,5'-(Brommetilen) bis (3,4-dibrom-1,2-dimetoksibenzen) (102)'in sentezi	86
4.5.4.c. Bis (2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil) metan (103)'in sentezi	87
4.5.4.d. 5,5'-Metilen bis(3,4-dibrombenzen-1,2-diol) (15)'ün sentezi (Demetilleme reaksiyonları için standart yöntem).....	87
4.5.5. Bis (3,4-dimetoksifenil) metan (104)'in sentezi	88
4.5.6. 104'ün CAN/LiBr kullanılarak bromlanması	89
4.5.6.a. 104'ün CAN/LiBr (2,2 ek) ile bromlanması	89
4.5.6.b. 104'ün CAN/LiBr (7,7 ek) ile bromlanması.....	90
4.5.7. 96, 104 Bileşikleri ve türevlerinin demetillenmesi	91
4.5.7.a. Bis(3,4-dihidroksifenil)metanon (109)'un sentezi	91
4.5.7.b. (3-Brom-4,5-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil) metanon (110)'un sentezi.....	91
4.5.7.c. Bis (3-brom-4,5-dihidroksifenil) metanon (111)'un sentezi	92
4.5.7.d. (3-Brom-4,5-dihidroksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil) metanon (113)'un sentezi.....	93
4.5.7.e. Bis (2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil) metanon (112)'un sentezi	93

4.5.7.f. 4,4'-Metilendibenzen-1,2-diol (114)'un sentezi.....	94
4.5.7.g. 5,5'-Metilenbis(4-brombenzen-1,2-diol) (115)'un sentezi.....	94
4.5.8. 3,4-Dimetoksibenzil asetat (117)'in sentezi.....	94
4.5.9. 1,2,4-Tribrom-3-(brommetil)-5,6-dimetoksibenzen (118)'in sentezi	95
4.5.10. (2,3,6-Tribrom-4,5-dimetoksifenil) metanol (119)'un sentezi.....	96
4.5.11. 1,4-Dibrom-2,3-dimetoksibenzen (120)'in sentezi.....	96
4.5.12. Doğal ürün bromfenol 29'un sentezi	97
4.5.12.a. 1,2,4-Tribrom-3-(2,5-dibrom-3,4-dimetoksibenzil)-5,6-dimetoksibenzen (121)'in sentezi	97
4.5.12.b. Doğal ürün 3,4,6-tribrom-5-(2,5-dibrom-3,4-dihidroksibenzil)benzen-1,2- diol (29)'un sentezi	97
4.5.13. 3,4,5,6-tetrabrombenzen-1,2-diol (122)'un sentezi	98
4.5.14. 3,4,6-Tribrombenzen-1,2-diol (123)'un sentezi.....	98
4.5.15. 1,2,5-Tribrom-3,4-dimetoksibenzen (124)'in sentezi	99
4.5.16. Doğal ürün Bromfenol 30'un sentezi.....	99
4.5.16.a. Bis(2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksifenil)metan (125)'in sentezi.....	99
4.5.16.b. Doğal ürün 5,5'-metilenbis(3,4,6-tribrombenzen-1,2-diol) (30)'un sentezi.....	100
4.5.17. 3-Bromveratrol (126)'ün sentezi.....	100
4.5.18. (2-Brom-3,4-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (127)'un sentezi.....	101
4.5.19. 127'nin moleküler brom ile bromlanması.....	101
4.5.20. (2-Brom-3,4-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (132)'un sentezi	104
4.5.21. (2-Brom-3,4-dihidroksifenil)(2-brom-4,5-dihidroksifenil)metanon (133)'un sentezi.....	104
4.5.22. (2-Brom-4,5-dihidroksifenil)(2,5-dibrom-3,4- dihidroksifenil)metanon (134)'un sentezi.....	105
4.5.23. (2-Brom-4,5-dihidroksifenil)(2,6-dibrom-3,4-dihidroksifenil)metanon (135)'un sentezi.....	105
4.5.24. (2-Brom-3,4-dihidroksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)metanon (136)'un Sentezi.....	106

5.TARTIŞMA VE SONUÇ	107
KAYNAKLAR	114
EKLER	117
EK 1. ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI	117
ÖZGEÇMİŞ	163

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler:

D	Dublet
dd	Dubletin dubleti
J	Jiromanyetik etkileşim sabiti

Kısaltmalar

ABTS ^{•+}	2,2-azino-bis(3-etilbenztiyoazolin)-6-sülfonik asit
CAN	Seryum-4-amonyum nitrat
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazin
TMEDA	Tetrametil etilendiamin
İTK (TLC)	İnce tabaka kromatografisi
PPA	Polifosforik asit
BHA	Bütillenmiş hidroksianisol
BHT	Bütillenmiş hidroksitoluen
DMAC	Dimetil asetamid

BTMA-Br ₃	Benziltrimetilamonyum Tribromid
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazin
ABTS ^{•+}	2,2-azino-bis(3-etilbenztiyoazolin)-6-sülfonik asit
THF	Tetrahidrofuran

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1.	Dibrom 98'nin X-Ray Molekül Yapısı	35
Şekil 3.2.	Dibrom 98'nin Birim Hücre Yapısı	36
Şekil 3.3.	Tetrabrom 99'un X-Ray Molekül Yapısı Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
Şekil 3.4.	Tetrabrom 99'un birim hücre yapısı ve moleküllerarası hidrojen bağları ile oluşan dimerik yapı.....	41
Şekil 3.5.	Dibromnitro 108'in X-Ray Molekül Yapısı	52
Şekil 3.6.	Dibromnitro 108'in X-Ray Birim Hücre Yapısı.....	52
Şekil 3.7.	129 Bileşiğinin X-Ray Molekül Yapısı	70
Şekil 3.8.	129 Bileşiğinin X-Ray Birim Hücre Yapısı.....	70
Şekil 3.9.	130 Bileşiğinin X-Ray Molekül Yapısı	73
Şekil 3.10.	130 Bileşiğinin X-Ray Birim Hücre Yapısı.....	73

ÇİZELGELER DİZİNİ

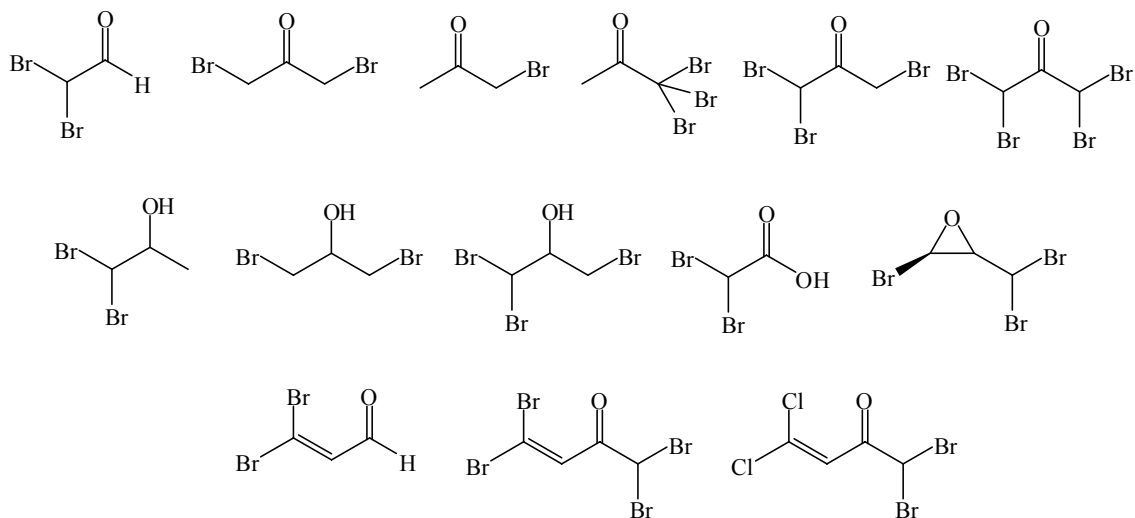
Çizelge 1.1.	CAN/LiBr ile bromlama	12
Çizelge 3.1.	98 Bileşiği için tüm torsiyon açıları listesi	36
Çizelge 3.2.	98 Bileşiğinin bağ uzunlukları listesi.....	37
Çizelge 3.3.	99 Bileşiği için, atomlararası bağ uzunlukları (Angstrom)	41
Çizelge 3.4.	99 Bileşiği için bağ açıları listesi (Derece)	42
Çizelge 3.4.	99 Bileşiği için bağ açıları listesi (Derece)	42
Çizelge 3.5.	108 Bileşiğinin bağ uzunlukları listesi.....	53
Çizelge 3.6.	108 Bileşiğinin bağ açıları listesi.....	53
Çizelge 3.7.	129 Bileşiği için tüm bağ açıları listesi.....	71
Çizelge 3.8.	129 Bileşiğinin bağ uzunlukları listesi	71
Çizelge 3.9.	130 Bileşiği için tüm torsiyon açıları listesi	74
Çizelge 3.10.	130 Bileşiğinin bağ uzunlukları listesi.....	75

1. GİRİŞ

1.1. Organobrom bileşikleri hakkında kısa bilgi

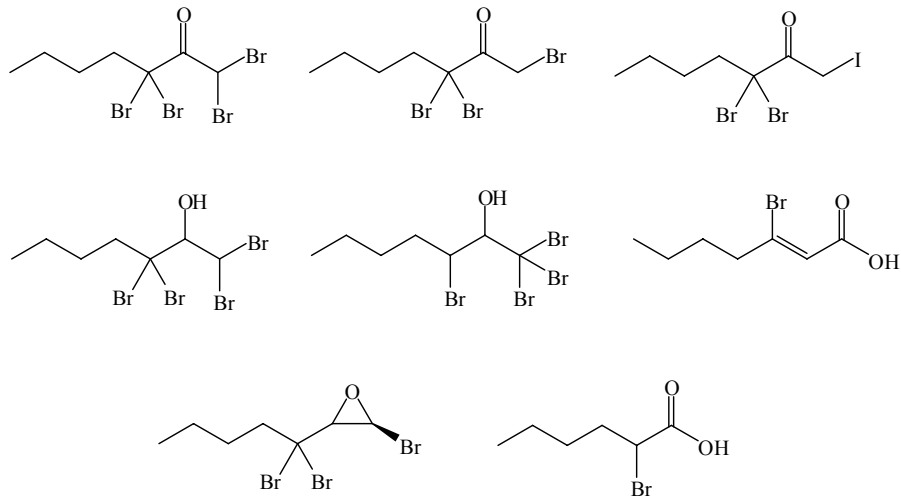
Doğal olarak oluşan ve bilinen yaklaşık 3200 organohalojen bileşiğinin 1600'den fazlası brom içerir. Bu organobromlar, deniz ve kara bitkileri, deniz hayvanları (süngerler, gömlekliler, briozoonlar, deniz tavşanları vs.), bakteriler, algler ve insanı da içine alan birkaç memeli hayvan tarafından üretilen bileşiklerdir. Bunlar, doğada bol bulunan bromoform (CHBr_3) ve brommetandan başlayarak, brom içeren indol alkaloidlere kadar çeşitlilik gösterirler (Gribble 1999).

Deniz canlılarından, şu ana kadar çok sayıda basit bromalkan, izole edilmiştir. CH_3Br , CH_2Br_2 , CHBr_3 , CBr_4 , CH_2ClBr , CH_2BrI , CHCl_2Br , CHClBr_2 , CHBr_2I , CHBrI_2 , CHBrClI , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{Br}_2\text{C}=\text{CHCHCl}_2$, $\text{Br}_2\text{C}=\text{CHCHClBr}$, $\text{Br}_2\text{C}=\text{CHCHBr}_2$ ve $\text{BrIC}=\text{CHCHBr}_2$. Bromoform özellikle deniz çevresinde bol miktarda bulunmaktadır. *Limu kohu*'nun (*Asparagopsis taxiformis*) ağırlığının % 80'ini bu bileşikler ihtiva eder. Gerçekte bu alg tek başına 50'den fazla organobrom bileşiği içerir ve bunların çoğu S_N^2 reaksiyonu için iyi birer reaktif ve potansiyel göz yaşartıcıdır (Şema 1).



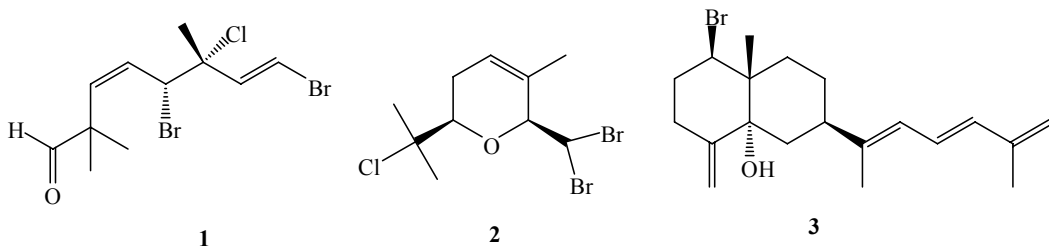
Şema 1

Kırmızı alg *Bonnemaisonia hamifera* göz yaşartıcı özelliğinde olan ve kalıcı hoş aroma kokusunu veren 20'den fazla polibromlu keton yapısında organobrom bileşiklerine sahiptir (Şema 2). Ayrıca bu bileşiklerden kolayca bir haloform ayrılması gerçekleşebileceğinden, bunların bir bromoform kaynağı olabilecekleri ileri sürülmektedir (Gribble 1999).



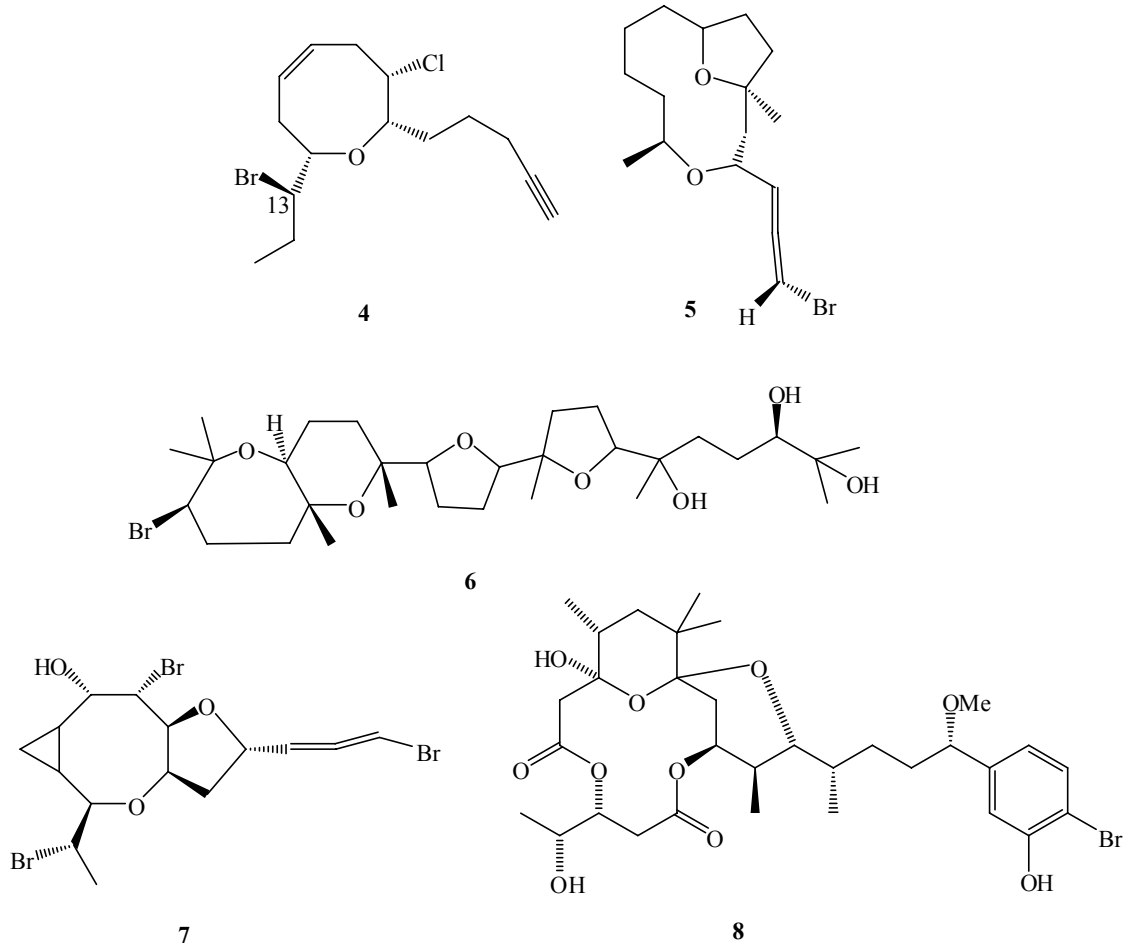
Şema 2

Deniz canlılarından ayrıştırılabilen ve brom ihtiva eden monoterpen, diterpen ve triterpen içeren çok sayıda bromlu terpenler bilinmektedir. Yaklaşık 50 *Laurencia* kırmızı alg türü yüzlerce terpenle donanmıştır. İzole edilen alg metabolitlerinin son örnekleri Portekiz kırmızı algi *Plocamium cartilagineum*'dan (Abreu ve Galindro 1996) **1**, *Plocamium plocamioides*'den (Cueto vd 1998) *pantoneurine* A (**2**) ve *Laurencia japonensis*'den (Takahashi vd 1998) anhydroaplysiadiol (**3**)'dür (Şema 3).



Şema 3

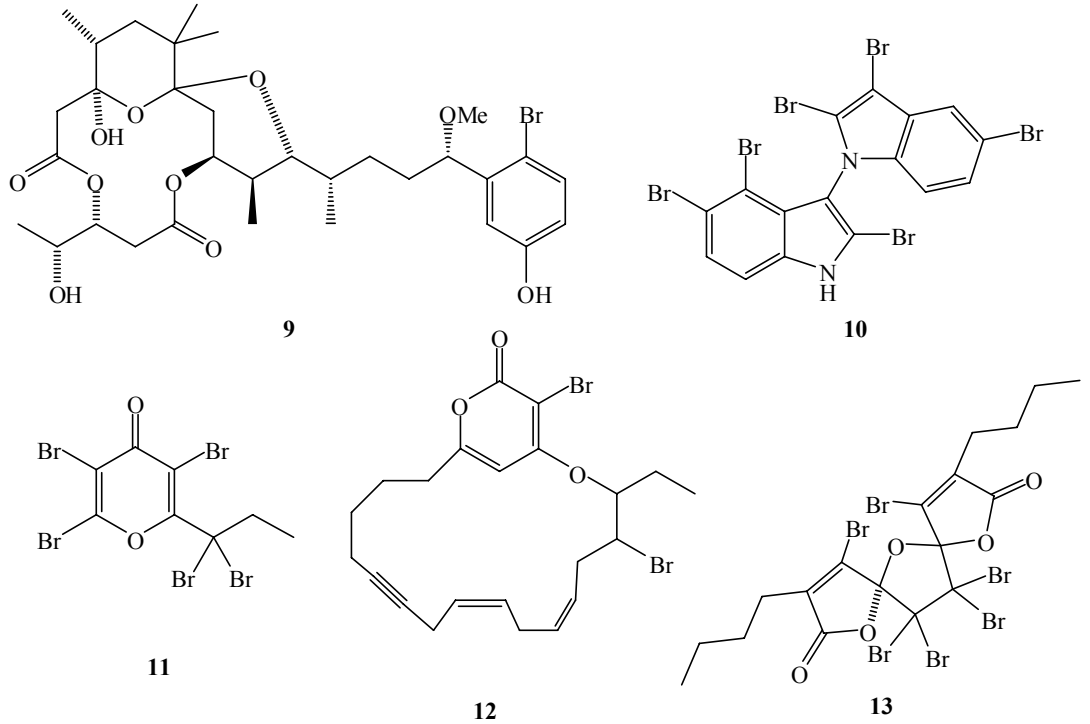
Deniz bitkileri ve bu yosunlarla beslenen *Aplysia genus* deniz tavşanlarında, brom içeren çok sayıda C_{15} asetogeninler bulunur. Örneğin (3Z)-13-epipinnatifidenyne (4) Paskalya adalarındaki *Laurencia claviformis*'den izole edilmiştir (San-Martin vd 1997). Ayrıca bu bileşik, hem *Laurencia obtusa* ve hem de deniz tavşanı *Aplysia dactylomea*'den izole edilmiştir (Ciavatta vd 1997). Diğer bir deniz tavşanı *Dolabella auricularia* sitotoksik bromterpen autilol (6) içerirken (Suenaga et al. 1998), Japon deniz tavşanı *Aplysia parvula* potansiyel bir balık toksini olan aplyparvunin (7) içerir. Hawaii'de zehirlenme olaylarına neden olan kırmızı alg *Gracilaria corfonopifolia*'dan manaucalide 8 molekülü gibi üç manaucalide bileşiği izole edilmiştir (Nagai vd 1997) (Şema 4).



Şema 4

Hawaii’de yüzen insanlarda kaşıntıya sebep olan son derece toksik aplysiatoxin (**9**) ise, *Lyngbya majuscula*, *oscillatoria nigloviridis* ve *schizotiridis calcicola* tarafından üretilir (Gribble 1999).

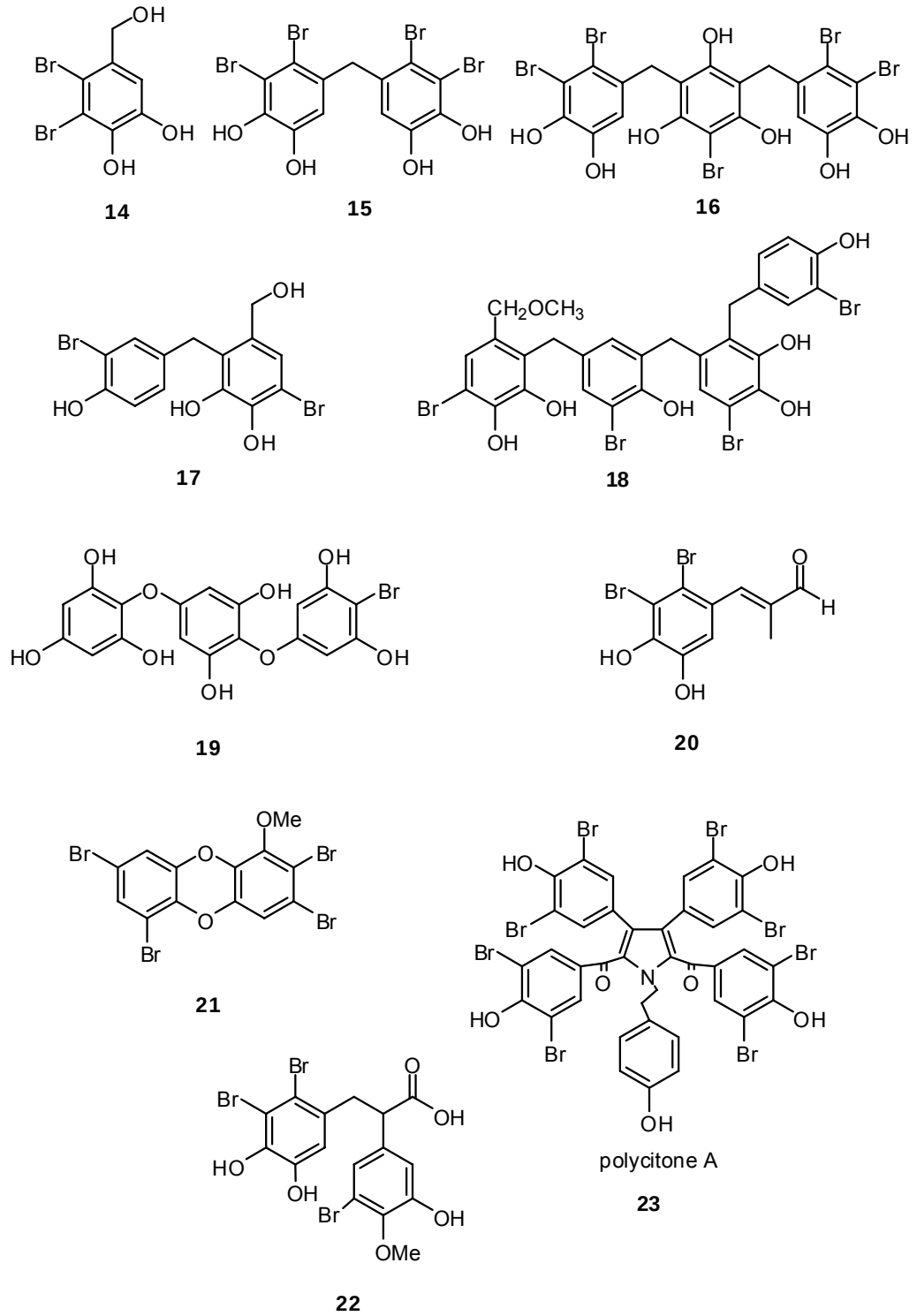
Hem mavi-yeşil algler, hem de kırmızı algler geniş çapta bromindoller içermektedirler. Örneğin, mavi-yeşil alg *rivularia firma* **10** gibi çoğu optikçe aktif olan bir seri bis-indol içerir, Yeni Zelanda kırmızı algi ise *Rhodophyllis membranacea* 2,3,7-tribromindol ve 2,3,4,7-tetrabromindol oluşturur. Kırmızı algden izole edilen diğer yeni bromlu heterosiklik bileşiklere, Ptilonia’dan pyrone **11** ve Tazmanya *Phacelocarpus labillardieri*’den **12** örnek olarak verilebilir. *Delicaria sp.* kırmızı algi yapısında, bazıları altı bromlu olan en az 32 farklı polibromlu furanonlar üretilmektedir (Gribble 1999).



Şema 5

1.2. Fenolik organobrom bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri

Bromfenoller doğal materyallerde, fenollerin kolay bir şekilde elektrofilik olarak bromlamaya uğraması ile çevreye yayılır. Lanosol (**14**), çoğu kırmızı ve mavi-yeşil algde bulunur (Chevolot vd 1976). Bromfenol **15** ise, kırmızı alg *Rytiphlea tinctoria*'dan izole edilmiştir. Birbiriyle ilişkili vidalol A ve B (**16**), kırmızı alg *Vidalia obtusiloba*'dan izole edilmiştir. Potansiyel beslenme engelleyici avrainvilleol (**17**), kırmızı alg *Avrainvillea longicaulis*'den izole edilmiştir (Sun vd 1983). Ayrıca, *avrainvillea rawsoni* HMG-CoA redüktaz inhibitörü, rawsonol (**18**)'i oluşturur. Birkaç brom içeren floretoller gibi **19** bileşiği kahverengi alg *Cystophora congesta* tarafından üretilir (Şema 6) (Koch vd 1984).

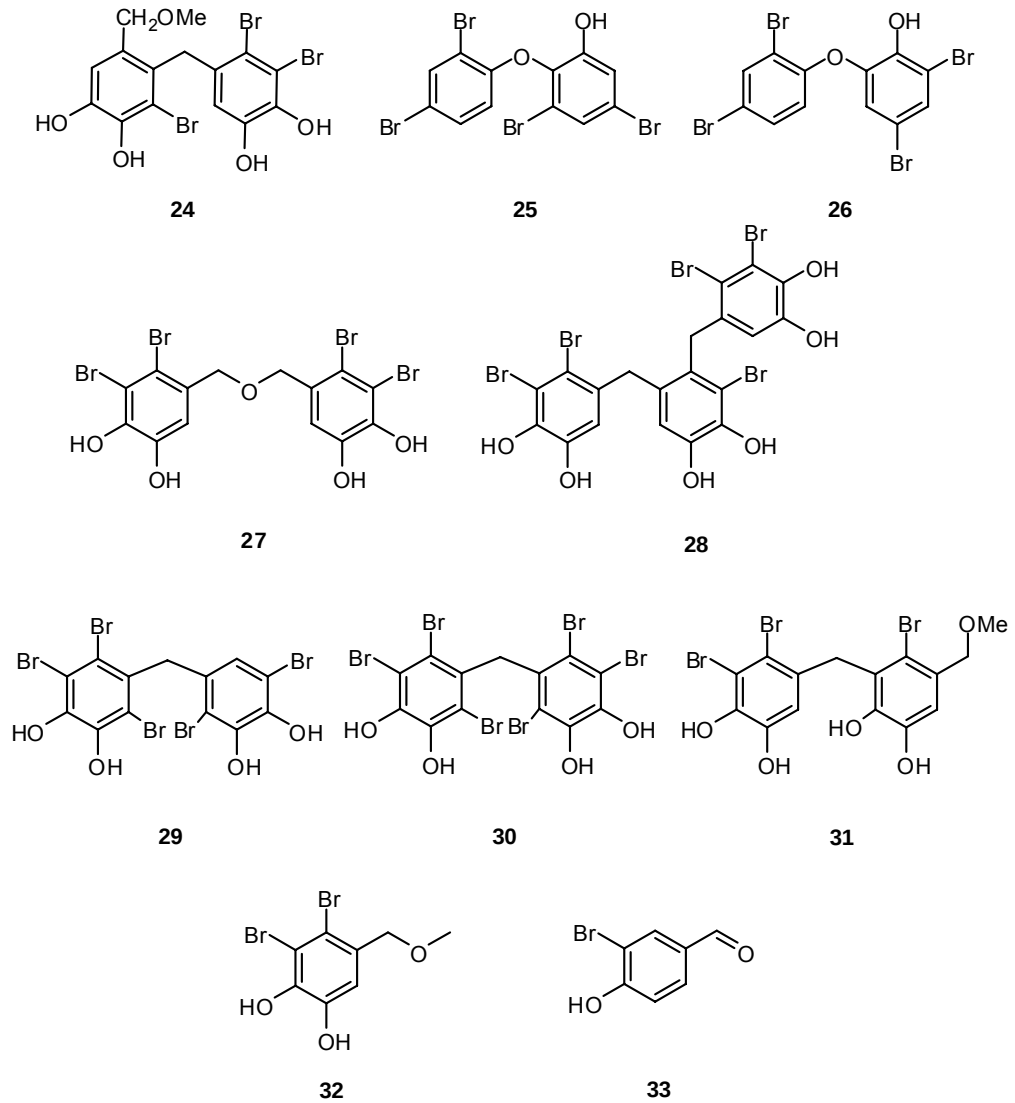


Şema 6

Doğal fenol bileşiklerinin çoğu radikal söndürücü özelliklerinden dolayı antioksidant etkiye sahiptir. Deniz süngerleri ve yosunlarından izole edilen bu bileşiklerin geniş

spektrumlu biyolojik aktiviteye sahip olmaları, bu bileşikler bahsi geçen canlılardan izole edilme ve ileri biyolojik aktivite incelemeleri için ilgi odağı haline getirmiştir. Bis-(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)-metan (**15**) kırmızı deniz yosunu (alg) olan *Polysiphonia brodiaei*, *Polysiphonia nigrescens*, *Rhodomela confervoides* ve *Odonthalia corymbifera*, *Leathesia nana* S. et G. türlerinden izole edilen bir doğal üründür (Kurata ve Amiya 1977). Kırmızı alg türü olan *Rhodomela confervoides*'in 14.4 kg'ından ancak 46 mg **15** bileşiği izole edilebilmiştir (Fan vd 2003). Bromfenol **15** protein tirozin fosfataz enziminin inhibitörü olup diyabetik hastalarda ve aşırı şişmanlık sorunu olanlarda ilaç etkisine sahiptir (Kurata vd 1997; Fan vd 2006). Ayrıca bu bileşik, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite (Xu vd 2003) ve insan kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksik aktivite göstermektedir (Xu vd 2004). Doğal ürün bromfenol **24** kırmızı alg türleri olan *Leathesia nana* ve *Rhodomela larix*'den izole edilmiştir (Kurata ve Amiya 1977; Kurata vd 1997; Xu vd 2003; Fan vd 2003; Suzuki vd 1980). Kurutulmuş algin 14.4 kg'ından 148 mg bromfenol **24** izole edilmiştir (Fan vd 2003). Bileşiğin, beslenme bozukluğuna karşı önemli biyolojik aktiviteye (Kurata vd 1997), anti bakteriyel aktiviteye (Xu vd 2003) ve insan kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Xu vd 2004). **27** Bileşiği kırmızı alg *Odonthalia corymbifera*'dan, *Rhodomela confervoides*'den, *Leathesia nana* S. et G'den izole edilmekte, α glukozidaz enzim aktivitesine, antibakteriyel aktiviteye, insan kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteye ve beslenme bozukluğuna karşı diyabetik hastalarda aktiviteye sahiptir (Xu vd 2004; Fan vd 2006; Xu vd 2003; Xu vd 2004; Fan vd 2003; Kurihara vd 1999). Doğal ürün bromfenol **28** kurutulmuş kırmızı alg *Rhodomela confervoides*'den (Fan vd 2003; Xu vd 2003) izole edilmektedir. 14.4 kg algden 66 mg ekstrakte edilebilmiştir. Bu bileşik de, protein tirozin fosfataz enziminin inhibitörü olduğundan diyabetik ve aşırı şişman hastalarda ilaç etkisi göstermektedir (Fan vd 2006). Kurutulmuş olan kırmızı alg *S. latiuscula* türünün 9.4 kilogramından 40.7 mg bromfenol **29** ve 6.4 mg da bromfenol **30** izole edilebilmiştir (Wang vd. 2005). (2,5-dibrom-3,4-dihidroksi-fenil)-(2,3,6-tribrom-4,5-dihidroksi-fenil)-metan (**29**) ve bis-(2,3,6-tribrom-4,5-dihidroksi-fenil)-metan (**30**) önemli derecede aldoz redüktaz inhibitör aktivitesine sahiptir. Kırmızı alg türü olan *odonthalia corymbifera*'nın 2.1 kg'ından 10 mg **31** bromfenol bileşiği izole edilebilmiştir. **31**, beslenme bozukluğuna karşı aktivite göstermektedir (Kurata vd 1997). Bu bileşiklerin

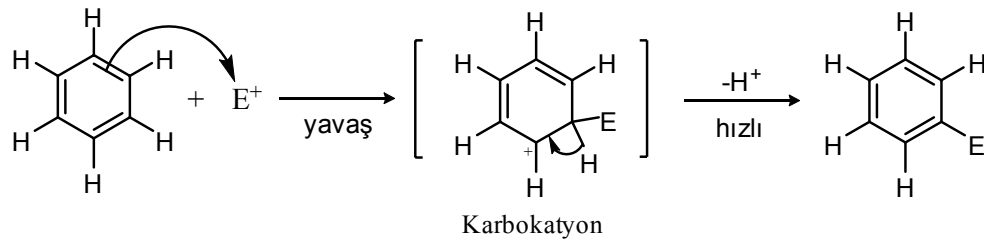
yanı sıra, 3,4-dibrom-5-(metoksimetil)benzen-1,2-diol (**32**) ve 3-brom-4-hidroksibenzaldehit (**33**) bileşikleri sünger türü olan *Dysidea sp*'den, *Dysidea herbacea*'den, *Phyllospongia dendyi*'den, *Dysidea genus*'dan izole edilen bileşiklerdir. Bu doğal ürünlerin, inozin monofosfat dehidrogenaz, guanozin monofosfat sentetaz ve 15-lipoksinaz inhibitörü, ayrıca gram pozitif bakterisi olan *Bacillus subtilis* bakterisine karşı ve patojenik fungus olan *Cladosporium cucumerinum*'a karşı aktif, Tie2 kinaz enziminin de inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Fu vd 1995) (Şema 7).



Şema 7

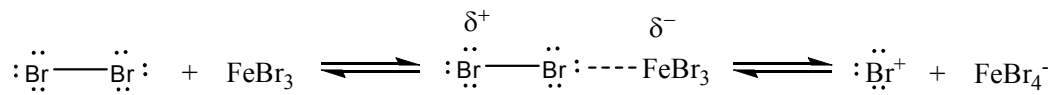
1.3. Bromfenol bileşiklerinin sentez yöntemleri

Aromatik bileşiklerde meydana gelen elektrofilik süstitüsyonun genel mekanizması şema 8'de görülmektedir. Bu reaksiyonda bir elektrofil (E^+) benzen halkasıyla etkileşerek bir karbokatyon üzerinden süstitüe benzeni oluşturur.



Şema 8

Benzen veya süstitüe benzenlerin bromlanması da yine aynı mekanizmaya göre gerçekleşir. Aromatik halkayı aktive edici bir grup bulunmadığı takdirde elektrofilik aromatik süstitüsyon veya bromlama daha zor gerçekleşeceğinden, bir Lewis asidi kullanılma zorunluluğu vardır (Şema 9).

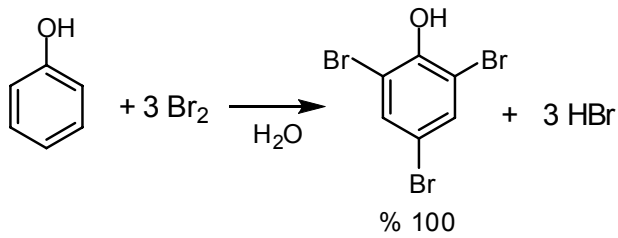


Şema 9

Bu şekilde oluşan bromonyum iyonu, genel elektrofilik aromatik süstitüsyon reaksiyon mekanizmasına göre benzen halkası ile etkileşerek brom süstitüe aromatik bileşimini oluşturur.

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

Hidroksil grupları, elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarında orto para yönlendirici olarak güçlü aktive edici gruplardır. Fenol, sulu çözeltide brom ile yaklaşık olarak kantitatif olarak 2,4,6-tribromfenölü oluşturur (Solomons ve Fryhle 2002). Bu reaksiyonda fenol molekülü katalizör olmadan sadece bir brom molekülü ile değil, üç brom molekülü ile reaksiyona girmektedir (Şema 10).

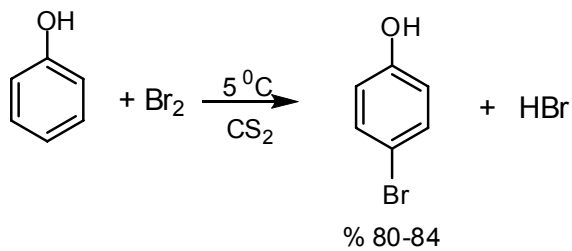


Şema 10

1.4. Bromlama metodları

1.4.1. Moleküler bromlama

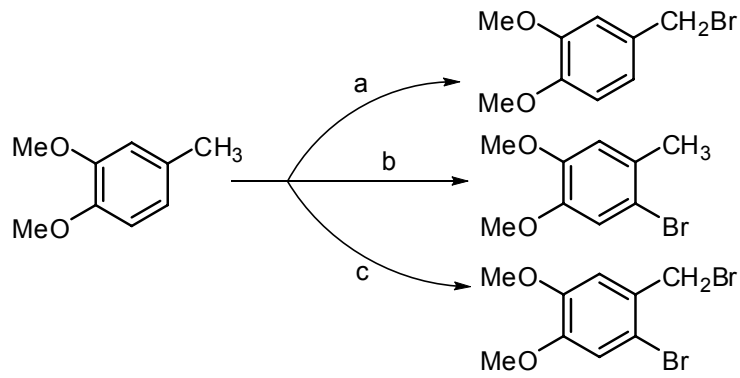
Fenolik bileşikler, değişik şartlarda, değişik oranlarda ve farklı ürünler verebilirler. Fenolün monobrominasyonu, bromun elektrofilik reaktivitesini azaltan şartlar olan düşük sıcaklıkta karbon disülfür içerisinde reaksiyonuyla başarılabılır. Ana ürün para izomerdir (Şema 11).



Şema 11

1.4.2. NBS ile bromlama

Alkenlerin allilik bromlaması (çift bağa göre α -bromlanması) ve benzilik bromlama için uygun bir method N-bromsüksinimid ile bromlama yöntemidir. Ancak farklı reaksiyon şartlarında, aromatik halkada veya halkada bulunan gruplarda bromlama yapılabilir. İlgili bir çalışma şema 12’de kısaca özetlenebilir (Ma vd 2003).



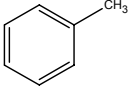
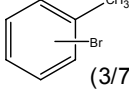
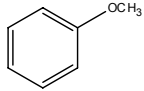
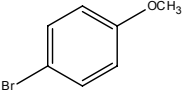
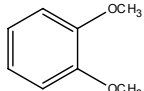
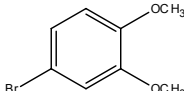
a: NBS, CCl₄, reflüks, 8 saat; b: NBS, CCl₄, oda sıcaklığı, 35 saat;
c: NBS, CCl₄, reflüks, 26 saat

Şema 12

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

Aromatik bromlama, moleküler brom kullanılmadan, alifatik grupları olan bileşiklerde bu gruplara dokunulmaksızın CAN ve LiBr kullanılarak da yapılabilir. Bu yöntemle ilgili önemli bir çalışma Çizelge 1.1’de verilmiştir (Roy vd 2001).

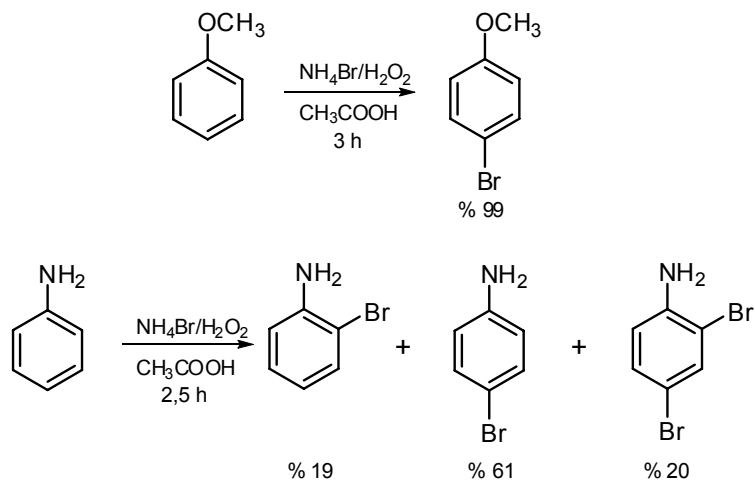
Çizelge 1.1. CAN/LiBr ile bromlama

Çıkış Bileşiği	Ürün	Reaksiyon Zamanı	Ürün %'si
	 (3/7:o/p)	6	70
		1	99
		1,5	98

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

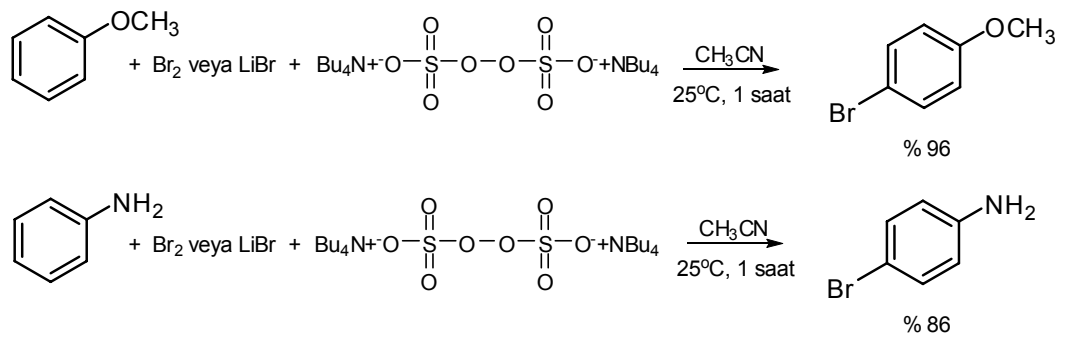
1.4.4. Asetik asit içerisinde NH_4Br ve H_2O_2 kullanılarak bromlama

Aromatik bileşikler, NH_4Br / H_2O_2 ile de bromlanmaktadır (Mohan vd 2004) (Şema 13).

**Şema 13**

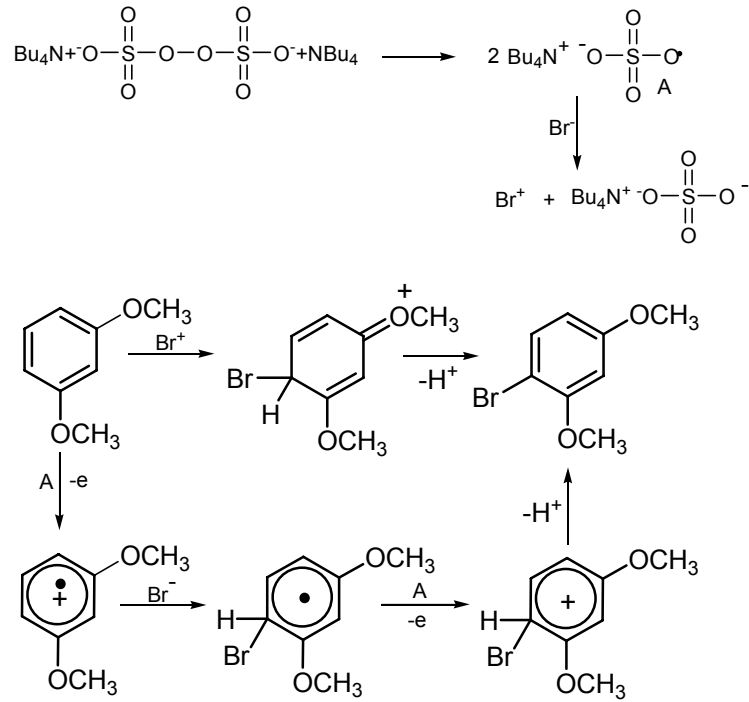
1.4.5. Tetrabütilamonyum Peroksidisülfat kullanılarak bromlama

Ilıman şartlarda, metoksi ve hidroksi gibi elektron verici gruplar ile süstitüe olmuş aromatik bileşiklerin Br_2 veya LiBr ile tetrabütilamonyum peroksidisülfat varlığında doğrudan bromlanması, bölge seçiciliği ve yüksek verimle gerçekleştirilebilen bir bromlama tekniğidir (Park vd 2004) (Şema 14).



Şema 14

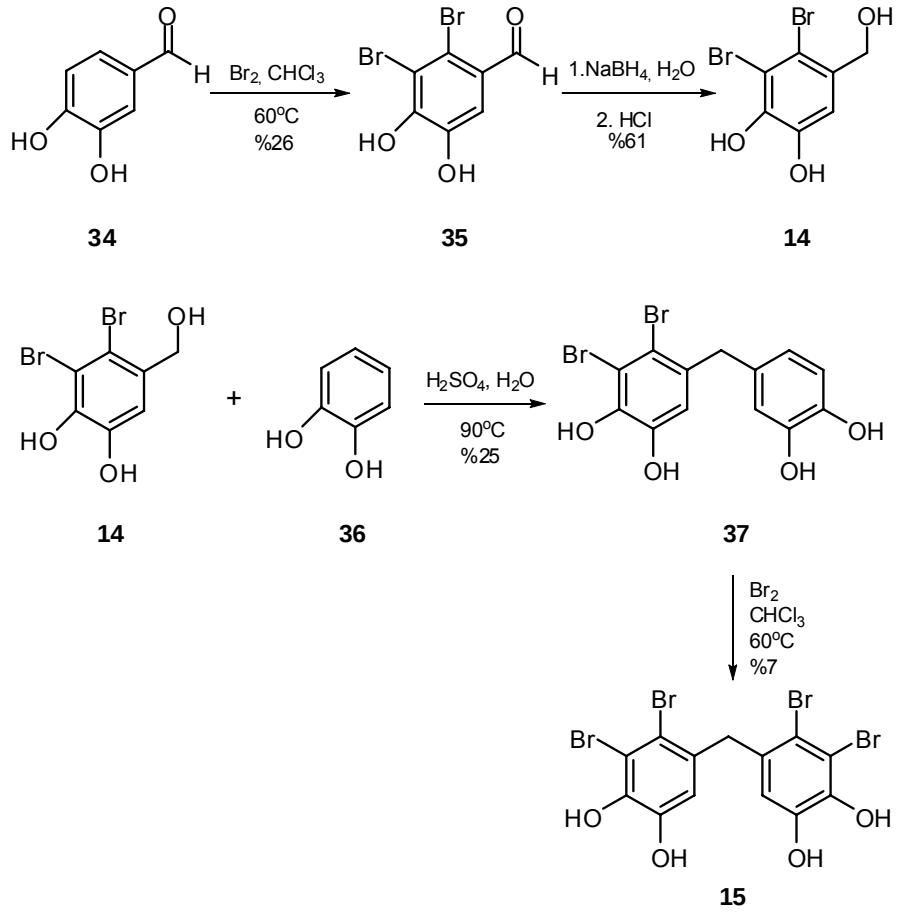
Bu reaksiyonun mekanizmasının şema 15'te verildiği şekilde gerçekleştiği öne sürülmektedir.



Şema 15

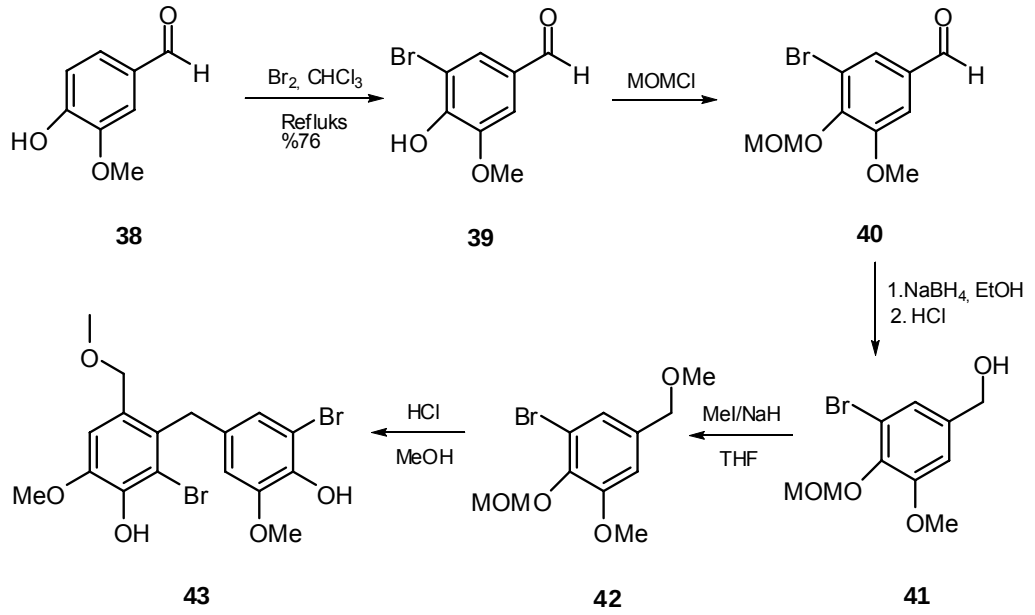
1.5. Doğal bromfenol bileşiklerinin literatür sentezleri

Lundgren ve çalışma grubu, 2,3-dihidroksibenzaldehit (**34**)’den çıkarak doğal ürün bromfenol **15**’in şimdiye kadarki ilk ve tek sentezini 4 kademede ve %0.03 verimle gerçekleştirmişlerdir (1979). Bunun için aldehit **34** ile Br₂’nin reaksiyonundan **35** bileşiğini ve **35**’in NaBH₄ ile indirgenmesinden de benzil alkol **14**’ü sentezlemişlerdir. Grup, benzil alkol **14**’ün derişik sülfürik asit varlığında katekol **36** ile reaksiyonu neticesinde difenil metan **37**’yi ve bunun da Br₂ ile reaksiyonu sonucunda doğal ürün **15**’i sentezlemişdir (Şema 16).



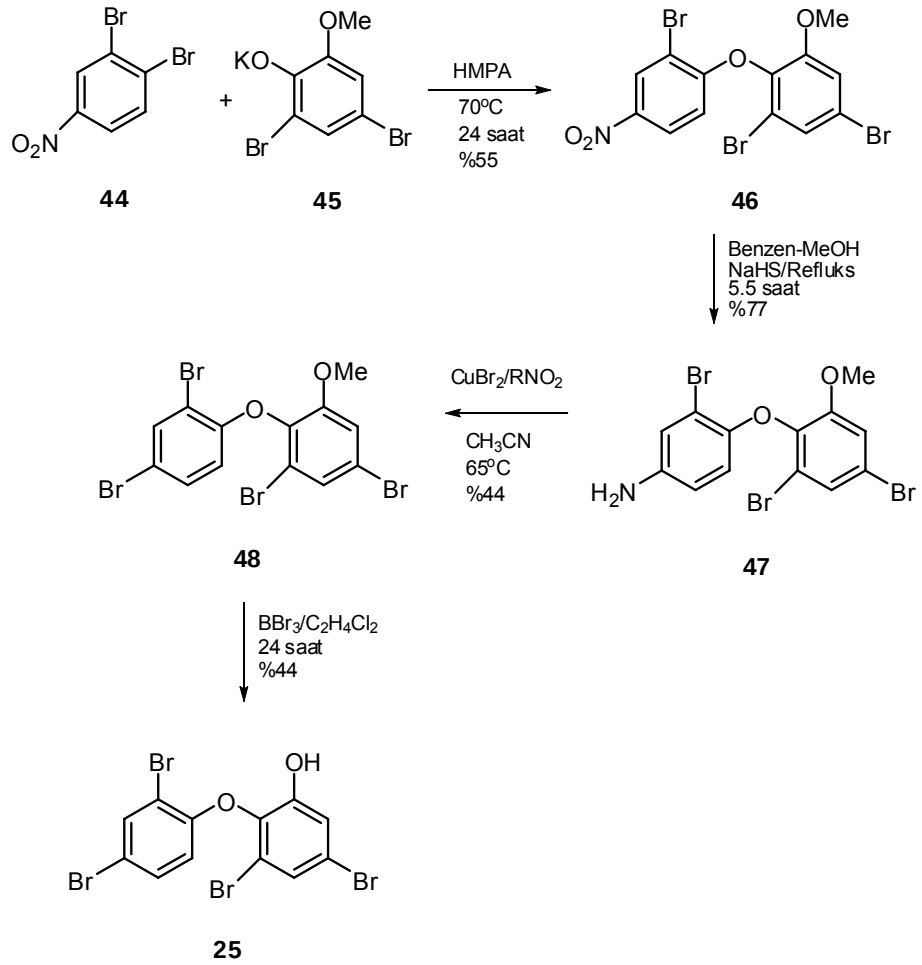
Şema 16

Kubo ve grubu, doğal ürün **24**'ün metoksit ve dibromlu türevi olan **43** bileşiğini, vanilin (**38**)'den çıkarak 5 kademede sentezlemişlerdir. Ancak bu bileşikle ilgili herhangi bir spektroskopik data ve reaksiyonların verimleriyle ilgili herhangi bir veriye rastlanmamıştır (Kubo vd 1990). Vanilinin CHCl_3 içerisinde Br_2 ile reaksiyonundan mono brom türevi **39**'u ve bu bileşğin metoksimetil klorür (MOMCl) ile korunmasıyla da **40**'ı sentezlemişlerdir. Aldehit **40**'ın NaBH_4 ile indirgenmesinden alkol **41**'i ve bu alkolün de MeI ile ilgili eterleştirme reaksiyonu neticesinde benzil eter **42**'yi elde etmişlerdir. Ayrıca MeOH içerisinde ve derişik HCl varlığında **42** bileşiğinin kendi kendisiyle reaksiyonu sonucunda **43** bileşiğini sentezlemişlerdir (Şema 17).



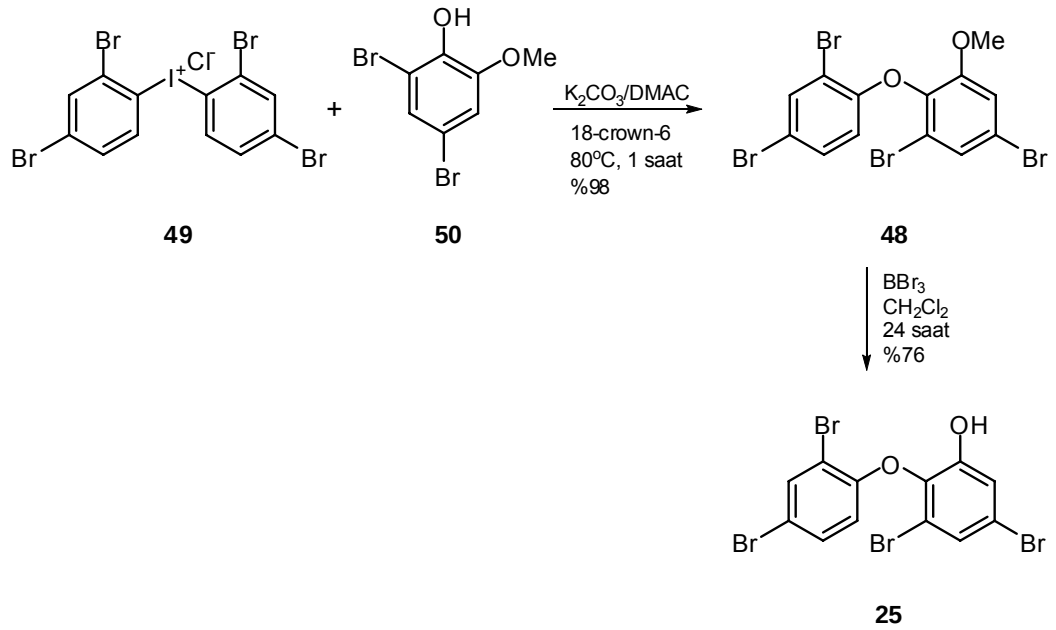
Şema 17

Francesconi ve Ghisalberti, doğal ürün difenileter yapısındaki bromfenol **25**'in sentezini **44** ve **45** bileşiklerinden çıkarak gerçekleştirmişlerdir (1985). HMPA (Hekzametil fosfor triamit) içerisinde brom **44** ile **45** tuzunun reaksiyonundan **46** bileşiğini ve bu bileşikteki nitro grubunun indirgenmesi sonucunda amin **47**'yi sentezlemişlerdir. Amin grubunun diazobileşiği üzerinden Sandmeyer reaksiyonu neticesinde **48** bileşiğini ve bu bileşikin BBr_3 ile eter yarılmaları reaksiyonundan ise doğal ürün **25**'i sentezlemişlerdir (Şema 18).



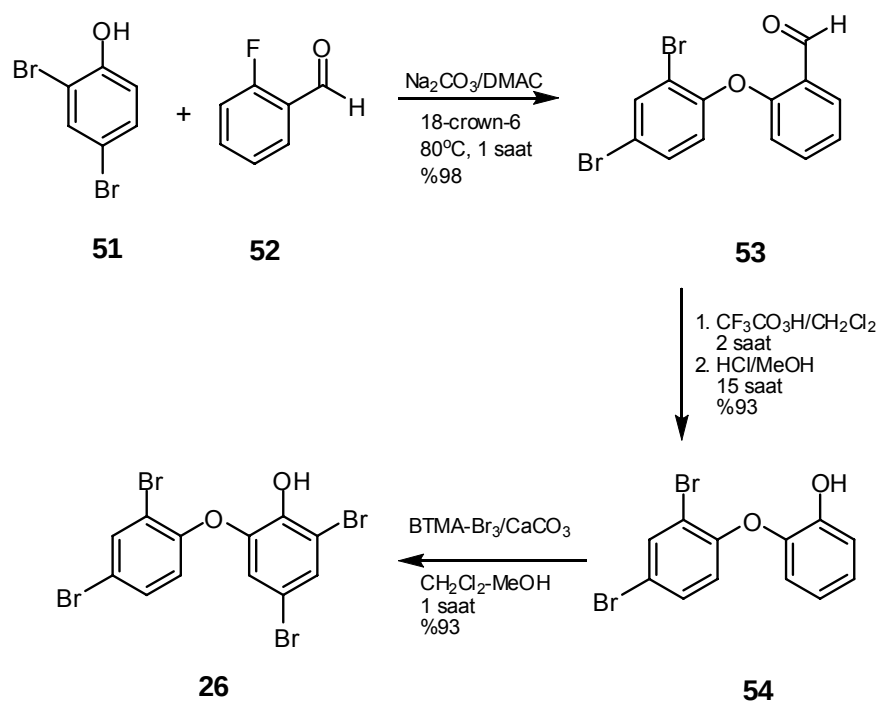
Şema 18

Marsh ve grubu, doğal ürün **25** ve **26**'yı birleşme reaksiyonuyla sentetizlemişlerdir (Marsh vd 2003). Halo difenil iyodonyum klorür **49**'un fenol **50** ile birleşme reaksiyonu sonucunda difenileter **48**'i sentetizlemişlerdir. **48** Bileşiğinin BBr_3 ile demetillenmesi neticesinde doğal ürün **25**'i sentetizlemişlerdir (Şema 19).



Şema 19

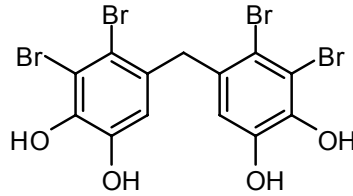
Doğal ürün **26**'nın sentezi ise dibromfenol **51** ile flor türevi olan aldehit **52**'nin kenetleme reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (Mars vd 2003). **51** ile **52**'nin dimetil asetamid (DMAC) içerisinde ve K_2CO_3 varlığındaki reaksiyonundan difenileter **53**'ü sentezlemişlerdir. Bu bileşikte aldehit grubu olduğundan bu grubun $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ile Baeyer-Villiger oksidasyonu sonucunda fenol **54**'ü, bunun da BTMA- Br_3 (Benziltrimetilamonyum Tribromid) ile bromlanması neticesinde doğal ürün **26**'yı sentezlemişlerdir (Şema 20).



Şema 20

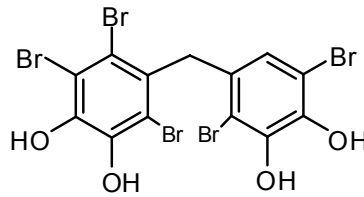
1.6. Amaç

Görüldüğü gibi bromfenoller, antioksidan aktivite, protein tirozin fosfataz enziminin inhibitörü, antibakteriyel, sitotoksik aktivite, aldoz redüktaz enzim inhibitörü, beslenme bozukluğuna karşı aktivite gibi geniş spektrumlu biyolojik aktivite göstermektedirler. Bu bileşikler, daha çok biyolojik sistemlerden izole edilmişlerdir. Dolayısıyla, bu tez kapsamında doğal ürün olan bis-(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)-metan (**15**)'ın alternatif, daha kolay ve yüksek verimle sentezi;



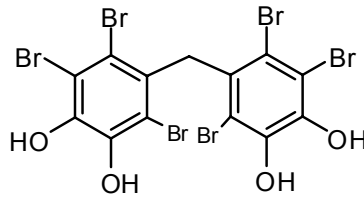
15

Doğal ürün (2,5-dibrom-3,4-dihidroksi-fenil)-(2,3,6-tribrom-4,5-dihidroksifenil)-metan (**29**)'ın ilk sentezi;



29

Doğal ürün bis-(2,3,6-tribrom-4,5-dihidroksifenil)-metan (**30**)'ın ilk sentezi hedeflenmiştir.



30

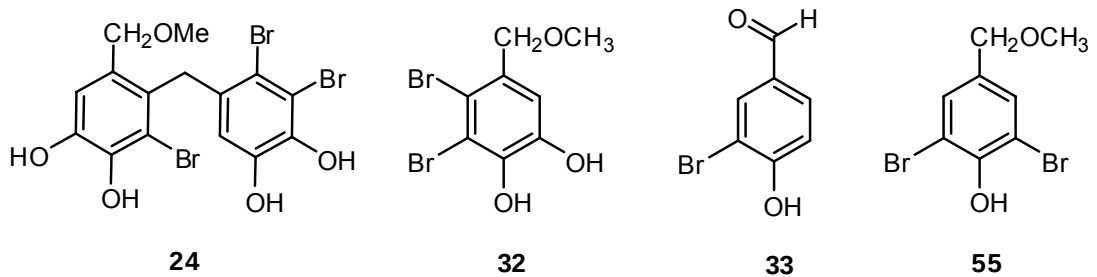
Yine bu tez kapsamında diaril metanon tarzı bazı bromfenol türleriyle, doğal ürün **15**'in bazı türevlerinin sentezi de hedeflendi. Ayrıca sentezlenen bromfenol bileşiklerinin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi de amaçlandı.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

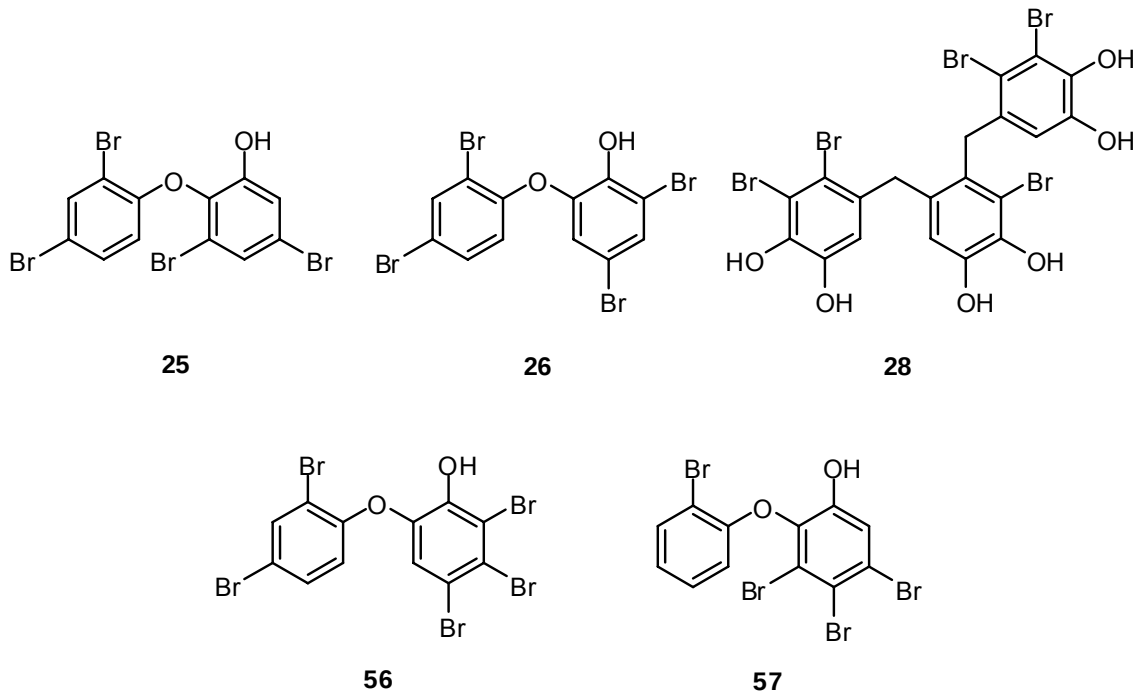
Bir kırmızı alg olan *Rhodomela larix*'den 2,2',3,3'-tetrabrom-4,4',5,5'-tetrahidroksi difenil metan (**15**) ve 2,2',3-tribrom-3',4,4',5-tetrahidroksi-6'-metoksimetildifenilmetan iki yeni bromfenol bileşiği yanında 2,3-dibrom-4,5-dihidroksibenzil metil eter, 2,3-dibrom-4,5-dihidroksi benzaldehit ve 2,3-dibrom-4,5-dihidroksi benzil alkol (lanosol) izole edilmiştir (Kurata ve Amiya 1977).

Deniz süngerleri olan *Dysidea herbacea*, *D.cholera* ve *Phyllospongia foliascens* üzerinde de izolasyon çalışması yapılmış, bu ekstraksiyon çalışmaları sonucu *Dysidea herbacea*'dan 2-(2',4'-dibromfenoksi)-3,4,5-tribromfenol, 2-(2',4'-dibromfenoksi)-4,5,6-tribromfenol ve 2-(2',4'-dibromfenoksi)-3,5-dibromfenol bromfenolleri, *D.cholera*'dan 2-(2',4'-dibromfenoksi)-4, 6-dibromfenol ve *Phyllospongia foliascens*'dan ise 2-(3',5'-dibrom-2'-metoksifenoksi)-3,5-dibromanisol, 2-(3',5'-dibrom-2'-hidroksifenoksi)-3,5,6-tribromfenol ve 2-(3',5'-dibrom-2'-hidroksifenoksi)-3,4,5,6-tetrabromfenol izole edilmiştir. Bu bileşikler, difenil eter tarzında doğal bromfenollerdir (Carte ve Faulkner 1981).

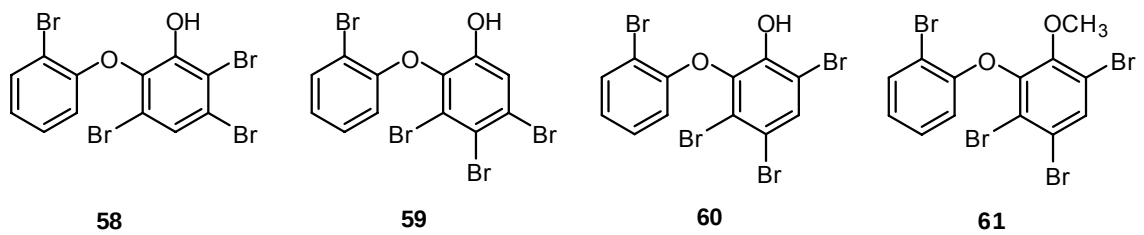
Suzuki ve grubu tarafından Hokkaido'nun farklı bölgelerinden (Oshoro Körfezi) toplanan *Rhodomela Larix* türü algin metanolik ekstraksiyonu ile bilinen altı bromfenol yanı sıra yeni iki bromfenol türevi izole edilmiştir. Bromfenoller arasında 3-brom-4-hidroksibenzaldehit (**33**) ve bromlanmış dibenzil eter türevi **27** yeni, **15**, **24**, **32** ve **55**, daha önce izole edilen ve bilinen bileşikleridir (Suzuki vd 1980).

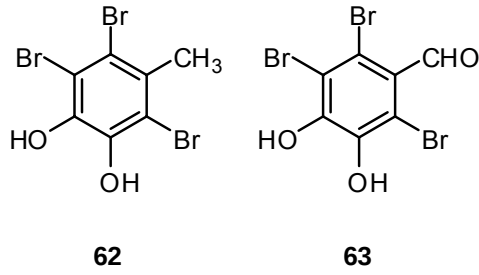


Satawan Atoll bölgesinden toplanan ve daha önce tanımlanmamış bir *Dysidea* sünger türünden bir yeni difenil eter bromfenol bileşiği **28** yanında, eterik yapıdaki bromfenol bileşikleri **25**, **26**, **56** ve **57**'yi izole etmişlerdir (Fu vd 1995).

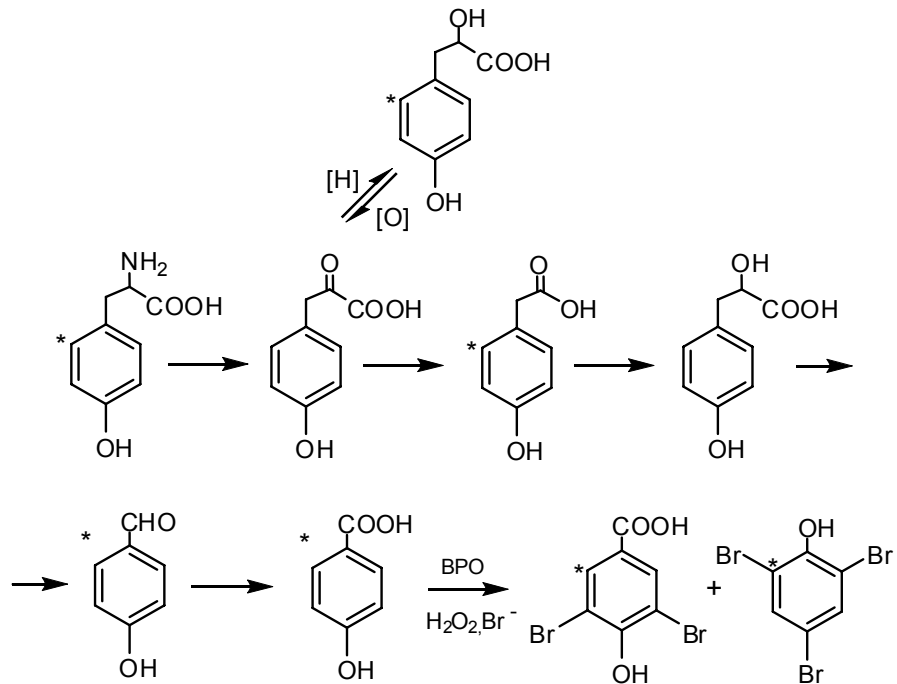


Endonezyanın batı Sumatra bölgesinde yaşayan *Dysidea herbacea* süngerinden dört yeni ve benzer polibromlu difenil eter bileşiğinin (**58**, **59**, **60** ve **61**) yanı sıra daha önceki çalışmalarda izole edilmiş **26**, **62** ve **63** bromfenol türevleri izole etmişlerdir. Bütün bileşiklerin, gram pozitif *Bacillus subtilis* bakterisi ve *Cladosporium cucumerinum* mantarına karşı aktif özellik taşıdığı anlaşılmıştır. Ayrıca izole edilen polibromlu bileşiklerin, deniz karidesi öldürme testinde aktif olduğu da belirlenmiştir (Handayani vd 1997).





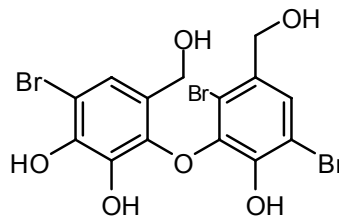
Flodin ve Whitfield, basit bromfenoller içeren yeşil deniz algi *Ulva Lactuca*'dan izolasyon çalışmaları yapmışlar, 4-hidroksibenzoik asit, 4-hidroksifenilasetik asit, 4-hidroksifenillaktik asit, 4-hidroksibenzaldehit, 3,5-dibrom-4-hidroksibenzoik asit ve 2,4,6-tribromfenol bileşiklerini izole etmişlerdir. Algin biyolojik olarak L-tirozin ve L-fenilalanini 2,4,6-tribromfenole dönüştürdüğü öne sürülmüştür (Flodin ve Whitfield 1999) (Şema 2.1).



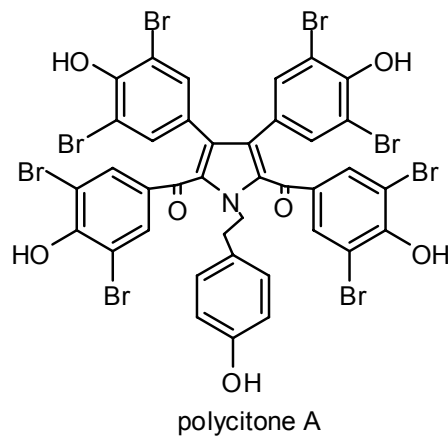
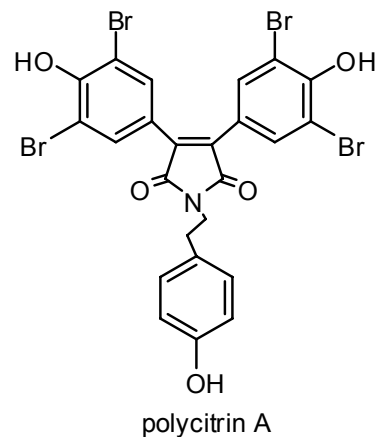
Şema 2.1

Kazuya Kurata ve grubu daha sonraki bir çalışmasında *Odontalia corymbifera* alginden de izole ettikleri **14**, **15**, **24** ve **32** benzeri bileşiklerin, aynı zamanda beslenme engelleyici özelliklerinin olduğunu belirlemişlerdir (Kurata vd 1997).

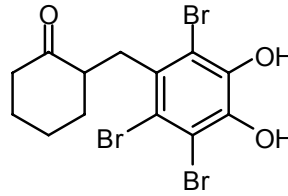
Kırmızı alg *Odonthalia corymbifera*'dan ikisi yeni ve biri bilinen üç bromfenol bileşiği izole edilmiştir. Bunlar, yeni izole edilen, 4-brom-2,3-dihidroksi-6-hidroksimetilfenil-2,5-dibrom-6-hidroksi-3-hidroksimetilfenil eter (**64**), bis(2,3-dibrom-4,5-dihidroksibenzil) eter (**27**) ve daha önce izole edilmiş olan 2,3-dibrom-4,5-dihidroksibenzil alkol (**14**) dür. Ayrıca bu üç bileşiğin, α -glukozidaz enzimini inhibe ettiği belirlenmiştir (Kurihara vd 1999).

**64**

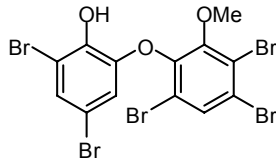
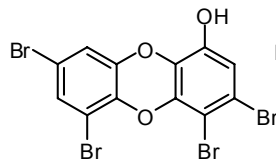
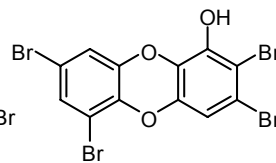
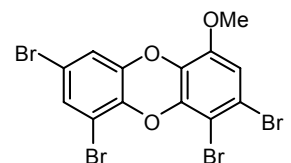
Güney Afrika Sodwana'dan toplanan *Polycitor africanus* türü üzerindeki bir çalışmada, Toliara gölü, Madagaskar ve Mayotte gölü, Comoros adalarından toplanan materyallerin izolasyonları sonucu pirol yapısında fenolik bileşikler tanımlanmıştır. Bu bileşiklerin, aynı zamanda hücresel DNA polimeraz ve retroviral transkriptaz enzimleri üzerine de inhibe edici özellikte olduğu belirlenmiştir (Rudi vd 2000).

**23****65**

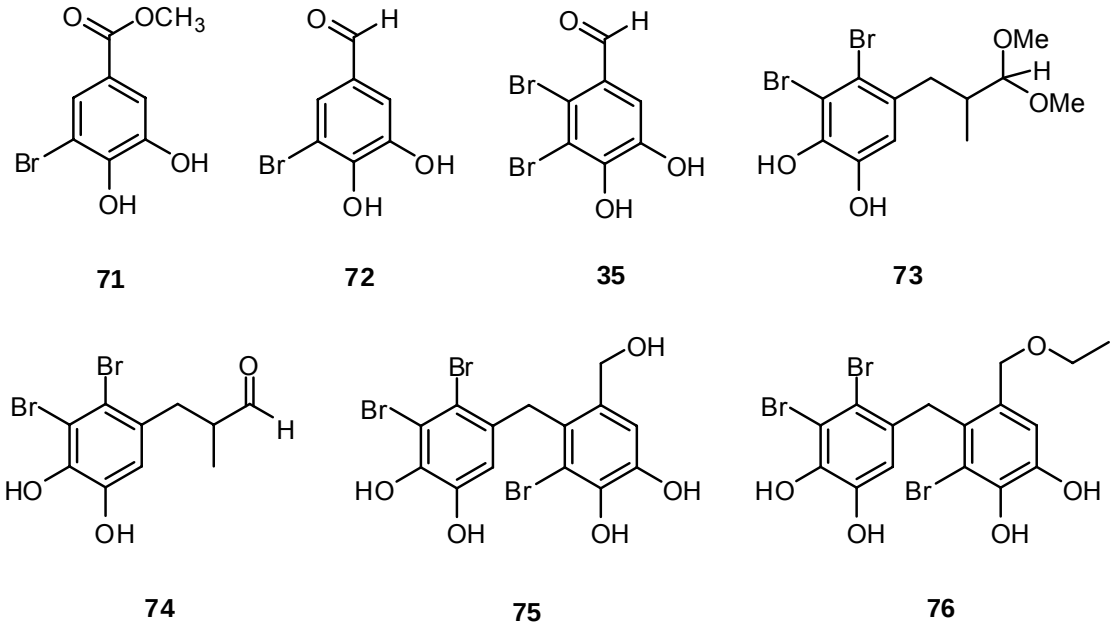
Kırmızı alg *Symphyocladia latiuscula* üzerinde doğal ürün izolasyon çalışmaları yapılmış ve daha önce bilinmeyen bir sikloheksanonil bromfenol bileşiği **66** aydınlatılmıştır (Choi vd 2000).

**66**

Avustralya deniz sünger *Dysidea dendyi*'den iki yeni tetrabromdibenzo p-dioksin (spongiadioksin A (**68**) ve B (**69**)) bileşikler izole edilmiştir. *Dysidea herbacea*'dan izole edilen spongiadioksin A'nın metil eteri **70**'in X-ray analizi ve difenil eteri olan **67**'den sentezlenen spongiadioksin B'nin metil eteri **21**'in sentezi aynı grup tarafından gerçekleştirilmiştir (Utkina vd 2001).

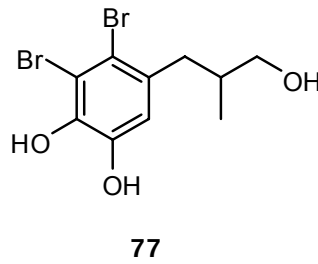
**67****68****69****70**

Fan ve arkadaşları, kırmızı alg grubundan olan *Rhodomela confervoides*'den **35** ve **72** yeni bileşiklerinin yanısıra, **14**, **15**, **24**, **27**, **28**, **32**, **71**, **73**, **74**, **75** ve **76** bromfenol bileşiklerini de izole etmişlerdir. Bu bileşiklerden ilk kez izole edilenler, 3-brom-4,5-bis(2,3-dibrom-4,5-dihidroksibenzil) pirokatekol, 2,2',3-tribrom-3',4,4',5-tetrahidroksi-6'-hidroksimetildifenil metan, 2,2',3-tribrom-3',4,4',5-tetrahidroksi-6'-etiloksimetildifenil metan, (±)-2-metil-3-(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil) propilaldehit, (±)-2-metil-3-(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil) propilaldehit dimetil asetal ve 3-brom-4,5-dihidroksibenzoik asit metil esteridir (Fan vd 2003).

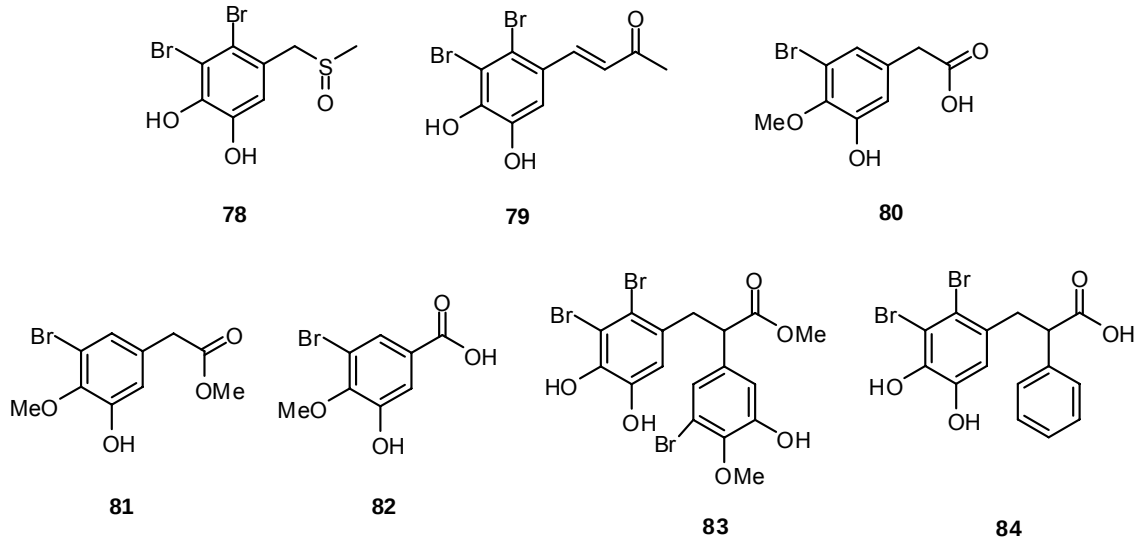


Xu ve arkadaşları, *Rhodomela confervoides*'den izole ettikleri dibenzil eter bileşiği **27**'nin birkaç bakteri türüne karşı oldukça aktif, çalışmadaki diğer bileşiklerin ise ılıman derecede aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir (Xu vd 2004).

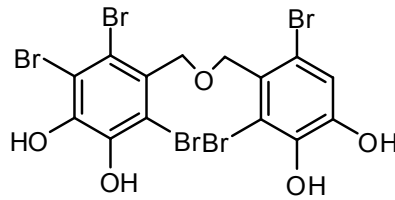
Kahverengi alg olan *Leathesia nana*'dan iki yeni bromfenol bileşiği (E)-3-(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)propenal (**20**) ve 3-(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)-2-metil-1-propanol (**77**) izole edilmiştir (Xu vd 2004).



Zhao ve arkadaşları, kırmızı alg olan *R. confervoides*'den, içlerinde eşsiz bir sülfoksit yapısında bromfenol **78** bileşiğinin de yer aldığı sekiz yeni (**78-84**) bromfenol ile bilinen bir bromfenol (**22**) izole etmişlerdir (Zhao vd 2004).



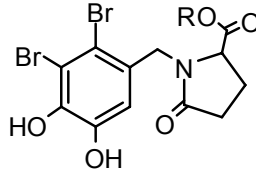
Kırmızı alg *Symphyocladia latiuscula*'dan elde edilen bromfenollerin yapıları ve aldoz redüktoz inhibitör etkisi üzerine araştırma yapılmış, elde edilen üç yeni bromfenolden (**62**, **63** ve **85**), 2,3,6-tribrom-4,5-dihidroksibenzaldehit (**63**) ve 2,2',3,6,6'-pentabrom-3',4,4',5-tetrahidroksidibenzil eter (**85**)'in, kayda değer aldoz redüktoz inhibitör aktivitesi (şeker hastalığında önemli) gösterdiği bulunmuştur (Wang vd 2005).



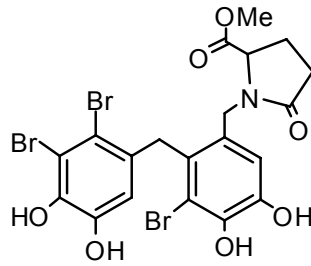
85

Rhodomela ailesinden bir kırmızı alg üzerinde yapılan çalışmada, potansiyel biyoaktivitesi olan monoaril ve diaril bromfenoller elde edilmiştir. Bu çalışmanın devamında, Çin'de Sarı Deniz kıyılarındaki deniz yosunu çeşitliliğini biyolojik ve sistematik olarak değerlendirmek için bir çalışma başlatıldı. *Rhodomela confervoides*'in etanolik ekstraksiyonunda 20'den fazla farklı türde bromfenol bulunmuştur. Bunlar, deoksikuanozin ve pro-glutamik asit türevleri ile etkileştirilip yeni türevler elde edildi. Daha sonra bunlar, akciğer, mide ve meme kanseri hücreleri ile streptokok ve eşiya koli gibi mikroorganizmalar üzerinde aktivite çalışmalarında kullanıldı. Bunların inaktif

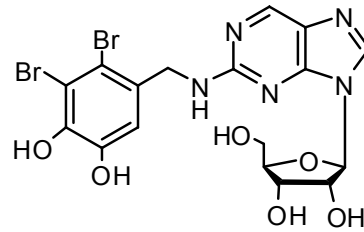
olduğu bildirilmiştir. Bunun da türevlerdeki C-N bağına bağlı olduğunun tahmin edildiği belirtilmiştir (Zhao vd 2005)



86

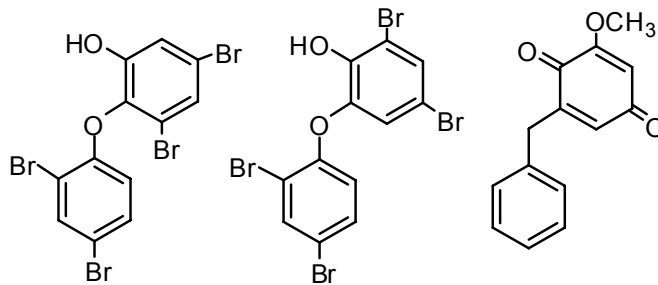


87

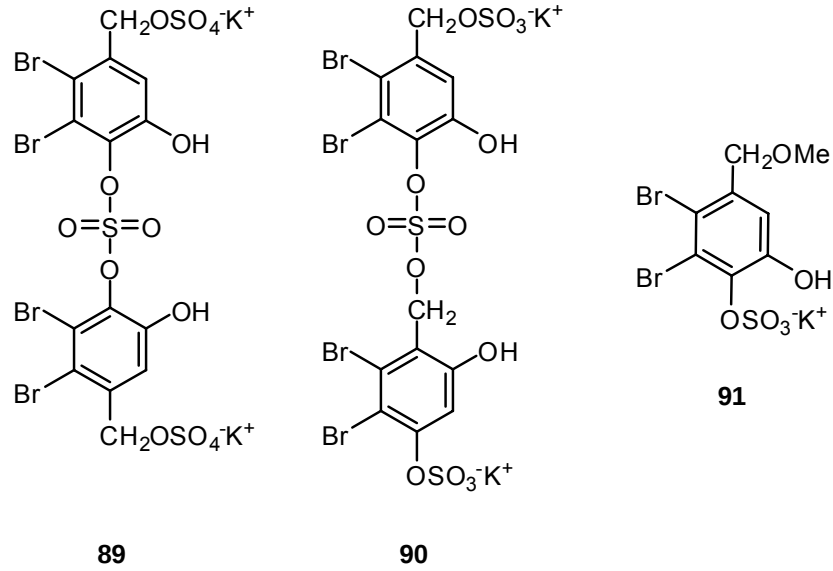


88

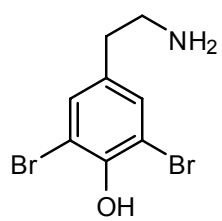
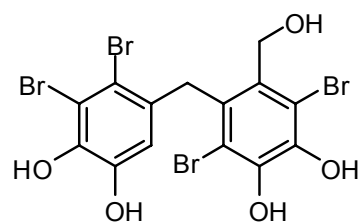
Dysidea cinsi bir süngerden elde edilen difenil eterlerin, Tie2 tümörünün başlaması ve büyümesini engelleme aktivitelerinin olduğu belirlenmiştir. Bahsedilen polibrom difenil eterler, Tie2 kinaza orta derecede inhibasyon etkisi göstermiştir. Ayrıca bu bileşiklerin, inozin monofosfat dehidrogenaz, kuanozin monofosfat sentetaz ve 15-lipoksigenazın enzim inhibisyonu, zehirli mantar ve antibakteriyel aktivite gibi biyolojik aktivitelere sahip olduğu da belirlenmiştir (Xu vd 2005).



Deniz çevresinde yaygın, fakat kırmızı su yosunları arasında benzerleri nadir rapor edilen *Osmundaria obtusiloba*'dan, iki yeni sülfatlı bromfenol molekülü (**89**, **90**) ve bilinen bromfenoller **15**, **32**, **91** izole edilmiştir (Şema 2.2) (Carvalho vd 2006).

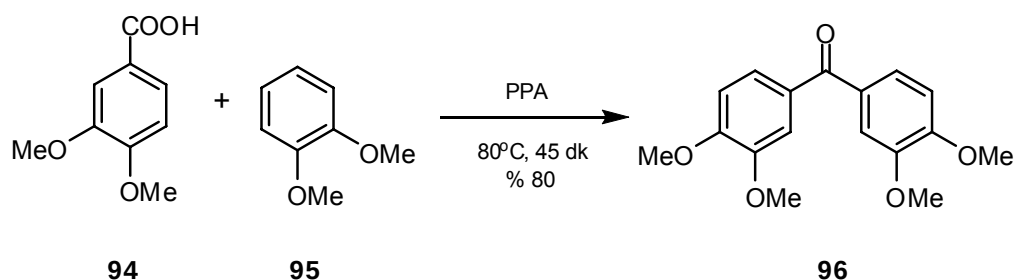


Kırmızı alg *Odonthalia corymbifera*'dan izole edilen bromfenoller ve bazı sentetik türevleri üzerinde antimikrobiyal aktivite çalışmaları yapılmış, çalışmada belirtilen algden izole edilen bileşiklerden **14**, **24**, **32**, **92** ve **93** bromfenol bileşiklerinin üç tür gram pozitif bakteri (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Micrococcus luteus*), üç tür gram negatif bakteri (*Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli*) ve dört tür mantar organizma (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton rubrum* ve *Trichophyton mentagrophytes*)'ya karşı in vitro antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. İzole edilen doğal ürünlerden **15**, *C. albicans*, *A. fumigatus*, *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes*'e karşı en aktif türev olarak bulunmuştur. Özel olarak di fenolik metabolitlerden 4-6 *E. Coli* hariç gram pozitif ve gram negatif organizmalarına karşı iyi aktivite sergilemiştir. Halbuki, mono fenolik metabolitler **14**, **56** ve **92**, antibakteriyel aktivite göstermemiştir. **32** bileşiğinin, bazı mantarlara karşı ılıman seviyede inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir (Oh vd 2008).

**92****93**

3. MATERYAL ve YÖNTEM

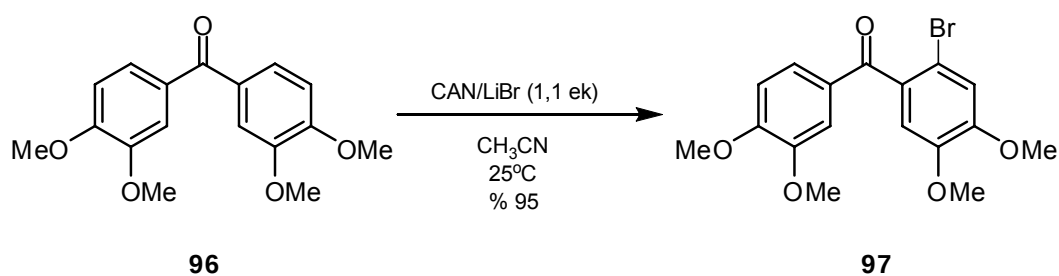
3.1. Bis (3,4-dimetoksi fenil) metanon (96)'un Sentezi



Şema 3.1

3,4-dimetoksibenzoikasit (**94**) ve 1,2-dimetoksibenzen (**95**) polifosforik asit (PPA) varlığında bilinen yöntemle göre kenetlenme (Harig vd 2004) reaksiyonu sonucu, bis-(3,4-dimetoksifenil)-metanon (**96**) bileşiği %80 verimle sentezlendi. Etanolde beyaz kristaller halinde kristallendirilen bileşik **96**'nın ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.1'de görülmektedir.

3.2. Bis (3,4-dimetoksi fenil) metanon (96)'un CAN ve LiBr İle Bromlanması



Şema 3.2

Fenol türevleri, CAN/LiBr ile seçici olarak bromlanır. Bu amaçla, seryum amonyum nitrat (CAN)'ın CH_3CN 'deki çözeltisi, LiBr ve keton **96**'nın CH_3CN 'deki çözeltisine azot atmosferinde ve oda sıcaklığında damla damla eklendi. Reaktiflerden keton **96** 1

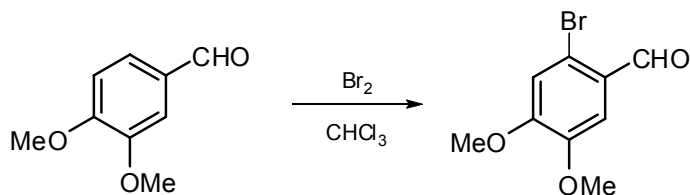
ekivalent, LiBr ve CAN 1,1'er ekivalent alınarak reaksiyon yapıldı. Yapılan ekstraksiyon işlemlerinden sonra yapılan kontrolde tek bir ürünün oluştuğu gözlemlendi. Ham ürün $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ karışımında beyaz kristaller halinde kristallendirildi ve %95 verimle [(2-brom-4,5-dimetoksifenil)(3,4- dimetoksifenil)]metanon (**97**) elde edildi. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.2'de görülmektedir.

Monobrom **97** bileşiğinin NMR spektrumunda 5 tane aromatik H'in ve 1 tane de bromun olduğu anlaşılmaktadır. 7.04 ve 6.84 ppm lerde 1'er protonluk iki singletin olması, bromun da bu protonlarla aynı halkada olduğuna işaret etmektedir. 6.82 ve 7.23 ppm'de piklerden biri dublet ve diğeri dubletin dubleti olmak üzere bir AB sistemi bulunmaktadır. Dubletin dubleti şeklinde rezonans olan piklerde etkileşme sabitleri 1.92 ve 8.42 Hz'dir. Bunlardan büyük olan orto, küçük olan ise meta etkileşmesi olmalıdır. Bu halkadaki diğere proton da 6.82 ppm'de dublet (8.42 Hz) olarak rezonans olmaktadır.

Molekülde brom atomunun bağlandığı karbon atomunu belirlemek kolay değildir [Bromun aromatik halkadaki 3 hidrojenle de (2, 5 ve 6 nolu karbonlardaki hidrojenler) yerdeğıştirebileceğı düşünölebilir.]. Yukarıda keton **97**'nin şekli ve en kararlı konformasyonu görölmektedir. Moleküldeki 5 ve 5' pozisyonuna bir metoksit orto ve bir karbonil meta yönlendirirken, bir metoksit de meta konumunda olduğu için yönlendirmemektedir. 6 ve 6' pozisyonu yalnızca bir metoksitin para pozisyonu olduğu için bu grup tarafından yönlendirilmekte, diğere iki grup tarafından yönlendirilmemektedir. 2 ve 2' pozisyonu ise orto pozisyonunda bir grup tarafından yönlendirilirken, diğere gruplar tarafından yönlendirilmemektedir. Ayrıca -OMe'nin yönlendirmesi, CO'dan daha baskındır. Yerdeğıştirmenin en az olabileceğı karbon 2, 2' olarak düşünölebilir. Çünkü komşu karbonlardaki gruplar sterik etki oluşturmaktadır. Şekildeki konformasyona göre, 5, 5' karbonlarında az da olsa sterik etkinin olabileceğı görölmektedir. 2,2' ve 5,5' pozisyonlarına komşu metoksit gruplarının sterik etkisi, brom süstitüsüyonu için 6 ve 6' pozisyonunu uygun hale getirmiştir.

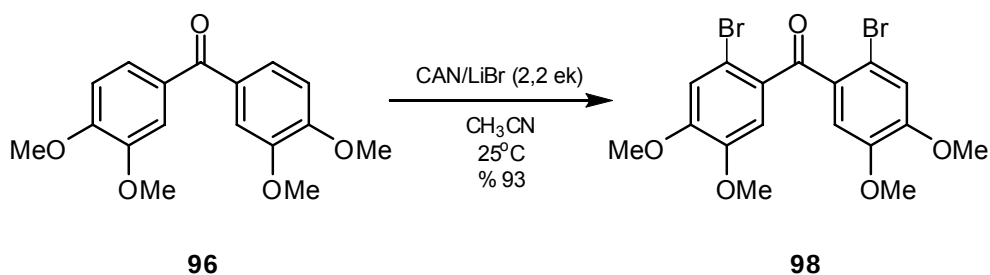
Bilindiğı gibi, e^- çekici karbonil grubu meta yönlendiricidir. Bundan yola çıkılarak, **96** bileşiginde benzen halkasındaki süstitüsüyon için, karbonile meta ve metoksite orto

pozisyonun desteklenebileceği söylenebilir. Ancak, literatürde mevcut olan benzer yapıdaki bromlama örnekleri, karbonile orto bromlamanın tercih edildiğini doğrulamaktadır (Kubo vd 1990). Bununla ilgili reaksiyon denklemi, şema 3.3’de verilmiştir.



Şema 3.3

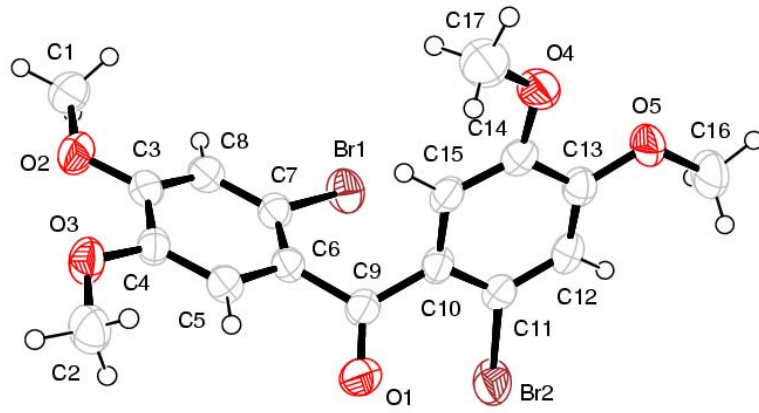
Monobrom **97**’nin sentezinde olduğu gibi, 1 ekivalent ketona karşılık 2,2’şer ekivalent LiBr ve CAN alınarak reaksiyon yapıldı. Reaksiyon sonunda yalnızca tek bir ürün bis(2-brom-4,5-dimetoksifenil)metanon (**98**)’un oluştuğu gözlemlendi. Ürün (%93 verim) ile etil alkol- kloroform karışımından beyaz kristaller halinde kristallendirildi. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.3’de görülmektedir.



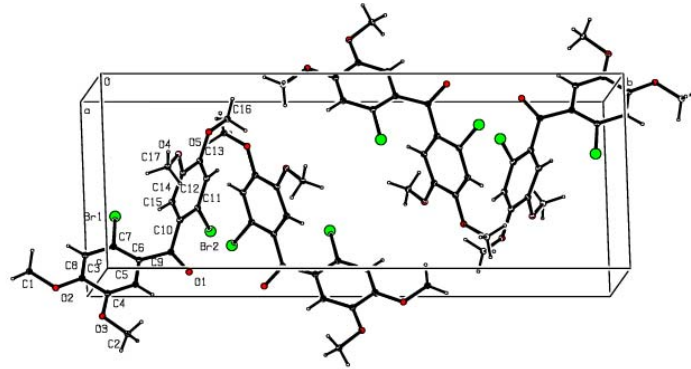
Şema 3.4

Dibrom **98**’in ^1H -NMR spektrumunda 7.041, 7.039, 3.93 ve 3.86 ppm’lerde birer singlet mevcut olup, bunların oranları da sırayla 1:1:3:3 şeklindedir. Bu molekülde de süstitüe brom atomlarının pozisyonu hakkında monobrom türevindeki gibi yorum yapılabilir. Bu durumda simetrik molekülde brom atomları literatürdeki örneklerine benzer şekilde, karbonile orto pozisyonunda olacaktır (Kubo vd 1990).

^{13}C -NMR spektrumunda ise, 194.6 ppm'de karbonil karbonu, olefinik bölgede 6, alifatik bölgede de 2 pik bulunmaktadır. Olefinik bölgedeki 6 pikten 2 tanesinin CH (114.0 ve 116.4 ppm) karbonuna ait olduğu görülmektedir. Bu bileşiğin NMR spektrumundan, yapının simetrik olduğu anlaşılmaktadır. Dibrom bileşiği üç izomerik yapıda da olabilir. Bromlar monobrom bileşiğinde olduğu gibi 2-2', 5-5' ve 6-6' karbonlarına bağlı olabilir. Dibrom bileşiği, monobrom bileşiği üzerinden gitmektedir. Dolayısıyla bu bileşikteki bromların 6,6' yapısında olduğu da tahmin edilebilir. Monobrom **97** ve dibrom **98**'in mutlak yapılarını belirlemek amacıyla dibrom bileşiği **98**'in X-Ray analizi yapıldı. Bileşiğin X-Ray'i şekil 3.1'de görülmektedir. Dolayısıyla monobrom ve dibrom bileşiklerinin yapıları X-Ray sonucunda doğru olarak belirlenmiştir.



Şekil 3.1. Dibrom **98**'in X-Ray Molekül Yapısı.



Şekil 3.2. Dibrom **98**'in birim hücre yapısı

Çizelge 3.1. **98** Bileşiği için tüm torsiyon açıları listesi

C(17) - O(4) - C(14) - C(13)	-165.9	C(5) - C(6) - C(9) - C(10)	-137.1
C(17) - O(4) - C(14) - C(15)	14.0	C(9) - C(6) - C(5) - H(5)	-2.9
C(14) - O(4) - C(17) - H(17A)	-68.2	C(15) - C(10) - C(9) - O(1)	-125.8
C(14) - O(4) - C(17) - H(17B)	171.9	C(15) - C(10) - C(9) - C(6)	49.5
C(14) - O(4) - C(17) - H(17C)	51.9	C(9) - C(10) - C(15) - C(14)	172.7
C(2) - O(3) - C(4) - C(3)	173.4	C(9) - C(10) - C(15) - H(15)	-7.3
C(2) - O(3) - C(4) - C(5)	-7.6	C(15) - C(10) - C(11) - Br(2)	177.7
C(4) - O(3) - C(2) - H(2A)	-53.0	C(15) - C(10) - C(11) - C(12)	-2.6
C(4) - O(3) - C(2) - H(2B)	-173.0	C(11) - C(10) - C(15) - C(14)	-2.4
C(4) - O(3) - C(2) - H(2C)	67.0	C(11) - C(10) - C(15) - H(15)	177.6
H(8) - C(8) - C(3) - O(2)	-3.3	C(9) - C(10) - C(11) - Br(2)	2.8
H(8) - C(8) - C(3) - C(4)	175.8	C(11) - C(10) - C(9) - O(1)	49.1
H(8) - C(8) - C(7) - Br(1)	-3.2	C(9) - C(10) - C(11) - C(12)	-177.4
H(8) - C(8) - C(7) - C(6)	-178.5	C(11) - C(10) - C(9) - C(6)	-135.6
C(3) - C(8) - C(7) - Br(1)	176.8	O(4) - C(14) - C(13) - O(5)	-1.5

Çizelge 3.1. 98 Bileşiği için tüm torsiyon açıları listesi (Devamı)

C(7) - C(8) - C(3) - O(2)	176.7	O(4) - C(14) - C(13) - C(12)	177.3
C(7) - C(8) - C(3) - C(4)	-4.2	O(4) - C(14) - C(15) - C(10)	-174.9
C(3) - C(8) - C(7) - C(6)	1.5	O(4) - C(14) - C(15) - H(15)	5.1
O(3) - C(4) - C(3) - O(2)	1.5	C(15) - C(14) - C(13) - O(5)	178.6
O(3) - C(4) - C(3) - C(8)	-177.7	C(15) - C(14) - C(13) - C(12)	-2.6
O(3) - C(4) - C(5) - C(6)	-178.6	C(13) - C(14) - C(15) - C(10)	5.0
O(3) - C(4) - C(5) - H(5)	1.4	C(13) - C(14) - C(15) - H(15)	-175.0
C(5) - C(4) - C(3) - O(2)	-177.5	H(12) - C(12) - C(13) - O(5)	-3.6
C(5) - C(4) - C(3) - C(8)	3.3	H(12) - C(12) - C(13) - C(14)	177.7
C(3) - C(4) - C(5) - C(6)	0.4	H(12) - C(12) - C(11) - Br(2)	4.7
C(3) - C(4) - C(5) - H(5)	-179.6	H(12) - C(12) - C(11) - C(10)	-175.0
C(13) - C(12) - C(11) - Br(2)	-175.3	C(5) - C(6) - C(7) - Br(1)	-173.1
C(11) - C(12) - C(13) - O(5)	176.4	C(5) - C(6) - C(7) - C(8)	2.1
C(13) - C(12) - C(11) - C(10)	5.0	C(7) - C(6) - C(5) - C(4)	-3.0
C(11) - C(12) - C(13) - C(14)	-2.3	C(7) - C(6) - C(5) - H(5)	177.0
C(9) - C(6) - C(7) - Br(1)	6.8	C(5) - C(6) - C(9) - O(1)	38.4
C(7) - C(6) - C(9) - O(1)	-141.5	C(9) - C(6) - C(5) - C(4)	177.1
C(9) - C(6) - C(7) - C(8)	-178.1		
C(7) - C(6) - C(9) - C(10)	43.0		

Çizelge 3.2. 98 Bileşiğinin bağ uzunlukları listesi

Br(1) - C(7)	1.906(6)	Br(2) - C(11)	1.892(6)
O(5) - C(13)	1.367(7)	O(4) - C(14)	1.368(7)
O(4) - C(17)	1.417(9)	O(3) - C(4)	1.365(7)
O(3) - C(2)	1.417(8)	O(2) - C(3)	1.355(7)
O(1) - C(9)	1.218(8)	C(8) - H(8)	0.930(6)
C(8) - C(3)	1.387(8)	C(8) - C(7)	1.389(8)
C(4) - C(3)	1.404(8)	C(4) - C(5)	1.372(8)
C(12) - H(12)	0.930(6)	C(12) - C(13)	1.384(9)

Çizelge 3.2. 98 Bileşiğinin bağ uzunlukları listesi (Devamı)

C(12) - C(11)	1.384(9)	C(6) - C(7)	1.372(8)
C(6) - C(5)	1.416(8)	C(6) - C(9)	1.498(8)
C(10) - C(15)	1.404(8)	C(10) - C(9)	1.493(8)
C(10) - C(11)	1.378(8)	C(14) - C(13)	1.394(8)
C(14) - C(15)	1.382(8)	C(15) - H(15)	0.930(6)
C(5) - H(5)	0.930(6)	C(2) - H(2A)	0.960(8)
C(2) - H(2B)	0.960(7)	C(2) - H(2C)	0.960(7)
C(1) - H(1A)	0.960(8)	C(1) - H(1B)	0.960(7)
C(1) - H(1C)	0.960(9)	C(16) - H(16A)	0.960(8)
C(16) - H(16B)	0.960(8)	C(16) - H(16C)	0.960(8)
C(17) - H(17A)	0.960(8)	C(17) - H(17B)	0.960(7)
C(17) - H(17C)	0.960(8)		

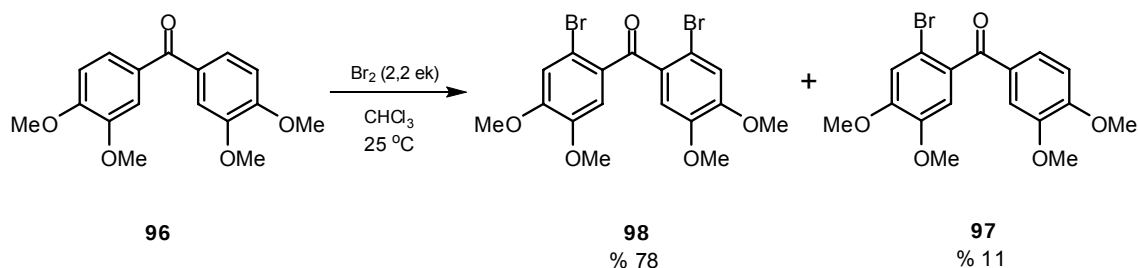
Tri, tetra, penta ve hekzabromür bileşikleri elde etmek amacıyla, gerek keton **96**'ya, gerekse dibrom **98**'e değişik ekivalentlerde (Keton **96**'ya 4,4 ve dibrom keton **98**'e 2,2 ekivalent) CAN/LiBr eklenerek reaksiyonlar yapıldı ve bu reaksiyonlar sonucunda yapılan kontrollerden her birinde, ortamda yalnızca dibrom bileşiğinin bulunduğu gözlemlendi. Ayrıca reaksiyon kaynama sıcaklığında yapıldığı zaman reaksiyon sonucunda çok kompleks ürün karışımı elde edildi. Dolayısıyla CAN/LiBr kullanılmak suretiyle, dibrom **105** bileşiğinden daha ileri bromlanmış bileşiklerin eldesi gerçekleştirilemedi.

3.3. Keton 96'nın Moleküler Brom İle Reaksiyonu

3.3.1. 96'nın 2,2 Ekivalent Moleküler Brom İle Reaksiyonu

CAN/LiBr varlığında dibrom **98**'den daha fazla bromlu türeve ulaşılabilmesi sonucu moleküler brom ile bromlama alternatif bir yöntem olarak denendi. Buna göre öncelikle **96**'nın CHCl₃ içerisindeki çözeltisine 2,2 ekivalent moleküler brom ilave edildi. Oda sıcaklığında üç gün süreyle reaksiyona devam edildi. Sonuç olarak oluşan ürün

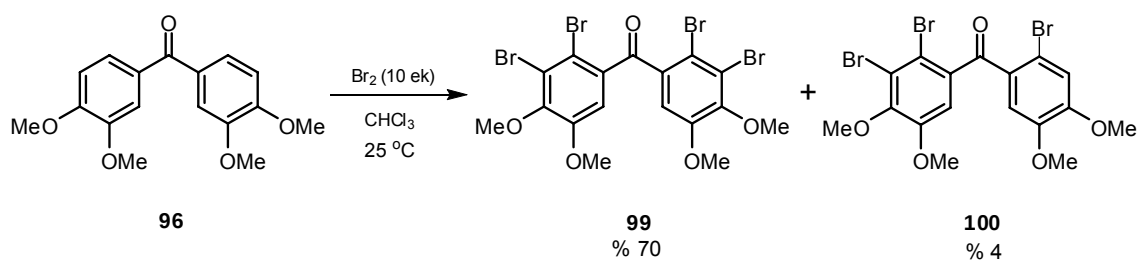
karışımında, ana ürün dibrom **98** (%78) yanısıra monobrom **97**'ye (%11) rastlandı. Karışım, % 10 EtOAc/hekzan çözücü çifti ile silikajelde ayrıldı. Bu şekilde dibrom ürünü eldesinde bu yöntemin, CAN yöntemine alternatif olarak kullanılabileceği belirlendi.



Şema 3.5

3.3.2. 96'nın 10 Ekivalent Moleküler Brom İle Reaksiyonu

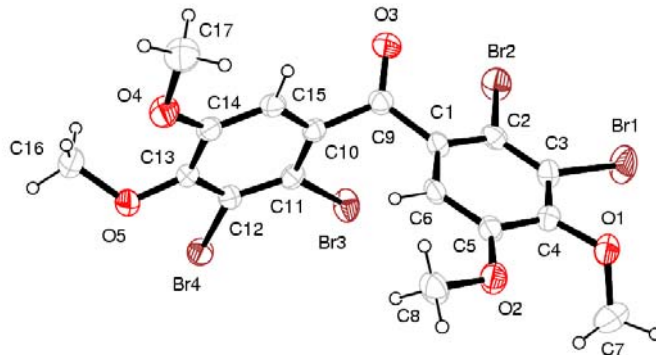
3.2. de belirtildiği gibi, tri, tetra gibi ürünlerin sentezi amaçlanmıştı. Burada belirtilen moleküllerin moleküler bromla yapılabilmesi amacıyla daha yüksek ve değişik ekivalentlerde bromlama düşünüldü.



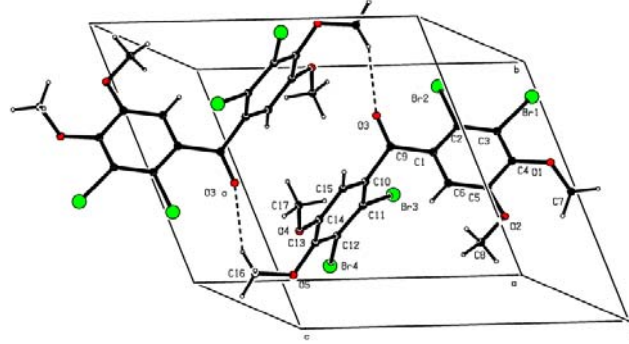
Şema 3.6

Bis-(3,4-dimetoksi-fenil)-metanon (**96**) bileşiğinin CHCl_3 'deki çözeltisine, Br_2 (10 ekivalent)'un CHCl_3 'deki çözeltisi ilave edildi ve oda sıcaklığında 15 gün süreyle karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile zaman zaman kontrol edildi. Sırayla keton, monobrom ve dibromun ortamdaki kaybolduğu gözlemlendi ve reaksiyon tamamlandı. Ekstraksiyon

işlemlerinden sonra reaksiyon karışımı silikajel kolonda EtOAc/Hekzan ile ayrıldı. Bu kolondan öncelikle, çok az miktarda ve yapısı belirlenemeyen üç ürün ayrıldı. Daha sonra kolondan sırayla bis(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)metanon (**99**; %70, beyaz kristal) ve (2-brom-4,5-dimetoksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)]metanon (**100**; %4, beyaz kristal) alındı. Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, EK 1.4-5’de görülmektedir. Tetrabrom **99** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, 7.04, 3.91 ve 3.86 ppm’lerde singlet pikleri bulunmaktadır. Bu piklerin oranı da 1:3:3’dir. Buradan, molekülde iki aromatik protonun olduğu ve bu protonların da eşdeğer olduğu anlaşılmaktadır. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda da 194.0 ppm’de karbonil pikinin yanı sıra, olefinik bölgede 6 ve alifatik bölgede de 2 pik bulunmaktadır. Bileşiğin NMR spektrumlarında yapının simetrik tetrabrom bileşiği olduğu anlaşılmaktadır. Mono ve dibrom bileşiklerinde olduğu gibi, buradaki yapıda da hidrojenlerin ve bromların bağlı olduğu karbonları belirlemek kolay değildir. Mono ve dibrom türevlerinden hareketle, tetrabrom **99**’daki 4 bromdan ikisinin yeri 6 ve 6’ karbonlarındadır. Diğer iki brom 5-5’ veya 2-2’ olabilir. Dolayısıyla bu bileşiğin (**99**) tam yapısını belirlemek için de X-Ray analizi yapıldı. Bileşik **99**’un X-Ray analizi şekil 3.3’de görülmektedir.



Şekil 3.3. Tetrabrom **99**’un X-Ray Molekül Yapısı



Şekil 3.4. Tetrabrom **99**'un birim hücre yapısı ve moleküller arası hidrojen bağı ile oluşan dimerik yapı

Donor --- H....Acceptor	D - H	H...A	D...A	<D - H...A
C16-H...O3	0.96	2.57	3.286(10)	131
(simetri kodu (a): 2-x,1-y,1-z)				

Çizelge 3.3. **99** Bileşiği için, atomlararası bağ uzunlukları (Angstrom)

Br(4) - C(12)	1.884(7)	Br(3) - C(11)	1.883(6)
Br(2) - C(2)	1.884(6)	Br(1) - C(3)	1.880(7)
O(5) - C(13)	1.357(8)	O(5) - C(16)	1.409(8)
O(1) - C(4)	1.363(8)	O(1) - C(7)	1.417(10)
O(3) - C(9)	1.207(8)	O(4) - C(14)	1.356(8)
O(4) - C(17)	1.430(9)	O(2) - C(5)	1.348(8)
O(2) - C(8)	1.423(8)	C(1) - C(9)	1.501(8)
C(1) - C(6)	1.390(8)	C(1) - C(2)	1.396(9)
C(9) - C(10)	1.512(9)	C(13) - C(14)	1.410(9)
C(13) - C(12)	1.376(8)	C(15) - H(15)	0.930(7)
C(15) - C(14)	1.374(9)	C(15) - C(10)	1.384(9)

Çizelge 3.3. 99 Bileşiği için, atomlararası bağ uzunlukları (Devamı)

C(4) - C(5)	1.400(9)	C(4) - C(3)	1.380(9)
C(5) - C(6)	1.386(8)	C(6) - H(6)	0.930(6)
C(11) - C(12)	1.396(9)	C(11) - C(10)	1.390(9)
C(2) - C(3)	1.399(9)	C(8) - H(8A)	0.960(7)
C(8) - H(8C)	0.960(7)	C(8) - H(8B)	0.960(8)
C(7) - H(7A)	0.960(10)	C(7) - H(7C)	0.960(10)
C(7) - H(7B)	0.960(11)	C(17) - H(02D)	0.960(8)
C(17) - H(02E)	0.960(7)	C(17) - H(02F)	0.960(8)
C(16) - H(02G)	0.960(9)	C(16) - H(02H)	0.960(8)
C(16) - H(02I)	0.960(8)		

Çizelge 3.4. 99 Bileşiği için bağ açıları listesi (Derece)

C(13)-O(5)-C(16)	119.7(5)	C(4)-O(1)-C(7)	117.7(6)
C(14)-O(4)-C(17)	117.4(6)	C(5)-O(2)-C(8)	117.6(5)
C(9)-C(1)-C(6)	117.5(6)	C(9)-C(1)-C(2)	122.9(6)
C(6)-C(1)-C(2)	119.4(6)	O(3)-C(9)-C(1)	121.8(6)
O(3)-C(9)-C(10)	119.8(6)	C(1)-C(9)-C(10)	118.3(6)
O(5)-C(13)-C(14)	122.9(6)	O(5)-C(13)-C(12)	117.7(6)
C(14)-C(13)-C(12)	119.2(6)	H(15)-C(15)-C(14)	119.5(6)
H(15)-C(15)-C(10)	119.5(6)	C(14)-C(15)-C(10)	120.9(6)
O(1)-C(4)-C(5)	121.0(6)	O(1)-C(4)-C(3)	119.0(6)
C(5)-C(4)-C(3)	120.0(6)	O(2)-C(5)-C(4)	115.8(6)
O(2)-C(5)-C(6)	125.6(6)	C(4)-C(5)-C(6)	118.6(6)
O(4)-C(14)-C(13)	116.0(6)	O(4)-C(14)-C(15)	124.4(6)
C(13)-C(14)-C(15)	119.5(6)	C(1)-C(6)-C(5)	121.8(6)
C(1)-C(6)-H(6)	119.1(6)	C(5)-C(6)-H(6)	119.1(6)
Br(3)-C(11)-C(12)	121.9(5)	Br(3)-C(11)-C(10)	119.1(5)
C(12)-C(11)-C(10)	118.9(6)	Br(4)-C(12)-C(13)	118.6(5)
Br(4)-C(12)-C(11)	120.2(5)	C(13)-C(12)-C(11)	121.2(6)

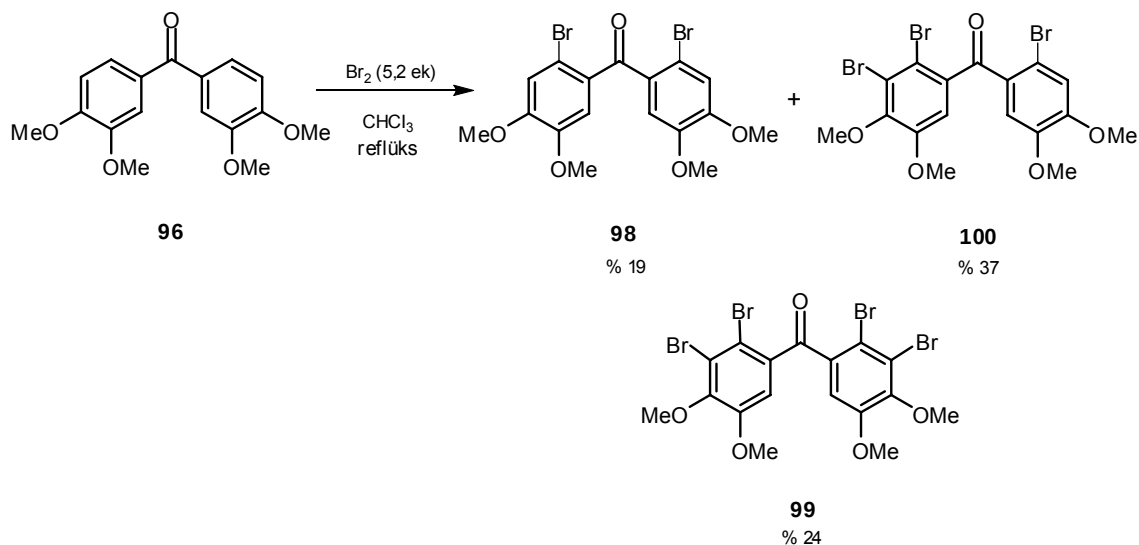
Çizelge 3.4. 99 Bileşiğı için bağ açıları listesi (Devamı)

Br(2)-C(2)-C(1)	120.9(5)	Br(2)-C(2)-C(3)	120.3(5)
C(1)-C(2)-C(3)	118.8(6)	Br(1)-C(3)-C(4)	117.5(5)
Br(1)-C(3)-C(2)	121.1(5)	C(4)-C(3)-C(2)	121.3(6)
C(9)-C(10)-C(15)	117.4(6)	C(9)-C(10)-C(11)	122.4(6)
C(15)-C(10)-C(11)	120.1(6)	O(2)-C(8)-H(8A)	109.5(6)
O(2)-C(8)-H(8C)	109.5(6)	O(2)-C(8)-H(8B)	109.5(6)
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5(7)	H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5(7)
H(8C)-C(8)-H(8B)	109.5(7)	O(1)-C(7)-H(7A)	109.5(9)
O(1)-C(7)-H(7C)	109.5(9)	O(1)-C(7)-H(7B)	109.5(8)
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5(9)	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5(10)
H(7C)-C(7)-H(7B)	109.5(10)	O(4)-C(17)-H(02D)	109.5(7)
O(4)-C(17)-H(02E)	109.5(7)	O(4)-C(17)-H(02F)	109.5(7)
H(02D)-C(17)-H(02E)	109.5(8)	H(02D)-C(17)-H(02F)	109.5(8)
H(02E)-C(17)-H(02F)	109.5(7)	O(5)-C(16)-H(02G)	109.5(7)
O(5)-C(16)-H(02H)	109.5(7)	O(5)-C(16)-H(02I)	109.5(7)
H(02G)-C(16)-H(02H)	109.5(8)	H(02G)-C(16)-H(02I)	109.5(8)
H(02H)-C(16)-H(02I)	109.5(8)		

Tribrom **100** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda 7.16, 7.06, 6.96, 3.94, 3.91 ve 3.86 ppm'lerde singlet (s) olarak rezonans olan 7 pik bulunmaktadır. Bunların birbirlerine göre oranları 1:1:1:3:3:6'dır. ^{13}C -NMR spektrumunda ise 1 adet karbonil, 12 adet olefinik ve ikisi çakışık olmak üzere 3 adet alifatik karbon piki bulunmaktadır. Bileşiğin NMR spektrumundan, üç adet birbiri ile etkileşmeyen aromatik protonu olduğu ve bu bileşiğin bir tribrom bileşiğı olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca yapı asimetriktir. Tribrom bileşiğı, mono ve dibrom bileşiğinden oluşmalıdır. Tetrabrom bileşiğinin de tribrom bileşiğinden oluşması gerekir. Diğer üç brom bileşiğinin yapısı belli olduğu için, tribrom **100** bileşiğinin yapısı da ileri sürülen yapıda olmalıdır.

3.3.3. 96'nın 5,2 Ekivalent Moleküler Brom İle Reaksiyonu

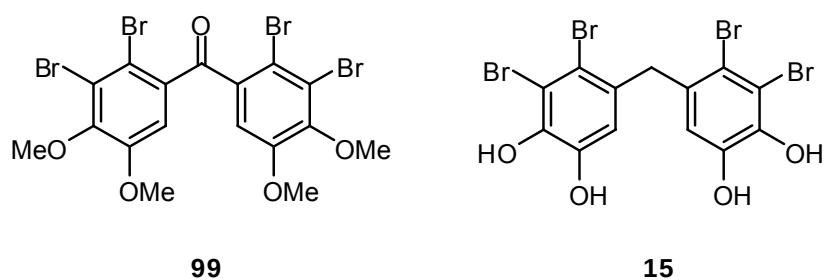
Moleküler bromlamada ekivalent değişiminin ürün dağılımı ve türü üzerine etkisini araştırmak amacıyla, **96** bileşiğinin 5,2 ekivalent Br₂ ile reaksiyonunu inceledik.



Şema 3.7

Keton **96**'nın CHCl₃'deki çözeltisi üzerine CHCl₃'deki moleküler brom (5,2 ek), çözeltisi ilave edildi. 30 saat süreyle reflüks edilen ürün karışımında tribrom keton **100** ürününün, daha önceki denemelere göre daha fazla oranda oluştuğu NMR takibi ile anlaşıldı. Çözücüsü çektirilen ürün karışımı, EtOAc/hekzan ile silikajel kolondan sırasıyla tetrabrom **99**, tribrom **100** ve dibrom **98** türevleri ayrıldı. Bu ürünlerden önce, kolondan miktarları çok az olan ürünler de alındı.

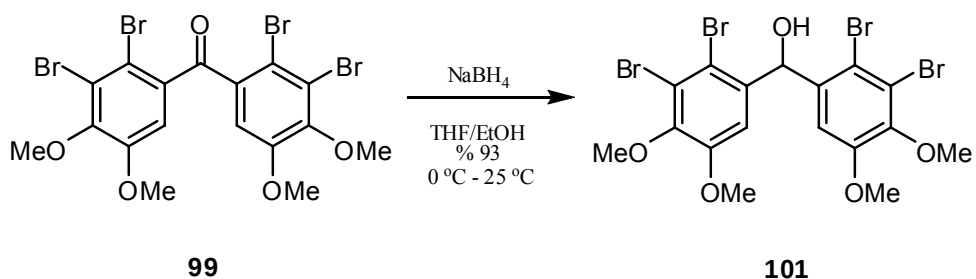
3.4. Doğal Ürün Bromfenol 15'in Sentezi



Tetrabrom **99** doğal ürün **15** için öncü bir bileşiktir. Bu nedenle bu bileşikten çıkılarak doğal ürün **15**'in sentezlenebileceği düşünüldü. Yukarıdaki formüllerden görülebileceği gibi, tetrabrom **99**'dan karbonil grubunun CH_2 'ye indirgenmiş ve metoksit gruplarının demetillenmesi sonucu hidroksit gruplarına dönüştürülmüş şekli doğal ürün **15**'dir. Dolayısıyla **99**'dan çıkılarak **15** bileşiği kolay bir şekilde sentezlenebilir.

3.4.1. Tetrabrom **99**'un İndirgenmesi

Tetrabrom bileşiğinde indirgeme sırasında hem karbonil grubu, hem de aromatik halkadaki bromlar indirgenebilir. Dolayısıyla burada bromların indirgenmeden, yalnızca karbonil grubunun indirgenebileceği uygun reaktiflerin seçilmesi önem arzeder. Bu amaçla tetrabrom **99** bileşiği öncelikle NaBH_4 ile THF-EtOH içerisinde yüksek verimle ilgili benzil alkol türevi **101**'e indirgendir.



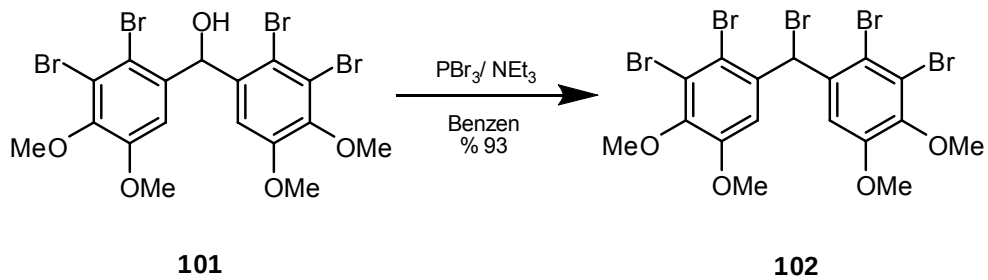
Şema 3.8

İndirgenme sonucunda bis(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil) metanol (**101**) elde edildi. Beyaz katı, EtOAc/Hekzan üzerinden kristallendirildi. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.6'da görülmektedir.

Alkol **101**, tetrabrom **99** gibi simetrik olacağından, 6.88 ppm'de rezonans olan pik aromatik protonlara aittir. 6.33 ppm'de rezonans olan benzilik proton, aynı karbondaki alkol H'i ile etkileşerek geniş bir singlet vermiştir. -OH protonu da 2.99 ppm'de yine

geniş bir singlet vermiştir. ^{13}C -NMR spektrumunda aromatik bölgedeki 6 adet pikten 5 tanesi kuarterner olup, alifatik bölgede de 3 tane pik bulunmaktadır. Ayrıca bileşiğin IR'sinde 3400 cm^{-1} 'deki pik, molekülde $-\text{OH}$ grubu olduğunu göstermektedir. Bileşik **101**'e ait spektroskopik bilgiler, ileri sürülen yapıyla uyum içerisinde.

3.4.2. Bis (2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)metilbromür (**102**)'ün sentezi



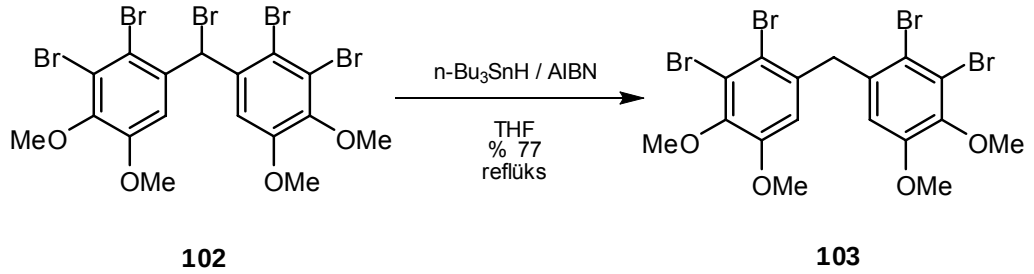
Şema 3.9

Benzil alkol türevi **101**'den, benzilik bromüre dönüştürme ve daha sonra benzilik bromürün indirgenmesi ile ilgili alkana ulaşılması amaçlandı. Bu amaçla, önce alkol **101**'den $\text{PBr}_3/\text{NEt}_3$ ile reaksiyonu sonucu bromür **102** sentezlendi. Bileşik **102**'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.7'de görülmektedir.

Beklenen yapıda, 2 aromatik ve eşdeğer proton, bir adet benzilik proton ve 12 adet de iki farklı türde metoksi protonu mevcuttur. Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda bu protonlar sırayla 7.14, 6.87, 3.87 ve 3.82 ppm'lerde rezonans olmuştur.

^{13}C -NMR spektrumunda ise, 9 adet C pikinden 6 tanesi beklendiği gibi aromatik bölgede ve 3 tanesi de alifatik bölgede bulunmaktadır. Bileşik **102**'ye ait spektroskopik veriler, ileri sürülen yapıyla uyum içerisinde.

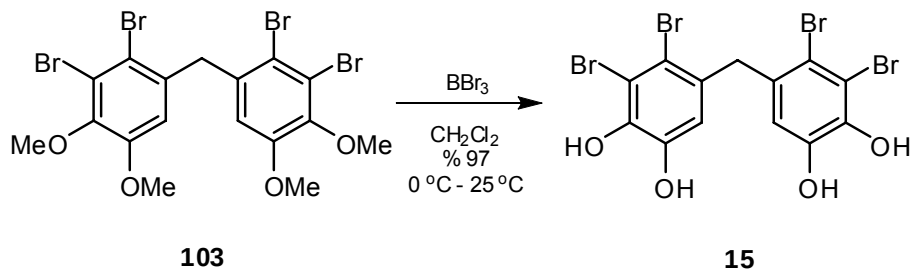
3.4.3. Bis (2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil) metan (103)'ın sentezi:



Şema 3.10

102 bileşiğinde aromatik ve benzilik bromlar olmak üzere, başlıca iki tip brom bulunmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi, bu yapıdaki benzilik bromu uzaklaştırarak metan türevi **103**'ü elde etmek amacımızdır. Dolayısıyla kullanılacak indirgeyici yalnızca benzilik bromürü indirgemelidir. Bu amaçla, $\text{n-Bu}_3\text{SnH}$ indirgeyici olarak kullanıldı (Menzek vd 2002). Bileşik **102**'nin, $\text{n-Bu}_3\text{SnH}$ ile THF içerisinde katalitik AIBN varlığında ve reflüks sıcaklığında reaksiyonu yapıldı. Çözücüsü uzaklaştırılan reaksiyon karışımı, silikajel kolondan ayrıldı. Bu ayırmada, $\text{n-Bu}_3\text{SnH}$ (1,0 ekivalent) miktarı, **102** bileşiğinden (1,28 ekivalent) daha az olduğu için, metan **103** yanısıra çıkış bileşiği **102** de izole edildi. Sonuç olarak, metan **103** türevi %77 gibi yüksek bir verimle seçici olarak elde edildi. Beyaz kristalin bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, EK 1.8'de görülmektedir. Bileşik **103**'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 6.58, 4.24, 3.85 ve 3.74 ppm'lerde singlet olarak rezonans olan pikler sırayla aromatik, benzilik ve iki farklı metoksit protonlarına aittir. Bu piklerin birbirlerine göre oranları da sırayla 1:1:3:3 şeklindedir. Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu da belirlenen yapı ile uyum içerisinde.

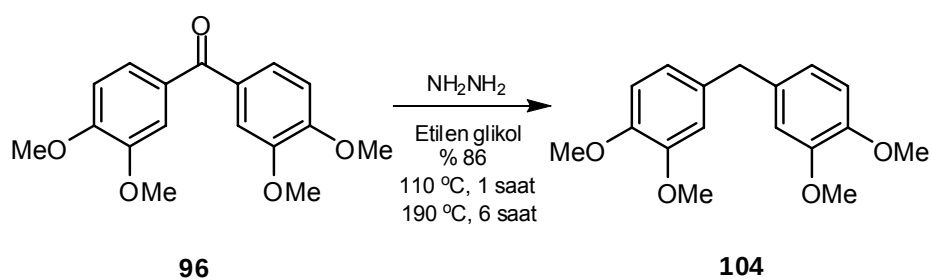
3.4.4. Bis (2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)metan (15)'in sentezi:



Şema 3.11

Metil fenil eterler, BBr_3 ile kolayca ilgili fenollere dönüştürülürler (McOmie vd 1968). Bu maksatla **103** bileşiği, CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü ve 0°C 'de BBr_3 ile reaksiyonu sonrasında metanol ilavesi ve ekstraksiyon işlemleri sonucunda doğal ürün **15** %97 verimle beyaz katı halinde elde edildi. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, EK 1.9'da görülmektedir. Bu bileşiğin (**15**) spektroskopik verileri literatür verileri ile uyum içerisinde (Kurata ve Amiya 1977).

3.5. Bis (3,4-dimetoksifenil) metan (104)'in sentezi:



Şema 3.12

96 bileşiğinin indirgenmesi literatürde yüksek basınçta Pd katalizörlüğünde hidrojenasyon ile yapılmıştır (Harig vd 2004). Bilindiği gibi yüksek basınç sistemleri her laboratuarda bulunmayabilir. Ancak daha kolay ve kullanışlı olan Wolf Kischner indirgemesi yapılabilir. Bu nedenle keton **96**, Wolf Kischner indirgemesi ile bileşik

104'e dönüştürüldü. Bu amaçla bis (3,4-dimetoksi fenil) metanonun etilen glikoldeki çözeltisi bazik ortamda hidrazin hidrat ile indirgendi (%86 verim). İndirgenme ürünü beyaz katı bir madde olarak gözlemlendi. Bileşik **104**'ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.10'da görülmektedir.

3.6. **104**'ün CAN/LiBr ile Brominasyon Reaksiyonları

Keton **96**'dan çıkılarak bromlu keton türevleri (**97-100**) sentezlendi ve **99** bileşiği üzerinden doğal ürün **15** elde edildi. **99** bileşiğine benzeyen doğal ürün **15**'de, keton grubu yerine $-\text{CH}_2-$ bulunmaktadır. Keton **96**'dan çıkarak sırayla indirgeme, bromlama ve demetilleme yoluyla da doğal ürün **15**'e ulaşılabilceği, ayrıca bu işlemler sırasında indirgenmiş bromfenol türevi bileşiklerin de sentezlenebileceği düşünüldü.

Bu amaçla, indirgenmiş bileşik **104**'den, bromlanmış türevler elde etmek için bromlama işlemi yapıldı. Ancak, moleküler brom ile bromlama metodu kullanılmadı. Çünkü moleküler bromun, benzilik karbonda sübstitüsyon yapabileceği düşünüldü. Bununla ilgili yapılan deneme reaksiyonlarında, benzilik karbonda bromlama gözlemlendi. Bu nedenle, bileşik **104**'ün CAN/LiBr (2,2 ek) ile reaksiyonu yapıldı. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün karışımı, silikajel kolonla ayrıldı. İki ürün (**105** ve **106**) izole edildi (Şema 3.13). Bunların ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları EK 1.11-12'de görülmektedir.

Bu ürünlerin NMR spektrumlarından, birinin simetrik dibrom, diğerinin ise asimetrik bir ürün olduğu anlaşıldı.

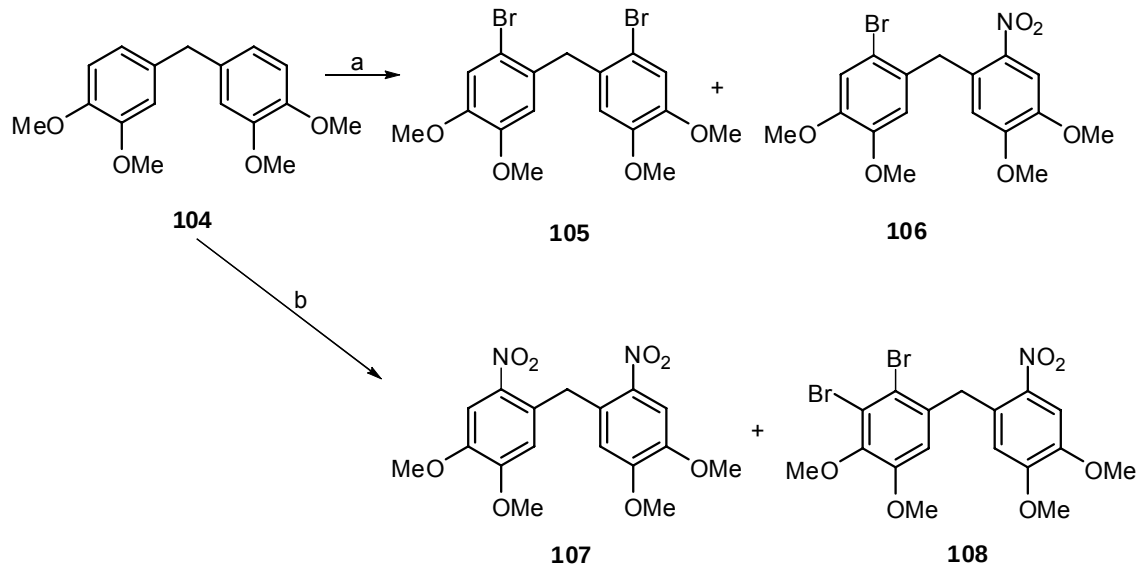
Simetrik ürün **105** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda 7.05, 6.59, 4.06, 3.87 ve 3.74 ppm'lerde singlet olarak rezonans olan piklerin birbirlerine göre oranları sırasıyla 1:1:1:3:3'dür. Bileşiğin ^{13}C -NMR'si ileri sürülen yapı ile uyum içerisindedir. Ayrıca literatürde bileşik bilinmektedir (Sato vd 1973). Literatürde bileşiğe ait erime noktası ve elementel analiz sonuçları vardır. Bu sonuçlar, bizim elde ettiğimiz sonuçlarla uyum içerisindedir.

Diğer ürün **106**'nın ^1H -NMR spektrumunda da, 7.65, 7.06, 6.62, 6.52, 4.39, 3.94, 3.88, 3.78 ve 3.76 ppm'lerde singlet olarak rezonans olan piklerin birbirlerine göre oranları sırasıyla 1:1:1:1:2:3:3:3:3'dür. Bileşiğin ^{13}C -NMR'ında da, 12'si aromatik bölgede olmak üzere toplam 17 pik bulunmaktadır. Bu değerlere göre molekül asimetriktir ve simetrik ürünün izomeri olabilir. Simetrik üründe bromlar 2 ve 2' karbonlarında olduğuna göre, asimetrik üründe bromlardan birinin yine 2 veya 2' pozisyonunda, diğerinin ise 3,3' pozisyonunda olması gerektiği düşünüldü. Spektroskopik veriler, biraz önce de bahsedilen yapı ile uyum içerisindedir. Ancak **106**'nın bir nitro ve brom süstitüeli yapıda olma ihtimali de vardır. Elementel analiz sonuçları tahmin edilen yapıyı tam olarak doğrulamadığı için, yapının 2,2' pozisyonlarında brom ve nitro süstitüe şeklinde olduğu tahmin edildi.

Metan türevi olarak daha ileri bromlanmış bileşikler elde etmek amacıyla, bileşik **104**'ün 7,7 ek CAN/LiBr ile reaksiyonu yapıldı. Reaksiyon sonucunda iki ürün (**107** ve **108**) izole edildi. Bu ürünlerin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları EK 1.13-14'de görülmektedir.

Ürünlerden biri olan **107**'nin ^1H -NMR spektrumunda, 7.66, 6.54, 4.68, 3.94 ve 3.81 ppm'lerde singlet olarak rezonans olan piklerin birbirine göre oranları 1:1:1:3:3'dür. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda ise, 6'sı aromatik bölgede olmak üzere 8 pik bulunmaktadır. Bunlardan metoksitlere ait C pikleri 56.6 ppm'de çakışmış haldedir. Bileşiğin NMR spektrumlarına göre simetrik olduğu anlaşılmaktadır. Simetrik ürün olan **107**'nin yapısının **105**'den farklı olduğu açıktır. Bu bileşik, 3,3'-dibrom, 2,2'-dinitro veya 3,3'-dinitro yapısında olabilir. CAN ile yapılan reaksiyonlarda halkada bir süstitüsyon meydana gelebilir (Adimurthy vd 2003). Süstitüsyon reaksiyonlarında üç veya daha az brom süstitüe olabildiği gibi, bir H atomu da NO_2 grubuyla süstitüe olmuş olabilir. NO_2 süstitüsyonu ihtimali, yerdeğıştiren grupların pozisyon şansını da artıracaktır. **107** bileşiğinin ^1H ve ^{13}C -NMR verileri, literatürde bilinen dinitro bileşiği ile uyum içerisindedir.

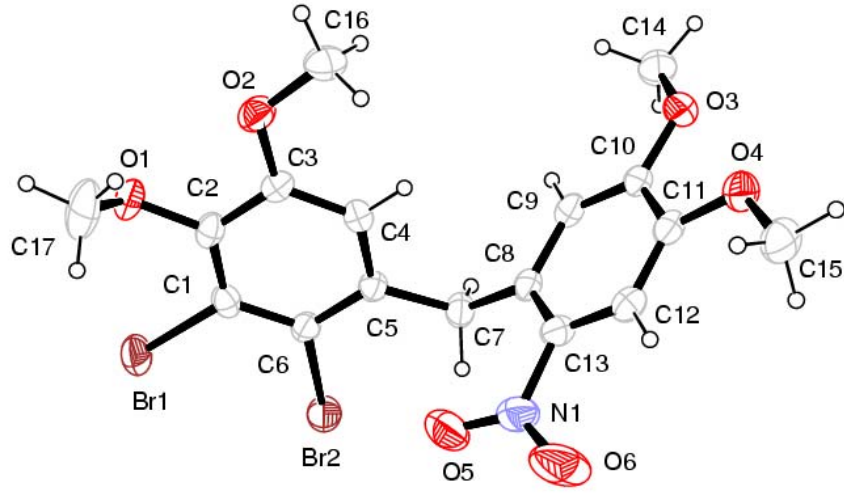
Diğer ürün **108**'in ^1H -NMR spektrumunda da, 7.66, 6.58, 6.56, 4.46, 3.95, 3.84, 3.83 ve 3.73 ppm'lerde rezonans olan piklerin birbirlerine göre oranları sırasıyla 1:1:1:2:3:3:3:3'dür. ^{13}C -NMR spektrumunda, 12 tanesi aromatik bölgede olmak üzere 16 pik görülmektedir. Bileşiğin NMR değerlerine göre asimetrik yapıda olduğu ve 3 farklı aromatik protona sahip olduğu görülmektedir. Dolayısıyla metoksitlerin dışında aromatik halkada üç tane grup bulunmaktadır. **108** bileşiği için çok sayıda ihtimalin mevcut olması, kesin yapı belirlenmesi için X-Ray analizi gibi daha ileri spektroskopik veriler gerektirdi.



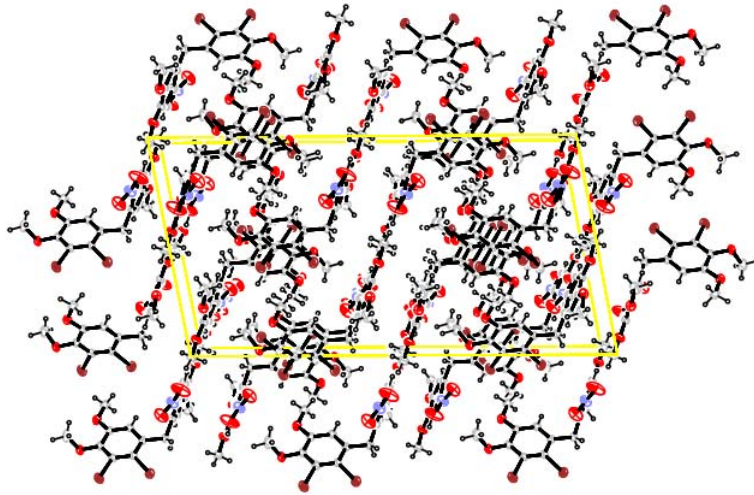
(a) LiBr (2.2 ek.)/CAN (2.2 ek.), CH_3CN , 25°C , 72 saat, **105** (%68), **106** (%17); (b) LiBr (7.7 ek.)/CAN (7.7 ek.), CH_3CN , 25°C , 72 saat, **107** (%20), **108** (% 14).

Şema 3.13

X-Ray spektrumu verileri ışığında, **108** bileşiğinin yapısı aydınlatıldı (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Dibrom nitro **108**'in X-Ray Molekül Yapısı



Şekil 3.6. Dibrom nitro **108**'in X-Ray Birim Hücre Yapısı

Çizelge 3.5. 108 Bileşiğinin bağ uzunlukları listesi

C(17) - H(17A)	0.960(10)	C(17) - H(17B)	0.960(8)
C(17) - H(17C)	0.960(10)	C(17) - O(1)	1.427(10)
Br(2) - C(6)	1.895(6)	Br(1) - C(1)	1.885(7)
O(3) - C(10)	1.350(8)	O(3) - C(14)	1.422(9)
C(4) - H(4)	0.930(6)	C(4) - C(3)	1.380(8)
C(4) - C(5)	1.397(9)	O(4) - C(11)	1.361(8)
O(4) - C(15)	1.426(9)	O(1) - C(2)	1.374(7)
C(8) - C(9)	1.401(9)	C(8) - C(13)	1.387(9)
C(8) - C(7)	1.505(9)	O(2) - C(3)	1.354(8)
O(2) - C(16)	1.417(9)	C(9) - H(9)	0.930(7)
C(9) - C(10)	1.380(9)	C(3) - C(2)	1.398(9)
C(5) - C(6)	1.392(9)	C(5) - C(7)	1.521(8)
C(16) - H(16A)	0.960(7)	C(16) - H(16B)	0.960(7)
C(16) - H(16C)	0.960(7)	C(2) - C(1)	1.392(9)
C(13) - C(12)	1.394(10)	C(1) - C(6)	1.383(9)
C(7) - H(7A)	0.970(7)	C(7) - H(7B)	0.970(7)
C(11) - C(10)	1.405(9)	C(11) - C(12)	1.365(10)
N(1) - O(5)	1.195(10)	N(1) - O(6)	1.208(11)
C(12) - H(12)	0.930(7)	C(14) - H(14A)	0.960(8)
C(14) - H(14B)	0.960(8)	C(14) - H(14C)	0.960(8)
C(15) - H(15A)	0.960(8)	C(15) - H(15B)	0.960(8)
C(15) - H(15C)	0.960(8)		

Çizelge 3.6. 108 Bileşiğinin bağ açıları listesi

H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5(9)	H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5(9)
H(17A)-C(17)-O(1)	109.5(8)	H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5(9)
H(17B)-C(17)-O(1)	109.5(8)	H(17C)-C(17)-O(1)	109.5(8)
C(10)-O(3)-C(14)	118.2(6)	H(4)-C(4)-C(3)	119.0(6)
H(4)-C(4)-C(5)	119.0(6)	C(3)-C(4)-C(5)	122.0(6)

Çizelge 3.6. 108 Bileşiğinin bağ açıları listesi (Devamı)

C(11)-O(4)-C(15)	117.1(6)	C(17)-O(1)-C(2)	115.5(6)
C(9)-C(8)-C(13)	115.5(6)	C(9)-C(8)-C(7)	118.2(6)
C(13)-C(8)-C(7)	126.3(6)	C(3)-O(2)-C(16)	118.1(5)
C(8)-C(9)-H(9)	118.6(6)	C(8)-C(9)-C(10)	122.7(6)
H(9)-C(9)-C(10)	118.6(6)	C(4)-C(3)-O(2)	125.2(6)
C(4)-C(3)-C(2)	119.2(6)	O(2)-C(3)-C(2)	115.7(5)
C(4)-C(5)-C(6)	118.1(6)	C(4)-C(5)-C(7)	120.4(6)
C(6)-C(5)-C(7)	121.3(6)	O(2)-C(16)-H(16A)	109.5(6)
O(2)-C(16)-H(16B)	109.5(7)	O(2)-C(16)-H(16C)	109.5(6)
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5(7)	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5(7)
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5(7)	O(1)-C(2)-C(3)	120.9(6)
O(1)-C(2)-C(1)	119.6(6)	C(3)-C(2)-C(1)	119.4(6)
C(8)-C(13)-C(12)	122.9(6)	Br(1)-C(1)-C(2)	117.3(5)
Br(1)-C(1)-C(6)	121.9(5)	C(2)-C(1)-C(6)	120.8(6)
Br(2)-C(6)-C(5)	119.3(5)	Br(2)-C(6)-C(1)	120.2(5)
C(5)-C(6)-C(1)	120.5(6)	C(8)-C(7)-C(5)	114.7(5)
C(8)-C(7)-H(7A)	108.6(6)	C(8)-C(7)-H(7B)	108.6(6)
C(5)-C(7)-H(7A)	108.6(6)	C(5)-C(7)-H(7B)	108.6(6)
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.6(6)	O(4)-C(11)-C(10)	115.3(6)
O(4)-C(11)-C(12)	125.6(6)	C(10)-C(11)-C(12)	119.1(6)
O(5)-N(1)-O(6)	122.6(7)	O(3)-C(10)-C(9)	124.9(6)
O(3)-C(10)-C(11)	115.4(6)	C(9)-C(10)-C(11)	119.6(6)
C(13)-C(12)-C(11)	120.1(6)	C(13)-C(12)-H(12)	120.0(7)
C(11)-C(12)-H(12)	120.0(7)	O(3)-C(14)-H(14A)	109.5(7)
O(3)-C(14)-H(14B)	109.5(7)	O(3)-C(14)-H(14C)	109.5(7)
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5(8)	H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5(8)
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5(7)	O(4)-C(15)-H(15A)	109.5(7)
O(4)-C(15)-H(15B)	109.5(7)	O(4)-C(15)-H(15C)	109.5(6)
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5(7)	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5(8)
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5(8)		

104'ün monobrom türevini sentezlemek için, tüm reaktifler 1 ekivalent alınarak reaksiyon yapıldı. Reaksiyon sonucu alınan ^1H -NMR spektrumuna göre, karışımda monobrom izomerlerinin olduğu gözlemlendi. Ancak bu ürünler saflaştırılamadı.

3.7. BBr_3 İle Demetilleme Reaksiyonları

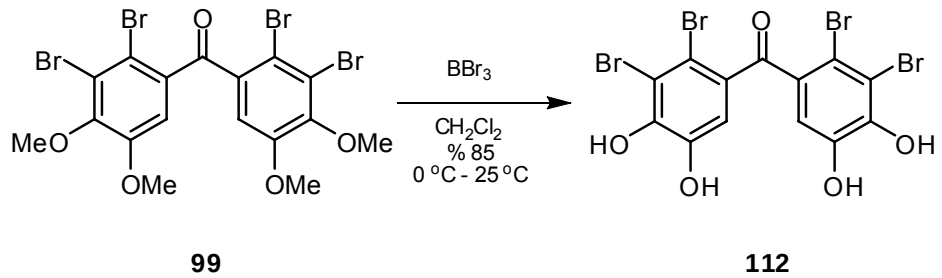
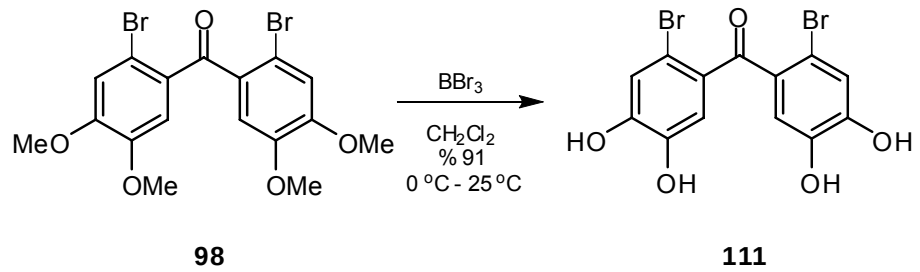
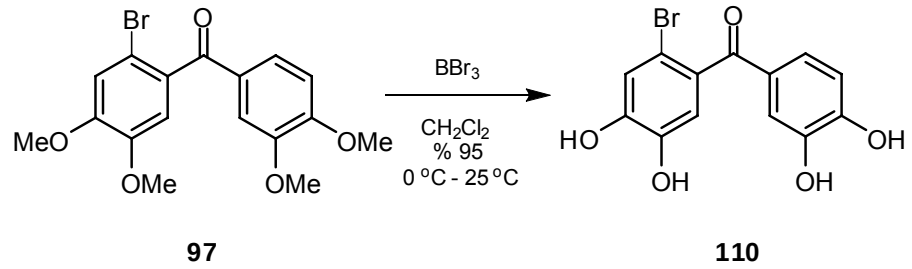
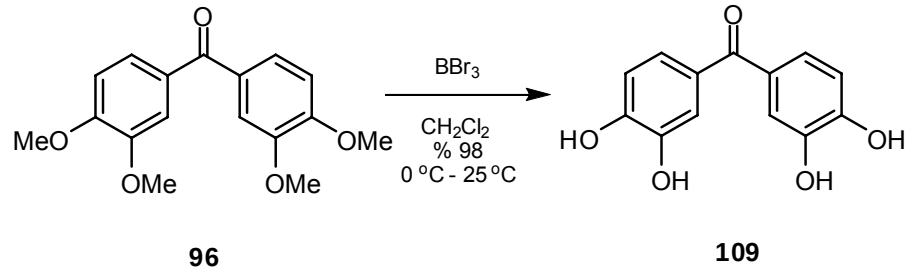
Doğal ürün **15**'in sentezinde kullanılan demetilleme yöntemi, **96-100** bileşiklerinin demetillenmesinde de kullanıldı (Şema 3.14-15).

Genel olarak, reaksiyonlar sonucunda oluşan ürünlerin ^1H -NMR spektrumlarında, metoksitlere ait 3.50-4.00 ppm civarındaki piklerin olmaması ve OH gruplarına ait piklerin mevcudiyeti, reaksiyonların istenen yönde gerçekleştiğini göstermektedir.

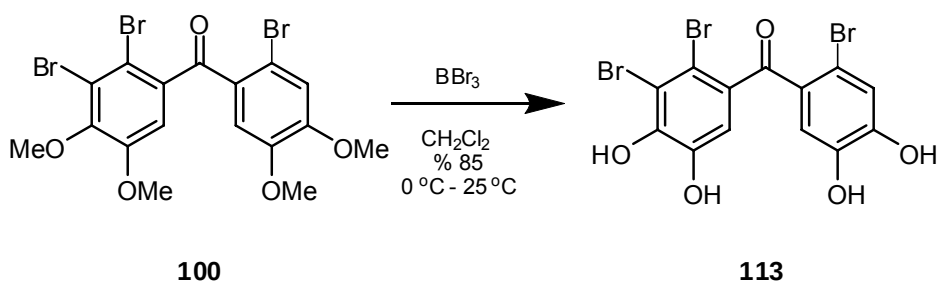
Bileşiklerin elementel analiz, kütle gibi diğer verileri de ileri sürülen yapıları desteklemektedir. Keton tetrol bileşikleri **109-113** NMR spektrumları, EK 1.15-20'de görülmektedir.

Bu gruptaki çıkış bileşiği olan **96** da, bu standart yöntemle göre demetillenmiş, bunun sonucu olarak da **109** bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğin ^1H -NMR spektrumuna göre, 8.38 ppm'de iki adet ve 8.63 ppm'de de iki adet olmak üzere dört aromatik OH piki gözlenmektedir. Monobrom keton türevi **97**'nin demetillenmesi sonucu oluşan **110** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda, 8.20-8.95 ppm'ler arası multipler OH pikleri gözlenmekte ve spektrumda metoksitlere ait piklerin olmayışı, ileri sürülen yapıyı desteklemektedir. Dibrom keton **98**'in demetillenme ürünü **111**'in ^1H -NMR spektrumunda, 8.80-8.93 ppm'ler arası aromatik OH pikleri gözlenmektedir. Tribrom **100**'ün demetillenme ürünü olan **113**'ün ^1H -NMR spektrumunda, 8.5-9.2 ppm arası fenolik OH pikleri gözlenebilmektedir. **100** bileşiğindeki metoksi gruplarına ait piklerin NMR spektrumunda olmaması, ileri sürülen yapıyı desteklemektedir. Tetrabrom **99**'un demetillenme ürünü olan **112**'nin ^1H -NMR spektrumunda, 9.05 ve 9.25 ppm'lerde ikişer şekilde ve multipler olmak üzere rezonans olan OH pikleri gözlenmektedir. Demetillenen tüm keton türevlerinin ^1H -NMR spektrumlarında, metoksi gruplarına ait

piklerin olmaması ve ayrıca ^{13}C -NMR spektrumlarında da alifatik pik bulunmaması, bu grupların OH grubuna dönüştürüldüğü fenolik yapıları desteklemektedir.

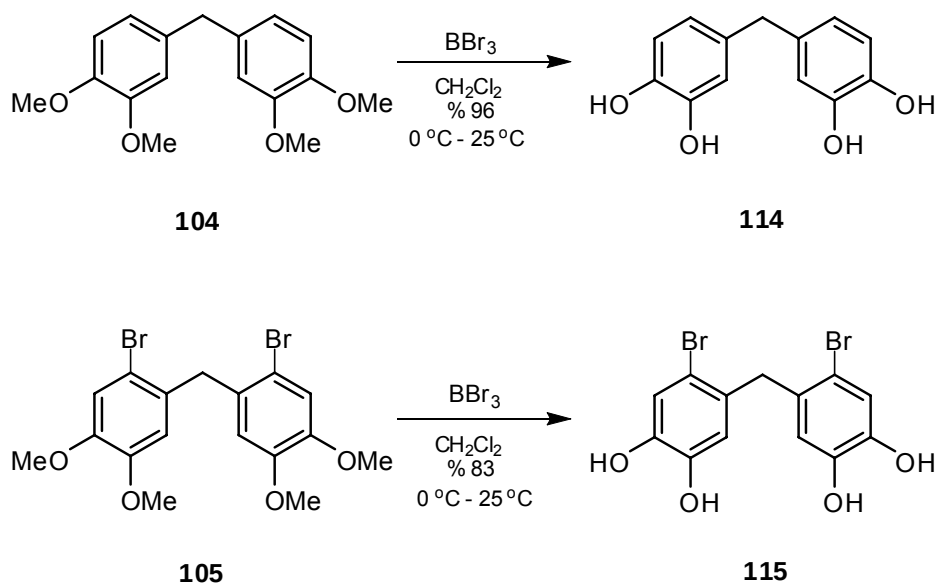


Şema 3.14



Şema 3.15

Aynı şekilde, indirgeme ürünü **104** ve onun türevi **105**'in demetillenmesiyle, ilgili fenollerin eldesi için reaksiyonlar yapıldı (Şema 3.16). **104** ve **105** nolu bileşiklerin demetillenme ürünleri **114** ve **115** elde edilirken, diğer türevleri **106**, **107** ve **108**'in fenolleri elde edilemedi. Bileşik **114** ve **115**'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.21-22'de görülmektedir.

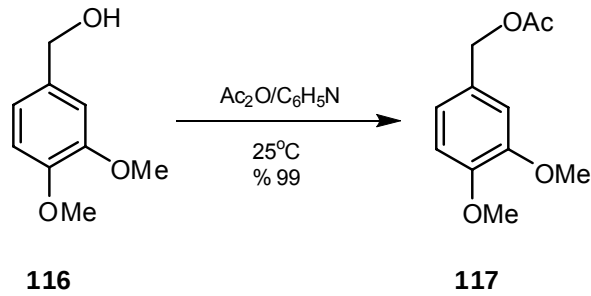


Şema 3.16

104 bileşiğinin demetillenme ürünü olan **114**'ün ^1H -NMR spektrumunda, 7.59 ppm'de iki ve 7.66 ppm'de de iki adet olmak üzere dört adet fenolik OH piki yanı sıra, 3.66 ppm'de benzilik CH_2 grubuna ait bir singlet mevcuttur. Bileşiğin ^{13}C -NMR'ından da anlaşılabilceği gibi, alifatik bölgede yalnızca CH_2 piki gözlenmektedir (40.47 ppm). Dibrom **105** bileşiğinin demetillenme ürünü olan **115**'in ^1H -NMR spektrumunda, 8.20 ppm'de singlet olarak rezonans olan aromatik OH pikleri yanı sıra, alifatik bölgede yalnızca CH_2 pikine rastlanmaktadır (3.86 ppm). Bileşik **115**'in ^{13}C -NMR spektrumunda ise yapıya uyumlu şekilde, alifatik bölgede 42.87 ppm'de CH_2 sinyali gözlenmektedir.

3.8. Doğal Ürün Bromfenol 29'un Sentezi

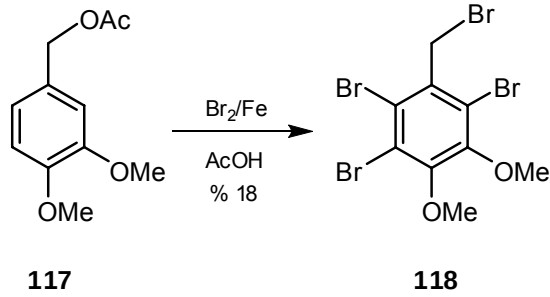
3.8.1. 3,4-Dimetoksibenzil asetat (**117**)'in sentezi



Şema 3.17

(3,4-dimetoksifenil) metanol (**116**) piridin ve asetik anhidrit ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonucunda 3,4-dimetoksibenzil asetat (**117**) elde edildi. Çıkış bileşiğinden daha akışkan ve bilinen (Mori vd 1982) sıvı maddenin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.23'de görülmektedir.

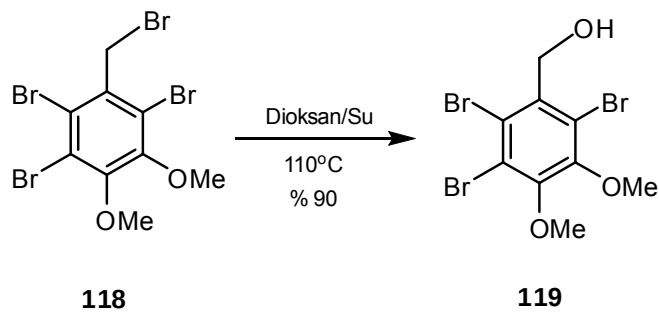
3.8.2. 1,2,4-Tribrom-3-(brommetil)-5,6-dimetoksibenzen (**118**)'in sentezi



Şema 3.18

Bilinen yönteme göre, 3,4-dimetoksibenzil asetat (**117**), asetik asit ortamında demir varlığında moleküler brom ile reaksiyona sokuldu (Mori vd 1982). Reaksiyon sonucunda, 1,2,4-tribrom-3-(brommetil)-5,6-dimetoksibenzen (**118**) bileşiği, ürün karışımından silikajel kolon yardımıyla ayrıldı. EtOAc/hekzan karışımında renksiz iğne kristaller halinde kristallendirildi. Bileşik **118**'in $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, EK 1.24'de görülmektedir.

3.8.3. (2,3,6-Tribrom-4,5-dimetoksifenil) metanol (**119**)'ün sentezi

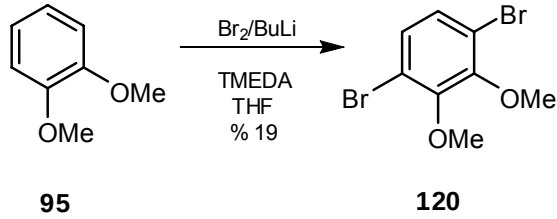


Şema 3.19

Bilinen yönteme göre **118** bileşiğinin, dioksan/su karışımında reflüks edilmesi sonucunda, 1,2,4-tribrom-3-(brommetil)-5,6-dimetoksibenzen (**119**) bileşiği, ürün karışımından silikajel kolon yardımıyla ayrıldı (Mori vd 1982). Beyaz katı olarak

gözlendi. Bileşik **119**'un ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.25'de görülmektedir.

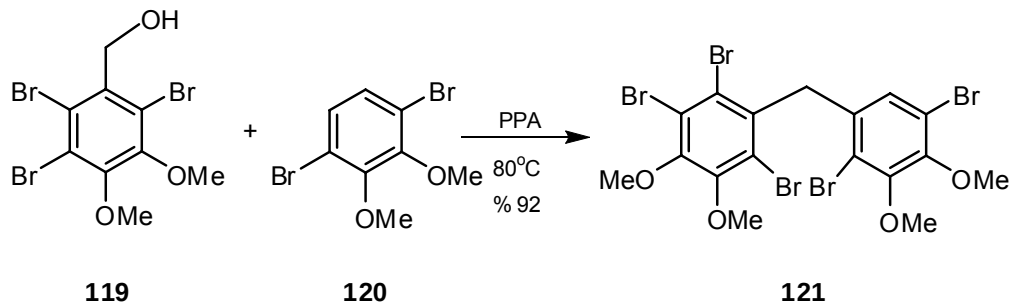
3.8.4. 1,4-dibrom-2,3-dimetoksibenzen (**120**)'in sentezi



Şema 3.20

Literatürde bilinen yöntemle göre 1,2-dimetoksibenzen (**95**) bileşiği TMEDA ve BuLi varlığında moleküler brom ile reaksiyona sokuldu (Albrecht 1995). Reaksiyon sonucunda oluşan ürün karışımı silikajel kolonda EtOAc/Hekzan karışımı ile ayrıldı. İlk eluat olarak 1,4-dibrom-2,3-dimetoksi benzen (**120**) elde edildi. Beyaz katı haldeki bileşik **120**'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.26'da görülmektedir.

3.8.5. 1,2,4-tribrom-3-(2,5-dibrom-3,4-dimetoksibenzil)-5,6-dimetoksibenzen (**121**)'in sentezi

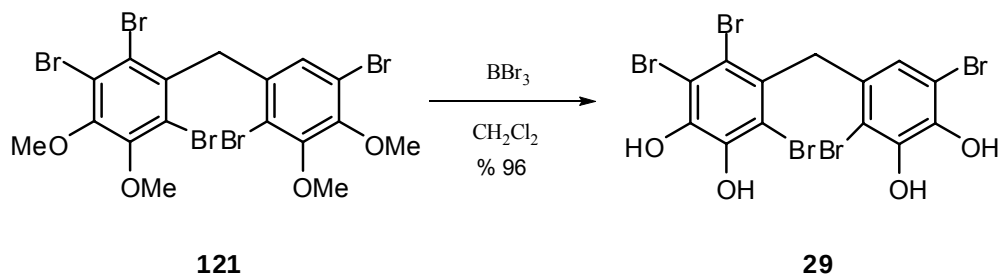


Şema 3.21

Tribrom benzil alkol **119** ve 1,4-dibrom veratrol (**120**) bileşikleri, PPA ortamında ve 80°C’de kenetlendi. Reaksiyon sonucunda tek ürün olarak 1,2,4-tribrom-3-(2,5-dibrom-3,4-dimetoksibenzil)-5,6-dimetoksibenzen (**121**) beyaz katı halde elde edildi. Bileşik **121**’in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.27’de görülmektedir.

Bileşik **121**’in ^1H -NMR spektrumunda 6.48, 4.49, 3.96, 3.93 ve 3.89 ppm’lerde singlet olarak rezonans olan pikler sırayla aromatik, benzik ve metoksit protonlarına aittir. Bu piklerin birbirlerine göre oranları da sırayla 1:2:3:6:3 şeklindedir. Ayrıca moleküldeki iki metoksit piki, 3.93 ppm’de çakışmış olarak görülmektedir. Bileşik **121**’in ^{13}C -NMR spektrumu da, 12 tanesi aromatik olan 17 C piki ile belirlenen yapı ile uyum içerisindedir.

3.8.6. 3,4,6-Tribrom-5-(2,5-dibrom-3,4-dihidroksibenzil)benzen-1,2-diol (**29**)’ün sentezi



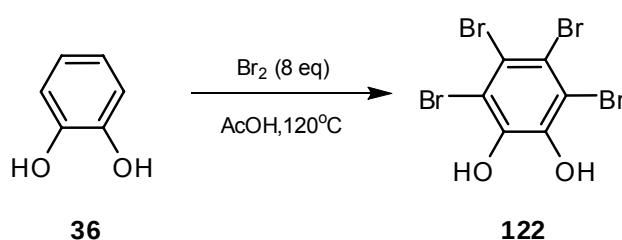
Şema 3.22

Doğal ürün **15**’in sentezinde kullanılan demetilleme yöntemine göre, **121** bileşiğinin BBr_3 ile demetillenmesi sonucu, doğal ürün bromfenol **29** bileşiği elde edildi. Açık kahverengi amorf bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.28’de görülmektedir. Bileşiğin ^1H -NMR spektrumundan görülebileceği gibi, aromatik bölgede 1 tane proton bulunmaktadır. Bu aromatik proton, ayrıca ^{13}C -NMR spektrumundaki CH pikinden de anlaşılabilir. Bileşiğin NMR spektrumuna göre, asimetric olduğu ve ileri sürülen yapı ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Ayrıca

29 bileşiği doğal ürün olup, NMR verileri literatürle uyum içerisindedir (Wang vd. 2005).

3.9. Doğal Ürün Bromfenol 30'un Sentezi

3.9.1. 3,4,5,6-Tetrabrombenzen-1,2-diol (**122**)'ün sentezi

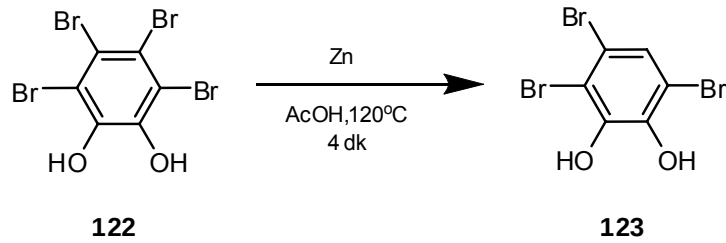


Şema 3.23

1,2-dihidroksibenzen (**36**)'in asetik asit ortamında moleküler brom ile reflüks edilmesi sonucu, kantitatif olarak 3,4,5,6-tetrabrombenzen-1,2-diol (**122**) elde edildi. Açık pembe renkli katı bileşik **122**'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.29'da görölmektedir.

122 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumundaki 5.97 ppm'de singlet olarak rezonans olan pik OH grubuna ait olup, molekülde başka proton bulunmamaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda bulunan 3 adet aromatik sinyal belirlenen yapı ile uyum içerisindedir (Kohn ve Steiner 1947).

3.9.2. 3,4,6-Tribrombenzen-1,2-diol (**123**)'ün sentezi

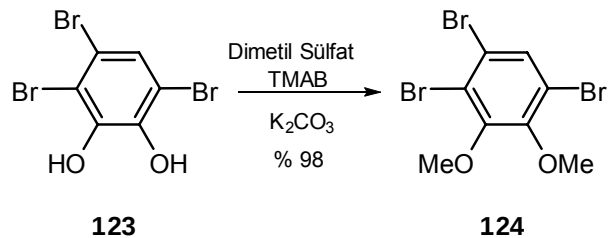


Şema 3.24

Bilinen yöntemle göre 3,4,5,6-tetrabrombenzen-1,2-diol (**122**) asetik asit ortamında ve çinko varlığında reflüks edildi (Kohn and Steiner 1947). Reaksiyon sonucu oluşan katı, suda kristallendirildi. Bu işlem sonucu olarak beyaz katı halde, 3,4,6-tribrombenzen-1,2-diol (**123**) elde edildi. Bileşik **123**'ün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, EK 1.30'da görülmektedir.

Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 7.38 ppm'deki pik, aromatik protona ait olup, debromlanmanın gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca bileşik **123**'ün $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu da, 5 adet kuarternar ve bir adet CH karbonu ile yapıyı doğrulamaktadır.

3.9.3. 1,2,5-Tribrom-3,4-dimetoksibenzen (**124**)'in sentezi



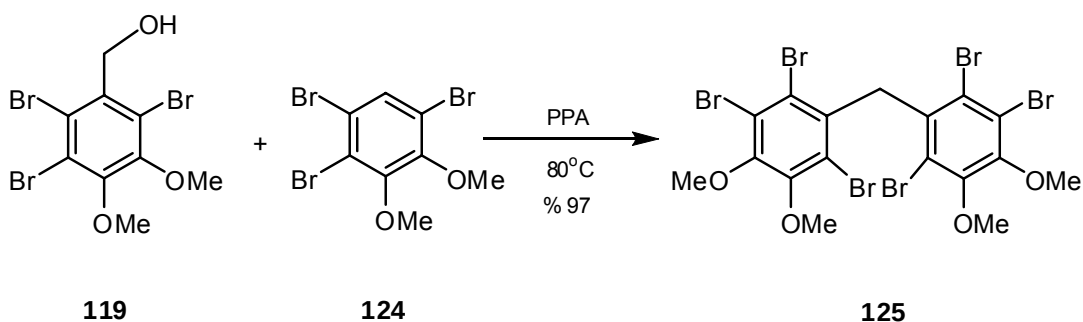
Şema 3.25

Tribrom katekol **123** bileşiğinin THF'deki çözeltisi, katalitik miktarda tetrametil amonyum bromür ve K_2CO_3 varlığında dimetil sülfat ile reaksiyona sokuldu.

Reaksiyon sonucu, İTK kontrolünde tek ürün olduğu gözlemlendi. Ekstraksiyon işlemleri sonrası yüksek verimle 1,2,5-tribrom-3,4-dimetoksibenzen (**124**) elde edildi. Açık kahve rengindeki katı görünümünde olan bileşik **124**'ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.31'de görülmektedir.

Bileşik **124**'ün ^1H -NMR spektrumunda, 7.61, 3.89 ve 3.88 ppm'lerde singlet şeklinde rezonans olan 3 pik bulunmaktadır. Bu pikler sırasıyla biri aromatik ve diğer ikisi metoksi protonlarına aittir. ^{13}C -NMR spektrumunda da, biri CH piki olmak üzere 5 adet aromatik karbon piki mevcuttur. Bunlardan 61.17 ppm'deki sinyalde iki metoksi karbonu çakışmıştır (Kohn ve Steiner 1945).

3.9.4. Bis(2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksifenil)metan (**125**)'ın sentezi



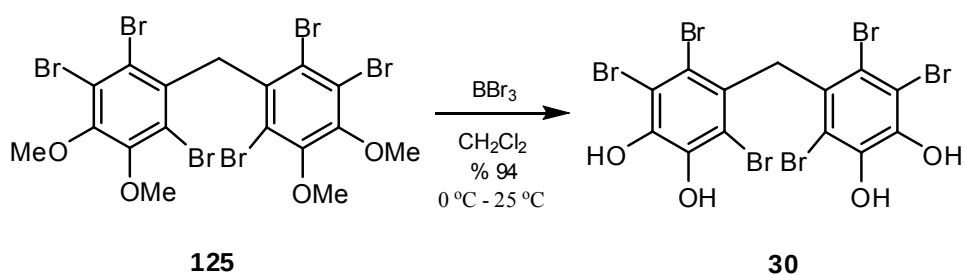
Şema 3.26

Tribrom benzil alkol **119** ve tribrom veratrol **124** bileşikleri, PPA ortamında ve 80°C'de kenetlendi. Reaksiyon sonucunda tek ürün olarak bis(2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksifenil)metan (**125**) elde edildi. Bileşik **125**'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.32'de görülmektedir.

Bileşik **125**'in ^1H -NMR spektrumunda 4.91, 3.90 ve 3.87 ppm'lerde singlet olarak rezonans olan piklerin sırayla bir tanesi benzilik ve diğer ikisi metoksit protonlarına aittir. Bu piklerin birbirlerine göre oranları da sırayla 1:3:3'dür. ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonunun olmaması, kenetlemenin gerçekleştiğini göstermektedir. Bileşiğin

^{13}C -NMR spektrumunda aromatik bölgede 6 pik bulunmaktadır. Ayrıca alifatik bölgede üç adet metoksit karbonuna ait pik vardır. Bunlardan 61.19 ve 61.02 ppm'deki pikler metoksit karbonlarına aittir. Bileşiğin NMR spektrumları da belirlenen simetrik yapı ile uyum içerisindedir.

3.9.5. Bis(2,3,6-tribrom-4,5-dihidroksifenil)metan (30)'ın sentezi

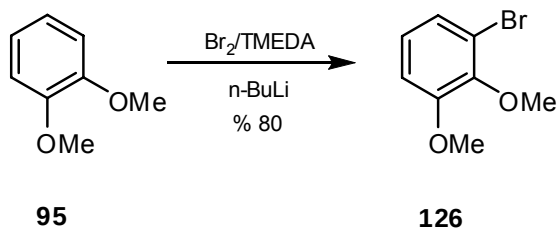


Şema 3.27

Doğal ürün **15**'in sentezinde kullanılan demetilleme yöntemine göre, **125** bileşiğinin BBr_3 ile demetillenmesi sonucu, doğal ürün bromfenol **30** bileşiği elde edildi. Bileşik **30**'un ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.33'de görülmektedir.

Ayrıca, bileşik **30**'un ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, literatürdeki değerlerle uyum içerisindedir (Wang vd 2005).

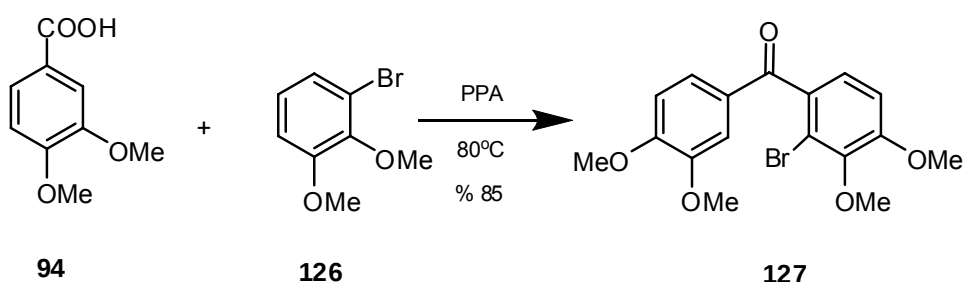
3.10. 3-Bromveratrol (126)'un sentezi



Şema 3.28

Bilinen yöntemle göre (Stevens ve Bisacchi 1982) veratrol **95** bileşiği, TMEDA ve bütillityum varlığında moleküler brom ile reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonucu ürün karışımı silikajel kolon yardımıyla saflaştırılarak 3-bromveratrol (**126**) elde edildi. Bileşik **126**'nın ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.34'de görülmektedir.

3.11. (2-Brom-3,4-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (**127**)'un sentezi



Şema 3.29

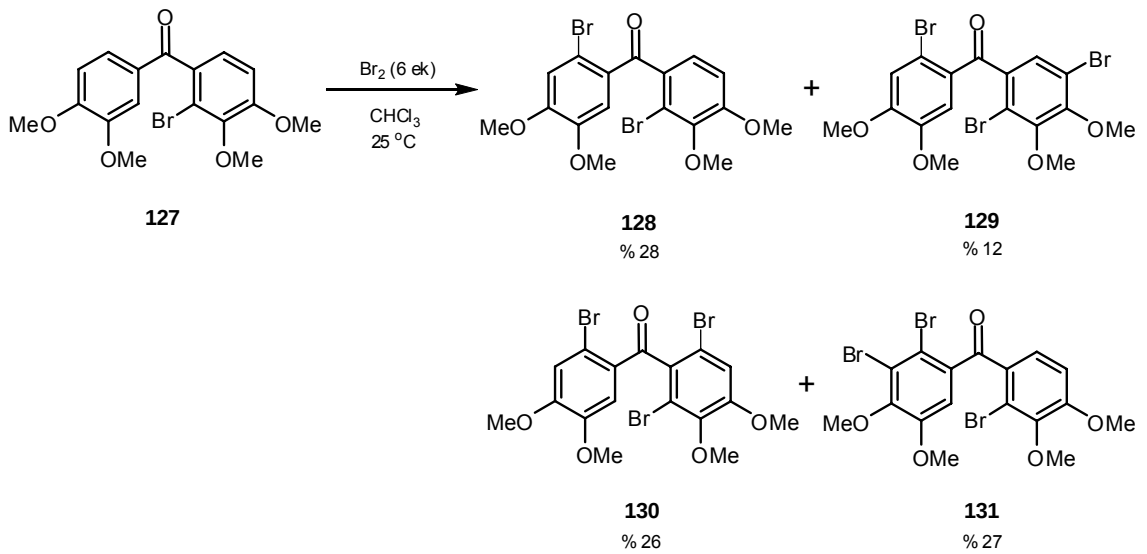
Bis (3,4-dimetoksi fenil) metanon (**96**) sentezleyerek bu bileşiğin bromlu türevlerinin sentezini gerçekleştirdik. Bu bileşiklerin farklı izomerlerinin eldesi için, keton **96**'nın monobrom türevi olan **127**, monobrom veratrol **126** ile 3,4-dimetoksi benzoik asit (**94**)'in PPA ortamında kenetlenme reaksiyonu sonucu tek ürün olarak elde edildi. Bileşik **127**'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.35-36'da görülmektedir.

127 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda görüleceği gibi, molekülde iki adet AB sistemi mevcuttur. İki AB sisteminin olması, bileşiğin her bir halkasında ikişer tane orto pozisyonda H atomunun olduğunu gösterir. 7.23 ppm'deki AB sisteminin A kısmı, 8.3 ve 2.2 Hz'lik etkileşme sabitleriyle bir dubletin dubletini vermektedir. Ayrıca 7.54 ppm'deki dublet de, 7.23'deki aromatik protonla meta etkileştiğini (2.2 Hz) göstermektedir. Halkanın bir tarafında iki proton birbiriyle orto, bu protonlardan biri diğeriyle meta pozisyonlarında olmalıdır. AB sistemlerinin B kısımları, her ikisinde de dublet vermekte ve etkileşme sabitleri birbirine çok yakındır. Hangi piklerin birbiriyle AB sistemi verdiğini anlamak için, 7.23 ppm'deki pik çift rezonans yapıldı. Çift rezonans sonunda beklendiği gibi 7.54 ve 6.82 ppm'lerdeki pikler singlete

dönüşmektedir. Dolayısıyla değişen piklere ait protonlar aynı halkada olmalıdır. Ayrıca 7.23 ppm’de rezonans olan protona, 7.54 ppm’de rezonans olan meta pozisyonda, 6.82 ppm’de rezonans olan proton da orto pozisyonda olmalıdır.

127’nin ^{13}C -NMR spektrumundaki olefinik bölgede, beklendiği gibi 5 tanesi CH karbonu olmak üzere, 12 karbon piki 194.24 ppm’de bir karbonil piki ile beraber, toplam 16 pik gözlenmektedir. Bunlara ilaveten, 3-brom veratrolün elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarında, halkadaki mevcut grupların, bir sonraki süstitüenti bromun orto pozisyonuna yönlendireceği de tahmin edilebilir. Çünkü bu pozisyona brom orto, metoksitlerden biri de para konumdadır. Bileşik **127**’ye ait veriler, ileri sürülen yapıyla uyum içerisindedir.

3.12. 127 Bileşiğinin Moleküler Brom ile Bromlanması



Şema 3.30

Monobrom **127**’nin moleküler bromla (6 ek) CHCl_3 içerisinde ve oda sıcaklığında reaksiyonu yapıldı. Reaksiyon süresi, İTK yardımıyla kontrol edildi. Çıkış ketonun bittiği anlaşıldıktan sonra (3 gün), reaksiyon karışımının çözücüsü uzaklaştırıldı. Gerek İTK’de ve gerekse ürün karışımının ^1H -NMR spektrumunda, birden fazla ürünün

oluştugu anlaşıldı. Karışım silikajel kolonda ayrıldı ve dört ürün izole edildi. Bunlardan dibrom **128** bileşiği, % 28 oranında ve beyaz kristaller halinde, tribrom **129** bileşiği, renksiz çubuk kristaller halinde ve %12 verimle, tribrom **130** bileşiği, yelpaze şekilli ve açık sarı renkte % 26 oranında ve tribrom **131** bileşiği ise, açık sarı kristaller halinde ve %27 verimle elde edildi. Bileşiklerin (**128-131**) ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.37-40'da görülmektedir.

Dört ürünün ^1H -NMR spektrumuna bakılarak, bunlardan bir tanesinin aromatik bölgede dört proton gösterdiği, diğer üç tanesinin ise üçer tane aromatik protona sahip olduğu belirlendi. Dolayısıyla bu dört üründen bir tanesi dibrom, diğer üç tanesi ise birbirinin izomeri olan tribrom bileşikleridir.

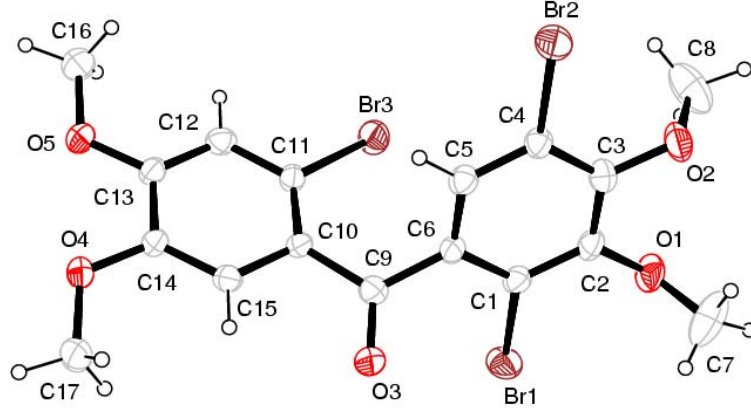
Dibrom **128** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda (EK 1.37) 7.21 ve 6.88 ppm'lerde her biri dublet olmak üzere bir AB sistemi bulunmaktadır. Ayrıca 7.06 v 7.03 ppm'lerde iki ayrı singlet de mevcuttur. Molekülde bir AB sistemi olduğuna göre, herhangi bir halkada birbirine orto pozisyonda iki proton olmalıdır. Çıkış bileşiğine bromun katılması eğer bromun bulunduğu halkaya olsaydı, diğer halkadaki protonlar çıkış bileşiğindeki benzer özellik taşıdıklarından, spektrumlar da benzer olacaktı. Örneğin AB sisteminin bir kısmı dd şeklinde rezonans olmalıydı. O zaman monobrom bileşiğinde brom, diğer halkaya katılmış olmalıdır. 7 ppm civarında iki ayrı singletin olması, bu protonların birbirlerine göre para konumunda olduğunu gösterebilir. Dolayısıyla süstitüe brom, karbonil grubuna komşu 2 nolu karbonda olmalıdır. Bileşik **128**'in ^{13}C -NMR spektrumu da tahmini yapıyı desteklemektedir.

Tribrom bileşiklerinden **131**'in ^1H -NMR spektrumunda, 7.24 ve 6.86 ppm'lerde her bir kısmı dublet olan bir AB sistemi, 6.98 ppm'de de yine aromatik bir singlet görülmektedir. Bu bileşikte bir AB sistemi olduğuna göre, iki proton birbirine göre orto konumunda ve aynı halkada olmalıdır. Eğer moleküle giren bromlar başlangıç bileşiği **127**'de bromun bulunduğu halkada olsaydı, diğer halkanın spektrumları, **127** bileşiğindeki aynı halkanın spektrumuna benzer olmalıydı. Bu AB sisteminin her bir kısmının birer dublet olması, bu iki brom atomunun, çıkış bileşiği **127**'de bromun

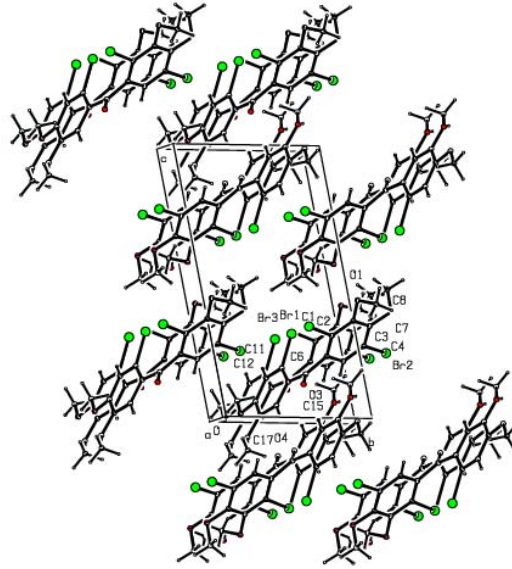
bulunmadığı halkada ve orto konumda olması ile açıklanabilir. Bu AB sisteminin her iki tarafı yalnızca dublet olarak rezonans olmuştur. Dolayısıyla, AB sistemi veren bu hidrojenler birbirlerine göre orto konumda olmalı ve bu halkada başka hidrojen bulunmamalıdır.

Bileşik **131**'in diğer protonları ve ^{13}C -NMR spektrumları da ileri sürülen yapıyla uyum sağlamaktadır.

Geri kalan iki tribromür bileşiğinin aromatik bölgedeki protonlara ait pikleri üç ayrı yerde singlet olarak rezonans olmakta ve bunların oranları da birbirine eşit olarak görülmektedir. Protonların birbiriyle etkileşmesi sonucu, molekülde bulunan bromlardan birinin iki konumda olduğu söylenebilir. Diğer bir deyimle de moleküle katılan son bromun dibrom **128** bileşiğine katıldığı da ifade edilebilir. Dolayısıyla katılan ikinci brom atomu, keton **127**'de bromun bulunduğu halkaya olmuştur. Bu halkada brom iki hidrojen ile yer değiştirebilir. Bunlar, biri karbonil grubuna orto, diğeri ise meta konumunda olan hidrojenlerdir. Bu ikisini ayırt etmek çok kolay değildir. Bu amaçla bu bileşiklerden her ikisinin de X-Ray analizi yaptırıldı ve analiz sonucu, bileşikteki üçüncü brom atomunun, **129** bileşiğinde karbonil grubuna meta (Şekil 3.6-7), **130** bileşiğinde de orto pozisyonda süstitüe olduğunu gösterdi (Şekil 3.8-9). Tribromür **129** ve **130** bileşiklerinin NMR spektrumları, EK 1.38-39'da verilmiştir. Bileşiklerin ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları da, ileri sürülen yapılarla uyum içerisinde.



Şekil 3.7. 129 Bileşiğinin X-Ray Molekül Yapısı



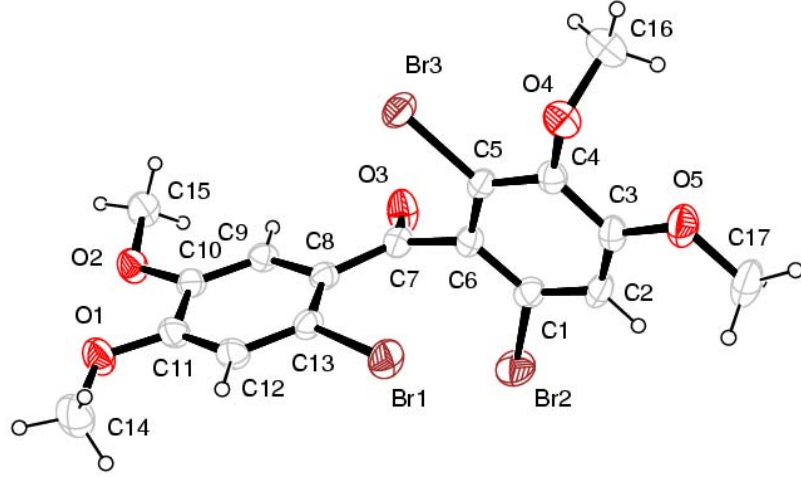
Şekil 3.8. 129 Bileşiğinin X-Ray birim hücre yapısı

Çizelge 3.7. 129 Bileşiği için tüm bağ açıları listesi.

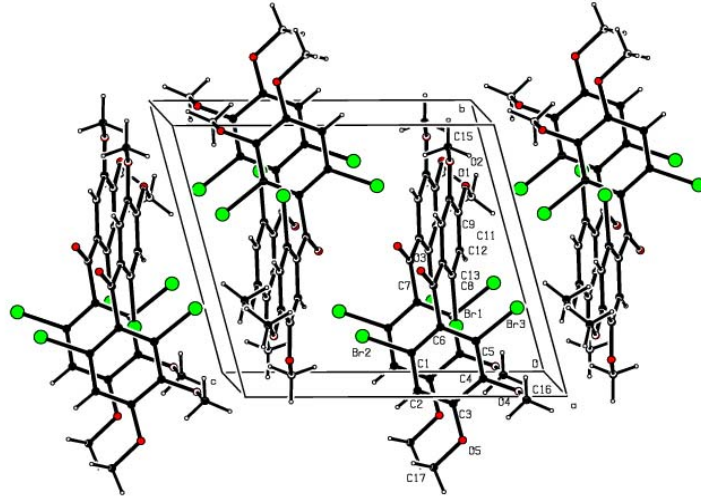
C(14)-O(4)-C(17)	117.7(5)	C(2)-O(1)-C(7)	114.9(6)
O(4)-C(14)-C(13)	114.9(5)	O(4)-C(14)-C(15)	125.1(5)
C(13)-C(14)-C(15)	120.1(6)	O(5)-C(13)-C(14)	116.0(5)
O(5)-C(13)-C(12)	125.0(6)	C(14)-C(13)-C(12)	119.0(6)
C(14)-C(15)-H(15)	119.1(6)	C(14)-C(15)-C(10)	121.8(5)
H(15)-C(15)-C(10)	119.1(6)	C(9)-C(6)-C(5)	118.4(5)
C(9)-C(6)-C(1)	122.9(5)	C(5)-C(6)-C(1)	118.5(6)
C(15)-C(10)-C(11)	116.7(5)	C(15)-C(10)-C(9)	115.2(5)
C(11)-C(10)-C(9)	128.0(5)	Br(3)-C(11)-C(10)	123.2(5)
Br(3)-C(11)-C(12)	114.8(5)	C(10)-C(11)-C(12)	121.9(5)
O(3)-C(9)-C(6)	118.7(6)	O(3)-C(9)-C(10)	120.0(6)
C(6)-C(9)-C(10)	121.1(5)	C(13)-C(12)-C(11)	120.3(6)
C(13)-C(12)-H(12)	119.8(6)	C(11)-C(12)-H(12)	119.8(6)
O(1)-C(2)-C(3)	120.0(6)	O(1)-C(2)-C(1)	120.3(6)
C(3)-C(2)-C(1)	119.6(6)	Br(2)-C(4)-C(5)	119.5(5)
Br(2)-C(4)-C(3)	119.6(5)	C(5)-C(4)-C(3)	120.8(6)
C(6)-C(5)-C(4)	120.6(6)	C(6)-C(5)-H(5)	119.7(6)
C(4)-C(5)-H(5)	119.7(6)	O(2)-C(3)-C(2)	119.6(6)
O(2)-C(3)-C(4)	120.8(6)	C(2)-C(3)-C(4)	119.5(6)
Br(1)-C(1)-C(6)	120.9(5)	Br(1)-C(1)-C(2)	118.1(5)
C(6)-C(1)-C(2)	120.9(6)	O(4)-C(17)-H(17B)	109.5(6)
O(4)-C(17)-H(17C)	109.5(6)	O(4)-C(17)-H(17A)	109.5(7)
H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5(8)	H(17B)-C(17)-H(17A)	109.5(7)
H(17C)-C(17)-H(17A)	109.5(7)	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5(7)
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5(8)	H(16C)-C(16)-H(16B)	109.5(8)
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5(9)	H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5(10)
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5(10)	O(1)-C(7)-H(7A)	109.5(8)
O(1)-C(7)-H(7B)	109.5(9)	O(1)-C(7)-H(7C)	109.5(9)
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5(10)	H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5(10)
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5(9)		

Çizelge 3.8. 129 Bileşiğinin bağ uzunlukları listesi.

Br(3) - C(11)	1.904(6)	Br(2) - C(4)	1.884(6)
Br(1) - C(1)	1.890(6)	O(5) - C(13)	1.350(7)
O(4) - C(14)	1.367(7)	O(4) - C(17)	1.424(9)
O(3) - C(9)	1.219(8)	O(2) - C(3)	1.369(8)
O(1) - C(2)	1.373(7)	O(1) - C(7)	1.417(10)
C(14) - C(13)	1.400(8)	C(14) - C(15)	1.373(8)
C(13) - C(12)	1.377(9)	C(15) - H(15)	0.930(6)
C(15) - C(10)	1.411(8)	C(6) - C(9)	1.489(8)
C(6) - C(5)	1.391(8)	C(6) - C(1)	1.401(8)
C(10) - C(11)	1.383(8)	C(10) - C(9)	1.488(8)
C(11) - C(12)	1.392(8)	C(12) - H(12)	0.930(6)
C(2) - C(3)	1.393(9)	C(2) - C(1)	1.389(9)
C(4) - C(5)	1.377(8)	C(4) - C(3)	1.386(8)
C(5) - H(5)	0.930(6)	C(17) - H(17B)	0.960(7)
C(17) - H(17C)	0.960(8)	C(17) - H(17A)	0.960(8)
C(16) - H(16A)	0.960(8)	C(16) - H(16C)	0.960(7)
C(16) - H(16B)	0.960(9)	C(8) - H(8A)	0.960(9)
C(8) - H(8B)	0.960(9)	C(8) - H(8C)	0.960(11)
C(7) - H(7A)	0.960(11)	C(7) - H(7B)	0.960(10)
C(7) - H(7C)	0.960(10)		



Şekil 3.9. 130 Bileşiğinin X-Ray molekül yapısı



Şekil 3.10. 130 Bileşiğinin X-Ray birim hücre yapısı

Çizelge 3.9. 130 Bileşiği için tüm torsiyon açıları listesi

C(14) - O(1) - C(11) - C(10)	174.4	C(4) - C(3) - C(2) - H(2)	179.1
C(14) - O(1) - C(11) - C(12)	-6.1	C(4) - C(3) - C(2) - C(1)	-0.9
C(11) - O(1) - C(14) - H(14A)	-179.9	C(7) - C(6) - C(5) - Br(3)	4.7
C(11) - O(1) - C(14) - H(14B)	60.1	C(5) - C(6) - C(7) - O(3)	96.2
C(11) - O(1) - C(14) - H(14C)	-59.9	C(5) - C(6) - C(7) - C(8)	-81.5
C(15) - O(2) - C(10) - C(9)	-11.0	C(7) - C(6) - C(5) - C(4)	-176.5
C(15) - O(2) - C(10) - C(11)	168.7	C(1) - C(6) - C(5) - Br(3)	-178.7
C(10) - O(2) - C(15) - H(15A)	179.9	C(5) - C(6) - C(1) - Br(2)	178.3
C(10) - O(2) - C(15) - H(15B)	59.9	C(1) - C(6) - C(5) - C(4)	0.1
C(10) - O(2) - C(15) - H(15C)	-60.1	C(5) - C(6) - C(1) - C(2)	0.1
O(2) - C(10) - C(9) - H(9)	-1.5	C(7) - C(6) - C(1) - Br(2)	-5.2
O(2) - C(10) - C(9) - C(8)	178.5	C(1) - C(6) - C(7) - O(3)	-80.2
O(2) - C(10) - C(11) - O(1)	0.8	C(1) - C(6) - C(7) - C(8)	102.1
O(2) - C(10) - C(11) - C(12)	-178.7	C(7) - C(6) - C(1) - C(2)	176.7
C(9) - C(10) - C(11) - O(1)	-179.4	C(11) - C(12) - C(13) - Br(1)	178.7
C(11) - C(10) - C(9) - H(9)	178.8	C(11) - C(12) - C(13) - C(8)	-1.4
C(11) - C(10) - C(9) - C(8)	-1.2	H(12) - C(12) - C(13) - Br(1)	-1.3
C(9) - C(10) - C(11) - C(12)	1.0	H(12) - C(12) - C(13) - C(8)	178.6
C(10) - C(9) - C(8) - C(13)	0.0	C(3) - C(2) - C(1) - Br(2)	-177.9
C(10) - C(9) - C(8) - C(7)	-179.5	C(3) - C(2) - C(1) - C(6)	0.3
H(9) - C(9) - C(8) - C(13)	-180.0	H(2) - C(2) - C(1) - Br(2)	2.1
H(9) - C(9) - C(8) - C(7)	0.5	H(2) - C(2) - C(1) - C(6)	-179.7
O(1) - C(11) - C(12) - H(12)	0.7	O(4) - C(4) - C(3) - O(5)	-2.3
O(1) - C(11) - C(12) - C(13)	-179.2	O(4) - C(4) - C(3) - C(2)	176.9
C(10) - C(11) - C(12) - H(12)	-179.8	O(4) - C(4) - C(5) - Br(3)	2.4
C(10) - C(11) - C(12) - C(13)	0.2	O(4) - C(4) - C(5) - C(6)	-176.5
C(9) - C(8) - C(13) - Br(1)	-178.8	C(3) - C(4) - C(5) - Br(3)	178.1
C(9) - C(8) - C(13) - C(12)	1.3	C(5) - C(4) - C(3) - O(5)	-178.1
C(9) - C(8) - C(7) - O(3)	-10.0	C(3) - C(4) - C(5) - C(6)	-0.8
C(9) - C(8) - C(7) - C(6)	167.6	C(5) - C(4) - C(3) - C(2)	1.1

Çizelge 3.9. 130 Bileşiği için tüm torsiyon açıları listesi (Devamı)

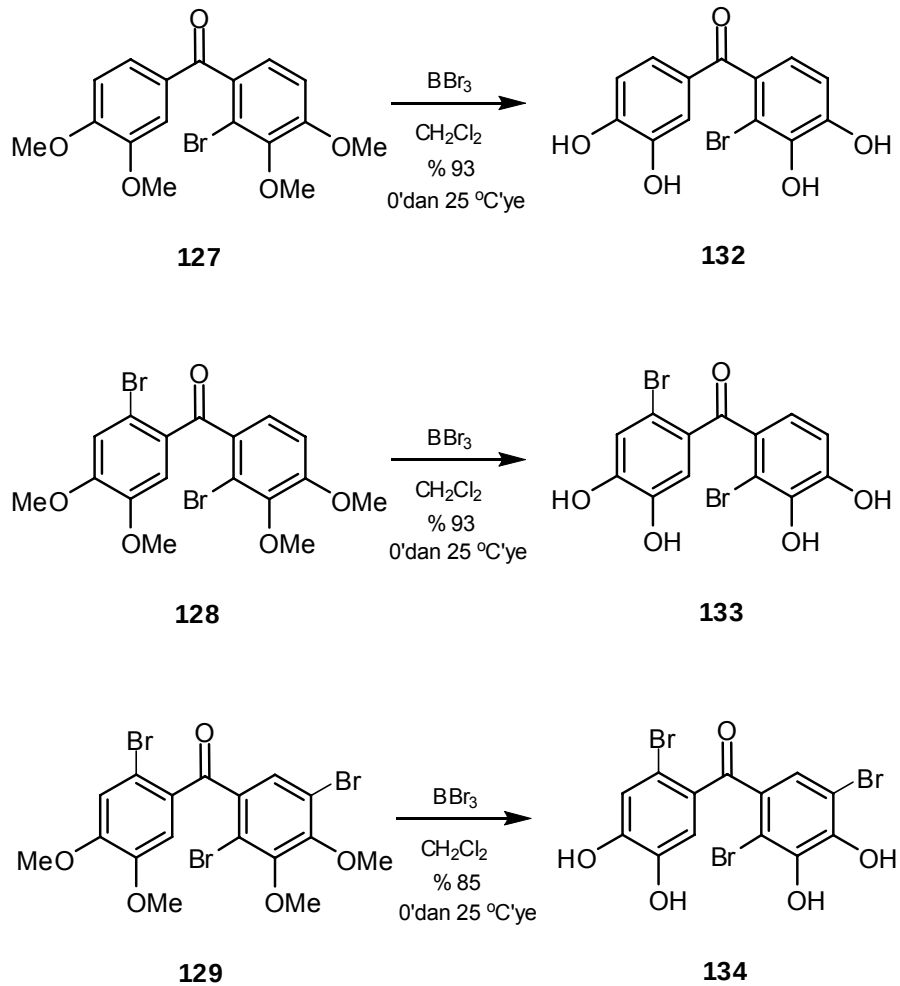
C(7) - C(8) - C(13) - Br(1)	0.6	O(5) - C(3) - C(2) - H(2)	-1.7
C(13) - C(8) - C(7) - O(3)	170.6	O(5) - C(3) - C(2) - C(1)	178.3
C(13) - C(8) - C(7) - C(6)	-11.9		
C(7) - C(8) - C(13) - C(12)	-179.3		

Çizelge 3.10. 130 Bileşiğinin bağ uzunlukları listesi.

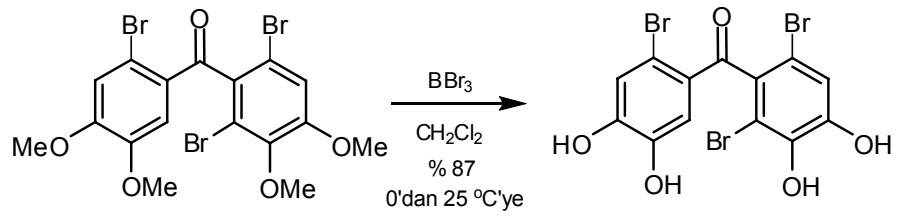
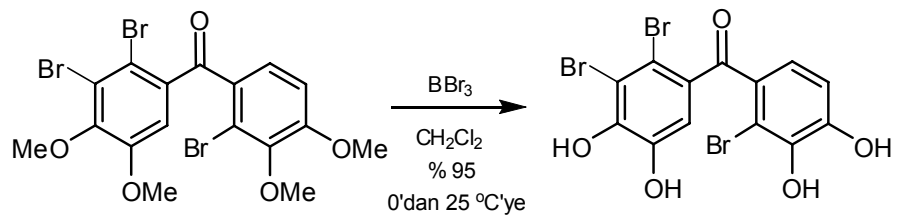
Br(3) - C(5)	1.894(5)	Br(1) - C(13)	1.905(5)
Br(2) - C(1)	1.892(6)	O(4) - C(4)	1.353(7)
O(1) - C(11)	1.356(7)	O(1) - C(14)	1.429(8)
O(5) - C(3)	1.358(7)	O(2) - C(10)	1.364(6)
O(2) - C(15)	1.427(7)	O(3) - C(7)	1.216(7)
C(10) - C(9)	1.366(8)	C(10) - C(11)	1.406(7)
C(9) - H(9)	0.930(5)	C(9) - C(8)	1.408(7)
C(11) - C(12)	1.379(7)	C(8) - C(13)	1.389(7)
C(8) - C(7)	1.489(8)	C(4) - C(3)	1.407(8)
C(4) - C(5)	1.385(7)	C(3) - C(2)	1.375(8)
C(6) - C(5)	1.387(7)	C(6) - C(7)	1.513(7)
C(6) - C(1)	1.388(7)	C(12) - H(12)	0.930(5)
C(12) - C(13)	1.388(8)	C(15) - H(15A)	0.960(6)
C(15) - H(15B)	0.960(7)	C(15) - H(15C)	0.960(6)
C(2) - H(2)	0.930(6)	C(2) - C(1)	1.377(8)
C(16) - H(16A)	0.960(7)	C(16) - H(16B)	0.960(7)
C(16) - H(16C)	0.960(6)	C(17) - H(17A)	0.960(8)
C(17) - H(17B)	0.960(6)	C(17) - H(17C)	0.960(7)
C(14) - H(14A)	0.960(8)	C(14) - H(14B)	0.960(8)
C(14) - H(14C)	0.960(8)		

3.13. 127 ve Türevlerinin BBr₃ ile Demetillenmesi

Doğal ürün **15**'in eldesinde kullanılan standart demetilleme yöntemine göre, **127-131** bileşiklerinin metoksit grupları, hidroksit gruplarına dönüştürülerek, ilgili bromfenol türevleri elde edildi. Elde edilen bileşiklerden **132**, kavuniçi amorf katı; **133**, açık sarı amorf katı; **134**, açık sarı amorf katı; **135**, sarı saydam kristalin katı ve **136** ise açık sarı amorf katı şeklinde olduğu gözlemlendi. İlgili bileşiklerin (**132-136**) ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.41-45'de görülmektedir.



Şema 3.31

**130****135****131****136****Şema 3.32**

3.14. Sentezlenen Bazı Bileşiklerin (15, 109-114) Antioksidant Aktiviteleri

Antioksidan aktivite tayinlerinde, sentezlenen maddelerin DPPH giderme, ABTS^{•+} giderme, indirgeme kuvveti ve Fe²⁺ iyonları şelatlama kapasiteleri incelendi. Sonuçlar birer kuvvetli ve standart antioksidant olan bütillenmiş hidroksianisol (BHA), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), α -tokoferol ve α -tokoferolün suda çözünen analogu olan troloks ile mukayese edilmiştir. Radikal giderme çalışmaları kapsamında, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazin (DPPH) radikalleri giderme ve 2,2-azino-bis(3-etilbenztiyoazolin)-6-sülfonik asit (ABTS^{•+}) radikal giderme, DMPD^{•+} giderme ve süperoksit anyon radikalleri (O₂^{•-}) giderme kapasiteleri araştırıldı. İlgili sonuçlar tablo 3.10 ve 3.11’de verilmiştir.

Tablo. 3.10. Bromfenol türevlerinin (109-114.ve doğal ürün 15) ve BHA, BHT, α -tokoferol and trolox gibi standart antioksidant bileşiklerinin, DPPH•, ABTS^{•+}, DMPD^{•+} ve O₂^{•-} radikal söndürme aktiviteleri IC₅₀ konsantrasyonları (DPPH•: 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil serbest radikali, ABTS^{•+}: 2,2’-azino-bis(3-etilbenztiyoazolin)-6-sülfonik asit, DMPD^{•+}: N,N-dimetil-p-fenilendiamin dihidroklorür radikali, O₂^{•-}: Süperoksit anyon radikalleri, BHA: Bütillenmiş hidroksianisol, BHT: Bütillenmiş hidroksitoluen) .

Test edilen Bileşikler	DPPH• Giderme Aktivitesi (IC ₅₀)*	ABTS ^{•+} Giderme Aktivitesi (IC ₅₀)*	DMPD ^{•+} Giderme Aktivitesi (IC ₅₀)*	O ₂ ^{•-} Giderme Aktivitesi (IC ₅₀)*
BHA	16,1	19,6	43,5	12,8
BHT	51,2	24,6	-	19,5
Troloks	13,1	28,4	21,4	25,4
α -Tokoferol	16,4	24,9	-	51,2
Doğal ürün 15	8,9	10,1	24,9	11,8
109	8,8	9,1	66,4	12,5
110	9,4	10,2	44,1	13,6
111	9,2	11,5	30,1	12,4
112	8,8	12,1	27,3	13,6
113	9,2	9,9	20,1	11,8
114	9,5	7,1	42,1	12,3

*Değerler, µg/mL konsantrasyon olarak belirtilmiştir. Düşük IC₅₀ değerleri, yüksek radikal giderme aktivitesi belirtir.

Benzer şekilde, Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme aktivitesi de, yine sentezlenen maddelerin standartlardan daha etkili olduğunu göstermiştir.

Ayrıca, benzer aktivite ferroz iyonları (Fe^{2+}) şelatlama (bağlama) aktivitesinde de etkili olduğunu, sonuçlar ortaya koymaktadır.

Tablo. 3.11. 10 µg/mL konsantrasyondaki bromfenol türevlerinin (109-114.ve doğal ürün 15) ve BHA, BHT, α -tokoferol and troloks gibi standart antioksidant bileşiklerinin, Fe^{3+} - Fe^{2+} indirgenme metodu ile demir (III) iyonları (Fe^{3+}) indirgenme kapasitesinin, Cuprac metodu ile Cu^{2+} indirgeme kapasitesi ve demir (II) iyonları (Fe^{2+}) şelatlama aktivitelerinin karşılaştırması. (BHA: Bütillenmiş hidroksianisol, BHT: Bütillenmiş hidroksitoluen.)

Test edilen Bileşikler	Fe^{3+} - Fe^{2+} İndirgeme Kapasitesi*	Cu^{2+} - Cu^{+} İndirgeme Kapasitesi*	Fe^{2+} Şelatlama Kapasitesi**
Kontrol	1,633	2,251	100
BHA	1,038	2,099	50.2
BHT	0,673	0,808	36.7
Troloks	1,017	1,144	56.5
α -Tokoferol	1,757	2,843	26.6
Doğal ürün 15	1,633	2,251	19.9
109	1,737	2,107	62.0
110	1,609	1,82	40.1
111	1,229	1,336	67.1
112	1,542	1,56	17.7
113	1,605	1,965	30.4
114	1,681	2,542	56.1

*Değerler, absorbans olarak belirtilmiştir. Yüksek absorbans, yüksek indirgeme gücü kapasitesini belirtir.

**Değerler, Fe^{2+} iyonlarının şelatlama yüzdesi olarak belirtilmiştir. Düşük şelatlama değerleri, daha güçlü metal şelatlama etkisini gösterir.

Tablo 3.10-11'den çıkarılabilecek başka bir çarpıcı sonuç da, keton türevlerinin fenolik yapılarının, doğal ürün ve indirgenmiş türlerden çok daha yüksek aktivite göstermeleridir.

4.ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

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

4.2. Kromatografik ayrımlar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar

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

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

^{13}C -NMR Varian 100 MHz spektrometre

4.4. Kütle ve elementel analiz

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

4.5. Deneysel kısım

4.5.1. Bis (3,4-dimetoksifenil) metanon (96)'un Sentezi (Kenetleme Reaksiyonları İçin Genel Yöntem)

Bileşiğin literatür sentezi bilinmektedir (Harig vd 2004). Buna göre, 100 ml'lik bir beherde H_3PO_4 (31.43 g, 0.32 mmol) ve P_2O_5 (56.48 g, 0.40 mmol) karıştırılarak polifosforik asit elde edildikten sonra 80°C 'ye ısıtıldı. Sıcak polifosforik asit üzerine veratrol (95) (7.604 g, 55 mmol) ilave edildi. Elde edilen viskoz karışımın üzerine hızlı bir şekilde 3,4-dimetoksibenzoikasit (94) (10 g, 55 mmol) ilave edildi ve karışım bu sıcaklıkta bir bagetle 30-45 dakika karıştırıldı. Oda sıcaklığına getirilen karışıma buzlu su (400 ml) ilave edildi. Elde edilen kahve renkli katı süzüldü. %80 verimle bis-(3,4-dimetoksifenil)-metanon (96) elde edildi (13.2 g). Bileşik 96'nın ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.1'de görülmektedir.

Keton 96: Etanolde kristallendirildi. Beyaz kristaller gözlendi. Erime Noktası: $143-145^\circ\text{C}$ (Lit. E.N: $144-146^\circ\text{C}$).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) , δ (ppm): 7.41 (d, $J=2.2$ Hz, 2H,), 7.36 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.94 (s, metoksit, 6H), 3.92 (s, metoksit, 6H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) , δ (ppm): 194.60 (CO), 152.84 (C), 149.12 (C), 131.04 (C), 124.94 (CH), 112.60 (CH), 110.01 (CH), 56.26 (4OCH_3).

4.5.2. CAN/LiBr ile Bromlama Reaksiyonları

4.5.2.a. 96'nın CAN/LiBr (1,1ek) ile Reaksiyonu (CAN/LiBr Bromlaması İçin Genel Yöntem)

CAN (0.91 g, 1.65 mmol)'ın CH_3CN (6.5 ml)'deki çözeltisi, azot atmosferinde keton 96 (0.45 g, 1.5 mmol) ve LiBr (0.14 g, 1.65 mmol)'ün CH_3CN (6.5 ml)'deki çözeltisine damla damla ilave edildi (5 dk). Oda sıcaklığındaki reaksiyon, bir gece karıştırıldı. Çıkış bileşiğinin, İTK kontrolünde bittiği anlaşıldı. Karışıma su (10 ml) eklendi ve

EtOAc (30 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra 2 kez daha EtOAc (30 ml) ile ekstrakte edildi. EtOAc fazları birleştirildi ve 2 kez NaHCO₃ çözeltisi (2x15 ml), 2 kez H₂O (2x15 ml) ve 1 kez de doymuş NaCl çözeltisi (15 ml) yıkandı. Organik faz, Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü evaporatörden uçuruldu. %95 verimle [(2-brom-4,5-dimetoksifenil)(3,4- dimetoksifenil)]metanon (**97**) elde edildi (0.55 g). Bileşik **97**'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.2'de görülmektedir.

Monobrom keton 97: EtOAc-CHCl₃ ile kristallendirildi. Saydam kristaller elde edildi. Erime noktası: 132-134°C.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.52 (d, $J = 1.92$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 1.92$, 8.42 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84 (s, 1H) 6.82 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H), 3.89 (s, metoksit, 9H), 3.80 (s, metoksit, 3H). **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ 196.15 (CO), 155.86 (C), 152.64 (C), 151.25 (C), 150.23 (C), 134.8 (C), 131.54 (C), 128.18 (CH), 117.79 (CH), 114.11 (CH), 113.37 (CH), 112.61 (C), 112.04 (CH), 58.30 (OCH₃), 58.20 (OCH₃), 58.18 (OCH₃), 58.06 (OCH₃) (**e/m**): 380,5/382,5/383,5 (26/24/5). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3084, 3011, 2945, 2910, 2845, 1663, 1595, 1562, 1510, 1470, 1445, 1377, 1331, 1265, 1206, 1173, 1140, 1061, 1020, 936, 862. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: (C₁₇H₁₇BrO₅): C, 53.54; H, 4.46. Bulunan: C, 53.25; H, 4.459.

4.5.2.b. 96'nın CAN ve LiBr (2,2 ek) Kullanılarak Bromlanması

4.5.2.a.'daki yönteme göre **96** bileşiği CAN/LiBr ile bromlandı. Bu reaksiyonda reaktiflerin molarları (**103**, CAN, LiBr) 1.5 mmol, 3.3 mmol ve 3.3 mmol olarak alındı. Ekstraksiyon işlemleri sonrası, dibrom keton **98** elde edildiği NMR analizi ile anlaşıldı (0.634 g, %93 verim). Bileşik **98**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.3'de görülmektedir.

Dibrom 98: Etil alkol-kloroform karışımından kristallendirildi. Saydam kristaller elde edildi. Erime noktası: 175-177°C.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.041 (s, 2H), 7.039 (s, 2H), 3.93 (s, 6H, OCH₃), 3.86 (s, 6H, OCH₃). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 194.6 (CO), 152.1 (C), 148.5 (C),

131.9 (C), 116.4 (CH), 114.0 (CH), 113.4 (C), 56.6 (OCH₃), 56.4 (OCH₃). (**e/m**): 460.2 (1), 301.7/300.3 (3/25), 150.3 (64), 108.1 (35), 93.0 (60), 85.0 (100). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3084, 3063, 3003, 2984, 2945, 2918, 2839, 2594, 2039, 1663, 1595, 1562, 1510, 1464, 1437, 1385, 1339, 1265, 1213, 1173, 1146, 1067, 1028, 941. **Elementel Analiz:** Hesaplanan (C₁₇H₁₆Br₂O₅): C, 44.35; H, 3.48; Bulunan: C, 44.43; H, 3.42.

4.5.2.c. 98 Bileşiğinin CAN ve LiBr (2,2 ek) Kullanılarak Bromlanması

96 bileşiğinin daha ileri bromlanması amacıyla 98 bileşiği için, 4.5.2.a.'daki yöntem, 1 ekivalent 98 bileşiğine karşılık, 2.2 ekivalent CAN ve LiBr alınarak tekrarlandı. Buna göre, dibrom keton 98 ve LiBr asetonitrilde çözülerek, üzerine oda sıcaklığında CAN'ın asetonitrildeki çözeltisi ilave edildi. İTK ve NMR kontrolüyle değişimin olmadığı anlaşıldı.

4.5.3. 96'nın Moleküler Brom ile Bromlanması

4.5.3.a. 96'nın Moleküler Brom (2,2 ek) ile Reaksiyonu

96 bileşiğinin (500 mg, 1.66 mmol) CHCl₃ (25 mL) içerisindeki çözeltisine, moleküler bromun (583 mg, 3.64 mmol, 2.2 ek) CHCl₃ (20 ml) içerisindeki çözeltisi ilave edildi (5 dk). Oda sıcaklığında 3 gün süreyle karıştırılan reaksiyon karışımının çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra silikajel kolonda (70 g) etil asetat/hekzan karışımında (1: 9) ayrıldı. Kolon sonucu, dibromür 98 (595 mg, %78) ve monobromür 97 (69 mg, %11) elde edildi.

4.5.3.b. 96'nın Moleküler Brom (10 ek) ile Reaksiyonu

Bis-(3,4-dimetoksifenil)-metanon (96) bileşiği (2.0 g, 6.6 mmol)'nin, CHCl₃ (40 ml) 'deki çözeltisine, Br₂ (10.59 g, 66.2 mmol, 10 ek)'un CHCl₃'deki (40 ml) çözeltisi damla damla ilave edildi (15 dk). 15 gün süreyle manyetik olarak karıştırıldı. Sırasıyla

su (150 ml) ve doymuş NaHCO_3 çözeltisi (150 ml) ilave edildi. Organik faz ayrıldı. Sulu faz bir kez daha CHCl_3 ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar, sırayla 180 ml $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ve 180 ml doymuş tuzlu su ile yıkandı. Her bir yıkama işleminde su fazları birer kez CHCl_3 ile (50 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar, Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Ürün, EtOAc/hekzan ile kolona verildi. Yürütücü karışım oranı % 5'den (EtOAc/hekzan: 1/19) başlanılarak artırıldı. Son olarak % 20 ile kolon devam ettirildi. İlk önce çok az miktarda yapısı belirlenemeyen birkaç ürün karışımı alındı. Daha sonra kolondan alınan ürünler, sırayla tetrabrom **99** (2.85 g, %70) ve tribrom **100** (0.14 g, %4) türevi olarak karakterize edildi. Bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.5-4'de görülmektedir.

Tribrom keton 100: Etil asetat/hekzan karışımında saydam kristaller şeklinde kristallendirildi. Erime noktası: 158-159°C. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H) 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 6H, OCH_3). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 194.0 (CO), 152.89 (C), 152.85 (C), 149.7 (C), 148.5 (C), 138.1 (C), 130.1 (C), 123.3 (C), 116.9 (CH), 114.66 (CH), 114.57 (C), 114.54 (C), 113.1 (CH), 61.0 (OCH_3), 56.63 (OCH_3), 56.62 (OCH_3), 56.5 (OCH_3). **e/m:** 536,6/538,6/542,6 (4/9/3) **Elementel Analiz:** Bulunan % C, 37.88; % H, 2.80; $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Br}_3\text{O}_5$ Hesaplanan % C, 37.85; % H, 2.78. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3090, 3011, 2970, 2945, 2845, 1668, 1595, 1510, 1464, 1424, 1377, 1339, 1312, 1265, 1206, 1167, 1080, 1047, 1007, 936.

Tetrabrom keton 99: Etil asetat/hekzan karışımında saydam kristaller şeklinde kristallendirildi. Erime noktası: 110-111 °C. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.04 (s, 2H), 3.91 (s, metoksit, 6H), 3.86 (s, metoksit, 6H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 194.0 (CO), 152.7 (C), 150.5 (C), 136.6 (C), 123.8 (C), 115.5 (C), 114.1 (CH), 61.0 (OCH_3), 56.7 (OCH_3). **e/m:** 616,7/618,7/620,7 (7/9/6). **Elementel Analiz:** Bulunan % C 33.04 , % H 2.28 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Br}_4\text{O}_5$ Hesaplanan % C 33.01 , % H 2.27. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3084, 3057, 3011, 2978, 2945, 2845, 2567, 1682, 1576, 1543, 1470, 1424, 1371, 1312, 1265, 1206, 1167, 1100, 1053, 1007, 936.

4.5.3.c. 96'nın Moleküler Brom (5,2 ek) ile Reaksiyonu

Bis(3,4-dimetoksifenil)metanon **96** bileşiği (7.1 g, 23.5 mmol), CHCl_3 (50 ml)'de çözülerek üzerine Br_2 (6.1 ml, 5.2 ekivalent)'un CHCl_3 (40 ml)'deki çözeltisi ilave edildi. Reflüks edilen reaksiyon karışımında 30 saat sonra tribrom ürününün diğer denemelerden daha fazla oranda oluştuğu, İTK takibi sonucu anlaşıldı. Karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı. Ürün karışımı, EtOAc/hekzan karışımında (1:9) kolonla ayrıldı. Kolondan sırayla tetrabrom **99** (3.49 g, %24), tribrom **100** (4.69 g, %37), ve dibrom **98** (2.05 g, %19) ayrıldı.

4.5.4. Doğal Ürün Bromfenol 15'in Sentezi

4.5.4.a. Tetrabrom 99'un NaBH_4 ile İndirgenmesi

Tetrabrom keton **99** bileşiği (1.990 g, 3.22 mmol), THF / metanol (1:1, 60 ml) karışımında çözüldü. Çözelti 0°C 'ye soğutuldu. Yavaş yavaş ve kontrollü olarak NaBH_4 (0.125 g) 5 dakikada ilave edildi. Balon ağzına kurutucu başlık takıldı. 15 dakika bu sıcaklıkta karıştırılan karışım için daha sonra soğuk ortam terkedildi. Oda sıcaklığında 1 gün süreyle karıştırıldı. Çözelti ortamına su (30 ml) ilave edildi ve seyreltik HCl ile $\text{pH}=3$ olana dek asitlendirildi. Çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra su ilave edilerek CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Süzülüp çözücüsü uzaklaştırıldı. Bis(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil) metanol (**101**, 1.857 g, %93 verim), beyaz amorf katı olarak elde edildi. Bileşik **101**'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.6'da görülmektedir.

Tetrabrom alkol (101): Etil asetat/ hekzan karışımında kristallendirildi. Erime noktası $175\text{-}176^\circ\text{C}$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): δ 6.88 (s, aromatik, 2H), 6.33 (bs, CHOH , 1H), 3.85 (s, OCH_3 , 6H), 3.77 (s, OCH_3 , 6H), 2.99 (bs, OH, 1H). ^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3), δ (ppm): δ 152.8 (C), 147.4 (C), 138.6 (CH), 126.6 (C), 117.3 (C), 111.6 (C), 76.6 (OCH), 60.8 (OCH_3), 56.5 (OCH_3). e/m: 617,3/619,3/621,3 (31/49/22). **Elementel**

Analiz: Hesaplanan % C, 32.94 , % H, 2.60 $C_{17}H_{16}Br_4O_5$ Bulunan % C, 32.77 , % H, 2.61. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3400, 2938, 2845, 1583, 1551, 1467, 1421, 1373, 1279, 1189, 1161, 1066, 1037, 1005, 853, 821, 736, 699.

4.5.4.b. 5,5'-(Brommetilen) bis (3,4-dibrom-1,2-dimetoksibenzen) (102)'in sentezi

Tetrabrom alkol **101** (0.992 g, 1,6 mmol) bileşiği, benzende (25 ml) çözüldü. Karışıma NEt_3 (0.178 g, 1.76 mmol) ilave edildi. Karanlıkta ve $0^\circ C$ 'de, PBr_3 (0.477 g, 1.1 ek)'ün benzen (10 ml)'deki çözeltisi 5 dakikada damla damla ilave edildi. Kendiliğinden oda sıcaklığına gelen karışım 12 saat süreyle bu sıcaklıkta karıştırıldı. Daha sonra karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı. Karışıma su (40 ml) ve eter (50 ml) ilave edildi. Eter fazı ayrıldıktan sonra su fazı tekrar eterle (2x50 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar sırayla HCl çözeltisi (% 10; 5 ml) ve doymuş $NaHCO_3$ (doymuş, 10 ml) çözeltisi ile yıkandı. Organik faz, Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Sonuç olarak, 5,5'-(brommetilen) bis (3,4-dibrom-1,2-dimetoksibenzen) (**102**) elde edildi (1,020 g, %93 verim). Bileşik **102**'nin 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.7'de görülmektedir.

Tetrabrom benzilbromür (102): CH_2Cl_2 ile kristallendirildi. Beyaz katı. Erime noktası: $148-149^\circ C$.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 7.14 (s, aromatik, 2H), 6.87 (s, $CHBr$, 1H), 3.87 (s, OCH_3 , 6H), 3.82 (s, OCH_3 , 6H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 152.70 (C), 147.94 (C), 136.21 (C), 122.92 (C), 117.63 (C), 114.19 (CH), 60.86 (OCH_3), 56.70 ($CHBr$), 56.55 (OCH_3). **e/m:** 681.8 (1). **Elementel Analiz:** Hesaplanan % C 29.90 , % H 2.21 $C_{17}H_{15}Br_5O_4$, Bulunan % C 29.93 , % H 2.33. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3003, 2967, 2936, 2844, 1583, 1546, 1467, 1421, 1373, 1321, 1295, 1275, 1261, 1198, 1160, 1056, 1005, 989, 826, 737.

4.5.4.c. Bis (2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil) metan (103)'ın sentezi

Bileşik **102** (1.00 g, 1.46 mmol), THF (80 ml)'de çözüldü ve çözeltiye n-Bu₃SnH (0.33 g, 1.14 mmol)'ün THF (15 ml)'deki çözeltisi ilave edildi. Oda sıcaklığında karıştırılan çözelti ısıtıldı ve 10 dakika reflüks edildi. Bu çözeltiye, AIBN (0,050 g) eklendikten sonra üç gün reflükse devam edildi. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı 20 g silikajel ihtiva eden kolondan EtOAc/hekzan (1:10) ile elüe edildi. Kolondan önce kalaylı bileşik, sonra da bis(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)metan (**103**) bileşiği (0.68 g, %77 verim) alındı. Ekivalent miktarından daha az miktarda hidrür bileşiği kullanıldığı için, reaksiyona girmeyen az miktarda çıkış bileşiği de indirgenmiş ürün sonrası kolondan alındı. Bileşik **103**'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.8'de görülmektedir.

Tetrabrom metan (103): CH₂Cl₂ ile kristallendirildi. Beyaz kristaller elde edildi. Erime noktası: 150-151 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): δ 6.58 (s, aromatik, 2H), 4.24 (s, metilenik, 2H), 3.85 (s, OCH₃, 6H), 3.74 (s, OCH₃, 6H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): δ 152.8 (C), 146.7 (C), 136.2 (C), 122.3 (C), 118.1 (C), 113.6 (CH), 60.8 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 45.5 (CH₂). e/m: 601,1/602,9/603,8/605,0/605,9 (33/40/46/33/28). **Elementel Analiz:** Hesaplanan % C, 33.81, % H, 2.67 C₁₇H₁₆Br₄O₄, Bulunan % C, 33.35 , % H, 2.72. **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2936, 2844, 1583, 1548, 1470, 1421, 1370, 1309, 1283, 1264, 1201, 1162, 1059, 1006, 982, 818.

4.5.4.d. 5,5'-Metilen bis(3,4-dibrombenzen-1,2-diol) (15)'ün sentezi (Demetilleme Reaksiyonları İçin Standart Yöntem)

Bis(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)metan (**103**) bileşiği (0.76 g, 1.25 mmol) CH₂Cl₂ (12 ml)'de çözüldü. 0°C'de ve azot atmosferindeki karışıma, BBr₃ (0.8 ml)'ün CH₂Cl₂'deki çözeltisi (8.5 ml) 5 dakikada damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığına alınan karışım bir gün süreyle manyetik olarak karıştırıldı. İTK yardımıyla reaksiyon takibi yapıldı ve çıkış bileşiğinin tamamen bittiği anlaşıldıktan sonra karışıma 0°C'de

metanol (30 ml), yavaş bir şekilde (10 dk) ilave edildi. Çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra karışıma su (40 ml) ve EtOAc (50 ml) ilave edildi. Organik faz ayrıldı. H₂O fazı EtOAc ile tekrar ekstrakte edildi (2x30 ml). Daha sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı. Doğal ürün bis (2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil) metan (**15**) elde edildi (0.70 g, %97). Bilinen (Kurata ve Amiya 1977) bileşiğin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.9'da görülmektedir.

Tetrabrom tetrol (15): Et₂O ile kristallendirildi. Açık pembe renkli. Erime noktası: 204-206 °C.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃COCD₃), **δ (ppm):** δ 8.95 (s, OH, 2H), 8.34 (s, OH, 2H), 6.57 (s, aromatik, 2H), 4.05 (s, metilenik, 2H). **¹³C-NMR** (50 MHz, CD₃COCD₃), **δ (ppm):** δ 147.57 (C), 145.91 (C), 134.42 (C), 118.70 (C ve CH), 115.91 (C), 46.75 (CH₂). **e/m:** 545,7/547,0/547,7/548,9 (11/18/15/11). **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3434, 2844, 2078, 1638, 1474, 1412, 1341, 1282, 1195, 1161, 1051, 1015, 857, 663.

4.5.5. Bis (3,4-dimetoksifenil) metan (**104**)'ın sentezi

Bis (3,4-dimetoksifenil) metanon (**96**, 0.604 g, 2 mmol)'un etilen glikoldeki (4.5 ml) çözeltisine KOH (0.452 g) ilave edildi. Azot atmosferinde karışıma hidrazin hidrat (1,1 ml) ilave edildikten sonra 110°C'ye kadar ısıtıldı. Bu sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. Daha sonra 190°C'de 6 saat daha karıştırıldı. İTK ile reaksiyon kontrolü yapıldıktan sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. HCl çözeltisi (% 10) ile asitlendirildi. EtOAc ile ekstrakte edildi. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uçuruldu. Beyaz katı ürün bis (3,4-dimetoksifenil) metan (**104**) (0.497 g) %86 verimle kısa bir silikajel kolonda (20 g) süzüldü. Bilinen bileşiğin (Harig vd. 2004) ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.10'da görülmektedir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), **δ (ppm):** 6.80 (d, *J*=8.07 Hz, 2H), 6.71 (dd, *J*=8.07, 1.47 Hz, 2H), 6.70 (d, *J*=1.47 Hz, 2H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃), **δ (ppm):** 149.16 (C), 147.63 (C), 134.15 (C), 120.97 (CH), 112.38 (CH), 111.45 (CH), 56.14 (OCH₃), 56.04 (OCH₃), 41.22 (OCH₃).

4.5.6. 104'ün CAN/LiBr Kullanılarak Bromlanması

4.5.6.a. 104'ün CAN/LiBr (2,2 ek) ile Bromlanması

4.5.2.a.'daki yönteme göre, **104** bileşiği, 2,2 ekivalent CAN/LiBr ile bromlandı. Bu reaksiyonda reaktifler (**104**, CAN, LiBr) sırayla, 2,5 mmol (0.721 g), 5.5 mmol (3.02 g) ve 5.5 mmol (0.478 g) olarak kullanıldı. 3 gün devam eden reaksiyonun İTK takibi ile bittiği anlaşıldı. Ekstraksiyon işlemleri sonrası ürün, 50 g silikajel ihtiva eden bir kolonda EtOAc/hekzan ile saflaştırıldı. Kolondan elde edilen iki ürün bis (2-brom-4,5-dimetoksifenil) metan (**105**) ve 1-brom-2-(4,5-dimetoksi-2-nitrobenzil)-4,5-dimetoksibenzen (**106**) türevi olarak karakterize edildi. **105** ve **106** bileşiklerinin kolondan ayrılma miktarları sırasıyla 0,755 g (% 68) ve 0,221 g (%17) olarak belirlendi. Bunların ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları EK 1.11-12'de görülmektedir.

Bis (2-brom-4,5-dimetoksifenil) metan (105): Etil asetat/hekzan karışımında kristallendirildi. Turuncu ve camsı kristaller elde edildi. Erime Noktası: 97-98 °C [Lit: 98-99 °C (Sato vd. 1973)].

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.05 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.06 (s, 2H, CH_2) 3.87 (s, metoksit, 6H) 3.74 (s, metoksit, 6H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 148.77 (C), 148.46 (C), 131.49 (C), 115.78 (CH), 114.73 (C), 113.56 (CH), 56.39 (OCH_3), 56.24 (OCH_3), 41.13 (CH_2). **e/m:** 444,1/446,2/448,2 (29/46/27) **Elementel Analiz:** Bulunan % C, 45.81 , % H, 4.01 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_4$ Hesaplanan % C, 45.77 , % H, 4.07. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2999, 2954, 2934, 2907, 239, 1601, 1505, 1463, 1439, 1385, 1376, 1339, 1257, 1220, 1209, 1166, 1031, 855, 802.

1-Brom-2-(4,5-dimetoksi-2-nitrobenzil)-4,5-dimetoksibenzen (106): Etil asetat-hekzan karışımında kristallendirildi. Açık kahverengi kristaller elde edildi. Erime Noktası: 118-119 °C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.65 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.39 (s, CH_2), 3.94 (s, metoksit, 3H), 3.88 (s, metoksit, 3H), 3.78 (s, metoksit, 3H), 3.76 (s, metoksit, 3H). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 153.32 (C), 148.91 (C),

148.77 (C), 147.59 (C), 141.52 (C), 130.67 (C), 130.24 (C), 115.92 (CH), 115.21 (C) 113.79 (CH), 113.02 (CH), 108.43 (CH), 56.54 (OCH₃), 56.43 (OCH₃), 56.40 (OCH₃), 56.32 (OCH₃), 38.67 (CH₂). **e/m**: 446,3 (1). **Elementel Analiz**: Bulunan % C 49.65 , % H 4.24 C₁₇H₁₈BrNO₆ Hesaplanan % C 49.53 , % H 4.40. **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3004, 2937, 2843, 1601, 1579, 1521, 1507, 1463, 1440, 1380, 1356, 1330, 1271, 1233, 1215, 1185, 1168, 1061, 1031, 867, 797.

4.5.6.b. 104'ün CAN/LiBr (7,7 ek) ile Bromlanması

4.5.2.a.'daki yönteme göre, bis(3,4-dimetoksifenil) metan (**104**), CAN/LiBr kullanılarak bromlandı. Bu reaksiyonda reaktiflerin (**104**, CAN, LiBr) mollerı sırayla, 5.9 mmol (1.70 g), 45.4 mmol (24.93 g) ve 45.4 (3.95 g) mmol olarak kullanıldı ve 3 gün sonra İTK takibi ile reaksiyonun devam etmediği anlaşıldı. Ekstraksiyon işlemleri sonrasında oluşan ürün (2.56 g), 75 g silikajel ihtiya eden bir kolonda saflaştırıldı. Kolondan ilk olarak çok az miktarda ve izole edilemeyen birkaç ürün karışımı geldi. Daha sonra sırayla bis(4,5-dimetoksi-2-nitrofenil)metan (**107**, 0.526 g, %20) ve 2,3-dibrom-1-(4,5-dimetoksi-2-nitrobenzil)-4,5-dimetoksibenzen (**108**, 0.44 g, %15) türevi olarak karakterize edildi. Bu  r nler haricinde ham ürünün İTK kontrolünde    ürün daha gözlenmiş olup, miktarları ve safsızlıkları nedeniyle karakterize edilememiştir. Bu  r nlerin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları EK 1.13-14'de görülmektedir.

Bis(4,5-dimetoksi-2-nitrofenil)metan (107): Etil asetat/hekzan karışımında kristallendirildi. Sarı iğne kristaller elde edildi. Erime noktası: 167-168 C [Lit EN= 179-180 C (Sato vd. 1973)].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), **  (ppm)**: 7.66 (s, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.68 (s, 2H, CH₂) 3.94 (s, metoksit, 6H) 3.81 (s, metoksit, 6H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃), **  (ppm)**: 153.4 (C), 147.9 (C), 141.6 (C), 129.4 (C), 113.2 (CH), 108.6 (CH), 56.6 (2OCH₃), 36.9 (CH₂). **Elementel Analiz**: Bulunan % C, 53.93 , % H, 4.65 C₁₇H₁₈N₂O₈ Hesaplanan % C, 53.97, % H, 4.80. **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3008, 2970, 2939, 2848, 1614, 1579, 1518, 1463, 1441, 1425, 1356, 1329, 1271, 1235, 1218, 1185, 1059, 1032, 990, 869, 796.

2,3-dibrom-1-(4,5-dimetoksi-2-nitrobenzil)-4,5-dimetoksibenzen (108): Etil asetat/hekzan karışımında kristallendirildi. Saydam kristaller elde edildi. Erime Noktası: 143-144 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), **δ (ppm):** 7.66 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.46 (s, 2H, CH₂), 3.95 (s, metoksit, 3H), 3.84 (s, metoksit, 3H), 3.83 (s, metoksit, 3H), 3.73 (s, metoksit, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃), **δ (ppm):** 155.26 (C), 154.63 (C), 149.74 (C), 149.74 (C), 148.67 (C), 143.48 (C), 138.05 (CH), 131.04 (CH), 124.15 (C), 120.08 (C), 115.46 (C), 115.22 (C), 110.38 (CH), 62.52 (OCH₃), 58.34 (2OCH₃), 58.25 (OCH₃), 42.73 (CH₂). **Elementel Analiz:** Bulunan % C, 41.51, % H, 3.33 C₁₇H₁₇Br₂NO₆ Hesaplanan % C, 41.57, % H, 3.49. **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3005, 2967, 2938, 2946, 1581, 1549, 1520, 1465, 1422, 1374, 1359, 1327, 1234, 1217, 1199, 1162, 1063, 1005, 870, 797, 735.

4.5.7. 96, 104 Bileşikleri ve Türevlerinin Demetillenmesi

4.5.7.a. Bis(3,4-dihidroksifenil)metanon (109)'un sentezi

4.5.4.d.'deki standart yöntemle göre tetrametoksi keton **96** bileşiğinden (0.500 g, 1.65 mmol), BBr₃'ün CH₂Cl₂'deki çözeltisi kullanılarak demetillenmesi sonucu, bis (2,3-hidroksifenil) metanon (**109**, 0.398 g, 1.62 mmol) %98 verimle elde edildi. Bileşik **109**'un ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, **şekil 6.1.15**'de görülmektedir.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃), **δ (ppm):** 8.63 (s, 2 OH), 8.38 (s, 2 OH), 7.32 (d, *J*=1.83 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J*_O=8.06 Hz, *J*_m=1.83 Hz, 2H), 6.92 (d, *J*=8.06 Hz, 2H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₃COCD₃), **δ (ppm):** 193.44 (CO), 149.46 (C), 144.87 (C), 130.72 (C), 123.45 (CH), 117.05 (CH), 114.73 (CH).

4.5.7.b. (3-Brom-4,5-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil) metanon (110)'un sentezi

4.5.4.d.'deki standart yöntemle göre monobrom keton **97** bileşiğinin BBr₃ ile demetillenme reaksiyonu sonucu açık kahverengi katı şeklinde %95 verimle (2-brom-

4,5-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil) metanon (**110**) elde edildi. Bileşik **110**'un ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.16-17'de görülmektedir.

Monobrom tetrol (110): Çözücünün uzaklaştırılmasıyla katılaştırma. Erime noktası: 67-69 °C.

^1H -NMR (200 MHz, CD_3COCD_3), δ (ppm): δ 8.95-8.20 (m, OH, 4H), 7.33 (d, $J = 2.06$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.29, 2.06$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.01 (d, $J = 8.29$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H). ^{13}C -NMR (50 MHz, CD_3COCD_3), δ (ppm): δ 195.92 (CO), 153.36 (C), 150.05 (C), 147.65 (C), 147.18 (C), 135.49 (C), 132.17 (C), 126.87 (CH), 122.11 (CH), 119.26 (C), 118.73 (CH), 117.96 (CH), 111.10 (C). ESI pozitif iyon modu: $(\text{C}_{13}\text{H}_9^{79}\text{BrO}_5)^+$; Bulunan 324.9712; Hesaplanan 324.9903.

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3399, 1589, 1505, 1442, 1414, 1369, 1295, 1220, 1187, 1137, 1114, 1056, 1033, 1016, 953, 881, 852, 827, 783, 862, 636.

4.5.7.c. Bis (3-brom-4,5-dihidroksifenil) metanon (**111**)'un sentezi

4.5.4.d.'deki standart yöntemle göre dibrom keton **98** bileşiğinden, BBr_3 'ün CH_2Cl_2 'deki çözeltisi kullanılarak demetilleme reaksiyonu sonucu bis (2-brom-4,5-dihidroksifenil) metanon (**111**) %91 verimle elde edildi. Bileşik **111**'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.18'de görülmektedir.

Dibrom tetrol (111): Eterde kristallendirildi. Kahverengi katı. Erime noktası 217-219 °C.

^1H -NMR (200 MHz, CD_3COCD_3), δ (ppm): δ 8.93-8.80 (m, OH, 4H), 7.12 (s, aromatik, 2H), 6.97 (s, aromatik, 2H). ^{13}C -NMR (50 MHz, CD_3COCD_3), δ (ppm): δ 194.9 (CO), 145.91 (C), 134.42 (C), 118.70 (C ve CH), 115.91 (C), 46.75 (CH_2). e/m : 400,9/403,4/405,9 (6/20/6). ESI pozitif iyon modu $(\text{C}_{13}\text{H}_8^{81}\text{Br}_2\text{O}_5)^+$; Bulunan 406.8779; Hesaplanan 406.8969. IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3230, 1589, 1503, 1416, 1358, 1212, 1179, 1038, 862, 795, 634.

4.5.7.d. (2-Brom-4,5-dihidroksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil) metanon (113)'un sentezi

4.5.4.d.'deki standart yönteme göre tribrom keton **100** bileşiğinden, BBr₃' n CH₂Cl₂'deki çözeltisi kullanılarak (2-brom-4,5-dihidroksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil) metanon (**113**) %85 verimle elde edildi. Bileşik **113**' n ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.19'da görülmektedir.

Tribrom tetrol (113): Sarı katı. Erime noktası 126-128  C.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃COCD₃), **  (ppm):**   9.2-8.5 (m, OH, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 1H). ¹³C-NMR (50 MHz, CD₃COCD₃), **  (ppm):**   194.98 (CO), 152.16 (C), 149.34 (C), 147.15 (C), 147.05 (C), 136.40 (C), 132.79 (C), 123.57 (CH), 121.69 (CH), 118.64 (CH), 116.92 (C), 115.75 (C), 114.12 (C). **ESI** pozitif iyon modu (C₁₃H₇⁷⁹Br⁸¹Br₂O₅)⁺; Bulunan: 486.7856; Hesaplanan: 486.7988. **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3270, 1648, 1589, 1504, 1467, 1394, 1330, 1283, 1216, 1184, 1055, 1012, 863, 774, 737.

4.5.7.e. Bis (2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil) metanon (112)'un sentezi

4.5.4.d.'deki standart yönteme göre tetrabrom keton **99** bileşiğinden, BBr₃' n CH₂Cl₂'deki çözeltisi kullanılarak demetillenmesi sonucu, bis (2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil) metanon (**112**) %88 verimle elde edildi. Bileşik **112**'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.20'de görülmektedir.

Tetrabrom tetrol (112): Kahverengi katı. Erime noktası 182-184  C.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃COCD₃), **  (ppm):** 9.25 (m, 2 OH), 9.05 (m, 2 OH), 7.00 (s, 2H). ¹³C-NMR (50 MHz, CD₃COCD₃), **  (ppm):**   194.98 (CO), 149.93 (C), 146.93 (C), 135.14 (C), 119.33 (CH), 117.39 (C), 116.50 (CH). **Elementel Analiz:** Bulunan % C 27.80, % H 1.12 C₁₃H₆Br₄O₅ Hesaplanan % C 27.79, % H 1.08. **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3336, 1590, 1469, 1393, 1284, 1217, 1082, 864, 778, 695.

4.5.7.f. 4,4'-Metilendibenzen-1,2-diol (114)'ün sentezi

4.5.4.d.'deki yönteme göre tetrabrom keton **104** bileřiēinden (0.450 g, 1.73 g), BBr₃' n CH₂Cl₂'deki  z ltisi kullanılarak demetillenmesi sonucu, 4,4'-metilendibenzen-1,2-diol (**114**, 0.386 g, 1.66 mmol) %96 verimle elde edildi. Eterde kristallendirilen kahverengi amorf katının erime noktası 141-142  C olarak belirlendi. Bileşik **114**' n ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.21'de görülmektedir.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃), δ (ppm): 7.66 (s, 2 OH), 7.59 (s, 2 OH), 6.72 (d, $J=8.04$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J_{orto}=2.20$ Hz, 2H), 6.53 (dd, $J_{meta}=7.13$ Hz, $J_o=1.85$ Hz, 2H), 3.66 (s, CH₂, 2H). ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃), δ (ppm): 145.06 (C), 143.36 (C), 133.95 (C), 120.21 (CH), 116.05 (CH), 115.23 (CH), 40.47 (CH₂).

4.5.7.g. 5,5'-Metilenbis(4-brombenzen-1,2-diol) (115)' n sentezi

4.5.4.d.'deki standart yönteme göre tetrabrom keton **105** bileřiēinden (0.420 g, 0.94 mmol), BBr₃' n CH₂Cl₂'deki  z ltisi kullanılarak demetillenmesi sonucu, 5,5'-metilenbis(4-brombenzen-1,2-diol) (**115**, 0.304 g, 0.78 mmol) %83 verimle elde edildi. Eterde kristallendirilen kahverengi amorf katının erime noktası analizinde 185-187  C aralıēında bozulduēu gözlendi. Bileşik **115**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.22'de görülmektedir.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃COCD₃), δ (ppm): 8.20 (s, 4 OH), 7.07 (s, 2H), 6.54 (s, 2H), 3.86 (s, CH₂, 2H). ¹³C-NMR (50 MHz, CD₃COCD₃), δ (ppm): 147.61 (C), 147.47 (C), 133.22 (C), 121.82 (CH), 120.01 (CH), 115.46 (C), 42.87 (CH₂).

4.5.8. 3,4-Dimetoksibenzil asetat (117)'in sentezi

(3,4-Dimetoksifenil) metanol (**116**) (10.00 g, 59.5 mmol)'e piridin (15 ml) ve asetik anhidrit (10 ml) ilave edildi. Oda sıcaklıēında ve kurutucu başlık altında manyetik

olarak bir gün süreyle karıştırıldı. İTK takibi ile reaksiyonun bittiği gözlemlendi. Önce soğukta seyreltik HCl çözeltisi (%1, 750 ml) ile asitlendirildi ve CH₂Cl₂ eklendi (150 ml). Organik faz ayrıldı. Sulu faz, iki kez daha CH₂Cl₂ ile (2x30 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar, NaOH çözeltisi (%0.5, 250 ml) ve su ile (150 ml) yıkandı. Organik faz, Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. %99 verimle renksiz bir sıvı olan 3,4-dimetoksibenzil asetat (**117**) elde edildi. Bileşik **117**'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.23'de görülmektedir. (Mori vd 1982)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), **δ (ppm)**: δ 6.90 (d, *J*=1.47 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J*=8.43, 1.47 Hz, 1H), 6.81 (d, *J*=8.07 Hz, 1H), 5.00 (s, metilenik, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.04 (d, *J*=0.73 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃), **δ (ppm)**: δ 171.10 (CO), 149.34 (C), 149.21 (C), 128.66 (C), 121.52 (CH), 112.08 (CH), 111.26 (CH), 66.58 (CH₂), 56.09 (OCH₃), 56.06 (OCH₃), 21.23 (CH₃).

4.5.9. 1,2,4-Tribrom-3-(brommetil)-5,6-dimetoksibenzen (**118**)'in sentezi

Bileşiğin literatür sentezi bilinmektedir (Mori vd 1982). Buna göre, 3,4-dimetoksibenzil asetat (6.00 g, 28.5 mmol), asetik asit (50 ml) içerisinde çözülerek çözeltiye demir tozu (0.5 g) eklendi. Daha sonra karışıma moleküler brom (7 ml, 136 mmol) ilave edildi. 70-75°C'de 5 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı suya döküldü. 250 g silikajel ihtiva eden bir silikajel kolonda hekzan yürütücülüğünde 1,2,4-tribrom-3-(brommetil)-5,6-dimetoksibenzen (**118**) bileşiği (2.4 g, %18 verim) elde edildi (EN: 148-150°C). Bileşik **118**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.24'de görülmektedir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), **δ (ppm)**: δ 4.93 (s, metilenik, 2H), 3.91 (s, metoksi, 3H), 3.90 (s, metoksi, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃), **δ (ppm)**: δ 152.46 (C), 151.17 (C), 134.17 (C), 123.24 (C), 122.29 (C), 121.03 (C), 61.18 (OCH₃), 61.09 (OCH₃), 36.37 (CH₂).

4.5.10. (2,3,6-Tribrom-4,5-dimetoksifenil) metanol (**119**)'ün sentezi

Bileşiğin literatür sentezi mevcuttur (Mori vd 1982). Buna göre, **118** bileşiği (2.4 g, 47.9 mmol) alınarak dioksan ve su karışımı (3:1, 100 ml) ilave edildi. Karışım 110°C'de üç gün reflüks edildi. İTK ile çıkış bileşiğinin bittiği ve tek ürün olduğu gözlemlendi. Oda sıcaklığında karışım suya döküldü (400 ml). Beyaz kristaller halinde oluşan (2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksifenil) metanol (**119**), nuçe erleni yardımıyla süzülerek suyla yıkandı (1.87 g; %90 verim; EN: 122-123°C). Bileşik **119**'un ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.25'de görülmektedir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): δ 5.08 (d, $J=4.77$ Hz, 1H), 3.90 (s, metoksi, 3H), 3.89 (s, metoksi, 3H), 2.30 (bs, OH, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): δ 152.24 (C), 151.04 (C), 136.62 (C), 123.19 (C), 122.12 (C), 121.07 (C), 67.38 (CH₂), 61.13 (OCH₃), 61.09 (OCH₃).

4.5.11. 1,4-Dibrom-2,3-dimetoksibenzen (**120**)'in sentezi

Bileşiğin literatür sentezi bilinmektedir (Albecht 1995). Buna göre 1,2-dimetoksibenzen (**95**) bileşiği (2.2 g, 16 mmol) ve tetrametiletilendiamin (TMEDA, 15 ml, 100 mmol), taze destillenmiş dietileter (160 ml) içerisinde çözüldü. Bu karışıma BuLi'un hekzandaki çözeltisi (1.6 M, 50 ml, 80 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında üç gün karıştırılan çözelti, -78°C'ye sıvı azot yardımıyla alınarak, moleküler brom (5 ml, 98 mmol) eklendi. Bir gün daha oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra eter fazı su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücüsü uzaklaştırılan ürün karışımı 100 g silikajel içeren silikajel kolonda EtOAc/hekzan karışımında (1:19) ayrılan 1,4-dibrom-2,3-dimetoksi benzen (**120**) bileşiği (0.90 g; %19 verim) ilk fraksiyon olarak ayrıldı. Kolonda diğer gelen fraksiyonlar ise 3-brom veratrol ve çıkış bileşiği veratrol olarak belirlendi. Bileşik **120**'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.26'da görülmektedir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.21 (s, aromatik, 2H), 3.93 (s, OCH₃, 6H).

4.5.12. Doğal Ürün Bromfenol 29'un Sentezi

4.5.12.a. 1,2,4-Tribrom-3-(2,5-dibrom-3,4-dimetoksibenzil)-5,6-dimetoksibenzen (121)'in sentezi

4.5.1'deki standart yöntemle göre, 1,4-dibrom veratrol (**120**) bileşiği (0.43 g, 1.45 mmol) ve tribrom benzil alkol **119** bileşiği (0.59 g, 1.45 mmol) PPA ortamında ve 80°C'de kenetlendi. Reaksiyon sonucu olarak, 1,2,4-tribrom-3-(2,5-dibrom-3,4-dimetoksibenzil)-5,6-dimetoksibenzen (**121**) elde edildi (0.915 g; %92 verim). Bileşik **121**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.27'de görülmektedir.

Pentabrom 121: Etil asetat içerisinde ve buzdolabında kristallendirildi. Beyaz kristaller elde edildi. Erime noktası: 159-162°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), **δ (ppm):** 6.48 (s, 1H), 4.49 (s, CH₂, 2H), 3.96 (s, metoksit, 3H), 3.93 (s, metoksit, 6H), 3.89 (s, metoksit, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃), **δ (ppm):** 151.80 (C), 151.46 (C), 151.12 (C), 149.91 (C), 135.86 (C), 134.52 (C), 126.42 (CH), 123.73 (C), 122.16 (C), 121.66 (C), 119.70 (C), 116.92 (C), 61.16 (OCH₃), 61.12 (OCH₃), 61.08 (OCH₃), 61.06 (OCH₃), 44.94 (CH₂). **Elementel Analiz:** Bulunan % C 29.89, % H 2.27 C₁₇H₁₅Br₅O₄ Hesaplanan % C 29.90, % H 2.21. **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3855, 3445, 2939, 2857, 1639, 1453, 1419, 1386, 1370, 1311, 1282, 1155, 1134, 1062, 1034, 1001, 961, 926, 852, 796, 769, 738, 702, 642, 524.

4.5.12.b. Doğal Ürün 3,4,6-tribrom-5-(2,5-dibrom-3,4-dihidroksibenzil)benzen-1,2-diol (**29**)'ün Sentezi

4.5.4.d.'deki standart yöntemle göre dibrom keton **121** bileşiğinden (0.520 g, 0.76 mmol), BBr₃'ün CH₂Cl₂'deki çözeltisi kullanılarak demetilleme reaksiyonu sonucu doğal ürün (**29**) elde edildi (0.457 g, %96 verim). Bileşik **29**'un ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.28'de görülmektedir.

Doğal ürün bromfenol 29: Etil asetatta çözülerek hekzan ile çöktürüldü. Açık kahverengi katı elde edildi. 210°C'ye kadar ısıtıldı, erimeden bozuldu. Literatür EN: 168-172°C (Wang vd. 2005).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃), **δ (ppm):** 8.65 (s, 2 OH), 6.25 (s, 1H), 4.42 (s, metilenik, 2H), 2.90 (s, 2 OH). **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₃COCD₃), **δ (ppm):** 144.33 (C), 144.03 (C), 143.71 (C), 142.10 (C), 130.68 (C), 130.17 (C), 121.56 (CH), 117.75 (C), 113.40 (2C), 111.61 (C), 108.97 (C), 44.04 (CH₂).

4.5.13. 3,4,5,6-Tetrabrombenzen-1,2-diol (**122**)'ün sentezi

1,2-dihidroksibenzen (**36**) bileşiği (5.00 g, 45.4 mmol)'nin asetik asit (100 ml)'deki çözeltisine, oda sıcaklığında moleküler brom (58.00 g, 363.2 mmol, 8 ekivalent) ilave edildi. Yağ banyosunda 120°C'de 18 saat reflüks edildi. Ürün daha sonra su içerisine dökülerek bromun aşırısı giderildi. Çözücüsü rotari evaporatörde çektilerilerek uzaklaştırıldı (18.5 g). Kantitatif olarak, tetrabrom katekol **122** bileşiğine gidildiği anlaşıldı. Bileşik **122**'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.29'da görülmektedir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), **δ (ppm):** 5.97 (s, 2 OH). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃), **δ (ppm):** 141.45 (C), 118.59 (C), 112.70 (C).

4.5.14. 3,4,6-Tribrombenzen-1,2-diol (**123**)'ün sentezi

Bilinen yöntemle göre (Kohn ve Steiner 1945) 3,4,5,6-tetrabrombenzen-1,2-diol (**122**) bileşiği (5.00 g, 11.7 mmol) asetik asit/su ortamında ve demir varlığında dört dakika reflüks edildi. Ürün suda kristallendirildi ve 3,4,6-tribrombenzen-1,2-diol (**123**) elde edildi (%20 verim). Bileşik **123**'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.30'da görülmektedir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), **δ (ppm):** 7.38 (s, 1H), 5.86 (s, 2OH). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃), **δ (ppm):** 142.60 (C), 140.84 (C), 127.08 (CH), 115.21 (C), 112.09 (C),

108.84 (C). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3449, 3187, 3077, 2923, 2852, 1720, 1567, 1466, 1406, 1311, 1286, 1246, 1172, 1136, 913, 844, 712, 638, 544.

4.5.15. 1,2,5-Tribrom-3,4-dimetoksibenzen (124)'in sentezi

Tribromkatekol **123** bileşiği (0.900 g, 2.6 mmol)'nin THF (10 ml)'deki çözeltisi geri soğutucu altında 80°C'ye ısıtıldı ve üzerine katalitik miktarda tetrametil amonyum bromür ve dimetil sülfat (0.626 g)'ın THF (2.5 ml)'deki çözeltisi ilave edildi (2 dk). Hemen sonra, K₂CO₃ (0.680 g)'ın su (1.6 ml)'daki çözeltisi ilave edildi (2 dk). Bir gün sonra İTK takibi yapılan reaksiyonda çıkış bileşiğinin henüz bitmediği tespit edildi. Reaktiflerin tümünden, başlangıçta ilave edilen miktarların yarısı kadar daha eklendi ve bir gün daha devam ettirildi. İTK kontrolüyle reaksiyon sonlandırıldı ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Su ve etil asetat ile ekstrakte edildikten sonra organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücüsü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,2,5-tribrom-3,4-dimetoksibenzen (**124**) oluştuğu anlaşıldı (0.955 g, %98 verim). Bileşik **124**'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.31'de görülmektedir. EN= 66-67°C (Lit EN= 69°C, Kohn ve Steiner 1945)

Tribrom veratrol 124:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.61 (s, 1H), 3.89 (s, metoksit, 3H), 3.88 (s, metoksit, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 152.89 (C), 150.91 (C), 131.66 (CH), 120.91 (C), 117.45 (C), 61.17 (2 OCH₃).

4.5.16. Doğal Ürün Bromfenol 30'un Sentezi

4.5.16.a. Bis(2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksifenil)metan (125)'in sentezi

4.5.1.'deki standart yöntemle göre, **124** bileşiği (0.460 g, 1.23 mmol) ve tribrom benzil alkol **119** (0.497 g, 1.23 mmol) PPA ortamında 80°C kenetlendi. Reaksiyon sonucunda Bis(2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksifenil)metan (**125**) bileşiği (0.91 g, %97 verim) elde edildi. Bileşik **125**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.32'de görülmektedir.

Hekzabrom 125: Etil asetat da çözülerek buzdolabında kristallendirildi. Erime noktası: 124-126°C olarak belirlendi. Beyaz kristaller elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), **δ (ppm):** 4.91 (s, CH₂, 2H), 3.90 (s, metoksit, 3H), 3.87 (s, metoksit, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃), **δ (ppm):** 150.80 (C), 150.82 (C), 136.27 (C), 123.50 (C), 122.22 (C), 122.00 (C), 61.19 (OCH₃), 61.02 (OCH₃), 47.86 (CH₂). **Elementel Analiz:** Hesaplanan % C 26.81, % H 1.85 C₁₇H₁₄Br₆O₄ Bulunan % C 26.73, % H 1.86. **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 2934, 2854, 1741, 1519, 1452, 1393, 1369, 1311, 1281, 1213, 1156, 1058, 1039, 1011, 963, 943, 910, 878, 824, 766, 699, 527.

4.5.16.b. Doğal Ürün 5,5'-metilenbis(3,4,6-tribrombenzen-1,2-diol) (30)'ün Sentezi

4.5.4.d.'deki standart yöntemle göre **125** bileşiği (0.650 g, 0.85 mmol)'nden, BBr₃'ün CH₂Cl₂'deki çözeltisi kullanılarak demetilleme reaksiyonu sonucu doğal ürün 5,5'-metilenbis(3,4,6-tribrombenzen-1,2-diol) (**30**) elde edildi (0.564 g, %94 verim). Bileşik **30**'un ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.33'de görülmektedir.

Doğal ürün 30: Açık kahverengi katı. 210°C'ye kadar ısıtıldı, erimeden bozuldu (Wang vd. 2005). Literatür EN: 228-230°C (Wang vd. 2005).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃), **δ (ppm):** 8.65 (s, 2 OH), 4.84 (s, CH₂, 2H), 2.91 (s, 2 OH). **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₃COCD₃), **δ (ppm):** 134.30 (2C), 131.15 (C), 117.82 (C), 113.78 (C), 113.63 (C), 46.94 (CH₂).

4.5.17. 3-Bromveratrol (126)'ün sentezi

Bilinen yöntemle göre (Stevens ve Bisacchi 1982) 0°C'de 75 ml eterde, veratrol **95** (10.00 g, 72.4 mmol), tetrametiletilendiamin (12.6 g, 0.11 mmol) ve n-bütillityum (44.4 ml) çözüldü. 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra -78°C'de Br₂ (17.35 g, 0.11 mmol) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat daha karıştırılan karışıma 0°C'de dikkatlice su ilavesi yapıldı. Eter fazı su ve tuzlu su ile yıkandı. Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Silikajel kolonda EtOAc/Hekzan (% 5) yürütücülüğünde saflaştırıldı. Karışımdan önce 3-bromveratrol (**126**) (12.6 g, %80 verim), daha sonra az miktar

veratrol **95** alındı. Bileşik **126**'nın $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, EK 1.34'de görülmektedir. Madde açık sarı ve veratrole göre daha yoğun bir sıvı olarak gözlemlendi. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.13 – 6.84 (m, 3H), 3.85 (s, metoksit, 3H), 3.85 (s, metoksit, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 154.16 (C), 146.82 (C), 125.19 (CH), 125.03 (CH), 118.00 (C), 111.94 (CH), 60.74 (OCH_3), 56.30 (3 OCH_3).

4.5.18. (2-brom-3,4-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (**127**)'un sentezi

4.5.1.'deki standart yöntemle göre, **126** bileşiği (1,00 g, 4.6 mmol) ve 3,4-dimetoksibenzoik asit (**94**) bileşiği (0.84 g, 4.6 mmol), PPA ortamında 80°C 'de kenetlendi. 60 g silikajel ihtiva eden silikajel kolonda saflaştırıldı ve (2-brom-3,4-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (**127**) elde edildi (1.49 g, %85 verim). Bileşik **127**'nin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, EK 1.35-36'da görülmektedir.

Monobrom keton 127: Etil asetat / hekzan karışımında ve buzdolabında kristallendirildi. Saydam kristaller gözlemlendi. Erime noktası: $166-167^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.54 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=8.3$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, metoksit, 6H), 3.92 (s, metoksit, 3H), 3.88 (s, metoksit, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 194.24 (CO), 154.89 (C), 154.05 (C), 149.45 (C), 146.95 (C), 134.35 (C), 129.95 (C), 126.51 (CH), 124.78 (CH), 116.18 (C), 111.46 (CH), 111.18 (CH), 110.14 (CH), 60.84 (OCH_3), 56.41 (OCH_3), 56.31 (OCH_3), 56.25 (OCH_3). **Elementel Analiz:** Hesaplanan % C 53.56, % H 4.49 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrO}_5$, Bulunan % C 53.52, % H 4.40. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3003, 2938, 2839, 1657, 1586, 1512, 1487, 1463, 1417, 1394, 1341, 1294, 1274, 1240, 1217, 1171, 1135, 1032, 991, 904, 879, 813, 796, 759, 729, 636, 569.

4.5.19. **127**'nin Moleküler Brom ile Bromlanması

127 bileşiği (2.00 g, 5.2 mmol)'nin CHCl_3 (50 ml)'deki çözeltisi üzerine moleküler brom (5.00 g, 31.2 mmol, 6 ekivalent) ilavesi yapıldı. 3 gün süreyle oda sıcaklığında

karıştırıldıktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün (2.71 g), 100 g silikajel ihtiva eden kolonda EtOAc/hekzan (% 5) yürütücülüğünde ayrıldı. Dibrom **128** (0.675 g, %28) türevi yanı sıra tribrom türevleri **129** (0,323 g, %12), **130** (0.714 g, %26) ve **131** (0.760 g, %27) olmak üzere dört ürün izole edildi. Bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, EK 1.37-40'da görülmektedir.

(2-brom-3,4-dimetoksifenil)(2-brom-4,5-dimetoksifenil)metanon (128): Etil asetat/hekzan karışımında kristallendirildi. Beyaz kristaller elde edildi. Erime Noktası: 122-123°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.21 (d, $J=8.43$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (s, 1H) 6.88 (d, $J=8.43$ Hz, 1H) 3.93 (s, metoksit, 3H), 3.92 (s, metoksit, 3H), 3.86 (s, metoksit, 3H), 3.85 (s, metoksit, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 194.19 (CO), 156.31 (C), 152.18 (C), 148.49 (C), 147.26 (C), 133.38 (C), 131.96 (C), 127.67 (CH), 117.97 (C), 116.56 (CH), 114.19 (CH), 113.61 (C), 110.83 (CH), 60.80 (OCH_3), 56.56 (OCH_3), 56.45 (OCH_3), 56.37 (OCH_3). **Elementel Analiz:** Hesaplanan % C 44.38, % H 3.51 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_5$, Bulunan % C 44.38, % H 3.52. (e/m): 456,4 (1), 242,8/241,8/238,9 (6/13/8), 152,5/151,4 (51/44), 121,3 (29), 105,3 (32), 91,3 (53), 77,2 (100), 65,2 (21). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3005, 2964, 2842, 2591, 1668, 1584, 1505, 1486, 1463, 1445, 1399, 1375, 1336, 1271, 1211, 1171, 1159, 1059, 1030, 994, 919, 867, 820, 785, 735, 702, 647, 584.

(2-Brom-4,5-dimetoksifenil)(2,5-dibrom-3,4-dimetoksifenil)metanon (129): Etil asetat/hekzan karışımında kristallendirildi. Renksiz çubuk kristaller elde edildi. Erime Noktası: 138-139°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.42 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.09 (s, 1H) 3.86 (s, metoksit, 3H), 3.85 (s, metoksit, 3H), 3.85 (s, metoksit, 3H), 3.84 (s, metoksit, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 191.38 (CO), 154.50 (C), 153.46 (C), 148.58 (C), 146.65 (C), 134.96 (C), 128.23 (C), 117.55 (CH), 116.61 (C), 116.29 (CH), 115.80 (C), 115.02 (CH), 114.60 (C), 60.97 (OCH_3), 56.63 (2OCH_3), 56.43 (OCH_3). **Elementel Analiz:** Hesaplanan % C 37.88, % H 2.80 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Br}_3\text{O}_5$, Bulunan % C 37.66, % H 2.82. (e/m): 534,9 (1), 290,7/288,3/287,6 (43/46/28), 245,5/243,7/243,0 (100/87/55), 201,4/199,5 (15/20), 165,5 (39), 157,3 (34), 137,5 (28), 121,3 (32), 108,3 (37),

94,2/93,2 (57/67), 77,2 (68), 65,2 (37). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3003, 2936, 2841, 1679, 1655, 1586, 1508, 1476, 1442, 1380, 1338, 1298, 1262, 1212, 1158, 1065, 1027, 992, 931, 844, 815, 785, 756, 733, 701, 588.

(2-Brom-4,5-dimetoksifenil)(2,6-dibrom-3,4-dimetoksifenil)metanon (130): Etil asetat/hekzan karışımında kristallendirildi. Açık sarı yelpaze kristaller elde edildi. Erime Noktası: 115-117°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.35 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H) 3.94 (s, metoksit, 3H), 3.91 (s, metoksit, 3H), 3.87 (s, metoksit, 3H), 3.84 (s, metoksit, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 192.88 (CO), 153.66 (C), 152.80 (C), 152.14 (C), 148.59 (C), 137.82 (C), 130.58 (C), 129.52 (CH), 117.00 (C), 116.81 (C), 116.74 (CH), 114.36 (CH), 114.23 (C), 61.39 (OCH_3), 61.25 (OCH_3), 56.62 (OCH_3), 56.50 (OCH_3). **Elementel Analiz:** Hesaplanan % C 37.88, % H 2.80 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Br}_3\text{O}_5$, Bulunan % C 37.86, % H 2.84. (**e/m**): 534,5 (1), 170,6 (2), 147,5/146,4 (5/27), 128,4 (18), 117,3 (11), 95,3 (8), 70,3/68,2 (7/100). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 2938, 2841, 1671, 1579, 1541, 1512, 1464, 1419, 1399, 1366, 1300, 1270, 1212, 1185, 1142, 1080, 1032, 1004, 918, 804, 775, 734, 665.

(2-Brom-3,4-dimetoksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)metanon (131): Etil asetat/hekzan karışımında kristallendirildi. Açık sarı kristaller elde edildi. Erime Noktası: 100-101°C. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.24 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 3.93 (s, metoksit, 3H), 3.91 (s, metoksit, 3H), 3.87 (s, metoksit, 3H), 3.86 (s, metoksit, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 193.60 (CO), 157.03 (CH), 152.76 (C), 147.67 (C), 138.11 (C), 131.33 (C), 129.07 (CH), 123.27 (C), 118.75 (C), 114.70 (C), 113.20 (CH), 110.54 (C, CH), 60.93 (OCH_3), 60.81 (OCH_3), 56.62 (OCH_3), 56.41 (OCH_3). **Elementel Analiz:** Hesaplanan % C 37.88, % H 2.80 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Br}_3\text{O}_5$, Bulunan % C 37.93, % H 2.85. (**e/m**): 534,3 (1), 242,7/241,6/239,7 (6/16/15), 153,4/152,4/151,3 (10/59/35), 135,4 (25), 91,3 (50), 77,2 (100), 65,3 (22). **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3003, 2938, 1673, 1588, 1564, 1507, 1464, 1403, 1337, 280, 1262, 1217, 1166, 1141, 1070, 1032, 996, 924, 865, 837, 790, 733, 681, 609.

4.5.20. (2-Brom-3,4-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (**132**)'un sentezi

4.5.4.d.'deki standart yönteme göre **127** bileŖiđi (0.430 g, 1.32 mmol)'nden, BBr₃' n CH₂Cl₂'deki çözeltisi kullanılarak demetilleme reaksiyonu sonucunda (2-brom-3,4-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (**132**) elde edildi (0,399 g, %93 verim). BileŖik **132**'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.41'de görülmektedir.

Monobrom Tetrol 132: Kavun içi amorf katı. EN: 77-78  C.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃), **  (ppm):** 9.06 (m, 1 OH), 8.77 (m, 1 OH), 8.43 (m, 1 OH) 8.28 (m, 1 OH), 7.32 (d, *J*=2.20 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=8.25 Hz /2.20 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.06 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.06 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=8.07 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₃COCD₃), **  (ppm):** 193.59 (CO), 150.79 (C), 146.86 (C), 145.12 (C), 143.33 (C), 133.88 (C), 129.86 (C), 124.26 (CH), 120.21 (CH), 116.69 (CH), 115.08 (CH), 113.89 (CH), 107.53 (C). **Elementel Analiz:** Hesaplanan % C 48.03, % H 2.79 C₁₃H₉BrO₅, Bulunan % C 48.01, % H 2.80. **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3434, 2967, 2075, 1638, 1595, 1524, 1442, 1388, 1300, 1201, 1120, 1032, 1015, 943, 816, 782, 763.

4.5.21. (2-Brom-3,4-dihidroksifenil)(2-brom-4,5-dihidroksifenil)metanon (**133**)'un sentezi

4.5.4.d.'deki standart yönteme göre **128** bileŖiđi (0.450 g, 0.98 mmol)'nden, BBr₃' n CH₂Cl₂'deki çözeltisi kullanılarak demetilleme reaksiyonu sonucunda (2-brom-3,4-dihidroksifenil)(2-brom-4,5-dihidroksifenil)metanon (**133**) elde edildi (0.368 g, %93 verim). BileŖik **133**' n ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.42'de görülmektedir.

Dibrom Tetrol 133: EtOAc/hekzan karıŖımında açık sarı kristaller Ŗeklinde kristallendirildi. EN: 186-187 C. **¹H-NMR** (400 MHz, CD₃COCD₃), **  (ppm):** 9.29 (s, 1 OH), 8.96 (s, 1 OH), 8.53 (s, 1 OH) 8.26 (s, 1 OH), 7.11 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (d, *J*=8.07 Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=8.43 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₃COCD₃), **  (ppm):** 193.29 (CO), 149.15 (C), 148.58 (C), 144.52 (C), 143.70 (C), 132.57 (C), 131.49 (C), 123.31 (CH), 120.58 (CH), 118.66 (CH), 113.64 (CH), 111.01 (CH), 108.98 (C).

Elementel Analiz: Hesaplanan % C 38.65, % H 2.00 $C_{13}H_8Br_2O_5$, Bulunan % C 38.64, % H 2.01. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3368, 2947, 2834, 2526, 2041, 1655, 1594, 1452, 1419, 1295, 1115, 1032, 668.

4.5.22. (2-Brom-4,5-dihidroksifenil)(2,5-dibrom-3,4- dihidroksifenil)metanon (134)'un sentezi

4.5.4.d.'deki standart yöntemle göre **129** bileşiği (0.500 g, 0.93 mmol)'nden, BBr_3 'ün CH_2Cl_2 'deki çözeltisi kullanılarak demetilleme reaksiyonu sonucunda (2-brom-4,5-dihidroksifenil)(2,5-dibrom-3,4- dihidroksifenil)metanon (**134**) elde edildi (0.382 g, %85 verim). Bileşik **134**'ün 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.43'de görülmektedir.

Tribrom tetrol 134: EtOAc/hekzan karışımında ve oda sıcaklığında açık sarı kristaller şeklinde kristallendirildi. 160-165°C'de bozuldu ve 186-188°C'de eridi. **1H -NMR** (400 MHz, CD_3COCD_3), δ (ppm): 9.12 (m, OH), 9.05 (m, OH), 8.80 (m, OH), 7.16 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (s, 1H). **^{13}C -NMR** (100 MHz, CD_3COCD_3), δ (ppm): 192.02 (CO), 149.66 (C), 146.28 (C), 144.65 (C), 144.30 (C), 133.35 (C), 130.49 (C), 125.70 (CH), 120.78 (CH), 118.94 (CH), 111.33 (C), 108.45 (C), 108.15 (C). **Elementel Analiz:** Hesaplanan % C 32.33, % H 1.46 $C_{13}H_7Br_3O_5$, Bulunan % C 32.33, % H 1.49. **IR** (CH_2Cl_2 , cm^{-1}): 3436, 3225, 2076, 1638, 1285, 1033, 720.

4.5.23. (2-Brom-4,5-dihidroksifenil)(2,6-dibrom-3,4-dihidroksifenil)metanon (135)'un sentezi

4.5.4.d.'deki standart yöntemle göre **130** bileşiği (0.600 g, 1.11 mmol)'nden, BBr_3 'ün CH_2Cl_2 'deki çözeltisi kullanılarak demetilleme reaksiyonu sonucunda (2-brom-4,5-dihidroksifenil)(2,6-dibrom-3,4-dihidroksifenil)metanon (**135**) elde edildi (0.465 g, %87 verim). Bileşik **135**'in 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, EK 1.44'de görülmektedir.

Tribrom tetrol 135: Kızıl amorf katı şeklinde elde edildi. 180°C civarında bozuldu ve 240-242°C'de eridi. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃), δ (ppm): 7.20 (s, 1H), 7.15 (s, 2H). ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃), δ (ppm): 190.55 (CO), 150.60 (C), 147.04 (C), 144.49 (C), 143.42 (C), 133.90 (C), 122.01 (CH), 120.16 (CH), 118.75 (C), 118.29 (CH), 113.62 (C), 112.90 (C), 108.33 (C). **Elementel Analiz:** Hesaplanan % C 32.33, % H 1.46 C₁₃H₇Br₃O₅, Bulunan % C 32.33, % H 1.45. **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3681, 2973, 2863, 2071, 1654, 1587, 1495, 1476, 1454, 1286, 1213, 1144, 1054, 1033.

4.5.24. (2-Brom-3,4-dihidroksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)metanon (136)'un sentezi

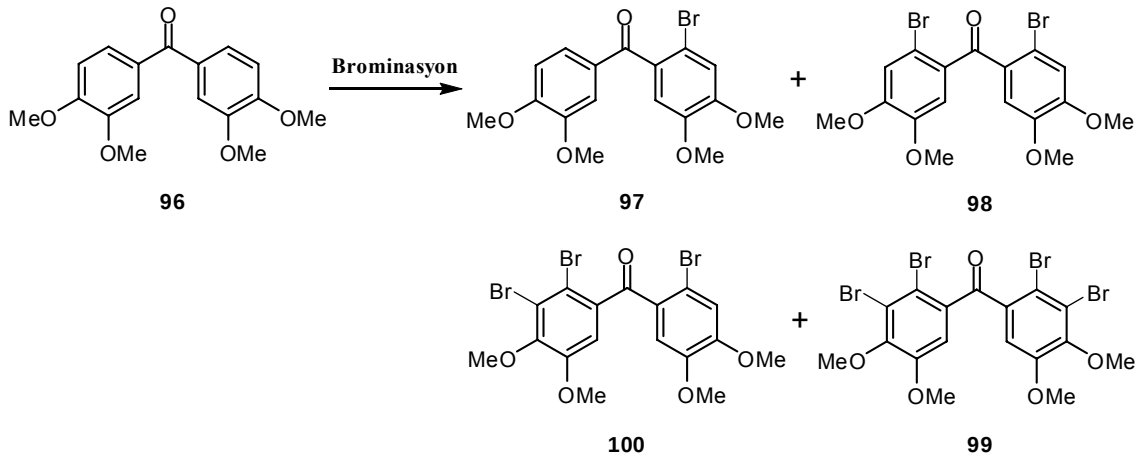
4.5.4.d.'deki standart yöntemle göre **131** bileşiği (0.400 g, 0.74 mmol)'nden, BBr₃'ün CH₂Cl₂'deki çözeltisi kullanılarak demetillenme reaksiyonu sonucunda (2-brom-3,4-dihidroksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)metanon (**136**) elde edildi (0.340 g, %95 verim). Bileşik **136**'nın ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, EK 1.45'de görülmektedir.

Tribrom Tetrol 136: Sarı amorf katı EtOAc'den çöktürüldü EN: 121-123°C.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃), δ (ppm): 6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃), δ (ppm): 193.05 (CO), 149.24 (C), 146.94 (C), 144.55 (C), 143.96 (C), 133.79 (C), 131.19 (C), 124.47 (CH), 116.19 (CH), 114.38 (C), 113.54 (CH), 113.37 (C), 109.43 (C). **Elementel Analiz:** Hesaplanan % C 32.07, % H 1.46 C₁₃H₇Br₃O₅, Bulunan % C 32.11, % H 1.45. **IR** (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3400, 2950, 2839, 2076, 1648, 1452, 1396, 1295, 1114, 1019, 667.

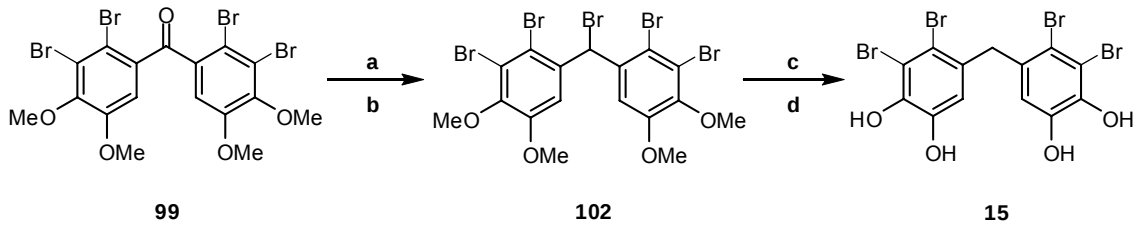
5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Keton **96**'dan çıkarak değişik şartlarda bromlandı ve bromlu türevleri elde edildi (Şema 5.1).



Şema 5.1

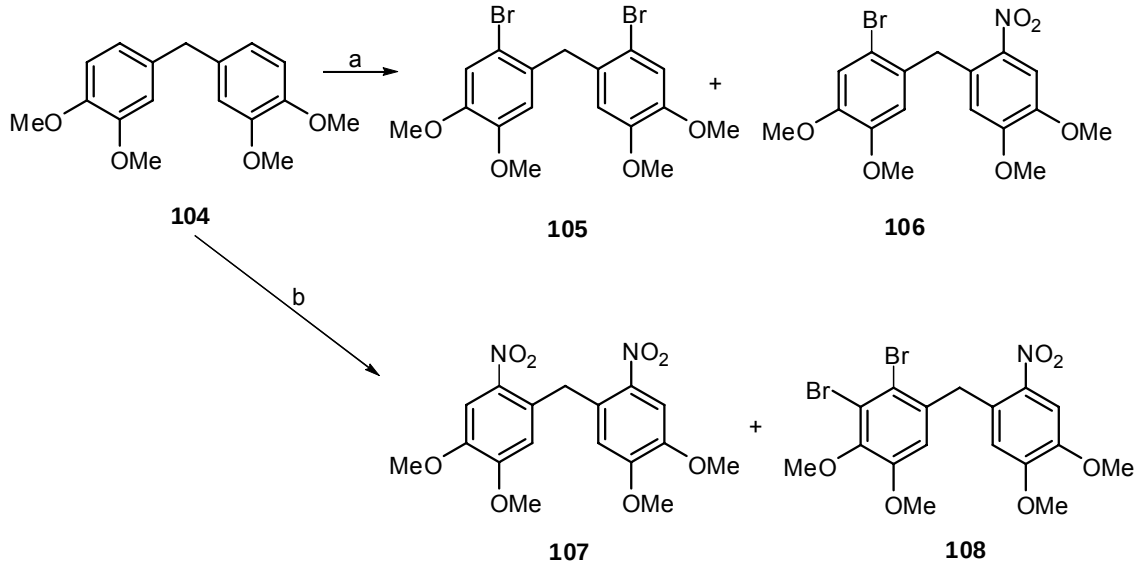
Elde edilen tetrabrom **99** ürünü, sırasıyla NaBH₄ ile indirgeme, PBr₃ ile bromlama, n-Bu₃SnH ile indirgeme ve BBr₃ ile demetilleme reaksiyonları sonucunda doğal ürün bromfenol **15**'i oluşturdu (Şema 5.2).



a) NaBH₄, THF, 25°C, 24 saat, % 93; b) PBr₃/NEt₃, benzen, 12 saat, % 93; c) n-Bu₃SnH/AIBN, THF, 25°C, 72 saat, %77; d) BBr₃, CH₂Cl₂, 25°C, 24 saat, % 97.

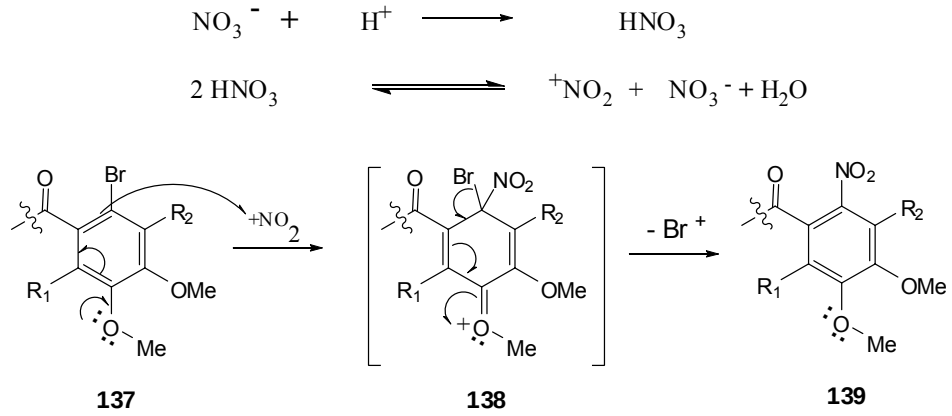
Şema 5.2

Doğal ürün **15**'in indirgenmiş **104** bileşiğinden de sentezlenebileceği düşünüldü. Bu amaçla, **96** indirgendi ve CAN/LiBr ile bromlandı (Şema 5.3).



Şema 5.3

Moleküler brom ve CAN/LiBr ile elden edilen bromfenollerin sentezinde, bromun aromatik halkaya katılması, elektrofilik aromatik yerdeğiştirmeyeyle (sübtitüsyonla) olduğu kabul edildi. Ayrıca, CAN/LiBr ile yapılan bromlamada, nitrolama ürünlerine de rastlandı. Nitrolu ürünlerin de aynı mekanizmayla oluştuğu kabul edildi. Literatürde benzer örnekleri vardır (Adimurthy vd. 2003).

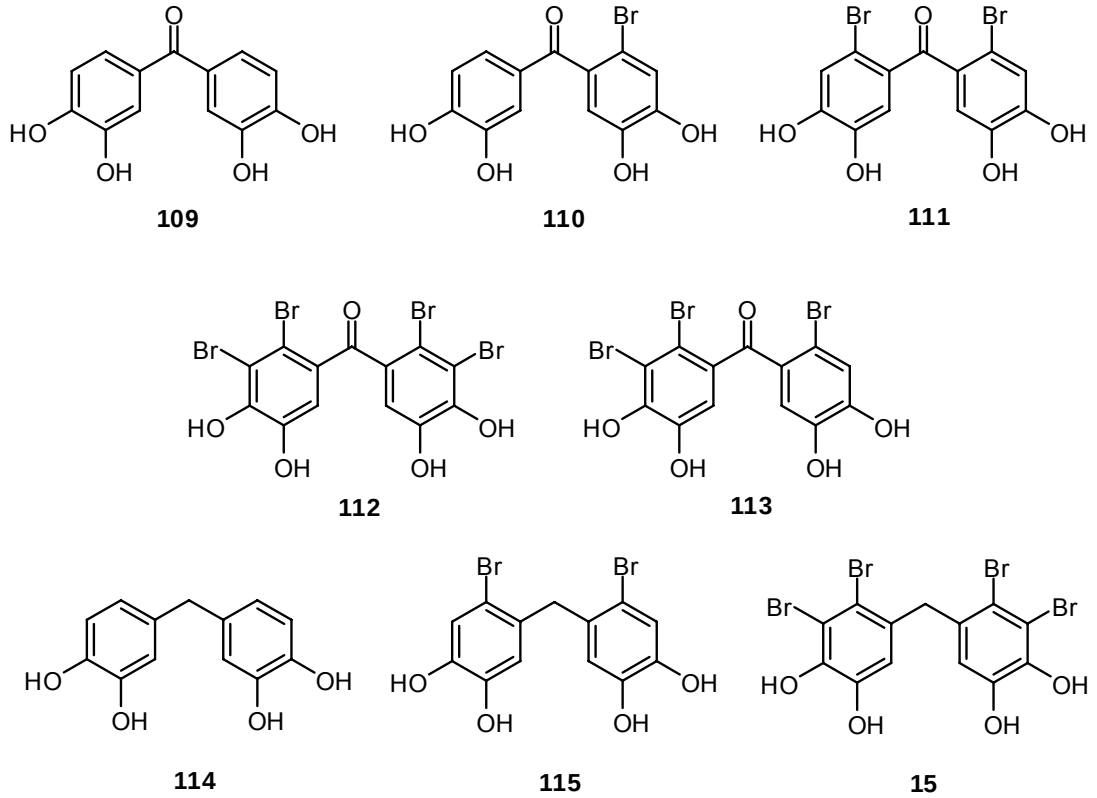


Şema 5.4

Nitrolu fenollerin oluşumu yukarıdaki şekilde gösterilebilir (Şema 5.4). Ortamda nitrat iyonu (NO_3^-), seramonyum nitrattan $[\text{CAN}, \text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6]$ oluşur ve proton ile reaksiyona girerek HCl 'ü meydana getirir. Hidroklorik asitin (HCl) parçalanmasıyla oluşan ${}^+\text{NO}_2$ **137** bileşiğiyle etkileşerek **138** ara ürünü üzerinden **139** nolu nitro bileşiğini oluşturur.

Daha ileri bromlanmış ürünlere, **104** bileşiğinin bromlanmasıyla ulaşılamadı.

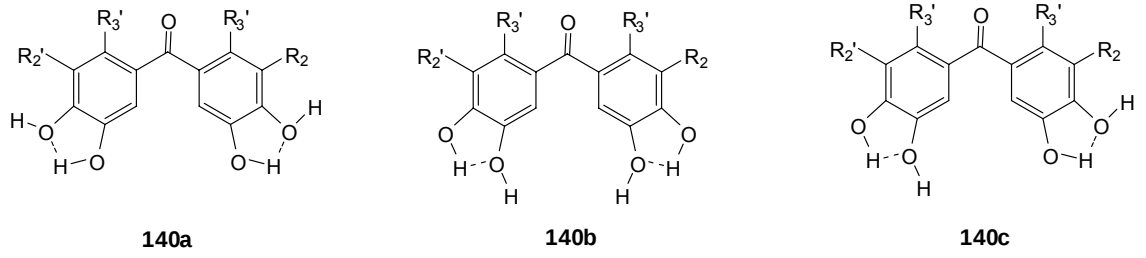
Fenolik bileşikler biyolojik aktivite gösterdikleri için, sentezlenen bromlu türevlerin demetillenmesi yapıldı ve aşağıdaki bromfenoller elde edildi (Şema 5.5). Bu fenollerin, yüksek antioksidant aktivite gösterdikleri belirlendi.



Şema 5.5

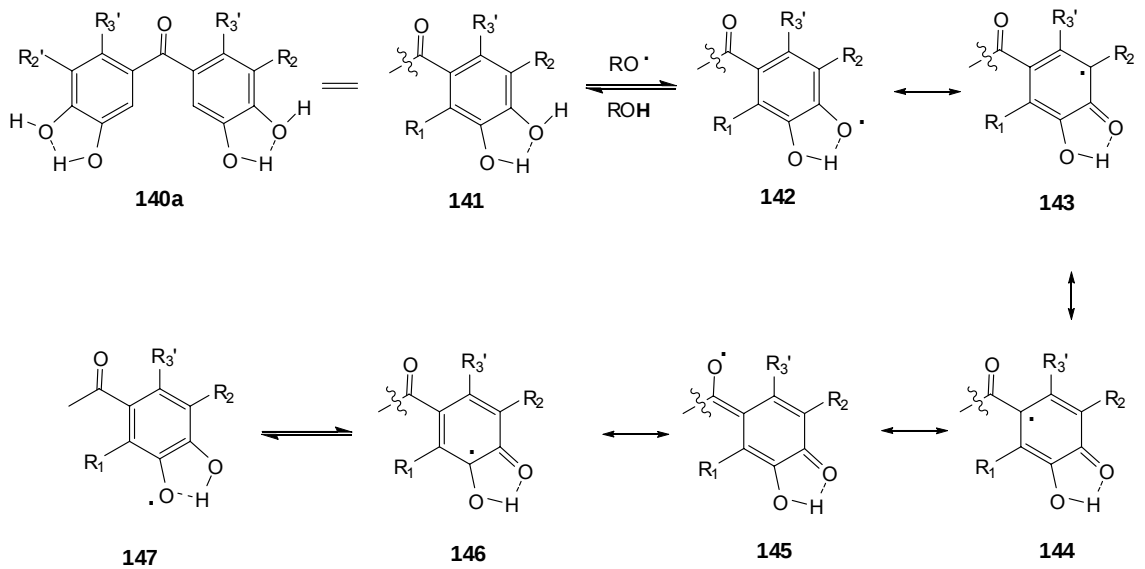
Demetilleme işlemlerinde bazı brommetoksi türevlerinin (**106-108**) tetrolleri elde edilemedi. Aynı şartlarda bu bromfenollerin elde edilememesinin, muhtemelen bu bileşiklerin, NO₂ grubu içermelerinden dolayı sudaki çözünürlüklerinin fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Antioksidan aktivite gösteren bileşiklerden, keton grubu içeren fenoller daha yüksek aktivite gösterirler. Bu, onların bünyelerinde bulunan keton (CO) grubundan kaynaklanabilir. Fenol türevleri, her halkada birbirlerine göre orto (3,4 ve 3',4') olmak üzere toplam dört tane hidroksit (OH) gruplarına sahiptir. Bu moleküllerde bulunan OH gruplarının yaptıkları molekül içi hidrojen bağlarını şema 5.6'da gösterilen şekillerde (**140a-140c**) yapabilirler.



Şema 5.6

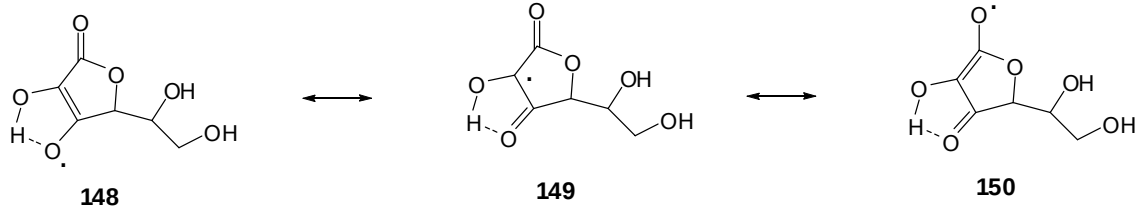
Elde edilen fenollerden radikal ara ürünlerin oluşumu ve rezonansla birbirlerine dönüşümleri şema 5.7 'de gösterilebilir. Fenol **140**'ın yapılarından **140a** alınabilir ve o kısaltılarak **141** şeklinde gösterilebilir. Ortamdan radikali ($RO^\bullet$) alan fenol, radikal **142**'yi oluşturabilir. Radikal ara ürünü **142** da rezonansla **143-147** yapılarını oluşturabilir. Dolayısıyla, molekülün bir halkası için 6 (**142-147**) olmak üzere toplam 12 adet yapı yazmak mümkündür. Fenol bileşikleri bu şekilde, ortamda bulunabilecek radikalleri çok daha kararlı olabilecek radikallere dönüştürebilirler.



Şema 5.7

Vitamin C olan askorbik asit (**148**) doğal bir antioksidan ve radikallere rezonans olarak kararlı bir radikal meydana getirir (Fessenden. 1990). Askorbik asitten oluşan radikal

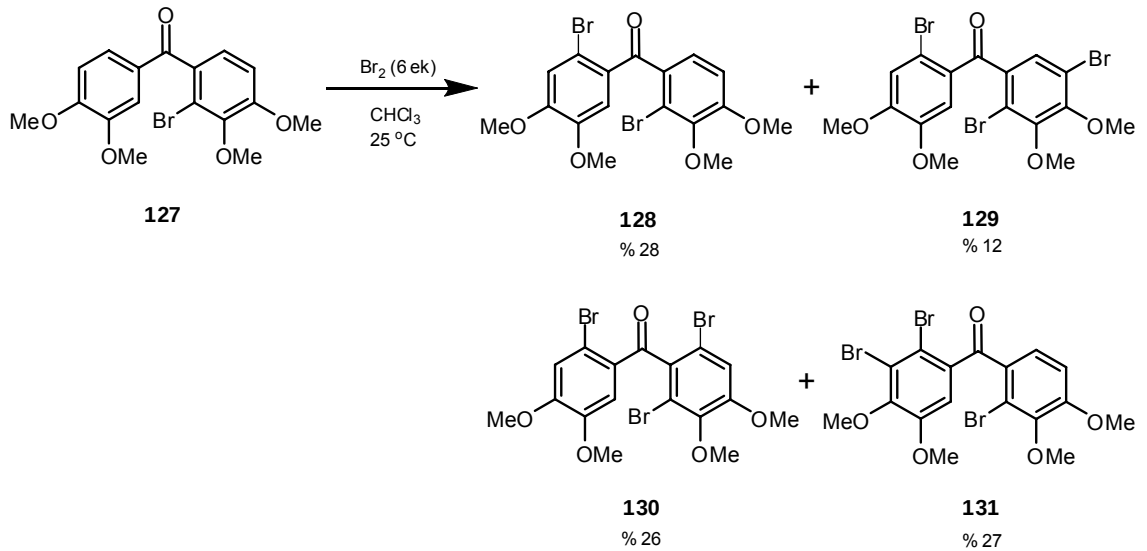
yapıları şema 5.8 'deki yapılara benzerdir ve radikal, **145**'de keton oksijeninde iken, **150**'de ester karbonilinin üzerindedir.



Şema 5.8

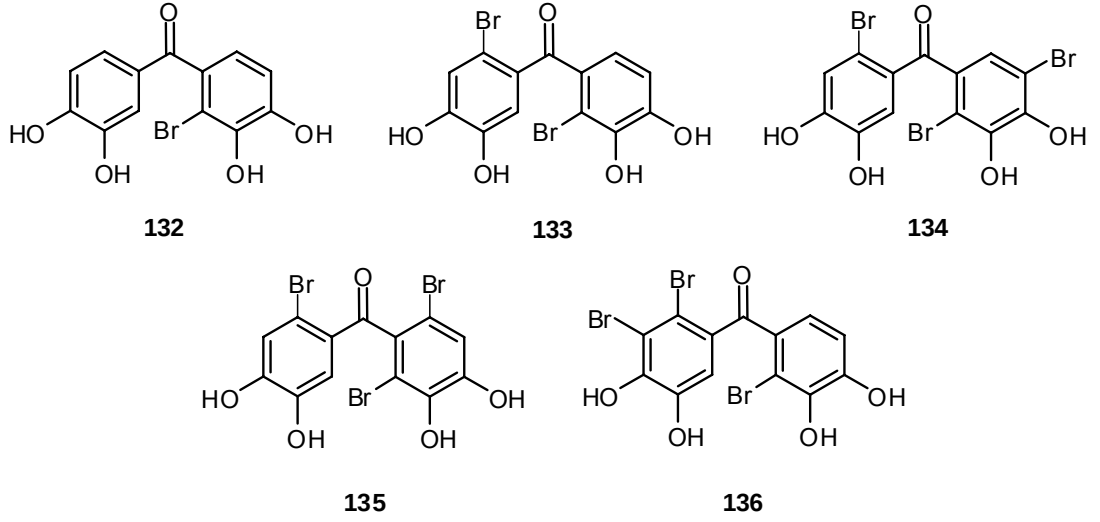
Karbonil grubunun radikalleri kararlı kıldığından (Hasselman 1984, Akbulut 1987) ve aril ketonların indirgenmelerinde radikal ketonların oluştuğundan bahsedilir (Hall vd. 1973, Menzek vd. baskıda).

Keton **96**'nın farklı bromlu türevleri sentezlemek için, **127** bileşiği sentezlendi ve bromlu türevleri elde edildi (Şema 5.9).



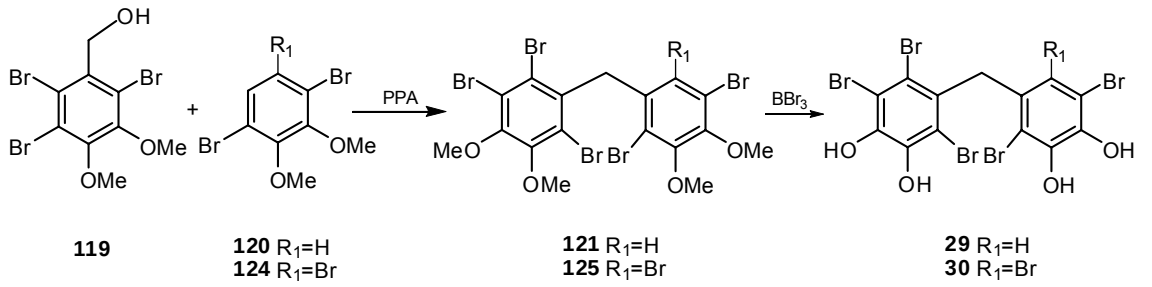
Şema 5.9

Bu türevlerin de demetilleme reaksiyonu yapılarak, aşağıdaki potansiyel biyoaktif bromfenollere dönüştürüldü (Şema 5.10).



Şema 5.10

Doğal ürün bromfenol **15**'e benzer yapıdaki **29** ve **30** nolu doğal ürünlerin ilk sentezi gerçekleştirildi (Şema 5.11).



Şema 5.11

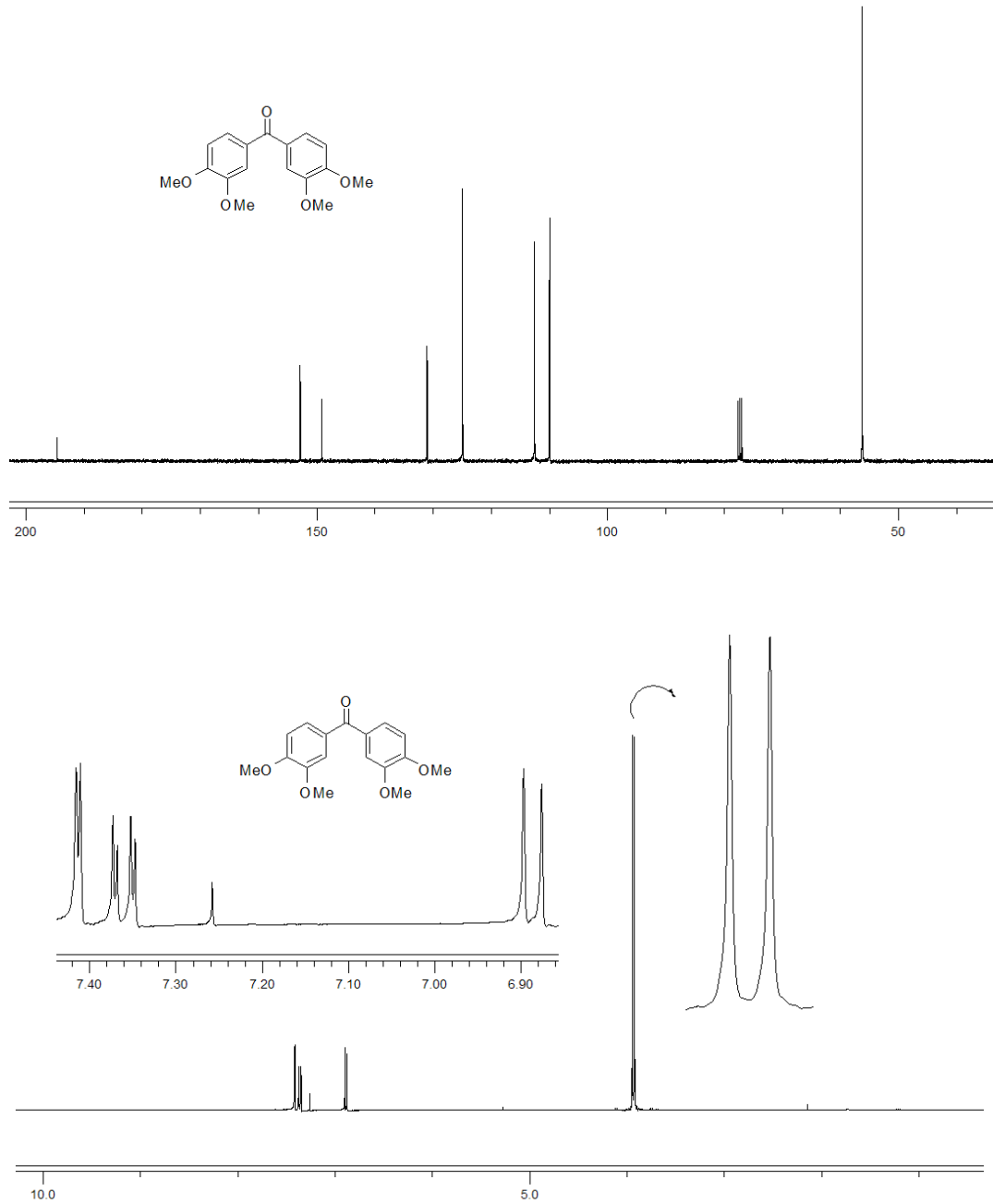
KAYNAKLAR

- Abreu, P.M., Galindro, J.M., *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 1159.
- Adams, J.B., Lock, S.J., Toward, M.R., Williams, B.M., *Food Chem.*, **1999**, 64, 377-381.
- Adimurthy, S., Vaghela, S. S., Vyas, P. V., Bhatt, A. K., Ramachandraiah, G., Bedekar, A. V., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6393-6395.
- Akbulut, N., Menzek, A., Balci, M., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1689-1692.
- Albecht, M., *Synthesis.*, **1995**, 203-236.
- Carte, B., Faulkner, D.J., *Tetrahedron.*, **1981**, 17, 2335-2339.
- Carvalho, L.R., Guimaraes, S., Roque, N.F., *Revista Brasil. Bott.*, **2006**, 29, 453-459.
- Chevolot-Magueur, Anne M., Cave, Adrien., Potier, Pierre., Teste, Jean., Chiaroni, Angele., Riche, Claude., *Phytochemistry.*, **1976**, 15 (5), 767-71.
- Choi, J.S., Park, H.J., Jung, H.A., Chung, H.Y., Jung, J.H., Choi, W.C., *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 1705-1706.
- Ciavatta, M.L., Gavagnin, M., Puliti, R., Cimiho, G., Martinez, E., Ortea, J., Mattia, C.A., *Tetrahedron.*, **1997**, 53, 17343.
- Cueto, M., Darias, J., Raviroso, J., Martin, A.S., *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 1466.
- Fan, X., Ma, C., Han, L., Shi, D., Liu, Q., *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu*, **2006**, Patent No: CN 1853618, Chem Abstract No: 2006:1181030.
- Fan, X., Xu, N.J., Shi, J.G., *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, 455-458.
- Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., *Organic Chemistry*, 5th ed., **1990**, 256-266.
- Flodin, C., Whitfield, F.B., *Phytochemistry.*, **2000**, 53, 77-80.
- Francesconi, K.A., Ghisalberti, E.L., *Aust. J. Chem.*, **1985**, 38, 1271-1277.
- Fu, X., Schmitz, F.J., Govindan, M., Abbas, S.A., Hanson, K.M., Horton, P.A., Crews, P., Laney, M., Schatzman, R.C., *J. Nat. Prod.*, **1995**, 58(9), 1384-1391.
- Fu, X., Schmitz, F.J., *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 1102-1103.
- Gribble, G.W., *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 335-346.
- Hall, S. S., Lipsky, S. D., McEnroe, F. J., Bartels, A. P., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 3887-3892.
- Handayani, D., Edrada, R.A., Proksch, P., Wray, V., Witte, L., Van Soest, R.W.M., Kunzmann, A., Soedarsono, *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60(12), 1313-1316.
- Harig, M., Neumann, B., Stammler, H-G., Kuck, D., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2381-2397.
- Hasselmann, D., Rottle, G., *Ph. D. Dissertation Bochum.*, **1984**.
- Klein, D., Breakman, J.C., Paloze, D., Hoffmann, L., Demoulin, V., *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 1057.
- Koch, Marieluise., Gregson, Richard P., *Phytochemistry.*, **1984**, 23 (11), 2633-7.
- Kohn, M., Steiner, L., *J. Org. Chem.*, **1947**, 12, 20-33.
- Kubo, I., Ochi, M., Shibata, K., Hanke, F.J., Nakatsu, T., Tan, K.S., *J. Nat. Prod.*, **1990**, 53 (1), 50-56.
- Kurata, K., Amiya, T., *Chem. Lett.*, **1977**, (12), 1435-1438.
- Kurata, K., Taniguchii, K., Takashima, K., Hayashi, I., Suzuki, M., *Phytochemistry*, **1997**, 45, 485-487.
- Kurihara, H., Mitani, T., Kawabata, J., Takahashi, K., *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62(6), 882-884.

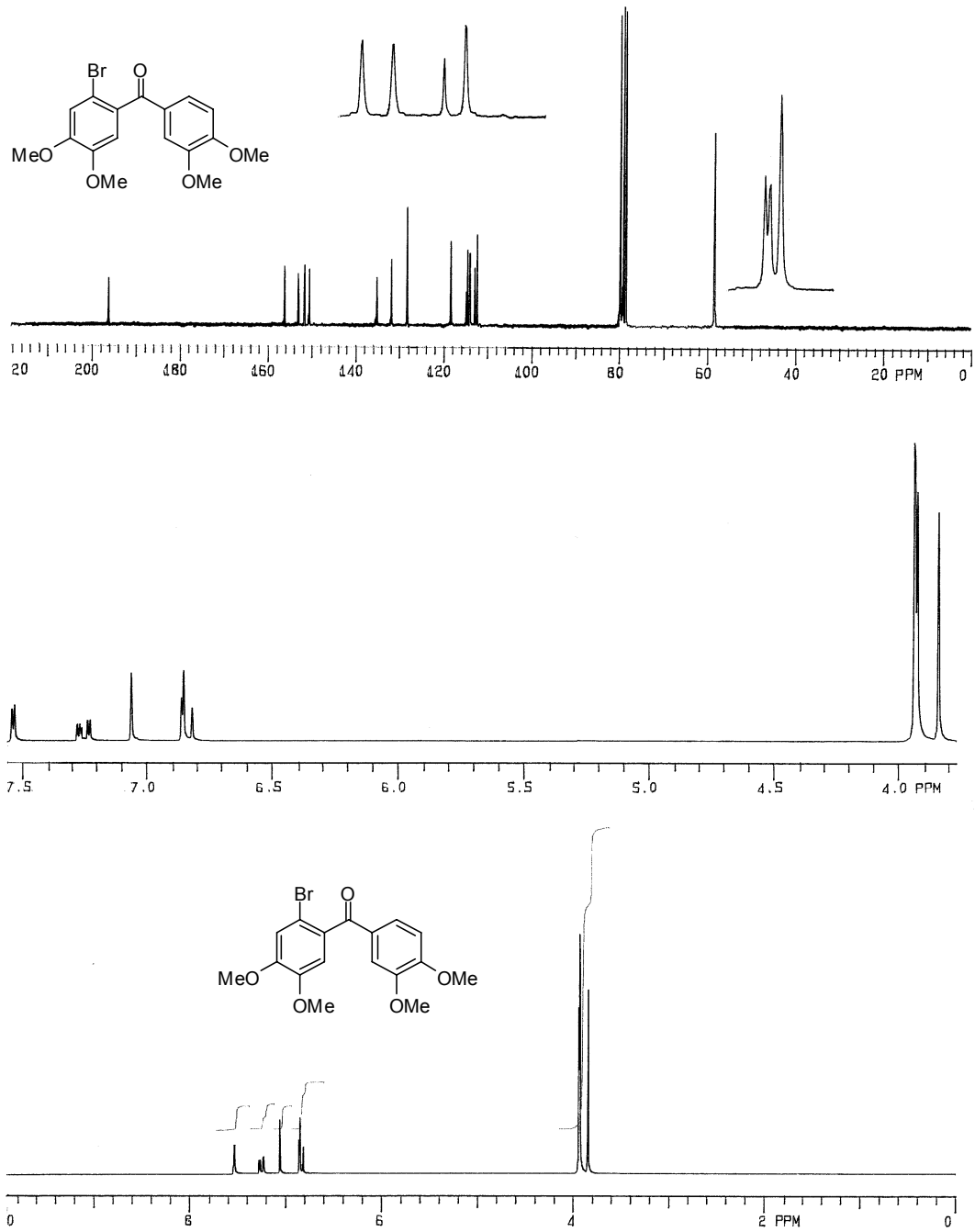
- Liu, H., Namikoshi, M., Meguro, S., Nagai, H., Kobayashi, H., Yao, X., *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67(3), 472-474.
- Lundgren, L., Olsson, K., Theander, O., *Acta Chem. Scand. B*, **1979**, 33, 105-108.
- Ma, H.M., Liu, Z.Z., Chen, S.Z., *Chinese Chem. Lett.*, **2003**, 4, 371-374.
- Mars, G., Stenutz, R., Bergman, A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2566-2576.
- McOmie, John F. W., Malcolm, L., West, David E., *Tetrahedron.*, **1968**, 24 (5), 2289-92.
- Menzek, A., Gökmen, M., *J. Chem. Res. Synop.*, **2002**, 475-476.
- Menzek, A., Karakaya, M. G., Kaya, A. A., *Helv. Chim. Acta.*, (Baskıda).
- Merck., Laboratuvar El Kitabı. *Başak Matbaacılık.*, **2007**, Turkey.
- Mohan, K., Narender, N., Srinivasu, P., Kulkarni, S.J., Raghavan, K.V., *Synth. Comm.*, **2004**, 34, 2143-2152.
- Mori, T., Bando, H., Kanaiwa, Y., Amiya, T., Kurata, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 3, 1754-1756.
- Nagai, H., Yasumoto, T., Hokama, Y., *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 925.
- Oh, K-B., Lee, J.H., Chung, S-C., Shin, J., Shin, H.J., Kim, H.K., Lee, H-S., *Bioorganic and Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 104-108.
- Park, M.Y., Yang, S.G., Jadhav, V., Kim, Y.H., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 4887-4890.
- Pedersen, M., *Phytochemistry*, **1978**, 17, 191-193.
- Roy, S.C., Guin, C., Rana, K.K., Maiti, G., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6941-6942.
- Rudi, A., Evan, T., Aknin, M., Kashman, Y., *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 832-833.
- San-Martin, A., Darias, J., Soto, H., Contreras, C., Herrera, J.S., Raviroso, J., *Nat. Prod. Lett.*, **1997**, 10, 303.
- Sato, T., Akima, T., Uno, K., *J. Chem. Soc.*, **1973**, 891-895.
- Sawyer, J.S., *Tetrahedron.*, **2000**, 56, 5045-5065.
- Shoeib, N., Bibby, M.C., Blunden, G., Linley, P.A., Swaine, J.S., Wheelhouse, R.T., Wright, C.V., *J. Nat. Prod.*, **2004**, 1445-1449.
- Silva V.M., Cunha Veloso M.C., Oliveira A.S., Santos G.V., Pereira P., Andrade J., **2005**, *Talanta.*, 68, 323-328.
- Sitachitta, N., Gerwick, W.H., *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 981.
- Solomons, G., Fryhle, C., *Organik Kimya. Literatür Yayıncılık.*, **2002**, 1024, 1258, Turkey.
- Stevens, R. V., Bisacchi, G. S., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47 (12), 2393-2396.
- Suenaga, K., Shibata, T., Takada, N., Kigoshi, H., Yamada, K., *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 515.
- Sun, Hao H., Paul, Valerie J., Fenical, William., *Phytochemistry.*, **1983**, 22 (3), 743-5.
- Suzuki, M., Kowata, N., Kurosawa, E., *Bull. Chem.Soc. Jpn.*, **1980**, 53(7), 2099-2100.
- Takahashi, Y., Suzuki, M., Abe, T., Masuda, M., *Phytochemistry.*, **1998**, 48, 987.
- Utkina, N.K., Denisenko, V.A., Scholokova, O.V., Virovaya, M.V., Gerasimenko, A.V., Popov, D.Y., Krasokhin, V.B., Popov, A.M., *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 151-153.
- Wang, W., Okada, Y., Shi, H., Wang, Y., Okuyama, T., *J. Nat. Prod.*, **2005**, 68(4), 620-622.
- Xu, N.J., Fan, X., Yang, Y.C., Shi, J.G., *Chin. Chem Lett.*, **2003**, 14(8), 807-809.
- Xu, N., Fan, X., Yan, X., Li, X., Niu, R., Tseng, C. K., *Phytochemistry*, **2003**, 62, 1221-1224.

- Xu, X., Song, F., Wang, S., Li, S., Xiao, F., Zhao, J., Yang, Y., Shang, S., Yang, L., Shi, J., *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67(10), 1661-1666.
- Xu, X.L., Fan, X., Song, F.H., Zhao, J.L., Han, L.J., Yang, Y.C., Shi, J.G., *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2004**, 6, 217-221.
- Xu, Y., Johnson, R.K., Hecht, S.M., *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13(3), 657-659.
- Zhao, J., Ma, M., Wang, S., Li, S., Cao, P., Yang, Y., Lü, Y., Shi, J., Xu, N., Fan, X., He, L., *J. Nat. Prod.*, **2005**, 68, 691-694.
- Zhao, J., Fan, X., Wang, S., Li, S., Shang, S., Yang, Y., Xu, N., Lü, Y., Shi, J., *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 1032-1035.

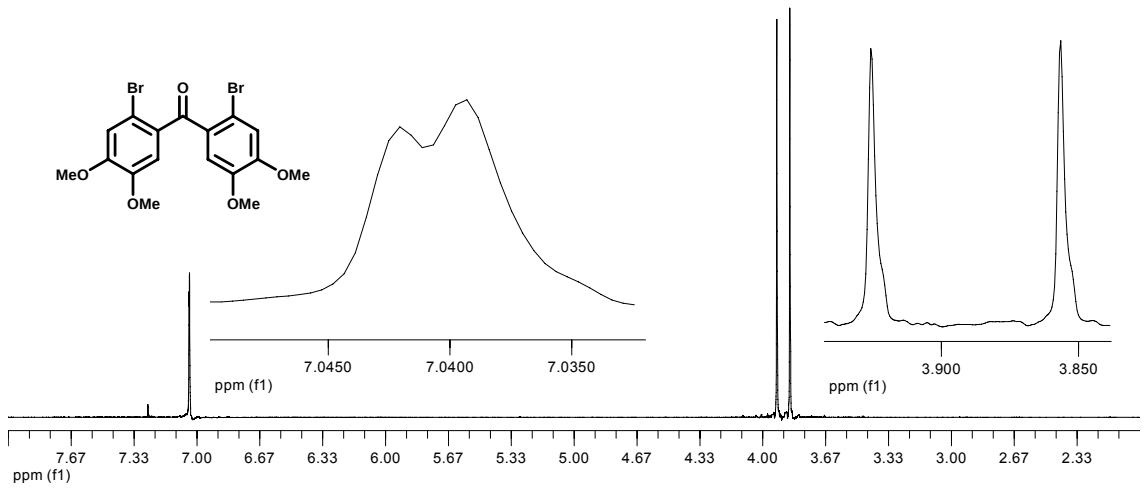
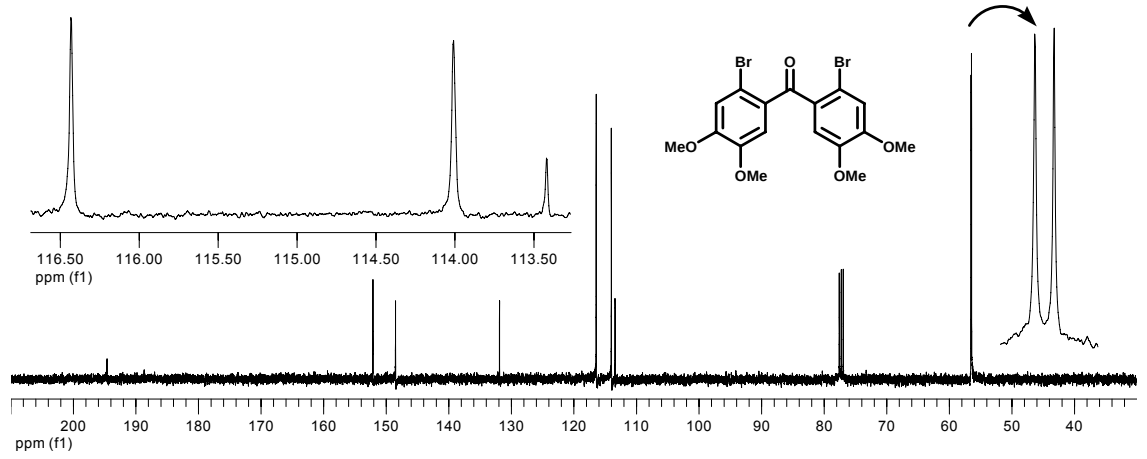
EKLER**EK 1. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR SPEKTRUMLARI**



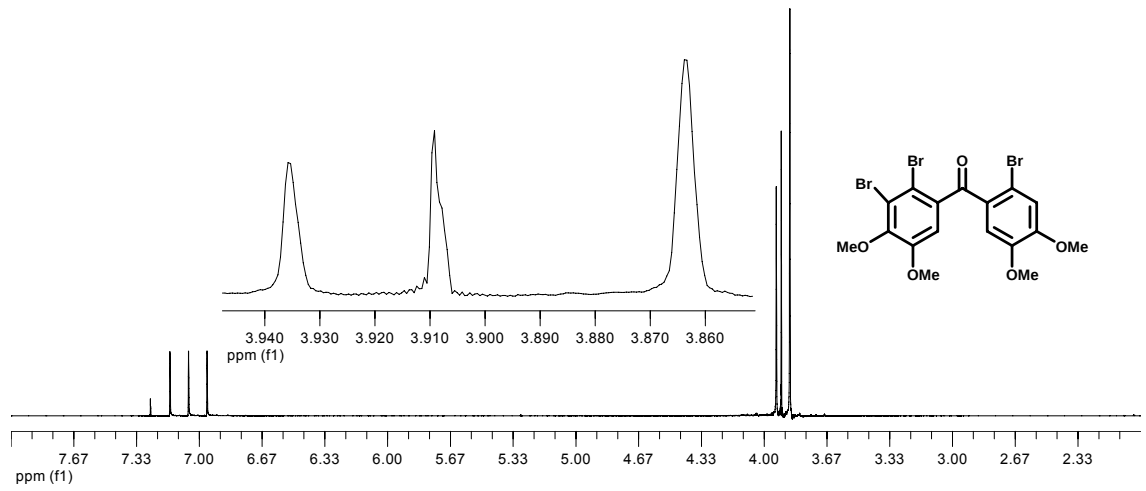
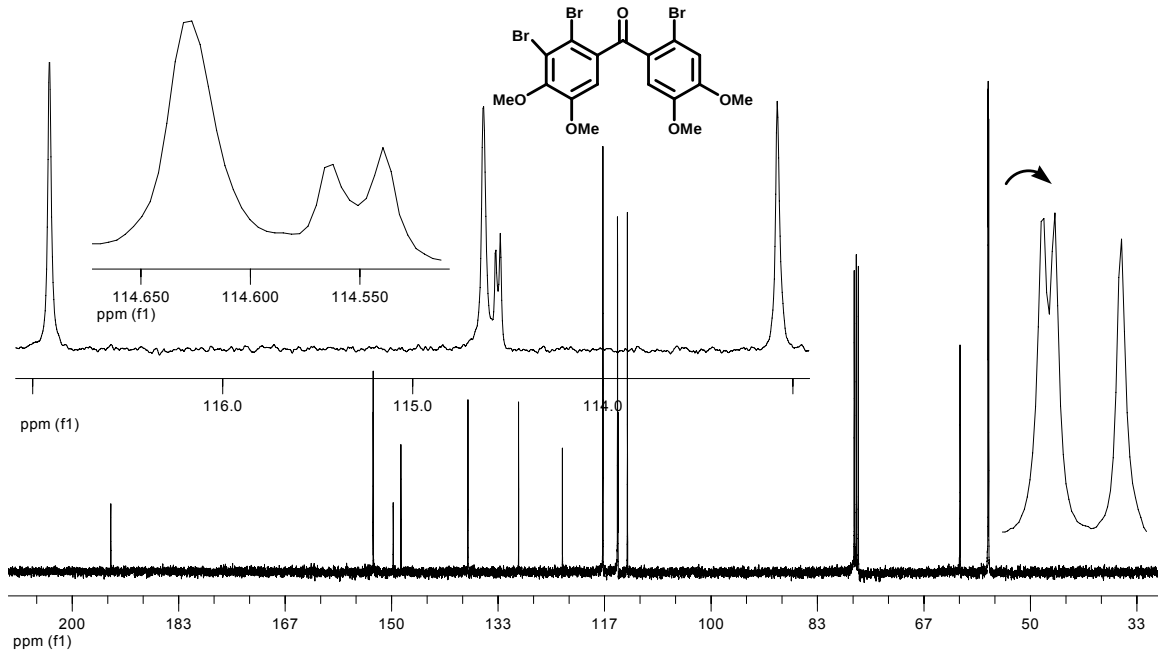
EK 1.1. Bis (3,4-dimetoksifenil) metanon (96)'un 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)



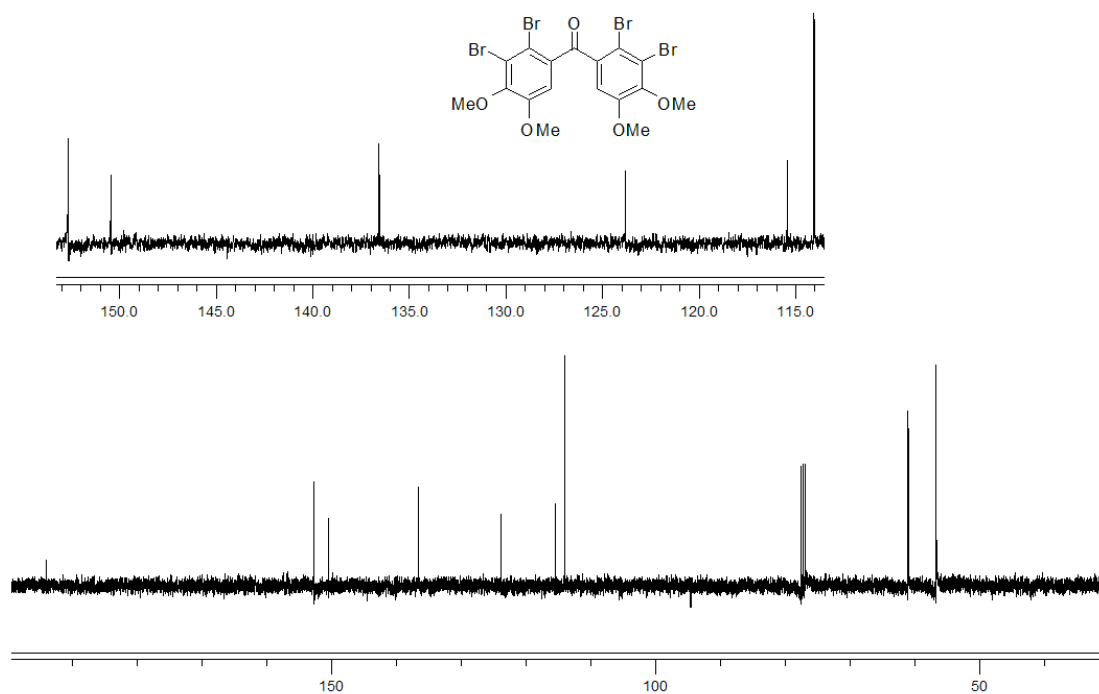
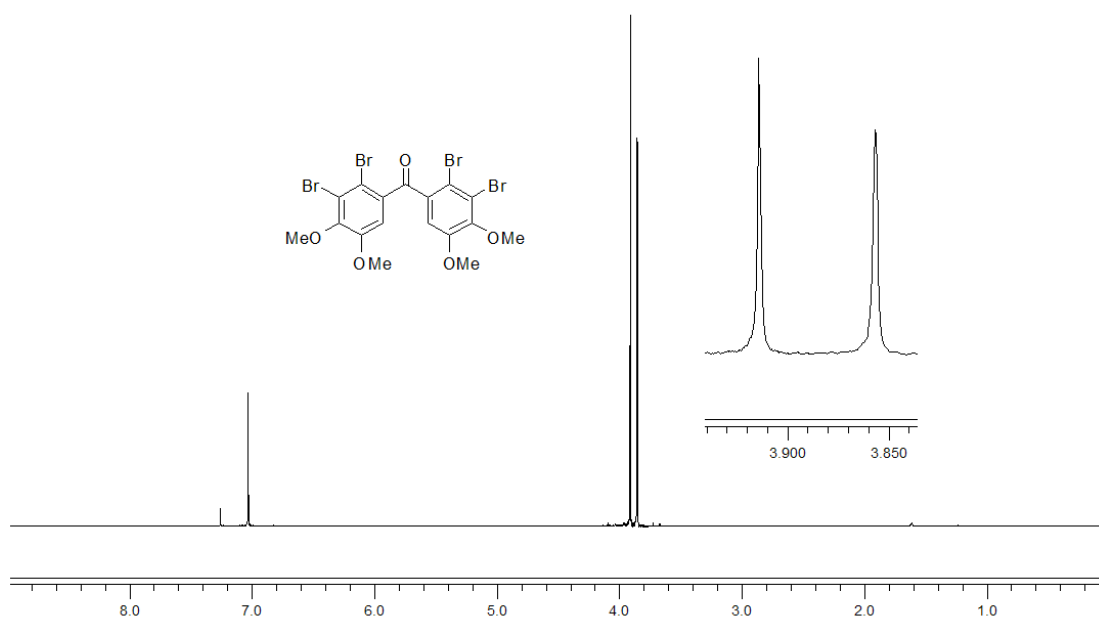
EK 1.2. (2-brom-4,5-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)]metanon (97)'un 200 MHz ^1H ve 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



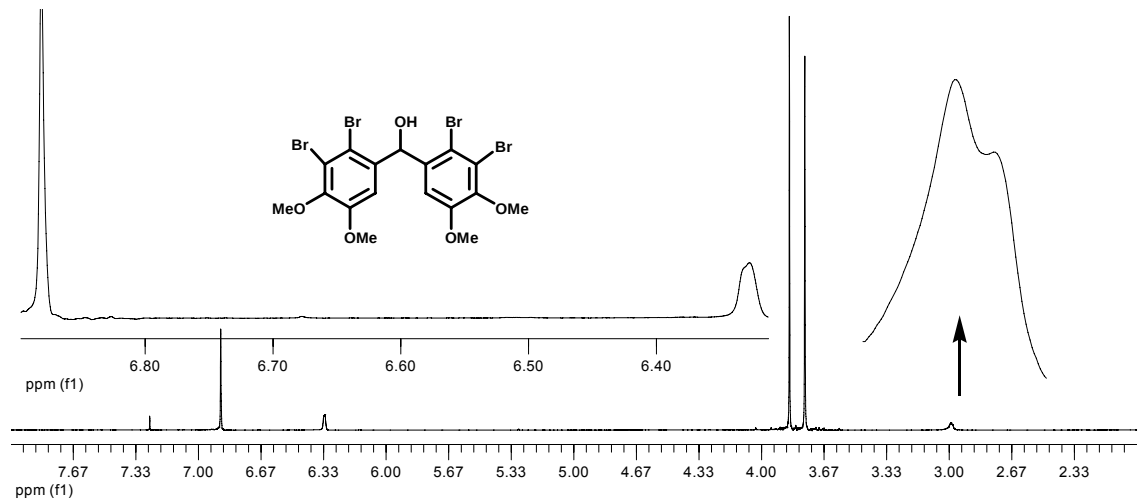
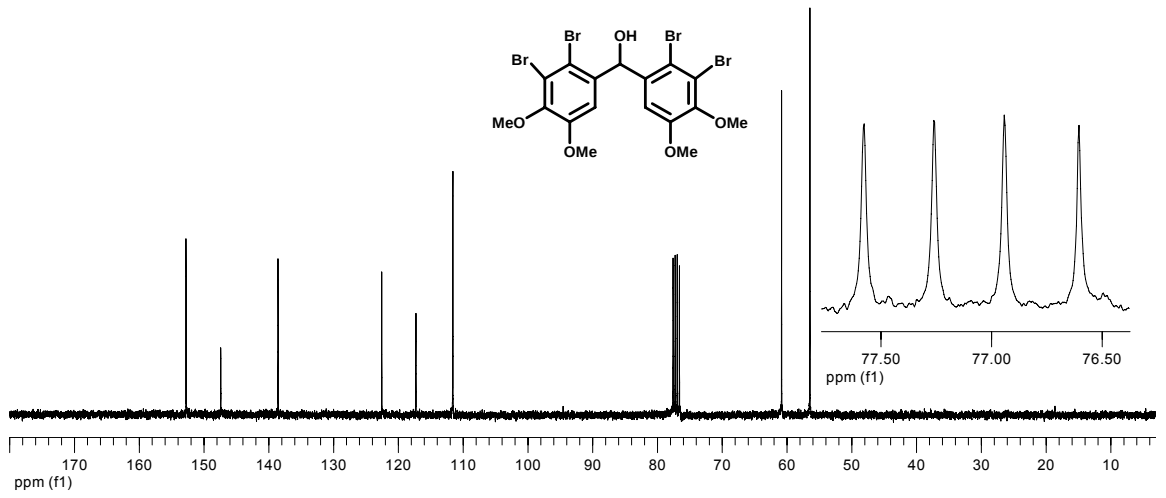
EK 1.3. Bis (2-brom-4,5-dimetoksifenil)]metanon (98)'un 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)



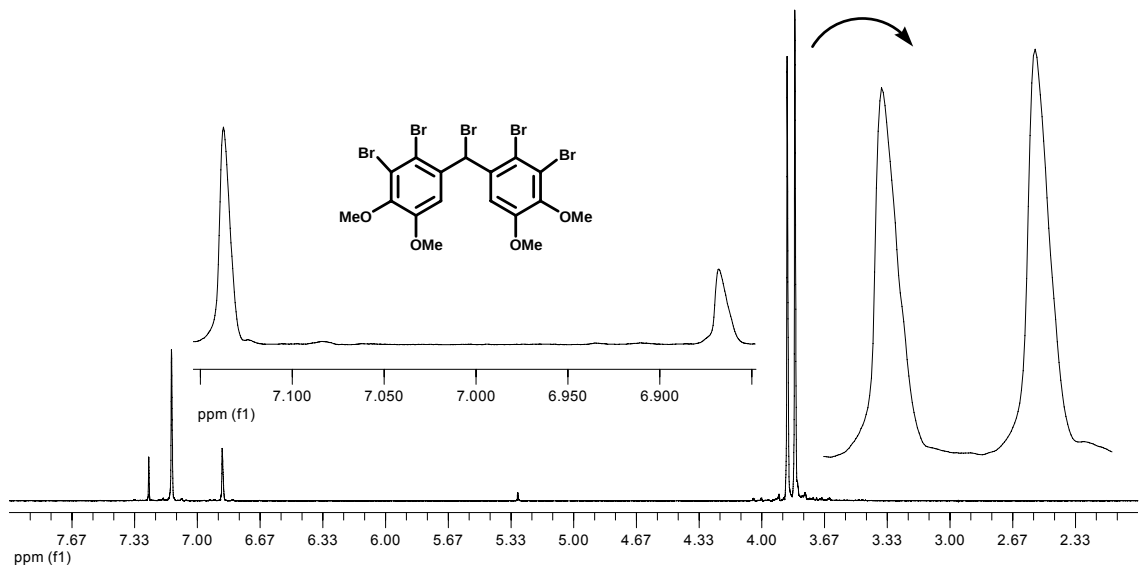
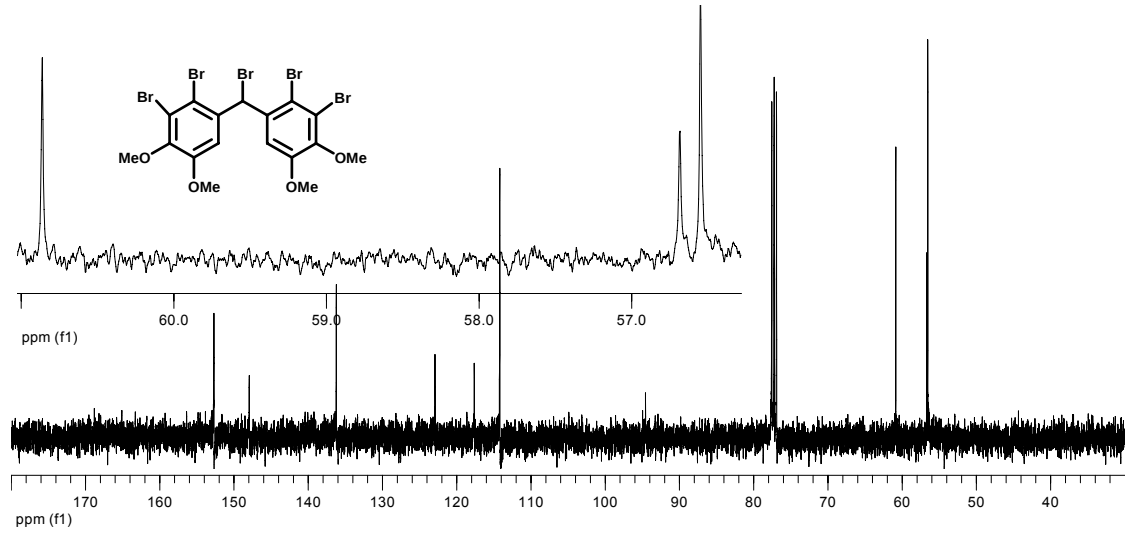
EK 1.4. (2-brom-4,5-dimetoksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)]metanon (100)'un 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)



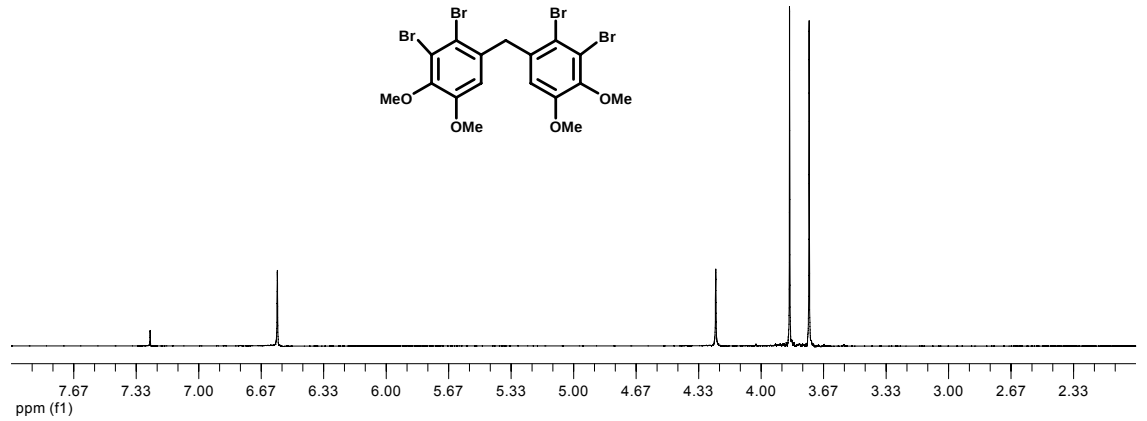
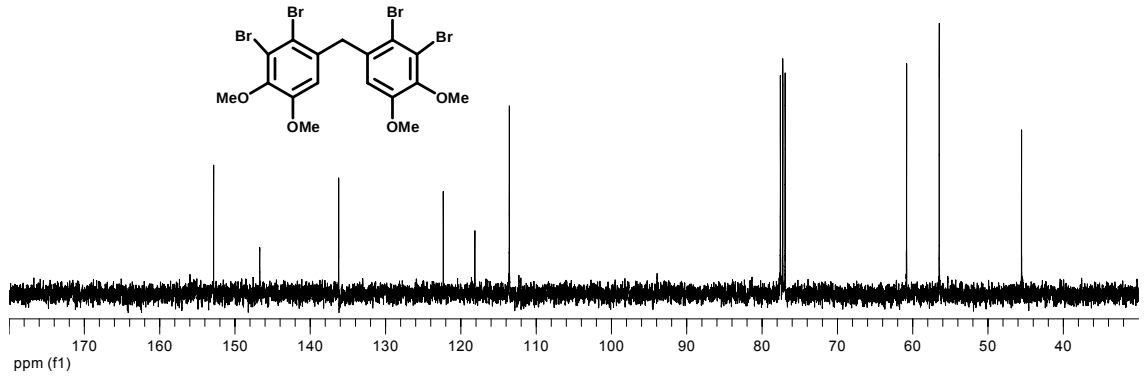
EK 1.5. Bis (2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)]metanon (99)'un 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)



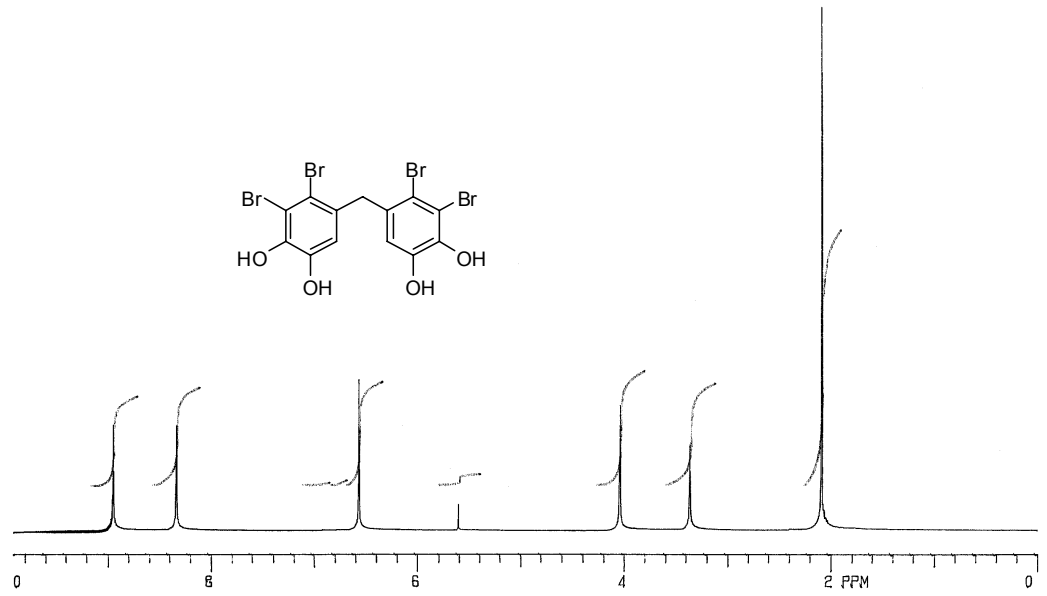
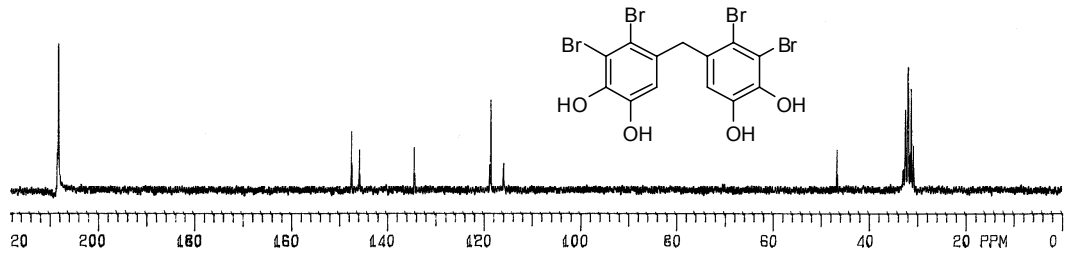
EK 1.6. Bis(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)metanol (101)'ün 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl₃)



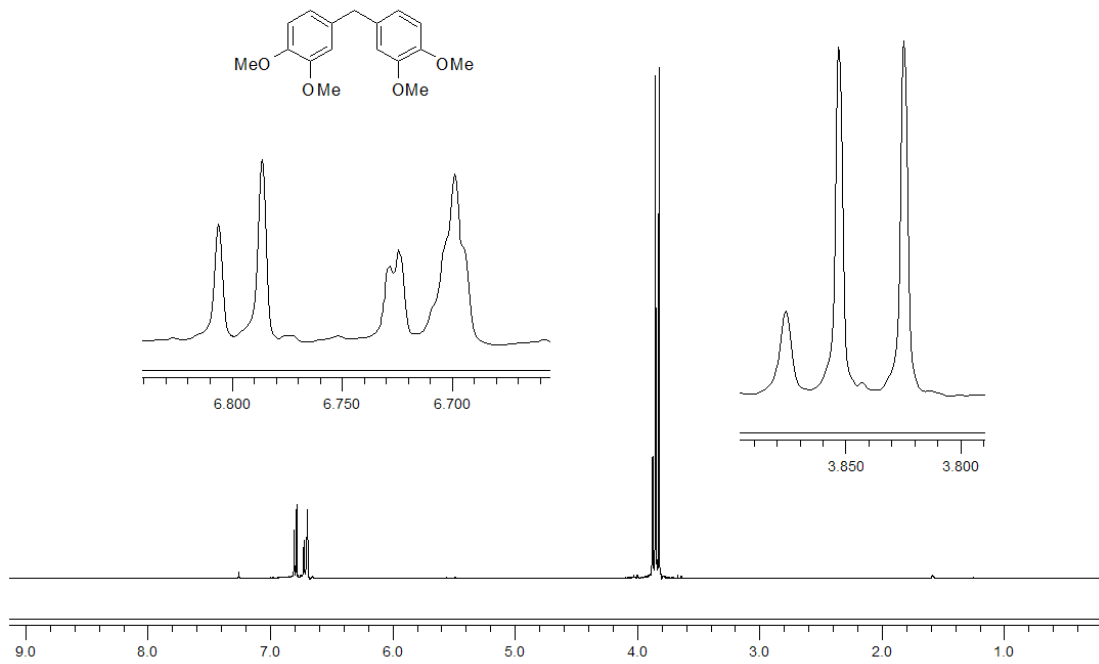
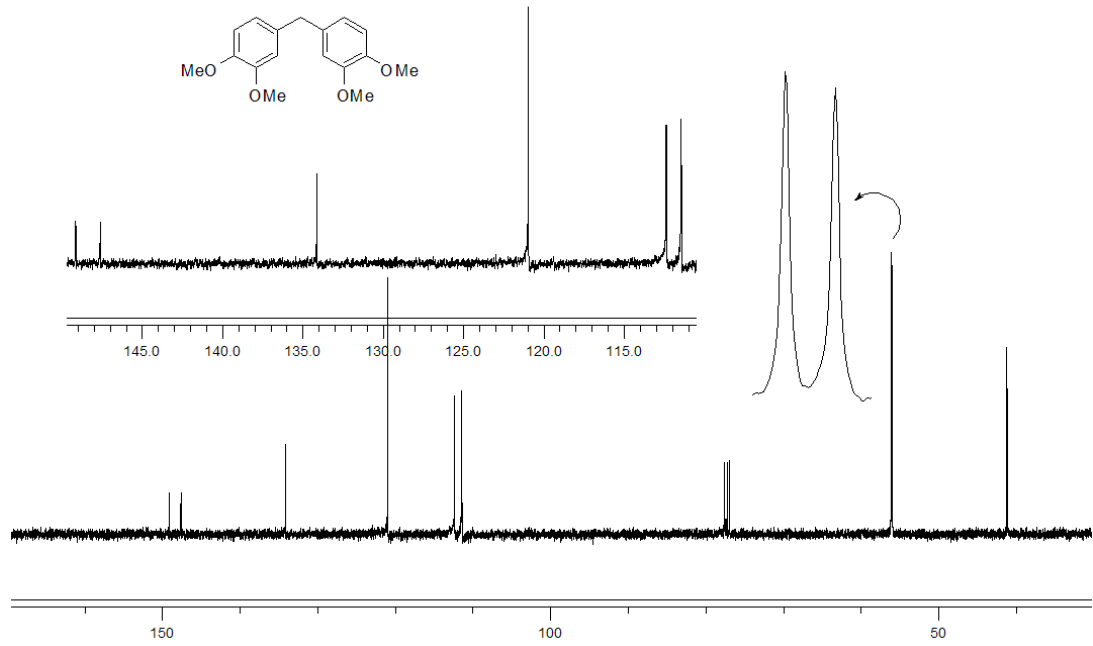
EK 1.7. 5,5'-(brommetilen)bis(3,4-dibrom-1,2-dimetoksibenzen) (102)'in 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)



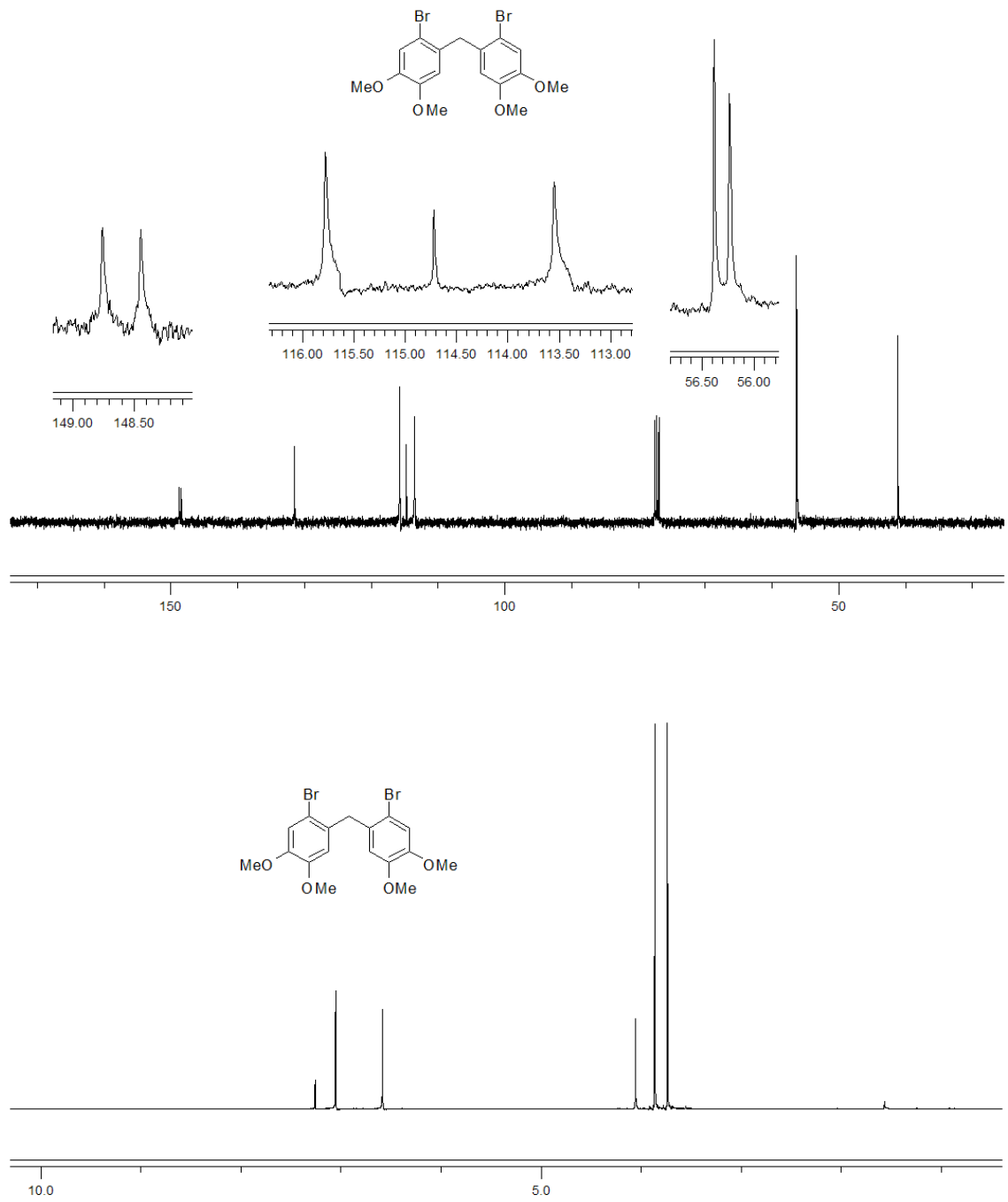
EK 1.8. Bis(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)metan (103)'ın 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)



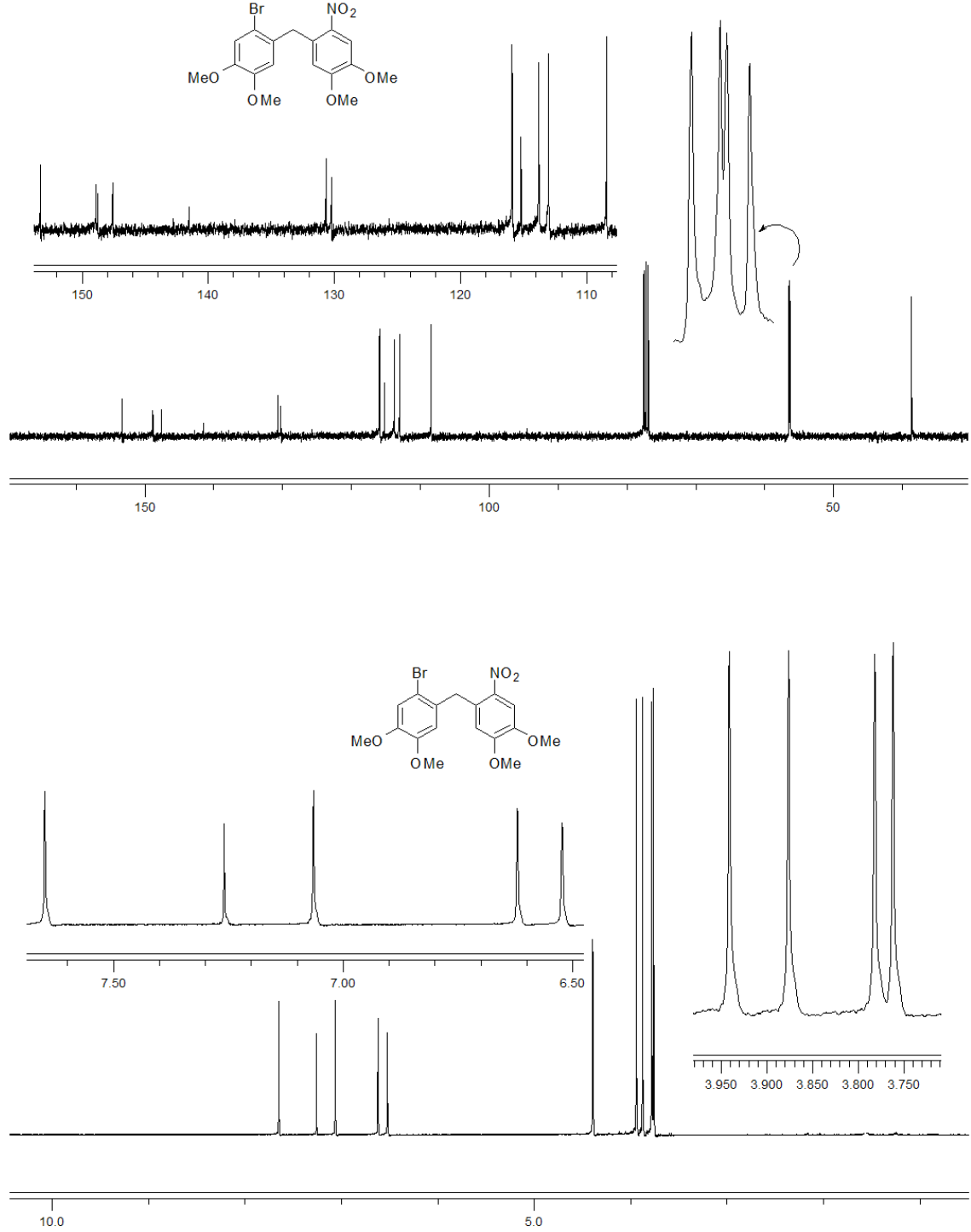
EK 1.9. 5,5'-metilenbis(3,4-dibrombenzen-1,2-diol) (15)'ün 200 MHz ^1H ve 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CD_3COCD_3)



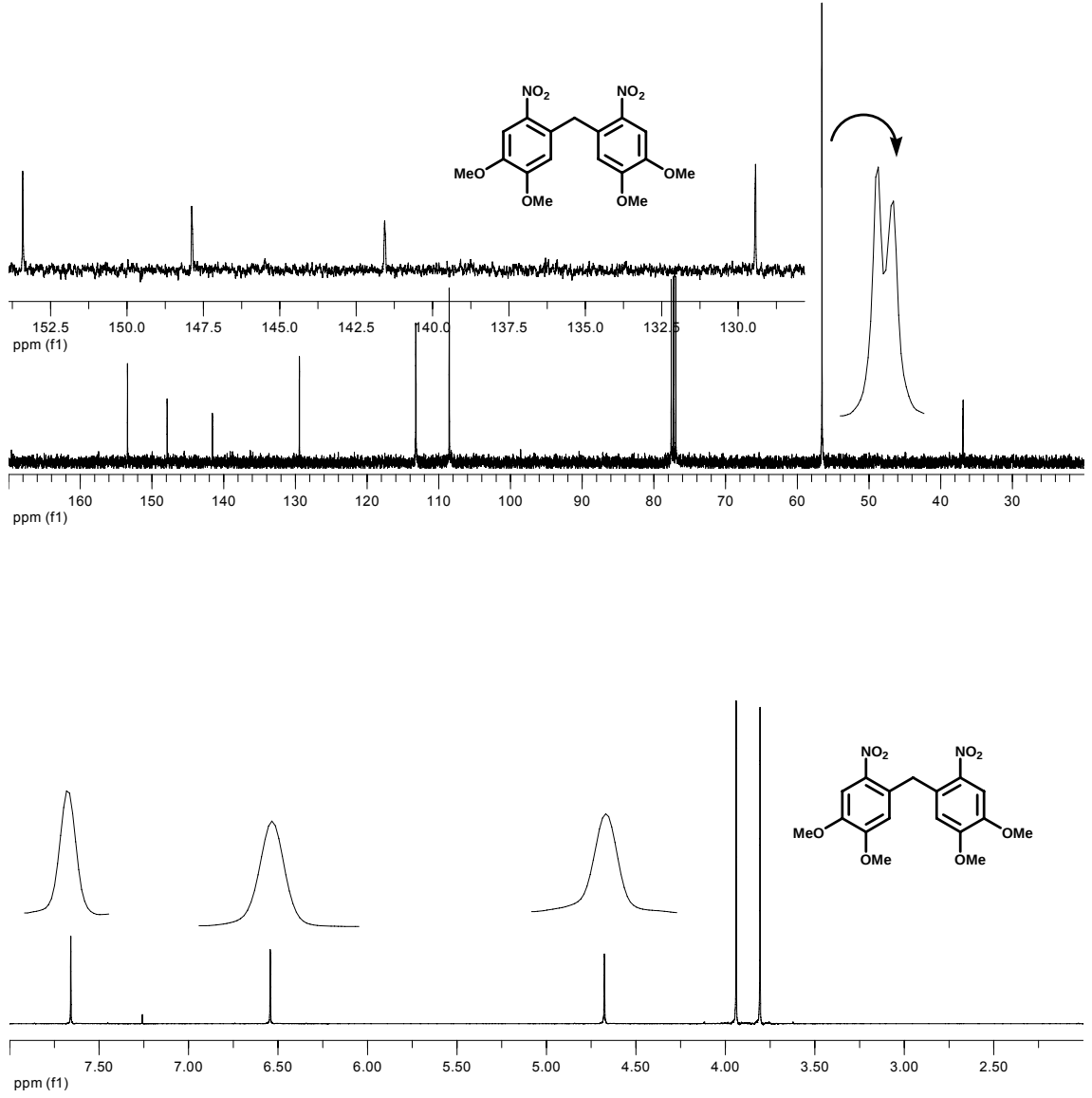
EK 1.10. Bis (3,4-dimetoksifenil)metan (104)'ın 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)



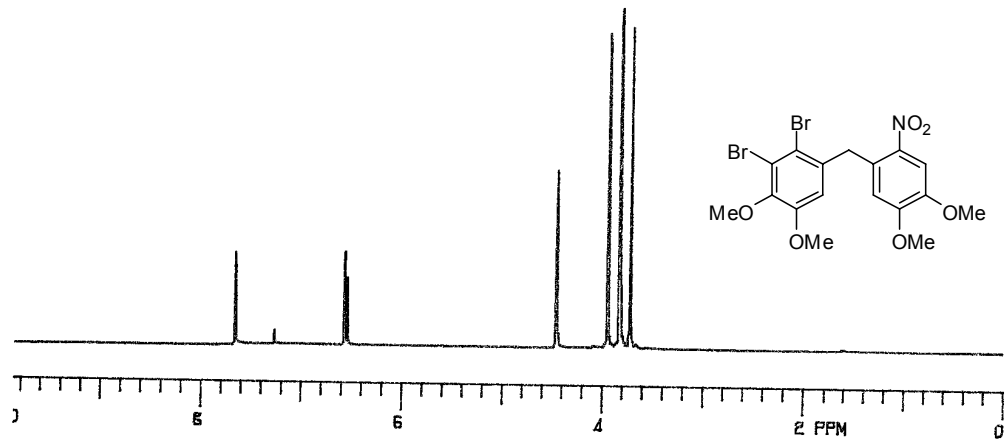
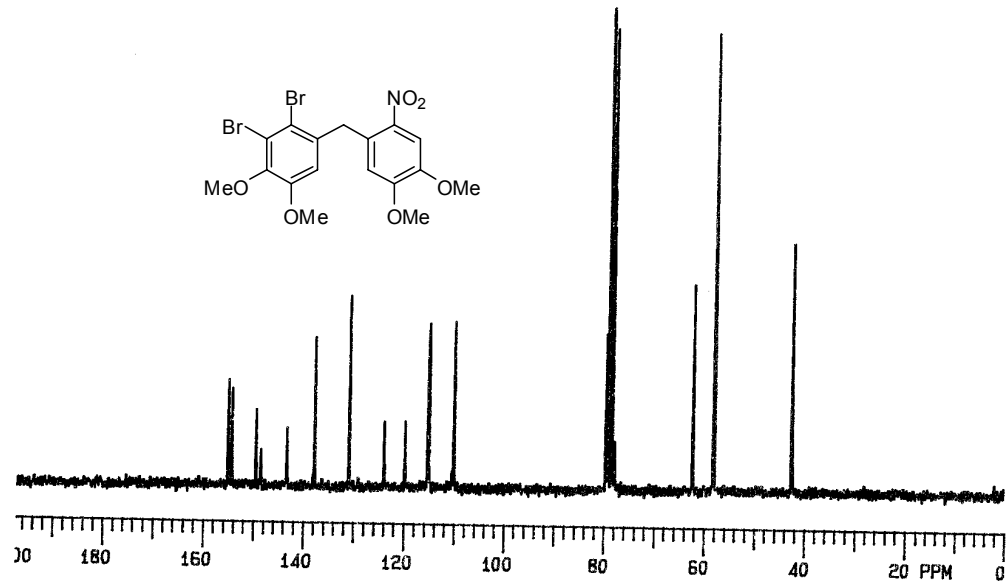
EK 1.11. Bis 2-brom(4,5-dimetoksifenil)metan (105)'ın 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



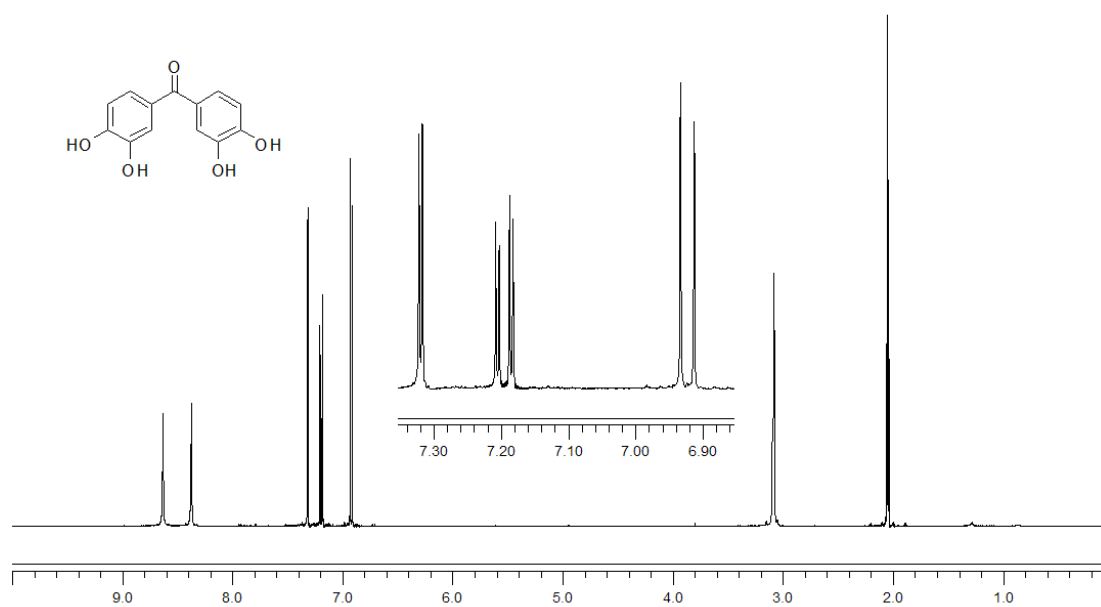
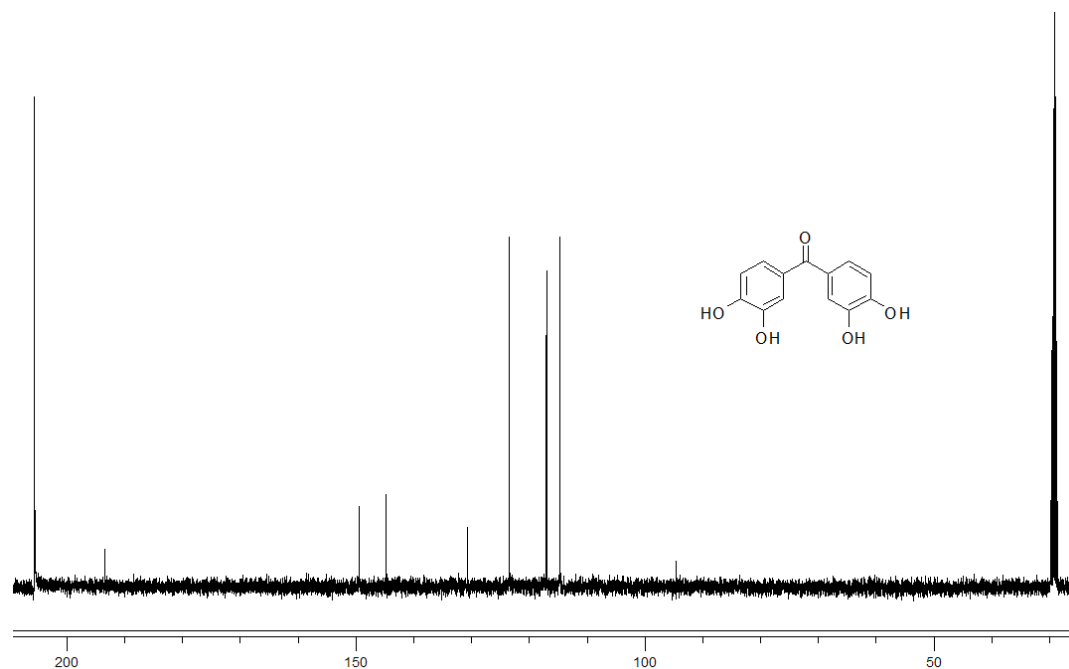
EK 1.12. 1-brom-2-(4,5-dimetoksi-2-nitrobenzil)-4,5-dimetoksibenzen (106)'in 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



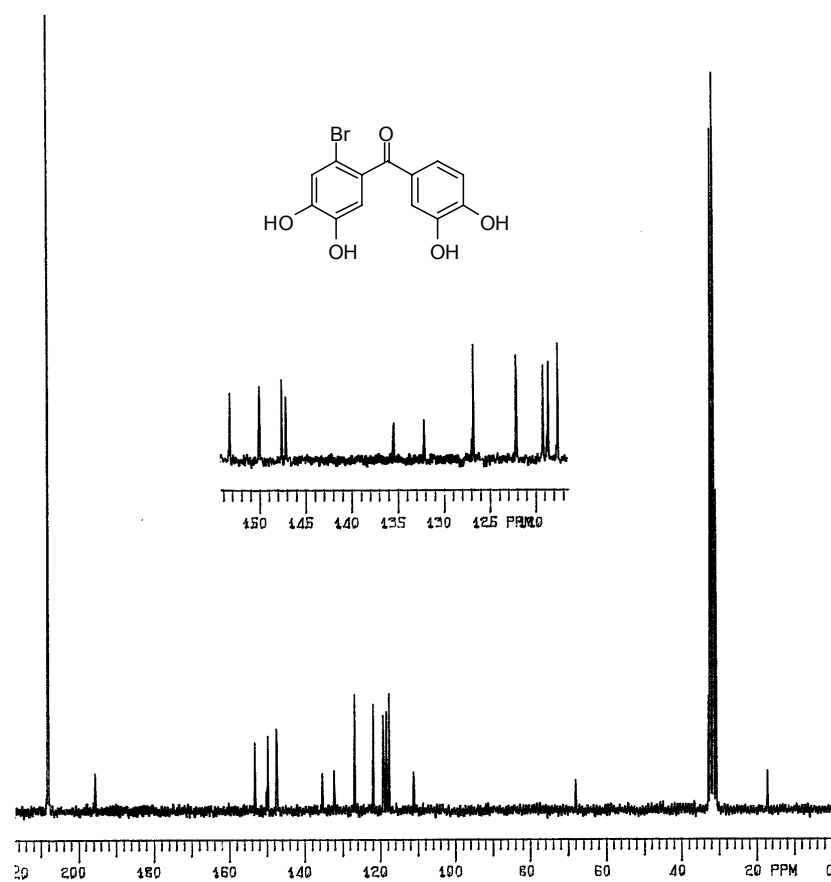
EK 1.13. Bis(4,5-dimetoksi-2-nitrofenil)metan (**107**)'ın 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



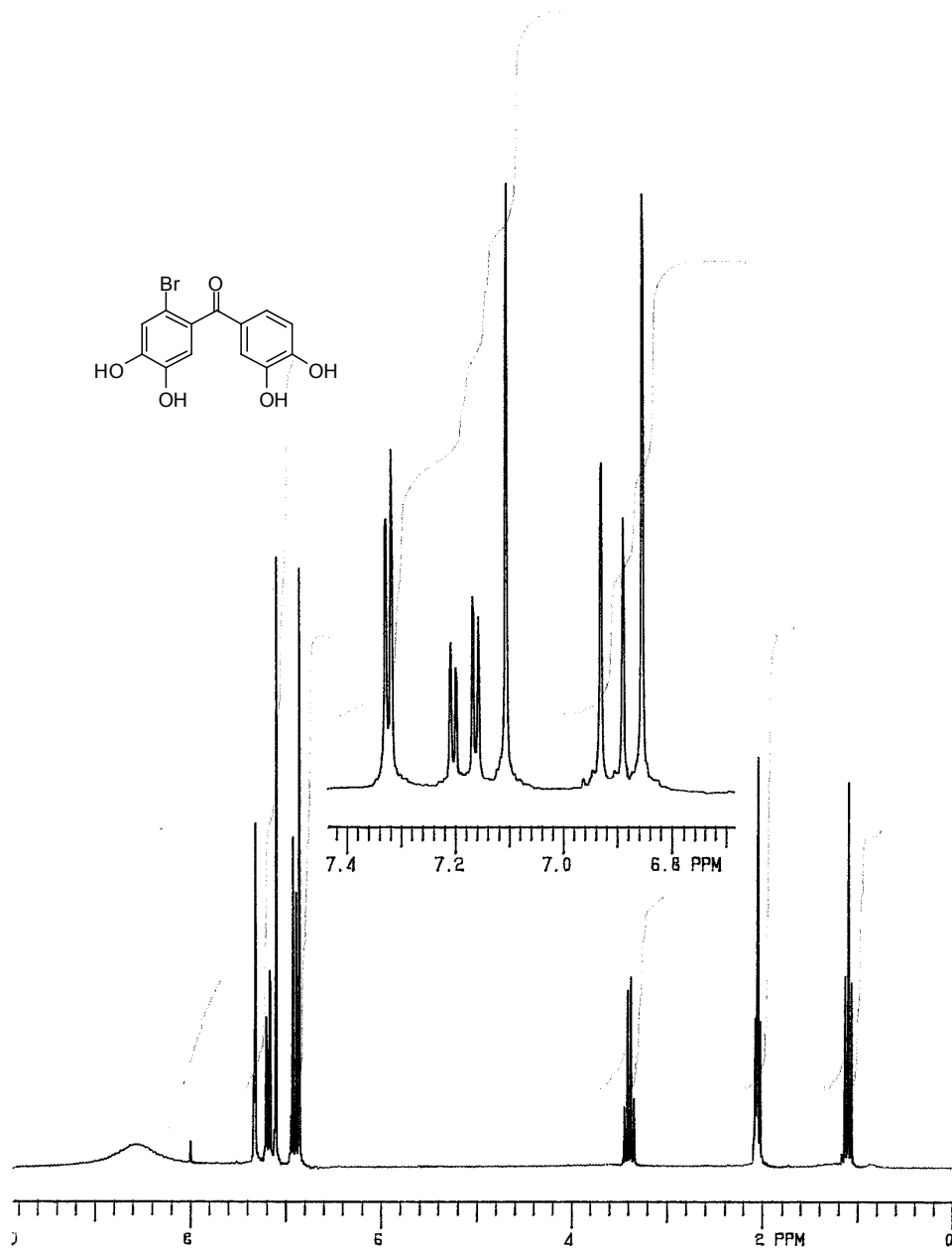
EK 1.14. 2,3-dibrom-1-(4,5-dimetoksi-2-nitrobenzil)-4,5-dimetoksibenzen (108)'in 200 MHz ¹H ve 50 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)



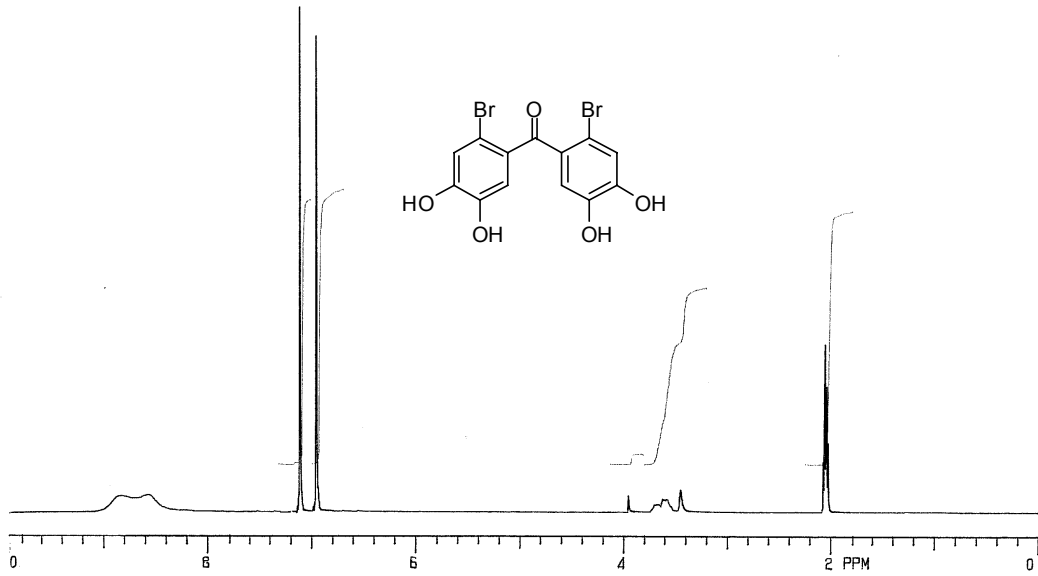
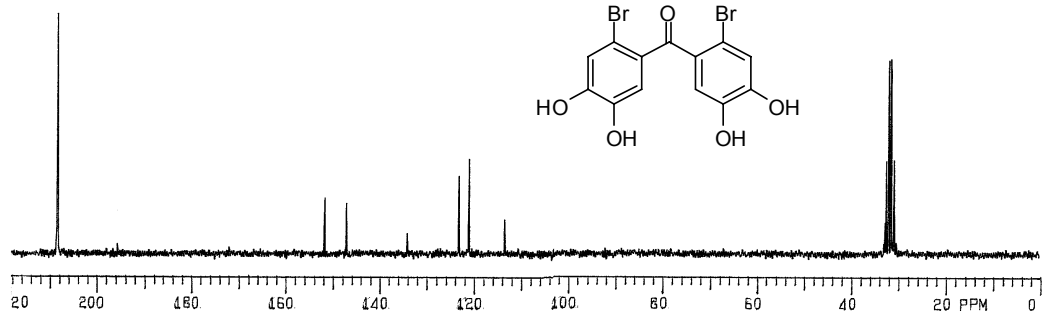
EK 1.15. Bis(3,4-dihidroksifenil)metanon (109)'un 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CD_3COCD_3)



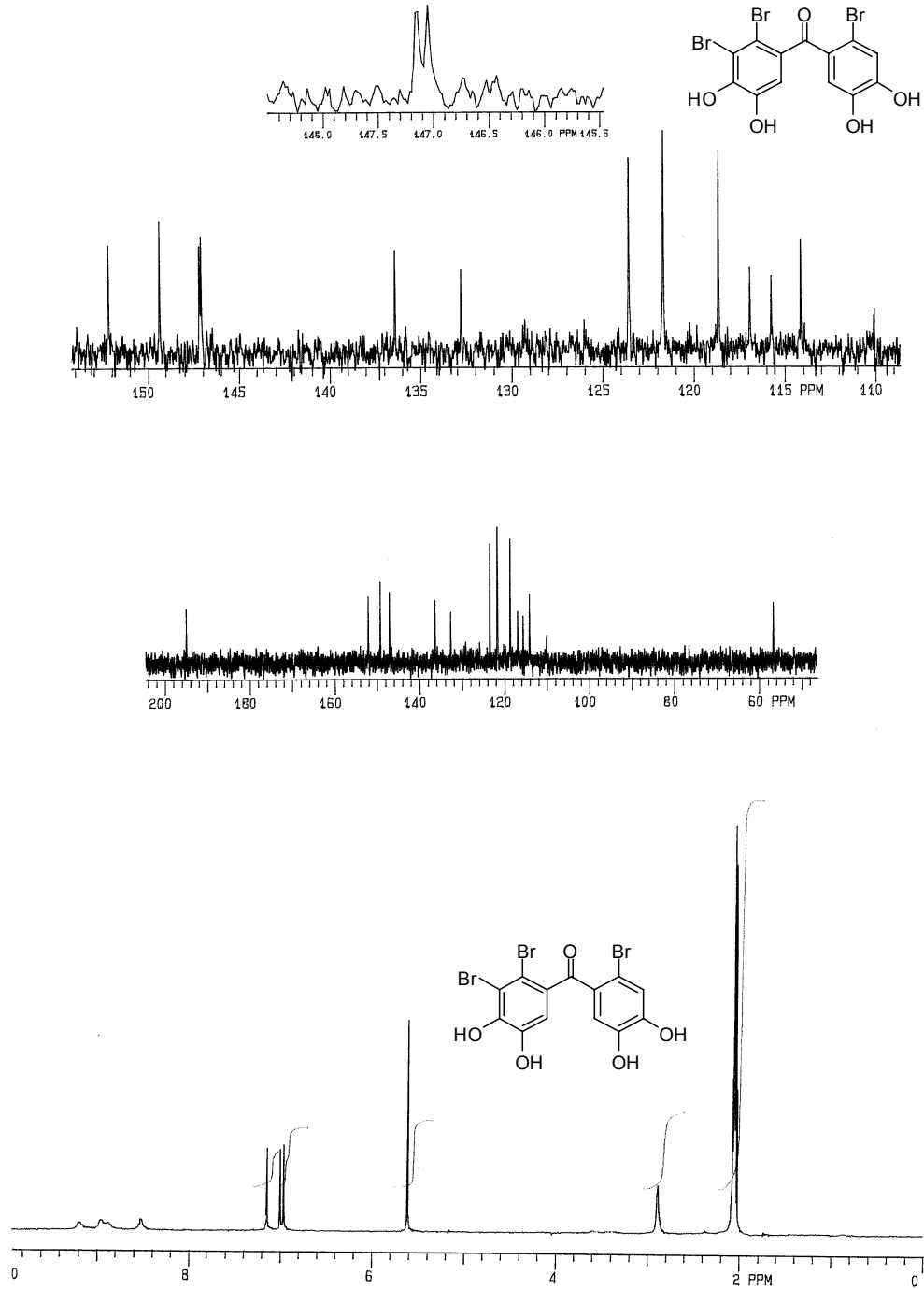
EK 1.16. (2-brom-4,5-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (110)'un 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CD_3COCD_3)



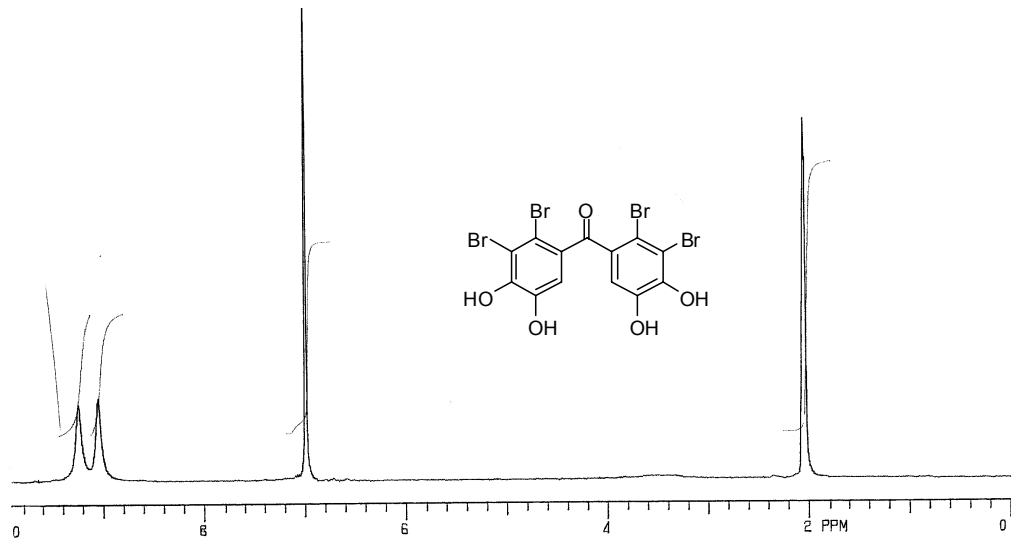
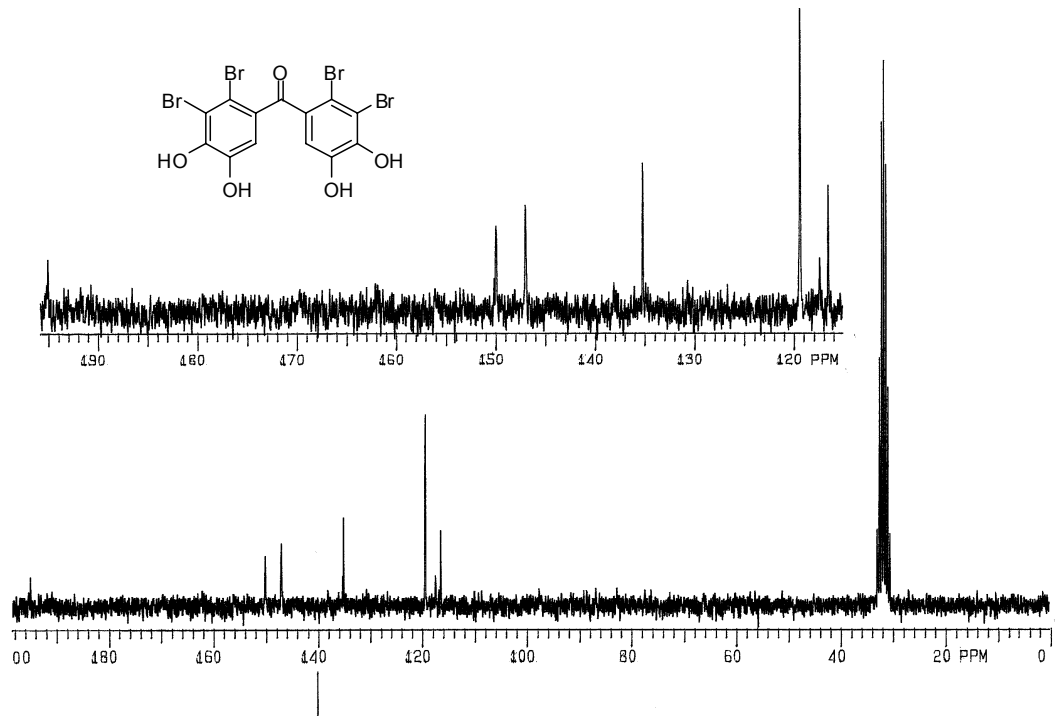
EK 1.17. (2-brom-4,5-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (110)'un 200 MHz ^1H ve 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CD_3COCD_3)



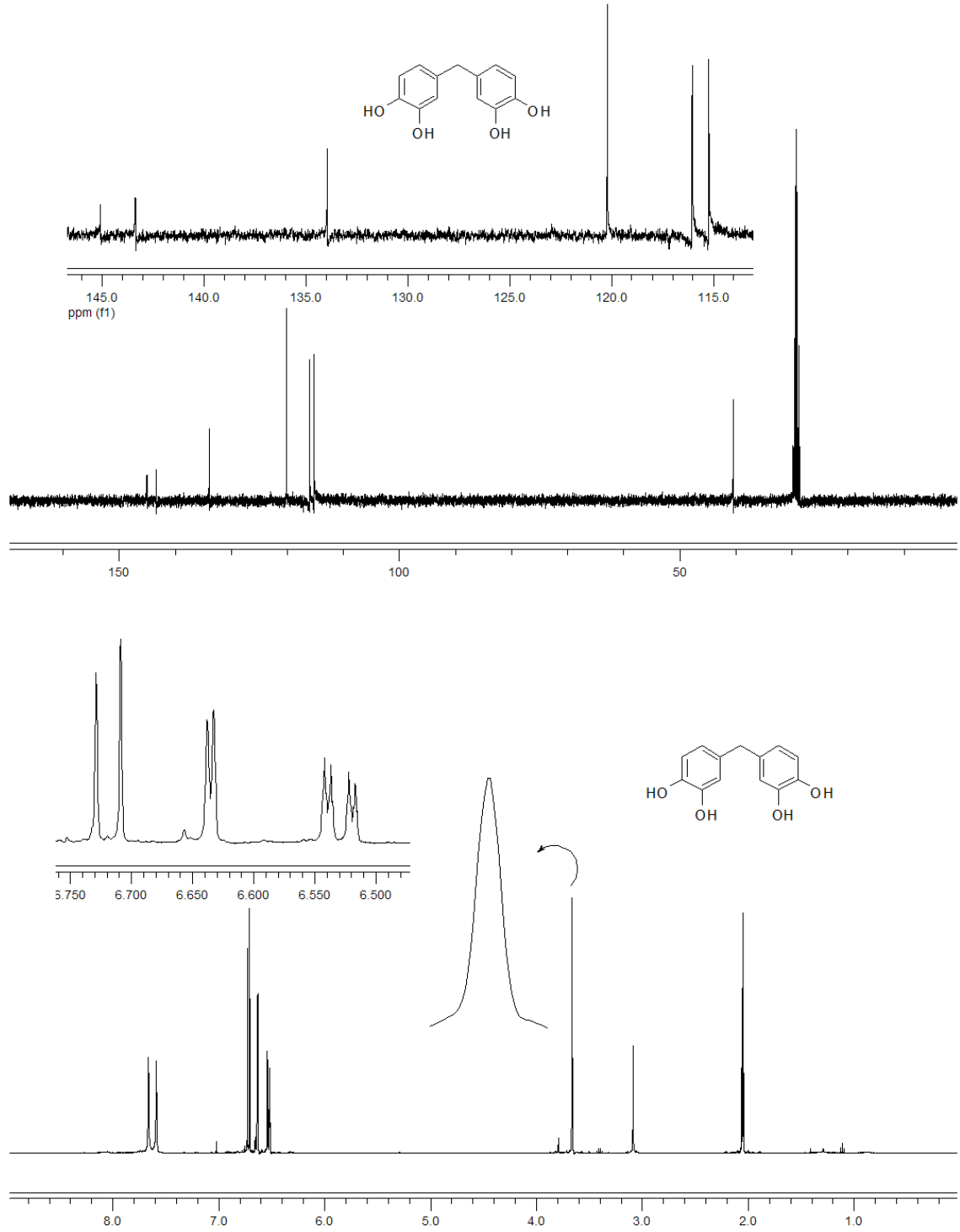
EK 1.18. Bis(2-brom-4,5-dihidroksifenil)metanon (111)'un 200 MHz ¹H ve 50 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CD₃COCD₃)



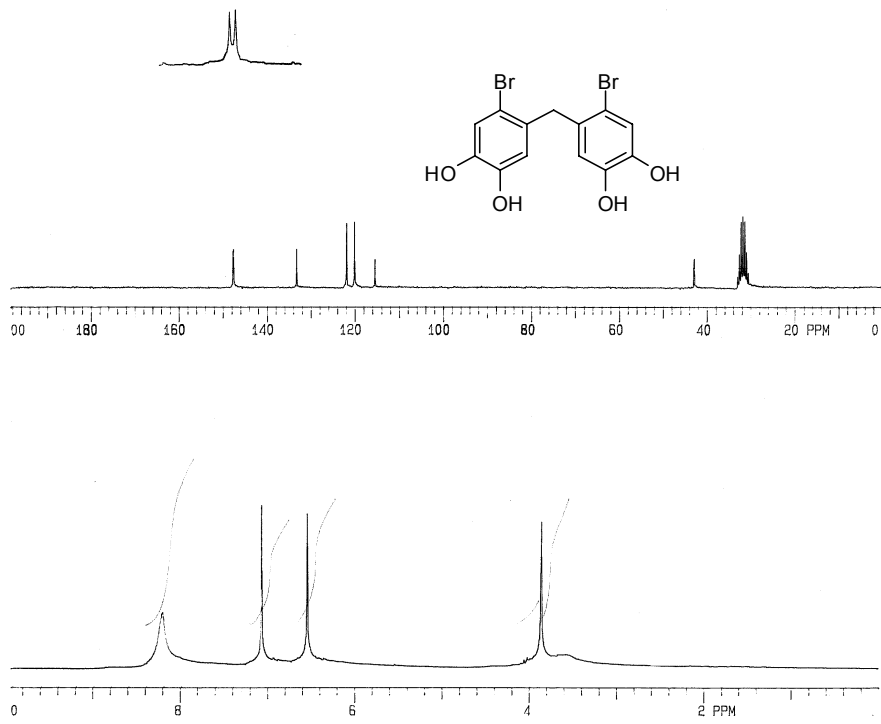
EK 1.19. (2-brom-4,5-dihidroksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)metanon (113)'un 200 MHz ^1H ve 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CD_3COCD_3)



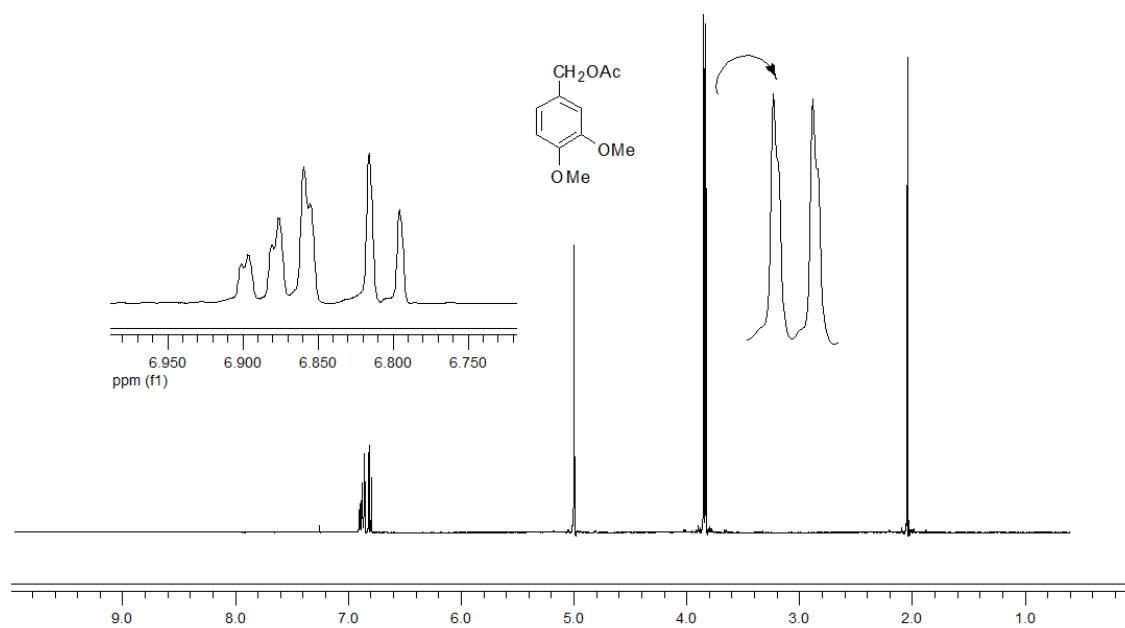
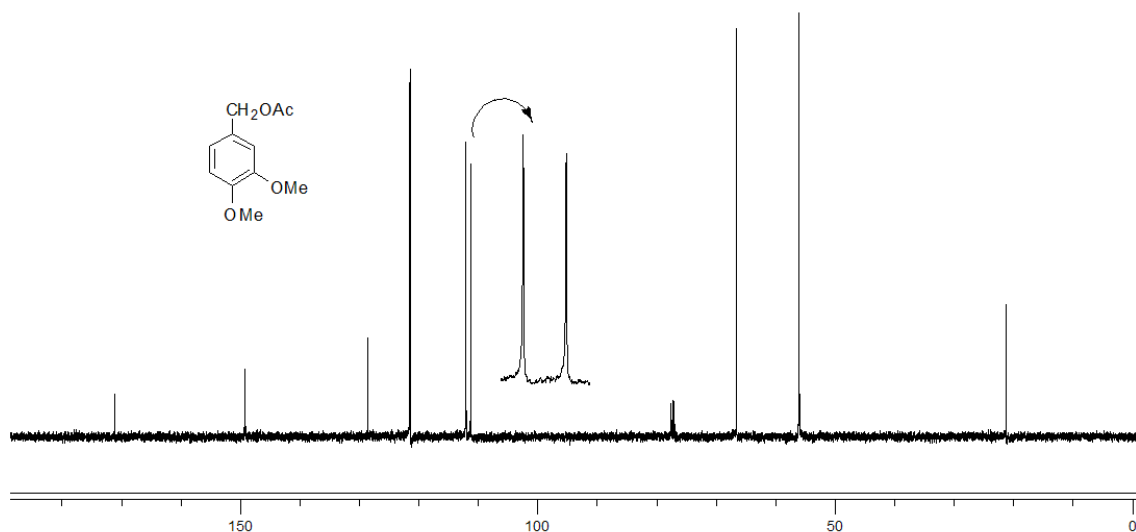
EK 1.20. Bis(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)metanon (112)'un 200 MHz ¹H ve 50 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CD₃COCD₃)



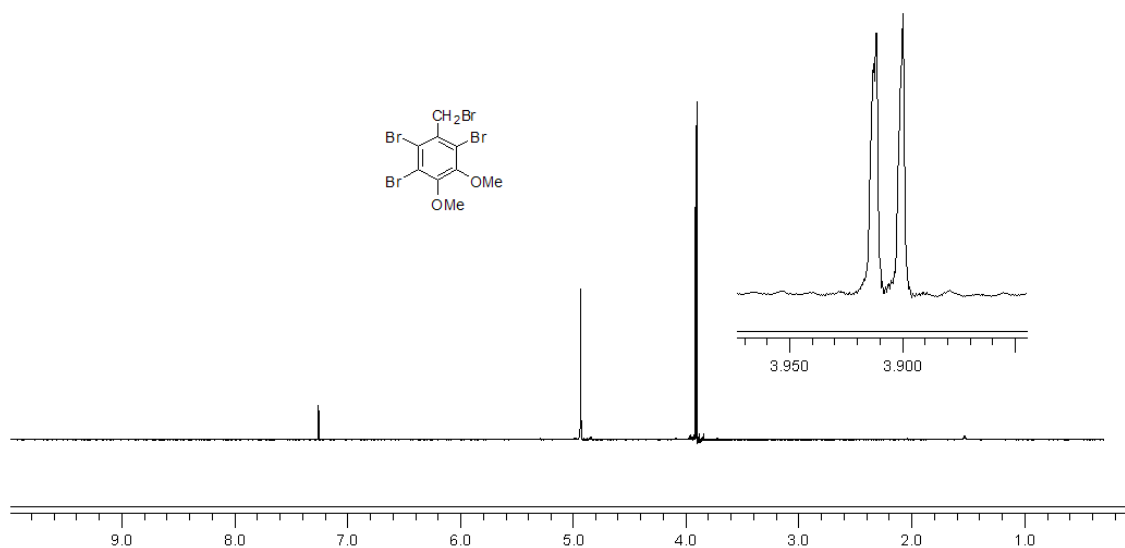
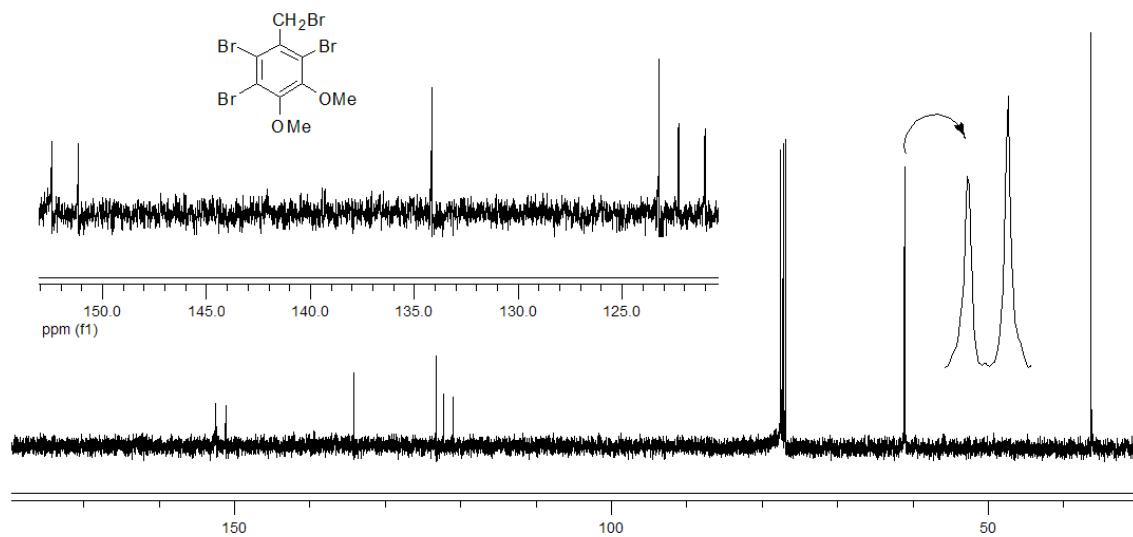
EK 1.21. 4,4'-metilendibenzen-1,2-diol (114)'ün 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CD_3COCD_3)



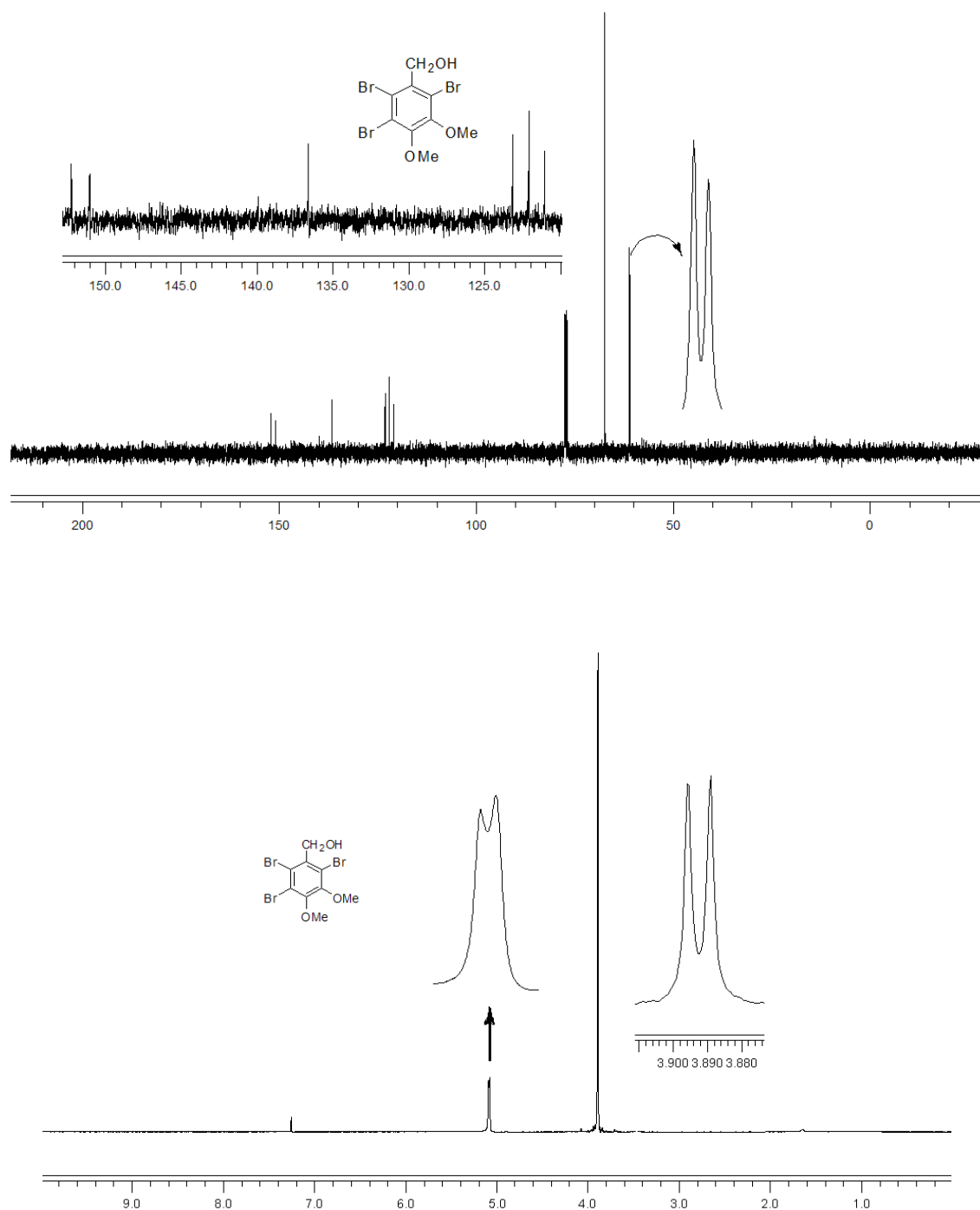
EK 1.22. 5,5'-metilenbis(4-brombenzen-1,2-diol) (115)'ün 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CD_3COCD_3)



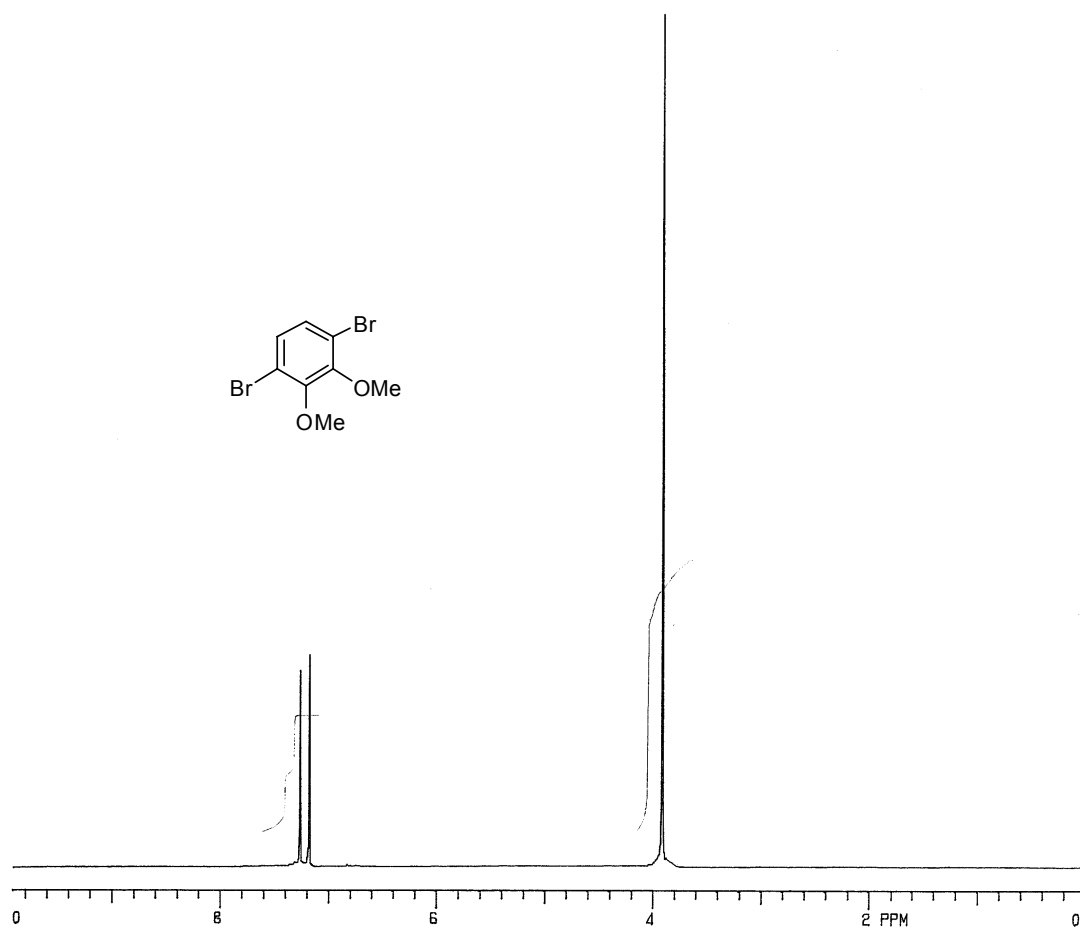
EK 1.23. 3,4-dimetoksibenzil asetat (117)'in 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)



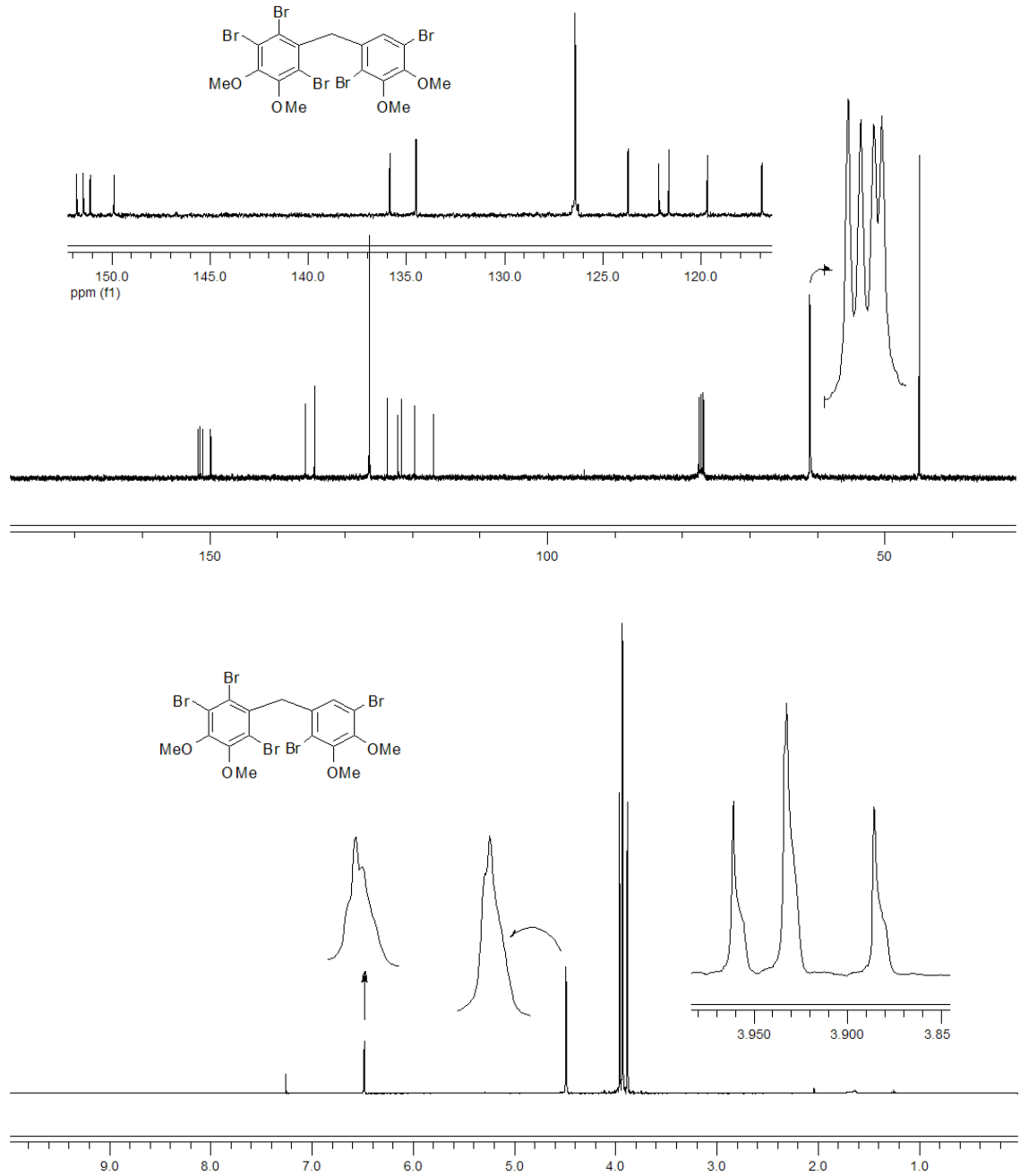
EK 1.24. 1,2,4-tribrom-3-(brommetil)-5,6-dimetoksibenzen (118)'in 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



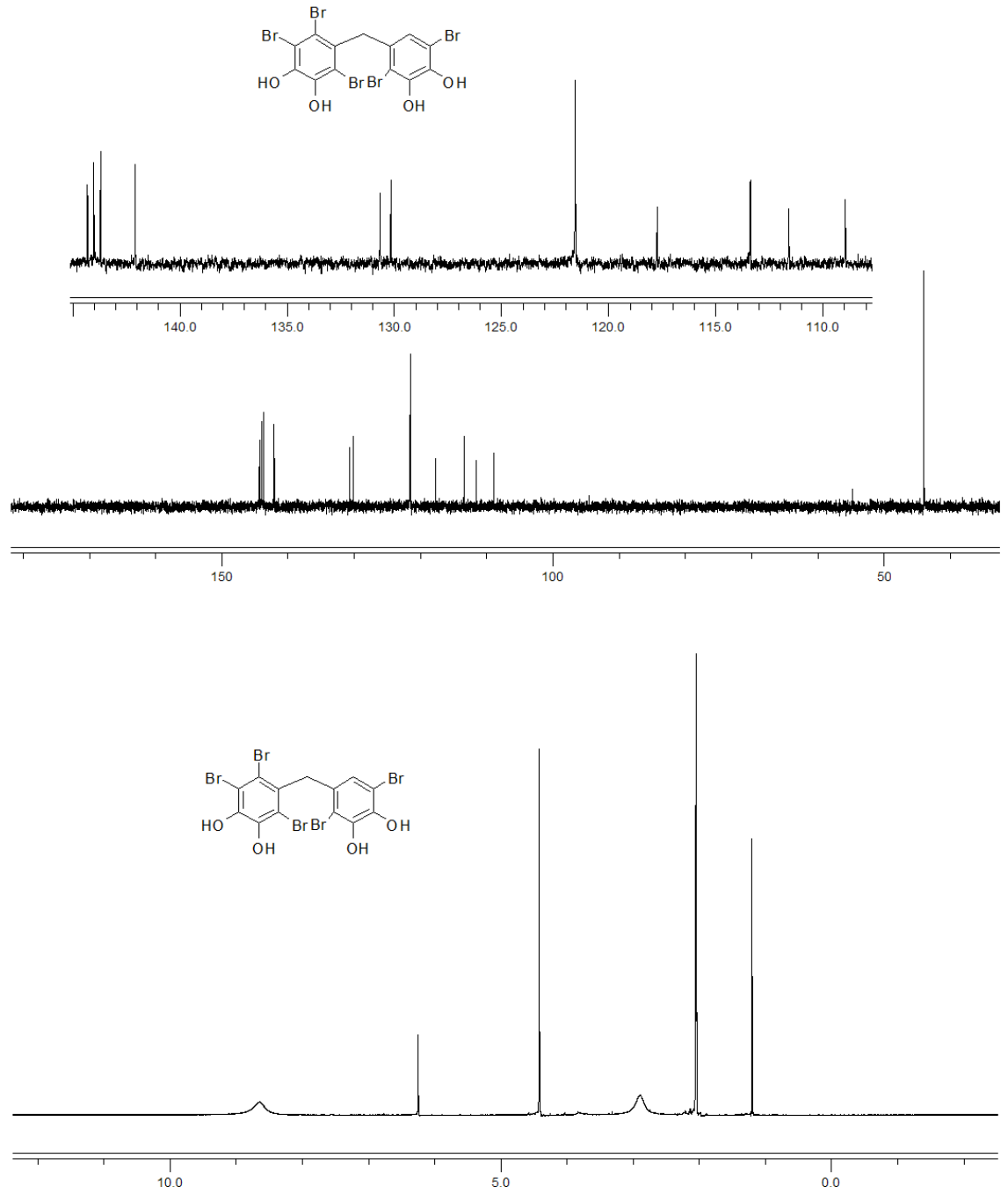
EK 1.25. 2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksifenil)metanol (119)'ün 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)



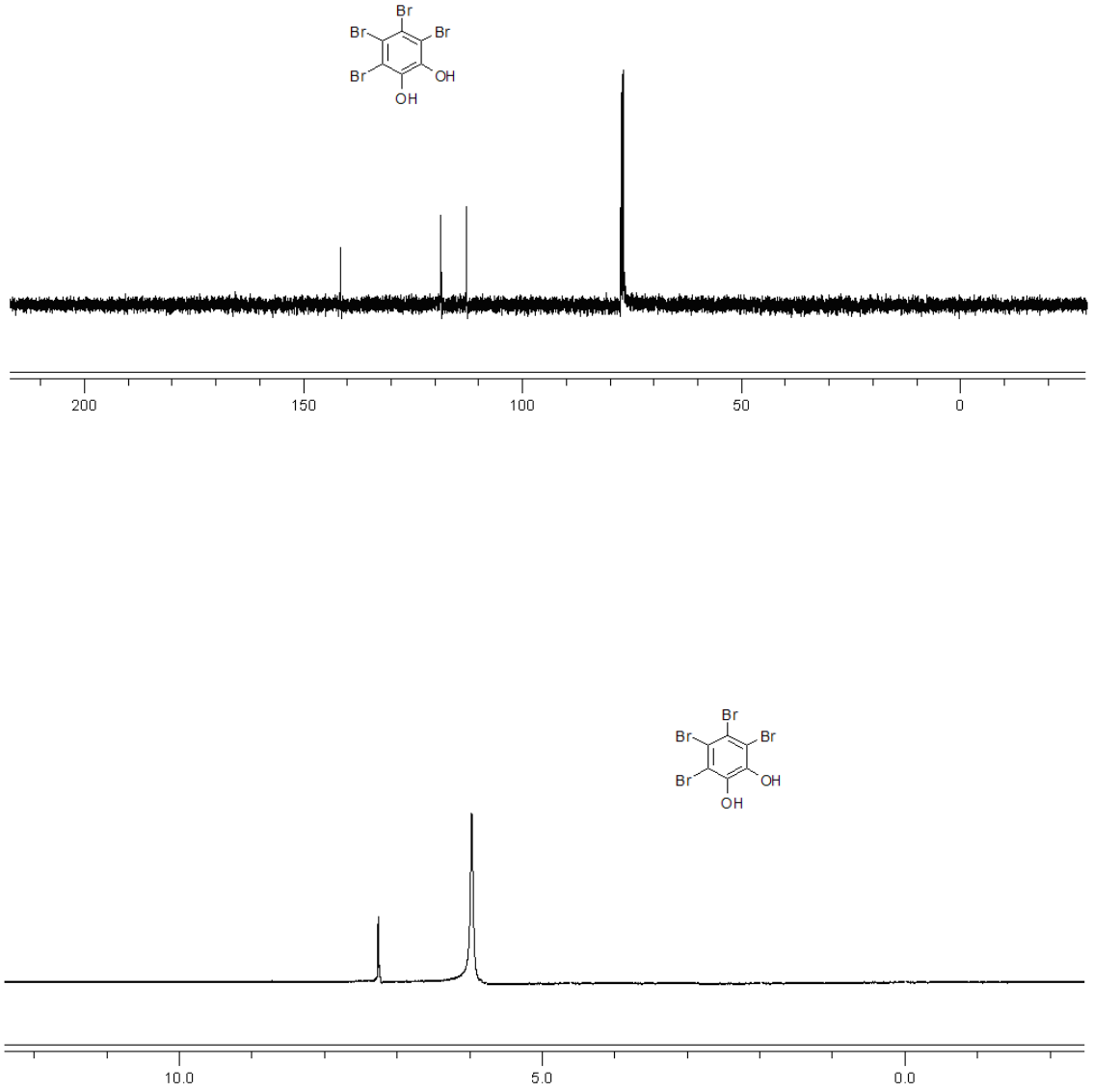
EK 1.26. 1,4-dibrom-2,3-dimetoksibenzen (120)'in 400 MHz ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)



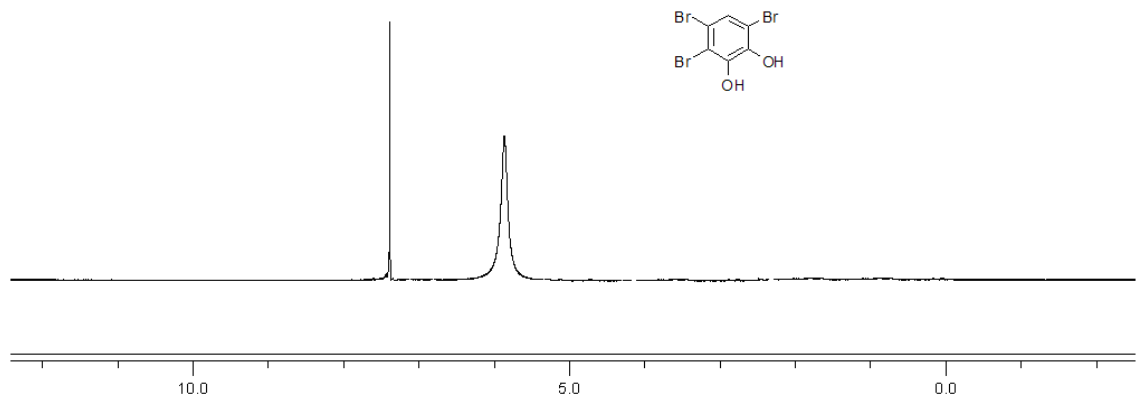
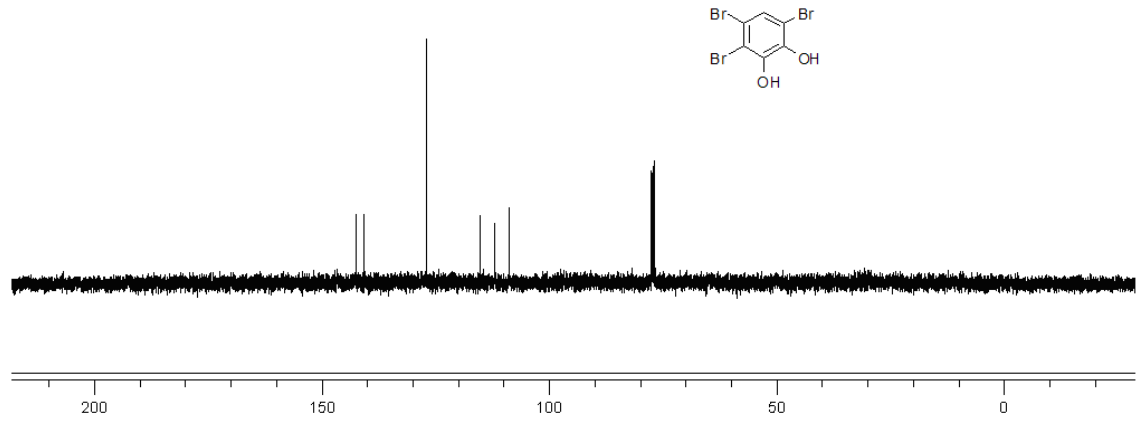
EK 1.27. 1,2,4-tribrom-3-(2,5-dibrom-3,4-dimetoksibenzyl)-5,6-dimetoksibenzen (121)'in 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



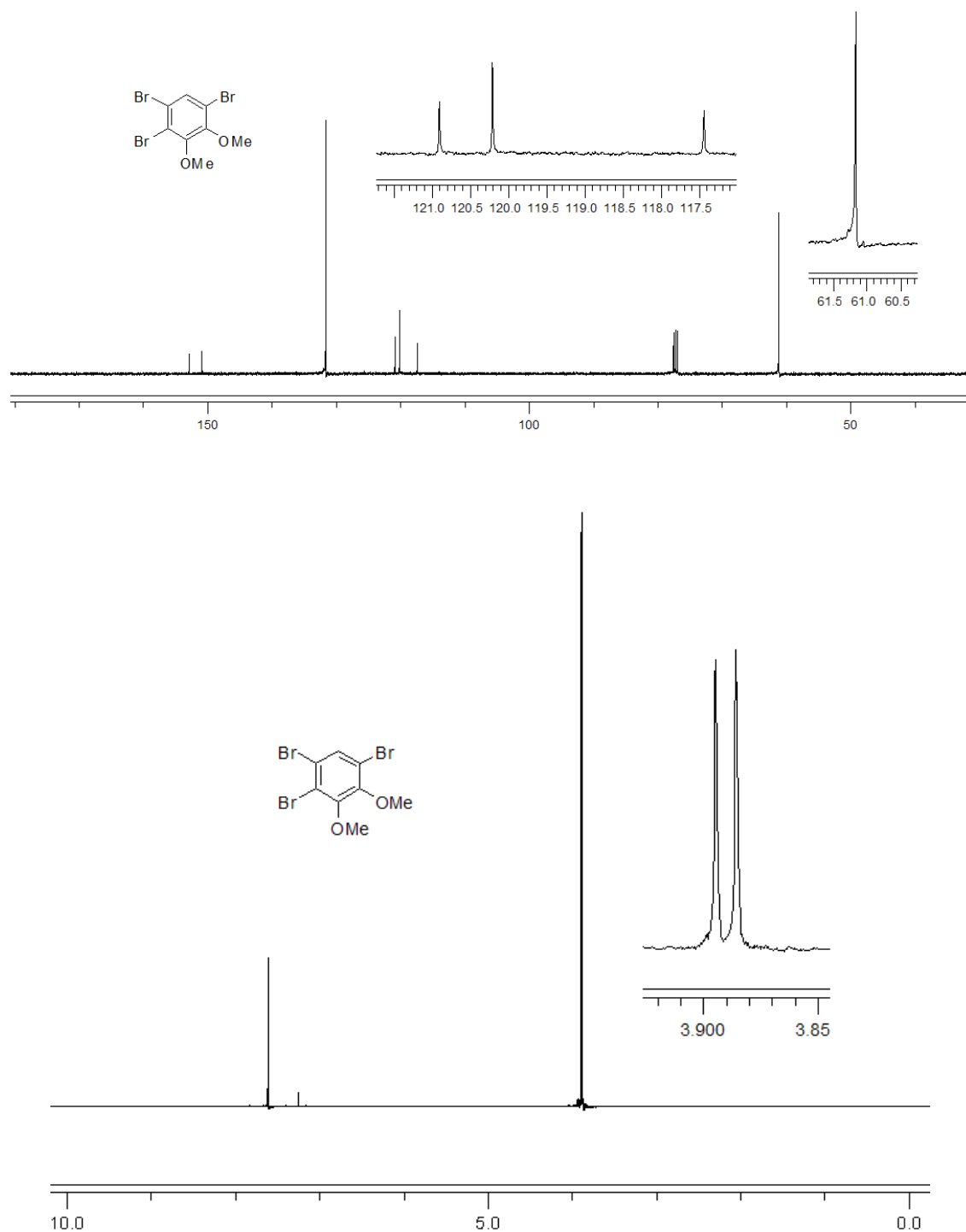
EK 1.28. 3,4,6-tribrom-5-(2,5-dibrom-3,4-dihidroksibenzil)benzen-1,2-diol (29)'ün 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



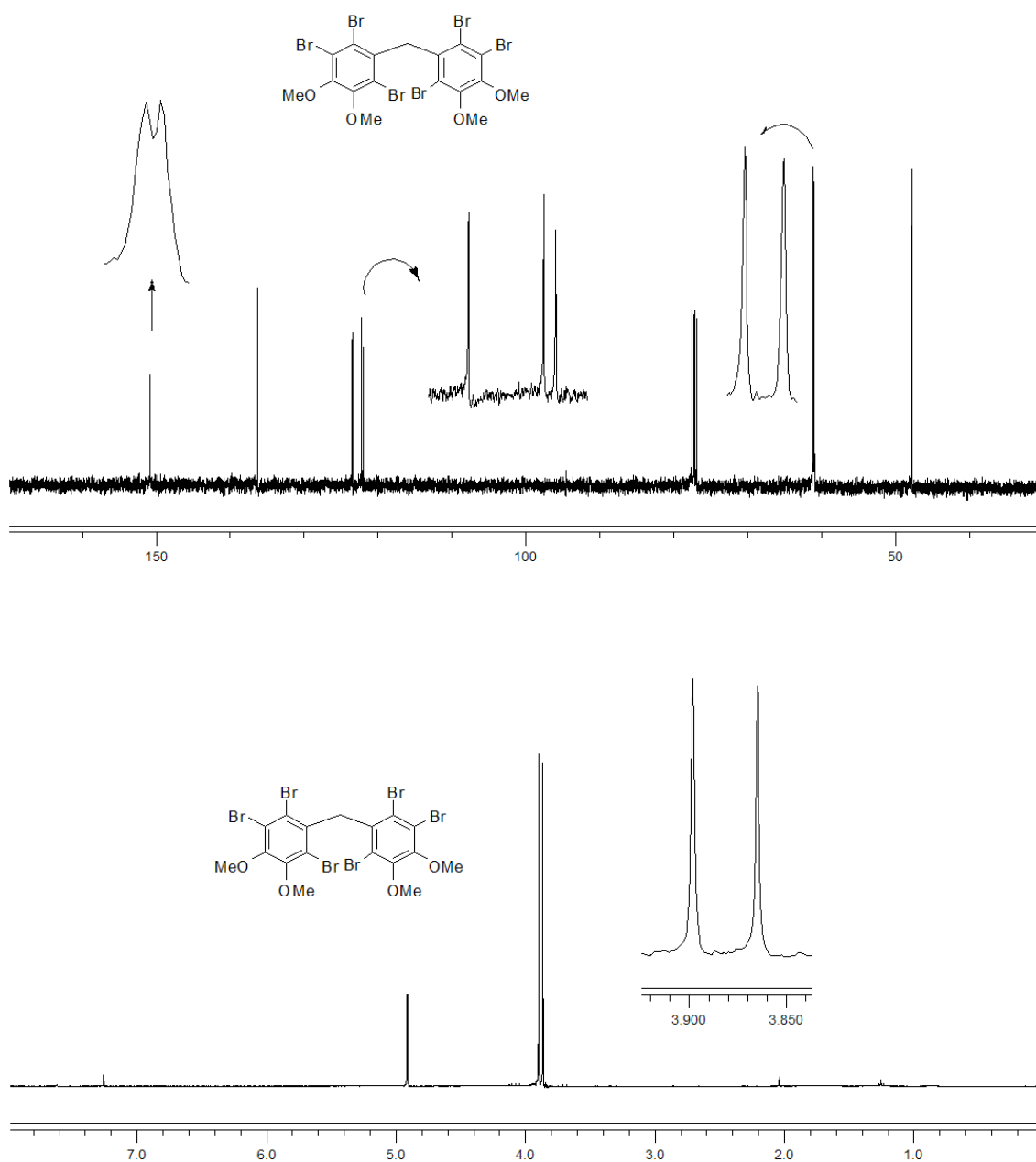
EK 1.29. 3,4,5,6-tetrabrombenzen-1,2-diol (122)'ün 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



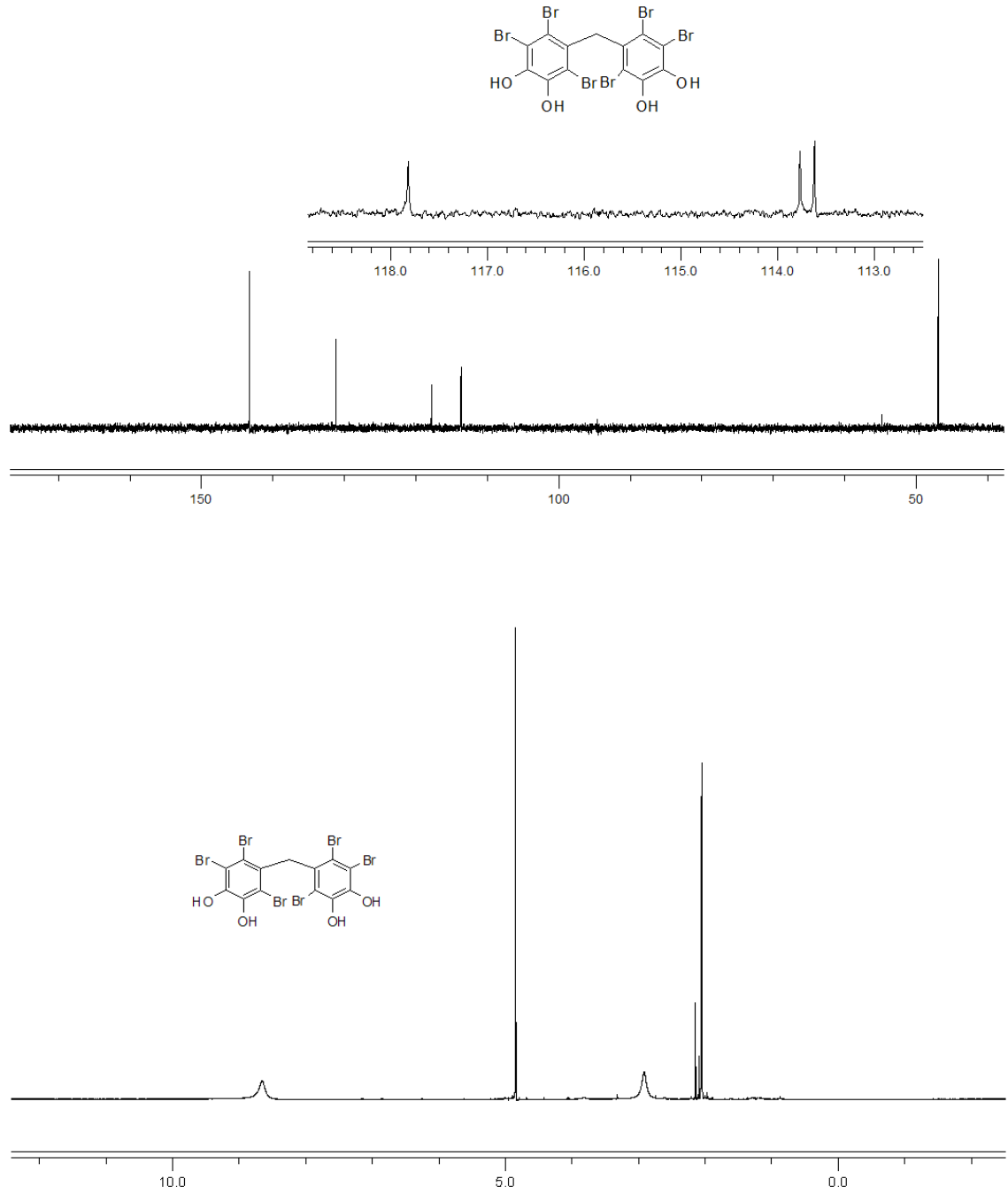
EK 1.30. 3,4,6-tribrombenzen-1,2-diol (123)'ün 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



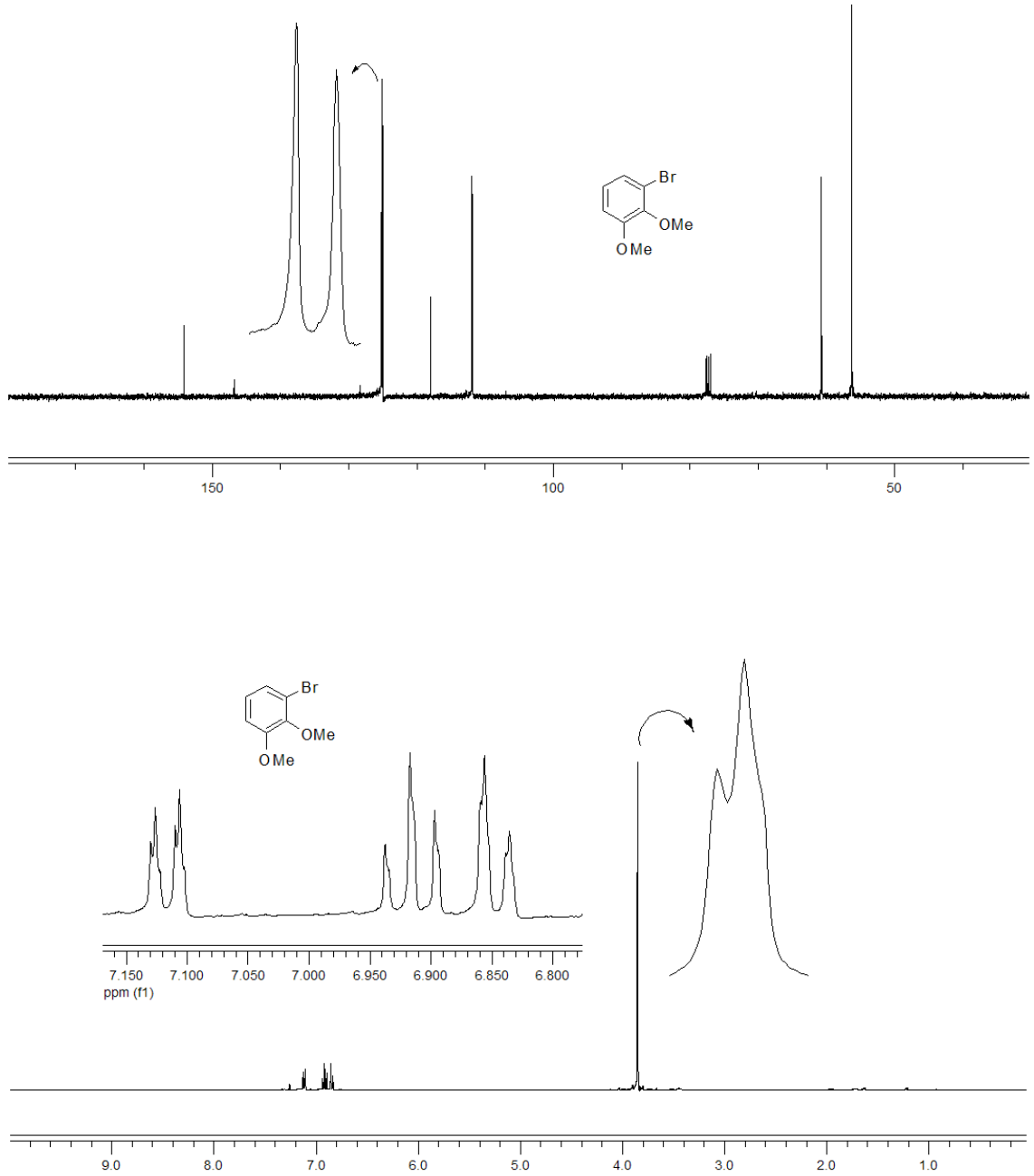
EK 1.31. 1,2,5-tribrom-3,4-dimetoksibenzen (124)'in 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CDCl₃)



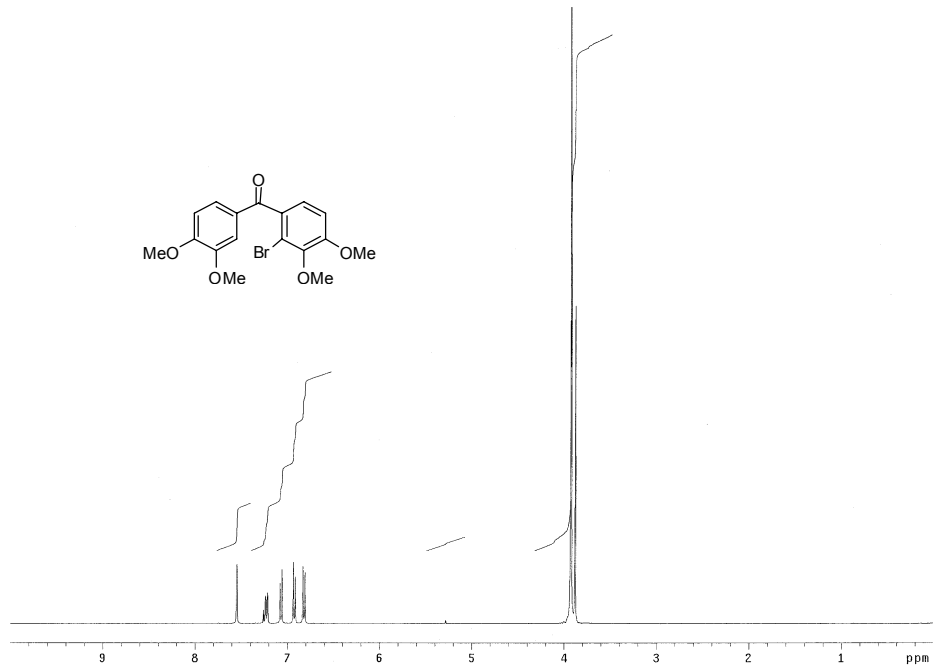
EK 1.32. Bis(2,3,6-tribrom-4,5-dimetoksifenil)metan (125)'in 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



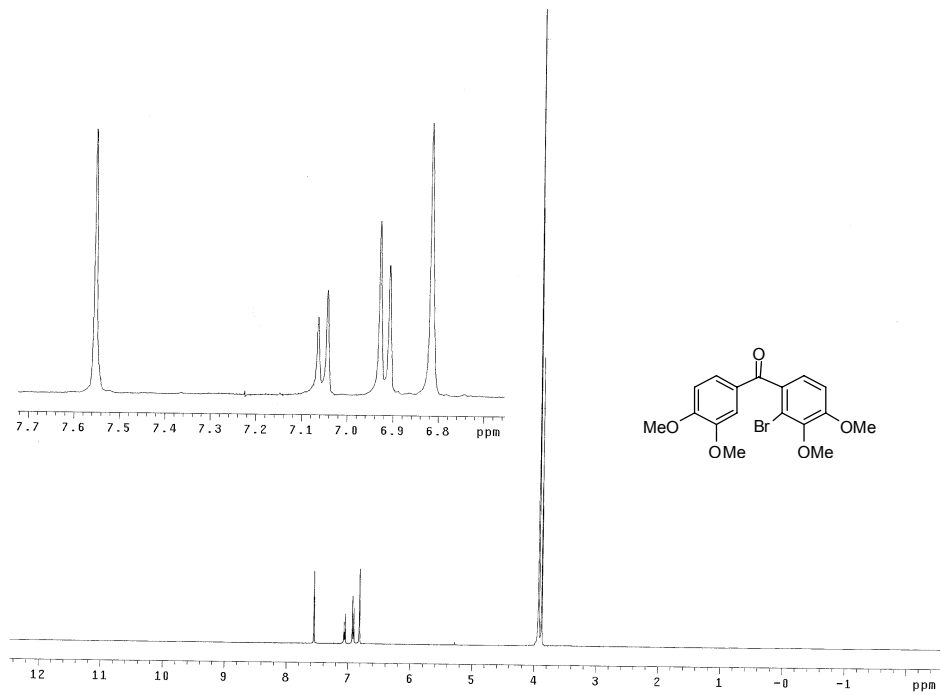
EK 1.33. 5,5'-metilenbis(3,4,6-tribrombenzen-1,2-diol) (30)'ün 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



EK 1.34. 1-brom-2,3-dimetoksibenzen (126)'in 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)

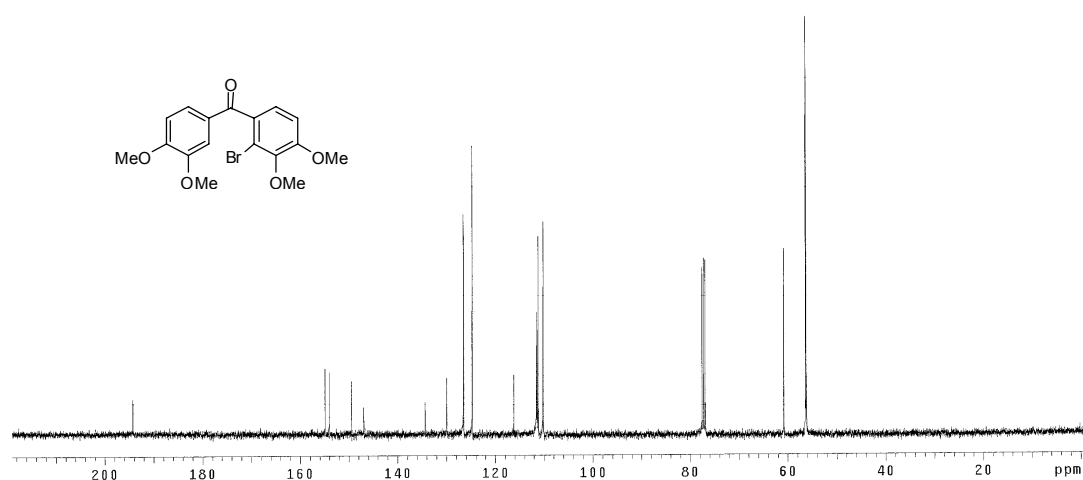


a)

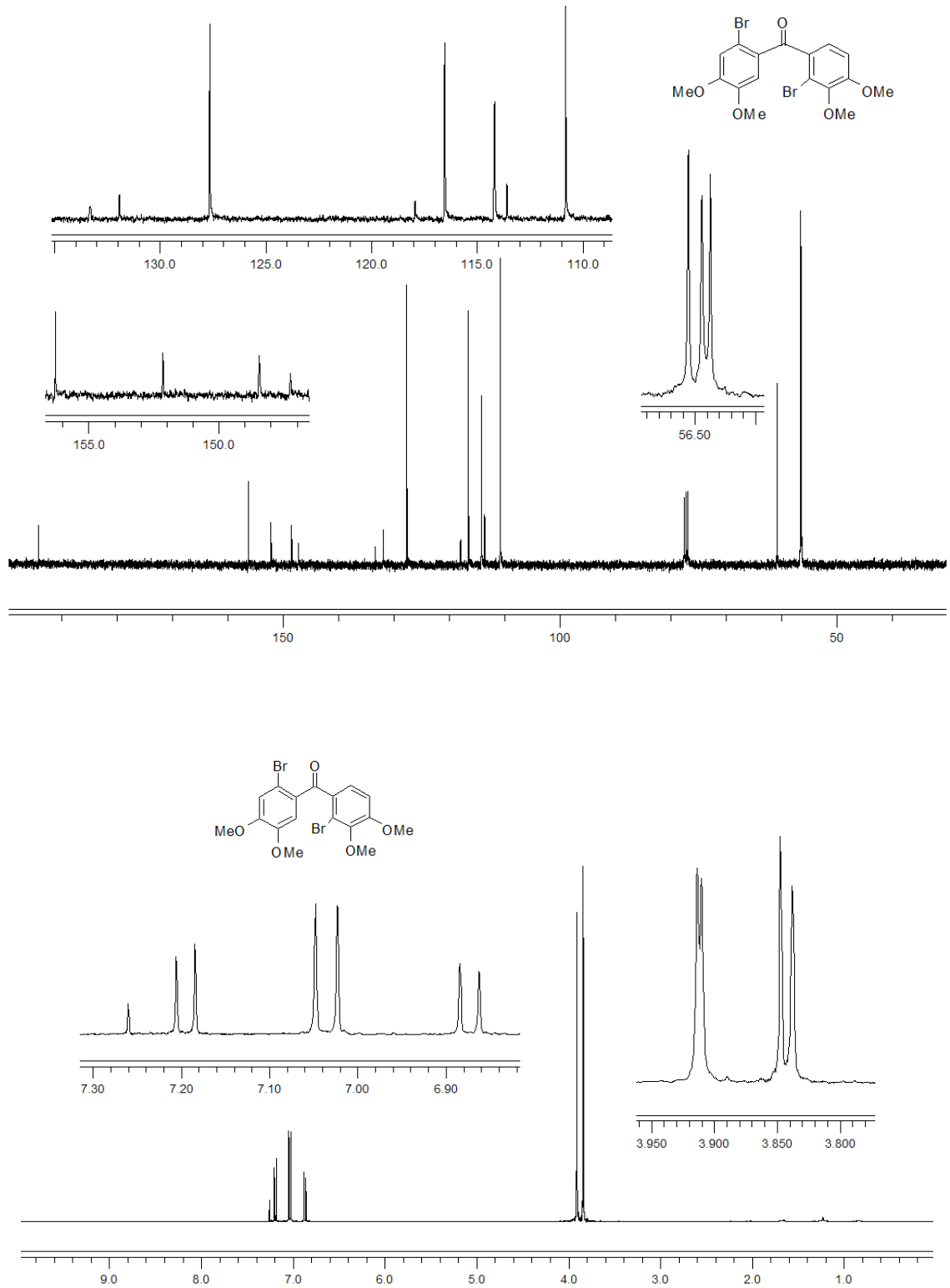


b)

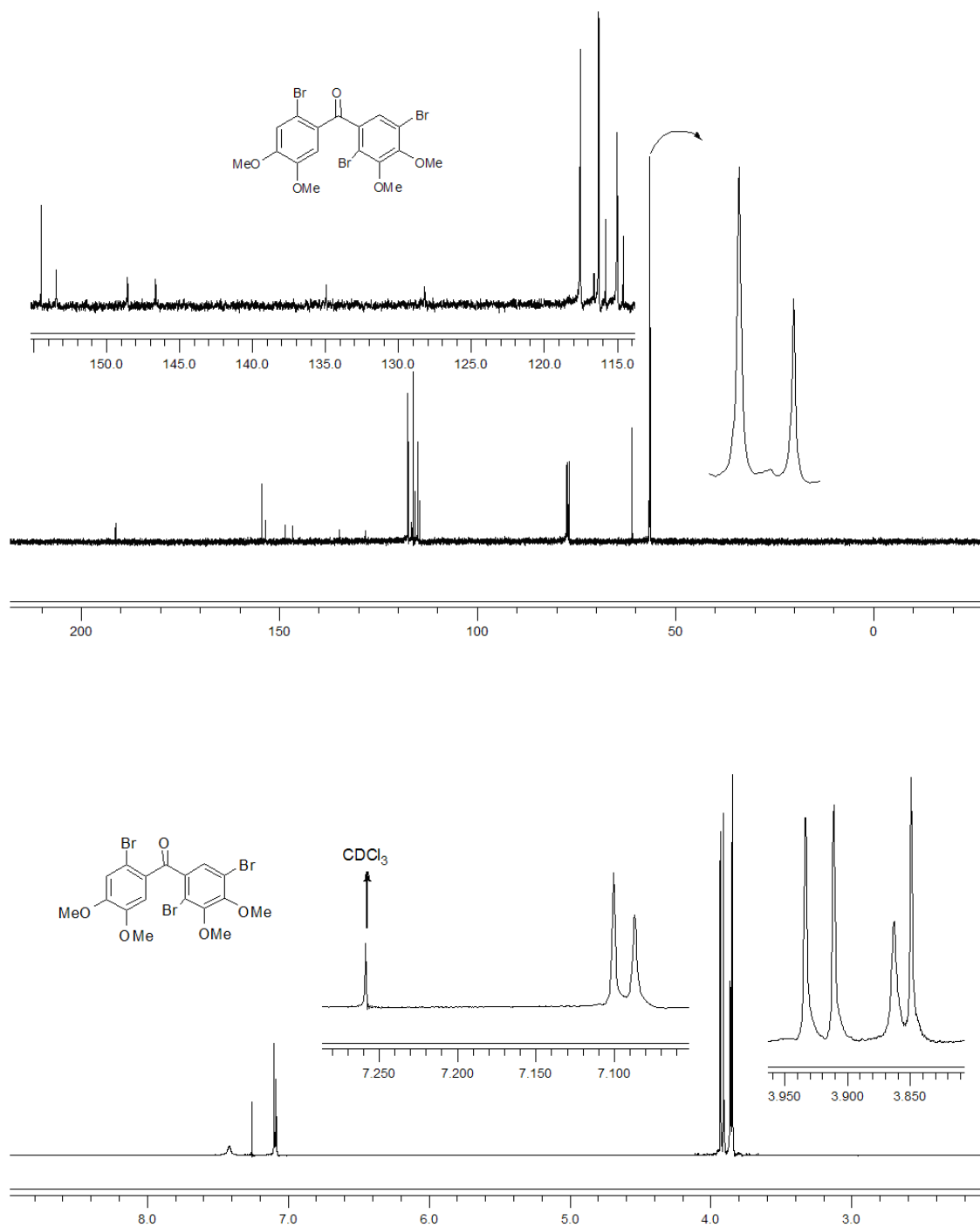
EK 1.35. (2-brom-3,4-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (127)'un a) Normal b) 7.22 ppm ısıtılmış 400 MHz ¹H-NMR Spektrumları (CDCl₃)



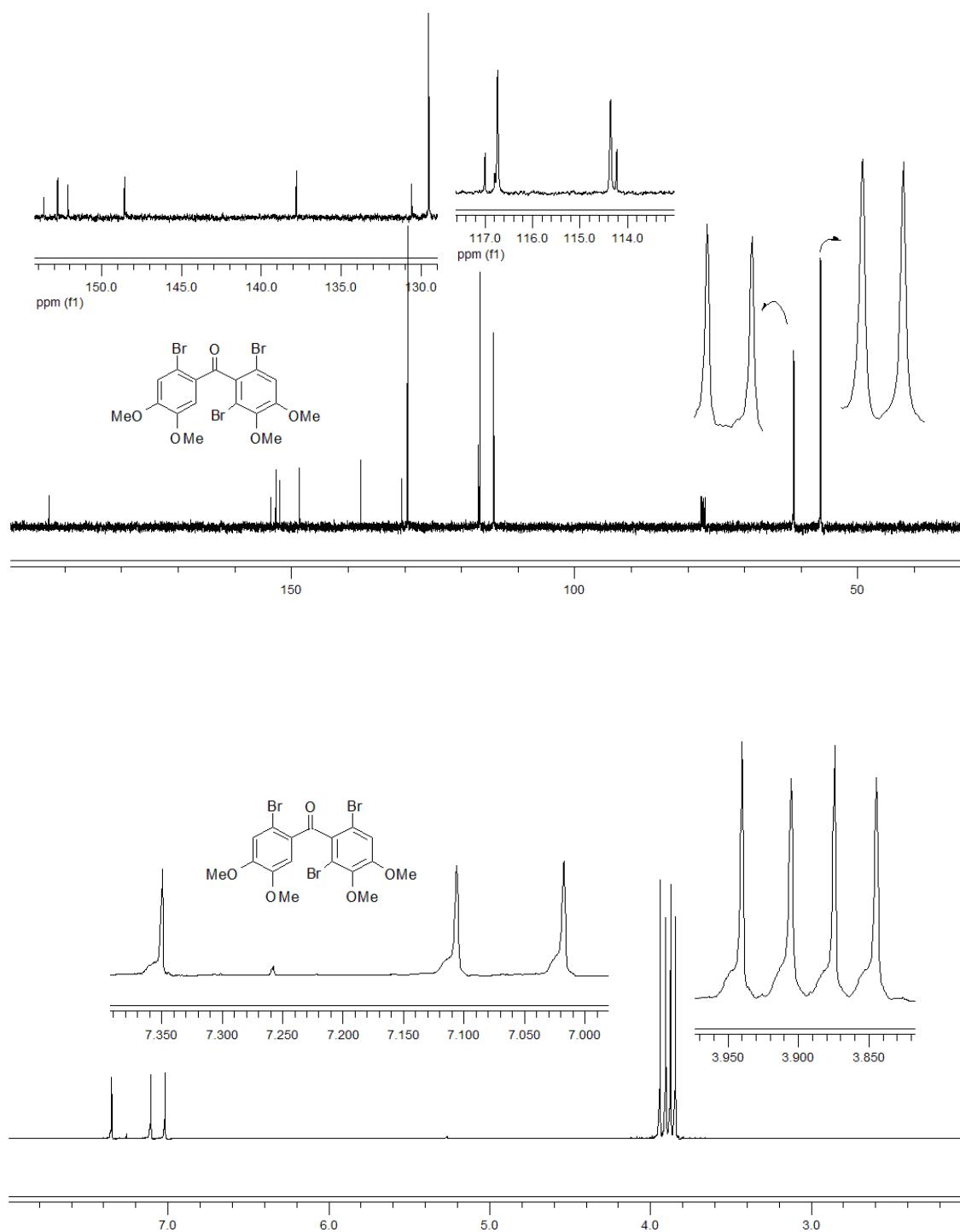
EK 1.36. (2-brom-3,4-dimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (127)'un 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



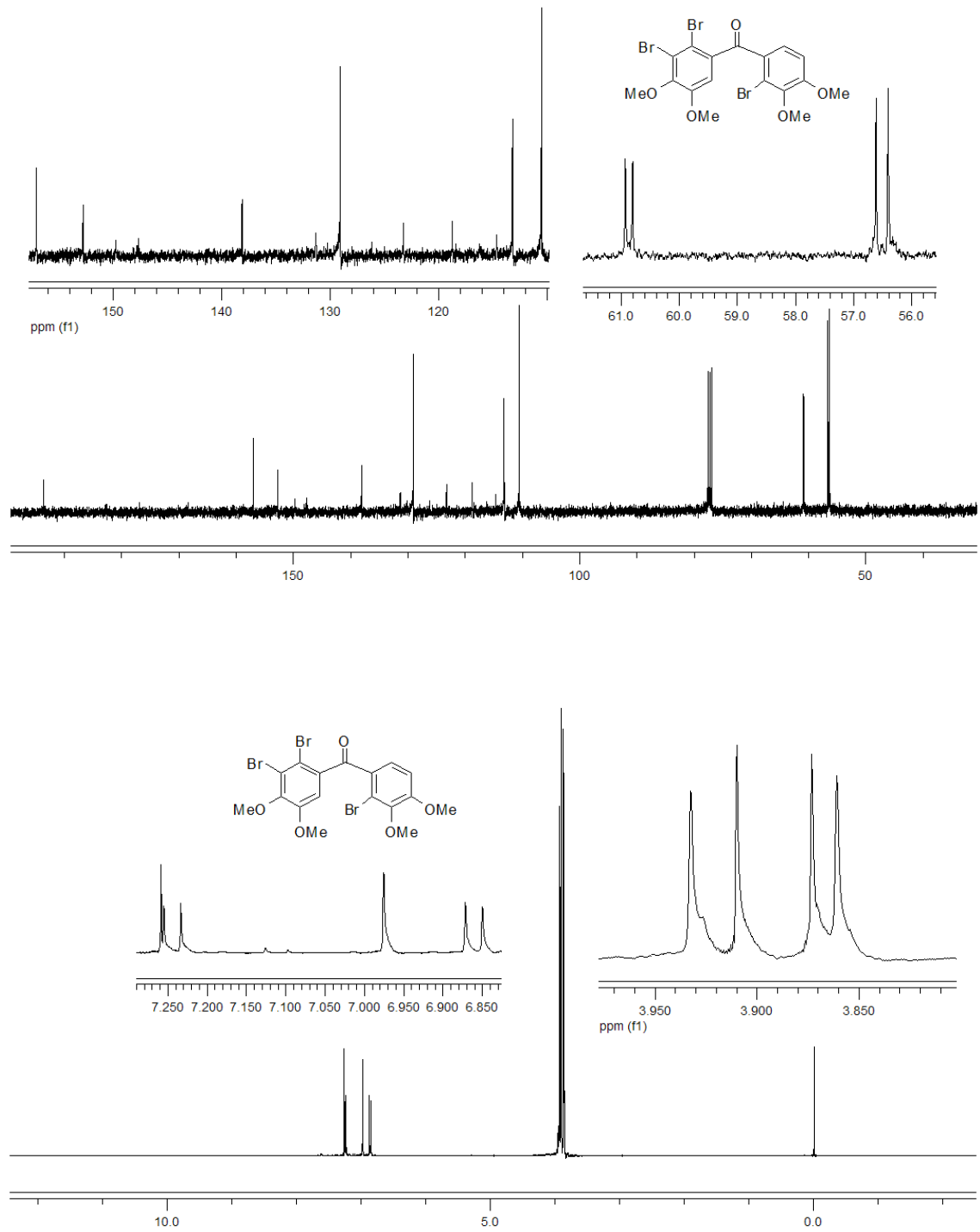
EK 1.37. (2-brom-3,4-dimetoksifenil)(2-brom-4,5-dimetoksifenil)metanon (128)'un 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



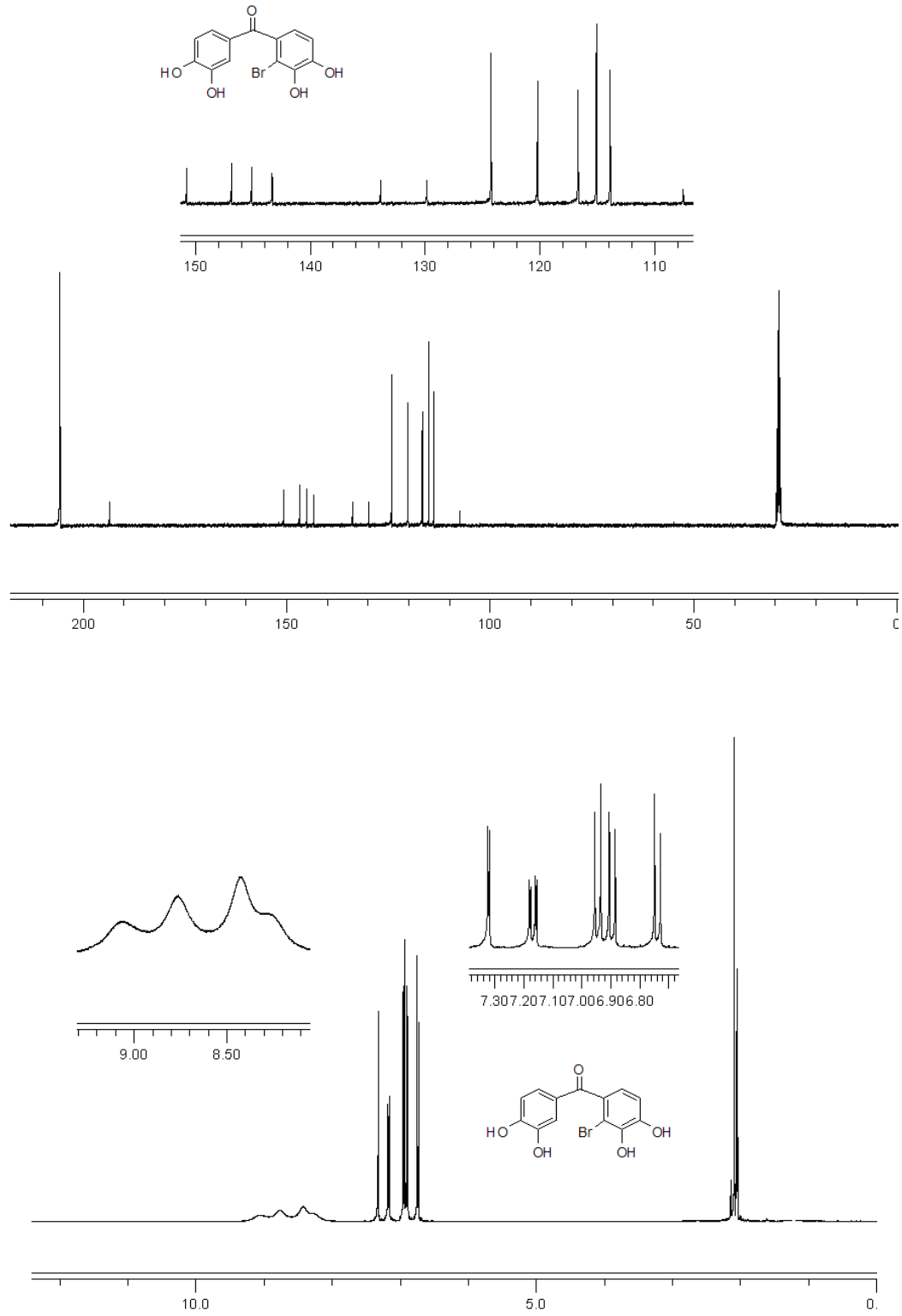
EK 1.38. (2-brom-4,5-dimetoksifenil)(2,5-dibrom-3,4-dimetoksifenil)metanon (129)'un 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



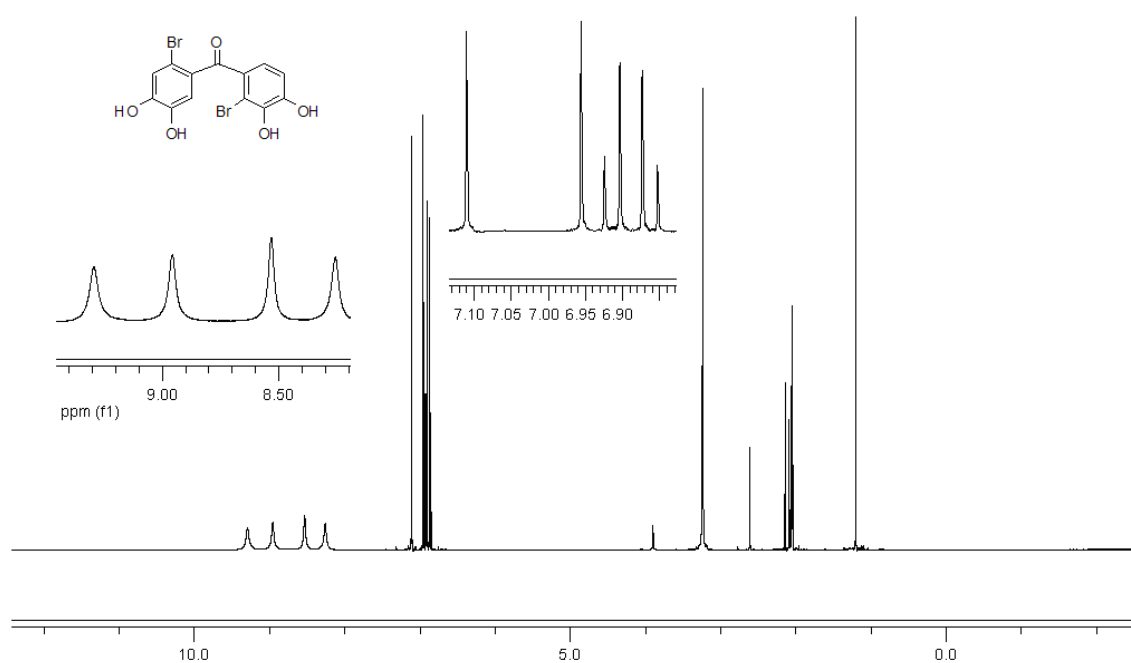
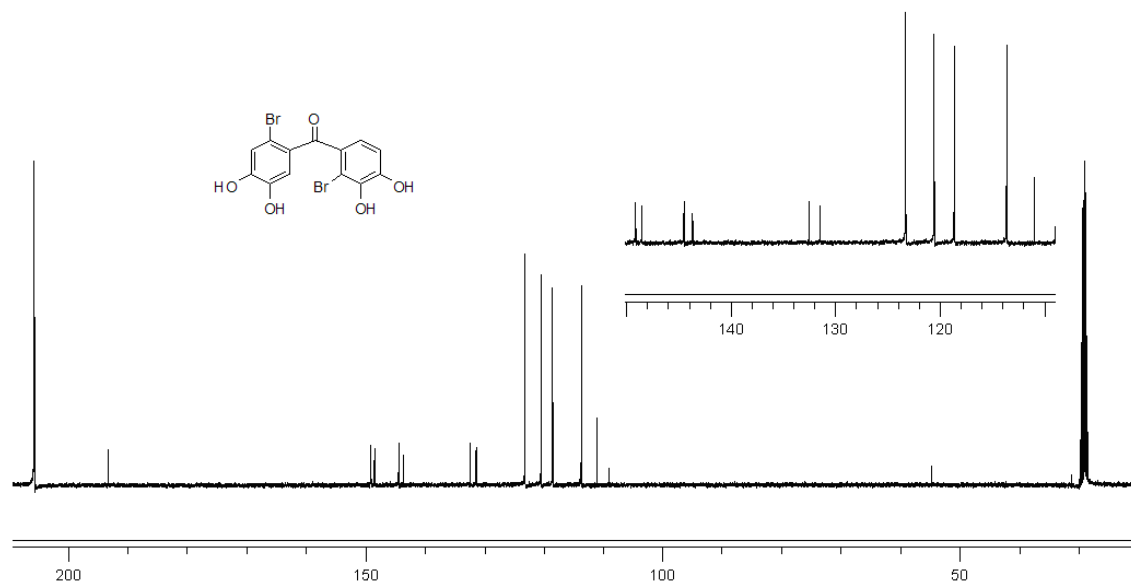
EK 1.39. (2-brom-4,5-dimetoksifenil)(2,6-dibrom-3,4-dimetoksifenil)metanon (130)'un 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



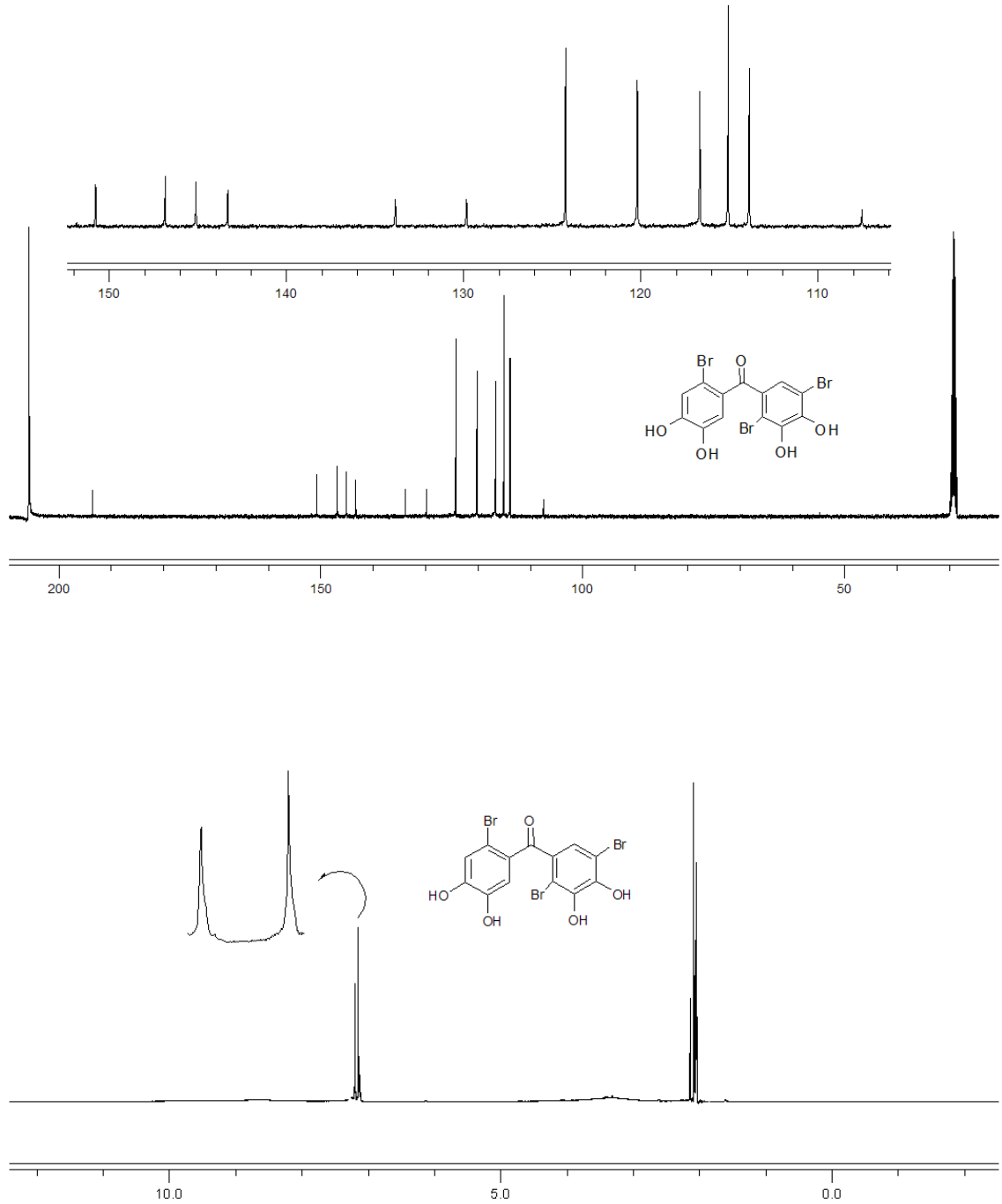
EK 1.40. (2-brom-3,4-dimetoksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dimetoksifenil)metanon (131)'un 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CDCl_3)



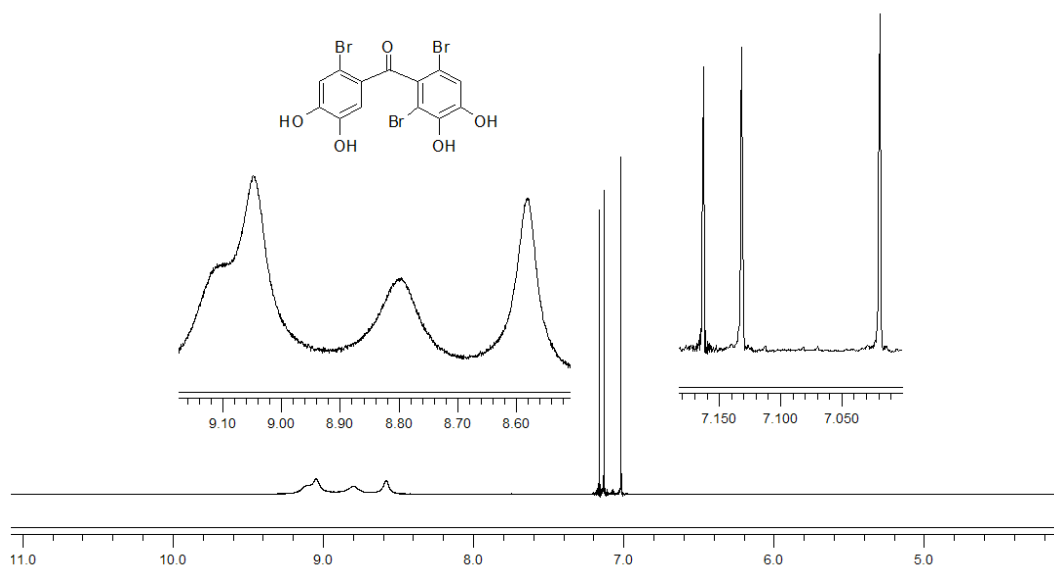
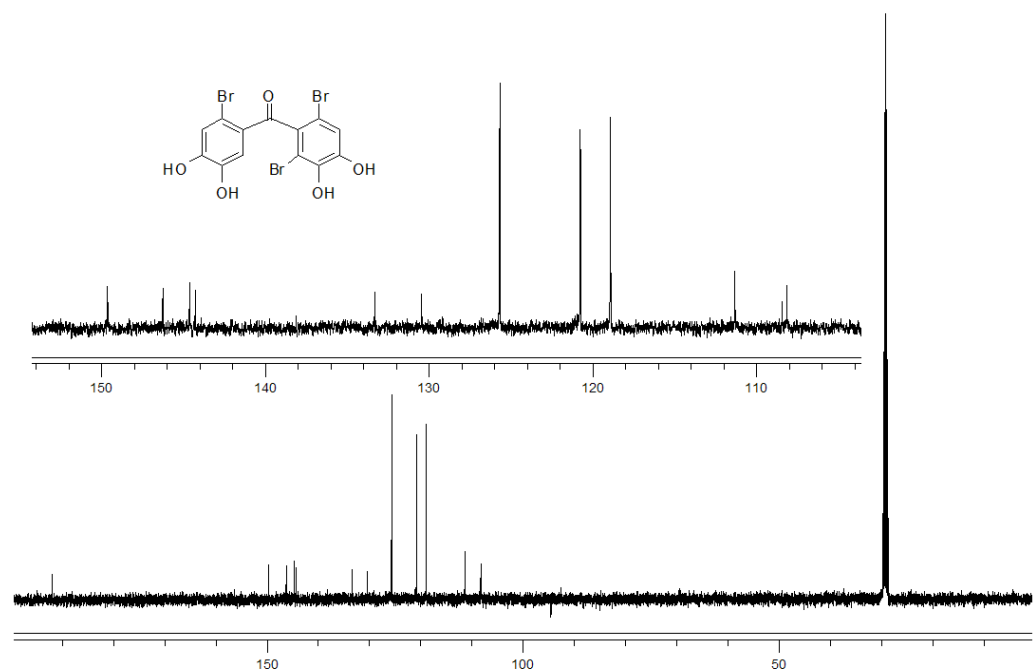
EK 1.41. (2-brom-3,4-dihidroksifenil)(3,4-dihidroksifenil)metanon (132)'un 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CD_3COCD_3)



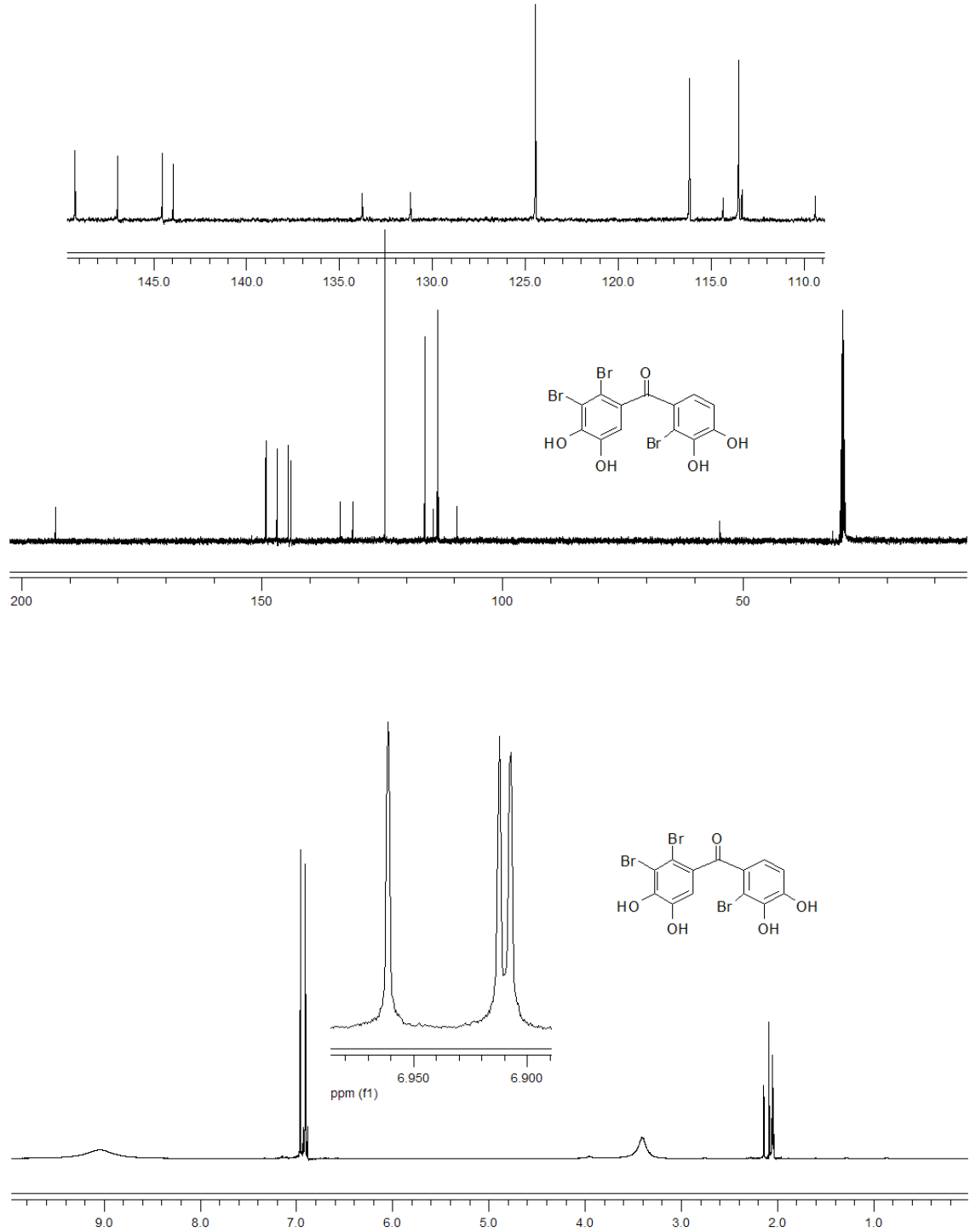
EK 1.42. (2-brom-3,4-dihidroksifenil)(2-brom-4,5-dihidroksifenil)metanon (133)'un 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CD₃COCD₃)



EK 1.43. (2-brom-4,5-dihidroksifenil)(2,5-dibrom-3,4-dihidroksifenil)metanon
(134)'un 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CD₃COCD₃)



EK 1.44. (2-brom-4,5-dihidroksifenil)(2,6-dibrom-3,4-dihidroksifenil)metanon (135)'un 400 MHz ¹H ve 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumları (CD₃COCD₃)



EK 1.45. (2-brom-3,4-dihidroksifenil)(2,3-dibrom-4,5-dihidroksifenil)metanon (136)'un 400 MHz ^1H ve 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumları (CD_3COCD_3)

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Erzurum ilinde doğdu. Üç çocuklu bir ailenin en küçük çocuğu olan Halis Türker BALAYDIN, ilköğretim, ortaöğretim ve lise tahsilini Erzurum'da tamamladı. 1991 yılında Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi'ni burslu olarak kazandı. 1995 yılında Kimya Öğretmeni olarak mezun oldu. Aynı yıl, Tokat'ın Erbaa ilçesindeki bir üniversite hazırlık dershanesinde öğretmenliğe başladı. 1996-1997 öğrenim yılında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü bünyesinde, Fen Edebiyat Fakültesi'nde ve Organik Kimya anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. 2000 yılında yüksek lisans eğitimini tamamladı. Aynı yıl, kısa süreli olacak bir yayıncılık şirketi kurdu ve bir de üniversite hazırlık kimya kitabı yayınladı. 2001-2002 öğrenim yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı olarak Fen Edebiyat Fakültesi'nde ve Organik Kimya anabilim dalında doktora eğitimine başladı. Tokat, Amasya ve Erzurum'da yaklaşık olarak 13 yıl süreyle dersane öğretmenliği yaptıktan sonra, 2007 yılında Tübitak destekli, iki yıllık bir araştırma projesinde bursiyer olarak çalışmaya başladı. Halen, bu araştırma grubuyla çalışmalarına devam eden Halis Türker BALAYDIN, 3 yıllık evlidir.