

MULTİKAULİN'İN İLK TOTAL SENTEZİ

Hatice SEÇİNTİ

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hasan SEÇEN

2010

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MULTİKAULİN'İN İLK TOTAL SENTEZİ

Hatice SEÇİNTİ

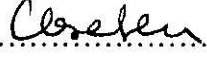
KİMYA ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2010**

Her hakkı saklıdır

Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında, **Hatice SEÇİNTİ** tarafından hazırlanan bu çalışma **06/08/2010** tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

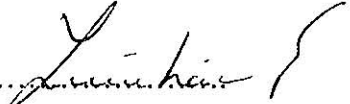
Başkan :Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza:.....

Üye :Doç. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza:.....

Üye :Doç. Dr. Zühal GÜVENALP

İmza:.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım

.....

Prof. Dr. Ömer AKBULUT

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MULTİKAULİN'İN İLK TOTAL SENTEZİ

Hatice SEÇİNTİ

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Salvia multicaulis'den izole edilen Multikaulin (7-izopropil-6-metoksi-1,2-dimetilfenantren) ve 12-demetilmultikaulin (2-izopropil-7,8-dimetilfenantren-3-ol)'ün yüksek düzeyde antitüberküloz aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir. Bu çalışmada bu iki doğal ürün birleştirmeli bir metotla sentezlendi.

Bu sentetik yaklaşımda 2-izopropilfenol 3 kademede 3-izopropil-4-metoksibenzaldehite dönüştürüldü. Diğer yandan 2,3-dimetilbenzaldehit 3 adımda (2,3-dimetilbenzil)trifenilfosfonyum bromüre çevrildi. Bu iki parçanın ilgili sitiren türevini vermek üzere birleştirilmesini takiben yükseltgen fotohalkalaşma tepkimesi Multikaulin'i verdi. Multikaulin'in BBr₃ ile tepkimesiyle de 12-demetilmultikaulin elde edildi.

2010, 121 sayfa

Anahtar Kelimeler: Doğal ürün, multikaulin, 12-demetilmultikaulin, antitüberküloz aktivite, antitüberküloz ilaç, fotosiklizasyon.

ABSTRACT

Master Thesis

THE FIRST TOTAL SYNTHESIS OF MULTICAULINE

Hatice SEÇİNTİ

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

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SECEN

Multicauline (7-isopropyl-6-methoxy-1,2-dimethyl-phenanthrene) and 12-demethylmulticauline (2-isopropyl-7,8-dimethylphenanthren-3-ol), isolated from *Salvia multicaulis*, are reported to have high level antituberculosis activity. In this study, the two natural product were synthesized by a convergent method.

In the synthetic approach, 3-isopropyl-4-methoxybenzaldehyde was prepared from 2-isopropylphenol in 3 steps. On the other hand, 2,3-dimethylbenzaldehyde was converted to (2,3-dimethylbenzyl)triphenylphosphonium bromide in 3 steps. Wittig reaction of these two parts to give the corresponding styrene derivative followed by the oxidative photocyclization gave Multicauline. The reaction of Multicauline with BBr_3 afforded 12-demethylmulticauline

2010, 121 pages

Keywords: Natural product, multicauline, 12-demethylmulticauline, antituberculosis activity, antituberculosis drug, photocyclization.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma TÜBİTAK (Proje No:108T115) tarafından desteklemiş olup Atatürk üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN yöneticiliğinde yapılmıştır.

Bu tez çalışmasında bana her konuda değerli bilgi ve önerileri ile yol gösteren saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocalarım Sayın Doç. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Serdar BURMAOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında bana birçok konuda yardımcı olan arkadaşlarım Sayın Ülkü KAPLAN'a, Sayın Mine AKSOY'a, Sayın Selçuk EŞSİZ'e, Sayın Öğr. Gör. Afşin KAYA'ya, Sayın Arş. Gör. Kadir AKSU'ya, Sayın Arş. Gör. Bünyamin ÖZGERİŞ'e, Sayın Doç. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ araştırma grubuna, NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Doç. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzm. Murat ACAR'a, Sayın Uzm. Barış ANIL'a, elementel analiz alınmasında yardımcı olan Sayın Öğr. Gör. Dr. Ebru METE'ye, Organik Kimya Araştırma grubundaki bütün hocalarım ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman beni destekleyen maddi ve manevi gösterdikleri özveri ve sevgiden dolayı aileme, özellikle anneme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Hatice SEÇİNTİ

Ağustos, 2010

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	6
2. KAYNAK ÖZETLERİ	12
3. MATERYAL ve YÖNTEM	19
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	48
4.1. Saflaştırma	48
4.2. Kromatografik Ayırmalar	48
4.2.1. Kolon kromatografisi	48
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	48
4.3. Spektrumlar	48
4.4. Genel reaksiyon yöntemi	48
4.5. Deneyler	49
4.5.1. Metil 4-(bis(<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)-2-metoksibenzoat (74)'ün sentezi ..	49
4.5.2. <i>tert</i> -Butil-4-(2-hidroksipropan-2-il)-3-metoksifenilkarbamat (75)'in sentezi ..	50
4.5.3. N- <i>tert</i> -butoksikarbonil-4-izopropil-3-metoksifenilamin (76)'nın sentezi	51
4.5.4. N- <i>tert</i> -butoksikarbonil-2-brom-4-izopropil-5-metoksifenilamin (77)'nin sentezi	52
4.5.5. N,N-di- <i>tert</i> -butoksikarbonil-2-brom-4-izopropil-5-metoksifenilamin (78)'in sentezi	53
4.5.6. N,N-di- <i>tert</i> -butoksikarbonil-2-amino-5-izopropil-4-metoksibenzoik asit metil ester (80)'nin Sentezi	54
4.5.7. Etil 2-amino-5-izopropil-4-metoksibenzoat (84)'ün sentezi	55
4.5.8. Metil 4-(dibenzilamino)-2-metoksibenzoat (87)'nin sentezi	56
4.5.9. 2-(4-(Dibenzilamino)2-metoksifenil) propan-2-ol (88)'in sentezi	57
4.5.10. 4- izopropil-3-metoksianilin (89)'un sentezi	58
4.5.11. N,N dibenzil-4-izopropil-3-metoksianilin (90)'nın sentezi	58
4.5.12. N,N dibenzil-2-brom-4-izopropil-5-metoksianilin (91)'in sentezi	59
4.5.13. 1-izopropil-2-metoksibenzen (28)'in sentezi	60
4.5.14. 4-Brom-2-izopropilanol (106)'nın Sentezi	61
4.5.15. 3-izopropil-4-metoksibenzaldehit (105)'in sentezi	62
4.5.16. 2,3-dimetil-benzil alkol (45)'in sentezi	63
4.5.17. 2,3-dimetil-benzil bromür (46)'nın sentezi	64
4.5.18. (2,3-dimetilbenzil)trifenilfosfonyum bromür'ün sentezi	65
4.5.19. (E-Z)-1-(3-izopropil-4-metoksitiril)-2,3-dimetilbenzen (104)'ün sentezi	65
4.5.20. 7-izopropil-6-metoksi-1,2-dimetilfenantren (2)'nin sentezi	66
4.5.21. 2-izopropil-7,8-dimetilfenantren-3-ol (3)'ün sentezi	67
4.5.22. 1-(2,2 dibromo vinil)-2-3-dimetil benzen (103)'ün sentezi	68
4.5.23. (2,3-dimetilfenil)asetilen (100)'ün sentezi	69

5. TARTIŞMA ve SONUÇ	70
KAYNAKLAR	73
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK 1.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZGEÇMİŞ	1

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

bd	broad (geniş) dublet
bs	broad (geniş) singlet
Boc ₂ O	Di-tert-butildikarbonat
CAN	Seryum Amonyum Nitrat
d	dublet
dd	dubletin dubleti
dt	dubletin tripleti
DDQ	2,3-Dikloro–5,6-Disiyanobenzokinon
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	Dimetilformamit
EtOAc	Etil asetat
INH	İzoniazid
m	multiplet
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> complex (kompleks)
MIC	Minimal inhibiting concentration
n-BuLi	n-Butillityum
NBS	N-Bromsüksinimit
PAS	Para-aminosalisilik asit
q	quartet
s	singlet
SDS	Sodyum dodesilsülfat
t	triplet
<i>t</i> -BuLi	Tersiyer butillityum
THF	Tetrahidrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. <i>Salvia multicaulis</i> 'dan izole edilen terpenoidler.....	3
Şekil 2.1. Sengupta <i>et al.</i> (1959) yapmış oldukları multikaulin benzeşi 36 'nın sentezi	13
Şekil 2.2. Duclos <i>et al.</i> (1984) yapmış oldukları fenantren türevinin sentezi.....	14
Şekil 2.3. Kaliakoudas <i>et al.</i> (1990) yapmış oldukları diterpenoid fenantren-1,4-dion 52 'nin sentezi.....	15
Şekil 2.4. Li <i>et al.</i> (2001) tarafından ABC halka sistemi içeren bileşik 66 'nın A ve C halkaları üzerinden gerçekleştirilen sentezi.....	17
Şekil 2.5. Mamane <i>et al.</i> (2004) tarafından yapılan bir çalışmada geçiş metal katalizli sikloizomerizasyon reaksiyonu ile gerçekleştirilen fenantren türevinin sentezi.....	18
Şekil 3.1. A çekirdeğinin sentez planı	19
Şekil 3.2. A çekirdeği ile B çekirdeğinin birleştirilmesi.....	20
Şekil 3.3. C çekirdeğinin oluşturulması	20
Şekil 3.4. Multikaulin (2)'nin retrosentetik analizi planı.....	21
Şekil 3.5. Metil-4-(bis(<i>tert</i> -butoksikarbonil)amino)-2-metoksibenzoat (74)'ün sentezi	22
Şekil 3.6. <i>tert</i> -Butil-4-(2-hidroksipropan-2-il)-3-metoksifenilkarbammat (75)'in sentezi	23
Şekil 3.7. N- <i>tert</i> -butoksikarbonil-4-izopropil-3-metoksifenilamin (76)'nin sentezi	24
Şekil 3.8. N- <i>tert</i> -butoksikarbonil-2-brom-4-izopropil-5-metoksifenilamin (77)'nin sentezi	24
Şekil 3.9. N,N-di- <i>tert</i> -butoksikarbonil-2-brom-4-izopropil-5-metoksifenilamin (78)'in sentezi	25
Şekil 3.10. 79 bileşiği için formilasyon denemeleri	26
Şekil 3.11. N,N-di- <i>tert</i> -butoksikarbonil-2-amino-5-izopropil-4-metoksi benzoikasit metilester (80)'nin sentezi	26
Şekil 3.12. N,N-di- <i>tert</i> -butoksikarbonil-2-amino-5-izopropil-4-metoksi benzoikasit metilester (80)'nin LiAlH ₄ ile tepkimesi	27
Şekil 3.13. N,N-di- <i>tert</i> -butoksikarbonil-2-amino-5-izopropil-4-metoksibenzoikasit-metilester (80)'nin MeOH-NaBH ₄ ile tepkimesi.....	27
Şekil 3.14. LiAlH ₄ ile reaksiyonundan oluştuğu düşünülen halkalaşma ürününün muhtemel mekanizması	28
Şekil 3.15. Etil 2-amino-5-izopropil-4-metoksibenzoat (84)'ün sentezi	29
Şekil 3.16. 84 'ün LiAlH ₄ ile tepkimesi.....	29
Şekil 3.17. 84 'ün benzilleme denemesi	30
Şekil 3.18. Metil 4-(dibenzilamino)-2-metoksibenzoat (87)'nin sentezi.....	30
Şekil 3.19. 2-(4-(Dibenzilamino)2-metoksifenil) propan-2-ol (88)'in sentezi	31
Şekil 3.20. 4- izopropil-3-metoksianilin (89)'un sentezi	31
Şekil 3.21. N,N dibenzil-4-izopropil-3-metoksianilin (90)'nin sentezi.....	32
Şekil 3.22 . N,N dibenzil-2-brom-4-izopropil-5-metoksianilin (91)'in sentezi.....	32
Şekil 3.23. 92 bileşiği için formilasyon denemeleri	33
Şekil 3.24. 93 bileşiğinin n-BuLi varlığında kloretilformiyat'la olan tepkimesi.....	33

Şekil 3.25. Ester 93 'ün dolaylı yoldan sentez planı.....	34
Şekil 3.26. İki fenil halkasının kenetlenerek fenantrenin C halkasını oluşturma planı	35
Şekil 3.27. 99 bileşiğinin sentez denemesi	36
Şekil 3.28. Sonogashira reaksiyonu ile 101 bileşiğinin sentez planı	37
Şekil 3.29. 103 bileşiğinin sentezi	37
Şekil 3.30. Asetilen yapısındaki 100 bileşiğinin sentezi.....	38
Şekil 3.31. Sonogashira reaksiyonu ile 101 bileşiğinin sentez denemesi.....	38
Şekil 3.32. Multikaulin (2)'nin retrosentetik analizi planı.....	40
Şekil 3.33. 1-izopropil-2-metoksibenzen (28)'in sentezi.....	41
Şekil 3.34. 4-Brom-2-izopropil-1-metoksibenzen (106)'nin sentezi.....	41
Şekil 3.35. 3-izopropil-4-metoksibenzaldehit (105)'in sentezi.....	42
Şekil 3.36. 2,3-dimetil-benzil alkol (45)'in sentezi	43
Şekil 3.37. 2,3-dimetil-benzil bromür (46)'nin sentezi	43
Şekil 3.38. (2,3-dimetilbenzil)trifenilfosfonyum bromür (47)'nin sentezi	44
Şekil 3.39. İlür oluşum mekanizması.....	44
Şekil 3.40. (E/Z)-1-(3-izopropil-4-metoksitiril)-2,3-dimetilbenzen (104)'ün sentezi	45
Şekil 3.41. Multikaulin (2)'nin sentezi	46
Şekil 3.42. Eterlerin BX ₃ ile verdiği reaksiyonun mekanizması	47
Şekil 3.43. 12-demetilmultikaulin (3)'ün sentezi	47

1. GİRİŞ

Lamiaceae (Labiatae) familyası yaklaşık 200 cins ve 3000 tür içeren bir bitki familyasıdır. Bu familyadaki otsu bitkiler veya çalılar, genellikle salgı tüyleri taşır ve aromatik bitkilerdir. Bu bitki familyası içerisinde en büyük cins olarak *Salvia* cinsi öne çıkmaktadır. Bu cins yaklaşık 900 tür ihtiva etmektedir ve Akdeniz havzası, Güney Afrika, Orta ve Güney Amerika, Güneydoğu Asya olmak üzere geniş bir dağılım göstermektedir (Standley and Williams 1973). 30 ile 150 cm uzunluğuna sahip bu bitki genellikle uzun ömürlü bir türdür (Davis 1982).

Türkiye’de *Salvia* türleri yaklaşık olarak 90 farklı tür içermektedir ve bunların 44 tanesinin endemik olduğu bilinmektedir. *Salvia* ismi Latince kökenli olup iyileştirmek anlamına gelmektedir *Salvia* türleri çok eski dönemlerden beri halk arasında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle tüberküloz, kalp ve hepatit hastalıklarının yanı sıra kanama tedavisinde, menstrual düzensizliklerde ve düşükte kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra *salvia* türlerinin kasılmayı önleyici, gaz giderici, idrar söktürücü ve antiseptik özelliklerinden de faydalanılmıştır (Ulubelen *et al.* 1997).

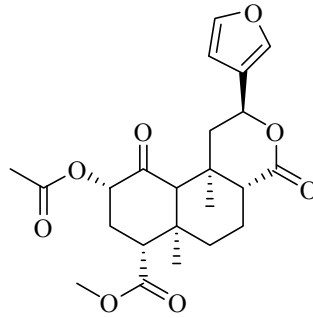
Halk arasında Ada çayı olarak bilinen *Salvia officinalis*’in ağız yolu ve boğaz enfeksiyonları tedavisinde yaygın bir kullanımı söz konusudur. (Steinegger and Hansel 1988). Ada çayı, antioksidan özelliğinin yanı sıra tatlandırıcı maddeler içermesi nedeniyle et ve peynir gibi gıdaların korunması amacıyla da kullanılmaktadır (Daniela 1993).

Tepe *et al.*(2005) tarafından *Salvia tomentosa* (Miller) üzerinde yapılan bir araştırmada bu bitkinin ekstraktlarının ve yağlarının güçlü antimikrobiyal ve antioksidant aktivite gösterdiği saptanmıştır (Tepe *et al.* 2005).

Lamiaceae familyasından olan *Rosmarinus officinalis* ve *Salvia officinalis* L.’nin yağlarının antimikrobiyal ve antioksidant özelliklerinin yanı sıra antifungal etki

gösterdiği bildirilmiştir. Antioksidant aktivite lipid peroksidasyonu ile ortaya çıkan serbest radikallerin söndürülme kapasitesi olarak değerlendirilmektedir (Dorman *et al.* 2003).

Salvia divinorum, Oaxaca Sierra Mazateca bölgesinde endemik olarak bulunan entejonik bir bitkidir. Bu bitki temel etken madde olarak Salvinorin A içerir ve kullanım dozuna bağlı olarak halüsinasyon görmeye yol açmaktadır. Bilinç değiştirici özelliğinden dolayı Mazatec şamanları tarafından iyileştirme amaçlı kullanılmıştır (Chavkin *et al.* 2003).



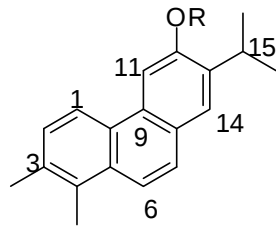
1 Salvinorin A

Ulubelen ve Topçu gruplarının yaptıkları araştırmalarda, *Salvia* türlerinden elliye yakını fitokimyasal yönden incelenerek bileşenleri üzerinde biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Bu türlerden izole edilen birçok bileşenin antibakteriyel (Ulubelen 2003), kardiovasküler (Ulubelen 2003), sitotoksik (Topcu *et al.* 2003) ve antitüberküloz (Ulubelen *et al.* 1997) özellikleri gösterilmiştir.

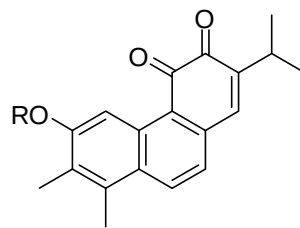
Ulubelen *et al.* (1997) tarafından yapılan bir araştırmada Ortadoğu'ya özgü endemik bir bitki türü *Salvia multicaulis*'dan izole edilen terpenoidlerin (Şekil 1.1) ilaca dirençli *M. tuberculosis* Strain H37Rv'ye karşı çok iyi antitüberküloz aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Özellikle MIC (minimal inhibiting concentration) değerleri dikkate alındığında 12-demetilmultikaulin (**3**)'ün günümüzdeki birçok antitüberküloz ilacından daha düşük konsantrasyonda etkili olduğu gösterilmiştir (Ulubelen *et al.* 1997).

Çizelge:1.1 2-8 Bileşiklerinin *Mycobacterium tuberculosis* Strain H37Rv'ye karşı aktiviteleri

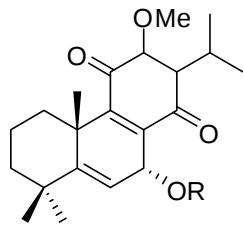
Bileşik	2	3	4	5	6	7	8
Minimal inhibe edici derişimi (MIC) µg/mL	5.6	0.46	2.0	1.2	1.2	0.89	7.3



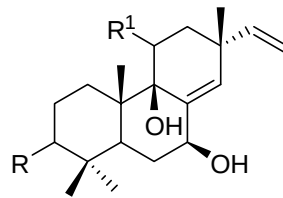
2 Multikaulin (R=Me)
3 12-Demetilmultikaulin (R=H)



4 Multiortokinon (R=Me)
5 Demetilmultiortokinon (R=H)



6 R=H
7 R=Ac



8 R=R¹=O
8a R=β-OH, R¹=α-OH

Şekil 1.1. *Salvia multicaulis*'dan izole edilen terpenoidler

Potansiyel ilaç özelliği taşıyan bu bileşiklerin şu anda literatürde herhangi bir sentezi yapılmamıştır. Bunun yanı sıra bu bileşiklerin doğal ürün olarak başka bir bitkiden izolasyonunu bildiren bir çalışma da bulunmamaktadır. Bu tez çalışması kapsamında *Salvia multicaulis*'ten izole edilen ve çok yüksek antitüberküloz aktivite gösteren doğal ürün multikaulin (**2**) ve 12-demetilmultikaulin (**3**)'ün ilk total sentezi hedeflenmiştir.

1990'lı yıllardan itibaren tüberkülozun insan sağlığını tehdit eden önemli bir hastalık olarak tekrar gündeme gelmesi, hem hastalığa neden olan mikrobun davranışlarının daha yakından izlenmesi hem de mikroba karşı yeni nesil ilaçlar üretilmesi amacıyla yoğun bir araştırma gündemi oluşturmuştur.

Tüberküloz; soluduğumuz hava ile akciğerlere giren *Mycobacterium* türü bakterilerin yol açtığı, asıl olarak akciğerlerde yerleşen, fakat kan ve lenf yoluyla tüm vücuda dağılabilen mikrobik, bulaşıcı, süregelen bir hastalıktır. En eski hastalıklardan biri olan tüberküloz, 1940'lı yıllarda antitüberküloz ilaçların piyasaya çıkmasına kadar “veba salgını” olarak adlandırılan salgınlarda insanların kitleler halinde ölüm nedenlerinden biri olmuştur.

Her yıl dünyada 8 milyona yakın insanın tüberküloza yakalandığı, HIV'e bağlı enfeksiyonlarla beraber 2 milyona yakın insanın ölümüne yol açtığı bildirilmektedir (Dye *et al.* 1999). Dünyada her üç insandan biri aktif tüberküloz hastası olmasa bile tüberküloz taşıyıcısıdır (Global Health Tuberculosis-Kaiser Family Foundation. <http://www.kff.org/globalhealth/tb.cfm> 12.09.2009 tarihli çevrimiçi erişim.) *M. tuberculosis*, AIDS epidemisiyle uygunluk göstermekte ve AIDS hastalarını öldüren en fırsatçı mikroplardan biri olarak bilinmektedir. (Ellner *et al.* 1991). Hastalığı taşıyan kişide yıllarca herhangi bir bulgu (semptom) görülmeyebilmesine rağmen, diyabet, AIDS ve kanser gibi ciddi bir rahatsızlıkta tüberküloz kendisini hemen ortaya çıkarabilmektedir (Kamboj and Sepkowitz 2006).

Tüberküloz, özellikle üçüncü dünya ülkelerinde büyük bir halk sağlığı ve sosyo-ekonomik probleme yol açmaktadır (World Health Organisation, 2007. The Global MDR-TB and XDR-TB Response Plan). Diğer bir sorun da tüberküloz mikrobunun ilaçlara karşı direnç geliştirmesi olup, özellikle 1990'dan sonra, antitüberküloz ilaçlara karşı direnç küresel bir problem olarak ortaya çıkmıştır ve Asya'dan Amerika'ya kadar bütün insanlığı tehdit eden bu problemin üstesinden gelinebilmesi için yeni kuşak ilaçlara ihtiyaç duyulduğu ifade edilmektedir (Nachega and Chaisson 2003; Shah *et al.* 2007).

Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar üçe ayrılırlar:

- 1) Kabul edilebilir düzeydeki toksisite profili ile birlikte en etkin olan “birinci sınıf” ilaçlar;
- 2) Genellikle daha az etkili, daha pahalı ve daha çok toksisitesi olan “ikinci sınıf” ilaçlar;
- 3) *Mycobacterium avium* kompleksine karşı kullanılan “üçüncü sınıf” ilaçlar.

Birinci sınıfta bulunanlar; başta İzoniazid olmak üzere, Rifampisin, Etambutol, Streptomisin, Pirazinamid ve pirazinamid türevi olan Morfazinamid’dir. Tüberkülozlu hastaların büyük çoğunluğu bu ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilirler.

İkinci sınıfta Etionamid, Paraminosalisilik asid (PAS), Tiasetazon (Amitiozon), Sikloserin, Siprofloksasin, Ofloksasin ve Streptomisin-dışı aminoglikozidler olan Viomisin (24), Kapreomisin (23), Kanamisin (21) ve Amikasin (22) bulunur.

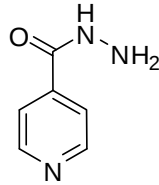
Üçüncü sınıfta bulunan ilaçlar Rifabutin, makrolid antibiyotikler olan Klaritromisin (18) ve Azitromisin (19); fluorokinolon türevleri olan Siprofloksasin ve Ofloksasin, aminoglikozitlerden Amikasin (22) ve bir lepra ilacı olan Klofazimin (20)’dir (Çilli 2001).

Çizelge 1.2. Antitüberküloz İlaçlar

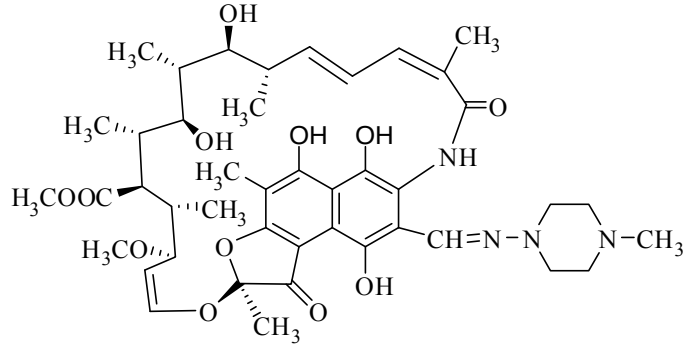
Birinci Sınıf İlaçlar	İkinci Sınıf İlaçlar	Üçüncü Sınıf İlaçlar (MAC'e karşı)
• INH (İzoniazid) • Rifampin • Etambutol • Streptomisin • Pirazinamid • Morfazinamid (Pirazinamid trv.)	• Etionamid • Tiasetazon (Amitiozon) • PAS(Para-amino salisilik asit) • Sikloserin • Fluorokinolonlar (Siprofloksasin, Ofloksasin, Levofloksasin vb.) • Rifabutin • Diğer aminoglikozidler (Viomisin, Kapreomisin, Kanamisin, Amikasin)	• Rifabutin • Makrolid antibiyotikler (Klaritromisin, Azitromisin) • Fluorokinolonlar (Siprofloksasin, Ofloksasin) • Aminoglikozitler (Amikasin) • Klofazimin

1.1. Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İzoniazid; İzonikotinic asidin hidrazididir. İzoniazid halen mevcut olan antitüberküloz ilaçların en güçlüsüdür. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte mikobakterilerde ileri derecede morfolojik değişiklikler meydana getirmektedir. İzoniazid, *Mycobacterium tuberculosis*'den başka antibakteriyal etki yapmadığından dolayı çok dar spektrumlu bir ilaçtır (Çilli 2001).

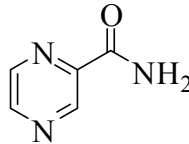
**9 İzoniazid**

Rifampisin; Bir Rifamisin türüdür. Tüberküloz tedavisinde İzoniazid'den sonra kullanılan ikinci önemli ilaçtır ve bir rifamisin türüdür. Etki mekanizması olarak mikobakterilerin RNA polimeraz enzimini inhibe eder (Janin 2007).



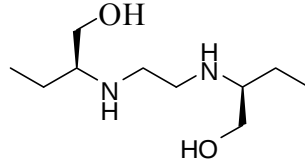
10 Rifampisin

Pirazinamid; Nikotinamidin heterosiklik analoglarının incelenmesi sırasında bulunmuş bir ilaçtır. 1985'ten beri en önemli üçüncü antitüberküloz ilacı olarak kullanılmaktadır. İzoniazid derecesinde olmasa bile oldukça güçlü antitüberküloz etki göstermektedir (Janin 2007).



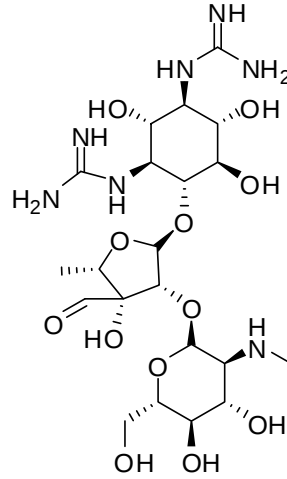
11 Pirazinamid

Etambutol; Birinci sıra ilaçlara artan bakteriyel direnç nedeniyle geliştirilen ve başka hiçbir antimikrobiyal ilaç ailesi ile ilişkisi olmayan ayrı bir bileşiktir. Antitüberküloz etkisi İzoniazid (**9**) ve Rifampisin (**10**)'a göre düşüktür ve antitüberküloz ilaç kombinasyonuna direnç gelişimini önlemek veya geciktirmek için kullanılır (Çilli 2001).



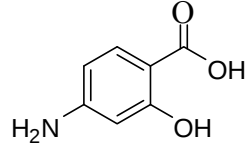
12 Etambutol

Streptomisin; *Streptomyces griseus* isimli mantardan izole edilen ve aminoglikozid sınıfından bir antibiyotik ilaçtır. Bu sınıftan keşfedilen ilk ilaç olmasının yanı sıra tüberküloz (verem) tedavisinde kullanılan ilk antibiyotik olması yönüyle büyük bir önem taşımaktadır (Janin 2007).



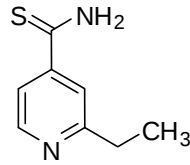
13 Streptomisin

Para-aminosalisilik asit (PAS): Sadece *Mycobacterium tuberculosis*'e etkili, çok dar spektrumlu bir ilaçtır. PAS, para-aminobenzoik asidin yapısal benzeşidir. Streptomisin ve İzoniazid'e göre çok daha az etkilidir. Uzun yıllar tüberküloz kemoterapisinde öncelikli ilaç olarak izoniazid veya streptomisin ile birlikte kombine halde kullanılmıştır.



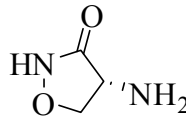
14 Para-aminosalisilik asit

Etionamid:İkinci sırada tercih edilen bir ilaçtır. Primer ilaçlar etkili olmadığında diğer ilaçlarla birlikte kullanılır. Etionamid, İzoniazid gibi izonikotinik asitten üretilmiştir ve bakterisidal etkilidir.



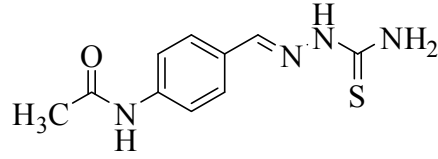
15 Etionamid

Sikloserin: D-alanin'in benzeşi olan ve Streptococcus orchidaceus tarafından üretilen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Pulmoner veya ekstrapulmoner tüberkülozun tedavisinde primer ilaçlar başarısız olduğunda, diğer tüberkülostatik ilaçlarla birlikte kullanılır.



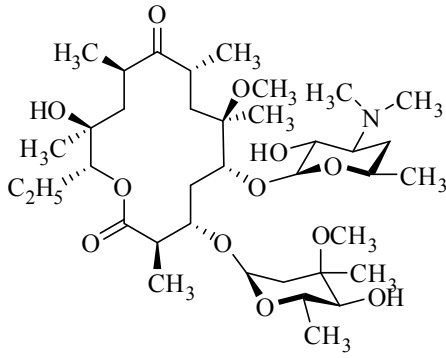
16 Sikloserin

Tiasetazon: Çok ucuz olduğundan gelişmekte olan ülkelerde İzoniazid ile birlikte çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Etionamid ile benzer yapıdadır. Tiasetazon'un belirgin yan etkileri ve toksisitesi vardır.

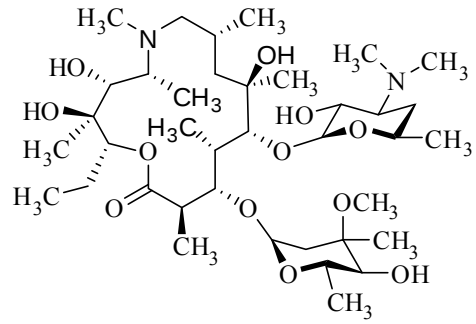


17 Tiasetazon

Makrolidler: Yeni makrolidler Klaritromisin ve Azitromisin birçok tüberküloz olmayan mikobakteriye karşı etkindir. Her iki makrolidin de AIDS'li hastalarda disemine *Mycobacterium avium* enfeksiyonundan korunmada etkili olduğu gösterilmiştir.

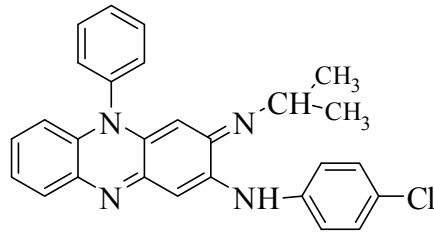


18 Klaritromisin



19 Azitromisin

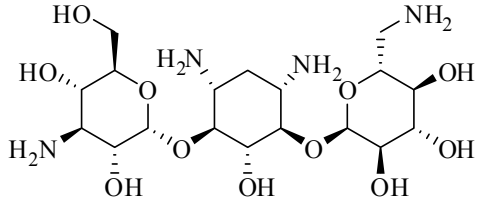
Klofazimin: Klofazimin, tüberküloz tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılır ve *M. leprae* üzerinde etkilidir.



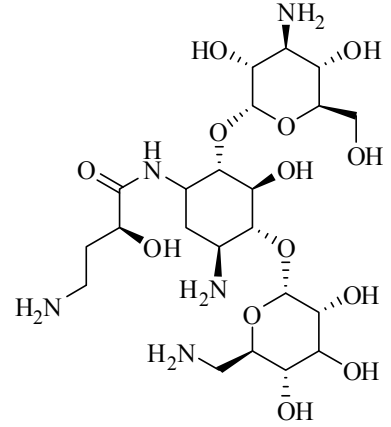
20 Klofazimin

İkinci grup ilaçlarından olan; Kanamisin (21), Amikasin (22), Kapreomisin (23), Viomisin (24) pek çok açıdan benzer özellikler göstermektedir. Sadece dirençli

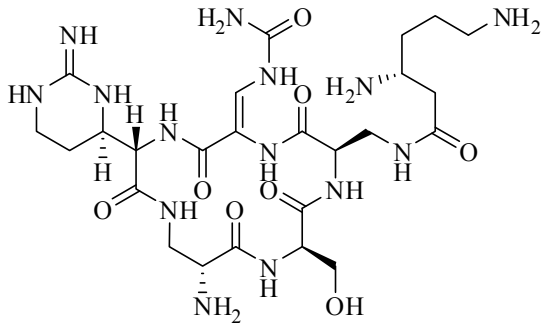
mikroorganizmaların ya da nontüberküloz mikobakterilerin neden olduğu hastalığın tedavisinde kullanılırlar (Çilli 2001).



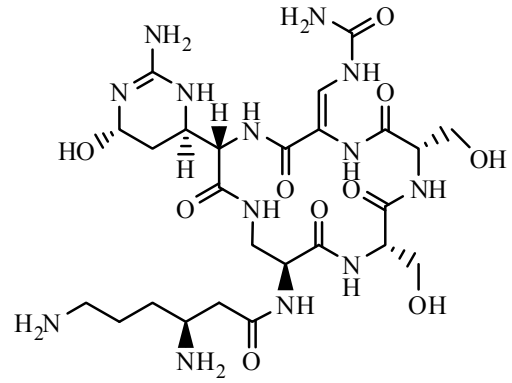
21 Kanamisin



22 Amikasin



23 Kapreomisin



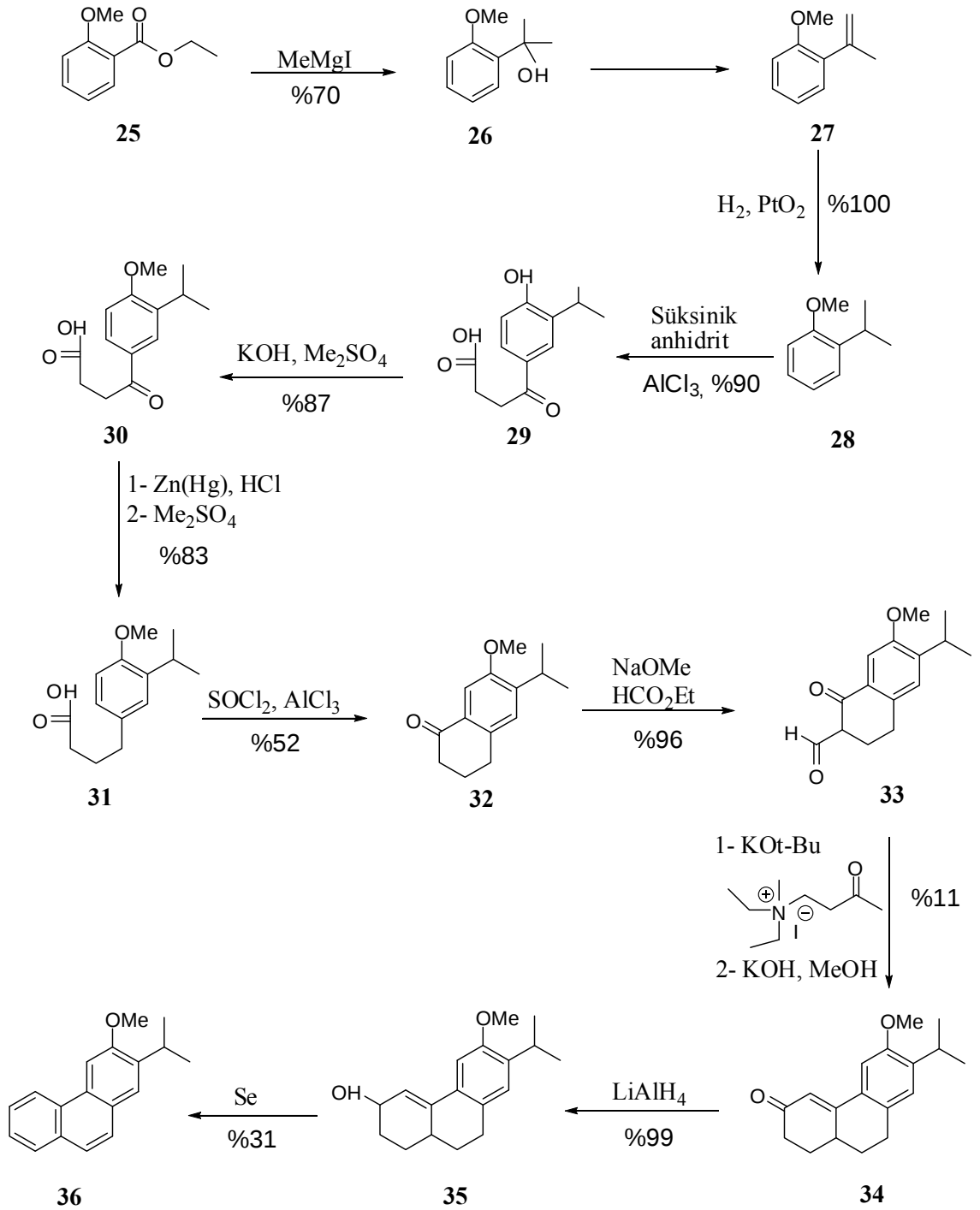
24 Viomisin

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Bu bölümde fenantren çekirdeklerinin sentezleriyle ilgili literatürde yapılan çalışmalar anlatılacaktır. Literatürde fenantren iskeleti oluşturmak için farklı yöntemler mevcuttur.

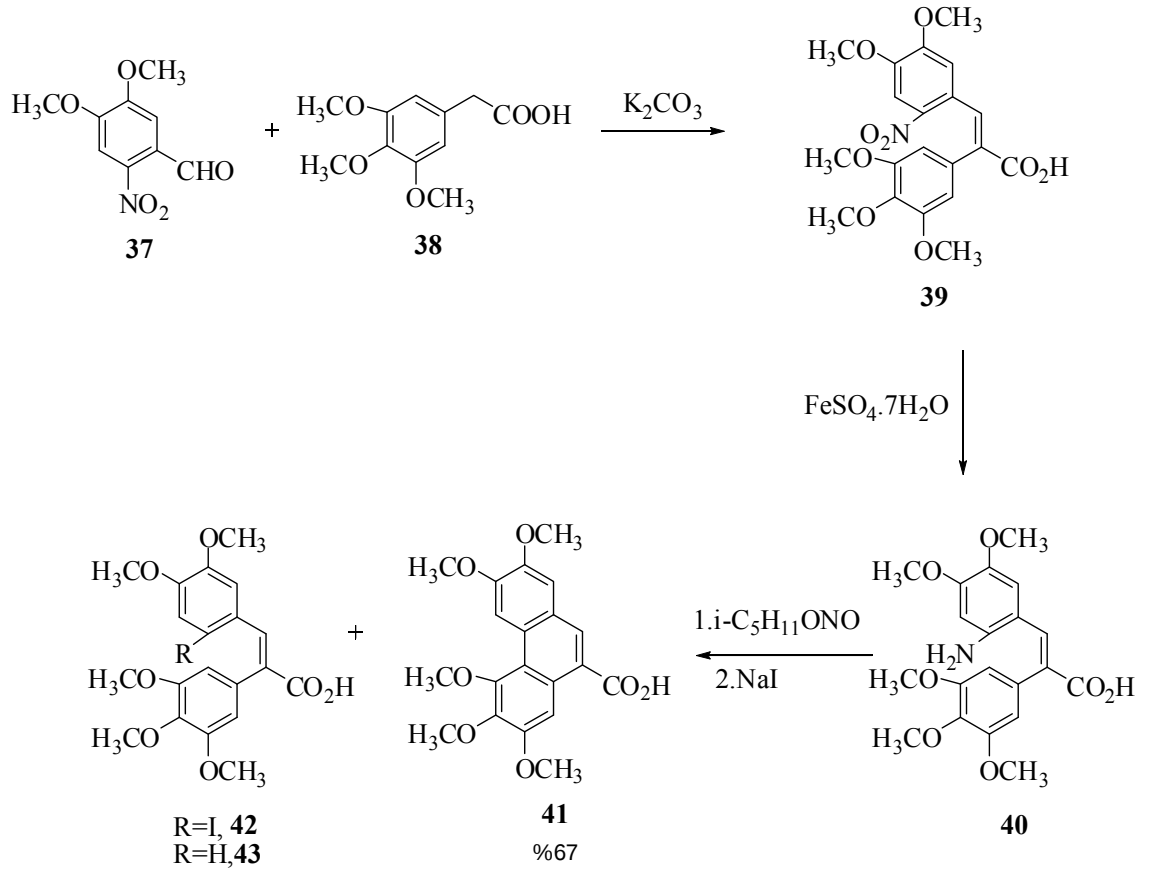
2-izopropil-3-metoksi-fenantren (**36**)'nin literatürde kayıtlı ilk sentezi Sengupta *et al.* (1959) tarafından geliştirilmiş ve **36** bileşiği %1< toplam verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.1).

Bu sentetik çalışmada çıkış bileşiği olarak salisilik asit ester türevi **25** kullanılmış ve bunun MeMgI ile reaksiyonundan **26** bileşiği elde edilmiştir. **26** nolu bileşikten dehidratasyonla 1 mol su ayrılması sonucu **27**; **27** bileşiğinin de PtO₂ katalizörlüğünde gerçekleştirilen indirgeme reaksiyonundan 1-izopropil-2-metoksibenzen **28** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra **28** bileşiğinin AlCl₃ varlığında süksinik anhidrit ile reaksiyonundan demetillenmiş karboksilli asit **29** elde edilmiştir. **29**'un Me₂SO₄ ile olan reaksiyonu sonucu tekrar metillenmesi sağlanarak **30** bileşiği elde edilmiştir. **30** bileşiğinin benzilik pozisyonundaki karbonil grubu Clemensen reaktifleri ile indirgenerek **31** bileşiği elde edilmiş ve karboksilli asit **31**'nin tiyonil klorürle klorürleştirilmesini takiben molekül içi bir Friedel-Crafts reaksiyonu ile **32** bileşiğine ulaşılmıştır. **32** bileşiği etilformiyat ile muamele edilmiş ve **33** bileşiği elde edilmiş ve bunun da tepkime ortamında oluşturulan metil vinil ketonla verdiği Robinson anelasyonu sonucunda fenantren çekirdeğini içeren ürünü **34** bileşiği elde edilmiştir. **34** bileşiğinin LiAlH₄ ile indirgenmesinden elde edilen alkol **35**'in selenyum ile oksidasyonu sonucu **36** bileşiği elde edilmiştir.



Şekil 2.1. Sengupta *et al.* (1959) yapmış oldukları multikaulin benzeşi **36**'nın sentezi

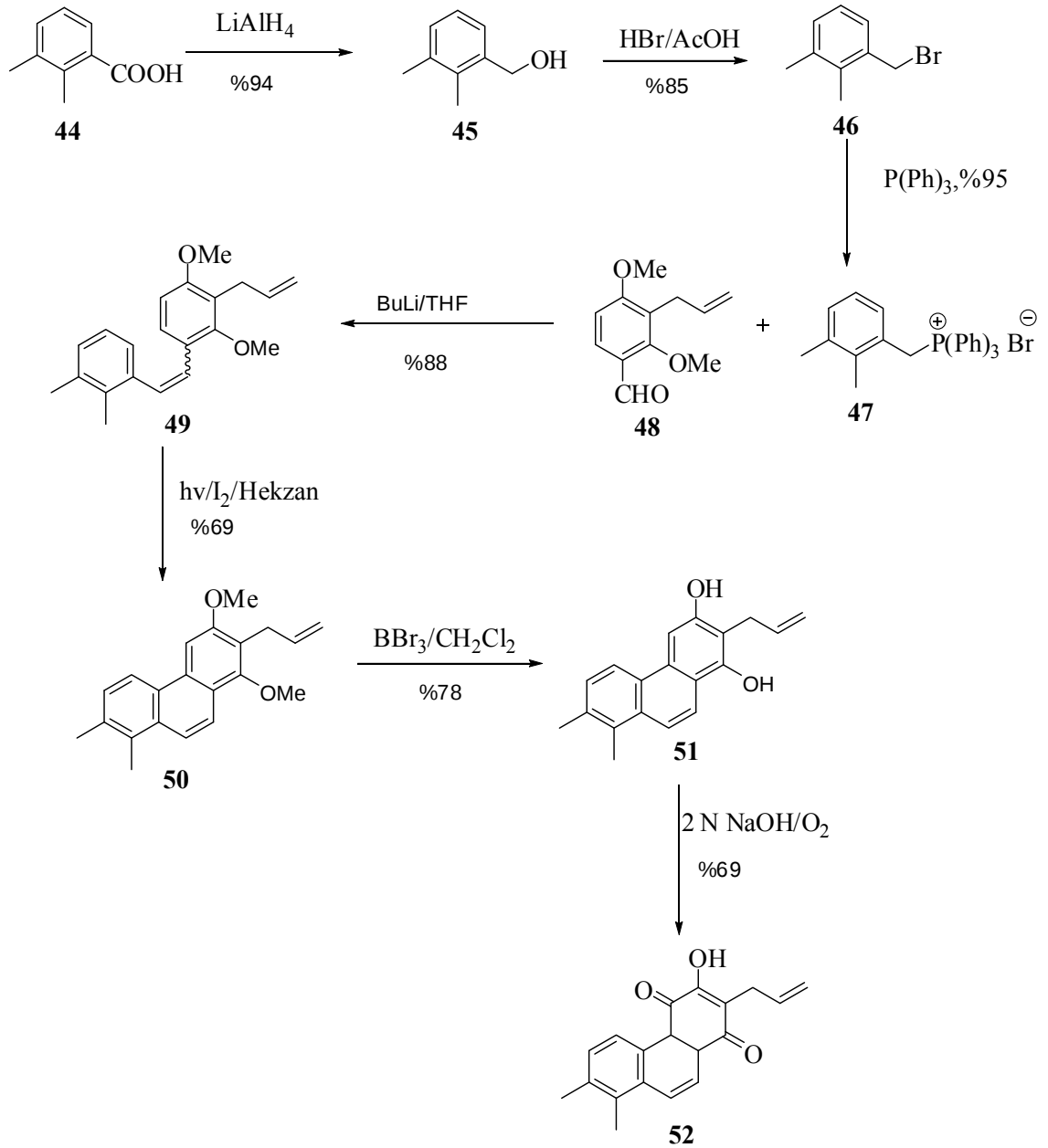
Duclos *et al.* (1984) tarafından yapılan bir çalışmada farklı bir yöntem olarak Pschorr halka kapanma reaksiyonuyla fenantren yapısındaki hedef bileşiklerin sentezini gerçekleştirmişler (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Duclos *et al.* (1984) yapmış oldukları fenantren türevinin sentezi

Bu sentezde, çıkış bileşikleri olan aldehit **37** ve fenil asetik asit türevi **38** bileşikleri K_2CO_3 varlığında tipik bir kondenzasyon reaksiyonuyla stilben türevi **39** bileşiğine dönüştürülmüştür. Stilben türevi **39** bileşiğindeki nitro grubu $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ ile indirgenerek amino grubuna dönüştürülmüştür. Sentezin son kademesi olan Pschorr halka kapanma reaksiyonu, asidik ortamda gerçekleştirilmiş ve amin bileşiği **40** diazolama reaktifleri $i-C_5H_{11}ONO$ ve NaI ile muamele edilerek fenantren yapısını oluşturmuşlardır.

Kaliakoudas *et al.* (1990) diterpenoid fenantren-1,4-dion sentezinde; klasik modifiye yöntemler ve fotokimyasal siklizasyon reaksiyonlarıyla hedef ürünü sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.3).



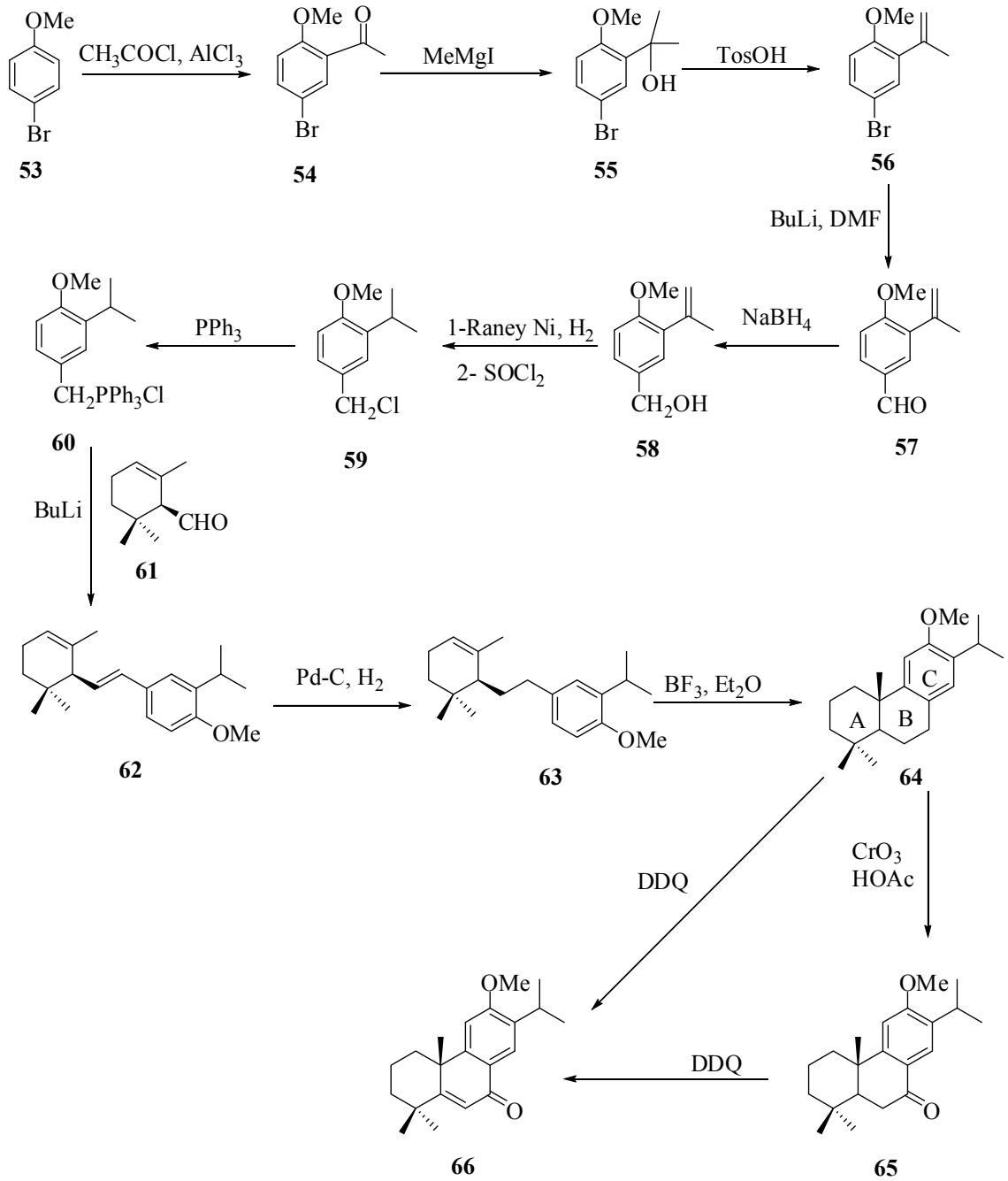
Şekil 2.3. Kaliakoudas *et al.*(1990) yapmış oldukları diterpenoid fenantren-1,4-dion **52**'nin sentezi

Bu sentetik yöntemde çıkış bileşiği olarak 2,3-dimetilbenzoik asit (**44**) kullanılmış ve bunun LiAlH_4 ile indirgenmesiyle 2,3-dimetilbenzilakol (**45**) elde edilmiştir. **45** bileşiği HBr/AcOH ile muamele edilerek 2,3-dimetilbenzilbromür (**46**) bunun da PPh_3 ile olan reaksiyonu sonucu Wittig tuzu **47** hazırlanmıştır. Daha sonra hazırlanan Wittig tuzunun aldehit **48** ile muamelesiyle **49** sentezlenmiştir. **49** bileşiğinin de oksidatif

intramoleküler fotosiklizasyonu sonucu **50** bileşiği elde edilmiştir. **50**'nin de BBr_3 ile muamele edilmesiyle demetillenmiş ürün olan fenantren **51** bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşik bazik ortamda O_2 ile yükseltgenerek bir 1,4 fenantren dion türevi olan **52** bileşiği elde edilmiştir.

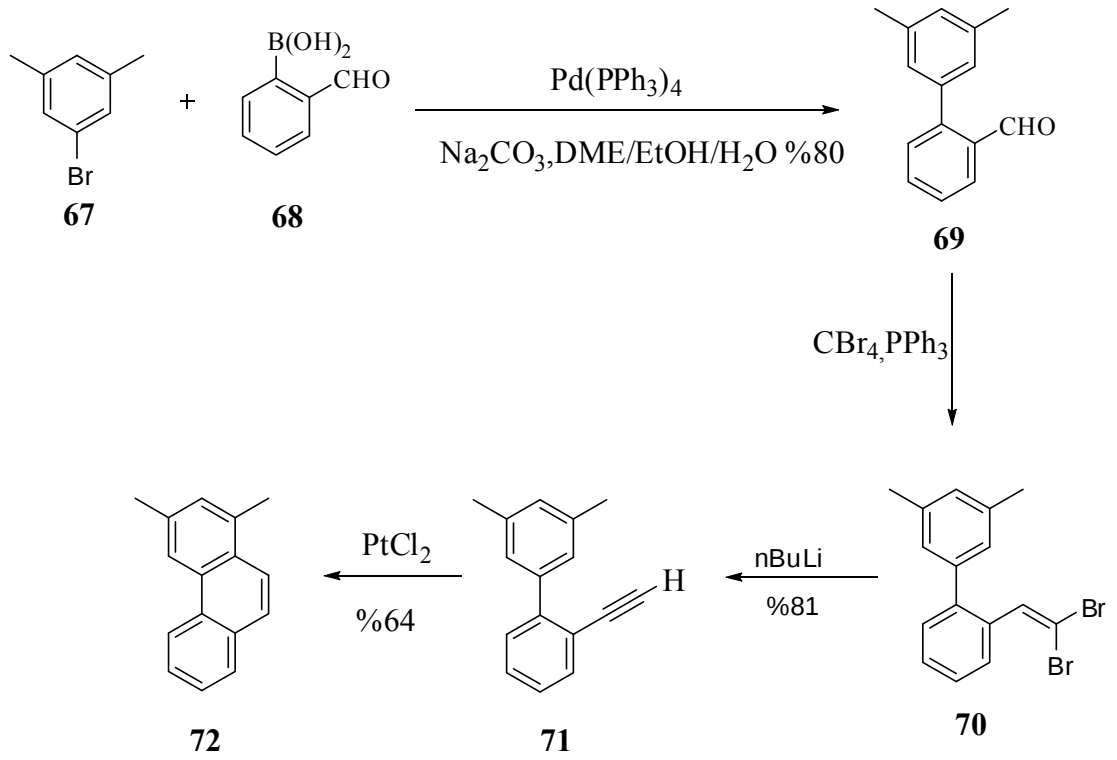
Li *et al.* (2001) tarafından yapılan bir çalışmada fenantren türü bileşikler için farklı bir sentetik yol takip edilerek A ve C halkaları üzerinden ABC halka sistemi oluşturulmuştur (Şekil 2.4).

Bu sentezde **53** bileşiği Friedel-Crafts reaksiyonu ile açillenerek **54** bileşiğine, **54** bileşiği de Grignard reaksiyonu ile **55** bileşiğine dönüştürülmüştür. **55**'in asidik ortamda dehidrasyonu sonucu **56** bileşiği elde edilmiş ve **56**'nın BuLi ile lityumlanması takiben DMF ile tepkimesinden benzaldehit **57**'ye ulaşılmıştır. Daha sonra **57** bileşiği NaBH_4 ile indirgenerek benzil alkol **58** elde edilmiş ve bunun Raney Ni katalizörlüğünde indirgenmesi sonucu istenilen izopropil fonksiyonel grubu oluşturulduktan sonra benzil alkol SOCl_2 ile muamele edilerek **59** bileşiğine ulaşılmıştır. **59** bileşiğinin PPh_3 ile muamelesinden Wittig tuzu **60** hazırlanmış ve hazırlanan Wittig tuzu $n\text{-BuLi}$ varlığında aldehit **61** ile tepkimeye sokularak **62** bileşiği elde edilmiştir. **62**'nin hidrojenasyonunu müteakip molekül içi bir aromatik elektrofilik süstitüsyona tabi tutulmasıyla A ve B halkaları doyurulmuş fenantren iskeletine sahip **64** bileşiği elde edilmiş ve **64**'ün de DDQ ile muamelesinden hedef bileşik **66** elde edilmiştir.



Şekil 2.4. Li *et al.* (2001) tarafından ABC halka sistemi içeren bileşik **66**'nın A ve C halkaları üzerinden gerçekleştirilen sentezi

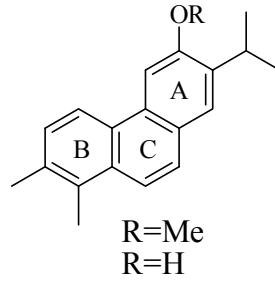
Mamane *et al.* (2004) tarafından yapılan bir çalışmada geçiş metal katalizli sikloizomerizasyon reaksiyonlarıyla fenantren türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 2.5). Metal katalizörü olarak daha çok PtCl_2 , AuCl_3 , GaCl_3 ve InCl_3 'ü tercih etmişlerdir.



Şekil 2.5. Mamane *et al.* (2004) tarafından yapılan bir çalışmada geçiş metal katalizli sikloizomerizasyon reaksiyonu ile gerçekleştirilen fenantren türevinin sentezi.

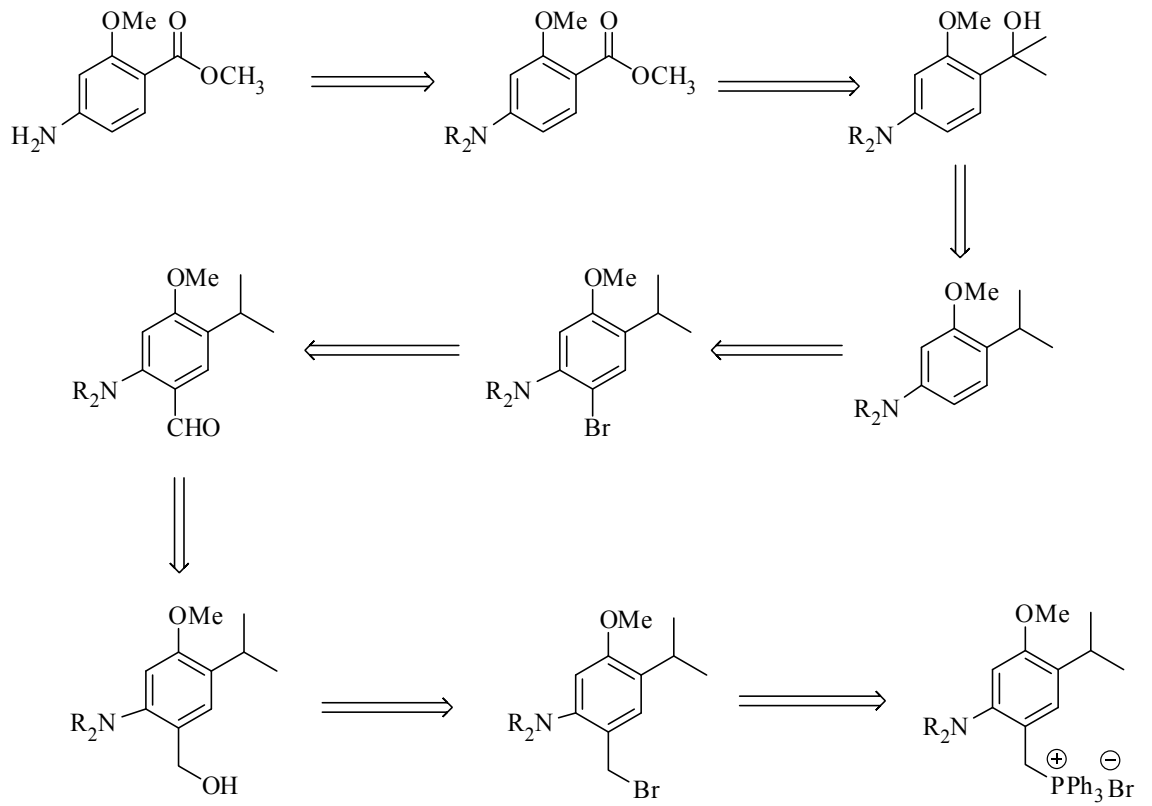
Bu sentezde çıkış bileşikler olarak 1-bromo-3,5-dimetilbenzen (**67**) ve 2-formilbenzenboronik asit (**68**) tercih edilmiştir. Öncelikle **67** ve **68** bileşikler Suzuki reaksiyonuna tabi tutularak bifenil türevi **69** bileşiği sentezlenmiştir. Bifenil **69** $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ ile muamele edilerek dibrom alken yapısı olan **70** bileşiği elde edilmiştir. Dibrom alkenin de BuLi ile reaksiyonundan alkin **71** sentezlenmiştir. Sentezin son kademesinde ise alkin **71** PtCl_2 katalizörlüğünde sikloizomerizasyon reaksiyonuna tabi tutularak istenilen hedef bileşik **72** sentezlenmiştir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

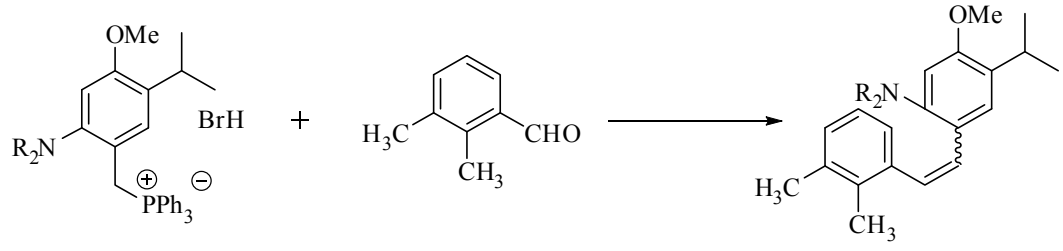


Multikaulin'in sentezinin üç safhada gerçekleştirilmesi planlandı.

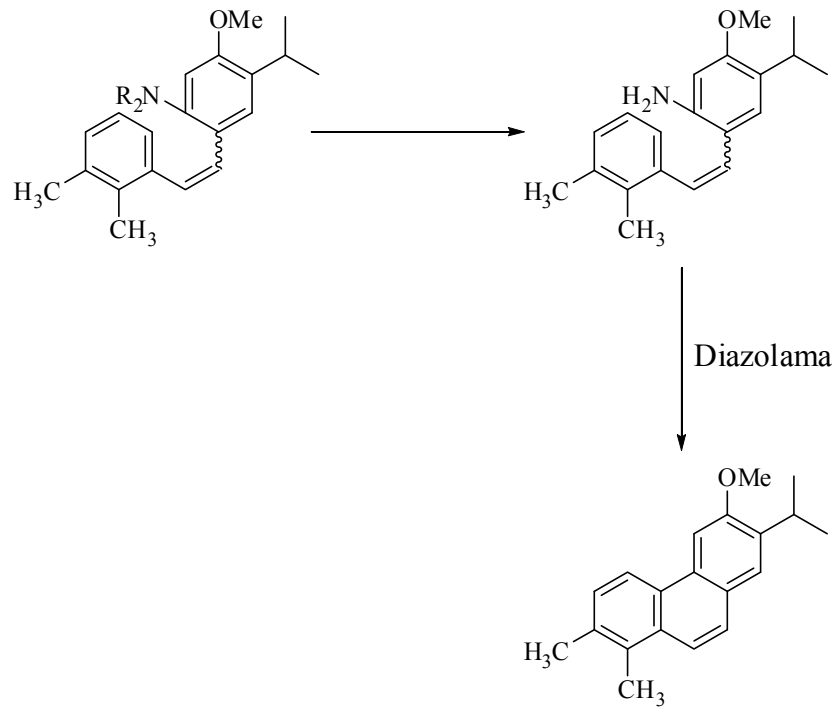
- A çekirdeğinin sentezi.
- A çekirdeğinin B çekirdeği ile stilben türevi oluşturmak üzere birleştirilmesi.
- Sentezlenen stilbenin Pschorr reaksiyonu ile fenantrene dönüştürülmesi.



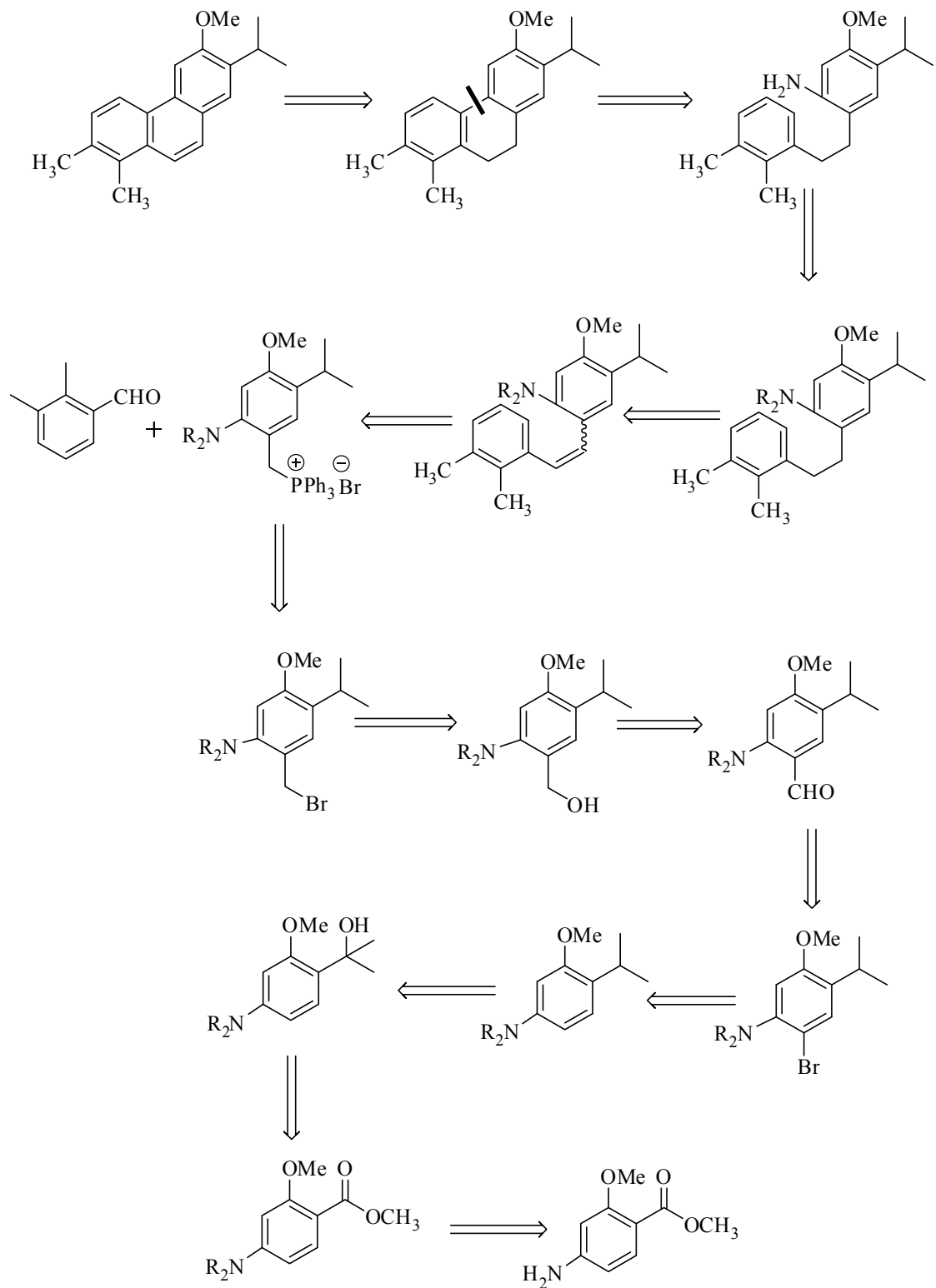
Şekil 3.1. A çekirdeğinin sentez planı



Şekil 3.2. A çekirdeği ile B çekirdeğinin birleştirilmesi



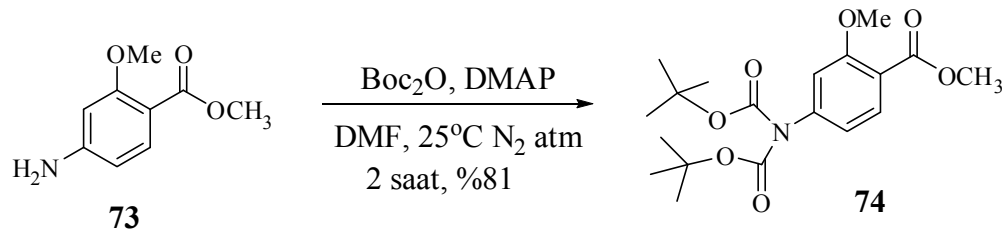
Şekil 3.3. C çekirdeğinin oluşturulması



Şekil 3.4. Multikaulin (2)'nin retrosentetik analizi planı

Multikaulin (**2**) ve 12-demetil multikaulin (**3**) için yapılan retrosentetik analiz plan (Şekil 3.4)'de görülmektedir. A çekirdeğinin sentezi için en uygun çıkış bileşiğinin metil 4-amino-2-metoksibenzoat (**73**) olduğu görülmektedir.

Sentetik planda **73** bileşiğinde bulunan ester gruplarının Grignard reaktifi ile etkileşebilmesi için amin grubundaki NH gruplarının korunması gerekmektedir. Bu korunma işlemi için en uygun reaktif olarak tert-butoksikarbonil grubunun uygun bir koruyucu olacağı düşünüldü. *tert*-Butoksikarbonil grubu (Boc veya t-Boc olarak kısaltılır) hem katalitik hidrojenlemeye hem de bazik ve nükleofilik reaktiflere karşı dayanıklı bir grup olması ve asidik şartlar altında yüksek sıcaklık gerektirmeksizin oda sıcaklığında kolaylıkla çıkarılabildiği için amino gruplarının korunmasında en çok kullanılan gruplardan biridir. Boc grubuyla aminlerin korunması için yapılan en yaygın uygulamalardan biri Boc anhidriti 4-dimetilaminopiridin (DMAP) eşliğinde aminlerle reaksiyona tabi tutmaktır. (Basel and Hassner 2000). Literatürde bilinen bu yöntemle metil 4-amino-2-metoksibenzoat (**73**) bileşiği Boc anhidrit ile DMAP varlığında reaksiyona tabi tutuldu ve %81 verimle bis korunmuş ürün elde edildi. Bu reaksiyon sonucunda istenilen ürün haricinde aynı zamanda ArNHBoc ürün de elde edilmektedir. Reaksiyon sonucu elde edilen karışım kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ürünün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında **74** bileşiğinin spesifik $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ proton sinyallerinin δ 1.42 ppm'de singlet olarak (EK.1 Şekil 1), karbon sinyallerinin ise δ 28.1 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (EK.1 Şekil 2).



Şekil 3.5. Metil 4-(bis(*tert*-butoksikarbonil)amino)-2-metoksibenzoat (**74**)'ün sentezi

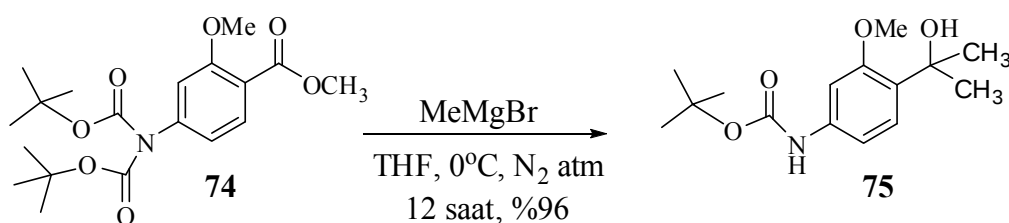
Grignard reaktifleri olarak da adlandırılan alkil/aril magnezyum halojenürler, nükleofilik karakterleri nedeniyle organik sentezlerde geniş bir kullanım alanına

sahiptirler. Bir Grignard bileşiği (RMgX), eterli ortamda magnezyum metaliyle bir alkil halojenürün etkileştirilmesinden elde edilir. Grignard bileşiklerinin en önemli tepkimelerinden biri karbonil grubuyla olanıdır. Esterlerin Grignard bileşikleriyle tepkimeleri, iki R grubu aynı olan tersiyer alkoller elde etmek için kullanılan ve yüksek verimle yürüyen bir yöntemdir.

Ester **74** önce MeMgBr ile tepkimeye sokuldu. Reaksiyon kuru THF içerisinde ve azot atmosferi altında gerçekleştirildi. MeMgBr ilavesi sırasında sistem 0°C'ye soğutuldu ve MeMgBr'ün tamamı ilave edilinceye kadar sistem bu sıcaklıkta muhafaza edildi.

Tepkime ortamı NH₄Cl ile protonlandı ve 2-izopropanol türevi **75** %96 verimle elde edildi.

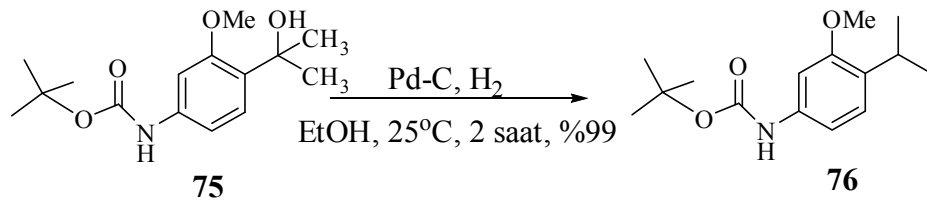
Tepkimenin gerçekleştiğinin kanıtlarından biri ester bileşiğindeki OCH₃ grubuna ait sinyallerin kaybolması ve onun yerine 2-hidroksi izopropil grubuna ait CH₃ sinyallerinin ortaya çıkmasıdır. EK.1 Şekil 1'de gösterilen estere ait 3.89 ppm'deki OCH₃ sinyali kaybolmuş ve CH₃'e ait sinyaller δ 1.57 ppm'de ortaya çıkmıştır (EK.1 Şekil 3). Bu da tepkimenin gerçekleştiğini göstermektedir. ¹³C-NMR spektrumu da yapıyla uyumlu olup C-2 karbonu δ 72.5 ppm'de rezonans olmuştur (EK.1 Şekil 4).



Şekil 3.6. tert-Butil 4-(2-hidroksipropan-2-il)-3-metoksifenilkarbammat (**75**)'in sentezi

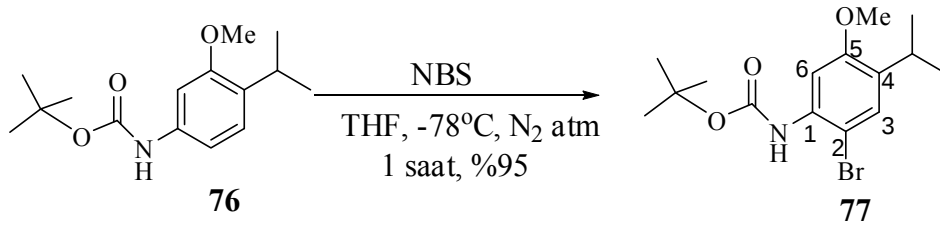
Mitsui *et al.* (1970) yapmış oldukları bir çalışmada benzilik pozisyonda hidroksil grubu içeren bileşiklerin Pd-C da dâhil olmak üzere farklı katalizörler kullanarak hidrojenasyonu sonucunda -OH fonksiyonel grubunu başarıyla indirgemişlerdir. Literatürde hidrojenoliz olarak bilinen bu yöntem uygulanarak, **75** bileşiği Pd-C katalizörlüğünde hidrojenlenmeye tabi tutuldu. Reaksiyon etanol içerisinde oda

sıcaklığında 2 saat sürede gerçekleştirildi ve hedeflenen ürün %99 verimle elde edildi. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (EK.1 Şekil 5) incelendiğinde $-\text{OH}$ fonksiyonel grubunun indirgenmesi ile oluşan izopropil grubundaki CH protonunun bir septet vererek δ 3.25 ppm’de rezonans olduğu belirgin olarak görülmektedir.



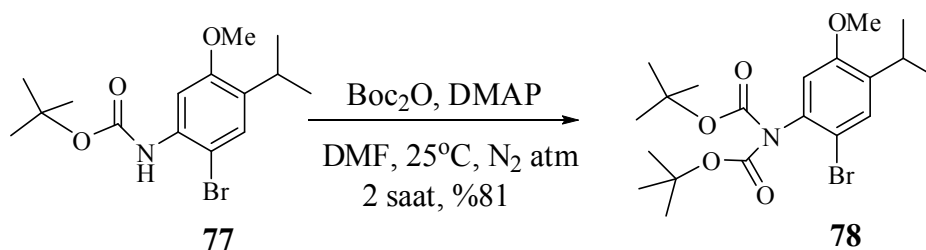
Şekil 3.7. N-*tert*-butoksikarbonil-4-izopropil-3-metoksifenilamin (**76**)’nin sentezi

Sentetik tasarımın en kritik adımlarından biri **76** bileşiğine bromun metoksi grubuna göre para pozisyonunda olacak şekilde yerleştirilmesidir. Çünkü **76** bileşiği bütün pozisyonlarının elektronca zengin olduğu bir bileşiktir. Mitchell *et al.*(1979) yılında yapmış oldukları çalışmada NBS (N-Bromsüksinimit) ile daha ılıman şartlarda aromatik bileşikleri seçimli olarak bromlamayı başarmışlardır. Literatürde bilinen bu yöntem modifiye edilerek **76** bileşiğine uygulandı. Reaksiyon -78°C ’de azot atmosferinde 1 saat süreyle reaksiyona tabi tutuldu ve bromür ürünü **77** %95 verimle elde edildi. **76** bileşiği ile bromür **77** arasındaki en önemli fark $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ilkinin ABX sistemi verirken bromür ürününde aromatik protonların singlet olarak rezonans olmasıdır. (EK.1 Şekil 7)’de görülen bromür bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda H-3, δ 7.24 ppm’de ve H-6, δ 6.93 ppm’de singletler olarak rezonans olmuşlardır.



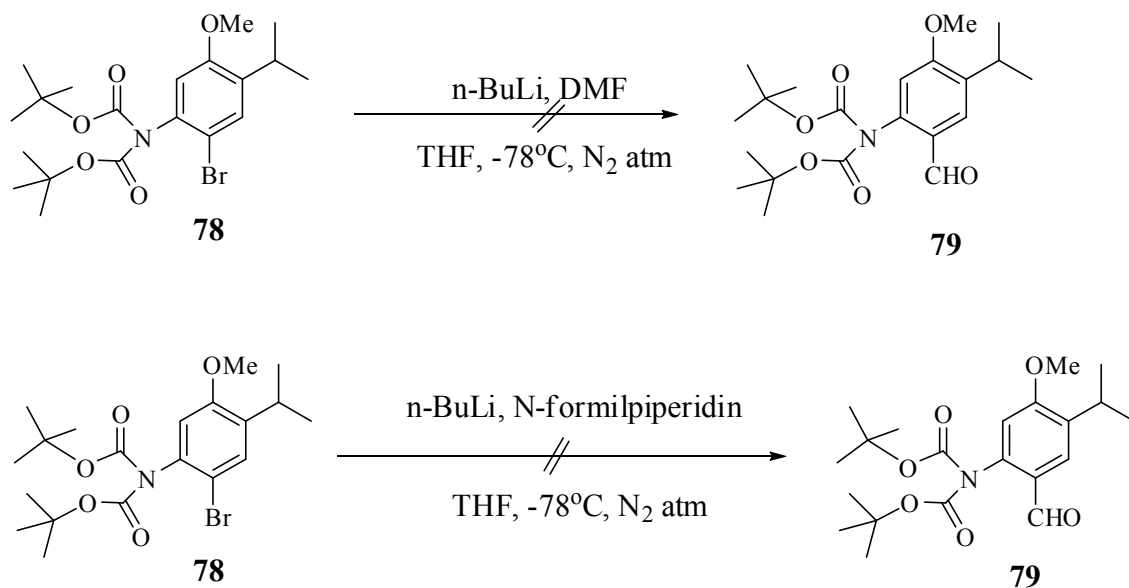
Şekil 3.8. N-*tert*-butoksikarbonil-2-brom-4-izopropil-5-metoksifenilamin (**77**)’nin sentezi

Grignard reaksiyonu sonucu koruyucu gruplardan bir tanesi çıkmıştı. İlerleyen sentetik kademelerde azot atomuna bağlı asidik özellik gösteren protonun problem çıkarabileceği düşünüldü ve tekrar yukarıda tanımlandığı şekilde Boc_2O ile muamele edilerek di-Boc ürün **78** %81 verimle sentezlendi. **77** bileşiğindeki δ 7.78 ppm'de rezonans olan NH pikinin kaybolması ile birlikte *tert*-butil gruplarına ait sinyallerin iki katına çıkması dönüşümün gerçekleştiğini göstermektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda **77** bileşiğinin C-1 karbonu δ 134.7 ppm'de gelirken üründe δ 139.0 ppm'de gelmektedir (EK.1 Şekil 10). Bu da *tert*-butoksi karbonil gruplarının ilave indüktif etkisinden kaynaklanmaktadır.



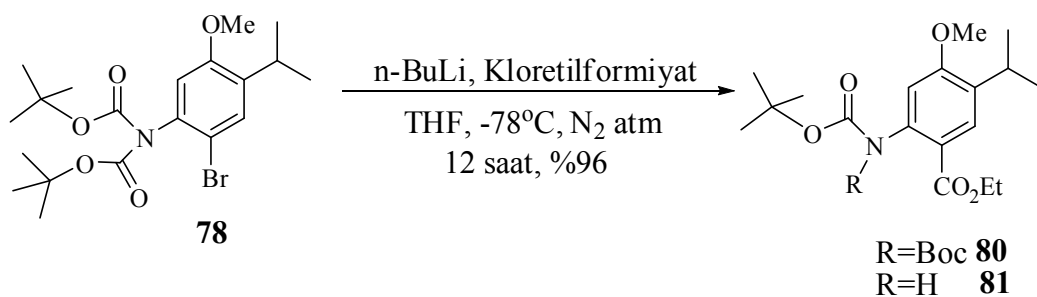
Şekil 3.9. N,N-di-*tert*-butoksikarbonil-2-brom-4-izopropil-5-metoksifenilamin (**78**)'in sentezi

Bu kademeden sonra sentetik yolumuzda formilasyon reaksiyonlarıyla bromu çıkarıp aldehit fonksiyonel grubunun oluşturulması gerekmektedir. Bu amaçla **78** bileşiği -78°C 'de azot atmosferinde, *n*-BuLi ve N,N-dimetilformamit (DMF) ile muamele edildi fakat istenilen aldehit fonksiyonel grubu oluşturulamadı. Aynı reaksiyon şartlarında N,N-dimetilformamit (DMF) yerine N-formilpiperidin kullanılarak formilasyon denendi fakat yine başarılı olunamadı (Şekil 3.10).



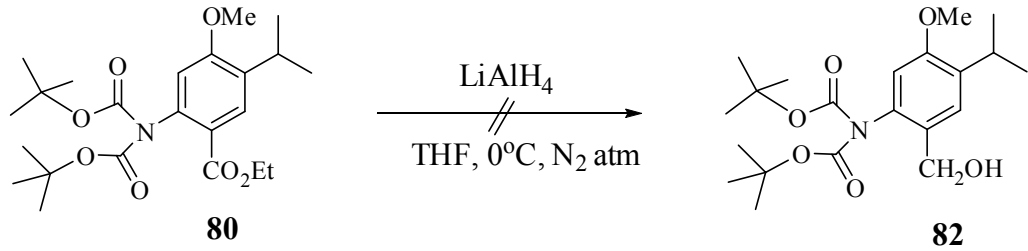
Şekil 3.10. 79 bileşiği için formilasyon denemeleri

Hedeflenen fonksiyonel grup olan benzaldehit oluşturulamayınca ilgili benzoik asit esterinin sentezlenmesine karar verildi. Bu amaçla 78 bileşiği, -78°C 'de azot atmosferinde, n-BuLi varlığında kloretilformiyat ile muamele edildi ve %96 verimle 80 ve 81 nolu bileşikler elde edildi. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde ester grubunun etoksi grubuna ait kuartet δ 4.19 ve triplet δ 1.19 ppm'de görülmektedir (EK.1 Şekil 11). Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda δ 164.9 ppm'de görülen sinyal de ester karbonil karbonunun varlığını göstermektedir (EK.1 Şekil 12).



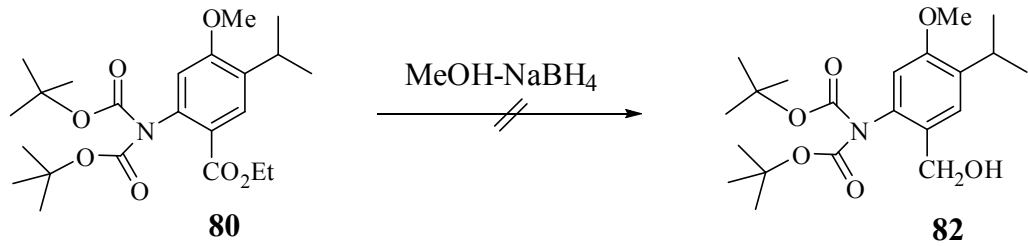
Şekil 3.11. N,N-di-*tert*-butoksikarbonil-2-amino-5-izopropil-4-metoksi benzoik asit etil ester (**80**)'in sentezi

80 bileşiği sentetik kademeler takip edilerek LiAlH_4 ile indirgenmek istendi fakat reaksiyon şartları (sıcaklık, reaktif miktarı, süre vb.) değiştirilerek deneyler tekrar edilmesine rağmen hedeflenen benzil alkol **82** elde edilemedi (Şekil 3.12).



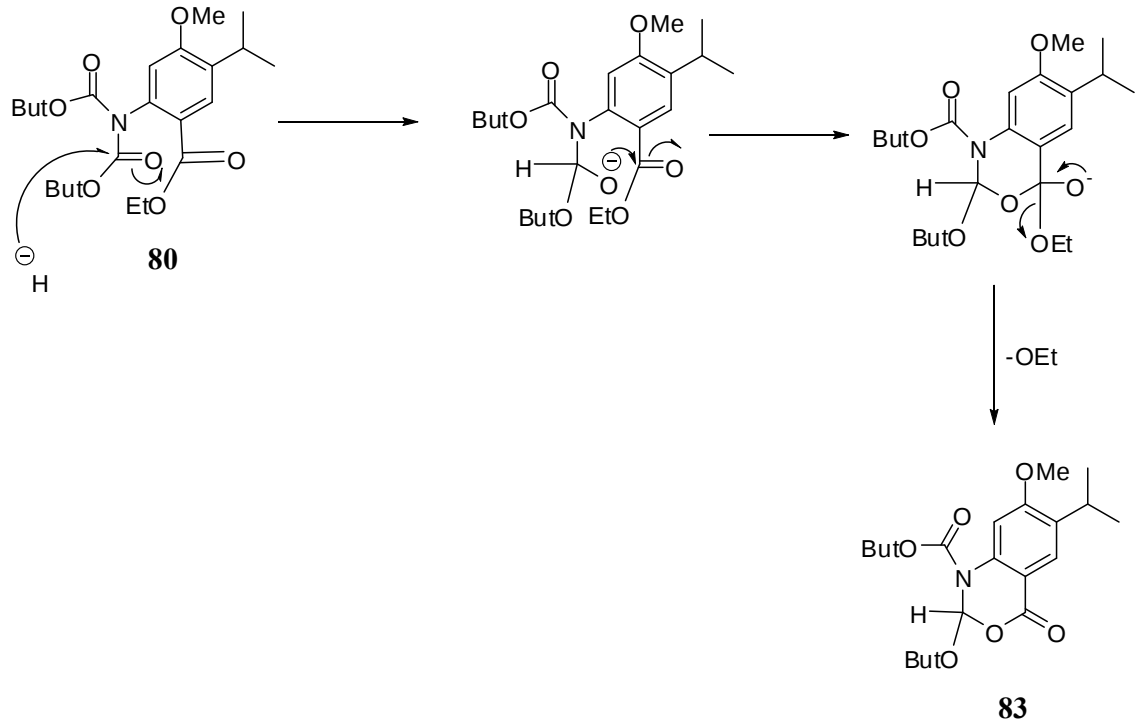
Şekil 3.12. N,N-di-*tert*-butoksikarbonil-2-amino-5-izopropil-4-metoksi benzoik asit etil ester (**80**)’in LiAlH_4 ile tepkimesi

Bu kademede problem yaşayınca ester fonksiyonel grubunun daha ılıman şartlarda indirgemesi denendi. Zanka *et al.* (1999) tarafından tanımlanan MeOH-NaBH_4 sistemi ile ester gruplarını kolaylıkla indirgemişlerdir. Literatürdeki bu yöntem **80** bileşiğine uygulandı fakat alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda yapının hiçbir değişikliğe uğramadığı görüldü (Şekil 3.13).



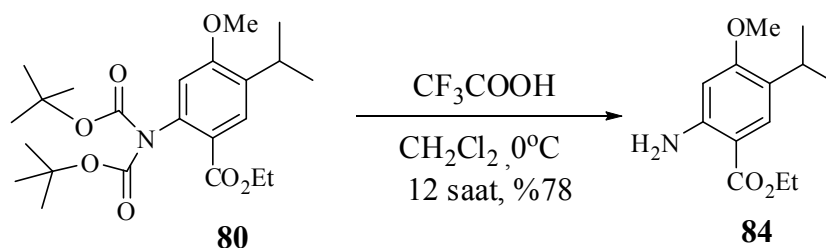
Şekil 3.13. N,N-di-*tert*-butoksikarbonil-2-amino-5-izopropil-4-metoksi benzoik asit etil ester (**80**)’in MeOH-NaBH_4 ile tepkimesi

80’in LiAlH_4 ile indirgenmesi ile oluşan muhtemelen **83** yapısındaki bileşiğin oluşumu için düşünülen muhtemel mekanizma Şekil 3.14’de verilmektedir. Buna göre hidrür seçimli olarak koruyucu gruptaki karbonil grubuna saldırmakta ve oluşan oksijen anyonu da ester karboniline saldırarak esterin etoksi grubunun çıkması ile halkalı yapı **83**’ü oluşturmaktadır (Şekil 3.14).



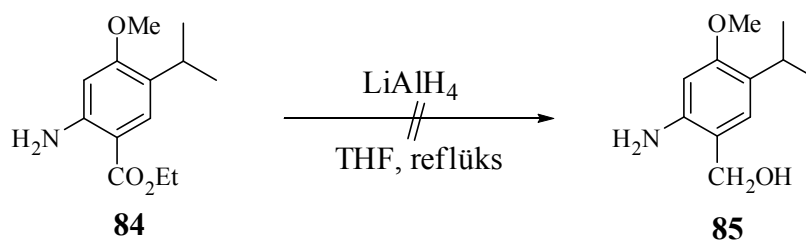
Şekil 3.14. **80**'in LiAlH₄ ile reaksiyonundan oluşan halkalaşma ürününün muhtemel mekanizması

İndirgeme reaksiyonunun gerçekleşmemesinin koruyucu gruptan kaynaklandığı varsayılarak koruyucu grupların uzaklaştırılması ve daha sonra indirgeme yapılması düşünüldü. Korunmuş amin grupları Boc grubu asidik şartlarda yüksek sıcaklık gerektirmeksizin kolaylıkla çıkarılabilmektedir. Asit olarak daha çok CF₃COOH ve HF tercih edilmektedir (Ripka 1998). N,N-di-*tert*-butoksikarbonil-2-amino-5-izopropil-4-metoksi benzoik asit etil ester (**80**) bileşiği literatürde belirtilen şartlarda oda sıcaklığında CH₂Cl₂ içerisinde CF₃COOH ile reaksiyona tabi tutuldu ve %78 verimle etil 2-amino-5-izopropil-4-metoksibenzoat (**84**) sentezlendi. ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde karakteristik δ 1.42 ppm'de singlet halinde rezonans olan -C(CH₃)₃ proton sinyallerinin olmadığı gözlemlendi (EK.1 Şekil 16).



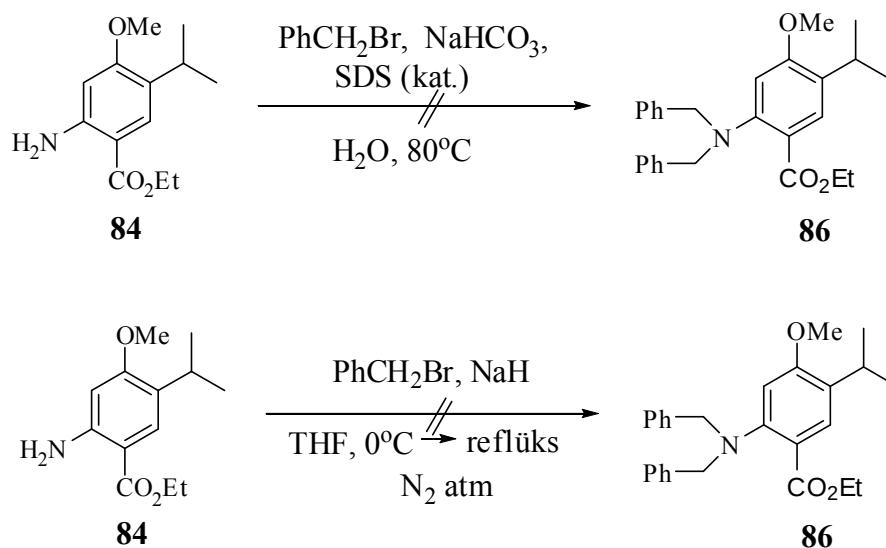
Şekil 3.15. Etil 2-amino-5-izopropil-4-metoksibenzoat (**84**)’ün sentezi

84 bileşiği değişik şartlarda LiAlH_4 ile reaksiyona tabi tutuldu. Ancak indirgemenin THF’nin reflüks sıcaklığında bile gerçekleşmediği görüldü (Şekil 3.16).



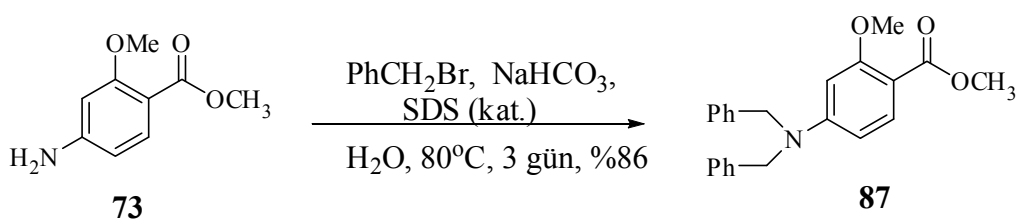
Şekil 3.16. **84**’ün LiAlH_4 ile tepkimesi

Ester grubunun indirgenmeye karşı direncinin nedeni tam olarak anlaşılmamakla birlikte orto ve para pozisyonundaki elektron salıcı grupların karbonil karbonundaki elektron yoğunluğunu artırmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sentezin ilerleyen kademelerinde koruyucu gruplardan kaynaklanan problemi bertaraf etmek için NH_2 grubunun benzil bromür ile korunması düşünüldü. Ancak değişik reaksiyon şartları denenmesine rağmen N-benzilleme tepkimesi gerçekleştirilemedi. (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. **84**'ün benzilleme denemesi

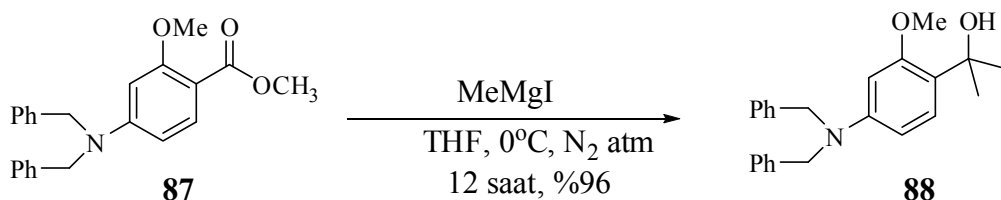
Singh *et al.* (2007) yılında yaptıkları bir çalışmada sulu ortamda aminleri benzil bromür ile etkileştirerek çok iyi verimlerle N-dibenzil türevlerine dönüştürmüşlerdir. Literatürde bilinen bu yöntemle metil 4-amino-2-metoksibenzoat (**73**) sulu ortamda SDS (sodyum dodesilsülfat) katalizörlüğünde NaHCO_3 ve benzil bromürle reaksiyona tabi tutularak %86 verimle **87** elde edildi. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda benzil gruplarına ait $-\text{CH}_2\text{Ph}$ proton sinyallerinin δ 4.70 ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir (EK.1 Şekil 18).



Şekil 3.18. Metil 4-(dibenzilamino)-2-metoksibenzoat (**87**)'nin sentezi

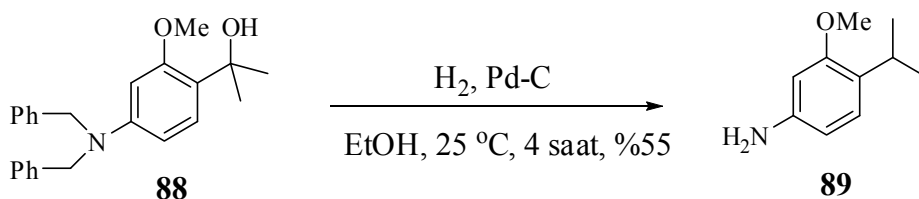
87 MeMgI ile 0°C 'de ve N_2 atmosferi altında tepkimeye maruz bırakılarak **88** bileşiği %96 verimle elde edildi. Tepkimenin gerçekleştiğinin kanıtlarından biri ester bileşiğindeki OCH_3 grubuna ait sinyallerin kaybolması ve onun yerine 2-hidroksi

izopropil grubuna ait CH₃ sinyallerinin ortaya çıkmasıdır. EK.1 Şekil 1’de gösterilen estere ait 3.80 ppm’deki OCH₃ sinyali kaybolmuş ve CH₃’e ait sinyaller δ 1.57 ppm’de ortaya çıkmıştır (EK.1 Şekil 20). Bu da tepkimenin gerçekleştiğini göstermektedir.



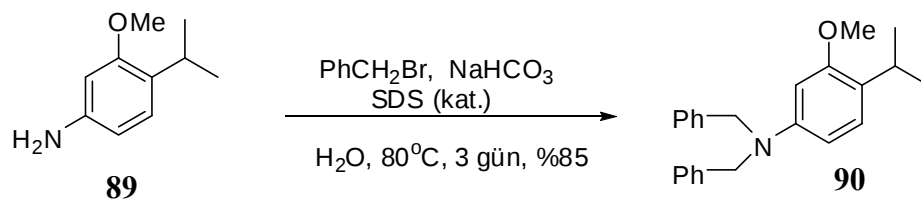
Şekil 3.19. 2-(4-(dibenzilamino)2-metoksifenil) propan-2-ol (**88**)’in sentezi

88 bileşiğindeki benzilik -OH’nin indirgenmesi için Pd-C katalizörlüğünde hidrojenolize tabi tutuldu. Tepkime sonucunda benzilik -OH’nin indirgenmesinin yanı sıra benzilik C-N bağının da kırılmasıyla benzil grubunun uzaklaştığı görüldü. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde -OH fonksiyonel grubunun indirgenmesi ile oluşan izopropil grubundaki CH protonunun bir septet vererek δ 3.36 ppm’de rezonans olduğu ve benzil fonksiyonel grubunun δ 4.70 ppm’de singlet olarak rezonans olan -NCH₂Ph protonlarının kaybolduğu görülmektedir (EK.1 Şekil 22).



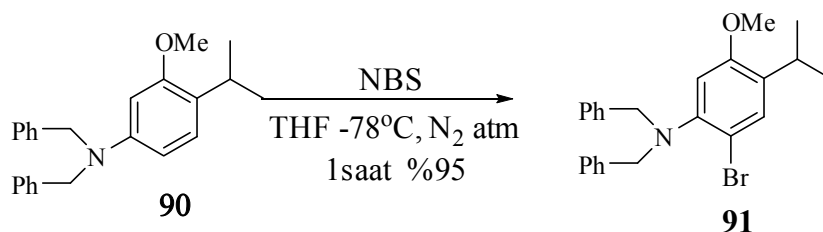
Şekil 3.20. 4-izopropil-3-metoksianilin (**89**)’un sentezi

Hidrojenoliz reaksiyonu sonucu uzaklaştırılan benzil gruplarını tekrar kazanmak için benzil bromürle tekrar muamele edilerek **90** bileşiği %85 verimle elde edildi. Alınan ¹H-NMR spektrumunda bis üründe benzil grubuna ait -CH₂ proton sinyallerinin δ 4.64 ppm’de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir (EK.1 Şekil 24).



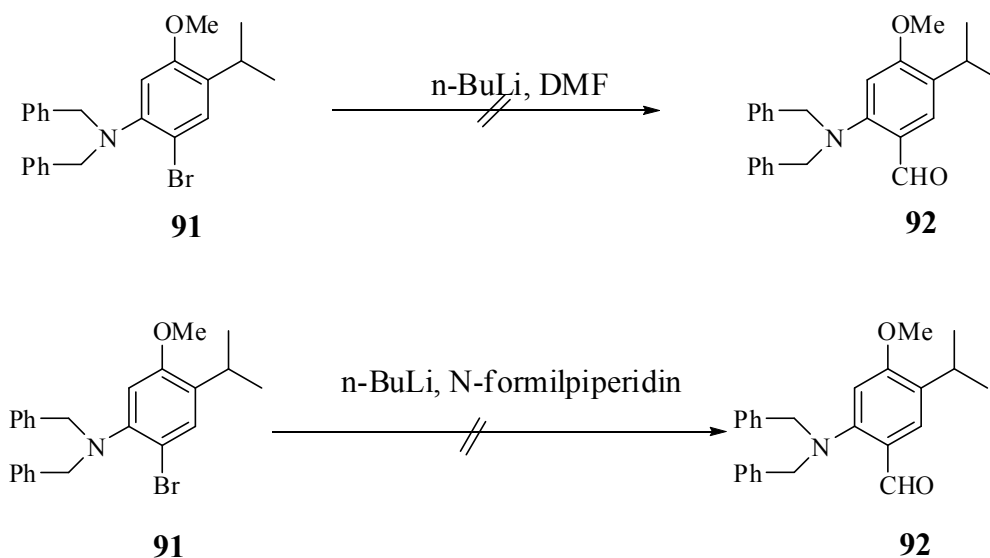
Şekil 3.21. N,N-dibenzil-4-izopropil-3-metoksianilin (**90**)’in sentezi

Sentetik planın en kritik adımlarından biri **90** bileşiğine bromun metoksi grubuna göre para pozisyonundan olacak şekilde yerleştirilmesidir. Çünkü **90** bileşiği, bütün pozisyonlarının elektronca zengin olduğu bir bileşiktir. Daha önceden belirtilen yöntemle **90** bileşiği -78°C ’de azot atmosferinde, THF içerisinde 1 saat süreyle NBS ile reaksiyona tabi tutuldu. Hedeflenen bileşik %95 verimle elde edildi. **90** bileşiği ile bromür **91** arasındaki en önemli fark ^1H -NMR spektrumunda ilkinin ABX sistemi verirken bromür ürününde aromatik protonların singlet olarak rezonans olmasıdır. (EK.1 Şekil 26)’da görülen bromür bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda H-3, δ 7.20 ppm’de ve H-6, δ 6.43 ppm’de singletler olarak rezonans olmuşlardır.



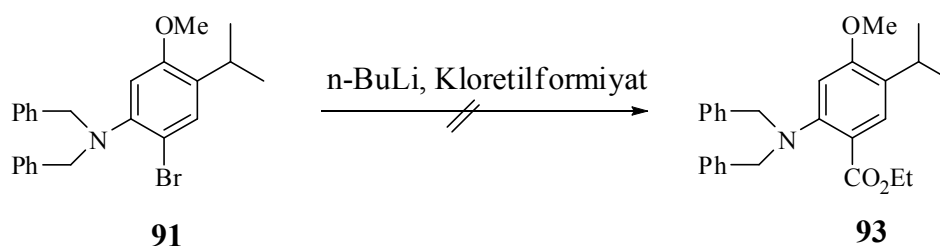
Şekil 3.22 . N,N-dibenzil-2-brom-4-izopropil-5-metoksianilin (**91**)’in sentezi

Bu kademelerden sonra formilasyon reaksiyonlarıyla **91** bileşiğindeki brom çıkarılıp aldehit fonksiyonel grubu oluşturulmak istendi fakat reaksiyon şartları (sıcaklık, reaktif miktarı, süre, çözücü vb.) değiştirilerek deneyler tekrar edilmesine rağmen istenilen aldehit fonksiyonel grubu oluşturulamadı (Şekil 3.23).



Şekil 3.23. **92** bileşiği için formilasyon denemeleri

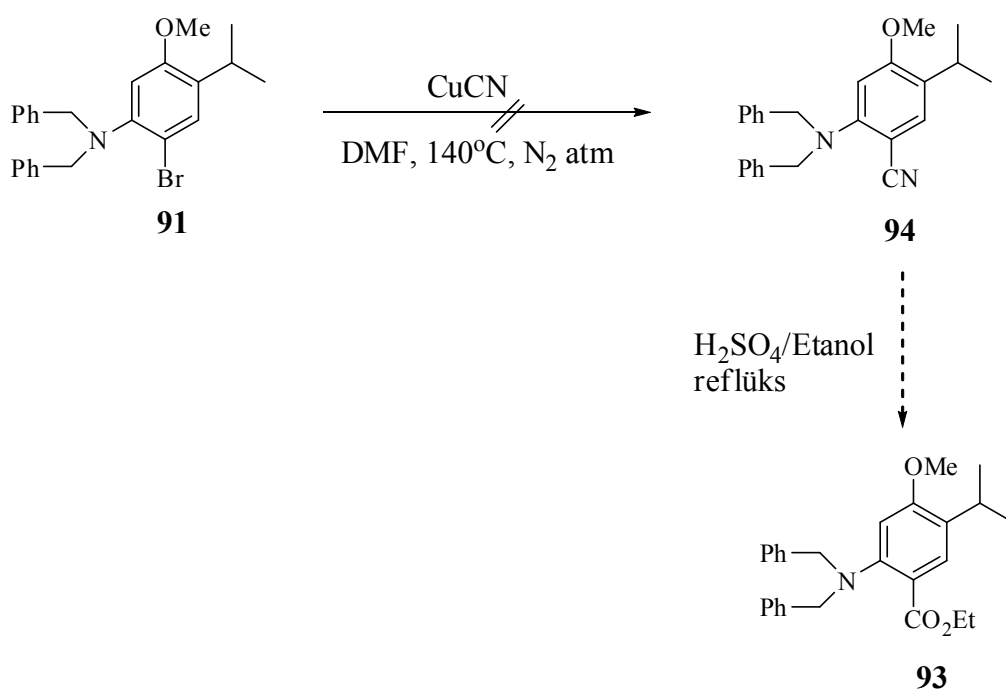
Formilasyon denemelerinden sonuç alınamayınca benzil alkol türevinin öncüsü olan ester fonksiyonel grubu oluşturmak istendi. Elde edilen ester bileşiği LiAlH_4 ile indirgenerek sentetik kademelerde ilerlenilmesi hedeflendi fakat değişik reaksiyon şartları denenmesine rağmen **93** bileşiği elde edilemedi (Şekil 3.24).



Şekil 3.24. **93** bileşiğinin $n\text{-BuLi}$ ve takiben kloretilformiyat'la olan tepkimesi

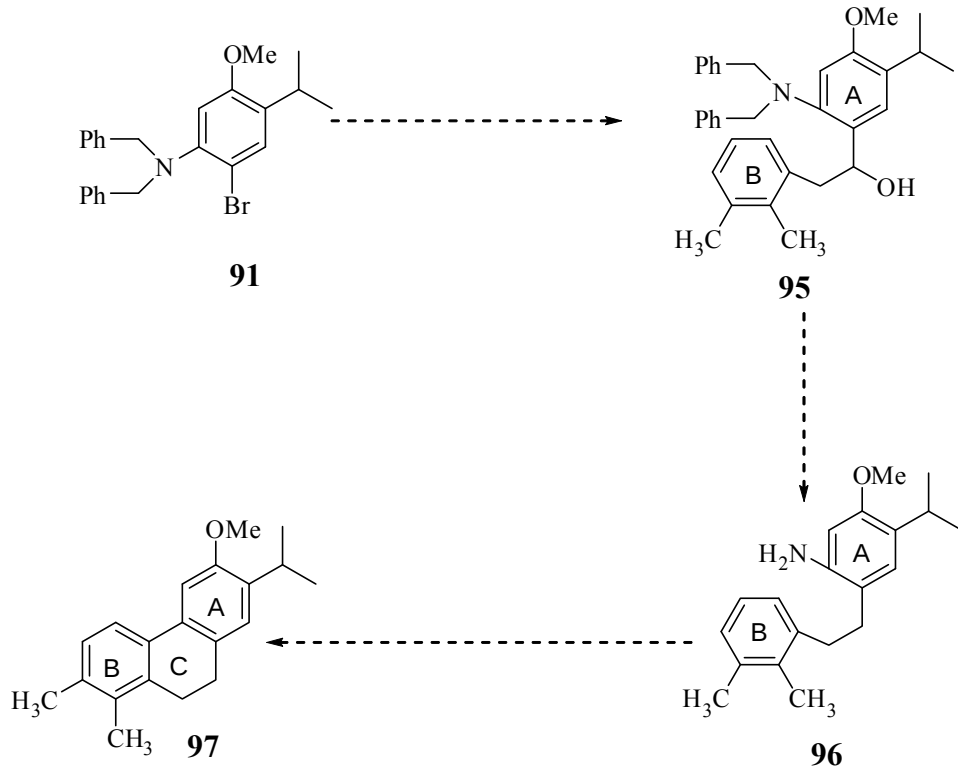
Arilhalojenürler DMF, nitrobenzen, piridin gibi yüksek kaynama noktasına sahip polar çözücüler içerisinde reflüks sıcaklığında CuCN ile muamele edildiğinde yüksek verimlerle arilnitriller sentezlenebilmektedir. Bu reaksiyon literatürde Rosenmund-von Braun reaksiyonu olarak bilinir. Tepkime NaCN , KCN gibi normal siyanürlerle yürümekte, CuCN ile de Cu (III) ara ürün türleri üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir. Yapılan reaksiyonlarda tek kademede aldehit ve ester fonksiyonel

grubu oluşturulamayınca sentetik kademeleri bir basamak uzatıp dolaylı yoldan ester veya aldehit grubu oluşturulmak istendi. Wang *et al.* (2008) yapmış oldukları bir çalışmada arilhalojenürlerle CuCN'nin muamelesi sonucu hedefledikleri CN fonksiyonel grubunu oluşturmuşlardır. Literatürdeki bu yöntem takip edilerek **91** bileşiği, DMF içerisinde 140°C'de CuCN ile muamele edildi. Bileşikteki –CN grubunun teşhisi için alınan IR spekturumunda nitril grubunun olmaması, dolayısıyla reaksiyonun gerçekleşmediği anlaşıldı.



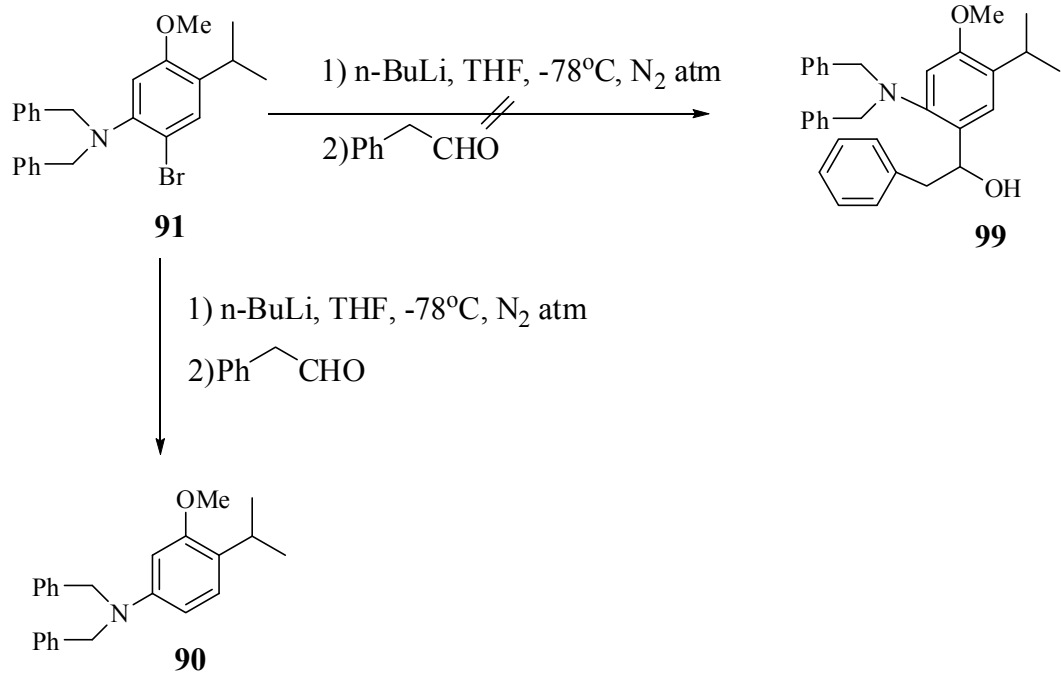
Şekil 3.25. Ester **93**'ün dolaylı yoldan sentez planı

Sentetik kademelerde reaksiyon istenilen şekilde ilerlemeyince stratejide değişiklik yapıldı. **91** bileşiğini n-BuLi ile muamele edip reaksiyon ortamına aldehit ilave edilerek katılma reaksiyonu ile senteze devam edilmek istendi. Oluşan ürün daha önceden belirtilen yöntemle Pd-C katalizörlüğünde benzilik –OH indirgenirken aynı zamanda benzil gruplarının da uzaklaştırılması hedeflendi. Sentezin en önemli adımlarından biri olan Pschorr reaksiyonu **96** bileşiğine uygulanıp diazonyum iyonu üzerinden iki fenil halkasının kenetleyerek fenantrenin C halkasının oluşturulması planlandı (Şekil 3.26).



Şekil 3.26. İki fenil halkasının kenetlenerek fenantrenin C halkasını oluşturma planı

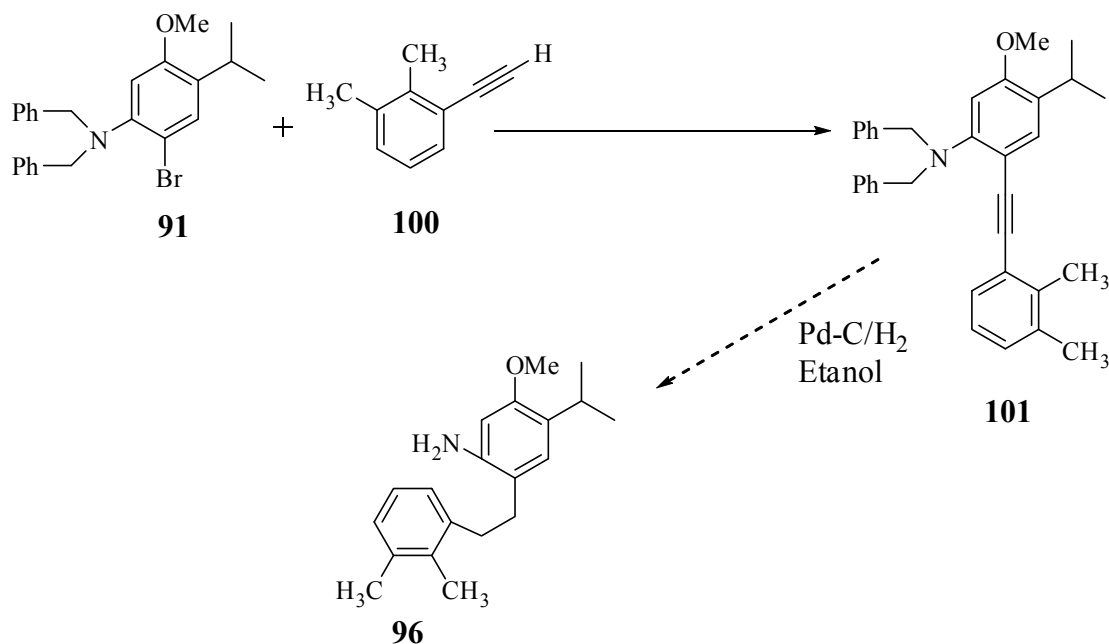
Model deneme reaksiyonları 2-fenil asetaldehit ile gerçekleştirildi. **91** bileşiği -78°C 'de azot atmosferinde THF içerisinde n-BuLi ile 1 saat muamele edildi. Bu sıcaklıkta ortama 2-fenil asetaldehit (**98**) ilave edildi. Reaksiyon sonucu alınan ^1H -NMR spektrumunda hedeflenen ürün **99**'un yerine **90** bileşiğinin pikleri görüldü. Bu reaksiyon değişik şartlarda (sıcaklık, reaktif miktarı, süre, çözücü vb.) denenmesine rağmen istenilen katılma ürünü **99** elde edilemedi (Şekil 3.27).



Şekil 3.27. **99** bileşiğinin sentez denemesi

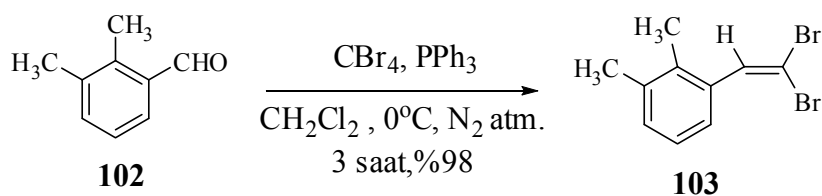
Reaksiyonun ilerlememesinin muhtemel sebebi olarak **91** bileşiğinin n-BuLi ile reaksiyonu sonucu bromun ayrılıp yerine Li geçmesi ile oluşan lityumlanmış fenil halkasının elektronca zengin olması düşünülmektedir. **91** bileşiği artan elektron yoğunluğundan dolayı 2-fenil asetaldehitteki reaktif aldehit karboniline atak yapmak yerine bir baz gibi davranıp 2-fenil asetaldehitteki asidik protonu kopararak bir önceki kademe olan **90** bileşiğine geri dönmüştür.

Yapılan denemelerden sonuç alınamayınca organik kimyada C-C bağı oluşturmada sıkça kullanılan bir reaksiyon olan Sonogashira reaksiyonu ile senteze devam edilmek istendi. Sonogashira reaksiyonu palladyum (II) katalizörlüğünde; aril halojenür ve bir uç alkin içeren bileşiklerin HX ayrılması ile birleştirildiği reaksiyondur. Bu reaksiyonda bazen yardımcı katalizör olarak CuI kullanılır ve genellikle baz olarak aminli bazlar tercih edilir.



Şekil 3.28. Sonogashira reaksiyonu ile **101** bileşiğinin sentez planı

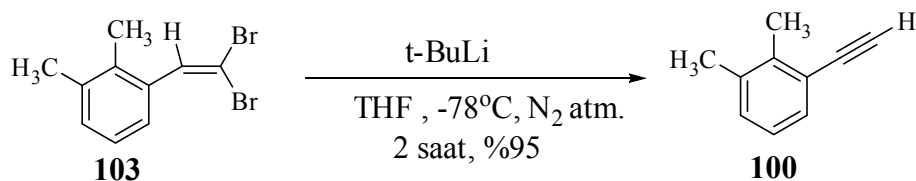
Sentetik kademelere öncelikle alkin fonksiyonel grubunu oluşturmakla başlandı. Huh *et al.* (2002) yapmış oldukları bir çalışmada dibrom alken yapısındaki bileşiği yüksek verimle sentezlemişlerdir. Literatürdeki bu yöntem takip edilerek **102** bileşiği CBr₄ ve PPh₃ ile CH₂Cl₂ içerisinde 0°C’de ve N₂ atmosferi altında tepkimeye maruz bırakılarak **103** bileşiği %98 verimle elde edildi (Şekil 3.29). Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ 91.8 ppm’de görülen sinyal brom atomlarının bağlı olduğu (C=CBr₂) karbonu göstermektedir (EK.1 Şekil 29).



Şekil 3.29. **103** bileşiğinin sentezi

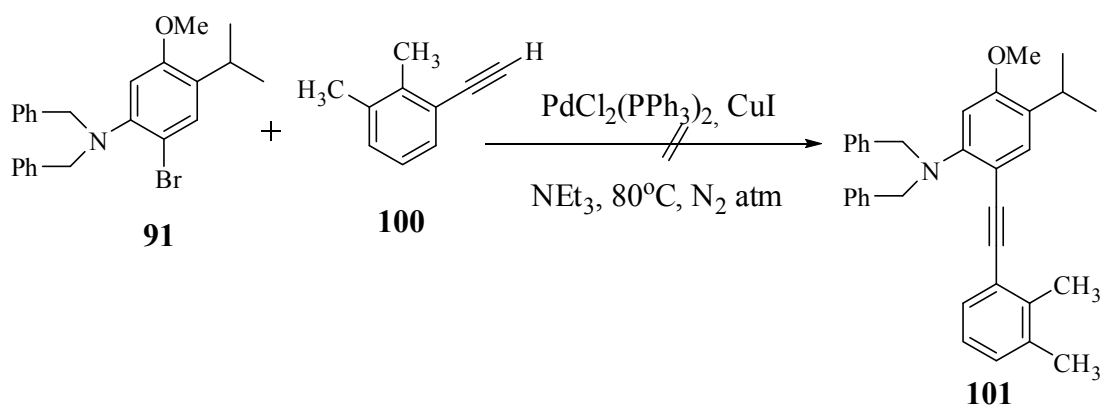
Alkin fonksiyonel grubunu elde etmek için dibrom yapısındaki **103** bileşiği -78°C’de azot atmosferinde, THF içerisinde 2 saat süreyle *tert*-butillityum ile muamele edildi.

Daha sonra tepkime ortamı 0°C’de NH₄Cl ile asitlendirildi ve **100** bileşiği %95 verimle elde edildi (Şekil 3.30). ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde karakteristik asetilenik protonun (C≡CH), δ 3.29 ppm’de singlet halinde rezonans olduğu gözlemlendi (EK.1 Şekil 30).



Şekil 3.30. Asetilen yapısındaki **100** bileşiğinin sentezi

Yi and Hua (2006) yapmış oldukları bir çalışmada Sonogashira reaksiyonu ile bir seri bileşiği yüksek verimlerle sentezlemeyi başarmışlardır. Literatürdeki bu yöntem takip edilerek **91** bileşiği PdCl₂(PPh₃)₂ ve CuI katalizörlüğünde **100** bileşiği Et₃N içerisinde 80°C’de azot atmosferinde reaksiyona tabi tutuldu fakat bu reaksiyon gerçekleşmedi. Bu konuda birçok değişken değiştirilerek (katalizör, sıcaklık, yardımcı katalizör, süre, katalizör miktarı ve baz gibi) deneme yapılmasına rağmen Sonogashira reaksiyonunda başarı sağlanamadı (Şekil 3.31).



Şekil 3.31. Sonogashira reaksiyonu ile **101** bileşiğinin sentez denemesi

Çizelge 3.1 101 bileşiği için Sonogashira reaksiyonu denemeleri

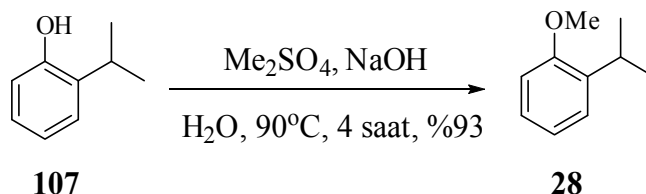
Katalizör	Yardımcı katalizör (CuI)	Baz	Sıcaklık (°C)	Çözücü
Pd(PPh ₃) ₄	+	triethylamin	80	triethylamin
Pd(PPh ₃) ₄	+	triethylamin	80	THF
Pd(PPh ₃) ₄	+	triethylamin	80	Toluen
Pd(PPh ₃) ₄	+	diisopropilamin	80	diisopropilamin
Pd(PPh ₃) ₄	+	diethylamin	25	diethylamin
Pd(PPh ₃) ₄	+	diethylamin	25	THF
Pd(PPh ₃) ₄	+	pirrolidin	80	H ₂ O
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	+	TBAF	25	THF
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	+	triethylamin	25	THF
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	+	triethylamin	100	Toluen
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	+	diisopropilamin	100	Toluen
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	+	diisopropilamin	80	THF
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	+	piperidin	80	DMF
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	+	pirrolidin	80	H ₂ O
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	+	Na ₂ CO ₃	100	DMF
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	+	triethylamin	80	triethylamin
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	+	K ₂ CO ₃	60	Etanol
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	+	TBAF	25	TBAF

Bu sentetik kademedede de problemle karşılaşınca alternatif çözüm olarak sentetik yolda değişiklik yapılması planlandı. Yeni sentetik yöntem stilben türevlerinin I₂ ile oksidatif intramoleküler fotosiklizasyonuna dayandırıldı.

Multikaulin için yapılan bu retrosentetik analiz planında çıkış bileşiği olarak 2-izopropilfenol (**107**) bileşiği seçilmiştir.

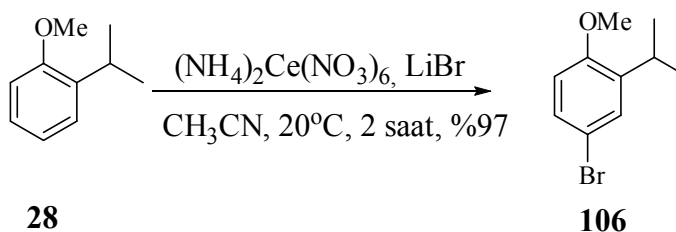
Fenolik OH gruplarının korunması için literatürde bilinen farklı yöntemler mevcuttur. Burada OH grubunu korumak için O-metilleme yöntemi seçildi. Bu yöntemin seçilmesinin iki avantajı bulunmaktadır. **1)** kuvvetli/zayıf bazlara ve ılıman asidik şartlara dayanması **2)** Multikaulin (**2**)’de de bu grubun OMe olarak bulunması. İlk adımda 2-izopropilfenol (**107**)’nin O-metilleme ile eterleştirilmesi amaçlandı. Fenollerin metil eterlerine çevrilmesi için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri bazik ortamda dimetilsülfat ile muameledir (Buck 1943). Bu yöntemle 2-izopropilfenol (**107**) su içinde NaOH varlığında 80-90°C’de Me₂SO₄ ile muamele edilerek 1-izopropil-2-metoksibenzen (**28**) %93 verimle sentezlendi. ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde

karakteristik metoksi fonksiyonel grubunun protonlarının δ 3.93 ppm'de bir singlet vererek rezonans olduğu görülmektedir (EK.1 Şekil 31). ^{13}C -NMR spektrumunda OMe karbonunun δ 55.2 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (EK.1 Şekil 32).



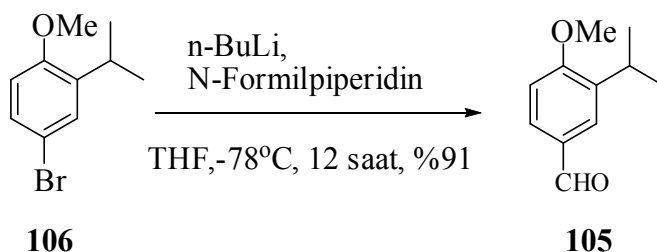
Şekil 3.33. 1-izopropil-2-metoksibenzen (**28**)'in sentezi

Sentezin önemli kademelerinden biri de aromatik halkaya metoksi grubuna göre para pozisyonunda brom takılabilmesidir (Şekil 3.34). Bunun için 1-izopropil-2-metoksibenzen (**28**) bileşiği değişik şartlarda (sıcaklık, ekivalent, süre vs.) moleküler brom ile reaksiyona tabi tutulmasına rağmen hedeflenen 4-brom-2-izopropil-anisol (**106**) tek bir ürün olarak elde edilemedi. Roy *et al.* (2001) yapmış oldukları bir çalışmada CAN/LiBr ile elektronca zengin aromatik bileşiklerin kimya seçici ve yer seçici bromlama reaksiyonlarını yüksek verimlerle yapmışlardır. Bu yöntem kullanılarak 1-izopropil-2-metoksibenzen (**28**) bileşiği bromlandı ve 4-bromo-2-izopropil-1-metoksibenzen (**106**) bileşiği tepkime sonucunda tek bir ürün olarak yüksek bir verimle elde edildi (%97). Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda, bromun 4-pozisyonuna girmesiyle H-5 ve H-6'nın oluşturduğu tipik AB sistemi aromatik bölgede belirgin olarak görülmektedir (EK.1 Şekil 33). Yine bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu da yapı ile uyum içerisindedir (EK.1 Şekil 34).



Şekil 3.34. 4-Brom-2-izopropil-1-metoksibenzen (**106**)'nın sentezi

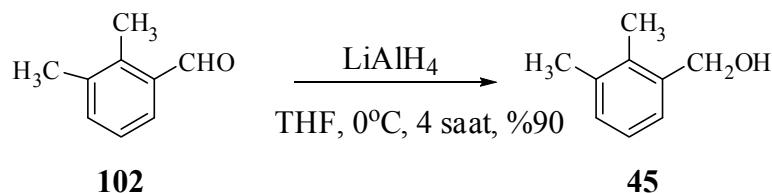
Adams *et al.* (2004) yapmış oldukları bir çalışmada aromatik halkaya bağlı bromlu bileşiği -78°C 'de azot atmosferinde $n\text{-BuLi}$ ve DMF ile muamele ederek aldehit fonksiyonel grubuna sahip hedef bileşiklerini sentezlemişlerdir. Literatürde bilinen bu yöntem modifiye edilerek **106** bileşiğine uygulandı. THF içerisinde çözülmüş olan 4-Brom-2-izopropil-1-metoksibenzen (**106**) azot atmosferinde -78°C 'ye getirildi ve bu sıcaklıkta üzerine damla damla $n\text{-BuLi}$ ilave edildi. 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra üzerine N-formilpiperidin ilave edildi. Reaksiyonun oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve 12 saat süreyle karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve doymuş NH_4Cl çözeltisi ile asitlendirildi. Ham ürün, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve sıvı, açık sarı renkte 3-izopropil-4-metoksibenzaldehit (**105**) %91 verimle elde edildi. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde karakteristik aldehit fonksiyonel grubunun protonunun δ 9.86 ppm'de bir singlet vererek rezonans olduğu görülmektedir (EK.1 Şekil 35). Yine bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu da yapı ile uyum içerisinde ve aldehit karbonil karbonunun (CHO) δ 191.5 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (EK.1 Şekil 36).



Şekil 3.35. 3-izopropil-4-metoksibenzaldehit (**105**)'in sentezi

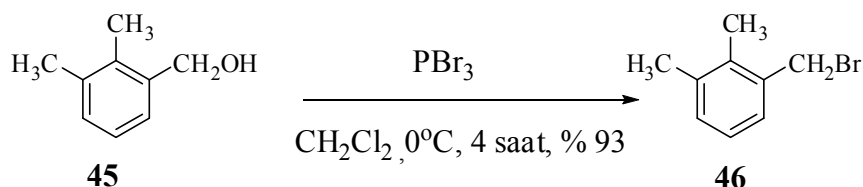
Aldehitler LiAlH_4 veya NaBH_4 ile indirgenerek kolaylıkla primer alkollere dönüştürülebilir. Bu amaçla 2,3-dimetilbenzaldehit (**102**) bileşiği THF içerisinde LiAlH_4 ile muamele edilerek %90 verimle 2,3-dimetil-benzil alkol (**45**) bileşiğine dönüştürüldü (Şekil 3.36). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aldehit grubuna ait pik kaybolmuş ve 4.65 ppm'de $-\text{CH}_2\text{OH}$ grubunun metilen protonları singlet şeklinde ortaya çıkmıştır (EK.1 Şekil 37). $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda aldehit karbonil karbonunun

kaybolması ve δ 64.2 ppm'de metilen karbonu sinyalinin görülmesi 2,3-(dimetilfenil)metanol (**45**) yapısıyla tam bir uyum göstermektedir (EK.1 Şekil 38).



Şekil 3.36. 2,3-dimetil-benzil alkol (**45**)'in sentezi

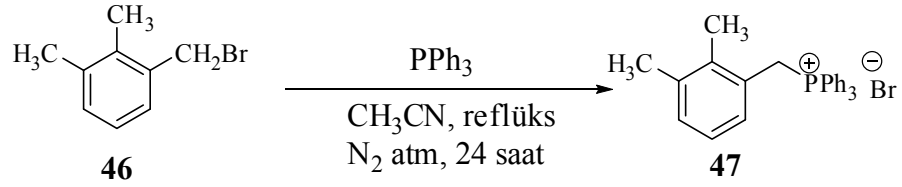
Primer ve sekonder alkollerin bromürlerine dönüştürülmesi için uygulanan yaygın yöntemlerden biri bu alkollerin PBr_3 ile rekasiyonudur. Reaksiyonda ilk olarak alkol oksijeni fosforu saldırarak $\text{R}-\text{O}-\text{P}-$ bağı oluşturarak bağlanmakta, daha sonra R grubuna bromür anyonu $\text{S}_{\text{N}}2$ tipi bir saldırı gerçekleştirmekte ve oksijen fosforu bağı olarak molekülden ayrılmaktadır. Reaksiyonun itici gücünün kuvvetli $\text{P}-\text{O}$ bağının oluşması olduğu düşünülmektedir. Böylece 2,3-dimetil-benzil alkol (**45**) bileşiği 0°C 'de PBr_3 ile muamele edilerek %93 verimle 2,3-dimetil-benzil bromür (**46**) bileşiğine dönüştürüldü. NMR spektrumları **45** bileşiğine benzemekle birlikte **45** bileşiğinde gözlenen $-\text{OH}$ piki **46** bileşiğinin spektrumunda kaybolmakta (EK.1 Şekil 39), bunun yanında ^{13}C -NMR spektrumunda da alkoldeki metilen karbonu ($-\text{CH}_2\text{OH}$) δ 64.2 ppm'de gelirken, bromürdeki metilen karbonunun ($-\text{CH}_2\text{Br}$) δ 33.6 ppm'de gelmesi yapıyı desteklemektedir (EK.1 Şekil 40).



Şekil 3.37. 2,3-dimetil-benzil bromür (**46**)'nin sentezi

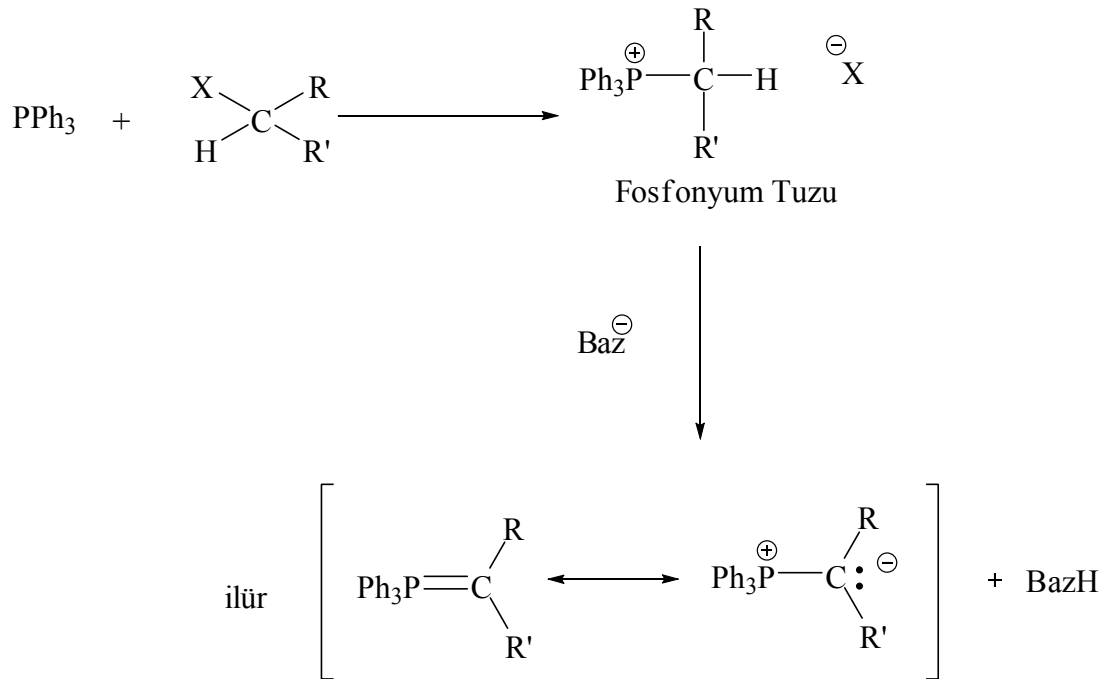
Wittig reaktifi için gerekli fosforyum tuzunun hazırlanması için 2,3-dimetil-benzil bromür (**46**) bileşiği asetonitril içerisinde PPh_3 ile 24 saat reflüks edilerek fosforyum

tuzuna dönüştürüldü. Elde edilen tuz bir sonraki kademe için ileri bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın kullanıldı.



Şekil 3.38. (2,3-dimetilbenzil)trifenilfosfonyum bromür (**47**)’nin sentezi

Sentez planında stilben türevinin oluşturulması Wittig reaksiyonuna dayandırılmıştır. Aldehit veya ketonların bir alken vermek üzere fosfor ilürleri ile muamele edildikleri reaksiyon Wittig reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır (Maryanoff and Reitz 1989). Sentetik organik kimyada 60 yıla yakın kullanılan bir reaksiyondur. Fosfor ilürleri genellikle fosfonyum tuzunun uygun bir baz ile muamelesinden elde edilir.

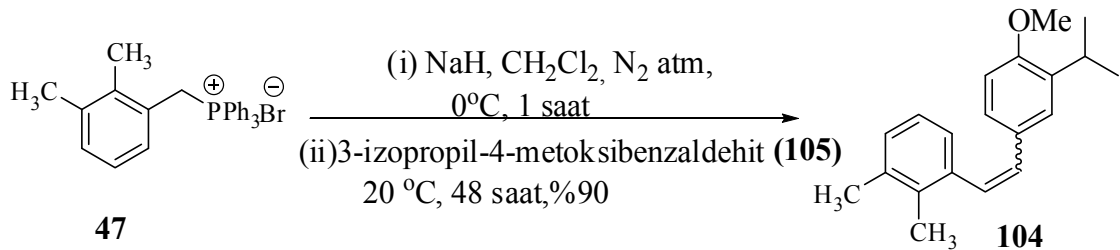


Şekil 3.39. İlür oluşum mekanizması

Fosfonyum tuzları ilürlere dönüştürülürken çoğunlukla butillityum, sodyumamit, sodyumhidrür, sodyumalkoksit gibi güçlü bazlarla muamele edilirler. Eğer tuz yeterince asidik ise zayıf bazlar da kullanılabilir (Schlosser and Schaub 1982).

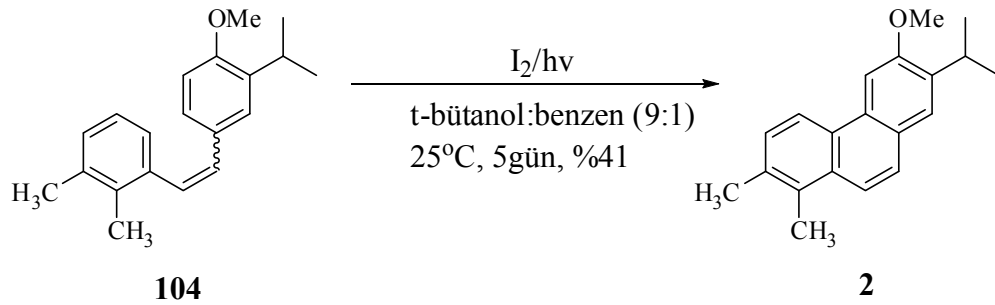
Günümüzde çok yaygın olarak kullanılan Wittig reaksiyonu literatürde modifiye edilmiş haliyle birçok farklı fonksiyonel gruplar içeren moleküller için de kullanılmaktadır.

Fosfonyum tuzu (2,3-dimetilbenzil)trifenilfosfonyum bromür (**47**)'nin fosfor ilürüne çevrilmesi için baz olarak sodyumhidrür kullanıldı. Reaksiyon CH_2Cl_2 içerisinde ve azot atmosferinde gerçekleştirildi. İlür oluşumu için fosfonyum tuzu (2,3dimetilbenzil) trifenilfosfonyum bromür (**47**) 0°C 'de sodyumhidrür ile muamele edildi. Daha sonra ortama 3-izopropil-4-metoksibenzaldehit (**105**) damla damla ilave edildi. Reaksiyonun oda sıcaklığına gelmesi sağladı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon 48 saatin sonunda durduruldu. Reaksiyon sonucunda hedeflenen E ve Z izomerleri halinde alken karışımı (E/Z)-1-(3-izopropil-4-metoksitiril)-2,3-dimetilbenzen (**104**) elde edildi. Bu kademede elde edilen izomer karışımı herhangi bir ilave ayırma işlemine tabi tutulmadan bir sonraki kademe için kullanıldı. Yalnızca alken yapısının karakterize edilebilmesi için elde edilen karışımdan küçük bir miktar alınıp izomerlerin ayrılması sağlandı ve E-izomerin başarılı bir şekilde saflaştırılabildiği görüldü. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (EK 1. Şekil 42) çift bağ protonları δ 7.41 ppm'de geniş dublet ve 7.26 ppm'de dublet vererek rezonans olmaktadır. Etkileşme sabitinin 16.1 Hz olması yapının trans olduğunu göstermektedir.



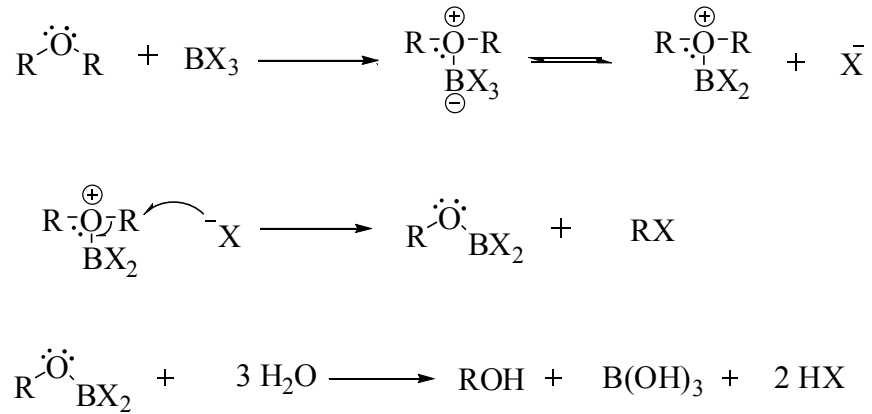
Şekil 3.40. (E/Z)-1-(3-izopropil-4-metoksitiril)-2,3-dimetilbenzen (**104**)'ün sentezi

Literatürde fenantren iskeletini oluşturmada uygulanan yöntemlerden bir tanesi de I_2 varlığında oksidatif intramoleküler fotosiklizasyon reaksiyonudur (Kaliakoudas *et al.* 1990). Literatürdeki bu yöntem takip edilerek **104** bileşiği çözücü içinde ve I_2 ile birlikte 400 watt'lık cıva ark lambası ile 5 gün süreyle ışınlandırıldı. NMR spektroskopisi yardımıyla takip edilen reaksiyonun 5 günde tamamlandığı anlaşıldı. Literatürle karşılaştırıldığında Ulubelen *et al.*(1997) 1H -NMR değerlerinin uyumlu olduğu gözlemlendi. Spektrum incelendiğinde halka kapanması sonucu en belirgin pikler olarak H-1 protonunun δ 7.95 ppm'de H-4 protonunun δ 7.66 ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir (EK 1. Şekil 44).



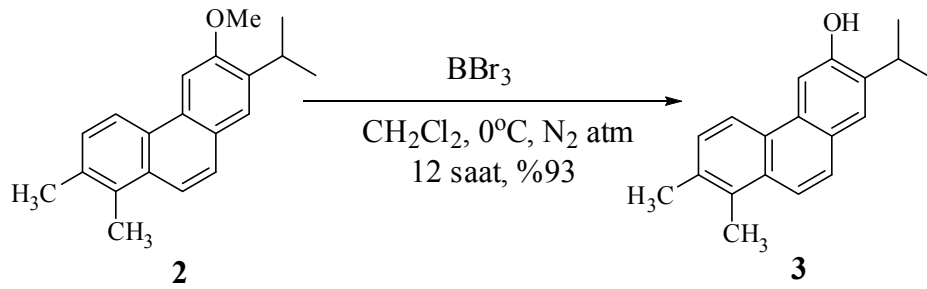
Şekil 3.41. Multikaulin (**2**)'nin sentezi

Literatürde eterlerin bor trihalojenürlerle ($X=Br, Cl$) yarılarak alkol ve alkil halojenür oluşturduğuna dair çok sayıda örnek mevcuttur. Bu yarıma reaksiyonları için önerilen mekanizmada ilk olarak bir Lewis asidi olan BX_3 'ün eter oksijeninin bağ yapmamış elektron çiftlerinden birine bağlandığı ve bir halojenür iyonunun dışarı atıldığı düşünülmektedir. Serbest halojenür iyonunun R gruplarından birine saldırması ile RX ile birlikte $R-O-BX_2$ oluşmakta ve bunun hidrolizi sonucu $R-OH$ 'ye dönüşmektedir. Reaksiyonun yarıma adımı alkil grubunun tabiatına bağlı olarak hem S_N2 hem de S_N1 reaksiyonlarıyla gerçekleşebilmektedir (Carey and Sundberg 1993).



Şekil 3.42. Eterlerin BX₃ ile verdiği reaksiyonun mekanizması

Multikaulin (**2**) bileşiği 0°C’de azot atmosferinde CH₂Cl₂ içerisinde BBr₃ ile reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon takibi TLC ile yapılarak 12 saat sürenin sonunda reaksiyon durduruldu. Literatürle karşılaştırıldığında Ulubelen *et al.*(1997) ¹H-NMR değerlerinin uyumlu olduğu gözlemlendi. Spektrum incelendiğinde δ 4.06 ppm’de bir singlet vererek rezonans olan karakteristik metoksi fonksiyonel grubunun protonlarının olmadığı görülmektedir (EK 1. Şekil 46). Ayrıca bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu da yapı ile uyum içerisindedir (EK 1. Şekil 47).



Şekil 3.43. 12-demetilmultikaulin (**3**)’ün sentezi

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde belirtildiği gibi yapıldı (Armarego and Perrin, 1997).

4.2. Kromatografik Ayırmalar

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 200 MHz spektrometre

^1H -NMR Varian 400 MHz spektrometre

^{13}C -NMR Varian 100 MHz spektrometre

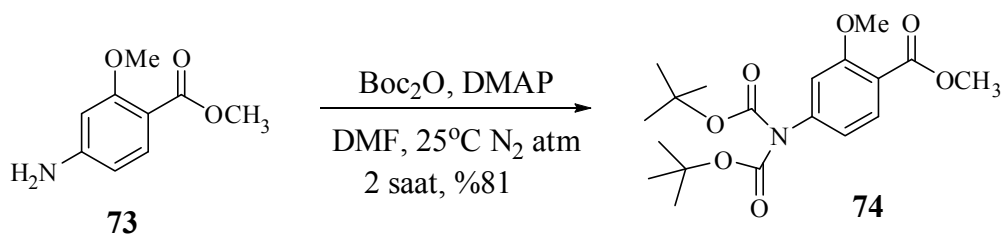
4.4. Genel reaksiyon yöntemi

Yapılan bütün reaksiyonlar TLC (Thin Layer Chromatography) ve NMR spektroskopisi ile takip edilerek durduruldu. Ayrıca çözücüler evaporatörde 25 mmHg ve 40°C’de

yoğunlaştırıldı.

4.5. Deneyler

4.5.1. Metil 4-(bis(*tert*-butoksikarbonil)amino)-2-metoksibenzoat (**74**)'ün sentezi

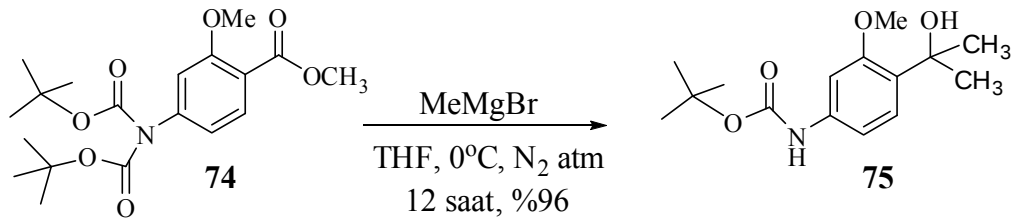


5.00 g (27.595 mmol) Metil 4-amino-2-metoksibenzoat (**73**), 7.417 g (60.709 mmol) DMAP ve 18.068 g Boc₂O (82.785 mmol) alınarak 250 mL'lik bir balon içerisine konuldu. Daha sonra azot atmosferi altında 60 mL DMF ilave edildi ve reaksiyon karışımı 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon 2 saat sonunda durduruldu ve üzerine 100 mL EtOAc ilave edilerek organik faz ayrıldı ve 2x100 mL su ile yıkandı. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda bis ürünün yanında mono korunmuş ürün de elde edildiğinden karışım kolon kromatografisi ile ayrıldı. Saflaştırma sonucunda metil 4-(bis(*tert*-butoksi karbonil) amino)-2-metoksibenzoat (**74**), katı, beyaz renkli bir madde olarak elde edildi. (11.93 g; %81). en 80-82°C. Rf: 0.53 (%40 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (d, H-6, J_{5,6}=8.7 Hz); 6.78 (d, H-5, J_{5,6}=8.7 Hz); 6.77 (s, H-3); 3.89 (s, 2xOCH₃); 1.42 (s, 18H, 2x-C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.3 (CO, ester); 159.8 (C-2), 151.5 (2x*tert*-butoksikarbonil); 144.2 (C-4); 132.3 (C-6); 119.9 (C-5); 119.0 (C-1); 112.2 (C-3); 83.4 (2xOC(CH₃)₃); 56.4 (OCH₃); 52.3 (OCH₃); 28.1 (2xOC(CH₃)₃).

4.5.2. *tert*-Butil 4-(2-hidroksipropan-2-il)-3-metoksifenilkarbamat (75)'in sentezi

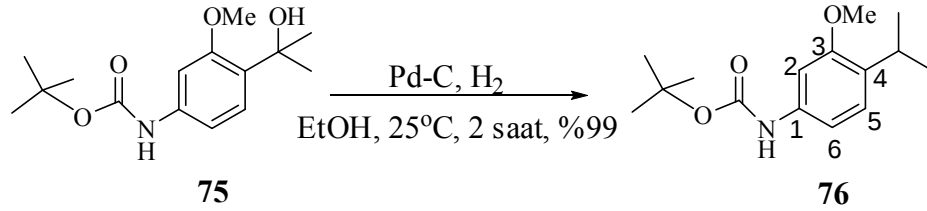


Azot atmosferi altında, 5.493 g (14.417 mmol) metil-4-(bis(*tert*-butoksikarbonil)amino)-2-metoksibenzoat 50 mL THF içerisinde çözüldü. Üzerine 0°C'de MeMgBr'ün 3 M'lık çözeltisinden 28.83 mL damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon 12 saat sonunda durduruldu ve NH₄Cl çözeltisi ile protonlandı. Daha sonra karışım 2x50 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. *tert*-butil 4-(2-hidroksipropan-2-il)-3-metoksifenilkarbamat (75), katı, açık sarı renkli bir madde olarak elde edildi (3.91 g; %96). en 78-80°C. Rf:0.29 (%20 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (bs, 1H, NH); 7.17 (d, 1H, H-6, J_{5,6}=8.4 Hz); 6.66 (dd, 1H, H-5, J_{5,6}=8.4, J_{3,5}=2.2 Hz); 6.57 (bs, 1H, H-3); 4.09 (bs, OH); 3.91 (s, 3H, 2xOCH₃); 1.57 (s, 6H, 2xCH₃); 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.6 (C-2'); 152.9 (C=O); 138.7 (C-4'); 130.6 (C-1'); 126.1 (C-6'); 110.3 (C-5'); 102.6 (C-3'); 80.8 (OC(CH₃)₃); 72.5 (C-2); 55.6 (OCH₃); 29.9 (C-1 ve C-3); 28.6 (OC(CH₃)₃).

4.5.3. N-*tert*-butoksikarbonil-4-izopropil-3-metoksifenilamin (**76**)'nın sentezi

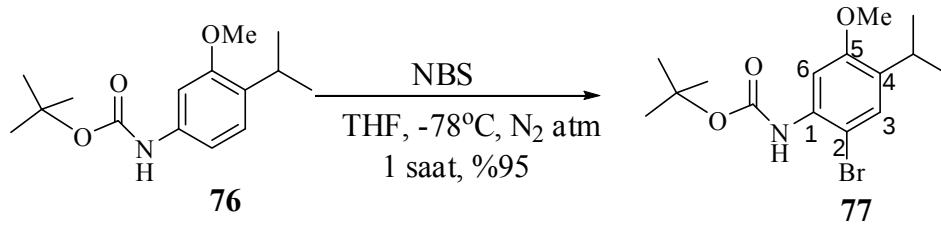


340 mg palladyum-karbon (Pd-C) bir balon içerisine konuldu ve üzerine soğutulmuş etanolden 20 mL dikkatli bir şekilde ilave edildi. Karbamat **75** (3.499 g; 12.452 mmol) 30 mL etanol içerisinde çözüldü ve karışım üzerine yavaşça ilave edildi. Karışım 3 defa vakum uygulamak suretiyle H₂ atmosferi altında 2 saat karıştırıldı. 2 saat sonunda TLC ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Karışım süzgeç kâğıdından süzülerek çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün çok kısa bir silikajel kolondan süzüldü ve *n*-*tert*-butoksikarbonil-4-izopropil-3-metoksifenilamin (**76**) katı, açık sarı renkli bir madde olarak elde edildi. (3,30 g; %99). en 67-69 °C. Rf: 0.75 (%20 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.16 (bs, NH); 7.08 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=8.3 Hz); 6.72 (d, 1H, H-6, J_{5,6}=8.3 Hz, J_{2,6}=1.5 Hz); 6.55 (bs, 1H, H-2); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 3.25 (septet, 1H, izopropil CH, J=7.0 Hz); 1.52 (s, 9H); 1.18 (d, 6H, 2xizopropil CH₃, J=7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.4 (C-3); 153.1 (O(CO)NH); 137.3 (C-1); 132.0 (C-4); 126.2 (C-5); 110.5 (C-6); 102.0 (C-2); 80.5 (OC(CH₃)); 55.6 (OCH₃); 28.6 (t-butyl CH₃); 26.6 (izopropil CH); 23.0 (izopropil CH₃).

4.5.4. N-*tert*-butoksikarbonil-2-brom-4-izopropil-5-metoksifenilamin (**77**)'nin sentezi

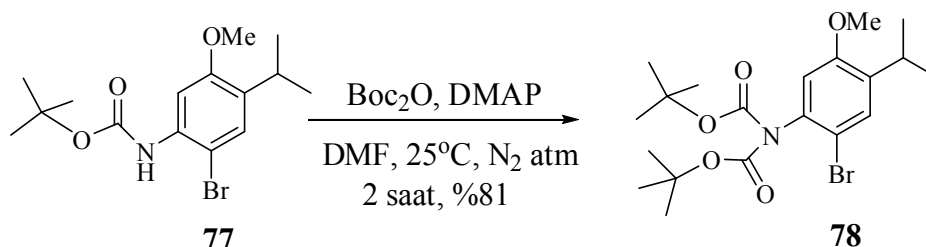


76 (3.06 g; 11.572 mmol) azot atmosferi altında 20 mL THF içerisinde çözüldü ve üzerine 1 damla H_2SO_4 ilave edilerek -78°C 'ye soğutuldu. Karışımın üzerine azot atmosferinde 10 mL THF içerisinde çözülmüş olan NBS (2.059 g; 11.572 mmol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Karışım aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün 50 mL dietileter içerisinde çözüldü ve iki defa 50 mL su ile yıkandı. Organik faz ayrıldı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kısa bir silikajel kolondan süzülde ve çözücüsü uzaklaştırılarak n-*tert*-butoksikarbonil-2-brom-4-izopropil-5-metoksifenilamin (**77**) katı, beyaz renkli bir madde olarak elde edildi. (3.78 g; %95). en $84-86^\circ\text{C}$. Rf: 0.82 (%20 EtOAc-Hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (s, 1H, NH); 7.24 (s, 1H, H-3); 6.93 (s, 1H, H-6); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 3.22 (septet, 1H, izopropil CH, $J=7.0$ Hz); 1.54 (s, 9H); 1.16 (d, 6H, 2xizopropil CH_3 , $J=7.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.8 (C-5); 152.7 ($\text{O}(\underline{\text{CO}})\text{NH}$); 134.7 (C-1); 133.4 (C-4); 129.2 (C-3); 103.1 (C-6); 102.6 (C-2); 81.1 ($\text{OC}(\underline{\text{CH}}_3)$); 55.8 (OCH_3); 28.5 (t-butil CH_3); 26.6 (izopropil CH); 22.8 (izopropil CH_3).

4.5.5. N,N-di-*tert*-butoksikarbonil-2-brom-4-izopropil-5-metoksifenilamin (**78**)'in sentezi

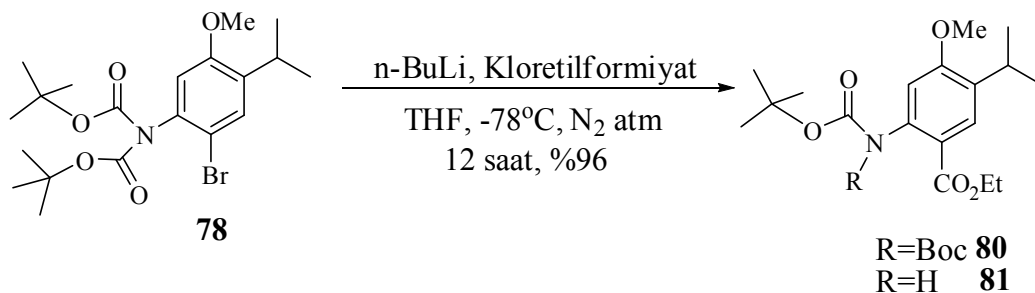


6.43 g (18.74 mmol) **77**, 5.04 g (41.23 mmol) DMAP ve 12.27 g Boc₂O (56.23 mmol) alınarak 250 mL'lik bir balon içerisine konuldu. Daha sonra azot atmosferi altında 60 mL DMF ilave edildi ve reaksiyon karışımı 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon 2 saat sonunda durduruldu ve üzerine 100 mL EtOAc ilave edilerek 2x100 mL su ile yıkandı. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucunda ham ürün küçük bir süzme kolonundan süzüldü. Süzme sonucunda N,N-di-*tert*-butoksikarbonil-2-brom-4-izopropil-5-metoksifenilamin (**78**) katı, beyaz renkli bir madde olarak elde edildi.(6.71 g; %81). en 74-76°C. Rf:0.8 (%20 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (s, 1H, H-3); 6.68 (s, 1H, H-6); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 3.25 (septet, 1H, izopropil CH, J=6.9 Hz); 1.43 (s, 18 H, t-butil CH₃); 1.18 (d, 6H, 2xizopropil CH₃, J=6.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.5 (C-5); 151.2 (C=O); 139.0 (C-1); 136.6 (C-4); 129.8 (C-3); 114.1 (C-2); 112.2 (C-6); 83.0 (OC(CH₃)); 55.9 (OCH₃); 28.1 (2x t-butil CH₃); 26.9 (izopropil CH); 22.6 (izopropil CH₃).

4.5.6. N,N-di-*tert*-butoksikarbonil-2-amino-5-izopropil-4-metoksi benzoik asit etil ester (80)'in Sentezi



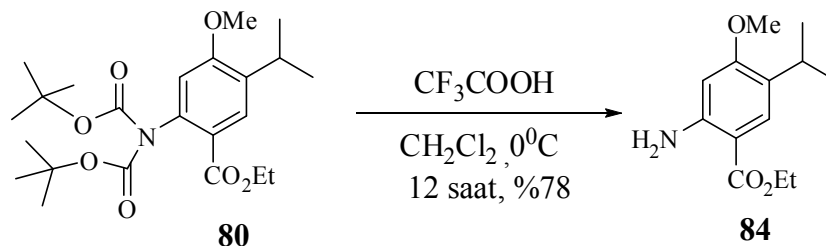
30 mL THF içerisinde çözülmüş olan bromür **78** (1.00 g, 2.25 mmol) azot atmosferinde -78°C 'ye getirildi ve bu sıcaklıkta üzerine damla damla n-BuLi (1.6 M, 2.11 mL, 3.38 mmol) ilave edildi. 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra üzerine yeni destillenmiş kloretilformiyat (0.73 g; 6.75 mmol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına gelinceye kadar karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve tepkime ortamı doymuş NH_4Cl çözeltisi ile protonlandı. THF evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün 50 mL EtOAc içerisinde çözülerek 30 mL su ve de 30 mL doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı. Organik faz ayrıldı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. %10 EtOAc-Hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve N,N-di-*tert*-butoksikarbonil-2-amino-5-izopropil-4-metoksibenzoik asit etil ester (**80**), katı, renksiz bir madde olarak elde edildi. (950 mg; %96). en $72-74^\circ\text{C}$. Rf:0.20 (%20 EtOAc-Hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (s, 1H, H-6); 6.56 (s, 1H, H-3); 4.19 (q, 2H, J=6.9 Hz); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 3.28 (septet, 1H, J=7.0 Hz); 1.53 (s, 9H); 1.39 (s, 9H); 1.23-1.19 (m, 9H, 2xizopropil CH_3 ve ester metili).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 164.9 (ester C=O); 159.8 (C-4); 152.7 (tertbutoksikarbonil); 151.0 (tertbutoksikarbonil); 137.6 (C-2); 136.6 (C-5); 129.4 (C-6); 121.7 (C-1); 111.5 (C-3); 82.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 81.2 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 62.5 (OCH_2CH_3);

55.6 (OCH₃); 28.3 (tert-butil metili); 28.0 (tert-butil metili); 26.8 (izopropil CH); 22.3 (izopropil metili); 14.2 (ester metili).

4.5.7. Etil 2-amino-5-izopropil-4-metoksibenzoat (**84**)'ün sentezi

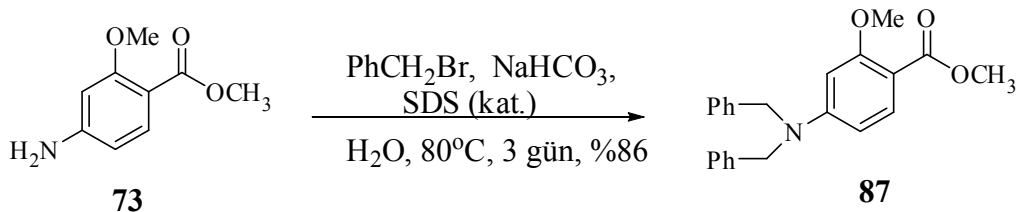


Azot atmosferi altında, 1.10 g (2.51 mmol) etil 2-(bis(tert-butoksikarbonil)amino)-5-izopropil-4-metoksibenzoat (**80**) 40 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Üzerine 0°C'de 2.80 g (25.14 mmol; 1.92 mL) CF₃COOH damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon 12 saat sonunda durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon sonucu elde edilen ham ürün silikajel kolondan EtOAc-hekzan ile süzülde ve etil 2-amino-5-izopropil-4-metoksibenzoat (**84**), yağimsı, açık sarı renkli bir madde olarak elde edildi (0.46 g; %78). Rf:0.80 (%20 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (s, 1H, H-6); 7.04 (s, 1H, H-3); 4.24 (q, 2H, OCH₂CH₃, J=7.0 Hz); 3.84 (s, 3H, OMe); 3.22 (septet, 1H, CHMe₂, J=7.0 Hz); 1.34 (t, 3H, OCH₂CH₃, J=7.0 Hz); 1.17 (d, 6H, CHMe₂, J=7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (ester C=O); 156.9 (C-4); 153.6 (C-2); 134.4 (C-1); 133.8 (C-5); 129.3 (C-6); 103.3 (C-3); 61.6 (OCH₂CH₃); 55.8 (OCH₃); 26.7 (izopropil CH); 22.7 (izopropil metili); 14.7 (ester metili).

4.5.8. Metil 4-(dibenzilamino)-2-metoksibenzoat (87)'nin sentezi

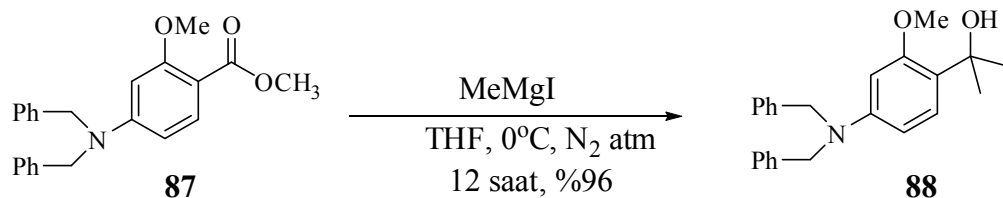


1.50 g (8.73 mmol) metil 4-amino-2-metoksibenzoat (**73**) 100 mL'lik bir balon içerisine konularak üzerine 40 mL su ilave edildi. Üzerine 1.52 g (18.21 mmol) sodyum bikarbonat ve katalitik miktarda 0.50 g (1.75 mmol) SDS (Sodyum dodesilsülfat) ilave edilmek suretiyle elde edilen karışım oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı 80°C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta üzerine 3.12 g (18.2 mmol) benzil bromür ilave edildi. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 3 gün süreyle karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyon bu süre sonunda durdurularak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Karışım 3x50 mL EtOAc ile ekstrakte edildi ve ayrılan organik faz MgSO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve metil 4-(dibenzilamino)-2-metoksibenzoat (**87**), katı, beyaz renkli bir madde olarak elde edildi. (3.47 g; %86). en 103-105°C. Rf: 0.46 (%30 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, 1H, H-6, J=8.9 Hz); 7.37-7.22 (m, 10H, 2xPh); 6.34 (dd, 1H, J=8.9 Hz, H-5, J=2.4 Hz); 6.20 (d, 1H, H-3, J=2.4 Hz); 4.70 (s, 4H, 2xNCH₂Ph); 3.80 (s, 3H, OMe); 3.67 (s, 3H, OMe).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.5 (ester C=O); 161.9 (C-2); 154.0 (C-4); 137.8 (C-1'); 134.1 (C-6); 129.1 (2xC-3'/5'); 127.5 (C-4'); 126.8 (C-2'/6'); 107.8 (C-1); 104.6 (C-5); 96.2 (C-3); 55.9 (OCH₃); 54.7 (2xPhCH₂); 51.5 (OCH₃).

4.5.9. 2-(4-(dibenzilamino)2-metoksifenil) propan-2-ol (**88**)'in sentezi

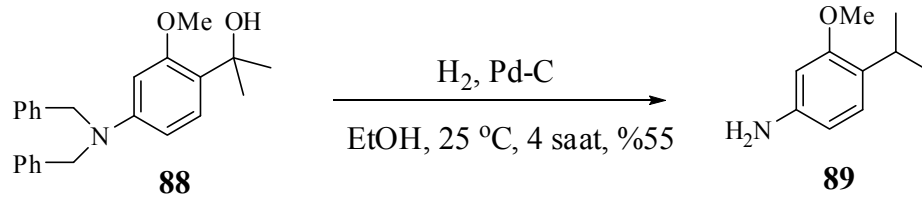


Azot atmosferi altında, 3.14 g (8.79 mmol) metil 4-(dibenzilamino)-2-metoksibenzoat (**87**) 50 mL THF içerisinde çözüldü. Üzerine 0°C'de MeMgI'ün 3 M'lık çözeltisinden 17 mL (51 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon karışımına doygun NH₄Cl çözeltisi (5 mL) ilave edilerek durduruldu. Daha sonra karışım 2x50 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı ve 2-(4-(dibenzilamino)2-metoksifenil) propan-2-ol (**88**), katı, açık sarı renkli bir madde olarak elde edildi. (3.270 g; %96). en 97-99°C. Rf:0.56 (%30 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.24 (m, 10H, 2xPh); 7.07 (d, 1H, H-6' J=8.2 Hz); 6.31 (dd, 1H J=8.2 Hz); 6.30 (brs, 1H, H-3'); 4.67 (brs, 4H, 2xPhCH₂N); 4.18 (brs, 1H, OH); 3.70 (brs, 3H, OMe); 1.57 (brs, 6H, CMe₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.0 (C-3); 149.7 (C-1); 138.9 (C-5); 128.9 (C-3'/5'); 127.2 (C-4'); 126.9 (C-2'/6'); 126.6 (C-4); 104.8 (C-6); 97.2 (C-2); 72.4 (C-2'); 55.2 (OCH₃); 54.9 (2xPhCH₂); 30.1 (CH₃).

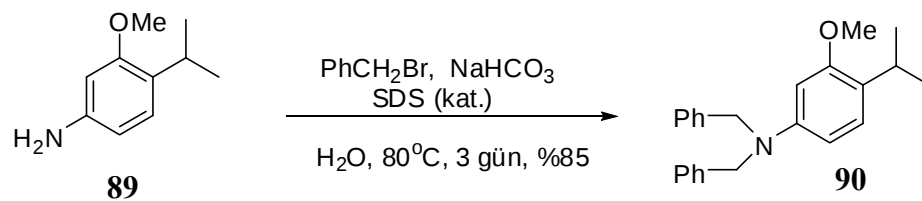
4.5.10. 4-izopropil-3-metoksianilin (**89**)'un sentezi



İki boyunlu bir balona 0.03 g Pd/C konuldu ve üzerine 0°C'ye soğutulmuş EtOH (20 mL) ilave edildi. Karışım üzerine 2-(4-(dibenzilamino)2-metoksifenil) propan-2-ol (**88**) (3.01 g, 8.33 mmol) 30 mL EtOH içinde çözülüp ilave edildi. Reaksiyon düzeneği 3 L'lik bir hidrojen balonuna bağlandı. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığında karıştırılırken balon içerisinden bir miktar H₂ gazı geçirildi ve vakuma tabi tutuldu. Bu işlem iki defa daha tekrarlanarak reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H₂ gazı atmosferi altında oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Katı kısımlar süzülerek ayrıldı (atık Pd/C, içinde su bulunan özel kaplarda muhafaza edilmelidir; aksi halde yanabilmektedir). Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün silikajel kolondan gradient çözelti 7:3 Hekzan-EtOAc ile saflaştırıldı ve 4-izopropil-3-metoksianilin (**89**) açık kırmızı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi. (0.75 g; %55). Rf:0.33 (%30 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.98 (d, 1H, H-5, J= 8.0 Hz); 6.28 (dd, 1H, H-6, J= 8.0 Hz, J= 2.2 Hz); 6.24 (d, 1H, H-2, J= 2.2 Hz); 3.78 (s, 3H); 3.58 (brs, 2H, NH₂); 3.19 (septet, 1H, J= 6.9 Hz); 1.17 (d, 6H, J= 6.9 Hz).

4.5.11. N,N-dibenzil-4-izopropil-3-metoksianilin (**90**)'ın sentezi

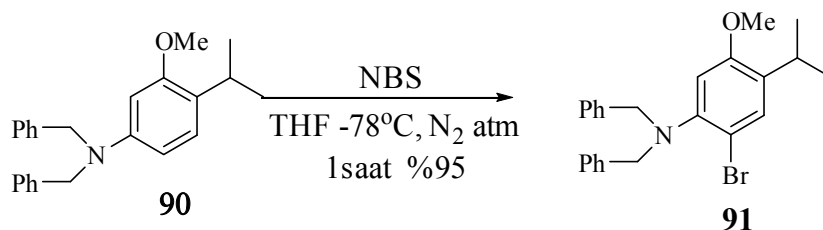


1.00 g (6.05 mmol) 4-izopropil-3-metoksianilin (**89**) 100 mL'lik bir balon içersine konularak üzerine 40 mL su ilave edildi. Üzerine 1.20 g (13.3 mmol) sodyum bikarbonat ve katalitik miktarda SDS (sodyum dodesilsülfat) ilave edilmek suretiyle elde edilen karışım oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımı 80°C'ye ısıtıldı ve bu sıcaklıkta üzerine 2.28 g (13.3 mmol) benzil bromür ilave edildi. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 3 gün süreyle karıştırıldı. TLC ile takip edilen reaksiyon bu süre sonunda durdurularak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Karışım 3x40 mL EtOAc ile ekstrakte edildi ve ayrılan organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve N,N-dibenzil-4-izopropil-3-metoksianilin (**90**), sıvı, kırmızı renkli bir madde olarak elde edildi. (2.46 g; %85). Rf:0.86 (%30 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.24 (m, 10 H, 2xPh); 7.00 (d, 1H, H-5, J= 8.4 Hz); 6.34 (dd, 1H, H-6, J= 8.4 Hz, J= 2.5 Hz); 6.28 (d, 1H, H-2, J= 2.5 Hz); 4.64 (s, 4H, 2xPhCH₂N); 3.63 (s, 3H, OMe); 3.18 (septet, 1H, J= 6.9 Hz, CHMe₂); 1.17 (d, 6H, J= 6.9 Hz, CHMe₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.7 (C-3); 148.8 (C-1); 139.2 (C-1'); 129.4 (C-4); 128.8 (C-3'/5'); 127.1 (C-4'); 127.0 (C-2'/6'); 126.6 (C-5); 104.9 (C-6); 96.8 (C-2); 55.4 (OCH₃); 54.9 (2xPhCH₂); 26.3 (CH(CH₃)₂); 23.2 (CH(CH₃)₂).

4.5.12. N,N-dibenzil-2-brom-4-izopropil-5-metoksianilin (**91**)'in sentezi



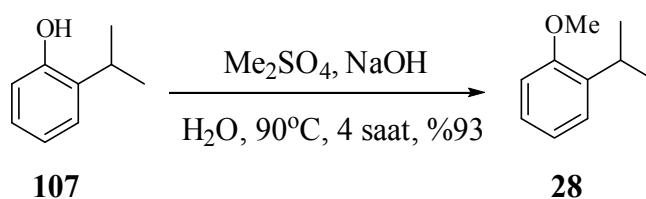
N,N-Dibenzilanilin **90** (1.20 g; 3.47 mmol) azot atmosferi altında 20 mL THF içersinde çözüldü ve üzerine 1 damla H₂SO₄ ilave edilerek -78°C'ye soğutuldu. Üzerine yine azot

atmosferinde 10 mL THF içerisinde çözülmüş olan NBS (0.61 g, 3.47 mmol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Karışım aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün 50 mL dietileter içerisinde çözüldü ve iki defa 50 mL su ile yıkandı. Organik faz ayrıldı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün kısa bir silikajel kolondan süzüldü ve çözücüsü uzaklaştırıldı ve N,N-dibenzil-2-brom-4-izopropil-5-metoksianilin (**91**), sıvı, kırmızı renkli bir madde olarak elde edildi. (1.39 g; %95). Rf:0.84 (%30 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.20 (m, 11H, 2xPh ve H-3); 6.43(s, 1H, H-6); 4.17 (bs, 4H, 2xPhCH₂N); 3.83 (s, 3H, OMe); 3.16 (septet, 1H, CHMe₂); 1.18 (d, 6H, CHMe₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.4 (C-3); 147.2 (C-1); 138.5 (C-4'); 134.4 (C-4); 130.8 (C-3); 128.9 (C-3'/5'); 128.4 (C-2'/6'); 127.2 (C-4'); 112.0 (C-2); 107.8 (C-6); 56.9 (2xPhCH₂); 55.7 (OCH₃); 26.6 (CH(CH₃)₂); 22.8 (CH(CH₃)₂).

4.5.13. 1-izopropil-2-metoksibenzen (**28**)'in sentezi



2-izopropilfenol (**107**) (10.00 g; 9.90 mL; 73.4 mmol) su (30 mL) içerisinde çözülerek üzerine 47 mL su içerisinde çözülmüş NaOH (9.18 g, 229 mmol) çözeltisi ilave edildi. Karışım 90°C'ye ısıtıldı. Sıcak reaksiyon karışımına Me₂SO₄ (10.65 g; 7.68 mL; 84.4 mmol) damla damla ilave edildi ve reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 4 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Organik faz, EtOAc (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 1-izopropil-2-metoksibenzen (**28**) sıvı, sarı renkli bir

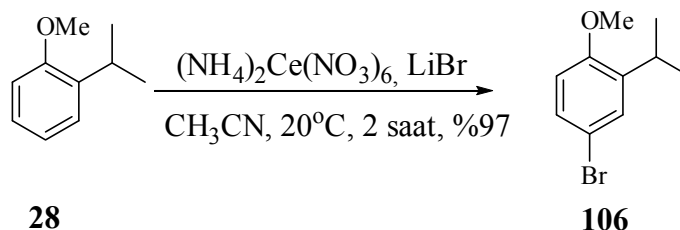
madde olarak elde edildi (10.19 g; %93). Lit. kn 193-195°C (Sengupta *et al.* 1959). Rf: 0.86, (%20 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (dd, H-3, $J_{3,4}=7.5$ Hz, $J_{3,5}=1.7$ Hz); 7.29 (dt, H-5, $J_{5,6}=J_{4,5}=8.0$ Hz, $J_{3,4}=1.7$ Hz); 7.06 (dt, H-4, $J_{4,5}=J_{5,6}=8.0$ Hz, $J_{4,6}=1.1$ Hz); 6.96 (dd, H-6, $J_{5,6}=8.0$ Hz, $J_{4,6}=1.1$ Hz); 3.93 (s, 3H, OCH₃); 3.50 (septet, 1H, CHMe₂, $J=7.0$ Hz); 1.36 (d, 6H, CHMe₂, $J=7.0$ Hz).

¹H-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Paquette and Doehner 1980).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.7 (C-1); 136.9 (C-2); 126.5 (C-3); 125.9 (C-5); 120.5 (C-4); 110.2 (C-6); 55.2 (OMe); 26.6 (CHMe₂); 22.6 (CHMe₂).

4.5.14. 4-Brom-2-izopropilanisol (106)'nın Sentezi



Seryum (IV) amonyum nitrat (18.96 g; 34.6 mmol) ve LiBr (3.00 g; 34.5 mmol) 250 mL'lik bir balon içerisine konularak üzerine azot atmosferinde susuz asetonitril (50 mL) ilave edildi. Daha sonra 1-izopropil-2-metoksibenzen (**28**)'in (4.71 g; 31.4 mmol) asetonitril (50 mL) içerisinde çözülerek hazırlanan çözeltisi, azot atmosferinde oda sıcaklığında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Ham ürün EtOAc (50 mL) içerisinde çözüldü ve su (2x25 mL) ile yıkandı. Organik faz ayrıldı ve önceden hazırlanmış doygun NaHCO₃ (50 mL) çözeltisi ile tekrar yıkandı. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücünün evaporatörde

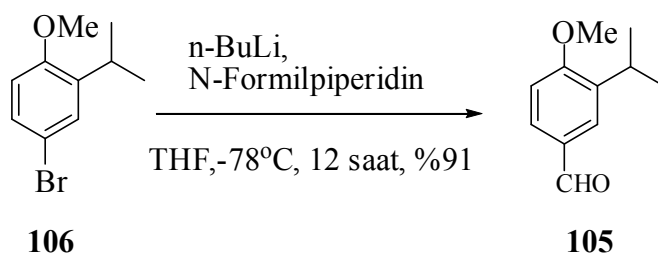
uzaklaştırılması ile 4-brom-2-izopropil-anisol (**106**) sıvı, koyu sarı renkli madde olarak elde edildi (7.02 g; %97). Rf: 0.85 (%10 EtOAc/Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (d, 1H, H-3, $J_{3,5}=2.4$ Hz); 7.29 (dd, 1H, H-5, $J_{5,6}=8.5$ Hz, $J_{3,5}=2.4$ Hz); 6.73 (d, 1H, H-6, $J_{5,6}=8.5$ Hz); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 3.33 (septet, 1H, $J=6.9$ Hz, CHMe₂); 1.24 (d, 6H, $J=6.9$ Hz, CHMe₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.9 (C-1); 139.4 (C-2); 129.1 (C-3); 129.0 (C-5); 113.0 (C-4); 112.0 (C-6); 55.4 (OCH₃); 26.8 (CHMe₂); 22.4 (CHMe₂).

¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Burnell and Caron 1992).

4.5.15. 3-izopropil-4-metoksibenzaldehit (**105**)'in sentezi



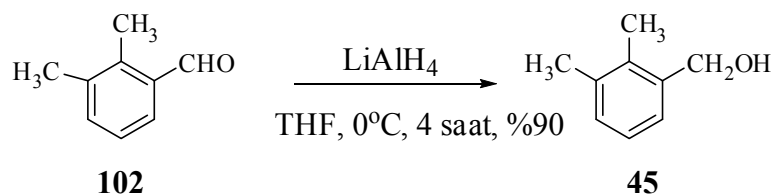
30 mL THF içerisinde çözülmüş olan 4-brom-2-izopropil-1-metoksibenzen (**106**), (6.78 g; 29.29 mmol) azot atmosferinde -78°C'ye soğutuldu ve bu sıcaklıkta üzerine damla damla BuLi (2.5 M; 14.06 mL; 35.15 mmol) ilave edildi. 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra üzerine N-formilpiperidin (58.58 mmol) ilave edildi. Reaksiyon ortamının oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve 12 saat süreyle karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve tepkime ortamı 0°C'de doymuş NH₄Cl çözeltisi ile asitlendirildi. THF evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün 3x75 mL etilasetat ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %5 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon

kromatografisi ile saflaştırıldı. 3-izopropil-4-metoksibenzaldehit (**105**), sıvı, açık sarı renkli bir madde olarak elde edildi. (4.75 g; %91). Rf:0,41 (%10 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.87 (s, 1H, CHO); 7.75 (s, 1H, H-2); 7.69 (d, 1H, H-6, J=8.2 Hz); 6.94 (d, 1H, H-5, J=8.2 Hz); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 3.32 (septet, 1H, CH(CH₃)₂, J=6.9 Hz); 1.22 (d, 6H, CH(CH₃)₂, J=6.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.5 (CHO); 162.2 (C-4); 138.2 (C-1); 130.7 (C-2); 129.9 (C-3); 127.4 (C-6); 110.0 (C-5); 55.8 (OCH₃); 26.9 (CHMe₂); 22.6 (CHMe₂).

4.5.16. 2,3-dimetil-benzil alkol (**45**)'in sentezi



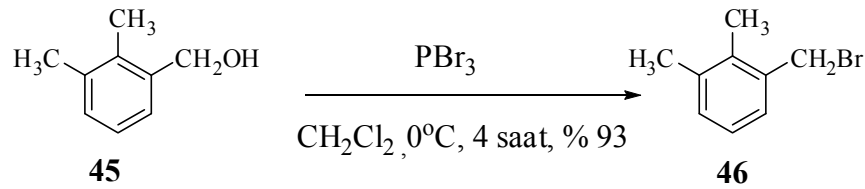
LiAlH₄ (281 mg; 7.45 mmol) 100 mL'lik bir balon içerisine konuldu ve üzerine azot atmosferi altında yeni destillenmiş THF (15 mL) ilave edildi. Karışım 0°C'ye soğutularak üzerine THF (20 mL) içerisinde çözölmüş 2,3-dimetilbenzaldehit (**102**) (1.00 g; 7.41 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldıktan sonra 0°C'ye soğutularak karışımın üzerine dikkatli bir şekilde doygun NH₄Cl çözeltisi (10 mL) ve EtOAc (20 mL) ilave edildi. Katı kısımlar süzölerek atıldı. Süzöntü ayrıldıktan sonra çözöcü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc (30 mL) içerisinde çözölerek su (2x20 mL) ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözöcünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 2,3-dimetil-benzil alkol (**45**) katı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (913 mg; %90). en 62-64°C. Rf: 0.51 (%20 EtOAc/Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (dd, 1H, J=6.4, 2.4 Hz); 7.18-7.10 (m, 2H); 4.65 (s, CH₂OH); 2.34 (s, 3H, CH₃); 2.27 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.9 ; 137.3 ; 135.1; 129.8 ; 126.0; 125.8; 64.2 (CH₂OH); 20.6 (CH₃); 14.8 (CH₃).

¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Kaliakoudas *et al.* 1990).

4.5.17. 2,3-dimetil-benzil bromür (46)'nın sentezi



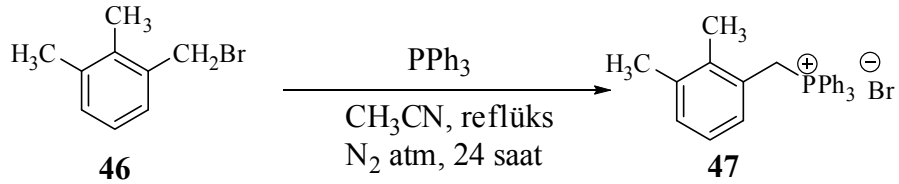
2,3-dimetil-benzil alkol (**45**), (950 mg; 6.975 mmol), CH₂Cl₂ (50 mL) içerisinde çözüldü. Karışım 0°C'ye soğutularak üzerine PBr₃ (2.07 g; 0.72 mL; 7.67 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına su (50 mL) ilave edilip organik faz ayrıldıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 2,3-dimetil-benzil bromür (**46**), sıvı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (1.28 g; %93). Rf: 0.66 (%10 EtOAc/Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.16 (bd, 1H, J=7.5); 7.13 (bd, 1H, J=6.6); 7.07 (quasi t, J=7.7); 4.55 (s, CH₂Br); 2.30 (s, 6H, 2xCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.9 (s) ; 136.1 (s) ; 135.9 (s); 130.9 (d) ; 128.1 (d); 126.0 (d); 33.6 (CH₂Br); 20.7 (CH₃); 15.1 (CH₃).

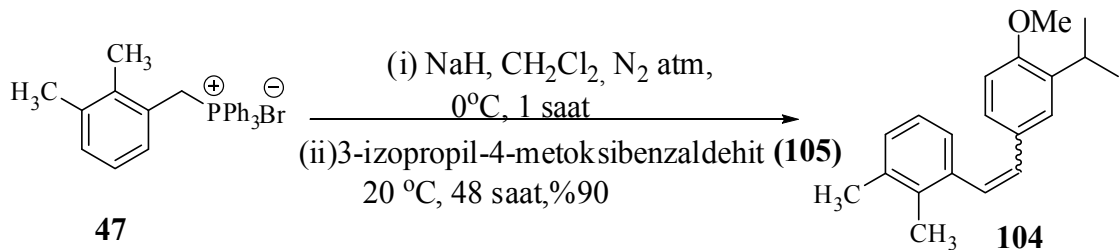
¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Kaliakoudas *et al.* 1990).

4.5.18. (2,3-dimetilbenzil)trifenilfosfonyum bromür (47)'nin sentezi



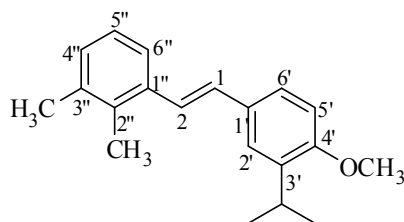
2,3-dimetil-benzil bromür (**46**), (2.52 g; 12.72 mmol) asetonitril (100 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine PPh₃ (3.67 g; 13.99 mmol) ilave edilerek reaksiyon 24 saat reflüks edildi. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile fosfonyum tuzu **47**, (6.19 g) katı, beyaz renkli ürün olarak elde edildi. Ürün ileri bir saflaştırma işlemi yapmaksızın bir sonraki kademe için kullanıldı.

4.5.19. (E-Z)-1-(3-izopropil-4-metoksitiril)-2,3-dimetilbenzen (104)'ün sentezi



NaH (366 mg; 15 mmol) 250 mL'lik bir balon içerisinde konuldu ve üzerine azot atmosferi altında üzerine 0°C'de susuz CH₂Cl₂ (20 mL) ilave edildi. Daha sonra fosfonyum tuzu olan (2,3-dimetilbenzil)trifenilfosfonyum bromür (**47**), (700 mg; 1.51 mmol) CH₂Cl₂ (40 mL) içerisinde çözülerek reaksiyon karışımının üzerine ilave edildi. Karışım 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı ve üzerine CH₂Cl₂ (40 mL) içerisinde çözülmüş 3-izopropil-4-metoksibenzaldehit (**105**), (272 mg; 1.53 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımının üzerine 0°C'de damla damla doymuş NH₄Cl çözeltisi (20 mL) ilave edildi. Organik faz ayırma hunisinde ayrıldıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılan ham ürün silikajel kolondan 1:4 EtOAc/hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı.

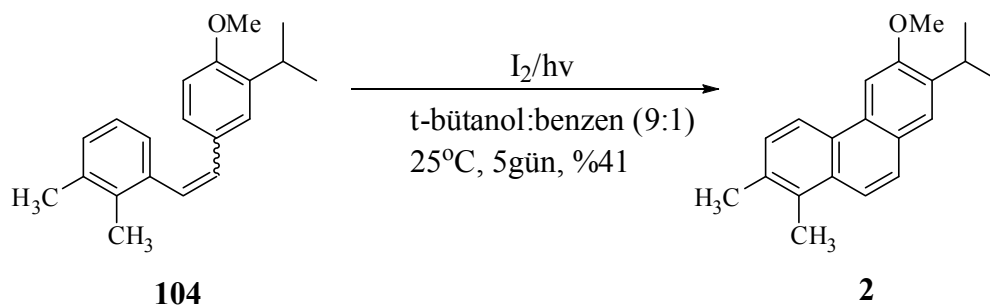
ve alken ürünleri karışımı **104**, sıvı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (385 mg, %90). Bu aşamada elde edilen izomer karışımı herhangi bir ilave ayırma işlemine tabi tutulmadan bir sonraki kademe için kullanıldı. Ancak sadece karakterize edebilecek kadar küçük bir miktar silikajel ince tabakada saf hekzanla yürütülerek saflaştırıldı.



(*E*)-1-(4-metoksi-3-izopropilfenil)-2-(2,3-dimetilfenil)eten (**104**) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (bd, 1H, H-6'', $J_{5'',6''}=7.0$ Hz); 7.36-7.32 (m, 2H, H-2', H-5''); 7.26 (d, 1H, H-2, $J_{1,2}=16.1$ Hz); 7.11 (d, 1H, H-5', $J_{5',6'}=7.3$ Hz); 7.07 (bd, 1H, H-6'); 6.89 (d, 1H, H-1, $J_{1,2}=16.1$ Hz); 6.85 (d, 1H, H-4'', $J_{4'',5''}=8.1$ Hz); 3.86 (s, 3H, OCH_3); 3.77 (septet, 1H, CHMe_2 , $J=7.0$ Hz); 2.33 (s, 3H, CH_3); 2.32 (s, 3H, CH_3); 1.25 (d, 6H, CHMe_2 , $J=7.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.9 (C-4'); 137.5 (s); 137.4 (s); 136.9 (s); 134.3 (s); 130.8 (d); 130.6 (s); 129.0 (d); 125.8 (d); 125.5 (d); 125.0 (d); 124.0 (d); 110.9 (d); 55.7 (OCH_3); 29.9 (CH_3); 27.1 (CHMe_2); 22.8 (CHMe_2).

4.5.20. 7-izopropil-6-metoksi-1,2-dimetilfenantren (2)'nin sentezi

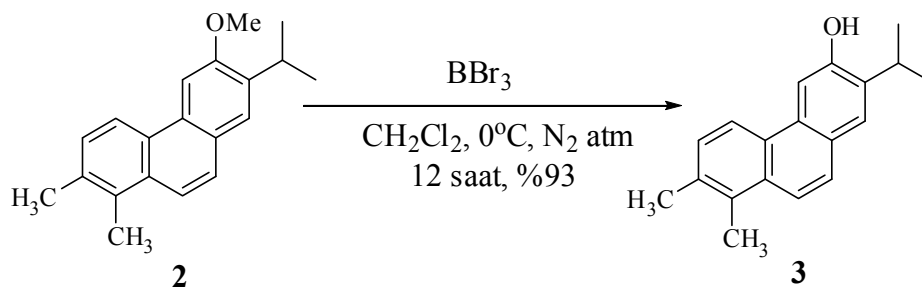


(E/Z)-1-(3-izopropil-4-metoksitiril)-2,3-dimetilbenzen (**104**) izomer karışımı (112 mg; 0.39 mmol) 150 mL (9:1) t-bütanol:benzen 250 ml'lik fotooksijenasyon balonuna konuldu ve üzerine I₂ (101.37 mg; 0.39 mmol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımı 400 watt'lık cıva ark lambası ile 5 gün süreyle ışınlandırıldı. NMR spektroskopisi yardımıyla takip edilen reaksiyon 5 gün sonra durduruldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silikajel ince tabakaya yüklenip saf hekzanda yürütülerek saflaştırıldı ve multikaulin (**2**), katı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (45 mg; %41). Rf: 0.74 (%20 EtOAc/Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, 1H, H-4, J_{5,6}=8.8 Hz); 7.95 (s, 1H, H-8); 7.86 (d, 1H, H-10, J=9.2); 7.69 (d, 1H, H-9, J=9.2); 7.66 (s, 1H, H-5); 7.42 (d, 1H, H-3, J=8.8 Hz); 4.06 (s, 3H, OCH₃); 3.46 (septet, 1H, CHMe₂, J=7.0 Hz); 2.65 (s, 3H, CH₃); 2.53 (s, 3H, CH₃); 1.33 (d, 6H, CHMe₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.8 (C-6); 138.0 (s); 134.0 (s); 132.4 (s); 131.1 (s); 130.2 (s); 128.7 (d); 128.4 (s); 126.5 (d); 126.0 (s); 125.6 (d); 120.5 (d); 120.2 (d); 102.0 (d); 55.6 (OCH₃); 27.3 (CHMe₂); 23.0 (CHMe₂); 21.1 (CH₃); 15.3 (CH₃).

4.5.21. 2-izopropil-7,8-dimetilfenantren-3-ol (**3**)'ün sentezi



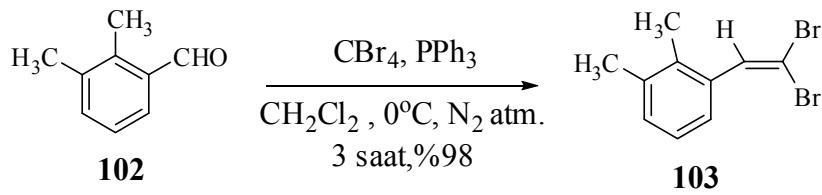
7-izopropil-6-metoksi-1,2-dimetilfenantren (**2**), (100 mg; 0.36 mmol), CH₂Cl₂ (30 mL) içerisinde çözüldü. Karışım, azot atmosferinde 0°C'ye soğutulurken üzerine BBr₃ (110 mg; 0.04 mL; 0.44 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına metanol (10 mL) ilave edilip

çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Daha sonra 3x30 mL. Etilasetat ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması 2-izopropil-7,8-dimetilfenantren-3-ol (**3**), katı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (88.3 mg; %93). Rf: 0.55 (%20 EtOAc/Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, 1H, H-5, J=8.4 Hz); 7.91 (s, 1H, H-1); 7.84 (d, 1H, H-9, J=9.1 Hz); 7.68 (d, 1H, H-10, J=9.1 Hz); 7.67 (s, 1H, H-4); 7.40 (d, 1H, H-6, J=8.4 Hz); 3.38 (septet, 1H, CHMe₂, J=7.0 Hz); 2.64 (s, 3H, CH₃); 2.52 (s, 3H, CH₃); 1.39 (d, 6H, CHMe₂, J=7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.6 (s); 135.6 (s); 134.2 (s); 132.4 (s); 131.1 (s); 130.4 (s); 128.8 (d); 128.0 (s); 126.5 (d); 126.5 (s); 126.2 (d); 120.6 (d); 120.2 (d); 107.1 (d); 27.7 (CHMe₂); 22.7 (CHMe₂); 21.1 (CH₃); 15.2 (CH₃).

4.5.22. 1-(2,2 dibromo vinil)-2-3-dimetil benzen (**103**)'ün sentezi



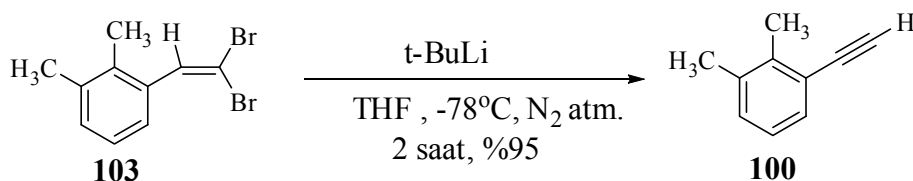
CBr₄ (3.70 g, 11.18 mmol) ve PPh₃ (5.86 g, 22.36 mmol) azot atmosferinde, 0 °C'de 100 ml CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. 15 dakika bu sıcaklıkta karıştırılan reaksiyon ortamına 10 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülmüş olan 2,3-dimetilbenzaldehit (**102**), (1.00 g, 7.45 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3 saat boyunca ilave bir soğutma işlemi yapmaksızın karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve tepkime ortamı 0°C'de doymuş NH₄Cl çözeltisi ile tepkime ortamı protonlandı. CH₂Cl₂ evaporatörde uzaklaştırıldı ve ürün 50x2 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldı ve MgSO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı ve 1-(2,2-dibromo

vinil)-2,3-dimetil benzen (**103**), sıvı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (2.11 g; %98). Rf: 0,66 (%5 EtOAc-Hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H, HC=CBr₂); 7.20-7.09 (m, 3H, H-4, H-5, H-6); 2.31 (s, 3H, CH₃); 2.18 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (d); 137.3 (s); 135.9 (s); 134.6 (s); 130.2 (d); 126.6 (d); 125.6 (d); 91.8 (C=CBr₂); 20.5 (CH₃); 16.4 (CH₃).

4.5.23. (2,3-dimetilfenil)asetilen (**100**)'ün sentezi



30 mL THF içerisinde çözülmüş olan dibromür **103** bileşiği (400 mg, 1.38 mmol) azot atmosferinde -78°C'ye getirildi ve bu sıcaklıkta üzerine damla damla *t*-BuLi (1,7 M, 2.43 mL, 4,14 mmol) ilave edildi. 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra reaksiyon oda sıcaklığına gelinceye kadar karıştırıldı. TLC ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve doymuş NH₄Cl çözeltisi ile tepkime ortamı asitlendirildi. THF evaporatörde uzaklaştırıldı ve ürün 50x2 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldı ve MgSO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı ve (2,3-dimetilfenil)asetilen (**100**), sıvı, kırmızı renkli bir madde olarak elde edildi (170 mg, %95). Rf: 0,74 (%5 EtOAc-Hekzan).

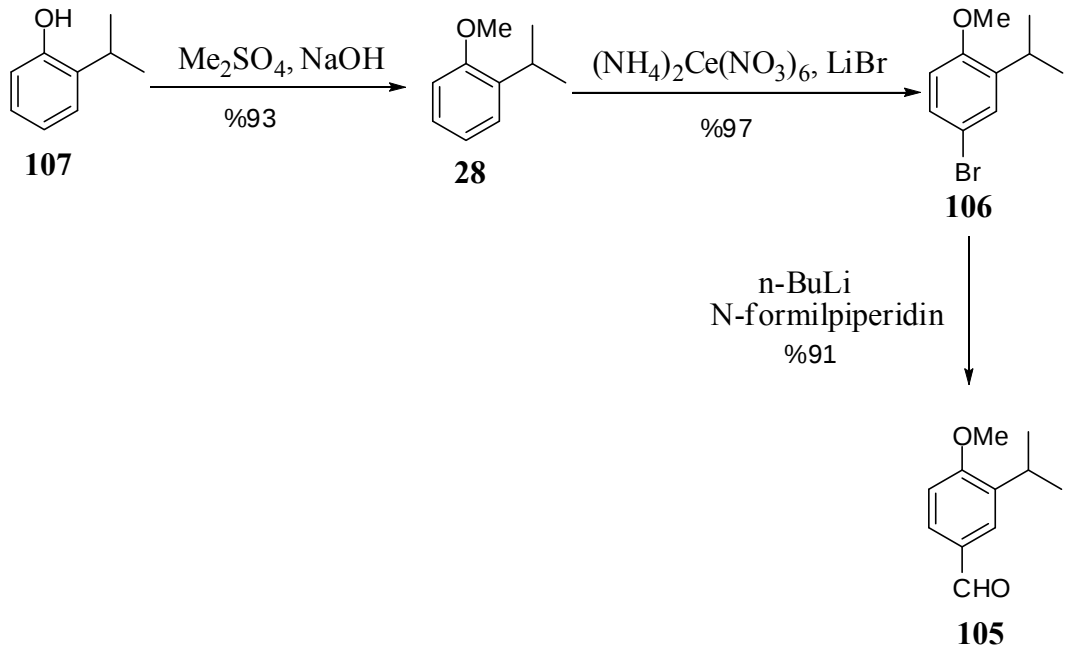
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (bd, 1H, H-6', J=7.3 Hz); 7.17 (bd, 1H, H-4', J=6.2 Hz); 7.09 (t, 1H, H-5', J=7.4 Hz); 3.29 (s, 1H, C=CH); 2.46 (s, 3H, CH₃); 2.32 (s, 3H, CH₃)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

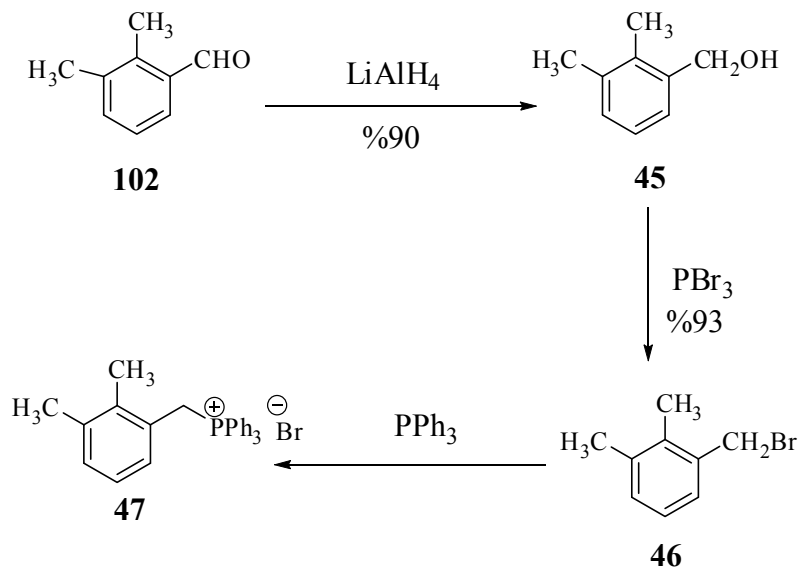
Tüberküloz (TB), HIV ve AIDS'ten sonra, enfeksiyon hastalıkları arasında dünyada en çok ölüme neden olan enfeksiyon hastalığıdır. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri tüberküloz taşıyıcısıdır. Bununla birlikte tüberküloz tahripkar etkisini özellikle AIDS ve kanser gibi ağır bir hastalığa yakalanan hasta üzerinde gösterir. Dünyada her yıl 8 milyona yakın insan tüberküloza yakalanmakta, bunlardan iki milyona yakını ölmektedir. Diğer bir problem TB'nin ilaçlara direnç kazanmasıdır. Özellikle 90'lı yıllardan sonra ilaca dirençli TB bütün dünyayı tehdit eden ciddi bir sorun haline gelmiştir. Son yıllarda *M. tuberculosis*'e karşı aktivite gösteren yeni ilaçlar geliştirmek için yoğun bir araştırma faaliyeti vardır. Bu ilaçların hem daha etkin hem de tedavi süresini kısaltıcı ve hâlihazırdaki ilaçlardan daha değişik bir mekanizma ile aktivite göstermesi istenmektedir.

Ulubelen ve grubu tarafından yapılan bir çalışmada, Ortadoğu'ya özgü endemik bir bitki türü olan *Salvia multicaulis*'den izole edilen terpenoidlerden Multikaulin (**2**) ve 12-demetilmultikaulin (**3**)'ün ilaca dirençli *M. tuberculosis* Strain H37Rv'ye karşı çok iyi antitüberküloz aktivite gösterdiği yapılan fitokimyasal çalışmalarla belirtilmiştir. Potansiyel ilaç özelliği taşıyan bu bileşiklerinin literatürde sentezi bilinmemekte ve doğal ürün olarak bu endemik bitkinin dışında başka bir bitkiden izolasyonunu bildiren bir çalışma da bulunmamaktadır. Dünyadaki doğal kaynakların sınırlı olması ve bitkilerin önemli bir kısmının endemik olarak bulunması sentetik organik kimyaya olan ilgiyi bir kat daha artırmaktadır.

Bu tez kapsamında yüksek antitüberküloz etkiye sahip Multikaulin (**2**) ve 12-demetilmultikaulin (**3**)'ün ilk total sentezleri gerçekleştirildi. Bu sentez için ticari olarak satın alınabilen ve çok ucuz bir ürün olan 2-izopropilfenol (**107**) ve yine ticari olarak satın alınabilen 2,3-dimetilbenzaldehit (**102**) çıkış bileşiği olarak kullanıldı. İlk olarak 2-izopropilfenol (**107**) O-metilleme ile eterleştirilerek **28** bileşiğine, **28** bileşiği de metoksiye göre para pozisyonundan bromlanarak **106**'ya ve **106** bileşiği de formilasyonla **105** bileşiğine dönüştürüldü.

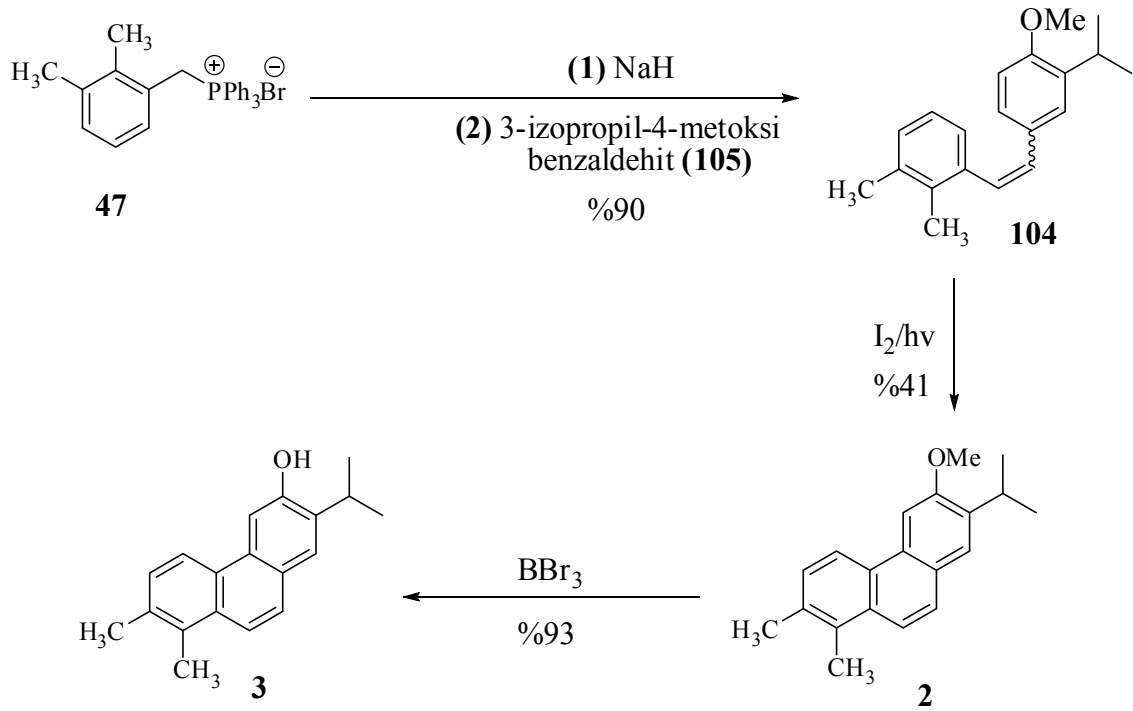


Diğer taraftan 2,3-dimetilbenzalhit (**102**) LiAlH_4 ile indirgenerek **45** bileşiği, **45** bileşiğinin PBr_3 ile muamele edilmesiyle **46** bileşiği ve **46** bileşiğinin de PPh_3 ile muamele edilmesi sonucu **47** bileşiği elde edildi.



Elde edilen (2,3-dimetilbenzil)trifenilfosfonyum bromür (**47**) ve 3-izopropil-4-metoksibenzalhit (**105**)'in Wittig tepkimesi sonucu E/Z alken izomerleri karışımı olan

104 bileşiği elde edildi. **104** bileşiğinin oksidatif intramoleküler fotosiklizasyonu sonucu Multikaulin (**2**) bileşiği ve Multikaulin (**2**)'nin BBr₃ ile olan demetilasyonundan 12-demetiltikaulin (**3**) bileşiği sentezlendi.



Toplam olarak Multikaulin (**2**) 8 kademedeki %30.8 verimle ve 12-demetilmultikaulin (**3**) 9 kademedeki %28.7 verimle sentezlendi.

Ayrıca Pschorr fenantren sentezi için çıkış bileşiği olarak seçilen metil 4-amino-2-metoksibenzoat (**73**)'ün türevlerinin sentetik organik kimyada kullanılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Adams, D.J., Cole-Hamilton, D.J., Harding, D.A.J., Hope, E.G., Pogorzelec, P., Stuart, A.M., **2004**. Towards the Synthesis of Perfluoroalkylated Derivatives of Xantphos. *Tetrahedron*, 60, 4079-4085.
- Armarego, W.L.F., and Perrin, D.D., **1997**. Purification of Laboratory Chemicals 2rd ed. Pergamon Press. Oxford.
- Basel, Y., Hassner, A., **2000**. Di-*tert*-butyl Dicarboxate and 4-(Dimethylamino)pyridine Revisited. Their Reactions with Amines and Alcohols. *J. Org. Chem.*, 65, 6368-6380.
- Buck J. S., **1943**. Veratraldehyde. *Organic Syntheses, Coll.*, 2, 619.
- Burnell, R. H., Caron, S., **1992**. Approach to the synthesis of candelabrone and synthesis of 3,7-diketo-12-hydroxyabieta-8,11,13-triene. *Canadian J. of Chem.*, 70(5), 1446-54.
- Carey, F.A., Sundberg, R.J., **1993**. Advanced Organic Chemistry 3rd ed. Plenum Press, 141-144 p, New York, USA.
- Chavkin, C., Sud, S., Jin, W., Stewart, J., Zjawiony, J.K., Siebert, D.J., Toth, B.A., Hufeisen, S.J., Roth, B.L., **2004**. Salvinorin A, an Active Component of the Hallucinogenic Sage *Salvia divinorum* is a Highly Efficacious κ -Opioid Receptor Agonist: Structural and Functional Considerations. *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(3), 1197-1203.
- Çilli, A., **2001**. Antitüberküloz İlaçlar ve Etki Mekanizmaları. *Tüberküloz ve Toraks*, 163-169.
- Daniela, T. **1993**. *Salvia officinalis* L. I. Botanic characteristics, composition, use and cultivation. *Cesk Farm.*, 42(3), 111-116.
- Davis, P.H., **1982**. Flora of Turkey and East Aegean Islands; Edinburgh University Press:Edinburgh, 7, 401-461.
- Dorman, H.J.D., Peltoketo, A., Hiltunen, R., Tikkanen, M.J., **2003**. Characterization of the Antioxidant Properties of de-Odourised Aqueous Extracts from Selected Lamiaceae Herbs, *Food Chemistry*, 83(2), 255-262.
- Duclos, R.I., Tung S.J., Rapoport H., **1984**. a high-yield modification of the Pschorr phenanthrene synthesis. *J. Org. Chem.*, 5243-5246.
- Dye, C., Scheele, S., Dolin, P., Pathania, V. and Raviglione, M.C., **1999**. Global burden of tuberculosis-Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA*, 282, 677.
- Ellner, J. J., Goldberger, M. J., and Parenti, D. M., **1991**. Mycobacterium-avium infection and AIDS-a therapeutic dilemma in rapid evolution. *J. Infect. Dis.*, 63, 1326-1335.
- Global Health Tuberculosis-Kaiser Family Foundation. <http://www.kff.org/globalhealth/tb.cfm> 12.09.2009 tarihli çevrimiçi erişim.
- Huh, D.H., Jeong, J.S., Lee, H.B., Ryu, H., Kim, Y.G., **2002**. An Efficient Method For One-Carbon Elongation of Aryl Aldehydes via Their Dibromoalkene Derivatives, *Tetrahedron*, 58, 9925-9932.
- Janin, Y.L., **2007**. Antituberculosis Drugs: Ten Years of Research. *Bioorganic & Medicinal Chem.*, 15, 2479-2513.

- Kaliakoudas, D., Eugster, C.H., Rüedi, P., **1990**. Synthese von Plectranthonen, diterpenoiden Phenanthre-1,4-chinonen. *Helv. Chim. Acta*, 73, 48-62.
- Kamboj, M., Sepkowitz, K. A., **2006**. The Risk of Tuberculosis in Patients with Cancer. *Clin. Infect. Dis.*, 42, 1592-1595.
- Li, A.P., Peng, X.S., Gan, Y.H., Pan, X.F., **2001**. Stereoselective synthesis of (+)-5-dehydrosugiy methyl ether. *Chinese Chem. Lett.*, 12(2), 111-112.
- Mamane, V., Hannen, P., Fürstner, A., **2004**. Synthesis of Phenanthrenes and Polycyclic Heteroarenes by Transition-Metal Catalyzed Cycloisomerization Reactions, *Chem. Eur. J.*, 10, 4556-4575.
- Maryanoff, B.E., Reitz, A.B., **1989**. The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects. *Chem. Rev.*, 89, 863-927.
- Mitchell, R.H., Lai, Y.H., Williams, R.V., **1979**. N-Bromosuccinimide-Dimethylformamide: A Mild, Selective Nuclear Monobromination Reagent for Reactive Aromatic Compounds, *J. Org. Chem.*, 44(25), 4733-4735.
- Mitsui, S., Imaizumi, S., Esashi, Y., **1970**. Stereochemistry and Mechanism of Catalytic Hydrogenation and Hydrogenolysis. III. Catalytic Hydrogenolysis of Benzyl-Type Alcohols and Their Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 43, 2143-2153.
- Nachega, J.B., Chaisson, R.E., **2003**. Tuberculosis drug resistance: a global threat. *Clin. Infect. Dis.*, 36(Suppl 1), 24-30.
- Paquette L. A., Doehner R. F., **1980**. Synthesis of optically-active triazoliniones and examination of their utility for inducing asymmetry in Diels-Alder cycloaddition reactions. *J. Org. Chem.*, 45, 5105-5113.
- Ripka, A.S., Bohacek, R.S., Rich, D.H., **1998**. Synthesis of Novel Cyclic Protease Inhibitors Using Grubbs Olefin Metathesis. *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.*, 8, 357-360.
- Roy, S.C., Guin, C., Rana K.K., Maiti, G., **2001**. An Efficient Chemo and Regioselective Oxidative Nuclear Bromination of Activated Aromatic Compounds Using Lithium Bromide and Ceric Ammonium Nitrate. *Tetrahedron Lett.*, 42, 6941-6942.
- Schlosser, M., Schaub, B., **1982**. For a Convenient Method of Doing This That Results in High Yields, *Chimia*, 36, 396.
- Sengupta, S. K., Biswas, R. N., Bhattacharyya, B. K., **1959**. Friedel-Crafts Reaction. IV. Synthesis of 7-isopropyl-3-oxo-6-methoxy-1,2,3,9,10,10a-hexahydrophenanthrene., *J. Indian Chem. Soc.*, 36, 659-68.
- Shah, N.S., Wright, A., Bai, G.H., Barrera, L., Boulahbal, F., Martín-Casabona, N., Drobniewski, F., Gilpin, C., Havelková, M., Lepe, R., Lumb, R., Metchock, B., Portaels, F., Rodrigues, M.F., Rüscher-Gerdes, S.A., Vincent, V., Laserson, C. Wells, J., Cegielski P., **2007**. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.*, 13, 380-387.
- Singh, C.B., Kavala, V., Samal, A.K., Patel, B.K., **2007**. Aqueous-mediated N-Alkylation of Amines. *Eur. J. Org. Chem.*, 1369-1377.
- Standley, P., Williams, L., **1973**. Labiatae. *Fieldiana Bot.*, 24, 237-317.
- Steinegger, E., Hansel, R., **1988**. *Lehrbuch der Pharmakognosie*, 4th ed.; Springer-Verlag: Berlin,; pp 343-345.

- Tepe, B., Daferera, D., Sokmen, A., Sokmen, M, Polissiou, M., **2005**. Antimicrobial and Antioxidant Activities of the Essential Oil and Various Extracts of *Salvia tomentosa* Miller (Lamiaceae), *Food Chemistry*, 90(3), 333-340.
- Topcu, G., Altiner, E. N., Gozcu, S., Halfon, B., Aydogmus, Z., Pezzuto, J. M., Zhou, B., Kingston, D. G. I., **2003**. Studies on Di- and triterpenoids from *Salvia staminea* with cytotoxic activity. *Planta Medica*, 69(5), 464-467.
- Ulubelen, A., **2003**. Cardioactive and antibacterial terpenoids from some *Salvia* species. *Phytochemistry*, 64, 395-399.
- Ulubelen, A., Topçu, G., Johansson C.B., **1997**. Norditerpenoids and diterpenoids from *Salvia multicaulis* with antituberculous activity. *J. Nat. Prod.*, (60), 1275-1280.
- Wang, D., Kuang, L., Li, Z., Ding, K., **2008**. L-Proline-Promoted Rosenmund-von Braun Reaction, *Synlett*, 1, 69-72.
- World Health Organisation. The Global MDR-TB & XDR-TB Response Plan **2007–2008**. http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/who_hm_tb_2007.387_eng.pdf
12.09.2009 tarihli çevrimiçi erişim.
- Yi, C., Hua, R., **2006**. A Copper-free Efficient Palladium (II)-Catalyzed Coupling of Aryl Bromides with Terminal Alkynes, *Catalysis Comm.*, 7, 377-379.
- Zanka, A., Ohmori, H., Okamoto, T., **1999**. Highly Efficient Conversion of Benzoates to Alcohols with Sodium Borohydride in DME-MeOH, *Synlett*, 10, 1636-1638.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Gaziantep’te doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimini Gaziantep’te tamamladı. 2003 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 4 yıllık öğrenimini tamamladıktan sonra 2007 yılında mezun oldu. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans programına kabul edildi.