

**1,3,5 - TRİHİDROKSİ BENZEN İSKELETLİ
KALKONOİD YAPILI DOĞAL
ÜRÜN ANOGLARIN SENTEZLERİ**

Ali Osman YILMAZ

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ
2015
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**1,3,5 - TRİHİDROKSİ BENZEN İSKELETLİ KALKONOİD YAPILI
DOĞAL ÜRÜN ANOGLARIN SENTEZLERİ**

Ali Osman YILMAZ

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

ERZURUM

2015

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

1,3,5 - TRİHİDROKSİ BENZEN İSKELETLİ KALKONOİD YAPILI DOĞAL
ÜRÜN ANALOGARININ SENTEZLERİ

Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ danışmanlığında, Ali Osman YILMAZ tarafından hazırlanan bu çalışma 10/07/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu** (.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Mustafa CEYLAN

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza : 

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu .../.../... tarih ve .../.../... nolu kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Ertan YILDIRIM
Enstitü Müdürü

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

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

1,3,5 - TRİHİDROKSİ BENZEN İSKELETLİ KALKONOİD YAPILI DOĞAL ÜRÜN ANOGLARIN SENTEZLERİ

Ali Osman YILMAZ

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

Yönetici: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Balsacone **A** doğal ürününün bir türevi olan **5** ((E)-1-(3-sinnamil-2,4,6-trihidroksifenil)-3-fenilprop-2-en-1-on) bileşiği 1,3,5-trihidroksibenzen'den çıkılarak iki kademedede sentezlendi. Sentezleri çıkış bileşiği olan 1,3,5-trihidroksibenzen üzerinden uygun hidrosinnamoilklorürler ile açılasyon ve daha sonra da uygun sinnamilbromürler ile alkilasyon reaksiyonlarına dayandırıldı. Yine 1,3,5-trihidroksibenzen'in sinnamilhalojenür türevleri ile alkilasyonu neticesinde mono-alkilasyon ve bis-alkilasyon ürünleri **59a** (1,3,5-trihidroksi-2-sinnamilbenzen), **59b** (1,3,5-trihidroksi-2,4-disinnamilbenzen), **64a** ((E)-1,3,5-trihidroksi-2-(3-(4-metoksifenil)allil)benzen) ve **64b** ((E)-1,3,5-trihidroksi-2,4-bis-(3-(4-metoksifenil)allil)benzen) bileşiklerinin literatürdeki ilk sentezleri gerçekleştirildi. Bu tez çalışması kapsamında ilave olarak hem kalkon yapısı hem de 1,3,5-trihidroksi/1,3,5-trimetoksi çekirdeği ihtiva eden hekza-süstitüe benzen türevleri **94**, **95**, **96** ve **97** sentezlendi. Bunun için 1,3,5-trihidroksibenzen asetikanhidrit, asetikasit ve metansülfonik asit varlığında **91** bileşiğine dönüştürüldü. **91** bileşiğinin baz varlığında dimetilsülfat ile muamele edilmesi ile **93** elde edildi. **93**'ün uygun aromatik aldehitler ile Claisen-Schmidt reaksiyonuna tabi tutulması ile hedef moleküller başarılı bir şekilde sentezlendi.

2015, 79 sayfa

Anahtar Kelimeler: Kalkon, Phloroglucinol, açılleme reaksiyonu, alkilleme reaksiyonu, Claisen-Schmidt reaksiyonu.

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESES OF CHALCONOID STRUCTURED NATURAL PRODUCT ANALOGUES CONSISTING OF A 1,3,5-TRIHYDROXY BENZENE SKELETON

Ali Osman YILMAZ

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

Supervisor: Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

Compound **5** ((E)-1-(3-cinnamyl-2,4,6-trihydroxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one), a derivative of the natural product Balsacone **A**, was synthesized in two steps starting from 1,3,5-trihydroxybenzene. The synthetic steps were based on the acylation of 1,3,5-trihydroxybenzene with the appropriate cinnamoyl chlorides followed by alkylation with the appropriate cinnamyl bromides. The first ever synthesis of the mono-alkylation and bis-alkylation products **59a** (1,3,5-trihydroxy-2-cinnamylbenzene), **59b** (1,3,5-trihydroxy-2,4-dicinnamylbenzene), **64a** ((E)-1,3,5-trihydroxy-2-(3-(4-methoxyphenyl)allyl)benzene) and **64b** ((E)-1,3,5-trihydroxy-2,4-bis-(3-(4-methoxyphenyl)allyl)benzene) were carried out successfully from the alkylation of 1,3,5-trihydroxybenzene with cinnamyl halide derivatives. Hexa-substituted benzene derivatives **94**, **95**, **96** and **97** containing both a chalcone structure and a 1,3,5-trihydroxy/1,3,5-trimethoxy core were also synthesized in the scope of this thesis. In doing so, 1,3,5-trihydroxybenzene was transformed into compound **91** in the presence of acetic anhydride, acetic acid and methanesulfonic acid. **93** was obtained by treatment of **91** with dimethylsulfide in the presence of base. The target molecules were successfully synthesized via the Claisen-Schmidt reaction of **93** with the corresponding aromatic aldehydes. All synthesized compounds were sent to the appropriate group for biological activity studies.

2015, 79 pages

Keywords: Chalcone, Phloroglucinol, acylation reaction, alkylation reaction, Claisen-Schmidt reaction

TEŞEKKÜR

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

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır. Tez çalışmalarımda her türlü destek, teşvik ve bilgisini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Yakup Güneş'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. M. Fatih POLAT'a, Sayın Öğr. Gör. Derya AKTAŞ'a teşekkür ederim. Çalışmalarım esnasında yardım ve desteklerini gördüğüm çalışma arkadaşlarım; Nejat ARÇELİK'e, Emine YURTOĞLU'na, Büşra ÖZTÜRK AYDIN'a, Bilal ALTUNDAŞ'a, Sakine BAYSAL'a Arzu GÖBEK'e teşekkür ederim. Ayrıca aralarında çalışmaktan mutluluk duyduğum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü elemanlarına çok teşekkür ederim.

Çalışmalarıma maddi destek veren TÜBİTAK'a (114Z554 nolu proje) teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın her anında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme çok teşekkür ederim.

Ali Osman YILMAZ

Haziran, 2015

Bu alışma TÜBİTAK 114Z554 no'lu proje ile desteklenmiştir. Bu destekten dolayı TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	6
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	15
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	31
4.1. 55'in Sentezi.....	31
4.2. 5'in Sentezi.....	33
4.3. 59a'nın Sentezi.....	35
4.4. 59b'nin Sentezi.....	37
4.5. 62'nin Sentezi.....	39
4.6. 63'ün Sentezi.....	40
4.7. 64a'nın Sentezi.....	41
4.8. 64b'nin Sentezi.....	43
4.9. 74'ün Sentezi.....	45
4.10. 75'in Sentezi.....	46
4.11. 76'nın Sentezi.....	48
4.12. 77'nin Sentezi.....	50
4.13. 78'in Sentezi.....	52
4.14. 79'un Sentezi.....	54
4.15. 80'nin Sentezi.....	56
4.16. 81'in Sentezi.....	58
4.17. 82'in Sentezi.....	60
4.18. 91'in Sentezi.....	62
4.19. 93'ün Sentezi.....	64

4.20. 94'ün Sentezi.....	66
4.21. 95'in Sentezi.....	68
4.22. 96'nın Sentezi.....	70
4.23. 97'nin Sentezi.....	72
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	75
KAYNAKLAR	78
ÖZGEÇMİŞ	80

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CDCl ₃	Kloroform-d ₁
d	Dublet
DCM	Diklorometan
dd	Dubletin dublet
ddd	Dutletin dubletinin dubleti
ddq	Dubletin dubletinin kuvarteti
ddt	Dubletin dubletinin tripleti
DMSO	Dimetil sülfoksit
DMF	Dimetilformamid
EtOAc	Etil asetat
Hek	Hekzan
Ek	Ekivalent
G ₁	Grup
HRMS	Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometre
Hz	Hertz
IR	Kızılötesi
<i>p</i>	para
m	Multiplet
MS	Kütle spektrumu
MSA	Metan Sülfonik Asit
Ph	Fenil
s	Singlet
t	Triplet
td	Tripletin dubleti
THF	Tetrahidrofur
TLC	İnce tabaka kromatografisi
tt	Tripletin tripleti

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Flavonoid iskeletine sahip bazı doğal ürünler	1
Şekil 1.2. Flavonoidlerin sınıflandırılması	2
Şekil 1.3. Kalkon iskeleti	3
Şekil 1.4. Kalkonların genel sentez yöntemi	3
Şekil 1.5. Fonksiyonel grup farklılıklarına göre kalkonların anti-kanser aktiviteleri.....	4
Şekil 1.6. Hekza-sübstitüe benzen halkası üzerindeki fonksiyonel grupların düzenlenmesi.....	5
Şekil 1.7. Sentezlenmek istenen bileşiklerin sentez planı.....	5
Şekil 2.1. 3'-kumaroil-2',4,4'-trihidroksi-6'-metoksikalkon (8) bileşiği	6
Şekil 2.2. 4,2',4'-trihidroksi-6'-metoksi-3-prenil- α,β -dihidroalkon (9) bileşiği.	6
Şekil 2.3. 10, 11, 12 ve 13 anti-kanser bileşikler	7
Şekil 2.4. 14 bileşiğinin yapısı	7
Şekil 2.5. Anti-kanser aktivite gösteren Xanthohumol ve bazı türevleri.....	8
Şekil 2.6. Mallotophilippens C, D, E doğal ürünleri	8
Şekil 2.7. Xanthohumol B, D ve Dihydroxanthohumol doğal ürünleri.....	9
Şekil 2.8. Houben-Hoesch reaksiyonu.....	9
Şekil 2.9. 1,3,5-trihidroksibenzen (4) bileşiğinin Friedel-Crafts açılması.....	10
Şekil 2.10. Reaktifler ve koşullar: (i) BF ₃ .Et ₂ O, 80-90 °C, 90 dakika ° 30-71	10
Şekil 2.11. 1,3,5-trihidroksibenzen (4)'ün alkilasyonu	11
Şekil 2.12. 1,3,5-trihidroksibenzen (4)'ün alkilasyonu	11
Şekil 2.13. 1,3,5-trihidroksibenzen (4)'ün mono seçici C-alkilasyonu	12
Şekil 2.14. 2,4,6-trihidroksiasetofenon (48)'in mono alkilasyonu	13
Şekil 2.15. 50 bileşiğinin mono alkilasyonu	13
Şekil 2.16. 2,4,6-trihidroksiasetofenon (48)'in mono alkilasyonu.	13
Şekil 2.17. 1,3,5-trihidroksibenzen (4)'ün seçici O-metilasyonu	14
Şekil 2.18. Supramoleküler konakçı (host) kullanılarak gerçekleştirilen seçici O-metilasyon	14
Şekil 3.1. Balsacone A, B ve C üzerine çalışma planları.....	15
Şekil 3.2. Doğal ürünler Balsacone A, B ve C.	16

Şekil 3.3. 5 bileşiğinin sentezi	17
Şekil 3.4. Balsacone A bileşiğinin sentez planı	18
Şekil 3.5. 58 bileşiğinin sentezi	19
Şekil 3.6. 59a ve 59b bileşiklerin sentezi	20
Şekil 3.7. 59a ve 59b bileşiklerinin sentezi	21
Şekil 3.8. 62 bileşiğinin sentezi	21
Şekil 3.9. 63 bileşiğinin sentezi	22
Şekil 3.10. 64a ve 64b bileşiklerinin sentezi	22
Şekil 3.11. 65 bileşiğinin sentezi planı	23
Şekil 3.12. 67 bileşiğinin sentez planı	23
Şekil 3.13. 68 bileşiğinin sentezi	24
Şekil 3.14. 72 bileşiğinin sentez planı	25
Şekil 3.15. Sentez planı.....	26
Şekil 3.16. 74 bileşiğinin sentezi	26
Şekil 3.17. 87, 88, 89 ve 90 bileşiklerin sentez planları	27
Şekil 3.18. Hekza-süstitüe benzen bileşiklerin sentez planı	28
Şekil 3.19. 94, 95, 96 ve 97 bileşiklerin sentezi.	29
Şekil 4.1. 55'in ¹ H-NMR spektrumu	32
Şekil 4.2. 55'in ¹³ C-NMR spektrumu	32
Şekil 4.3. 5'in ¹ H-NMR spektrumu	34
Şekil 4.4. 5'in ¹³ C-NMR spektrumu	34
Şekil 4.5. 59a'nın ¹ H-NMR spektrumu	36
Şekil 4.6. 59a'nın ¹³ C-NMR spektrumu	36
Şekil 4.7. 59b'nin ¹ H-NMR.....	38
Şekil 4.8. 59b'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	38
Şekil 4.9. 62'nin ¹ H-NMR spektrumu	40
Şekil 4.10. 63'ün ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 4.11. 64a'nın ¹ H-NMR spektrumu	42
Şekil 4.12. 64a'nın ¹³ C-NMR spektrumu	43
Şekil 4.13. 64b'nin ¹ H-NMR spektrumu	44
Şekil 4.14. 64b'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	45

Şekil 4.15. 74'ün ^1H -NMR spektrumu	46
Şekil 4.16. 75'in ^1H -NMR spektrumu	47
Şekil 4.17. 75'in ^{13}C -NMR spektrumu	48
Şekil 4.18. 76'nin ^1H -NMR spektrumu	49
Şekil 4.19. 76'nin ^{13}C -NMR spektrumu	50
Şekil 4.20. 77'nin ^1H -NMR spektrumu	51
Şekil 4.21. 77'nin ^{13}C -NMR spektrumu	52
Şekil 4.22. 78'nin ^1H -NMR spektrumu	53
Şekil 4.23. 78'nin ^{13}C -NMR spektrumu	54
Şekil 4.24. 79'un ^1H -NMR spektrumu	55
Şekil 4.25. 79'un ^{13}C -NMR spektrumu	56
Şekil 4.26. 80'nin ^1H -NMR spektrumu	57
Şekil 4.27. 80'nin ^{13}C -NMR spektrumu	58
Şekil 4.28. 81'in ^1H -NMR spektrumu	59
Şekil 4.29. 81'in ^{13}C -NMR spektrumu	60
Şekil 4.30. 82'nin ^1H -NMR spektrumu	61
Şekil 4.31. 82'nin ^{13}C -NMR spektrumu	62
Şekil 4.32. 91'in ^1H -NMR spektrumu	63
Şekil 4.33. 91'in ^{13}C -NMR spektrumu	64
Şekil 4.34. 93'ün ^1H -NMR spektrumu	65
Şekil 3.35. 93'ün ^{13}C -NMR spektrumu	66
Şekil 4.36. 94'ün ^1H -NMR spektrumu	67
Şekil 4.37. 94'ün ^{13}C -NMR spektrumu	68
Şekil 4.38. 95'in ^1H -NMR spektrumu	69
Şekil 4.39. 95'in ^{13}C -NMR spektrumu	70
Şekil 4.40. 96'nin ^1H -NMR spektrumu	71
Şekil 4.41. 96'nin ^{13}C -NMR spektrumu	72
Şekil 4.42. 97'nin ^1H -NMR spektrumu	73
Şekil 4.43. 97'nin ^{13}C -NMR spektrumu	74
Şekil 5.1. 59a, 59b, 5, 64a ve 64b sentezlenen ürünler	75
Şekil 5.2. 79, 80, 81 ve 82 sentezlenen ürünler	76

Şekil 5.3. 94, 95, 95 ve 97 sentezlenen ürünler	77
--------------------------------------------------------------	-----------

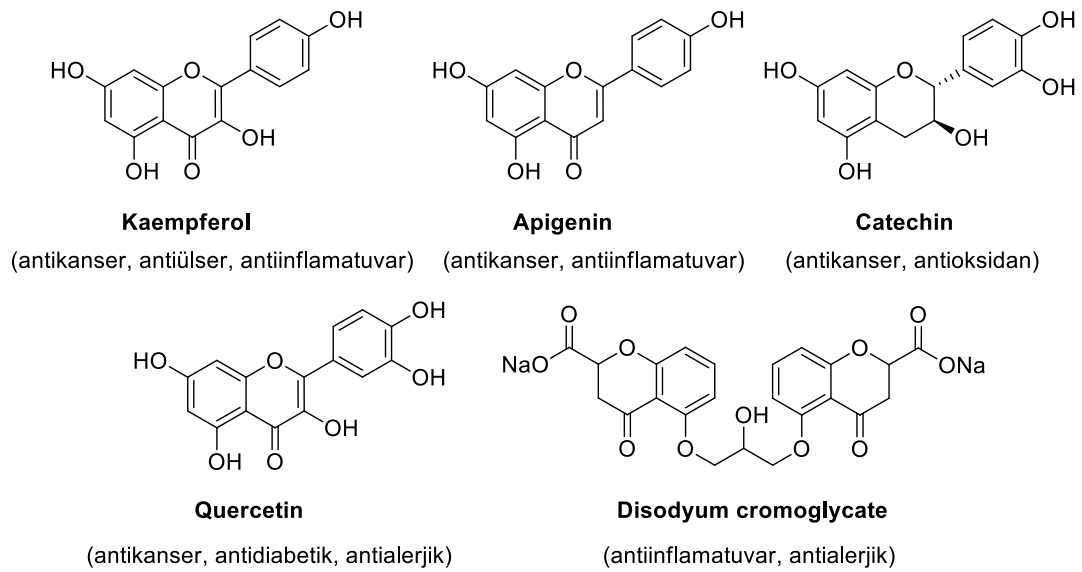
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Siddaiah ve arkadaşlarının sentezledikleri dihidrokalkon türevleri.....	10
Çizelge 3.1. 59a ve 59b'nin sentezinde ekivalente bağlı olarak belirlenen verimler	20
Çizelge 3.2. 67'nin sentezinde ekivalente bağlı olarak belirlenen verimleri.....	24
Çizelge 3.3. 91'in sentezinde ekivalente bağlı olarak belirlenen verimleri.....	30
Çizelge 3.4. 93'ün sentezinde ekivalente ve çözücüye bağlı olarak belirlenen verimleri	30

1. GİRİŞ

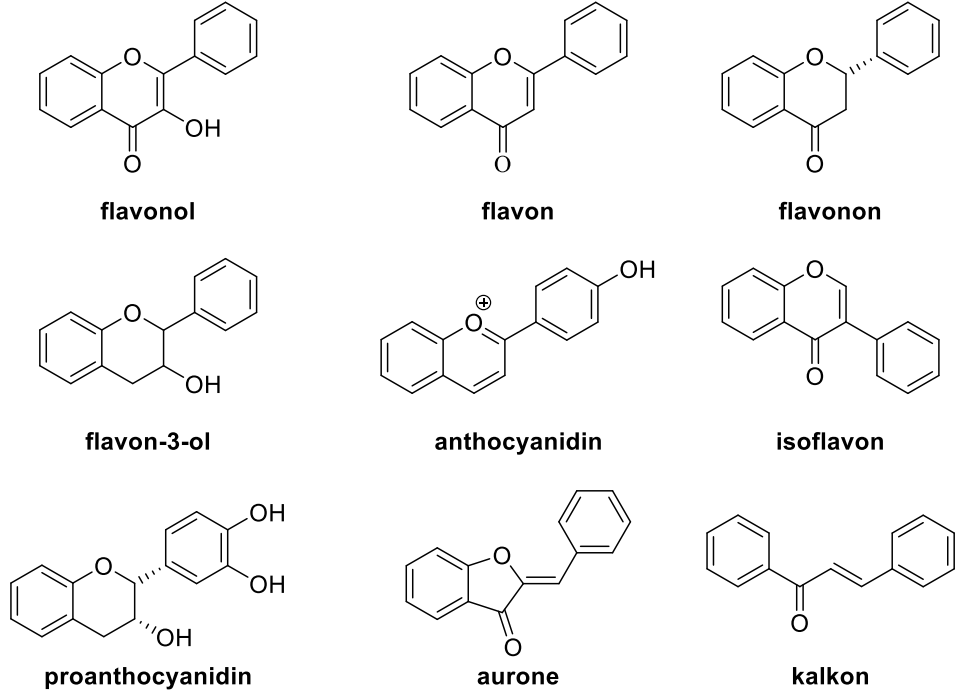
Geleneksel olarak doğal ürünler birçok hastalığın tedavisi için yeni ilaç geliştirme çalışmalarında çok önemli rol oynamaktadırlar (Tiwari *et al.* 2013). Günümüzde çok satan ilaçların yaklaşık olarak üçte biri doğal ürün veya doğal ürün analoglarıdır (Dye *et al.* 2010). Hâlihazırda doğal ürün izolasyonunun, sentezinin ve bu moleküllerin biyolojik özelliklerinin incelendiği birçok çalışma literatürde mevcuttur. Bazı başlıca familyalar, flavonoidler gibi, bu tür çalışmalarda çok önemli bir yer tutmaktadır.

Doğal ürünlerin önemli bir sınıfını oluşturan flavonoidler birçok doğal ürünün yapısında bulunan polifenolik bileşiklerin bir grubudur. Bunlar turunçgillerin ve diğer birçok besin kaynaklarının çok önemli bileşenleridir. Bilinen 8000'den fazla farklı fonksiyonel gruplar içeren yapılara sahip olan bu bileşikler insanlar tarafından düzenli olarak tüketilmektedir (Perez and Vizcaino 2010). Literatürdeki birçok çalışmada flavonoidlerin antialerjik, antiviral, antiinflamatuvar, antidiabetik, antimikrobiyal, antibakteriyal, antioksidan ve antikanser gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir (Duarte *et al.* 2001). Şekil 1.1'de biyolojik aktif flavonoidlere ait bazı bileşikler verilmiştir.



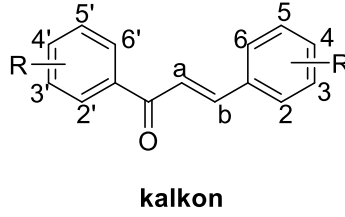
Şekil 1.1. Flavonoid iskeletine sahip bazı doğal ürünler

Flavonoidler genellikle 9 alt gruba ayrılırlar. Bunlar: flavonoller, flavonlar, flavononlar, flavon-3-ol'ler, anthocyanidinler, izoflavonlar, proanthocyanidinler, aurone'lar ve kalkonlardır (Şekil 1.2).



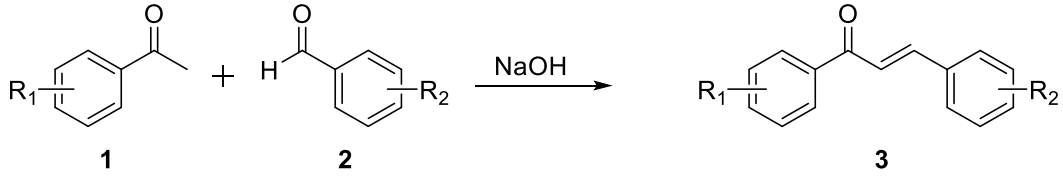
Şekil 1.2. Flavonoidlerin sınıflandırılması

Bu tez çalışması kapsamında sentezleri hedeflenen kalkonlar iki aromatik halkanın üç karbonla birbirine bağlandığı ve düz zincirinde α,β -doymamış bir karbonil veya doymuş bir karbonil grubu olan açık zincirli flavonoidlerdir (Şekil 1.1). Çoğunlukla aromatik halkada poli-hidroksi grupları ihtiva etmektedirler. Bu fenolik grupların serbest radikal söndürücü özellikleri bu tür bileşiklerin veya kalkonca zengin bitki ekstratlarının ilaç olarak ya da gıdaların bozunmasını önleyici madde olarak kullanımı ilgisini artırmaktadır.



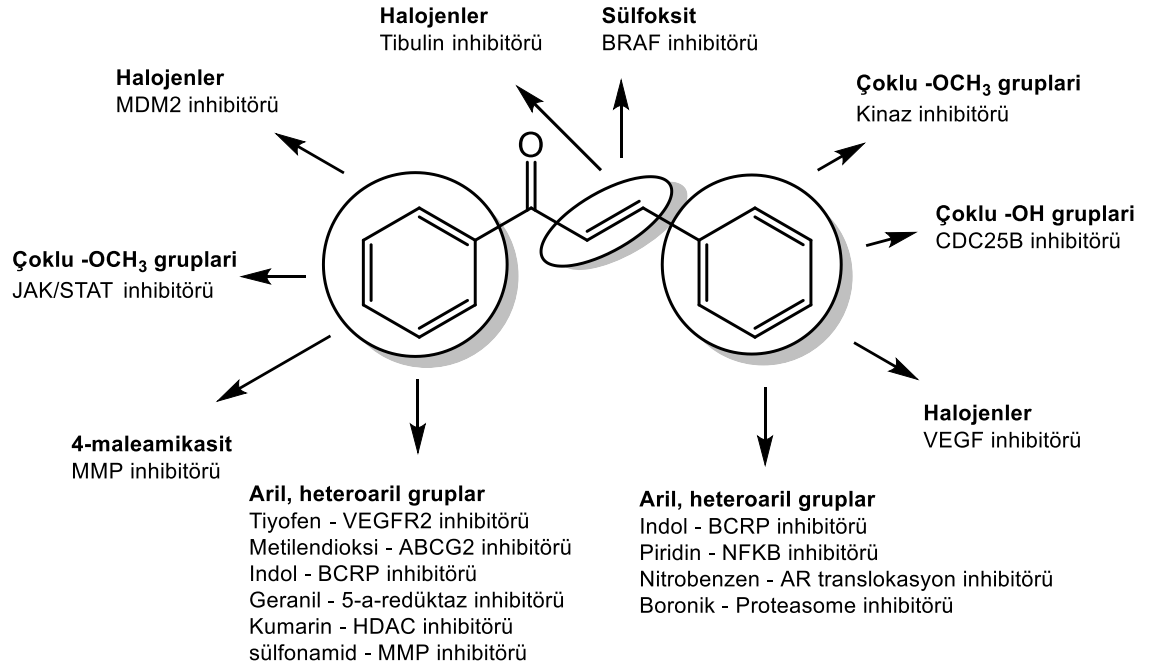
Şekil 1.3. Kalkon iskeleti

Kalkonlar ve türevleri NaOH varlığında uygun bir benzaldehit ve asetofenon'un Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlenebilmektedirler (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Kalkonların genel sentez yöntemi

Kalkon kimyası, kolay sentezleri ve çok sayıda değiştirilebilen hidrojen atomları ihtiva etmesi ile birçok türevinin hazırlanabilmesi ve ayrıca umut vaat eden antidiabetik, antineoplastik, antihipertensif, antiretroviral, antiinflamatuvar, antihistaminik, antioksidan, antimalariyal ve antikanser gibi çok sayıda biyolojik aktivite özellikleri göstermeleri bakımından 21. yüzyılda araştırmacıların devamlı ilgisini çekmektedir. Özellikle çoğu doğal ve sentetik kalkon analogları sahip oldukları inhibisyon potansiyeline bağlı olarak birçok kanser hücre hattına karşı örneğin ABCG2/Pgp/BCRP, 5 α -redüktaz, aromataz, 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz, HDAC/Situin-1, proteasome, VEGF, VEGFR-2 kinaz, MMP-2/9, JAK/STAT, CDC25B, tubulin, cathepsin-K, topoizomeraz-II, Wnt, NF- κ B, B-Raf ve mTOR vb. iyi derecede anti-kanser aktivite göstermektedirler. Kalkonların sahip oldukları fonksiyonel grup farklılıklarına göre gösterdikleri antikanser aktiviteleri şematik olarak aşağıda gösterilmektedir (Şekil 1.5).

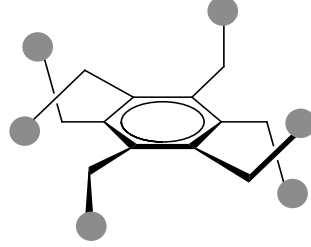


Şekil 1.5. Fonksiyonel grup farklılıklarına göre kalkonların anti-kanser aktiviteleri

Son yıllarda çoklu fonksiyonel birimleri veya grupları ihtiva eden moleküller üzerindeki çalışmalar hız kazanmıştır. Bu çoklu birimlerin merkez yapıya bağlı olduğu durumlar eşzamanlı bir etkileşim neticesinde yeni ve daha etkili biyolojik aktif moleküllerin tasarımı için önemli bir strateji oluşturmaktadır (Tupchiangmai *et al.* 2014). Çoklu birim içeren moleküller arzu edilen hedefler ile daha olumlu etkileşimlerinden dolayı klasik moleküllere göre daha fazla etki göstermektedirler (Tupchiangmai *et al.* 2014). Bu tasarım aynı zamanda hedefteki mevcut bağlanma bölgelerini uygun etkileşimli gruplar ile çeşitlendirme ve bu birimlerin tanınma prosesini kolaylaştırmaya izin vermektedir (Tupchiangmai *et al.* 2014).

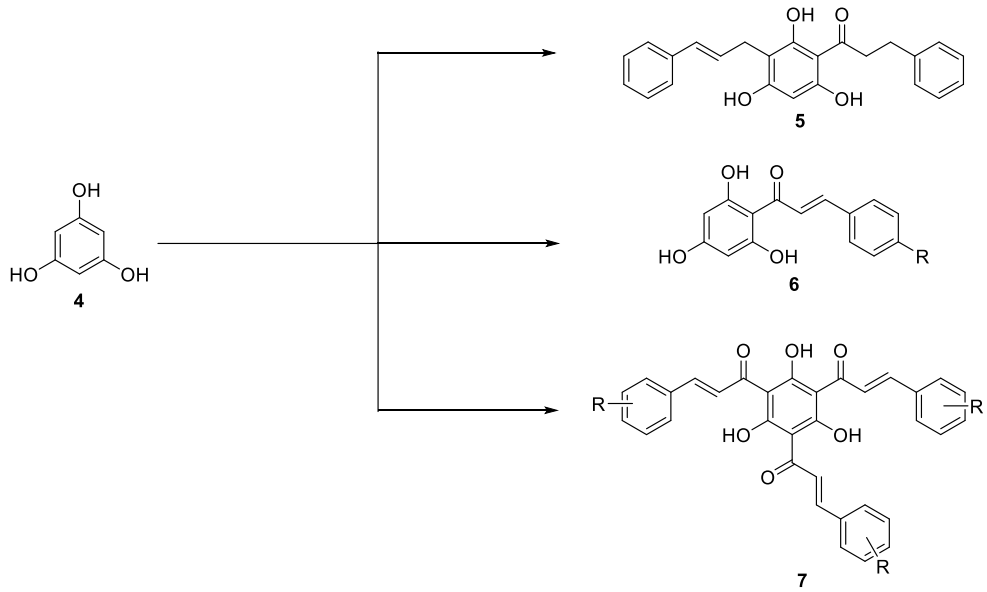
Rapor edilen birçok çalışma içerisinde hekza-süstitüe benzen türevleri önemli bir yer tutmaktadır. Sentezlerinin kolay oluşu ve benzen halkası üzerinde altı aktif grup ihtiva etmeleri bu tür molekülleri bir adım daha öne taşımaktadır. Benzen halkası incelendiğinde altı grup iki şekilde halkaya bağlanmaktadır. Birbirlerine göre meta pozisyonundaki gruplardan üç tanesi halka düzlemine göre dik pozisyonda iken diğer gruplar da tam aksi pozisyonda yönelmiştir (Şekil 1.6). Halkadaki bu konformasyon

sabitliği hedef enzimin bağlanma kısımları içerisinde olumlu sinerjik etkileşimi sağlamaktadır (Tupchiangmai *et al.* 2014).



Şekil 1.6. Hekza-süstitüe benzen halkası üzerindeki fonksiyonel grupların düzenlenmesi

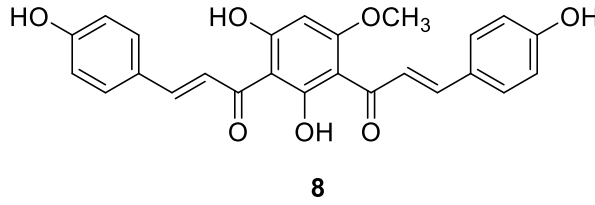
Bu tez çalışması kapsamında kalkonoid yapıda bazı bileşiklerin ve ayrıca hekza-süstitüe hedef moleküllerin sentezleri hedeflenmiştir (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Hedef bileşiklerin sentez planı

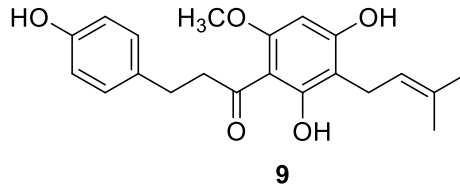
2. KURAMSAL TEMELLER

Kalkon ve dihidrokalkon türevlerinin göstermiş olduğu birçok farmakolojik özelliklerden dolayı bunlarla alakalı olarak literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Vogel *et al.* (2010) yapmış olduğu bir çalışmada bir kalkon türevi olan 3'-kumaroil-2',4,4'-trihidroksi-6'-metoksikalkon (**8**)'nin çok güçlü antioksidan aktivite gösterdiği ayrıca insan epitel hücrelerinde sitotoksik aktiviteyi artırdığı bildirilmiştir.



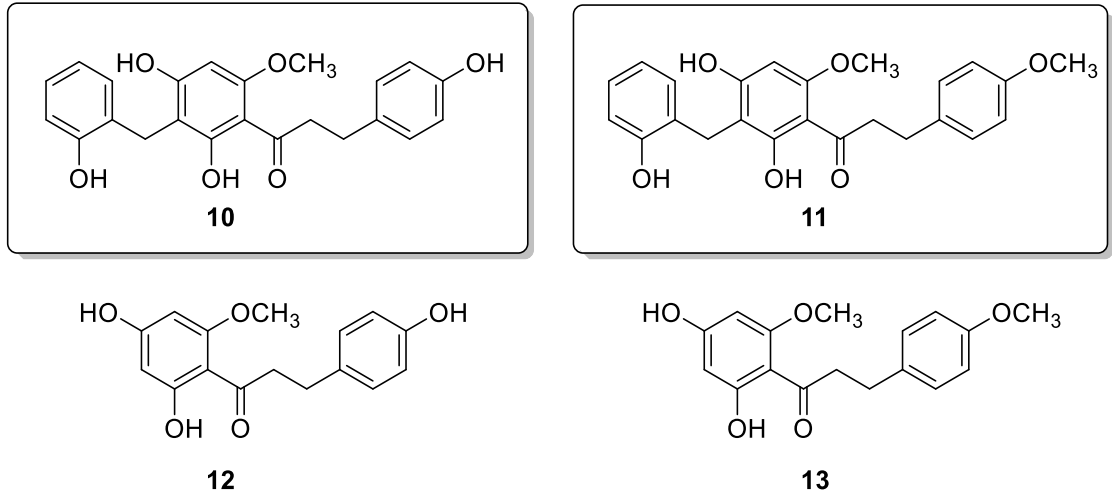
Şekil 2.1. 3'-kumaroil-2',4,4'-trihidroksi-6'-metoksikalkon (**8**) bileşiği

Başka bir çalışmada Tronina *et al.* (2013) bir dihidrokalkon türevi olan 4,2',4'-trihidroksi-6'-metoksi-3-prenil- α,β -dihidroalkon (**9**)'un cisplatinden daha yüksek oranda sitotoksik aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir.



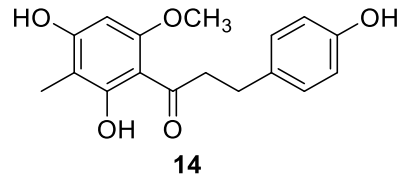
Şekil 2.2. 4,2',4'-trihidroksi-6'-metoksi-3-prenil- α,β -dihidroalkon (**9**) bileşiği.

Prawat *et al.* (2013) dihidrokalkon türevleri **10**, **11**, **12** ve **13**'ün üç insan kanser hücresine karşı sitotoksitelerini araştırmışlar ve özellikle **10** ve **11**'in çok güçlü aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



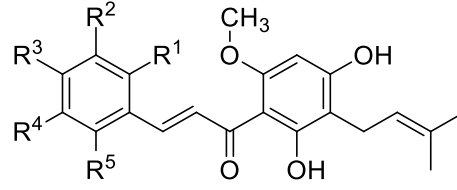
Şekil 2.3. Anti-kanser bileşikler **10**, **11**, **12** ve **13**

Diğer taraftan Guo *et al.* (2013) yaptıkları bir çalışmada dihidrokalkon türevi olan **14**'ün AMPK (Aktive olan monofosfat protein kinaz) aktivasyonu üzerindeki etkisini araştırmışlardır. AMPK, en önemli hücresel enerji sensörü ve metabolik homeostazın temel düzenleyicisidir. Bu yüzden diyabet ve buna bağlı hastalıklarla ilgili çalışmalarda önemli bir rol oynamaktadır (Zang *et al.* 2009). Yaptıkları çalışma sonucunda bileşik **14**'ün AMPK'nın fosforillenmesi üzerinde önemli bir destekleyici etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.



Şekil 2.4. **14** bileşiğinin yapısı

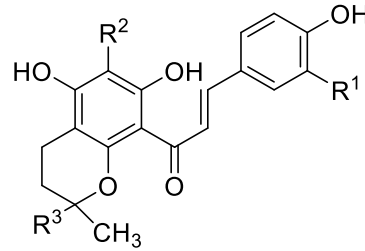
Yakın zamanda Zhang *et al.* (2015) kalkon yapısına sahip bazı doğal ürünler ve bunların sentetik analogları üzerinde çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada Xanthohumol ve on üç yeni türevinin sentezleri yapılmış ve anti kanser aktivite incelenerek bu bileşiklerin anti kanser aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir.



15 (Xn)	R ¹ = H	R ² = H	R ³ = OH	R ⁴ = H	R ⁵ = H
16	R ¹ = H	R ² = H	R ³ = OMe	R ⁴ = H	R ⁵ = H
17	R ¹ = H	R ² = OMe	R ³ = OH	R ⁴ = H	R ⁵ = H
18	R ¹ = H	R ² = OH	R ³ = OH	R ⁴ = H	R ⁵ = H
19	R ¹ = OMe	R ² = H	R ³ = H	R ⁴ = H	R ⁵ = H
20	R ¹ = H	R ² = OMe	R ³ = OMe	R ⁴ = H	R ⁵ = H
21	R ¹ = OMe	R ² = OMe	R ³ = OMe	R ⁴ = H	R ⁵ = H
22	R ¹ = OMe	R ² = H	R ³ = OMe	R ⁴ = OMe	R ⁵ = H
23	R ¹ = H	R ² = OMe	R ³ = OMe	R ⁴ = OMe	R ⁵ = H
24	R ¹ = H	R ² = H	R ³ = Cl	R ⁴ = H	R ⁵ = H
25	R ¹ = H	R ² = H	R ³ = NO ₂	R ⁴ = H	R ⁵ = H
26	R ¹ = H	R ² = H	R ³ = CF ₃	R ⁴ = H	R ⁵ = H

Şekil 2.5. Anti-kanser aktivite gösteren Xanthohumol ve bazı türevleri

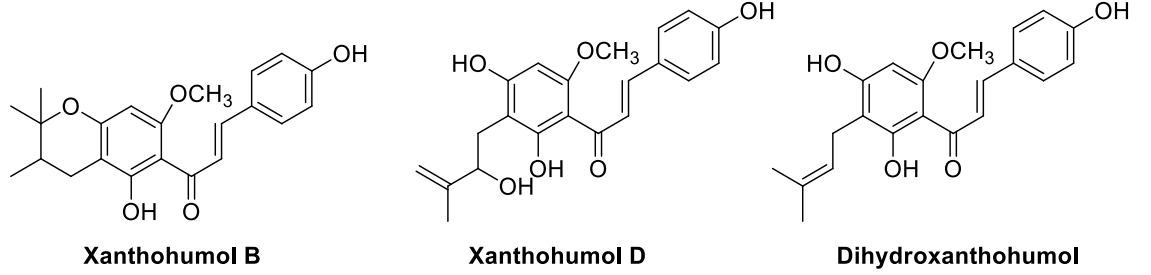
Daikonya *et al.* (2004) yapmış oldukları bir çalışmada kalkon türevlerinden olan Mallotophilippens C, D, E doğal ürünlerini *Mallotus philippinensis* meyvesinden izole etmişler ve bunların antiinflamatuvar etki gösterdiklerini rapor etmişlerdir.



- 27 C** R¹ = H R² = CH₂CH=C(CH₃)CH₂CH₂CH=C(CH₃)₂ R³ = CH₃
28 D R¹ = OH R² = CH₂CH=C(CH₃)CH₂CH₂CH=C(CH₃)₂ R³ = CH₃
29 E R¹ = OH R² = CH₂CH=C(CH₃)₂ R³ = CH₂CH=C(CH₃)₂

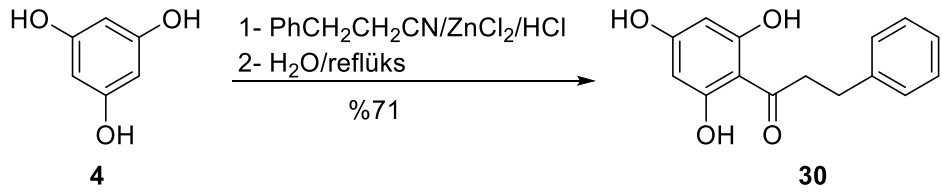
Şekil 2.6. Mallotophilippens C, D, E doğal ürünleri

Başka bir çalışmada ise Xanthohumol B, D ve dihydroxanthohumol doğal ürünlerinin nitrik oksit inhibisyonunda antiinflamatuvar aktivitesine bakmışlar ve sonuç olarak bu doğal ürünlerin de antiinflamatuvar etkiye sahip olduklarını bildirmişlerdir (Zhao *et al.* 2003).



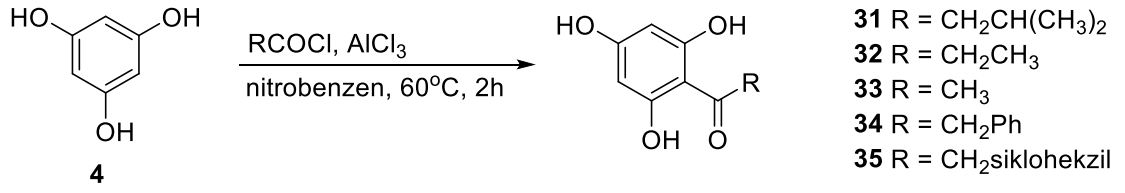
Şekil 2.7. Xanthohumol B, D ve Dihydroxanthohumol doğal ürünleri

Literatürde 1,3,5-trihidroksibenzen'in açılması bilinmektedir. Birkaç farklı yöntem kullanılarak **4** bileşiğinin açılması rahatlıkla yapılabilmektedir. Mustafa ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada Houben-Hoesch reaksiyonu olarak bilinen bir metotla Lewis asit olarak $ZnCl_2$ varlığında uygun nitril bileşiği ve HCl ile **4** bileşiğinin açılması oldukça yüksek bir verimle gerçekleştirilmiştir (Mustafa *et al.* 2003) (Şekil 2.8).



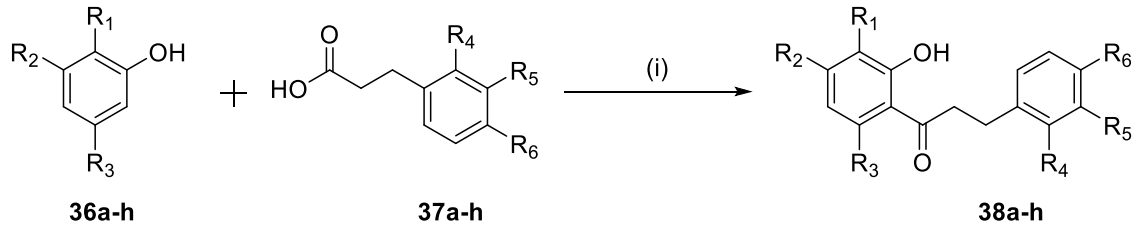
Şekil 2.8. Houben-Hoesch reaksiyonu

Bir başka çalışmada Lin *et al.* (2006) uygun açıl klorürler kullanarak **4** bileşiği için mono açılasyon ürününü iyi verimlerle elde etmişlerdir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. 1,3,5-trihidroksibenzen (**4**) bileşiğinin Friedel-Crafts açılması

Siddaiah *et al.* (2006) BF₃-OEt₂ varlığında uygun dihidrosinnamik asit türevleri kullanarak Friedel-Crafts açılması reaksiyonu ile **4**'ün mono açılması iyi verimlerle gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.10). Bu çalışmada dihidrokalkon türevleri olan **38a-h** yapısındaki bileşikler uygun fenol ve dihidrosinnamik asit bileşiklerinden çıkılarak BF₃.OEt₂ varlığında Friedel-Crafts açılması ile elde edilmişlerdir. Burada kullandıkları BF₃.OEt₂ bileşiğini hem bir Lewis asiti hem de reaksiyon çözücüsü olarak kullanmışlardır. Uyguladıkları bu yöntemde fenolik hidroksil gruplarını koruma ihtiyacı duymamışlardır (Siddaiah *et al.* 2006). Elde ettikleri sonuçlar Şekil 2.10'da gösterilmektedir.

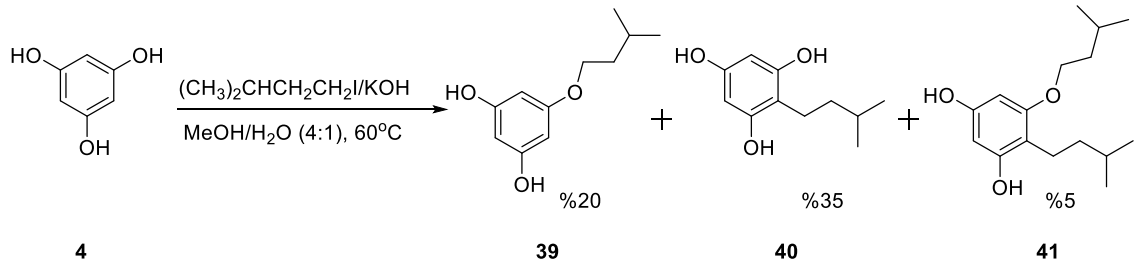


Şekil 2.10. Reaktifler ve koşullar: (i) BF₃.Et₂O, 80-90 °C, 90 dakika % 30-71

Çizelge 2.1. Siddaiah ve arkadaşlarının sentezledikleri dihidrokalkon türevleri

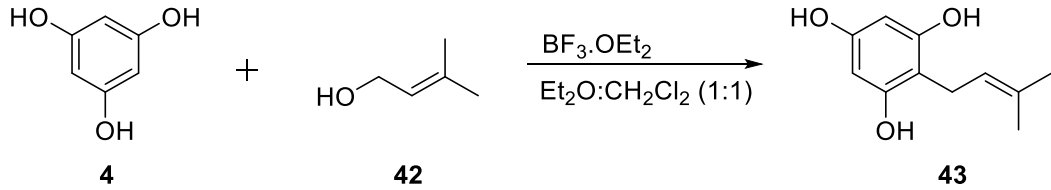
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Verim (%)
a	H	OH	H	H	H	OH	62
b	H	OH	H	H	H	OCH ₃	71
c	H	OH	H	H	OH	OH	55
d	H	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃	68
e	H	OH	H	OCH ₃	H	OCH ₃	61
f	OH	OH	H	H	H	OH	58
g	OH	OH	H	H	H	OCH ₃	65
h	H	OH	OH	H	H	OH	30

1,3,5-trihidroksibenzen (**4**) bileşiğinin alkilasyonu da yine literatürde bilinen bir reaksiyondur. Bu reaksiyon hem uygun alkil halojenürler kullanılarak hem de uygun alkollerden çıkılarak yapılabilmektedir. Bharate *et al.* (2007) yapmış oldukları çalışmada KOH varlığında bir alkil halojenür ile **4** bileşiğini reaksiyona tabi tutarak alkilasyonu gerçekleştirmişlerdir. Fakat burada tam bir seçicilik elde edilememiştir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. 1,3,5-trihidroksibenzen (**4**)'in alkilasyonu

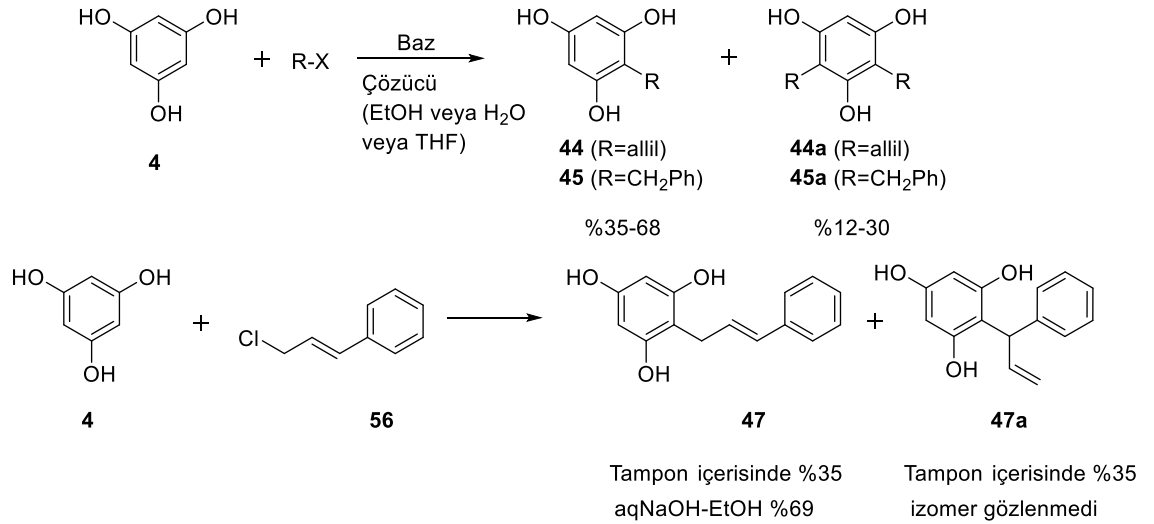
Bir başka çalışmada Osorio *et al.* (2012), **4** bileşiğinin alkilasyonunu uygun alkolden çıkarak $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ varlığında fakat düşük verimlerle başarmışlardır (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. 1,3,5-trihidroksibenzen (**4**)'in alkilasyonu

Gissot *et al.* (2004) geliştirmiş oldukları bir yöntemle **4** bileşiğinin alkilasyonunu alilik, benzilik ve sinnamil halojenürler kullanarak iyi verimlerle gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.13). Her iki reaktifin de asite duyarlı olmasından dolayı bundan önce yapılan çalışmalarda elde edilen **47** tipi bileşikler oldukça düşük verimlerle elde edilmişlerdir. Sinnamil halojenürle yapılan alkilasyonda her iki izomer **47** ve **47a**'nın aynı oranda oluşması da reaksiyon verimini etkileyen diğer bir faktör olarak açıklanmıştır. Alilik ve benzilik halojenürler kullanıldığında reaksiyon tampon içerisinde yüksek verimlerle

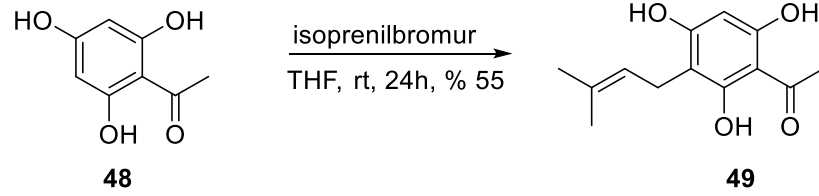
yürürken sinnamil halojenür kullandıklarında yine tampon içerisinde her iki izomerin de oluşmasından dolayı aynı verimlere ulaşamamışlardır. Diğer taraftan sulu NaOH-EtOH karışımında bu reaksiyonu gerçekleştirdiklerinde izomer **47**'i % 69 gibi iyi verimle sentezleyebilmişlerdir. Buradaki bu seçiciliğe birçok faktörün neden olabileceği belirtmişlerdir. Bu etkilerden özellikle çözücü etkisi üzerinde durarak reaksiyonları hem EtOH hem de su içerisinde gerçekleştirmişlerdir. Reaksiyonu etanol içerisinde yaptıklarında tam bir seçicilik ve yüksek verim elde etmişlerdir. Bunu da artan etanol miktarının çözücünün dielektrik sabitini azaltacağı ve dolayısıyla iyonların ayrışmasının etanolün yüksek konsantrasyonlu olduğu çözeltilerde daha az olacağı ile açıklamışlardır. Böylelikle hem fenolatın hem de sinnamil halojenürün karşıt iyonlarının reaksiyon boyunca aynı reaksiyon ortamında bulunmasının yalnızca izomer **47**'in oluşmasına yol açtığı sonucuna varmışlardır. Diğer taraftan reaksiyon su içerisinde yapıldığında güçlü hidrofobik etki ve yüksek kohezif enerji (sıvı haldeki molekülleri bir arada tutma enerjisi) yoğunluğundan dolayı diğer izomerin de oluştuğunu gözlemlemişlerdir (Gissot *et al.* 2004) (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. 1,3,5-trihidroksibenzen (**4**)'in seçici mono C-alkilasyonu

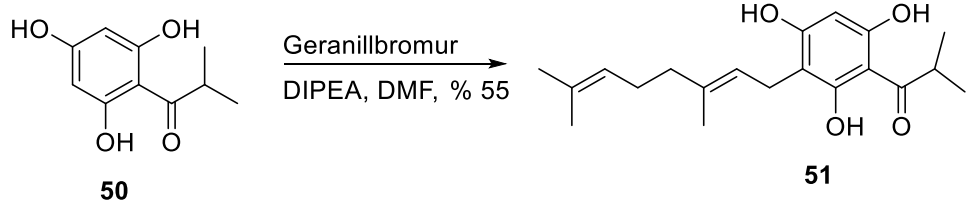
Yaptığımız literatür çalışmasında **4**'ün açılması sonucunda elde edilen bileşikle ilgili olarak mono alkilasyon çalışmalarını da görmekteyiz. Rao ve arkadaşlarının (2011)

yapmış oldukları çalışmada 2,4,6-trihidroksiasetofenon (**48**) THF içerisinde izoprenilbromür ile reaksiyona tabi tutularak % 55 verimle mono alkilasyon ürünü **49**'u elde etmişlerdir (Şekil 2.14).



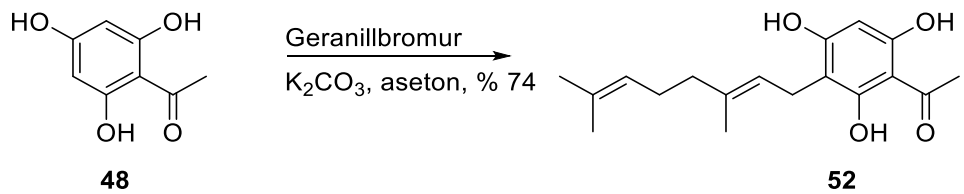
Şekil 2.14. 2,4,6-trihidroksiasetofenon (**48**)'in mono alkilasyonu

Başka bir çalışmada Wang ve Lee (2011), **50** bileşiğinin mono alkilasyonunu DMF içerisinde DIPEA varlığında geranilbromür kullanarak % 55 verimle başarmışlardır (Şekil 2.15).



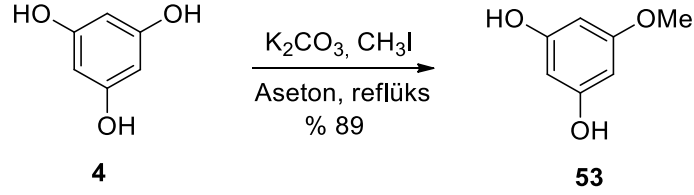
Şekil 2.15. **50** bileşiğinin mono alkilasyonu

Yine Lee *et al.* (2008) yaptıkları benzer bir çalışmada ise **48** bileşiği aseton içerisinde K_2CO_3 varlığında geranilbromür ile muamele edilmiş ve **52** bileşiği % 74 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.16.).



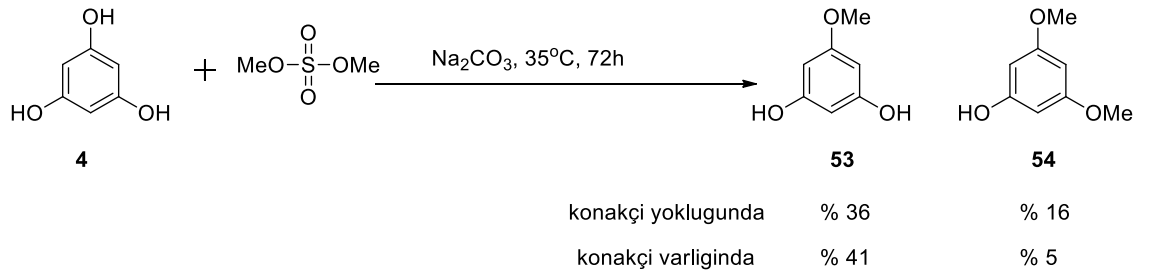
Şekil 2.16. 2,4,6-trihidroksiasetofenon (**48**)'in mono alkilasyonu.

4 bileşiğinin seçici O-metilasyonu literatürde bilinmektedir. 1,3,5-trihidroksibenzen (**4**)'ün seçici O-metilasyonu için geliştirdiği yöntemde K_2CO_3 varlığında ve susuz aseton içerisinde **4** bileşiği ile metil iyodürü reaksiyona tabi tutarak mono-metoksi ürün (**53**)'ü % 89 gibi yüksek bir verimle elde etmiştir (Vercauteren 2009) (Şekil 2.17.).



Şekil 2.17. 1,3,5-trihidroksibenzen (**4**)'ün seçici O-metilasyonu

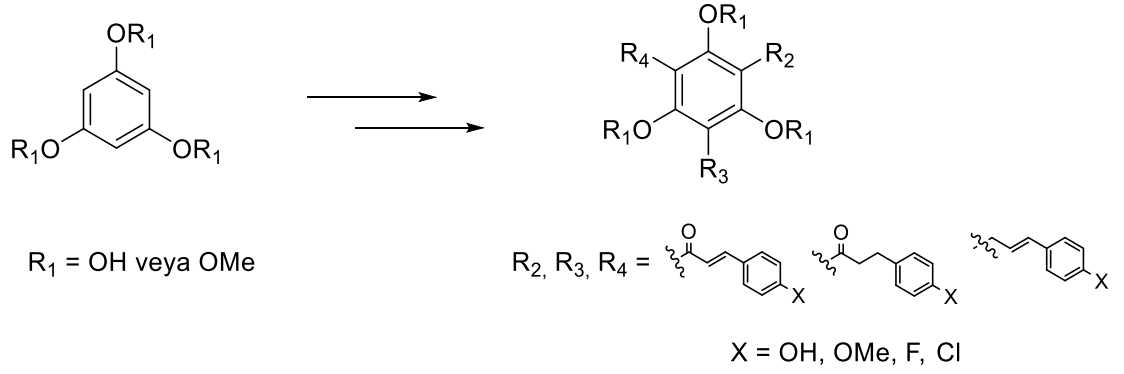
Rezaei-Seresht *et al.* (2013) bir supramoleküler konakçı (host: Glycoluril) varlığında/yokluğunda ve metilleyici reaktif olarak da Me_2SO_4 kullanarak **4** bileşiğinin seçici O-metilasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Burada kullandıkları konakçı (host) molekülü Glycoluril'ü iki basamakta benzil türevinden çıkararak hazırlayabilmektedirler. Yapmış oldukları teorik çalışmada meydana gelen konakçı-misafir (host-guest) kompleksinde **4** bileşiğindeki iki hidroksil grubunun konakçı molekülündeki iki karbonil grubu ile hidrojen bağı yapmış olduğundan dolayı serbest haldeki $-OH$ grubu üzerinden O-metilasyon reaksiyonunun yapılabileceğini öngörmüşlerdir. Dolayısıyla Glycoluril'ün bağlanma özelliklerini incelediklerinde **4** bileşiğinin iyi bir substrat olduğunu tespit etmişlerdir (Rezaei 2013) (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Supramoleküler konakçı (host) kullanılarak gerçekleştirilen seçici O-metilasyon

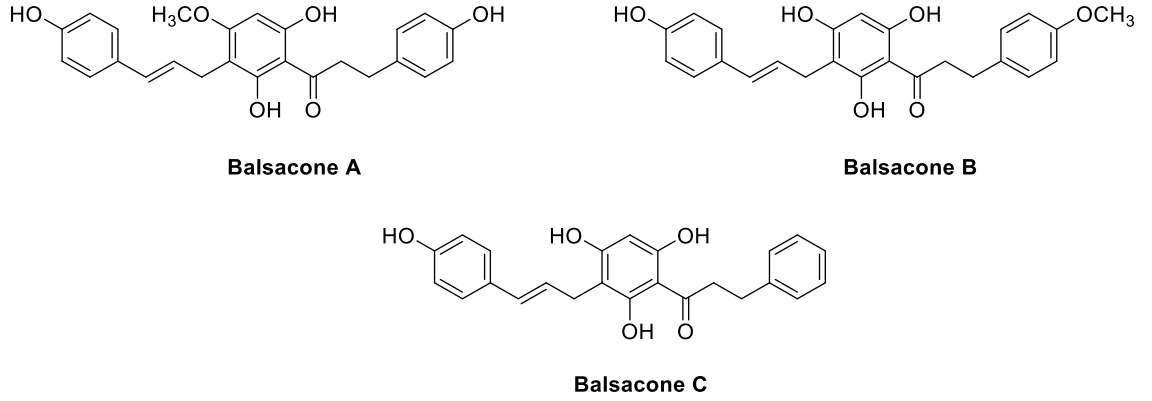
3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu tez çalışması kapsamında 1,3,5-trihidroksibenzen (**4**) ve 1,3,5-trimetoksibenzen (**66**) çekirdeği ihtiva eden kalkonoid yapıları on bir tane bileşiğin sentezleri gerçekleştirildi. Elde edilen bileşiklerin tamamı biyolojik aktivite çalışmaları için ortak çalışma grubuna gönderildi. Bileşiklerin aktivite çalışmaları hâlâ devam ettiğinden bu tez kapsamına alınamamıştır.



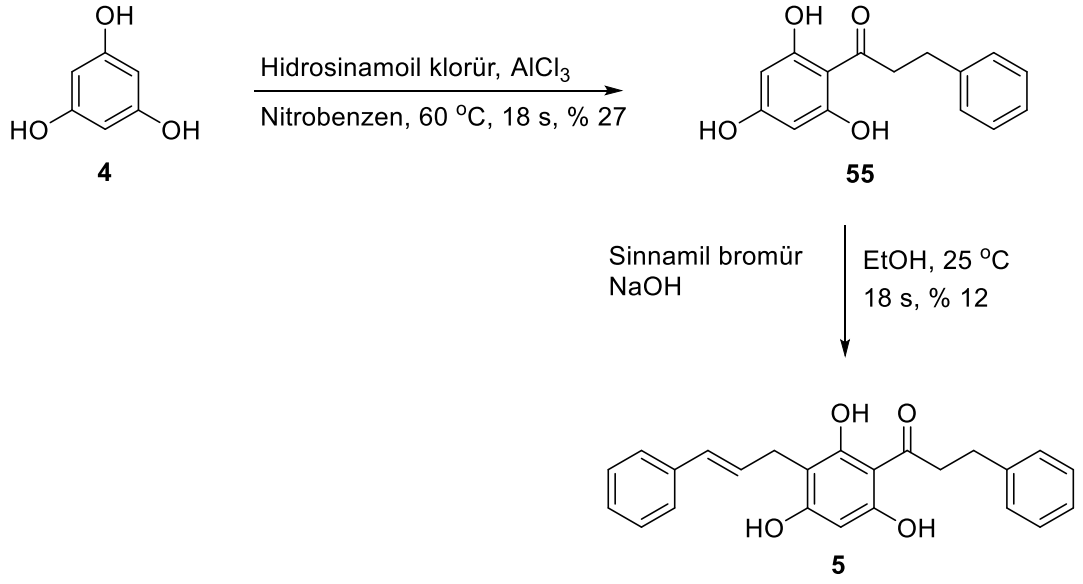
Şekil 3.1. Genel sentez planı

İlk olarak doğal ürünler Balsacone **A**, **B** ve **C**'nin sentezleri üzerinde çalışıldı (Şekil 3.1). Kalkonoid yapısı ihtiva eden bu moleküllerin yapılacak sentezleri ile literatürdeki ilk sentezlerinin gerçekleştirilmesi hedeflendi.



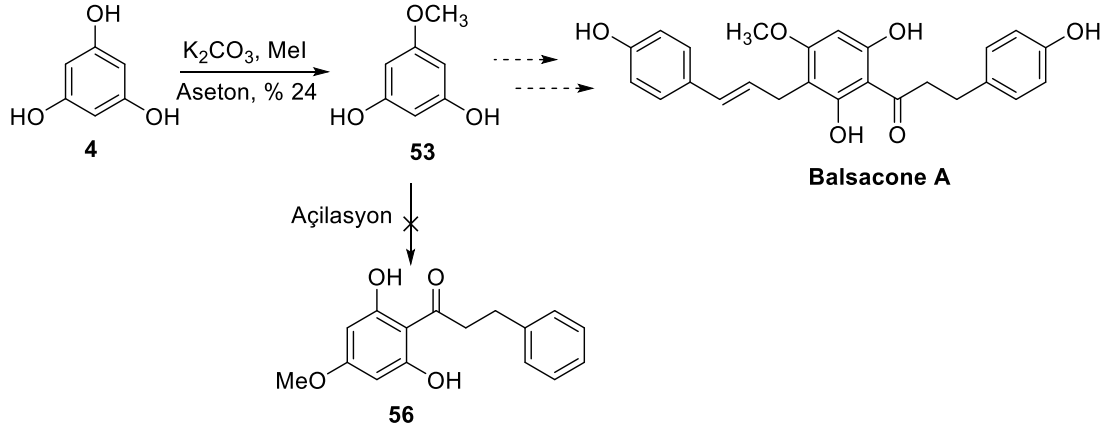
Şekil 3.2. Doğal ürünler Balsacone **A**, **B** ve **C**.

Bunun için 1,3,5-trihidroksibenzen (Phloroglucinol) (**4**) çıkış bileşiği olarak kullanılarak doğal ürünlerin iki kademede sentezlenmesi hedeflendi. Phloroglucinol (**4**)'ün önce uygun sinnamoilklorürler ile açılması ve daha sonra da uygun sinnamil halojenürler ile alkilasyonu neticesinde hedef ürüne ulaşılması planlandı. Öncelikle nonsüstitüe doğal ürün türevi olan **5** sentezlenerek ana iskelet yapısına ulaşılma istendi. Bunun için Phloroglucinol (**4**), AlCl_3 varlığında hidrosinnamoil klorür ile 60°C 'de açılma reaksiyonuna tabi tutularak % 27 verimle **5** bileşiği sentezlendi. Elde edilen molekülün düşük verimde oluşmasından dolayı reaksiyon şartlarında birtakım değişiklikler yapılması suretiyle verimin artırılması düşünüldü. Fakat denenen tüm farklı reaksiyon şartlarına (ekivalent, sıcaklık, reaksiyon süresi vb.) rağmen verim iyileştirilemedi. Daha sonra **55** bileşiğinin uygun sinnamil halojenür ile alkilasyon reaksiyonu denendi. Bu amaçla **55** bileşiği ile sinnamilbromür, NaOH varlığında etanol içerisinde reaksiyona tabi tutuldu ve **5** bileşiği % 12 verim ile elde edildi. Böylelikle doğal ürünler Balsacone **A**, **B** ve **C**'nin ana iskelet yapısını ihtiva eden türevi olan **5** bileşiği sentezlenmiş oldu (Şekil 3.3). Molekülün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları incelendiğinde yapıyla uyumlu olduğu görülmektedir. Merkez aromatik halkadaki proton 5.90 ppm civarlarında singlet verirken, benzilik CH_2 protonları da 3.60 ppm'de dublet vermektedir.



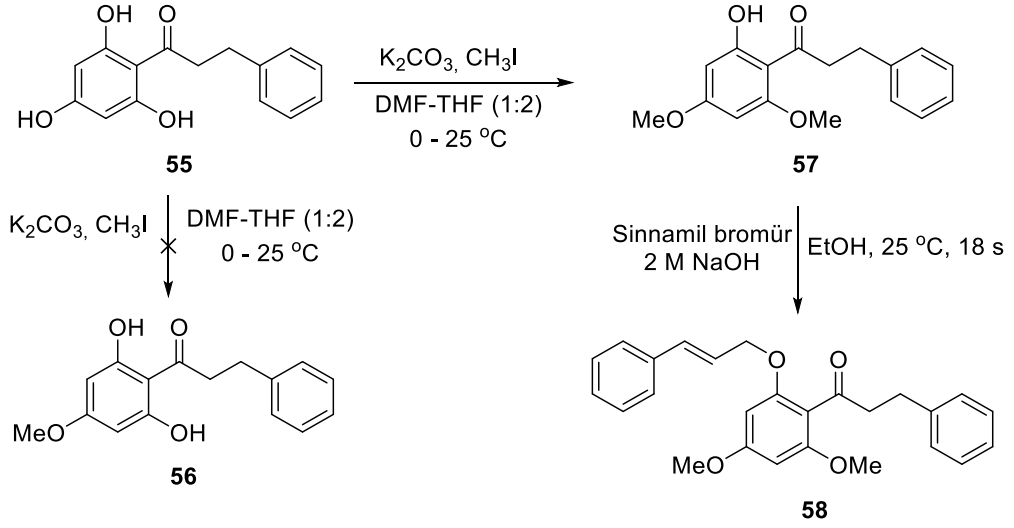
Şekil 3.3. **5** bileşiğinin sentezi

Ana iskelet yapısını ihtiva eden **5** bileşiğinin elde edilmesi ile doğal ürün Balsacone **A**'nın sentezlenmesi çalışmalarına geçildi. Yapı incelendiğinde Balsacone **A** molekülünde ortadaki aromatik halkada iki hidroksil grubu ile birlikte bir de $-\text{OMe}$ grubu bulunmaktadır. Dolayısıyla bu moleküllerin sentezi için çıkış bileşiği olarak kullanılan Phloroglucinol (**4**)'ün önce **53** molekülüne dönüştürülüp daha sonra uygun reaktifler ile açilasyon ve alkilasyon reaksiyonlarına tabi tutulması gerekmektedir. Bu amaçla Phloroglucinol (**4**) literatürde bilinen bir yöntem kullanılarak (Vercauteren 2010) MeI ile muamele edilmek suretiyle seçici olarak monometilasyon yapılarak **53** bileşiğine dönüştürüldü. Daha sonra bu molekül üzerinden gerçekleştirilen açilasyon reaksiyonlarından herhangi bir sonuç elde edilemedi (Şekil 3.4).



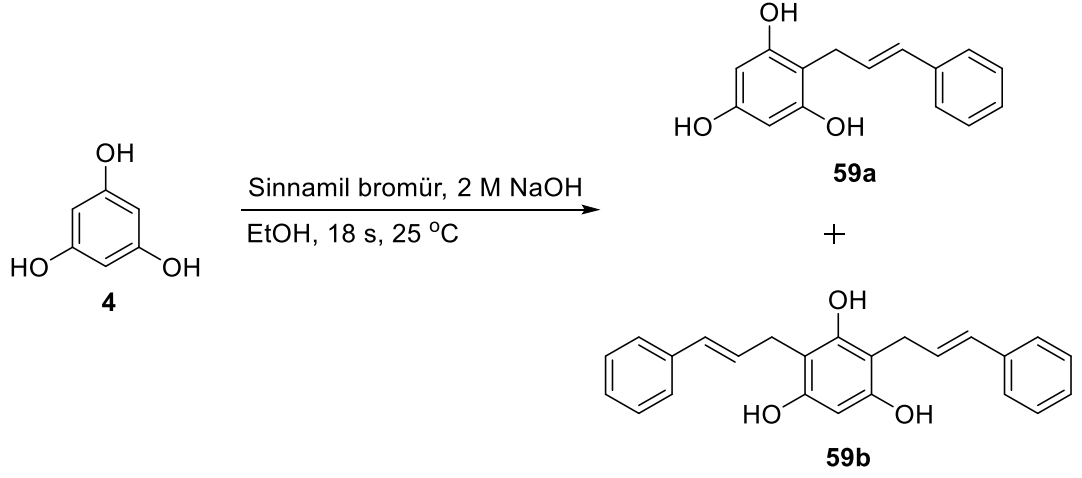
Şekil 3.4. Balsacone A bileşiğinin sentez planı

4 bileşiğinin sentezinde kullanılan yöntem kullanılarak **56** bileşiği sentezlenemeyince farklı bir yöntem izlendi. Bunun için daha önce sentezlenen **55** numaralı bileşik kullanarak Balsacone A doğal ürününün sentezlenmesi planlandı. Önce açilasyon ürünü olan **55** bileşiğine mono metilasyon denendi. Bu reaksiyon sonucunda seçimli olarak istenilen mono-metilleme ürünü **56** bileşiği sentezlenemedi. Reaksiyon sonucunda bis-metilleme ürünü olan **57** bileşiği elde edildi. **57** bileşiği NaOH varlığında sinamil bromürle reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon sonucu olarak C-alkilasyon ürünü yerine O-alkilasyon ürünü olan **58** bileşiği sentezlendi. Bu denemelerin sonucunda hedeflenen Balsacone A doğal ürünü sentezlenemedi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. **58** bileşiğinin sentezi

Yukarıda bahsedilen yöntemler ile hedeflenen bileşik Balsacone **A** sentezlenemediğinden yeni bir strateji geliştirilmek istendi. Bunun için phloroglucinol (**4**)'ün önce uygun sinnamil halojenürler ile alkilasyonunun gerçekleştirilmesi ve daha sonra elde edilecek ürün üzerinden açılasyon denenmesi düşünüldü. Bu amaçla phloroglucinol (**4**), MeOH içerisinde oda sıcaklığında NaOH varlığında sinnamil bromür ile reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon neticesinde beklenen mono alkilasyon ürünü **59a**'nın yanında **59b**'nin de oluştuğu gözlemlendi. Her iki ürüne ait NMR spektrumları incelendiğinde yapı ile uyumlu oldukları gözlemlendi. Şöyleki **59a** bileşiğinin NMR spektrumundaki $-CH_2$ protonlarındaki 2 protonun integrasyonu ile merkez aromatik halkadaki 2 protonun integrasyonunun eşit olması mono-alkilasyon ürünü oluştuğunu göstermektedir. Diğer taraftan **59b** bileşiğinin NMR spektrumunda ise metilenik protonlara ait integrasyonun aromatik halkadaki protonun integrasyonunun 4 katı olması bis-alkilasyon ürünün oluştuğunu göstermektedir.



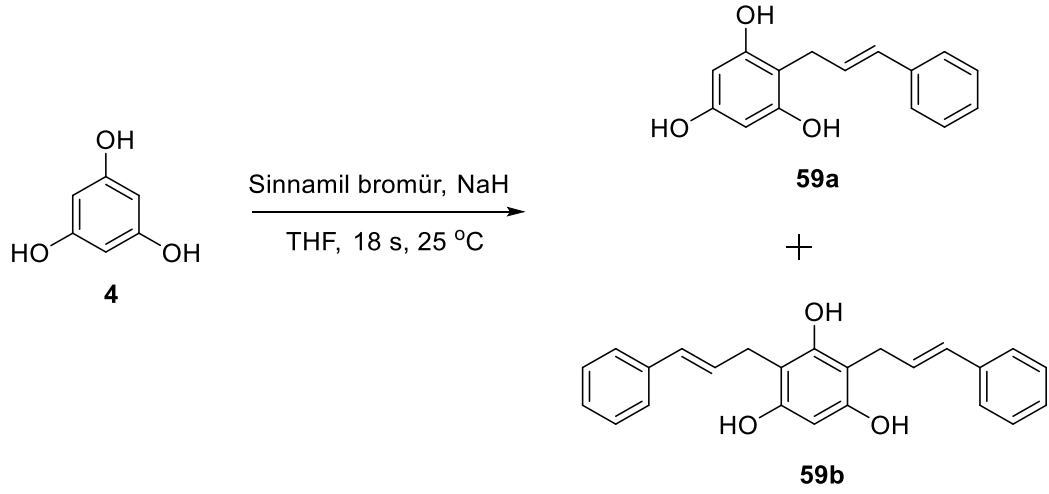
Şekil 3.6. 59a ve 59b bileşiklerin sentezleri

Alkilasyon reaksiyonu denemelerinde elde edilen mono alkilasyon ürününü daha yüksek verimle sentezleyebilmek için reaksiyon şartlarında değişiklikler yapılmak suretiyle bazı denemeler gerçekleştirildi (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. 59a ve 59b'in sentezinde ekivalente bağlı olarak belirlenen verimler

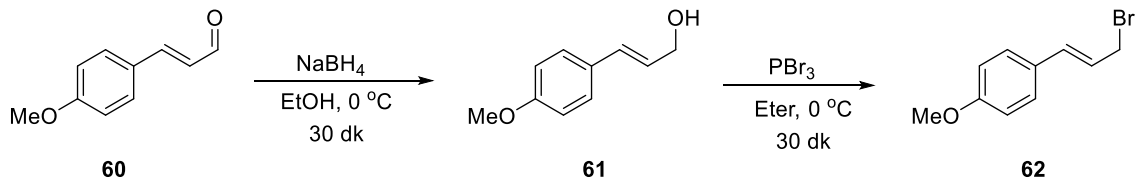
NaOH	Sinnamil bromür	Mono ürün (59a)	Bis ürün (59b)
2.0 ek	0,33 ek	-	-
2.0 ek	1.5 ek	% 10	-
1.25 ek	1.25 ek	% 25	% 16

Bu denemelerin sonucunda mono-alkilasyon ürünü olan 59a en yüksek % 25 verimle elde edildi. Yapılan çalışmalarda verim artırılamadığından reaksiyonlar şartları değiştirildi. Alkilasyon çalışmaları, ortamdaki nemin ve diğer unsurların reaksiyonu etkileyebileceği düşünülerek inert ortamda NaH varlığında THF içinde gerçekleştirildi. Öncelikle NaH üzerine THF ilave edildi ve daha sonra Pholorglucinol (4)'ün THF içerisindeki çözeltisi reaksiyon ortamına ilave edildi. Bu süspansiyona oda sıcaklığında sinnamilbromür ilave edildi. Bu reaksiyon şartlarında mono-alkilasyon ürünü 59a % 5 verimle ve bis-alkilasyon ürünü 59b % 10 verimle sentezlendi.



Şekil 3.7. **59a** ve **59b** bileşiklerinin sentezleri

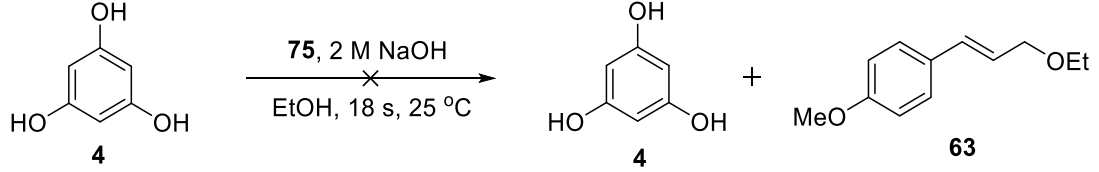
Balsacone **A** yapısı incelendiğinde, bu molekülü elde edebilmek için hem alkilasyon hem de açılasyon reaksiyonunu para pozisyonunda metoksi grubu ihtiva eden sinnamil bromür ve sinnaoiklorürler kullanılarak gerçekleştirmek gerekmektedir. *p*-Metoksisinnamilbromür ticari olarak satılmamaktadır. Bunun için *p*-metoksisinnamaldehit'ten çıkılarak *p*-metoksisinnamil bromür iki kademedede elde edildi. İlk olarak uygun sinnaomaldehit 0 °C'de NaBH₄ ile alkole indirgendi ve daha sonra elde edilen alkol **62** PBr₃ ile ilgili sinnamilbromüre dönüştürüldü.



Şekil 3.8. **62** bileşiğinin sentezi

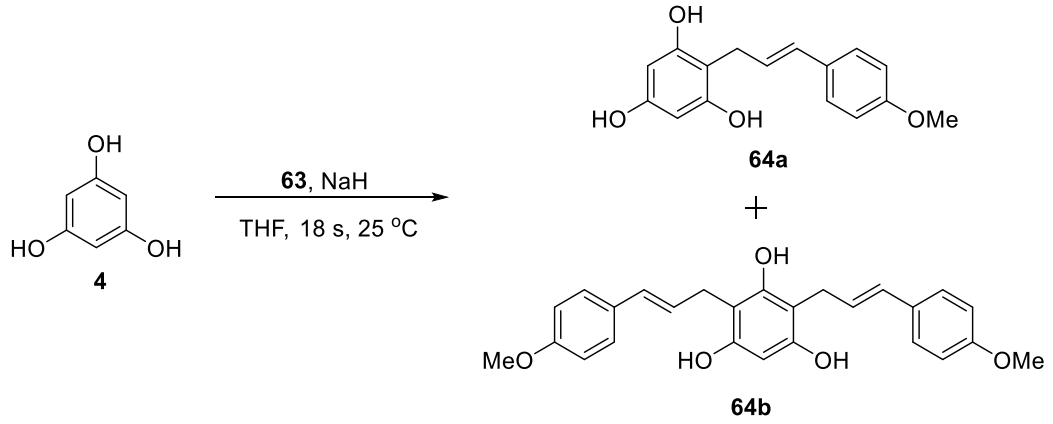
Sentezlenen **62** bileşiği ile önceden optimize edilen şartlarda alkilasyon çalışmalarına başlandı. Phloroglucinol (**4**) EtOH içerisinde çözüldü ve üzerine 2 M NaOH ilave edildi. Daha sonra **62** bileşiği karışıma ilave edildi. Alınan ¹H-NMR spektrumunda istenilen ürünün oluşmadığı görüldü. Reaksiyon sonucunda çıkış bileşiği phloroglucinol (**4**)'ün bir miktarı geri kazanıldı ve **63** bileşiği elde edildi. **62** bileşiği

çıkış bileşiğimiz olan phloroglucinol (**4**)'den daha reaktif olduğu için reaksiyon ilk olarak **62** ile çözücü arasında gerçekleşmektedir.



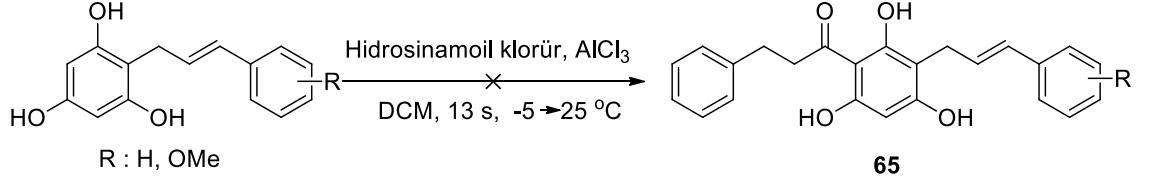
Şekil 3.9. **63** bileşiğinin sentezi

Bu reaksiyonun gerçekleştirilememesi üzerine reaksiyon şartlarının değiştirilmesine karar verildi. Reaksiyonların ortamdaki sudan etkilenebileceği düşüncesiyle inert ortamda denemeler yapıldı. 2 M NaOH yerine NaH kullanıldı. NaH'ün THF içerisindeki süspansiyonuna Phloroglucinol (**4**) ilave edildi. Oda sıcaklığında gerçekleşen reaksiyonda mono-alkilasyon ürünü **64a** % 16 verimle ve bis-alkilasyon ürünü **64b** ise % 10 verimle sentezlendi.



Şekil 3.10. **64a** ve **64b** bileşiklerinin sentezleri

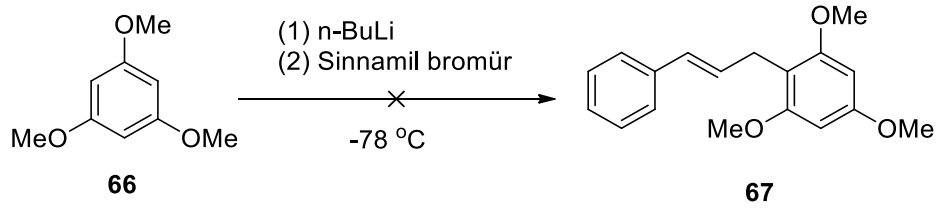
Bu reaksiyon sonucunda elde edilen mono-alkilasyon ürünleri **59a** ve **64a** ile açılasyon çalışmalarına başlandı. Mono-alkilasyon ürünü **59a** üzerine -5 °C'de kuru DCM içerisinde AlCl₃ eklendi ve daha sonra hidrosinamoilklorür ilave edildi. Fakat reaksiyon asitlendirilip ekstraksiyon yapıldıktan sonra alınan ¹H-NMR spektrumunda ne çıkışa ne de ürüne ait sinyaller tespit edilemedi.



Şekil 3.11. **65** bileşiğinin sentezi planı

Yapılan reaksiyonlar sonucunda önce alkilasyon daha sonra açilasyon denemelerinin sonuç vermediği görüldü. Fakat bu denemeler sonucunda daha önce literatürde bilinmeyen mono ve bis-alkilasyon ürünleri sentezlenmiş oldu. Elde edilen mono ve bis-alkilasyon ürünleri biyolojik aktivite çalışmaları için gönderildi.

Yapılan tüm bu denemeler neticesinde hedeflenen molekül elde edilemediğinden farklı yöntemlerle, farklı çıkış maddeleri kullanılarak reaksiyon denemelerinin yapılması ön görüldü. Bu kez çıkış bileşiği olarak ticari olarak satılan 1,3,5-trimetoksibenzen (**66**) kullanıldı. 1,3,5-trimetoksibenzen (**66**)'e önce alkilasyon daha sonra açilasyon reaksiyonları yapılması düşünüldü. Alkilasyon ürününün elde edilmesi için orto-lityumlama metodu ile denemeler gerçekleştirildi. Bunun için **66**, n-BuLi varlığında sinnamilbromür ile farklı çözücü sistemlerinde ve farklı sıcaklıklarda reaksiyona tabi tutuldu. Fakat tüm bu denemeler sonucunda istenilen ürün **67** elde edilmedi.

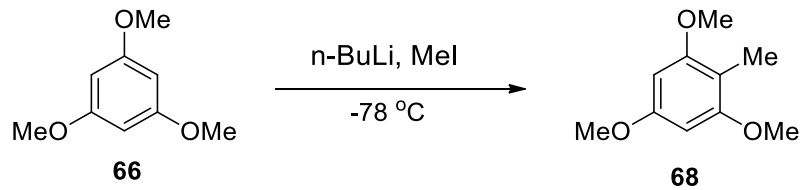


Şekil 3.12. **67** bileşiğinin sentez planı

Çizelge 3.2. 67'nin sentezinde ekivalente bağlı olarak belirlenen verimleri

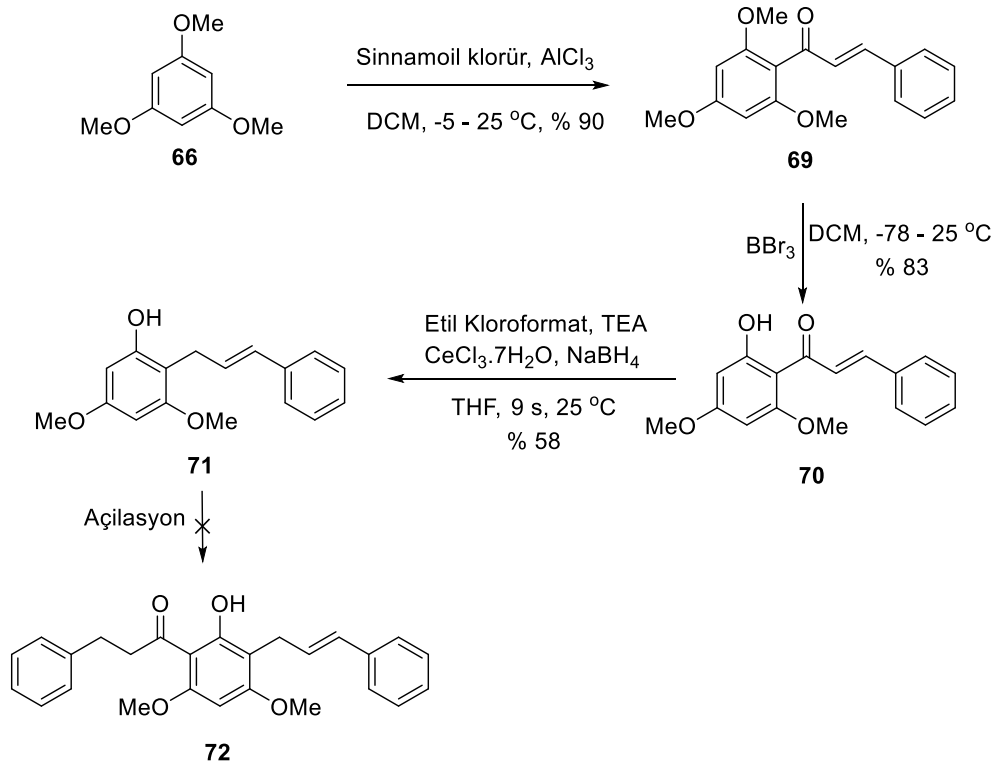
n-BuLi ekivalent	Sinamil bromür ekivalent	Çözücü	Sıcaklık(C ^o)
1.2 ek	1.2 ek	THF	-78
1.5 ek	1.5 ek	THF	25-40
2.5 ek	1.5 ek	THF	reflüks
2.5 ek	2.0 ek	hekzan	65
2.0 ek	1.5 ek	hekzan	0-65 sonra 25
2.5 ek	2.0 ek	siklohekzan	reflüks

Bu denemelerde reaksiyonun nemden etkilenebileceği düşüncesiyle inert ortam ve kuru çözücü kullanılarak kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmesine rağmen herhangi bir sonuç alınamadı. Bu sonuç, bizi reaksiyon şartlarını daha iyi bildiğimiz çıkış bileşiğine aynı şartları uygulamaya yöneltti. Böylelikle reaksiyonun bizden kaynaklanan hatalardan dolayı mı yoksa molekülün reaksiyona istemsiz olmasından dolayı mı kaynakladığına açıklık getirmiş olacaktık. Bu amaçla 66'nın, n-BuLi varlığında metiliodür ile -78 °C'deki reaksiyonundan istenilen ürünün sentezlendiği alınan ¹H-NMR spektrumunda belirlendi. Reaksiyonun gerçekleşmesi ve istenilen maddenin sentezlenmesi bizi sinamil bromürün orto-lityumlama reaksiyonuna istemli olmadığını gösterdi. Böylelikle reaksiyon şartlarında kullanıcı kaynaklı herhangi bir hata olmadığını belirlenmiş oldu.

**Şekil 3.13.** 68 bileşiğinin sentezi

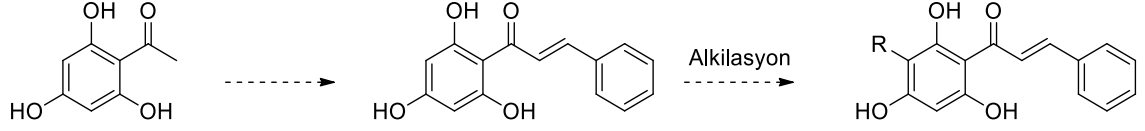
Orto-lityumlama metodu ile yapılan denemelerden herhangi bir sonuç elde edilemeyince çalışmalara 1,3,5-trimetoksibenzen üzerinden farklı yöntemlerle devam edildi. Bu çalışmalarda bir önceki yapılan denemelerdeki gibi ilk başta alkilasyon

reaksiyonu yerine açılasyon reaksiyonu yapılması ön görüldü. Elde edilen açılasyon ürününe Luche indirgenmesi yapılarak istenilen ürünün sentezlenmesi planlandı. Elde edilen ürüne tekrar açılasyon reaksiyonları yapılarak hedef ürüne ulaşılması düşünüldü. Bunun için 1,3,5-trimetoksibenzenin açılasyon reaksiyon denemelerine başlandı. Çıkış bileşiği olan 1,3,5-trimetoksibenzenin kuru DCM içerisinde AlCl_3 varlığında $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 'de sınımoil klorür ile muamele edildi. Yapılan bu deneme sonucunda yüksek verimlerle açılasyon ürünü olan **69** sentezlendi. Elde edilen **69** bileşiği üzerinden Luche indirgenmesi yapılabilmesi için trimetoksibenzen halkasındaki üç tane $-\text{OMe}$ gruplarından en az birisinin $-\text{OH}$ fonksiyonel grubuna dönüştürülmesi gerekli olduğundan, **69** bileşiği BBr_3 ile mono-demetilasyon reaksiyonuna tabi tutuldu ve % 83 verimle mono-demetilasyon ürünü **70** sentezlendi. Sentezlenen **70** bileşiği daha sonra Luche indirgenmesi ile istenilen alkilasyon ürünü **71**'e dönüştürüldü. **71** ürünü ile açılasyon reaksiyonu yapılarak istenilen sonuç bileşiğine gidilmesi planlandı. **71** bileşiğinin AlCl_3 varlığında sınımoilklorür ile reaksiyona tabi tutulması neticesinde yine hedef molekül **72** elde edilemedi (Şekil 3.14).



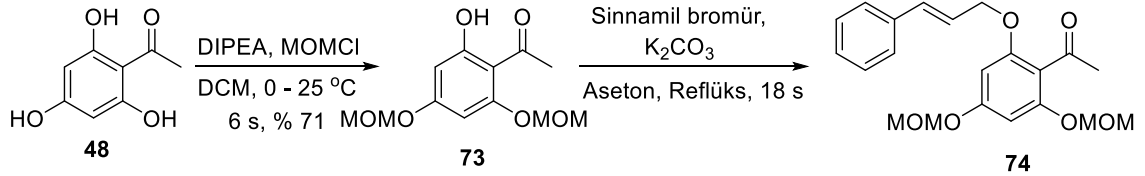
Şekil 3.14. **72** bileşiğinin sentez planı

Bu yöntem ile de sonuca varılamadığından farklı yöntemlerle sonuca ulaşılması düşünüldü. Bu kapsamda 2',4',6'-trihidroksiasetofenon çıkış bileşiği olarak belirlendi.



Şekil 3.15. Genel sentez planı

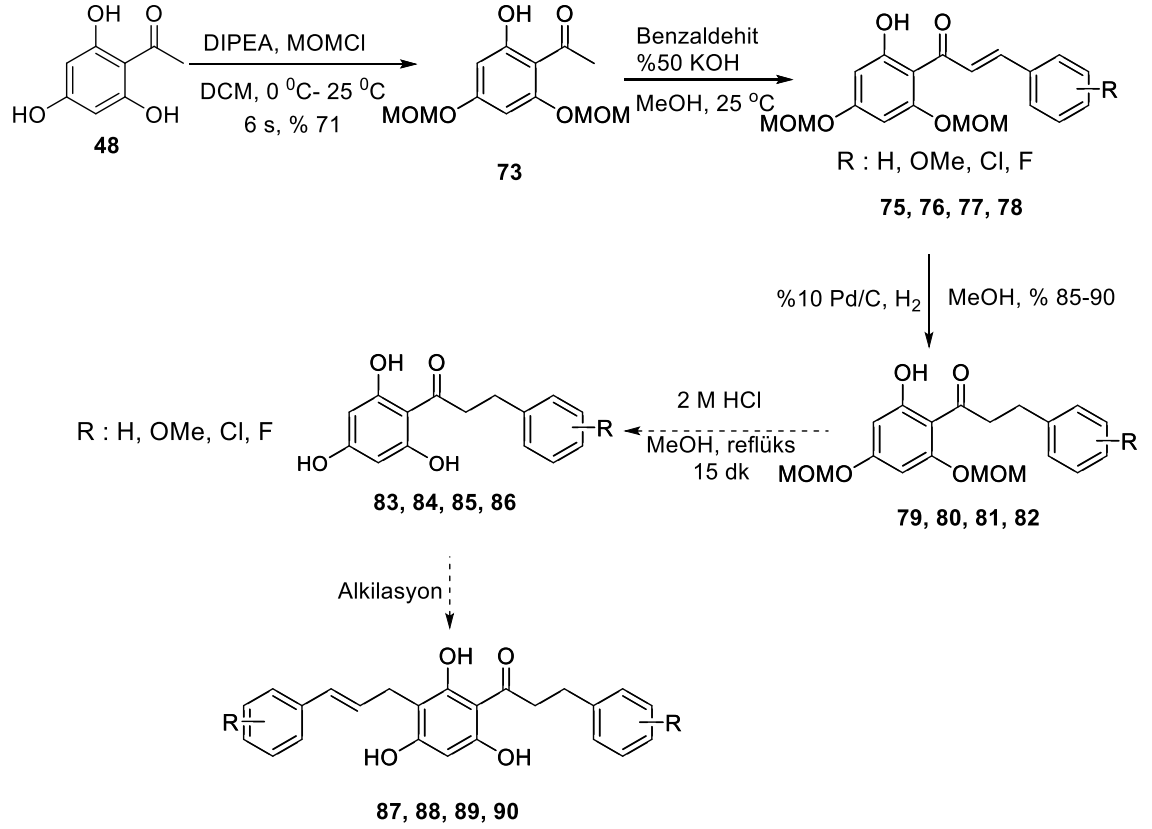
Öncelikle moleküldeki fenolik –OH gruplarının uygun koruyucu gruplar ile korunması düşünüldü. Bunun için 2',4',6'-trihidroksiasetofenon DIPEA varlığında MOMCl ile reaksiyona tabi tutularak % 71 verimle **48** bileşiği elde edildi. Elde edilen **73** bileşiği sinamil bromür ile bir baz varlığında alkilasyon reaksiyonuna tabi tutuldu. Yapılan reaksiyon sonucunda C-alkilasyon ürünü yerine O-alkilasyon ürünü olan **74** bileşiği yüksek verimle elde edildi.



Şekil 3.16. **74** bileşiğinin sentezi

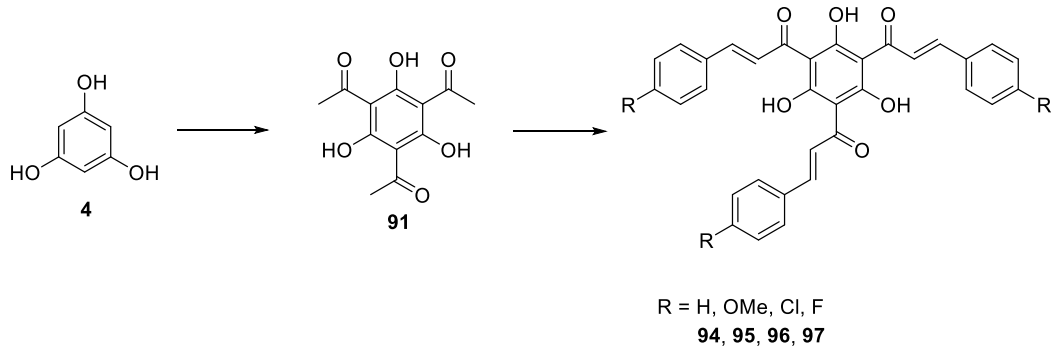
Buradan da sonuç alınamayınca 2',4',6'-trihidroksiasetofenon (**48**)'in uygun aldehitler ile katılma reaksiyonu yapıldıktan sonra alkilasyon denemelerine geçilmesi planlandı. Bunun için 2',4',6'-trihidroksiasetofenon (**48**) MOMCl ile korunduktan sonra uygun benzaldehit türevleri ile baz varlığında reaksiyona tabi tutuldu. Hedeflenen α,β doymamış sistem ihtiva eden **75**, **76**, **77** ve **78** bileşikler yüksek verimlerde elde edildi. Sentezlenen bu bileşikler Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyona tabi tutuldu ve yüksek verimlerle **79**, **80**, **81** ve **82** bileşikler elde edildi. İndirgenmiş **79**, **80**, **81** ve **82** ürünlerindeki MOM gruplarının uzaklaştırılma reaksiyonları çalışmaları yapılmaktadır.

İstenilen **83**, **84**, **85** ve **86** ürünleri sentezlenirse hedef doğrultusunda bu bileşiklere son basamak olan alkilasyon reaksiyonları yapılacaktır (Şekil 3.17).



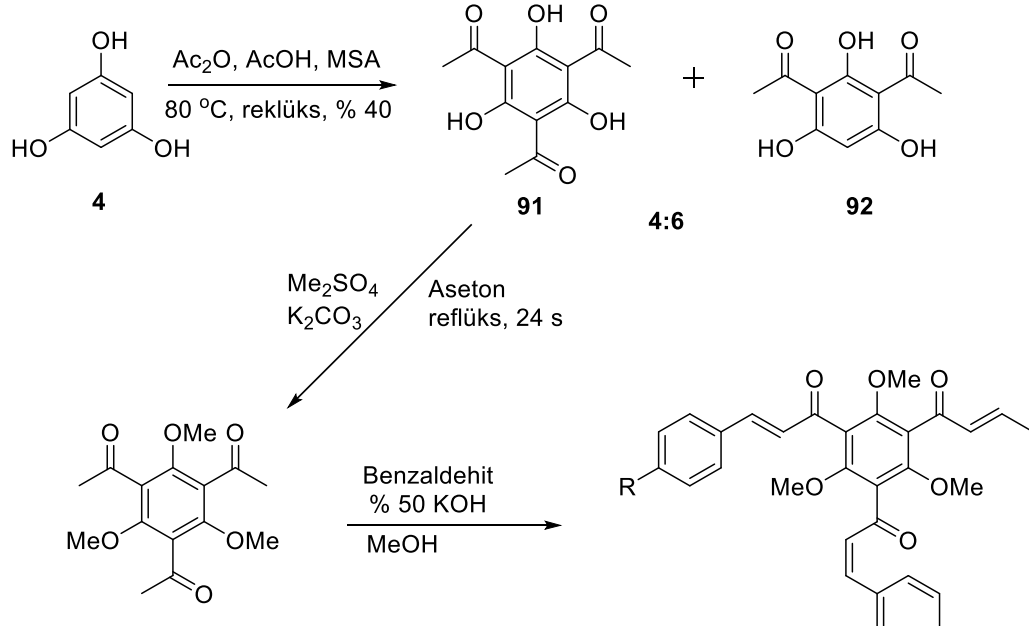
Şekil 3.17. **87**, **88**, **89** ve **90** bileşiklerin sentez planları

Bu çalışmalara paralel olarak hekza-sübstitüe benzen türevlerinin de sentez çalışmaları sürdürüldü. Bu amaçla **91** bileşiğinin elde edilip bu bileşik üzerinden uygun benzaldehitler ile reaksiyon sonucunda hekza-sübstitüe benzen türevlerine ulaşıldı. Yapı aynı zamanda kalkon birimi de ihtiva etmesi bakımından özellikle aktivite çalışmaları için, aynı anda birkaç aktif birim birden içerdiğinden dolayı, bizi çok daha fazla cesaretlendirmektedir.



Şekil 3.18. Hekza-sübstitüe benzen bileşiklerin sentez planı

94, **95**, **96** ve **97** yapısındaki bileşiklerin sentezi için, Phloroglucinol (**4**), Ac_2O ve AcOH ile metansülfonik asit varlığında $80\text{ }^\circ\text{C}$ 'de ısıtılarak **91** bileşiği sentezlendi. Yapılan reaksiyonda **91** bileşiğinin yanı sıra yan ürün olarak **92**'de oluşmaktadır. Reaksiyon verimi artırmak için ekivalent ve reaksiyon süresi parametreleri değiştirildi. Bu sonuçlara göre **91** bileşiği en yüksek % 40 verimle sentezlenebildi. Sentezlenen **91** bileşiğinden metilleme reaksiyonu ile **93**'ün sentezine geçildi. Reaksiyon şartları Çizelge 3.4'de verildiği üzere optimize edilerek **93** bileşiği yüksek verimle elde edildi. Daha sonra **93** bileşiği uygun benzaldehit türevleri ile Claisen-Schmidt reaksiyonuna tabi tutularak hekza-süstitüe benzen türevleri **94**, **95**, **96** ve **97** ürünleri başarılı bir şekilde sentezlendi.



Şekil 3.19. **94**, **95**, **96** ve **97** bileşiklerin sentezleri

Çizelge 3.3. 91'in sentezinde ekivalente bağı olarak belirlenen verimleri

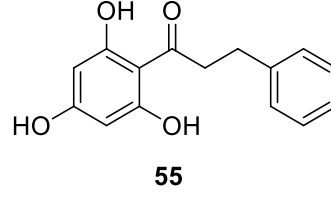
Metan Sülfanik Asit ekivalent	Süre (saat)	Verim (%)
3.0 ek	21 saat	% 20
2.0 ek	24 saat	-
6.0 ek	18 saat	% 25
6.0 ek	24 saat	% 15
8.0 ek	24 saat	% 40

Çizelge 3.4. 93'ün sentezinde ekivalente ve çözücüye bağı olarak belirlenen verimleri

K ₂ CO ₃ ekivalent	Süre (saat)	Çözücü	Verim (%)
5.0 ek	18 saat	Aseton	% 13
10.0 ek	18 saat	DCM	-
10.0 ek	18 saat	DMF	-
10.0 ek	18 saat	DMSO	-
10.0 ek	48 saat	Aseton	% 93

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

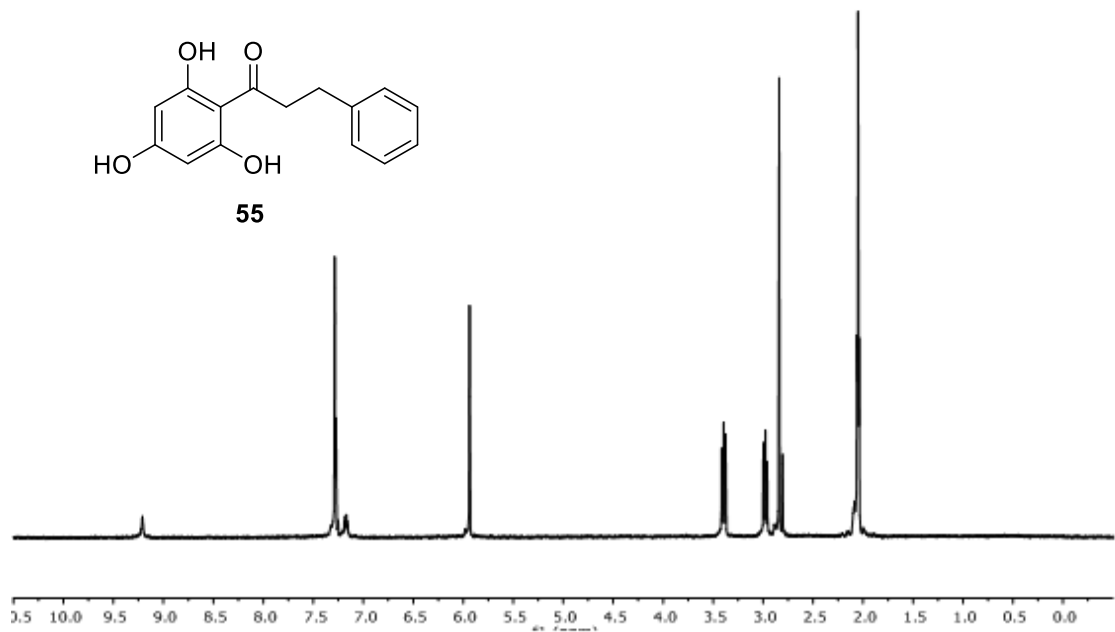
4.1. 55'in Sentezi



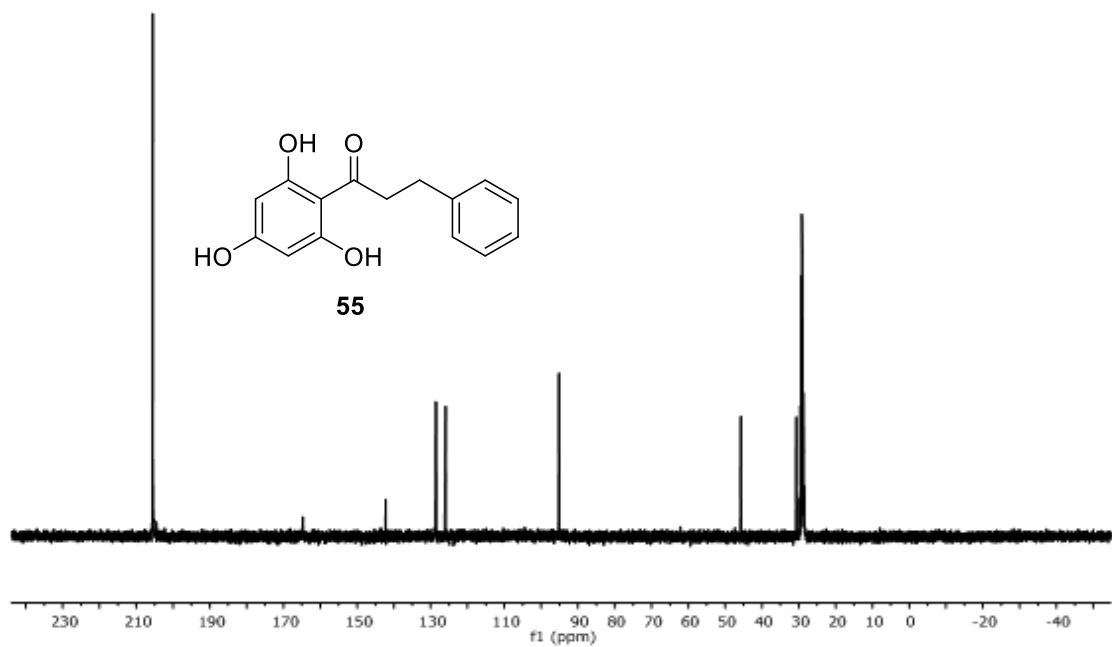
Phloroglucinol (**4**) (1,4 g, 11,3 mmol) ve AlCl_3 (7,5 g, 56,5 mmol) azot atmosferinde 42 mL nitrobenzende çözüldü. Bu karışım 30 dakika karıştırıldıktan sonra hidrosinamoil klorür (1,9 g, 11,3 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 60 °C'de 17 saat karıştırıldı. Reaksiyona buzlu su ilave edildi. Karışım EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz % 10 NaOH ile yıkandı ve su fazı 2 M HCl ile nötralize edildi. Su fazı tekrar EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinde kurulduktan sonra çözücü uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda EtOAc/Hek (% 20) ile saflaştırıldı. **55** bileşiği 797 mg, % 27 verimle kahve renkli sıvı olarak elde edildi. $R_f = 0,6$ (% 50 EtOAc /Hek).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.13 (m, 5H), 5.87 (s, 2H), 3.42 – 3.37 (m, 2H), 3.04 – 3.00 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aseton- d_6) δ 205.5, 164.7, 142.2, 128.6, 128.5, 125.9, 95.2, 45.7, 30.7

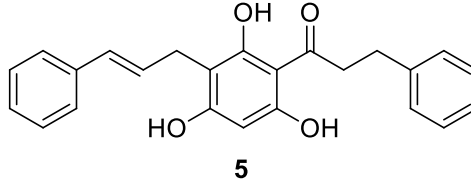


Şekil 4.1. 55'in ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.2. 55'in ¹³C-NMR spektrumu

4.2. 5'in Sentezi

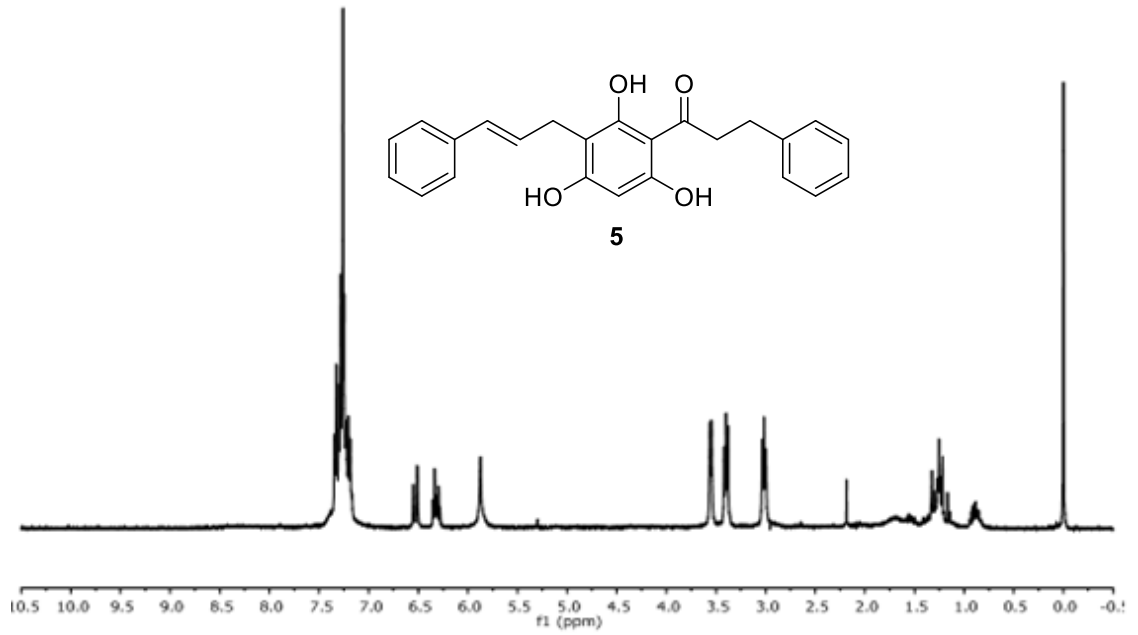


55 (100 mg, 0,39 mmol) bileşiği EtOH'de çözülerak üzerine 2 M NaOH (0,2 mL) ilave edildi. Bu karışımada oda sıcaklığında sinamilbromür (95 mg, 0,48 mmol) ilave edilerek 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve 2 M HCl ile nötrale edildi. Reaksiyon karışımı EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda EtOAc/Hek (% 20) ile saflaştırıldı. **5** bileşiği 18 mg, % 12 verimle koyu kahve renkli sıvı olarak elde edildi. R_f = 0,5 (% 60 EtOAc/Hek)

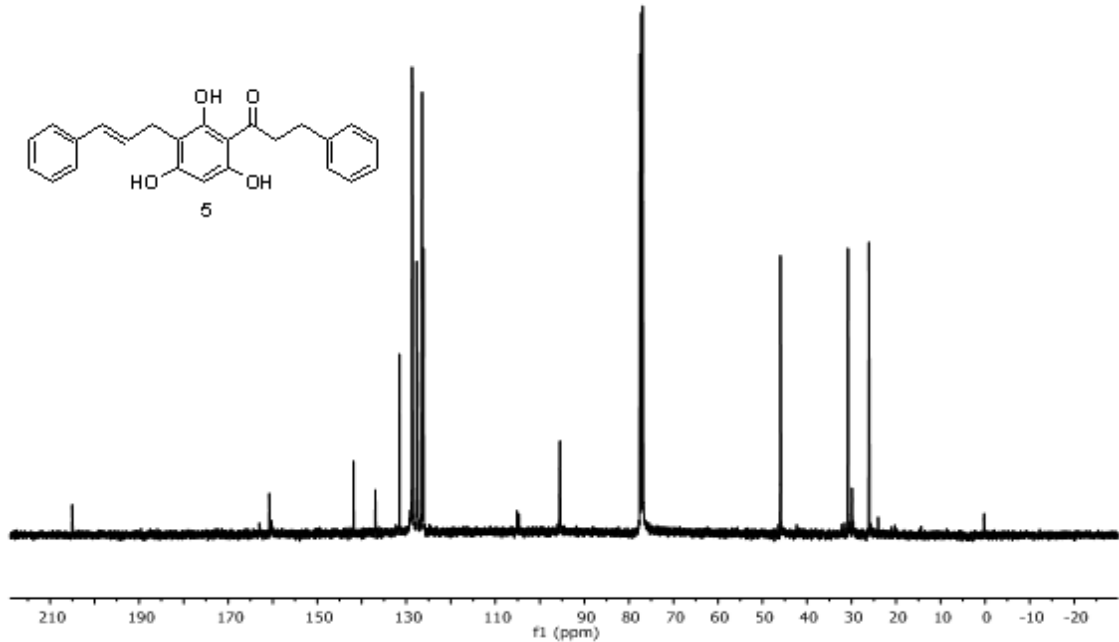
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.15 (m, 10H), 6.53 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.32 (dt, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.55 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.42 – 3.38 (m, 2H), 3.04 – 2.99 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.0, 160.8, 141.8, 136.9, 131.6, 128.8, 128.7, 128.6, 127.7, 127.5, 126.4, 126.2, 95.5, 45.9, 30.8, 26.1.

IR (neat, cm⁻¹) 3333, 1633

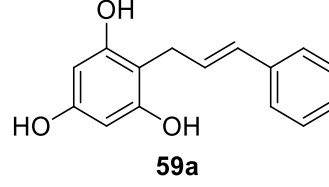


Şekil 4.3. 5'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.4. 5'in $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

4.3. 59a'nın Sentezi

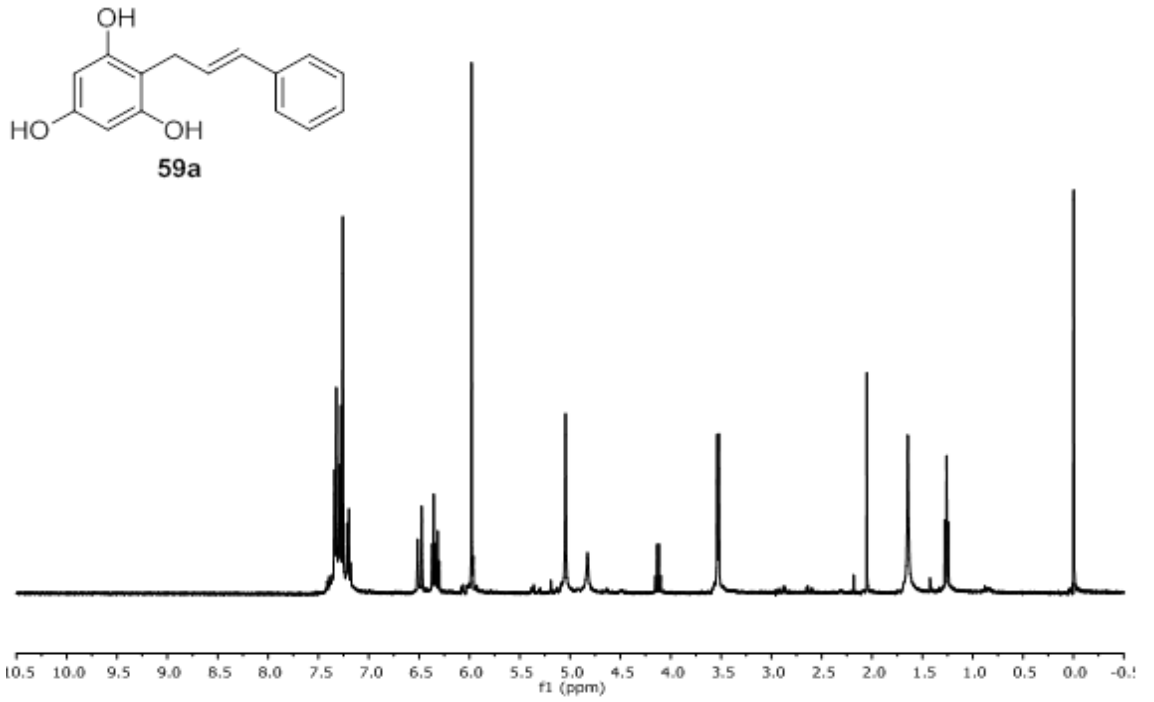


Phloroglucinol (**4**) (1 g, 7,93 mmol) EtOH (20 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine 2 M NaOH (4,6 mL) ilave edildi. Bu karışım 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine sinnamilbromür (2 g, 9,11 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı. 2 M HCl ile nötralize edildi. Karışım EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda EtOAc/Hek (% 20) ile saflaştırıldı. **59a** bileşiği 512 mg, % 25 verimle koyu kahve renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 104-105 °C. $R_f = 0,16$ (% 40 EtAOc/Hek)

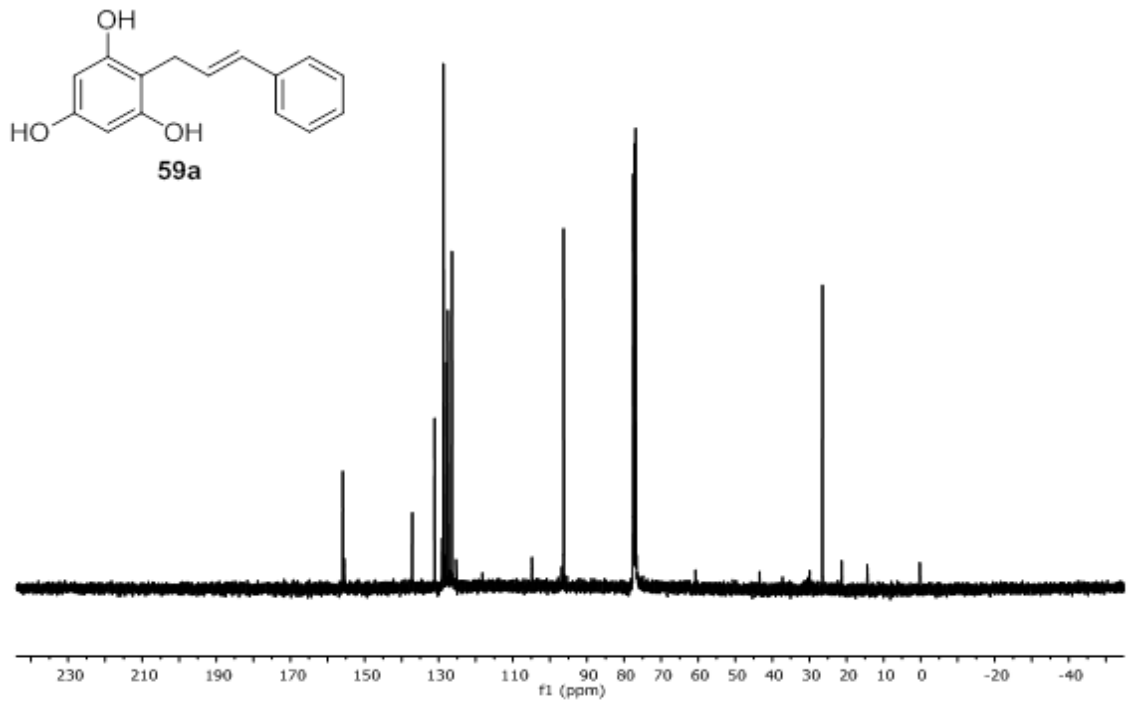
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.17 (m, 5H), 6.49 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.33 (dt, $J = 15.9, 6.2$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.53 (d, $J = 6.1, 1.5$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.9, 137.1, 131.1, 128.7, 127.9, 127.5, 126.4, 96.3, 26.4.

IR (neat, cm⁻¹) 3367

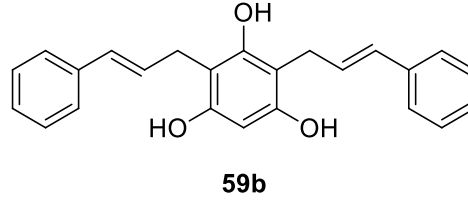


Şekil 4.5. 59a'nın ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.6. 59a'nın ¹³C-NMR spektrumu

4.4. 59b'nin Sentezi

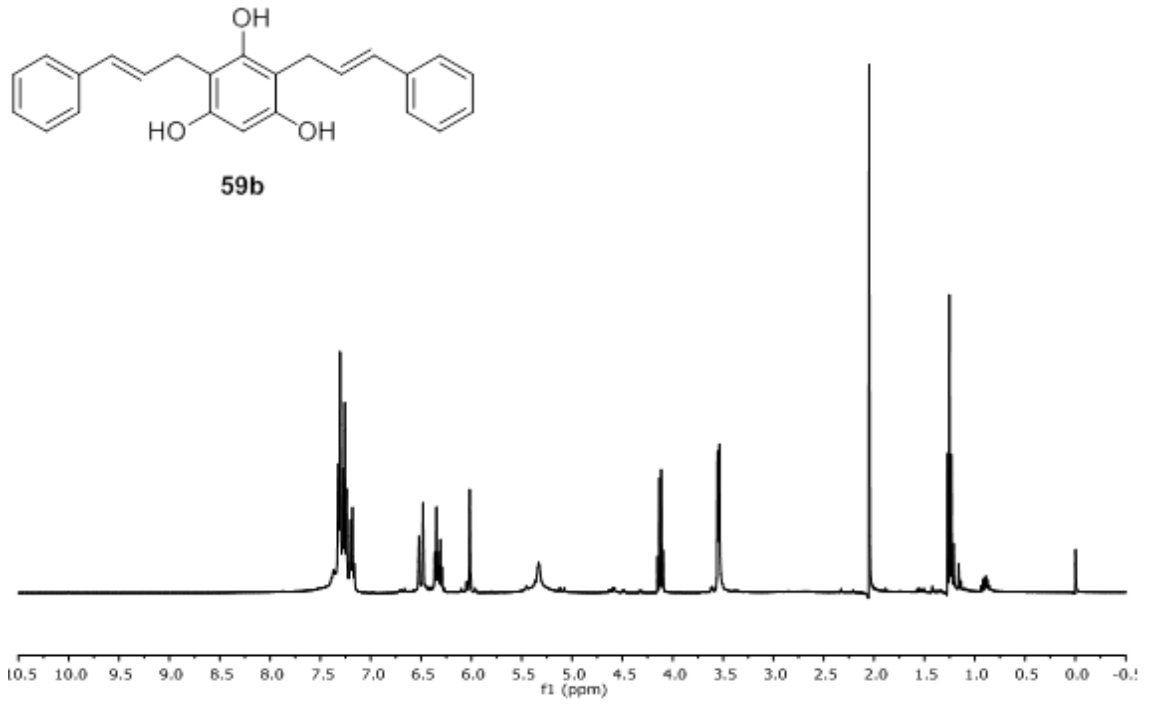


Phloroglucinol (**4**) (1 g, 7,93 mmol) EtOH (20 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine 2 M NaOH (4,6 mL) ilave edildi. Bu karışım 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine sinnamil bromür (2 g, 9,11 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı. 2 M HCl ile nötralize edildi. Karışım EtOAc (3×50 mL) ekstrakte edilerek organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Silika gel kolonda EtOAc/Hek (% 20) ile saflaştırıldı. **59b**, 450 mg, % 16 verimle koyu kahve renkli sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0,33$ (% 40 EtOAc/Hek)

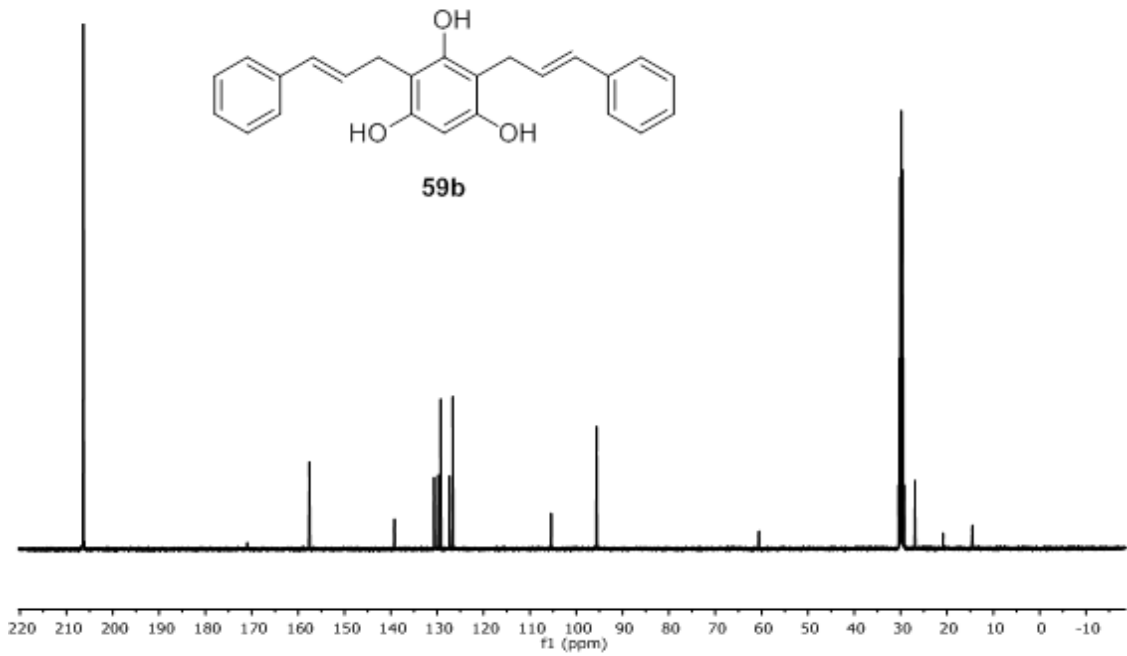
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.15 (m, 10H), 6.50 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 6.33 (dt, $J = 15.9, 6.2$ Hz, 2H), 6.02 (s, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aseton- d_6) δ 157.6, 157.5, 130.7, 129.7, 129.2, 127.3, 126.6, 105.4, 95.6, 26.9.

IR (neat cm^{-1}) 3440, 1448

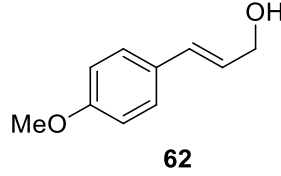


Şekil 4.7. **59b**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.8. **59b**'nin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

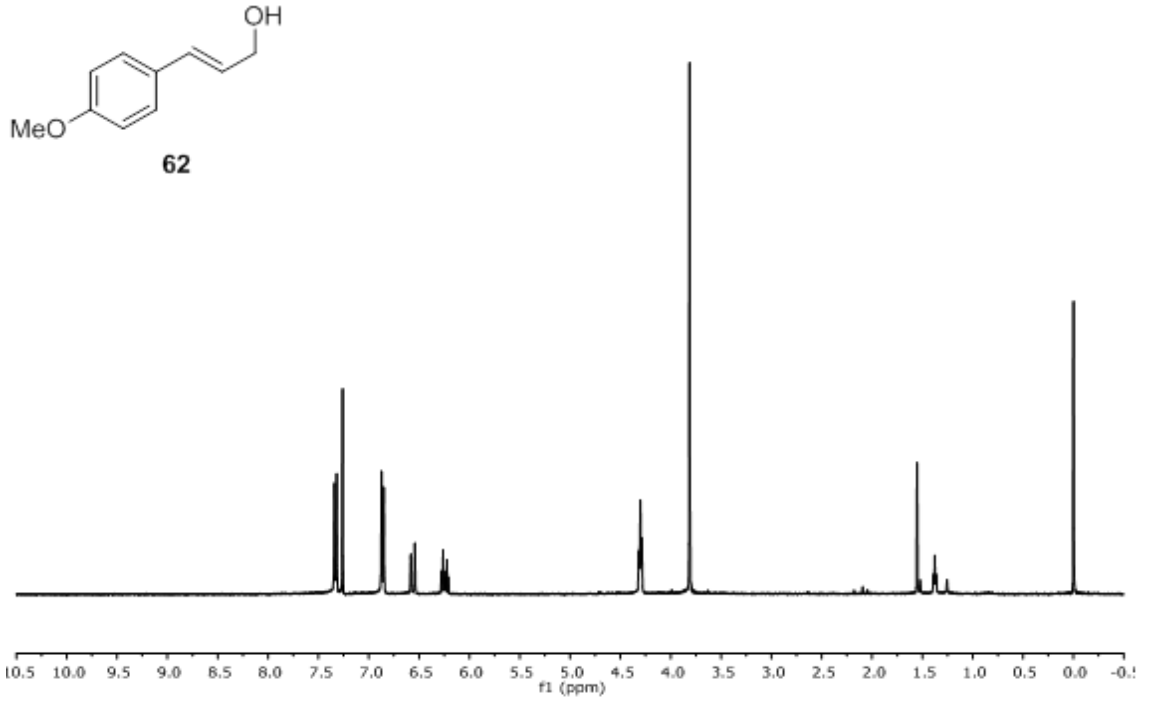
4.5. 62'nin Sentezi



61 (5 g, 30,8 mmol) bileşiği EtOH (60 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine 0 °C'de NaBH₄ (1,2 g, 30,8 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 30 dakika oda sıcaklığına gelinceye kadar karıştırıldı. Reaksiyon tekrar 0 °C soğutuldu ve üzerine aseton (20 mL) yavaş yavaş ilave edildi ve 10 dakika karıştırıldı. NH₄Cl (50 mL) eklendi ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (3×60 mL) ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. **62** bileşiği, 4 g, % 98 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 80-81 °C. R_f = 0,16 (% 20 EtOAc/Hek)

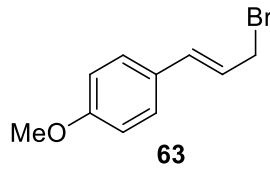
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.24 (dt, *J* = 15.8, 5.9 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H)

IR (neat cm⁻¹) 3269, 2841, 1246



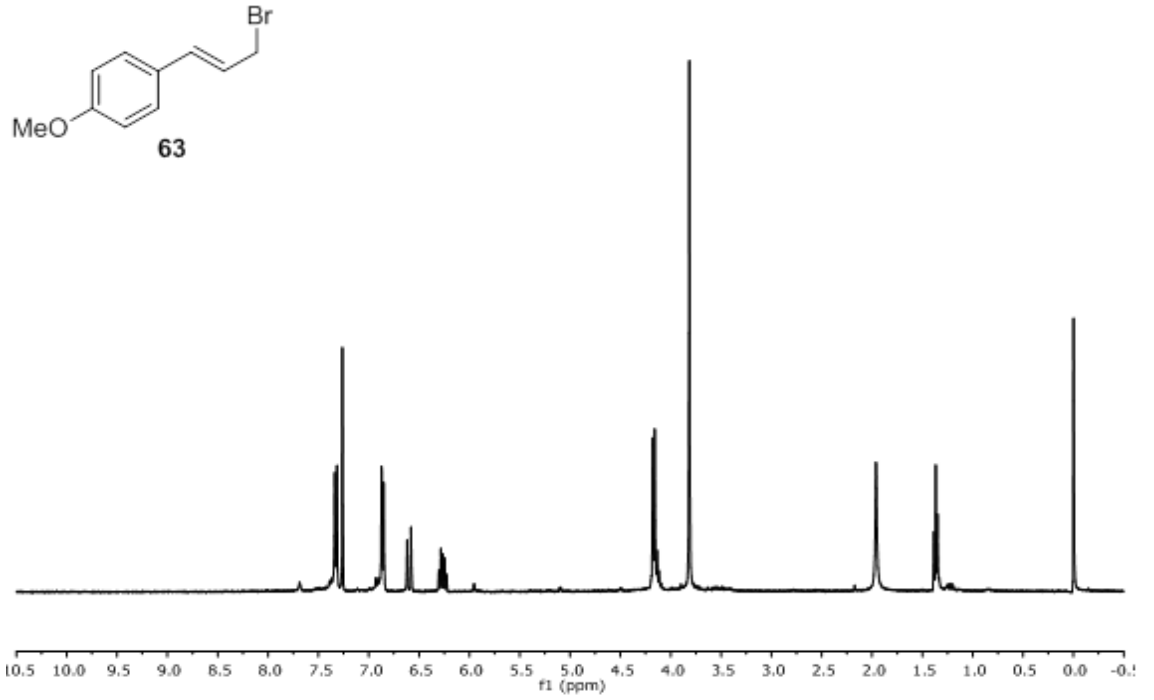
Şekil 4.9. **62**'nin ¹H-NMR spektrumu

4.6. **63**'ün Sentezi



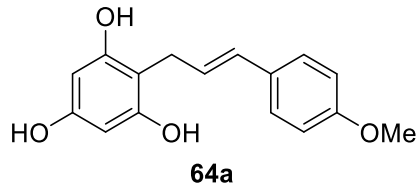
62 (483 mg, 2,94 mmol) bileşiği dietileter (35 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine 0 °C'de PBr₃ (0,14 mL, 1,47 mmol) ilave edilerek 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon NaCl (40 mL) ile durdurularak karışım süzüldü ve çözücüsü uzaklaştırıldı. **63** bileşiği, 569 mg, % 85 verimle sentezlendi. Beyaz katı maddedir.

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



Şekil 4.10. **63**'ün ^1H -NMR spektrumu

4.7. **64a**'nın Sentezi

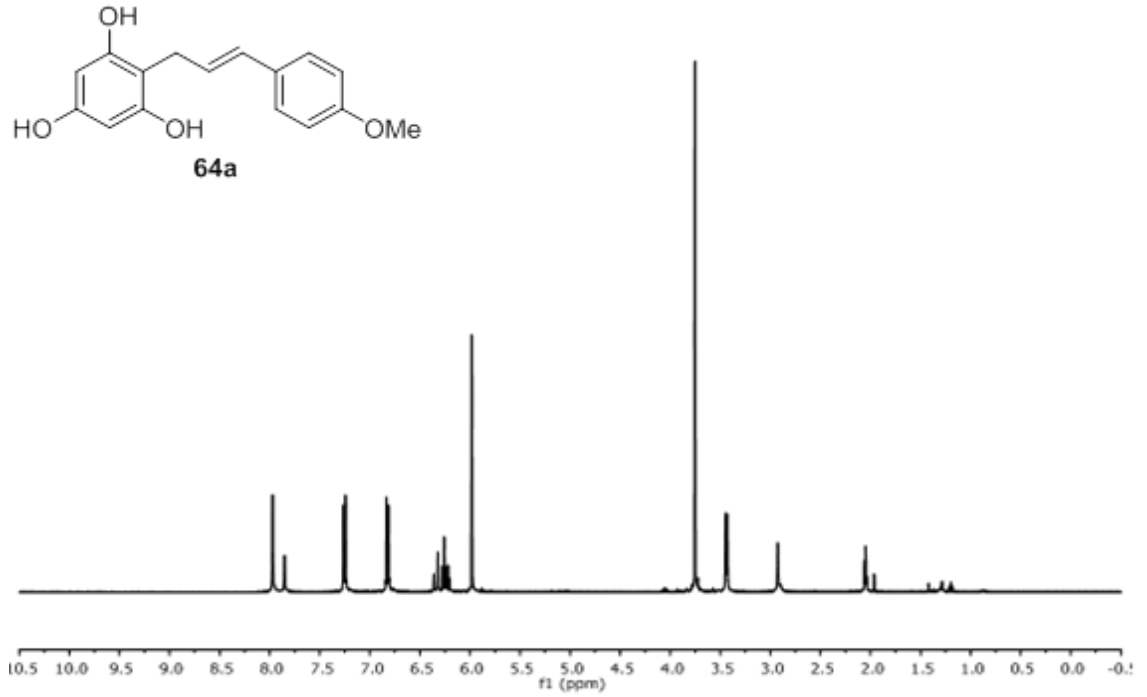


NaH'ün (35mg, 0,87 mmol) kuru THF (4 mL) içerisindeki süspansiyonuna Phloroglucinol (**4**) (100 mg, 0,79 mmol)'ün kuru THF'deki çözeltisi azot atmosferinde ilave edildi. Karışım 5 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine oda sıcaklığında **63** (179 mg, 0,79 mmol) ilave edilerek 17 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon NH_4Cl (10 mL) ilave edildikten sonra durduruldu. Reaksiyon karışımı pH 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ile asitlendirildi ve EtOAc (3×30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Silika gel kolonda EtOAc/Hek (% 5) ile saflaştırıldı. **64a** bileşiği, 95 mg, % 16 verimle krem renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 183-184 °C. $R_f = 0,083$ (% 60 EtOAc/Hek).

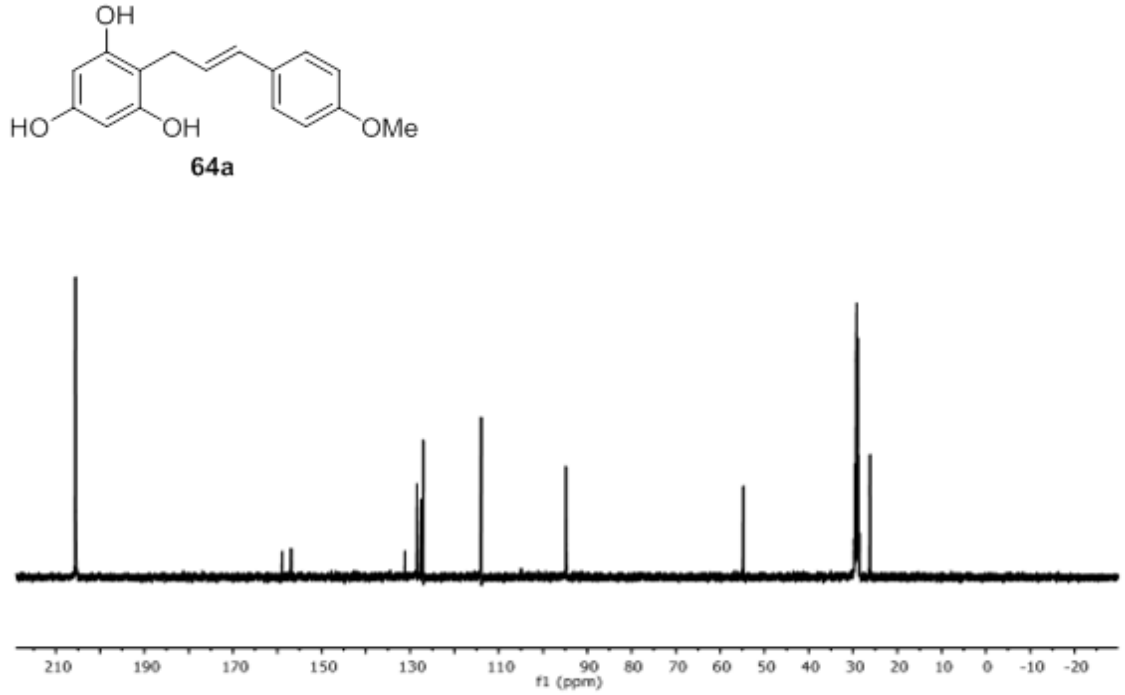
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Aseton- d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 6.34 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.24 (dt, $J = 15.8, 6.2$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (dd, $J = 6.2, 1.0$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Aseton- d_6) δ 158.9, 156.9, 156.8, 131.2, 128.5, 127.6, 127.0, 113.9, 94.9, 94.7, 54.8, 26.2.

IR (neat, cm^{-1}) 3348

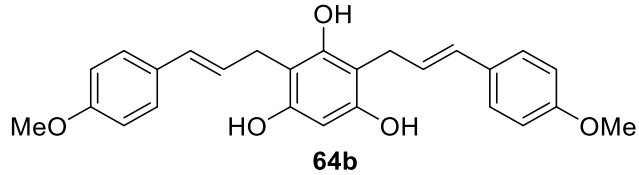


Şekil 4.11. **64a**'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.12. **64a**'nın ^{13}C -NMR spektrumu

4.8. **64b**'nin Sentezi

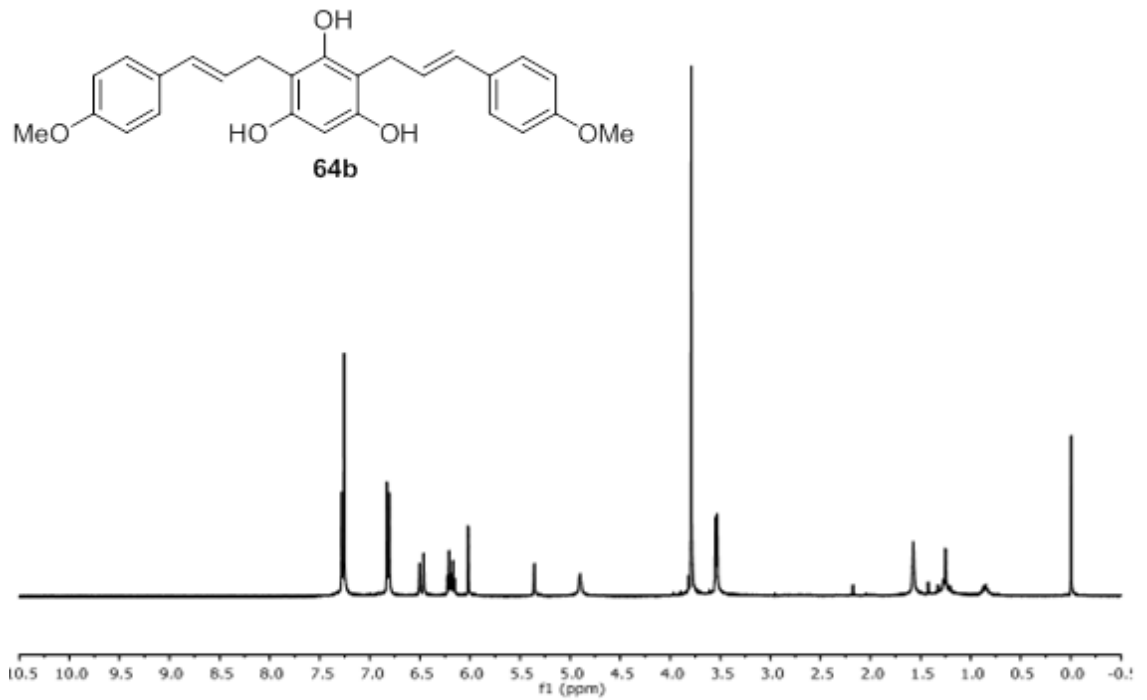


NaH'ün (35mg, 0,87 mmol) kuru THF (4 mL) içerisindeki süspansiyonuna Phloroglucinol (**4**) (100 mg, 0,79 mmol)'ün kuru THF'deki çözeltisi azot atmosferinde ilave edildi. Reaksiyon 5 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine oda sıcaklığında **63** (179 mg, 0,79 mmol) ilave edildi ve 17 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon NH_4Cl (10 mL) ilave edildikten sonra durduruldu. Reaksiyon karışımı pH 1-2 aralığına gelinceye kadar 2 M HCl ile asitlendirildi ve EtOAc (3×30 mL) ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Silika gel kolonda EtOAc/Hek (% 5) ile saflaştırıldı. **64b** bileşiği, 36 mg, % 10 verimle kahve renkli katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 121-122 °C. $R_f = 0,2$ (% 60 EA/Hek).

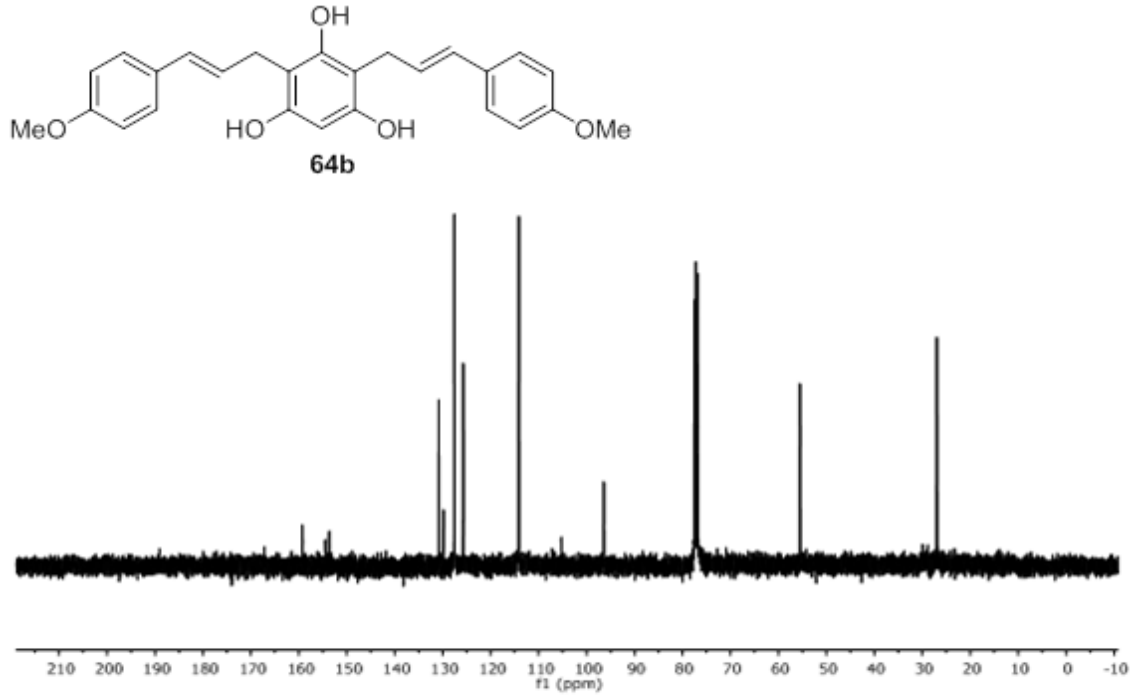
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 6.48 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 6.19 (dt, $J = 15.9, 6.4$ Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.54 (dd, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 154.5, 153.7, 130.8, 129.8, 127.6, 125.7, 114.1, 105.3, 96.4, 55.5, 26.9.

IR(neat cm^{-1}) 3148

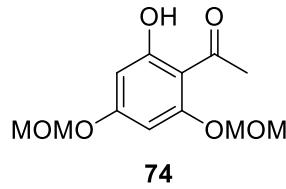


Şekil 4.13. **64b**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



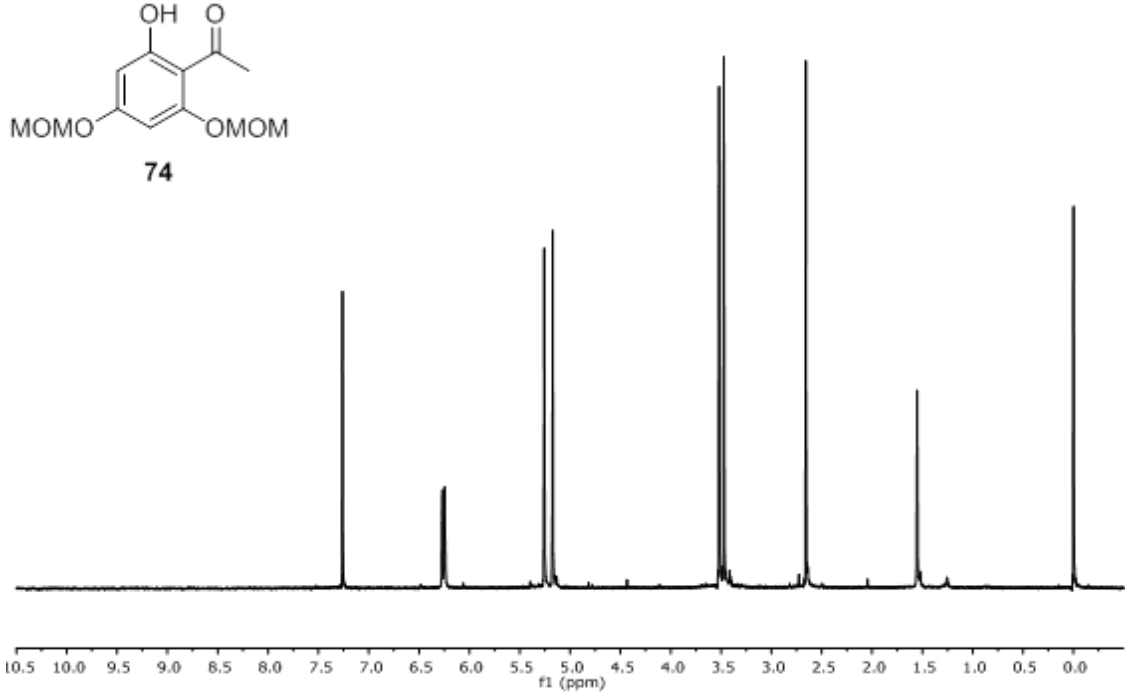
Şekil 4.14. **64b**'nin ^{13}C -NMR spektrumu

4.9. **74**'ün Sentezi



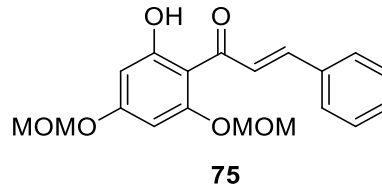
48 (4,8 g, 28,5 mmol) bileşiği kuru DCM (20 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine 0 °C'de azot atmosferinde DIPEA (13 mL, 82,5 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon 20 dakika karıştıktan sonra aynı sıcaklıkta MOMCl (5 mL, 67,08 mmol) karışıma ilave edildi. 0 °C'de 20 dakika daha karıştırıldı. Reaksiyon su (50 mL) ilave edildikten sonra durduruldu. Karışım EtOAc (3×70 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Silika gel kolonda EtOAc/Hek (% 25) madde saflaştırıldı. **74** bileşiği, 5,15 g, % 71 verimle renksiz sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0,53$ (% 40 EtOAc/Hek)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.72 (s, 1H), 6.27 (s, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.25 (s, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H).



Şekil 4.15. **74**'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

4.10. **75**'in Sentezi



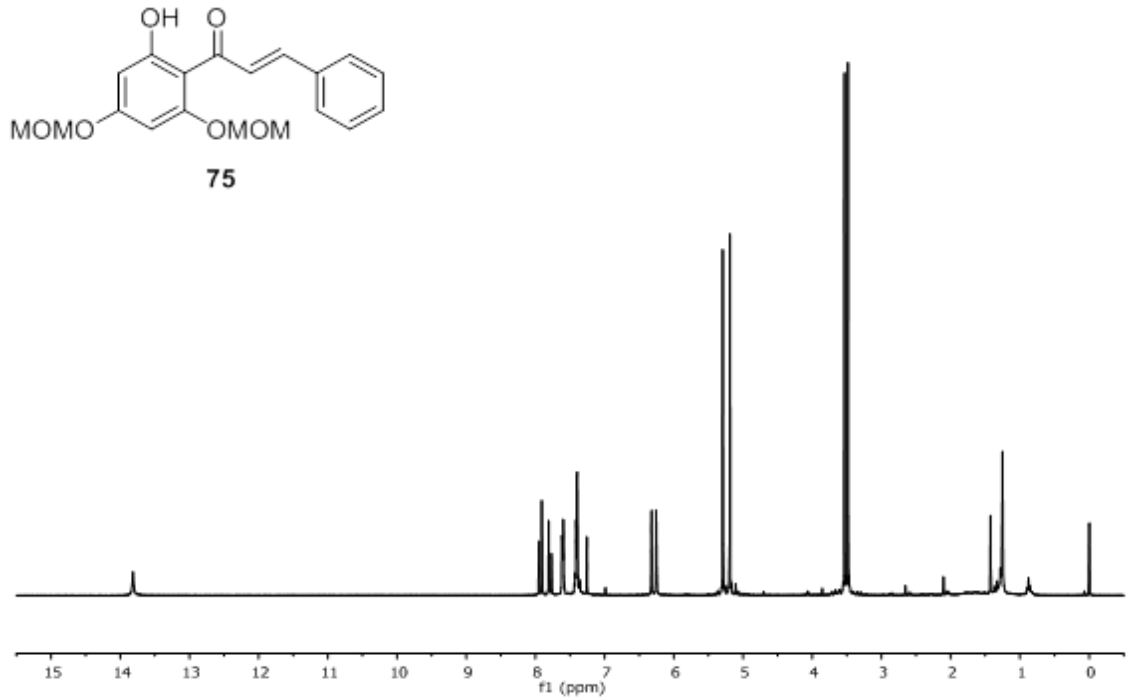
MeOH (10 mL) içerisinde çözülmüş olan **74** (645 mg, 2,52 mmol) bileşiği üzerine benzaldehit (0,26 mL, 2,52 mmol) ilave edildi. Daha sonra % 50 KOH (8 mL) yavaş yavaş karışıma eklendi. Reaksiyon 18 saat oda sıcaklığında karıştıktan sonra TLC ile kontrol edilerek durduruldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. EtOAc (2×50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı.

Ham ürün DCM/Hek ile çöktürüldü. **75** bileşiği, 830 mg, % 95 verimle sarı katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 97-98 °C. $R_f = 0,5$ (% 40 EtOAc/Hek)

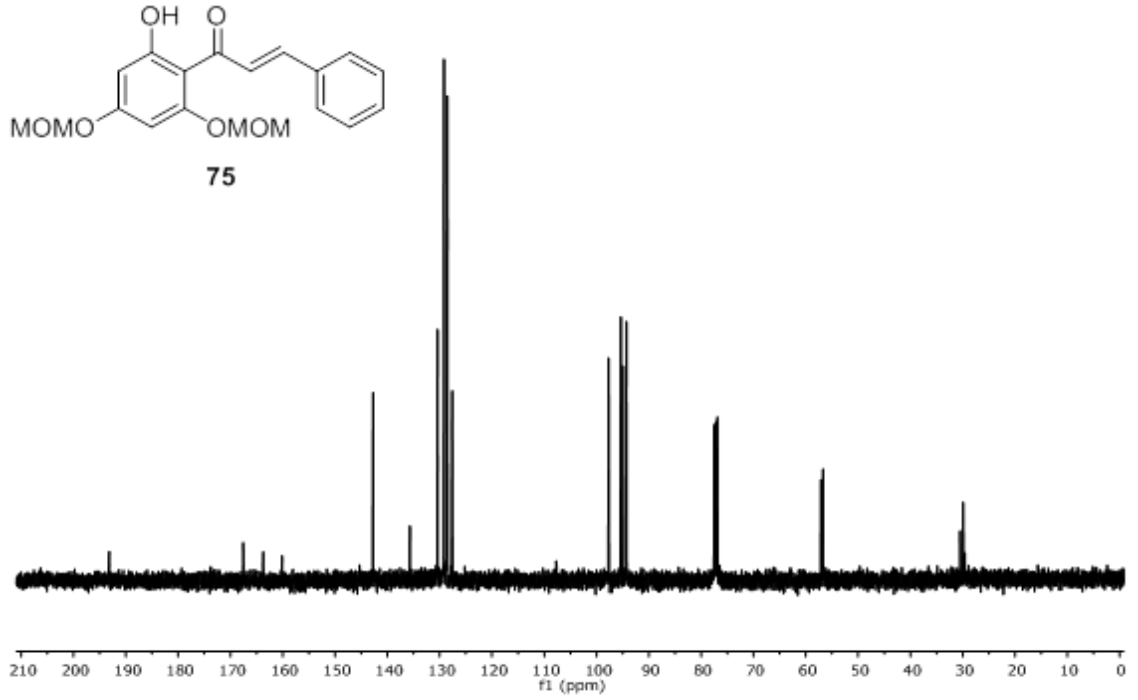
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.82 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 2H), 7.43 – 7.38 (d, 2H), 6.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.49 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 193.2, 167.6, 163.7, 160.1, 142.7, 135.7, 130.4, 129.2, 128.5, 127.6, 97.7, 95.4, 94.9, 94.3, 57.1, 56.7.

IR (neat cm^{-1}) 2924, 1629, 1209

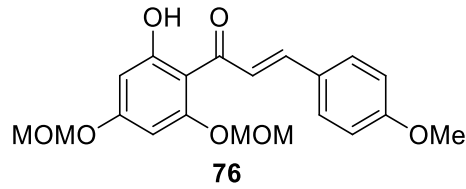


Şekil 4.16. **75**'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.17. **75**'in ^{13}C -NMR spektrumu

4.11. **76**'nın Sentezi

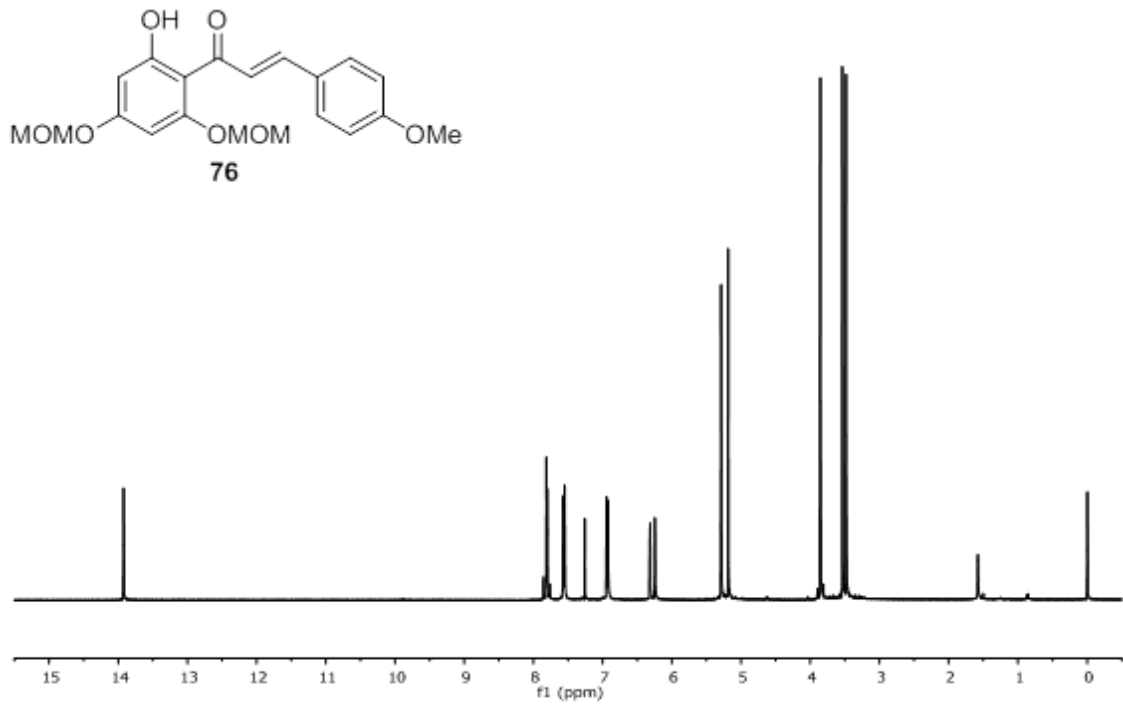


MeOH (5 mL) içerisinde çözülmüş **74** (200 mg, 0,78 mmol) bileşiği üzerine *p*-metoksi benzaldehit (0,2 mL, 1,56 mmol) ilave edildi. Daha sonra % 50 KOH (1,25 mL) yavaş yavaş karışıma eklendi. Reaksiyon 18 saat karıştıktan sonra MeOH uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (2×50 mL) ile ekstrakte yapıldı ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek ile çöktürüldü. **76** bileşiği, 247 mg, % 84 verimle sarı katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 100-101 °C. $R_f = 0,5$ (% 40 EtOAc/Hek)

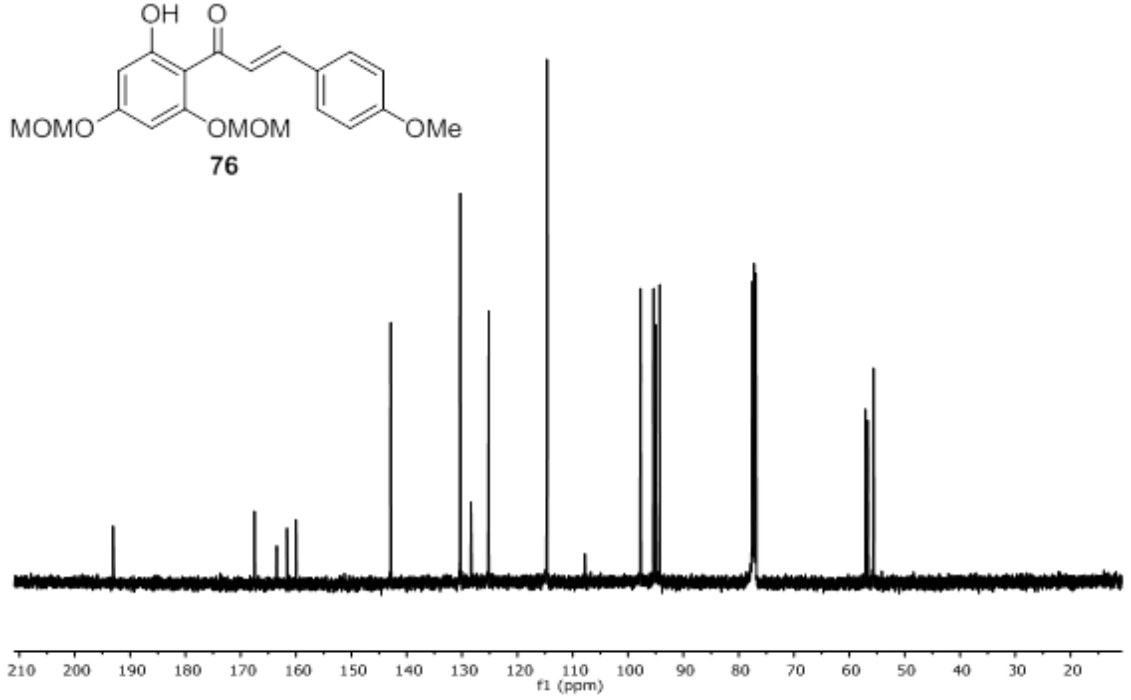
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.92 (s, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.32 (s, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.24 (s, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 193.1, 167.5, 163.5, 161.7, 160.0, 142.9, 130.3, 128.4, 125.2, 114.6, 107.8, 97.7, 95.4, 94.9, 94.23, 57.1, 56.7, 55.6.

IR (neat cm^{-1}) 2957, 2836, 1625

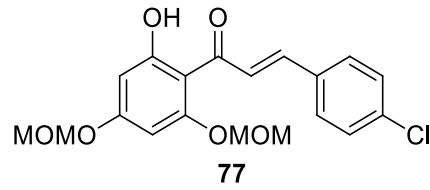


Şekil 4.18. 76'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.19. **76**'nın ^{13}C -NMR spektrumu

4.12. **77**'nin Sentezi

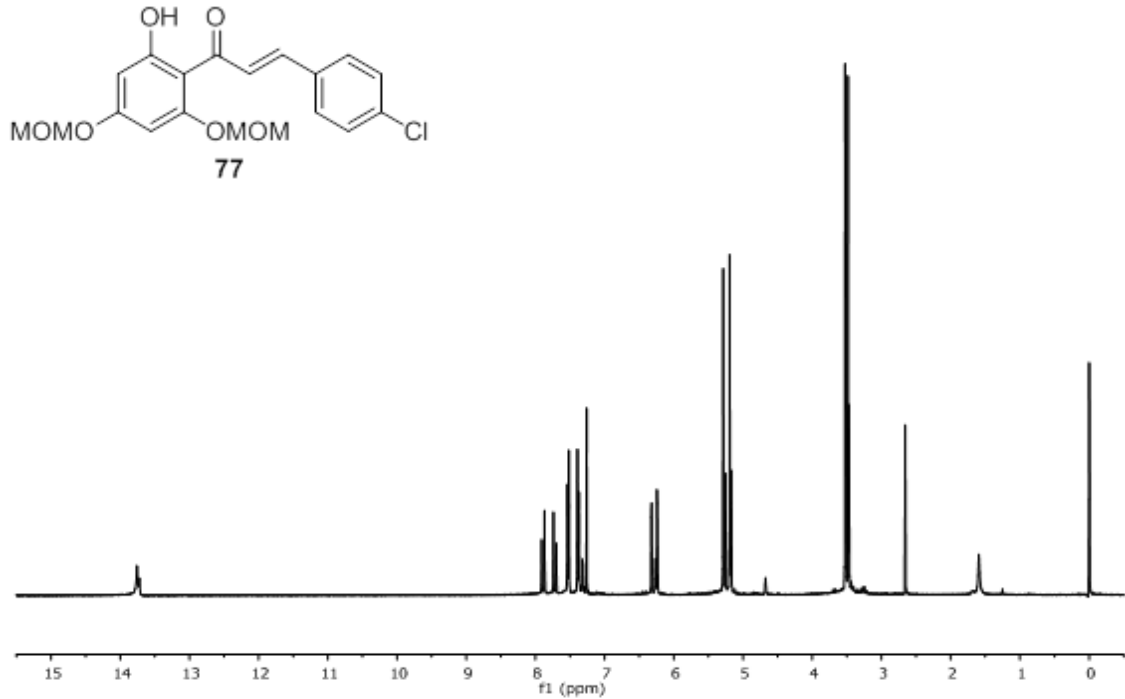


MeOH (20 mL) içerisinde çözülmüş **74** (1 g, 3,90 mmol) bileşiği üzerine *p*-kloro benzaldehit (548 mg, 3,90 mmol) ilave edildi. Daha sonra % 50 KOH (12,5 mL) yavaş yavaş karışımın üzerine eklendi. Reaksiyon 18 saat karıştıktan sonra MeOH uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (2×50 mL) ile ekstrakte yapıldı ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek ile çöktürüldü. **77** bileşiği, 1,45g, % 98 verimle sarı katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 109-110 °C. $R_f = 0,6$ (% 40 EtOAc/Hek)

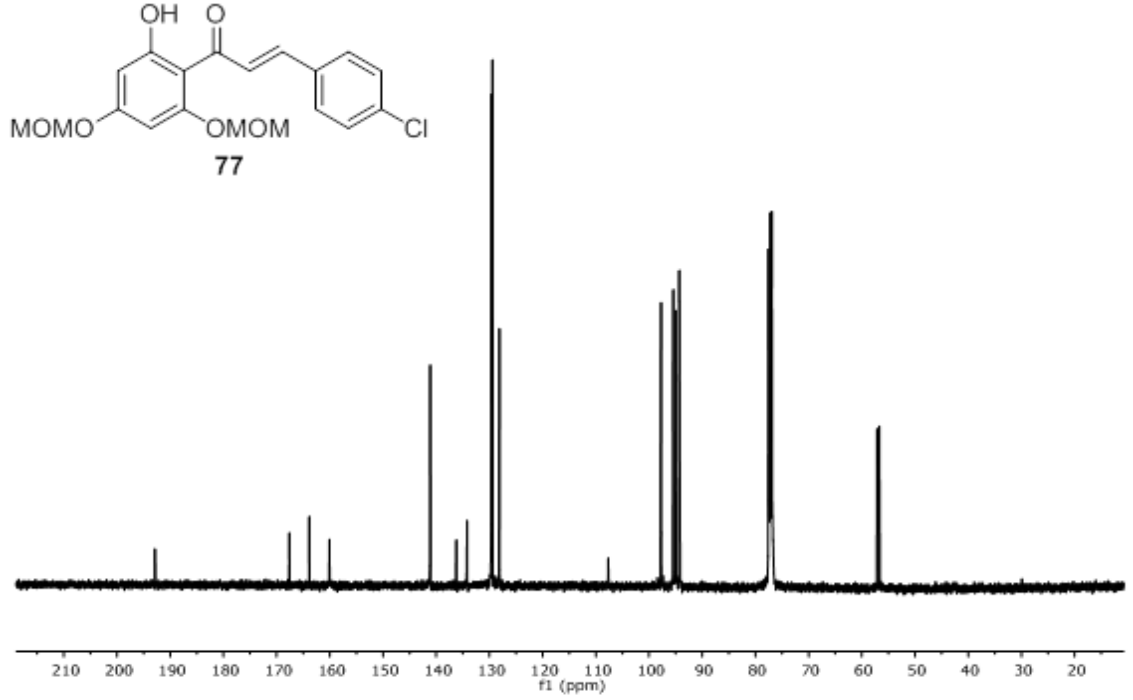
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.76 (s, $J = 13.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.29 (s, $J = 4.9$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.49 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192.9, 167.6, 163.9, 160.1, 141.1, 136.2, 134.2, 129.6, 129.4, 128.1, 107.7, 97.7, 95.4, 95.0, 94.3, 57.1, 56.7.

IR (neat cm^{-1}) 2931, 2639, 1629

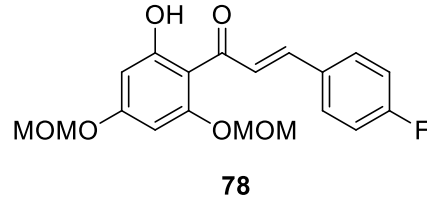


Şekil 4.20. 77'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.21. **77**'nin ^{13}C -NMR spektrumu

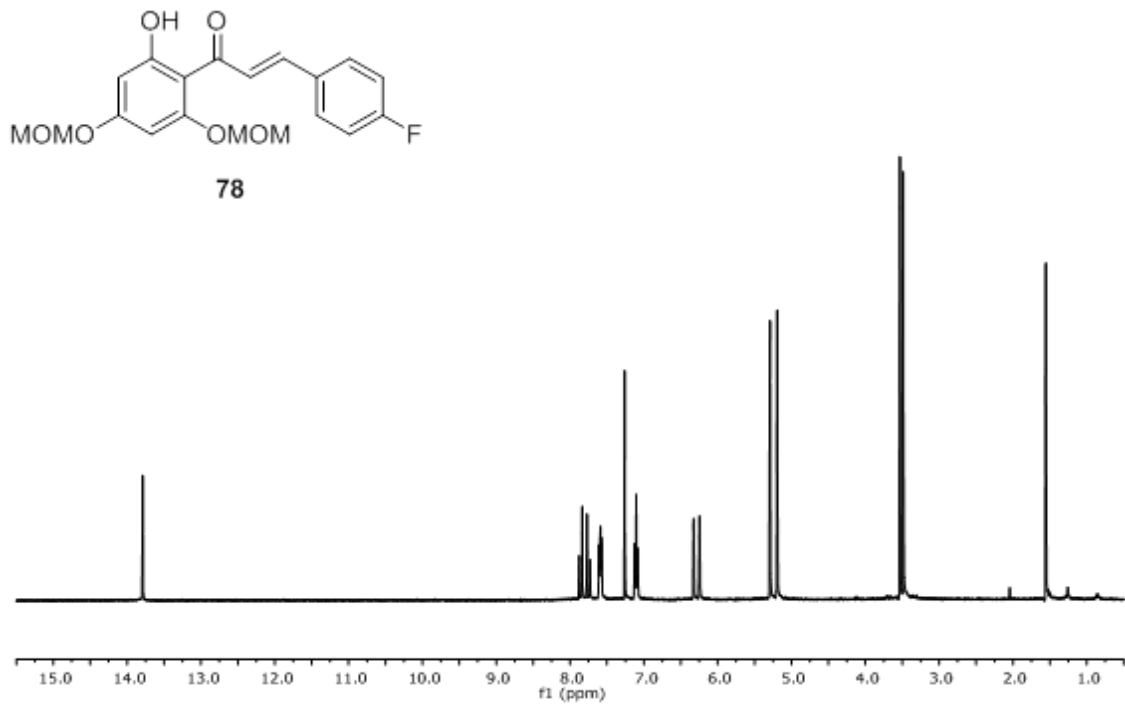
4.13. **78**'in Sentezi



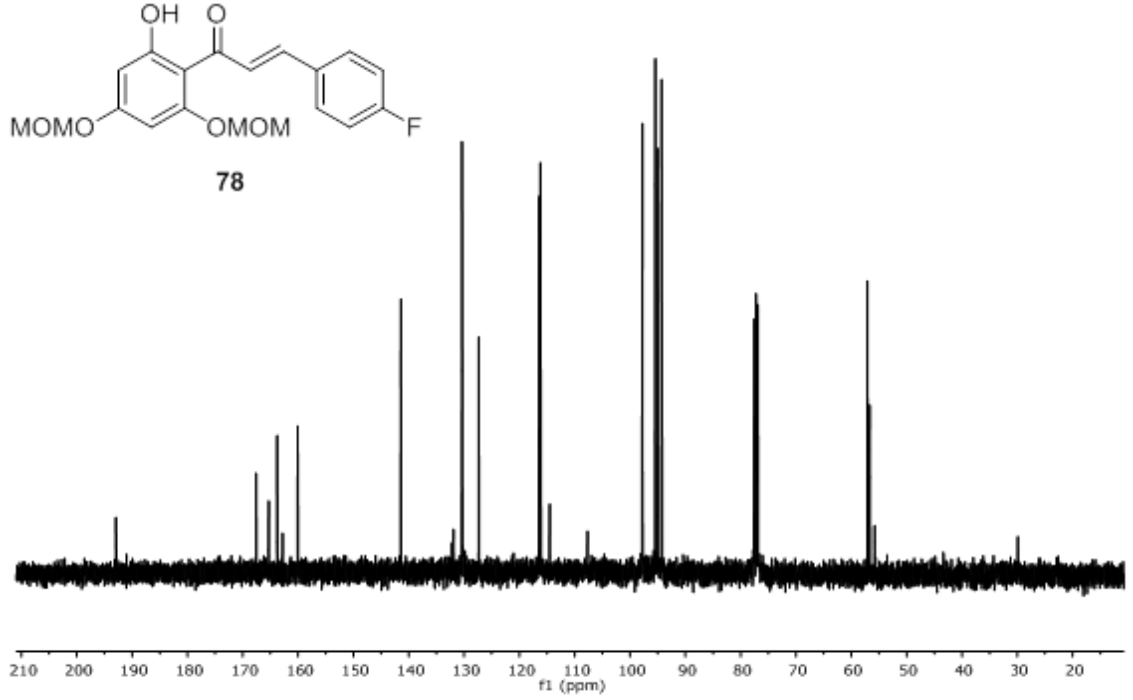
74 (500 mg, 1,95 mmol) bileşiği MeOH (30 mL) içerisinde çözünerek üzerine 4-floro benzaldehit (0,42 mL, 3,90 mmol) verildi. Daha sonra % 50 KOH (6,25 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon 18 saat karıştıktan sonra MeOH uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (2×50 mL) ile ekstrakte yapıldı ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM/Hek ile çöktürüldü. **78** bileşiği, 356 mg, % 51 verimle sarı katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 105-106 °C. $R_f = 0,5$ (% 40 EtOAc/Hek)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.79 (s, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.25 (s, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.53 (s, $J = 0.8$ Hz, 2H), 3.49 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 165.3, 163.8, 162.80, 160.1, 141.4, 130.4, 130.3, 127.3, 127.3, 116.4, 116.2, 114.5, 107.7, 97.7, 95.4, 95.0, 94.3, 57.1, 56.7.

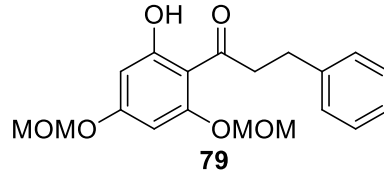


Şekil 4.22. 78'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.23. **78**'in ^{13}C -NMR spektrumu

4.14. **79**'un Sentezi

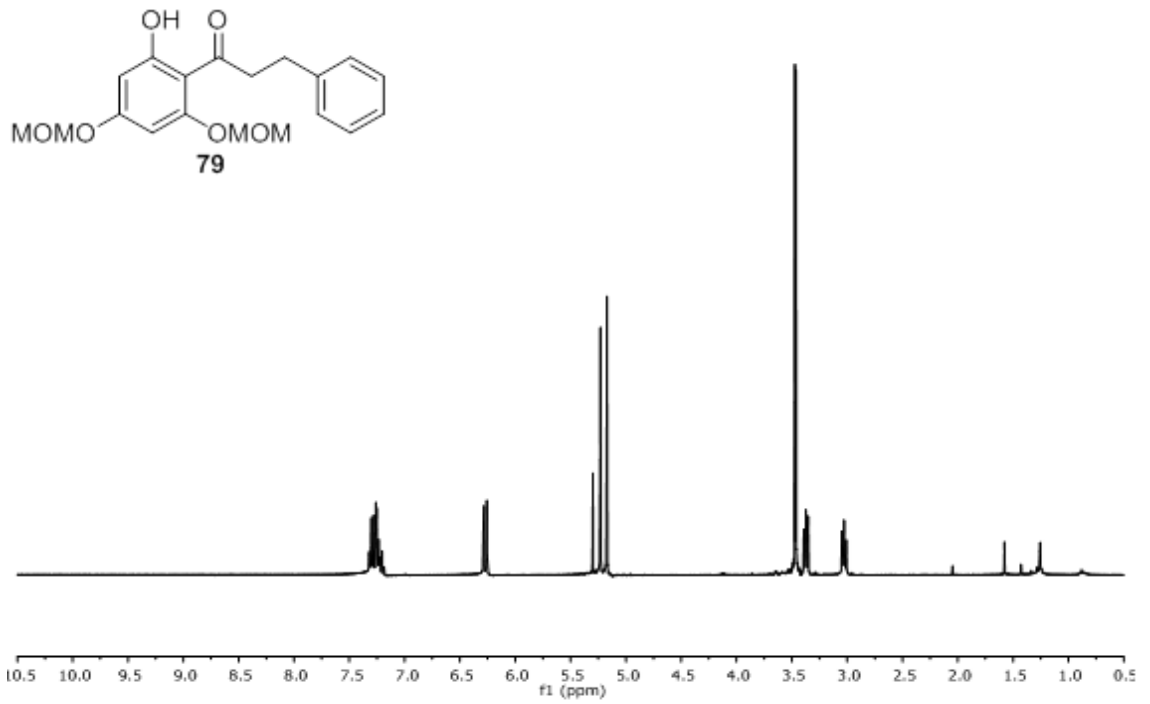


MeOH (20 mL) içerisinde çözülmüş **75** (1,78 g, 5,16 mmol) bileşiği % 10 Pd/C (178 mg) katalizörlüğünde, H₂ atmosferinde 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımını silika gel (5 g)'den süzülde. İlave bir saflaştırmaya ihtiyaç duyulmaksızın **79** bileşiği, 1,5 g, % 83 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 87-88 °C. R_f = 0,3 (% 20 EtOAc/Hek)

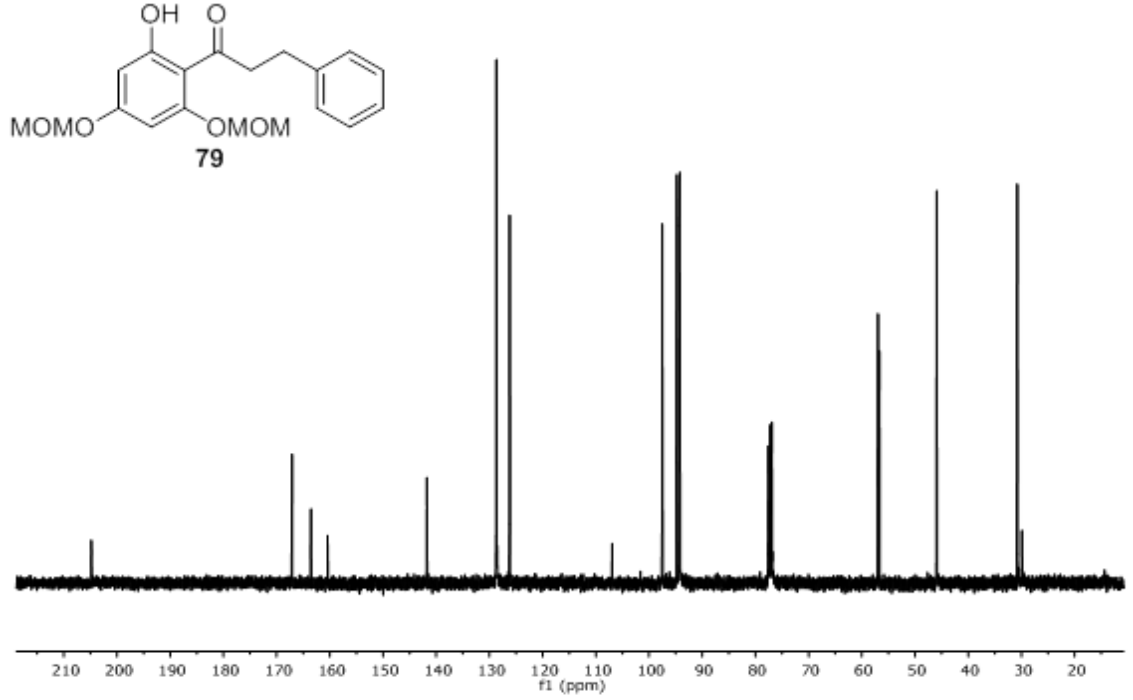
^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.18 (m, 5H), 6.29 (s, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.25 (s, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 3.03 (t, 2H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.8, 167.1, 163.5, 160.4, 141.8, 128.7, 128.6, 126.2, 106.9, 97.5, 94.8, 94.4, 94.2, 56.9, 56.7, 45.9, 30.8.

IR (neat cm^{-1}) 2926, 1621, 1151

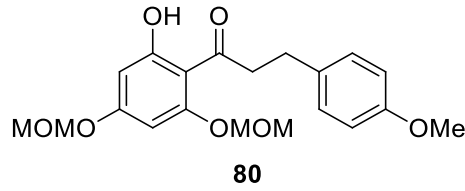


Şekil 4.24. 79'un ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.25. **79**'un ^{13}C -NMR spektrumu

4.15. **80**'nin Sentezi

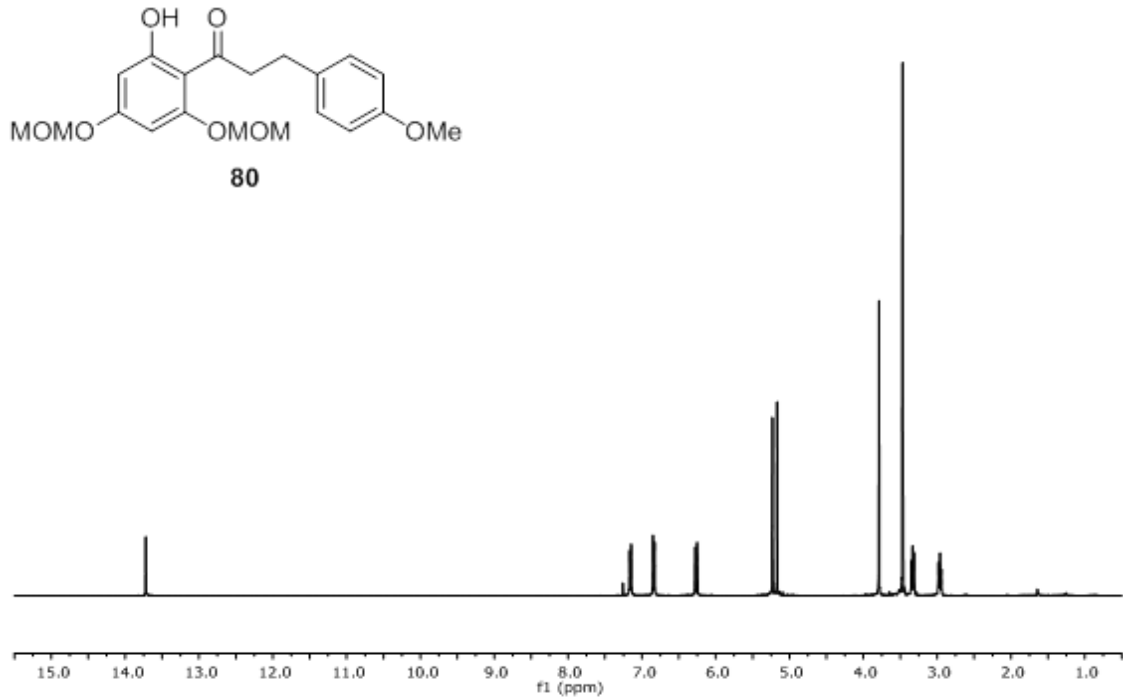


MeOH (10 mL) içerisinde çözülmüş **76** (245 mg, 0,65 mmol) bileşiği % 10 Pd/C (25 mg) katalizörlüğünde, H_2 atmosferinde 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım silika gel (5 g)'den süzüldü. İlave bir saflaştırmaya ihtiyaç duyulmaksızın **80** bileşiği, 203 mg, % 83 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 90-91 °C. $R_f = 0,3$ (% 20 EtOAc/Hek)

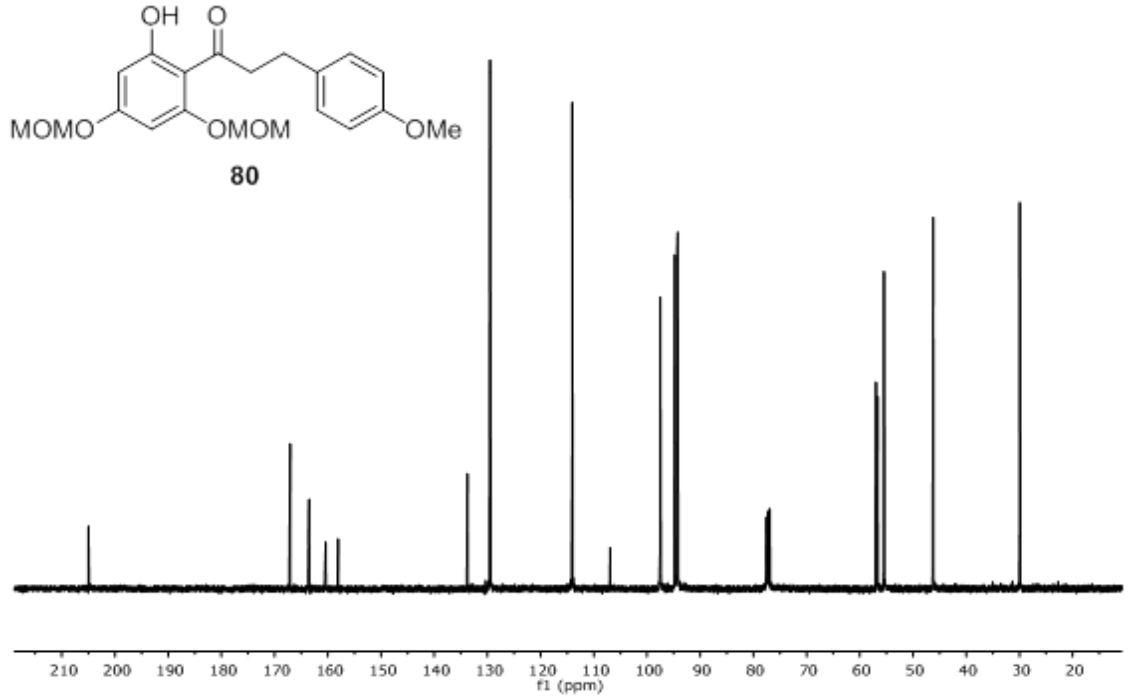
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.72 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.33 (t, 2H), 2.97 (t, $J = 9.8, 5.6$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.9, 167.1, 163.5, 160.4, 158.1, 133.8, 129.5, 114.1, 106.9, 97.5, 94.8, 94.4, 94.2, 56.9, 56.7, 55.5, 46.2, 29.9.

IR (neat cm^{-1}) 2926, 1621, 1151

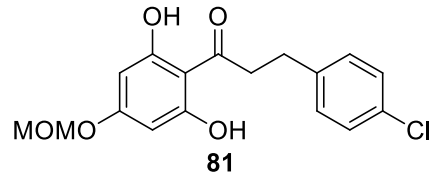


Şekil 4.26. **80**'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.27. **80**'nin ^{13}C -NMR spektrumu

4.16. **81**'in Sentezi

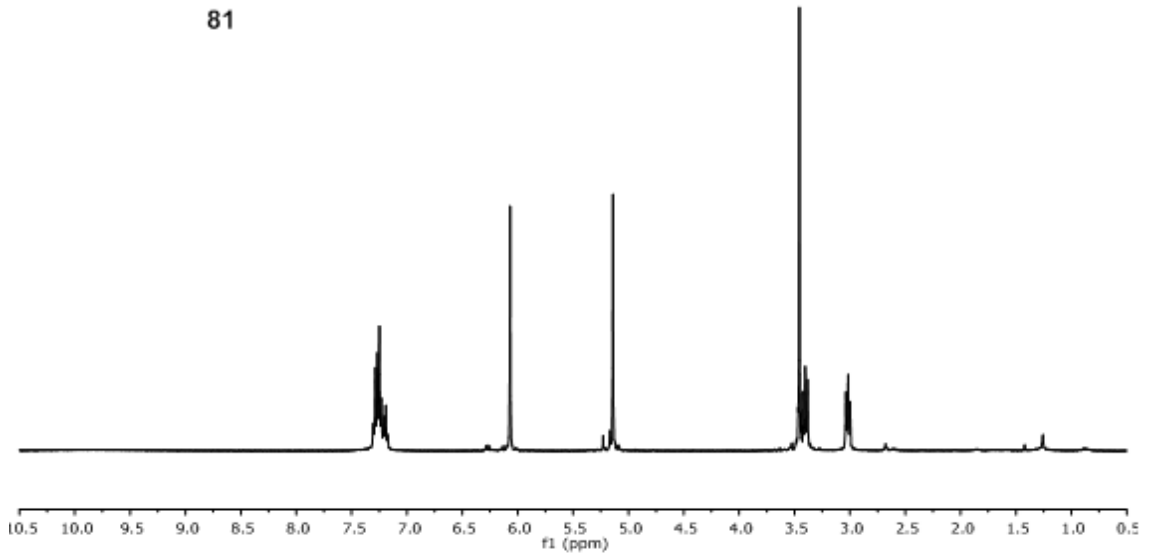
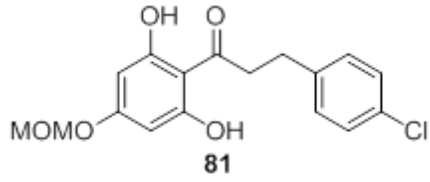


MeOH (5 mL) içerisinde çözülmüş **77** (100 mg, 0,26 mmol) bileşiği % 10 Pd/C (10 mg) katalizörlüğünde, H_2 atmosferinde 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı silika gel (5 g)'den süzüldü. İlave bir saflaştırmaya ihtiyaç duyulmaksızın **81** bileşiği, 85 mg, % 97 verimle sarı sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0,4$ (% 20 EtOAc/Hek)

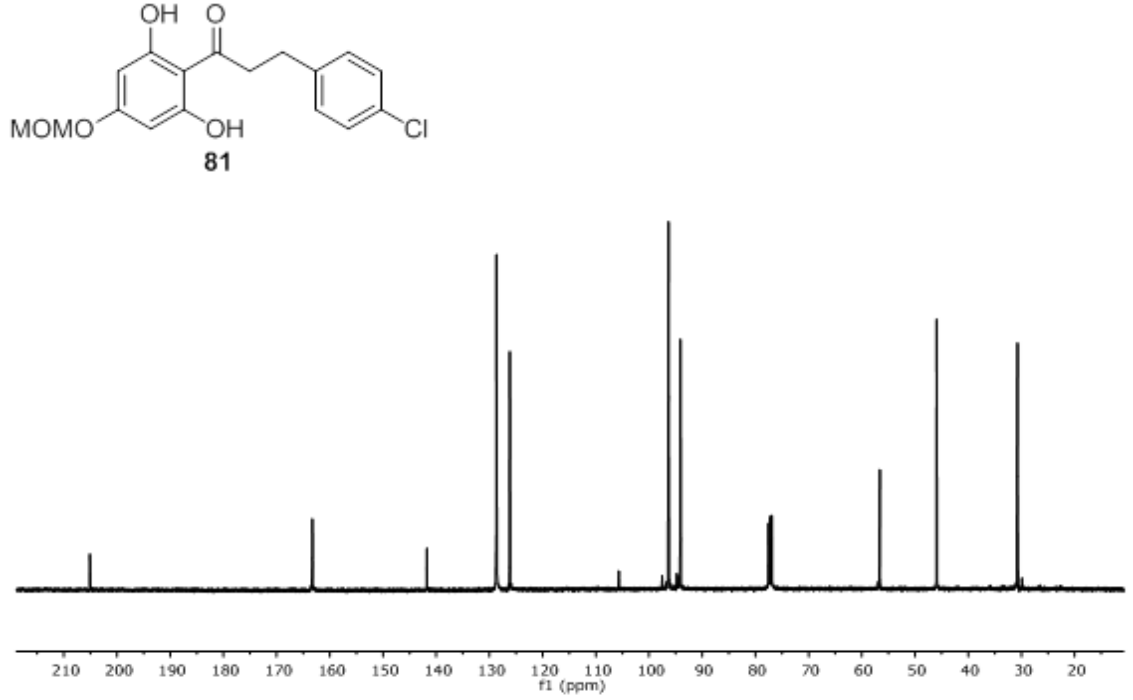
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.15 (m, 5H), 6.07 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 3.04 – 2.99 (m, 2H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.1, 163.3, 141.8, 128.7, 128.6, 126.2, 105.7, 97.7, 96.3, 94.1, 56.6, 45.9, 30.7.

IR (neat cm^{-1}) 3287, 2927, 1630

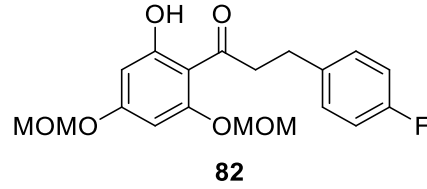


Şekil 4.28. **81**'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.29. **81**'in ^{13}C -NMR spektrumu

4.17. **82**'nin Sentezi

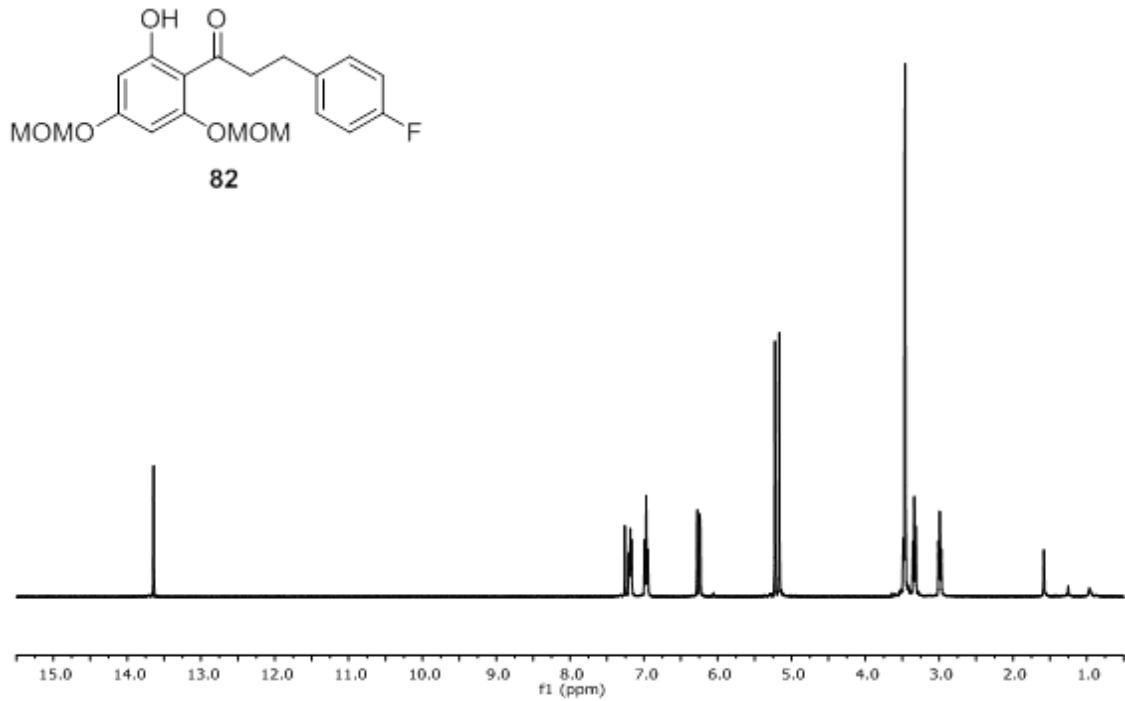


MeOH (5 mL) içerisinde çözülmüş **78** (356 mg, 0,98 mmol) bileşiği % 10 Pd/C (35 mg) katalizörlüğünde, H_2 atmosferinde 18 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı silika gel (5 g)'den süzüldü. İlave bir saflaştırmaya ihtiyaç duymaksızın **82** bileşiği, 350 mg, % 97 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 94-95 °C. $R_f = 0,3$ (% 20 EtOAc/Hek)

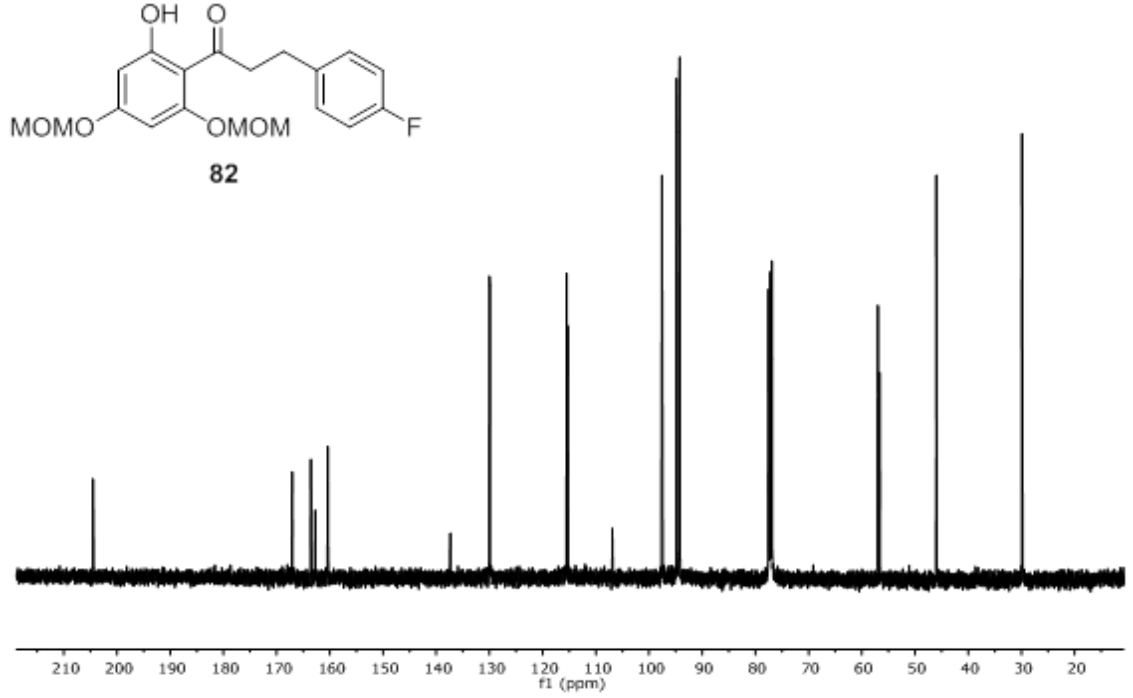
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.64 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 5.6$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.46 (d, $J = 1.9$ Hz, 6H), 3.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 204.5, 167.1, 163.6, 162.7, 160.4, 137.3, 129.9, 129.9, 115.5, 115.3, 106.9, 97.6, 94.8, 94.4, 94.2, 56.9, 56.67, 45.9, 29.9.

IR (neat cm^{-1}) 2934, 1624

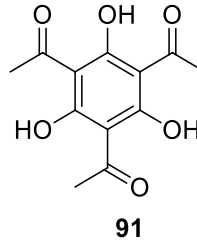


Şekil 4.30. 82'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.31. **82**'nin ^{13}C -NMR spektrumu

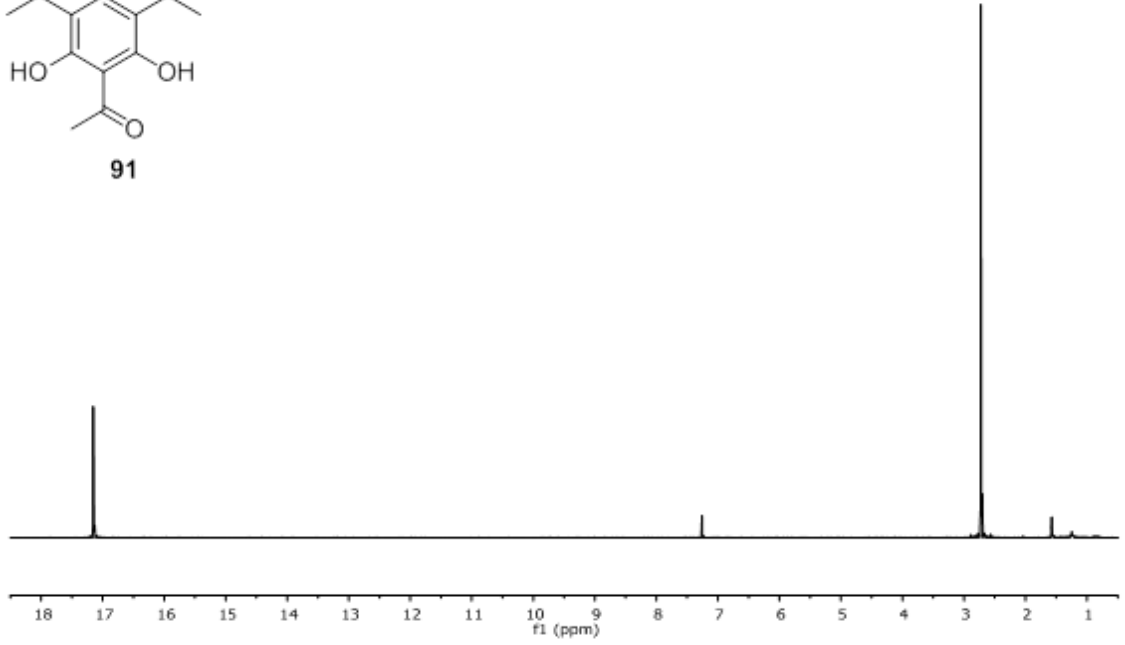
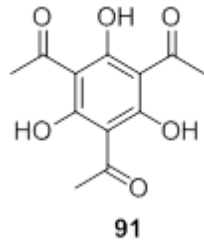
4.18. **91**'in Sentezi



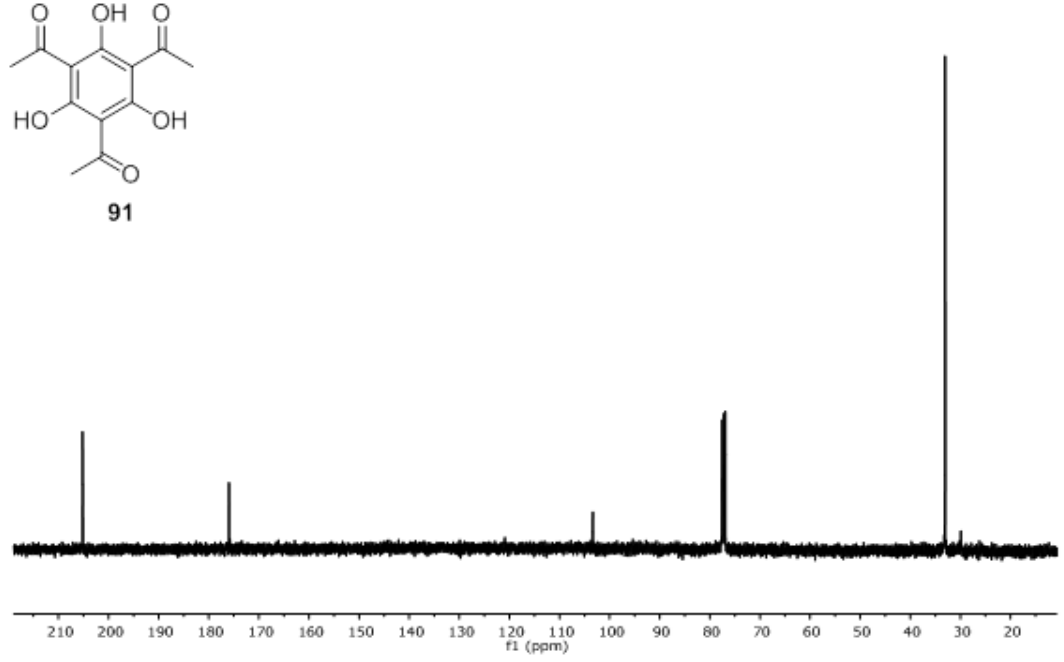
4 (1 g, 7,93 mmol) bileşiğinin üzerine Ac₂O (2,24 mL, 23,8 mmol) ve AcOH (0,45 mL, 7,93 mmol) ilave edildi. 5 dakika karıştırıldıktan sonra karışıma MSA (3,1 mL, 47,6 mmol) eklendi. Yarım saat sonra ilave MSA (1 mL, 15,3 mmol) eklenerek reaksiyon 24 saat boyunca 80 °C'de karıştırıldı. Reaksiyonu durdurmak için su ilave edildi. Karışım EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte edilerek organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Silika gel kolonda EtOAc/Hek (% 10) saflaştırıldı. **91** bileşiği, 662 mg, % 40 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. $R_f = 0,93$ (% 40 EtOAc /Hek)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 17.16 (s, 1H), 2.73 (s, 3H).

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

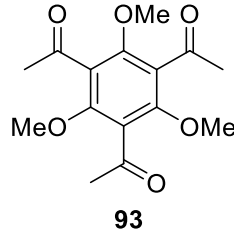


Şekil 4.32. 91'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.33. **91**'in ¹³C-NMR spektrumu

4.19. **93**'ün Sentezi

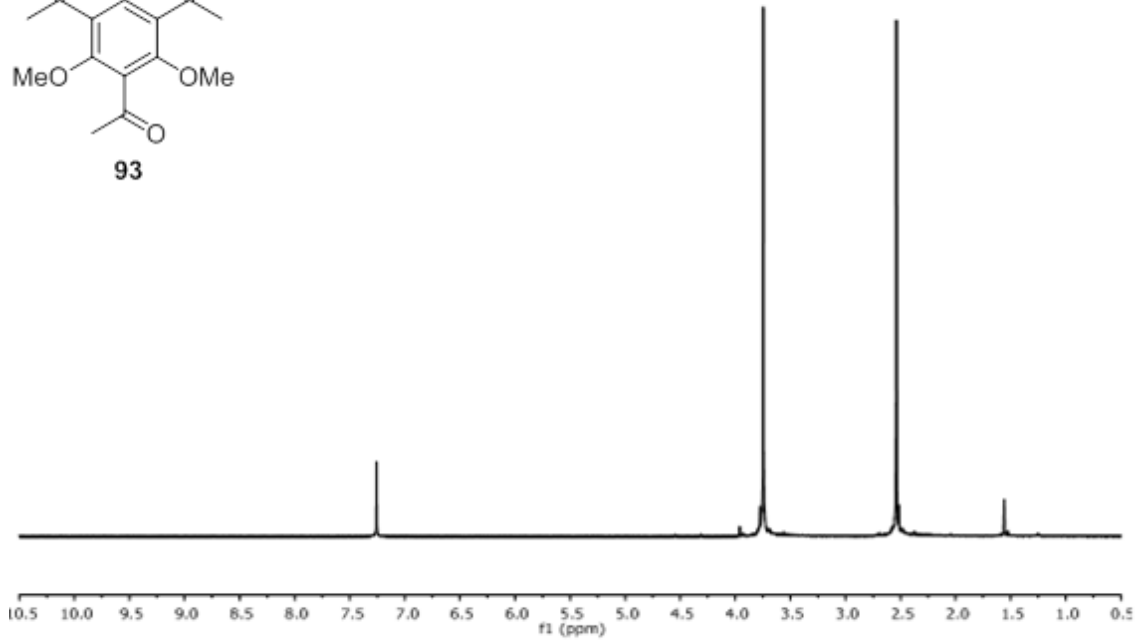
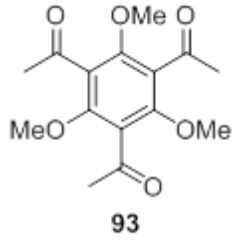


91 (500 mg, 1,98 mmol) bileşiği kuru asetonunda (50 mL) çözüldü. Çözelti üzerine K₂CO₃ (2,7 g, 1982 mmol) ve dimetil sülfat (0,1 mL, 9,91 mmol) ilave edildi. Reaksiyon reflüks sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Karışım süzöldükten sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. **93** bileşiği, 540 mg, % 93 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 131-132 °C. R_f = 0,17 (% 40 EtOAc/Hek)

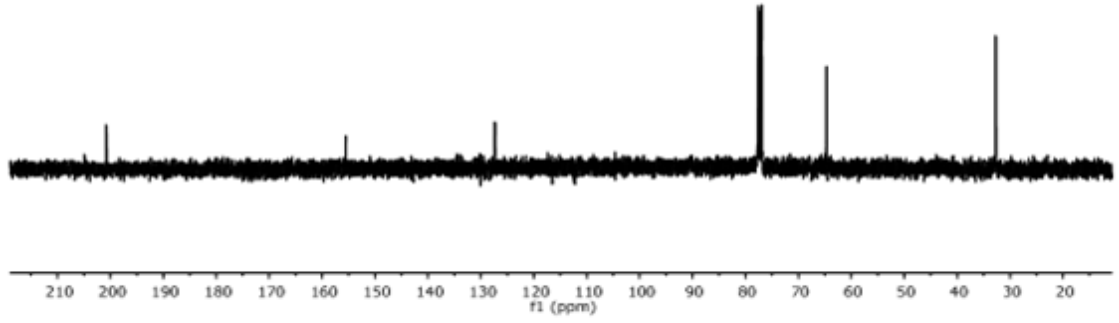
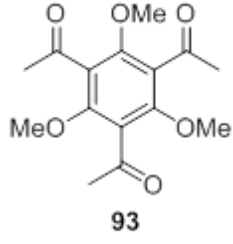
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

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

IR (neat cm^{-1}) 2940, 1599

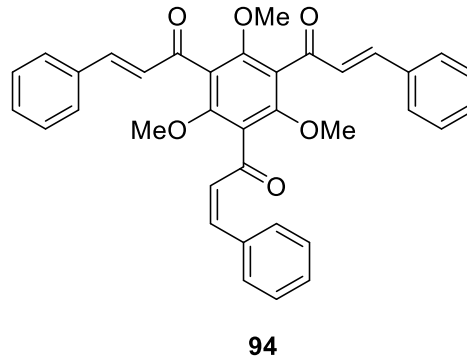


Şekil 4.34. **93**'ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.35. 93'ün ^{13}C -NMR spektrumu

4.20. 94'ün Sentezi

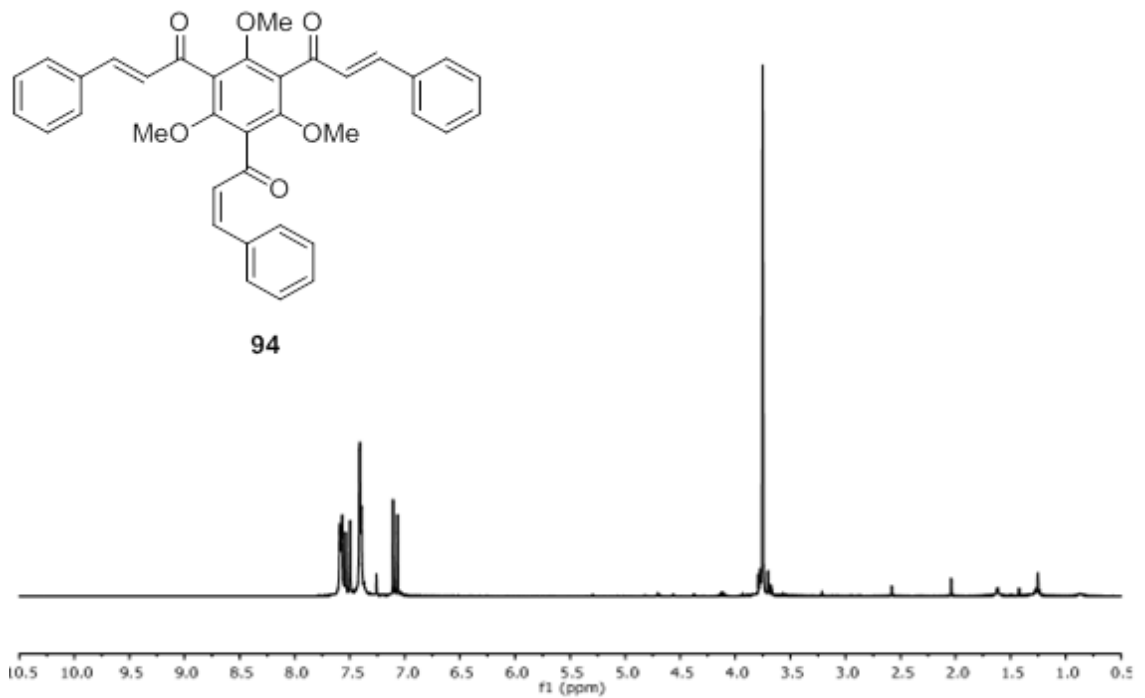


93 (93 mg, 0,32 mmol) bileşiği ve benzaldehit (0,11 mL, 1,05 mmol) MeOH içerisinde (20 mL) çözülerek üzerine % 50 KOH (3,75 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Ham ürün silika gel EtOAc/Hek (% 5) kolonda saflaştırıldı. **94** bileşiği, 98 mg, % 55 verimle renksiz sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0,07$ (% 10 EA/Hek).

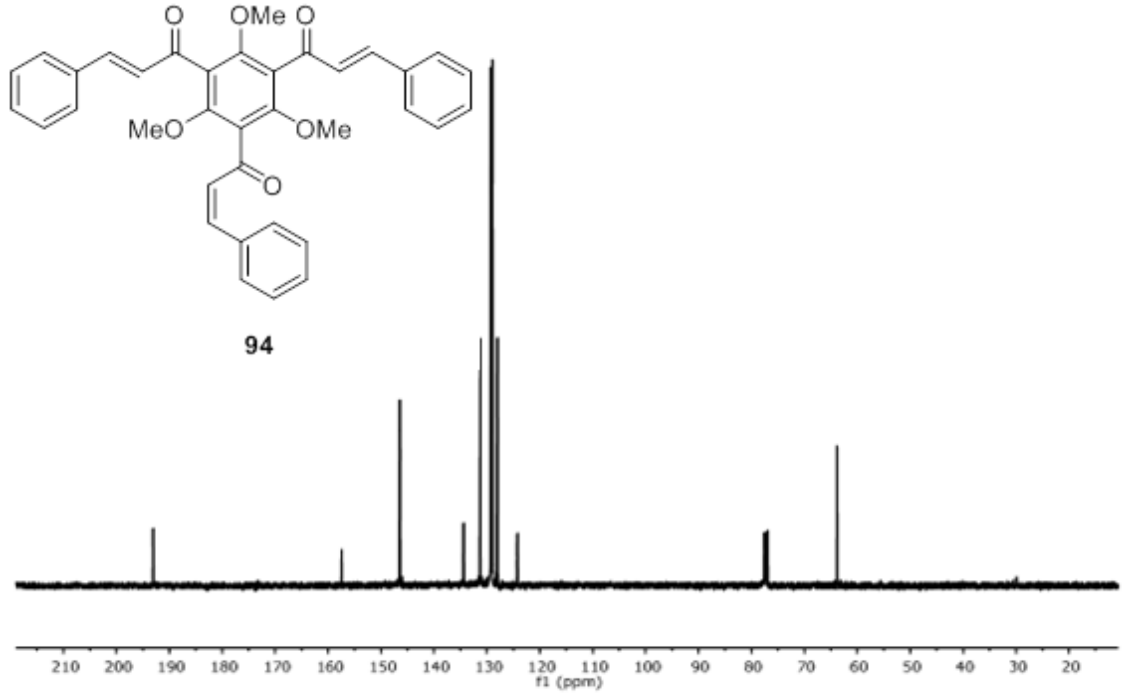
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (dd, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 6H), 7.52 (d, $J = 16.1$ Hz, 3H), 7.44 – 7.36 (m, 9H), 7.09 (d, $J = 16.1$ Hz, 3H), 3.75 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 193.0, 157.4, 146.5, 134.4, 131.2, 129.2, 129.1, 128.9, 128.0, 124.2, 63.8.

IR (neat cm^{-1}) 3058, 1574

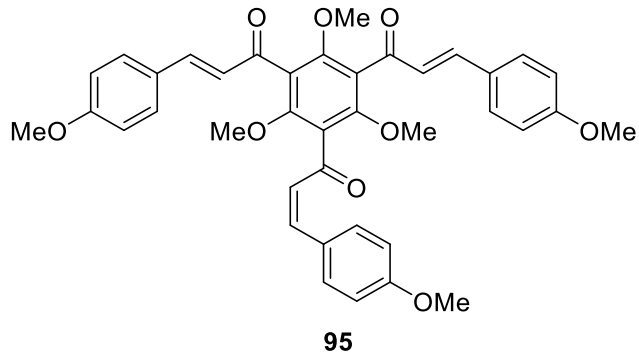


Şekil 4.36. 94'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.37. **94**'ün ^{13}C -NMR spektrumu

4.21. **95**'in Sentezi

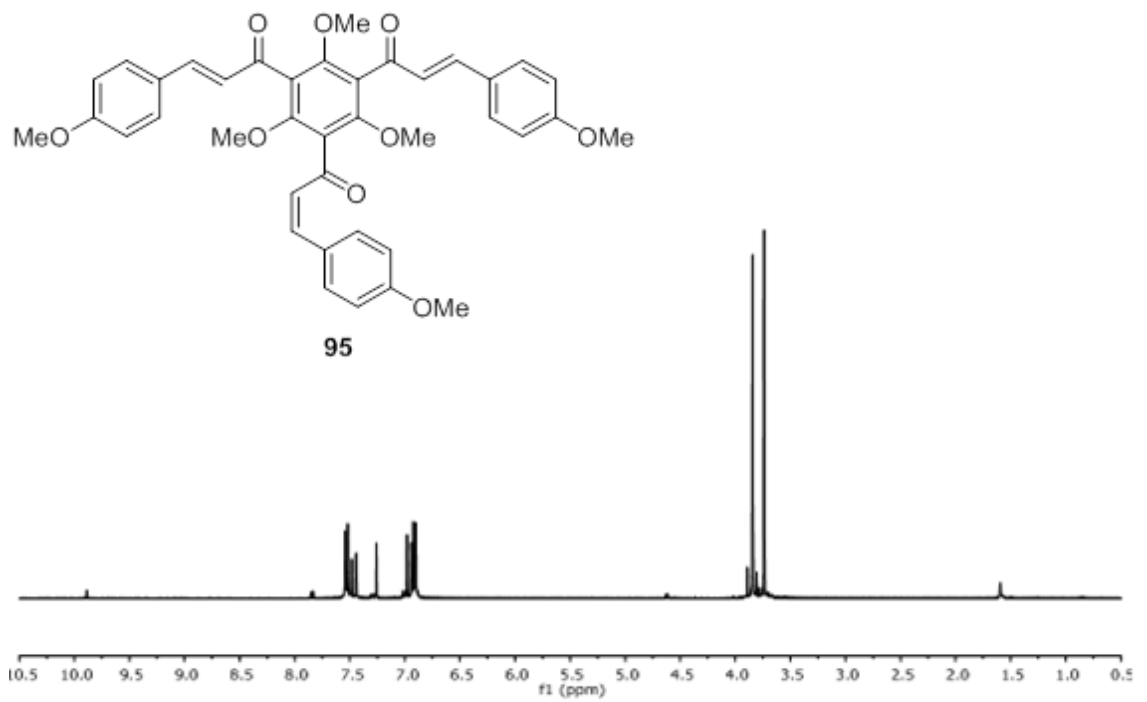


91 (100 mg, 0,34 mmol) bileşiği ve p-metoksibenzaldehit (0,2 mL, 1,53 mmol) MeOH (20 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine % 50 KOH (3,75 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstrakte yapıldı. Ham ürün silika gel EtOAc /Hek (% 5) kolonda saflaştırıldı. **95** bileşiği, 226 mg, kuantatif verimle sarı renkli sıvı madde olarak elde edildi. $R_f = 0,33$ (% 10 EtOAc /Hek).

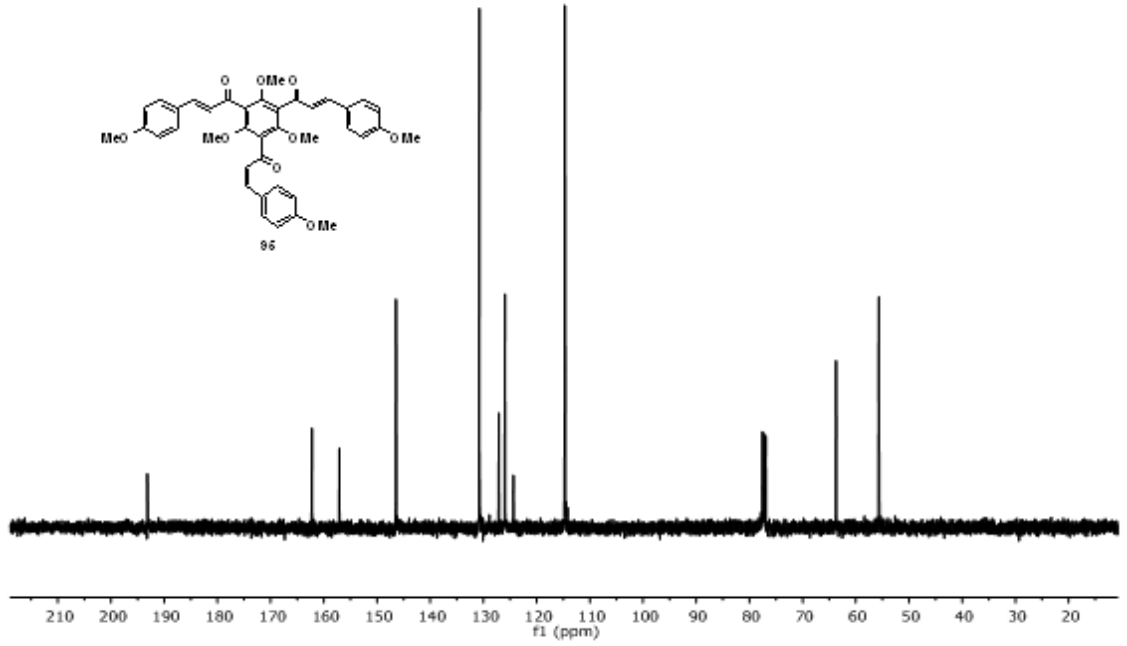
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 6H), 7.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 6.96 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 6H), 3.84 (s, 9H), 3.74 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 193.2, 162.2, 157.1, 146.4, 130.8, 127.1, 125.9, 124.4, 114.7, 63.7, 55.7.

IR (neat cm^{-1}) 2940,99 1599,30

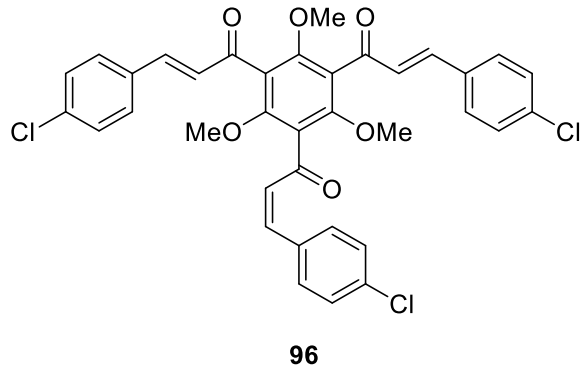


Şekil 4.38. 95'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.39. 95'in ^{13}C -NMR spektrumu

4.22. 96'nın Sentezi



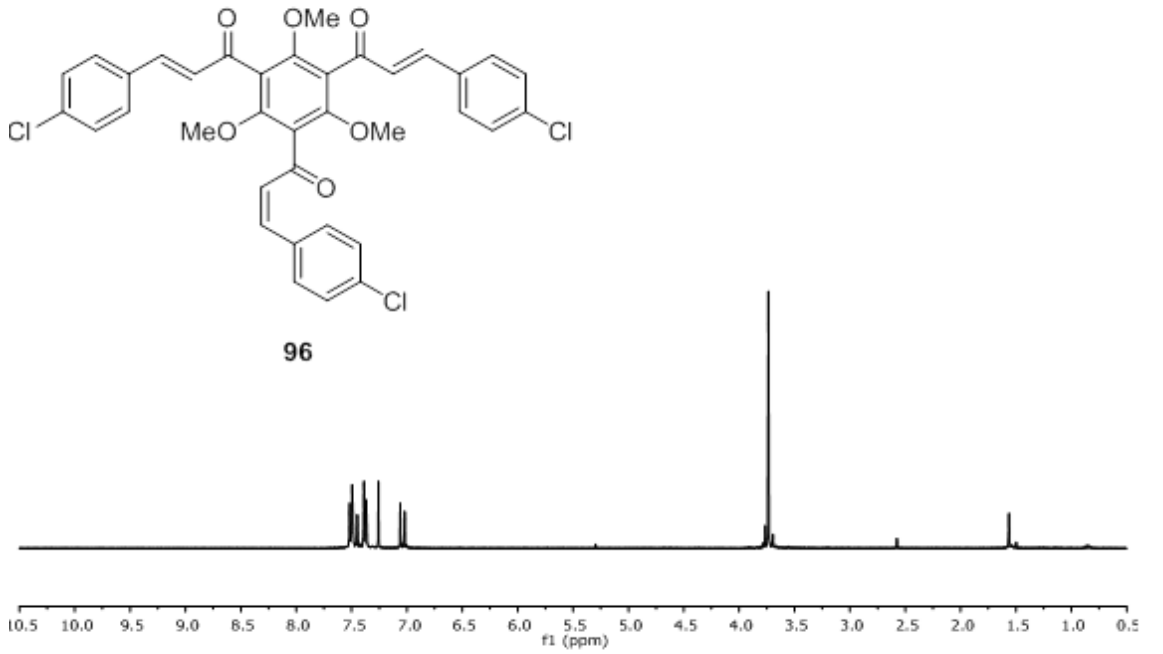
91 (100 mg, 0,34 mmol) bileşiği ve 4-klorobenzaldehit (215 mg, 1,53 mmol) MeOH (20 mL) içerisinde çözülerek üzerine % 50 KOH (3,75 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Ham ürün silika gel EtOAc /Hek (% 5)

kolonda saflaştırıldı. **96** bileşiği, 131 mg, % 58 verimle sarı katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 202-203 °C. $R_f = 0,53$ (% 10 EA/Hek).

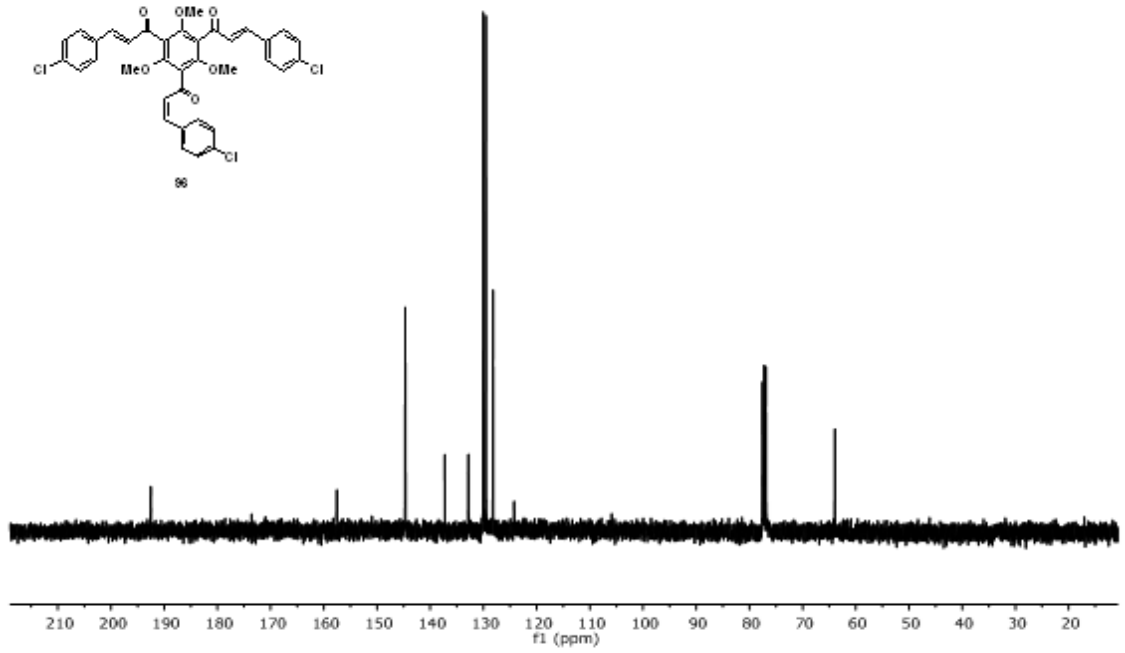
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (dd, $J = 15.2, 12.4$ Hz, 9H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 6H), 7.04 (d, $J = 16.1$ Hz, 31H), 3.74 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192.5, 157.6, 144.7, 137.3, 132.8, 130.0, 129.6, 128.2, 124.2, 63.9.

IR (neat cm^{-1}) 2943, 1648, 1198

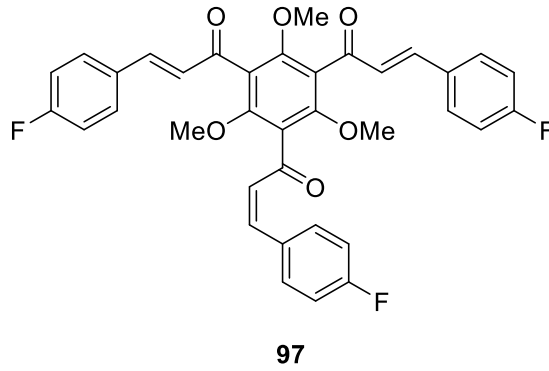


Şekil 4.40. **96**'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.41. **96**'nın ^{13}C -NMR spektrumu

4.23. **97**'nin Sentezi

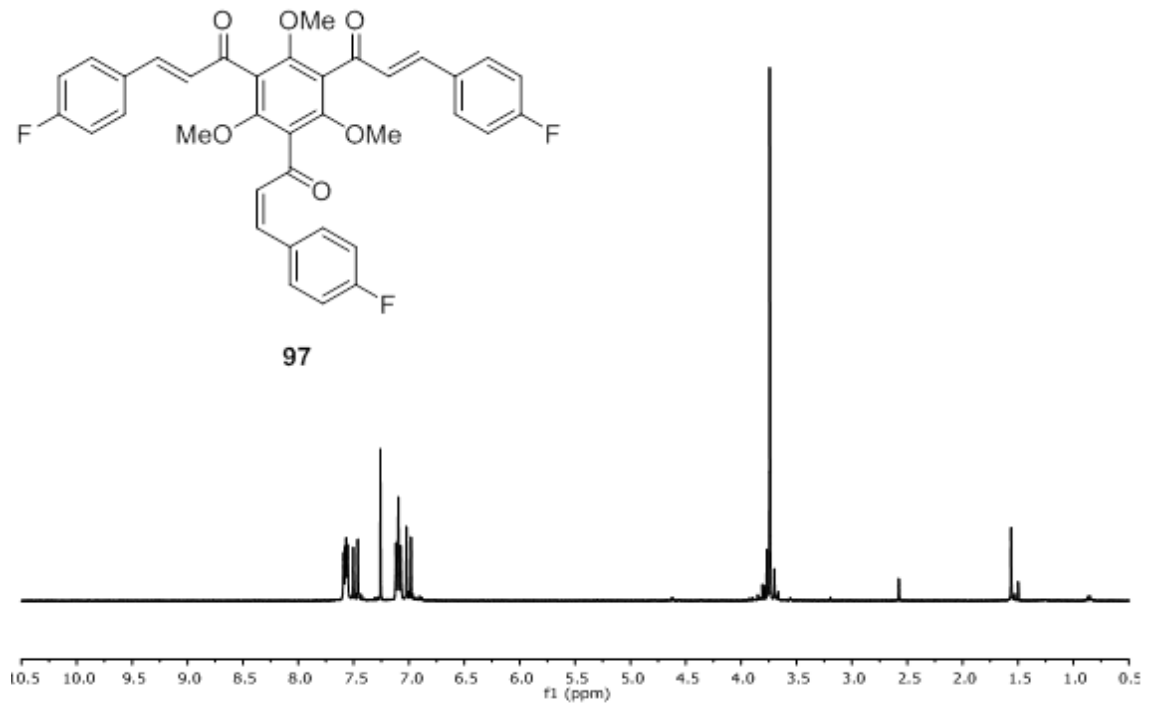


91 (100 mg, 0,34 mmol) bileşiği ve 4-florobenzaldehyt (0,16 mL, 1,53 mmol) MeOH (20 mL) içerisinde çözülerek üzerine % 50 KOH (3,75 mL) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü uzaklaştırıldı ve EtOAc (3×50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Ham ürün silika gel EtOAc/Hek (% 5) kolonda saflaştırıldı. **97** bileşiği, 170 mg, % 81 verimle beyaz katı madde olarak elde edildi. Erime noktası: 212-213 °C. $R_f = 0,5$ (% 10 EA/Hek).

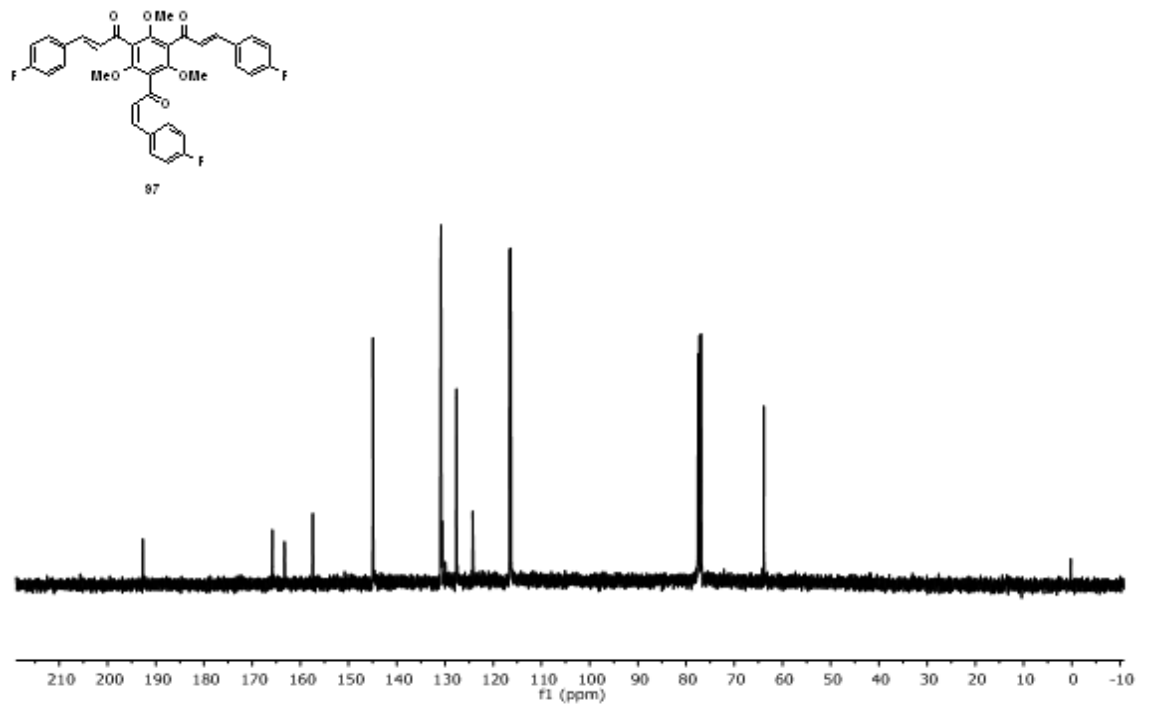
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 – 7.54 (m, 6H), 7.48 (d, $J = 16.1$ Hz, 3H), 7.10 (t, $J = 8.6$ Hz, 6H), 7.00 (d, $J = 16.1$ Hz, 3H), 3.74 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 192.7, 165.8, 163.3, 157.4, 144.9, 130.9, 130.8, 130.6, 130.6, 127.6, 127.6, 124.3, 116.6, 116.34, 63.9.

IR (neat cm^{-1}) 2946,63 1697,65 1232,35



Şekil 4.42. 97'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

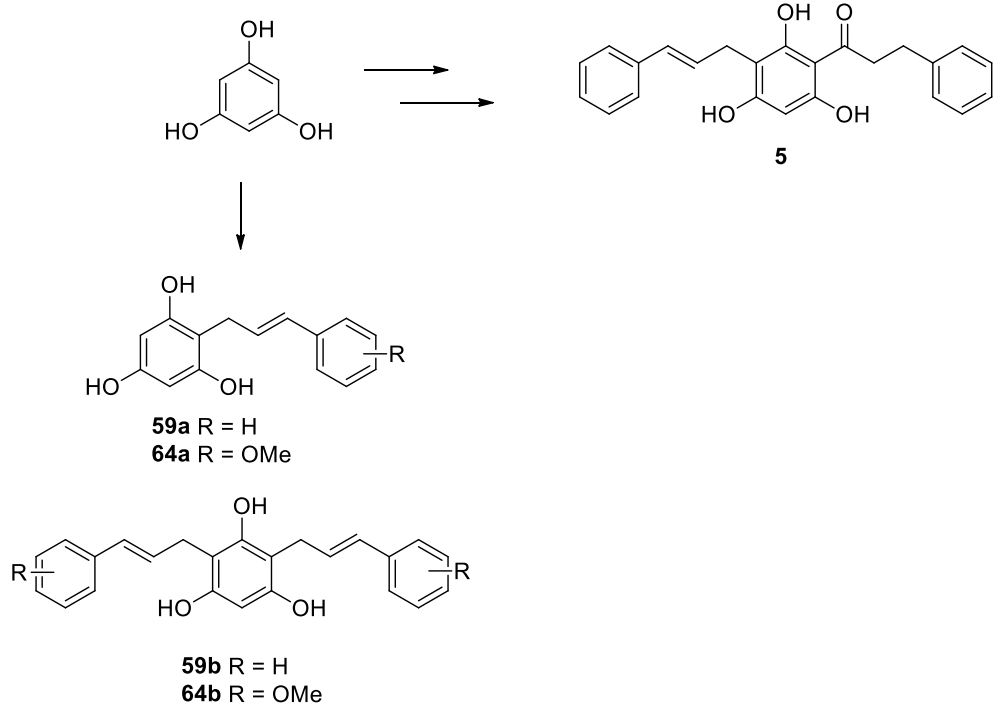


Şekil 4.43. 97'nin ^{13}C -NMR spektrumu

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

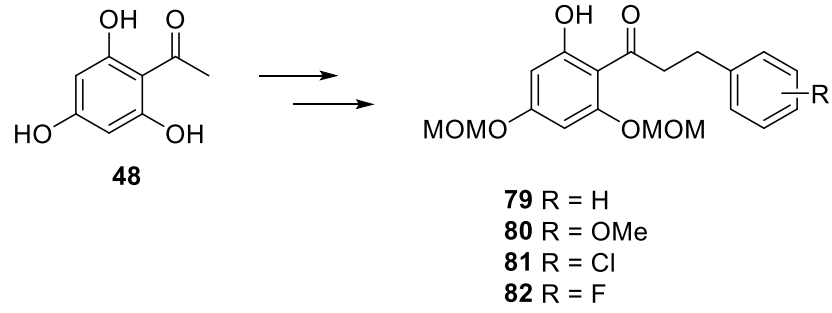
Phloroglucinol (1,3,5-trihidroksibenzen) (**4**)'den başlanarak hedef doğal ürünlerinin sentezi ile ilgili olarak öncelikle nonsüstitüe türev olan **5** bileşiği sentezlendi. Bunun için **4** bileşiği açılasyon reaksiyonuna tabi tutularak **55** bileşiği elde edildi ve **55** bileşiğinin sinnamilbromür ile alkilasyon neticesinde ise **5** sentezlendi. **5** bileşiği için düşünülen yöntemler takip edilmek suretiyle Balsacone **A**, **B** ve **C** doğal ürünlerinin sentezleri ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuç elde edilemedi.

Sentez planında değişiklik yapılarak öncelikle alkilasyon ve daha sonra açılasyon reaksiyonlarının yapılması planlandı. Uygun sinnamil halojenürler ile yapılan alkilasyon reaksiyonları sonucunda literatürde bilinmeyen mono ve bis-alkilasyon ürünleri **59a**, **59b**, **64a** ve **64b** sentezlendi. Sentezlenen tüm bileşikler biyolojik aktivite çalışmaları yapılması için ilgili gruba gönderildi. Aktivite çalışmalarının henüz neticelenmemiş olmasından dolayı biyolojik aktivite sonuçları bu tez kapsamına dâhil edilemedi.



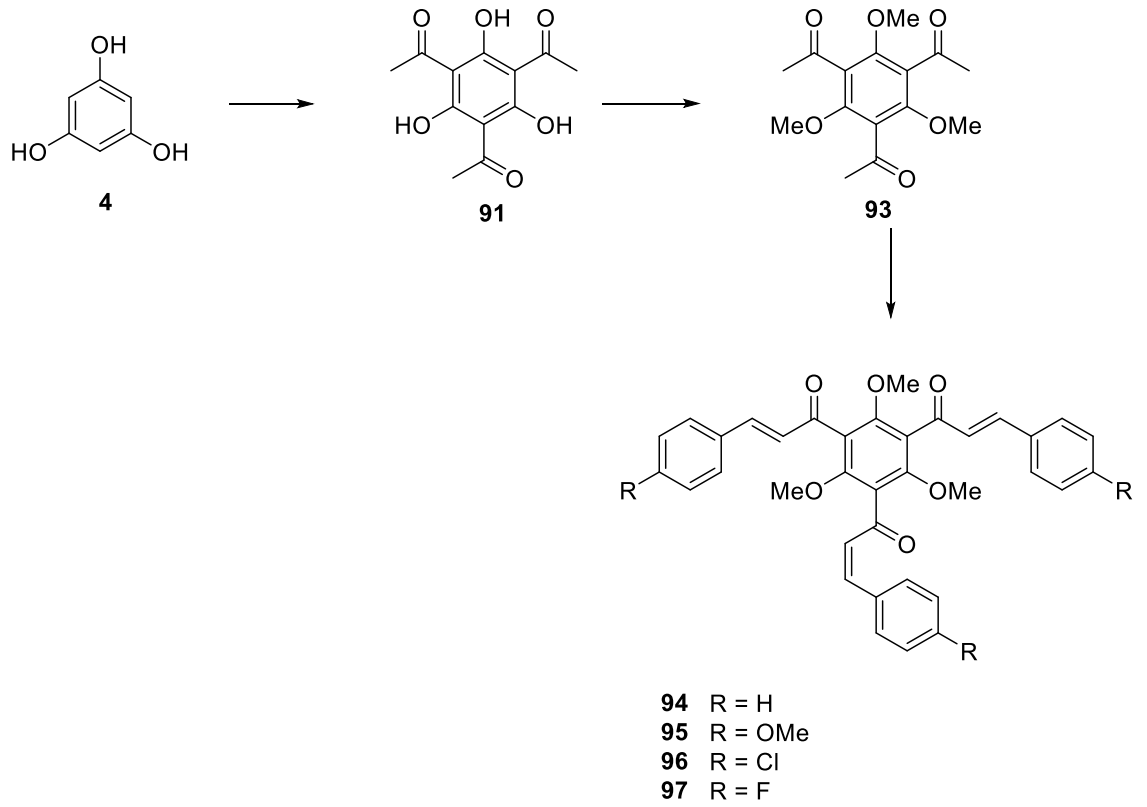
Şekil 5.1. **59a**, **59b**, **5**, **64a** ve **64b** sentezlenen ürünler.

Alkilasyon alışmaları neticesinde elde edilen mono ürün (**59a** ve **64a**) zerinden yapılan açilasyon reaksiyonları neticesinde istenilen ürünler sentezlenemedi. ıkış bileşiği olarak 1,3,5-trihidroksiasetofenon (**48**) kullanılmak suretiyle öncelikle Claisen-Shmidt reaksiyonu ve ardından hidrojenasyon ile hedeflenen doğal ürünlerin öncüsü olan **79**, **80**, **81** ve **82** bileşikleri sentezlendi. Bu bileşiklere alkilasyon çalışmaları hlihazırda devam etmektedir.



şekil 5.2. **79**, **80**, **81** ve **82** sentezlenen rnler.

Bu çalışmalara paralel olarak hekza-sübstitüe benzen türevleri sentezlenmesi planlandı. Yapılar incelendiğinde bu bileşiklerin de kalkon yapısı ihtiva ettikleri görülmektedir. ıkış bileşiği olarak **4** bileşiğinin kullanılması suretiyle  kademedede **94**, **95**, **96** ve **97** rnleri sentezlendi. Elde edilen bu bileşikler için de aktivite çalışmaları hedeflenmektedir.



Şekil 5.3. 94, 95, 96 ve 97 bileşiklerinin sentez planı

KAYNAKLAR

- Bharate, S. B., Khan, S. I., Yunus, N. A. M., Chauthe, S. K., Jacob, M. R., Tekwani, B. L., Khan, I. A., Singh I. P., **2007**. Antiprotozoal and antimicrobial activities of O-alkylated and formylated acylphloroglucinols. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(1), 87–96.
- Daikonya A., Katsuki S., Kitanaka S., **2004**. Antiallergic Agents from Natural Sources 9. Inhibition of Nitric Oxide Production by Novel Chalcone Derivatives from *Mallotus philippinensis* (Euphorbiaceae). *Chem. Pharm. Bull.*, 52 1326-1329.
- Duarte, J., Perez-Vizcaino, F., Jimenez, J. Tamargo, J. Zaruelo, A., **2001**. Flavonoids and cardiovascular disease. *Studies in Natural Product Chemistry*, 25, 565-605.
- Dye, C. and Williams, B. G., **2010**. The Population Dynamics and Control of Tuberculosis, *Science*, 328, 856.
- Gissot, A., Wagner, A., Mioskowski, C., **2004**. Buffer-induced, selective mono-C-alkylation of phloroglucinol: application to the synthesis of an advanced intermediate of catechin. *Tetrahedron*, 60, 6807-6812.
- Guo, H., Zhao, H., Kanno, Y., Li, W., Mu, Y., Kuang, X., Inouye, Y., Koike, K., Jiang, H., Bai, H., **2013**. A dihydrochalcone and several homoisoflavonoids from *Polygonatum odoratum* are activators of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(11), 3137–3139.
- Lavoie, S., Legault, J., Simard, F., Chiasson, E., Pichette, A., **2013**. New antibacterial dihydrochalcone derivatives from buds of *Populus balsamifera*. *Tetrahedron Letters* 54, 1631-1633.
- Lee, R. Y., Li, X., Kim, J. H., **2008**. Concise total synthesis of biologically interesting Mallophilipens C and E. *J. Org. Chem.*, 73, 4313-4316.
- Lin, C. M., Huang, S. T., Lee, F. W., Kuo, H. S., Lin, M. H., **2006**. 6-Acyl-4-aryl/alkyl-5,7-dihydroxycoumarins as anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(13), 4402–44091.
- Mustafa, K., Kjaergaard, H. G., Perry, N. B., Weavers, R. T., **2003**. Hydrogen-bonded rotamers of 2',4',6'-trihydroxy-3'-formyldihydrochalcone, an intermediate in the synthesis of a dihydrochalcone from *Leptospermum recurvum*. *Tetrahedron*, 59, 6113-6120,
- Osorio, M., Aravena, J., Vergara, A., Taborga, L., Baeza, E., Catalán, K., González, C., Carvajal, M., Carrasco, H., Espinoza, L., **2012**. Synthesis and DPPH Radical Scavenging Activity of Prenylated Phenol Derivatives. *Molecules*, 17(1), 556-570.
- Perez-Vizcaino, F., Duarte, J., **2010**. Flavonols and cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6), 478-494.
- Prawat, U., Chairerk, O., Phupornprasert, U., Salae, A. W., Tuntiwachwuttikul, P., **2013**. Two new C-benzylated dihydrochalcone derivatives from the leaves of *Melodorum siamensis*. *Planta Med.*, 79(1), 83-6.
- Rao, B.V., Ramanjaneyulu, K., Rao, T. B., Rambabu, T., **2011**. First total synthesis of Three Anti-tyrosinase Activity Prenylated Flavanones from *Dalea boliviana*. *J. Chem. Pharm. Res.*, 3(4), 49-54.

- Rezaei-Seresht, E., Maleki, B., Amiri-Moghaddam, Z., Taghizadeh, S., **2013**. Selective methylation of phloroglucinol in the presence of a glycoluril clip. *Tetrahedron Letters*, 54(29), 3855-3857.
- Siddaiah, V., Rao, C. V., Venkateswarlu, S., Subbaraju, G. V., **2006**. A concise synthesis of polyhydroxydihydrochalcones and homoisoflavonoids. *Tetrahedron*, 62, 841-846.
- Tiwari, R.; Moraski, G.C.; Krchnak, V.; Miller, P. A.; Colon-Martinez, M. ; Herrero, E.; Oliver, A. G.; Miller, M. J., **2013**. Thiolates Chemically Induce Redox Activation of BTZ043 and Related Potent Nitroaromatic Anti-Tuberculosis Agents, *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 3539–3549.
- Troninaa, T., Bartmanska, A., Filip-Psurska, B., Wietrzyk, J., Popłonski, J., Huszcza, E., **2013**. Fungal metabolites of xanthohumol with potent antiproliferative activity on human cancer cell lines in vitro. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 21, 2001–2006.
- Tupchiangmai, W., Choksakulporn, S., Tewtrakul, S., Pianwanit, S., 2014. Use of a Hexasubstituted Benzene Scaffold in the Development of Multivalent HIV-1 Integrase Inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.*, 62(8) 754–763.
- Van Wyk, B., Wink, M., **2004** Medicinal plants of the world: an illustrated scientific guide to important medicinal plants and their uses. Portland: Timber Press, 422.
- Vercauteren, J., **2009**. Compositions of stilbenic polyphenolic derivatives, their preparation, and their use in the treatment of disease and aging. *PCT Int. Appl.*, 2009063440.
- Vogel, S., Barbic, M., Jurgenliemk, G. Hellmann, J., **2010**. Synthesis, cytotoxicity, anti-oxidative and anti-inflammatory activity of chalcones and influence of A-ring modifications on the pharmacological effect. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 2206–2213.
- Wang, X., Lee, Y. R., **2011**. Efficient synthesis of polycycles bearing prenylated, geranylated, and farnesylated citrans: application to 3'-prenylrubranine and petiolin D regioisomer. *Tetrahedron*, 67, 9179-9184.
- Zhang, B. B., Zhou, G., Li, C., **2009**. AMPK: An Emerging Drug Target for Diabetes and the Metabolic Syndrome. *Cell Metab*, 9, 407.
- Zhao F., Nozawa H., Daikonnya A., Kondo K., Kitanaka S., **2003**. Inhibitors of Nitric Oxide Production from Hops (*Humulus lupulus* L.). *Biol. Pharm.Bull.*, 26 61-65.

ÖZGEÇMİŞ

30 Mart 1989 tarihinde Trabzon'da doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini Trabzon'da tamamladı. 2007 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde lisans eğitimine başlayarak 2011 yılında aynı bölümden mezun oldu. 2012 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü'nde eğitimine devam etmektedir.