

	<b>SAKARYA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ</b> <b>DERGİSİ</b> <i>SAKARYA UNIVERSITY JOURNAL OF SCIENCE</i>		
	<b>e-ISSN: 2147-835X</b> <b>Dergi sayfası: <a href="http://dergipark.gov.tr/saufenbilder">http://dergipark.gov.tr/saufenbilder</a></b>		
	<u>Geliş/Received</u> 01.12.2016 <u>Kabul/Accepted</u> 21.03.2017	<u>Doi</u> 10.16984/saufenbilder.270715	

## **Bromlu fenstatin türevlerinin seryum (IV) amonyum nitrat/lityum bromür (CAN/LiBr) ile sentezi ve yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) ile incelenmesi**

Yasin Çetinkaya\*

### **ÖZ**

Bu çalışmada, Eaton reaktifi ( $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{P}_2\text{O}_5$ ) kullanılarak fenstatin türevi olan (3,4-dimetoksifenil)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**7**) sentezlendi. Diarilmetanon **7**'nin seryum (IV) amonyum nitrat (CAN/LiBr) kullanılarak bromlanması ile (2-brom-3,4,5-trimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (**10**) ve (2,6-dibrom-3,4,5-trimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (**11**) sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, HRMS,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Bileşiklerin geometrik parametreleri GAUSSIAN 09W paket programı kullanılarak, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile optimize edildi ve yapısal parametreleri (bağ açıları, bağ uzunlukları ve dihedral açıları) incelendi.

**Anahtar Kelimeler:** Fenstatin, brominasyon, seryum (IV) amonyum nitrat (CAN), Eaton reaktifi

## **Synthesis of brominated phenstatin derivatives via cerium (IV) ammonium nitrate / lithium bromide (CAN/LiBr) and investigation with the density functional theory (DFT)**

### **ABSTRACT**

In this study, (3,4-dimethoxyphenyl) (3,4,5-trimethoxyphenyl) methanone (**7**) being phenstatin derivation was synthesized using Eaton's reagent ( $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{P}_2\text{O}_5$ ). Novel compound (2-bromo-3,4,5-trimethoxyphenyl) (3,4-dimethoxyphenyl) methanone (**10**) and (2,6-dibromo-3,4,5-trimethoxyphenyl) (3,4-dimethoxyphenyl) methanone (**11**) were synthesized with the bromination of diarylmetanone **7** with ceric (IV) ammonium nitrate (CAN/LiBr). In order to determine the structures of the compounds synthesized, IR, HRMS,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopic analysis were used. Geometrical parameters of the products were optimized with the density functional theory (DFT) B3LYP method using the 6-311G(d,p) basis set implemented Gaussian 09 and analyzed their structural parameters (bond lengths, bond angles, dihedral angles).

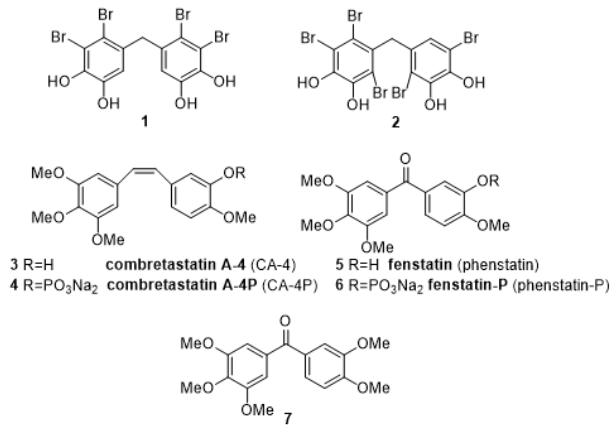
**Keywords:** Phenstatin, bromination, seryum (IV) ammonium nitrate (CAN), Eaton's reagent

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Atatürk Üniversitesi, Oltu Meslek Yüksek Okulu, Gıda Teknolojisi Bölümü, Oltu-Erzurum – [yasin.cetinkaya@atauni.edu.tr](mailto:yasin.cetinkaya@atauni.edu.tr)

## 1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Halojen ihtiva eden doğal bileşiklerin sayısı 1968'de sadece 24 iken, bu sayı 1973'de 200 ve 2015'de ise 5000'e ulaşmıştır [1,2]. Bu organohalojen bileşiklerinin yarısından fazlası brom ihtiva etmektedir [3]. Bu organobromlar, deniz hayvanları (deniz tavşanları, süngerler vs.), kara ve deniz bitkileri [4,5], algler [6-9], bakteriler ve birkaç memeli hayvan tarafından üretilen bileşiklerdir. Bunlar, doğada yaygın olarak bulunan en basit bromlu organik bileşik olan brommetan ( $\text{CH}_3\text{Br}$ ) ve bromoform ( $\text{CHBr}_3$ ) dan başlayarak, brom ihtiva eden indol alkaloidlere kadar çeşitlilik gösterirler [3,10]. Bu organobrom bileşiklerinin büyük bir bölümü fenolik yapıda olup radikal söndürücü özelliklerinden dolayı antioksidan [11,12] ve enzim inhibisyonu gibi önemli biyolojik aktivitelere sahiptirler [13-16].



Şekil 1. Bazı biyolojik aktif doğal ürünler (1-4), fenstatin (5,6) ve diarilmetanon 7 (Some biologically active natural products (1-4), fenstatin (5,6) and diarylmetanone 7)

Fenolik yapıda olan ve yapısında brom bulunduran bu doğal ürünlerin büyük bir bölümü diarilmetan (1, 2) yapısındadır [16-18] (Şekil 1). Bu doğal ürünlerin önemli biyolojik aktivite göstermesi nedeniyle bu bromlu bileşiklerin toplam sentezleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu bileşiklerin türevi ve doğal ürün olan combrestatin A-4 (CA-4) (3) Güney Afrika'da Combretum caffrum ağacından ekstrakte edilen ve önemli biyolojik aktivitelere sahip olan diaril eten (stilben) yapısında bir doğal üründür [19] (Şekil 1). Combrestatin A-4 (CA-4) (3) türevi olan fenstatin (phenstatin, 5) [20] ise diarilmetanon yapısında olup kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteye sahiptir [19,21]. Yapılarında benzen halkasına bağlı 4 tane metoksi ve 1 hidroksi grubu bulunduran fenstatin (phenstatin, 5) ve combrestastatin A-4 (3) yapısındaki bileşikleri ve sodyum fosfat türevleri olan combrestastatin A-4P (4) ve fenstatin-P (phenstatin-P, 6) bileşikleri (Şekil 1.) hem tubulin polimerizasyon inhibitörü gibi önemli bir biyolojik aktiviteye sahip hemde güçlü

antikanser aktivitesinden dolayı kanser hastalarına ön tedavi için ilaç (prodrug) olarak verilmektedir [21-23]. Bu bileşiğe ait 3,4,5-trimetoksibenzen halkasındaki metoksi gruplarının azaltılması ile yapılan yapı-aktivite ilişkileri (SAR, stucture-activity relationships), bileşikteki sitotoksik ve antitubulin aktivitenin büyük ölçüde düştüğünü göstermiştir [24]. Poli metoksi grubu içeren ve brom ihtiva eden fenstatin türevleri de farklı biyolojik aktivitelere sahiptirler [11,16,25,26].

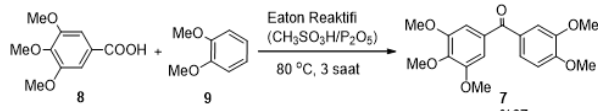
Bu çalışmada, aromatik bileşiklerin bromlanması daha seçici reaksiyon veren seryum (IV) amonyum nitrat/lityum bromür (CAN/LiBr) reaktifi kullanıldı. Brominasyon reaksiyonlarında CAN/LiBr reaktifi moleküler bromla göre, reaksiyon seçiciliği ve reaksiyonun saflaştırılması açısından da daha uygun bir reaktiftir [27]. Tüm bu bilgiler doğrultusunda yapısında 5 metoksi grubu bulunduran ve fenstatin türevi olan diarilmetanon 7'nin bromlu türevlerini CAN/LiBr kullanarak sentezlemeyi amaçladık.

## 2. SONUÇLAR VE TARTIŞMA (RESULTS AND DISCUSSION)

Tüm kimyasallar ve çözücüler ticari olarak temin edildi. Kromatoğrafide kullanılan çözücüler (etilasetat ve hekzan) distillendi ve dolgu malzemesi olarak silika jel (60 mesh, Merck) kullanıldı. Analitik analizlerde kullanılan TLC'ler (Thin-layer chromatography), silika jel tabakasıyla ( $\text{SiO}_2$ , Merck 60 F254) kaplanmış alüminyum plakalar ile yapıldı. Erime noktası analizleri, cam kapiler içinde BUCHI 530 cihazı ile tayin edildi. IR analizleri için Mattson 1000 FT-IR spektrofotometre cihazı kullanıldı. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrum analizleri için ( $\text{CDCl}_3$  içerisinde) Bruker AM 400 spektrometresi kullanıldı. Kimyasal kayma değerleri ( $\delta$ ) ppm olarak, etkileşim sabitleri (J) ise hertz (Hz) olarak verildi. HRMS analizleri (High resolution Mass Spectra) LC-MS TOF elektron iyonizasyon (EI) tekniği ile alındı.

### 2.1. (3,4-dimetoksifenil)(3,4,5-trimetoksifenil) metanon'un (7) sentezi (Synthesis of (3,4-dimethoxyphenyl) (3,4,5-trimethoxyphenyl) methanone (7))

Literatür yöntemi takip edilerek metansülfonik asit ( $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ) ve fosfor pentaoksit (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) karışımıyla elde edilen Eaton reaktifi ile 3,4,5-trimetoksi benzoik asit (8) ve 1,2-dimetoksi benzen (9)'un reaksiyonu sonucu (3,4-dimetoksifenil)(3,4,5-trimetoksifenil) metanon (7) %67 verimle elde edildi (Şekil 2). Literatürde verilen spektrumlar ile karşılaştırıldığında, diarilmetanon 7'nin <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları yapıyla uyum içerisindedir [23].

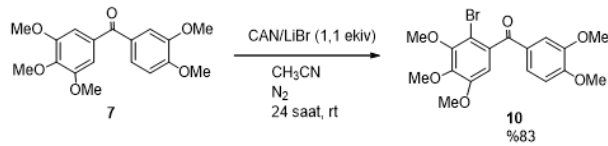


Şekil 2. Diarilmetanon 7'nin sentezi (Synthesis of diarylmetanone 7)

## 2.2. (3,4-dimetoksifenil)(2,3,4-trimetoksifenil) metanon (7)'nin CAN/LiBr (Seryum (IV) amonyum nitrat/Lityum bromür) ile reaksiyonları (The reactions of (3,4-dimethoxyphenyl) (2,3,4-trimethoxyphenyl) methanone (7) with CAN / LiBr (Cerium (IV) ammonium nitrate / Lithium bromide))

Aromatik bileşiklerin CAN/LiBr (Seryum (IV) amonyum nitrat/Lityum bromür) ile reaksiyonu sonucu seçici brominasyon ürünleri gözlemlendi [25]. Bu amaçla diarilmetanon 7'nin, bromlu türevlerinin sentezi için farklı ekivalent miktarlarda CAN/LiBr kullanıldı. Elde edilen ürünler kromatografik yöntemlerle saflaştırıldı izole edilip karakterize edildi.

İlk olarak diarilmetanon 7'nin asetonitril ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) içinde ki çözeltisine, azot atmosferi altında CAN'ın (1,1 ekv.) asetonitrildeki çözeltisi ve LiBr (1 ekv.) ilave edildi. Reaksiyon İTK (ince tabaka kromatografisi) ile takip edilerek 24 saat sonra sonlandırıldı. Elde edilen ürün kromatografik yöntemler ile saflaştırıldı ve %83 verimle yeni bir bileşik olan monobrom **10** elde edildi (Şekil 3).



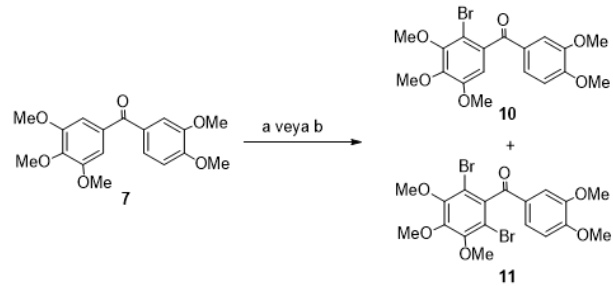
Şekil 3. Diarilmetanon 7'nin 1,1 ekivalent CAN/LiBr ile brominasyonu (Bromination of diarylmetanone 7 with 1.1 equivalent of CAN / LiBr)

Bileşiğe ait  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde bileşikteki bromun bağlı olduğu benzen halkasındaki aromatik proton olan H-5, 6.69 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Spektrumda, H-2' ise H-6' ile meta etkileşerek 7.59 ppm'de dublet olarak rezonans olmaktadır. Bileşikteki H-5' ve H-6' protonları bir AB sistemi oluşturarak H-6' protonu 7.25 ppm'de dubletin dubleti olarak rezonans olurken AB sisteminin A kısmını oluşturmaktadır. Diğer proton H-5' ise AB sisteminin B kısmını oluşturarak 6.85 ppm'de dublet olarak rezonans olmaktadır. Bileşikteki metoksi gruplarına ait olan sinyallerin integrasyonu alındığında 3 metoksi grubunun çakıştığı ve 3.95 ppm de sinyal verdiği ve diğer 2 metoksi gruplarının ise 3.94 ve 3.85 ppm de rezonans olduğu görülmektedir.

Bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$  spektrumuna bakıldığında 194.1 ppm de karbonil grubuna ait karbon sinyali bulunmakta ve 154.0-106.3 ppm aralığında aromatik karbonlara ait 12 adet sinyal ve 61.22, 61.19, 56.28, 56.13 ve 56.08 ppm de ise

metoksi gruplarına ait 5 adet sinyal ve toplamda da 18 sinyal gözlenmektedir. Bileşiğin HRMS (High resolution Mass Spectra) analizi ve FT-IR (Fourier Transform Infrared Spevtroskopy) analizleri de alındı. Bileşiğe ait  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları, HRMS ve FT-IR analizleri yapının monobrom **10** bileşiği olduğunu göstermektedir.

Diarilmetanon 7'nin 2,1 ekivalent CAN/LiBr ile reaksiyonu yapılarak polibromlu ürünleri sentezlenmek istendi (Şekil 4). Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldıktan sonra İTK ile kontrol edildi ve iki farklı ürünün olduğu görüldü. Reaksiyona 24 saat daha devam edildi ve work-up (ekstraksiyon işlemi) yapıldıktan sonra karışım EtOAc/hekzan (1:9) ile silikajel kolondan ayırt edildi. Yapılan kolon kromatografisi sonucu iki ürün izole edildi.

Şekil 4. Diarilmetanon 7'nin brominasyonu; a)  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 2,1 ekivalent CAN/LiBr, 48 saat,  $\text{N}_2$ , rt, bileşik **10** %71, bileşik **11** %27 b)  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 5 ekivalent CAN/LiBr, 48 saat,  $\text{N}_2$ , rt, bileşik **10** %13, bileşik **11** %82 (Bromination of diarylmetanone 7; a)  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 2,1 equivalent CAN/LiBr, 48 h,  $\text{N}_2$ , rt, compound **10** 71%, compound **11** 27% b)  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 5 equivalent CAN/LiBr, 48 h,  $\text{N}_2$ , rt, compound **10** 13%, compound **11** 82%)

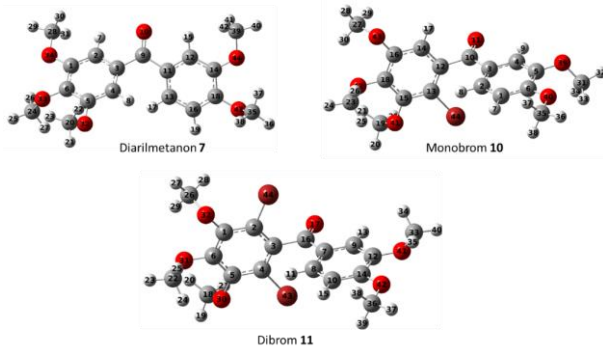
Kromatografi sonucu ilk izole edilen ürünün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu incelendiğinde yapıda 3 tane aromatik protonun olduğu görülmektedir. Bu protonlardan biri 7.65 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Diğer protonların bir AB sistemi verdiği ve protonlardan biri AB sisteminin A kısmını oluşturarak 7.20 ppm'de dublet, diğeri ise AB sisteminin B kısmını oluşturarak 6.86 ppm'de yine dublet olarak rezonans olmaktadır. Metoksi gruplarına ait olan 4 tane sinyalin integrasyon değerleri alındığında 2 metoksi grubunun çakışmış olduğu görülmektedir. Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu incelendiğinde toplam 15 sinyalin olduğu görüldü ve bileşiğin dibrom **11** olduğu belirlendi. Dibrom **11** literatürde başka bir metodla sentezlenmiş ve önemli bir biyolojik aktiviteye sahip bir bileşiktir [28]. Bu bileşik hem kuvvetli bir antioksidan etkiye ve hem de sitoprotektif aktiviteye sahiptir [28]. Bu metodla bileşiğin yeni bir yöntemle sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 4). Bileşiğe ait spektrumlar, literatür spektrumları ve yapı ile uyum içerisindedir. Bu reaksiyonda (Şekil 3), 1,1 ekivalent CAN/LiBr kullanıldığında üç metoksi grubunun bağlı olduğu benzen halkası elektronca diğer halkadan daha zengin olduğundan brom atomunun bu

halkaya bağlanması ile elde edilen ürün beklenen bir üründür. Reaksiyonda 2,1 ekivalent CAN/LiBr verildiğinde (Şekil 4) ise üç metoksi grubunun bağlı olduğu benzen halkasına birinci brom atomunun bağlanmasından sonra ikinci brom atomunun diğer halkaya bağlanması yada her iki ürününde gözlenmesi beklenirken sadece monobrom **10** ve dibrom **11** oluşmuştur. Diğer halkada ki metoksi gruplarındaki metil protonlarının yönlendirmelerinde ki sterik etkisinden dolayı ikinci brom atomu da üç metoksi grubunun bağlı olduğu halkaya bağlanmıştır.

Diarilmetanon **7**'nin yüksek verimle dibromlu ve tri bromlu türevlerini elde etmek için aşırı miktarda CAN/LiBr (5 ekivalent) verilerek oda sıcaklığında ve N<sub>2</sub> atmosferinde karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edildi ve 48 saat sonra work-up (ekstraksiyon işlemi) yapıldı. Reaksiyon sonucunda ham ürün EtOAc/hekzan (1:9) ile silikajel kolondan ayırt edildi. Sırasıyla %82 verimle dibrom **11** ve %13 verimle monobrom **10** izole edildi (Şekil 4).

### 2.3. Teorik hesaplamalar (Theoretical calculations)

Sentezlenen diarilmetanon **7**, monobrom **10** ve dibrom **11** bileşiklerinin GAUSSIAN 09W paket programı kullanılarak, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT-Density Functional Theory) B3LYP/6-311G(d,p) metodu [29] ile en kararlı yapıları (optimize yapılar) belirlendi (Şekil 5). Optimize edilen bu bileşiklerde ki yapısal parametreler (bağ açıları, bağ uzunlukları ve dihedral açılar) Tablo 1-3'de verilmiştir.



Şekil 5. Diarilmetanon **7**, monobrom **10** ve dibrom **11**'in optimize geometrik yapıları (Optimized geometric constructions of diarylmethanone **7**, monobrom **10** and dibrom **11** compounds)

Teorik çalışmalarda elde edilen yapısal parametrelere göre, diarilmetanon **7**'de keton grubundaki karbon atomu (C9) ile her iki benzen halkasındaki karbonlar (C3 ve C11) ile yaptığı açı 120,874°'dir. Bileşiğe bir brom atomunun bağlanması ile elde edilen monobrom **10** bileşiğinde bu açı 118,836° (C12C10C3) ve ikinci brom atomunun bağlanması ile sentezlenen dibrom **11**'de

118,294° (C3C16C7)'dir. İki brom atomunun da 3 metoksi grubu içeren benzen halkasına bağlanması ile bu açı başlangıç parametresinden 2,58° düştüğünü göstermektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Diarilmetanon **7**, monobrom **10** ve dibrom **11** bileşiklerine ait seçilen bazı bağ açıları (°) (Some of the selected bonds angles of diarylmethanone **7**, monobrom **10** and dibrom **11** (°))

Diarilmetanon <b>7</b>	Monobrom <b>10</b>	Dibrom <b>11</b>	
C2C3C9	116,89	C13C12C 123,55	C4C3C1 120,77
C3C9C1	120,87	C12C10C 118,83	C3C16C 118,29
C3C9O1	119,39	C12C10O 118,86	C3C16O 118,62
C4C3C9	123,12	C14C12C 117,43	C2C3C1 120,79
C11C9O	119,73	C3C10O1 122,21	C7C16O 123,08
C12C11	116,84	C4C3C10 118,39	C9C7C1 118,41
C13C11	123,70	C2C3C10 122,73	C8C7C1 122,63

Tablo 2. Diarilmetanon **7**, monobrom **10** ve dibrom **11** bileşiklerine ait seçilen bazı bağ uzunlukları (Å) (Some of the selected bonds lengths of diarylmethanone **7**, monobrom **10** and dibrom **11** (Å))

Diarilmetanon <b>7</b>	Monobrom <b>10</b>	Dibrom <b>11</b>	
C3C9	1,5002	C12C10 1,5189	C3C16 1,5283
C11C9	1,4973	C3C10 1,4851	C7C16 1,4816
C9O10	1,2292	C10O11 1,2157	C16O17 1,2125
O10H15	2,4422	O11H9 2,5020	O17H13 2,5104
O10H7	2,4620	O11H17 2,9944	O17Br43 3,6184

Yapısal parametrelerde bağ uzunluklarına bakıldığında (Tablo 2), diarilmetanon **7** bileşiğinde, üç metoksi grubunun bulunduğu benzen halkasında ki elektronik yoğunluk diğer halkaya göre daha fazla olduğundan, keton grubu karbonu (C9) ile yaptığı bağ uzunluğu (C3C9, 1.5002 Å), diğer iki bileşik olan monobrom **10** ve dibrom **11**'e göre daha kısadır. Monobrom **10**'da moleküle bir brom atomunun bağlanmasıyla halkadaki elektron yoğunluğu azalacağından bu bağ uzunluğu 1.5189 Å (C12C10) ve dibrom **11**'de de (C3C16) 1.5283 Å'dur. Bu parametrelerde teorik verilerin doğruluğunu kanıtlamaktadır (Tablo 2).

Dibrom **11**'de iki metoksi grubunun bağlı olduğu benzen halkası ile keton grubu arasındaki dihedral açılar (H13C9C7C16 (0,591°), H11C8C7C16 (-0,027°)) çok küçük olması, bu iki grubun aynı düzlemde olduğunu gösterir. Monobrom **11** için aynı dihedral açılar sırasıyla -0,724° (H9C4C3C10), 1,463° (H8C2C3C10) ve diarilmetanon **7** için de 1,255° (H15C12C11C9), -0,1794° (H17C13C11C9)'dir (Tablo 3). Diarilmetanon **7** bileşiğinde, keton grubu ile üç metoksi grubunun olduğu

benzen halkası arasında yaptığı dihedral açısı  $-150,282^\circ$  (C4C3C9O10) iken, aynı dihedral açısı monobrom **10**'da  $-69,613^\circ$  (C14C12C10O11) ve dibrom **11**'de ise  $-87,295^\circ$  (C2C3C16O17)'dir. Dibrom **11** bileşiğinde ki keton grubu, iki metoksi içeren benzen halkasıyla aynı düzlemde olduğundan elde edilen bu dihedral açığına göre de ( $-87,295^\circ$ , C2C3C16O17) iki benzen halkası yaklaşık olarak birbirine dik konumdadır (Tablo 3).

Tablo 3. Diarilmetanon **7**, monobrom **10** ve dibrom **11** bileşiklerine ait seçilen bazı dihedral açıları ( $^\circ$ ) (Some of the selected dihedral angles of diarylmetanone **7**, monobrom **10** and dibrom **11** ( $^\circ$ ))

Diarilmetanon <b>7</b>	
C2C3C9O10	25,020
C4C3C9O10	-150,282
C12C11C9O10	22,792
C13C11C9O10	152,661
H7C2C3C9	1,657
H8C4C3C9	-2,292
H15C12C11C9	1,255
H17C13C11C9	-1,794
Monobrom <b>10</b>	
C13C12C10O11	106,528
C14C12C10O11	-69,613
C4C3C10O11	-7,294
C2C3C10O11	171,089
Br44C13C12C10	0,857
H17C14C12C10	-2,534
H9C4C3C10	-0,724
H8C2C3C10	1,463
Dibrom <b>11</b>	
C4C3C16O17	87,907
C2C3C16O17	-87,295
C9C7C16O17	0,141
C8C7C16O17	179,949
Br43C4C3C16	4,803
Br44C2C3C16	-4,844
H13C9C7C16	-0,591
H11C8C7C16	-0,027

### 3. DENEYSEL (EXPERIMENTAL)

#### 3.1. (3,4-dimetoksifenil)(3,4,5-trimetoksifenil) metanon'un (**7**) sentezi ((Synthesis of (3,4-dimethoxyphenyl) (3,4,5-trimethoxyphenyl) methanone (**7**)) [23].

Fosfor pentaoksit ( $P_2O_5$ ) (4,86 g, 34,27 mmol) ve metan sülfonikası ( $CH_3SO_3H$ ) (32,94 g, 342,73 mmol) 150 ml'lik bir behere konarak  $40^\circ C$ 'de 20 dakika karıştırılarak Eaton reaktifi hazırlandı. Homojen bir karışım elde edildikten sonra üzerine sırasıyla önce 1,2-dimetoksibenzen (**9**) (4,74 g, 34,27 mmol) ve 3,4,5-trimetoksibenzoikası (**8**) (8,0 g, 37,7 mmol) ilave edilip sonra da  $80^\circ C$ 'de 3 saat karıştırıldı. Reaksiyona buzlu su ilave edilerek soğutuldu. Diklormetan ( $CH_2Cl_2$ ) (2x300 mL) ve %50'lik sodyum bikarbonat çözeltisiyle ile ekstrakte edildi. Su fazı diklormetan ile tekrar yıkandıktan sonra organik fazlar birleştirildi.  $Mg_2SO_4$  üzerinden kurutulup ve çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra EtOAc/hekzan (1:9) kolon kromatografisi yapıldı ( $SiO_2$ , 70 g) ve diarilmetanon **7** (7,600 g, % 67) beyaz katı olarak elde edildi [23].

#### 3.2. CAN/LiBr reaksiyonları için genel prosedür: (3,4-dimetoksifenil)(3,4,5-trimetoksifenil) metanon **7**'nin CAN/ LiBr (1,1 ekv.) ile reaksiyonu (General procedure for CAN/LiBr reactions: Reaction of (3,4-dimethoxyphenyl) (3,4,5-trimethoxyphenyl) methanone (**7**) with CAN / LiBr (1.1 equiv.))

CAN (726 mg, 1,32 mmol)'ın  $CH_3CN$  (20 mL)'deki çözeltisi, azot atmosferinde diarilmetanon **7** (400 mg, 1,2 mmol) ve LiBr (115 mg, 1,32 mmol)'ün  $CH_3CN$  (20 mL)'deki çözeltisine damla damla 10 dk'da ilave edildi. Oda sıcaklığındaki ve azot atmosferinde reaksiyon 24 saat karıştırıldı. İTK ile kontrol edildiğinde ortamda hala çıkış bileşiğinin olduğu görüldü ve reaksiyona 24 saat daha devam edildi. Karışıma su (25 ml) ilave edildi ve EtOAc (50 ml) ile ekstrakte edildi. Organik faz ayrıldıktan sonra 2 kez daha EtOAc (50 ml) ile ekstrakte edildi. EtOAc fazları birleştirildi ve  $NaHCO_3$  çözeltisi (2x40 ml), su (2x30 ml) ve doymuş  $NaCl$  çözeltisi (30 ml) ile yıkandı. Organik faz,  $MgSO_4$  ile kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham maddeden çıkış bileşiğini (diarilmetanon **7**) izole etmek için etilasetat/hekzan ile (EtOAc:hekzan, 1:9) yapılan kolon kromatografisi ( $SiO_2$ , 60 g) yapıldı ve monobrom **10** %83 verimle (412 mg) elde edildi.

#### (2-brom-3,4,5-trimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil) metanon (**10**)

Erime noktası:  $110-112^\circ C$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.59 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.95 (s, 9H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$

194.1, 154.0, 153.0, 151.1, 149.4, 144.1, 136.4, 129.1, 126.6, 110.9, 110.0, 107.6, 106.3, 61.2, 61.2, 56.3, 56.1, 56.1. **IR** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3435, 2938, 2037, 1655, 1595, 1513, 1463, 1385, 1338, 1241, 1216, 1169, 1143, 1106, 1006, 821. **HRMS** Hesaplanan: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>6</sub> [M + H]<sup>+</sup>:411.0438; Bulunan:411.0438.

### 3.3. (3,4-dimetoksifenil)(3,4,5-trimetoksifenil) metanon'un (7) 2,1 ekivalent CAN/ LiBr ile reaksiyonu (Reaction of (3,4-dimethoxyphenyl) (3,4,5-trimethoxyphenyl) methanone (7) with CAN / LiBr (2.1 equiv.))

Genel reaksiyon prosedürü uygulanarak CAN (693 mg, 1,26 mmol)'ın CH<sub>3</sub>CN (20 mL)'deki çözeltisi, azot atmosferinde, diarilmetanon **7** bileşiğinin (200 mg, 0,600 mmol) ve LiBr (110 mg, 1,26 mmol)'ün CH<sub>3</sub>CN (20 ml)'deki çözeltisine damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığındaki reaksiyon 48 saat karıştırıldı. Sırasıyla dibrom **11** (80 mg, %27), monobrom **10** (176 mg, %71) elde edildi [28].

### 3.4. Diarilmetanon 7'nin 5 ekivalent CAN/ LiBr ile reaksiyonu (Reaction of diarylmethanone 7 with 5 equivalents of CAN / LiBr)

Genel prosedüre göre CAN (2,47 g, 4,51 mmol)'ın CH<sub>3</sub>CN (40 mL)'deki çözeltisi, azot atmosferinde diarilmetanon **7** (300 mg, 0,903 mmol) ve LiBr (392 mg, 4,51 mmol)'ün CH<sub>3</sub>CN (40 mL)'deki çözeltisine damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığındaki reaksiyon 24 saat karıştırıldı. İTK kontrolü ile çıkış bileşiğinin bittiği anlaşıldı. Etilasetat/hekzan ile (EtOAc:hekzan, 1:9) kolon kromatografisi yapılarak (SiO<sub>2</sub>, 60 g) sırasıyla dibrom **11** (362 mg, %82), monobrom **10** (48 mg, %13) elde edildi.

## 4. SONUÇ (CONCLUSION)

Güçlü antikanser aktivitesinden dolayı kanser hastalarına ön tedavi için ilaç (prodrug) olarak verilen ve tubulin polimerizasyon inhibitörü gibi önemli bir biyolojik aktiviteye sahip olan fenstatin (phenstatin) (**5**) türevi olan (3,4-dimetoksifenil)(3,4,5-trimetoksifenil)metanon (**7**), Eaton reaktifi (CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) ile sentezlendi. Diarilmetanon yapısında olan bu bileşiğinin 1.1, 2.1 ve 5 ekivalent CAN/LiBr (seryum (IV) amonyum nitrat/lityum bromür) ile reaksiyonları yapıldı. Yapılan bu reaksiyonlar sonucunda literatürde bilinmeyen bir bileşik olan (2-brom-3,4,5-trimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanon (**10**)'un yüksek verimle ilk sentezi gerçekleştirildi. Antioksidatif ve sitoprotektif aktiviteler gibi önemli biyolojik aktivitelere sahip olan (2,6-dibrom-3,4,5-trimetoksifenil)(3,4-dimetoksifenil) metanon (**11**)'un yüksek verim, pratik ve yeni bir

yöntemle sentezi gerçekleştirildi. Sentezlenen her iki bileşiğinin yapılarını aydınlatmak için <sup>1</sup>H - <sup>13</sup>C NMR spektroskopileri, IR ve HRMS analizleri kullanıldı.

GAUSSIAN 09W paket programı kullanılarak diarilmetanon **7**, monobrom **10** ve dibrom **11** bileşiklerinin yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT-Density Functional Theory) B3LYP/6-311G(d,p) metodu ile en kararlı yapıları belirlendi. Optimize edilen bu bileşiklerde ki yapısal parametrelere göre (bağ açıları, bağ uzunlukları ve dihedral açılar) diarilmetanon **7** bileşiğine brom atomunun bağlanması ile bileşikte ki konformasyonun değiştiği görülmektedir. Dibrom **11** bileşiğinde ki, iki metoksi içeren benzen halkasıyla keton grubu aynı düzlemedir. Elde edilen geometrik parametrelerdeki dihedral açılar incelendiğinde ise (-87,295°, C2C3C16O17) bileşikteki iki benzen halkası yaklaşık olarak birbirine dik konumdadır. Bu konformasyon değişikliği molekülün enzim ile olan etkileşimlerini belirlemek için yapılan yapı-aktivite ilişkileri (SAR, stucture-activity relationships) analizlerinde dikkate alınması gereken önemli bir parametredir.

## TEŞEKKÜR (ACKNOWLEDGEMENT)

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi tarafından desteklenen BAP-2012/214 nolu proje kapsamında yapılmıştır. Finansal desteğinden dolayı Atatürk Üniversitesine ve değerli görüş ve bilgilerinden yararlandığım Prof. Dr. Hasan Seçen'e teşekkür ederim.

## KAYNAKÇA (REFERENCES)

- [1] G.W. Gribble, "Recently discovered naturally occurring heterocyclic organohalogen compounds, "Heterocycles, vol. 84, no. 1, pp. 157-207, Aug. 2012.
- [2] G.W. Gribble, "A recent survey of naturally occurring organohalogen compounds," Environ. Chem., vol. 12, pp. 396-405, May 2015.
- [3] G.W. Gribble, "The Natural Production of Organobromine Compounds," Environ. Sci. and Pollut. Res. vol. 7, no. 1, pp. 37-49, Mar. 2000.
- [4] D.J. Faulkner, M.O. Stallard, J. Fayos, J. Clardy, "(3R,4S,7S)-trans,trans-3,7-dimethyl-1,8,8-tribromo-3,4,7-trichloro-1,5- octadiene, a novel monoterpene from the sea hare, *Aplysia californica*," J. Am. Chem. Soc., vol. 95, pp. 3413-3414, May 1973.
- [5] N.M. Carballeira, M. Reyes, "Identification of a New 6-Bromo-5,9-eicosadienoic Acid from the Anemone *Condylactis gigantea* and the Zoanthid

- Palythoa. Caribaeorum," J. Nat. Prod., vol. 58, no. 11, pp. 1689-1694, Nov. 1995.
- [6] P.M. Abreu, J.M. Galindro, "Polyhalogenated Monoterpenes from Plocamium cartilagineum from the Portuguese Coast," J. Nat. Prod., vol. 59, pp. no. 12, 1159-1162, Jun. 1996.
- [7] K. Watanabe, K. Umeda, Y. Kurita, C. Takayama, M. Miyakado, "Two insecticidal monoterpenes, telfairine and aplysiaterpenoid A, from the red alga Plocamium telfairiae," Pest. Biochem. Physiol., vol. 37, no. 3, pp. 275-286, Jul. 1990.
- [8] M. Cueto, J. Darias, J. Ravirosa, A.S. Martin, "Tetrahydropyran Monoterpenes from Plocamium cartilagineum and Pantoneura plocamioides," J. Nat. Prod., vol. 61, no. 12, pp. 1466-1468, Oct. 1998.
- [9] Y. Takahashi, M. Suzuki, T. Abe, M. Masuda, "Anhydroaplysiadiol from Laurencia japonensis," Phytochemistry. Vol. 48, no. 6, pp. 987-990, Jul. 1998.
- [10] G.W. Gribble, "The diversity of naturally occurring organobromine compounds," Chem. Soc. Rev., vol. 28, pp. 335-346, Mar. 1999.
- [11] Y. Çetinkaya, H. Göçer, A. İ. Gülçin, "Synthesis and Antioxidant Properties of (3,4-Dihydroxyphenyl)(2,3,4-trihydroxyphenyl)methanone and Its Derivatives," Arch. Pharm. Chem. Life Sci., vol. 345, no. 4, pp. 323-334, Apr. 2012.
- [12] N. Öztaşkın, Y. Çetinkaya, P. Taslimi, S. Göksu, I. Gülçin, "Antioxidant and acetylcholinesterase inhibition properties of novel bromophenol derivatives," Bioorg. Chem., vol. 60, pp. 49-57, Jun. 2015.
- [13] Y. Çetinkaya, H. Göçer, S. Göksu, I. Gülçin, "Synthesis and carbonic anhydrase isoenzymes inhibitory effects of novel benzylamine derivatives," J. Enzyme İnhib. Med. Chem., vol. 29, no. 2, pp. 168-174, Apr. 2014.
- [14] Y. Çetinkaya, H. Göçer, İ. Gülçin, A. Menzek, "Synthesis and carbonic anhydrase isoenzymes inhibitory effects of brominated diphenylmethanone and its derivatives," Arch. Pharm. Chem. Life Sci., vol. 347, no. 5, pp. 354-359, May. 2014.
- [15] P. Taslimi, I. Gülçin, N. Öztaşkın, Y. Çetinkaya, S. Göksu, S.H. Alwasel, C.T. Supuran, "The effects of some bromophenols on human carbonic anhydrase isoenzymes," J. Enzyme İnhib. Med. Chem., vol. 31, no. 4, pp. 603-607, Aug. 2016.
- [16] H.T. Balaydın, İ. Gülçin, A. Menzek, S. Göksu, E. Şahin, "Synthesis and antioxidant properties of diphenylmethane derivative bromophenols including a natural product," J. Enzyme İnhib. Med. Chem., vol. 25, no. 5 pp. 685-695, Oct. 2010.
- [17] K. Kurata, T. Amiya, "Two new bromophenols from the red alga Rhodomela larix," Chem. Lett., vol. 6, pp. 1435-1438, Dec. 1977.
- [18] K. Kurata, K. Taniguchii, K. Takashima, I. Hayashi, M. Suzuki, "Feeding-deterrent bromophenols from Odonthalia corymbifera," Phytochemistry, vol. 45, no. 3, pp. 485-487, Jun. 1997.
- [19] G.R. Pettit, B. Toki, D.L. Herald, P. Verdier-Pinard, M.R. Boyd, E. Hamel, R.K. Pettit, "Antineoplastic agents. 379. Synthesis of phenstatin phosphate," J. Med. Chem., vol. 41, no. 10, pp. 1688-1695, Apr. 1998.
- [20] B. Sivaraman, I.S. Aidhen, "Weinreb Amide Based Building Blocks for Convenient Access to Analogues of Phenstatin," E. J. Org. Chem., vol. 2010, no. 26 pp. 4991-5003, Sep. 2010.
- [21] G.R. Pettit, M.P. Grealish, D.L. Herald, M.R. Boyd, E. Hamel, R.K. Pettit, "Antineoplastic agents. 443. Synthesis of the cancer cell growth inhibitor hydroxyphenstatin and its sodium diphosphate prodrug," J. Med. Chem., vol. 43, no. 14, pp. 2731-2737, Jun. 2000.
- [22] R. Álvarez, C. Álvarez, F. Mollinedo, B.G. Sierra, M. Medarde, R. Peláez, "Isocombretastatins A: 1,1-Diarylethenes as potent inhibitors of tubulin polymerization and cytotoxic compounds," Bioorg. Med. Chem., vol. 17, no. 17, pp. 6422-6431, Jul. 2009.
- [23] A. Ghinet, B. Rigo, J.P. Hélichart, D. Le Broc-Ryckewaert, J. Pommery, N. Pommery, P. Gautret, "Synthesis and biological evaluation of phenstatin metabolites," Bioorg. Med. Chem., vol. 19 no. 20, pp. 6042-6054, Aug. 2011.
- [24] I.Y. Titov, I.K. Sagamanova, R.T. Gritsenko, I.B. Karmanova, O.P. Atamanenko, M.N. Semenova, V. V. Semenov, "Application of plant allylpolyalkoxybenzenes in synthesis of antimetabolic phenstatin analogues," Bioorg. Med. Chem. Lett., vol. 21, no. 6, pp. 1578-1581, Feb. 2011.
- [25] Y. Çetinkaya, A. Menzek, E. Şahin, H.T. Balaydın, "Selective O-demethylation during bromination of (3,4-dimethoxyphenyl)(2, 3, 4-trimethoxyphenyl)methanone," Tetrahedron, vol. 67, no. 19, pp. 3483-3487, May. 2011.
- [26] M. Nar, Y. Çetinkaya, İ. Gülçin, A. Menzek, "(3,4-Dihydroxyphenyl)(2,3,4trihydroxyphenyl) methanone and its derivatives as carbonic anhydrase isoenzymes inhibitors," J. Enzyme İnhib. Med. Chem., vol. 28, no.2, pp. 402-406, Apr. 2013.
- [27] S.C. Roy, C. Guin, K.K. Rana, G. Maiti, "An efficient chemo and regioselective oxidative nuclear bromination of activated aromatic compounds using lithium bromide and ceric

- ammonium nitrate," *Tetrahedron Lett.*, vol. 42, no. 39, pp. 6941-6942, Sep. 2011.
- [28] W. Zhao, X. Feng, S. Ban, W. Lin, Q. Li, "Synthesis and biological activity of halophenols as potent antioxidant and cytoprotective agents," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 20, no. 14, pp. 4132-4134, Jun. 2010.
- [29] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Cossi, H. Petersson, M. Nakatsuji, X. Caricato, H.P. Li, A.F. Hratchian, J. Izmaylov, G. Bloino, J.L. Zheng, M. Sonnenberg, M. Hada, K. Ehara, R. Toyota, J. Fukuda, M. Hasegawa, T. Ishida, Y. Nakajima, O. Honda, H. Kitao, T. Nakai, J.A. Vreven, J.E. Jr. Montgomery, F. Peralta, M. Ogliaro, J.J. Bearpark, E. Heyd, K.N. Brothers, V.N. Kudin, T. Staroverov, R. Keith, J. Kobayashi, K. Normand, A. Raghavachari, J.C. Rendell, S.S. Burant, T. Iyengar, M. Tomasi, N. Cossi, J.M. Rega, M. Millam, J.E. Klene, J.B. Knox, V. Cross, C. Bakken, J. Adamo, R. Jaramillo, R.E. Gomperts, O. Stratmann, A.J. Yazyev, R. Austin, C. Cammi, J.W. Pomelli, R.M. Ochterski, K. Martin, V.G. Morokuma, G.A. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision B.01; Gaussian: Wallingford CT, 2013.