

**DOĞAL ÜRÜN DİARİLHEPTANOİD
1-(4''-METOKSİFENİL)-7-(4'-HİDROKSİFENİL)-
(E)-HEPT-2-EN'İN
Z-İZOMERİNİN SENTEZİ**

Salih TUNCAY

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Hasan SEÇEN
2013
Her Hakkı Saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DOĞAL ÜRÜN DİARİLHEPTANOİD 1-(4''-METOKSİFENİL)-7-(4'-
HİDROKSİFENİL)-(E)-HEPT-2-EN' İN Z-İZOMERİNİN SENTEZİ**

Salih TUNCAY

KİMYA ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2013**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

Doğal Ürün Diarilheptanoid 1-(4''-metoksifenil)-7-(4'-hidroksifenil)-(E)-Hept-2-en' in Z-İzomerinin Sentezi

Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında, Salih TUNCAY tarafından hazırlanan bu çalışma 23/01/2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından. Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oy birliği / oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza : 

Üye : Doc. Dr. Mustafa SÖZBİLİR

İmza : 

Üye : Yrd. Doc. Dr. Özgür Altan Bozdemir

İmza : 

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum



Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

Bu çalışma TÜBİTAK-TBAG 1001 projesi kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 110T669

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 Lisans Tezi

DOĞAL ÜRÜN DIARİLHEPTANOİD 1-(4''-METOKSİFENİL)-7-(4'-HİDROKSİFENİL)-
(E)-HEPT-2-EN' İN Z-İZOMERİNİN SENTEZİ

Salih TUNCAY

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Doğal ürünlerin özel ve yaygın bir sınıfını oluşturan diarilheptanoidler, 1 ve 7 numaralı karbonlarında aril grupları içeren aril-C₇-aril yapısındaki bileşikler olup, şimdiye kadar doğadan 400'ün üstünde diariheptanoid bileşiği izole edilmiştir. Yakın zamanda tropikal bir bitki olan *Zingiberaceae* familyasına ait *Pleuranthodium racemigerum* türünün toprak altı kısımlarından, biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlama tekniği ile izole edilen, yeni bir doğal ürün diarilheptanoid 1-(4''-metoksifenil)-7-(4'-hidroksifenil)-(E)-hept-2-en bileşiğinin oldukça iyi bir antienflamatuar ve beş farklı kanser hücresine karşı orta düzeyde sitotoksik aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bileşik, doğal ürün lineer diarilheptanoidler içinde nonkonjuge olefin (1,7-diaril-3-hepten) yapısına sahip ilk ve tek doğal üründür. Bu çalışmada, diarilheptanoid yapısında 1-(4''-metoksifenil)-7-(4'-hidroksifenil)-(Z)-hept-2-en ve sentetik türevi olan diarilheptanoid 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-metoksifenil)-(Z)-hept-2-en bileşiklerinin stereospesifik olarak ilk toplam sentezleri gerçekleştirildi. Bu iki diarilheptanoid 5+2 ekleme stratejisi ile yakınsak bir yöntemle sentezlendi. Bu amaçla, uygun bütün parçalar gerekli koruyucu grupla birlikte bağımsız olarak sentezlendi ve bu parçalar ilgili diarilheptanoid bileşiklerini oluşturmak üzere Wittig kondenzasyona tabi tutuldu.

2013, 104 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Diarilheptanoid, Wittig reaksiyonu, Antienflamatuar, Sitotoksik

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS of Z-ISOMER of NATURAL PRODUCT DIARYLHEPTANOİD 1-(4''-METOKSİFENİL)-7-(4'-HİDROKSİFENİL)-(E)-HEPT-2-EN

Salih TUNCAY

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

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Diarylheptanoids, which have two aryl rings attached to C-1 and C-7 of a seven-carbon chain, are a special and common class of natural products. So far, over 400 naturally occurring diarylheptanoids have been isolated from nature. In recent years a new natural product known as diarylheptanoid 1-(4''-methoxyphenyl)-7-(4'-hydroxyphenyl)-(E)-hept-2-en has been isolated from rhizomes located in the plant *Pleuranthodium racemigerum* (*Zingiberaceae* family) by bioactivity-guided-fractionation techniques. This product has shown a fairly good antiinflammatory properties and cytotoxic activity against five different cancer cells. This compound is the first and unique natural product that possess non-conjugate olefin structures (1,7-diaryl-3-hepten) among linear diarylheptanoids. In this work, two synthetic derivatives of the natural product 1-(4''-methoxyphenyl)-7-(4'-hydroxyphenyl)-(Z)-hept-2-en ((Z)-**37**) and 1-(4''-methoxyphenyl)-7-(4'-methoxyphenyl)-(Z)-hept-2-en ((Z)-**38**) were synthesized stereospecifically for the first time. Our (5+2) strategy for the synthesis of the two diarylheptanoids (Z)-**37**-(Z)-**38** was based on convergent methods. For this purpose, all suitable parts with required protective groups were synthesized independently and these parts were condensed with Wittig reaction to give the corresponding diarylhaptanoid compound.

2013, 104 Pages

Keywords: Diarylheptanoid, Wittig reaction, Antiinflammatory, Cytotoxic

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, TÜBİTAK-TBAG (Proje No: 110T669) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde Sayın Prof. Dr. Hasan **SEÇEN** yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen, tecrübesinden ve bilgi birikiminden sürekli olarak faydalandığım çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hasan **SEÇEN**'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince bilgisine başvurduğum, tecrübelerinden faydalandığım ve eğitimim sırasında gerek pratik, gerekse de teorik anlamda sürekli ilgisini eksik etmeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ramazan **ALTUNDAŞ**'a ve grubuna,

Çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübeleriyle desteklerini esirgemeyen grup arkadaşlarım Sayın Hatice **SEÇİNTİ**'ye, Sayın Işıl Gökçen **KIZILKAYA**'ya ve Sayın Neesa **GASEMİ**'ye, NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit **KAZAZ**'a, Sayın Uzm. Barış **ANIL**'a, özellikle Sayın Uzm. Murat **ACAR**'a, Elementel analiz ve kütle spektrumlarının alınmasındaki özverili çalışmalarından dolayı Sayın Uzm. Ufuk **ATMACA**'ya, kütle spektrumlarının alınmasındaki çalışmalarından dolayı Nejat **ARÇELİK**'e,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen abilerim Yusuf ve Ahmet **TUNCAY**'a, Ablam Hatice **ÖZDEMİR**'e özellikle annem Gülreyhan **TUNCAY**'a ve beni eğitime yönlendiren sevgili arkadaşım Demet **ATMACA**'ya ve de katkısı olan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Salih TUNCAY

Ocak 2013

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
1.2. Diarilheptanoidlerin sınıflandırılması.....	3
1.2.1. Lineer (asiklik) diarilheptanoidler.....	4
1.2.2. Siklik diarilheptanoidler	5
1.2.3. Flavonon veya kalkon yapısını bulunduran diarilheptanoidler	7
1.2.4. Dimerik diarilheptanoidler	8
1.2.5. Sıra dışı diarilheptanoidler	9
2. KAYNAK ÖZETLERİ	13
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	27
3.1. 1-(4''-metoksifenil)-7-(4'-hidroksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-37)'nin sentez stratejisi	27
3.1.1. 5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanoik asit (123)'ün sentezi.....	30
3.1.2. Metil 5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanoat (124)'ün sentezi.....	31
3.1.3. Metil 5-(4-metoksifenil) pentanoat (125)'in sentezi.....	33
3.1.4. Metil 5-(4-hidroksifenil) pentanoat (126)'nin sentezi	34
3.1.5. Metil 5-(4-(metoksimetoksi)fenil) pentanoat (127)'nin sentezi.....	35
3.1.6. 5-(4-(metoksimetoksi)fenil) pentanal (128)'in sentezi.....	37
3.1.7. 1-(2-bromoetil)-4-metoksibenzen (130)'un sentezi	39
3.1.8. (4-metoksifenetil)trifenilfosfonyum bromid (131)'in sentezi	40
3.1.9. 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-(metoksimetoksi)fenil)-(Z)-hept-2-en (132)'nin sentezi.....	41
3.1.10. 1-(4''-metoksifenil)-7-(4'-hidroksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-37)'nin sentezi.	43
3.2. 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-metoksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-38)'in sentez stratejisi	45

3.2.1. 5-(4-metoksifenil)pentanal (134)'ün sentezi.....	46
3.2.2. 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-metoksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-38)'in sentezi	47
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	50
4.1. Saflaştırma	50
4.2. Kromatografik ayrımlar	50
4.2.1. Kolon kromatografisi	50
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	50
4.3. Spektrumlar	50
4.4. Genel reaksiyon yöntemi ve çalışma şartları	50
4.4.1. Deneyle.....	51
4.4.1.a. 5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanoik asid (123)'ün sentezi	51
4.4.1.b. Metil 5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanoat (124)'ün sentezi	52
4.4.1.c. Metil 5-(4-metoksifenil)pentanoat (125)'in sentezi.....	53
4.4.1.d. Metil 5-(4-hidroksifenil)pentanoat (126)'nin sentezi.....	54
4.4.1.e. Metil 5-(4-(metoksimetoksi)fenil)pentanoat (127)'nin sentezi.....	55
4.4.1.f. 5-(4-(metoksimetoksi)fenil)pentanal (128)'in sentezi	56
4.4.1.g. 1-(2-bromoetil)-4-metoksibenzen (130)'un sentezi.....	58
4.4.1.h. (4-metoksifenetil)trifenilfosforyum bromür (131)'in sentezi.....	59
4.4.1.i. 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-(metoksimetoksi)fenil)-(Z)-hept-2-en (132)'nin sentezi.....	60
4.4.1.j. 1-(4''-metoksifenil)-7-(4'-hidroksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-37)'nin sentezi.	61
4.4.1.k. 5-(4-metoksifenil)pentanal (134)'ün sentezi	62
4.4.1.l. 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-metoksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-38)'in sentezi ...	65
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	65
KAYNAK	71
EKLER 75	
EK 1. NMR Spektrumları	75
EK 2. Kütle Spektrumları.....	100
ÖZGEÇMİŞ	105

SİMGELER DİZİNİ

AcOH	Asetik asit
BBr ₃	Bor tribromür
CH ₂ Cl ₂	Metilen Klorür
d	Dublet
DİBAL-H	Diizobütil alüminyumhidrür
dm	Dublet multiyeti
DMF	Dimetil formamid
DMSO-d ₆	Dötero dimetil sülfoksit
dt	Dubletin tripleti
Et ₂ O	Dietil eter
EtOAc	Etil asetat
FG	Fonksiyonel (işlevsel) grup
m	Multiyet
MeOH	Metanol
MOMCl	Metoksimetil klorür
n-BuLi	n-Bütil lityum
PPh ₃	Trifenil fosfin
ppm	Milyonda bir kısım (Parts Per Million)
p-TSA	Para-toluen sülfonik asit
q	Kuartet
s	Singlet
t	Triplet
TBDPSCI	Tetrabütil difenil silil klorür
THF	Tetrahidrofur

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Kurkumin (1)'in açık yapısı	2
Şekil 1.2. Lineer ve siklik diarilheptanoidler.....	3
Şekil 1.3. Fenolik ve fenolik olmayan diarilheptanoidlerin açık yapısı.....	4
Şekil 1.4. Doğadan izole edilen lineer diarilheptanoidler.....	5
Şekil 1.5. Siklik diarilheptanoidlerin yapısı.....	6
Şekil 1.6. Doğadan izole edilen siklik diarilheptanoidler	7
Şekil 1.7. Doğadan izole edilen flavonon veya kalkon yapısını bulunduran diarilheptanoidler.....	8
Şekil 1.8. Doğadan izole edilen dimerik diarilheptanoidler	9
Şekil 1.9. Hirsunin (33)'ün açık yapısı.....	9
Şekil 1.10. Doğadan izole edilen diarilheptanoid 34, 35 ve 36'nın açık yapısı.....	11
Şekil 1.11. Diarilheptanoid (E)-37, (Z)-37 ve (Z)-38'in açık yapısı	12
Şekil 2.1. Lampe and Milobedzka (1913) tarafından Kurkumin (1)'in ilk sentezi .	13
Şekil 2.2. Simetrik Kurkumin (1) ve kurkuminoidlerin genel sentez yöntemi	14
Şekil 2.3. Kurkumin (1) yapısındaki 49 bileşiğinin mikro dalga sentezi	15
Şekil 2.4. Alnuston (50)'nin açık yapısı.....	15
Şekil 2.5. 1972'de Sakakibara <i>et al.</i> tarafından gerçekleştirilen Alnuston (50)'nin ilk sentezi	17
Şekil 2.6. 1975 yılında, Vig <i>et al.</i> tarafından yapılan Alnuston (50)'nin sentezi	18
Şekil 2.7. 2003 yılında Goksu <i>et al.</i> tarafından Alnuston (50)'nin sentezi.....	19
Şekil 2.8. Yakuçinon A (70) ve Yakuçinon B (69)'un literatür sentezi.....	20
Şekil 2.9. Kassumunun A (87) ve B (88)'in toplam sentezi.....	21
Şekil 2.10. Makrosiklik diaril eter diarilheptanoid Acerogenin C (100) ve Aceroside IV (102)'nin sentezi.....	23
Şekil 2.11. Doğal ürün diarilheptanoid Gingerenon A (106) ve Hirsutenon (107)'nin sentezi	24
Şekil 2.12. Diarilheptanoid (-)-Yashabushidiol B (116)'nın literatür sentezi	25
Şekil 2.13. Doğal ürün diarilheptanoid (E/Z)-37'nin literatür sentezi	26

Şekil 3.1. Doğal ürün diarilheptanoid (Z)-37'nin retro (5+2) sentez analiz planı ...	27
Şekil 3.2. Diarilheptanoid (Z)-37'nin sentez analizi.....	28
Şekil 3.3. Etanoid 131'in sentez adımları	29
Şekil 3.4. Pentanoid 128'in retro sentez adımları	30
Şekil 3.5. Diarilheptanoid (Z)-38'in retro (5+2) sentez analiz planı	45
Şekil 3.6. Pentanoid 134'ün sentez adımları.....	46
Şekil 5.1. Doğal ürün diarilheptanoid 37'nin literatür sentezi	66
Şekil 5.2. Aldehit 128'in sentezindeki sentetik adımlar.....	67
Şekil 5.3. Hidrojenasyon reaksiyonuyla bileşik 125'in sentezi	68
Şekil 5.4. Koruyucu grup reaksiyonu	68
Şekil 5.5. Etanoid 131'in sentez adımları	69
Şekil 5.6. Doğal ürün diarilheptanoid 133 bileşiğinin sentez adımları	69
Şekil 5.7. Pentanoid 135 bileşiğinin sentez adımları	70
Şekil 5.8. Diarilheptanoid (Z)-38'in sentez yöntemi	70

1. GİRİŞ

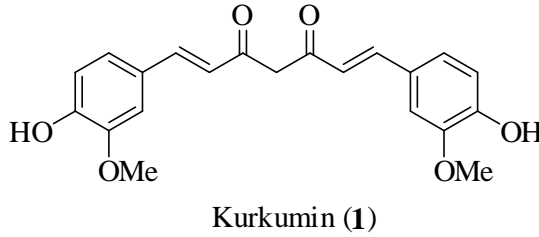
Bilimin; büyüün, dinin ve geleneklerin tekelinde olduğu dönemde hastalıkların kötü ruhlardan ileri geldiğine ve kötü ruhların da büyü ya da geleneksel dini seremonilerle bedenden kovulacağına ve böylece hastalığın iyileşeceğine körü körüne inanılmıştır. İşte bunun içindir ki, hekimlerin ilk öncüleri büyücüler ve dini liderler olmuştur. İlaçlar hakkındaki ilk sistematik bilgiler M.Ö. 1550 yılında Mısır'da yazılmış Ebers papirüslerinden çıkarılmıştır. Sümer ve Mısır dönemlerinden kalma tablet ve yazıtlarda şifalı bitkiler hakkında bilgiler bulunmaktadır (Küçüküseyin 2011).

Kimyadaki gelişmeler bitkilerdeki aktif maddelerin saflaştırılmasına hız kazandırmıştır. 1805 de Sertürner opiumdan morfin'i izole etmiş ve bunu diğerleri izlemiştir. Böylece, saflaştırılan bu bileşiklerin büyü ya da yaşam güçleri olmadığı, fakat bitki ekstrelerinin yaşayan organizmalar üzerindeki etkilerinden asıl sorumlu maddeler olduğu anlaşılmıştır (Küçüküseyin 2011).

İnsanoğlu hastalıklarla mücadele edebilmek için bitki tedavisine başvurmuş ve farmakoloji biliminin gelişmesiyle de bitki kimyası hız kazanmıştır. Böylece insanlar bitkileri geleneksel tıpta ilaç olarak kullanmaya başlamıştır, fakat insan nüfusundaki hızlı artış ve bitki ekstrelerinden elde edilen madde miktarındaki yetersizlik, tedavi sürecini zorlaştırmaktadır. Bu sebeple bitkilerden elde edilen maddelerin yapısının aydınlatılması ve yapısı belirlenen maddelerin sentetik olarak elde edilmesinin önemi artmaktadır. Tıptaki ilerlemelerle insanoğlu kimyasal bileşiklere ihtiyaç duymuş ve bilinmeyen bileşikleri keşfetmek için doğadaki birçok bitki familyasını araştırmaya başlamıştır.

Zencefil familyası olarak da bilinen *Zingiberaceae*; *Zingiberales* sınıfının tek çenekli bir familyası olup, bu familya 1200 türe sahip olan 48 cins tarafından temsiledilir. Bu ailenin özellikle tropikal bir dağılıma sahip olduğu, Hindistan'dan Yeni Gine'ye kadar ve özellikle de Endonezya'nın bitki örtüsünü zengin bir şekilde temsil ettiği

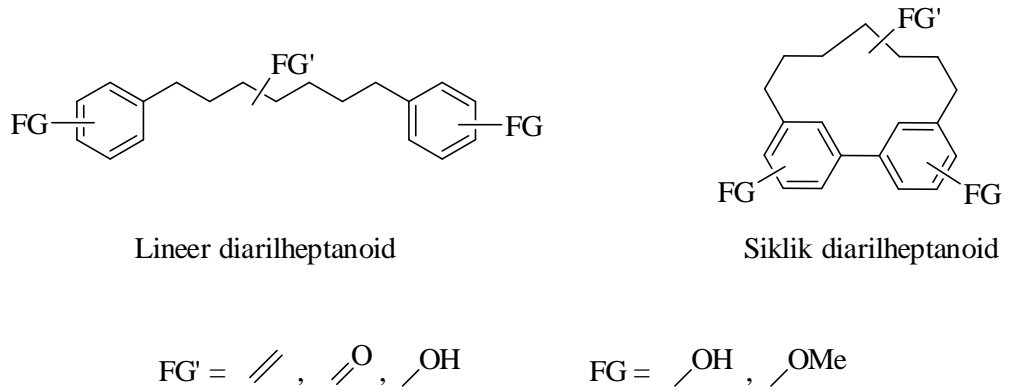
belirtilmiştir (Mabberley 2008). Avusturalya’da da, *Zingiberaceae* familyası 8 cinse ait, alt 14 yeni tür tarafından temsil edildiği ve bu 14 türün 7’sinin ise 5 cinse ait olduğu ifade edilmiştir (Smith 1987). Bu familyaya ait birçok bitki geleneksel tedavi yöntemlerinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Wohlmuth *et al.* (2010) tarafından yapılan derlemede bu familyanın en iyi bilinenlerinin zencefil (*Zingiber officinale*) ve zerdeçal (*Curcuma longa*) olduğu ve her ikisinin de son otuz yıldan beri önemli farmakolojik ve klinik araştırmaların konusu olduğu bildirilmiştir. Bu familyaların en yaygın olanları ise *Zingiberaceae* ve *Betulaceae* olmak üzere *Aceraceae*, *Burseraceae*, *Casuarinaceae*, *Fabaceae*, *Myricaceae*’dir (Claeson *et al.* 1994). *Zingiberaceae* familyası uçucu olmayan bileşiklerin yanı sıra kalınlaşmış kök-sap kısımlarından uçucu yağlar üretir. Bu familyanın en iyi bilinen örneği kurkumin (**1**) bileşiğidir ve diarilheptanoidler, bu familyanın ortak bileşikleridir (Wohlmuth *et al.* 2010).



Şekil 1.1. Kurkumin (**1**)’in açık yapısı

Diarilheptanoidler; doğal bitki metabolitlerin özel ve yaygın bir sınıfını oluşturan, 1 ve 7 numaralı karbonlarında aril grupları içeren aril-C₇-aril yapısındaki bileşikler olup, şimdiye kadar doğadan 400’ün üstünde diarilheptanoid bileşiği izole edilmiştir (Lv and She 2012). Diarilheptanoidler üzerine yapılan ilk derleme çalışmasında, 1993’e kadar yaklaşık olarak 120 tane doğal ürünün izolasyonu yapılmış ve yapısı aydınlatılmıştır (Claeson *et al.* 1994). Yine yazarların 1993-1999 dönemindeki çalışmalarını içeren ikinci derleme yazısında, bu dönem içinde de 75 yeni diarilheptanoid bileşiğinin izolasyonunun yapıldığı ve yapılarının aydınlatıldığı bildirilmiştir. Lv and She (2012) tarafından yapılan derleme çalışmasında ise bugüne kadar toplamda 409 diarilheptanoid bileşiğinin izolasyonunun yapıldığı ve yapılarının aydınlatıldığı bildirilmiştir. Görüldüğü gibi son yirmi yılda, dikkate değer biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı

diarilheptanoidler önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Deneysel araştırmalar diarilheptanoidlerin antioksidan, antienflamatuar, antikanser, antiviral, antispasmodik, antihepatotoksik, nitrik oksit ürünlerinin inhibisyonu, antifungal ve sitotoksik gibi geniş spektrumlu biyolojik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Da *et al.* 1997; Pawar and Shinde 2011). Diarilheptanoidler; genel olarak lineer ve makrosiklik diarilheptanoidler olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar (Gonzalez and Zhu 1999).



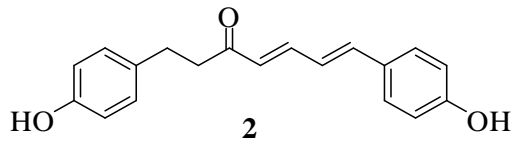
Şekil 1.2. Lineer ve siklik diarilheptanoidler

1.2. Diarilheptanoidlerin sınıflandırılması

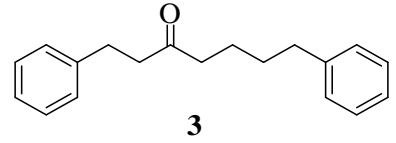
Etanolik ekstraksiyon ile izole edilen diarilheptanoidlerin yapıları; 1H - 1H shift correlation spectroscopy (COSY), heteronuclear shift correlation (HETCOR), heteronuclear multiple quantum correlation (HMQC), heteronuclear multiple bond correlation (HMBC), total correlation spectroscopy (TOCSY) ve rotational frame nuclear overhauser effect (NOE) spectroscopy (ROESY) spectra gibi 2D NMR spektroskopi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır (Kadota *et al.* 2003). Bu yapısal analizler doğrultusunda diarilheptanoidler kimyasal yapılarına göre 5 grupta sınıflandırılabilir. Bunlar; (1) lineer (asiklik) diarilheptanoidler, (2) C_7 zinciri ile halkalaşmış (siklik) diarilheptanoidler, (3) bir flavonon veya kalkon yapısını bulunduran diarilheptanoidler, (4) dimerik diarilheptanoidler ve (5) sıra dışı diarilheptanoidlerdir.

1.2.1. Lineer (asiklik) diarilheptanoidler

Bu güne kadar doğadan 70'ten fazla lineer diarilheptanoid izole edilmiştir (Pawar and Shinde 2011). Bu bileşiklerin antifungal, prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu ve antihepatotoksik gibi biyolojik aktivite gösterdikleri belirtilmiştir (Venkateswarlu *et al.* 2001). Lineer diarilheptanoidler, genel olarak *Aceraceae*, *Betulaceae*, *Zingiberaceae*, *Leguminosae* familyalarından ve ilk dördü *Zingiberaceae* familyasına ait (1) *Aframomum*, (2) *Etingera*, (3) *Renealmia*, (4) *Pleuranthodium*, *Zingiber*, *Curcuma*, *Alpinia*, *Alnus* gibi 25 farklı türden izole edilmişlerdir (Keseru and Nogradi 1995; Lv and She 2012). Lineer diarilheptanoidler de kendi içinde iki grupta sınıflandırılabilir. Bunlar; fenolik lineer diarilheptanoidler ve fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlerdir.



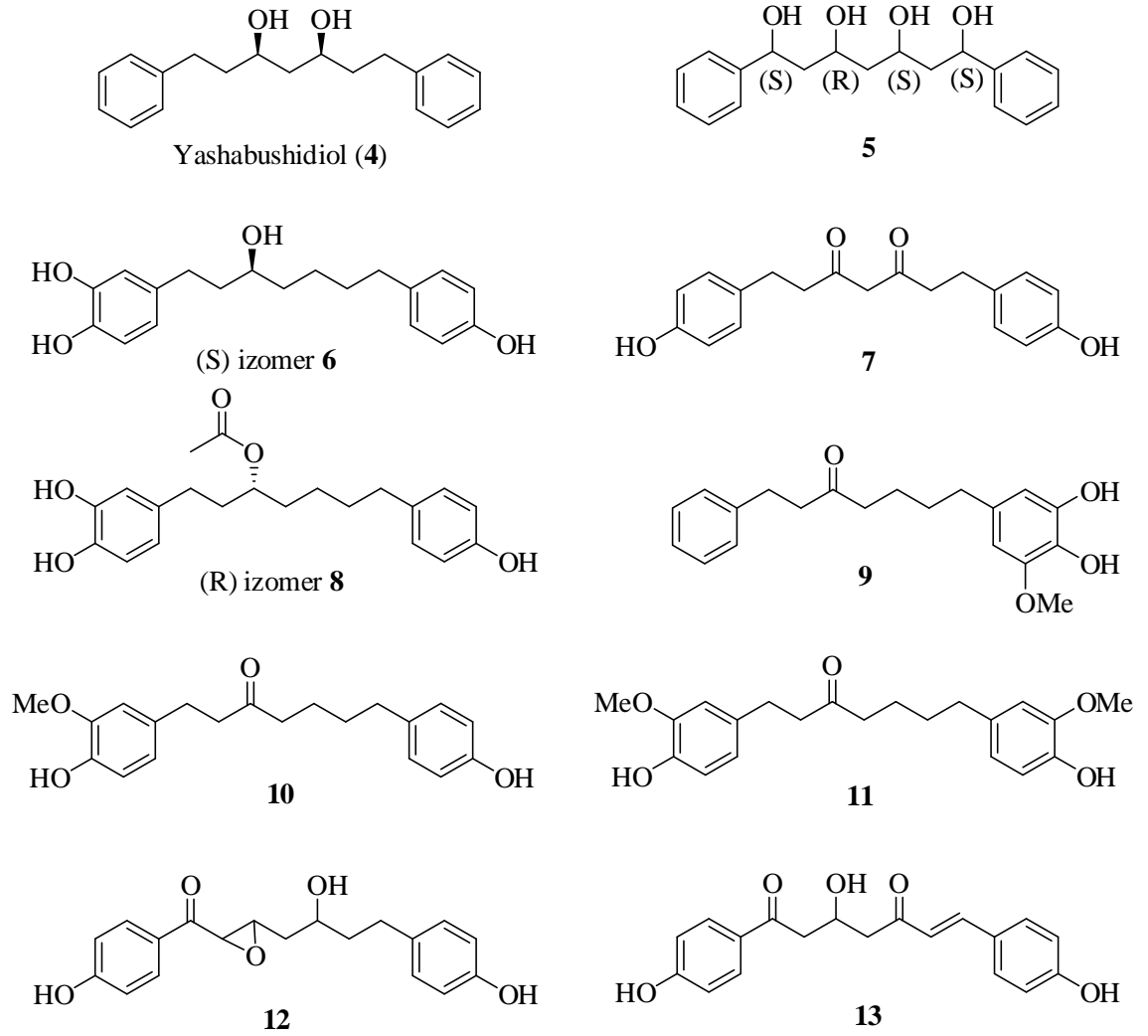
Fenolik lineer diarilheptanoidler



Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler

Şekil 1.3. Fenolik ve fenolik olmayan diarilheptanoidlerin açık yapısı

Doğadan izole edilen bazı lineer diarilheptanoidler; Şekil 1.4'de gösterilmektedir.

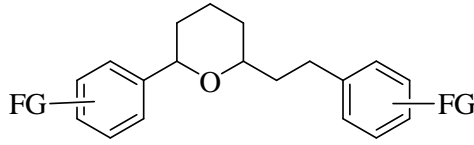


Şekil 1.4. Doğadan izole edilen lineer diarilheptanoidler

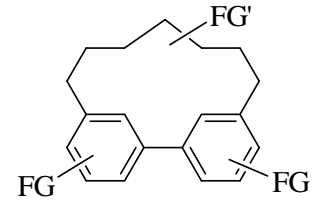
1.2.2. Siklik diarilheptanoidler

1964-1995 yılları arasında doğadan yalnızca 35 makrosiklik diarilheptanoid bileşiği izole edilmiştir (Keseru and Nogradi 1995). Bu güne kadar 100'den fazla makrosiklik diarilheptanoid bileşiğinin izolasyonu yapılmış ve yapıları aydınlatılmıştır (Lv and She 2012). Siklik diarilheptanoidler de kendi içinde üç alt gruba ayrılır. Bunlar; (1) C₇ zinciriyle halkalaşmış diarilheptanoidler, (2) Makrosiklik biarilheptanoidler ve (3) Makrosiklik diaril eter heptanoidler olmak üzere üç alt grup altında toplanırlar. Makrosiklik diarilheptanoidlerin büyük bir çoğunluğunun *Betulaceae* ve *Myricaceae*

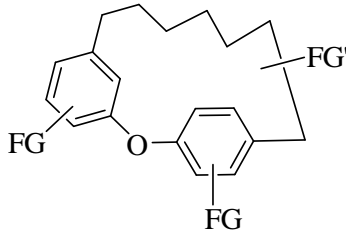
bitki familyalarından, çok azında *Casuarinaceae* ve *Burseraceae* familyalarından izolasyonu yapılmıştır (Claeson *et al.* 1994). Makrosiklik diarilheptanoidler, kendisini temsil eden açık zincirli diarilheptanoidlerin biaril veya diaril eterleri oluşturmak üzere oksidatif fenol couplingi ile sentezlenirler ve genellikle de izole edildikleri bitki familyasına göre sınıflandırılarak isimlendirilirler (Keseru and Nogradi 1995).



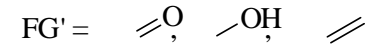
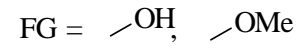
C7 zinciriyle halkalaşmış diarilheptanoid



Makrosiklik biarilheptanoid

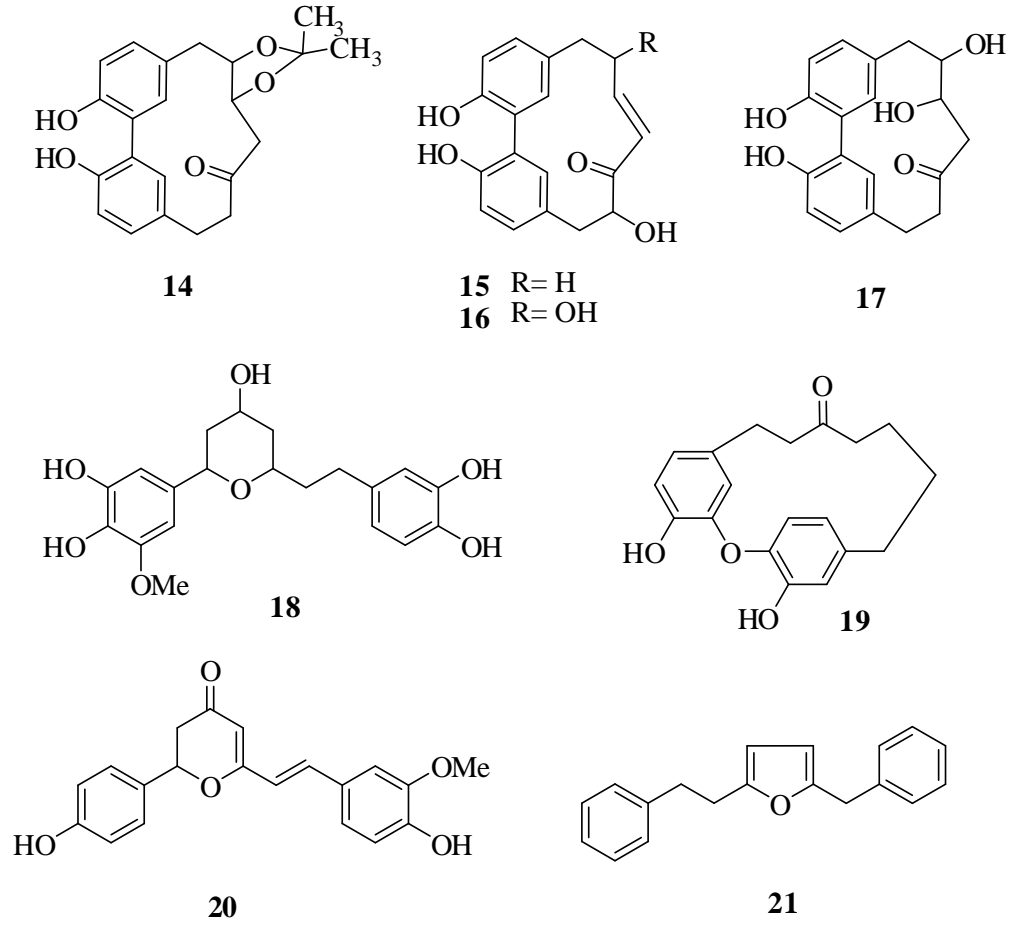


Makrosiklik diaril eter heptanoidler



Şekil 1.5. Siklik diarilheptanoidlerin yapısı

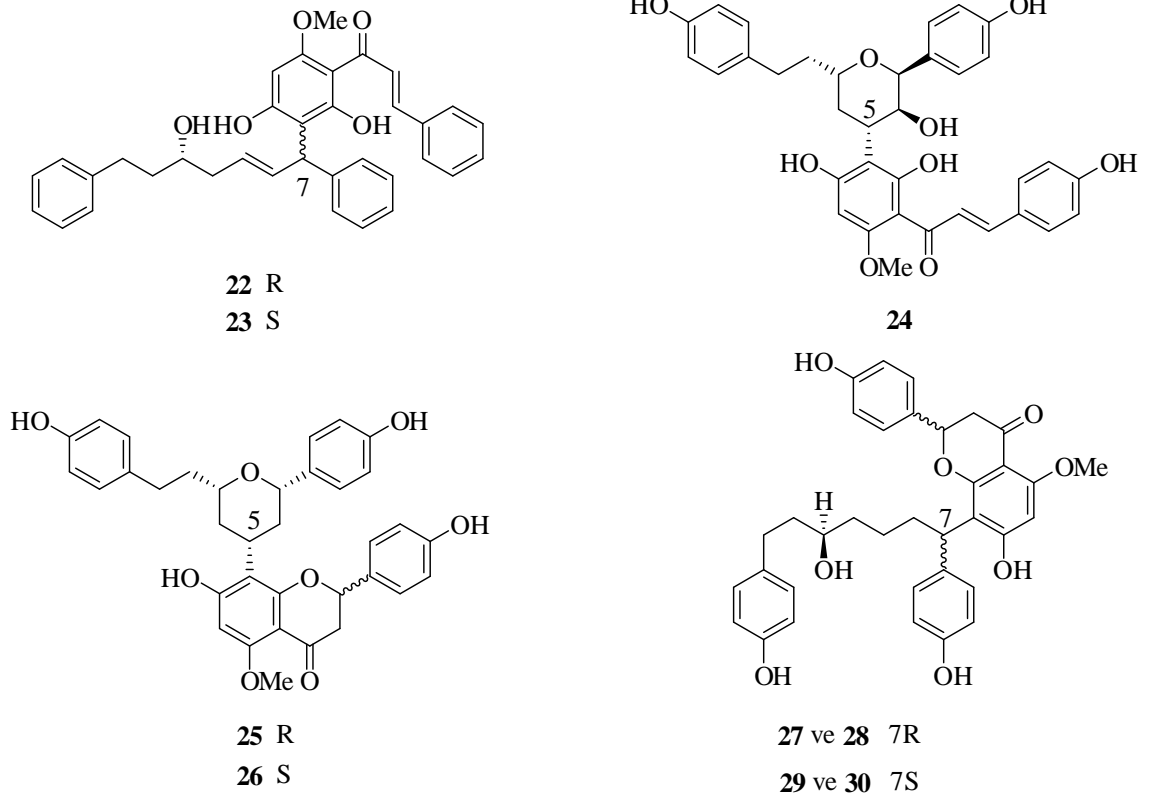
Doğadan izole edilen bazı siklik diarilheptanoidler;



Şekil 1.6. Doğadan izole edilen siklik diarylheptanoidler

1.2.3. Flavonon veya kalkon yapısını bulunduran diarylheptanoidler

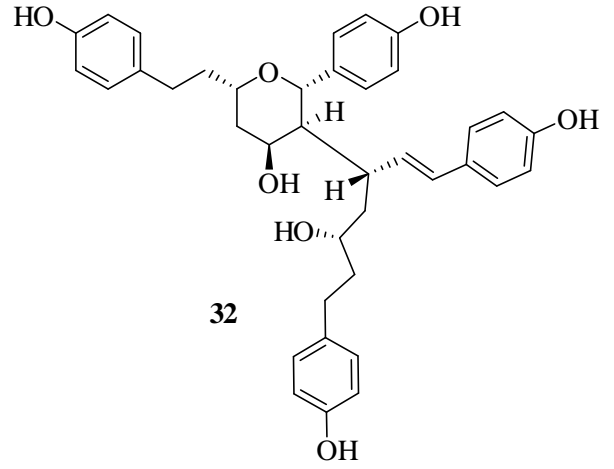
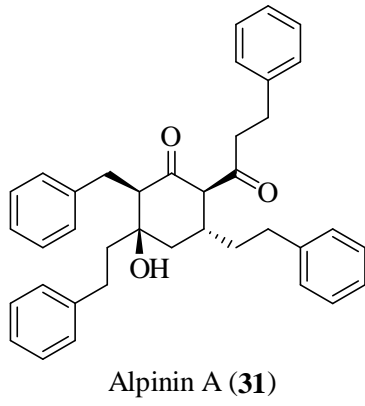
Diarilheptanoidlerin bu sınıfı 7'li karbon zincirinin C₅ ve C₇ karbonlarında flavonon veya kalkon yapısını bulundururlar (Kadota *et al.* 2003; Lv and She 2012).



Şekil 1.7. Doğadan izole edilen flavonon veya kalkon yapısını bulunduran diarilheptanoidler

1.2.4. Dimerik diarilheptanoidler

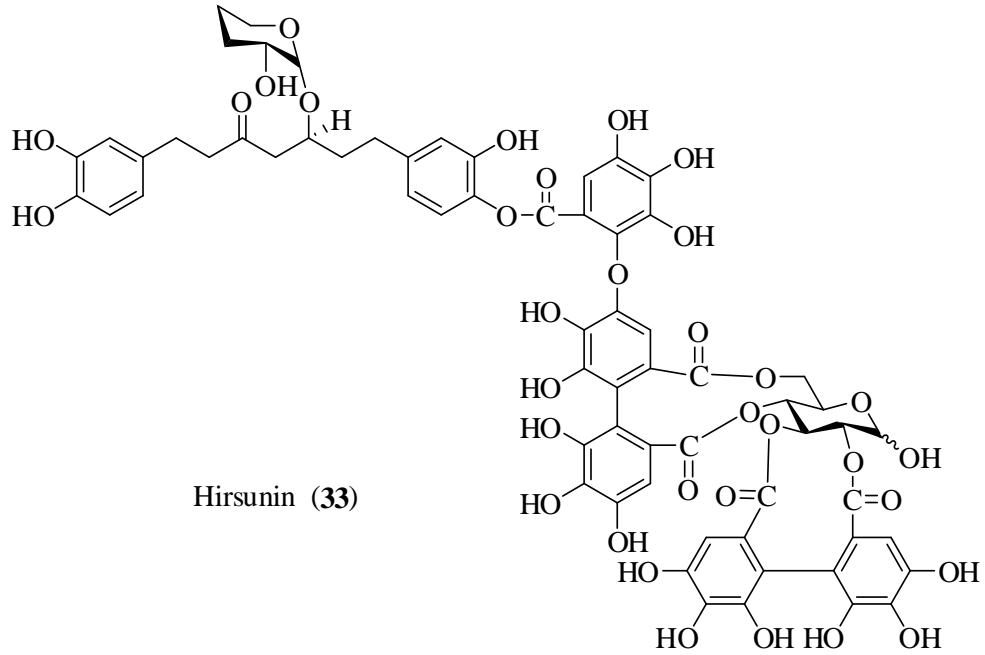
Zingiberaceae familyasından olan *Alpinia officinarum* Hance'in kök-sap kısımlarından izole edilen ve Alpinin A (**31**) diye adlandırılan yeni bir dimerik diarilheptanoiddir (Liu *et al.* 2012). Yine **32** bileşiği de *Zingiberaceae* familyasından olan *Alpinia blepharocalyx*'in çekirdek kısımlarından izole edilmiştir (Kadota *et al.* 2003) (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Doğadan izole edilen dimerik diarilheptanoidler

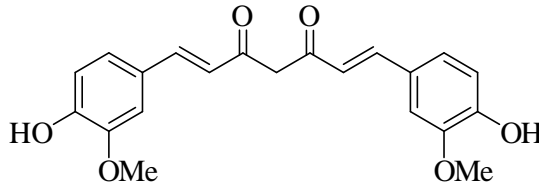
1.2.5. Sıra dışı diarilheptanoidler

1992 yılında *Betulaceae* familyasının *Alnus* türünden izole edilen Hirsunin (33) diarilheptanoidlerin sınıflandırılmasında yapısal olarak yeni bir grubu temsil eder ve şu ana kadar ellagitannin (praecoxin A) yapısına sahip olan tek diarilheptanoiddir.



Şekil 1.9. Hirsunin (33)'ün açık yapısı

Doğadan izole edilen, diarilheptanoid yapısındaki ilk doğal ürün Kurkumin (**1**)'dir ve 1815'de Vogel ve Pelletier tarafından *Curcuma longa*'dan izole edilmiş olup, 1910'da Milobedzka ve grubu tarafından yapısı aydınlatılmıştır ve 1913 tarihinde de Lampe and Milobedzka tarafından ilk sentezi gerçekleştirilmiştir (Claeson *et al.* 1994). Kurkumin (**1**), oldukça önemli bir antioksidan maddedir ve antioksidan özelliğini; Larson (1988) ve Toennesen (1989) β -diketo gruplarının metal iyonlarıyla iyi şelat oluşturması ile, Kiuchi ve grubu (1992) ise fenoksi radikali ve keto grubu arasındaki delokalizasyonla açıklamaktadır. ESR analiz yöntemi ile Kurkumin (**1**)'in antioksidan aktivitesinin mekanizmasını inceleyen Schaich ve grubu (1994) fenoksi ve alkil radikallerinin varlığını belirlemişlerdir.

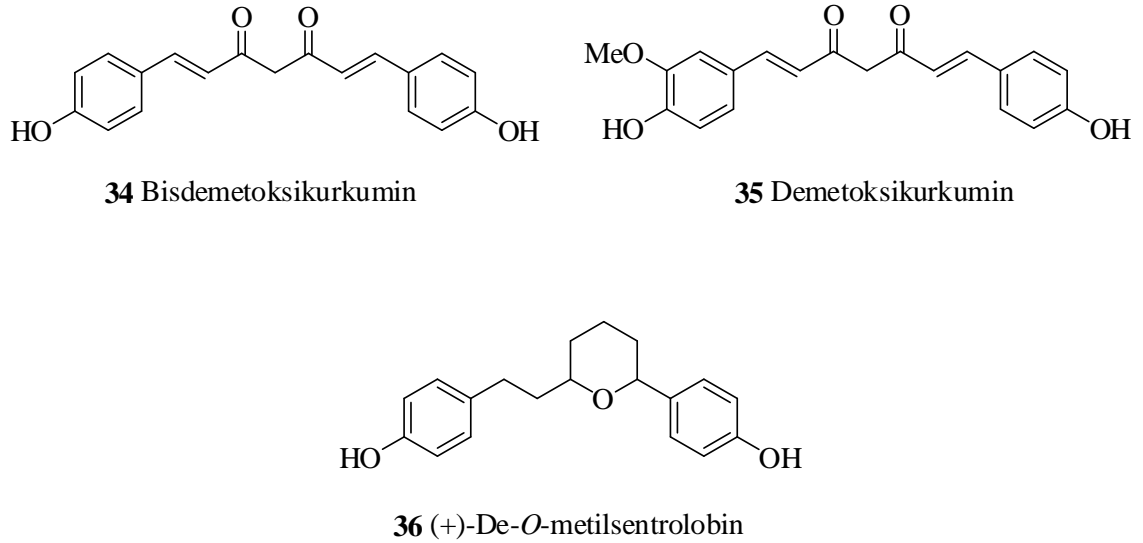


Kurkumin (**1**)

Kurkumin (**1**), antioksidan özelliğinin yanı sıra antihepatotoksik, antiinflamatuvar, antikoagülant, antifertilite, antitümör, antibakteriyal, antiülser, antispasmodik ve antifungal aktivitelerini göstermektedir. Ayrıca yara iyileşmesi, safra üretimi, lipid metabolizması, pankreas fonksiyonu ve kardiyovasküler sistem üzerinde de biyolojik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu yüzden Kurkumin (**1**) diarilheptanoid bileşikler içinde farmakolojik alanda en çok çalışılan bileşiktir (Ammon and Wahl 1991). Turmeriğin (*Curcuma longa*) içindeki sarı renkteki katı maddesi olan Kurkumin (**1**), kültür hücrelerinde ve bağırsak hayvan modellerinde anti-mutajenik veya anti-karsinojenik etkiye sahiptir (Surh 1999). Kurkumin (**1**)'in kansere karşı aktivite göstermesinin biyokimyasal mekanizmalarından biri tümörün yayılmasını önlemesidir. Tümörün yayılması oksidatif stres ve enflamasyonla (bağışıklık sistemi) yakından ilişkilidir. Kurkumin (**1**) ve türevleri güçlü antioksidatif ve antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduklarından tümörün yayılmasını önleyici yönde hareket ederler (Chun 1999). Amerikan Milli Kanser Enstitüsü tarafından Kurkumin (**1**)'in kanser önleyici özelliği,

yani antikanser ilaç olarak klinik uygulamaları yoğun bir şekilde çalışılmıştır (Masuda *et al.* 1999). Ayrıca antiviral ve Alzheimer hastalığıyla ilişkili hücre korunmasında biyolojik aktiviteye sahip olduğu ifade edilmiştir. Yakın zamanda, Kurkumin (**1**)'in antikanser aktivitesini artırmak için Kurkumin (**1**) türevleri üzerine sentetik çalışmalar yapılmış ve bu sentetik analogların bazıları çoklu tümör hücrelerine karşı sitotoksik aktivite göstermiştir (Moon *et al.* 2005).

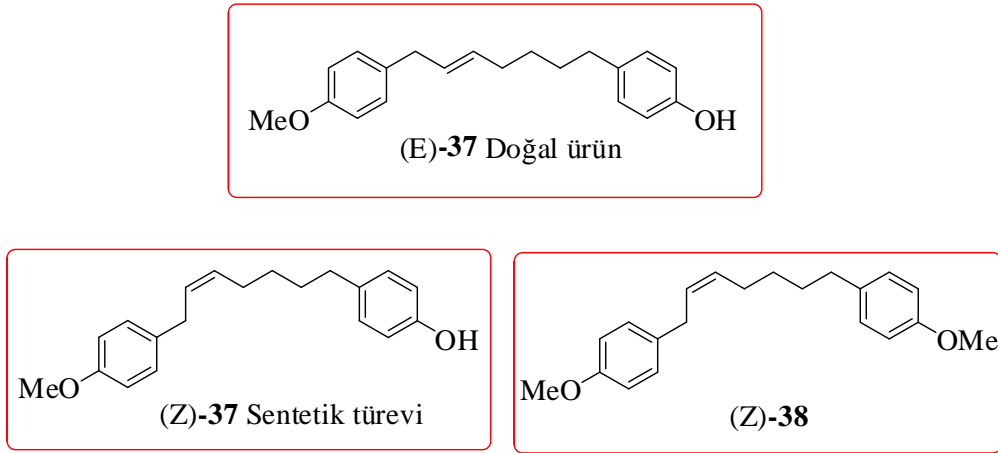
1964'e kadar Kurkumin (**1**) dışında doğadan yalnızca üç diarilheptanoid **34**, **35** ve **36** bileşikleri izole edilmiştir (Claeson *et al.* 1994) ve takip eden 30 yıl içinde de yaklaşık 70 lineer ve 35 makrosiklik diarilheptanoid izole edilmiştir (Keseru and Nogradi 1995). Bugün ise doğadan 400'ün üzerinde diarilheptanoid bileşiğinin izole edildiği bilinmektedir (Lv and She 2012).



Şekil 1.10. Doğadan izole edilen diarilheptanoid **34**, **35** ve **36**'nın açık yapısı

Yakın zamanda tropikal bir bitki olan *Zingiberaceae* familyasına ait *Pleuranthodium racemigerum* türünün toprak altı (kök-sap) kısımlarından, biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlama tekniği ile izole edilen doğal ürün diarilheptanoid E-**37** (E izomer) bileşiğinin sitotoksik ve antiinflamatuvar aktivite gösterdiği ifade edilmiştir (Wohlmuth *et al.* 2010).

Diarilheptanoid E-**37** bileşiğinin; 3T3 fare fibroblastlarında prostaglandin E₂ üretimini güçlü bir şekilde inhibe ettiği (IC₅₀ ≈ 34 μ M) ve bu hücrelere karşı orta düzeyde sitotoksite dösterdiği (IC₅₀=52.8 μ M) ifade edilmiştir. Yine bu bileşiğin P388D1 fare lenfoblast hücrelerine karşı sitotoksik aktivite gösterdiği ve dört insan hücresi: Caco-2 colonic adenocarcinoma (IC₅₀=48.8 μ M), PC3 prostate adenocarcinoma (IC₅₀=23.6 μ M), HepG2 hepatocyte carcinoma (IC₅₀=40.6 μ M) ve MCF7 mammary adenocarcinoma (IC₅₀=56.9 μ M)'ne karşı sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Wohlmuth *et al.* 2010). Diarilheptanoid E-**37** bileşiği; doğal ürün lineer diarilheptanoidler içinde nonkonjuge olefin, 1,7-diaril-3-hepten, yapılı tek bileşiktir.

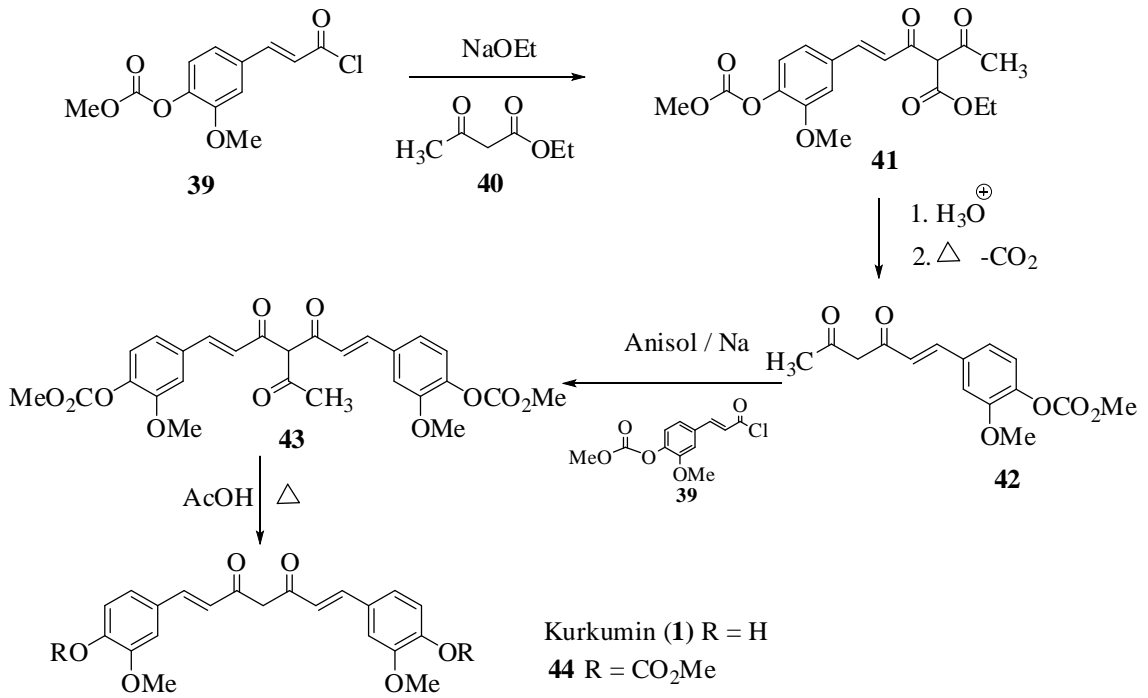


Şekil 1.11. Diarilheptanoid (E)-**37**, (Z)-**37** ve (Z)-**38**'in açık yapısı

Diarilheptanoid yapılı doğal ürünler ve sentetik türevlerinin hazırlanması için yapılan sentez çalışmaları özellikle son yıllarda hız kazanmıştır. 2000 yılına kadar diarilheptanoidler üzerine kimya literatüründe 20'ye yakın sentez çalışması yapılmasına rağmen, son on yılda 150'nin üstünde sentez makalesi yayınlanması konuya duyulan ilgiyi göstermektedir. Görüldüğü gibi özellikle son yıllarda diarilheptanoid bileşikleri üzerine gerek izolasyon çalışmaları olsun, gerekse de sentez çalışmaları açısından artan bir ilgi vardır. Bu tez kapsamında 2010 yılında *Pleuranthodium racemigerum*'dan izole edilen doğal ürün diarilheptanoid **37**'nin Z izomeri ile sentetik bir türevi olan (Z)-**38**'in literatürdeki stereospesifik ilk toplam sentezlerinin gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

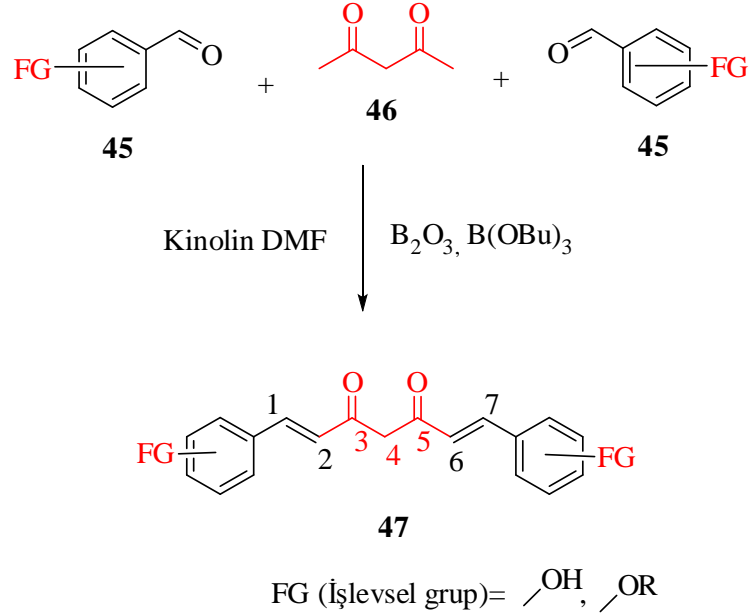
Doğadan izole edilen ilk diarilheptanoid Kurkumin (**1**)'in literatürdeki ilk sentezi Lampe and Milobedzka (1913) tarafından yapılmıştır. Karbometoksiferuloil klorür **39**'un etilasetoasetat **40** ile kondenzasyonu sonucu **41** bileşiği, **41** bileşiğinin asidik ortamda hidrolizinin ardından dekarboksile edilerek **42** ürünü elde edilmiş. **42** ürününün **39** ile bazik şartlarda kondenzasyonu sonucunda **43** ürünü elde edilmiş ve **43** ürünü de AcOH içinde ısıtılarak deasetillenmesi sonucunda Kurkumin (**1**) bileşiği elde edilmiştir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Lampe and Milobedzka (1913) tarafından Kurkumin (**1**)'in ilk sentezi

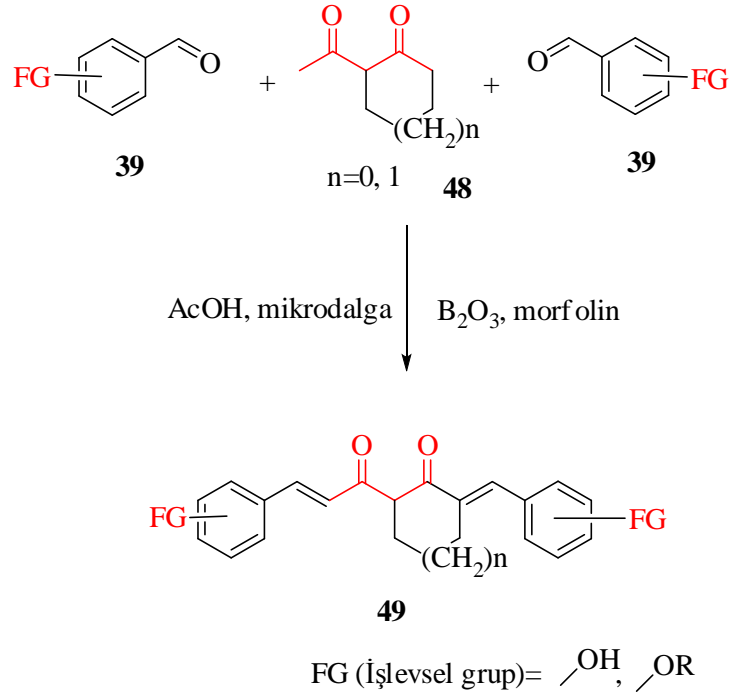
Diarilheptanoidler içinde sentezi en kolay olanı Kurkumin (**1**) ve kurkuminoidlerdir. **47** yapısındaki simetrik kurkuminoidlerin sentezi, pentan-2,5-dion birimini içeren asetil aseton vb. ketonların, $\text{B}_2\text{O}_3/\text{B}(\text{OR})_3$ ve amin bazları beraberliğinde, 2 molar eşdeğer

aromatik aldehitlerle verdikleri kondenzasyon tepkimesiyle gerçekleşir (Venkateswarlu *et al.* 2005) (Şekil 2.2).



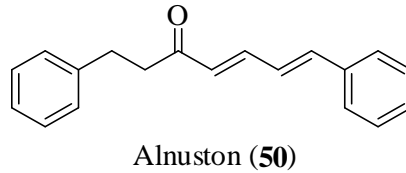
Şekil 2.2. Simetrik Kurkumin (**1**) ve kurkuminoidlerin genel sentez yöntemi

Kurukuminoidlerin bu yöntemle sentezinde yedi üyeli karbon zinciri (1+5+1) eklenmesiyle meydana geldiğinden bu stratejiye 1+5+1 sentez strateji denir. Ayrıca strateji, aril gruplarının simetrik olduğu; **49** yapısındakine benzer diarilheptanoidlerin sentezleri için de uygulanabilmektedir. Yöntemin pek çok modifikasyonu yapılmış olup mikrodalga destekli bir sentez yakın zamanda Nichols *et al.* (2006) tarafından yapılmıştır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Kurkumin (1) yapısındaki **49** bileşiğinin mikro dalga sentezi

Simetrik aril grupları içeren kurkuminoidler dışında diğer diarilheptanoidlerin tek kademeli bir sentezi yoktur. Bundan dolayı, asimetrik aril grupları içeren ve/veya yedili karbon zinciri simetrik olmayan diarilheptanoidler, gerekli işlevsel gruplar önceden halka ve karbon zincirine yerleştirilip uygun parçaların birleştirilmesi ile hazırlanır. Alnuston (**50**) simetrik olmayan bir diarilheptanoid bileşiğine örnektir (Şekil 2.4).



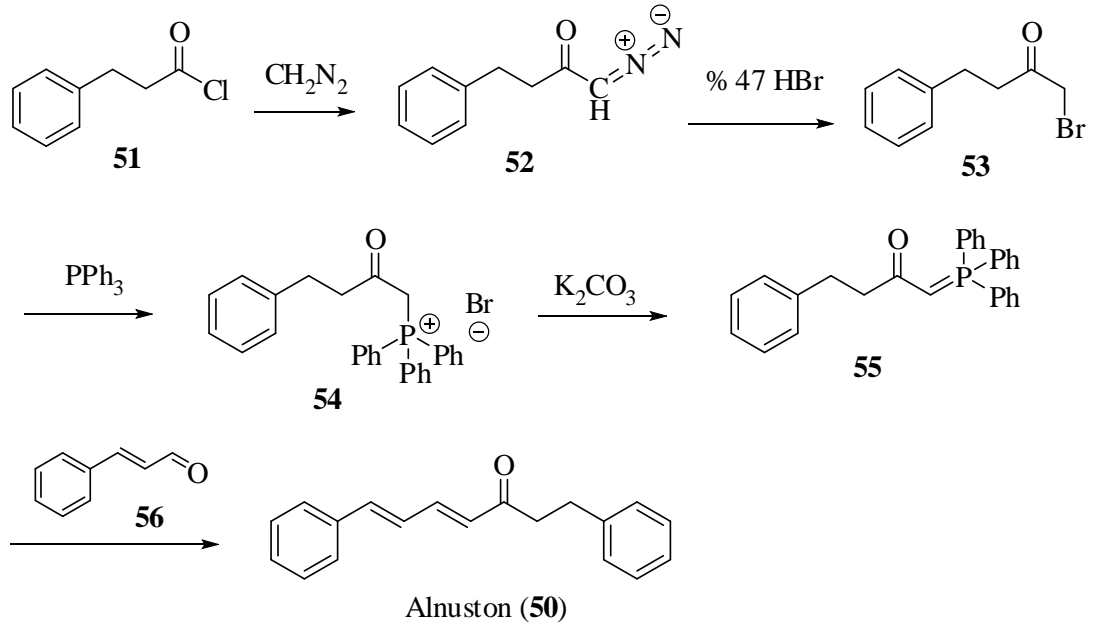
Şekil 2.4. Alnuston (**50**)'nin açık yapısı

Simetrik olmayan diarilheptanoid Alnuston (**50**) bileşiği; Suga *et al.* (1971; 1990) tarafından *Alnus pendula*'nın (*Betulaceae* familyası) çiçeklerinden izole edilerek yapısı belirlenmiştir, Kuroyanagi *et al.* (1983) tarafından *Alpinia katsumadai* Hayata'nın

çekirdeklerinden (*Zingiberaceae*) izole edilmiş ve Hikiko *et al.* (1985) tarafından bileşiğin antihepatotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Claeson *et al.* (1993; 1996) tarafından *Curcuma xanthorrhiza Roxb.*'un (*Zingiberaceae*) toprak altı kısmından izole edilerek, önemli antienflamatuar aktivite gösterdiği rapor edilmiş ve Yang *et al.* (1999; 2002) tarafından *Alpinia katsumadai*'den izole edilerek antiemetik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.

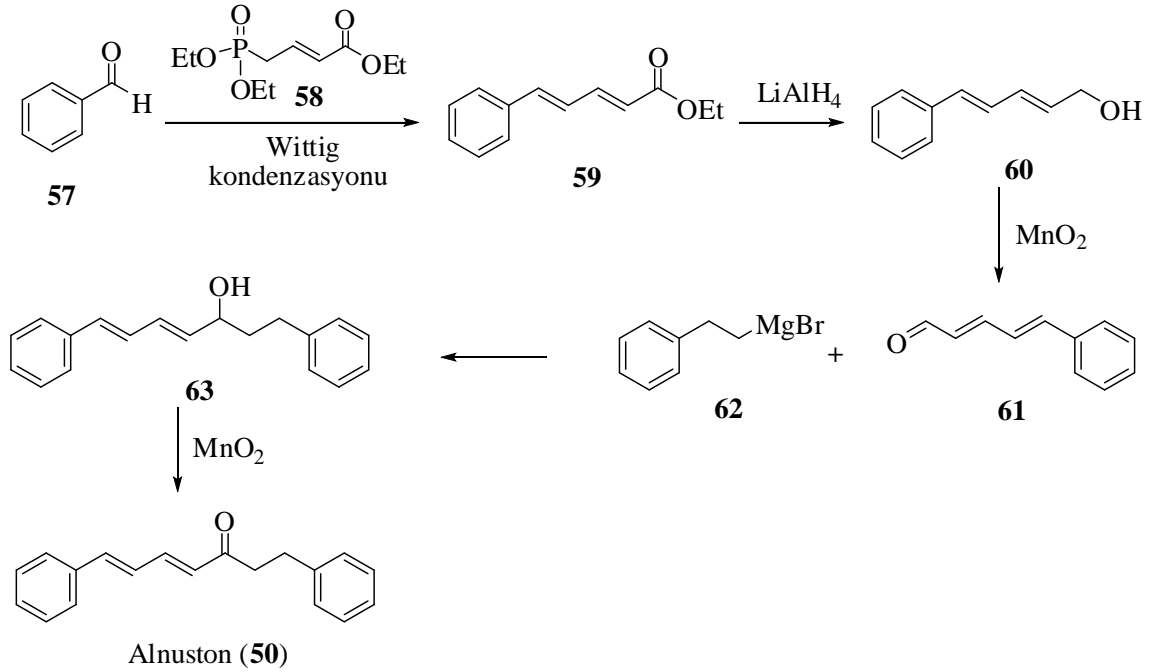
Alnuston (**50**) bileşiği üzerine izolasyon ve aktivite çalışmalarının yanı sıra farklı sentez çalışmaları da vardır. Asimetrik Alnuston (**50**)'nin ilk sentezi; Sakakibara *et al.* (1972) tarafından β -fenil propionilklorür'den başlayarak beş adımda gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5). Vig *et al.* (1975; 1989) tarafından geliştirilen iki yöntemden ilkinde benzaldehitten, ikincisinde ise benzil alkolden çıkılarak 5 adımda sentez gerçekleştirilmektedir (Şekil 2.6). Bileşiğin sentezi Kato *et al.* (1984) tarafından 3-fenil propiyonik asitten çıkılarak 7 adımda gerçekleştirilmiştir.

Fenolik olmayan lineer diarilheptanoid Alnuston (**50**)'nin ilk sentezi Sakakibara *et al.* (1972) tarafından 4 kademedeki sentez gerçekleştirilmiştir. Sentez stratejisinde çıkış maddesi olarak β -fenilpropionilklorür **51** bileşiği kullanmıştır. **51** 'e diazometanın katılması ile diazoketon **52**, **52**'nin de HBr ile muamelesi sonucu **53** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra **53**'ün PPh₃ ile muamelesi ile elde edilen trifenilfosforyum tuzu **54**, **54**'ün dehidrobrominasyonu ile Wittig reaktifi **55** elde edilmiş ve **55** bileşiği de sinnemaldehit **56** ile kondenzasyona tabi tutularak Alnuston (**50**) elde edilmiştir (Şekil 2.5).



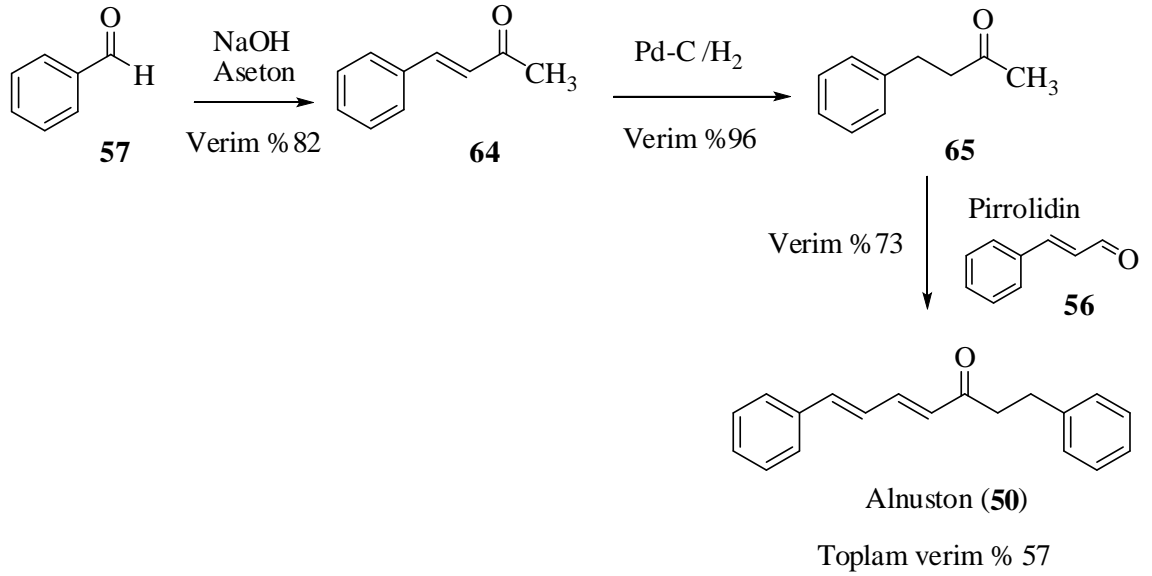
Şekil 2.5. 1972’de Sakakibara *et al.* tarafından gerçekleştirilen Alnuston (**50**)’nin ilk sentezi

Alnuston (**50**)’nin sentezi için bir başka yöntem de 1975 yılında, Vig *et al.* tarafından gerçekleştirilmiştir. Yaptıkları çalışmada; benzaldehit **57** ile etil γ -dietilfosfokrotonat **58** bileşiği kondenze edilerek **59**, bileşik **59**’daki ester grubunun LiAlH_4 indirgenmesi ile de allil alkol **60** elde edilmiştir. Allil alkol bileşiği MnO_2 ile yükseltgenerek aldehit **61**, bileşik **61**’in Grignard reaktifi **62** ile reaksiyonundan ise **63** bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen **63** bileşiği tekrar MnO_2 ile yükseltgenerek Alnuston (**50**) elde edilmiştir (Şekil 2.6).



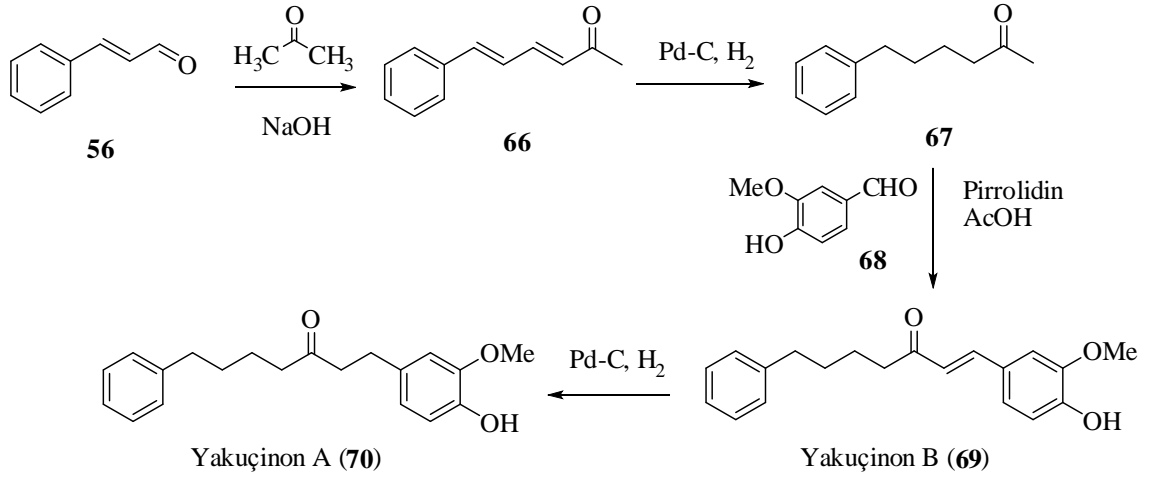
Şekil 2.6. 1975 yılında, Vig *et al.* tarafından yapılan Alnuston (**50**)'nin sentezi

Goksu *et al.* (2003) tarafından yapılan sentez stratejisinde çıkış bileşiği olarak benzaldehit **57** seçilmiş ve asetonla bazik ortamda kondenzasyona tabi tutularak benzalaseton **64**, benzalaseton **64** hidrojenasyona tabi tutularak da benzilaseton **65** sentezlenmiştir. Daha sonra benzilaseton **65** bileşiği pirrolidin ile muamele edilerek tepkime ortamında hazırlanan enaminasyon üzerinden, sinnemaldehid **56** ile kondenze etmek suretiyle Alnuston (**50**) bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.7).



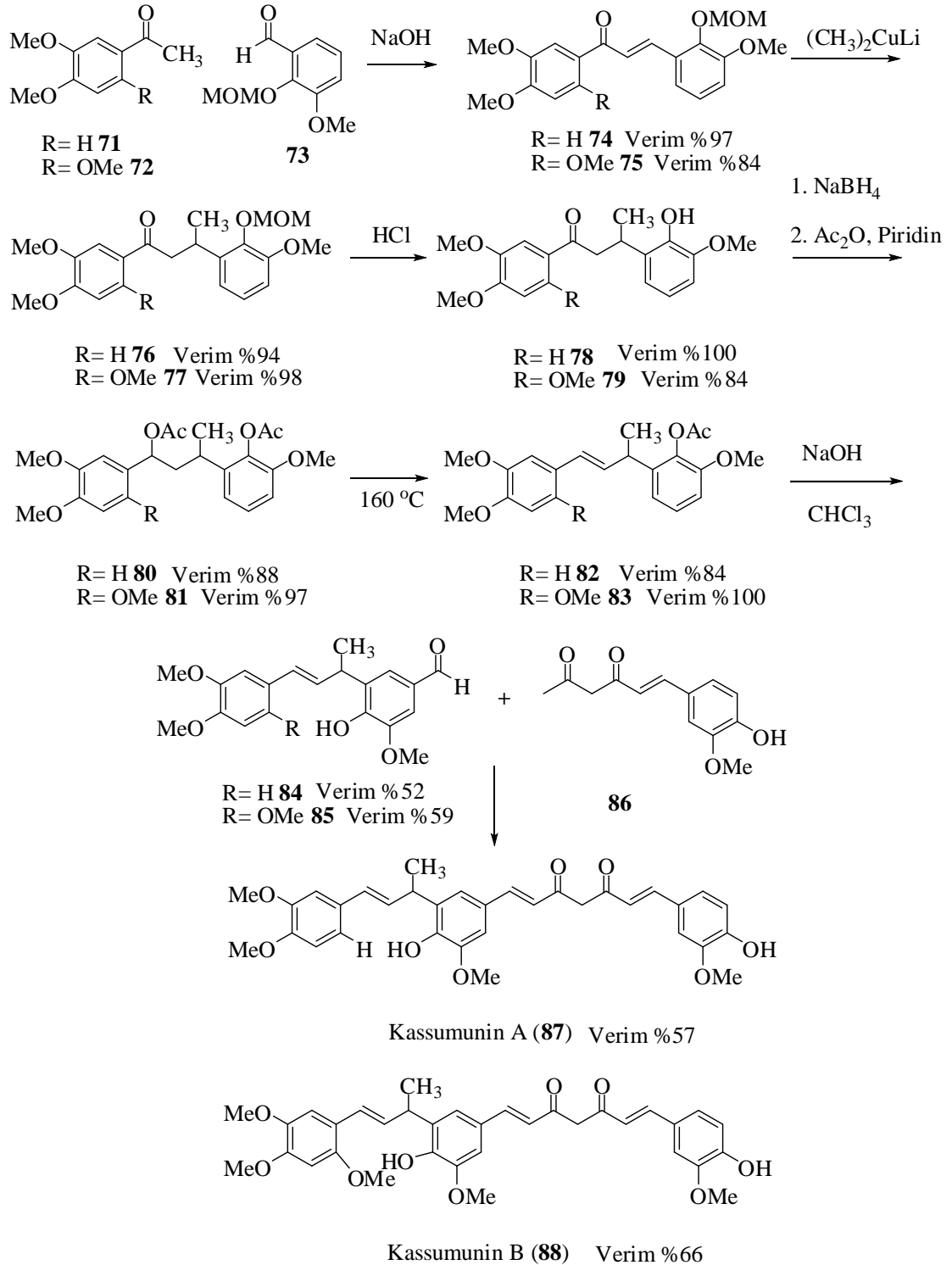
Şekil 2.7. 2003 yılında Goksu *et al.* tarafından Alnuston (50)'nin sentezi

Itokawa *et al.*(1983) tarafından fenolik lineer diarilheptanod olan bileşiklerden Yakuçinon A (70) ve Yakuçinon B (69)'un sentezleri Claisen-Schmidt tipi kondenzasyonuna dayandırılmıştır (Şekil 2.8). Reaksiyon stratejilerinde, sinnemaldehid 56 aseton ile kondenze edilerek bileşik 66, bileşik 66 da hidrojenasyona tabi tutularak 67 bileşiği elde edilmiş ve bileşik 67, pirrolidinle tepkime ortamında hazırlanan enamin mekanizması üzerinden aldehid 68 ile kondenzasyona sokularak Yakuçinon B (69) elde edilmiştir. Elde edilen Yakuçinon B (69)'un da Pd-C varlığında hidrojenlenmesi ile Yakuçinon A (70) bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.8).



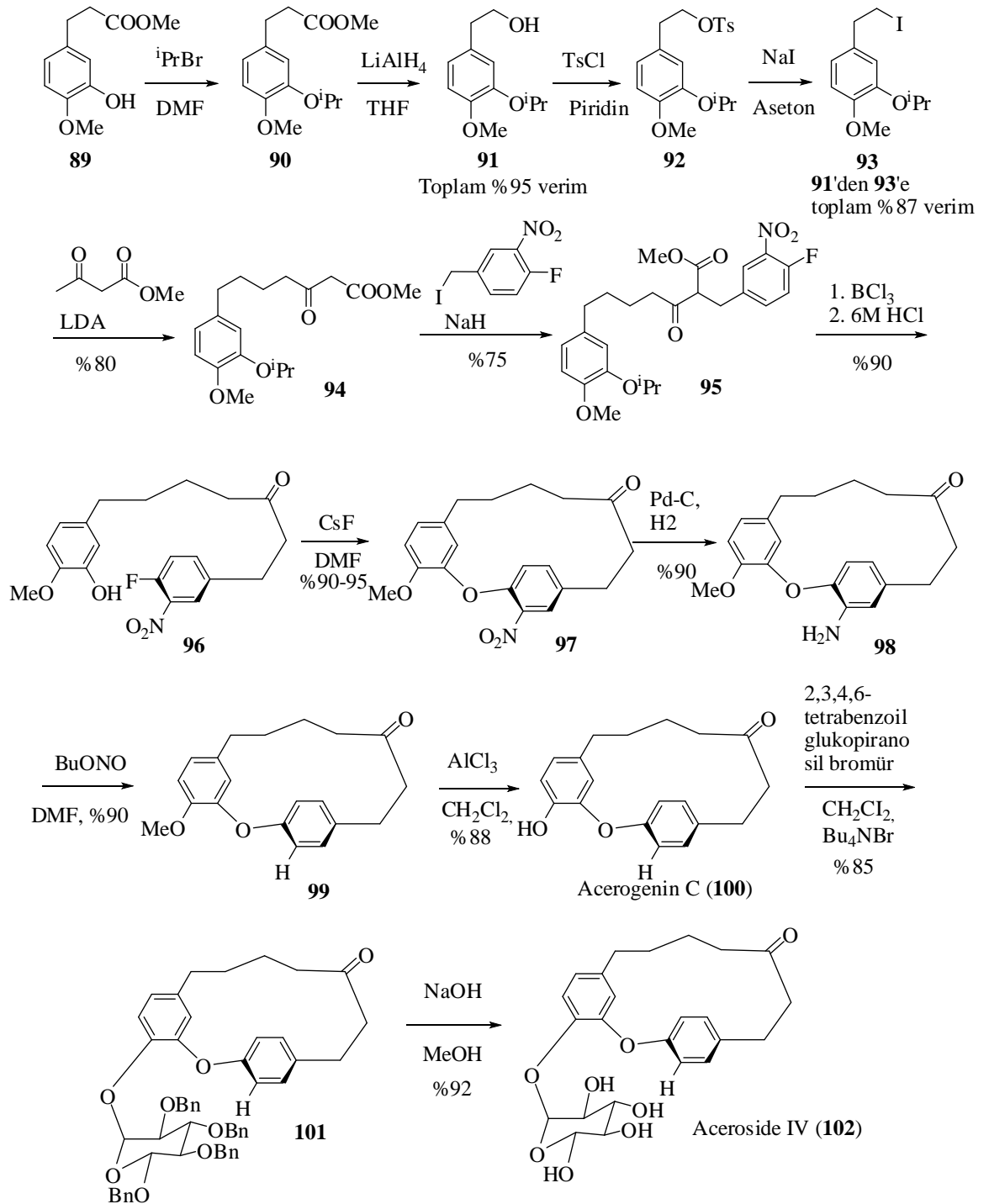
Şekil 2.8. Yakuçinon A (70) ve Yakuçinon B (69)'un literatür sentezi

Kurkuminoit yapısında doğal ürün olan Kassumunin A (87) ve Kassumunin B (88)'in sentezi Masuda *et al.* (1998) tarafından 9 adımda gerçekleştirilmiştir. Kullandıkları metodolojide başlangıç olarak, asetofenon yapısındaki bileşik 71/72 ile aldehit 73 kondenze edilerek 74/75 bileşikleri oluşturulmuş ve bir seri reaksiyon dizisi (eliminasyon, asetilleme, indirgeme vb.) uygulanarak bileşik 84/85 elde edilmiştir. Elde edilen 84/85 bileşiklerinin, diketon 86 ile kondenzasyonu sonucu Kassumunin A (87) ve Kassumunin B (88) elde edilmiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Kassumunin A (**87**) ve B (**88**)'in toplam sentezi

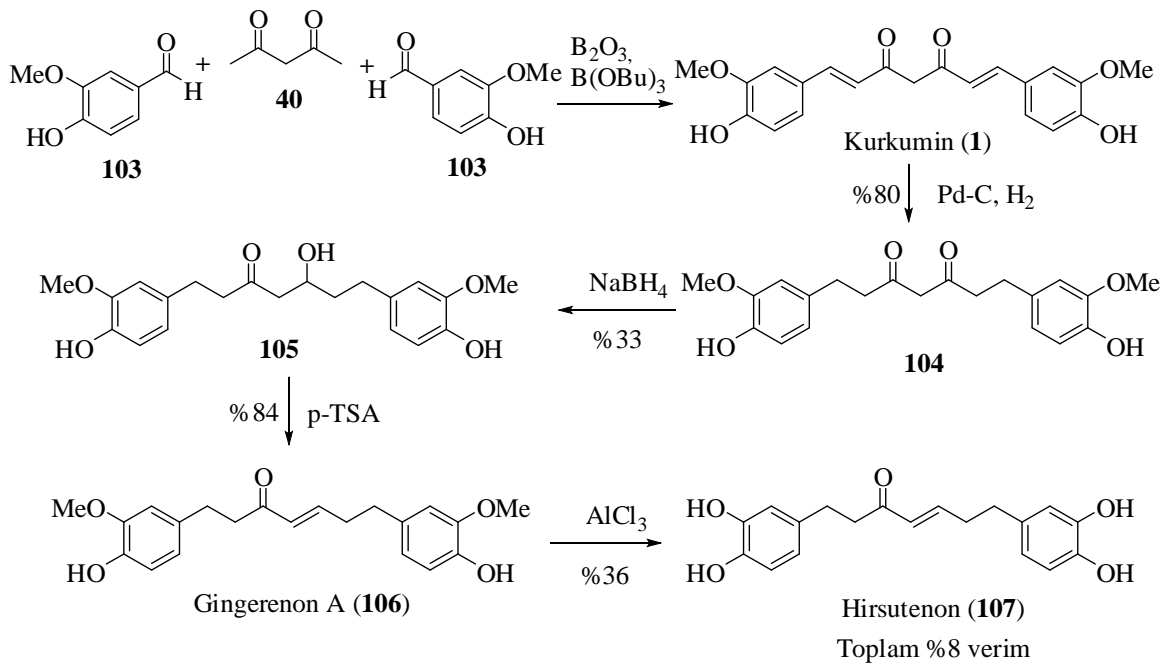
Gonzalez and Zhu (1997) tarafından yapılan çalışmada, doğal ürün makrosiklik diarilheptanoid Acerogenin C (**100**) ve Aceroside IV (**102**) bileşikleri 3+3+1 sentez stratejisine dayandırılmıştır. Bu amaçla ester **89** iPrBr ile etkileştirilerek **90**, **90** bileşiğindeki ester grubu LiAlH₄ ile indirgenerek alkol **91**, alkol **91** TsCl ile muamele edilerek tosilenmiş ürün **92** ve **92** bileşiği de NaI ile muamele edilerek süstitüsyon ürünü **93** elde edilmiştir. **93** bileşiği LDA varlığında metilasetoasetatla reaksiyona sokularak diketon **94**, diketon **94** bileşiği NaH ile etkileştirilerek 4-floro-3-nitrobenzilyodür ile reaksiyonundan lineer diarilheptanoid yapılı **95** bileşiği elde edilmiştir. **95** bileşiğindeki izopropil eterin BCl₃ ile yarılmasının ardından asidik ortamda esterin hidrolizi ve karboksil grubunun dekarboksilasyonu sonucu bileşik **96** sentezlenmiştir. Sentezlenen **96** bileşiğinin CsF ile halkalaşması sonucu **97**, **97** bileşiğindeki nitro grubunun Pd-C varlığında hidrojenlenmesi ile **98**, **98** bileşiğinin BuONO ile muamelesi ile **99**, **99** bileşiğindeki metoksi grubu demetilasyona tabi tutularak da Acerogenin C (**100**) sentezlenmiştir. Sentezlenen Acerogenin C (**100**) bileşiği Mitsunobu reaksiyonu ile **101**'e, **101** bileşiğin de bulunan benzil gruplarının hidrolizi sonucunda Aceroside IV (**102**) elde edilmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Makrosiklik diaril eter diarilheptanoid Acerogenin C (**100**) ve Aceroside IV (**102**)'nin sentezi

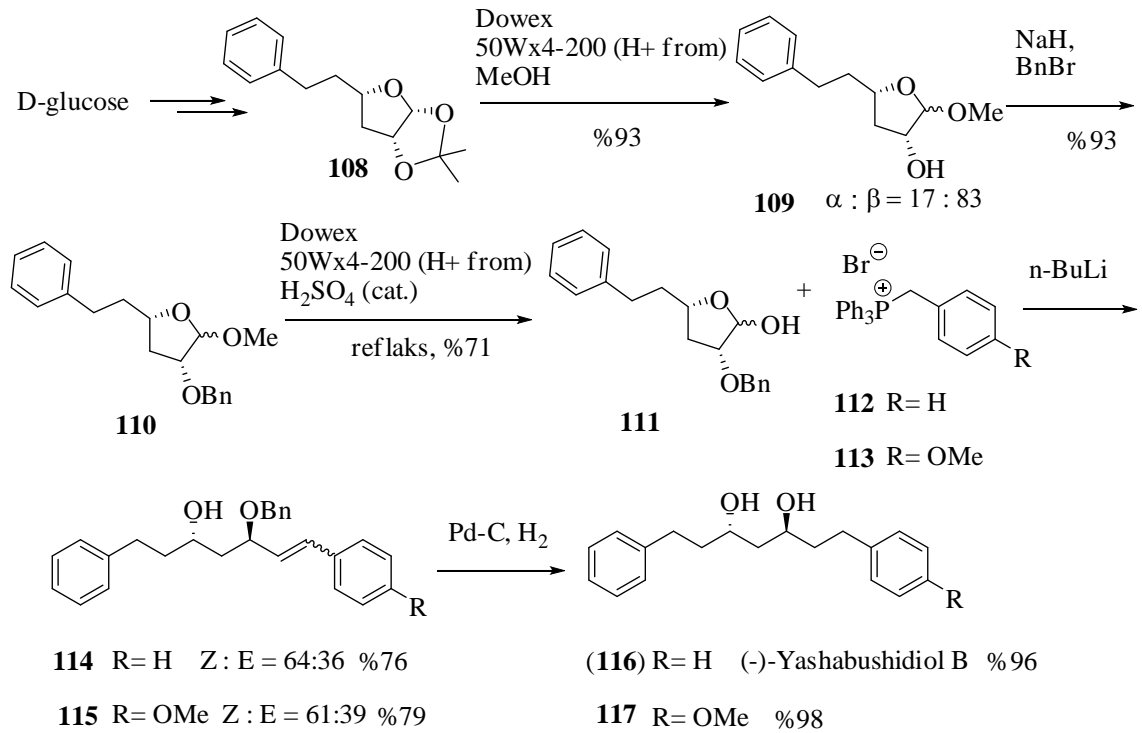
Zingiber officinale'den izole edilen Gingerenon A (**106**) ve *Alnus hirsute*'den izole edilen Hirsutenon (**107**)'nin sentezi, Venkateswarlu *et al.* (2001) tarafından lineer

simetrik Kurkumin (**1**) ve/veya kurkumunoidlerin eldesine dayandırılmıştır. Sentez için seçilen çıkış bileşiği 3-metoksi-4-hidroksi benzaldehid **103** (vanilin) asetilaseton **40** ile kondenze edilerek Kurkumin (**1**), Kurkumin (**1**)'in Pd-C varlığında hidrojenlenmesi ile diketon **104**, diketon **104**'ün NaBH₄ ile indirgenmesiyle **105**, **105** bileşiğinin p-TSA varlığında eliminasyonu ile Gingerenon A **106** ve Gingerenon A **106**'nın AlCl₃ ile demetilasyona tabi tutulmasıyla da Hirsutenon **107** bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.11).



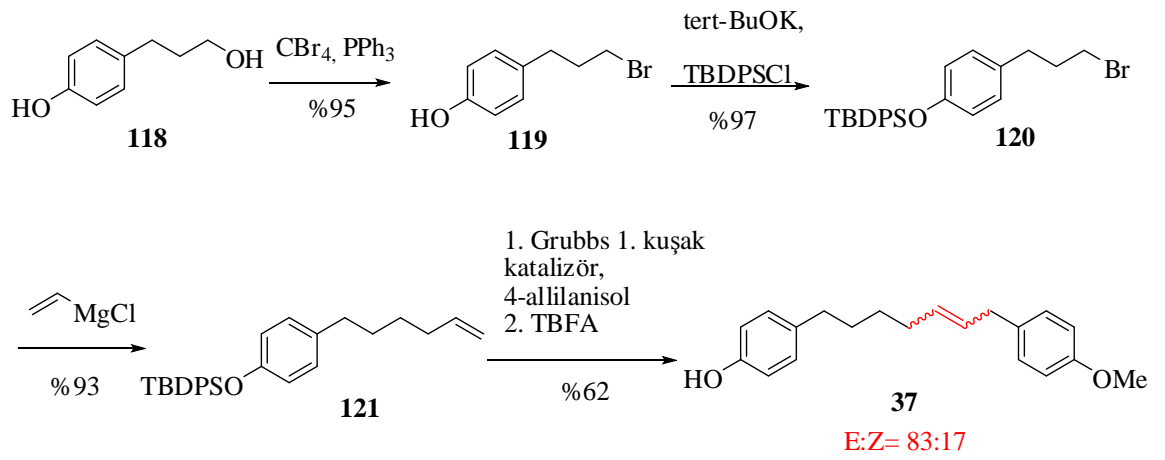
Şekil 2.11. Doğal ürün diarilheptanoid Gingerenon A (**106**) ve Hirsutenon (**107**)'nin sentezi

Pawar and Shinde (2011) tarafından yapılan çalışmada antiemetik ve antihepatotoksik aktivite gösteren 1,3 diol sistemine sahip diarilheptanoid (-)-Yashabushidiol B (**116**)'nın asimetrik sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentez stratejisinde çıkış bileşiği olarak D-glukoz kullanılmış ve D-glukozdan, bileşik **108**'in sentezi Pawar *et al.* (2010) tarafından tanımlanmıştır. Elde edilen **108** bileşiği Dowex 50WX4-200 (H⁺ form) varlığında bileşik **109**, bileşik **109**'un BnBr ile muamelesi ile **110**, **110**'un H₂SO₄ katalize Dowex 50WX4-200 varlığında demetilasyonu ile **111**, **111**'in Wittig tuzu **112/113** ile muamele edilerek bileşik **114/115** sentezlenmiş ve sentezlenen **114/115**'in de Pd-C varlığında hidrojenlenmesi ile (-)-Yashabushidiol B (**116**) elde edilmiştir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Diarilheptanoid (-)-Yashabushidiol B (**116**) 'nın literatür sentezi

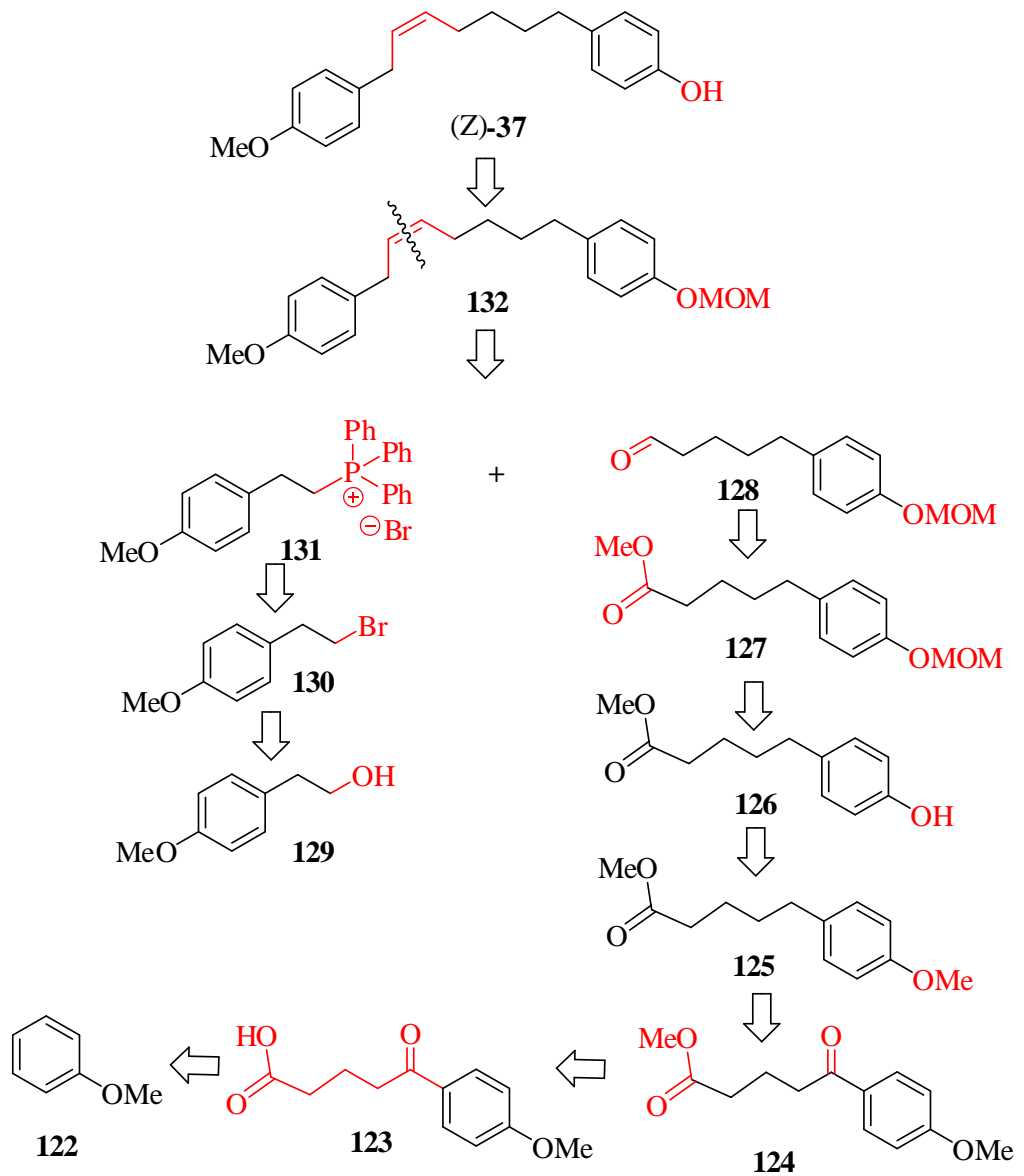
(E/Z)-**37** bileşiğinin sentez çalışmasına devam ettiğimiz süre içerisinde Chang (2011) tarafından bileşiğin literatürde ki ilk sentezi gerçekleştirilmiştir. Yaptığı sentez çalışmasında, çıkış bileşiği 3-(4-hidroksifenil)propan-1-ol **118**'in CBr_4 ve PPh_3 ile reaksiyonu sonucunda alkilbromür **119**, **119** bileşiğindeki fenolik OH grubunun TBDPSCl ile korunması ile de bileşik **120** elde edilmiştir. Sentezlenen **120** bileşiğinin allilmagnezyum klorür ile tepkimesinden **121**, **121** bileşiğinin Grubbs birinci kuşak katalizörü varlığında 4-allilanisole ile reaksiyonu sonucu **122** ve **122** deki koruyucu grup, tetrabutilamonyum florür ile uzaklaştırılarak diarilheptanoid (E/Z)-**37** stereozomerler olarak başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Doğal ürün diarilheptanoid (E/Z)-**37**'nin literatür sentezi

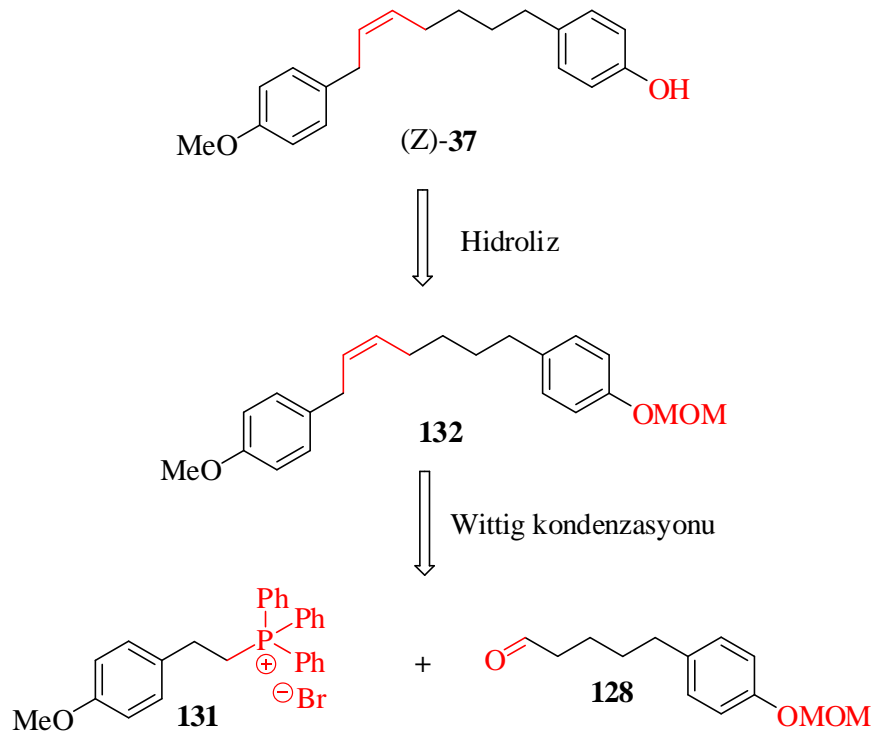
3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. 1-(4''-metoksifenil)-7-(4'-hidroksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-37)'nin sentez stratejisi



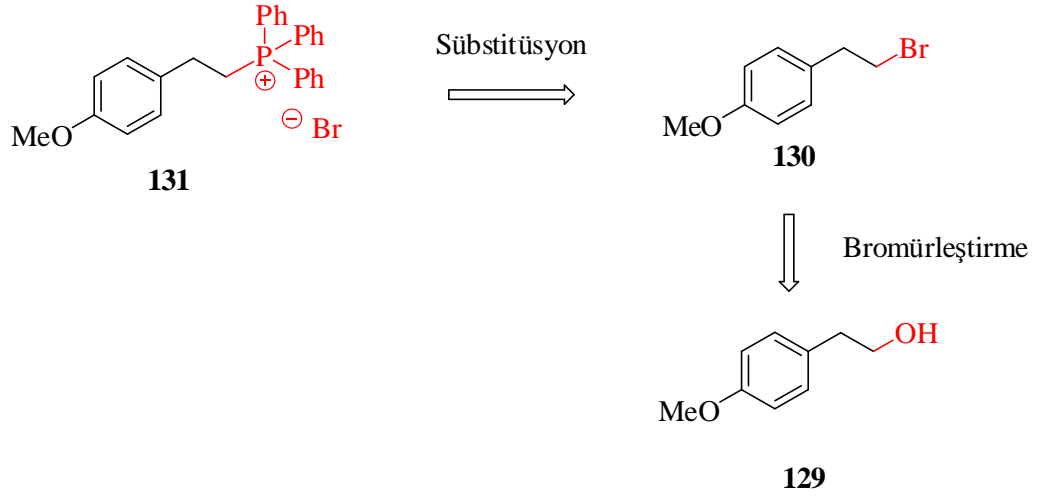
Şekil 3.1. Doğal ürün diarilheptanoid (Z)-37'nin retro (5+2) sentez analiz planı

Retro sentez planından da görüldüğü üzere geliştirilen (5+2) sentez yöntemi maddenin daha ileri araştırmalarını mümkün hale getireceği gibi, birçok sentetik türevinin hazırlanmasına da model teşkil edecektir. Diarilheptanoid (Z)-**37**'nin (5+2) yakınsak sentez tasarımı, 2 karbonlu etanoid **131**'in ve 5 karbonlu pentanoid **128**'in Wittig kondenzasyonu ile birleştirilmesine ve ardından asidik ortamda hidrolizine dayandırılmıştır (Şekil 3. 2).



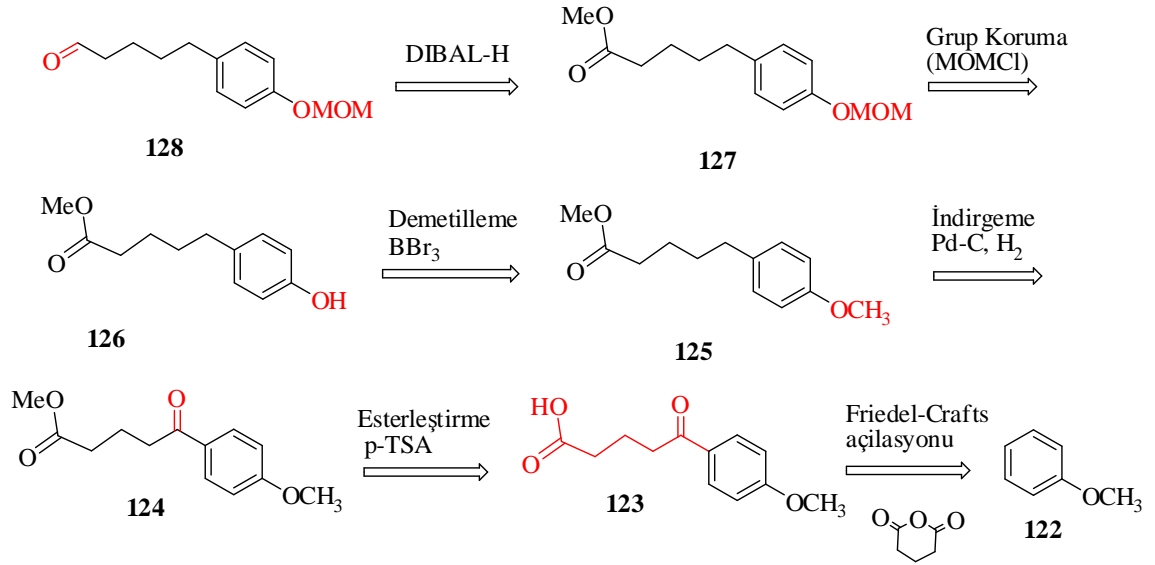
Şekil 3.2. Diarilheptanoid (Z)-**37**'nin sentez analizi

Wittig kondenzasyonu için gerekli olan etanoid **131**'in sentezi, 2-(4'-metoksifenil)etanol (**129**)'dan başlatıldı. Önce alkol **129**'un, $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ ile muamele edilerek alkilbromür **130**'a dönüştürülmesi ve elde edilen **130** bileşiğinin de PPh_3 ile reaksiyona sokularak etanoid **131**'in sentezlenmesi planlanmıştır (Şekil 3. 3).



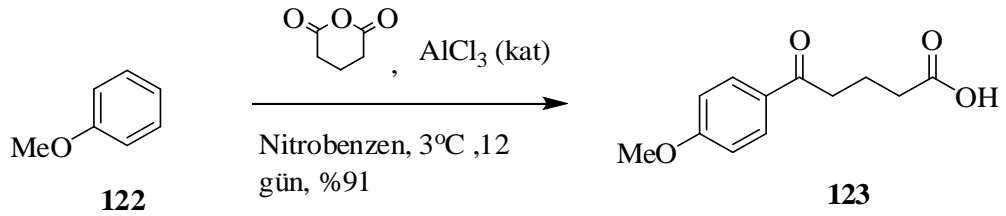
Şekil 3.3. Etanoid **131**'in sentez adımları

Wittig reaksiyonunun ikinci kısmı olan pentanoid **128**'in sentezinin anisol **122**'den başlatılması planlanmıştır. Stratejide anisol **122**'nin; Friedel-Crafts açılasyon yöntemi doğrultusunda glutarikanhidrit ile elektrofilik sübstitüsyona maruz bırakılarak asit **123**'e, asit **123**'ün katalitik p-TSA varlığında metanolla reaksiyona sokularak ester **124**'e, ester **124**'ün de Pd-C varlığında hidrojenlenerek bileşik **125**'e dönüştürülmesi hedeflenmiştir. Daha sonra elde edilen **125** bileşiği; BBr₃ ile demetilasyona maruz bırakılarak bileşik **126**'ya, **126** bileşiğindeki hidroksil grubunun bazik ortamda MOMCl ile korunması sonucu bileşik **127**'ye ve bileşik **127**'nin de DIBAL-H ile muamele edilerek pentanoid **128**'e dönüştürülmesi retro sentez planlanıda tanımlanmıştır (Şekil 3. 4).

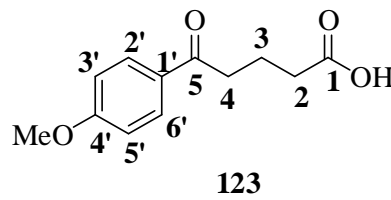


Şekil 3.4. Pentanoid **128**'in retro sentez adımları

3.1.1. 5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanoik asit (**123**)'ün sentezi



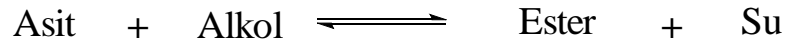
5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanoik asit (**123**)'ün sentezi, nitro benzen içerisinde 3°C'de anisol **122**'den başlatıldı. Satın alınan anisol **122**'nin AlCl₃ varlığında 12 gün bekletilmesi sonunda glutarik anhidritle ile açılasyon reaksiyonu sonucunda asit **123**, %91 verimle beyaz katı bir madde olarak elde edildi (Johnson *et al.* 1950).



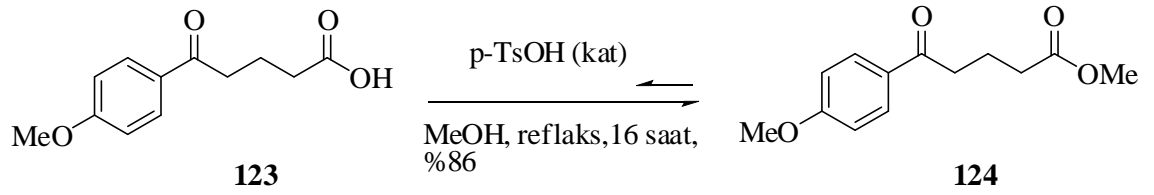
Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, H-2' ve H-6' protonları δ 7,90 ppm de dublet ve H-3' ve H-5' protonları δ 7,00 ppm de dublet olarak rezonans olmakta ve her ikisinde de etkileşme sabiti (J) 8,8 Hz olarak hesaplanmaktadır. Bileşikteki metoksi grubundaki protonlar (OCH_3) singlet olarak δ 3,81 ppm'de rezonans olmakta ve H-4 protonları triplet olarak δ 2,96 ppm'de, H-2 protonları triplet olarak δ 2,27 ppm'de ve H-3 protonları quintet olarak δ 1,79 ppm'de rezonans olmaktadır. H-4, H-2 ve H-3 protonlarının etkileşme sabitleri (J) 7,3 Hz olarak hesaplanmıştır (**EK 1.1**).

Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, her bir karbon atomunun kimyasal kayma değerleri (δ); C-5 karbonil karbonu için 198,6 ppm, C-1 karbonil karbonu için 174,9 ppm, C-4' karbonu için 163,7 ppm, C-2' ve C-6' karbonları için 130,8 ppm, C-1' karbonu için 130,2 ppm, C-3' ve C-5' karbonları için 114,5 ppm, OCH_3 grubundaki karbon atomu 56,2 ppm, C-4 karbonu için 37,4 ppm, C-2 karbonu için 33,6 ppm, C-3 karbonu için 20,1 pmm olarak gözlenmiştir (**EK 1.2**).

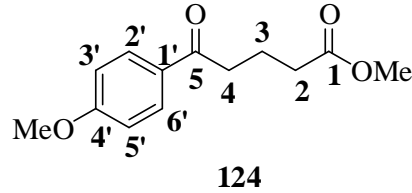
3.1.2. Metil 5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanoat (124)'ün sentezi



Esterleşme reaksiyonları denge reaksiyonlarıdır ve denge reaksiyonlarında oluşan ürünler geriye dönerler. Le Chatelier ilkesine göre, kimyada dengedeki bir sisteme dışarıdan bir etkide bulunulduğunda, sistem bu etkiyi azaltıcı yönde yeni bir denge hali oluşturur. Bu sebeple dengeyi ürünler tarafına yıkmak için ya girenler tarafında alkolün miktarını artırmak gerekir ya da ürünler tarafında oluşan suyun ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Fisher esterleşme tepkimelerinde dengeyi ürünler lehine kaydırmak için, tepkime metanol veya etanol gibi çözücüler içinde yapılır. Bundan dolayı dengeyi ürünler tarafına kaydırmak için metanol hem çözücü hem de reaktif olarak kullanılarak esterleşme reaksiyonu iyi bir verimle gerçekleştirilebilir.



Metil 5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanoat (**124**)'ün sentezi, asit **123** den çıkılarak p-TSA varlığında metanol ile reflaks yapıldı. Reaksiyon sonunda ester **124**, %86 verimle sarı katı bir madde olarak elde edildi (Yi *et al.* 1978).



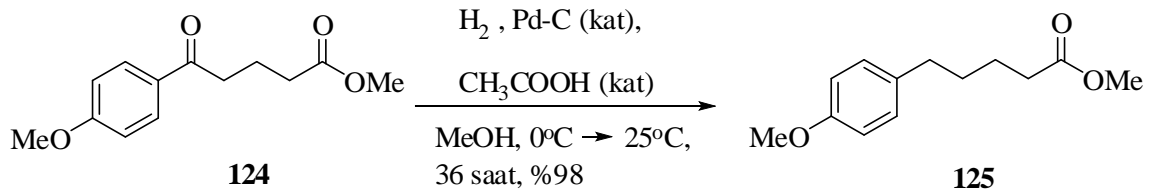
Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, AA'XX' sisteminin AA' kısmının, H-2' ve H-6' protonları δ 7,96-7,94 ppm aralığında multiyet ve AA'XX' sisteminin XX' kısmının, H-3' ve H-5' protonları δ 6,94-6,92 ppm aralığında multiyet olarak rezonans olduğu gözlenmiştir. Bileşikteki metoksi gruplarında bulunan protonlar sırasıyla; ($\text{OCH}_3(\text{Ar})$): (OCH_3 (ester)) singlet olarak δ 3,86 ve δ 3,68 ppm'de rezonans olmakta ve H-4 protonları triplet olarak δ 3,00 ppm'de, H-2 protonları triplet olarak δ 2,44 ppm'de ve H-3 protonları quintet olarak δ 2,06 ppm'de rezonans olmaktadır. H-4, H-2 ve H-3 protonlarının etkileşme sabitleri (J) 7,2 Hz olarak hesaplanmıştır (**EK 1.3**).

Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, her bir karbon atomunun kimyasal kayma değerleri (δ); C-5 karbonil karbonu için 198,2 ppm, C-1 karbonil karbonu için 173,9 ppm, C-4' karbonu için 163,7 ppm, C-2' ve C-6' karbonları için 130,5 ppm, C-1' karbonu için 130,2 ppm, C-3' ve C-5' karbonları için 113,9 ppm, OCH_3 (Ar) grubundaki karbon atomu için 55,7 ppm, OCH_3 (ester) karbonu için 51,8 ppm, C-4 karbonu için 37,3 ppm, C-2 karbonu için 33,4 ppm, C-3 karbonu için 19,8 ppm olarak gözlenmiştir (**EK 1.4**).

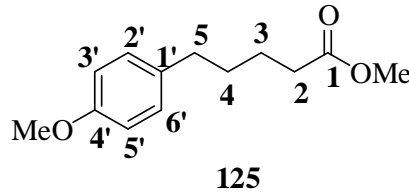
Elementel analiz sonuçları da: hesaplanan (C, 66,09; H, 6,83); deneysel (C, 65,80; H, 6,95) molekülü doğrulamaktadır.

3.1.3. Metil 5-(4-metoksifenil) pentanoat (**125**)'in sentezi

Hidrojenasyon reaksiyonları ekzotermik reaksiyonlardır, fakat kendiliğinden yürümezler, çünkü aktivasyon enerjileri çok yüksektir. Bu nedenle reaksiyonun aktivasyon enerjisini düşürmek için Pt, Pd, Ni ve Rh gibi metal katalizörler kullanılır. Yine hidrojenleme reaksiyonlarında karbonil grupları yüksek basınçta indirgenir, fakat bu reaksiyonda katalitik asetik asit kullanarak ve %10'luk Pd-C varlığında benzilic karbonil grubu 1 atmosfer basıncında kolaylıkla alkana indirgenmiştir.



Ester **124** bileşiği Pd-C varlığında hidrojenleme reaksiyonuna tabi tutuldu. Bileşik **125** atmosfer basınç altında, metanol içerisinde ve %98 gibi çok yüksek verimle renksiz sıvı bir madde olarak elde edildi.



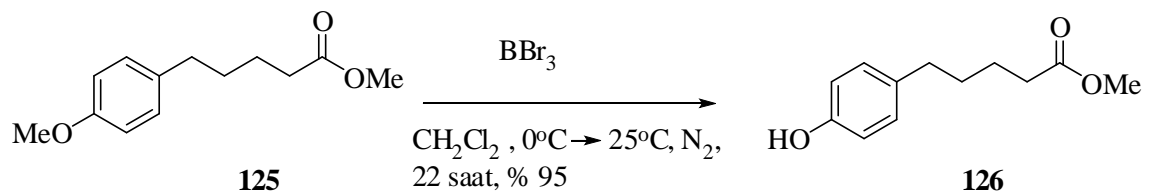
Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, AA'XX' sisteminin AA' kısmı, H-2' ve H-6' protonları δ 7,10-7,07 ppm aralığında multiyet ve AA'XX' sisteminin XX' kısmı, H 3' ve H-5' protonları δ 6,83-6,81 ppm aralığında multiyet olarak rezonans olmaktadır. Bileşikteki metoksi gruplarında bulunan protonlar sırasıyla; ($\text{OCH}_3(\text{Ar})$): ($\text{OCH}_3(\text{ester})$)

singlet olarak δ 3,78 ve δ 3,66 ppm'de rezonans olmakta ve H-5 protonları triplet olarak δ 2,57 ppm'de, H-2 protonları triplet olarak δ 2,33 ppm'de ve H-3 ve H-4 protonları multipllet olarak δ 1,67 – 1,59 ppm aralığında rezonans olmaktadır. H-5 protonlarının etkileşme sabiti $J=7,4$ Hz, H-2 protonlarının etkileşme sabiti $J=7,2$ Hz olarak hesaplanmıştır (**EK 1.5**).

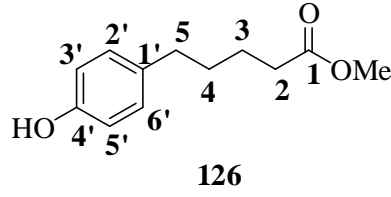
Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda, her bir karbon atomunun kimyasal kayma değerleri (δ); C-1 karbonil karbonu için 174,3 ppm, C-4' karbonu için 157,9 ppm, C-1' karbonu için 134,4 ppm, C-2' ve C-6' karbonları için 129,5 ppm, C-3' ve C-5' karbonları için 113,9 ppm, OCH_3 (Ar) grubundaki karbon atomu için 55,5 ppm, OCH_3 (ester) karbonu için 51,7 ppm, C-5 karbonu için 34,8 ppm, C-2 karbonu için 34,2 ppm, C-3 veya C-4 karbonu için 31,3 ppm, C-3 veya C-4 karbonu için 24,7 pmm olarak gözlenmiştir (**EK 1.6**).

Elementel analiz sonuçları da: hesaplanan (C, 70,24; H, 8,16); deneysel (C, 70,14; H, 8,69) molekülün yapısını doğrulamaktadır.

3.1.4. Metil 5-(4-hidroksifenil) pentanoat (126)'nın sentezi



CH_2Cl_2 içerisinde çözülen bileşik **125**, 0°C'ye getirilerek BBr_3 ile azot atmosferinde tepkimeye sokuldu. Tepkime sonunda fenol **126** bileşiği, %95 gibi çok yüksek verimle kahverengi katı bir madde olarak elde edildi (Koehle *et al.* 1989).



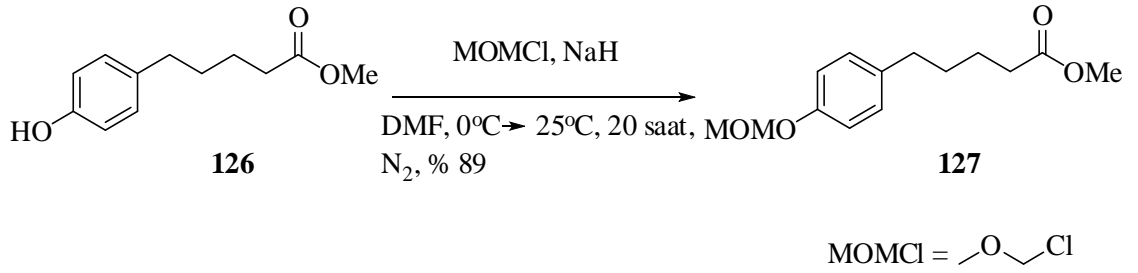
Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, H-2' ve H-6' protonları δ 7,00 ppm'de dublet ve H-3' ve H-5' protonları δ 6,75 ppm'de dublet olarak rezonans olmaktadır ve her ikisinde de etkileşme sabiti (J) 8,6 Hz olarak hesaplanmıştır. Bileşikteki hidroksil (-OH) protonu ve metoksi grubundaki protonlar (OCH_3) singlet olarak sırasıyla, δ 5,91 ve δ 3,67 ppm'de rezonans olmakta ve H-5 protonları triplet olarak δ 2,54 ppm'de, H-2 protonları triplet olarak δ 2,34 ppm'de, H-3 ve H-4 protonları ise multipler olarak δ 1,68 – 1,57 ppm aralığında rezonans olmaktadır. H-5 protonlarının etkileşme sabiti $J=7,4$ Hz, H-2 protonlarının etkileşme sabiti $J=7,2$ Hz olarak hesaplanmıştır (**EK 1.7**).

Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, her bir karbon atomunun kimyasal kayma değerleri (δ); C-1 karbonil karbonu için 175,0 ppm, C-4' karbonu için 154,1 ppm, C-1' karbonu için 134,2 ppm, C-2' ve C-6' karbonları için 129,6 ppm, C-3' ve C-5' karbonları için 115,9 ppm, OCH_3 karbonu için 51,9 ppm, C-5 karbonu için 34,8 ppm, C-2 karbonu için 34,2 ppm, C-3 veya C-4 karbonu için 31,3 ppm, C-3 veya C-4 karbonu için 24,7 pmm olarak gözlenmiştir (**EK 1.8**).

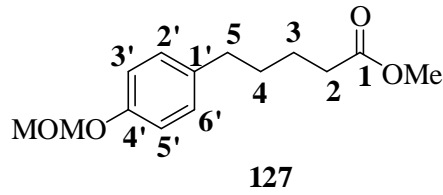
Elementel analiz sonuçları da: hesaplanan (C, 69,21; H, 7,74); deneysel (C, 69,37; H, 8,44) molekülün yapısını doğrulamaktadır.

3.1.5. Metil 5-(4-(metoksimetoksi)fenil) pentanoat (127)'nin sentezi

Hidroksil gruplarını korumak için genel olarak metoksimetilklorür (MOMCl), tetrahidropiran, tert-butildifenilsiliklorür (TBDPSCI) gibi koruyucu gruplar yaygın olarak kullanılmaktadır. Sentez stratejimizde, Wittig kondenzasyonu sırasında n-BuLi, NaH gibi güçlü bazlara karşı dayanıklı grup seçilmelidir. Bu sebeple koruyucu grup olarak MOMCl bileşiği seçilmiştir.



Fenolik **126** bileşiği; susuz DMF içerisinde çözülerek, ortamın sıcaklığı 0°C 'ye düşürüldüğünde önce NaH sonra da MOMCl ile tepkimeye sokulmasıyla bileşik **127** renksiz sıvı bir madde olarak elde edildi (Burmaoglu vd 2009; Yardley and Fletcher 1976).



Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, H-2' ve H-6' protonları δ 7,08 ppm'de quazi dublet ve H-3' ve H-5' protonları δ 6,95 ppm'de quazi dublet olarak rezonans olmakta ve her ikisinde de etkileşme sabiti (J) 8,4 Hz hesaplanmıştır. Bileşikteki eterik CH_2 ($\text{O-CH}_2\text{-O}$) protonları, koruyucu gruptaki metoksi ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2$) protonları ve ester metoksi (OCH_3) protonları singlet olarak sırasıyla, δ 5,14; δ 3,66; δ 3,47 ppm'de rezonans olmakta ve H-5 protonları triplet olarak δ 2,57 ppm'de, H-2 protonları triplet olarak δ 2,33 ppm'de, H-3 ve H-4 protonları ise multiyet olarak δ 1,66–1,59 ppm aralığında rezonans olmaktadır. H-5 protonlarının etkileşme sabiti $J=7,2$ Hz, H-2 protonlarının etkileşme sabiti $J=7,0$ Hz olarak hesaplanmıştır (**EK 1.9**).

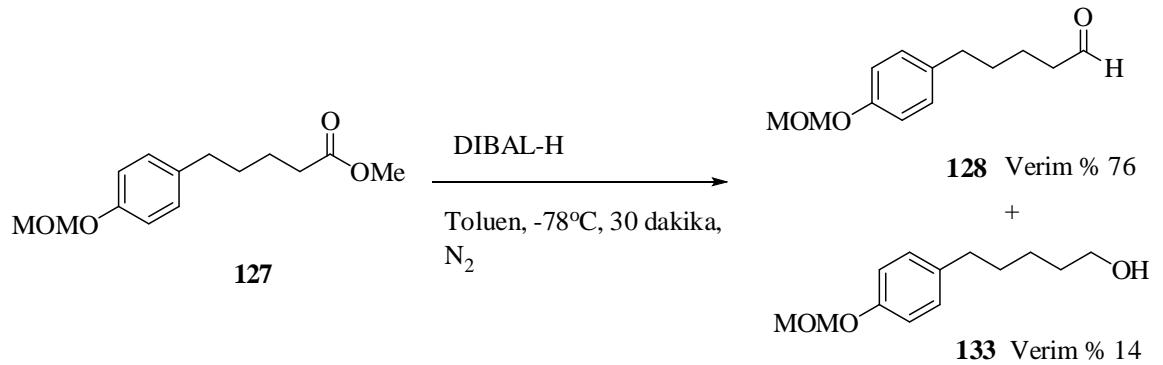
Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, her bir karbon atomunun kimyasal kayma değerleri (δ); C-1 karbonil karbonu için 174,3 ppm, C-4' karbonu için 155,6 ppm, C-1' karbonu için 135,8 ppm, C-2' ve C-6' karbonları için 129,5 ppm, C-3' ve C-5' karbonları için 116,4 ppm, koruyucu gruptaki eterik CH_2 ($\text{O-CH}_2\text{-O}$) karbonu için 94,8 ppm, koruyucu

gruptaki metoksi (CH_3OCH_2) karbonu için 56,1 ppm, OCH_3 (ester) karbonu için 51,7 ppm, C-5 karbonu için 34,9 ppm, C-2 karbonu için 34,2 ppm, C-3 veya C-4 karbonu için 31,3 ppm, C-3 veya C-4 karbonu için 24,7 pmm olarak gözlenmiştir (**EK 1.10**).

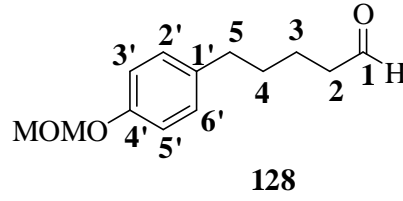
Elementel analiz sonuçları da: hesaplanan (C, 66,65; H, 7,99); deneysel (C, 66,43; H, 7,99) molekülün yapısını doğrulamaktadır.

3.1.6. 5-(4-(metoksimetoksi)fenil) pentanal (**128**)'in sentezi

Karboksilli asit esterlerini aldehitlere dönüştürmenin yaygın yöntemlerinden biri, esteri -78°C 'de ve azot atmosferinde diizobütil alüminyum hidrür (DIBAL-H) ile indirgemektir. Koruyucu grup olarak kullanılan MOMCl'ün DIBAL-H indirgemelerine karşı dayanıklı bir grup olduğu ifade edilmişti. Bu nedenle bileşik **127**, DIBAL-H ile -78°C 'de ve azot atmosferinde muamele edilerek hedef bileşik olan aldehit **128** tek kademede %76 verimle, renksiz sıvı bir madde olarak sentezlenmiştir. (Pulipaka and Bergmeier 2008)

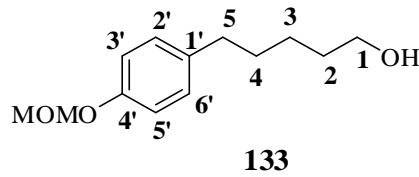


Bu yöntem, iyi bir verimin yanı sıra toplam sentezi bir adım kısaltmaktadır, fakat reaksiyon sonunda yan ürün olarak alkol **133**'ün oluştuğu belirlenmiştir.



Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, aldehit protonunun 9,73 ppm'de triplet olarak rezonans olduğu görüldü ve etkileşme sabitinin (J) 1,6 Hz olduğu hesaplanmıştır. H-2' ve H-6' protonlarının δ 7,07 ppm'de dublet ve H-3' ve H-5' protonlarının δ 6,97-6,93 ppm aralığında multiplet olarak rezonans olduğu görüldü ve H-2' ve H-6' protonlarının etkileşme sabitinin (J) 8,6 Hz olduğu hesaplanmıştır. Bileşikteki eterik CH_2 ($\text{O-CH}_2\text{-O}$) protonları ve metoksi ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2$) protonları singlet olarak sırasıyla, δ 5,14: δ 3,47 ppm'de rezonans olmakta ve H-5 protonları triplet olarak δ 2,57 ppm'de, H-2 protonları dubletin tripleti olarak δ 2,43 ppm'de, H-3 ve H-4 protonları ise multiplet olarak δ 1,67–1,58 ppm aralığında rezonans olmaktadır. H-5 protonlarının etkileşme sabiti $J=7,2$ Hz, H-2 protonlarının etkileşme sabitleri $J_{1,2}=1,6$ Hz ve $J_{2,3}=6,8$ Hz olarak hesaplanmıştır (**EK 1.11**).

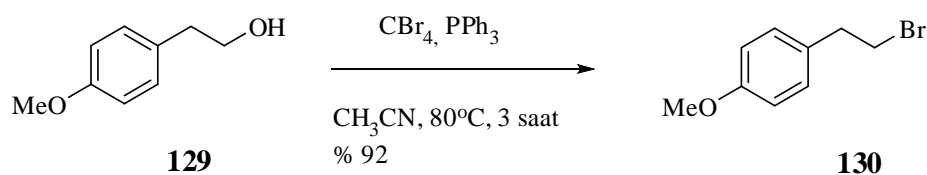
Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, her bir karbon atomunun kimyasal kayma değerleri (δ); C-1 karbonil karbonu için 202,8 ppm, C-4' karbonu için 155,6 ppm, C-1' karbonu için 135,6 ppm, C-2' ve C-6' karbonları için 129,5 ppm, C-3' ve C-5' karbonları için 116,5 ppm, koruyucu gruptaki eterik CH_2 ($\text{O-CH}_2\text{-O}$) karbonu için 94,8ppm, metoksi (CH_3OCH_2) karbonu için 56,1 ppm, C-5 karbonu için 43,9 ppm, C-2 karbonu için 34,9 ppm, C-3 veya C-4 karbonu için 31,6 ppm, C-3 veya C-4 karbonu için 21,8 pmm olarak gözlenmiştir (**EK 1.12**).



Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, H-2' ve H-6' protonlarının δ 7,01 ppm'de dublet ve H-3' ve H-5' protonlarının δ 6,87 ppm'de dublet olarak rezonans olduğu görüldü ve her iki sinyalinde de etkileşme sabitinin (J) 8,5 Hz olduğu hesaplanmıştır. Bileşikteki eterik CH_2 (O- $\underline{\text{CH}_2}$ -O) protonları ve metoksi ($\underline{\text{CH}_3}$ -O- CH_2) protonları singlet olarak sırasıyla, δ 5,07; δ 3,40 ppm'de rezonans olmakta ve H-1 protonları triplet olarak δ 3,55 ppm'de, H-5 protonları da triplet olarak δ 2,49 ppm'de rezonans olmaktadır. H-2 H-3 ve H-4 protonları ise multipler olarak rezonans olmakta, fakat δ 1,65-1,45 ppm'de 4H, δ 1,37-1,25 ppm'de 2H olarak gelen sinyallerin hangisine ait olduğu belirlenememiştir. H-5 protonlarının etkileşme sabiti $J=7,6$ Hz, H-1 protonlarının etkileşme sabiti $J=6,6$ Hz olarak hesaplanmıştır (**EK 1.13**).

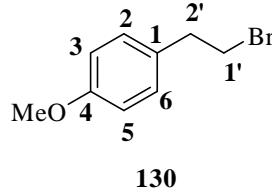
Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, her bir karbon atomunun kimyasal kayma değerleri (δ); C-4'karbonu için 155,3 ppm, C-1' karbonu için 136,0 ppm, C-2' ve C-6' karbonları için 130,9 ppm, C-3' ve C-5' karbonları için 116,2 ppm, koruyucu gruptaki eterik CH_2 (O- $\underline{\text{CH}_2}$ -O) karbonu için 94,6 ppm, C-1 karbonu için 62,9 ppm, metoksi ($\underline{\text{CH}_3}$ O CH_2) karbonu için 55,9 ppm, C-5 karbonu için 35,0 ppm ve C-2, C-3 ve C-4 karbonları için 32,6; 31,4; 25,4 ppm'lerde gelen karbon sinyallerinin hangi karbon atomlarına ait oldukları belirlenememiştir (**EK 1.14**).

3.1.7. 1-(2-bromoetil)-4-metoksibenzen (130)'un sentezi



Primer alkolün, bromürüne dönüştürülmesiyle ilgili literatürde bir çok reaksiyon şartı bilinmektedir. Lopes and Coelho (2007) tarafından literatürde %99'un üzerinde gerçekleştirilen bromürleştirme şartlarını kendi reaksiyonumuza denedik. Alkol **129**, asetonitril içerisinde CBr_4 ve PPh_3 ile tepkimeye sokuldu. Tepkime, 3 saat boyunca

80°C’de karıştırılmasının ardından bromlu bileşik **130**, %92 verimle renksiz sıvı bir madde olarak elde edildi.

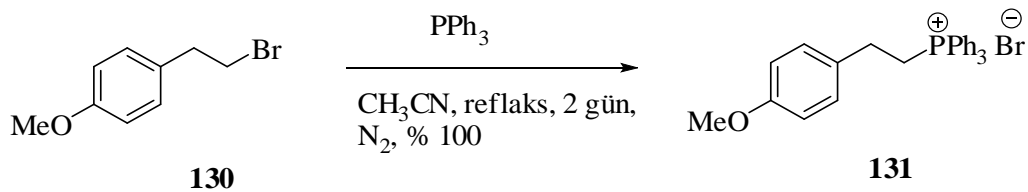


Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, AA'XX' sisteminin AA' kısmı, H-2 ve H-6 protonları δ 7,15-7,13 ppm aralığında multipler ve AA'XX' sisteminin XX' kısmı, H-3 ve H-5 protonları δ 6,88-6,86 ppm aralığında multipler olarak rezonans olduğu gözlenmiştir. Bileşikteki metoksi grubu (OCH_3) singlet olarak δ 3,80 ppm’de rezonans olmakta ve H-2’protonları triplet olarak δ 3,54 ppm’de, H-1’protonları triplet olarak δ 3,11 ppm’de rezonans olmaktadır. H-2’ ve H-1’protonlarının etkileşme sabiti $J=7,5$ Hz olarak hesaplanmıştır (**EK 1.15**).

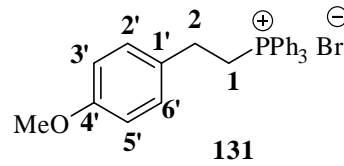
Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda, her bir karbon atomunun kimyasal kayma değerleri (δ); C-4 karbonil karbonu için 158,8 ppm, C-1 karbonu için 131,3 ppm, C-2 ve C-6 karbonları için 129,9 ppm, C-3 ve C-5 karbonları için 114,2 ppm, OCH_3 grubundaki karbon atomu için 55,5 ppm, C-2’ karbonu için 38,8 ppm ve C-1’ karbonu için 33,6 ppm olarak belirlenmiştir (**EK 1.16**).

Elementel analiz sonuçları da: hesaplanan (C, 66,65; H, 7,99); deneysel (C, 66,43; H, 7,99) molekülün yapısını doğrulamaktadır.

3.1.8. (4-metoksifenetil)trifenilfosfonyum bromid (**131**)’in sentezi

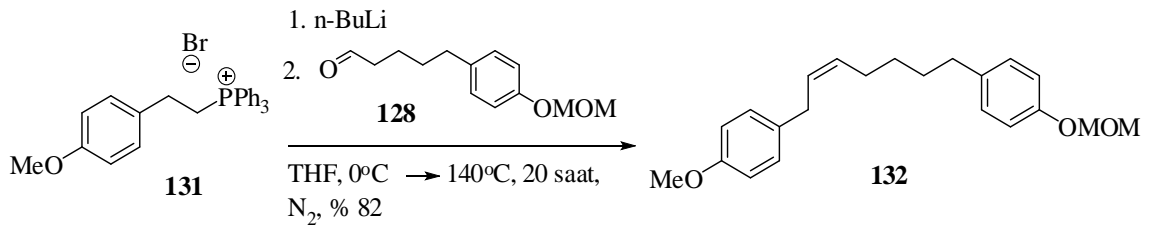


Wittig tuzu **131**'sentezi için hazırlanan brom bileşiği **130**, asetonitril içerisinde çözüldü ve üzerine PPh_3 ilave edildi. Reaksiyon 2 gün boyunca azot atmosferinde reflaks edilmesiyle Wittig tuzu **131** viskoz bir sıvı olarak elde edildi. Bu viskoz sıvı, susuz eter/hekzan (4/1) karışımı ile birkaç kez yıkandı ve **131** bileşiği %100 verimle kreması katı bir madde olarak elde edildi (Lambert *et al.* 1977).



Sentez sırasında eşdeğer miktardan fazla alınan PPh_3 ortamdaki tam olarak uzaklaştırılmadı. Bu sebeple elde edilen **131** daha ileri saflaştırma işlemi yapılmaksızın bir sonraki reaksiyonda kullanıldı. Fosfor atomu, NMR aktif bir atomdur ve kendisine bağlı olan α ve β pozisyonu karbonlardaki hidrojenleri ileri yarılmalara maruz bırakır. Bileşik **131** için alınan NMR spektrumunda 1 ve 2 numaralı karbonlara bağlı hidrojenlerin multipler olarak yarıldığı görüldü ve fosfor atomunun sisteme bağlandığı anlaşılmıştır (EK 1.17).

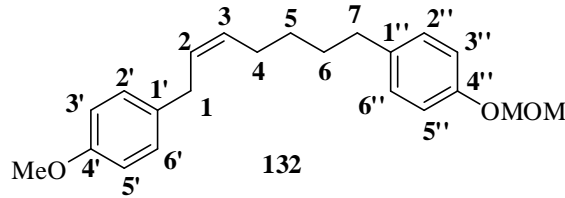
3.1.9. 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-(metoksimetoksi)fenil)-(Z)-hept-2-en (**132**)'nin sentezi



Alken oluşturmanın en bilindik yöntemlerinden biri de Wittig reaksiyonudur. Bu yüzden bileşik **132**'nin sentezi Wittig kondanzasyonuna dayandırıldı. Önce Wittig tuzu **131** n-BuLi ile tepkimeye sokuldu ve yarım saat boyunca karıştırıldı. Sonra tepkime

ortamında oluşturulan ilür üzerine pentanoid **128** bileşiği ilave edildi ve tepkime 20 saat boyunca 140°C’de karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda **132** bileşiği Z izomeri stereospesifik olarak %82 verimle açık sarı renkli sıvı bir madde olarak elde edildi.

Bilindiği üzere Wittig reaksiyonları sulu, susuz, atmosfere açık, N₂ atmosferi, farklı bazlar, oda sıcaklığı, yüksek sıcaklık gibi değişik şartlar altında gerçekleştirilebilmektedir. Kararlı olmayan ilürlerle çalışılırken, reaksiyon şartlarını optimize etmek için birçok deneme yapıldı. Optimum reaksiyon şartı; yüksek saflıkta N₂ atmosferi, baz olarak n-BuLi ve sıcaklık, 140°C olarak belirlenmiştir.



Bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde yapıyla tam olarak uyumlu olduğu görüldü. Moleküle ilk bakıldığında çift bağ protonlarının 4,5 ve 6,5 ppm aralığında rezonans olması beklenmektedir. Spektrum incelendiğinde 2 ve 3 numaralı karbonlardaki protonların her ikisinin de 5,5 ppm’de dubletin tripleti olarak rezonans olduğu görüldü. Etkileşme sabitlerinin de, H-3 için; J_{2,3(cis)}=11,0 Hz ve J_{3,4}=7,0 Hz, H-2 için; J_{1,2}=7,0 Hz ve J_{2,3(cis)}=11,0 Hz olması ve büyük etkileşme sabitinin J_{2,3(cis)}=11,0 Hz olarak ölçülmesi molekülün cis olduğunu gösterir ve bu beklenen değerdir (Wohlmuth *et al.* 2010). Diğer protonlar için değerler ise şu şekildedir;

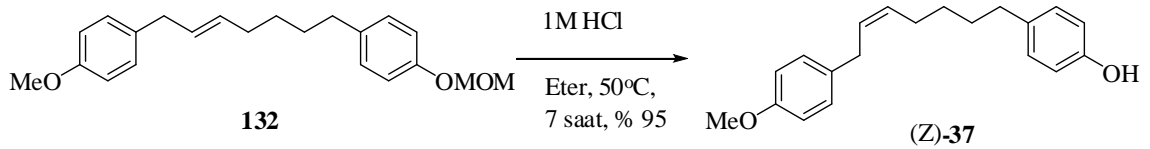
Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda, H-2’/H-6’ ve H-2’’/H-6’’ protonları δ 7,11 ppm’de, dublet, J=8,4 Hz; H-3’’ ve H-5’’ protonları δ 6,97 ppm’de, dublet, J=8,4 Hz ve H-3’/H-5’ protonları δ 6,84 ppm’de, dublet, J=8,8 Hz olarak rezonans olmaktadır. Eterik CH₂ (O-CH₂-O) protonları, metoksi (OCH₃) protonları ve koruyucu grubundaki metoksi (CH₃-O-CH₂) protonları singlet olarak sırasıyla, δ 3,80: δ 3,49: δ 3,35 ppm’de rezonans olmakta ve H-1 protonları triplet olarak δ 3,35 ppm’de, J=6,6 Hz olarak; H-7 protonları triplet olarak δ 2,59 ppm’de, J=7,7 Hz olarak; H-4 protonları quartet olarak δ 2,18

ppm'de, $J=7,0$ Hz olarak; H-6 protonları quintet olarak δ 1,65 ppm'de, $J=7,7$ Hz olarak ve H-5 protonları quintet olarak δ 1,46 ppm'de, $J=7,5$ Hz olarak rezonans olmaktadır (**EK 1.18**).

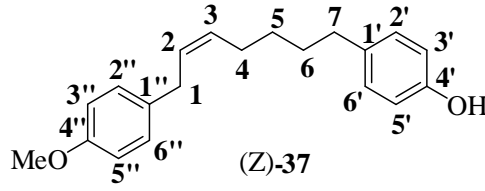
Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde toplamda 22 karbon sinyali görüldü. Aromatik halkaya ait olan 12 karbonun (C-4'',C-1'', C-2''/6'', C-3''/5'', C-4',C-1', C-2'/6' ve C-3'/5') 116 ppm ile 158 ppm aralığında gelmesi ve özellikle C-2 ve C-3 karbonlarının sırasıyla 129 ppm ve 130 ppm aralığında gelmesi bileşiğin yapıyla uyumlu olduğunu ispatlamaktadır. Aromatik halkaya bağlı koruyucu grup olan metoksi metil grubuna ait O-CH₂-O karbonunun 94,8 ppm de, metoksi gruplarındaki karbonlarında 55 ppm'lerde ve alifatik bölgede de 5 karbon sinyalinin gözlenmesi bileşiğin yapıyla uyumlu olduğunu doğrulamaktadır (**EK 1.19**).

Elementel analiz sonuçları da: hesaplanan (C, 77,61; H, 8,29); deneysel (C, 76,57; H, 9,12) molekülün yapısını doğrulamaktadır.

3.1.10. 1-(4''-metoksifenil)-7-(4'-hidroksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-37)'nin sentezi



Doğal ürün olan diarilheptanoid (Z)-37'nin sentezi için **132** bileşiğindeki koruyucu grubun uzaklaştırılması gerekmektedir ve koruyucu grup MOMCl'in asitlerle çok kolay hidroliz olduğu bilinmektedir. Literatürde verilen alternatif hidroliz yöntemlerinden en ılıman olanı, metoksimetil eterlerin 1M HCl ile hidrolizidir (Yardley and Fletcher 1976). Bu amaçla az miktarda eter içerisinde çözülen **132** bileşiği, hazırlanan 1M'lık HCl ile 7 saat boyunca tepkimeye sokuldu. Tepkime sonunda sentezi amaçlanan diarilheptanoid (Z)-37 bileşiği tek ürün olarak %95 verimle, açık sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi.



Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde yapıyla tam olarak uyumlu olduğu görüldü. Elde edilen analiz sonuçları, literatür bilgisiyle kontrol edildiğinde aynı sonuçlara ulaşıldı. Moleküle ilk bakıldığında çift bağ protonlarının yine 4,5 ve 6,5 ppm aralığında rezonans olması beklenmektedir ve spektrum incelendiğinde; 2 ve 3 numaralı karbonlardaki protonların her ikisinin de 5,5 ppm de dubletin tripleti olarak rezonans olduğu görüldü. Etkileşme sabitlerinin de, H-3 için; $J_{2,3(\text{cis})}=10,6$ Hz, $J_{3,4}=7,3$ Hz, H-2 için; $J_{1,2}=7,3$ Hz, $J_{2,3(\text{cis})}=10,6$ Hz olması ve özellikle büyük etkileşme sabitinin $J_{2,3(\text{cis})}=10,6$ Hz olarak ölçülmesi molekülün cis olduğunu gösterir ve bu beklenen değerdir (Wohlmuth *et al.* 2010). Diğer protonlar için değerler;

Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, H-2''/H-6'' protonları δ 7,10-7,08 ppm'de dubletin multipli, H-2'/H-6' protonları δ 7,05-6,85 ppm de dubletin multipli, H-3'' ve H-5'' protonları δ 6,84-6,82 ppm'de dubletin multipli ve H-3' ve H-5' protonları δ 6,76-6,74 ppm'de dubletin multipli olarak rezonans olmaktadır. Hidroksil protonu singlet olarak δ 4,83 ppm de, metoksi (OCH_3) protonları singlet olarak δ 3,79 ppm'de rezonans olmakta ve H-1 protonları triplet olarak δ 3,33 ppm'de, $J=6,6$ Hz olarak; H-7 protonları triplet olarak δ 2,56 ppm'de, $J=7,7$ Hz olarak; H-4 protonları quartet olarak δ 2,16 ppm'de, $J=7,1$ Hz olarak; H-6 protonları quintet olarak δ 1,62 ppm'de, $J=7,7$ Hz olarak ve H-5 protonları quintet olarak δ 1,43 ppm'de, $J=7,5$ Hz olarak rezonans olmaktadır (**EK 1.20**).

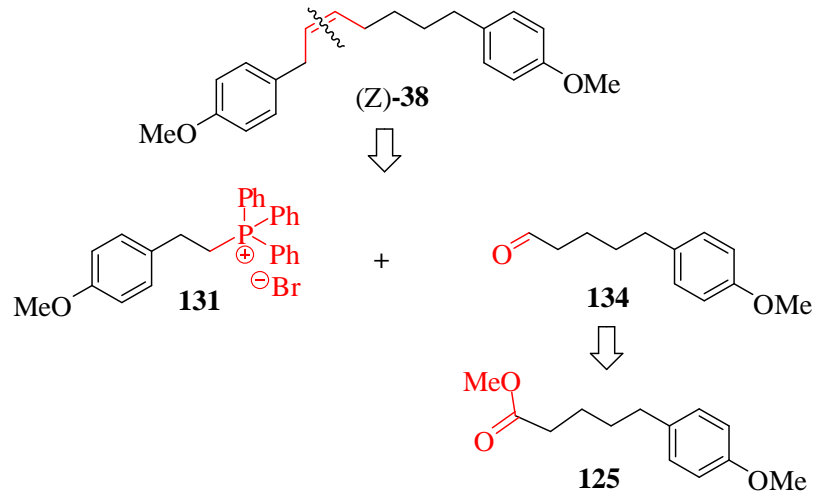
Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde toplamda 20 karbon sinyali görülmektedir. Aromatik halkaya ait olan 12 karbonun (C-4'',C-1'', C-2''/6'', C-3''/5'', C-4',C-1', C-2'/6' ve C-3'/5') 116 ppm ile 158 ppm aralığında gelmesi ve özellikle C-2 ve C-3 karbonlarının sırasıyla 129 ppm ve 130 ppm aralığında gelmesi bileşiğin yapıyla uyumlu olduğunu ispatlamaktadır. Aromatik halkaya bağlı metoksi

grubunun 55,5 ppm'de ve alifatik bölgede de 5 karbon sinyalinin gözlenmesi bileşiğin yapıyla uyumlu olduğunu doğrulamaktadır (EK 1.21).

Elementel analiz sonuçları da: hesaplanan (C, 81,04; H, 8,16); deneysel (C, 80,34; H, 8,28) molekülün yapısını doğrulamaktadır.

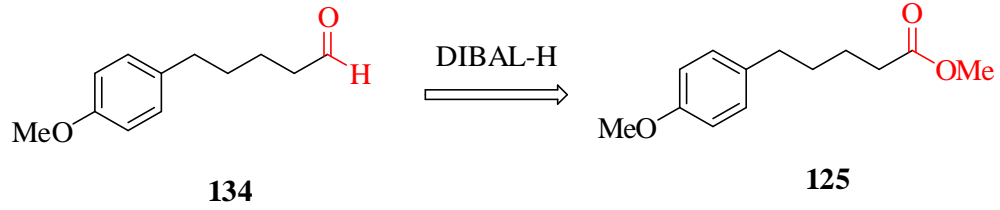
3.2. 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-metoksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-38)'in sentez stratejisi

Retro sentez analiz planından da anlaşılacağı gibi doğal ürün diarilheptanoid (Z)-37 bileşiğinin sentetik türevi olan (Z)-38 bileşiğinin sentez tasarımı, yine (5+2) sentez stratejisine dayandırılmıştır. Diarilheptanoid (Z)-38 bileşiğinin sentezi, 2 karbonlu etanoid **131** ile 5 karbonlu pentanoid **134**'ün Wittig kondenzasyonu ile birleştirilmesi şeklinde planlanmıştır (Şekil 3.5).



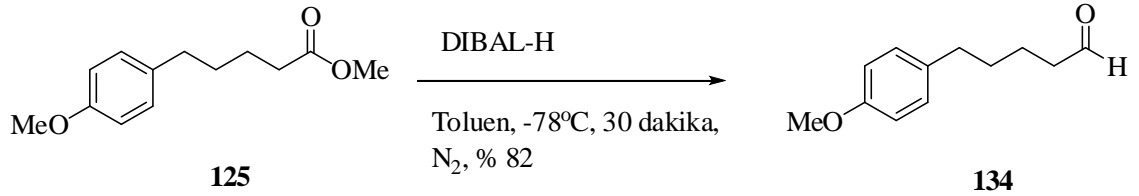
Şekil 3.5. Diarilheptanoid (Z)-38'in retro (5+2) sentez analiz planı

Wittig kondenzasyonu ile birleştirilecek olan etanoid **131** bileşiğinin sentezi, bir önceki diarilheptanoid (Z)-37'nin sentezinde açıkça anlatılmıştı. Pentanoid **134**'ün sentezi ise daha önce sentezi tanımlanan bileşik **125**'in DIBAL-H ile indirgenmesine dayandırılmıştır (Şekil 3.6).

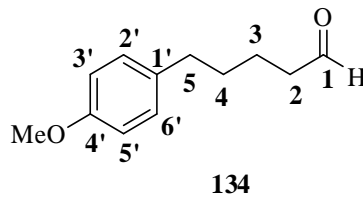


Şekil 3.6. Pentanoic 134'ün sentez adımları

3.2.1. 5-(4-metoksifenil)pentanal (134)'ün sentezi



Aldehit 134'ün sentezi diizobütil alüminyum hidrür (DIBAL-H) ile bir kademe kısaltılarak ve yüksek bir verimle elde edildi. Bu tepkimede karboksilli asit esterini 125, susuz toluen ile çözülerek sıcaklığı -78°C 'ye düşürüldü ve reaksiyon ortamı bu sıcaklıkta sabit tutuldu. Reaksiyon çözeltisi N_2 atmosferinde ve -78°C 'de karıştırılırken ortama DIBAL-H ilave edildi ve yarım saat boyunca TLC ile reaksiyon takip edilerek durduruldu. Reaksiyon sonunda bileşik 134, %82 verimle renksiz sıvı bir madde olarak elde edildi.



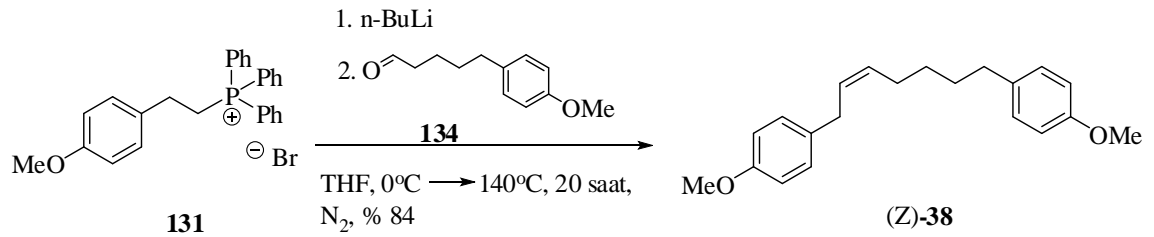
Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, aldehit protonunun 9,74 ppm'de triplet olarak rezonans olduğu görüldü ve etkileşme sabitinin (J) 1,6 Hz olduğu hesaplandı. H-2' ve H-6' protonları δ 7,09-7,07 ppm aralığında multiyet ve H-3' ve H-5' protonları δ 6,83-6,80 ppm aralığında multiyet olarak rezonans olduğu görülmüştür. Bileşikteki metoksi (O-

CH₃) protonları singlet olarak δ 3,78 ppm'de, H-5 protonları triplet olarak δ 2,57 ppm'de, H-2 protonları dubletin tripleti olarak δ 2,44 ppm'de, H-3 ve H-4 protonları ise multipler olarak δ 1,68 – 1,58 ppm aralığında rezonans olmaktadır. H-5 protonlarının etkileşme sabiti $J=7,0$ Hz, H-2 protonlarının etkileşme sabitleri $J_{1,2}=1,6$ Hz ve $J_{2,3}=6,9$ Hz olarak hesaplanmıştır (**EK 1.22**).

Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda, her bir karbon atomunun kimyasal kayma değerleri (δ); C-1 karbonil karbonu için 202,9 ppm, C-4' karbonu için 157,9 ppm, C-1' karbonu için 134,2 ppm, C-2' ve C-6' karbonları için 129,5 ppm, C-3' ve C-5' karbonları için 113,9 ppm, metoksi (OCH₃) karbonu için 55,5 ppm, C-5 karbonu için 43,9 ppm, C-2 karbonu için 34,9 ppm, C-4 karbonu için 31,3 ppm, C-3 karbonu için 21,8 pmm olarak gözlenmiştir (**EK 1.23**).

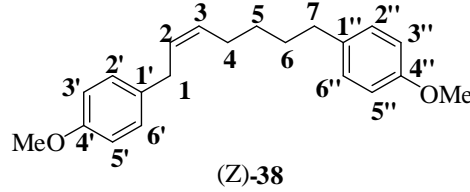
Elementel analiz sonuçları da: hesaplanan (C, 74,97; H, 8,39); deneysel (C, 72,30; H, 8,52) molekülün yapısını doğrulamaktadır.

3.2.2. 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-metoksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-38)'in sentezi



Diarilheptanoid (Z)-38 bileşiği; aldehit 134 ile Wittig tuzu 131'in kondenzasyonu sonucu sentezlendi. Öncelikle Wittig tuzu 131, azot atmosferi altında THF ile çözüldü ve ortamın sıcaklığı 0°C'ye düşürüldü. Üzerine n-BuLi ilave edildikten sonra yarım saat boyunca 0°C'de karıştırıldı. Bu süre içerisinde fosforandan dolayı (ilür) ortamın sarı rengi gözlenince aldehit 134, reaksiyon karışımına ilave edildi ve reaksiyonun sıcaklığı arttırılarak 140°C'de, 20 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon sonunda Diarilheptanoid

(Z)-**38** bileşiği, %84 gibi yüksek bir verimle, açık sarı renkte, sıvı bir madde olarak elde edildi.



Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde yapıyla tam olarak uyumlu olduğu görüldü. Moleküle ilk bakıldığında çift bağ protonlarının 4,5 ve 6,5 ppm aralığında rezonans olması beklenmektedir. Spektrum incelendiğinde 2 ve 3 numaralı karbonlardaki protonların her ikisinin de 5,5 ppm de dubletin tripleti olarak rezonans olduğu görüldü. Etkileşme sabitlerinin, H-3 için; $J_{2,3}(\text{cis})=10,8$ Hz ve $J_{3,4}=7,0$ Hz, H-2 için; $J_{1,2}=7,0$ Hz ve $J_{2,3}(\text{cis})=10,8$ Hz olması ve özellikle büyük etkileşme sabitinin $J_{2,3}(\text{cis})=10,8$ Hz olarak ölçülmesi molekülün cis olduğunu gösterir. Diğer protonlar için değerler şu şekildedir;

Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, H-2'/H-6' ve H-2''/H-6'' dört proton δ 7,18 ppm'de, dublet, $J=8,4$ Hz; H-3'/H-5' ve H-3''/H-5'' dört proton δ 6,91 ppm'de, dublet olarak $J=8,4$ Hz, rezonans olmaktadır. Metoksi grubunun (2xOMe) altı protonu singlet olarak δ 3,85 ppm'de rezonans olmakta ve H-1 protonları triplet olarak δ 3,42 ppm'de, $J=7,0$ Hz olarak; H-7 protonları triplet olarak δ 2,66 ppm'de, $J=7,7$ Hz olarak; H-4 protonları quartet olarak δ 2,26 ppm'de, $J=7,1$ Hz olarak; H-6 protonları quintet olarak δ 1,73 ppm'de, $J=7,7$ Hz olarak ve H-5 protonları quintet olarak δ 1,53 ppm'de, $J=8,3$ Hz olarak rezonans olmaktadır (**EK 1.24**).

Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde toplamda 21 karbon sinyali görüldü. Aromatik halkaya ait olan 12 karbonun (C-4'', C-1'', C-2''/6'', C-3''/5'', C-4', C-1', C-2'/6' ve C-3'/5') 114 ppm ile 158 ppm aralığında gelmesi ve özellikle C-2 ve C-3 karbonlarının sırasıyla 129 ppm ve 131 ppm aralığında gelmesi bileşiğin yapıyla uyumlu olduğunu ispatlamaktadır. Aromatik halkalara bağlı metoksi grupları 55,5

ppm'de ve alifatik bölgede de 5 karbon sinyalinin gözlenmesi bileşğin yapıyla uyumlu olduğunu doğrulamaktadır (**EK 1.25**).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

DeneYlerde açıklanan tüm üzücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma iŐlemleri literatürde açıklandığı gibi yapıldı (Purufication of Laboratory Chemicals, Armarego, Perrin, D.D., Erdik, 1987).

4.2. Kromatografik ayrımlar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR, Varian 400 MHz spektrometre

¹H-NMR, Bruker 400 MHz spektrometre

¹³C-NMR, Varian 100 MHz spektrometre

¹³C-NMR, Bruker 100 MHz spektrometre

4.4. Genel reaksiyon yöntemi ve alıŐma Şartları

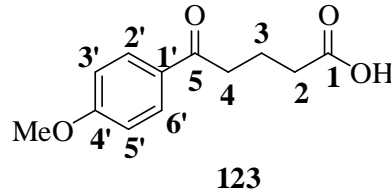
Yapılan bütün reaksiyonlar TLC (Thin Layer Chromatography) ile kontrol edilerek durduruldu. Reaksiyon ortamında, oksijenin istenmediğı durumlarda, reaksiyon kabı dış

ortamdan izole edilerek içindeki oksijen vakumlandı ve ortam azot gazı ile birkaç kez yıkandı. Ayrıca çözücüler, evaporatörde 25 mmHg basınç altında, 40°C'de uzaklaştırıldı.

4.4.1. Deneyler

4.4.1.a. 5-(4-methoksifenil)-5-oksopentanoik asid (123)'ün sentezi

100 mL'lik iki boyunlu cam balon içerisine AlCl₃ (5,600 g; 41,9 mmol) ve 20 mL nitrobenzen koyuldu. Karışımın sıcaklığı 5°C olana kadar buz banyosunda karıştırıldı. Bu sıcaklıkta anisol **1** (2,160 g; 2,17 mL; 20 mmol) damla damla ilave edildi. Daha sonra glutarik anhidrit **2** (2,400 g; 21 mmol), 5 mL nitrobenzen içerisinde çözüldü ve reaksiyon ortamının sıcaklığı 5°C'nin altındayken hazırlanan bu çözelti 10 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra 15 dakika 3 ile 5°C arasında karıştırılmaya devam edildi ve reaksiyon 3°C'de 12 gün boyunca buzdolabında bekletildi. Reaksiyon karışımı; 20 mL su ve HCl (54 mL; 12M) karışımı üzerine döküldü, oluşan beyaz katı partiküller vakum altında süzüldü ve süzüntü (3x25 mL) eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı ile üste süzme işleminde arda kalan katı partiküller birleştirilerek üzerine 90 mL %10'luk NaOH eklendi ve ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyon sonrasında su fazı HCl (100 mL; 6M) ile asitlendirilerek 5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanoik asid (**123**) beyaz renkli katı olarak çöktü ve çöken beyaz katı partiküller vakum altında süzüldü. Süzme işleminden sonra elde edilen beyaz katı madde 55°C'de kurutuldu (4,040 g; %91; En: 141,6-143,1°C, Lit En:138,5-141°C(Johnson *et al.* 1950)).

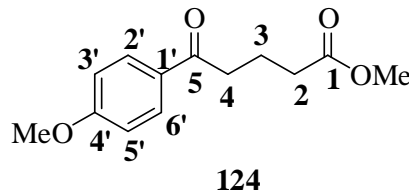


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, 2H, H-2' ve H-6', J=8,8 Hz); 7,00 (d, 2H, H-3' ve H-5', J=8,8 Hz); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 2,96 (t, 2H, 2 x H-4, J=7,3 Hz); 2,27 (t, 2H, 2 x H-2, J=7,3 Hz); 1,79 (quintet, 2H, 2 x H-3, J=7,3 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 198,6 (C-5); 174,9 (C-1); 163,7 (C-4'); 130,8 (C-2' ve C-6'); 130,2 (C-1'); 114,5 (C-3' ve C-5'); 56,2 (OCH₃); 37,4 (C-4); 33,6 (C-2); 20,1 (C-3)

4.4.1.b. Metil 5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanoat (124)'ün sentezi

Asit **123** (4,780 g; 21,5 mmol) 40 mL metanol içerisinde çözülerek 100 mL'lik bir balona konuldu. Üzerine katalitik miktarda p-TsOH (100 mg) ilave edilerek karışım 16 saat süreyle reflaks edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek durduruldu ve çözücü evaporatörde çektirilerek uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün 50 mL EtOAc ile çözülerek ayırma hunisine döküldü. Daha sonra sırasıyla üzerine 100 mL su ve Na₂CO₃ (1M; 50 mL) ilave edildi ve (2x EtOAc (50 mL)) karışım iyice çalkalanarak ekstrakte edildi. Organik faz, Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzüldü ve evaporatörde çektirildi. Metil 5-(4-metoksifenil)-5-oksopentanoat (**124**) açık sarı renkte katı madde olarak elde edildi (4,110 g; %86; Rf: 0,62, %33 EtOAc/Hekzan; En: 53,0-53,8°C, Lit En: 52-54°C (Johnson 1957)).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96-7,94 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, m, 2 H, H-2' ve H-6'); 6,94 – 6,92 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı, m, 2H, H-3' ve H-5'); 3,86 (s, 3H, OCH₃ (Ar)); 3,68 (s, 3H, OCH₃ (ester)); 3,00 (t, 2H, 2 x H-4, J=7,2 Hz); 2,44 (t, 2H, 2 x H-2, J=7,2 Hz); 2,06 (quintet, 2H, 2 x H-3, J=7,2 Hz)

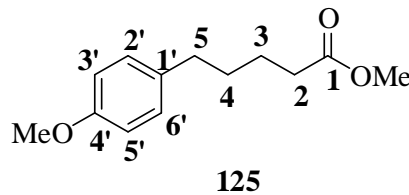
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198,2 (C-5); 173,9 (C-1); 163,7 (C-4'); 130,5 (C-2've C-6'); 130,2 (C-1'); 113,9 (C-3've C-5'); 55,7 (OCH₃ (Ar)); 51,8 (OCH₃ (ester)); 37,3 (C-4); 33,4 (C-2); 19,8 (C-3)

MS (CI, 150 Ev, m+1, %) 237,2 (8); 205,1 (100); 177,1 (13); 149,9 (13); 134,8 (42); 128,8 (21); 100,8 (8), (**EK 2.1**).

Elementel Analiz: Hesaplanan (C, 66,09; H, 6,83); Deneysel (C, 65,80; H, 6,95)

4.4.1.c. Metil 5-(4-metoksifenil)pentanoat (**125**)'in sentezi

20 mL metanol buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu ve üzerine 300 mg Pd/C ilave edilerek bu sıcaklıkta karıştırma işlemine tabi tutuldu. Daha sonra 5 mL MeOH içerisinde çözülen Metil 5-(4-metoksifenil)-5-okso-pentanoat (**124**) (1,500 g; 6,36 mmol) bileşiği ve ardından katalitik miktarda CH₃COOH reaksiyon ortamına aynı sıcaklıkta ilave edildi. Reaksiyon ortamı atmosfere kapalı tutularak ortama hidrojen gazı (H₂) balon vasıtasıyla gönderildi ve 3 dakika karıştırıldı. Daha sonra ortamın havası vakum yapılarak uzaklaştırıldı. Bu işlem iki kez daha tekrarlanarak reaksiyon ortamına 3 L'lik hidrojen balonu takıldı. Reaksiyon oda sıcaklığında, 36 saat boyunca TLC ile kontrol edilerek sürdürüldü. Reaksiyon karışımı adi süzme işlemi ile süzüldü ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün silikajel kolondan %20'lik EtOAc/Hekzan çözücü karışımı geçirilerek saflaştırıldı. Sonrasında çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak metil 5-(4-metoksifenil)pentanoat (**125**) bileşiği renksiz, sıvı bir madde olarak elde edildi (1,380 g; %98; Rf: 0,79, %33 EtOAc/Hekzan).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10-7,07 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, m, 2 H, H-2' ve H-6'); 6,83 – 6,81 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı, m, 2H, H-3' ve H-5'); 3,78 (s, 3H, OCH₃ (Ar)); 3,66 (s, 3H, OCH₃ (ester)); 2,57 (t, 2H, 2 x H-5, J=7,4 Hz); 2,33 (t, 2H, 2 x H-2, J=7,2 Hz); 1,67 – 1,59 (m, 4H, 2 x H-3 ve 2 x H-4)

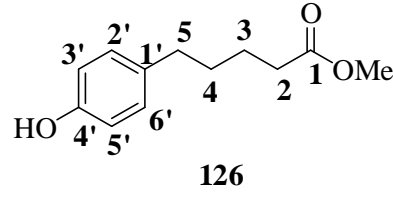
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174,3 (C-1); 157,9 (C-4'); 134,4 (C-1') 129,5 (C-2' ve C-6'); 113,9 (C-3' ve C-5'); 55,5 (OCH₃ (Ar)); 51,7 (OCH₃ (ester)); 34,8 (C-5); 34,2 (C-2); 31,3 (C-3 veya C-4); 24,7 (C-3 veya C-4)

MS (CI, 150 Ev, m+1, %) 222,2 (18); 191,1 (100); 147,0 (20); 120,8 (50), (**EK 2.2**).

Elementel analiz: hesaplanan (C, 70,24; H, 8,16); deneysel (C, 70,14; H, 8,69)

4.4.1.d. Metil 5-(4-hidroksifenil)pentanoat (**126**)'nın sentezi

Metil 5-(4-metoksifenil)pentanoat (**125**) bileşiği (1,910 g; 8,6 mmol) 25 mL kuru metilenklorür (CH₂Cl₂) içerisinde çözüldü ve ortamın sıcaklığı buz banyosunda 0°C'ye düşürüldü. Reaksiyon kapı atmosfere kapatılarak üzerine azot gazı (N₂) takıldı. Bu sıcaklıkta BBr₃ (4,310 g; 1,63 mL; 17,2 mmol) 5 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözümlenerek reaksiyon karışımının üzerine damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 22 saat boyunca karıştırıldı ve TLC ile kontrol edilerek durduruldu. Reaksiyonun sıcaklığı 0°C'ye düşürüldükten sonra üzerine sırasıyla 20 mL CH₃OH ve 1 M, 24 mL HCl ilave edilerek 1 saat karıştırıldı. Daha sonra karışım içerisindeki CH₃OH evaporatörde uzaklaştırıldı ve su içerisinde kalan organik ürün 50 mL CH₂Cl₂ ile çözümlenerek 50 mL su ile ekstrakte edildi ve bu işlem iki kez tekrarlandı. Organik fazlar birleştirilerek Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ardından süzme işlemi yapıldı. Metilen klorür evaporatörde uzaklaştırılarak elde edilen ham ürün %25 EtOAc/Hekzan çözücü sisteminde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. EtOAc/Hekzan karışımı evaporatörden uzaklaştırılarak Metil 5-(4-hidroksifenil)pentanoat (**126**) bileşiği kahverengi renkli, katı bir madde olarak elde edildi (1,69 g; %95; Rf: 0,62, %25 EtOAc/Hekzan; En: 37,2-38,3°C, Lit En: 38°C (Yi 1978)).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, 2H, H-2' ve H-6', J=8,6 Hz); 6,75 (d, 2H, H-3' ve H-5', J=8,6 Hz); 5,91 (s, 1H, OH); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 2,54 (t, 2H, 2x H-5, J=7,4 Hz); 2,34 (t, 2H, 2x H-2, J=7,2); 1,68 – 1,57 (m, 4H, 2x H-3 ve 2x H-4)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175,0 (C-1); 154,1 (C-4'); 134,2 (C-1') 129,6 (C-2' ve C-6'); 115,9 (C-3' ve C-5'); 51,9 (OCH₃); 34,8 (C-5); 34,2 (C-2); 31,3 (C-3 veya C-4); 24,7 (C-3 veya C-4)

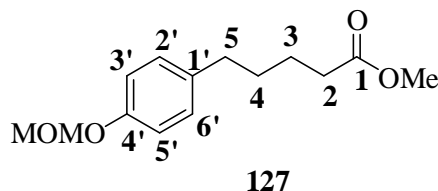
MS (CI, 150 Ev, m+1, %) 208,2 (12); 177,1 (100); 161,0 (7); 132,9 (31); 114,8 (13); 106,8 (42), (**EK 2.3**).

Elementel analiz: hesaplanan (C, 69,21; H, 7,74); deneysel (C, 69,37; H, 8,44)

4.4.1.e. Metil 5-(4-(metoksimetoksi)fenil)pentanoat (127)'nin sentezi

NaH (635mg; 15,7 mmol) iki boyunlu cam balon içerisine konularak, 0°C'de N₂ gazı altında, 30 mL kuru DMF içerisinde çözüldü. Bu sıcaklıkta Metil 5-(4-hidroksifenil)pentanoat (**126**) (3,000 g; 14,4 mmol) ilave edildi ve 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra metoksimetil klorür (MOMCl) (1,742 g; 21,6 mmol) 0°C'de ilave edilerek 10 dakika kadar karıştırıldı ve reaksiyon oda sıcaklığında TLC ile kontrollü bir şekilde 20 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyona, doymun NH₄Cl ilave edilerek durduruldu. Organik çözücü DMF evaporatörden uzaklaştırıldı ve geriye kalan ham ürün EtOAc (30 mL) ile çözülerek 50 mL su ile üç kez yıkandı. Su fazı, EtOAc (2x30 mL) ile yıkanarak organik fazlar birleştirildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve süzülde. Organik faz evaporatörden uzaklaştırıldı ve geriye kalan madde kolonda %75'lik Hekzan/CH₂Cl₂ karışımı ile süzülerek saflaştırıldı. Kolondan alınan Metil 5-(4-

(metoksimetoksi)fenilpentanoat (**127**) bileşiği çok açık sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (3,220 g; %89; Rf: 0,63, %25 EtOAc/Hekzan).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (quazi d, 2H, H-2' ve H-6', J=8,4 Hz); 6,95 (quazi d, 2H, H-3' ve H-5', J=8,4 Hz); 5,14 (s, 2H, O-CH₂-O); 3,66 (s, 3H, CH₃OCH₂); 3,47 (s, 3H, OCH₃ (ester)); 2,57 (t, 2H, 2x H-5, J=7,2 Hz); 2,33 (t, 2H, 2x H-2, J=7,0); 1,66 – 1,59 (m, 4H, 2x H-3 ve 2x H-4)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174,3 (C-1); 155,6 (C-4'); 135,8 (C-1') 129,5 (C-2' ve C-6'); 116,4 (C-3' ve C-5'); 94,8 (O-CH₂-O); 56,1 (CH₃OCH₂); 51,7 (OCH₃ (ester)); 34,9 (C-5); 34,2 (C-2); 31,3 (C-3 veya C-4); 24,7 (C-3 veya C-4)

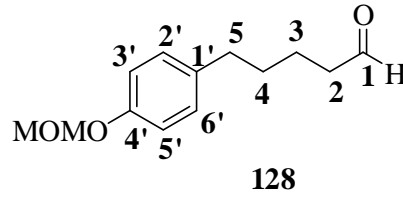
MS (CI, 150 Ev, m+1, %) 252,2 (25); 221,2 (100); 189,1 (80); 151,0 (9); 120,9 (20), (EK 2.4).

Elementel analiz: hesaplanan (C, 66,65; H, 7,99); deneysel (C, 66,43; H, 7,99)

4.4.1.f. 5-(4-(metoksimetoksi)fenil)pentanal (**128**)'in sentezi

Metil 5-(4-(metoksimetoksi)fenil)pentanoat (**127**) (1,000 g; 3,96 mmol) cam balona konuldu ve balonun ağzına septa geçirilerek sistem atmosfere kapatıldı. Daha sonra reaksiyon kabı azot gazına (N₂) bağlandı ve üzerine 30 mL kuru toluen ilave edildi. Reaksiyon kabındaki karışımın sıcaklığı -78°C olana kadar sıvı azot banyosunda karıştırıldı ve ortamın sıcaklığı -78°C'ye sabitlendiğinde karışımın üzerine diizobütillalüminyum hidrür (DIBAL-H) (3,03 mL; 7,6 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon bu sıcaklıkta 30 dakika karıştırıldı ve TLC ile kontrol edilerek durduruldu.

Reaksiyon karışımının üzerine doygun NH_4Cl yavaş yavaş ilave edilerek ortam protonlandı ve ardından toluen evaporatörden uzaklaştırıldı. Geriye kalan su fazındaki madde 50 mL EtOAc ile çözülerek ekstraksiyon yapıldı. Toplanan organik fazlar, Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve süzme işlemine tabi tutuldu. Organik faz, (EtOAc) evaporatörden uzaklaştırılarak ürün karışımı elde edildi (iki madde). Karışım silikajel kolona yüklendi ve EtOAc/Hekzan (100 mL) karışımı %5, %10, %20, %30, %40, %50 artan polaritelerde kolondan geçirilerek iki madde saf olarak elde edildi. Kolondan alınan ilk madde sentezi amaçlanan 5-(4-(metoksimetoksi)fenil)pentanal (**128**) bileşiği %76 verimle, renksiz, sıvı bir madde olarak elde edildi. (669 mg; %76; Rf: 0,7, %25 EtOAc/Hekzan). Kolondan alınan ikinci madde yan ürün 5-(4-(metoksimetoksi)fenil)pentan-1-ol (**133**) renksiz, sıvı bir madde olarak elde edildi. (120 mg; Rf: 0,3, %25 EtOAc/Hekzan)

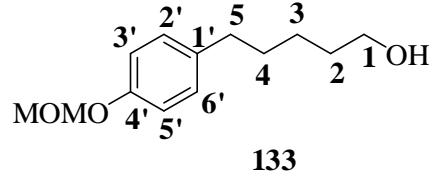


$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,73 (t, 1H, CHO, $J=1,6$ Hz); 7,07 (d, 2H, H-2' ve H-6', $J=8,6$ Hz); 6,97-6,93 (m, 2H, H-3' ve H-5'); 5,14 (s, 2H, O- CH_2 -O); 3,47 (s, 3H, CH_3O); 2,57 (t, 2H, 2x H-5, $J=7,2$ Hz); 2,43 (dt, 2H, 2x H-2, $J_{1,2}=1,6$ Hz, $J_{2,3}=6,8$ Hz); 1,67 – 1,58 (m, 4H, 2x H-3 ve 2x H-4)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 202,8 (C-1); 155,6 (C-4'); 135,6 (C-1') 129,5 (C-2' ve C-6'); 116,5 (C-3' ve C-5'); 94,8 (O- CH_2 -O); 56,1 (CH_3O); 43,9 (C-5); 34,9 (C-2); 31,6 (C-3 veya C-4); 21,8 (C-3 veya C-4)

MS (CI, 150 Ev, $m+1$, %) 222,2 (15); 191,2 (100); 161,0 (17); 120,9 (15), (**EK 2.5**).

Elementel analiz: hesaplanan (C, 70,24; H, 8,16); deneysel (C, 68,55; H, 9,10)

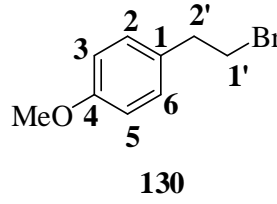


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, 2H, H-2' ve H-6', J=8,5 Hz); 6,87 (d, 2H, H-3' ve H-5', J=8,5 Hz); 5,07 (s, 2H, O-CH₂-O); 3,55 (t, 2H, 2xH-1, J=6,6 Hz); 3,40 (s, 3H, CH₃O); 2,49 (t, 2H, 2x H-5, J=7,6 Hz); 1,65–1,45 (m, 4H); 1,37 – 1,25 (m, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155,3 (C-4'); 136,0 (C-1'); 130,9 (C-2' ve C-6'); 116,2 (C-3' ve C-5'); 94,6 (O-CH₂-O); 62,9 (C-1); 55,9 (CH₃O); 35,0 (C-5); 32,6; 31,4; 25,4

4.4.1.g. 1-(2-bromoetil)-4-metoksibenzen (130)'un sentezi

100 mL'lik cam balon içerisine sırasıyla; 2-(4-metoksifenil)etanol (**129**) (2,030 g; 13,4 mmol), manyetik karıştırıcı ve 20 mL asetonitril (CH₃CN) koyuldu ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözelti üzerine; her birinden 2 ekivalent, karbontetrbromür (8,900 g; 26,7 mmol) ve trifenilfosfin (7,000 g; 26,7 mmol) ilave edildi ve cam balon üzerine geri soğutucu yerleştirildi. Reflaks düzeneği hazırlandıktan sonra reaksiyon karışımı 80°C'de, üç saat boyunca reflaks edildi. Reaksiyon, TLC ile kontrol edildikten sonra bittiği anlaşıldı ve durduruldu. Reaksiyonda çözücü olarak kullanılan asetonitril evaporatörde çekirildi ve geriye kalan katı madde 50 mL CH₂Cl₂ ile çözülerek, üç kez su (50 mL) ile ve su fazları da iki kez metilenklorür ile (ekstraksiyon) yıkandı. Bir araya toplanan organik fazlar (CH₂Cl₂) Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve süzme işlemine tabi tutuldu. Organik faz (CH₂Cl₂) evaporatörden uçurularak, geriye sarı renkli katı madde elde edildi. TLC ile yapılan kontrolde iki farklı maddenin iki farklı polaritede olduğu ve birbirinden çok ayrık olduğu gözlemlendi. Elde edilen katı madde kolon kromatografi tekniğiyle silikajel kolonda %20'lik 200 mL EtOAc/Hekzan ile saflaştırıldı. Saflaştırma sonunda (2-bromoetil)-4-metoksibenzen (**130**) bileşiği %92 verimle renksiz sıvı bir madde olarak elde edildi (2,640 g; Rf: 0,78, %20 EtOAc/Hekzan).



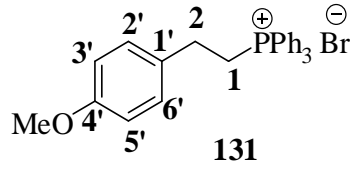
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15-7,13 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, m, 2 H, H-2' ve H-6'); 6,8 –6,86 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı, m, 2H, H-3' ve H-5'); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,54 (t, 2H, 2 x H-2', J=7,5 Hz); 3,11 (t, 2H, 2 x H-1', J=7,5 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158,8 (C-4); 131,3 (C-1); 129,9 (C-2 ve C-6); 114,2 (C-3 ve C-5); 55,5 (OCH₃); 38,8 (C-2'); 33,6 (C-1')

Elementel analiz: hesaplanan (C, 50,26; H, 5,15); deneysel (C, 50,98; H, 5,27)

4.4.1.h. (4-metoksifenetil)trifenilfosfonyum bromür (131)'in sentezi

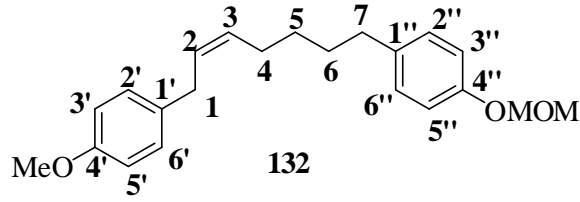
50 mL'lik cam balon içerisine manyetik karıştırıcı, PPh₃ (966 mg; 3,68 mmol) koyuldu ve üzerine geri soğutucu takılarak dış ortama karşı izole edildi. Kapatılan sistemin içerisinden azot gazı geçirilerek ortamdaki oksijen uzaklaştırıldı. (2-bromoetil)-4-metoksibenzen (**130**) (720 mg; 3,35 mmol) bileşiği 15 mL asetonitril ile azot atmosferinde çözüldü ve dış ortama kapalı reflaks düzeneğinin içerisine (20'lik iğne) ile enjekte edildi. Reaksiyon karışımı yüksek sıcaklıkta (yaklaşık 140°C) iki gün boyunca reflaks edildi ve reaksiyon TLC ile kontrol edilerek, bittiği anlaşılınca durduruldu. Reaksiyonda çözücü olarak kullanılan asetonitril evaporatörde uçuruldu ve geriye çok viskoz sarımsı renkte madde kaldı. Viskoz sıvı, toplam 20 mL susuz eter/hekzan (1/3) çözeltisi ile yıkandı ve süzüntü bir erlene alındı. Geriye kalan madde CH₂Cl₂ ile çözülerek ağırlığı bilinen balon jøjeye alındı ve evaporatörde çözücü uçurularak, uzun bir süre çektirildi. Sonuçta (4-metoksifenetil)trifenilfosfonyum bromür (**131**) bileşiği krem renginde katı bir madde olarak elde edildi (1,600 g, %100).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81-7,64 (m, 15H, 3x C₆H₅); 7,17 (d, 2 H, H-2' ve H-6', J=8,3 Hz); 6,71 (d, 2H, H-3' ve H-5', J=8,3 Hz); 3,98 (m, 2H, 2 x H-1); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 2,95 (m, 2H, 2 x H-2)

4.4.1.1. 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-(metoksimetoksi)fenil)-(Z)-hept-2-en (132)'nin sentezi

İki boyunlu 100 mL'lik balon içerisine sırasıyla (4-metoksifenetil)trifenilfosfonyum bromür (**131**) (1,32 g; 2,77 mmol), manyetik karıştırıcı, 40 mL destile (susuz) THF eklendi ve reflaks düzeneği kurularak reaksiyon kabı dış ortamdan izole edildi. Ortamdan oksijeni uzaklaştırmak için on dakika boyunca sistemden azot gazı geçirildi ve reaksiyon kabı dış atmosfere tamamen kapatılarak azot atmosferine maruz bırakıldı. Reaksiyon sıcaklığı, buz banyosunda 0°C'ye getirildiğinde, ortama toluen içerisinde çözülmüş 2,5 M n-BuLi (1,1 mL; 2,77 mmol) ilave edildi. Bu sıcaklıkta yarım saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı fosforandan dolayı sarımsı renk alınca, ilür olduğu düşünülerek ortama, 10 mL susuz THF'de çözülmüş (4-(metoksimetoksi)fenil)pentanal (**128**) (614 mg; 2,77 mmol) bileşiği eklendi. Aldehit **128** ilavesinden sonra sıcaklık 140°C'ye çıkarılarak bu sıcaklıkta, TLC ile kontrol etmek suretiyle yirmi saat boyunca reflaks yapıldı. Reaksiyon, yirmi saat sonrasında doygun NH₄Cl'ün yavaş yavaş ilavesiyle sonlandırıldı ve ardından THF evaporatörden çektirildi. Geriye kalan kalıntı 50 mL CH₂Cl₂ ile çözülerek, üç kez su (50 mL) ile ve su fazları da iki kez metilen klorür ile (ekstraksiyon) yıkandı. Organik fazlar, bir araya toplanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve CH₂Cl₂ evaporatörde çektirildi. Elde edilen ürün karışımı, silikajel kolona yüklendi ve kolondan %10'luk, 200 mL EtOAc/Hekzan karışımı ile yürütülerek saflaştırıldı. 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-(metoksimetoksi)fenil)-(Z)-hept-2-en (**132**) bileşiği açık sarı renkte, sıvı bir madde olarak elde edildi (775 mg; %82; Rf: 0,8, %20 EtOAc/Hekzan).



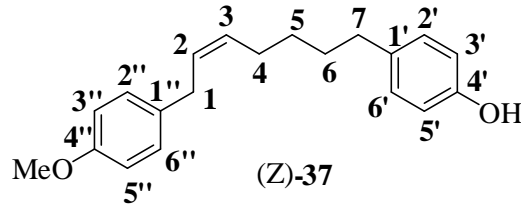
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, 4H, H-2'/H-6' ve H-2''/H-6'', J=8,4 Hz); 6,97 (d, 2H, H-3'' ve H-5'', J=8,4 Hz); 6,84 (d, 2H, H-3' ve H-5', J=8,8 Hz); 5,55 (dt, 1H, H-2, J_{1,2}=7,0 Hz, J_{2,3(cis)}=11,0 Hz); 5,48 (dt, 1H, H-3, J_{2,3(cis)}=11,0 Hz, J_{3,4}=7,0 Hz); 5,17 (s, 2H, O-CH₂-O); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,49 (s, 3H, CH₃OCH₂); 3,35 (d, 2H, 2x H-1, J=6,6 Hz); 2,59 (t, 2H, 2x H-7, J=7,7 Hz); 2,18 (q, 2H, 2x H-4, J=7,0 Hz); 1,65 (quintet, 2H, 2x H-6, J=7,7 Hz); 1,46 (quintet, 2H, 2x H-5, J=7,5 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158,0 (C-4'); 155,5 (C-4''); 136,4 (C-1''); 133,5 (C-1'); 130,6 (C-3); 129,5 (C-2'/C-6' veya C-2''/C-6''); 129,4 (C-2'/C-6' veya C-2''/C-6''); 128,8 (C-2); 116,4 (C-3' ve C-5'); 114,1 (C-3'' ve C-5''); 94,8 (O-CH₂-O); 56,2 (CH₃OCH₂); 55,5 (OCH₃); 35,2 (C-1); 32,8 (C-7); 31,5 (C-4); 29,5 (C-6); 27,3 (C-5)

Elementel analiz: hesaplanan (C, 77,61; H, 8,29); deneysel (C, 76,57; H, 9,12)

4.4.1.j. 1-(4''-metoksifenil)-7-(4'-hidroksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-37)'nin sentezi

50 mL'lik cam balon içerisine 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-(metoksimetoksi)fenil)-(Z)-hept-2-en (**132**) (600 mg; 1,76 mmol), 10 mL Et₂O ve 1M HCl (4 mL) ilave edildi ve sıcaklık 50°C'ye ayarlandı. Reaksiyon bu sıcaklıkta, TLC ile kontrol edilerek yedi saat boyunca karıştırıldı. Yedi saat sonunda reaksiyon durdurularak, çözücü olarak kullanılan Et₂O evaporatörden ektirildi. Geriye kalan karışımın (su, madde ve HCl) üzerine 30 mL CH₂Cl₂ ilave edilerek, üç kez su (30mL) ile ve su fazları da iki kez CH₂Cl₂ ile (ekstraksiyon) yıkandı. Bir araya toplanan organik fazlar (CH₂Cl₂), Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve süzme işlemine tabi tutuldu. CH₂Cl₂ evaporatörden uçurularak, sentezi hedeflenen (Z)-4-(7-(4-metoksifenil)hept-5-enil) fenol ((Z)-**37**) bileşiği açık sarı renkte, sıvı bir madde olarak elde edildi (500 mg; %95; Rf: 0,25, %10 EtOAc/Hekzan).



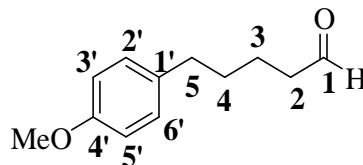
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10-7,08 (dm, 2H, H-2'' ve H-6''); 7,05-6,85 (dm, 2H, H-2' ve H-6'); 6,84-6,82 (dm, 2H, H-3'' ve H-5''); 6,76-6,74 (dm, 2H, H-3' ve H-5'); 5,55 (dt, 1H, H-2, J_{1,2}=7,3 Hz, J_{2,3(cis)}=10,6 Hz); 5,45 (dt, 1H, H-3, J_{2,3(cis)}=10,6 Hz, J_{3,4}=7,3 Hz); 4,83 (s, 1H, OH); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,33 (d, 2H, 2x H-1, J=6,6 Hz); 2,56 (t, 2H, 2x H-7, J=7,7 Hz); 2,16 (q, 2H, 2x H-4, J=7,1 Hz); 1,62 (quintet, 2H, 2x H-6, J=7,7 Hz); 1,43 (quintet, 2H, 2x H-5, J=7,5 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158,0 (C-4''); 153,7 (C-4'); 135,1 (C-1'); 133,5 (C-1''); 130,7 (C-3); 129,7 (C-2'/C-6' veya C-2''/C-6''); 129,4 (C-2'/C-6' veya C-2''/C-6''); 128,8 (C-2); 115,3 (C-3' ve C-5'); 114,1 (C-3'' ve C-5''); 55,5 (OCH₃); 35,1 (C-1); 32,8 (C-7); 31,5 (C-4); 29,5 (C-6); 27,3 (C-5)

Elementel analiz: hesaplanan (C, 81,04; H, 8,16); deneysel (C, 80,34; H, 8,28)

4.4.1.k. 5-(4-metoksifenil)pentanal (134)'ün sentezi

4.4.1.f'de aldehit **128** için tanımlanan yöntem, ester **125**'e uygulanarak 5-(4-metoksifenil)pentanal (**134**) bileşiği renksiz, sıvı bir madde olarak elde edildi. (%82; Rf: 0,6, %20 EtOAc/Hekzan).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,74 (t, 1H, CHO, J=1,6 Hz); 7,09-7,07 (m, 2H, H-2' ve H-6'); 6,83-6,80 (m, 2H, H-3' ve H-5'); 3,78 (s, 3H, CH₃O); 2,57 (t, 2H, 2x H-5, J=7,0 Hz); 2,44 (dt, 2H, 2x H-2, J_{1,2}=1,6 Hz, J_{2,3}=6,9 Hz); 1,68– 1,58 (m, 4H, 2x H-3 ve 2x H-4)

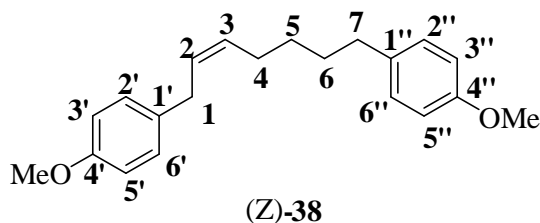
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 202,9 (C-1); 157,9 (C-4'); 134,2 (C-1'); 129,5 (C-2' ve C-6'); 113,9 (C-3' ve C-5'); 55,5 (CH₃O); 43,9 (C-5); 34,9 (C-2); 31,3 (C-4); 21,8 (C-3)

Elementel analiz: hesaplanan (C, 74,97; H, 8,39); deneysel (C, 72,30; H, 8,52)

4.4.1.1. 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-metoksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-38)'in sentezi

İki boyunlu 100 mL'lik balon içerisine sırasıyla (4-metoksifenetil)trifenilfosfonyum bromür (**131**) (1,290 g; 2,7 mmol), manyetik karıştırıcı, 40 mL destile (susuz) THF eklendi ve reflaks düzeneği kurularak reaksiyon kabı dış ortamdan izole edildi. Ortamdan oksijeni uzaklaştırmak için on dakika boyunca sistemden azot gazı geçirildi ve reaksiyon kabı dış atmosfere tamamen kapatılarak azot atmosferine maruz bırakıldı. Reaksiyon sıcaklığı, buz banyosunda 0°C'ye getirildiğinde, ortama toluen içerisinde çözülmüş 2,5 M n-BuLi (1,08 mL; 2,7 mmol) ilave edildi. Bu sıcaklıkta yarım saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon karışımı fosforandan dolayı sarımsı renk alınca, ilür olduğu düşünülerek ortama, 10 mL susuz THF'de çözülmüş 5-(4-metoksifenil)pentanal (**134**) (518 mg; 2,7 mmol) bileşiği eklendi. Aldehit **135** ilavesinden sonra sıcaklık 140°C'ye çıkarılarak bu sıcaklıkta, TLC ile kontrol etmek suretiyle yirmi saat boyunca reflaks yapıldı. Reaksiyon, yirmi saat sonrasında doygun NH₄Cl'ün yavaş yavaş ilavesiyle sonlandırıldı ve ardından THF evaporatörden çektirildi. Geriye kalan kalıntı 50 mL CH₂Cl₂ ile çözülerek, üç kez su (50 mL) ile ve su fazlarında iki kez CH₂Cl₂ ile (ekstraksiyon) yıkandı. Organik fazlar, bir araya toplanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve CH₂Cl₂ evaporatörde çektirildi. Elde edilen ürün karışımı, silikajel kolona yüklendi ve kolondan farklı polaritelerde (%5, 6, 7...10'luk) 100'er mL EtOAc/Hekzan karışımı yürütülerek saflaştırıldı. 1-(4'-metoksifenil)-7-(4''-

metoksifenil)-(Z)-hept-2-en ((Z)-**38**) bileşiği açık sarı renkte, sıvı bir madde olarak elde edildi (700 mg; %84; Rf: 0,83, %20 EtOAc/Hekzan).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (d, 4H, H-2'/H-6' ve H-2''/H-6'', J=8,4 Hz); 6,91 (d, 4H, H-3'/H-5' ve H-3''/H-5'', J=8,4 Hz); 5,64 (dt, 1H, H-2, J_{1,2}=7,0 Hz, J_{2,3}(cis)=10,8 Hz); 5,57 (dt, 1H, H-3, J_{2,3}(cis)=10,8 Hz, J_{3,4}=7,0 Hz); 3,85 (s, 6H, OCH₃); 3,42 (d, 2H, 2x H-1, J=7,0 Hz); 2,66 (t, 2H, 2x H-7, J=7,7 Hz); 2,26 (q, 2H, 2x H-4, J=7,1 Hz); 1,73 (quintet, 2H, 2x H-6, J=7,7 Hz); 1,53 (quintet, 2H, 2x H-5, J=8,3 Hz)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158,1 (C-4' veya C-4''); 158,0 (C-4' veya C-4''); 135,0 (C-1' veya C-1''); 133,5 (C-1' veya C-1''); 130,7 (C-3); 129,6 (C-2'/C-6' veya C-2''/C-6''); 129,5 (C-2'/C-6' veya C-2''/C-6''); 128,9 (C-2); 114,1 (C-3' ve C-5' veya C-3'' ve C-5''); 114,0 (C-3' ve C-5' veya C-3'' ve C-5''); 55,5 (2xC, OCH₃); 35,2 (C-1); 32,9 (C-7); 31,6 (C-4); 29,6 (C-6); 27,4 (C-5)

Elementel analiz: hesaplanan (C, 81,25; H, 8,44); deneysel (C, 79,12; H, 8,34)

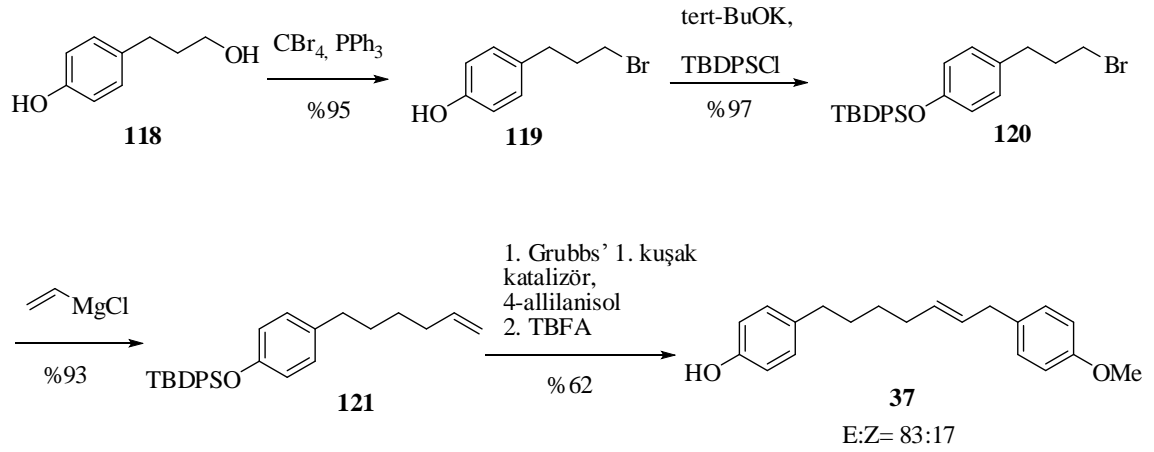
5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kimyada sentez, bir bilim olduğu kadar bir sanattır. Çok adımlı bir sentez, çok iyi bir tasarım gerektirir. Bununla birlikte birçok durumda istenilen dönüşümler sağlanamaz ve böyle durumlarda tepkime koşullarını yeniden ele almak, özgün tasarımlar yapmak gerekir. Böyle tasarımlar sonucunda da özgün tepkimeler ortaya çıkabilmekte bu da organik kimya biliminin gelişmesine yardımcı olmaktadır. Dünyadaki doğal kaynaklar sınırlıdır ve bitkilerin önemli bir kısmı endemiktir. Bilindiği üzere bitki bünyesinde bulunan ilaç aktif maddenin 100 mg'ını elde edebilmek için kilogram boyutta bitki yok edilmektedir. Bu anlamda sentetik organik kimya, Ekolojik dengeyi korumada önemli bir işleve sahiptir.

Sentetik organik kimya gerçek hayat içerisinde birçok alanda hayat bulmaktadır. Tabii bunların içinde en çok önem arz eden ilaç olabilecek doğal ürünleri sentezlemek ve sentezi yapılmış ilaçların daha yüksek verimlerle ve daha ucuza, yeniden üretilmesini sağlamaktır. Sentezi müsait olan biyolojik aktiviteli doğal ürünlerin sentezlenmesinin bir diğer bilimsel yararı da yapı üzerinde her türlü modifikasyonun kolayca yapılabilmesi ve böylece doğal ürünlerin kendilerinden daha aktif türevlerinin elde edilebilmesi ve bunlardan ilaç geliştirmek için yararlanılmasıdır.

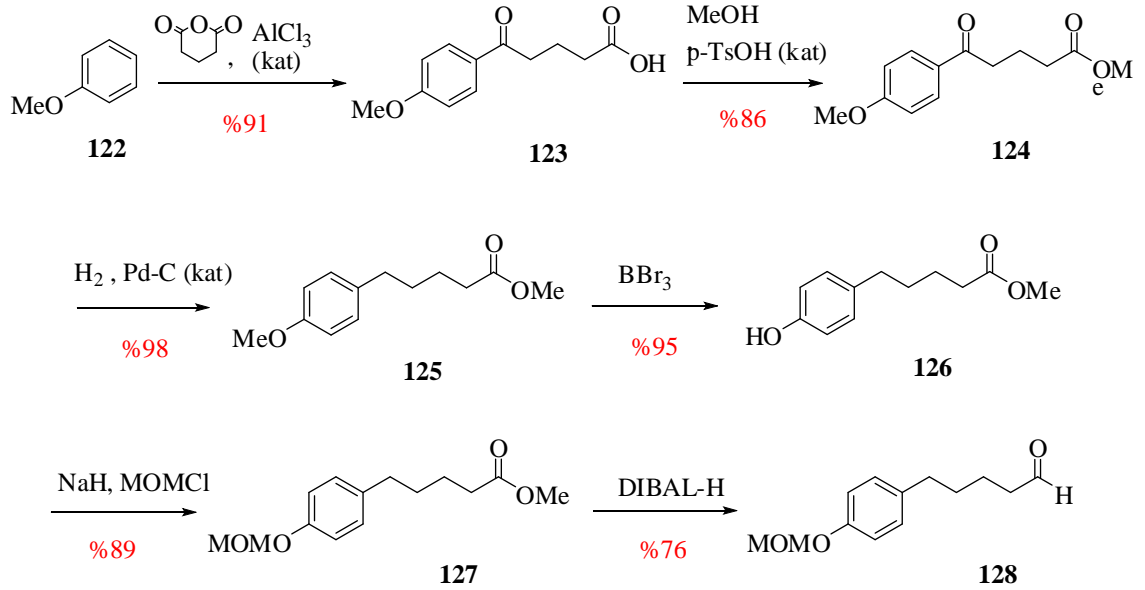
Sitotoksik ve antienflamatuar aktivite gösteren doğal ürün diarilheptanoid (E)-**37** bileşiğinin; 3T3 fare fibroblastlarında prostaglandin E₂ üretimini güçlü bir şekilde inhibe ettiği (IC₅₀ ≈ 34µM) ve bu hücrelere karşı orta düzeyde sitotoksite gösterdiği (IC₅₀=52,8 µM) bilinmektedir. Yine bu bileşiğın, P388D1 fare lenfoblast hücrelerine karşı sitotoksik aktivite gösterdiği ve dört insan hücresi: Caco-2 colonic adenocarcinoma (IC₅₀=48,8 µM), PC3 prostate adenocarcinoma (IC₅₀=23,6 µM), HepG2 hepatocyte carcinoma (IC₅₀=40.6 µM) ve MCF7 mammary adenocarcinoma (IC₅₀=56,9 µM)'ne karşı sitotoksik aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bu yönüyle, doğal ürün diarilheptanoid **37** bileşiği ilaç olma potansiyeline sahip olduğundan dolayı, bileşiğın Z izomeri için stereospesifik bir yöntem geliştirilmiş oldu (8 adım; %38 toplam verim).

Doğal ürün diarilheptanoid **37**'nin literatürdeki ilk sentezi Chang (2011) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde, 3-(4-hidroksifenil)propan-1-ol (**118**)'in CBr_4 ve PPh_3 ile reaksiyonu sonucunda alkilbromür **119**, **119** bileşiğindeki fenolik OH grubunun TBDPSiCl ile korunması ile bileşik **120** elde edilmiştir. Sentezlenen **120** bileşiğinin allilmagnezyum klorür ile tepkimesinden **121**, **121** bileşiğinin Grubbs birinci kuşak katalizör varlığında 4-allilanisol ile reaksiyonu sonucu **122** ve **122**'deki korucu grup, tetrabutylamonyum florür ile uzaklaştırılarak diarilheptanoid **37** E/Z stereo izomerlerin karışımı olarak toplam %52 verimle dört adımda, başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 5.1).



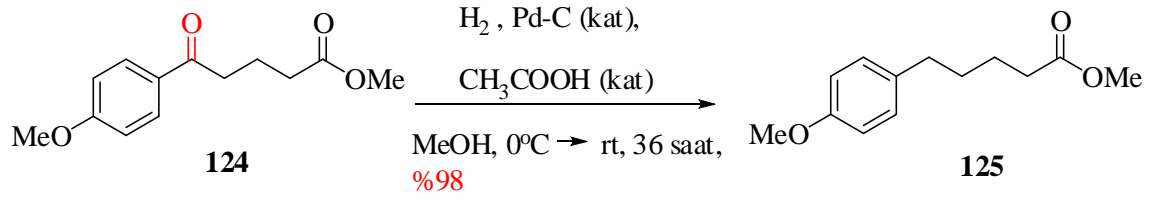
Şekil 5.1. Doğal ürün diarilheptanoid **37**'nin literatür sentezi

Bizim tarafımızdan diarilheptanoid (Z)-**37** bileşiğinin sentezi, 5+2 sentez stratejisine dayandırıldı. 5+2 sentez stratejisinin 5 karbonlu kısmı olan aldehit **128**'in sentezi, anisol **122**'den başlatıldı. Anisol **122** bileşiği, öncelikle glutarik anhidritle açılışına maruz bırakıldı ve açılışın akabinde sırası ile esterleşme, hidrojenasyon, indirgeme, demetilasyon, MOMCl ile grup koruma ve DIBAL-H ile indirgenmesi gibi reaksiyonlar sonucunda 5 karbonlu kısım sentezlenmiştir (Şekil 5.2).



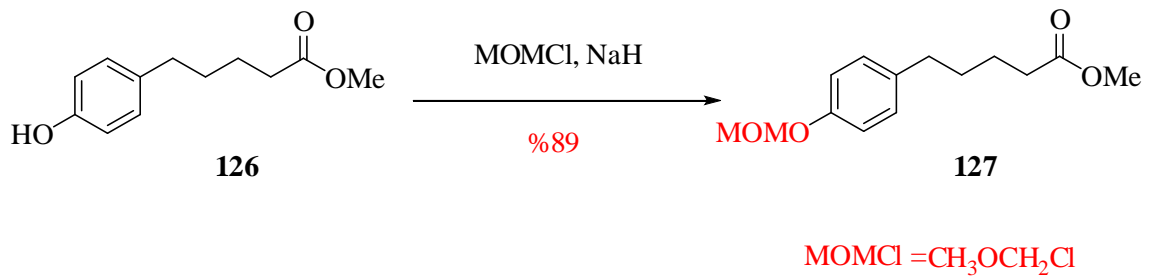
Şekil 5.2. Aldehit **128**'in sentezindeki sentetik adımlar

Bilindiği üzere karbonil grupları (C=O); asite karşı hassas gruplar varsa hidrazinle Wolf-Kishner indirgenmesiyle, baza karşı hassas gruplar varlığında ise civa amalgam oluşturularak, Clemmensen indirgenmesiyle alkana (-CH₂-) indirgenir. Yine bilindiği üzere karbonil grupları Pd-C varlığında ve yüksek basınç altında ancak ilgili alkol bileşiğine indirgenmektedir. Yeni bir yaklaşımla sentetik adımlardan bileşik **124**'ün **125**'e dönüştürülmesinde, benzilik pozisyonundaki karbonil grubu Pd-C varlığında hidrojenlenme ile atmosfer basıncında, rahatlıkla alkana indirgenmiştir. Tabii burada asit **123** kademesinde karbonil grubu Clemmensen indirgenme yöntemiyle alkana indirgenebilirdi, fakat Clemmensen indirgenmesinde oluşturulan civa amalgamın çevreye vereceği zararlardan ve reaksiyonun çok düşük verimlerde ilerlemesi sebebiyle tercih edilmemiş olup ester kademesinde karbonil grubu %98 gibi çok yüksek verimle başarılı bir şekilde indirgenmiştir (Şekil 5.3).



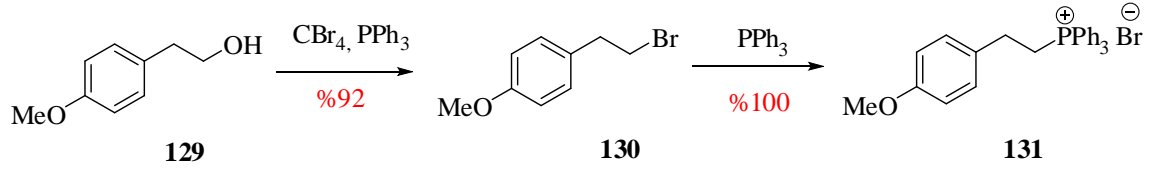
Şekil 5.3. Hidrojenasyon reaksiyonuyla bileşik **125**'in sentezi

Sentezi amaçlanan diarilheptanoid (*Z*)-**37** ve (*Z*)-**38** bileşiklerinin en önemli sentez adımı Wittig kademesidir. Wittig reaksiyonu güçlü bazik şartlarda gerçekleştiği için pentanoid yapısındaki aril halkasında bulunan -OH grubu baza dayanıklı koruyucu grup tarafından korunmalıydı. Bunun için bazlara karşı dayanıklı MOMCl grubu tercih edildi ve bu koruyucu grubun ılıman asidik şartlarda kolaylıkla uzaklaştırılması avantaj sağlamakta ve tercih edilmesinde önem arz etmektedir. Bu çalışma kapsamında sentezleri gerçekleştirilen MOM türevi bileşiklerden **127** ve **128** numaralı bileşikler literatürde bilinmemektedir, bu anlamda da bileşiklerin sentezlenmiş olması literatüre katkı sağlamaktadır (Şekil 5.4).



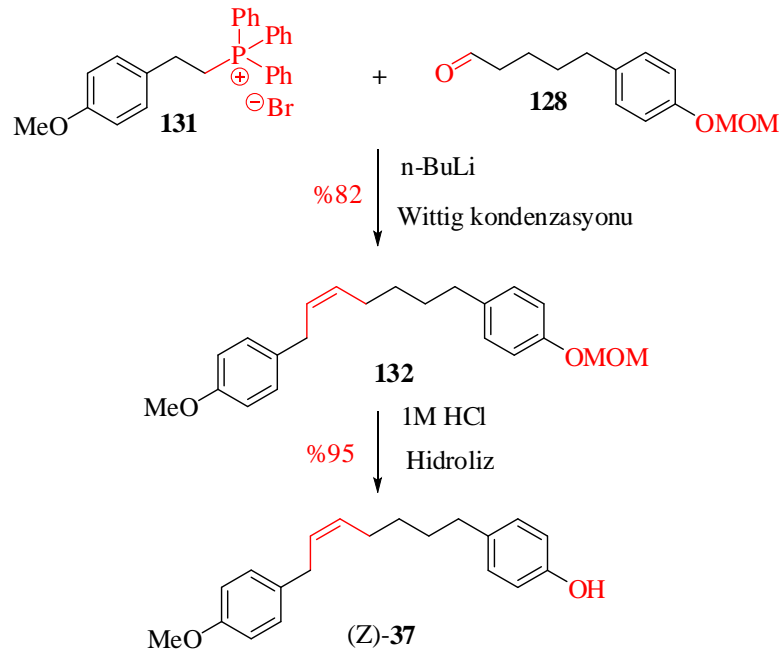
Şekil 5.4. Koruyucu grup reaksiyonu

5+2 sentez stratejisinin iki karbonlu kısmı olan etanoid **131** sentezi, 2-(4'-metoksifenil)etanol (**129**)'dan başlatıldı. Önce alkol **29**, literatür yöntemi doğrultusunda $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ ile muamele edilerek alkilbromür **130**'a dönüştürüldü (Lopes and Coelho 2007) ve elde edilen **130** bileşiği de, yine literatürde tanımlanan yöntem doğrultusunda PPh_3 ile reaksiyona sokularak etanoid **131** sentezlendi (Lambert *et al.* 1977) (Şekil 5.5).



Şekil 5.5. Etanoid **131**'in sentez adımları

Sentezleri gerçekleştirilen etanoid **131** ve pentanoid **128** bileşikleri, bazik ortamda Wittig reaksiyonuyla alken oluşturmak için kondenzasyona tabi tutuldu. Wittig kondenzasyonu sunucunda 7'li zincir ve bu zincirin 1 ve 7'nci karbonlarına aril grupları bağlı olduğu, diarilheptanoid çatısı oluşturulmasıyla MOM türevi E/Z izomerlerden Z izomer steospesifik bir yöntemle diarilheptanoid **132** bileşiği sentezlendi. **132** bileşiğinin HCl ortamında hidroliziyle (Z)-**37** bileşiği toplam %38 verimle 8 adımda sentezlenmiştir (Şekil 5.6).

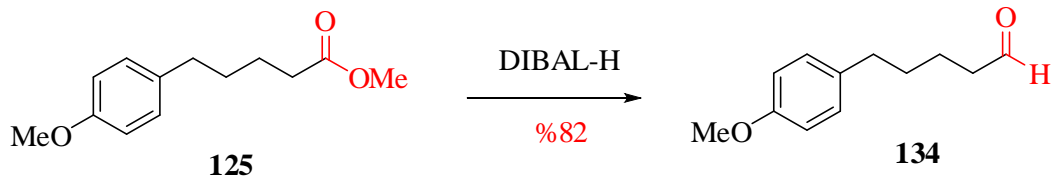


Şekil 5.6. Doğal ürün diarilheptanoid **133** bileşiğinin sentez adımları

Yeni bir sentetik diarilheptanoid, **37** yapısındaki aril halkasına bağlı fonksiyonel gruplarının değiştirilmesiyle elde edilen diarilheptanoid (Z)-**38**'in sentezi yakınsak

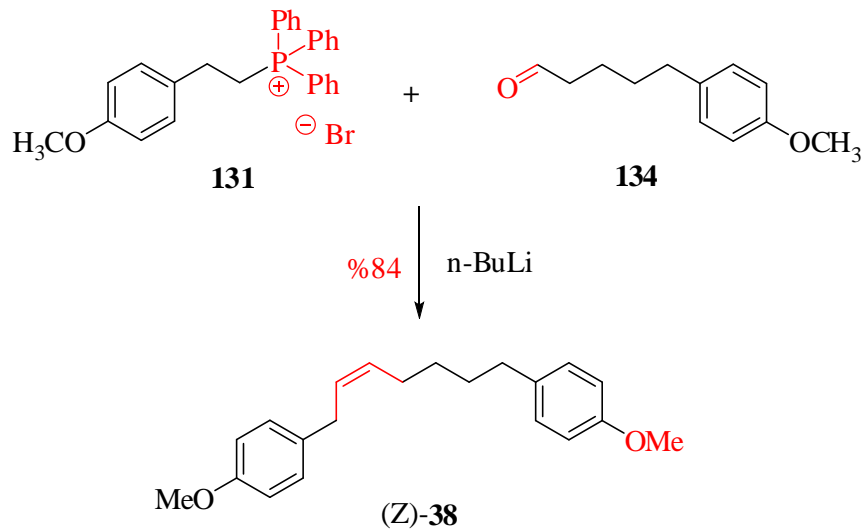
(convergent) yöntemlere dayandırılarak gerçekleştirildi. Diarilheptanoid (Z)-**38**'in sentezi için 5+2 sentetik strateji ön görüldü ve petanoid **134** yapısının sentezi, sentezi tanımlanan ester **125**'den, etanoid **131** yapısının sentezi, 2-(4'-metoksifenil)etanol (**129**)'dan başlatıldı.

Etanoid **131** bileşiğinin sentezi üst tarafta tanımlanmıştır. Pentanoid **134** bileşiği ise; sentezi üst tarafta tanımlanan ester **125**'in n-BuLi ile indirgeme reaksiyonu sonucu sentezlendi (Şekil 5.7).



Şekil 5.7. Pentanoid **135** bileşiğinin sentez adımları

Etanoid **131** ve pentanoid **134** bazik şartlar altında Wittig kondenzasyonu sonucu birleştirildi. Bu iki yapının Wittig kondenzasyonu yoluyla birleştirilmesi suretiyle diarilheptanoid (Z)-**38** bileşiği toplam %53 verimle 6 adımda sentezlendi (Şekil 5.8).



Şekil 5.8. Diarilheptanoid (Z)-**38**'in sentez yöntemi

KAYNAK

- Ammon, H. P. T., Wahl, M. A., **1991**. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Medica.*, 57(1), 1-7.
- Burmaoglu, S., Celik, H., Goksu, S., Maras, A., Altundas, R., Secen, H., **2009**. Synthesis of two Alnustone-like natural diarylheptanoids via 4 + 3 strategy. *Synthetic Communications*, 39(9), 1549-1562.
- Chang, C. Y., **2011**. A short and efficient synthesis of a novel diarylheptanoid isolated from *Pleuranthodium Racemigerum*. *Journal of the Chinese Chemical Society (Taipei, Taiwan)*, 58(3), 286-289
- Chun, K. S., Sohn, Y., Kim, H. S., Kim, O. H., Park, K. K., Lee, J. M., Lee, J., Lee, J. Y., Moon, A., Lee, S. S., Surh, Y. J., **1999**. Anti-tumor promoting potential of naturally occurring diarylheptanoids structurally related to curcumin. *Mutation Res.*, 428, 49-57.
- Claeson, P., Panthong, A., Tuchinda, P., Reutrakul, V., Kanjanapothi, D., Taylor, W. C., Santisuk, T., **1993**. Three non-phenolic diarylheptanoids with anti-inflammatory activity from *Curcuma xanthorrhiza*. *Planta Med.*, 59, 451-454.
- Claeson, P., Tuchinda, P., Reutrakul, V., **1994**. Naturally occurring 1,7-diarylheptanoids. *J. Ind. Chem. Soc.*, 71 (6-8), 509-521.
- Claeson P., Pongprayoon U., Sematong T., Tuchinada P., Reutrakul V., Soontornsaratune P., Taylor W. C., **1996**. Non-phenolic linear diarylheptanoids from *Curcuma xanthorrhiza*. A novel type of topical anti-inflammatory agents. Structure-activity relationship. *Planta med.*, 62(3), 236-40.
- Da, S. J., Li, Y., Huang, C. S., Li, X. H., Li, Y. L., **1997**. Synthetic studies on diarylheptanoids-Syntheses of 1,7 bis (Hydroxy phenyl)-1,4,6-heptatriene-3-one and acerogenin G. *Chinese Chem. Lett.*, 8, 291-292.
- Goksu, S., Celik, H., Secen, H., **2003**. An efficient synthesis of Alnustone, a naturally occurring compound. *Turk. J. Chem.*, 27(1), 31-34.
- Gonzalez G, I., Zhu, J., **1997**. First total synthesis of acerogenin C and aceroside IV. *J Org. Chem.*, 62, 7544-7545.
- Gonzalez, G. I., Zhu, J., **1999**. A unified strategy toward the synthesis of acerogenin type macrocycles: Total syntheses of cerogenins A, B, C and L and Aceroside IV. *J. Org. Chem.*, 64, 914-924.
- Hikino, H., Kiso, Y., Kato, N., Hamada, Y., Shioiri, T., Aiyama, R., Itokawa, H., Kiuchi, F., Sankawa, U., **1985**. Antihepatotoxic actions of gingerols and diarylheptanoids. *J. Ethnopharmacol.*, 14, 31-39.
- Itokawa, H., Aiyama, R., Ikuta, A., **1983**. Synthesis of diarylheptanoids and assessment of their pungency. *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 2491-2496.
- Johnson, W. S., Jones, A. R., Schneider, W. P., **1950**. The stobbe condensation with ethyl γ -anisoylbutyrate. A new route to some estrone intermediates. *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (6), 2395-2401.

- Johnson, W. S., Christiansen, R. G., Ireland, R. E., **1957**. A total synthesis of estrone and 14-isoestrone. *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 1995-2005.
- Kadota, S., Tezuka, Y., Prasain, J. K., Ali, M. S., Banskota, A. H., **2003**. Novel diarylheptanoids of *Alpinia blepharocalyx*. *Current Topics in Medicinal Chemistry (Hilversum, Netherlands)*, 3(2), 203-225.
- Kato, N., Hamada, Y., Shioiri, T., **1984**. New methods and reagents in organic synthesis. 47. A general, efficient, and convenient synthesis of diarylheptanoids. *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 3323-3326.
- Keseru, G. M., Nogradi, M., **1995**. The chemistry of natural diarylheptanoids. *Stud. Nat. Prod. Chem.*, 17, 357-394.
- Kiuchi, F., Iwakami, S., Shibuya, M., Hanaoka, F., Sankawa, U., **1992**. Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. *Chem. Pharm. Bull.*, 40, 387-391.
- Koehle, H., Krohn, K., Leclercq, G., **1989**. Hexestrol-linked cytotoxic agents: synthesis and binding affinity for estrogen receptors. *J. Med. Chem.*, 32, 1538-1547.
- Kuroyanagi, M., Noro, T., Fukushima, S., Aiyama, R., Ikuta, A., Itokawa, H., Morita, M., **1983**. Studies on the constituents of the seeds of *Alpinia katsumadai* Hayata. *Chem. Pharm. Bull.*, 31(5), 1544-50.
- Küçükhüseyin, C., **2011**. Farmakoloji tarihine kısa bir bakış. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, <http://www.ctf.edu.tr/farma/album/farmatarih.pdf>, (22.12.2012).
- Lambert, J. B., Mark, H. W., Magyar, E. S., **1977**. Inductive enhancement of aryl participation. *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 3059-3067.
- Lampe, V., Milobedzka, J., **1913**. Curcumin. *Ber.* 46, 2235-2240.
- Larson, R. A., **1988**. The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry.*, 27, 969-978.
- Liu, D., Qu, W., Zhao, L., Liang, J. Y., **2012**. A novel dimeric diarylheptanoid from the rhizomes of *Alpinia officinarum*. *Chinese Chemical Letters*, 23(2), 189-192.
- Lopes, E. C. S., Coelho, F., **2007**. Studies toward the synthesis of Amaryllidaceae alkaloids from Morita-Baylis-Hillman adducts. A straightforward synthesis of functionalized dihydroisoquinolin-5(6H)-one core. *J. Braz. Chem. Soc.*, 18(7), 1415-1438.
- Lv, H., She, G., **2012**. Naturally occurring diarylheptanoids-a supplementary version. *Records of Natural Products*, 6(4), 321-333.
- Mabberley, D. J., **2008**. Mabberley's plant-book: A portable dictionary of plants, their classification and uses. Cambridge university press, 3rd ed, Cambridge, ENGLAND.
- Masuda, T., Hidaka, K., Shinohara, A., Maekawa, T., Takeda, Y., Yamaguchi, H., **1999**. Chemical studies on antioxidant mechanism of curcuminoid: Analysis of radical reaction products from curcumin. *J. Agric. Food Chem.*, 47, 71-77.
- Milobedzka, J., Kostanecki, S., Lampe, V., **1910**. Curcumin. *Ber.*, 43, 2163-2170.
- Moon, S. S., Cho, C. S., Lee, J. Y., **2005**. Tsaokoarylone, a cytotoxic diarylheptanoid from *Amomum tsao-ko* fruits. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 26, 447-450.
- Nichols, C.E., Youssef, D., Haris, R.G., Jha, A., **2006**. Microwave-assisted synthesis of curcumin analogs. *Arkivoc*, 8, 64-72.

- Pawar, V. U., Ghosh S., Chopade B. A., Shinde V. S., **2010**. Design and synthesis of harzialactone analogues: promising anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(24), 7243-7245.
- Pawar, V. U., Shinde, V. S., **2011**. Chiron approach to the synthesis of Yashabushidiol B, (3S,5S)-1-(4'-hydroxyphenyl)-7-phenylheptane-3,5-diol, and its 4'-methoxy analogue. *Tetrahedron: Asymmetry*, 22(1), 8-11.
- Pulipaka, A.B., Bergmeier, S.C., **2008**. A Synthesis of 6-Azabicyclo[3.2.1]octanes. The role of N-substitution. *J. Org. Chem.*, 73, 1462-1467.
- Sakakibara, M., Mori, K., and Matsui, M., **1972**. Synthesis of 1,7-diphenyl-1,3-heptadien-5-one, one of components in the fresh catkin of *Alnus Pendula*. *Agr. Biol. Chem.*, 36, 1825-1827.
- Schaich, M. K., Fischer, C., and King, R., **1994**. Formation and reactivity of free radicals in curcuminoids; an electron paramagnetic resonance study., *A. C. S. Symp. Ser.*, 547, 204.
- Smith, R. M., **1987**. *Zingiberaceae-Costaceae*. In flora of Australia; Australian Government Publishing Service: Canberra. 45,19-37.
- Suga, T., Asakawa, Y., and Iwata, N., **1971**. 1,7-Diphenyl-1,3-heptadien-5-one. New ketone from *Alnus pendula* (*Betulaceae*)., *Chem. Ind. (London)*, 766.
- Suga, T., Aoki, T., Ohta, S., **1990**. Triterpenoids, diarylheptanoids and their glycosides in the flowers of *Alnus* species. *Phytochemistry*, 29(11), 3611-14.
- Surh, Y. J., **1999**. Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. *Mutation Res.*, 428, 305-327.
- Toennesen, H. H., **1989**. Studies on curcumin and curcuminoids. XV. Catalytic effect of demethoxy-and bisdemethoxycurcumin on the peroxidation of linoleic acid by 15-lipoxygenase., *Int. J. Pharm.*, 51, 179-181.
- Venkateswarlu, M., Ramachandra, M. S., Rambabu, M. S., Subbaraju, G. V., **2001**. Synthesis of Gingerenone-A and Hirsutenone. *Indian J. Chem.*, 40B, 495-497.
- Venkateswarlu, S., Ramachandra, M.S., Subbaraju, G.V., **2005**. Synthesis and biological evaluation of polyhydroxycurcuminoids. *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 6374-6380.
- Vig, O.P., Ahuja, V.D., Sehgal, V.K., Vig, A.K., **1975**. Synthesis of 1,7-dipenyl-trans,trans-1,3-heptadien-5-one (Alnustone). *Indian J. Chem*, 13, 1129-1130.
- Vig, O. P., Bari, S. S., Sattar, M. A., Sharma, S., Mahajan, N., **1989**. New synthesis of Alnustone, tagetone and dihydrotagetone from β -ketophosphonete. *J. Indian Chem. Soc.*, 66, 98-100.
- Wohlmuth, H., Deseo, M. A., Brushett, D. J., Thompson, D. R., MacFarlane, G., Stevenson, L. M., Leach, D. N., **2010**. A short and efficient synthesis of a novel diarylheptanoid isolated from *Pleuranthodium Racemigerum*. *Journal of Natural Products*, 73(4), 743-746.
- Yang, Y., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K., Tai, T., Nunoura, Y., and Watanabe, K., **1999**. Anti-emetic principles of *Alpinia katsumadai* Hayata., *Nat. Prod. Sci.*, 5, 20-24.

- Yang, Y., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K., Kondo, S., Watanabe, K., **2002**. Structure-antiemetic-activity of some diarylheptanoids and their analogues. *Phytomedicine*, 9(2), 146-152.
- Yardley, J.P., Fletcher, H., **1976**. Introduction of methoxymethyl ether protecting group III. *Synthesis*, 244.
- Yi, C.S., Martinelli, L C., Blanton, C. D., **1978**. Synthesis of N-methyl-1-oxa-5-aza[10]paracyclophane: a conformationally restricted analog of phenoxypropylamines. *J. Org. Chem.*, 43, 405-409.

ÖZGEÇMİŞ

14 Aralık 1984 tarihinde Erzurum merkezde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Aydın'da tamamladı. 2005 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2009 yılında mezun oldu. 2006-2011 yılları arasında çift ana dal programı ile Atatürk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliğini bitirdi.

2010 yılından beri Erzurum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde yükseköğrenimine devam etmektedir.