

**DIARİLHEPTANOİD YAPILI ALTI BİYOLOJİK
AKTİF DOĞAL ÜRÜNÜN TOPLAM
SENTEZİ**

Hatice SEÇİNTİ

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Prof. Dr. Hasan SEÇEN

2015

Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**DİARİLHEPTANOİD YAPILI ALTI BİYOLOJİK AKTİF DOĞAL
ÜRÜNÜN TOPLAM SENTEZİ**

Hatice SEÇİNTİ

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2015**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**DIARİLHEPTANOİD YAPILI ALTI BİYOLOJİK AKTİF DOĞAL ÜRÜNÜN
TOPLAM SENTEZİ**

Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında, Hatice SEÇİNTİ tarafından hazırlanan bu çalışma 14/01/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak ~~oybirliği/oy~~ **çokluğu** (.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Nurettin YAYLI

İmza :

Üye : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Prof. Dr. H. İnci GÜL

İmza :

Üye : Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Yunus KARA

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 29./01./2015 tarih ve 04./.../...113..... nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

Bu çalışma Tübitak projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 110T669 ve 113Z197

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

ÖZET

Doktora Tezi

DİARİLHEPTANOİD YAPILI ALTI BİYOLOJİK AKTİF DOĞAL ÜRÜNÜN TOPLAM SENTEZİ

Hatice SEÇİNTİ

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

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Diarilheptanoid yapısında beş doğal ürün; (*E*)-7-(3,4-dihidroksi-5-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**74**), (*E*)-7-(4-hidroksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**80**), (*E*)-7-(3,4-dihidroksifenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (**81**), 2-benzil-5-fenetilfuran (**83**) ve 2-(4-hidroksi-3-metoksibenzil)-5-fenetilfuran (**84**) bileşiklerinin ilk toplam sentezleri gerçekleştirildi. Ayrıca (*E*)-1,7-difenihept-4-en-3-on (**82**)'nin alternatif toplam sentezi gerçekleştirildi. Bu altı diarilheptanoidin toplam sentezi yakınsak yönetime dayandırıldı. Bu amaçla, uygun bütün parçalar gerekli koruyucu gruplarla birlikte bağımsız olarak sentezlendi ve bu parçalar ilgili diarilheptanoid bileşiğini oluşturmak üzere birleştirildi. Sentetik yaklaşımda yöntem olarak Wittig reaksiyonu, alkilasyon ve Friedel-Crafts açilleme reaksiyonları kullanıldı.

Toplam sentezi gerçekleştirilen diarilheptanoidler arasında doğal ürün **80**, **81** ve **82** bileşiklerinin özellikle BT-20 hücre hatlarına karşı güçlü ve seçici sitotoksik aktivite gösterdiği belirlendi.

2015, 228 sayfa

Anahtar Kelimeler: Diarilheptanoid, doğal ürün, toplam sentez, sitotoksik aktivite.

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

TOTAL SYNTHESIS OF BIOACTIVE SIX NATURAL PRODUCTS WITH DIARYLHEPTANOID BACKBONE

Hatice SEÇİNTİ

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

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Five natural diarylheptanoids; (*E*)-7-(3,4-dihydroxy-5-methoxyphenyl)-1-phenylhept-4-en-3-one (**74**), (*E*)-7-(4-hydroxyphenyl)-1-phenylhept-4-en-3-one (**80**), (*E*)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)hept-4-en-3-one (**81**), 2-benzyl-5-phenethylfuran (**83**) and 2-methoxy-4-((5-(2-phenethyl)furan-2-yl)methyl)phenol (**84**) were synthesized for the first time in the literature. In addition, the alternative total synthesis of (*E*)-1,7-diphenylhept-4-en-3-one (**82**) was performed. Our strategy for the synthesis of the six diarylheptanoids were based on convergent methods. For this purpose, all suitable parts with necessary protective groups were independently synthesized and were reacted to give the corresponding diarylhaptanoid compound. Wittig reactions, alkylation and Friedel-Crafts acylation reaction were the methods used in these synthetic approaches.

The synthesized natural products **80**, **81** and **82** were found to exhibit potent and selective cytotoxic activity against especially BT-20 cell lines.

2015, 228 pages

Keywords: Diarylheptanoid, natural product, total synthesis, cytotoxic activity.

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma TÜBİTAK (Proje No:110T669 ve 113Z197) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Başta bilimsel çalışmalarım süresince büyük yardım ve desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Maddi desteklerinden ötürü TÜBİTAK'a (Proje No:110T669 ve 113Z197), NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Uzm. Barış ANIL'a ve Sayın Uzm. Dr. Murat ACAR'a, elementel analiz alınmasında yardımcı olan Sayın Uzm. Dr. Ufuk ATMACA'ya, Sayın Arş. Gör. Mine AKSOY'a, Sayın Ülkü KAPLAN SERÇEMELİ'ye, Organik Kimya Araştırma Grubu'ndaki bütün hocalarım ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bilimsel çalışmalarım sırasında, bilime olan obsesif tavırlarıyla benim için her zaman ilham kaynağı olmuş iki Nobel ödül sahibi ve bilimin anıt isimlerinden biri olan Missis Marie CURIE'yi saygıyla anarım.

Her zaman beni destekleyen maddi ve manevi gösterdikleri özveri ve sevgiden dolayı aileme, bilhassa kardeşlerim Sayın Zeynep SEÇİNTİ'ye, Sayın Melike SEÇİNTİ'ye ve varlığını her zaman kendim için mükafat olarak gördüğüm annem Sayın Meryem SEÇİNTİ'ye sonsuz şükranlarımı sunarım.

Hatice SEÇİNTİ
Ocak, 2015

*Bilimin sonsuzluğu ve muamması karşısında
hiçbir zaman araştırma ruhunu kaybetmeyen
etik değarlere bağlı bilim insanlarına*

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Diarilheptanoidler.....	1
1.1.1. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler	2
1.1.2. Fenolik lineer diarilheptanoidler	3
1.1.3. Makrosiklik biarilheptanoidler	6
1.1.4. Makrosiklik diaril eter heptanoidler	8
1.1.5. C ₇ zinciri halkalaşmış diarilheptanoidler	9
1.1.6. Kompleks diarilheptanoidler	11
1.3. Kurkumin.....	14
1.4. Diarilheptanoidlerin Biyoaktiviteleri	15
1.4.1. Diarilheptanoidlerin antikanser aktivitesi	15
1.4.2. Diarilheptanoidlerin antiemetik aktivitesi	18
1.4.3. Diarilheptanoidlerin östrojenik aktivitesi	19
1.4.4. Diarilheptanoidlerin antibakteriyel aktivitesi	20
1.4.5. Diarilheptanoidlerin antioksidatif aktivitesi	21
1.5. Toplam Sentezi Hedeflenen Diarilheptanoidler ve Biyoaktiviteleri	22
2. KAYNAK ÖZETLERİ	25
2.1. Lineer Diarilheptanoidlerin Sentezleri	25
2.1.1. [C ₄ +C ₃] sentez stratejisi.....	25
2.1.2. [C ₅ +C ₂] sentez stratejisi.....	30
2.1.3. [C ₆ +C ₁] sentez stratejisi.....	31
2.1.4. [C ₁ +C ₅ +C ₁] sentez stratejisi	33
2.2. Siklik Diarilheptanoidlerin Sentezleri	35
2.2.1. Makrosiklik biarilheptanoidlerin sentezleri.....	37
2.2.1.a. Nikel (0) destekli intramoleküler indirgen aril-aril bağ oluşumu	37

2.2.1.b. Fotokimyasal yöntemle aril-aril bağ oluşumu.....	38
2.2.2. Makrosiklik biaril eter heptanoidlerin sentezleri.....	39
2.2.2.a. İnamoleküler yükseltgen eşleşme yöntemiyle aril-aril eter bağ oluşumu....	39
2.2.2.b. İnamoleküler Wittig reaksiyonu ile alifatik C ₇ zincirinin oluşturulması	40
2.2.2.c. İnamoleküler Ullmann reaksiyonu ile aril-aril eter bağ oluşumu	42
2.2.2.d. İnamoleküler S _N Ar reaksiyonu ile aril-aril eter bağ oluşumu.....	43
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	46
3.1. (E)-7-(4-Hidroksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (80)'in toplam sentezi.....	46
3.2. (E)-7-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (81)'in Toplam Sentezi.....	53
3.3. (E)-7-(3,4-Dihidroksi-5-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (74)'ün Toplam Sentezi.....	59
3.4. (E)-1,7-Difenilhept-4-en-3-on (82)'nin sentezi.....	64
3.5. 2-Benzil-5-fenetilfuran (83)'ün sentezi.....	66
3.6. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-5-fenetilfuran (84)'ün Sentezi	70
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	81
4.1. Saflaştırma.....	81
4.2. Kromatografik Ayırmalar.....	81
4.2.1. Kolon kromatografisi	81
4.3. Spektrumlar	81
4.4. Genel Reaksiyon Yöntemi.....	81
4.5. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları	82
4.6. Deneyler	82
4.6.1. (E)-Metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (164)'ün sentezi.....	82
4.6.2. Metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (163)'ün sentezi	83
4.6.3. Metil 3-(4-(<i>tert</i> -bütil difenilsililoksi)fenil)propanoat (162)'nin sentezi	84
4.6.4. 3-(4-(<i>tert</i> -Bütil difenilsililoksi)fenil)propanal (161)'in sentezi	85
4.6.5. 1-Brom-4-fenilbütan-2-on (103)'in sentezi.....	86
4.6.6. (2-Okso-4-fenilbütil)trifenilfosforyum bromür (104)'ün sentezi	87
4.6.7. Fosforan 105'in sentezi	88
4.6.8. (E)-7-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)fenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (160)'in sentezi.....	88
4.6.9. (E)-7-(4-Hidroksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (80)'in sentezi.....	89
4.6.10. (E)-Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (170)'in sentezi.....	90

4.6.11. Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)propanoat (108)'in sentezi	91
4.6.12. Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanoat (169)'un sentezi.....	92
4.6.13. 3-(3,4-Bis(metoksimetoksi)fenil)propanal (168)'in sentezi.....	93
4.6.14. 4-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (175)'in sentezi.....	94
4.6.15. 1-Brom-4-(4-(<i>tert</i> -bütildifenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (174)'ün sentezi.....	95
4.6.16. (4-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)fenil)-2-oksobütil)trifenilfosfonyum bromür (173)'ün sentezi.....	97
4.6.17. Fosforan 172'nin sentezi	97
4.6.18. (<i>E</i>)-7-(3,4-Bis(metoksimetoksi)fenil)-1-(4-(<i>tert</i> -bütildifenilsililoksi) fenil)hept-4-en-3-on (167)'nin sentezi.....	98
4.6.19. (<i>E</i>)-7-(3,4-Bis(metoksimetoksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (177)'nin sentezi.....	99
4.5.20. (<i>E</i>)-7-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (81)'in sentezi.....	100
4.6.21. 3,4-Dihidroksi-5-metoksibenzoik asit (184)'ün sentezi.....	101
4.6.22. Metil 3,4-dihidroksi-5-metoksibenzoat (183)'ün sentezi.....	102
4.6.23. Metil 3-metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)benzoat (182)'nin sentezi	103
4.6.24. 3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)benzaldehit (181)'in sentezi.....	104
4.6.25. (<i>E/Z</i>)-3-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilaldehit (180)'in sentezi.....	105
4.6.26. 3-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)propanal (179)'un sentezi.....	105
4.6.27. (<i>E</i>)-7-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (178)'in sentezi.....	106
4.6.28. (<i>E</i>)-7-(3,4-Dihidroksi-5-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (74)'ün sentezi.....	107
4.6.29. 3-Fenilpropanal (187)'nin sentezi	108
4.6.30. (<i>E</i>)-1,7-Difenihept-4-en-3-on (82)'nin sentezi.....	109
4.6.31. Benziltrifenilfosfonyum bromür (191)'in sentezi	110
4.6.32. (<i>E/Z</i>)-2-Stirilfuran (190)'in sentezi	110
4.6.33. 2-Fenetilfuran (189)'un sentezi	111
4.6.34. 2-Benzil-5-fenetilfuran (83)'ün sentezi.....	112
4.6.35. (5-Fenetilfuran-2-il)(fenil)metanon (202)'nin sentezi.....	113
4.6.36. 2-Benzil-5-fenetilfuran (83)'ün sentezi.....	114
4.6.37. 4-((<i>tert</i> -Bütildifenisilil)oksi)-3-metoksibenzaldehit (197)'nin sentezi	114

4.6.38. 4-((<i>tert</i> -Bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksi benzil alkol (196)'nın sentezi.....	115
4.6.39. 4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)-3-metoksi benzil iyodür (195)'in sentezi	116
4.6.40. 4-((<i>tert</i> -Bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksibenzoik asit (203)'ün sentezi.....	117
4.6.41. 4-((<i>tert</i> -Bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksibenzoil klorür (199)'un sentezi	118
4.6.42. 4-Asetoksi-3-metoksi benzaldehit (204)'ün sentezi.....	119
4.6.43. 4-Asetoksi-3-metoksibenzoik asit (205)'in sentezi	120
4.6.44. 4-Asetoksi-3-metoksi benzoil klorür (206)'nın sentezi.....	121
4.6.45. (5-fenetilfuran-2-il) (4-asetoksi-3-metoksi fenil) metanon (207)'nin sentezi.....	121
4.6.46. 2-(4-Asetoksi-3-metoksibenzil)5-fenetilfuran (208)'in sentezi	122
4.6.47. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-5-fenetilfuran (84)'ün sentezi	123
4.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	124
4.7.1. 80, 81, 82 ve 202 bileşiklerinin sitotoksosite test sistemi	124
4.7.2. 80, 81, 82 ve 202 bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları	126
4.7.4. Diarilheptanoid 74 ve 84 bileşiklerinin sitotoksosite test sistemi.....	127
4.7.5. Diarilheptanoid 74 ve 84 bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları	129
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	131
5.1. (<i>E</i>)-7-(4-Hidroksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (80)'in Toplam Sentezi.....	131
5.2. (<i>E</i>)-7-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (81)'in Toplam Sentezi	133
5.3. (<i>E</i>)-7-(3,4-Dihidroksi-5-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (74)'ün Toplam Sentezi.....	135
5.4. (<i>E</i>)-1,7-Difenihept-4-en-3-on (82)'nin Toplam Sentezi.....	136
5.5. 2-Benzil-5-fenetilfuran (83)'ün Sentezi	137
5.6. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-5-fenetilfuran (84)'ün Sentezi	138
KAYNAKLAR	142
EKLER.....	150
EK 1.....	150
ÖZGEÇMİŞ	228

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİ

Ac ₂ O	Asetik anhidrit
AcCl	Asetil klorür
AcOH	Asetik asit
bd	Geniş dublet
bs	Geniş singlet
d	Dublet
DBU	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-en
dd	Dubletin dubleti
DEPC	Dietil fosforosiyanidat
DIBAL-H	Diizobütil alüminyum hidrür
dm	Dubletin multipli
DMF	N,N-Dimetil formamit
dt	Dubletin tripleti
ED ₅₀	Populasyonun yarısında (%50) etkili olan doz
Et ₂ O	Dietil eter
Et ₃ SiH	Trietil silil hidrür
EtOAc	Etil asetat
G.S.K.	Geri soğutucu altında kaynatma
IC ₅₀	%50 inhibisyon için gerekli derişim
İTK	İnce tabaka kromatografisi
m	Multipli
MOMCl	Metoksimetil klorür
NCI	Ulusal Kanseri Enstitüsü
PPTS	Piridinyum <i>p</i> -toluensülfonat
PTSA	<i>p</i> -Toluen sülfonik asit
q	Kuartet
s	Singlet
SH	Standart hata
t	Triplet

TBAF	Tetra bütıl amonyum florür
TBDPSCl	<i>tert</i> -Bütildifenil silil klorür
^t BuONO	<i>tert</i> -Bütıl nitrit
THF	Tetrahidrofuran
Tl(OCOCF ₃) ₃	Talyum tris(trifloroasetat)
TMSCl	Trimetil silil klorür
TsCl	<i>p</i> -Toluensülfonil klorür

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Diarilheptanoidlerin sınıflandırılması.....	2
Şekil 1.2. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlerin genel yapıları.....	2
Şekil 1.3. Doğadan izole edilen bazı fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler	3
Şekil 1.4. Fenolik lineer diarilheptanoidlerin genel yapıları.....	4
Şekil 1.5. Hirsunin (9) bileşiğinin yapısı	5
Şekil 1.6. Doğadan izole edilen bazı fenolik lineer diarilheptanoidler.....	6
Şekil 1.7. Makrosiklik biarilheptanoidlerin genel yapıları	7
Şekil 1.8. Doğadan izole edilen bazı makrosiklik biarilheptanoidler	7
Şekil 1.9. Makrosiklik diaril eter heptanoidlerin genel yapıları	8
Şekil 1.10. Doğadan izole edilen bazı makrosiklik diaril eter heptanoidler	9
Şekil 1.11. C ₇ zinciri halkalaşmış diarilheptanoid (+)-centrolobin (32a) ve (-)- centrolobin (32b).....	10
Şekil 1.12. Trisüstitüe tetrahidropiran halkası içeren C ₇ zinciri halkalaşmış beş diarilheptanoid.....	10
Şekil 1.13. Trisüstitüe tetrahidrofuran halkası içeren diarilheptanoid renealtin A (38a) ve B (38b)	11
Şekil 1.14. Siklokurkumin (39) bileşiğinin yapısı	11
Şekil 1.15. Cassumunin A (40), B (41) ve C (42) bileşiklerinin yapıları	12
Şekil 1.16. Cassumunarin A (43), B (44) ve C (45) bileşiklerinin yapıları	12
Şekil 1.17. Calyxin A (46), B (47) ve 3- <i>epi</i> -calyxin B (48) bileşiklerinin yapıları	13
Şekil 1.18. Blepharocalyxin A (49) ve B (50) bileşiklerinin yapıları	14
Şekil 1.19. Kurkumin (10)'un keto-enol tautomerisi.....	14
Şekil 1.20. Diarilheptanoid 51, 52 ve 53'ün yapıları	16
Şekil 1.21. Diarilheptanoid 54, 55, 56 ve hirsutanon (57)'nin yapıları	16
Şekil 1.22. Blepharocalyxin D (58), blepharocalyxin E (59) ve 5-florourasil (60)'ın yapıları.....	17
Şekil 1.23. Biyoaktivitesi incelenen makrosiklik diarilheptanoidler	18
Şekil 1.24. Shin ve grubu tarafından antiemetik aktivitesi incelenen diarilheptanoidler	19

Şekil 1.25. Antiemetik aktivite gösteren katsumadain A (68) ve katsumadain B (69)...	19
Şekil 1.26. Fitoöstrojen aktivite gösteren üç diarilheptanoid ve genistein (73) bileşikleri.....	20
Şekil 1.27. Antibakteriyel aktivite gösteren diarilheptanoid 74, 75 ve 76 bileşikleri.....	21
Şekil 1.28. Antioksidatif aktivite gösteren kurkumin (10), 77 ve 78 bileşikleri.....	22
Şekil 1.29. Antioksidatif aktivite gösteren diarilheptanoid 79	22
Şekil 1.30. Tez kapsamında toplam sentezi hedeflenen altı doğal ürün diarilheptanoid bileşiği	23
Şekil 2.1. Lineer diarilheptanoid serisinde C ₇ zincirinde oksijen atomunun sayısı ve konumu.....	25
Şekil 2.2. Lampe (1918) tarafından yapılan kurkumin (10)'un ilk sentezi.....	26
Şekil 2.3. Henley-Smith <i>et al.</i> (1980) geliştirmiş oldukları [C ₄ +C ₃] sentez stratejisi	27
Şekil 2.4. Sakakibara <i>et al.</i> (1972) tarafından Wittig reaksiyonu üzerinden geliştirilen [C ₄ +C ₃] sentez stratejisi	28
Şekil 2.5. Wittig-Horner reaksiyonu ile [C ₄ +C ₃] sentez stratejisi	29
Şekil 2.6. Kato <i>et. al</i> (1984) tarafından diarilheptanoid 82'nin [C ₅ +C ₂] sentez stratejisiyle ilk toplam sentezi	31
Şekil 2.7. Itokawa <i>et al.</i> (1983) tarafından [C ₆ +C ₁] sentez stratejisiyle yakuchinone-A (125) ve yakuchinone-B (124)'ün sentezi	32
Şekil 2.8. Pabon (1964) tarafından geliştirilen sentez yöntemi ile kurkumin (10)'un sentezi.....	33
Şekil 2.9. Kurkumin (10)'un sentezinde kullanılan yöntemin bor kompleksi üzerinden yürüdüğü varsayılan reaksiyon mekanizması.....	34
Şekil 2.10. C ₄ zinciri süstitüe ve simetrik olmayan kurkuminoidlerin sentezi	35
Şekil 2.11. Nichols <i>et al.</i> (2006) mikrodalga destekli kurkuminoidlerin sentezi	35
Şekil 2.12. Siklik diarilheptanoidlerin sentezi için retrosentetik yaklaşım.....	36
Şekil 2.13. Semmelhack ve grubu tarafından geliştirilen nikel (0) katalizli siklizasyon yöntemi.....	37
Şekil 2.14. Semmelhack ve grubu tarafından gerçekleştirilen alnusun (18)'in sentezi ..	38
Şekil 2.15. Dibenzilmirikanon (139)'un fotosiklizasyon yöntemi ile sentezi	39
Şekil 2.16. 15 üyeli <i>m,p</i> -siklofan 142 bileşiğinin intramoleküler yükseltgen eşleşme yöntemiyle sentezi.....	40

Şekil 2.17. Keserü ve grubu tarafından gerçekleştirilen garuganın III (30) bileşiğinin sentezi.....	41
Şekil 2.18. Keserü ve grubu tarafından gerçekleştirilen acerogenin C (28) bileşiğinin sentezi.....	42
Şekil 2.19. Wang ve grubu tarafından gerçekleştirilen (±)-galeon (25) ve (±)-pterocarine (29) bileşiklerinin ilk toplam sentezi	43
Şekil 2.20. <i>m,p</i> -Siklofan biaril eter heptanoidlerin S _N Ar reaksiyonu için yapılan retrosentez analiz planı.....	43
Şekil 2.21. Gonzalez ve Zhu tarafından gerçekleştirilen acerogenin C (28) ve aceroside IV (31)'in sentezi	45
Şekil 3.1. Toplam sentezi hedeflenen altı diarilheptanoid.....	46
Şekil 3.2. Doğal ürün (<i>E</i>)-7-(4-hidroksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (80)'in retrosentetik analizi ve sentez planı.....	47
Şekil 3.3. (<i>E</i>)-Metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (164)'ün sentezi	48
Şekil 3.4. Metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (163)'ün sentezi.....	48
Şekil 3.5. Metil 3-(4-(<i>tert</i> -bütil difenilsililoksi)fenil)propanoat (162)'nin sentezi.....	49
Şekil 3.6. 3-(4-(<i>tert</i> -Bütil difenilsililoksi)fenil)propanal (161)'in sentezi.....	50
Şekil 3.7. 1-Brom-4-fenilbütan-2-on (103)'ün sentezi	50
Şekil 3.8. (2-Okso-4-fenilbütil)trifenilfosfonyum bromür (104)'ün sentezi	51
Şekil 3.9. Fosforan 105'in sentezi	51
Şekil 3.10. (<i>E</i>)-7-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)fenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (160)'in sentezi.....	52
Şekil 3.11. (<i>E</i>)-7-(4-Hidroksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (80)'in sentezi	52
Şekil 3.12. (<i>E</i>)-7-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (81)'in retrosentetik analizi ve sentez planı	54
Şekil 3.13. (<i>E</i>)-Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (170)'in sentezi.....	55
Şekil 3.14. Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)propanoat (108)'in sentezi.....	55
Şekil 3.15. Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanoat (169)'un sentezi	56
Şekil 3.16. 3-(3,4-Bis(metoksimetoksi)fenil)propanal (168)'in sentezi	56
Şekil 3.17. 4-(4-(<i>tert</i> -Bütil difenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (175)'in sentezi	57
Şekil 3.18. 1-Brom-4-(4-(<i>tert</i> -bütildifenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (174)'ün sentezi ...	57

Şekil 3.19. (E)-7-(3,4-Bis(metoksimetoksi)fenil)-1-(4-(<i>tert</i> -bütildifenilsililoksi)fenil)hept-4-en-3-on (167)’nin sentezi	58
Şekil 3.20. (E)-7-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (81)’in sentezi.....	59
Şekil 3.21. (E)-7-(3,4-Dihidroksi-5-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (74)’ün retrosentetik analizi ve sentez planı	60
Şekil 3.22. 3,4-Dihidroksi-5-metoksibenzoik asit (184)’ün sentezi	61
Şekil 3.23. 3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)benzaldehit (181)’in sentezi.....	62
Şekil 3.24. 3-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)propanal (179)’un sentezi	63
Şekil 3.25. (E)-7-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (178)’in sentezi.....	64
Şekil 3.26. (E)-7-(3,4-Dihidroksi-5-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (74)’ün sentezi.....	64
Şekil 3.27. (E)-1,7-Difenilhept-4-en-3-on (82)’nin retrosentetik analizi ve sentez planı.....	65
Şekil 3.28. (E)-1,7-Difenilhept-4-en-3-on (82)’nin sentezi	66
Şekil 3.29. 2-Benzil-5-fenetilfuran (83)’ün retrosentetik analizi ve sentez planı.....	67
Şekil 3.30. 2-Fenetilfuran (189)’un sentezi	68
Şekil 3.31. Doğal ürün 83 ’ün alkilasyon yöntemi ile sentez planı	69
Şekil 3.32. 2-Benzil-5-fenetilfuran (83)’ün sentezi	69
Şekil 3.33. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-5-fenetilfuran (84)’ün retrosentetik analizi ve sentez planı	70
Şekil 3.34. Doğal ürün 84 ’ün alkilasyon yöntemi ile sentez planı	71
Şekil 3.35. 4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)-3-metoksi benzil iyodür (195)’in sentezi	72
Şekil 3.36. 194 bileşiği için alkilasyon denemesi	73
Şekil 3.37. Doğal ürün 84 için alternatif sentez planı.....	74
Şekil 3.38. 198 bileşiğinin sentezi için katılma reaksiyonu denemesi.....	74
Şekil 3.39. Doğal ürün 84 bileşiğinin Friedel-Crafts açılma reaksiyonu ile sentez planı.....	75
Şekil 3.40. Doğal ürün 83 ’ün alternatif yöntemle ikinci sentezi	76
Şekil 3.41. 4-((<i>tert</i> -Bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksibenzoil klorür (199)’un sentezi.....	77

Şekil 3.42. Diaril keton 200 bileşiğinin sentezi için Friedel-Crafts açılleme reaksiyonu denemesi	77
Şekil 3.43. 4-Asetoksi-3-metoksi benzoil klorür (206)'nın sentezi	78
Şekil 3.44. Diaril keton 207 bileşiğinin Friedel-Crafts açılleme reaksiyonu ile sentezi.....	79
Şekil 3.45. Diarilheptanoid 208 bileşiğinin sentezi	80
Şekil 3.46. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-5-fenetilfuran (84)'ün sentezi	80
Şekil 5.1. Aldehit 161 'in sentezi.....	131
Şekil 5.2. Fosforan 105 'in sentezi	132
Şekil 5.3. Diarilheptanoid 80 'in sentezi.....	133
Şekil 5.4. Aldehit 168 'in sentezi.....	133
Şekil 5.5. Fosforan 172 'nin sentezi.....	134
Şekil 5.6. Diarilheptanoid 81 'in sentezi.....	134
Şekil 5.7. Aldehit 179 'un sentezi.....	135
Şekil 5.8. Diarilheptanoid 74 'ün sentezi.....	136
Şekil 5.9. Diarilheptanoid 82 'nin sentezi.....	137
Şekil 5.10. Diarilheptanoid 83 'ün sentezi.....	138
Şekil 5.11. Benzoil klorür 206 'nın sentezi.....	139
Şekil 5.12. Diarilheptanoid 84 'ün sentezi.....	139

ÇİZELGELER DİZİNİ

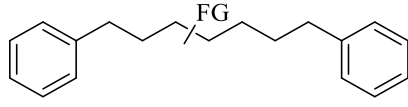
Çizelge 4.1. 80, 81, 82 ve 202 test maddelerinin insan kanser hücreleri ve normal fibroblast hücreler üzerine olan sitotoksik etkileri	126
Çizelge 4.2. 80, 81, 82 ve 202 bileşiklerinin insan kanser hücrelerinde selektive indeksi (Sİ).....	127
Çizelge 4.3. Diarilheptanoid 74 ve 84 test maddelerinin insan kanser hücreleri ve normal fibroblast hücreler üzerine olan sitotoksik etkileri	129
Çizelge 4.4. Diarilheptanoid 74 ve 84 bileşiklerinin insan kanser hücrelerinde selektive indeksi (Sİ)	130

1. GİRİŞ

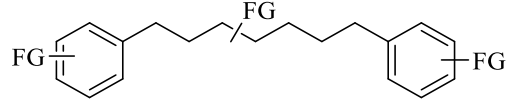
1.1. Diarilheptanoidler

Doğal ürünlerin özel ve yaygın bir sınıfını oluşturan diarilheptanoidler 1 ve 7 numaralı karbonlarında aril grupları içeren Ar-C₇-Ar yapısındaki bileşikler olup, günümüze kadar doğadan 400'ün üzerinde diariheptanoid bileşiği izole edilmiştir (Claeson *et al.* 1994; Claeson *et al.* 2002).

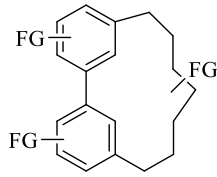
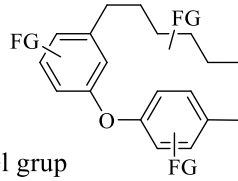
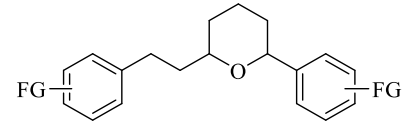
Diarilheptanoidlerin doğada sınırlı bir dağılımı söz konusudur. Aceraceae, Betulaceae, Burseraceae, Casuarinaceae, Fabaceae, Myricaceae ve Zingiberaceae olmak üzere 7 farklı bitki familyasında bulunmaktadır. Bu bitki familyaları içerisinde diarilheptanoidlerin en fazla dağılım gösterdiği familyalar Zingiberaceae ve Betulaceae'dır. Diarilheptanoidler fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler, fenolik lineer diarilheptanoidler, makrosiklik biarilheptanoidler, makrosiklik diaril eter heptanoidler ve C₇ zinciri halkalaşmış diarilheptanoidler olmak üzere 5 farklı grupta değerlendirilmektedir (Claeson *et al.* 1994). Son yıllarda bu beş farklı grubun dışında "kompleks diarilheptanoidler" başlığı altında yeni bir grup oluşturulmaktadır. Beş farklı grupta değerlendirilen diarilheptanoidlerin genel yapıları Şekil 1.1'de görülmektedir.



Fenolik olmayan lineer diarilheptanoid



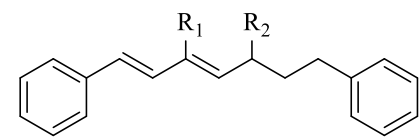
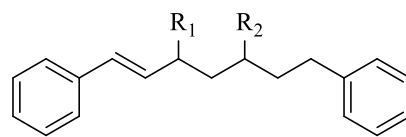
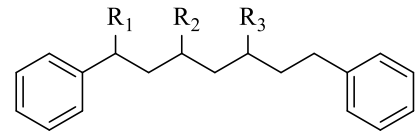
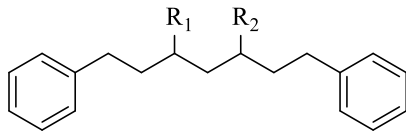
Fenolik lineer diarilheptanoid

Makrosiklik
diarilheptanoidMakrosiklik diaril
eter heptanoid C_7 zinciri halkalaşmış
biarilheptanoid

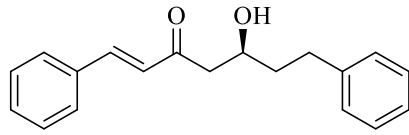
FG=Fonksiyonel grup

Şekil 1.1. Diarilheptanoidlerin sınıflandırılması**1.1.1. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler**

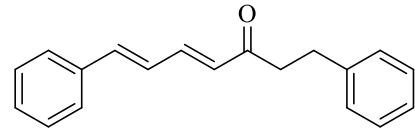
Diarilheptanoidlerin bu tipi sadece Zingiberaceae ve Betulaceae familyalarından izole edilmektedir. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler, C_7 zincirinde 3, 5 veya 1, 3, 5 konumlarında hidroksi, metoksi veya karbonil fonksiyonel gruplarını taşırlar. Aynı zamanda C_7 zinciri tamamen hidrokarbon olabildiği gibi çift bağ taşıyan örnekleri de mevcuttur. Şimdiye kadar yapılan izolasyon çalışmalarında fenolik olmayan diarilheptanoidlerin glikoz birimi taşıyan herhangi bir türü rapor edilmemiştir (Şekil 1.2).

**Şekil 1.2.** Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlerin genel yapıları

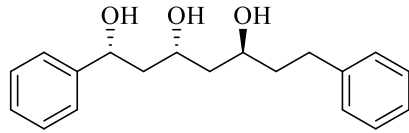
Bu gruba giren diarilheptanoidlerin ilk örneği Asakawa *et al.* (1969) tarafından 1969 yılında izole edilen yashabushiketol (**1**) bileşiğidir. Şekil 1.3'te doğadan izole edilen bazı fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlerin örnekleri görülmektedir.



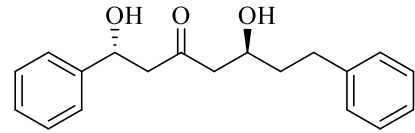
Yashabushiketol (**1**)



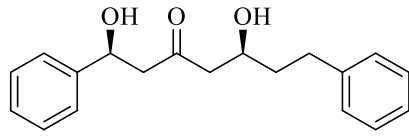
Alnuston (**2**)



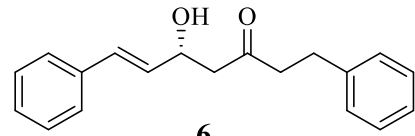
Yashabushitriol (**3**)



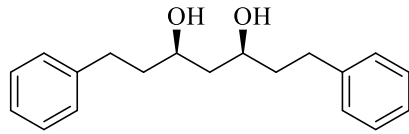
Yashabushiketodiol A (**4**)



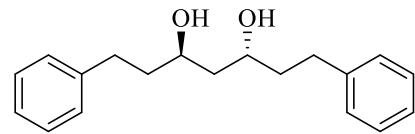
Yashabushiketodiol B (**5**)



6



Yashabushidiol A (**7**)



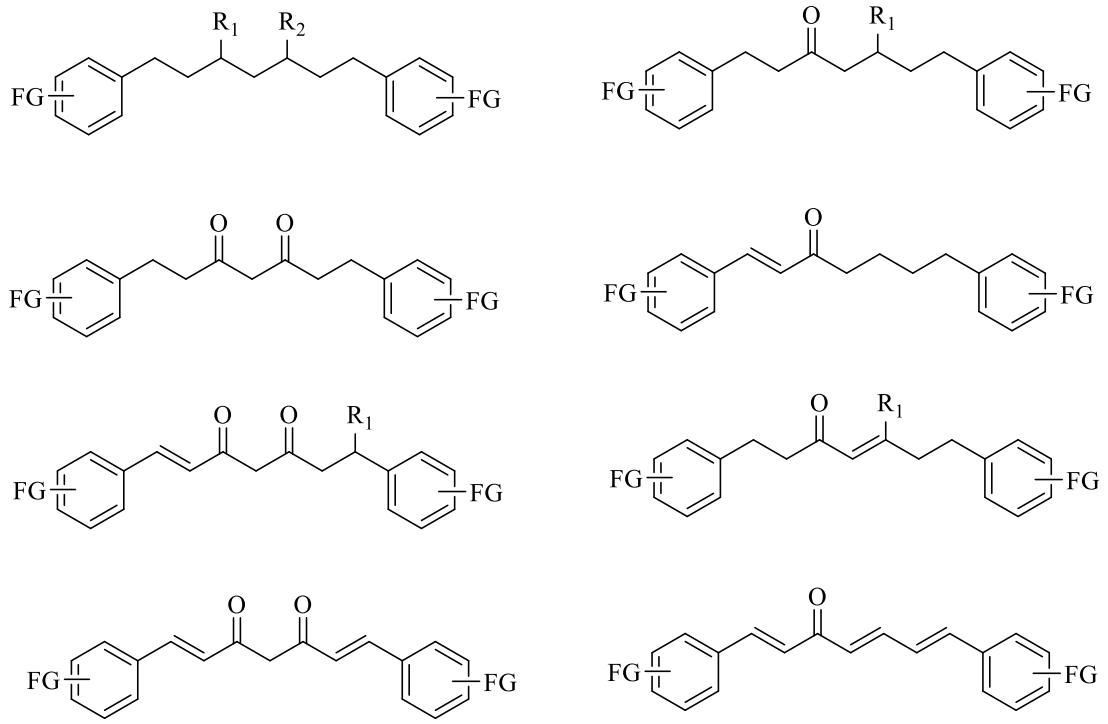
Yashabushidiol B (**8**)

Şekil 1.3. Doğadan izole edilen bazı fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler

1.1.2. Fenolik lineer diarilheptanoidler

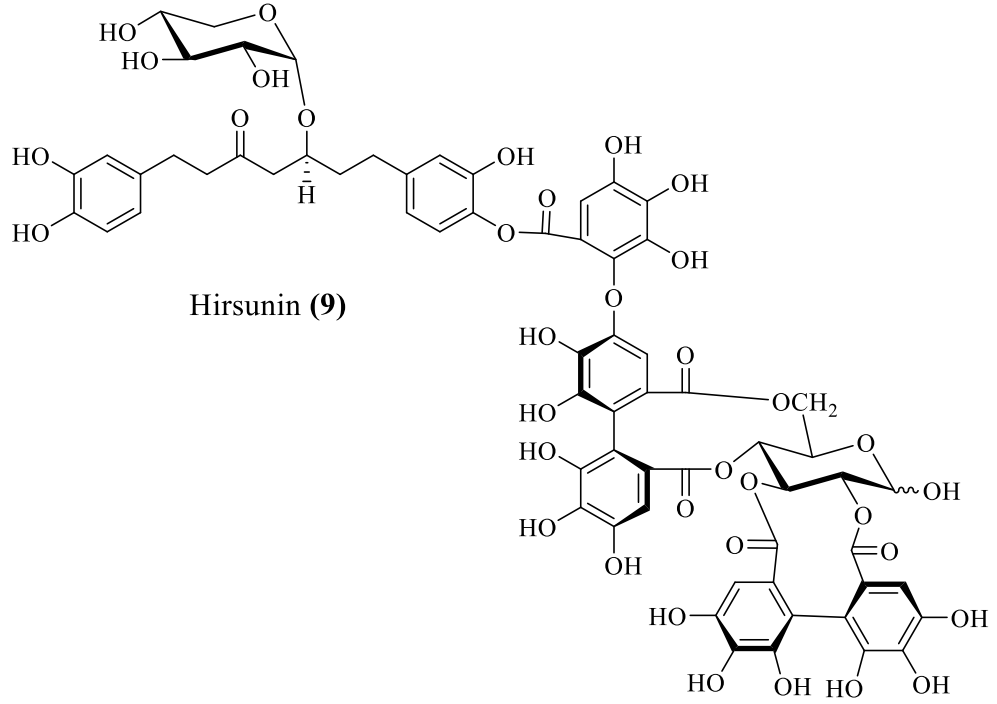
Fenolik lineer diarilheptanoidlerin büyük çoğunluğu Zingiberaceae ve Betulaceae familyalarından izole edilmesine rağmen Aceraceae ve Fabaceae familyalarından izole edilen örnekleri de vardır. Bu grupta değerlendirilen diarilheptanoidler, C₇ zincirinin 3 nolu pozisyonunda oksijen fonksiyonel grupları (-OH, -OMe, C=O) içermelerinin yanı sıra en az aril gruplarının birinde *p* ve/veya *m* pozisyonlarında -OH veya -OMe

fonksiyonel grubu içeren yapılardır. Aynı zamanda C₇ zinciri tamamen hidrokarbon olabildiği gibi çift bağ da taşıyabilmektedir. Şekil 1.4'te fenolik lineer diarilheptanoidlerin genel yapıları görülmektedir.



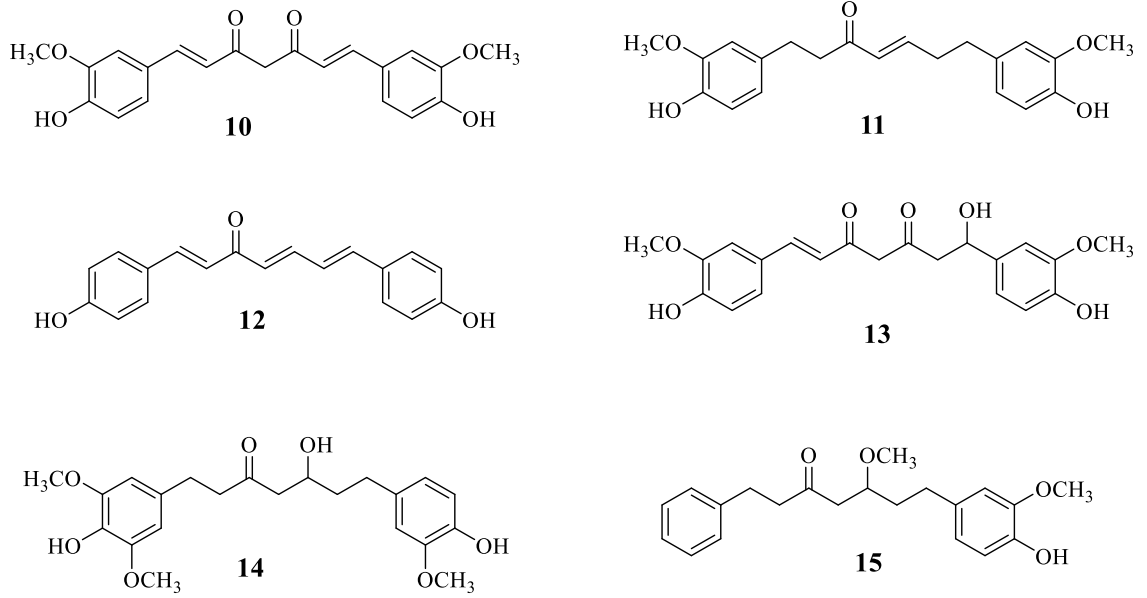
Şekil 1.4. Fenolik lineer diarilheptanoidlerin genel yapıları

Diarilheptanoidlerin bu tipinde literatürde C₇ zincirinde glikoz birimi taşıyan örnekler de mevcuttur. *Alnus hirsuta* var. *microphylla* (Nakai) Tatew'in yapraklarından izole edilen hirsunin (**9**) bileşiği Lee *et al.* (1992) tarafından tanımlanmıştır. Hirsunin (**9**) bileşiği C₇ zincirinde glikoz bulundurmasının yanı sıra aril kısmında ellagitannin (praecoxin A) birimini de bulunduran fenolik lineer diarilheptanoidlerin sıradışı örnekleri arasında sayılmaktadır (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Hirsunin (9) bileşiğinin yapısı

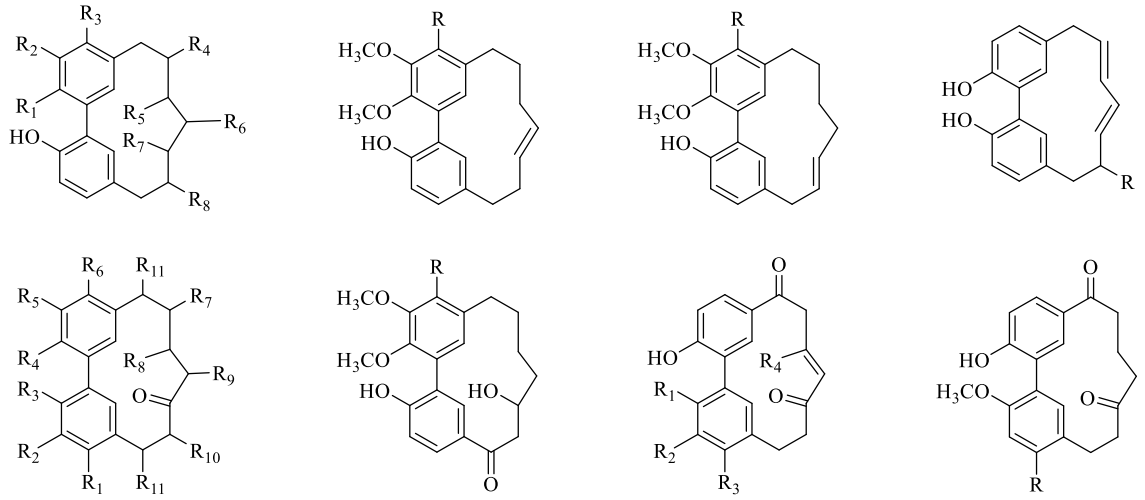
Doğadan saflaştırılan ilk molekül olan kurkumin (**10**), *Curcuma longa* L.'den (turmeric) 1815 yılında Vogel ve Pelletier tarafından izole edilmiştir (Claeson *et al.* 1994). Biyolojik aktivite bakımından yoğun bir araştırma sahasına sahip olan kurkumin (**10**) da fenolik lineer diarilheptanoidlerin tipik bir örneğidir. Şekil 1.6'da doğadan izole edilen kurkumin (**10**) ve bazı fenolik lineer diarilheptanoidlerin örnekleri görülmektedir.



Şekil 1.6. Doğadan izole edilen bazı fenolik lineer diarilheptanoidler

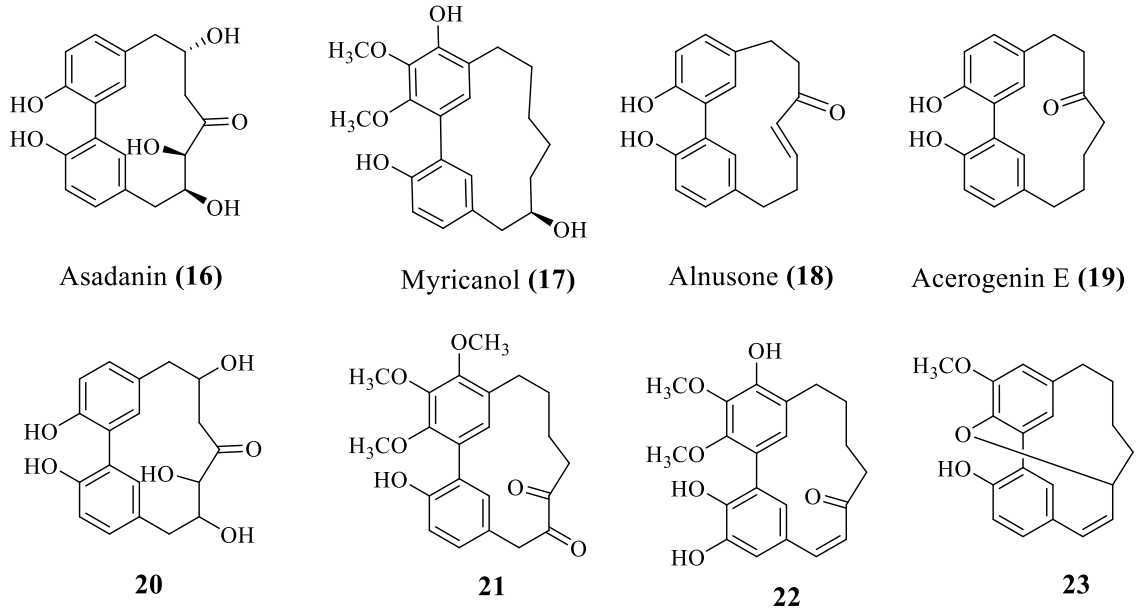
1.1.3. Makrosiklik biarilheptanoidler

Makrosiklik biarilheptanoidlerin büyük çoğunluğu Betulaceae ve Myricaceae'dan izole edilmekle birlikte Casuarinaceae (Kaneda *et al.* 1990) ve Burseraceae (Venkatraman *et al.* 1993) familyalarından rapor edilen örnekleri de vardır. *m,m*-Köprüsüyle iki aromatik halkayı birbirine bağlayan C₇ zinciri tamamen hidrokarbondan oluşabildiği gibi çift bağ da taşıyabilmektedir. Ayrıca C₇ zincirinde ve/veya aril halkalarında glikoz birimi taşıyan örnekleri de mevcuttur (Claeson *et al.* 1994). Şekil 1.7'de makrosiklik biarilheptanoidlerin genel yapıları görülmektedir (Lv and She 2010).



Şekil 1.7. Makrosiklik biarilheptanoidlerin genel yapıları

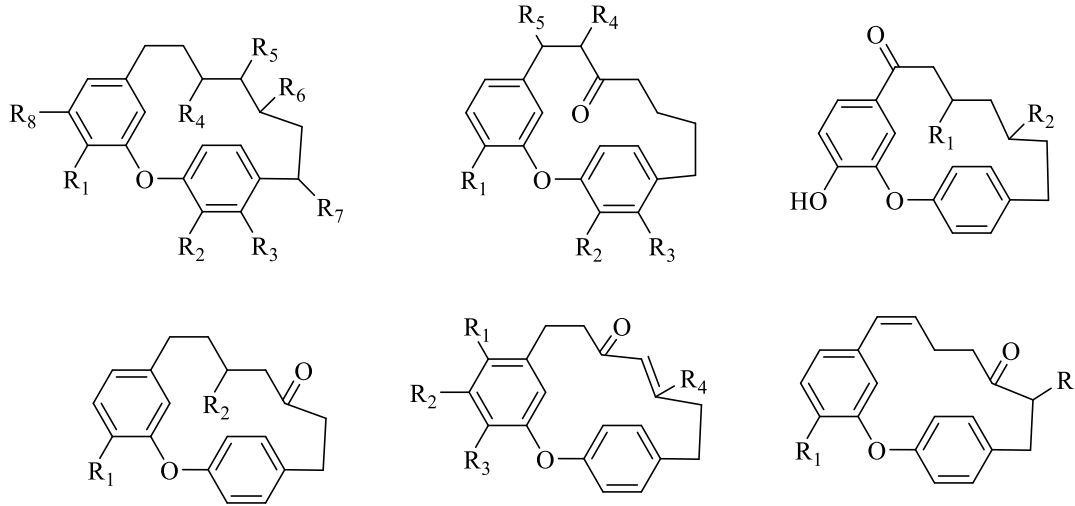
m,m-Köprülü makrosiklik biarilheptanoidlerin ilk örneği olan asadanin (**16**) 1965 yılında Yasue tarafından tanımlanmıştır (Claeson *et al.* 1994). Şekil 1.8’de asadanin (**16**) ve bazı makrosiklik biarilheptanoidlerin örnekleri görülmektedir.



Şekil 1.8. Doğadan izole edilen bazı makrosiklik biarilheptanoidler

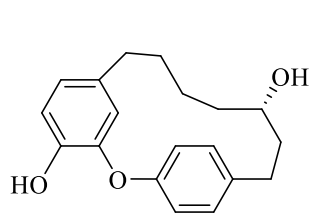
1.1.4. Makrosiklik diaril eter heptanoidler

Makrosiklik diaril eter heptanoidler Aceraceae, Burseraceae ve Myricaceae familyalarından izole edilmektedir. Makrosiklik diaril eter heptanoidler 15 üyeli *m-p* siklofan yapısındadır. *m,p*-Köprüsüyle iki aromatik halkayı birbirine bağlayan C₇ zinciri tamamen hidrokarbondan oluşabildiği gibi çift bağ da taşıyabilmektedir. Ayrıca C₇ zincirinde ve/veya aril gruplarının glikoz birimi taşıyan örnekleri de mevcuttur (Claeson *et al.* 1994). Şekil 1.9’da makrosiklik diaril eter heptanoidlerin genel yapıları görülmektedir (Lv and She 2010).

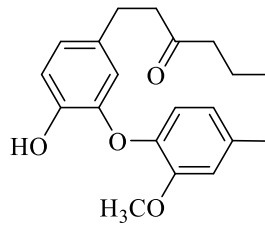


Şekil 1.9. Makrosiklik diaril eter heptanoidlerin genel yapıları

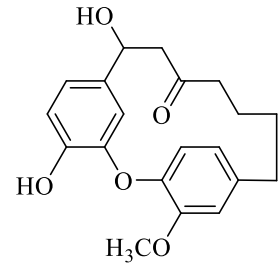
Acer nikoense Maxim’dan (Nagai *et al.* 1976) izole edilen *m-p* siklofan acerogenin A (**24**) ve *Myrica gale* L.’den (Malterud *et al.* 1976) izole edilen (±)-galeon (**25**) ve hidroksi galeon (**26**), makrosiklik diaril eter heptanoidlerin literatürdeki ilk örnekleridir. Şekil 1.10’da acerogenin A (**24**), (±)-galeon (**25**), hidroksi galeon (**26**) ve bazı makrosiklik diaril eter heptanoidlerin örnekleri görülmektedir.



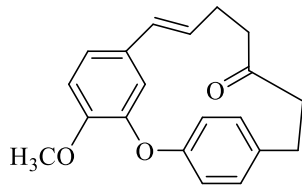
Acerogenin A (24)



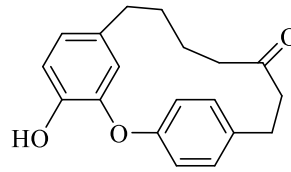
(±)-Galeon (25)



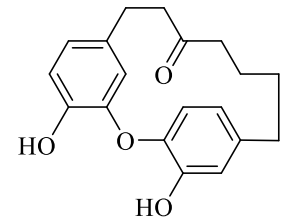
Hidroksigaleon (26)



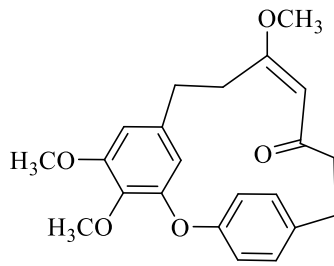
Ovalifoliolatin (27)



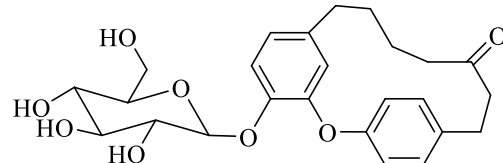
Acerogenin C (28)



(±)-Pterocarine (29)



Garuganin III (30)



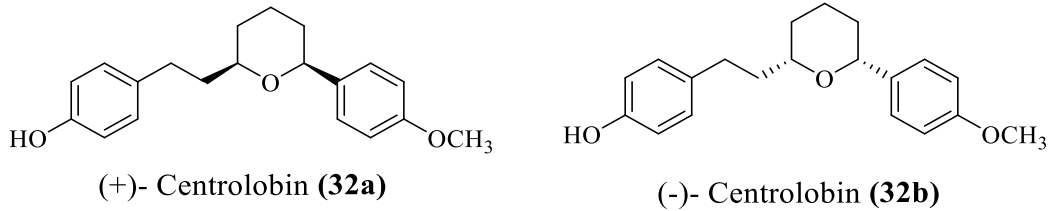
Aceroside IV (31)

Şekil 1.10. Doğadan izole edilen bazı makrosiklik diaril eter heptanoidler

1.1.5. C₇ zinciri halkalaşmış diarilheptanoidler

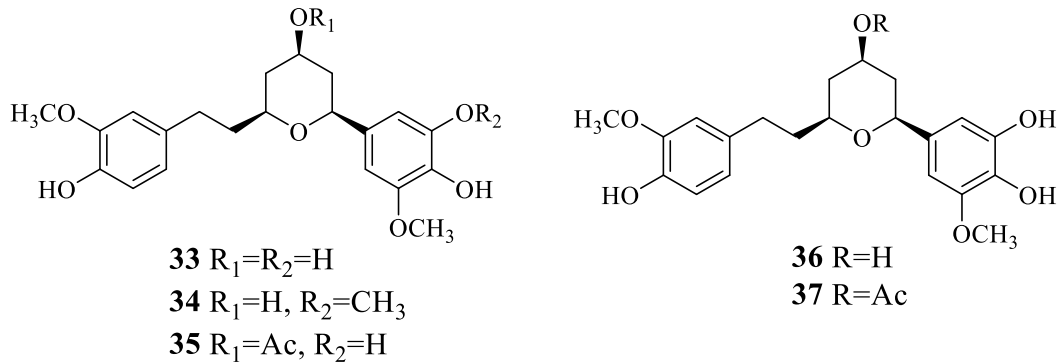
İzole edilen diarilheptanoidler içinde sayıca en küçük grubu C₇ zincirinden halkalaşmış olan diarilheptanoidler oluşturur. Galeffi ve grubu tarafından 1964 yılında tanımlanan (+)-centrolabin (32a) bu gruba giren diarilheptanoidlerin ilk örneği olarak rapor edilmiştir ve yine aynı grup tarafından rasemik sentezi gerçekleştirilmiştir (Claeson *et al.* 1994). Tetrahidropiran birimi içeren diarilheptanoidler son dönemlerde geniş spektrumlu biyolojik aktivite göstermesi bakımından sentetik kimyada büyük bir ilgi toplamıştır. (-)-Centrolabin (32b)'nin ilk asimetrik toplam sentezi Colobert *et al.* (2002)

tarafından gerçekleştirilmiştir. Şekil 1.11’de (+)-centrolobin (**32a**) ve (-)-centrolobin (**32b**)’nin yapıları görülmektedir.



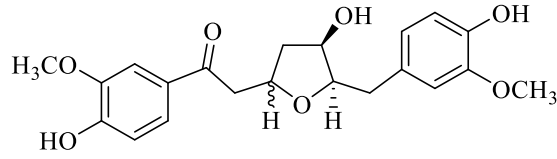
Şekil 1.11. C₇ zinciri halkalaşmış diarilheptanoid (+)-centrolobin (**32a**) ve (-)-centrolobin (**32b**)

Kikuzaki and Nakatani (1996), *Zingiber officinale* Roscoe’nin rizomlarından 2,4,6-trisüstitüe tetrahidro-2H-piranil kısmı içeren optikçe aktif beş diarilheptanoid bileşiği izole etmişlerdir (Şekil 1.12).



Şekil 1.12. Trisüstitüe tetrahidropiran halkası içeren C₇ zinciri halkalaşmış beş diarilheptanoid

Renealtin A (**38a**) ve B (**38b**) trisüstitüe tetrahidrofuran halkası içeren diarilheptanoidlerin ilk iki örneğidir. Sekiguchi *et al.* (2002), renealtin A (**38a**) ve B (**38b**)’yi *Reenalmia exaltata*’nın (Zingiberaceae) tohumlarından izole etmişlerdir. Renealtin A (**38a**) ve B (**38b**)’nin ilk asimetrik toplam sentezi 2006 yılında Katoh *et al.* (2006) tarafından gerçekleştirilmiştir. Şekil 1.13’de renealtin A (**38a**) ve B (**38b**)’nin yapısı görülmektedir.

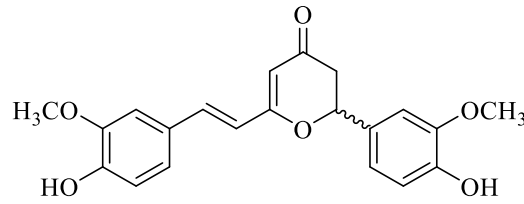


Renealtin A (**38a**): H-3 α

Renealtin B (**38b**): H-3 β

Şekil 1.13. Trisüstitüe tetrahidrofuran halkası içeren diarilheptanoid renealtin A (**38a**) ve B (**38b**)

Bir diğer C₇ zinciri halkalaşmış diaril heptanoid Kiuchi *et al.* (1993) tarafından tanımlanmıştır. Aynı grup, *Curcuma longa*'dan 2,6-disüstitüe dihidro-2H-piranil-4-on yapısında olan siklokurkumin (**39**)'u izole etmişlerdir (Şekil 1.14).



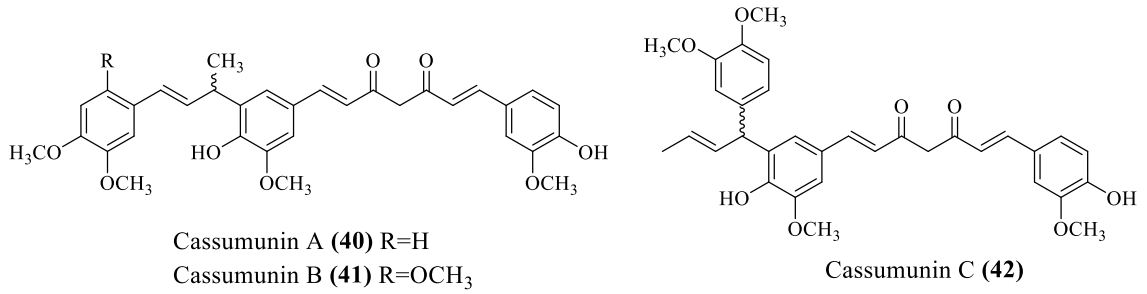
Siklokurkumin (**39**)

Şekil 1.14. Siklokurkumin (**39**) bileşiğinin yapısı

1.1.6. Kompleks diarilheptanoidler

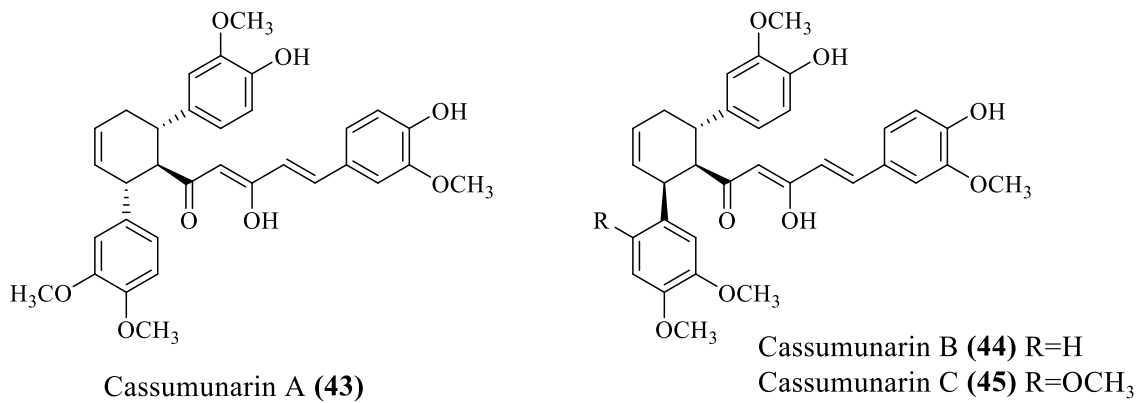
Diarilheptanoidlerin bu grubunda sıradışı diarilheptanoidler yer almaktadır. "Kompleks diarilheptanoidler" olarak değerlendirilen bu grubun üyeleri yapısal özellik bakımından birbirleriyle çok yakın benzerlik göstermezler. Kompleks diarilheptanoidler, son yıllarda yapılan biyolojik aktivite araştırmalarında göstermiş oldukları güçlü aktivite sonuçlarından dolayı diarilheptanoid kimyasının dikkat çeken konuları arasında yer almaktadır. Masuda *et al.* (1993), *Zingiber cassumunar*'ın rizomlarından cassumunin A (**40**), B (**41**) ve C (**42**) bileşiklerini izole etmişlerdir. Cassumunin A (**40**), B (**41**) ve C (**42**) bileşiklerinin antioksidan ve antienflamatuvar etkileri Masuda ve Jitoe tarafından incelenmiştir. Yapılan antioksidan ve antienflamatuvar aktivite çalışmalarında en güçlü

etkiyi cassumunin A (**40**)'ın gösterdiğini ve her üç bileşiğin antioksidan ve antienflamatuvar aktivitelerinin kurkumin (**10**)'dan daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (Masuda and Jitoe 1994). Şekil 1.15'de cassumunin A (**40**), B (**41**) ve C (**42**) bileşiklerinin yapıları görülmektedir.



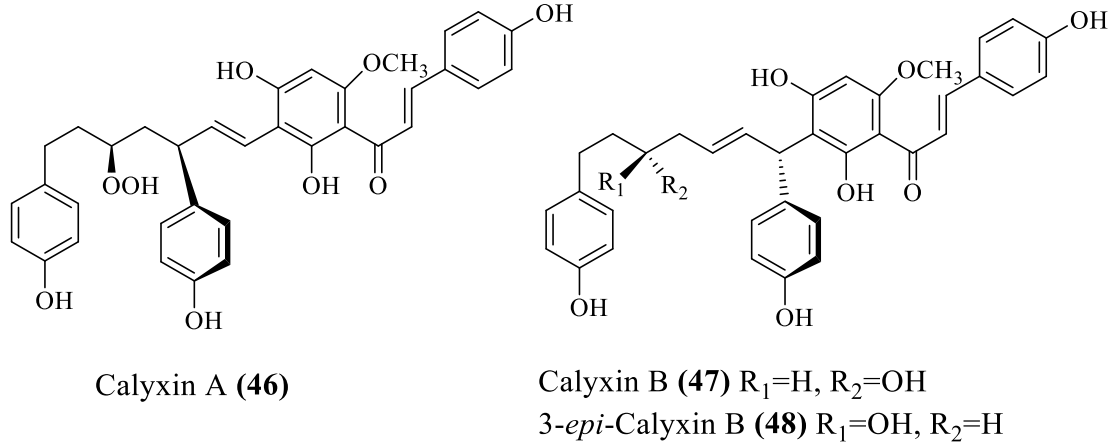
Şekil 1.15. Cassumunin A (**40**), B (**41**) ve C (**42**) bileşiklerinin yapıları

Masuda *et al.* (1995) tarafından *Zingiber cassumunar*'ın rizomlarından izole edilen bir başka kompleks diarilheptanoid serisi cassumunarin A (**43**), B (**44**) ve C (**45**) bileşikleridir. Yine aynı grup tarafından antioksidan ve antienflamatuvar aktiviteleri incelenerek her üç bileşiğin de antioksidan ve antienflamatuvar aktivitelerinin kurkumin (**10**)'dan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Şekil 1.16'da cassumunarin A (**43**), B (**44**) ve C (**45**) bileşiklerinin yapıları görülmektedir.



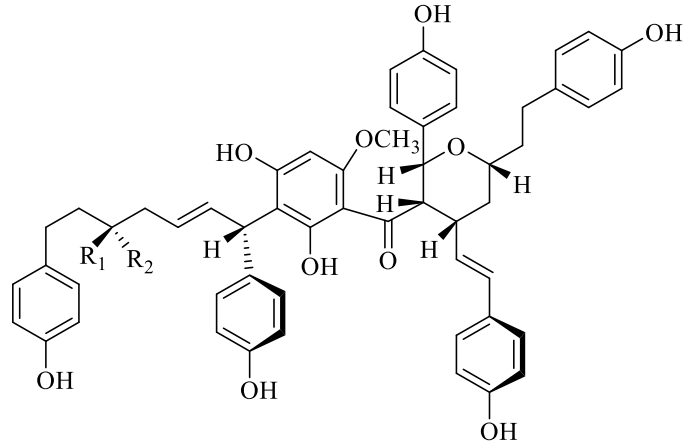
Şekil 1.16. Cassumunarin A (**43**), B (**44**) ve C (**45**) bileşiklerinin yapıları

Kadota *et al.* (1994), *Alpinia blepharocalyx* K. Schum.'un tohumlarından kompleks diarilheptanoid serisine ait calyxin A (**46**), B (**47**) ve 3-*epi*-calyxin B (**48**)'i izole etmişlerdir. Şekil 1.17'de calyxin A (**46**), B (**47**) ve 3-*epi*-calyxin B (**48**) bileşiklerinin yapıları görülmektedir.



Şekil 1.17. Calyxin A (**46**), B (**47**) ve 3-*epi*-calyxin B (**48**) bileşiklerinin yapıları

Kadota *et al.* (1996) tarafından *Alpinia blepharocalyx*'in tohumlarından kalkon birimi içeren blepharocalyxins A (**49**) ve B (**50**) bileşiklerini izole ederek her iki bileşiğin de nitrik oksit (NO) inhibe edici aktivitesinin olduğunu bildirmişlerdir. Şekil 1.18'de blepharocalyxin A (**49**) ve B (**50**) bileşiklerinin yapıları görülmektedir.



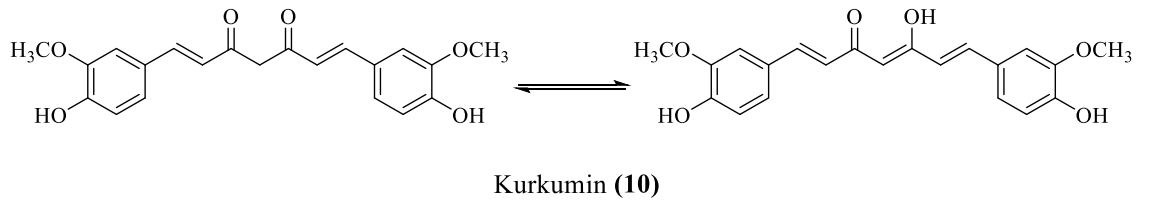
Blepharocalyxin A (**49**) $R_1=H$, $R_2=OH$

Blepharocalyxin B (**50**) $R_1=OH$, $R_2=H$

Şekil 1.18. Blepharocalyxin A (**49**) ve B (**50**) bileşiklerinin yapıları

1.3. Kurkumin

Kurkumin (**10**), *Curcuma longa*'dan (turmeric) 1815 yılında Vogel ve Pelletier tarafından izole edilmiştir. Kurkumin (**10**)'un ilk sentezi 1918 yılında Lampe tarafından gerçekleştirilmiştir (Lampe 1918). Şekil 1.19'da kurkumin (**10**)'un keto-enol tautomerik yapıları görülmektedir.



Şekil 1.19. Kurkumin (**10**)'un keto-enol tautomerisi

Biyolojik aktivite bakımından yoğun bir araştırma sahasına sahip olan kurkumin (**10**)'un, antioksidan, antienflamatuvar, antiülserojenik, antispazmotik, antihepatotoksik, antitümör, antibakteriyel ve antifungal gibi çok değişik biyolojik aktiviteler gösterdiği bildirilmektedir (Ammon and Wahl 1991). Özellikle son yıllarda kurkumin (**10**)'un

antikanser (Sharma *et al.* 2005), anti-HIV (Mazumder *et al.* 1997; De Clercq 2000) ve Alzheimer (Lim *et al.* 2001; Hucklenbroich *et al.* 2014) tedavisinde kullanımı üzerine araştırmalar yapılmıştır.

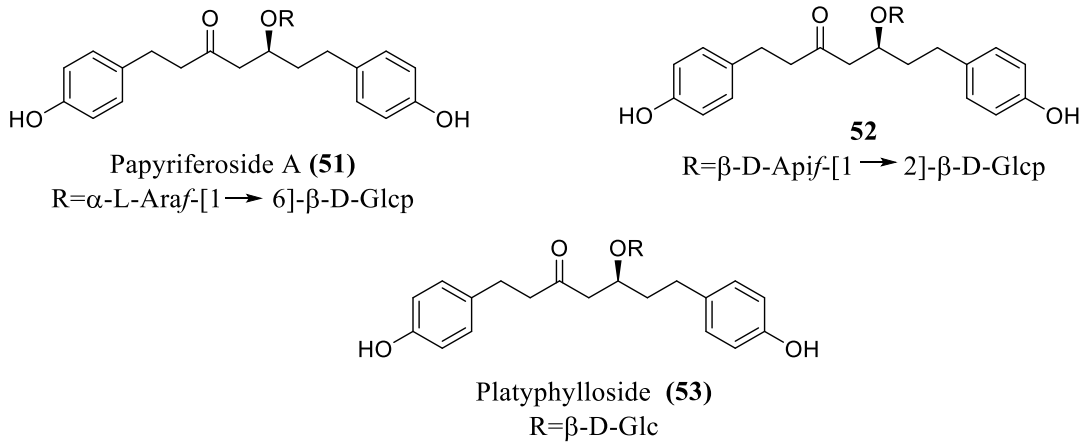
1.4. Diarilheptanoidlerin Biyoaktiviteleri

Diarilheptanoidler antiplatelet (Dong *et al.* 1998; Fan *et al.* 2007), antioksidatif (Yao *et al.* 2007), antiproliferatif (Ali *et al.* 2001), antiemetik (Shin *et al.* 2002), antihepatotoksik (Hikino *et al.* 1985), antienflamatuvar (Lee *et al.* 2006), 5 α -redüktaz inhibisyonu (Kim *et al.* 2003), pankreatik lipaz inhibisyonu (Shin *et al.* 2004), anti-HIV (Mazumder *et al.* 1997; De Clercq 2000), antikanser (Sharma *et al.* 2005) gibi çok çeşitli fizyolojik aktivitelere sahiptir. Diarilheptanoidler göstermiş oldukları geniş spektrumlu biyolojik aktivitelere dolaylı doğal ürün kimyasında son 20 yılda dikkat çeken konular arasında yer almaktadır (Lv and She 2010).

1.4.1. Diarilheptanoidlerin antikanser aktivitesi

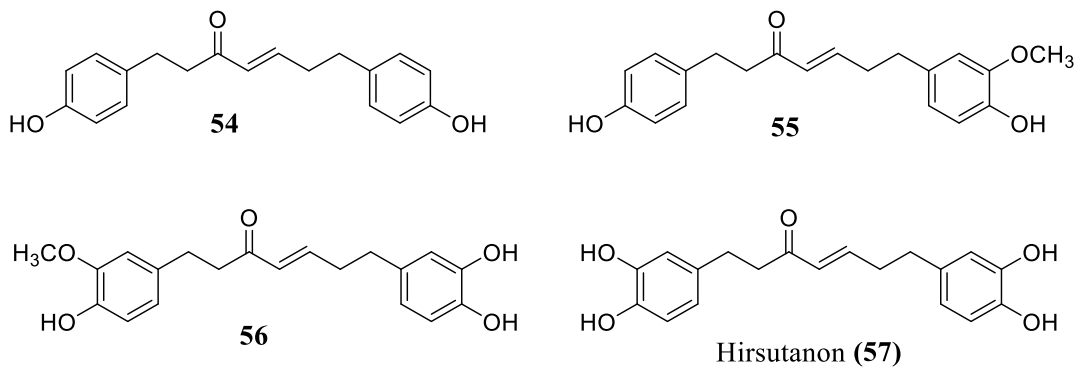
Kurkumin (**10**) bileşiğinin en önemli fizyolojik aktivitelerinden birisi de antikanser aktivitesidir. Kurkumin (**10**) bileşiğı kanser tedavisi için üçüncü jenerasyon kemoprolifaktik ilaç olarak listelenmiş ve farklı hayvan modelleri ve kültür hücrelerindeki antikanserojen ya da antimutajenik etkilerinden dolayı National Cancer Institute (NCI) tarafından 1. klinik aşamada incelenmiştir (Lv and She 2010).

Mshvildadze *et al.* (2007) tarafından yapılan araştırmada diarilheptanoid **51**, **52** ve **53** bileşiklerinin akciğer kanseri (A-549), kolon adenokanser (DLD-1) ve normal deri fibroblast (WSI) hücre hatlarına karşı aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşiklerin arasında en güçlü sitotoksik aktiviteyi 10.3-13.8 μ M arasında değişen IC₅₀ değerleriyle diarilheptanoid **53** bileşiğinin gösterdiği rapor edilmiştir. şekil 1.20'de diarilheptanoid **51**, **52** ve **53**'ün yapıları görölmektedir.



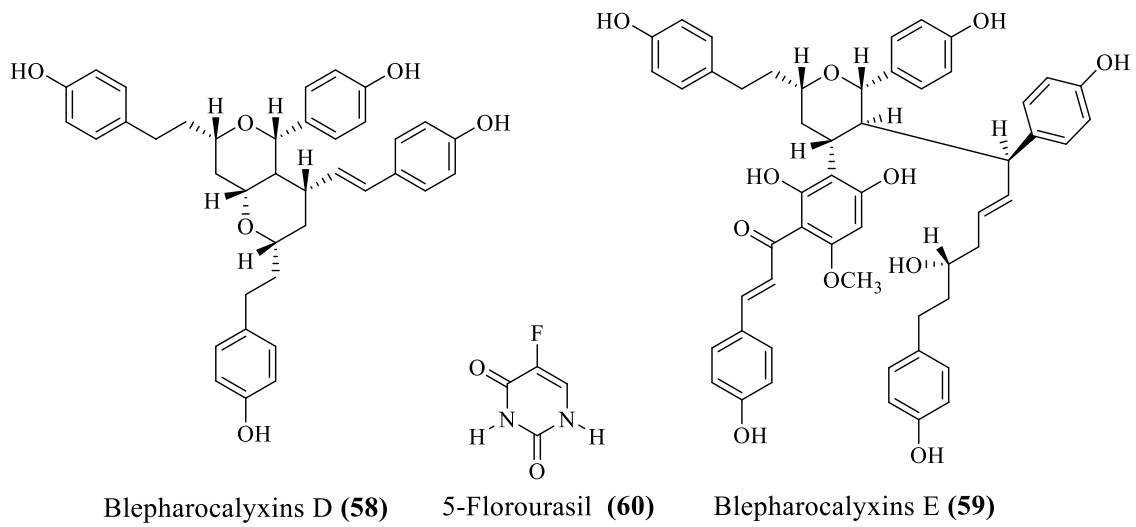
Şekil 1.20. Diarilheptanoid **51**, **52** ve **53**'ün yapıları

Diarilheptanoid **54**'ün akciğer kanseri (A-549), kolon adenokanser (DLD-1) ve normal deri fibroblast (WSI) hücre hatlarına karşı sırasıyla 22, 21.2 ve 20 µM IC₅₀ değerleriyle güçlü stotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Mshvildadze *et al.* 2007). Lee *et al.* (2002) tarafından yapılan aktivite çalışmasında diarilheptanoid **55** bileşiğinin kolon kanseri (HT-29) ve akciğer kanseri (A-549) hücre hatlarına karşı orta düzeyde sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. An *et al.* (2008) tarafından diarilheptanoid **56** bileşiğinin insan tümör hücre hatları, HepG2, MCF-7 ve SF-268'e karşı orta düzeyde sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Martin-Cordero *et al.* (2001), hirsutanon (**57**) bileşiğinin melanoma (UACC-62), renal (TK-10) ve göğüs (MCF-7) kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Şekil 1.21'de diarilheptanoid **54**, **55**, **56** ve hirsutanon (**57**)'nin yapıları görülmektedir.



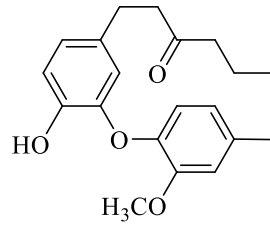
Şekil 1.21. Diarilheptanoid **54**, **55**, **56** ve hirsutanon (**57**)'nin yapıları

Tezuka *et al.* (2000), blepharocalyxin D (**58**) bileşiğinin 3.61 μM ED_{50} değeriyle kolon 26-L5 kanser hücrelerine karşı güçlü antiproliferatif aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca blepharocalyxin E (**59**) bileşiğinin 9.02 μM ED_{50} değeriyle HT-1080 fibrokarsinom hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Blepharocalyxin E (**59**) bileşiği için alınan bu sonuç, klinik olarak insanlarda tümör tedavisinde ilaç olarak kullanılan 5-florourasil (**60**)'a (ED_{50} 8.0 μM) yakındır. Şekil 1.22'de blepharocalyxin D (**58**) ve blepharocalyxin E (**59**)'un yapıları görülmektedir.

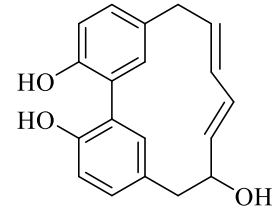


Şekil 1.22. Blepharocalyxin D (**58**), blepharocalyxin E (**59**) ve 5-florourasil (**60**)'ın yapıları

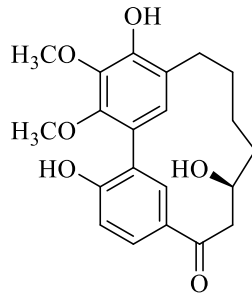
($\pm$)-Galeon (**25**) bileşiğinin aktivitesi insan Hela, HepG2 ve HL-60 hücre hatlarına karşı incelenerek orta düzeyde sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Li *et al.* 2008). Kontiza *et al.* (2005) tarafından cymodienol (**61**) bileşiğinin aktivitesi NSCL-N6 ve A-549 akciğer kanser hücre hatlarına karşı incelenerek güçlü bir sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ishida *et al.* (2000), on bir makrosiklik diarilheptanoid üzerinde yaptıkları *in vivo* çalışmada en yüksek biyoaktiviteyi 13-oxomyricanol (**62**) ve myricanone (**63**) bileşiklerinin gösterdiğini rapor etmişlerdir. Biyoaktivitesi incelenen makrosiklik diarilheptanoidlerin yapıları şekil 1.23'te görülmektedir.



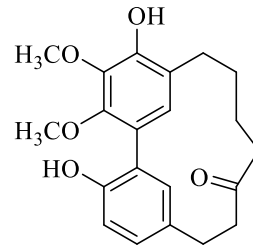
(±)-Galeon (25)



Cymodienol (61)



13-Oxomyricanol (62)



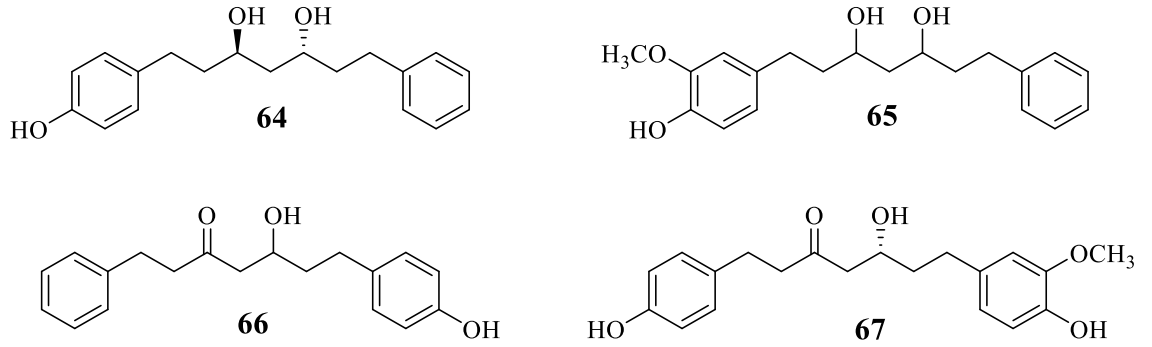
Myricanone (63)

Şekil 1.23. Biyoaktivitesi incelenen makrosiklik diarilheptanoidler

1.4.2. Diarilheptanoidlerin antiemetik aktivitesi

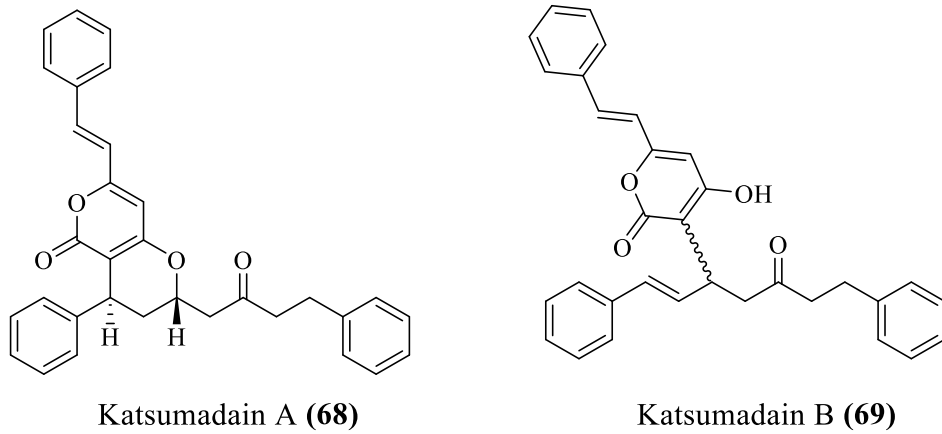
Antikanser maddeler genellikle kusma ve bulantı gibi yan etkilere sahiptir. Bazı geleneksel Çin bitkisel ilaçlarının güçlü antiemetik aktivitesi bilinmektedir. Yang *et al.* (2002), yapmış oldukları aktivite çalışmasında on dokuz tane bileşiğin antiemetik aktivitesini araştırarak bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisini rapor etmişlerdir. Cıvcivler üzerindeki yapmış oldukları aktivite çalışmasında bakır sülfata bağlı kusmada diarilheptanoidlerin antiemetik aktivitelerinin olduğu bildirilmiştir.

Shin *et al.* (2002) tarafından *Alpinia officinarum* Hance'den izole edilen 4 fenolik lineer diarilheptanoidin antiemetik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Şekil 1.24).



Şekil 1.24. Shin ve grubu tarafından antiemetik aktivitesi incelenen diarilheptanoidler

Yang *et al.* (1999), civcivler üzerinde yapmış oldukları aktivite çalışmasında bakır sülfata bağlı kusmada katsumadain A (**68**) ve katsumadain B (**69**) bileşiklerinin antiemetik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Antiemetik aktivite gösteren katsumadain A (**68**) ve katsumadain B (**69**) bileşiklerinin yapıları Şekil 1.25'te görülmektedir.



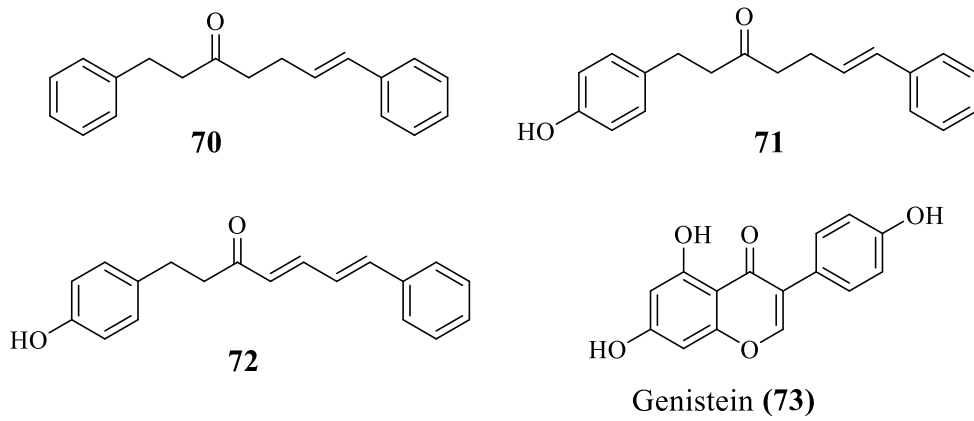
Şekil 1.25. Antiemetik aktivite gösteren katsumadain A (**68**) ve katsumadain B (**69**)

1.4.3. Diarilheptanoidlerin östrojenik aktivitesi

Fitoöstrojenler, östrojen hormonuna benzer aktivite gösteren bitkisel kökenli kimyasallardır. İnsan, hayvan ve hücre kültürü ile yapılan çalışmalarda fitoöstrojenlerin,

menopozal semptomlar, kemik erimesi, kanser ve kalp hastalıklarını önlemede önemli bir rolü olduğu ifade edilmektedir (Kurzer and Xu 1997).

Suksamrarn *et al.* (2008), yapmış oldukları aktivite çalışmasında yirmi bir farklı diarilheptanoidin fitoöstrojenik aktivitelerini incelemişler ve diarillheptanoid **70**, **71** ve **72** bileşiklerinin genistein (**73**)’ten daha yüksek fitoöstrojen aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 1.26).



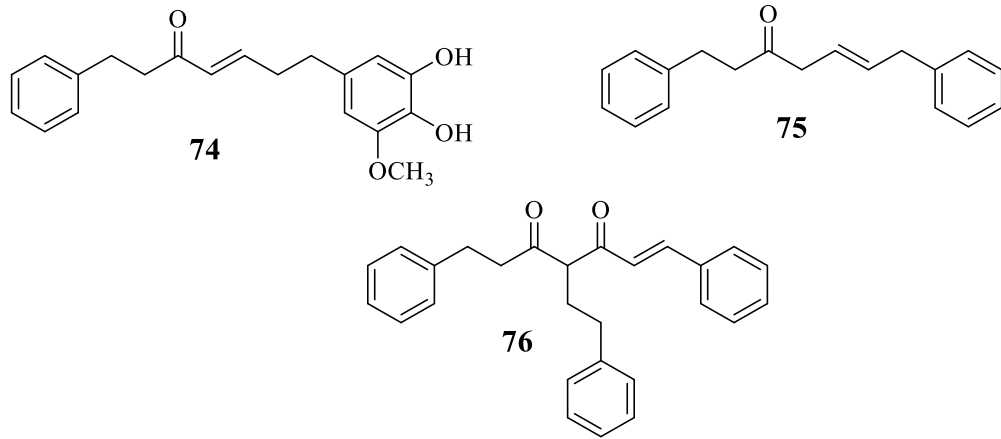
Şekil 1.26. Fitoöstrojen aktivite gösteren üç diarilheptanoid ve genistein (**73**) bileşikleri

Winuthayanon *et al.* (2009), yaptıkları benzer bir çalışmada, doğal ürün olan yedi farklı diarilheptanoidin östrojenik aktivitesini bildirmişler ve bu diarilheptanoidlerin menopozal semptomların iyileştirilmesinde kullanılabileceğini önermişlerdir.

1.4.4. Diarilheptanoidlerin antibakteriyel aktivitesi

Zhang *et al.* (2010), yapmış oldukları aktivite çalışmasında on üç diarilheptanoidin *Helicobacter pylori*’ye karşı antibakteriyel aktivitesini incelemişlerdir. Bunların arasında doktora tezi kapsamında toplam sentezi tamamlanan diarilheptanoid **74**’ün de aralarında olduğu üç yeni diarilheptanoidin aktivitesi incelenen diğer diarilheptanoidlerden daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Şekil

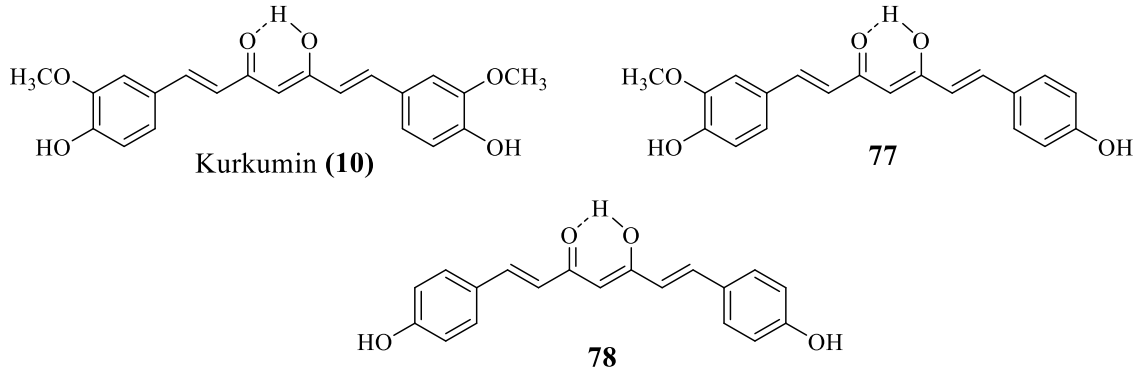
1.27’de antibakteriyel aktivite gösteren diarilheptanoid **74**, **75** ve **76** bileşiklerinin yapıları görülmektedir.



Şekil 1.27. Antibakteriyel aktivite gösteren diarilheptanoid **74**, **75** ve **76** bileşikleri

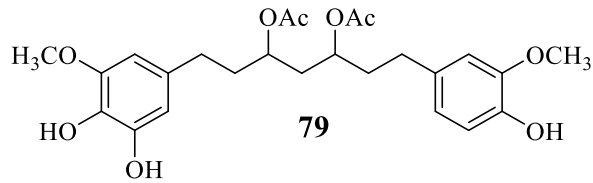
1.4.5. Diarilheptanoidlerin antioksidatif aktivitesi

Lipid peroksidasyonunun inhibisyonu, yiyeceklerin bozulmasını önlemede ve oksidatif zarara karşı canlı hücreleri korumada büyük önem arz etmektedir. Kim *et al.* (2003), *Curcuma longa*’dan izole ettikleri kurkumin (**10**), **77** ve **78** bileşiklerinin peroksinitriti uzaklaştırma aktivitesinin olduğunu rapor etmişlerdir. Pozitif kontrol olarak kullanılan penisilamin’in $2.38 \pm 0.34 \mu\text{M}$ IC_{50} değerine karşılık kurkumin (**10**), **77** ve **78** bileşiklerinin IC_{50} değerleri sırasıyla 4.0 ± 0.04 , 6.4 ± 0.30 ve $29.7 \pm 1.29 \mu\text{M}$ ’dır. Şekil 1.28’de antioksidatif aktivite gösteren kurkumin (**10**), **77** ve **78** bileşiklerinin yapıları görülmektedir.



Şekil 1.28. Antioksidatif aktivite gösteren kurkumin (10), 77 ve 78 bileşikleri

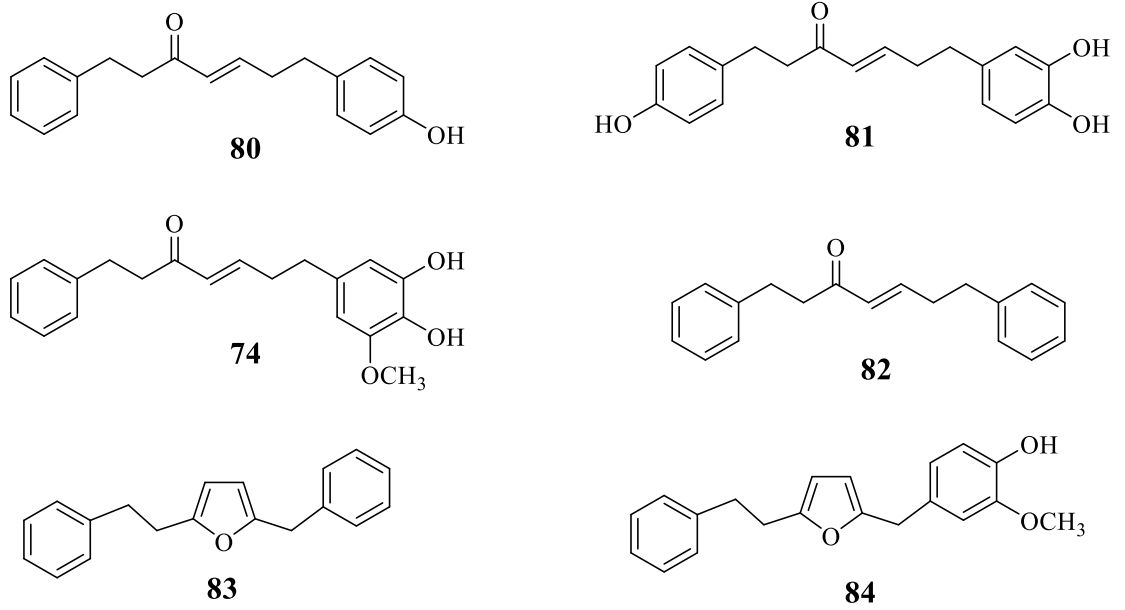
Zhou *et al.* (2007), yapmış oldukları *in vitro* aktivite çalışmasında diarilheptanoid 79 bileşiğinin DPPH serbest radikallerini yakaladığı ve süper oksit anyon radikal oluşumunu inhibe ettiğini rapor etmişlerdir.



Şekil 1.29. Antioksidatif aktivite gösteren diarilheptanoid 79

1.5. Toplam Sentezi Hedeflenen Diarilheptanoidler ve Biyoaktiviteleri

Doktora tezi kapsamında dördü lineer diarilheptanoid ve ikisi diarilheptanoidlerin iki ender örneği olan furan çekirdekli diarilheptanoid olmak üzere toplam altı diarilheptanoid bileşiğinin sentezi hedeflendi. Toplam sentezi hedeflenen diarilheptanoidler Şekil 1.30'da görülmektedir.



Şekil 1.30. Tez kapsamında toplam sentezi hedeflenen altı doğal ürün diarilheptanoid bileşiği

Candida albicans, fırsatçı patojenik bir mantardır. Bu mantarın, yalnızca bağışıklık sisteminin zayıfladığı AIDS hastalığı, kanser kemoterapisi ve kemik iliği nakli gibi durumlarda değil, risk taşımayan hastalarda bile ciddi sağlık sorunlarına neden olduğu ifade edilmektedir. *Candida albicans*'ın ilaca karşı direnç geliştirmesi de ayrı bir durumdur (Cannon *et al.* 2007). Diarilheptanoid **80** bileşiğinin ilk izolasyonu Itokawa *et al.* (1985) tarafından yapılmış olup 10 kg *Alpinia officinarum*'un rizom ektresinden 80 mg olarak izole edilmiştir. Diarilheptanoid **80**'in *Candida albicans*'a karşı etkin bir madde olduğu Jiang (2006) tarafından rapor edilmiştir. Yasukawa *et al.* (2008), yapmış oldukları aktivite çalışmasında *Alpinia officinarum*'dan izole ettikleri yedi diarilheptanoid arasında **80**'in en yüksek antienflamatuvar etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada Yasakuwa *et al.* (2010), **80** bileşiğinin enfluenza virüsüne karşı da etkin bir ajan olduğunu bildirmektedirler. Sun *et al.* (2008), **80** bileşiğinin IMR-32 insan sinir tümör hücrelerine karşı orta düzeyde sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Ra *et al.* (2009), *Alnus Japonica* (Thunb.) Steud'un kabuklarından izole ettikleri alusenon (**81**)'in antiviral özellikte bir madde olduğunu ve özellikle influenza virüsüne karşı kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Tung *et al.* (2010), alusenon (**81**) bileşiğinin antioksidan ve hepatoprotektif etkisinin olduğunu rapor etmişlerdir .

Diarilheptanoid **74** bileşiğinin ilk izolasyonu Zhang *et al.* (2010) tarafından yapılmış olup 5 kg kuru *Alpinia officinarum*'un rizom ektresinden 8 mg olarak izole edilmiştir. Yine aynı grup tarafından yapılan aktivite çalışmasında bu bileşiğin güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Diarilheptanoid **74** bileşiği için antibakteriyel aktivite dışında herhangi bir aktivite test çalışması yapılmamıştır ve *Alpinia officinarum* dışında başka bir bitkiden de izolasyonu söz konusu değildir.

Diarilheptanoid **82** bileşiğinin ilk izolasyonu *Alpinia officinarum*'un rizomlarından Itokawa *et al.* (1981) tarafından gerçekleştirilmiştir. Kim *et al.* (2003), diarilheptanoid **82** bileşiğinin 5 α -redüktaz inhibisyon aktivitesinin kurkumin (**10**) bileşiğinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Lee *et al.* (2006), yapmış oldukları aktivite çalışmasında lipopolisakkaritle aktive edilmiş makrofaj hücre hatlarında NO (nitrik oksit) üretimini inhibe ettiğini rapor etmişlerdir. Fan *et al.* (2007), diarilheptanoid **82** bileşiğinin trombosit aktive edici faktör üzerinde inhibisyon etkisinin olduğunu rapor etmişlerdir. Sun *et al.* (2008), **82** bileşiğinin IMR-32 hücrelerine karşı orta düzeyde sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

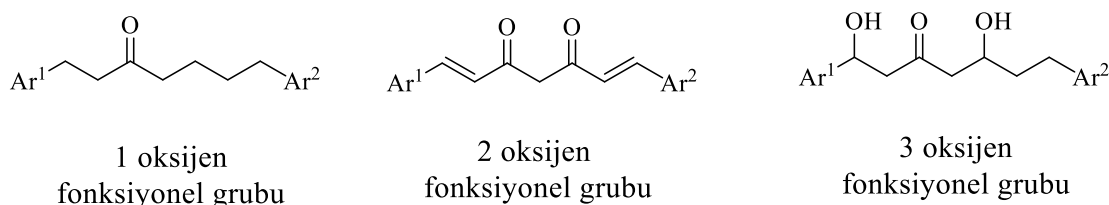
Sitotoksik aktiviteye sahip olan doğal ürün **83** ve **84** bileşikleri diarilheptanoidlerin furan çekirdeği içeren iki ender örneğidir. İlk izolasyonu Sun *et al.* (2008) tarafından yapılmış olup 1 kg kuru *Alpinia officinarum*'un rizom ektresinden doğal ürün **83** bileşiği 2 mg ve doğal ürün **84** bileşiği de 3 mg olarak izole edilmiştir. Her iki doğal ürün için de bu aktivite çalışmasının dışında herhangi bir biyoaktivite test çalışması mevcut değildir. Doğal ürün **83** bileşiğinin bu izolasyon çalışmasından başka herhangi bir izolasyon çalışması mevcut değilken doğal ürün **84** bileşiğinin ikinci izolasyonu An *et al.* (2010) tarafından gerçekleştirilmiştir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Bu bölümde diarilheptanoidlerin genel sentezleri hakkında literatür bilgisi verilecektir.

2.1. Lineer Diarilheptanoidlerin Sentezleri

Lineer diarilheptanoidler açık zincirli bir yapıya sahip olması sebebiyle diğer makrosiklik diarilheptanoidlere göre daha kolay sentezlenebilmektedirler. Lineer diarilheptanoidlerin sentezi için literatürde birçok alternatif sentez stratejisi geliştirilmiştir. Bu stratejiler genel olarak $[C_4+C_3]$, $[C_5+C_2]$, $[C_6+C_1]$ ve $[C_1+C_5+C_1]$ sentez stratejileri olarak bilinmektedir. Bu metotların herbiri literatür örnekleri verilerek anlatılacaktır. Lineer diarilheptanoidlerin sentez stratejilerinin geliştirilmesinde temel olarak C_7 zincirinde bulunan fonksiyonel oksijen grubunun konumu ve sayısı etkilidir (Şekil 2.1).

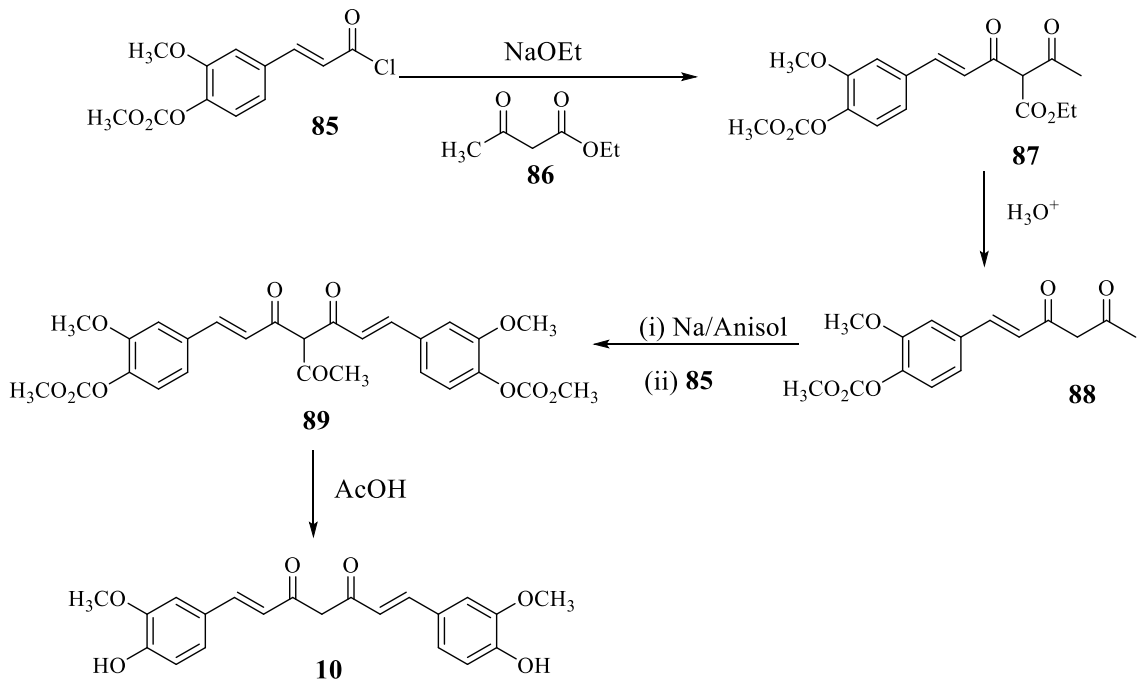


Şekil 2.1. Lineer diarilheptanoid serisinde C_7 zincirinde oksijen atomunun sayısı ve konumu

2.1.1. $[C_4+C_3]$ sentez stratejisi

Doğadan ilk izole edilen diarilheptanoid olan kurkumin (**10**)’un ilk sentezi 1918 yılında Lampe (1918) tarafından gerçekleştirilmiştir. $[C_4+C_3]$ sentez stratejisiyle gerçekleştirilen kurkumin (**10**)’un sentezi için çıkış bileşikleri olarak (*E*)-4-(3-klor-3-oksoprop-1-en-1-il)-2-metoksifenil metil karbonat (**85**) ve etil 3-oksobütanoat (**86**) seçilmiştir. Bu sentetik yöntemde (*E*)-4-(3-klor-3-oksoprop-1-en-1-il)-2-metoksifenil metil karbonat (**85**) bazik şartlarda etil 3-oksobütanoat (**86**) ile kondenze edilmesiyle **87**

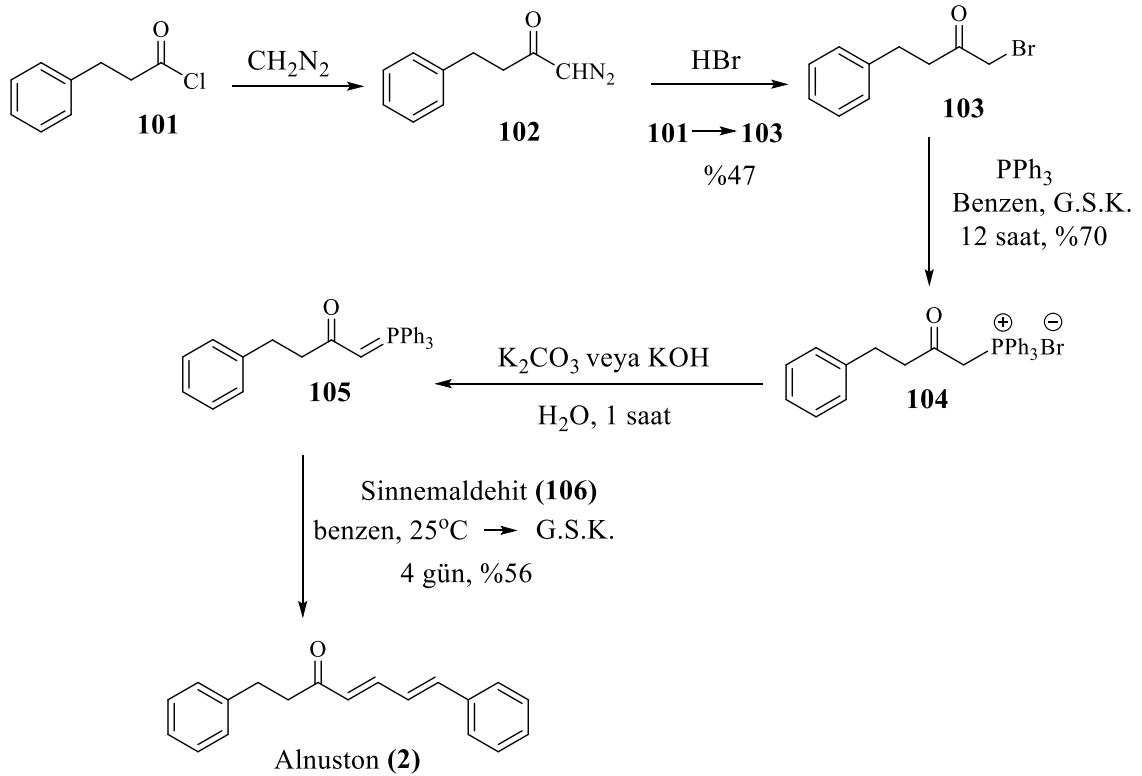
bileşiğini ve bunun da asidik şartlarda dekarboksilasyonu sonucu hekzanoid **88**'i sentezlemişlerdir. Daha sonra hekzanoid **88** ile açıl klorür **85** bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonuna tabi tutulmasıyla heptanoid **89** bileşiği sentezlenmiş ve ardından **89** bileşiğinin AcOH ile olan reaksiyonundan kurkumin (**10**)'u başarılı bir şekilde sentezlemişlerdir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Lampe (1918) tarafından yapılan kurkumin (**10**)'un ilk sentezi

C_7 zincirini [C_4+C_3] sentez stratejisiyle oluşturmak için geliştirilen bir diğer metot Henley-Smith *et al.* (1980) tarafından geliştirilen umpolung yöntemidir. Bu sentez yönteminde süstitüe benzen **90** bileşiğinin $AlCl_3$ katalizörlüğünde süksinik anhidrit (**91**) ile Friedel-Crafts açılasyon reaksiyonuna tabi tutulması sonucu 4 karbonlu keto asit **92** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra keto asit **92**'nin Clemmensen indirgeme reaksiyonuna tabi tutarak keto grubunun hidrokarbona indirgenmesiyle bütanoik asit **93** ve bunun da asidik ortamda esterleşme reaksiyonu sonucu ester **94** bileşiği sentezlenmiştir. Ester **94** bileşiğinin $LiAlH_4$ ile indirgenmesiyle alkol **95** ve alkol **95**'in önce TsCl ile tosilatına dönüştürüp ardından LiI ile muamele edilmesi sonucu iyot bütan

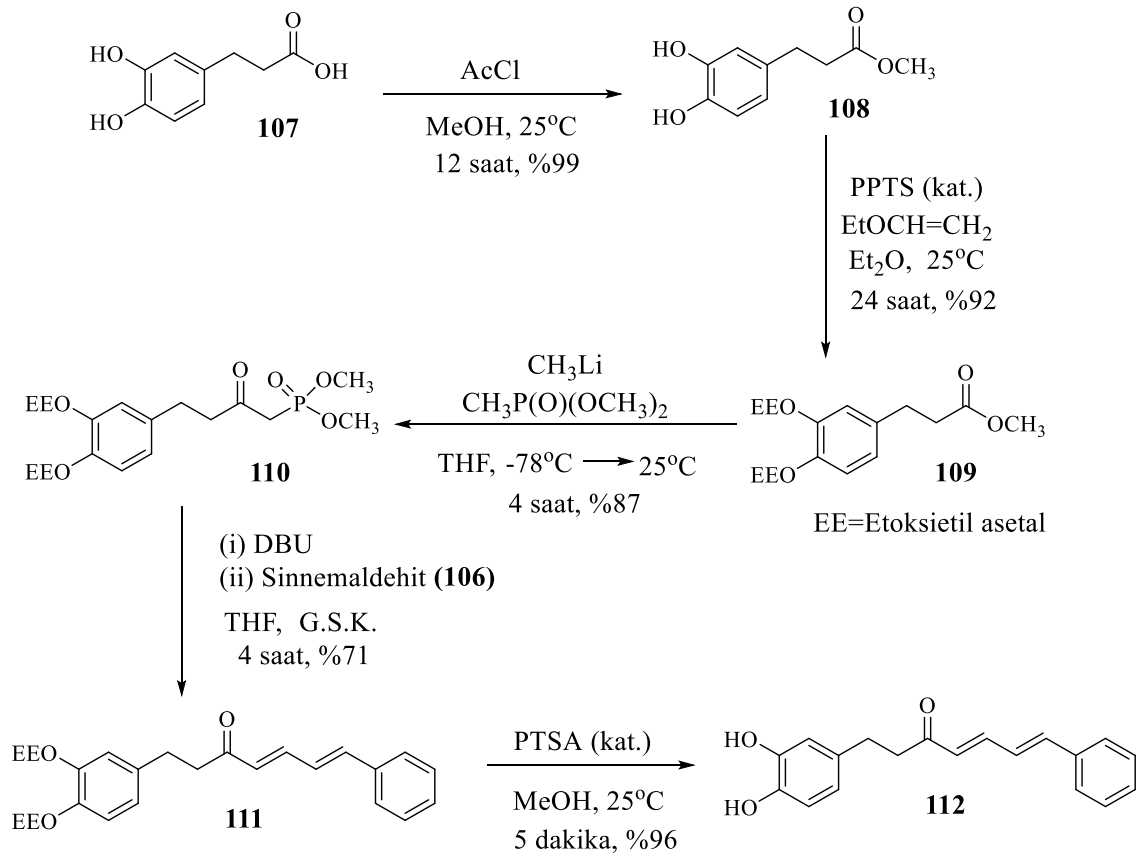
Sakakibara *et al.* (1972), geliştirdikleri $[C_4+C_3]$ sentez metoduyla alnuston (**2**)'nin sentezini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir. Bu sentetik yöntemde çıkış bileşikleri olarak 3-fenilpropanoil klorür (**101**) ve sinnemaldehit (**106**) bileşikleri seçilmiştir. Bu amaçla 3-fenilpropanoil klorür (**101**) bileşiği CH_2N_2 ile muamele edilerek kantitatif bir verimle diazoketon **102**, diazoketon **102** bileşiğinin HBr ile reaksiyona tabi tutulması sonucu bromür **103** ve bunun da PPh_3 ile olan reaksiyonu sonucu Wittig tuzu **104**'ü sentezlemişlerdir. Daha sonra hazırlanan Wittig tuzunun baz (K_2CO_3 veya KOH) ile muamele edilmesi ile fosforan **105** ve fosforan **105**'in sinnemaldehit (**106**) ile Wittig reaksiyonu sonucu alnuston (**2**)'nin sentezini gerçekleştirmişlerdir (şekil 2.4).



şekil 2.4. Sakakibara *et al.* (1972) tarafından Wittig reaksiyonu üzerinden geliştirilen $[C_4+C_3]$ sentez stratejisi

Wittig-Horner reaksiyonu, düşük verimle yürüyen Wittig reaksiyonunun bir varyasyonu olarak geliştirilmiştir. Baranovsky *et al.* (2003), yapmış oldukları çalışmalarında 3 farklı sentez stratejisiyle (Wittig reaksiyonu, aldol reaksiyonu ve Wittig-Horner reaksiyonu) birçok diarilheptanoid analogunun sentezini gerçekleştirmeyi başarmışlardır.

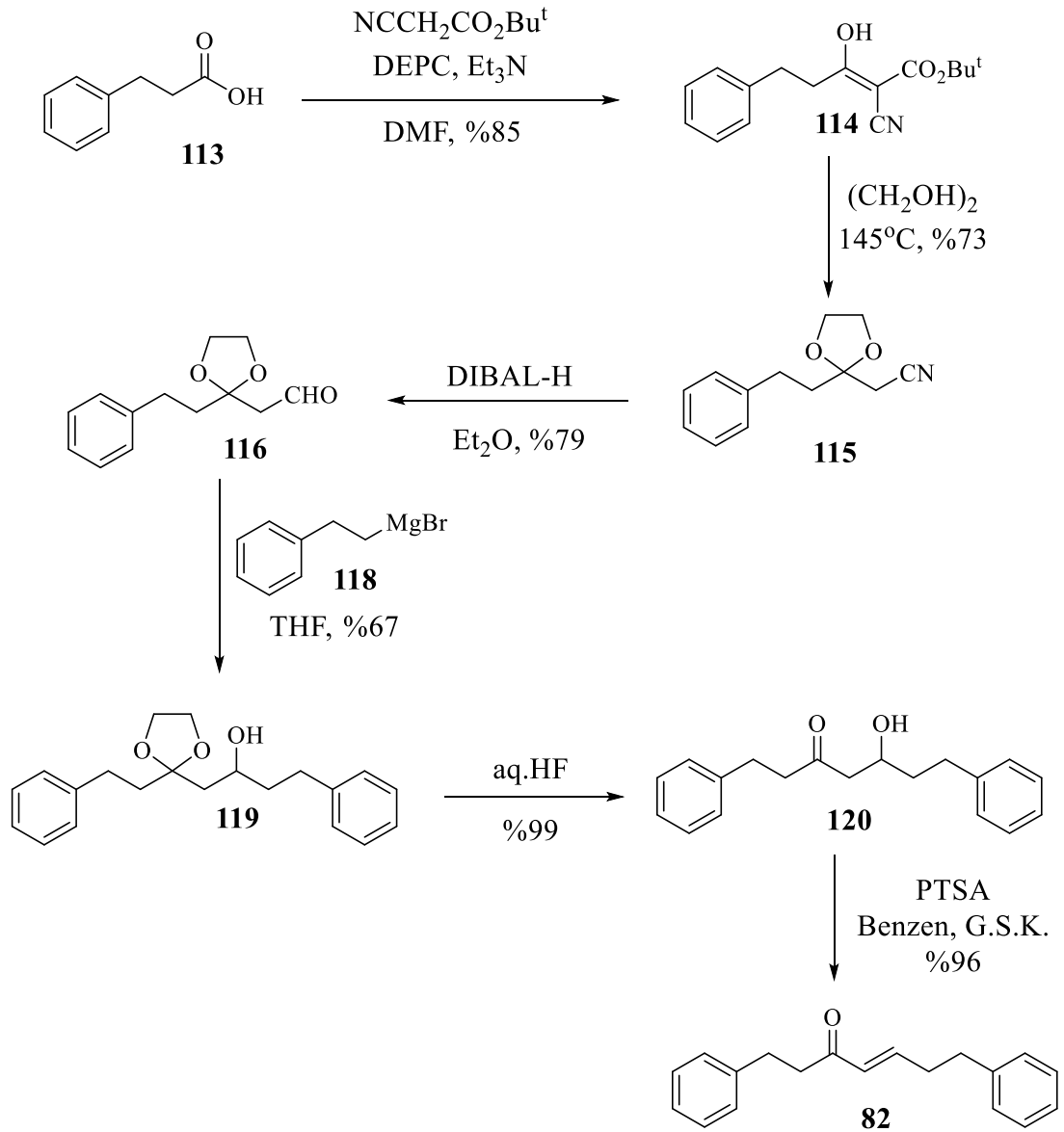
Wittig-Horner reaksiyonu ile $[C_4+C_3]$ sentez stratejisini kullanarak toplam sentezi gerçekleştirilen diarilheptanoid **112** için çıkış bileşikleri olarak 3-(3,4-dihidroksifenil)propanoik asit (**107**) ve sinnemaldehit (**106**) seçilmiştir. Bu yöntemde ilk olarak 3-(3,4-dihidroksifenil)propanoik asit (**107**) MeOH/AcCl varlığında esterleşme reaksiyonuna tabi tutularak ester **108** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra ester **108**'in piridinyum *p*-toluensülfonat (PPTS) katalizörlüğünde etil vinil eter (EtOCH=CH₂) ile muamele edilmesi sonucu bis korunmuş ester **109** bileşiği ve bunun da CH₃Li/CH₃P(O)(OCH₃)₂ ile olan reaksiyonundan fosfonat **110** bileşiği sentezlenmiştir. Fosfonat **110** bileşiğinin DBU (1,8-diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-en) ile muamelesinin ardından sinnemaldehit (**106**) ile kondenze edilerek diarilheptanoid **111** ve koruyucu grupların asidik şartlarda hidroliz edilmesiyle doğal ürün **112** bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Wittig-Horner reaksiyonu ile $[C_4+C_3]$ sentez stratejisi

2.1.2. [C₅+C₂] sentez stratejisi

Lineer diarilheptanoidleri sentezlemek için geliştirilen bir diğer yöntem [C₅+C₂] sentez stratejisidir. Kato *et al.* (1984), yapmış oldukları çalışmalarında Grignard katılma reaksiyonunu kullanarak [C₅+C₂] sentez stratejisiyle birçok lineer diarilheptanoidi başarılı bir şekilde sentezlemişlerdir. 3-Fenilpropanoik asit (**113**)'ün dietil fosforosiyanidat (DEPC) ve *tert*-bütil siyanoasetat (NCCH₂CO₂Bu^t) ile reaksiyona tabi tutulmasıyla **114** bileşiği ve bunun da etilen glikol (CH₂OH)₂ ile ısıtılması ile siyanoketal **115** elde edilmiştir. Daha sonra siyanoketal **115** bileşiğinin DIBAL-H ile muamele edilmesi sonucu aldehit **116** bileşiği elde edilmiştir. (2-Brometil)benzen (**117**) bileşiğinden çıkılarak hazırlanan fenetilmagnezyum bromür (**118**)'in aldehit **116**'ya katılmasıyla β-ketol **119** elde edilmiştir. β-ketol **119**, HF ile muamale edilerek asetal grubunun hidroliz edilmesi sonucu α,β-doymamış keton **120** ve keton **120**'nin PTSA katalizörlüğünde dehidratasyonu ile diarilheptanoid **82** sentezlenmiştir (Şekil 2.6).

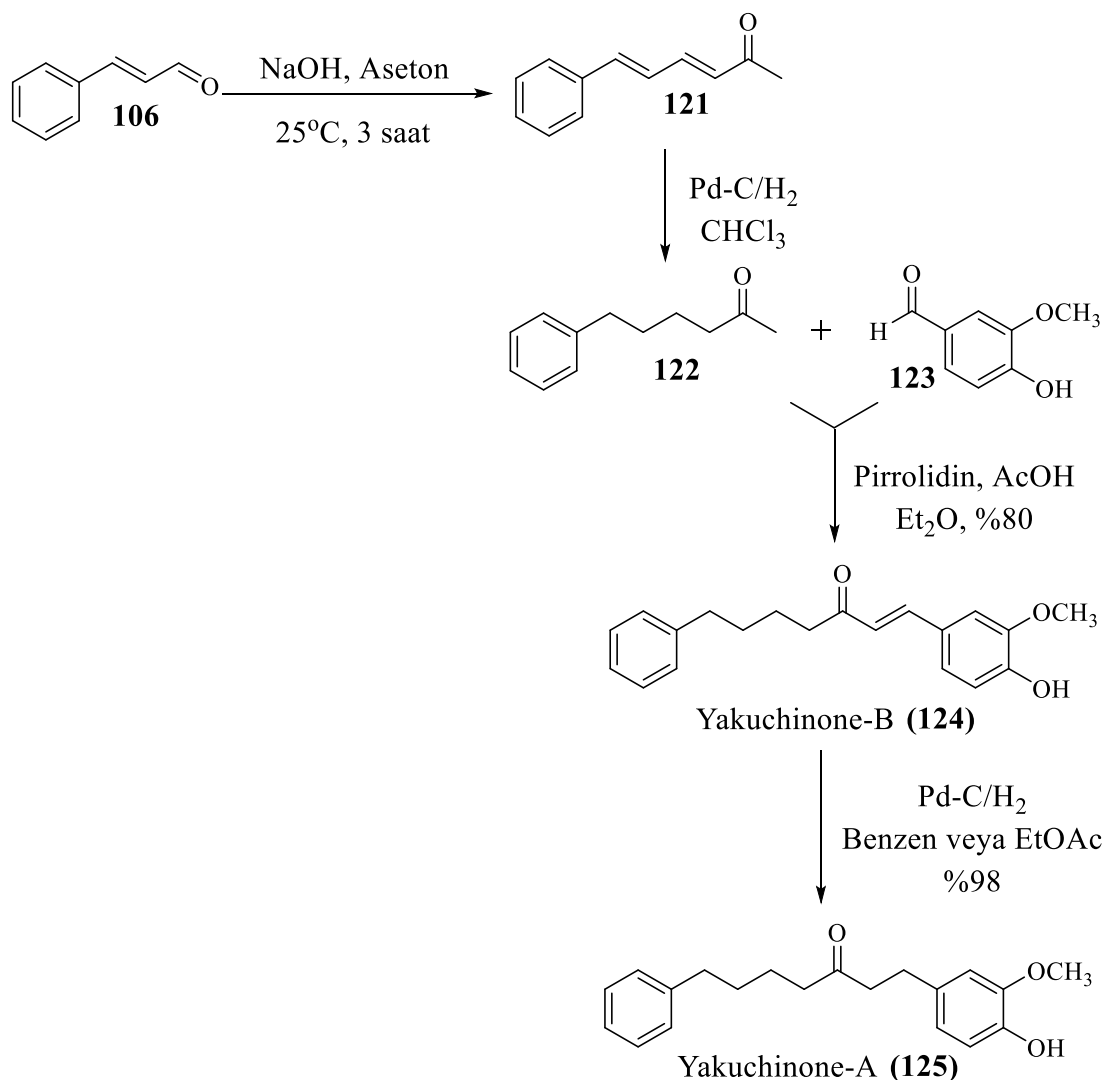


Şekil 2.6. Kato *et. al* (1984) tarafından diarilheptanoid **82**'nin $[\text{C}_5+\text{C}_2]$ sentez stratejisiyle ilk toplam sentezi

2.1.3. $[\text{C}_6+\text{C}_1]$ sentez stratejisi

Itokawa *et. al* (1983), in-situ enaminasyon yöntemini kullanarak yakuchinone-A (**125**) ve yakuchinone-B (**124**)'ü sentezlemeyi başarmışlardır. $[\text{C}_6+\text{C}_1]$ sentez metodunun kullanıldığı bu yöntemle aromatik halkadaki fenolik OH grubunu korumadan lineer seriye ait birçok diarilheptanoidin sentezini gerçekleştirmek mümkündür. Yakuchinone-

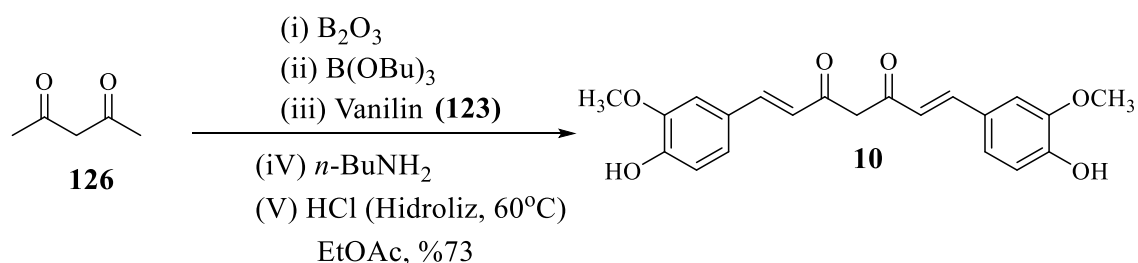
A (**125**) ve yakuchinone-B (**124**)'ün sentezi için çıkış bileşikleri olarak sinnemaldehit (**106**) ve vanilin (**123**) bileşikleri seçilmiştir. Bu yöntemde sinnemaldehit (**106**) aseton ile bazik şartlarda kondenze edilerek dienon **121** elde edilmiş ve bunun da Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyon reaksiyonuna tabi tutulması sonucu hekzanon **122** bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra hekzanon **122** bileşiğinin pirrolidin/AcOH varlığında vanilin (**123**)'ün in-situ enaminyasyonu sonucu yakuchinone-B (**124**) elde edilmiş ve yakuchinone-B (**124**)'ün Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyon reaksiyonu ile çift bağı indirgenerek yakuchinone-A (**125**)'in sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Itokawa *et al.* (1983) tarafından [C₆+C₁] sentez stratejisiyle yakuchinone-A (**125**) ve yakuchinone-B (**124**)'ün sentezi

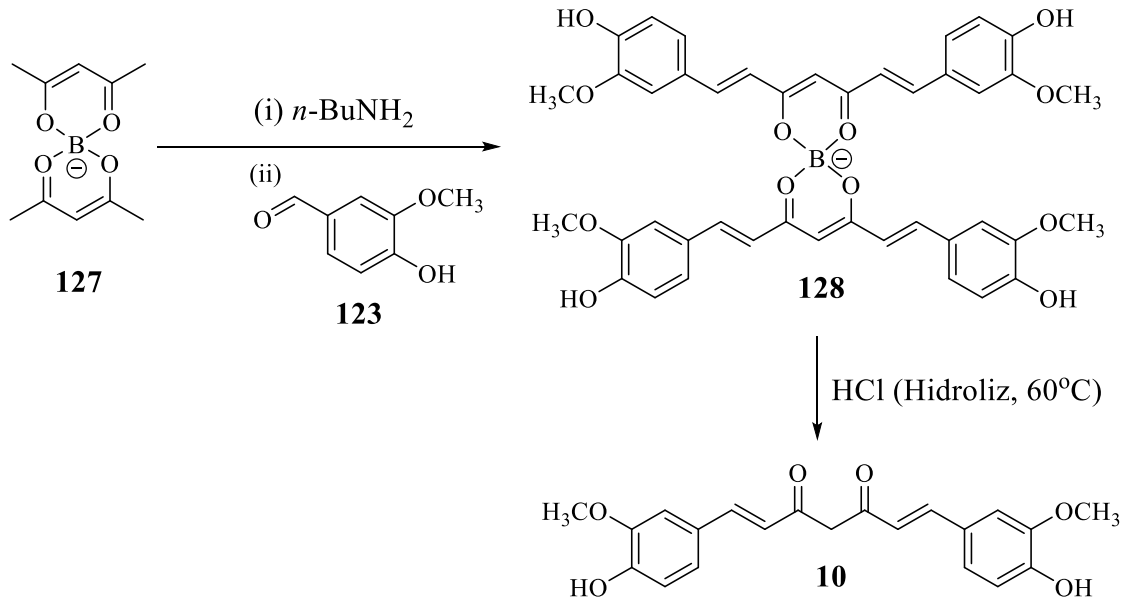
2.1.4. [C₁+C₅+C₁] sentez stratejisi

Pavolini tarafından 1937 yılında yapılan bir çalışmada vanilin (**123**) ve 2,4-pentandion (**126**), borik oksit (B₂O₃) varlığında reaksiyona tabi tutarak kurkumin (**10**)'un sentezini tek basamakta düşük verimle (%10) gerçekleştirmiştir. Pabon (1964), Pavolini'nin bu metodunu geliştirerek vanilin (**123**) ile 2,4-pentandion (**126**)'yı tribütil borat, borik anhidrit ve bütül amin ile reaksiyona tabi tutarak kurkumin (**10**)'un sentezini tek basamakta %73 verimle gerçekleştirmiştir (Şekil 2.8).



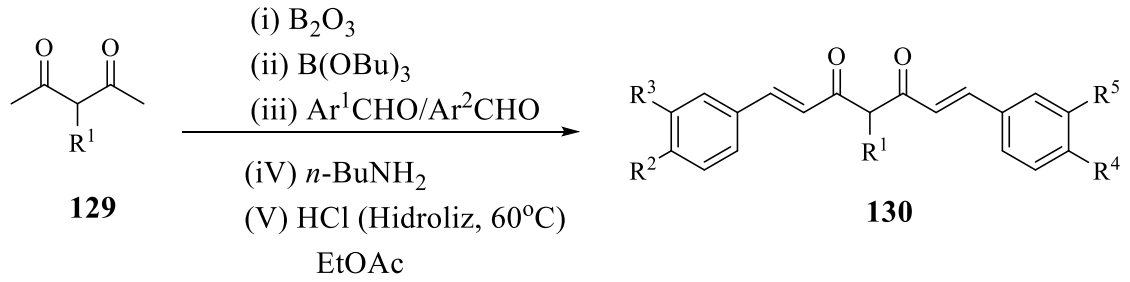
Şekil 2.8. Pabon (1964) tarafından geliştirilen sentez yöntemi ile kurkumin (**10**)'un sentezi

Bu sentez metodu daha çok aril gruplarının aynı olduğu C₂ simetrlili **10** yapısındakine benzer kurkuminoidlerin sentezleri için uygulanmaktadır. Reaksiyonun bor kompleksleri **127** ve **128** üzerinden yürüdüğü önerilmektedir (Handler *et al.* 2007).



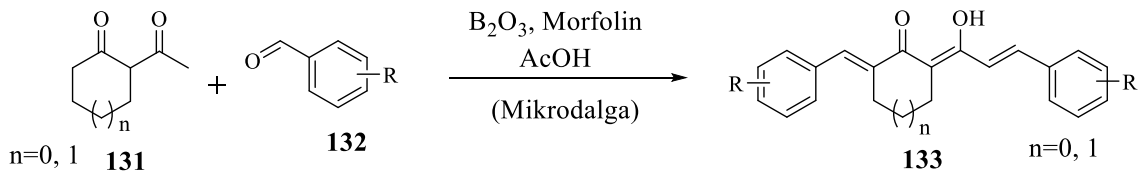
Şekil 2.9. Kurkumin (**10**)'un sentezinde kullanılan yöntemin bor kompleksi üzerinden yürüdüğü varsayılan reaksiyon mekanizması

Kurkumin (**10**)'un sentezi için geliştirilen bu metot aynı zamanda C_4 zinciri süstitüe kurkuminoidlerin sentezinde de başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Pedersen *et al.* (1985), yapmış oldukları çalışmalarında 2,4-pentandion (**126**) bileşiğinde C_3 pozisyonundan selektif alkillleme yaparak birçok alkillenmiş 2,4-pentandion türevleri sentezlemişler ve bu ürünleri Pabon'un yöntemiyle C_4 zinciri süstitüe kurkuminoid türevlerine dönüştürmüşlerdir. Yine aynı çalışmada, reaksiyonda iki farklı aldehit kullanarak tek bir reaksiyonda üç tane ürün karışımı kurkuminoid elde edilmiştir. Bu üç ürün karışımını saflaştırmak suretiyle simetrik olmayan kurkuminoidlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışma sentetik kimya bakımından büyük bir önem taşımasa da simetrik olmayan kurkuminoidler üzerinden yapılacak spektroskopik ve biyolojik aktivite çalışmaları için önemli bir adım olarak düşünülebilir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. C_4 zinciri süstitüe ve simetrik olmayan kurkuminoidlerin sentezi

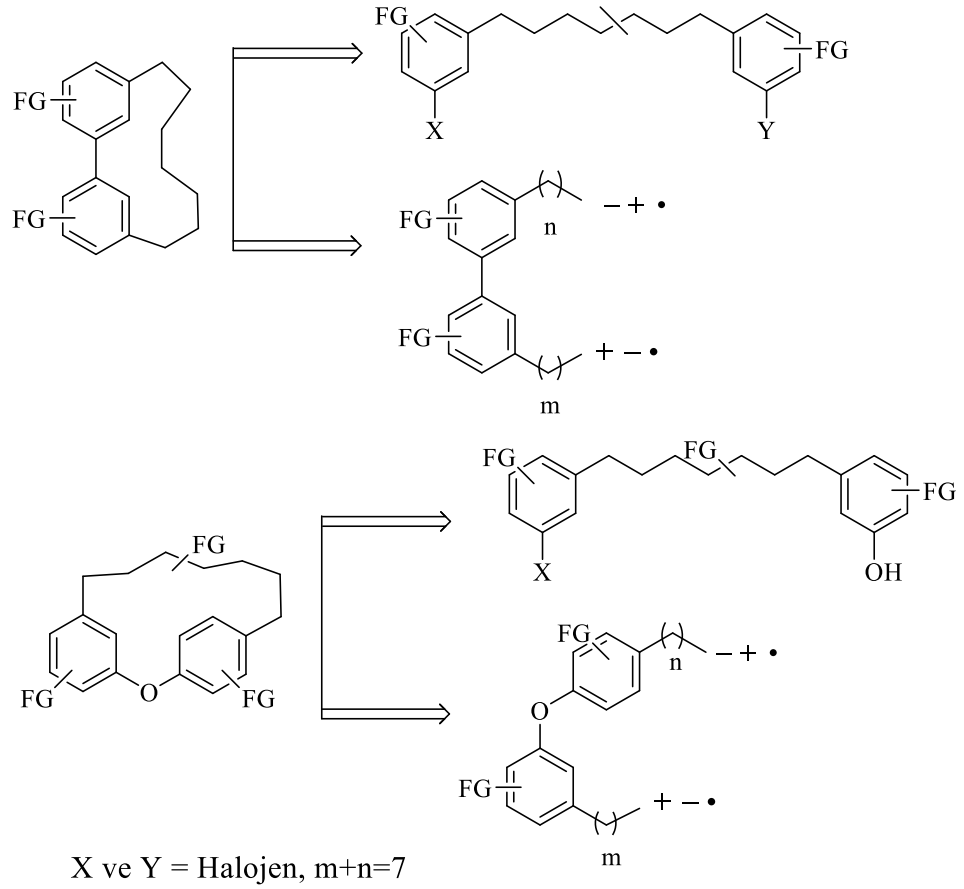
Kurkumin sentezinin pek çok modifikasyonu yapılmış olup mikrodalga destekli bir sentez yöntemi yakın zamanda Nichols *et al.* (2006) tarafından tanımlanmıştır (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Nichols *et al.* (2006) mikrodalga destekli kurkuminoidlerin sentezi

2.2. Siklik Diarilheptanoidlerin Sentezleri

Makrosiklik bileşikler göstermiş oldukları biyolojik aktivite ve ilginç yapıları nedeniyle doğal ürün kimyasında ve farmakolojide son dönemlerde ilgi çeken konular arasında yer almaktadır (Shu 1998). Bu bölümde diarilheptanoid serisine ait olan makrosiklik bileşiklerin (makrosiklik biaril eter heptanoid ve makrosiklik biarilheptanoid) sentezi için geliştirilen alternatif sentez yöntemleri anlatılacaktır. Şekil 2.12’de diarilheptanoid serisine ait olan makrosiklik biaril eter heptanoid ve makrosiklik biarilheptanoid bileşiklerinin genel yapıları görülmektedir. Makrosiklik diarilheptanoidlerin sentezinde antropizomerizasyon kontrollü siklizasyon (halka kapanma) reaksiyonları sentetik kimya açısından büyük önem taşımaktadır.



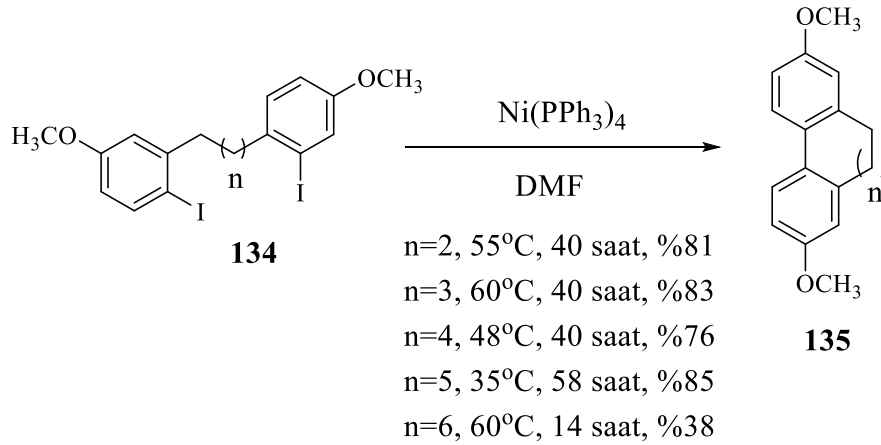
Şekil 2.12. Siklik diarilheptanoidlerin sentezi için retrosentetik yaklaşım

Makrosiklik bileşiklerin sentezinde, intramoleküler oksidatif halka kapanma reaksiyonları (Yamamura and Nishiyama 1997), fotosiklizasyon reaksiyonları (Bringmann *et al.* 1990), Prins siklizasyon reaksiyonu (Han *et al.* 2013), intramoleküler Wittig tipi reaksiyon (Nicolaou *et al.* 1997), intramoleküler olefin metatez halka kapanma reaksiyonları (Grubbs and Chang 1998) ve intramoleküler aromatik süstitüsyon reaksiyonları (S_NAr) (Zhu 1997) en çok tercih edilen yöntemler arasında sayılmaktadır. Son yıllarda birçok biyolojik aktif deniz siklopeptitlerin sentezinde makrolaktonizasyon yöntemleri başarı ile uygulanmaktadır (Wipf 1995).

2.2.1. Makrosiklik biarilheptanoidlerin sentezleri

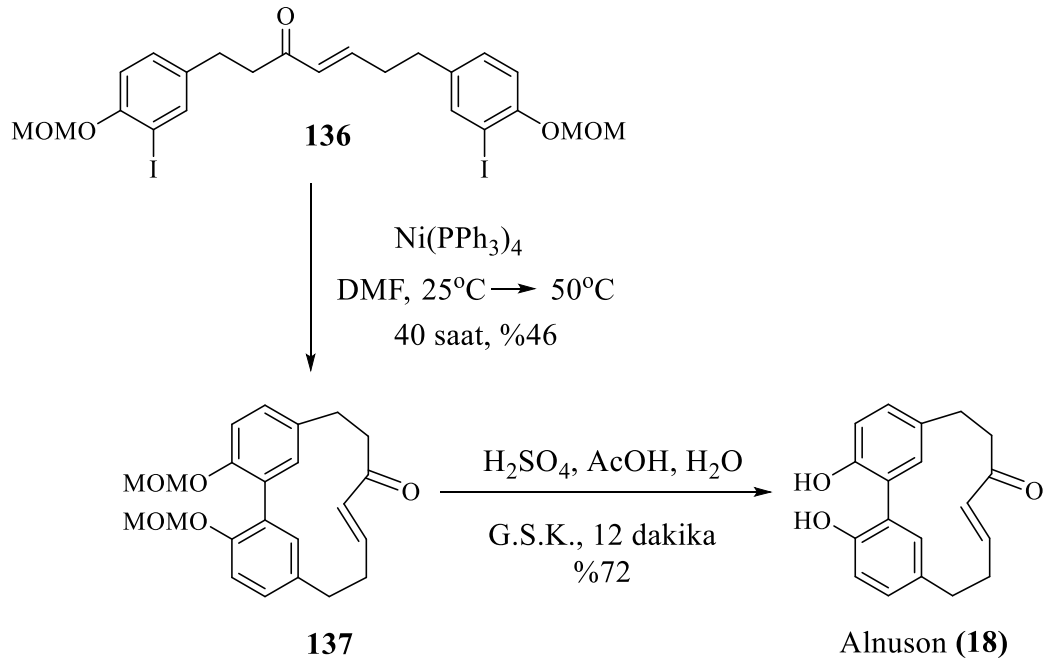
2.2.1.a. Nikel (0) destekli intramoleküler indirgen aril-aril bağ oluşumu

Sentez kimyasında biaril sistemleri oluşturmak için genel yöntemler olarak, Kharasch reaksiyonu, Negishi reaksiyonu, Stille reaksiyonu, Suzuki reaksiyonu ve Ullmann çapraz eşleşme reaksiyonları sıklıkla kullanılmaktadır (Stanforth 1998). Semmelhack *et al.* (1981) tarafından biaril sistemleri sentezlemek için Ullmann çapraz eşleşme reaksiyonunun düşük sıcaklıklardaki bir varyasyonu olarak düşünülebilecek nikel (0) katalizli siklizasyon reaksiyon sistemini geliştirmişlerdir. Bu yöntem 6, 7, 8, 9, 10 ve 14 üyeli halkaların *o*-köprülü biaril bileşiklerinin siklizasyonunda başarılı sonuçlar elde edilmesine rağmen *o*-disüstitüe durumlarda aynı başarı elde edilememiştir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Semmelhack ve grubu tarafından geliştirilen nikel (0) katalizli siklizasyon yöntemi

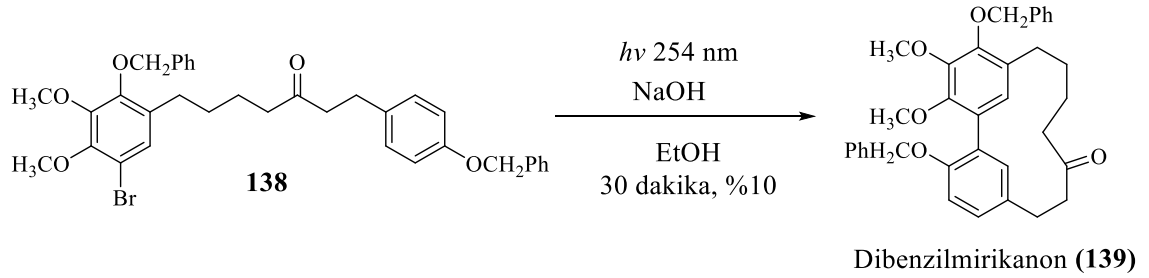
Semmelhack *et al.* (1981), geliştirmiş oldukları nikel (0) katalizli siklizasyon reaksiyonu ile *m,m*-köprülü biaril makrosiklik diarilheptanoid olan alnusun (**18**)'i sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Semmelhack ve grubu tarafından gerçekleştirilen alnuson (18)'in sentezi

2.2.1.b. Fotokimyasal yöntemle aril-aril bağ oluşumu

Biaril sistemleri oluşturmak için kullanılan bir diğer yöntem ise fotosiklizasyon reaksiyonlarıdır (Bringmann *et al.* 1990). Fotokimyasal reaksiyonlar yan ürün oluşumunun bir sonucu olarak düşük verime sahip olması ve büyük ölçekli sentezlerdeki kısıtlama nedeniyle doğal ürünlerin toplam sentezinde çok fazla tercih edilmese de kullanıldığı birçok sentez alanı mevcuttur. Whiting and Wood (1980), yapmış oldukları çalışmalarında lineer diarilheptanoid **138** bileşiğini ışınlandırmak suretiyle bir fotosiklizasyon reaksiyonu ile dibenzilmirikanon (**139**) bileşiğini %10 verimle sentezlemişlerdir (Şekil 2.15).



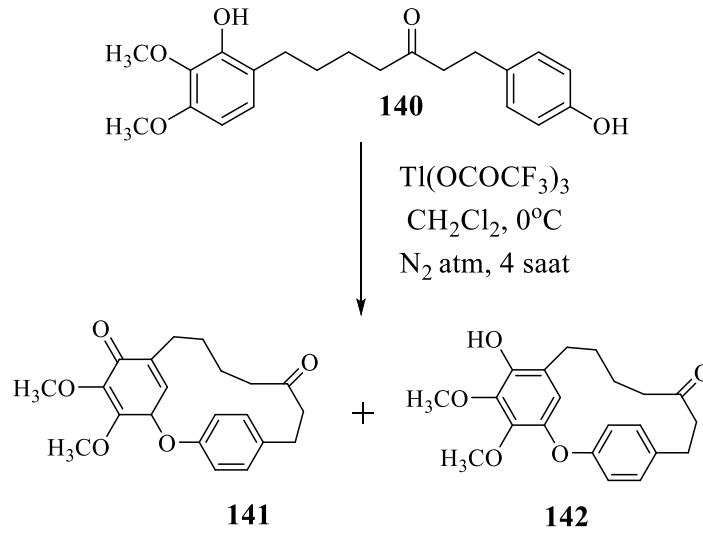
Şekil 2.15. Dibenzilmirikanon (**139**)’un fotosiklizasyon yöntemi ile sentezi

2.2.2. Makrosiklik biaril eter heptanoidlerin sentezleri

Biaril eter sistemlerini oluşturmak için Ullmann eter sentezi, intramoleküler aromatik süstitüsyon reaksiyonları (S_NAr), talyum (III) katalizli intramoleküler yükseltgen makrolaktonizasyon reaksiyonları ve paladyum katalizli diaril eter sentezleri doğal ürün sentezinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (Sawyer 2000).

2.2.2.a. İnamoleküler yükseltgen eşleşme yöntemiyle aril-aril eter bağ oluşumu

Whiting and Wood (1980), yapmış oldukları bir çalışmada lineer diaril heptanoid **140** bileşiğinin intramoleküler yükseltgen eşleşme yöntemiyle 15 üyeli *m,p*-siklofan **142**’nin sentezini gerçekleştirmeyi hedeflemişlerdir. Bu amaçla lineer diaril heptanoid **140** bileşiği birçok yükseltgeyici reaktif ($K_3Fe(CN)_6$ (potasyum hekzasiyanoferat (III)), Ag_2O (gümüş oksit (I)), MnO_2 (mangan dioksit) ve $VOCl_3$ (vanadyum oksitriklorür)) kullanılarak deneme yapılmasına rağmen hedeflenen sentezi gerçekleştirememişlerdir. Daha sonra benzer deneme reaksiyonu $Tl(OCOCF_3)_3$ (talyum tris(trifloroasetat) ile gerçekleştirilerek dienon **141** bileşiğini ana ürün olarak elde ederken 15 üyeli *m,p*-siklofan **142** bileşiğini yan ürün olarak sentezlemişlerdir (Şekil 2.16).

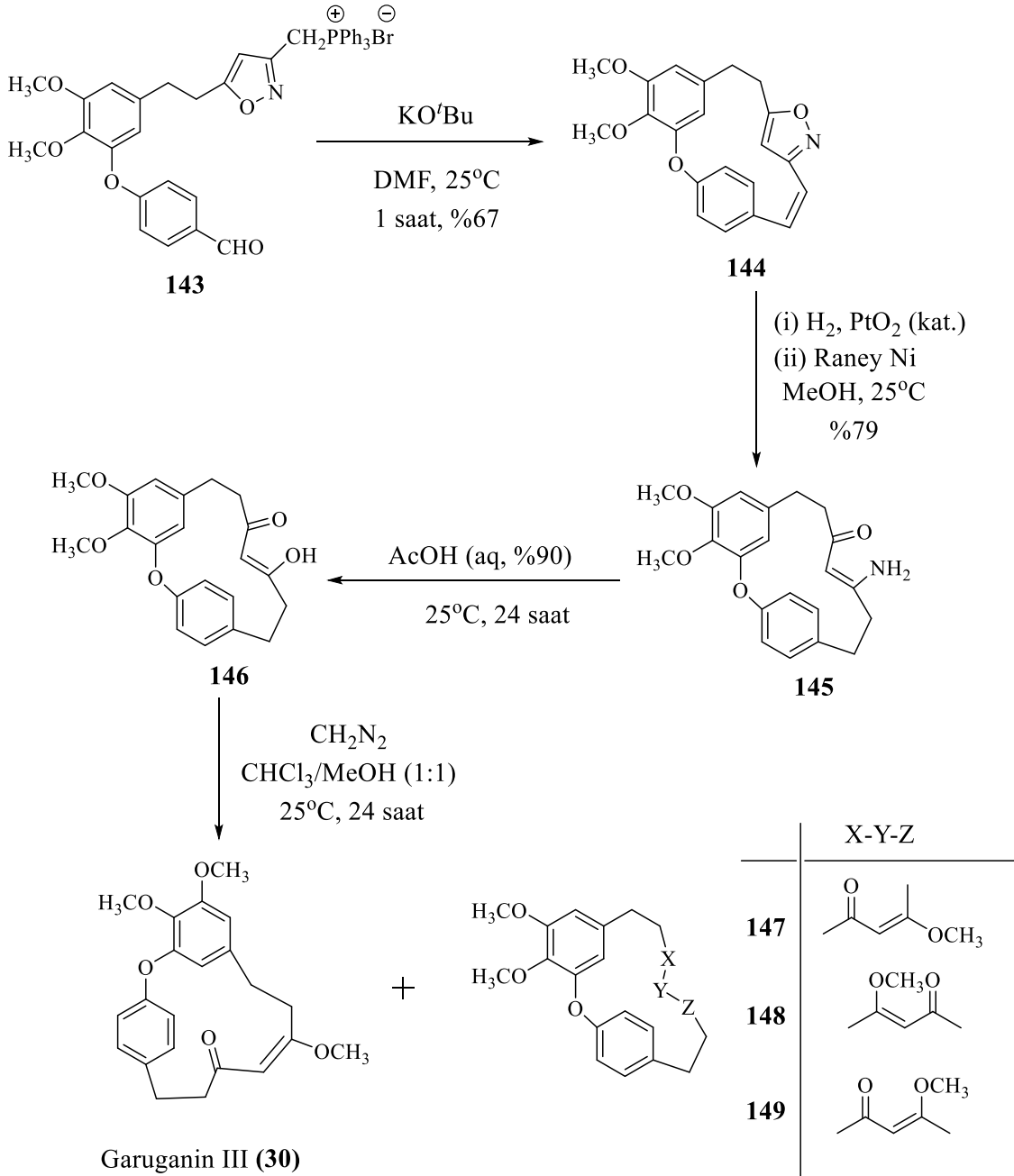


Şekil 2.16. 15 üyeli *m,p*-siklofan **142** bileşiğinin intramoleküler yükseltgen eşleşme yöntemiyle sentezi

2.2.2.b. İnamoleküler Wittig reaksiyonu ile alifatik C₇ zincirinin oluşturulması

Makrosiklik biaril eter heptanoidlerin sentezinde geliştirilen bir diğer yöntem biaril eter iskeleti oluşturulduktan sonra alifatik C₇ zincirinin intramoleküler Wittig reaksiyonu ile birleştirilmesidir. Keserü *et al.* (1993), yapmış oldukları çalışmalarında biaril eter birimini oluşturduktan sonra intramoleküler Wittig reaksiyonunu ile C₇ zincirini oluşturmak suretiyle garuganın III (**30**) ve garugamblin türevlerinin sentezini başarıyla gerçekleştirmişlerdir. Garuganın III (**30**) bileşiğinin sentezinde C₇ zincirindeki fonksiyonel gruplar göz önünde bulundurularak 1,3 diokso fonksiyonel grubunu oluşturmak için izoksazol halkası stratejik olarak seçilmiştir. Sentezde, ilgili bileşiklerden çıkılarak Ullmann eter sentezi ile biaril eter birimi bir seri reaksiyonla oluşturularak **143** bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen **143** bileşiği KO^tBu (potasyum *tert*-bütoksit) ile muamele edilmek suretiyle intramoleküler Wittig reaksiyonu sonucu *m,p*-siklofan **144** bileşiği elde edilmiştir. *m,p*-Siklofan **144** bileşiğinin PtO₂ katalizörlüğünde hidrojenasyonunu müteakip Raney-nikel katalizörlüğünde izoksazol halkasının parçalanması sonucu 15 üyeli *m,p*-siklofan **145** bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra **145** bileşiğinin sulu AcOH ile muamele ederek dienon **146** ve bunun da CH₂N₂ ile reaksiyonu sonucu garuganın III (**30**) ve izomer karışımı (**147**, **148** ve **149**) bileşikleri

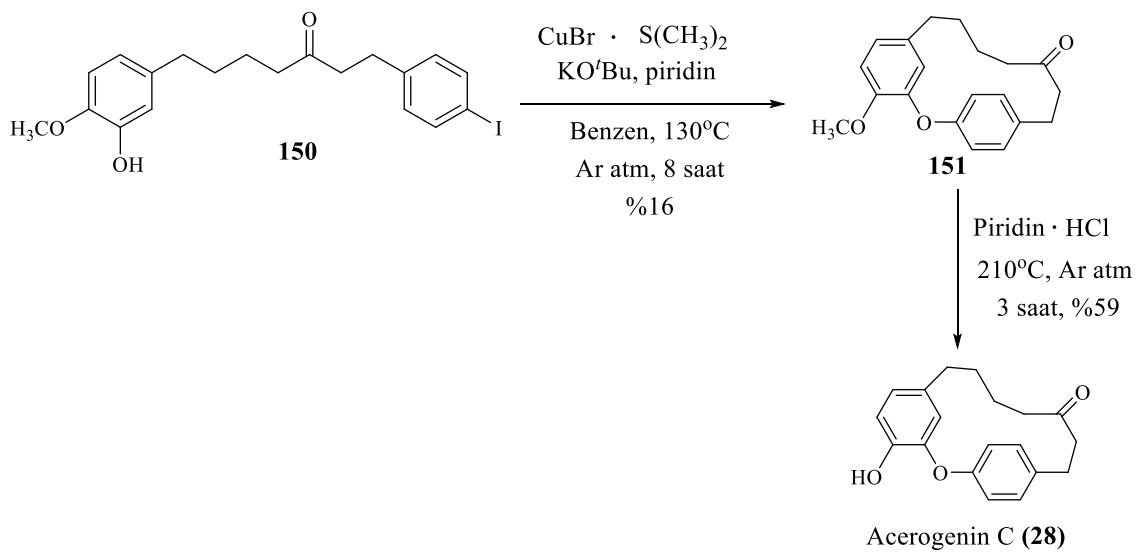
sentezlenmiştir. Garuganın III (**30**) bileşiği diğer izomerlerden (**147**, **148** ve **149**) saflaştırmak suretiyle izole edilmiştir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Keserü ve grubu tarafından gerçekleştirilen garuganın III (**30**) bileşiğinin sentezi

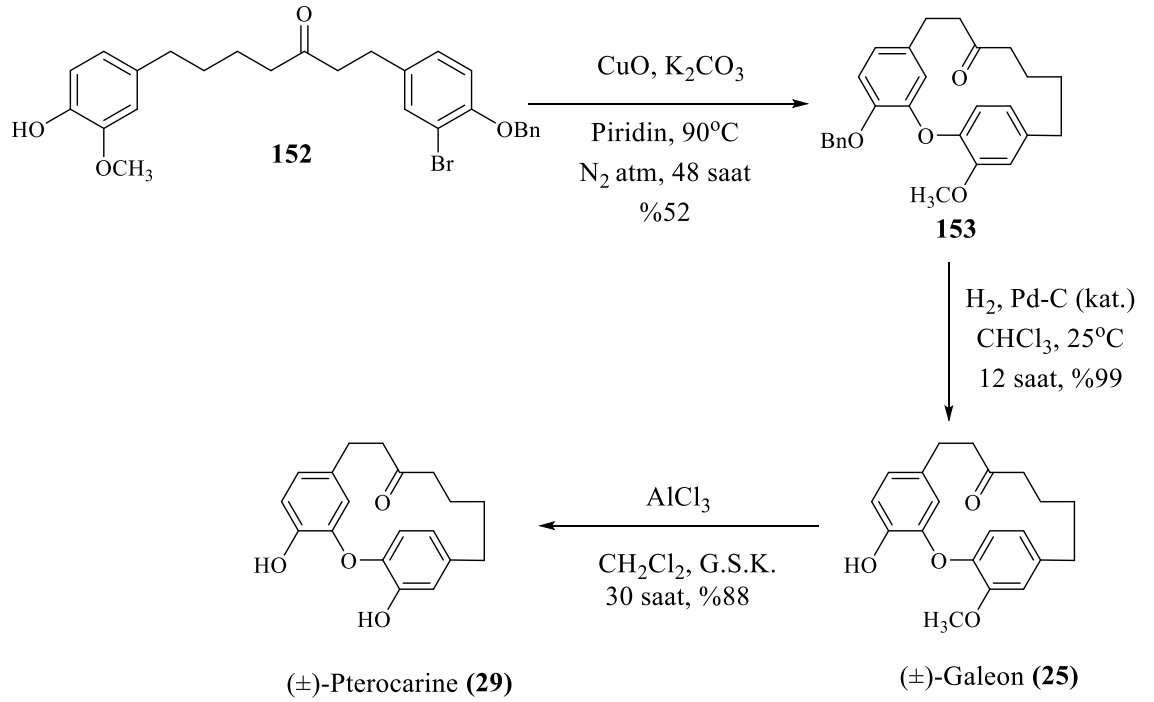
2.2.2.c. İntramoleküler Ullmann reaksiyonu ile aril-aril eter bağ oluşumu

Makrosiklik biaril eter heptanoidlerin sentezinde biaril eter birimini oluşturmak için kullanılan bir diğer yöntem intramoleküler Ullmann reaksiyonudur. Keserü *et al.* (1998), intramoleküler Ullmann reaksiyonu ile biaril eter birimini oluşturmak suretiyle acerogenin C (**28**)'in sentezini düşük verimle gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Keserü ve grubu tarafından gerçekleştirilen acerogenin C (**28**) bileşiğinin sentezi

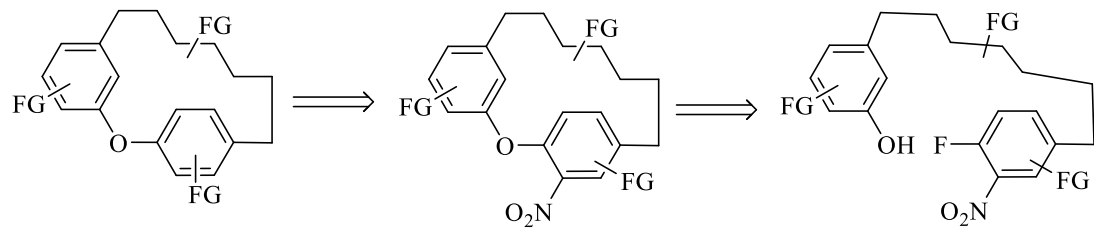
Jeong *et al.* (2007), yapmış oldukları çalışmalarında klasik Ullmann reaksiyonu şartlarında siklofan iskeletinin daha yüksek verimlerle oluşturulduğunu göstermişlerdir. Wang *et al.* (2007), klasik Ullmann reaksiyonu şartlarında fenolik lineer diarilheptanoid **152** bileşiğini $\text{CuO}/\text{K}_2\text{CO}_3$ ile muamele etmek suretiyle *m,p*-siklofan **153**'ü %52 verimle sentezlemeyi başarmışlardır. Daha sonra *m,p*-siklofan **153** bileşiği Pd-C katalizörlüğünde katalitik hidrojenasyona tabi tutularak koruyucu benzil grubunun uzaklaştırılmasıyla ($\pm$)-galeon (**25**) ve bunun da AlCl_3 ile demetilasyonu sonucu ($\pm$)-pterocarine (**29**)'un ilk toplam sentezini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. Wang ve grubu tarafından gerçekleştirilen (±)-galeon (25) ve (±)-pterocarine (29) bileşiklerinin ilk toplam sentezi

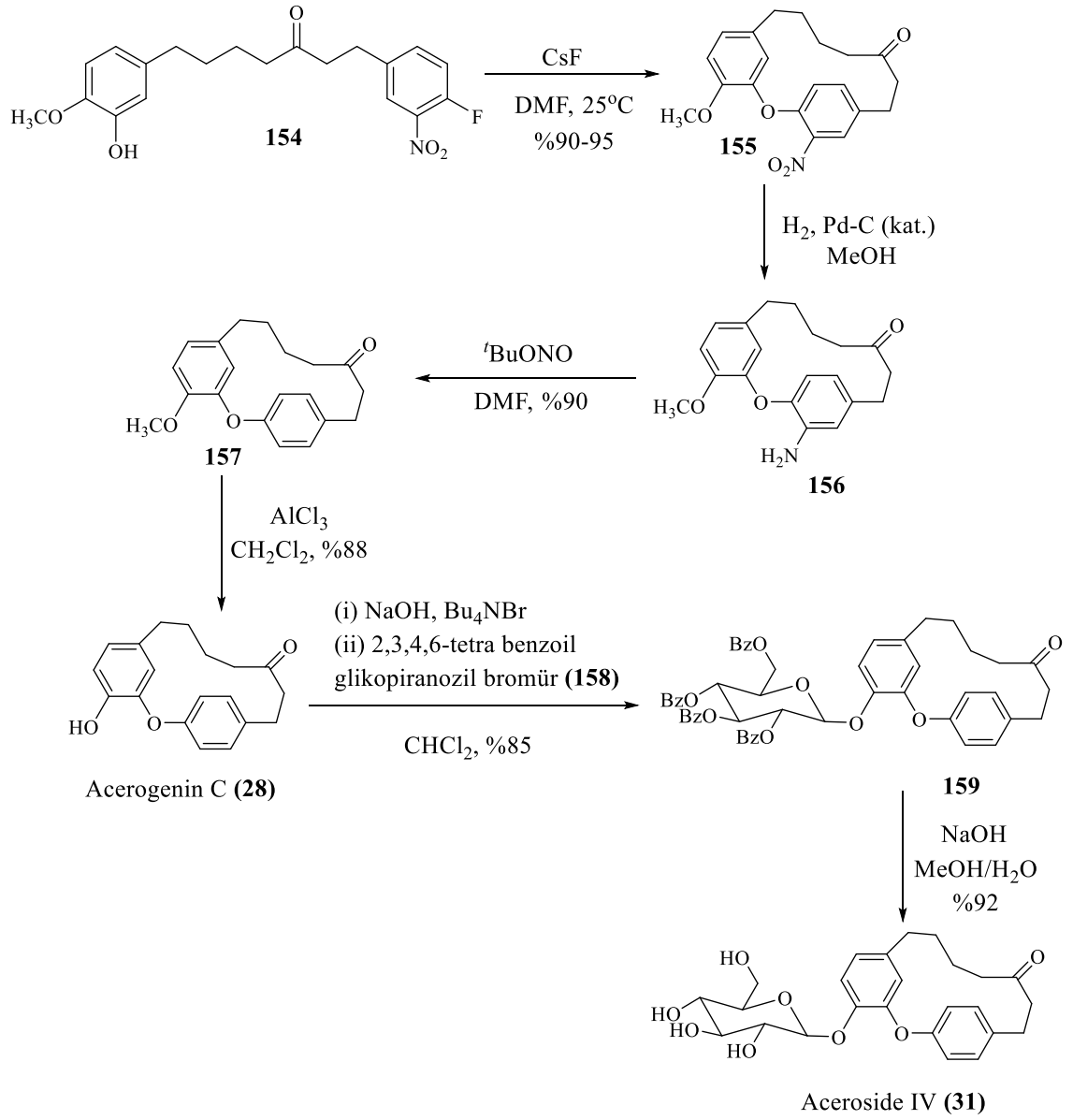
2.2.2.d. İntramoleküler S_NAr reaksiyonu ile aril-aril eter bağ oluşumu

Makrosiklik biaril eter heptanoidlerin sentezinde biaril eter birimini oluşturmak için kullanılan bir diğer metot ise intramoleküler S_NAr reaksiyonudur. S_NAr reaksiyonu yüksek verim ve ılıman reaksiyon koşullarından dolayı aril-aril eter makrolaktonizasyon reaksiyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Şekil 2.20’de *m,p*-siklofan biaril eter heptanoidlerin S_NAr reaksiyonu için yapılan retrosentez planı görülmektedir.



Şekil 2.20. *m,p*-Siklofan biaril eter heptanoidlerin S_NAr reaksiyonu için yapılan retrosentez analiz planı

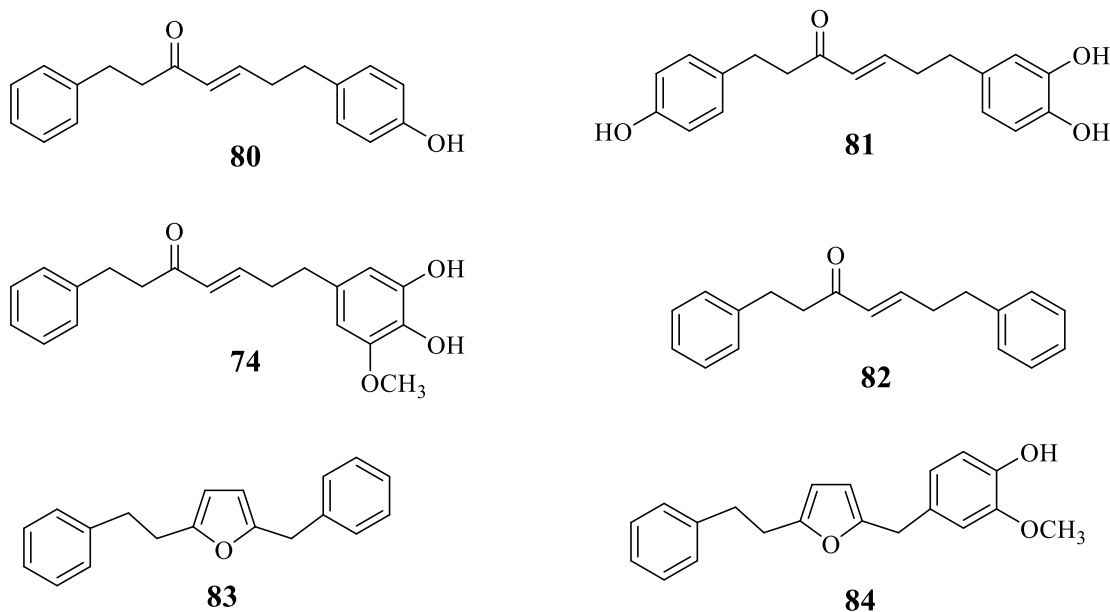
Gonzalez and Zhu (1997), yapmış oldukları çalışmalarında acerogenin C (**28**) ve aceroside IV (**31**) bileşiklerinin toplam sentezini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir. Sentezde, öncelikle bir seri reaksiyonla flor süstitüe lineer diarilheptanoid **154** bileşiğini hazırlamışlardır. **154** bileşiğini CsF ile oda sıcaklığı şartlarında reaksiyona tabi tutarak intramoleküler S_NAr reaksiyonu üzerinden yüksek verimle (%90-95) *m-p* siklofan **155** bileşiğini sentezlemeyi başarmışlardır. **155** bileşiğinin Pd-C katalizörlüğünde nitro grubunun indirgenmesiyle **156** ve bunun da ^tBuONO ile diazolama reaksiyonu sonucu **157** bileşiğini elde etmişlerdir. Daha sonra **157** bileşiğinin AlCl₃ ile demetilasyonu sonucu acerogenin C (**28**) bileşiğinin toplam sentezini başarılı bir şekilde tamamlamışlardır. Acerogenin C (**28**) bileşiğini bazik şartlarda 2,3,4,6-tetra benzoil glikopiranozil bromür (**158**) ile reaksiyona tabi tutarak **159** bileşiği ve **159** bileşiğinin de bazik şartlarda reaksiyonu ile benzoil grubunun uzaklaştırılması sonucu aceroside IV (**31**)'in toplam sentezini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.21).



Şekil 2.21. Gonzalez ve Zhu tarafından gerçekleştirilen acerogenin C (**28**) ve aceroside IV (**31**)'in sentezi

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Doktora tezi kapsamında toplam sentezi hedeflenen altı diarilheptanoid bileşiği şekil 3.1’de görülmektedir. Fenolik lineer diarilheptanoid serisine ait olan doğal ürün **80**, **81** ve **74** bileşiklerinin literatürdeki ilk toplam sentezleri $[C_4+C_3]$ sentez stratejisi ile gerçekleştirilmesi hedeflendi. Literatürde toplam sentezi bilinen doğal ürün **82** bileşiğinin daha basit ve alternatif bir yöntemle gerçekleştirilmesi amaçlandı. Literatürde iki ender örneği bulunan furan çekirdekli diarilheptanoid **83** ve **84** bileşiklerinin ilk toplam sentezlerinin ‘convergent’ (parça birleştirmeci) bir yöntemle Wittig ve alkilasyon reaksiyonları üzerinden gerçekleştirilmesi hedeflendi.

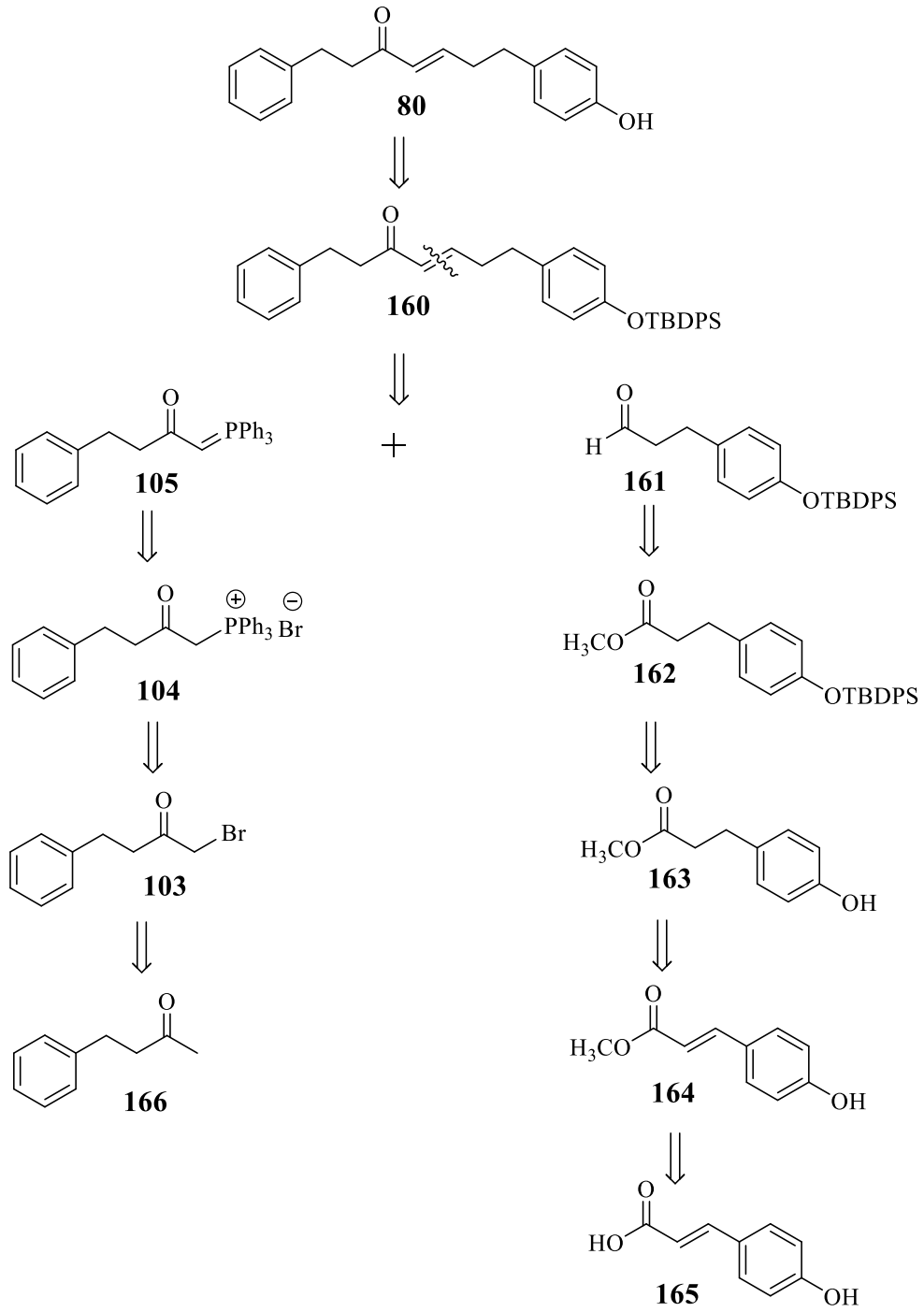


Şekil 3.1. Toplam sentezi hedeflenen altı diarilheptanoid

3.1. (E)-7-(4-Hidroksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**80**)’in toplam sentezi

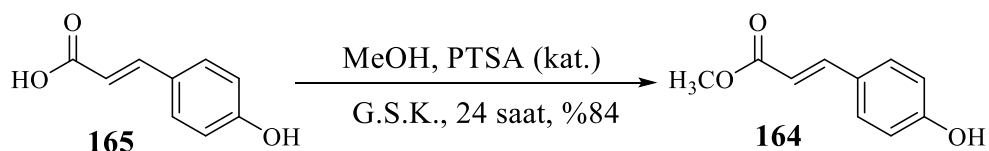
Sentez tasarımı Şekil 3.2’de verilen diarilheptanoid **80**’in toplam sentezi parça birleştirmeci (convergent) bir yöntemle Wittig tepkimesi üzerinden gerçekleştirilmesi

planlandı. Sentez için uygun bir çıkış maddesi olarak ticari bir ürün olan *p*-kumarik asit (**165**) ve 4-fenilbütan-2-on (**166**) bileşikleri seçildi.



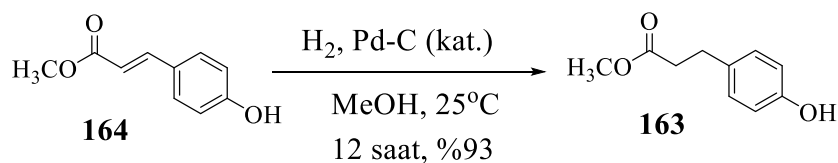
Şekil 3.2. Doğal ürün (E)-7-(4-hidroksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**80**)'in retrosentetik analizi ve sentez planı

Sentez çalışmalarına *p*-kumarik asit (**165**) bileşiğinin MeOH içerisinde asit katalize esterleşme reaksiyonuna tabi tutulması ile başlandı. *p*-Kumarik asit (**165**) bileşiği MeOH içinde katalitik miktarda *p*-toluen sülfonik asit (PTSA) ilave edilerek esterleşme reaksiyonuna tabi tutuldu ve ester **164** bileşiği %84 verimle elde edildi (Şekil 3.3). Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde **164** bileşiğinin spesifik ester OCH_3 proton sinyallerinin δ 3.67 ppm'de singlet olarak (**EK 1.1**), karbon sinyallerinin ise δ 51.9 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.2**). Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Galland *et al.* 2007).



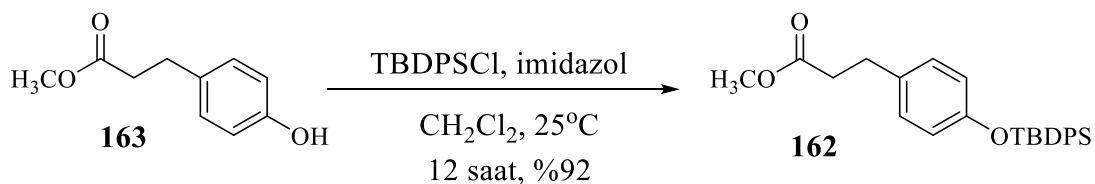
Şekil 3.3. (*E*)-Metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (**164**)'ün sentezi

Percec *et al.* (2006), bir çalışmalarında (*E*)-metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (**164**)'ü Pd-C katalizörlüğünde H_2 ile indirgeyerek metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (**163**)'ün sentezini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir. Aynı literatür yöntemi takip edilerek **164** bileşiğinin Pd-C katalizörlüğünde H_2 ile indirgenmesi sonucu %93 verimle **163** bileşiği elde edildi (Şekil 3.4). Bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde **163** bileşiğinin spesifik CH_2CH_2 proton sinyallerinin δ 2.87 ve 2.61 ppm'de A_2B_2 sistemi vererek triplet-triplet şeklinde rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.3**). Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Percec *et al.* 2006).



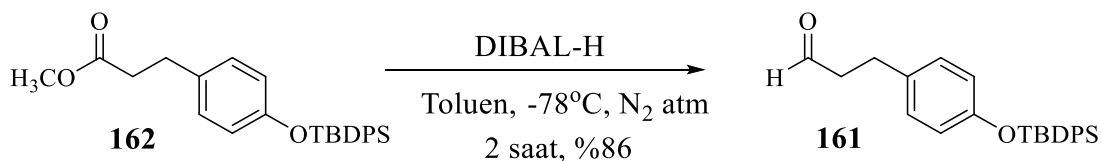
Şekil 3.4. Metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (**163**)'ün sentezi

Sentez stratejisinde belirtildiği üzere bir sonraki adım **163** bileşiğinin asidik karaktere sahip fenolik OH grubunun, bazik tepkime koşullarına karşı uygun bir koruyucu grup ile korunmasıdır. Literatürde fenolik OH grubunu korumak için birçok alternatif yöntem mevcuttur. Bu tez kapsamında koruyucu grup olarak *tert*-bütil difenil silil klorür (TBDPSCl) seçildi. TBDPSCl grubunun karbanyonlara karşı en dayanıklı gruplardan biri olduğu bildirilmektedir (Kocienski 1994). Bu amaçla **163** bileşiği CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek imidazol varlığında TBDPSCl ile muamele edildi. Reaksiyon sonucunda yüksek bir verimle (%92) **162** bileşiği sentezlendi (Şekil 3.5). Ürünün ¹H-NMR spektrumunda **162** bileşiğinin spesifik -C(CH₃)₃ proton sinyallerinin δ 1.10 ppm’de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.5**). Ayrıca bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu da yapı ile uyum içerisinde (EK 1.6).



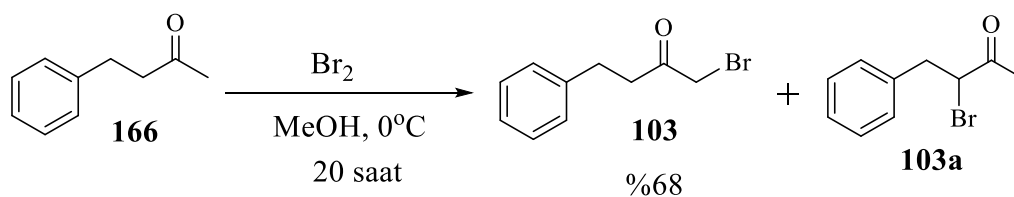
Şekil 3.5. Metil 3-(4-(*tert*-bütil difenilsililoksi)fenil)propanoat (**162**)’nin sentezi

Karboksilli asit esterlerini aldehitlere dönüştürmenin yaygın yöntemlerinden biri, ester -78°C’de azot atmosferi altında diizobütil alüminyum hidrür (DIBAL-H) ile indirgemektir. Bu amaçla ester **162** THF içerisinde çözülerek -78°C’de azot atmosferi altında (DIBAL-H) ile muamele edilerek hedef bileşik olan aldehit **161** tek kademede %86 verimle elde edildi (Şekil 3.6). ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde karakteristik aldehit protonunun δ 9.77 ppm’de bs (broad singlet) vererek rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.7**). Yine bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu da yapı ile uyum içerisinde ve aldehit karbonil karbonunun (C=O) δ 202.1 ppm’de rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.8**).



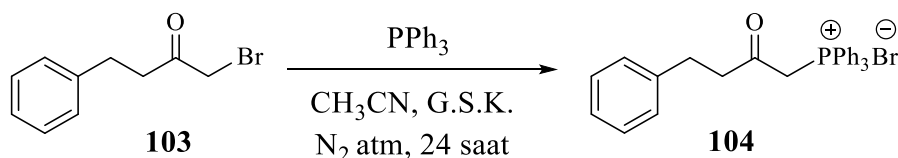
Şekil 3.6. 3-(4-(*tert*-Bütil difenilsililoksi)fenil)propanal (**161**)'in sentezi

Sentez çalışmalarına Wittig reaksiyonunun bir diğer önemli parçası olan Wittig tuzunun hazırlanması ile devam edildi. Bu amaçla senteze 4-fenil-2-bütanon (**166**) bileşiğinin CH_3 kısmından seçimli olarak bromlanması ile başlandı. Roman *et al.* (2007), yaptıkları bir çalışmada moleküler brom ile bromür **103** bileşiğini %58 verimle sentezlemeyi başarmışlardır. Literatürde oda sıcaklığında gerçekleştirilen reaksiyonun çözücü tipi aynı kalmak şartıyla; yapılan denemelerde konsantrasyon ve sıcaklık parametrelerine bağlı olarak kinetik kontrollü ürünün verim yüzdesinin arttığı gözlemlendi. Bütanon **166** bileşiğinin MeOH'de çözerek 0°C 'de moleküler brom ile reaksiyona tabi tutulması sonucu **103** bileşiği %68 verimle ana ürün olarak elde edildi (Şekil 3.7). Reaksiyon ürünü olarak termodinamik kontrollü ürün olan **103a** bileşiğinin yan ürün olarak oluştuğu belirlendi. R_f değerleri birbirine çok yakın olan **103** ve **103a** bileşiklerinin ayrılması için Gutman ve grubunun kullandığı bir yöntem uygulandı (Gutman *et al.* 2004). Bu amaçla -10°C 'de hekzan içerisinde fraksiyonlu kristallendirme yöntemi tatbik edildi. Bu saflaştırmada ana ürün olarak elde edilen bromür **103** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları incelendiğinde spesifik $-\text{CH}_2\text{Br}$ grubuna ait proton sinyallerinin δ 3.86 ppm'de singlet olarak (**EK 1.9**), karbon sinyallerinin ise δ 34.7 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.10**). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Roman *et al.* 2007).



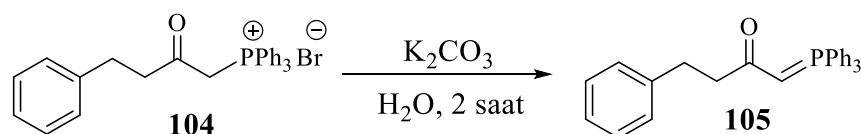
Şekil 3.7. 1-Brom-4-fenilbütan-2-on (**103**)'ün sentezi

Elde edilen bromür **103** bileşiği, CH₃CN içerisinde azot atmosferi şartlarında, geri soğutucu altında PPh₃ ile kaynatılarak trifenil fosfonyum bromür tuzu **104** hazırlandı (Şekil 3.8). Trifenilfosfonyum bromür tuzu **104**, herhangi bir ileri saflaştırma işlemi yapılmaksızın bir sonraki basamak için kullanıldı.



Şekil 3.8. (2-Okso-4-fenilbütül)trifenilfosfonyum bromür (**104**)’ün sentezi

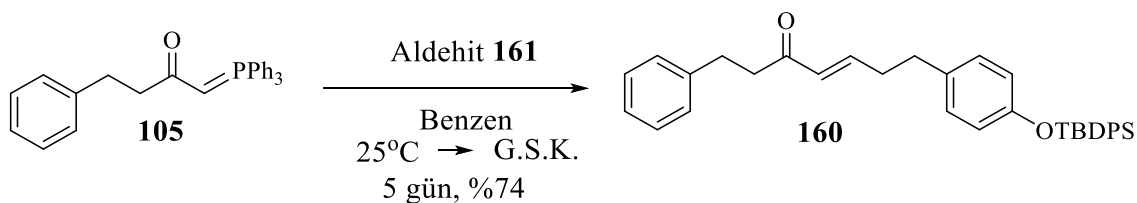
Sakakibara *et al.* (1972) tarafından yapılan bir çalışmada **104** bileşiğinden çıkılarak fosforan oluşumu başarıyla gerçekleştirilmiştir. Literatürdeki bu yöntem takip edilerek fosfonyum tuzu **104** sıcak H₂O’da çözüldü ve soğutulan karışım aşırı miktardaki K₂CO₃ ile 2 saat süresince reaksiyona tabi tutuldu. Süzülerek alınan katı kısım 3 gün süreyle açık havada, oda sıcaklığında kurutuldu. Kurutma sonrasında fosforan **105** kantitatif bir verimle elde edildi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Fosforan **105**’in sentezi

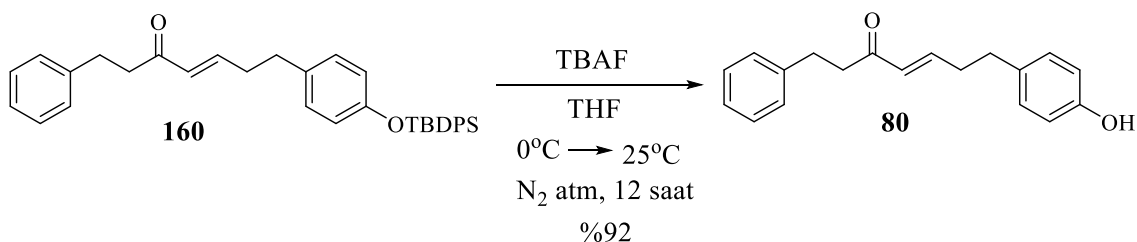
Toplam sentezin en önemli basamağı [C₄+C₃] sentez stratejisiyle Wittig tepkimesi üzerinden diarilheptanoid **160** bileşiğinin sentezlenmesidir. Bu amaçla hazırlanan fosforan **105** aynı literatür yöntemi takip edilerek benzen içerisinde çözüldü ve dihidro sinnemaldehit **161** ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 gün boyunca oda sıcaklığında ve bir gün süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve %74 verimle hedef bileşik **160** başarılı bir şekilde sentezlendi (Şekil 3.10). Diarilheptanoid **160** bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde alken çift bağ oluşumunu gösteren H-4 ve H-5 protonlarının δ 6.07 ve 6.79 ppm’de rezonans oldukları

görülmüştür (**EK 1.13**). Ayrıca etkileşme sabitinin 16.0 Hz olması alken çift bağının trans olarak oluştuğunu doğrulamaktadır.



Şekil 3.10. (*E*)-7-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)fenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**160**)’ın sentezi

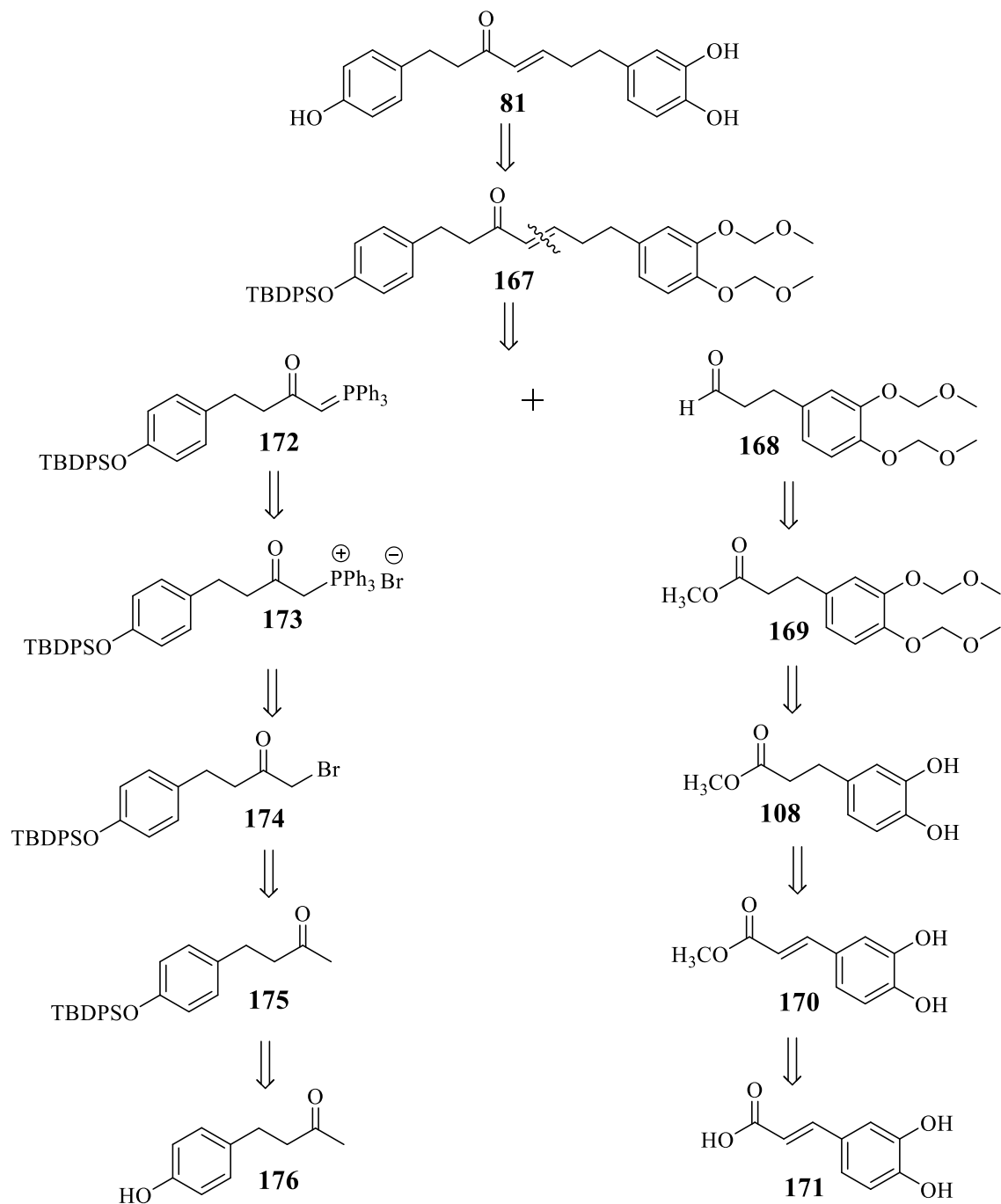
Sentetik yöntemin son basamağı koruyucu grup olarak kullanılan silil gruplarının uzaklaştırılmasıdır. Wittig reaksiyonu sonucu oluşturulan diarilheptanoid **160**, azot atmosferi altında, THF içerisinde çözüldü ve üzerine 0°C’de tetra bütül amonyum florür (TBAF)’nin 1 M’lık çözeltisi ilave edilerek reaksiyona tabi tutulması sonucu **80** bileşiği %92 verimle elde edildi (Şekil 3.11). Toplam dokuz basamakta ve %42’lik toplam verimle sentezi gerçekleştirilen diarilheptanoid **80**’in $^1\text{H-NMR}/^{13}\text{C-NMR}$ değerlerinin doğadan izole edilen ürünün spektral değerleriyle (Itokawa *et al.* 1985) tamamen uyum içinde olduğu belirlendi.



Şekil 3.11. (*E*)-7-(4-Hidroksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**80**)’ın sentezi

3.2. (*E*)-7-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (**81**)'in Toplam Sentezi

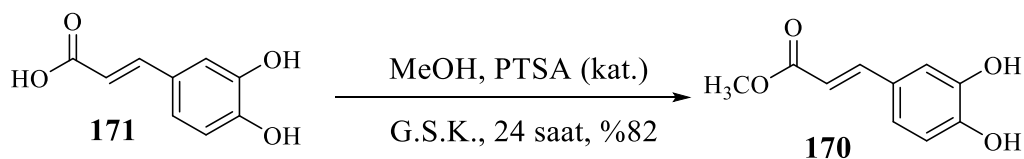
Diarilheptanoid **81** bileşiği için yapılan sentez tasarımı Şekil 3.12'de görülmektedir. Doğal ürün **81** bileşiğinin toplam sentezi diarillheptanoid **80**'in toplam sentezinde takip edilen yöntemle sentezlenecektir. Sentez için uygun bir çıkış maddesi olarak ticari bir ürün olan kafeik asit (**171**) ve 4-(4-hidroksifenil)bütan-2-on (**176**) bileşikleri seçildi.



Şekil 3.12. *(E)*-7-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (**81**)'in retrosentetik analizi ve sentez planı

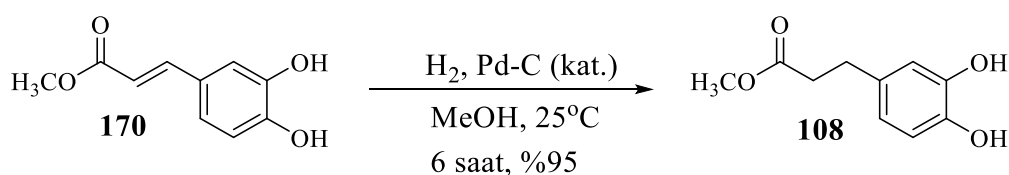
Sentez çalışmalarına kafeik asit (**171**) bileşiğinin MeOH içerisinde asit katalize esterleşme reaksiyonuna tabi tutulması ile başlandı. Asit **171** bileşiği MeOH içinde katalitik miktarda PTSA ilave edilerek esterleşme reaksiyonuna tabi tutuldu ve ester **170**

bileşiğı %82 verimle elde edildi (Şekil 3.13). Ürünün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde **170** bileşiğinin spesifik ester OCH_3 grubunun ^1H -NMR spektrumunda δ 3.66 ppm'de singlet olarak rezonans olduğı (EK 1.17), ^{13}C -NMR spektrumunda ise karbon sinyallerinin ise δ 51.9 ppm'de rezonans olduğı görölmektedir (EK 1.18). Bileşiğın ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğı göröldü (Van Dyck *et al.* 2000).



Şekil 3.13. (E)-Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (**170**)'in sentezi

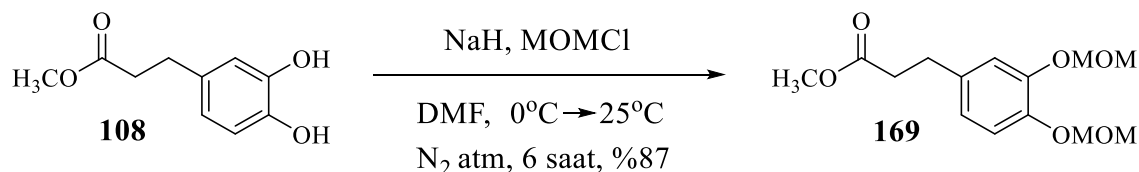
Elde edilen **170** bileşiğinin Pd-C katalizörlüğünde H_2 ile indirgenmesi sonucu %95 verimle **108** bileşiğı sentezlendi (Şekil 3.14). **108** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde spesifik CH_2CH_2 grubunun δ 2.84 ve 2.59 ppm'de A_2B_2 sistemi vererek triplet-triplet şeklinde rezonans olduğı görölmektedir (EK 1.19). Bileşiğın ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğı göröldü (Percec *et al.* 2006).



Şekil 3.14. Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)propanoat (**108**)'in sentezi

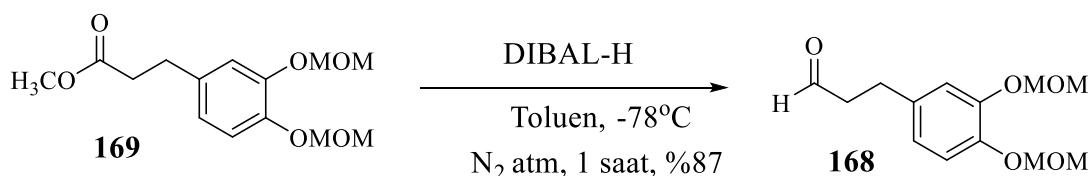
Sentez stratejisinde önerildiğı üzere sentetik yöntemin bir sonraki basamağı **108** bileşiğindeki asidik fenolik OH hidrojenlerinin korunmasıdır. Ester **108** bileşiğindeki her iki OH grubunu takip eden reaksiyonlarda bazik tepkime koşullarında koruyabilmek için koruyucu grup olarak metoksimetil klorür (MOMCl) seçildi. Bu amaçla ester **108** bileşiğı NaH varlığında MOMCl ile reaksiyona tabi tutularak bis MOM korunmuş ester **169** bileşiğı %87 verimle elde edildi (Şekil 3.15). Bileşiğıe ait ^1H -NMR spektrumu

incelendiğinde spesifik metilen (OCH₂O) protonlarının ayrı ayrı gelerek δ 5.20 ve 5.19 ppm’de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir. Ayrıca yine koruyucu gruba ait olan metil (OCH₃) protonlarının δ 3.50 ve 3.49 ppm’de rezonans olduğu görüldü (**EK 1.21**). Bileşiğin ¹³C-NMR verileri de yapıyı desteklemektedir (**EK 1.22**).



Şekil 3.15. Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanoat (**169**)’un sentezi

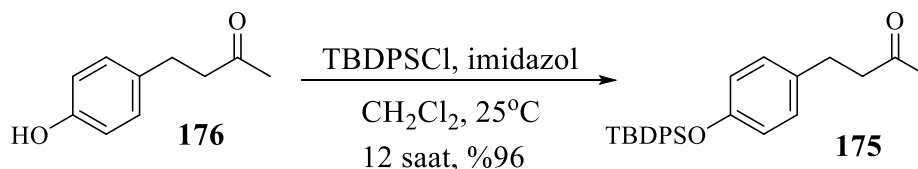
Ester **169** bileşiği -78°C ’de azot atmosferi altında DIBAL-H ile muamele edilerek aldehit **168** %87 verimle sentezlendi (Şekil 3.16). Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde karakteristik aldehit grubunun δ 9.78 ppm’de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.23**). Yine bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu da yapı ile uyum içerisindedir ve aldehit karbonil karbonunun (CHO) δ 201.8 ppm’de rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.24**).



Şekil 3.16. 3-(3,4-Bis(metoksimetoksi)fenil)propanal (**168**)’in sentezi

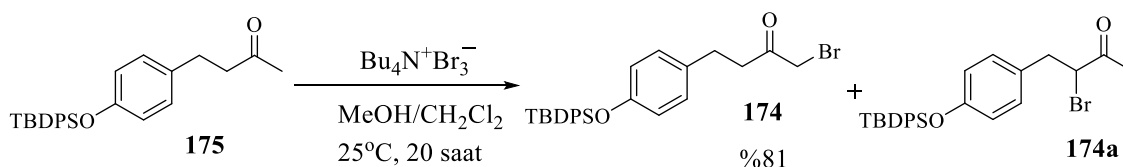
Wittig tepkimesi için gerekli olan aldehit kısmı hazırlandıktan sonra sentez çalışmalarına fosforan **172**’nin hazırlanmasıyla devam edildi. Bu amaçla 4-(4-hidroksifenil)bütan-2-on (**176**) bileşiği CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü ve imidazol ve TBDPSCl ile muamelesi sonucu yüksek bir verimle (%96) **175** bileşiği elde edildi (Şekil 3.17). Bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde **175** bileşiğine ait spesifik -C(CH₃)₃ proton sinyallerinin δ 1.10 ppm’de singlet olarak rezonans olduğu

görülmektedir (**EK 1.25**). Ayrıca bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu da yapı ile uyum içerisindedir (**EK 1.26**).



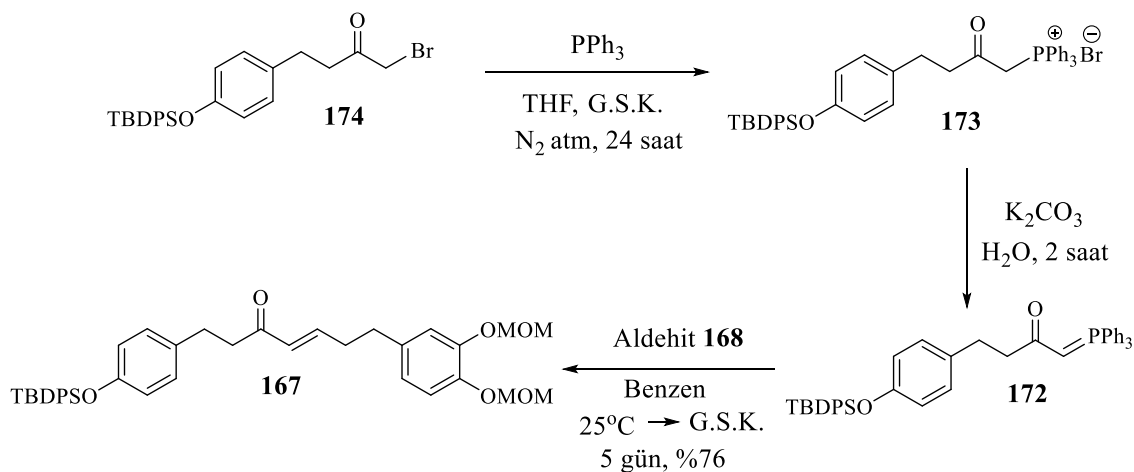
Şekil 3.17. 4-(4-(*tert*-Bütil difenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (**175**)'in sentezi

Toplam sentezin en kritik basamaklarından biri elektronca zengin **175** bileşiğinin CH_3 kısmından seçimli olarak bromlanma tepkimesinin gerçekleştirilmesidir. Klasik bromlama koşullarında, elektron verici oksijen ve alkil gruplarının etkisiyle elektronca zenginleşmiş benzen halkasının bromlanma riski vardır. Connolly *et al.* (2002), benzer bir sistemin bromlanmasını tetrabütilamonyum tribromür ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}_3^-$) kullanarak orta bir verimle gerçekleştirmişlerdir. Aynı literatür yöntemi takip edilerek **175** bileşiği $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 'de çözüldü ve 25°C 'de $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}_3^-$ ile reaksiyona tabi tutulması sonucu **174** bileşiği %81 verimle ana ürün olarak sentezlendi (Şekil 3.18). Tepkime sonrasında **174a** bileşiğinin de yan ürün olarak oluştuğu gözlemlendi. R_f değerleri birbirine çok yakın olan **174** ve **174a** bileşikler kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Ana ürün olarak elde edilen bromür **174** bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde spesifik CH_2Br grubunun δ 3.73 ppm'de singlet olarak (**EK 1.27**), karbon sinyallerinin ise δ 34.7 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.28**). Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 3.18. 1-Brom-4-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (**174**)'ün sentezi

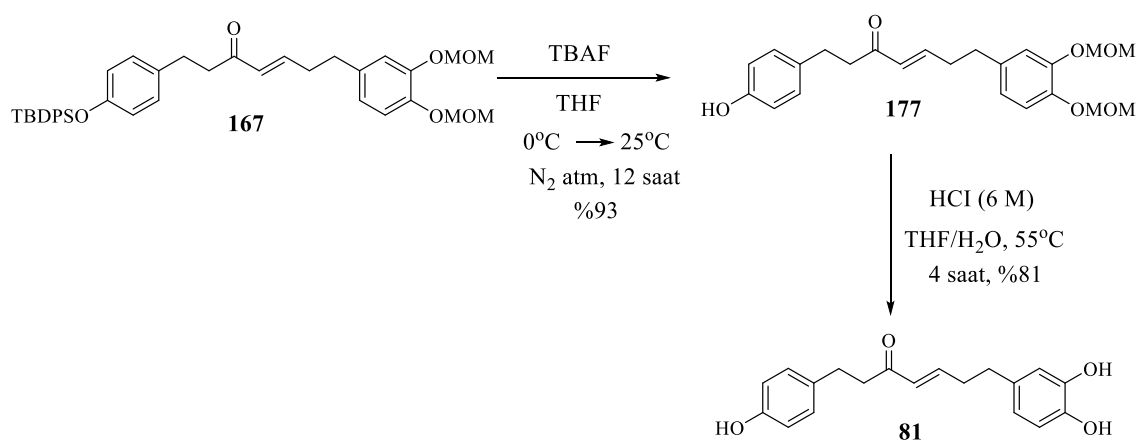
Bromür **174**, THF içerisinde PPh_3 ile geri soğutucu altında kaynatılarak trifenil fosforyum bromür tuzu **173** hazırlandı ve bu ürün, herhangi bir ileri saflaştırma işlemi yapılmaksızın bir sonraki kademe için kullanıldı. Bu amaçla diarilheptanoid **80**'in sentezinde uygulanan fosforan hazırlama yöntemi takip edilerek fosforan **172** hazırlandı. Hazırlanan fosforan **172** benzen içerisinde çözüldü ve aldehit **168** ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 gün boyunca oda sıcaklığında ve bir gün süreyle geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve %76 verimle hedef bileşik **167** başarılı bir şekilde sentezlendi (Şekil 3.19). Diarilheptanoid **167** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde alken çift bağ oluşumunu gösteren H-4 ve H-5 protonlarının δ 6.08 ve 6.81 ppm'de rezonans oldukları görülmüştür (**EK 1.31**). Ayrıca etkileşme sabitinin 16.1 Hz olması alken çift bağının trans olarak oluştuğunu doğrulamaktadır. Yine bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde C-4'ün δ 131.0, C-5'inde 146.4 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Bu da α - β -doymamış karbonil sistemleri için beklenen bir sonuçtur (**EK 1.32**).



Şekil 3.19. (E)-7-(3,4-Bis(metoksimetoksi)fenil)-1-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil)hept-4-en-3-on (**167**)'nin sentezi

Sentetik yöntemin son basamağı koruyucu grupların uzaklaştırılmasıdır. Diarilheptanoid **167**, azot atmosferi altında, THF içerisinde çözüldü ve üzerine 0°C 'de TBAF'nin 1

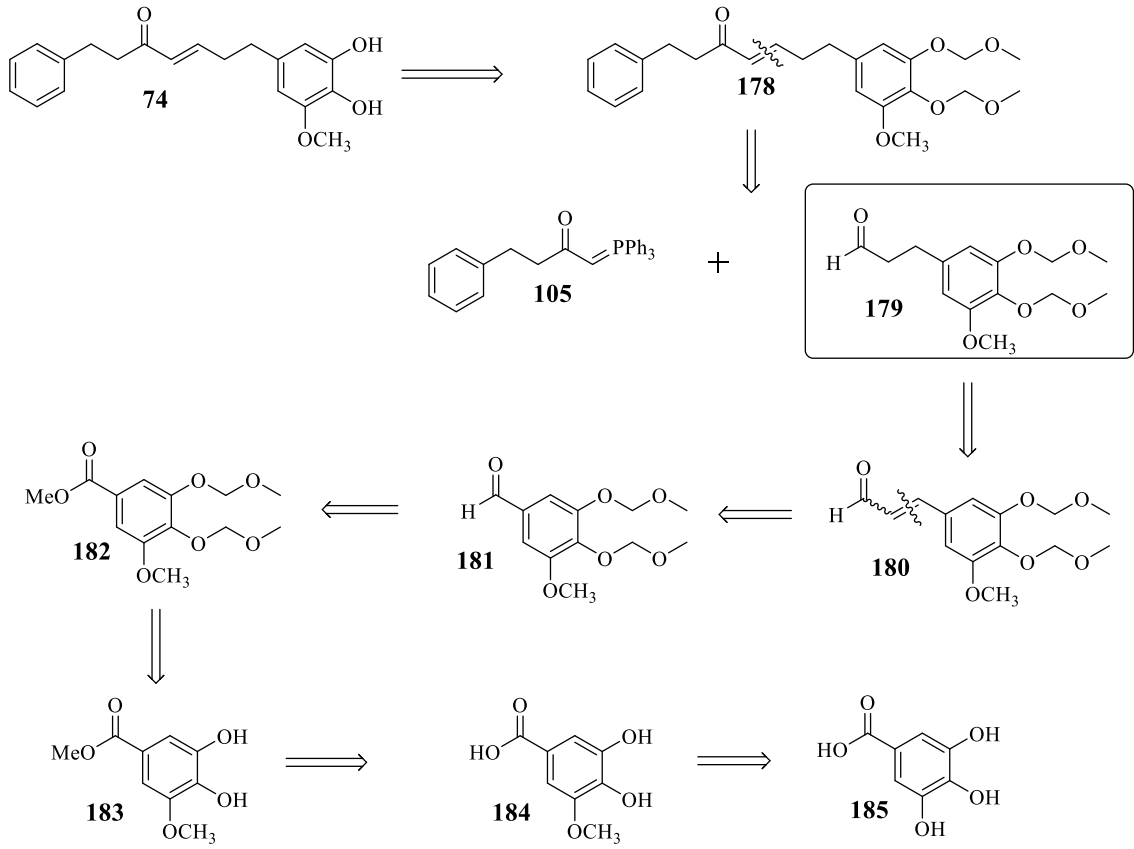
M'lık çözeltisi ilave edilerek diarilheptanoid **177** %93 verimle elde edildi. Bir diğer koruyucu grup olan MOM grubunu uzaklaştırmak için diarilheptanoid **177** bileşiği THF/H₂O çözücü sisteminde çözerek 6 M HCl ile 55°C'de 4 saat süreyle reaksiyona tabi tutuldu ve %81 verimle diarilheptanoid **81** elde edildi (Şekil 3.20). On bir basamakta ve %44'lük toplam verimle sentezi gerçekleştirilen diarilheptanoid **81**'in ¹H-NMR/¹³C-NMR değerlerinin doğadan izole edilen ürünün spektral değerleriyle (Ra *et al.* 2009) tamamen uyum içinde olduğu belirlendi.



Şekil 3.20. (E)-7-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (**81**)'in sentezi

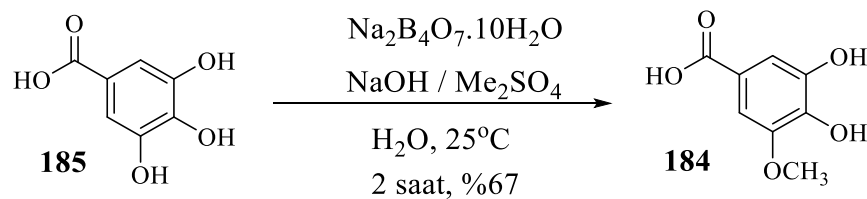
3.3. (E)-7-(3,4-Dihidroksi-5-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**74**)'ün Toplam Sentezi

Diarilheptanoid **74** bileşiği için yapılan sentez tasarımı şekil 3.21'de görülmektedir. Doğal ürün **74** bileşiğinin toplam sentezi diarilheptanoid **80** ve **81**'in sentezinde takip edilen [C₄+C₃] sentez stratejisiyle gerçekleştirildi. Bu amaçla, doğal ürün **74**'ün sentezi için uygun bir çıkış maddesi olarak ticari bir ürün olan gallik asit (**185**) ve 4-fenil-2-bütanon (**166**) bileşikleri seçildi.



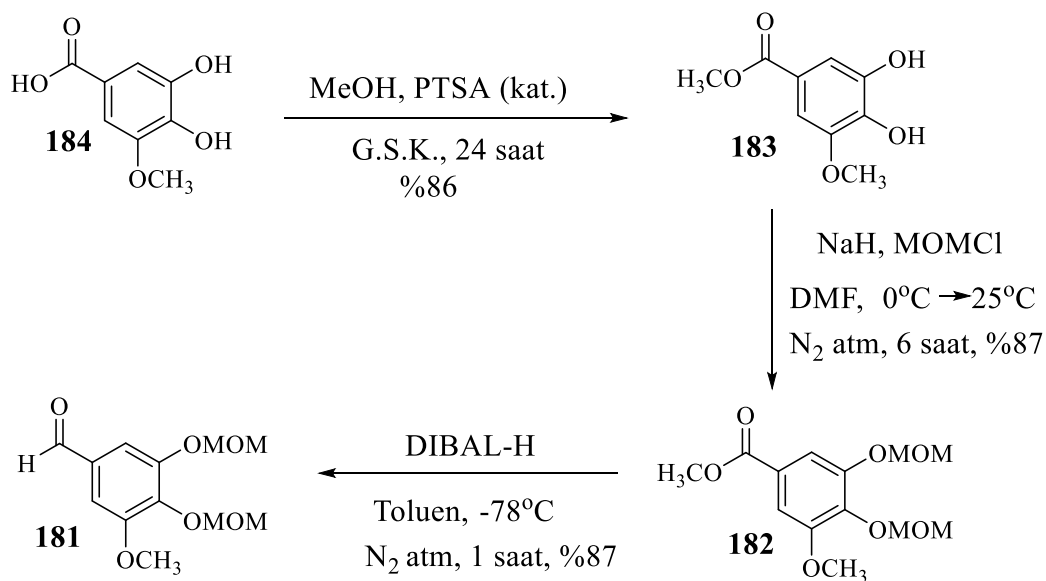
Şekil 3.21. (*E*)-7-(3,4-Dihidroksi-5-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**74**)'ün retrosentetik analizi ve sentez planı

Doğal ürün **74** bileşiği için sentez çalışmalarına Wittig reaksiyonu için gerekli aldehit kısmının hazırlanması ile başlandı. Yoo *et al.* (2006), tanımladıkları yöntemde gallik asit (**185**)'i, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ortamında Me_2SO_4 ile muamele edip seçici bir şekilde O-metilleyerek **184** bileşiğini sentezlemişlerdir. Aynı literatür yöntemi takip edilerek gallik asit (**185**) hazırlanan %5'lik $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ çözeltisiyle muamele edilerek $\text{NaOH}/\text{Me}_2\text{SO}_4$ ile 2 saat süreyle reaksiyona tabi tutuldu ve O-metillenmiş benzoik asit **184** bileşiği %67 verimle elde edildi (Şekil 3.22). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları incelendiğinde **184** bileşiğine ait spesifik ester OCH_3 proton sinyallerinin δ 3.87 ppm'de singlet olarak (**EK 1.37**), karbon sinyallerinin ise δ 55.8 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.38**). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda H-2 ve H-6 protonlarının ayrı ayrı singletler halinde gelmesi metillenmenin C-3/C-5 karbonundan gerçekleştiğini göstermektedir. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Saito and Kawabata 2006).



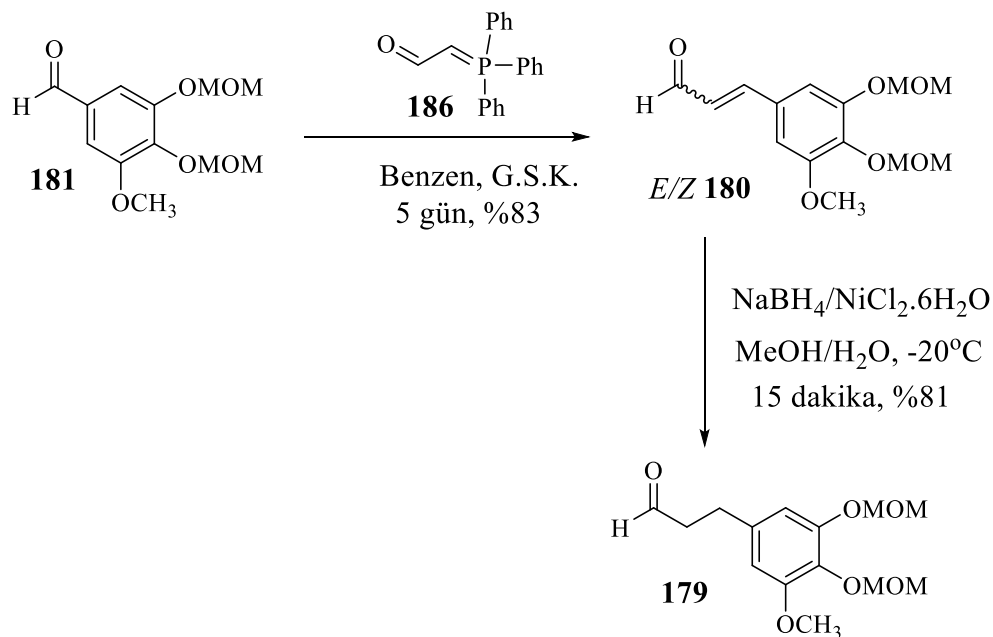
Şekil 3.22. 3,4-Dihidroksi-5-metoksibenzoik asit (**184**)'ün sentezi

Daha sonra benzoik asit **184** bileşiği MeOH içinde çözüldü ve reaksiyon ortamına katalitik miktarda PTSA ilave edilerek esterleşme reaksiyonuna tabi tutuldu ve ester **183** bileşiği %86 verimle elde edildi. Ürünün $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları incelendiğinde **183** bileşiğinin spesifik ester OCH_3 proton sinyallerinin δ 3.81 ppm'de singlet olarak (**EK 1.39**), karbon sinyallerinin ise δ 51.4 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.40**). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Matsumoto *et al.* 1985). Ester **183** bileşiğinin NaH varlığında MOMCl ile reaksiyona tabi tutulması sonucu bis MOM korunmuş ester **182** bileşiği %87 verimle sentezlendi. Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde spesifik metilen (OCH_2O) protonlarının ayrı ayrı gelerek δ 5.24 ve 5.20 ppm'de singletler olarak rezonans olduğu görülmektedir. Ayrıca yine koruyucu gruba ait olan metil (OCH_3) protonlarının δ 3.60 ve 3.51 ppm'de rezonans olduğu görüldü (**EK 1.41**). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verileri yapıyı desteklemektedir (**EK 1.42**). Sentezin bir sonraki basamağında ester **182** bileşiği, azot atmosferi altında -78°C 'de DIBAL-H ile indirgenerek benzaldehit **181** %87 verimle elde edildi (Şekil 3.23). Böylece molekül üzerinde Wittig tepkimesiyle karbon zincirini uzatmaya uygun bir aldehit grubu oluşturulmuş oldu. Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde karakteristik aldehit fonksiyonel grubunun protonunun δ 9.85 ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.43**). Yine bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu da yapı ile uyum içerisindedir ve aldehit karbonil karbonunun (CHO) δ 191.2 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.44**). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verileri literatürle uyum içerisindedir (Feng *et al.* 2006).



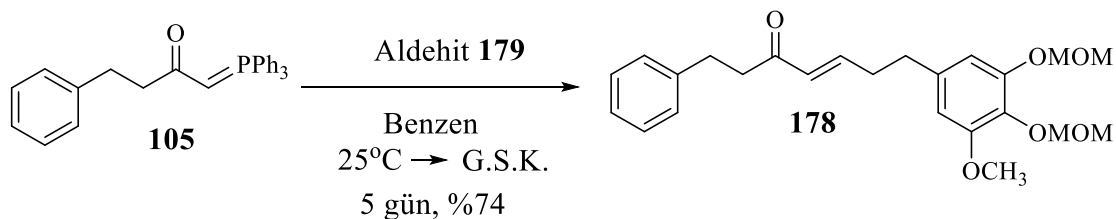
Şekil 3.23. 3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)benzaldehit (**181**)'in sentezi

[C₄+C₃] sentez stratejisi ile toplam sentezi hedeflenen diarilheptanoid **74** bileşiğinin 3 karbonlu aldehit kısmını hazırlamakla sentez çalışmalarına devam edildi. Bunun için benzaldehit **181** bileşiği, ticari olarak satın alınabilen ilür **186** bileşiği ile Wittig reaksiyonuna tabi tutularak sinnamaldehit türevi **180** %83 verimle *E/Z* izomerleri halinde elde edildi. Bir sonraki basamakta sinnamaldehit **180**'in çift bağ seçimli olarak indirgeneceğinden dolayı *E/Z* izomerleri halinde sentezlenen sinnamaldehit **180** ileri bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadı. Khurana and Sharma (2004) tarafından MeOH-H₂O içinde NiCl₂.6H₂O ve NaBH₄ kullanılarak α,β–doymamış sistemlerde karbonil gruplarına dokunmaksızın çift bağların kimya seçici olarak indirgenebildiğini göstermişlerdir. Aynı literatür yöntemi takip edilerek sinnamaldehit **180**, -20°C'de MeOH-H₂O içerisinde çözüldü ve reaksiyon ortamına NiCl₂.6H₂O ve NaBH₄ ilave edildi ve sentezi hedeflenen dihidro sinnemaldehit **179**, %81 verimle elde edildi (Şekil 3.24).



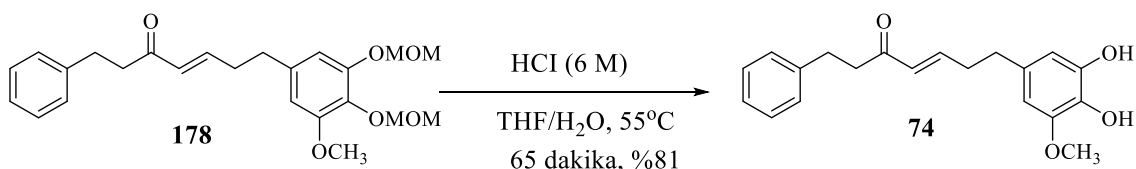
Şekil 3.24. 3-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)propanal (**179**)'un sentezi

Sentezin bir sonraki basamağı hazırlanan 3 karbonlu aldehit **179** ile fosforan **105**'in C_7 zincirini oluşturmak üzere Wittig tepkimesiyle birleştirilmesidir. Bu amaçla fosforan **105** benzen içerisinde çözüldü ve dihidro sinnemaldehit **179** ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 gün boyunca oda sıcaklığında ve bir gün süreyle geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve %74 verimle hedef bileşik **178** başarılı bir şekilde sentezlendi (Şekil 3.25). Diarilheptanoid **178** bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde alken çift bağ oluşumunu gösteren H-4 ve H-5 protonlarının δ 6.13 ve 6.83 ppm'de rezonans oldukları görülmüştür (**EK 1.45**). Ayrıca etkileşme sabitinin 15.7 Hz olması alken çift bağının trans olarak oluştuğunu doğrulamaktadır. Yine bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde C-4'ün δ 126.1, C-5'in de 146.2 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.46**).



Şekil 3.25. (E)-7-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**178**)'in sentezi

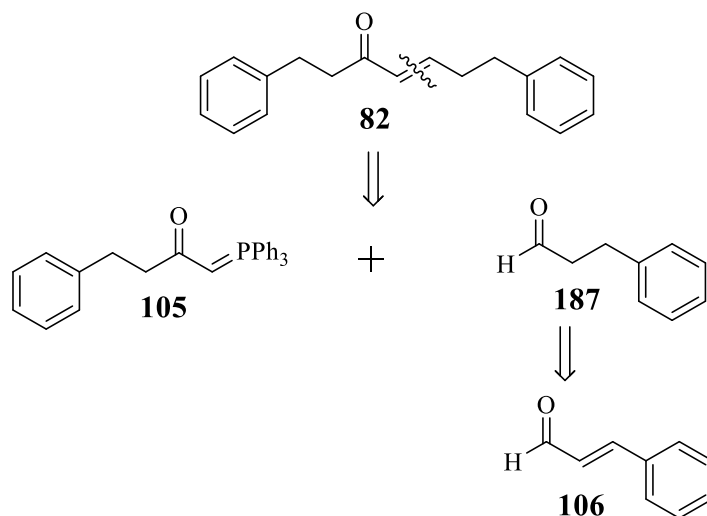
Toplam sentezin son basamağı koruyucu grup olarak kullanılan MOM gruplarının uzaklaştırılmasıdır. Wittig reaksiyonu sonucu oluşturulan diarilheptanoid **178**, THF/H₂O çözücü sisteminde çözülerek 6 M HCl ile 55°C'de 65 dakika süreyle reaksiyona tabi tutuldu ve %81 verimle diarilheptanoid **74** elde edildi (Şekil 3.26). On bir basamakta %18'lik toplam verimle sentezi gerçekleştirilen diarilheptanoid **74**'ün ¹H-NMR/¹³C-NMR değerlerinin doğadan izole edilen ürünün spektral değerleriyle tamamen uyum içinde olduğu belirlendi (Zhang *et al.* 2010).



Şekil 3.26. (E)-7-(3,4-Dihidroksi-5-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**74**)'ün sentezi

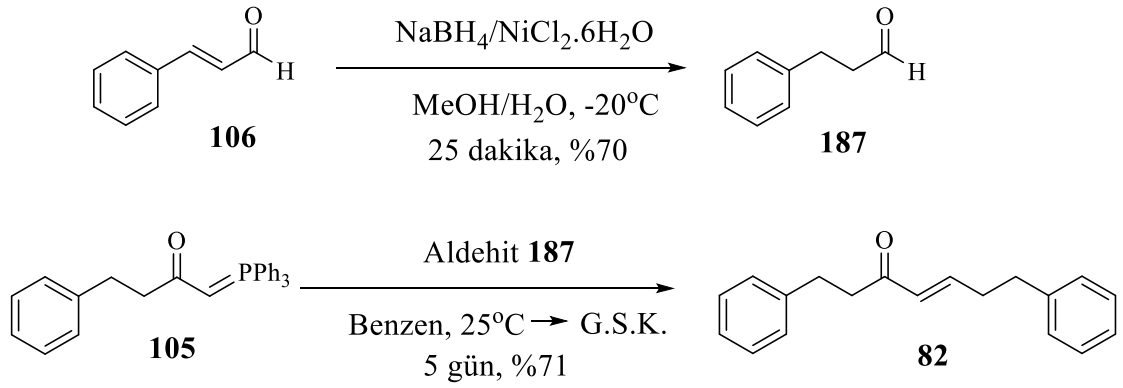
3.4. (E)-1,7-Difenihept-4-en-3-on (**82**)'nin sentezi

Doğal ürün **82** bileşiğinin ilk toplam sentezi Kato *et al.* (1984) tarafından toplam 7 basamakta gerçekleştirilmiştir. Kato'nun bu sentezi %31 toplam verimle ve 7 adımda gerçekleştirilmiştir. Doğal ürün **82** bileşiğinin [C₄+C₃] sentez strajesiyle sentezlenmesi 5 basamakta sentezinin tamamlanması hedeflendi. Doğal ürün **82** için fosforana dayalı sentez yöntemiyle daha kısa ve yüksek verimlerle yürüyen bir sentez tasarımı yapıldı. Diarilheptanoid **82** bileşiğinin alternatif sentez planı Şekil 3.27'de görülmektedir.



Şekil 3.27. (E)-1,7-Difenihept-4-en-3-on (**82**)’nin retrosentetik analizi ve sentez planı

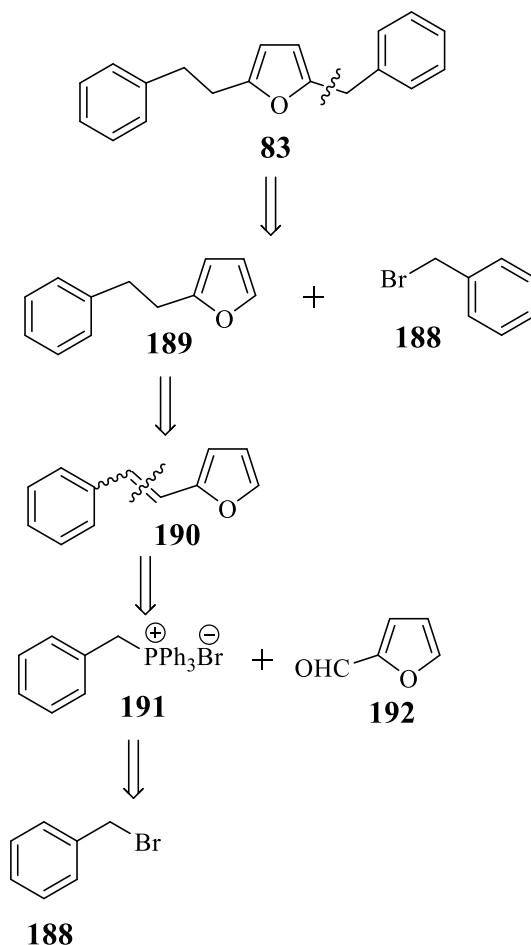
Doğal ürün **82** bileşiğinin toplam sentezi için çıkış bileşikleri olarak sinnemaldehit (**106**) ve 4-fenil-2-bütanon (**166**) bileşikleri seçildi. Sentez çalışmalarına sinnemaldehit (**106**) bileşiğinin karbonil grubuna dokunmaksızın seçimli olarak indirgenmesi ile başlandı. Doğal ürün **74** bileşiğinde sinnemaldehit **180** bileşiğindeki indirgeme yöntemi takip edilerek sinnemaldehit (**106**), -20°C ’de MeOH-H₂O içerisinde çözüldü ve reaksiyon ortamına NiCl₂.6H₂O ve NaBH₄ ilave edilerek 25 dakika reaksiyona tabi tutuldu. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve tek kademedeki aldehit **187**’nin sentezi %70 verimle gerçekleştirildi. Sentezin bir sonraki basamağı fosforan **105** ile aldehit **187**’nin Wittig reaksiyonu ile C₇ zincirini oluşturmak üzere birleştirilmesidir. Bu amaçla fosforan **105** aynı literatür yöntemi takip edilerek benzen içerisinde çözüldü ve dihidrosinnemaldehit **187** ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 gün boyunca oda sıcaklığında ve bir gün süreyle geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve doğal ürün **82** %71 verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiş oldu (Şekil 3.28). Beş basamakta ve %48’lik toplam verimle sentezi gerçekleştirilen diarilheptanoid **82**’nin ¹H-NMR/¹³C-NMR değerlerinin doğadan izole edilen ürünün spektral değerleriyle tamamen uyum içinde olduğu belirlendi (Itokawa *et al.* 1981).



Şekil 3.28. (E)-1,7-Difenilhept-4-en-3-on (**82**)'nin sentezi

3.5. 2-Benzil-5-fenetilfuran (**83**)'ün sentezi

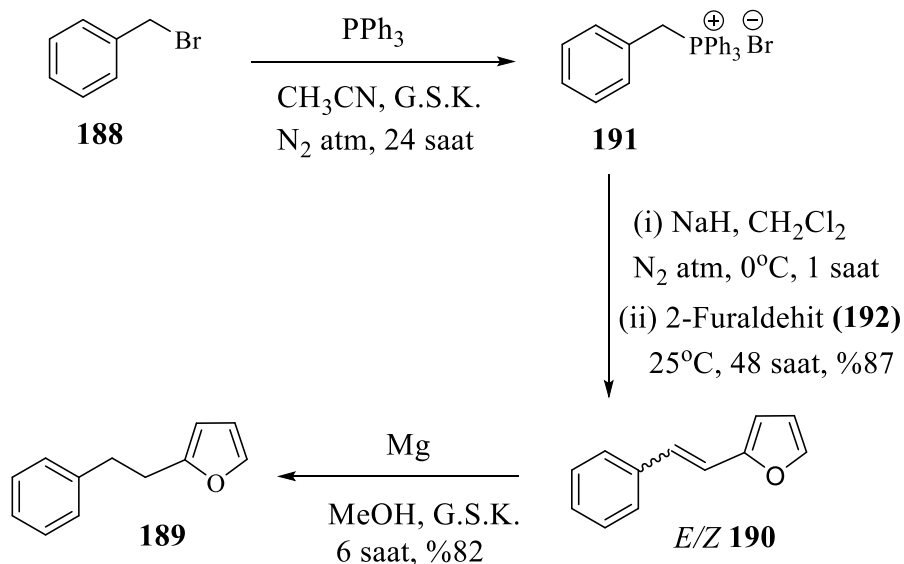
Furan çekirdekli diarilheptanoid **83** bileşiği için yapılan sentez tasarımı Şekil 3.29'da görülmektedir. Doğal ürün **83** bileşiğinin toplam sentezi için çıkış bileşikleri olarak benzil bromür (**188**) ve 2-furaldehit (**192**) bileşikleri seçildi.



Şekil 3.29. 2-Benzil-5-fenetilfuran (**83**)'ün retrosentetik analizi ve sentez planı

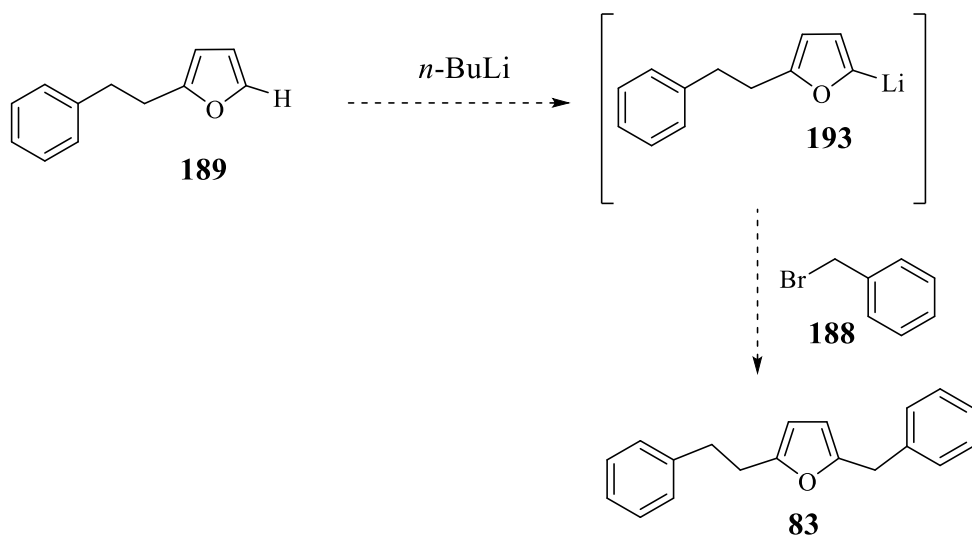
2-Fenetilfuran (**189**) bileşiği furan çekirdekli doğal ürünler **83** ve **84**'ün sentezinde anahtar bir bileşiktir. Sentez çalışmalarına 2-fenetilfuran (**189**) bileşiğinin sentezi ile başlandı. Bunun için benzil bromür (**188**), CH_3CN içerisinde PPh_3 ile muamele edilerek trifenilbenzil fosfonyum bromür (**191**) tuzu oluşturuldu. Hazırlanan trifenilbenzil fosfonyum bromür (**191**) bileşiği, 0°C 'de azot atmosferi altında, kuru CH_2Cl_2 'de çözerek NaH ile 1 saat süreyle reaksiyona tabi tutuldu ve daha sonra reaksiyon ortamına 2-furaldehit (**192**) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve %87 verimle hedef bileşik stirilfuran **190**, *E* ve *Z* izomer karışımı olarak elde edildi. Sentez planında belirtildiği üzere bir sonraki adım *E/Z* stirilfuran **190**'ın çift bağının indirgenerek 2-fenetilfuran (**189**)'un sentezlenmesidir. Cabares and Mavoungou-Gomes (1986), 2-fenetilfuran

(**189**) bileşiğini %83 verimle sentezlemeyi başarmışlardır. Aynı literatür yöntemi takip edilerek (*E/Z*)-stirilfuran **190**, MeOH içerisinde Mg ile muamele edilerek çift bağın seçimli olarak indirgenmesi sonucu 2-fenetilfuran (**189**) bileşiği %82 verimle elde edildi (Şekil 3.30). Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde spesifik metilen (CH_2CH_2) protonlarının ayrı ayrı gelerek δ 3.00-2.92 ppm'de A_2B_2 sistemi vererek multiplet (m) olarak rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.51**). Yine bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde spesifik PhCH_2 karbonunun δ 34.6 ve furil CH_2 karbonunun 30.1 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.52**).



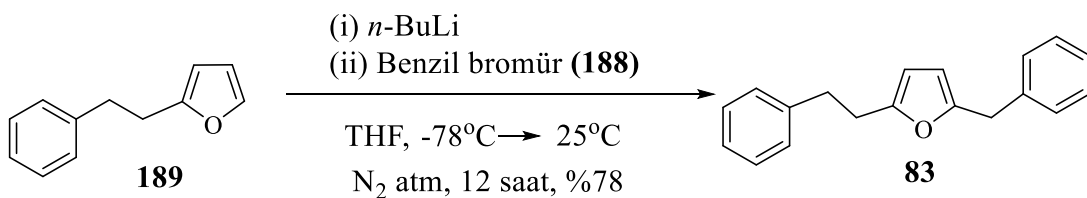
Şekil 3.30. 2-Fenetilfuran (**189**)'un sentezi

Furanın *n*-BuLi ile 2 pozisyonundan lityumlandıktan sonra alkil halojenürlerle muamele edilerek alkillenmeleri literatürde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Sentetik yöntemin son basamağı 2-fenetilfuran (**189**) bileşiğinin furan kısmının 5 pozisyonunun *n*-BuLi ile lityumlanmasını müteakip benzil bromür (**188**) ile alkillenmesidir (Şekil 3.31).



Şekil 3.31. Doğal ürün **83**'ün alkilasyon yöntemi ile sentez planı

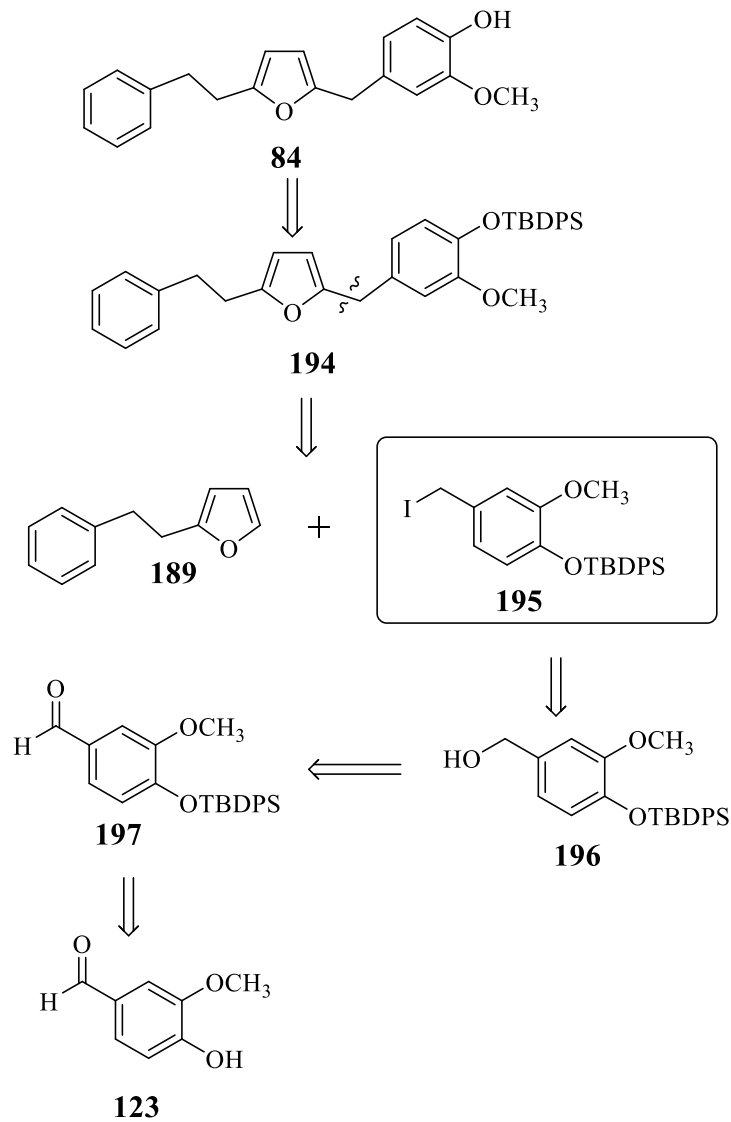
Bu amaçla 2-fenetilfuran (**189**) bileşiği -78°C 'de azot atmosferi altında $n\text{-BuLi}$ ile muamele edilerek tepkime ortamında oluşturulan lityumlanmış ara ürün **193** bileşiği oluşturuldu. Daha sonra reaksiyon ortamına benzil bromür (**188**) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve %78 verimle doğal ürün **83** başarılı bir şekilde sentezlendi (Şekil 3.32). Toplam dört kademedeki %56'lık verimle sentezi gerçekleştirilen diarilheptanoid **83**'ün $^1\text{H-NMR}/^{13}\text{C-NMR}$ değerlerinin doğadan izole edilen ürünün spektral değerleriyle tamamen uyum içinde olduğu belirlendi (Sun *et al.* 2008).



Şekil 3.32. 2-Benzil-5-fenetilfuran (**83**)'ün sentezi

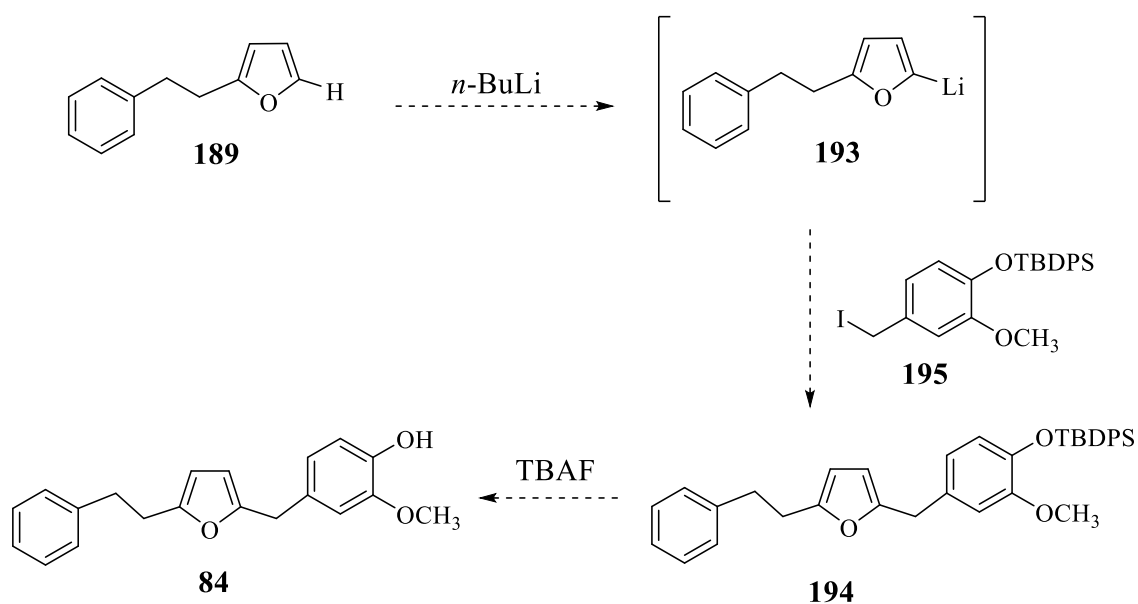
3.6. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-5-fenetilfuran (84)'ün Sentezi

Doğal ürün **84**'ün sentezini, doğal ürün **83**'ün sentezindekine benzer bir yöntemle yapılabileceği varsayılarak şekil 3.33'deki retrosentetik plan hazırlandı. Doğal ürün **84** bileşiğinin toplam sentezi için çıkış bileşikleri olarak benzil bromür (**188**), 2-furaldehit (**192**) ve vanilin (**123**) bileşikleri seçildi.



Şekil 3.33. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-5-fenetilfuran (**84**)'ün retrosentetik analizi ve sentez planı

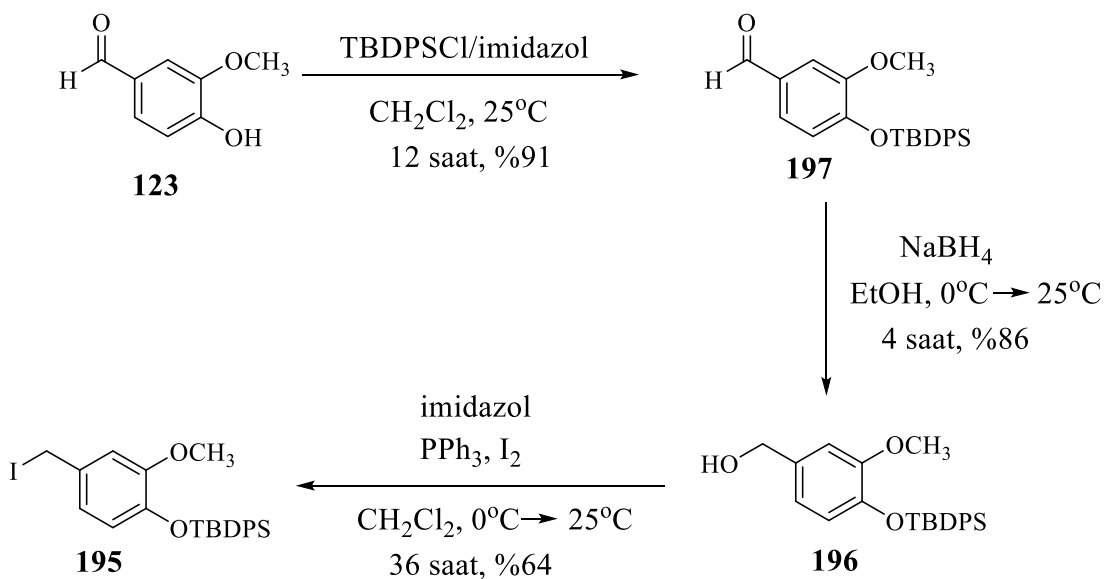
Sentetik yöntem olarak doğal ürün **83**'ün sentezinde olduğu gibi 2-fenetilfuran (**189**) bileşiğinin furan kısmının 5 pozisyonunun *n*-BuLi ile lityumlanması müteakip ilgili benzil iyodür (**195**)'in ara ürün **193** üzerinden alkilleme tepkimesinin gerçekleştirilmesi ve ardından koruyucu grupların uzaklaştırılması sonucu doğal ürün **84**'ün toplam sentezinin tamamlanması hedeflendi (Şekil 3.34).



Şekil 3.34. Doğal ürün **84**'ün alkilasyon yöntemi ile sentez planı

Sentez çalışmalarına benzil iyodür **195**'in hazırlanması ile başlandı. Bu amaçla vanilin (**123**) bileşiği CH_2Cl_2 içerisinde çözüldükten sonra ve imidazol ve TBDPSCl ile muamelesi sonucu yüksek bir verimle benzaldehit **197** bileşiği sentezlendi (%91). Bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde spesifik $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ grubunun δ 1.13 ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir (EK 1.57). Ayrıca bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu da yapı ile uyum içerisindedir (EK 1.58). Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Gonzalez-Calderon *et al.* 2014). Daha sonra benzaldehit **197**'nin NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu benzil alkol **196** sentezlendi. Bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde aldehit grubuna ait pikin kaybolduğu ve $-\text{CH}_2\text{OH}$ grubunun metilen protonları δ 4.54 ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir (EK 1.59). ^{13}C -NMR spektrumunda aldehit karbonil

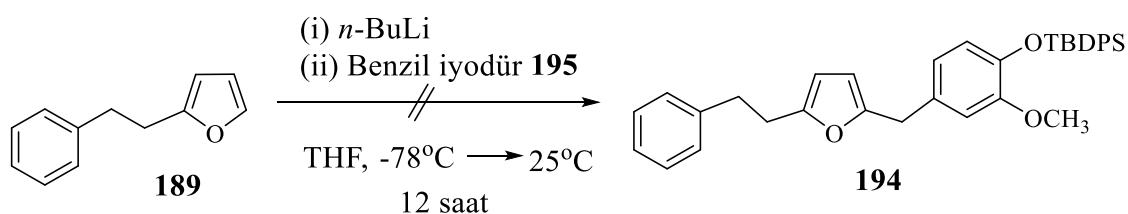
karbonunun kaybolması ve δ 65.6 ppm’de metilen karbonu sinyalinin görülmesi yapıyla tam bir uyum göstermektedir (**EK 1.60**). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Gonzalez-Calderon *et al.* 2014). Organik kimyada bilindiği üzere halojenler arasında en kolay yer değiştirme tepkimesi veren halojen iyottur. Lange and Gottardo (1990), geliştirdikleri metotla bir çok alkol türevini alkil iyodüre dönüştürmeyi başarmışlardır. Aynı literatür yöntemi takip edilerek benzil alkol **196** imidazol, PPh_3 ve I_2 ile reaksiyona tabi tutularak benzil iyodür **195** %64 verimle sentezlendi (Şekil 3.35). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde $-\text{CH}_2\text{OH}$ grubunun metilen protonları δ 4.54 ppm’de singlet olarak rezonans olurken benzil iyodürdeki metilen protonlarının ($-\text{CH}_2\text{I}$) δ 4.39 ppm’de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.61**). Ayrıca $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda da alkoldeki metilen karbonu ($-\text{CH}_2\text{OH}$) δ 65.6 ppm’de gelirken, iyodürdeki metilen karbonunun ($-\text{CH}_2\text{I}$) δ 7.5 ppm’de gelmesi yapıyı desteklemektedir (**EK 1.62**).



Şekil 3.35. 4-(*tert*-Bütil difenilsililoksi)-3-metoksi benzil iyodür (**195**)’in sentezi

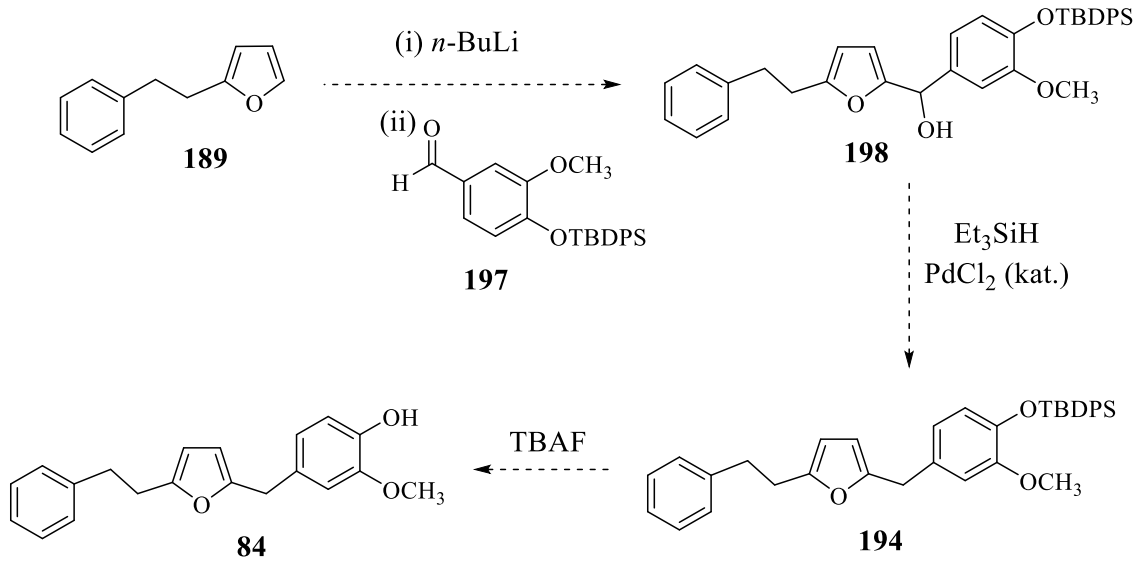
Toplam sentezin bir sonraki adımı 2-fenetilfuran (**189**) bileşiğinin furan kısmının 5 pozisyonunun $n\text{-BuLi}$ ile lityumlanmasını müteakip ilgili benzil iyodür (**195**)’in ara ürün **193** üzerinden alkilleme tepkimesinin gerçekleştirilmesidir. Bu amaçla 2-fenetilfuran (**189**) bileşiği -78°C ’de azot atmosferi altında $n\text{-BuLi}$ ile muamele edilerek

reaksiyon ortamında in-situ olarak lityumlanmış ara ürün **193** oluşturuldu. Daha sonra reaksiyon ortamına benzil iyodür **195** ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Fakat yapılan deneme reaksiyonunda hedeflenen ürün **194** bileşiği elde edilemedi. Bu konuda sıcaklık ve süre değiştirilerek birçok deneme yapılmasına rağmen alkilasyon reaksiyonunda başarı sağlanamadı (Şekil 3.36).



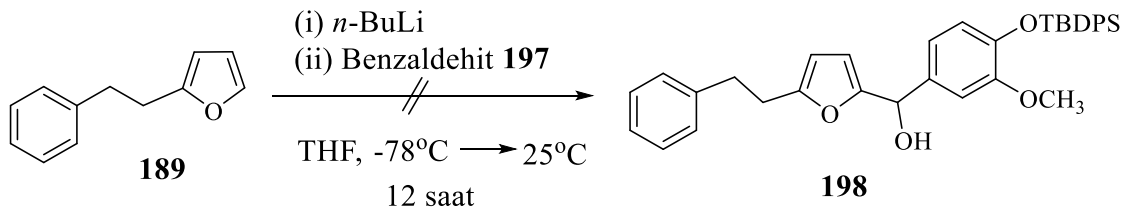
Şekil 3.36. **194** bileşiği için alkilasyon denemesi

Doğal ürün **84** bileşiğinin toplam sentezinde alkilasyon basamağında problemle karşılaşılınca sentez stratejisinde değişikliğe gidildi. Doğal ürün **84** bileşiği için önerilen alternatif sentez metodu şekil 3.37’de görülmektedir. Bu metoda göre öncelikle 2-fenetilfuran (**189**) bileşiğinin furan kısmının 5 pozisyonunun *n*-BuLi ile lityumlanmasını müteakip benzaldehit **197**’ye katılması sonucu hedef bileşik **198**’in sentezlenmesi amaçlandı. Mirza-Aghayan *et al.* (2009), PdCl₂ katalizörlüğünde trietil silil hidrür (Et₃SiH) ile geliştirdikleri metotlarında birçok benzil alkol türevini tek basamakta metilen grubuna indirgemeyi başarmışlardır. Aynı literatür yöntemi takip edilerek **198** bileşiğinin OH grubunun hidrokarbona indirgenmesi sonucu **194** bileşiği ve ardından TBAF ile koruyucu grupların uzaklaştırılmasıyla doğal ürün **84**’ün sentezinin tamamlanması hedeflendi (Şekil 3.37).



Şekil 3.37. Doğal ürün **84** için alternatif sentez planı

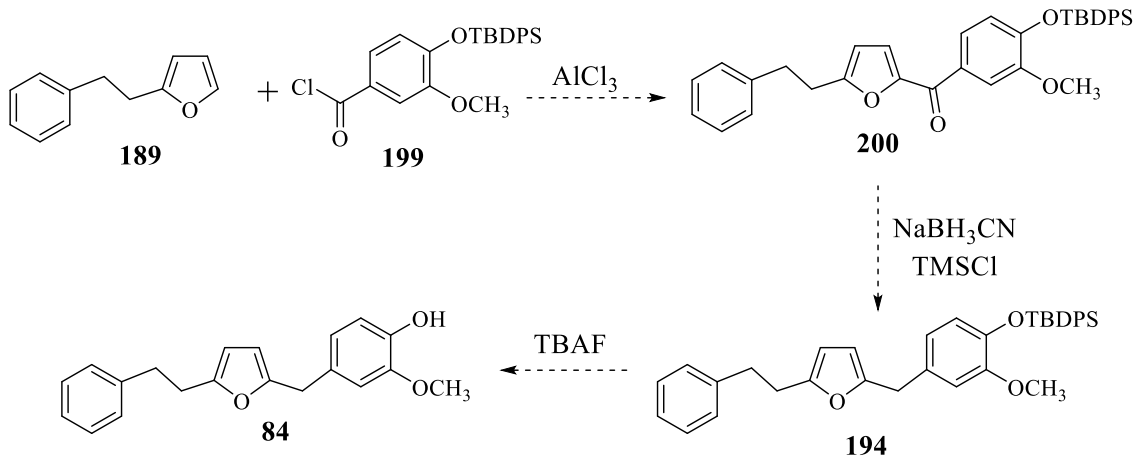
Bu amaçla 2-fenetilfuran (**189**) bileşiği -78°C 'de azot atmosferi altında $n\text{-BuLi}$ ile muamele edilerek reaksiyon ortamına benzaldehit **197** bileşiği ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Fakat yapılan deneme reaksiyonunda hedeflenen ürün **198** bileşiği elde edilemedi. Reaksiyonun $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde katılma reaksiyonunun gerçekleştiği fakat yapısı tam olarak aydınlatılamayan bozunma ürünlerinin olduğu görüldü (Şekil 3.38).



Şekil 3.38. **198** bileşiğinin sentezi için katılma reaksiyonu denemesi

Sentetik planın alkilasyon ve katılma reaksiyonlarında başarı sağlanamayınca sentetik metot olarak Friedel-Crafts açılme reaksiyonu ile senteze devam edildi. Furan halkası

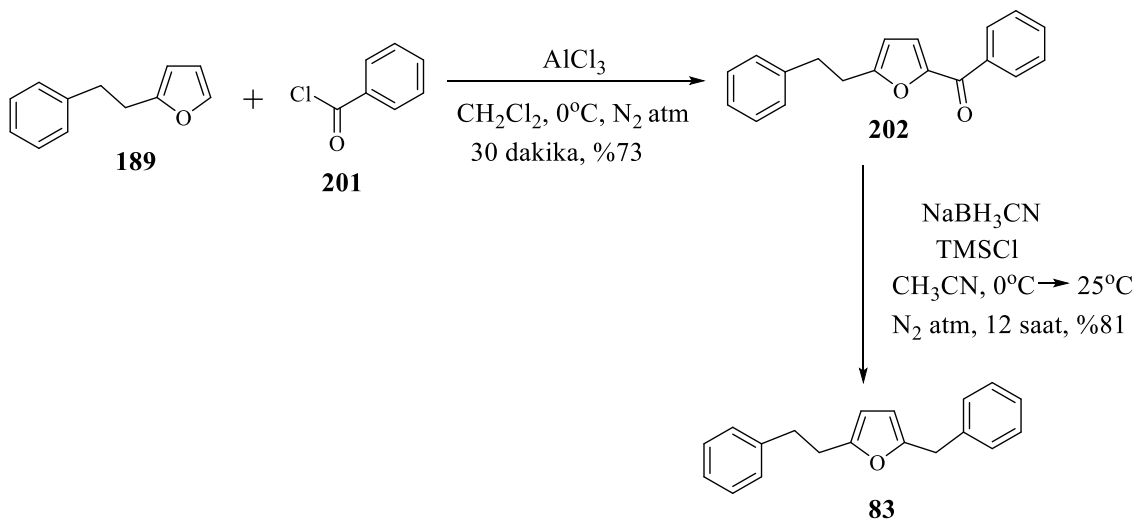
benzen halkasına göre elektronca daha zengin bir halka olduğu için Friedel-Crafts açılme tepkimesinin tercihli olarak furan halkasından gerçekleřerek diaril keton **200**'ün elde edilebileceęi dűřünűldű. Box and Meleties (1998), açılbenzo[b]furanları da içeren bir seri aromatik aldehit ve ketonların karbonil (C=O) gruplarını seçici olarak metilen (CH₂) gruplarına indirgeyici bir yöntem geliřtirmişlerdir. Aynı literatűr yöntemi takip edilerek diaril keton **200**'ün karbonil (C=O) grubunun metilen (CH₂) grubuna indirgenmesi ile **194** ve takiben koruyucu silil grubunun çıkarılması ile doęal űrün **84**'űn elde edilmesi hedeflendi (řekil 3.39).



řekil 3.39. Doęal űrün **84** bileřięinin Friedel-Crafts açılme reaksiyonu ile sentez planı

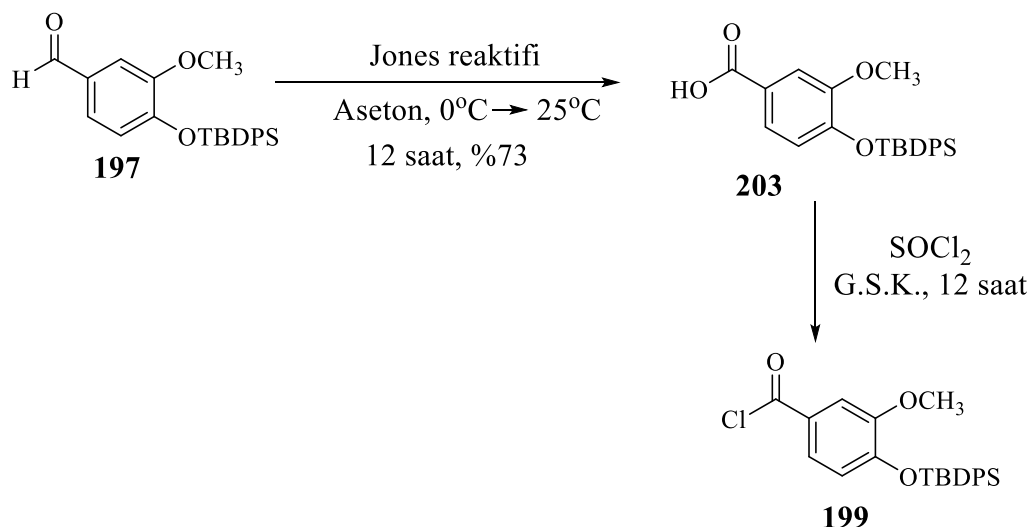
İlk olarak doęal űrün **84** bileřięi için ilgili benzoil klorűr tűrevini hazırlamadan űnce deneme reaksiyonları benzoil klorűr (**201**) ile gerçekleřtirildi. Bu amaçla benzoil klorűr (**201**) bileřięi 0°C'de azot atmosferi altındada AlCl₃ ile muamele edilerek reaksiyon ortamına 2-fenetilfuran (**189**) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karıřımı aynı tepkime kořullarında 30 dakika sűreyle karıřtırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon ortamına katı buz parçaları ilave etmek suretiyle durduruldu ve %73 verimle **202** bileřięi bařarılı bir řekilde sentezlendi. űrűnűn ¹H-NMR spektrumu incelendięinde 2-fenetilfuran (**189**) bileřięindeki spesifik H-4 (furan) proton sinyallerinin broad (geniř) triplet (bt) vererek δ 6.28 ppm'de rezonans olurken açılme reaksiyonu sonucu δ 6.18 ppm'de dublet (d) vererek rezonans olduęu gűrűlmektedir (**EK 1.55**). Ayrıca ¹³C-NMR spektrumunda karbonil karbonunun δ 182.5 ppm'de gelmesi yapıyı desteklemektedir

(EK 1.56). Daha sonra Box ve Meleties tarafından tanımlanan yöntemle **202** bileşiğinin karbonil (C=O) grubu seçimli olarak metilen (CH₂) grubuna %81 verimle indirgenmesi sonucu doğal ürün **83**'ün alternatif ikinci sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.40).



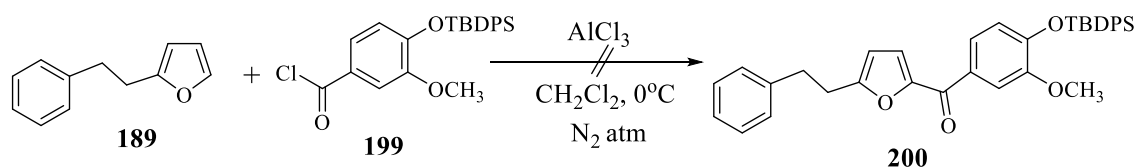
Şekil 3.40. Doğal ürün **83**'ün alternatif yöntemle ikinci sentezi

Doğal ürün **84** bileşiği için sunulan alternatif sentez tasarımının doğal ürün **83**'ün sentezinde başarılı bir şekilde ilerlediğini gördükten aynı yöntemle doğal ürün **84**'ün sentezi gerçekleştirilmek istendi. Öncelikli olarak sentez çalışmalarına ilgili benzoil klorür türevi **199**'un hazırlanması ile başlandı. Daha önceden benzil iyodür **195**'in sentezinde öncü olarak hazırlanan benzaldehit **197**'yi aseton içerisinde çözerek 0°C'de Jones reaktifi ile yükseltgeme reaksiyonuna tabi tutuldu ve %73 verimle benzoik asit **203** sentezlendi. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde aldehit grubuna ait pikin kaybolduğu ve –COOH grubunun protonunun δ 12.7-11.3 ppm'de broad (geniş) singlet (bs) vererek rezonans olduğu görülmektedir (EK 1.63). Ayrıca ¹³C-NMR spektrumunda aldehit karbonil karbonunun δ 191.1 ppm'de gelirken asit karbonil karbonunun δ 172.5 ppm'de geldiği görülmektedir (EK 1.64). Benzoik asit **203**'ün SOCl₂ ile reaksiyonu ile benzoil klorür **199** kantitatif bir verimle elde edildi (Şekil 3.41).



Şekil 3.41. 4-((*tert*-Bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksibenzoil klorür (**199**)'un sentezi

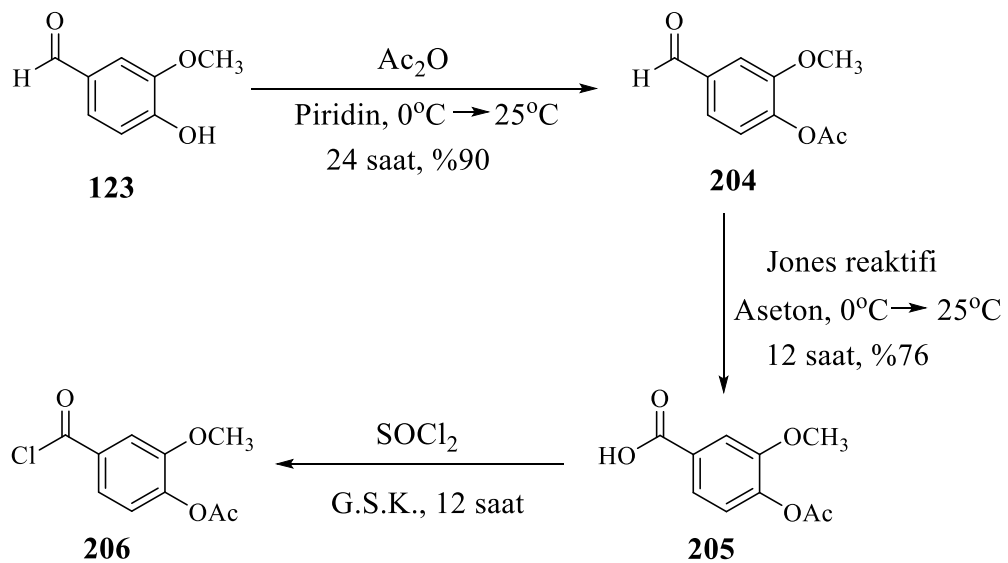
Vanilin (**123**)'ten çıkılarak toplamda 3 basamakta sentezi gerçekleştirilen benzoil klorür **199** bileşiği 0°C'de azot atmosferi altında AlCl₃ ile muamele edilerek reaksiyon ortamına 2-fenetilfuran (**189**) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 30 dakika boyunca aynı tepkime koşullarında karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Fakat yapılan deneme reaksiyonunda hedeflenen ürün **200** bileşiği elde edilemedi. Bu konuda değişik tepkime şartları —sıcaklık, reaksiyon süresi ve AlCl₃ miktarı vb— denemesine rağmen Friedel-Crafts açılme reaksiyonunda başarı sağlanamadı (Şekil 3.42).



Şekil 3.42. Diaril keton **200** bileşiğinin sentezi için Friedel-Crafts açılme reaksiyonu denemesi

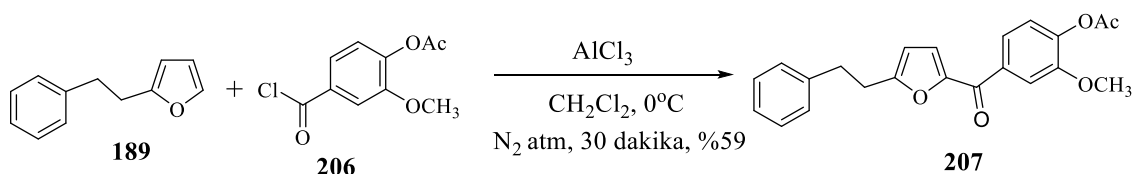
Doğal ürün **84**'ün sentezinde şu ana kadar yapılan alkilasyon, katılma ve Friedel-Crafts açılme reaksiyonlarından sonuç alınamadı. Problemin silil gruplarından kaynaklanabileceği düşünülerek farklı bir koruyucu grup ile Friedel-Crafts açılme

reaksiyonu denendi. Alternatif koruyucu grup olarak fenolik OH'nin asetat türevine çevrilmesi düşünüldü. Bu amaçla vanilin (**123**), asetik anhidrit ve piridin ile reaksiyona tabi tutularak asetat türevi benzaldehit **204** %90 verimle sentezlendi. Ürünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde spesifik asetil grubunun proton sinyallerinin δ 2.33 ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.67**). Ayrıca $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda asetil grubuna ait karbonil karbonunun δ 168.5 ppm'de ve asetil grubunun metil karbonu ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) δ 20.8 ppm'de gelmesi yapıyı doğrulamaktadır (**EK 1.68**). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Takaya *et al.* 2011). Benzaldehit **204**'ün aseton içerisinde çözülerek 0°C 'de Jones reaktifi ile yükseltgeme reaksiyonuna tabi tutulması sonucu %76 verimle benzoik asit **205** elde edildi. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde aldehit grubuna ait pikin kaybolduğu ve $-\text{COOH}$ grubunun protonunun δ 12.23 ppm'de geniş singlet (bs) vererek rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.69**). Ayrıca $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda aldehit karbonil karbonunun δ 191.2 ppm'de gelirken asit karbonil karbonunun δ 171.6 ppm'de geldiği görülmektedir (**EK 1.70**). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Mialon *et al.* 2011). Daha sonra benzoik asit **205** SOCl_2 ile reaksiyona tabi tutularak benzoil klorür **206** kantitatif bir verimle elde edildi (Şekil 3.43).



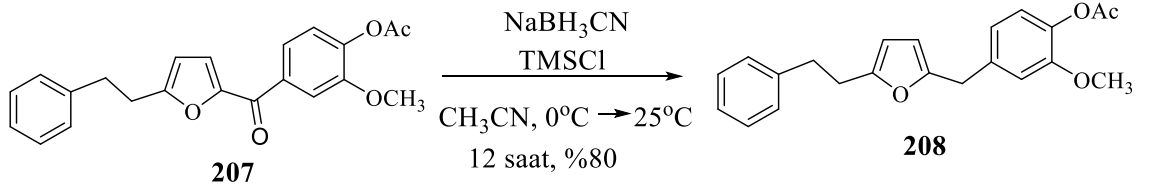
Şekil 3.43. 4-Asetoksi-3-metoksi benzoil klorür (**206**)'nın sentezi

Benzoil klorür **206** bileşiği 0°C’de azot atmosferi altında AlCl_3 ile muamele edilerek tepkime ortamına 2-fenetilfuran (**189**) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı aynı tepkime koşullarında 30 dakika süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen tepkime ortamına katı buz parçaları ilave etmek suretiyle tepkime durduruldu ve hedef bileşik diaril keton **207** %59’luk bir verimle elde edildi (Şekil 3.44). Ürünün ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde 2-fenetilfuran (**189**) bileşiğindeki spesifik H-4 (furan) proton sinyallerinin geniş triplet (bt) vererek δ 6.28 ppm’de rezonans olurken açılma reaksiyonu sonucu δ 6.20 ppm’de dublet (d) vererek rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.73**). Ayrıca ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil karbonunun δ 180.9 ppm’de gelmesi yapıyı desteklemektedir (**EK 1.74**).



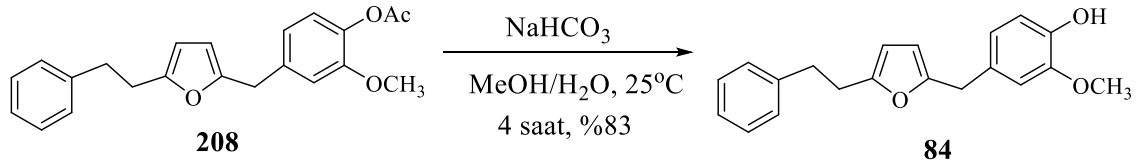
Şekil 3.44. Diaril keton **207** bileşiğinin Friedel-Crafts açılma reaksiyonu ile sentezi

Sentetik yöntemin bir sonraki basamağı karbonil grubunun seçimli olarak hidrokarbona indirgenmesidir. Bu amaçla **207** bileşiği CH_3CN içerisinde çözülerek 0°C’de azot atmosferi altında NaBH_3CN (sodyum siyanoborhidrür) ve TMSCl (trimetil silil klorür) ile reaksiyona tabi tutuldu. Reaksiyon karışımı 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve %80 verimle hedef bileşik **208** elde edildi. (Şekil 3.45). Ürünün ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde indirgeme reaksiyonu sonucu oluşan $-\text{CH}_2-$ proton sinyallerinin δ 3.91 ppm’de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir (**EK 1.75**). Ayrıca ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil karbonunun kaybolarak indirgeme reaksiyonu sonucu oluşan $-\text{CH}_2-$ grubuna ait karbon sinyallerinin δ 34.6 ppm’de gelmesi yapıyı doğrulamaktadır (**EK 1.76**).



Şekil 3.45. Diarilheptanoid **208** bileşiğinin sentezi

Sentezin son basamağı koruyucu grup olarak seçilen asetat grubunun uzaklaştırılmasıdır. **208** bileşiği MeOH içerisinde çözülerek reaksiyon ortamına doygun NaHCO_3 çözeltisi ilave edilmek suretiyle bazik tepkime şartlarında asetat grubunun hidrolizi sonucu hedef doğal ürün **84** bileşiğinin toplam sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirildi (3.46). Toplam dokuz kademedeki %28'lik verimle sentezi gerçekleştirilen diarilheptanoid **84**'ün $^1\text{H-NMR}/^{13}\text{C-NMR}$ değerlerinin doğadan izole edilen ürünün spektral değerleriyle tamamen uyum içinde olduğu belirlendi (Sun *et al.* 2008).



Şekil 3.46. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-5-fenetilfuran (**84**)'ün sentezi

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

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

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar

^1H -NMR, Varian 400 MHz spektrometre

^1H -NMR, Bruker 400 MHz spektrometre

^{13}C -NMR, Varian 100 MHz spektrometre

^{13}C -NMR, Bruker 100 MHz spektrometre

4.4. Genel Reaksiyon Yöntemi

Yapılan bütün reaksiyonlar İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) ve NMR spektroskopisi ile takip edilerek durduruldu. Ayrıca çözücüler, döner buharlaştırıcıda 25 mmHg ve

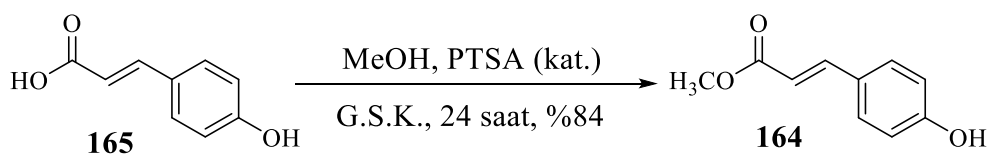
40°C’de uzaklaştırıldı.

4.5. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

Sitotoksik aktivite çalışmaları Antimikrobiyal Maddeleri Araştırma Geliştirme ve Test Laboratuvar Hizmetleri Tic. Ltd. Şti’nde yaptırılmıştır (Karadeniz Teknoloji Geliştirme Bölgesi, Üniversite Mah., Hastane Cad. No:33/A103, Trabzon).

4.6. Deneyler

4.6.1. (E)-Metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (**164**)’ün sentezi



p-Kumarik asit (**165**) (1.0 g; 6.1 mmol) 40 mL metanol içerisinde çözülerek 100 mL’lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine katalitik miktarda (115 mg) PTSA ilave edilerek karışım 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün 50 mL etil asetatda çözülüp ayırma hunisine aktarılarak doygun Na₂CO₃’ın sulu çözeltisi ile (3x8 mL) yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücünün uzaklaştırılması ile (E)-metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (**164**) beyaz renkli, katı bir madde olarak elde edildi (0.91 g, %84). E.n. 139-140°C. Lit. E.n. 138-139°C (Galland *et al.* 2007). R_f: 0.72 (1:1 EtOAc/hekzan).

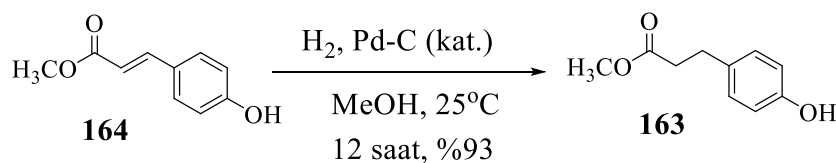
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.00 (s, 1H, ArOH); 7.55 (d, 1H, H-3, J_{2,3}=15.9 Hz); 7.53 (d, 2H, H-2’ve H-6’, J_{2’,3’}=J_{5’,6’}=8.8 Hz); 6.77 (d, 2H, H-3’ve H-5’, J_{2’,3’}=J_{5’,6’}=8.8 Hz); 6.38 (d, 1H, H-2, J_{2,3}=15.9 Hz); 3.67 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 167.7 (C-1); 160.6 (C-4'); 145.4 (C-3); 131.0 (C-3' ve C-5'); 125.7 (C-1'); 116.4 (C-2' ve C-6'); 114.6 (C-2); 51.9 (OCH₃).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 67.41; H, 5.66); Deneysel (C, 67.57; H, 5.66).

¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Galland *et al.* 2007).

4.6.2. Metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (163)'ün sentezi



İki boyunlu bir balona 10 mg Pd/C konuldu ve üzerine 0°C'ye soğutulmuş MeOH (30 mL) ilave edildi. Karışım üzerine (*E*)-metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (**164**) (1.00 g; 5.61 mmol) 20 mL MeOH içinde çözülüp ilave edildi. Reaksiyon düzeneği 3 L'lik bir hidrojen balonuna bağlandı. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığında karıştırılırken balon içerisinden bir miktar H₂ gazı geçirildi ve vakuma tabi tutuldu. Bu işlem iki defa daha tekrarlanarak reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H₂ gazı atmosferi altında oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (**163**) beyaz renkli, katı bir madde olarak elde edildi (0.94 g, %93). E.n. 125-127°C. Lit. E.n. 125-128°C (Junek *et al.* 2009). Rf: 0.78 (1:1 EtOAc/hekzan).

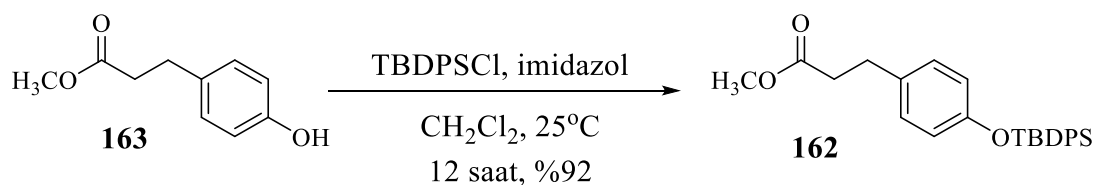
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.03 (d, 2H, H-2' ve H-6', $J_{2,3'}=J_{5',6'}=8.5$ Hz); 6.73 (d, 2H, H-3' ve H-5', $J_{2,3'}=J_{5',6'}=8.5$ Hz); 5.98 (bs, 1H, ArOH); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 2.87 (t, 2H, 2xH-3, $J=7.7$ Hz); 2.61 (t, 2H, 2xH-2, $J=7.7$ Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.3 (C-1); 154.5 (C-4'); 132.5 (C-1'); 129.6 (C-2' ve C-6'); 115.6 (C-3' ve C-5'); 52.0 (OCH₃); 36.3 (C-2); 30.3 (C-3).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 66.65; H, 6.71); Deneysel (C, 66.48; H, 6.73).

¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Percec *et al.* 2006).

4.6.3. Metil 3-(4-(*tert*-bütil difenilsililoksi)fenil)propanoat (**162**)'nin sentezi



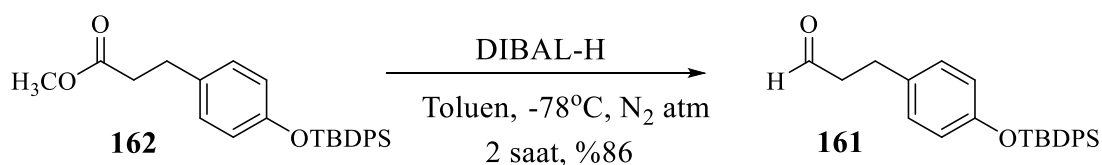
30 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülmüş olan metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (**163**)'ün (0.30 g; 1.66 mmol) üzerine (0.22 g; 3.32 mmol) imidazol ilave edildi ve reaksiyon karışımı 15 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve daha sonra üzerine (0.43 g; 0.41 mL; 1.58 mmol) *tert*-bütil difenil silil klorür (TBDPSCl) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Ham ürün 3x75 mL CH₂Cl₂ ve 20 mL H₂O ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %5 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve metil 3-(4-(*tert*-bütil difenilsililoksi)fenil)propanoat (**162**) beyaz renkli, katı bir madde olarak elde edildi (0.64 g, %92). E.n. 64-65°C. R_f: 0.76 (1:4 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74-7.70 (m, 4H, PhH); 7.43-7.35 (m, 6H, PhH); 6.91 (d, 2H, H-2' ve H-6', J_{2',3'}=J_{5',6'}=8.4 Hz); 6.69 (d, 2H, H-3' ve H-5', J_{2',3'}=J_{5',6'}=8.4 Hz); 3.64 (s, 3H, OCH₃); 2.81 (t, 2H, 2xH-3, J=7.9 Hz); 2.54 (t, 2H, 2xH-2, J=7.9 Hz); 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.7 (C-1); 154.2 (C-4'); 135.8 (2xC-3'' ve 2xC-5''); 133.3 (2xC-1''); 133.1 (C-1'); 130.1 (C-2' ve C-6'); 129.2 (2xC-4'); 128.0 (2xC-2'' ve 2xC-6''); 119.8 (C-3' ve C-5'); 51.8 (OCH₃); 36.1 (C-2); 30.4 (C-3); 26.8 (C(CH₃)₃); 19.7 (C(CH₃)₃).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 74.60; H, 7.22); Deneysel (C, 74.92; H, 7.16).

4.6.4. 3-(4-(*tert*-Bütil difenilsililoksi)fenil)propanal (**161**)'in sentezi



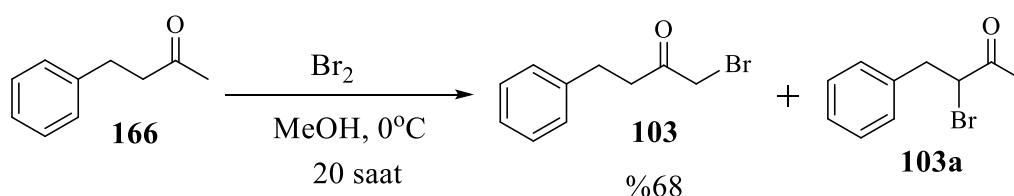
40 mL tolüen içerisinde çözülmüş olan ester **162** (2.50 g; 5.98 mmol) azot atmosferinde -78°C'ye soğutuldu ve bu sıcaklıkta üzerine damla damla DIBAL-H (1.5 M, 7.61 mL, 11.41 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat süreyle belirtilen sıcaklıkta karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve tepkime ortamı doymuş NH₄Cl çözeltisi ile protonlandı. Tolüen döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve ham ürün 50 mL EtOAc içerisinde çözülerek EtOAc (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve 3-(4-(*tert*-bütil difenilsililoksi)fenil)propanal (**161**) beyaz renkli, katı bir madde olarak elde edildi (1.99 g, %86). E.n. 70-71°C. R_f: 0.72 (1:4 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.77 (bs, 1H, H-1) 7.72-7.70 (m, 4H, PhH); 7.44-7.34 (m, 6H, PhH); 6.90 (d, 2H, H-2' ve H-6', J_{2,3'}=J_{5,6'}=8.4 Hz); 6.68 (d, 2H, H-3' ve H-5', J_{2,3'}=J_{5,6'}=8.4 Hz); 2.82 (t, 2H, 2xH-3, J=7.3 Hz); 2.68 (t, 2H, 2xH-2, J=7.3 Hz); 1.09 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 202.1 (C-1); 154.2 (C-4'); 135.7 (2xC-3'' ve 2xC-5''); 133.2 (2xC-1''); 132.8 (C-1'); 130.1 (C-2' ve C-6'); 129.2 (2xC-4'); 128.0 (2xC-2'' ve 2xC-6''); 120.0 (C-3' ve C-5'); 45.6 (C-2); 27.5 (C-3); 26.7 (C(CH₃)₃); 19.7 (C(CH₃)₃).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 77.27; H, 7.26); Deneysel (C, 77.13; H, 7.15).

4.6.5. 1-Brom-4-fenilbütan-2-on (103)'in sentezi



4-Fenilbütan-2-on (**166**) (4.0 g; 27.0 mmol), MeOH (300 mL) içerisinde çözüldü. Karışım 0°C'ye soğutularak üzerine 200 mL MeOH içerisinde çözülmüş olan brom (4.65 g; 1.49 mL; 29.15 mmol) bir damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon ortamına 2 saat süreyle damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bromun rengi kayboluncaya kadar karıştırıldı. Bromun rengi tamamen kaybolduktan sonra reaksiyon ortamına 75 mL H₂O ilave edilerek 12 saat karıştırıldı. MeOH döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve H₂O içinde kalan organik ürün 100 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek CH₂Cl₂ (2x75 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün 200 mL hekzan içerisinde çözülerek -10°C'de kristallendirildi. Kristal ürün -10°C'de süzüldü ve 1-brom-4-fenilbütan-2-on (**103**) beyaz renkli, katı bir madde olarak elde edildi (4.16 g, %68). E.n. 47-48°C. Lit. E.n. 47-49°C (Bestmann *et al.* 1963). R_f: 0.75 (1:4 EtOAc/hekzan). Geriye kalan süzüntü kısmı döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve yan ürün 3-brom-4-fenilbütan-2-on (**103a**) sıvı, renksiz bir madde olarak elde edildi.

1-Brom-4-fenilbütan-2-on (103) Bileşiğinin ¹H NMR ve ¹³C NMR Değerleri

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.19 (m, 5H, Ph); 3.86 (s, 2H, 2xH-1); 3.01-2.92 (m, A₂B₂ sistemi, 4H, 2xH-3 ve 2xH-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 201.5 (C-2); 140.6 (C-1'); 128.9 (C-2'/ 6'); 128.6 (C-3'/5'); 126.6 (C-4'); 41.7 (C-3); 34.7 (C-1); 30.1 (C-4).

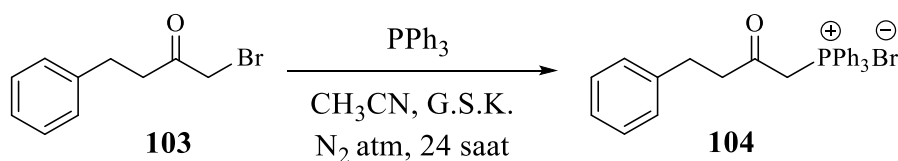
¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Roman *et al.* 2007).

2-Brom-4-fenilbütan-2-on (103a) Bileşiğinin ¹H NMR ve ¹³C NMR Değerleri

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.21 (m, 5H, Ph); 4.49 (t, 1H, H-3, J=7.4 Hz); 3.45 (dd, 1H, H-4 (a), J=14.4 Hz, J=7.3 Hz); 3.17 (dd, 1H, H-4 (b), J=14.4 Hz, J=7.3 Hz); 2.32 (s, 3H, CH₃).

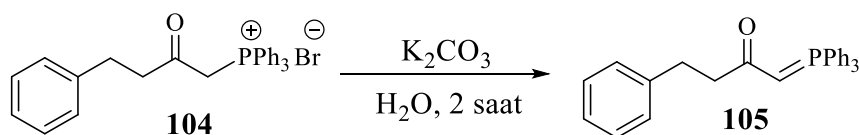
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 201.5 (C-2); 137.3 (C-1'); 129.5 (C-2'/ 6'); 128.9 (C-3'/5'); 127.4 (C-4'); 53.5 (C-3); 39.8 (C-4); 27.2 (C-1).

4.6.6. (2-Okso-4-fenilbütül)trifenilfosfonyum bromür (104)'ün sentezi



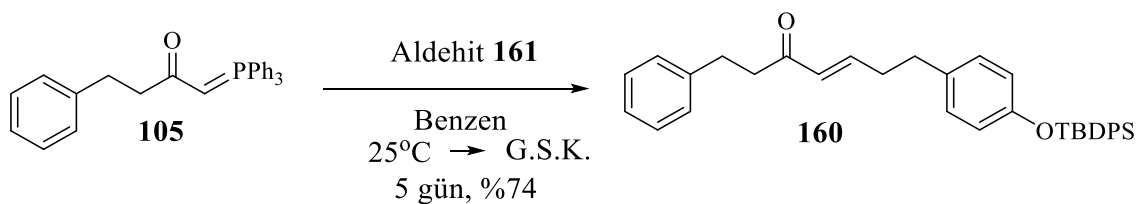
1-Brom-4-fenilbütan-2-on (**103**) (2.5 g; 11.1 mmol) asetonitril (80 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine PPh₃ (3.2 g; 12.2 mmol) ilave edilerek azot atmosferi altında reaksiyon karışımı 24 saat geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. Çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile fosfonyum tuzu **104** (5.7 g) katı, beyaz renkli ürün olarak elde edildi. E.n. 191-192°C. Lit. E.n. 195-196°C (Sakakibara *et al.* 1972). Ürün ileri bir saflaştırma işlemi yapmaksızın bir sonraki kademe için kullanıldı.

4.6.7. Fosforan **105**'in sentezi



(2-Okso-4-fenilbütıl)trifenilfosfonyum bromür (**104**) (5.5 g; 11.2 mmol) 500 mL sıcak H₂O içerisinde çözüldü ve soğutulan karışımın üzerine K₂CO₃ (4.7 g; 33.7 mmol) ilave edilerek 1 saat süreyle karıştırıldı. Mavi bantlı süzgeç kağıdı ile süzülerek katı kısımlar alındı ve süzöntü soğuk su ile yıkandı. Süzme işlemi sonrası elde edilen açık sarı renkli, katı madde 3 gün süreyle açık havada, oda sıcaklığında kurutuldu. Kurutma sonrasında 4.55 g fosforan **105** kantitatif bir verimle elde edildi. E.n. 145-148°C. Lit. E.n. 148.5-150.5°C (Sakakibara *et al.* 1972).

4.6.8. (E)-7-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)fenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**160**)'ın sentezi



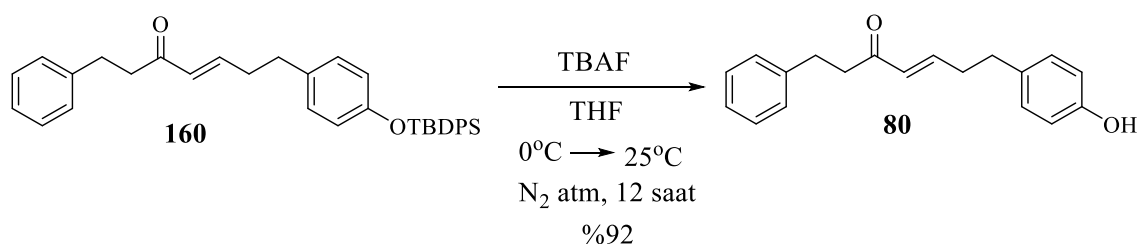
Fosforan **105** (2.4 g; 5.9 mmol) benzen (110 mL) içerisinde çözülerek üzerine 25°C'de aldehit **161** (1.72 g; 4.43 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 gün boyunca oda sıcaklığında ve bir gün süreyle geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Benzen döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silikajel kolonda %10 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (E)-7-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)fenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**160**) sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (1.70 g, %74). R_f: 0.72 (1:4 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76-7.72 (m, 4H, PhH); 7.45-7.19 (m, 11H, PhH); 6.85 (dm, 2H, H-2''/6'', J=8.6 Hz); 6.79 (dt, 1H, H-5, J=16.0 Hz, J=6.9 Hz); 6.71 (dm, 2H, H-3''/5'', J=8.6 Hz); 6.07 (bd, 1H, H-4, J=16.0 Hz); 2.96-2.81 (m, 4H, A₂B₂ sistemi, 2xH-1 ve 2xH-2); 2.64 (t, 2H, 2xH-7, J=7.2 Hz); 2.44 (quasi q, 2H, J=7.2 Hz); 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 199.7; 154.2; 146.8; 141.5; 135.8; 133.3; 130.9; 130.1; 129.9; 129.2; 128.7; 128.6; 128.0; 126.3; 119.9; 41.8(C-2); 34.5 (C-6); 33.8 (C-7); 30.3 (C-1); 26.8 (C(CH₃)₃); 19.7 (C(CH₃)₃).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 81.03; H, 7.38); Deneysel (C, 82.90; H, 7.80).

4.6.9. (E)-7-(4-Hidroksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (80)'in sentezi



Azot atmosferi altında, **160** (1.1 g; 2.1 mmol) 30 mL THF içerisinde çözüldü. Üzerine 0°C'de TBAF'nin 1 M'lık çözeltisinden 2.5 mL damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon 12 saat sonunda durduruldu ve doymuş NH₄Cl çözeltisi ile protonlandı. Daha sonra karışım 2x50 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün silikajel kolonda %2 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (*E*)-7-(4-Hidroksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**80**) sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (0.54 g, %92). R_f: 0.20 (1:4 EtOAc/hekzan).

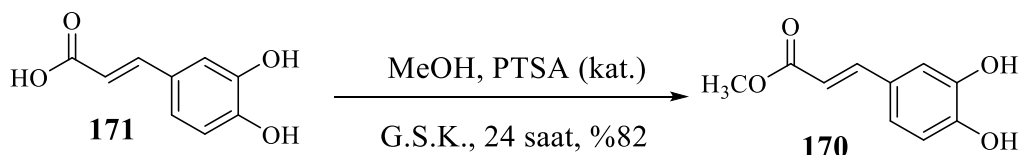
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.18 (m, 5H, PhH); 7.02 (dm, 2H, H-2'/6', J=8.6 Hz); 6.87 (dt, 1H, H-5, J=16.0 Hz, J=7.0 Hz); 6.86 (dm, 2H, H-3'/5', J=8.6 Hz); 6.36 (bs, OH); 6.13 (dt, 1H, H-4, J=16.0 Hz, J=1.5 Hz); 2.96-2.85 (m, 4H, A₂B₂ sistemi, 2xH-1 ve 2xH-2); 2.69 (t, 2H, 2xH-7, J=7.2 Hz); 2.48 (quasi q, 2H, 2xH-6, J=7.2 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.9 (C-3); 154.6 (C-4''); 147.8 (C-5); 141.3 (C-1'); 132.6 (C-1''); 130.8 (C-4'); 129.6 (C-2''/6''); 128.8 (C-2'/6'); 128.6 (C-3'/5'); 126.4 (C-4); 115.7 (C-3''/5''); 41.9 (C-2); 34.7 (C-6); 33.7 (C-7); 30.4 (C-1).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 81.40; H, 7.19); Deneysel (C, 80.99; H, 7.31).

Diarilheptanoid **80**'in ¹H-NMR/¹³C-NMR spektral verilerinin doğadan izole edilen bileşikle tamamen uyum içinde olduğu belirlendi (Itokawa *et al.* 1985).

4.6.10. (E)-Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (**170**)'in sentezi



Kafeik asit (**171**) (4.0 g; 22.2 mmol) 70 mL MeOH içerisinde çözülerek 100 mL'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine katalitik miktarda (844 mg) PTSA ilave edip karışım, 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. Çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün 80 mL etil asetatda çözülüp ayırma hunisine aktararak doygun Na₂CO₃'ün sulu çözeltisi ile (3x8 mL) yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücünün uzaklaştırılması ile (E)-metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (**170**) koyu sarı renkli, katı bir madde olarak elde edildi (3.54 g, %82). E.n. 157-159°C. Lit. E.n. 152-153°C. (Tanaka *et al.* 1987). R_f: 0.48 (1:1 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.60 (s, 1H, ArOH); 9.17 (s, 1H, ArOH); 7.46 (d, 1H, H-3, $J_{2,3}$ =16.0 Hz); 7.03 (d, 1H, H-2' $J_{2',6'}$ =2.0 Hz); 6.98 (dd, 1H, H-6', $J_{5',6'}$ =8.1 Hz, $J_{2',6'}$ =2.0 Hz); 6.73 (d, 1H, H-5', $J_{5',6'}$ =8.1 Hz); 6.25 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ =16.0 Hz); 3.66 (s, 3H, OCH₃).

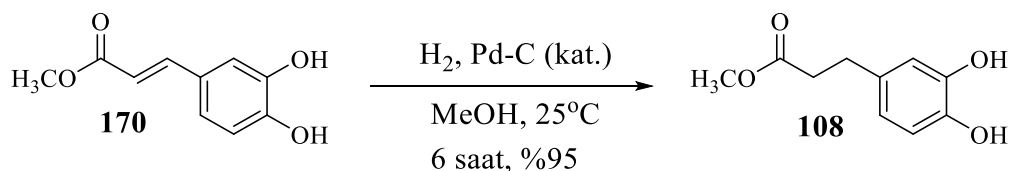
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 167.7 (C-1); 149.1 (C-4'); 146.2 (C-3'); 145.9 (C-3); 126.1 (C-1'); 122.1 (C-6'); 116.4 (C-2); 115.5 (C-2'); 114.3 (C-5'); 51.9 (OCH₃).

CI-MS(150 eV, %): 195.0 (M+1, 75), 102.9 (100).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 61.85; H, 5.19); Deneysel (C, 61.23; H, 5.08).

¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Van Dyck *et al.* 2000).

4.6.11. Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)propanoat (108)'in sentezi



İki boyunlu bir balona 30 mg Pd/C konuldu ve üzerine 0°C'ye soğutulmuş MeOH (50 mL) ilave edildi. Karışım üzerine (E)-metil 3-(3,4-hidroksifenil)akrilat (**170**) (3.0 g; 15.5 mmol) 20 mL MeOH içinde çözülüp ilave edildi. Reaksiyon düzeneği 3 L'lik bir hidrojen balonuna bağlandı. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığında karıştırılırken balon içerisinden bir miktar H₂ gazı geçirildi ve vakuma tabi tutuldu. Bu işlem iki defa daha tekrarlanarak reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H₂ gazı atmosferi altında oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve metil 3-(3,4-hidroksifenil)propanoat (**108**) sarı renkli,

katı bir madde olarak elde edildi (2.9 g, %95). E.n. 74-75°C. Lit. E.n. 74.5-75.5°C (Percec *et al.* 2006). R_f: 0.56 (1:1 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.75 (bd, 1H, H-5', J_{5',6'}=8.1 Hz); 6.69 (d, 1H, H-2', J_{2',6'}=1.8 Hz); 6.59 (dd, 1H, H-6', J_{2',6'}=1.8 Hz, J_{5',6'}=8.1 Hz); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 2.84 (t, 2H, 2xH-2, J=7.7 Hz); 2.59 (t, 2H, 2xH-3, J=7.7 Hz).

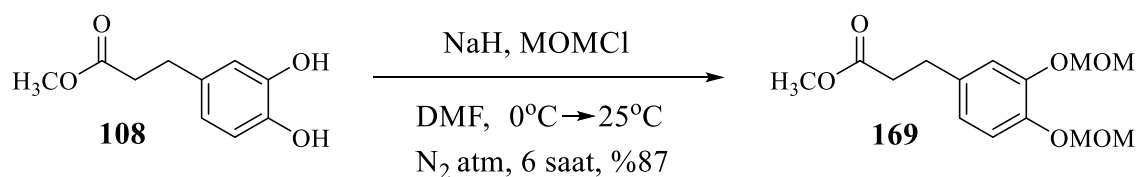
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.7 (C-1); 143.9 (C-3'); 142.4 (C-4'); 133.4 (C-1'); 120.7 (C-6'); 115.6 (C-2' ve C-5'); 52.2 (OCH₃); 36.2 (C-2); 30.5 (C-3).

CI-MS(150 eV, %): 196.1 (M⁺, 20), 165.0 (62.5), 135.8 (10), 122.9(100).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 61.22; H, 6.16); Deneyisel (C, 61.13; H, 6.12).

¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Percec *et al.* 2006).

4.6.12. Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanoat (169)'un sentezi



100 mL'lik tek boyunlu bir balona NaH (%60) (0.89 g; 22.4 mmol) konuldu ve 0°C'de azot atmosferi altında 6 mL kuru DMF (N,N-dimetilformamit) içerisinde çözüldü. Aynı reaksiyon şartlarında 10 mL kuru DMF'de çözülen metil 3-(3,4-hidroksifenil)propanoat (**108**) (2.0 g; 10.2 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca 0°C'de karıştırıldı ve daha sonra üzerine (1.80 g; 1.70 mL; 22.4 mmol) metoksimetil klorür (MOMCl) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda

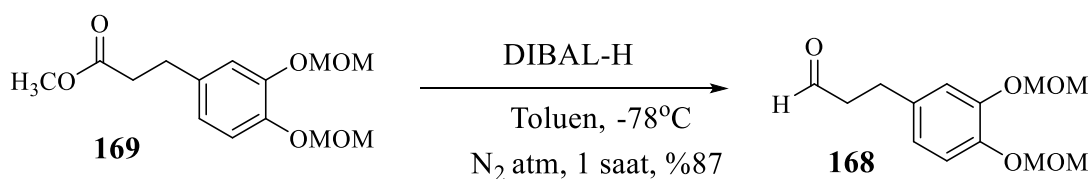
sıcaklığında 5 saat süreyle karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Tepkime ortamı doymuş NH_4Cl çözeltisi ile protonlandı. Ham ürün 3x70 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. Birleştirilen organik fazlar 3x50 mL H_2O ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanoat (**169**) renksiz, sıvı bir madde olarak elde edildi (2.52 g, %87). R_f : 0.20 (1:4 EtOAc/hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.05 (d, 1H, H-5', $J_{5',6'}=8.3$ Hz); 6.99 (d, 1H, H-2', $J_{2',6'}=2.0$ Hz); 6.77 (dd, 1H, H-6', $J_{5',6'}=8.3$ Hz, $J_{2',6'}=2.0$ Hz); 5.20 (s, 2H, OCH_2); 5.19 (s, 2H, OCH_2); 3.66 (s, 3H, OCH_3 ester); 3.50 (s, 3H, OCH_3); 3.49 (s, 3H, OCH_3); 2.87 (t, 2H, 2xH-2, $J=7.3$ Hz); 2.59 (t, 2H, 2xH-3, $J=7.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 173.6 (C-1); 147.4 (C-3'); 145.9 (C-4'); 135.2 (C-1'); 122.3 (C-6'); 117.1 (C-5'); 117.0 (C-2'); 95.73 (OCH_2); 95.67 (OCH_2); 56.41 (OCH_3); 56.40 (OCH_3); 51.9 (OCH_3 ester); 36.1 (C-2); 30.7 (C-3).

CI-MS(150 eV, %): 284.1 (M^+ , 10), 253.2 (13), 221.2 (100), 191.2 (10), 147.9 (8), 134.9 (23).

4.6.13. 3-(3,4-Bis(metoksimetoksi)fenil)propanal (**168**)'in sentezi



35 mL toluen içerisinde çözülmüş olan ester **169** (3.10 g; 10.9 mmol) azot atmosferi şartlarında -78°C 'ye getirildi ve bu sıcaklıkta üzerine damla damla DIBAL-H (1.5 M, 13.9 mL, 20.8 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat süreyle belirtilen sıcaklıkta karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve tepkime ortamı doymuş NH_4Cl çözeltisi ile protonlandı. Toluene döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve ham

ürün 50 mL EtOAc içerisinde çözülerek EtOAc (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanal (**168**) sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (2.41 g, %87). R_f: 0.54 (2:3 EtOAc/hekzan).

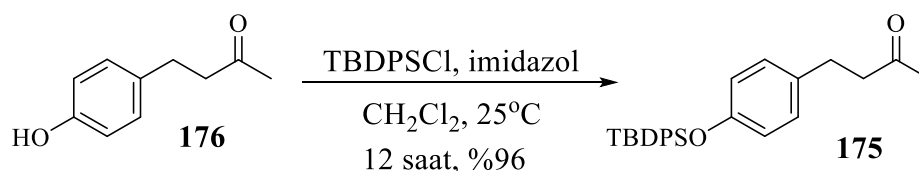
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (s, 1H, CHO); 7.04 (d, 1H, H-5', J_{5',6'}=8.4 Hz); 6.98 (d, 1H, H-2', J_{2',6'}=2.2 Hz); 6.75 (d, 1H, H-6', J_{5',6'}=8.4 Hz, J_{2',6'}=2.2 Hz); 5.20 (s, 2H, OCH₂); 5.18 (s, 2H, OCH₂); 3.50 (s, 3H, OCH₃); 3.48 (s, 3H, OCH₃); 2.87 (t, 2H, 2xH-2, J=7.5 Hz); 2.73 (t, 2H, 2xH-3, J=7.5 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 201.8 (C-1); 147.5 (C-3'); 145.9 (C-4'); 135.0 (C-1'); 122.3 (C-6'); 117.2 (C-5'); 117.1 (C-2'); 95.73 (OCH₂); 95.67 (OCH₂); 56.41 (OCH₃); 56.35 (OCH₃); 45.6 (C-2); 27.8 (C-3).

CI-MS(150 eV, %): 254.2 (M⁺, 15), 190.4 (23), 178.1 (28), 163.0 (23), 148.9 (100), 134.9 (78).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 61.40; H, 7.14); Deneysel (C, 60.80; H, 7.08).

4.6.14. 4-(4-(*tert*-Bütil difenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (**175**)'in sentezi



70 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülmüş bütanon **176**'nın (4.0 g; 24.4 mmol) üzerine (3.3 g; 48.7 mmol) imidazol ilave edildi ve reaksiyon karışımı 15 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve daha sonra üzerine (6.4 g; 6.01 mL; 23.1 mmol) *tert*-bütildifenil silil klorür (TBDPSCl) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu.

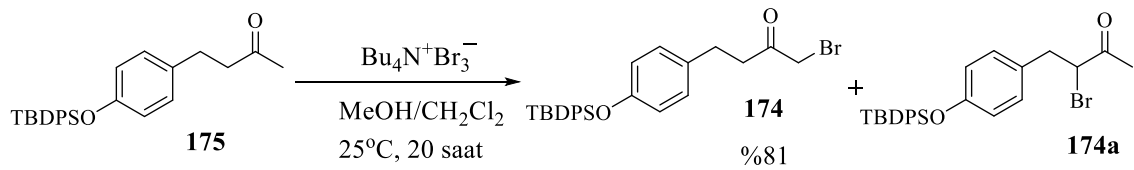
Ham ürün 3x100 mL CH₂Cl₂ ve 20 mL H₂O ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %5 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve 4-(4-(*tert*-bütil difenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (**175**) beyaz renkli, katı bir madde olarak elde edildi (9.41 g, %96). E.n. 75-76°C. R_f: 0.59 (1:4 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (dd, 4H, PhH, J=7.9 Hz, J=1.3 Hz); 7.44-7.34 (m, 6H, PhH); 6.89 (d, 2H, H-2' ve H-6', J_{2',3'}=J_{5',6'}=8.4 Hz); 6.67 (d, 2H, H-3' ve H-5', J_{2',3'}=J_{5',6'}=8.4 Hz); 2.78-2.74 (A₂B₂ sisteminin A₂ kısmı, 2H, 2xH-4); 2.69-2.64 (A₂B₂ sisteminin B₂ kısmı, 2H, 2xH-3); 2.09 (s, 3H, CH₃) 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 208.5 (C-2); 154.1 (C-4'); 135.8 (2xC-3'' ve 2xC-5''); 133.5 (C-1'); 133.3 (2xC-1''); 130.1 (C-2' ve C-6'); 129.2 (2xC-4'); 128.0 (2xC-2'' ve 2xC-6''); 119.8 (C-3' ve C-5'); 45.6 (C-3); 30.4 (C(CH₃)₃); 29.2 (C-4); 26.8 (C(CH₃)₃); 19.7 (C-1).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 77.57; H, 7.51); Deneysel (C, 77.51; H, 7.56).

4.6.15. 1-Brom-4-(4-(*tert*-bütil difenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (**174**)'ün sentezi



4-(4-(*tert*-Bütil difenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (**175**) (3.51 g; 8.73 mmol), 300 mL CH₂Cl₂/MeOH (2:1) çözücü sisteminde oda sıcaklığında çözüldü. Tetra bütil amonyum tribromür ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}_3^-$) (4.63 g; 9.60 mmol), katı parçacıklar halinde reaksiyon ortamına 3 saat süreyle ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bromun rengi kayboluncaya kadar 17 saat süreyle karıştırıldı. Bromun rengi tamamen kaybolduktan sonra reaksiyon İTK ile kontrol edilerek durduruldu. Reaksiyonda çözücü olarak

kullanılan $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ çözücü sistemi döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün silikajel kolonda %2 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Saflaştırma sonrasında 1-brom-4-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (**174**) beyaz renkli, katı bir madde ana ürün olarak elde edildi (3.40 g, %81). E.n. 50-51°C. R_f : 0.51 (1:4 EtOAc/hekzan). Yine saflaştırma sonrasında 3-brom-4-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (**174a**) yağimsı, beyaz renkli bir madde yan ürün olarak elde edildi (0.50 g, %12). R_f : 0.55 (1:4 EtOAc/hekzan).

1-Brom-4-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (174) Bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Değerleri

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (dd, 4H, PhH, $J=7.9$ Hz, $J=1.3$ Hz); 7.45-7.35 (m, 6H, PhH); 6.89 (d, 2H, H-2' ve H-6', $J=8.4$ Hz); 6.68 (d, 2H, H-3' ve H-5', $J=8.4$ Hz); 3.73 (s, 2H, CH_2Br); 2.89-2.79 (A_2B_2 sistemi, 4H, 2xH-3 ve 2xH-4); 1.10 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

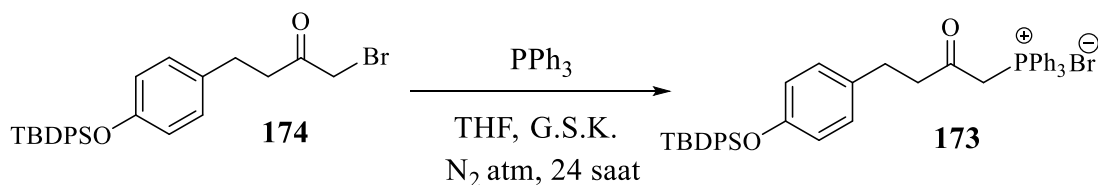
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 201.7 (C-2); 154.3 (C-4'); 135.8 (2xC-2'' ve 2xC-6''); 133.2 (2xC-1''); 132.8 (C-1'); 130.1 (C-2' ve C-6'); 129.3 (2xC-4''); 128.0 (2xC-3'' ve 2xC-5''); 120.0 (C-3' ve C-5'); 41.8 (C-3); 34.7 (C-1); 29.4 (C-2); 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 19.7 (C-1).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 64.86; H, 6.07); Deneysel (C, 64.79; H, 6.16).

3-Brom-4-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (174a) Bileşiğinin ^1H -NMR Değerleri

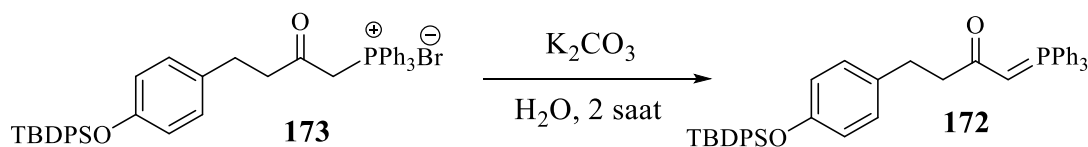
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (dd, 4H, PhH, $J=7.7$ Hz, $J=1.3$ Hz); 7.45-7.34 (m, 6H, PhH); 6.91 (bd, 2H, H-2'' / H-6'', $J=8.7$ Hz); 6.69 (bd, 2H, H-3' ve H-5', $J=8.7$ Hz); 4.36 (t, H-3, $J=6.8$ Hz); 3.30 (dd, 1H, H-4^a, $J=14.5$ Hz, $J=6.8$ Hz); 3.03 (dd, 1H, H-4^b, $J=14.5$ Hz, $J=6.8$ Hz); 2.24 (s, 3H, CH_3); 1.09 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

4.6.16. (4-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)fenil)-2-oksobütil)trifenilfosfonyum bromür (173)'ün sentezi



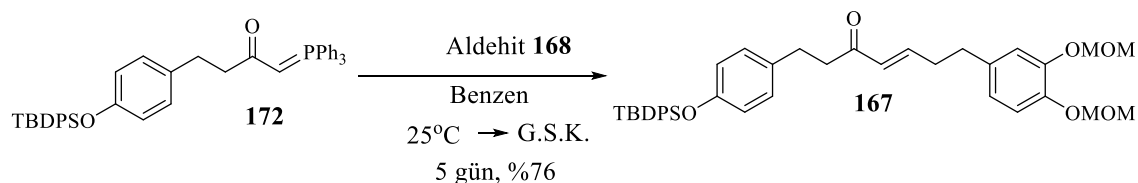
1-Brom-4-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (**174**) (2.0 g; 4.2 mmol) THF (70 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine PPh₃ (1.2 g; 4.6 mmol) ilave edilerek azot atmosferi altında reaksiyon karışımı 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon 24 saatın sonunda durduruldu. Çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile fosfonyum tuzu **173** (3.2 g) katı, beyaz renkli ürün olarak elde edildi. Ürün ileri bir saflaştırma işlemi yapmaksızın bir sonraki kademe için kullanıldı.

4.6.17. Fosforan 172'nin sentezi



(4-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)fenil)-2-oksobütil)trifenilfosfonyum bromür (**173**) (3.20 g; 4.23 mmol) 300 mL sıcak H₂O içerisinde çözüldü ve soğutulan karışımın üzerine K₂CO₃ (1.78 g; 12.90 mmol) ilave edilerek 1 saat süreyle karıştırıldı. Mavi bantlı süzgeç kağıdı ile süzülerek katı kısımlar alındı ve süzüntü soğuk su ile yıkandı. Süzme işlemi sonrası elde edilen açık sarı renkli, katı madde 3 gün süreyle açık havada, oda sıcaklığında kurutuldu. Kurutma sonrasında 2.8 g fosforan **172** %98 verimle elde edildi.

4.6.18. (E)-7-(3,4-Bis(metoksimetoksi)fenil)-1-(4-(tert-bütildifenilsililoksi)fenil)hept-4-en-3-on (167)'nin sentezi



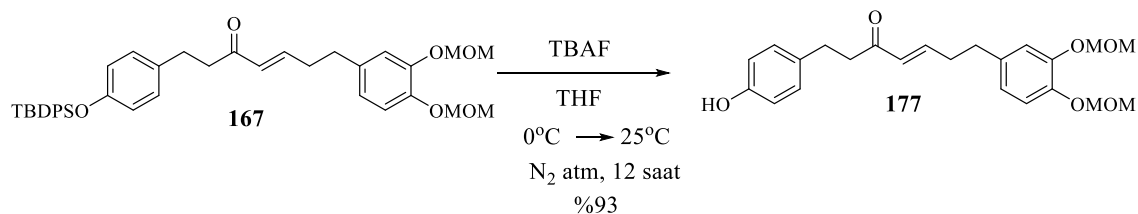
Fosforan **172** (3.3 g; 5.0 mmol) benzen (100 mL) içerisinde çözülerek üzerine 25°C'de aldehit **168** (1.2 g; 4.6 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 gün boyunca oda sıcaklığında ve bir gün süreyle geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Benzen döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silikajel kolonda %5 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (E)-7-(3,4-Bis(metoksimetoksi)fenil)-1-(4-(tert-bütildifenilsililoksi)fenil)hept-4-en-3-on (**167**) sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (2.2 g, %76). R_f: 0.54 (2:3 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (dd, 4H, PhH, J=8.1, J=1.5); 7.43-7.33 (m, 6H, PhH); 7.07 (d, 1H, H-5'', J_{5'',6''}=8.4 Hz); 6.98 (d, 1H, H-2'', J_{2'',6''}=1.8 Hz); 6.90 (d, 2H, H-2' ve H-6', J=8.4 Hz); 6.75 (dd, 1H, H-6'', J_{5'',6''}=8.4 Hz, J_{2'',6''}=1.8 Hz); 6.81 (dt, 1H, H-5, J_{4,5}=16.1 Hz, J_{5,6}=7.0 Hz); 6.68 (d, 2H, H-3' ve H-5', J=8.4 Hz); 6.08 (d, 1H, H-4 ve J_{4,5}=16.1 Hz); 5.21 (s, 2H, OCH₂O); 5.20 (s, 2H, OCH₂O); 3.51 (s, 3H, OCH₃); 3.50 (s, 3H, OCH₃); 2.78-2.75 (m, 4H, A₂B₂ sistemi, 2xH-1 ve 2xH-2); 2.69 (t, 2H, 2xH-7, J=7.7 Hz); 2.47 (m, 2H, 2xH-6); 1.09 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 199.9 (C-3); 154.0 (C-4'); 147.5 (C-3''); 146.4 (C-5); 145.8 (C-4''); 135.7 (C-2x3''/5''); 133.7 (C-1'); 133.2 (C-1''); 131.0 (C-4); 130.0 (C-3'/5'); 129.2 (C-4 Ph) ; 128.0 (C-2x2''/6''); 122.3 (C-6''); 119.7 (C-2'/6'); 117.1 (C-2''/5''); 95.7 (2xOCH₂); 56.4(2xOCH₃); 42.0 (C-2); 34.4 (C-1); 34.1 (C-7); 29.4 (C-6); 26.7 (C(CH₃)₃); 19.6 (C(CH₃)₃).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 73.32; H, 7.26); Deneyisel (C, 73.13; H, 7.09).

4.6.19. (E)-7-(3,4-Bis(metoksimetoksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (177)'nin sentezi



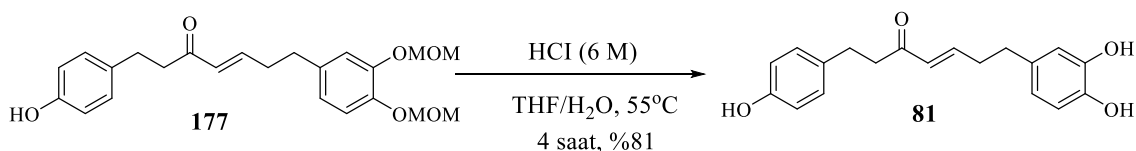
Azot atmosferi altında, **167** (2.1 g; 3.2 mmol) 50 mL THF içerisinde çözüldü. Üzerine 0°C'de TBAF'nin 1 M'lık çözeltisinden 3.88 mL damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon 12 saat sonunda durduruldu ve tepkime ortamı doygun NH₄Cl çözeltisi ile protonlandı. Daha sonra karışım 2x60 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün silikajel kolonda %8 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (E)-7-(3,4-Bis(metoksimetoksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (**177**) sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (1.2 g, %93). R_f: 0.34, (2:3 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (d, 1H, H-5'', J_{5'',6''}=8.4 Hz); 7.01 (d, 2H, H-2' ve H-6', J=8.4 Hz); 6.96 (d, 1H, H-2'', J_{2'',6''}=2.2 Hz); 6.80 (dt, H-5, J_{4,5}=16.1 Hz, J_{5,6}=6.8 Hz); 6.75-6.68 (m, 3H, örtüşmüş H-3', H-5', H-6''); 6.08 (d, 1H, H-4, J_{4,5}=16.1 Hz); 5.67 (s, 1H, OH); 5.20 (s, 2H, OCH₂O); 5.19 (s, 2H, OCH₂O); 3.51 (s, 3H, OCH₃); 3.50 (s, 3H, OCH₃); 2.87-2.76 (m, 4H, A₂B₂ sistemi, 2xH-1 ve 2xH-2); 2.68 (t, 2H, 2xH-7, J=7.7 Hz); 2.50-2.45 (q, 2H, 2xH-6, J=7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.4 (C-3); 154.4 (C-4'); 147.4 (C-4''); 146.8 (C-5); 145.7 (C-3''); 135.4 (C-1'); 133.1 (C-1''); 131.4 (C-4); 129.6 (C-2'/6'); 122.4 (C-6''); 117.2 (C-2''/5'') ; 115.5 (C-3'/5'); 95.7 (2xOCH₂); 56.4 (2xOCH₃); 42.1 (C-2); 34.3 (C-1); 34.0 (C-7); 29.4 (C-6).

Elementel analiz: Hesaplanan (C, 68.98; H, 7.05); Deneysel (C, 68.59; H, 7.10).

4.5.20. (E)-7-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (81)'in sentezi



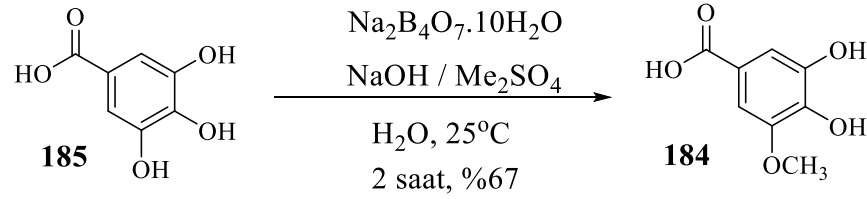
50 mL'lik cam balon içersine (E)-7-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (**177**) (0.30 g; 0.75 mmol), 12 mL THF/H₂O (2:1) ve 6 M HCl (2 mL) ilave edildi ve sıcaklık 55°C'ye yükseltildi. Reaksiyon bu sıcaklıkta, İTK ile kontrol edilerek 4 saat boyunca karıştırıldı. 4 saat sonunda reaksiyon durdurularak, çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan karışımın (H₂O, madde ve HCl) üzerine 30 mL CH₂Cl₂ ilave edilerek, üç kez su (30 mL) ile ve su fazları da iki kez 2x30 mL CH₂Cl₂ ile (ekstraksiyon) yıkandı. Bir araya toplanan organik fazlar (CH₂Cl₂), Na₂SO₄ üzerinden kurutularak süzme işlemine tabi tutuldu. CH₂Cl₂ döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak, sentezi hedeflenen (E)-7-(3,4-dihidroksifenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (**81**) bileşiği koyu sarı renkte, sıvı bir madde olarak elde edildi (0.19 g, %81). R_f: 0.44 (3:2 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, aseton-d₆): δ 7.70 (bs, 1H, OH); 7.03 (d, 2H, H-2' ve H-6', J=8.4 Hz); 6.87 (dt, 1H, H-5, J_{4,5}=16.1 Hz, J_{5,6}=7.0 Hz); 6.74-6.71 (m, 4H, örtüşmüş H-3', H-5', H-2'', H-6''); 6.54 (dd, 1H, H-6'', J_{5'',6''}=8.1 Hz, J_{2'',6''}=2.2 Hz); 6.09 (dt, 1H, H-4, J_{4,5}=16.1 Hz, J_{4,6}=1.5 Hz); 2.83-2.73 (m, 4H, A₂B₂ sistemi, 2xH-1 ve 2xH-2); 2.64 (t, 2H, 2xH-7, J=6.9 Hz); 2.62 (q, 2H, 2xH-6, J=7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, aseton-d₆): δ 198.7 (C-3); 155.7 (C-4'); 146.4 (C-5); 145.1 (C-3''); 143.4 (C-4''); 133.0 (C-1'); 132.5 (C-1''); 130.8 (C-4); 129.5 (C-2'/6'); 119.7 (C-6''); 115.5 (C-2''/5''); 115.2 (C-3'/5'); 41.8 (C-2); 34.6 (C-1); 33.8 (C-7).

Diarilheptanoid **81**'in $^1\text{H-NMR}/^{13}\text{C-NMR}$ spektral verilerinin doğadan izole edilen bileşikle tamamen uyum içinde olduğu belirlendi (Ra *et al.* 2009).

4.6.21. 3,4-Dihidroksi-5-metoksibenzoik asit (**184**)'ün sentezi



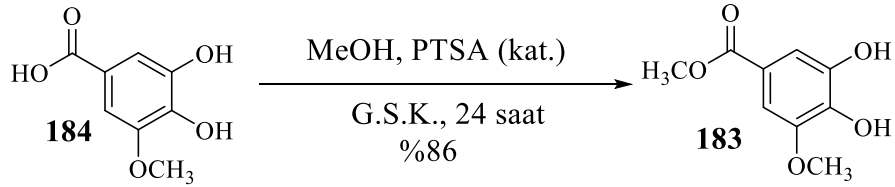
Gallik asit (**185**) (10.0 g; 58.8 mmol) 800 mL %5'lik boraks içeren çözelti içerisinde oda sıcaklığında çözüldü. Tepkime ortamına 50 mL H_2O 'da çözünmüş olan NaOH (13.0 g; 325 mmol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımının üzerine dimetil sülfat (41.61 g; 30.00 mL; 329.9 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat süreyle karıştırıldı. Tepkime ortamının pH'sı %36.5'lik HCl ile 3'e ayarlandı. Ham ürün 3x150 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. Birleştirilen organik fazlar 3x50 mL H_2O ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ içerisinde kristallendirilerek 3,4-dihidroksi-5-metoksibenzoik asit (**184**) açık sarı renkli, katı bir madde olarak elde edildi (7.3 g, %67). E.n. 220-222°C. Lit. E.n. 220-221°C (Saito and Kawabata 2006). R_f : 0.28 (7:3 EtOAc/hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, aseton- d_6): δ 7.26 (d, 1H, H-2 veya H-6, $J_{2,6}=1.8$ Hz); 7.19 (d, 1H, H-2 veya H-6, $J_{2,6}=1.8$ Hz); 3.87 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, aseton- d_6): δ 166.9 (COOH); 147.8 (C-5^a); 145.1 (C-3^a); 138.9 (C-4); 121.2 (C-1); 111.2 (C-2^b); 105.2 (C-6^b); 55.8 (OCH_3).

$^1\text{H-NMR}$ verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Saito and Kawabata 2006).

4.6.22. Metil 3,4-dihidroksi-5-metoksibenzoat (**183**)'ün sentezi



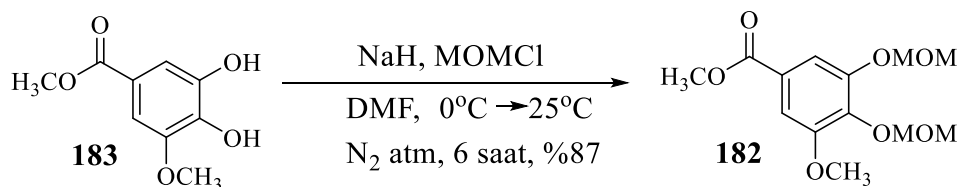
3,4-Dihidroksi-5-metoksibenzoik asit (**184**) (3.2 g; 17.4 mmol) 80 mL metanol içerisinde çözülerek 100 mL'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine katalitik miktarda (330 mg) PTSA ilave edilip karışım, 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. Çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün 100 mL EtOAc'de çözülüp ayırma hunisine aktarılarak doymuş Na_2CO_3 'ın sulu çözeltisi ile (3x10 mL) yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile metil 3,4-dihidroksi-5-metoksibenzoat (**183**) açık sarı renkli, katı bir madde olarak elde edildi (2.96 g, %86). E.n. 110-111°C. Lit. E.n. 115-118°C (Matsumoto *et al.* 1985). R_f : 0.56 (7:3 EtOAc/hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, aseton- d_6): δ 8.19 (bs, 1H, OH); 7.99 (bs, 1H, OH); 7.22 (d, 1H, H-2 veya H-6, $J_{2,6}=1.8$ Hz); 7.16 (d, 1H, H-2 veya H-6, $J_{2,6}=1.8$ Hz); 3.87 (s, 3H, OCH_3 (Ar)); 3.81 (s, 3H, OCH_3 (ester)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, aseton- d_6): δ 166.5 (CO, (ester)); 147.9 (C-5^a); 145.2 (C-3^a); 139.0 (C-4); 121.0 (C-1); 110.9 (C-2^b); 105.0 (C-6^b); 55.8 (OCH_3 (Ar)); 51.4 (OCH_3 (ester)).

$^1\text{H-NMR}$ verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Matsumoto *et al.* 1985).

4.6.23. Metil 3-metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)benzoat (**182**)'nin sentezi

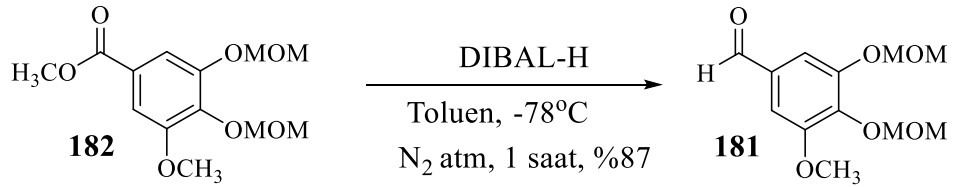


100 mL'lik tek boyunlu bir balona NaH (%60) (1.5 g; 36.3 mmol) konuldu ve 0°C'de azot atmosferi şartlarında 10 mL kuru DMF (N,N-dimetilformamit) içerisinde çözüldü. Aynı reaksiyon şartlarında 20 mL kuru DMF'de çözülen 3,4-dihidroksi-5-metoksibenzoat (**183**) (1.8 g; 9.1 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca 0°C'de karıştırıldı ve daha sonra üzerine (1.60 g; 1.52 mL; 20.0 mmol) metoksimetil klorür (MOMCl) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 saat süreyle karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Tepkime ortamı doymuş NH₄Cl çözeltisi ile protonlandı. Ham ürün 3x70 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. Birleştirilen organik fazlar 3x30 mL H₂O ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Metil 3-metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)benzoat (**182**) yağimsı, beyaz renkli bir madde olarak elde edildi (2.26 g, %87). R_f: 0.43 (3:7 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (d, 1H, H-2 veya H-6, J_{2,6}=1.8 Hz); 7.33 (d, 1H, H-2 veya H-6, J_{2,6}=1.8 Hz); 5.24 (s, 2H, OCH₂OCH₃); 5.20 (s, 2H, OCH₂OCH₃); 3.90 (s, 3H, OCH₃ (Ar)); 3.89 (s, 3H, OCH₃ (ester)); 3.60 (s, 3H, OCH₂OCH₃); 3.51 (s, 3H, OCH₂OCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.8 (CO, (ester)); 153.4 (C-3^a); 150.8 (C-5^a); 139.9 (C-4); 125.0 (C-1); 110.9 (C-2^b); 107.8 (C-6^b); 98.5 (OCH₂O); 95.4 (OCH₂O); 57.5 (OCH₃); 56.6 (OCH₃); 56.3 (OCH₃); 52.4 (COOCH₃, ester).

4.6.24. 3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)benzaldehit (**181**)'in sentezi



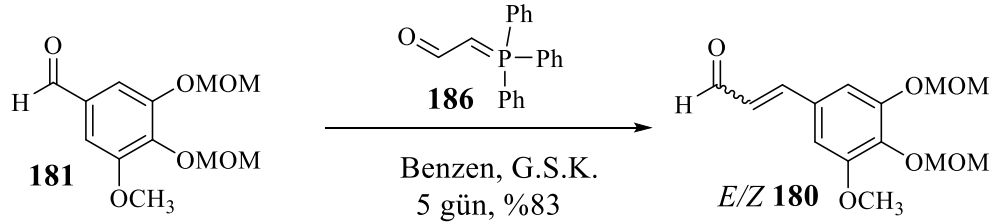
30 mL tolueen içerisinde çözülmüş olan ester **182**'nin (1.50 g; 5.24 mmol) reaksiyon sıcaklığı azot atmosferi şartlarında -78°C 'ye getirildi ve bu sıcaklıkta üzerine damla damla DIBAL-H (1.5 M, 4.54 mL, 6.81 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat süreyle belirtilen sıcaklıkta karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve tepkime ortamı doymuş NH_4Cl çözeltisi ile protonlandı. Toluene döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve ham ürün 50 mL EtOAc içerisinde çözülerek EtOAc (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve 3-metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)benzaldehit (**181**) açık sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (1.2 g, %87). R_f : 0.39 (3:7 EtOAc/hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.85 (s, 1H, CHO); 7.31 (d, 1H, $J=1.8$ Hz); 7.18 (d, 1H, $J=1.8$ Hz); 5.26 (s, 2H, OCH_2OCH_3); 5.23 (s, 2H, OCH_2OCH_3); 3.91 (s, 3H, OCH_3); 3.60 (s, 3H, OCH_2OCH_3); 3.51 (s, 3H, OCH_2OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 191.2 (CHO); 154.2 (C-5^a); 151.5 (C-3^a); 141.2 (C-4); 132.5 (C-1); 112.3 (C-2^b); 106.0 (C-6^b); 98.5 (OCH_2O); 95.5 (OCH_2O); 57.5 (OCH_3); 56.6 (OCH_3); 56.4 (OCH_3).

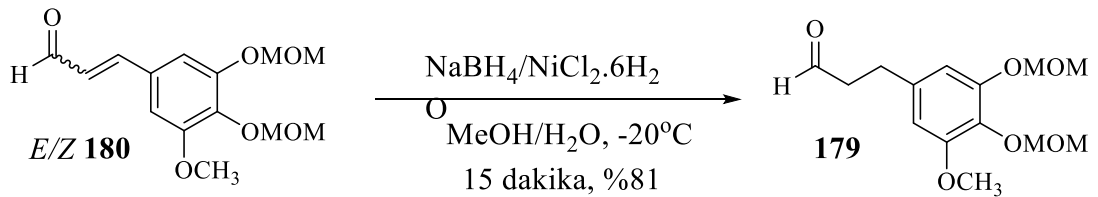
$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Feng *et al.* 2006).

4.6.25. (E/Z)-3-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilaldehit (**180**)'in sentezi



Fosforan **186** (1.3 g; 4.4 mmol) benzen (60 mL) içerisinde çözülerek üzerine 25°C'de benzaldehit **181** (0.9 g; 3.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 gün boyunca oda sıcaklığında ve bir gün süreyle geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Benzen döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silikajel kolonda %5 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (E/Z)-3-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilaldehit (**180**) sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (0.8 g, %83).

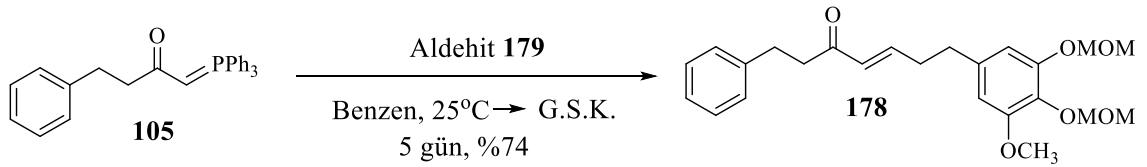
4.6.26. 3-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)propanal (**179**)'un sentezi



50 mL'lik tek boyunlu bir balona (E/Z)-3-(3-metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilaldehit (**180**) (207 mg; 0.73 mmol) konuldu ve -20°C'de 12 mL metanol içerisinde çözüldü. Aynı reaksiyon şartlarında 2 mL distile H_2O içerisinde çözülen $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (871.6 mg; 3.7 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımının üzerine NaBH_4 (55.5 mg; 1.5 mmol) katı parçalar halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 15 dakika süreyle karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon, tepkime ortamına 10 mL metanol ilave edilmek suretiyle durduruldu. Ham ürün içerisinde celite bulunan gooch krozesi yardımıyla süzüldü. Metanol döner

buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve ham ürün 50 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek CH₂Cl₂ (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. 3-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)propanal (**179**) açık sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (169.0 mg, %81).

4.6.27. (E)-7-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**178**)'in sentezi



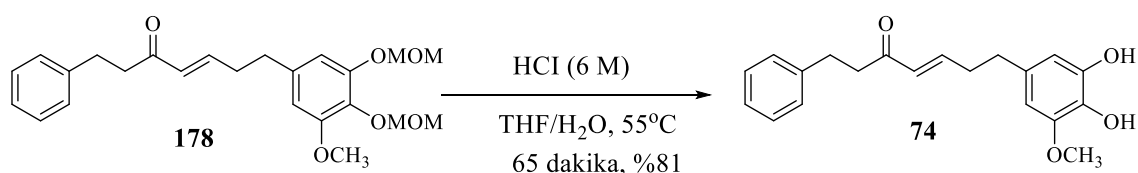
Fosforan **105** (1.91 g; 4.7 mmol) benzen (120 mL) içerisinde çözülerek üzerine 25°C'de aldehit **179** (1.0 g; 3.5 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 gün boyunca oda sıcaklığında ve bir gün süreyle geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Benzen döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silikajel kolonda %5 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (E)-7-(3-Metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**178**) sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (1.07 g, %74). R_f: 0.46 (2:3 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.16 (m, 5H, Ph); 6.83 (dt, 1H, H-5, J_{4,5}=15.7 Hz, J_{5,6}=7.0 Hz); 6.60 (d, 1H, H-2'' veya H-6'', J_{2'',6''}=1.8 Hz); 6.41 (d, 1H, H-2'' veya H-6'', J_{2'',6''}=1.8 Hz); 6.13 (dt, 1H, H-4, J_{4,5}=15.7 Hz, J_{4,6}=1.5 Hz); 5.17 (s, 2H, OCH₂O); 5.10 (s, 2H, OCH₂O); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 3.60 (s, 3H, OCH₂OCH₃); 3.48 (s, 3H, OCH₂OCH₃); 2.95-2.83 (A₂B₂ sistemi, 4H, 2xH-1 ve 2xH-2); 2.69 (t, 2H, 2xH-7, J_{6,7}=7.7 Hz); 2.50 (m, 2H, 2xH-6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 199.4 (C-3); 153.3 (C-5''^a); 150.9 (C-3''^a); 146.2 (C-5); 141.2 (C-4''); 136.9 (C-1'); 133.8 (C-1''); 130.7 (C-4'); 128.5 (C-2' ve C-6'); 128.4

(C-3' ve C-5'); 126.1 (C-4); 109.2 (C-2''^b); 106.4 (C-6''^b); 98.3 (OCH₂O); 95.3 (OCH₂O); 57.1 (OCH₃); 56.2 (OCH₃); 56.0 (OCH₃); 41.7 (C-2); 34.6 (C-1^c); 34.1 (C-1^c); 30.0 (C-6).

4.6.28. (E)-7-(3,4-Dihidroksi-5-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (74)'ün sentezi



25 mL'lik balon içerisine (E)-7-(3-metoksi-4,5-bis(metoksimetoksi)fenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**178**) (84 mg; 0.20 mmol), 3 mL THF/H₂O (2:1) ve 6M HCl (0.5 mL) ilave edildi ve sıcaklık 55°C'ye yükseltildi. Reaksiyon bu sıcaklıkta, İTK ile kontrol edilerek 65 dakika süreyle karıştırıldı. 65 dakikanın sonunda reaksiyon durdurularak, çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan karışım (H₂O, madde ve HCl) 20 mL EtOAc içerisinde çözülerek EtOAc (2x20 mL) ile ekstrakte edildi. Bir araya toplanan organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Organik faz döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılarak, sentezi hedeflenen (E)-7-(3,4-dihidroksi-5-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**74**) bileşiği koyu sarı renkte, sıvı bir madde olarak elde edildi (53.4 mg, %81). R_f: 0.33 (2:3 EtOAc/hekzan).

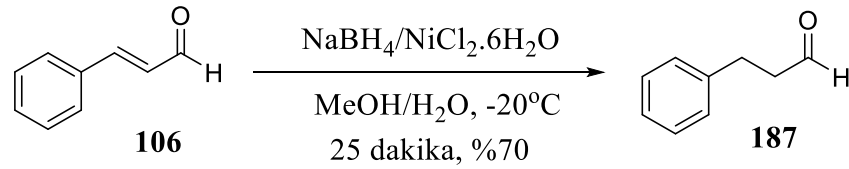
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29-7.17 (m, 5H, Ph); 6.83 (dt, 1H, H-5, J_{4,5}=15.7 Hz, J_{5,6}=7.0 Hz); 6.42 (d, 1H, H-2'' veya H-6'', J_{2'',6''}=1.5 Hz); 6.26 (d, 1H, H-2'' veya H-6'', J_{2'',6''}=1.5 Hz); 6.13 (dt, 1H, H-4, J_{4,5}=15.7 Hz, J_{4,6}=1.5 Hz); 5.70-5.30 (s, 2H, 2xOH); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 2.95-2.82 (A₂B₂ sistemi, 4H, 2xH-1 ve 2xH-2); 2.65 (t, 2H, 2xH-7, J_{6,7}=7.5 Hz); 2.49 (m, 2H, 2xH-6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 199.7 (C-3); 146.9 (C-5''^a); 146.6 (C-5); 143.9 (C-3''^a); 141.2 (C-4''); 132.6 (C-1'); 130.8 (C-1''); 130.6 (C-4'); 128.5 (C-2''^b ve C-6''^b);

128.3 (C-3^{'b} ve C-5^{'b}); 126.1 (C-4); 108.5 (C-2^{'c}); 103.3 (C-6^{'c}); 56.1 (OCH₃); 41.7 (C-2); 34.32 (C-1^d); 34.28 (C-7^d); 30.1 (C-6^d).

Diarilheptanoid **74**'ün ¹H-NMR/¹³C-NMR spektral verilerinin doğadan izole edilen bileşikle tamamen uyum içinde olduğu belirlendi (Zhang *et al.* 2010).

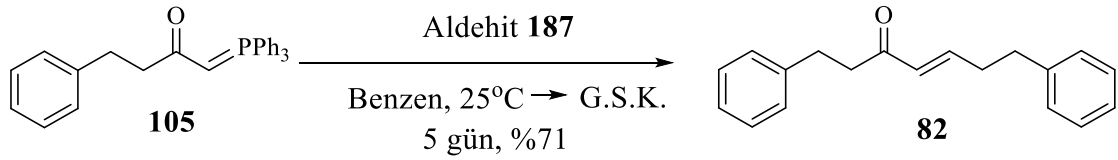
4.6.29. 3-Fenilpropanal (**187**)'nin sentezi



50 mL'lik tek boyunlu bir balona sinnemaldehit (**106**) (0.3 g; 2.12 mmol) konuldu ve -20°C'de 12 mL metanol içerisinde çözüldü. Aynı reaksiyon şartlarında 2 mL distile H₂O içerisinde çözülen NiCl₂.6H₂O (2.5 g; 10.6 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımının üzerine NaBH₄ (55.5 mg; 1.5 mmol) katı parçalar halinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 55 dakika süreyle karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon, tepkime ortamına 10 mL metanol ilave edilmek suretiyle durduruldu. Ham ürün içerisinde celite bulunan gooch krozesi yardımıyla süzülde. Metanol döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve ham ürün 50 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözümlerek CH₂Cl₂ (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulurak çözücüsü uzaklaştırıldı. 3-Fenilpropanal (**187**) açık sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (0.20 g, %70).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.82 (t, 1H, H-1, J=1.3 Hz); 7.32-7.19 (m, 5H, Ph-H); 2.97 (t, 2H, H-3, J_{2,3}=7.7 Hz); 2.79 (t, 2H, H-2, J=7.7 Hz).

4.6.30. (E)-1,7-Difenihept-4-en-3-on (**82**)'nin sentezi



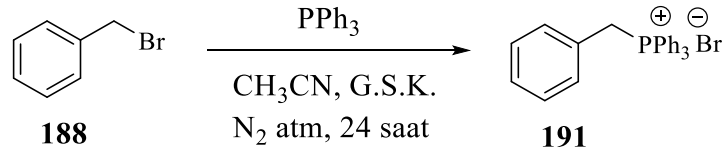
Fosforan **105** (1.50 g; 3.7 mmol) benzen (100 mL) içerisinde çözülerek üzerine 25°C'de aldehit **187** (0.4 g; 2.8 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 gün boyunca oda sıcaklığında ve bir gün süreyle geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Benzen döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silikajel kolonda %5 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (E)-1,7-Difenihept-4-en-3-on (**82**) sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi. (0.52 g, %71). R_f : 0.56 (1:4 EtOAc/hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.18 (m, 10H, PhH); 6.87 (dt, 1H, H-5, $J=16.1$ Hz, $J=1.5$ Hz); 6.14 (d, 1H, H-4, $J=16.1$ Hz, $J=1.5$ Hz); 2.96-2.85 (m, 4H, A_2B_2 sistemi, 2xH-1 ve 2xH-2); 2.78 (t, 2H, 2xH-7, $J=8.1$ Hz); 2.54 (quasi q, 2H, 2xH-6, $J=8.1$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 199.4 (C-3); 146.3 (C-5); 141.2 (C-1'^a); 140.6 (C-1''^a); 130.7 (C-4); 128.5 (C-3'/5'); 128.4 (C-2'/6'); 128.37 (C-3''/5''); 128.33 (C-2''/6''); 126.2 (C-4'); 126.0 (C-4''); 41.7 (C-2); 34.4 (C-6); 34.1 (C-7); 30.0 (C-1).

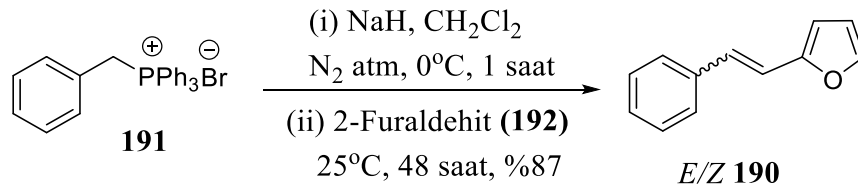
Diarilheptanoid **82**'nin $^1\text{H-NMR}/^{13}\text{C-NMR}$ değerlerinin doğadan izole edilen ürünün spektral değerleriyle tamamen uyum içinde olduğu belirlendi (Itokawa *et al.* 1981).

4.6.31. Benziltrifenilfosfonyum bromür (191)'in sentezi



Benzil bromür (**188**), (5.0 g; 29.2 mmol) asetonitril (150 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine PPh₃ (8.4 g; 32.2 mmol) ilave edilip reaksiyon, 24 saat geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. Çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile fosfonyum tuzu **191** (13.4 g) katı, beyaz renkli ürün olarak elde edildi. Ürün ileri bir saflaştırma işlemi yapmaksızın bir sonraki kademe için kullanıldı.

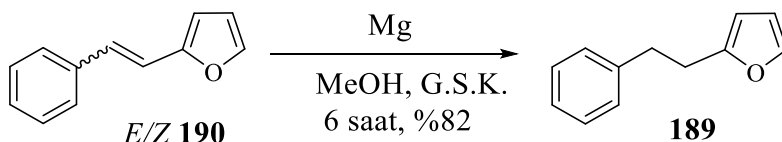
4.6.32. (E/Z)-2-Stirilfuran (190)'ın sentezi



NaH (540 mg; 22.5 mmol) 250 mL'lik bir balon içerisine konuldu ve üzerine azot atmosferi altında 0°C'de susuz CH₂Cl₂ (25 mL) ilave edildi. Daha sonra fosfonyum tuzu olan benziltrifenilfosfonyum bromür (**191**), (4.0 g; 10.5 mmol) CH₂Cl₂ (60 mL) içerisinde çözülerek reaksiyon karışımının üzerine ilave edildi. Karışım 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı ve üzerine CH₂Cl₂ (40 mL) içerisinde çözülmüş 2-furaldehit (**192**), (720 mg; 7.5 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımının üzerine 0°C'de damla damla doygun NH₄Cl çözeltisi (20 mL) ilave edildi. Ham ürün 3x80 mL CH₂Cl₂ ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik kısım Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolondan 1:4 EtOAc/hekzan ile yürütülerek

saflaştırıldı ve alken ürünleri karışımı **190**, sıvı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (1.09 g, %87).

4.6.33. 2-Fenetilfuran (**189**)'un sentezi

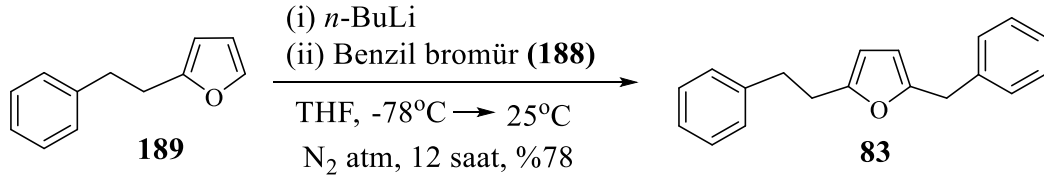


(*E/Z*)-2-Stirilfuran (**190**), (3.0 g; 17.6 mmol) MeOH (70 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine metalik magnezyum (1.3 g; 52.9 mmol) ilave edilerek reaksiyon karışımı 6 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon 6 saat sonunda durduruldu ve katı kısımlar süzgeç kağıdından süzülerek çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Karışım 3x50 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Elde edilen ham ürün silikajel kolonda %2 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 2-Fenetilfuran (**189**) renksiz, sıvı bir madde olarak elde edildi (2.5 g; %82). R_f : 0.85 (1:9 EtOAc/hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.18 (m, 6H, 5xPhH ve H-5 (furan)); 6.28 (bt, 1H, H-4 (furan), $J=2.9$ Hz); 5.98 (bd, 1H, H-3 (furan), $J=3.2$ Hz); 3.00-2.92 (A_2B_2 sistemi, m, CH_2CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 155.6 (C-2); 141.4 (C-1''); 141.1 (C-5); 128.6 (C-2''/6''); 128.5 (C-3''/5''); 126.2 (C-4''); 110.4 (C-4); 105.4 (C-3); 34.6 (Ph-CH_2); 30.1 (fural CH_2).

4.6.34. 2-Benzil-5-fenetilfuran (**83**)'ün sentezi



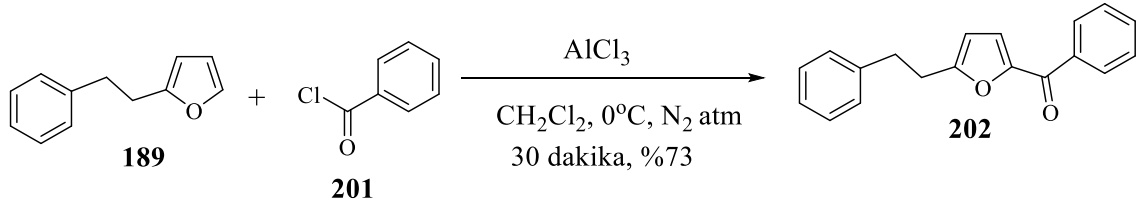
20 mL THF içerisinde çözülmüş olan 2-fenetilfuran (**189**), (1.0 g; 5.8 mmol) azot atmosferi şartlarında -78°C 'ye soğutuldu ve bu sıcaklıkta üzerine damla damla $n\text{-BuLi}$ (1.6 M; 4.4 mL; 7.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon sıcaklığının -5°C 'ye kadar ısınmasına izin verildi. Reaksiyon sıcaklığı tekrar -78°C 'ye soğutulduktan sonra üzerine benzil bromür (**188**) (1.09 g; 6.39 mmol) ilave edildi. Reaksiyon ortamının oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve 12 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve tepkime ortamı 0°C 'de doymuş NH_4Cl çözeltisi ile asitlendirildi. THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve ham ürün 3x50 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %2 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 2-Benzil-5-fenetilfuran (**83**), sıvı, açık sarı renkli bir madde olarak elde edildi (1.19 g, %78).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.15 (m, 10H, 2xPhH); 5.87 (AB sistemi, bs, H-3 ve H-4); 3.95 (bs, 2H, PhCH_2 (fural)); 2.94-2.90 (m, 4H, CH_2CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 154.5 (C-5^a); 153.0 (C-2^a); 141.5 (C-1^{'b}); 138.7 (C-1^{'b}); 128.9 (C-2^{'c}/6^{'c}); 128.67 (C-2^{'c}/6^{'c}); 128.62 (C-3^{'d}/5^{'d}); 128.6 (C-3^{'d}/5^{'d}); 126.6 (C-4^{'e}); 126.2 (C-4^{'e}); 107.0 (C-4); 106.0 (C-3); 34.8 (PhCH_2); 34.6 (PhCH_2); 30.2 (fural CH_2).

Doğal ürün **83**'ün $^1\text{H-NMR}/^{13}\text{C-NMR}$ spektral verilerinin doğadan izole edilen bileşikle tamamen uyum içinde olduğu belirlendi (Sun *et al.* 2008).

4.6.35. (5-Fenetilfuran-2-il)(fenil)metanon (**202**)'nin sentezi

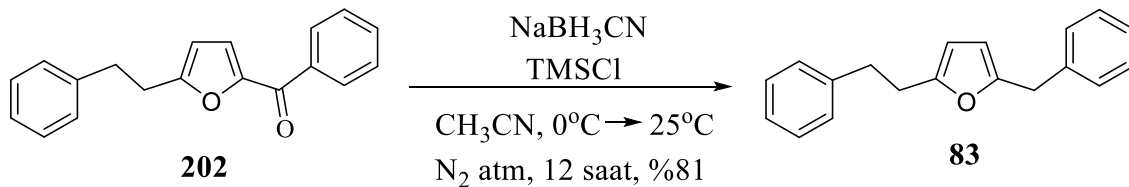


30 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş olan benzoil klorür (**201**), (1.50 g; 10.7 mmol) azot atmosferi altında 0°C 'ye soğutuldu ve bu sıcaklıkta üzerine AlCl_3 (2.9 g; 21.3 mmol) ilave edildi. Daha sonra üzerine 10 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş olan 2-fenetilfuran (**189**) (1.83 g; 10.7 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika süreyle karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon tepkime ortamına katı buz parçaları ilave etmek suretiyle durduruldu. Ham ürün 3x70 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilerek organik faz %5'lik NaHCO_3 çözeltisi ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %5 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (5-Fenetilfuran-2-il)(fenil)metanon (**202**), sıvı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (2.15 g, %73). R_f : 0.55 (3:7 EtOAc-hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (dd, 2H, H-2'/6', $J=7.3$, $J=1.1$ Hz); 7.57 (quasi t, 1H, H-4', $J=7.9$ Hz); 7.30 (quasi t, 2H, H-3'''/5''', $J=7.6$ Hz); 7.26-7.19 (m, 3H, H-4'', H-2'', H-6''); 7.12 (d, 1H, H-3'', $J=3.1$ Hz); 6.18 (d, 1H, H-4'', $J=3.1$ Hz); 3.11-3.04 (A_2B_2 system, m, CH_2CH_2).

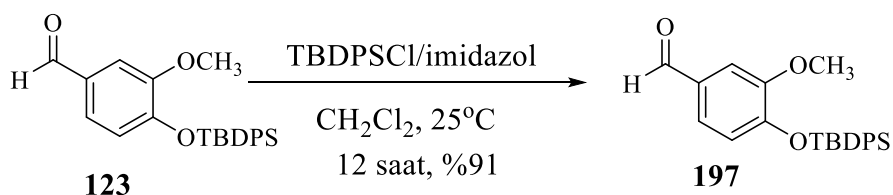
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 182.5 (C=O); 161.6 (C-5''); 151.2 (C-2''); 140.6 (C-1'''); 137.9 (C-1'); 132.5 (C-4'); 129.3 (C-2'/6'); 128.8 (C-2'''/6'''); 128.6 (C-3'/5'); 128.5 (C-3'''/5'''); 126.6 (C-4'''); 122.8 (C-3''); 109.0 (C-4''); 34.1 (PhCH_2); 30.5 (fural CH_2).

4.6.36. 2-Benzil-5-fenetilfuran (83)'ün sentezi



50 mL kuru CH_3CN içerisinde çözülmüş olan (5-fenetilfuran-2-il)(fenil)metanon (**202**), (0.8 g; 2.9 mmol) azot atmosferi altında 0°C 'ye soğutuldu ve bu sıcaklıkta üzerine NaBH_3CN (1.1 g; 17.4 mmol) katı parçalar halinde 30 dakika süresince ilave edildi. Daha sonra aynı reaksiyon şartında TMSCl (2.4 g; 2.8 mL; 22.0 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon ortamının oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve 12 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve reaksiyon ortamına doymuş NaHCO_3 çözeltisi ilave edilerek 5 dakika karıştırıldı. Ham ürün 3x60 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilerek ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Reaksiyon karışımı silikajel kolonda %5 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 2-Benzil-5-fenetilfuran (**83**), sıvı, açık sarı renkli bir madde olarak elde edildi (0.61 g, %81).

4.6.37. 4-((*tert*-Bütildifenisilil)oksi)-3-metoksibenzaldehit (197)'nin sentezi



60 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş vanilin (**123**)'ün (2.50 g; 16.4 mmol) üzerine (2.2 g; 32.9 mmol) imidazol ilave edildi ve reaksiyon karışımı 15 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve daha sonra üzerine (4.3 g; 4.1 mL; 15.6 mmol) *tert*-bütildifenil silil klorür (TBDPSCl) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu.

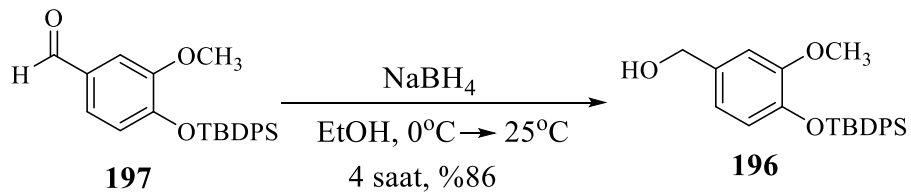
Ham ürün 3x60 mL CH₂Cl₂ ve 20 mL H₂O ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %5 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve 4-((*tert*-butildifenisilil)oksi)-3-metoksibenzaldehit (**197**) sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (5.84 g, %91). R_f: 0.80 (1:4 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.77 (CHO); 7.72-7.69 (m, 4H, 2xH-1' ve 2xH-2'); 7.42-7.34 (m, 6H, 2xH-3', 2xH-4', 2xH-5'); 7.31 (d, 1H, H-2, J_{2,6}=2.0 Hz); 7.17 (dd, 1H, H-6, J_{5,6}=8.0 Hz, J_{2,6}=2.0 Hz); 6.79 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=8.0 Hz); 3.64 (s, 3H, OCH₃); 1.13 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.1 (CHO); 151.3 (C-4); 151.1 (C-3); 135.2 (C-2'/6'); 132.7 (C-1'); 130.7 (C-1); 129.9 (C-4'); 127.7 (C-3'/5'); 126.0 (C-6); 120.0 (C-5); 110.1 (C-2); 55.3 (OCH₃); 26.5 (C(CH₃)₃); 19.8 (C(CH₃)₃).

¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Gonzalez-Calderon *et al.* 2014).

4.6.38. 4-((*tert*-Bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksi benzil alkol (**196**)'nın sentezi



4-((*tert*-Bütildifenisilil)oksi)-3-metoksibenzaldehit (**197**) (5.2 g; 13.3 mmol) 0°C'de 80 mL EtOH içerisinde çözülerek üzerine NaBH₄ (0.60 g; 16.0 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 4 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalıntı EtOAc içerisinde çözüldükten sonra tepkime ortamı 0°C'de doymuş NH₄Cl çözeltisi ile protonlandıktan

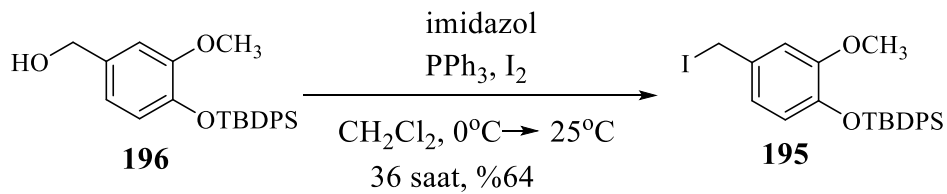
sonra EtOAc (3x80 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve (4-((*tert*-bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksi benzil alkol (**196**) bileşiği beyaz renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (4.5 g, %86). R_f : 0.44 (3:7 EtOAc/hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, 4H, 2xH-2' ve 2xH-6'); 7.42-7.25 (m, 6H, 2xH-3', 2xH-4', 2xH-5'); 6.81 (d, 1H, H-2, $J_{2,6}=1.8$ Hz); 6.66 (d, 1H, H-5, $J_{5,6}=8.1$ Hz); 6.61 (dd, 1H, H-6, $J_{5,6}=8.1$ Hz, $J_{2,6}=1.8$ Hz); 4.54 (s, 2H, CH_2OH), 3.59 (s, 3H, OCH_3); 1.10 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.8 (C-4); 144.8 (C-3); 135.5 (2xC-2'/6'); 134.3 (C-1); 133.7 (2xC-1'); 129.8 (2xC-4'); 127.7 (2xC-3'/5'); 120.2 (C-6); 119.5 (C-5); 111.6 (C-2); 65.6 (CH_2OH); 55.6 (OCH_3); 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 20.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Gonzalez-Calderon *et al.* 2014).

4.6.39. 4-((*tert*-Bütildifenilsililoksi)-3-metoksi benzil iyodür (**195**)'in sentezi



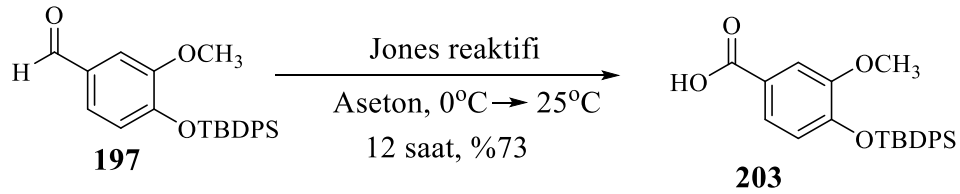
İmidazol (37.8 mg; 0.6 mmol), PPh_3 (145.4 mg; 0.6 mmol) ve iyot (140.7 mg; 0.6 mmol) 0°C 'de, azot atmosferi altında 15 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Reaksiyon karışımı 1.5 saat boyunca aynı sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra üzerine 8 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş olan (4-((*tert*-bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksi benzil alkol (**196**) (207 mg; 0.52 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 36 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün 3x30 mL Et_2O ve 10 mL H_2O ile ekstrakte

edilerek organik faz doygun $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. 4-((*tert*-Bütil difenilsililoksi)-3-metoksi benzil iyodür (**195**), sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (167.2 mg, %64).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70-7.67 (m, 4H, 2xH-2' ve 2xH-6'); 7.41-7.32 (m, 6H, 2xH-3', 2xH-4', 2xH-5'); 6.77 (d, 1H, H-2, $J_{2,6}=2.2$ Hz); 6.67 (dd, 1H, H-6, $J_{5,6}=8.2$ Hz, $J_{2,6}=2.2$ Hz); 6.58 (d, 1H, H-5, $J_{5,6}=8.2$ Hz); 4.39 (s, 2H, CH_2I), 3.56 (s, 3H, OCH_3); 1.10 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 150.7 (C-4); 145.1 (C-3); 135.6 (2xC-2'/6'); 133.6 (2xC-1'); 132.4 (2xC-1); 129.9 (2xC-4'); 127.7 (2xC-3'/5'); 121.2 (C-6); 120.3 (C-5); 113.0 (C-2); 55.6 (OCH_3); 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 20.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 7.5 (CH_2I).

4.6.40. 4-((*tert*-Bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksibenzoik asit (**203**)'ün sentezi

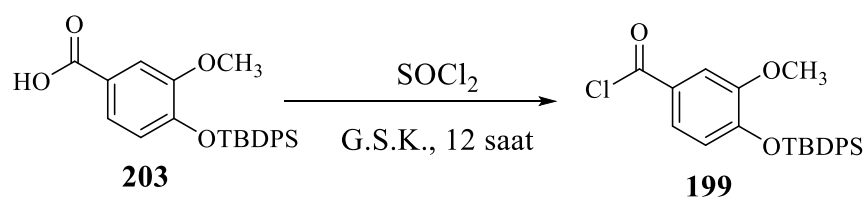


4-((*tert*-Bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksibenzaldehit (**197**), (2.50 g; 6.40 mmol) aseton (40 mL) içerisinde çözüldü ve 0°C'ye soğutulan reaksiyon karışımının üzerine Jones reaktifi (2.67 M; 12 mL; 32.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve 12 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve üzerine 60 mL 2-propanol ilave edildi. Katı kısımlar süzgeç kağıdından süzülerek çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %100 EtOAc kullanılarak süzüldü. 4-((*tert*-Bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksibenzoik asit (**203**) beyaz renkli, katı bir madde olarak elde edildi (1.9 g, %73). E.n. 123-124°C. R_f : 0.65 (1:1 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.7-11.3 (bs, 1H, OH); 7.74 (d, 4H, 2xH-2' ve 2xH-6'); 7.54 (d, 1H, H-2, J_{2,6}=1.5 Hz); 7.53 (dd, 1H, H-6, J_{5,6}=8.8 Hz, J_{2,6}=1.5 Hz); 7.44-7.37 (m, 6H, 2xH-3', 2xH-4', 2xH-5'); 6.79 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=8.8 Hz); 3.64 (s, 3H, OCH₃); 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.5 (COOH); 150.64 (C-4); 150.60 (C-3); 135.5 (2xC-2'/6'); 133.2 (2xC-1'); 130.1 (2xC-4'); 127.9 (2xC-3'/5'); 124.3 (C-6); 122.7 (C-1); 120.1 (C-5); 113.7 (C-2); 55.5 (OCH₃); 26.8 (C(CH₃)₃); 20.0 (C(CH₃)₃).

4.6.41. 4-((*tert*-Bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksibenzoil klorür (**199**)'un sentezi

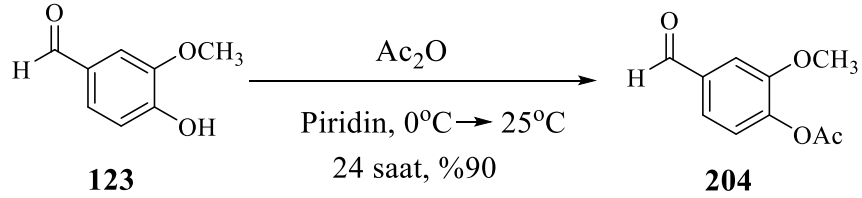


4-((*tert*-Bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksibenzoik asit (**203**), (0.82 g; 2.01 mmol) tiyonil klorür (2 mL) içerisinde çözüldü ve 12 saat geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve tiyonil klorürün fazlasının döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile 4-((*tert*-bütildifenilsilil)oksi)-3-metoksibenzoil klorür (**199**) bileşiği sıvı, sarı renkli ürün olarak elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (dd, 4H, 2xH-2' ve 2xH-6', J=8.1 Hz, J=1.5 Hz); 7.50 (d, 1H, H-2, J=2.0 Hz); 7.49 (dd, 1H, H-6, J_{5,6}=8.8 Hz, J_{2,6}=2.0 Hz); 6.75 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=8.8 Hz); 3.62 (s, 3H, OCH₃); 1.14 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.3 (COCl); 150.6 (C-4); 150.5 (C-3); 135.5 (2xC-2'/6'); 133.1 (2xC-1'); 130.1 (2xC-4'); 127.9 (2xC-3'/5'); 124.2 (C-6); 122.6 (C-1); 120.0 (C-5); 113.6 (C-2); 55.6 (OCH₃); 26.8 (C(CH₃)₃); 20.0 (C(CH₃)₃).

4.6.42. 4-Asetoksi-3-metoksi benzaldehit (**204**)'ün sentezi



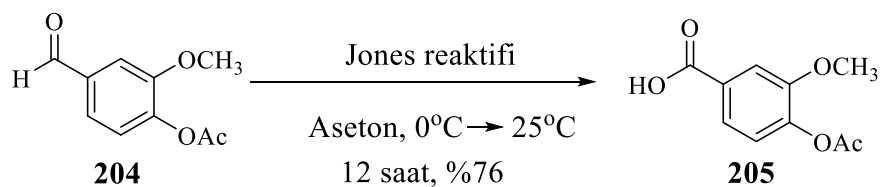
Tuz-buz banyosu sıcaklığına soğutulan vanilin (**123**)'ün (6.0 g; 39.4 mmol) üzerine damla damla asetik anhidrit (6.0 g; 5.5 mL; 58.6 mmol) ve 8 mL piridin ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Reaksiyon ortamına tuz-buz banyosu sıcaklığında 20 mL 1 M HCl çözeltisi eklendi. Organik faz CH_2Cl_2 (3x70 mL) ekstrakte edildi ve 10 mL doymuş NaHCO_3 ile yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. 4-Asetoksi-3-metoksi benzaldehit (**204**) açık sarı renkli, katı bir madde olarak elde edildi (6.9 g, %90). E.n. 76-77°C. Lit. E.n. 76-77°C (Misani and Bogert 1945). R_f : 0.27 (1:1 EtOAc/hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.93 (s, 1H, CHO); 7.48 (d, 1H, H-2, $J_{2,6}=1.7$ Hz); 7.46 (dd, 1H, H-6, $J_{5,6}=7.7$ Hz, $J_{2,6}=1.7$ Hz); 7.20 (d, 1H, H-5, $J_{5,6}=7.7$ Hz); 3.89 (s, 3H, OCH_3); 2.33 (s, 3H, C(O)CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 191.2 (CHO); 168.5 (CO, asetil); 152.1 (C-4); 145.1 (C-3); 135.5 (C-1); 124.9 (C-6^a); 123.6 (C-5^a); 111.0 (C-2); 56.3 (OCH_3); 20.8 (C(O)CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Takaya *et al.* 2011).

4.6.43. 4-Asetoksi-3-metoksibenzoik asit (**205**)'in sentezi



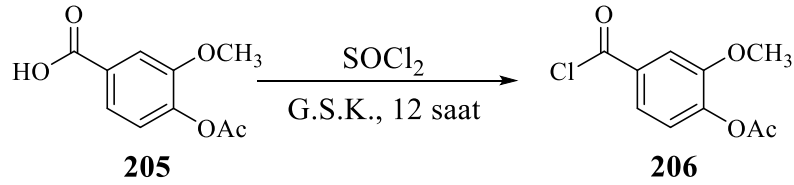
4-Asetoksi-3-metoksi benzaldehit (**204**), (3.0 g; 15.5 mmol) aseton (50 mL) içerisinde çözüldü ve 0°C'ye soğutulan reaksiyon karışımının üzerine Jones reaktifi (2.67 M; 28.9 mL; 77.3 mmol) ilave edildi. Reaksiyon ortamının oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve 12 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve üzerine 80 mL 2-propanol ilave edildi. Katı kısımlar süzgeç kağıdından süzülerek çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %100 EtOAc kullanılarak süzüldü. 4-Asetoksi-3-metoksibenzoik asit (**205**) beyaz renkli, katı bir madde olarak elde edildi (2.5 g, %76). E.n. 141-142°C. Lit. E.n. 141-142°C (Misani and Bogert 1945). R_f: 0.46 (4:1 EtOAc/hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.23 (bs, COOH); 7.76 (dd, 1H, H-6, J_{5,6}=8.0 Hz, J_{2,6}=1.8 Hz); 7.71 (d, 1H, H-2, J_{2,6}=1.8 Hz); 7.14 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=8.0 Hz); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 2.34 (s, 3H, C(O)CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.6 (COOH); 168.7 (CO, asetil); 151.4 (C-4); 144.6 (C-3); 128.1 (C-1); 123.6 (C-6^a); 123.2 (C-5^a); 114.0 (C-2); 56.3 (OCH₃); 20.9 (C(O)CH₃).

¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Mialon *et al.* 2011).

4.6.44. 4-Asetoksi-3-metoksi benzoil klorür (206)'nin sentezi

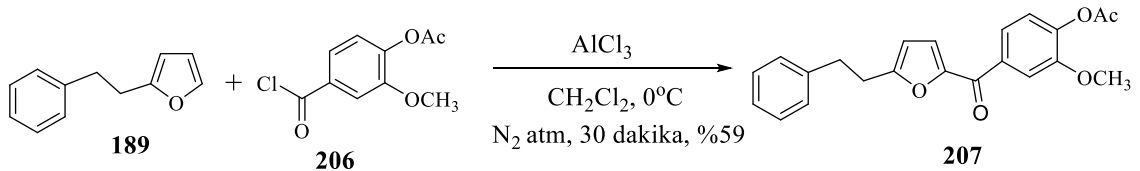


4-Asetoksi-3-metoksibenzoik asit (**205**), (3.0 g; 14.3 mmol) SOCl₂ (15 mL) içerisinde çözüldü ve 12 saat geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve SOCl₂'nin fazlasının döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile 4-asetoksi-3-metoksi benzoil klorür (**206**) sıvı, renksiz bir ürün olarak elde edildi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (dd, 1H, H-6, J_{5,6}=8.4 Hz, J_{2,6}=2.0 Hz); 7.65 (d, 1H, H-2, J_{2,6}=2.0 Hz); 7.18 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=8.4 Hz); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 2.34 (s, 3H, C(O)CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (CO, ester); 167.7 (CO, C(O)Cl); 151.6 (C-4); 145.9 (C-3); 131.8 (C-1); 125.5 (C-6^a); 123.6 (C-5^a); 114.5 (C-2); 56.4 (OCH₃); 20.8 (C(O)CH₃).

4.6.45. (5-fenetilfuran-2-il) (4-asetoksi-3-metoksi fenil) metanon (207)'nin sentezi



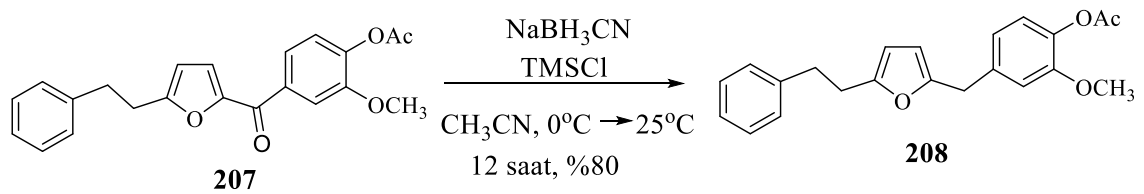
20 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözülmüş olan 4-asetoksi-3-metoksi benzoil klorür (**206**), (1.0 g; 4.4 mmol) azot atmosferi şartlarında 0°C'ye soğutuldu ve bu sıcaklıkta üzerine AlCl₃ (2.3 g; 17.5 mmol) ilave edildi. Daha sonra üzerine 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözülmüş olan 2-fenetilfuran (**189**) (0.8 g; 4.4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika

süreyile karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon tepkime ortamına katı buz parçaları ilave etmek suretiyle durduruldu. Ham ürün 3x50 mL CH₂Cl₂ ile ekstrakte edilerek organik faz %5'lik NaHCO₃ çözeltisi ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %10 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (5-Fenetilfuran-2-il) (4-asetoksi-3-metoksi fenil) metanon (**207**), sıvı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (0.94 g, %59). R_f: 0.33 (3:7 EtOAc-hekzan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (bs, 1H, H-2', H-6' ile örtüşmüş); 7.53 (dd, 1H, H-6', J_{5',6'}=8.0 Hz, J_{2',6'}=1.8 Hz); 7.32-7.19 (m, 5H, PhH); 7.16 (d, 1H, H-3'', J_{3'',4''}=3.5 Hz); 6.20 (d, 1H, H-4'', J_{3'',4''}=3.5 Hz); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 3.10-3.03 (A₂B₂ sistemi, m, 4H, CH₂CH₂); 2.35 (s, 3H, C(O)CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 180.9 (CO, keton); 168.6 (CO, ester); 161.6 (C-5''); 151.3 (C-2''); 150.8 (C-4'); 143.1 (C-3'); 140.3 (C-1''); 136.2 (C-1'); 128.6 (C-2'''/6'''); 128.3 (C-3'''/5'''); 126.3 (C-4'''); 122.6 (C-6'^a); 122.5 (C-5'^a); 122.3 (C-3''^a); 113.0 (C-2'); 108.9 (C-4''); 56.0 (OCH₃); 34.0 (PhCH₂); 30.2 (fural CH₂); 20.6 (C(O)CH₃).

4.6.46. 2-(4-Asetoksi-3-metoksibenzil)5-fenetilfuran (**208**)'in sentezi



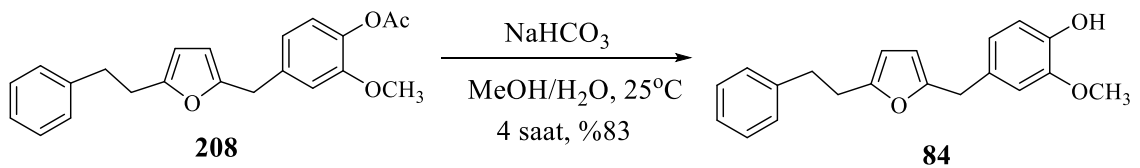
10 mL kuru CH₃CN içerisinde çözülmüş olan (5-fenetilfuran-2-il) (4-asetoksi-3-metoksi fenil) metanon (**207**), (0.2 g; 0.5 mmol) azot atmosferi altında 0°C'ye soğutuldu ve bu sıcaklıkta üzerine NaBH₃CN (0.2 g; 3.6 mmol) katı parçalar halinde 30 dakika süresince ilave edildi. Daha sonra aynı reaksiyon şartında TMSCl (0.5 g; 0.6 mL; 4.4 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon ortamının oda sıcaklığına gelmesi sağlandı

ve 12 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve reaksiyon ortamına doymuş NaHCO_3 çözeltisi ilave edilerek 5 dakika karıştırıldı. Ham ürün 3x30 mL CH_2Cl_2 ile ekstrakte edilerek ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Reaksiyon karışımı silikajel kolonda %3 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 2-(4-Asetoksi-3-metoksibenzil)5-fenetilfuran (**208**), sıvı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (137 mg, %80). R_f : 0.50 (3:7 EtOAc-hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (quasi t, 2H, PhH, H-2'' ve H-6'', $J=7.1$ Hz); 7.21-7.15 (m, 3H, PhH, H-3''/4''/5''); 6.96 (d, 1H, H-5', $J_{5'/6'}=8.0$ Hz); 6.85 (d, 1H, H-2', $J_{2'/6'}=2.0$ Hz); 6.80 (dd, 1H, H-6', $J_{5'/6'}=8.0$ Hz, $J_{2'/6'}=2.0$ Hz); 5.91 (d, 1H, H-3^a, $J_{3,4}=2.9$ Hz); 5.88 (d, 1H, H-4^a, $J_{3,4}=2.9$ Hz); 3.91 (s, 2H, $\text{ArCH}_2\text{fural}$); 3.80 (s, 3H, OCH_3); 2.95-2.87 (A_2B_2 sistemi, m, 4H, CH_2CH_2); 2.31 (s, 3H, C(O)CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 169.5 (C=O); 154.7 (C-5^a); 152.5 (C-2^a); 151.1 (C-4'); 141.5 (C-3'); 138.4 (C-1''); 137.7 (C-1'); 128.6 (C-2''/6''); 128.5 (C-3''/5''); 126.2 (C-4''); 122.8 (C-6'); 121.0 (C-5'); 113.0 (C-2'); 107.2 (C-4); 106.1 (C-3); 56.0 (OCH_3); 34.6 (2xPhCH_2); 30.2 (fural CH_2); 20.9 (C(O)CH_3).

4.6.47. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-5-fenetilfuran (**84**)'ün sentezi



2-(4-Asetoksi-3-metoksibenzil)5-(2-fenetil)furan (**208**), (0.2 g; 0.6 mmol) metanol (8 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine doymuş NaHCO_3 çözeltisi (2 mL) ilave edilerek reaksiyon karışımı 4 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon 4 saat sonunda durduruldu ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Karışım 3x50 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Elde edilen ham ürün silikajel kolonda %15 EtOAc-hekzan kullanılarak

kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-5-fenetilfuran (**84**) koyu sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (149 mg, %83). R_f : 0.60 (2:3 EtOAc/hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (quasi t, 2H, H-3''/5'', $J=7.4$ Hz); 7.21-7.15 (m, 3H, H-4'/2'/6'); 6.86 (d, 1H, H-5', $J_{5'/6'}=8.0$ Hz); 6.75 (bs, 1H, H-2'); 6.74 (d, 1H, H-6', $J_{5'/6'}=8.0$ Hz); 5.87 (AB sistemi, bs, 1H, H-3 ve H-4); 5.50 (s, 1H, OH); 3.86 (s, 3H, OCH_3); 2.95-2.87 (A_2B_2 sistemi, m, 4H, CH_2CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 154.3 (C-5^a); 153.1 (C-2^a); 146.4 (C-4'); 144.2 (C-3'); 141.3 (C-1''); 130.2 (C-1'); 128.4 (C-2''/6''); 128.3 (C-3''/5''); 125.9 (C-4''); 121.4 (C-6'); 114.2 (C-5'); 111.2 (C-2'); 106.5 (C-4); 105.7 (C-3); 55.8 (OCH_3); 34.4 (PhCH_2); 34.2 (PhCH_2); 29.9 (fural CH_2).

Doğal ürün **84**'ün $^1\text{H-NMR}/^{13}\text{C-NMR}$ spektral verilerinin doğadan izole edilen bileşikle tamamen uyum içinde olduğu belirlendi (Sun *et al.* 2008).

4.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

4.7.1. 80, 81, 82 ve 202 bileşiklerinin sitotoksikite test sistemi

80, 81, 82 ve 202 bileşiklerinin sitotoksik etkisi, insan meme (BT-20), melanoma (SK-MEL-128), prostat (DU-145) ve karaciğer (SNU-398) kanser hücre hatları kullanılarak test edildi. Test maddelerinin sağlıklı normal hücreler üzerine olan toksik etkisi insan fibroblast hücreleri (HFC) üzerinde çalışıldı. BT-20, DU-145 ve SNU-398 hücreleri %10 fetal dana serumu (FDS) içeren RPMI-1640 (Lonza, USA) vasatı, SK-MEL-28 ve HFC %10 FBS içeren EMEM (Lonza, USA) kullanılarak 37°C, %5 CO_2 şartlarında T75 hücre kültür kaplarında çoğaltıldı.

Sitotoksosite testi 96-kuyucuklu hücre kültür kapları kullanılarak yapıldı. Bu maksatla, hücreler önce kendi kültür vasatında 1×10^5 /mL süspansiyon şeklinde hazırlandı ve 96-kuyucuklu hücre kültür kabına 100 μ L/kuyucuk şeklinde dağıtıldı. 24 Saat süre 37°C , %5 CO_2 ve nemli ortamda bekletildikten sonra test maddeleri ve anti-neoplastik ilaçlar sisplatin ile paklitaksel'in %10 FDS ve gentamisin/fungizon içeren RPMI-1640 vasatı içerisinde hazırlanan 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12 ve 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ yoğunluklarından üçer kuyucuğa (0.1 mL/kuyucuk) ilave edildi. Hücreler, son yoğunlukları 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56 ve 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olan test maddesi varlığında 72 saat süre ile 37°C , %5 CO_2 ve nemli ortamda üremeye bırakıldı. Test maddesi içermeyen kontrol kuyucuklarını da içeren kültür kapları inkübasyon süresi sonunda hücre üreme yoğunluğunu belirlemek için MTT (3-[4,5-dimetiltioazol-2,5-difeniltetrazolium bromid) testine tabi tutuldu. Bu maksatla, 5 mg/mL yoğunlukta hazırlanan MTT solüsyonundan herbir kuyucuğa 20 μ L eklendi ve 37°C , %5 CO_2 ve nemli ortamda 3 saat bekletildi. Süre sonunda kuyucuk içeriği boşaltıldı ve hücre içi formazan kristallerini çözündürmek üzere hücreler üzerine 100 μ L/kuyucuk olacak şekilde dimetil sülfoksit (DMSO) ilave edildi. 30 Dakika inkübasyondan sonra renk yoğunluğu ELISA Microplate Reader (Tecan, Sunrise) ile 570/620 nm dalga boyunda ölçüldü.

Test maddelerinin herbir yoğunlukta hücreler üzerinde oluşturduğu toksik etki % canlılık ($\text{Test Optik Dansite/Kontrol Optik Dansite} \times 100$) formülüne göre ayrı ayrı hesaplandı. %50 sitotoksite oluşturan test madde konsantrasyonu (cell cytotoxicity₅₀, CC₅₀) GraphPad yazılım programı kullanılarak doğrusal olmayan doz-yanıt eğrisi (non-linear dose-response curve) ile hesaplandı.

Test maddelerinin kanser hücrelerine yönelik seçici toksik etkisi (selektif toksisite indeksi=SI) test maddesinin normal insan hücresine (insan fibroblast hücresi=HFC) olan toksik etkisi (CC₅₀) ile karşılaştırılarak ($\text{SI} = \text{Normal hücre toksik etki/Kanser hücresi toksik etki}$) hesaplandı. Sonuçlar standart hatalar hesaplanarak verildi.

4.7.2. 80, 81, 82 ve 202 bileşiklerinin sitotoksikite sonuçları

Çizelge 4.1. 80, 81, 82 ve 202 test maddelerinin insan kanser hücreleri ve normal fibroblast hücreler üzerine olan sitotoksik etkileri

Test Maddeleri	CC ₅₀ ± SH değerleri (µg/mL)				
	BT-20	DU-145	SK-MEL-128	SNU-398	HFC
80	4.07±1.13	2.84±1.15	9.69±1.05	7.56±1.06	>100
81	3.87±1.08	3.17±1.11	7.06±1.09	4.48±1.11	72.94
82	9.31±1.06	7.54±1.23	16.14±1.13	13.22±1.15	>100
202	76.55±1.08	18.36±1.22	34.17±1.08	21.22±1.07	>100
Sisplatin	9.43±1.09	0.04±1.95	1.46±1.10	1.79±1.04	8.35
Paklitaksel	7.54±1.12	0.07±1.52	0.94±1.13	0.61±1.18	17.04

Çizelge 4.1’de görülen sitotoksikite test sonuçlarından diarilheptanoid **80**, **81** ve **82** bileşiklerinin CC₅₀ değerlerinin hem sisplatin hemde paklitaksel ile karşılaştırıldığında BT-20’ye karşı daha düşük olduğu görülmektedir.

4.7.3. 80, 81, 82 ve 202 bileşiklerinin selektivite indeksi (Sİ)

Test maddelerinin hücresel toksisite özelliğinin sağlıklı hücrelerden ziyade kanser hücrelerine yönelik olup olmadığının ölçütü olarak kullanılan "Sİ=Selektivite İndeks" değerleri Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. 80, 81, 82 ve 202 bileşiklerinin insan kanser hücrelerinde selektive indeksi (Sİ)

Hücre Türü	Test Maddeleri Selektivite İndeksi (Sİ)					
	80	81	82	202	Sisplatin	Paklitaksel
BT-20	24.53	18.84	10.74	1.31	0.89	2.26
DU-145	35.21	22.94	13.25	5.45	223.66	254.82
SK-MEL-128	10.32	10.33	6.20	2.93	5.71	18.18
SNU-39	13.22	16.27	7.56	4.71	4.65	28.00

Çizelge 4.2'deki selektivite indeksi göz önüne alındığında BT-20'ye karşı diarilheptanoid **80**, **81** ve **82** bileşiklerinin selektivite indeksinin sisplatin ve paklitaksel'den daha yüksek olduğu görülmektedir. Diarilheptanoid **80**, **81** ve **82** bileşiklerinin BT-20 hücre hatlarına karşı alınan sitotoksikite sonuçları ve selektivite indeksi dikkate alındığında lineer yapıya sahip bu diarilheptanoidlerin kendileri ve farmakoför yapı olarak düşünülebilecek (E)-1,7-difenihept-4-en-3-on (**82**) yapısındaki diarilheptanoidlerin türevlendirilmesi suretiyle antitümör bir ilaç olarak geliştirilebilecek potansiyele sahiptir.

4.7.4. Diarilheptanoid 74 ve 84 bileşiklerinin sitotoksikite test sistemi

Diarilheptanoid **74** ve **84** bileşiklerinin sitotoksik etkisi insan meme (BT-20), melanoma (SK-MEL-128), prostat (DU-145), karaciğer (SNU-398) ve akciğer (A549) kanser hücre hatları kullanılarak test edildi. Test maddelerinin sağlıklı normal hücreler üzerine olan toksik etkisi insan fibroblast hücreleri (İFH) üzerinde çalışıldı. BT-20, DU-145, SNU-398, SK-MEL-128 ve A549 hücreleri %10 fetal dana serumu (FDS) içeren RPMI-1640 (Lonza, USA) vasatı; HFC %10 FBS içeren EMEM (Lonza, USA) kullanılarak 37°C, %5 CO₂ şartlarında T75 hücre kültür kaplarında çoğaltıldı.

Sitotoksosite testi 96-kuyucuklu hücre kültür kapları kullanılarak yapıldı. Bu maksatla, hücreler önce kendi kültür vasatında 1×10^5 /mL süspansiyon şeklinde hazırlandı ve 96-kuyucuklu hücre kültür kabına 100 µL/kuyucuk şeklinde dağıtıldı. 24 saat süre 37°C, %5 CO₂ ve nemli ortamda bekletildikten sonra %10 FDS ve gentamisin/fungizon içeren RPMI-1640 vasatı (İFH için EMEM) ile 200, 63.2, 20, 6.32 ve 2 µM yoğunlukta hazırlanan test maddeleri ve antineoplastik ilaç sisplatin herbir yoğunluk için üçer kuyucuğa (0.1 mL/kuyucuk) olacak şekilde ilave edildi. Hücreler, son yoğunlukları 100, 31.6, 10, 3.16 ve 1 µM olan test maddesi varlığında 72 saat süre ile 37°C, %5 CO₂ ve nemli ortamda üremeye bırakıldı. Test maddesi içermeyen kontrol kuyucuklarını da içeren kültür kapları inkübasyon süresi sonunda hücre üreme yoğunluğunu belirlemek için MTT (3-[4,5-dimetiltioazol-2,5-difeniltetrazolium bromid) testine tabi tutuldu. Bu maksatla, 5 mg/mL yoğunlukta hazırlanan MTT solüsyonundan herbir kuyucuğa 20 µL eklendi ve 37°C, %5 CO₂ ve nemli ortamda 3 saat bekletildi. Süre sonunda kuyucuk içeriği boşaltıldı ve hücre içi formazan kristallerini çözündürmek üzere hücreler üzerine 100 µL/kuyucuk olacak şekilde dimetil sülfoksit (DMSO) ilave edildi. 30 dakika inkübasyondan sonra renk yoğunluğu ELISA Microplate Reader (Tecan, Sunrise) ile 570/620 nm dalga boyunda ölçüldü.

Test maddelerinin herbir yoğunlukta hücreler üzerinde oluşturduğu toksik etki % toksisite $[1 - (\text{Test Optik Dansite} / \text{Kontrol Optik Dansite}) \times 100]$ formülüne göre ayrı ayrı hesaplandı. %50 Sitotoksosite oluşturan test madde konsantrasyonu (cell cytotoxicity₅₀, CC₅₀) GraphPad yazılım programı kullanılarak doğrusal olmayan doz-yanıt eğrisi (non-linear dose-response curve) ile hesaplandı.

Test maddelerinin kanser hücrelerine yönelik seçici toksik etkisi (selektif toksisite indeksi=SI) test maddesinin normal insan hücresine (insan fibroblast hücresi=İFH) olan toksik etkisi (CC₅₀) ile karşılaştırılarak (SI=Normal hücre toksik etki/Kanser hücresi toksik etki) hesaplandı. Sonuçlar standart hatalar hesaplanarak verildi.

4.7.5. Diarilheptanoid 74 ve 84 bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları

Çizelge 4.3. Diarilheptanoid **74** ve **84** test maddelerinin insan kanser hücreleri ve normal fibroblast hücreler üzerine olan sitotoksik etkileri

Test Maddeleri	CC ₅₀ ± SH değerleri (µM)					
	BT-20	DU-145	SNU-398	SK-MEL-128	A549	HFC
74	12.68±1.15	11.48±1.15	12.25±1.49	35.84±1.11	24.94±1.45	15.36
84	33.58±5.26	27.40±1.06	14.12±1.10	35.57±1.19	39.34±1.28	95.52
Sisplatin	13.12±1.21	0.08±1.08	4.05±1.07	2.86±1.02	5.88±1.42	18.8

Çizelge 4.3’de görülen sitotoksosite test sonuçlarından diarilheptanoid **74** bileşiğinin CC₅₀ değerinin sisplatin ile karşılaştırıldığında BT-20’ye karşı daha düşük olduğu görülmektedir.

4.7.6. Diarilheptanoid 74 ve 84 bileşiklerinin selektivite indeksi (Sİ)

Test maddelerinin hücresel toksisite özelliğinin sağlıklı hücrelerden ziyade kanser hücrelerine yönelik olup olmadığının ölçütü olarak kullanılan "Sİ=Selektivite İndeks" değerleri Çizelge 4.4’de verilmiştir.

Çizelge 4.4. Diarilheptanoid **74** ve **84** bileşiklerinin insan kanser hücrelerinde selektive indeksi (Sİ)

Hücre Türü	Test Maddeleri Selektivite İndeksi (Sİ)		
	74	84	Sisplatin
BT-20	1.21	2.84	1.43
DU-145	1.34	3.49	235
SK-MEL-128	0.43	2.69	6.57
SNU-39	1.25	6.76	4.64
A549	0.62	2.43	3.20

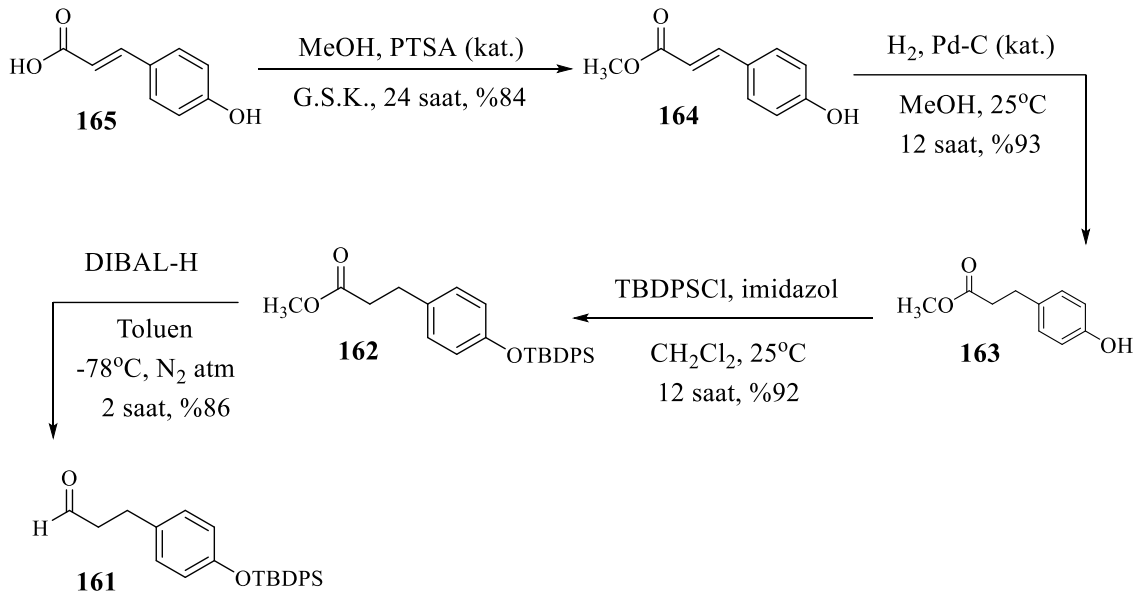
Çizelge 4.4'deki selektivite indeksi göz önüne alındığında BT-20'ye karşı diarilheptanoid **84** bileşiğinin selektivite indeksinin sisplatin'den daha yüksek olmasına rağmen diarilheptanoid **74** bileşiğinin seçicilikte sisplatin'in gerisinde kaldığı görülmektedir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Doktora tezi kapsamında sentezi tamamlanan altı diarilheptanoidin beş tanesinin literatürdeki ilk toplam sentezleri gerçekleştirildi.

5.1. (E)-7-(4-Hidroksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (80)'in Toplam Sentezi

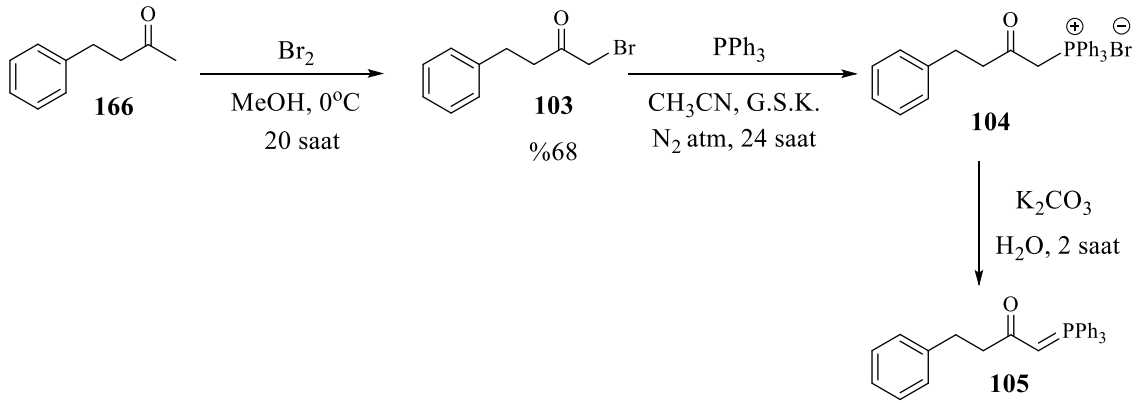
Doğal ürünün **80**'in sentezi $[C_4+C_3]$ parça birleştirmeci bir yöntemle gerçekleştirildi. Bunun için ilk olarak *p*-kumarik asit (**165**) bileşiği MeOH içinde katalitik miktarda *p*-toluen sülfonik asit (PTSA) ilave edilerek esterleşme reaksiyonuna tabi tutuldu ve ester **164** bileşiği elde edildi. Ester **164**'ün alken çift bağı katalitik hidrojenasyonla indirgenerek **163** bileşiği elde edilip fenolik OH grubunun TBDPSCl ile korunmasıyla **162** bileşiği elde edildi. **162** bileşiğindeki ester grubunun da DIBAL-H ile indirgenmesi ile aldehit **161** elde edildi (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Aldehit **161**'in sentezi

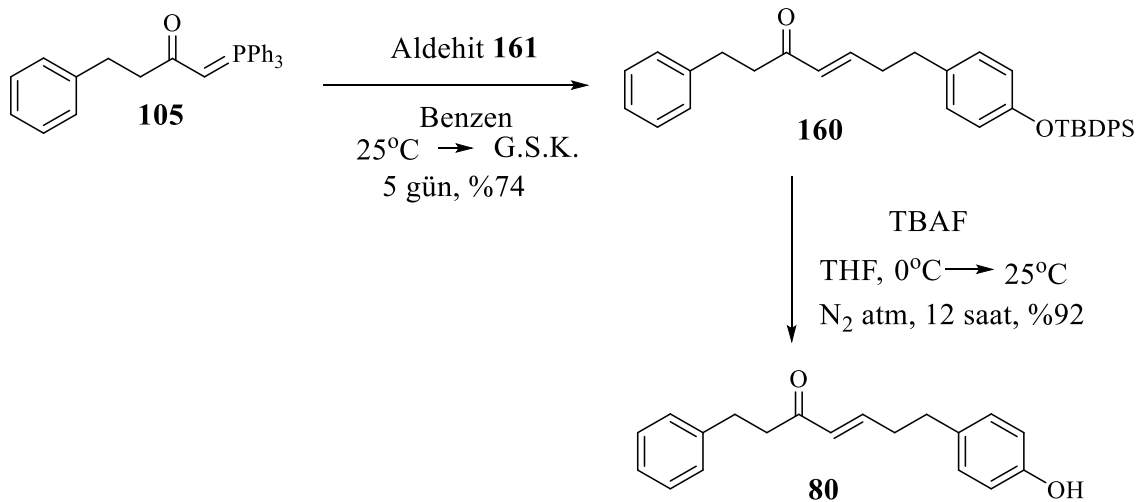
Sentez çalışmalarına Wittig reaksiyonunun bir diğer önemli parçası olan Wittig tuzunun hazırlanması ile devam edildi. Bu amaçla senteze 4-fenil-2-bütanon (**166**) bileşiğinin

CH₃ kısmından seçimli olarak bromlanması ile bromür **103** bileşiği elde edildi. Bromür **103** bileşiğinin PPh₃ ile geri soğutucu altında kaynatılması sonucu Wittig tuzu **104** ve bunun da K₂CO₃ ile reaksiyona tabi tutulmasıyla fosforan **105** elde edildi (Şekil 5.2).



Şekil 5.2. Fosforan **105**'in sentezi

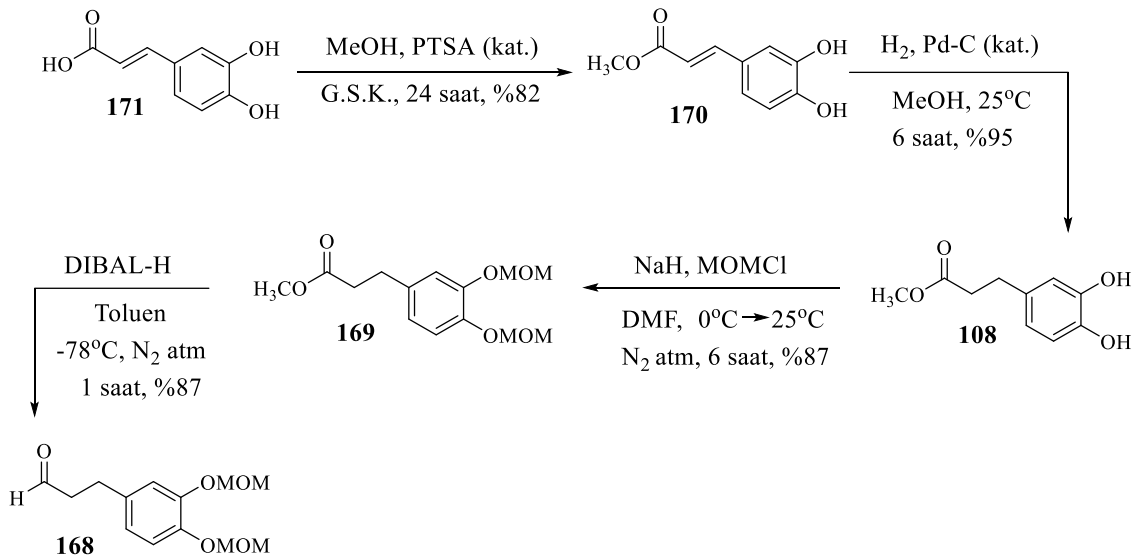
Toplam sentezin bir sonraki basamığı Wittig reaksiyonuyla fosforan **105** ile aldehit **161**'in C₇ zincirini oluşturmak üzere birleştirilmesidir. Bu amaçla fosforan **105** ve aldehit **161** benzen içerisinde geri soğutucu altında kaynatılmasıyla diarilheptanoid **160** bileşiği, bunun da TBAF ile koruyucu grubun uzaklaştırılmasıyla diarilheptanoid **80** bileşiği elde edildi. Diarilheptanoid **80**'in toplam sentezi, dokuz basamakta ve %42'lik toplam verimle gerçekleştirildi (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. Diarilheptanoid **80**'in sentezi

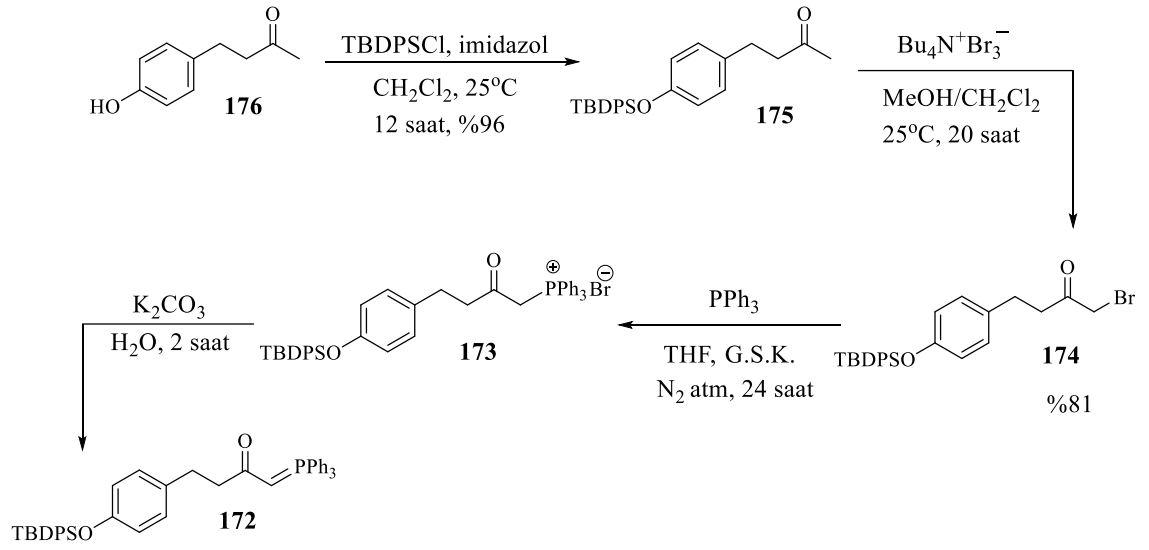
5.2. (E)-7-(3,4-Dihidroksifenil)-1-(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (81**)'in Toplam Sentezi**

Doğal ürün **81**'in toplam sentezi, doğal ürün **80**'in sentezine benzer şekilde [C₄+C₃] parça birleştirme yöntemiyle gerçekleştirildi. Bunun için şekil 5.4'te gösterildiği gibi kafeik asit (**171**)'in asit katalize esterleştirilmesi ile **170**, alken çift bağının indirgenmesi ile **108**, fenolik OH gruplarının MOMCl ile etkileştirilmesi ile **169** ve ester grubunun DIBAL-H ile indirgenmesi ile de **168** elde edildi (Şekil 5.4).



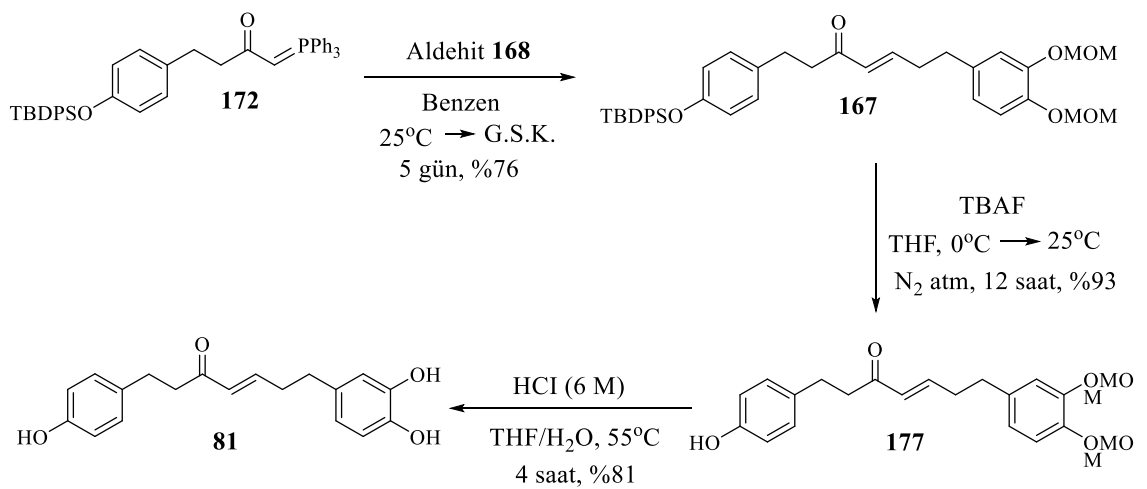
Şekil 5.4. Aldehit **168**'in sentezi

Doğal ürün **81**'in bütanoid kısmını hazırlamak için bütanon **176**'nın fenolik OH kısmı TBDPSCl ile korunarak **175**; **175**'in Bu₄N⁺Br₃⁻ ile seçimli bromlanması ile de bromür **174** elde edildi. Bromür **174** bileşiğinin PPh₃ ile geri soğutucu altında kaynatılması sonucu Wittig tuzu **173** ve bunun da K₂CO₃ ile reaksiyona tabi tutulmasıyla fosforan **172** hazırlandı (Şekil 5.5).



Şekil 5.5. Fosforan **172**'nin sentezi

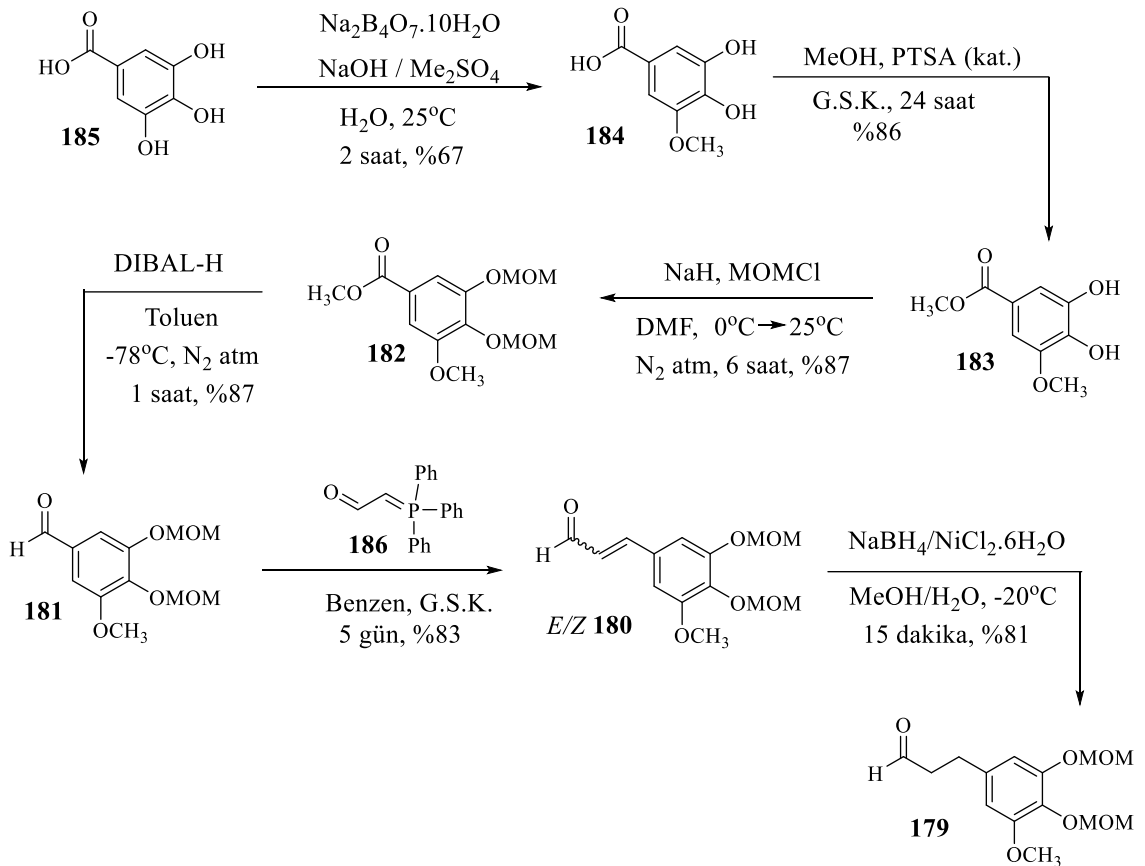
Daha sonra fosforan **172**'nin aldehit **168** ile Wittig tepkimesi sonucu birleştirilmesi ile diarilheptanoid **167**; TBAF ile TBDPS koruyucu grubunun çıkarılması ile **177** ve asidik ortamda koruyucu MOM gruplarının uzaklaştırılması ile doğal ürün **81** elde edildi. Diarilheptanoid **81**'in toplam sentezi, on bir basamakta ve %44'lük toplam verimle gerçekleştirildi (Şekil 5.6).



Şekil 5.6. Diarilheptanoid **81**'in sentezi

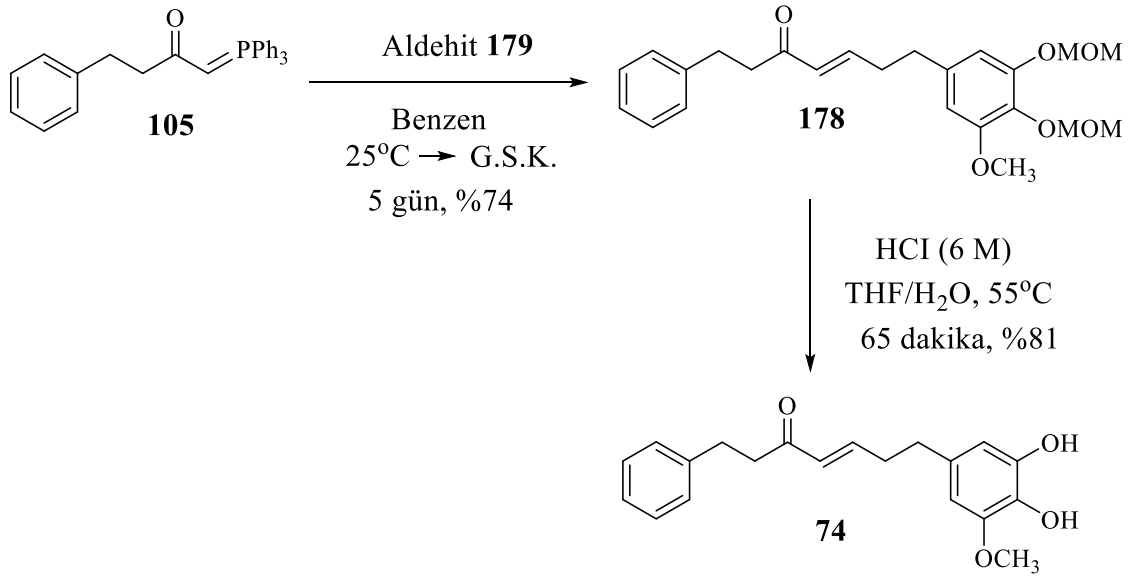
5.3. (E)-7-(3,4-Dihidroksi-5-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (74)'ün Toplam Sentezi

Doğal ürün **74** bileşiği için sentez çalışmalarına Wittig reaksiyonu için gerekli aldehit kısmının hazırlanması ile başlandı. Bu amaçla gallik asit (**185**) hazırlanan %5'lik $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ çözeltisiyle muamele edilerek $\text{NaOH}/\text{Me}_2\text{SO}_4$ ile reaksiyona tabi tutuldu ve O-metillenmiş benzoik asit **184** bileşiği elde edildi. Benzoik asit **184** bileşiğinin asit katalize esterleştirilmesi ile ester **183**; **183**'ün fenolik OH gruplarının MOMCl ile etkileştirilmesi ile **182** ve ester grubunun DIBAL-H ile indirgenmesi ile de benzaldehit **181** elde edildi. Böylece molekül üzerinde Wittig tepkimesiyle karbon zincirini uzatmaya uygun bir aldehit grubu oluşturulmuş oldu. Daha sonra benzaldehit **181** bileşiği, ticari olarak satın alınabilen ilür **186** bileşiği ile Wittig reaksiyonuna tabi tutularak sinnamaldehit türevi **180** ve bunun da $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve NaBH_4 ile seçimli olarak çift bağın indirgenmesi sonucu aldehit **179** elde edildi (Şekil 5.7).



Şekil 5.7. Aldehit **179**'ün sentezi

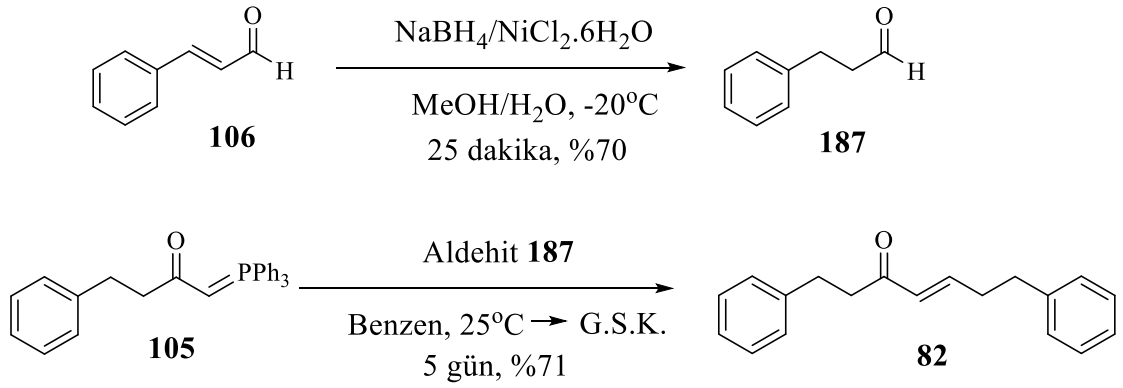
Daha sonra fosforan **105**'in aldehit **179** ile Wittig tepkimesi sonucu birleştirilmesi ile diarilheptanoid **178** ve bunun da asidik ortamda koruyucu MOM gruplarının uzaklaştırılması ile doğal ürün **74** elde edildi. Diarilheptanoid **74**'ün toplam sentezi, on bir basamakta ve %18'lik toplam verimle gerçekleştirildi (Şekil 5.8).



Şekil 5.8. Diarilheptanoid **74**'ün sentezi

5.4. (E)-1,7-Difenihept-4-en-3-on (**82**)'nin Toplam Sentezi

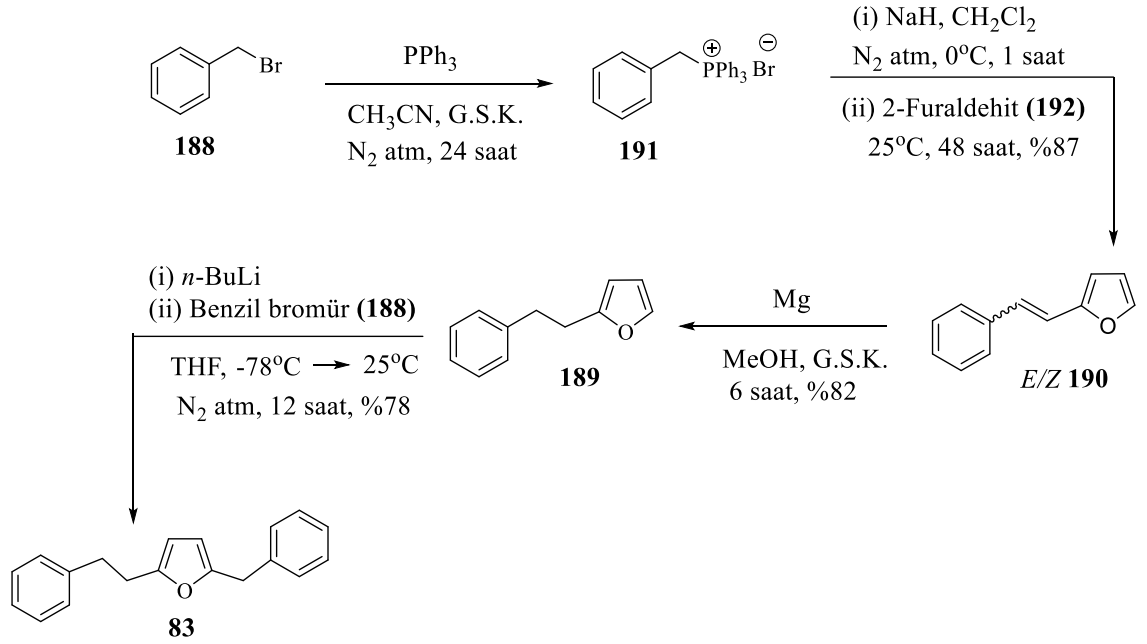
Doğal ürün **82** bileşiğinin ilk toplam sentezi literatürde %31 toplam verimle ve 7 adımda gerçekleştirilmiştir (Kato *et al.* 1984). Doktora tezi kapsamında doğal ürün **82** bileşiğinin sentezi için, fosforana dayalı sentez yöntemiyle 5 basamakta daha kısa ve yüksek verimlerle toplam sentezi gerçekleştirildi. Bu amaçla çıkış bileşiği olarak seçilen sinnamaldehit (**106**), NiCl₂.6H₂O ve NaBH₄ ile seçimli olarak çift bağın indirgenmesi sonucu aldehit **187** ve bunun da fosforan **105** ile birleştirilmesi sonucu doğal ürün **82** elde edildi. Diarilheptanoid **82**'nin toplam sentezi, beş basamakta ve %48'lik toplam verimle gerçekleştirildi (Şekil 5.9).



Şekil 5.9. Diarylheptanoid **82**'nin sentezi

5.5. 2-Benzil-5-fenetilfuran (**83**)'ün Sentezi

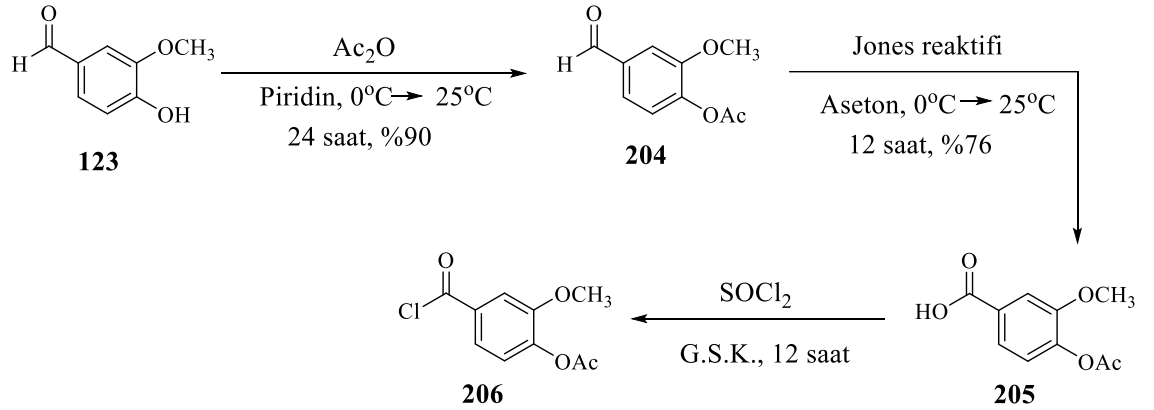
2-Benzil-5-fenetilfuran (**83**) bileşiği literatürde diariheptanoidlerin furan çekirdeği içeren iki ender örneğinden biridir. Doğal ürün **83** bileşiğinin toplam sentezi için çıkış bileşikleri olarak benzil bromür (**188**) ve 2-furaldehit (**192**) bileşikleri seçildi. 2-Fenetilfuran (**189**) bileşiği furan çekirdekli doğal ürünler **83** ve **84**'ün sentezinde anahtar bir bileşiktir. Sentez çalışmalarına 2-fenetilfuran (**189**) bileşiğinin sentezi ile başlandı. Bu amaçla, benzil bromür (**188**) PPh_3 ile muamele edilerek trifenilbenzil fosfonyum bromür (**191**) tuzu ve bunun da 2-furaldehit (**192**) Wittig reaksiyonu sonucu *E/Z* stirilfuran **190** elde edildi. (*E/Z*)-2-Stirilfuran (**190**) bileşiğinin çift bağının indirgenmesi ile 2-fenetilfuran (**189**) bileşiği ve **189** bileşiğinin lityumlanması müteakip benzil bromür (**188**) ile alkilasyonu sonucu doğal ürün **83** bileşiği elde edildi. Diariheptanoid **83**'ün toplam sentezi, dört basamakta ve %56'lık toplam verimle gerçekleştirildi (Şekil 5.10).



Şekil 5.10. Diarylheptanoid **83**'ün sentezi

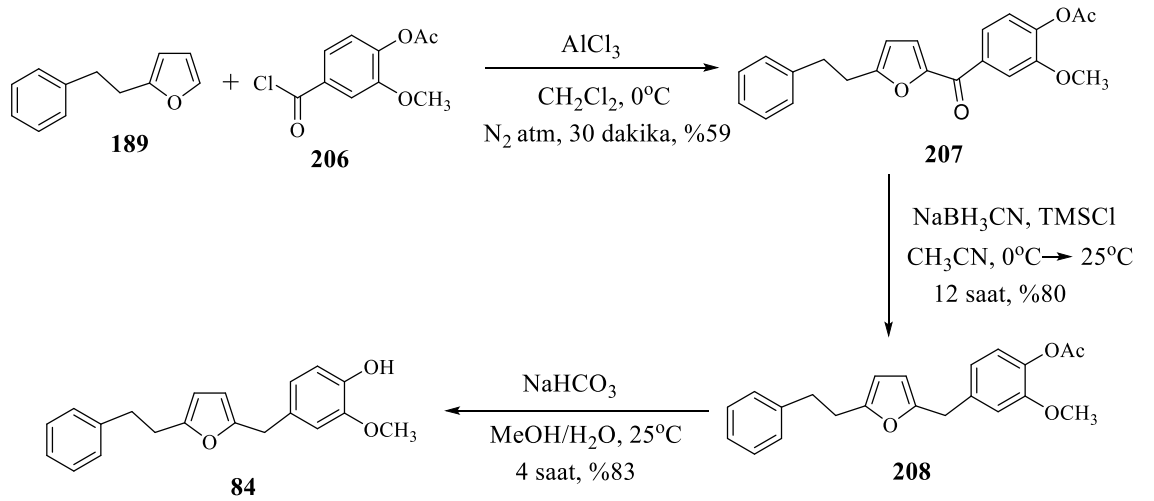
5.6. 2-(4-Hidroksi-3-metoksibenzil)-5-fenetilfuran (**84**)'ün Sentezi

Doğal ürün **84**'ün toplam sentezi 2-fenetilfuran (**189**) ile ilgili benzoil klorürün Friedel-Crafts açılme reaksiyonu üzerinden sentezi gerçekleştirildi. Bunun için öncelikli olarak vanilin (**123**) bileşiğinin fenolik OH grubunun korunması ile başlandı. Bu amaçla vanilin (**123**), asetik anhidrit ve piridin ile reaksiyona tabi tutularak asetat türevi benzaldehit **204**; aldehit **204**'ün Jones reaktifi ile yükseltgenmesi sonucu benzoik asit **205** ve bunun da SOCl_2 ile reaksiyonundan benzoil klorür **206** elde edildi (Şekil 5.11).



Şekil 5.11. Benzoil klorür **206**'nın sentezi

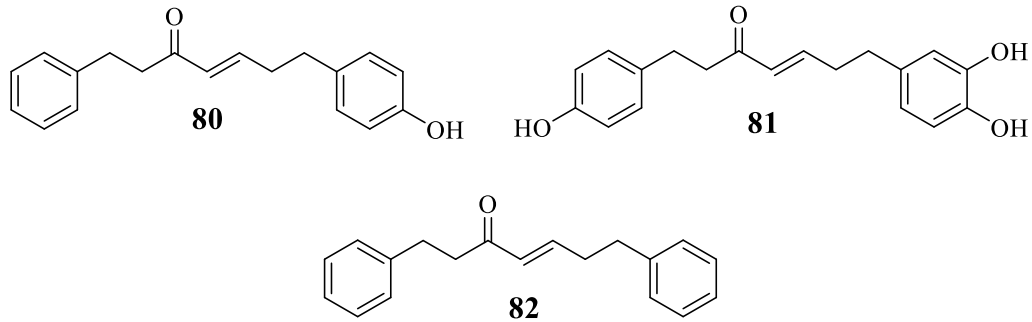
Daha sonra benzoil klorür **206** ve 2-fenetilfuran (**189**) bileşiklerinin AlCl_3 katalizörlüğünde Friedel-Crafts açılma reaksiyonu ile **207** bileşiği elde edildi. **207** bileşiğinin karbonil grubunun metilen grubuna indirgenmesi ile **208** bileşiği ve bunun da bazik şartlarda asetat grubunun hidroliz edilmesi sonucu doğal ürün **84** elde edildi. Diarilheptanoid **84**'ün toplam sentezi, dokuz basamakta ve %28'lik toplam verimle gerçekleştirildi (Şekil 5.12).



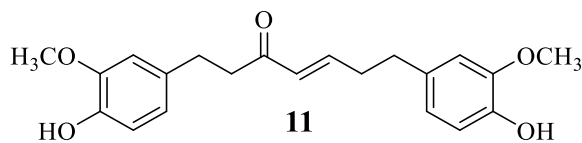
Şekil 5.12. Diarilheptanoid **84**'ün sentezi

Toplam sentezi gerçekleştirilen diarilheptanoidlerin sitotoksik aktivite çalışmaları yapıldı. Standart olarak sisplatin ve paklitaksel kullanılarak yapılan *in vitro* biyolojik aktivite çalışmalarında, BT-20, DU-145, SK-MEL-128, SNU-398, A549 tümör hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite ve selektivite indeksi incelemeleri yapıldı ve yapılan ön değerlendirmelerde doğal ürünler **80**, **81** ve **82** bileşiklerinin özellikle BT-20 hücre hatlarına karşı gerek %50 Sitotoksikite Derişimi (CC₅₀) değerleri; gerekse selektivite indeksi (SI) yönünden ilaç adayı olabilecek düzeyde iyi ve seçici antitümör aktivite gösterdiği belirlendi.

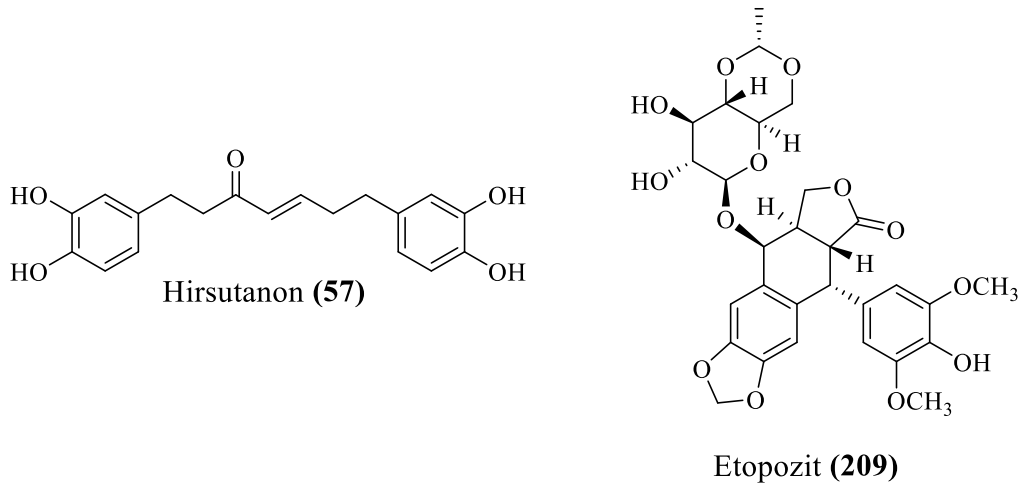
Antitümör aktiviteye sahip **80**, **81** ve **82** yapılarının C₇ zinciri yönünden benzerlikleri dikkate alındığında 1,7-difenil-hept-4-en-2-on iskeletinin farmakofor grup olarak değerlendirilebilir.



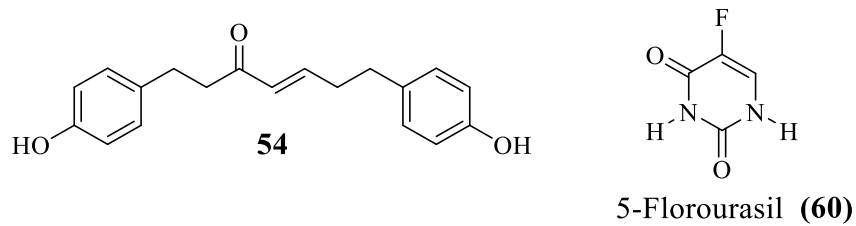
Yapılan literatür taramasında literatür bulgularının bu varsayımı desteklediği görüldü. Örneğin Ning ve grubu, aynı aril gruplarını taşıyan (Ar¹=Ar²= 4-hidroksi-3-metoksifenil) fakat C₇ zinciri ile birbirinden farklılaşan 10 doğal ürün diarilheptanoid bileşiğinin sitotoksik aktivitesini HeLa hücre hatları ve MNK-45 hücre hatlarına karşı incelemişler; en yüksek aktiviteyi 1,7-difenil-hept-4-en-2-on yapısına sahip doğal ürün **11** bileşiğinin gösterdiğini rapor etmişlerdir (Ning *et al.* 2012).



Doğal ürün hirsutanon (**57**)'nin izolasyon ve UACC-62, TK-10 ve MCF-7 hücre hatlarına karşı aktivitesini inceleyen Martin-Cordero ve grubu bu bileşiğin standart olarak kullanılan kanser ilacı etopozit (**209**) ile aynı düzeyde sitotoksik aktivite gösterdiğini ortaya koymuşlardır (Martin-Cordero *et al.* 2001).



Doğal ürün diarilheptanoid **54**'ün A-549 ve DLD-1 kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesini inceleyen Mshvildadze ve grubu, bu bileşiğin A-549 ve DLD-1 hücre hatlarına karşı kanser ilacı 5-florourasil (**60**) düzeyinde sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Mshvildadze *et al.* 2007).



Doktora tezi kapsamında ilk toplam sentezi gerçekleştirilen doğal ürünler **80**, **81** ve **82** bileşiklerinin doğal ürünler **11**, **57** ve **54** ile C₇ zinciri yönünden benzerliklerinin yanında bu bileşiklerin hepsinin farklı kanser hücre dizilerine karşı mevcut ilaçlarla yarışabilecek düzeyde etkinlik gösterdiği dikkate alındığında 1,7-diaril-hept-4-en-2-on yapısındaki diarilheptanoid bileşiklerinin aril grupları ve/veya C₇ zincirinden modifiye edilmesi ile mevcut ilaçlardan daha aktif ve daha seçici ilaçların geliştirilebileceği öngörülebilir.

KAYNAKLAR

- Ali, M.S., Tezuka, Y., Banskota, A.H., Kadota, S., 2001. Blepharocalyxins C-E, three new dimeric diarylheptanoids, and related compounds from the seeds of *Alpinia blepharocalyx*. *J. Nat. Prod.*, 64, 491-496.
- Ammon, H.P.T., Wahl, M.A., 1991. Pharmacology of *Curcuma-Longa*. *Planta Med.*, 57, 1-7.
- An, N., Zhang, H.W., Xu, L.Z., Yang, S.L., Zou, Z.M., 2010. New diarylheptanoids from the rhizome of *Alpinia officinarum* Hance. *Food Chem.*, 119, 513-517.
- An, N., Zou, Z.M., Tian, Z., Luo, X.Z., Yang, S.L., Xu, L.Z., 2008. Diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum* and their anticancer activity. *Fitoterapia*, 79, 27-31.
- Armarego, W.L.F., and Perrin, D.D., 1997. Purification of Laboratory Chemicals 2nd ed. Pergamon Press. Oxford.
- Asakawa, Y., Genjida, Y., Hayashi, S., Matsuura, T., 1969. A New ketol from *Alunus Firma* Sieb. Et. Zucc. (Betulaceae). *Tetrahedron Lett.*, 38, 3235-3237.
- Baranovsky, A., Schmitt, B., Fowler, D.J., Schneider, B., 2003. Synthesis of new biosynthetically important diarylheptanoids and their oxa- and fluoro analogues by three different strategies. *Synth. Commun.*, 33(6), 1019-1045.
- Bestmann, H.J., Seng, F., Schulz, H., 1963. Reactions with phosphinealkylenes. VI. A simple synthesis of α,β -unsaturated γ -oxoacid esters (β -acylacrylic acid esters). *Chem. Ber.*, 96, 465-469.
- Box, V.G.S., Meleties, P.C., 1998. Reductive, selective deoxygenation of acylbenzo[b]furans, aromatic aldehydes and ketones with $\text{NaBH}_3\text{CN/TMSCl}$. *Tetrahedron Lett.*, 39, 7059-7062.
- Bringmann, G., Walter, R., Weirich, R., 1990. The directed synthesis of biaryl compounds: Modern concepts and strategies. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 29, 977-991.
- Cabares, J., Mavoungou-Gomes, L., 1986. Preparation des acides alkyl et arylalkyl-5 methyl-2 benzofurannedicarboxyliques-6,7. Application a la synthese de derives de nouveaux heterocycles. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 401-412.
- Cannon, R.D., Lamping, E., Holmes, A.R., Niimi, K., Tanabe, K., Niimi, M., Monk, B.C., 2007. *Candida albicans* drug resistance-another way to cope with stress. *Microbiology*, 153, 3211-3217.
- Claeson, P., Claeson, U.P., Tuchinda, P., Reutrakul, V., 2002. Occurrence, structure, and bioactivity of 1,7-diarylheptanoids. *Stud. Nat. Prod. Chem.*, 26, 881-908.
- Claeson, P., Tuchinda, P., Reutrakul, V., 1994. Naturally occurring 1,7-diaryheptanoids. *J. Indian Chem. Soc.*, 71, 509-521.
- Colobert, F., Mazery, R.D., Solladie, G., Carreno, M.C., 2002. First enantioselective total synthesis of (-)-centrolbine. *Org. Lett.* 4, 1723-1725.

- Connolly, S., Bennion, C., Botterell, S., Croshaw, P.J., Hallam, C., Hardy, K., Hartopp, P., Jackson, C.G., King, S.J., Lawrence, L., Mete, A., Murray, D., Robinson, D.H., Smith, G.M., Stein, L., Walters, I., Wells, E., Withnall, W.J., 2002. Design and synthesis of a novel and potent series of inhibitors of cytosolic phospholipase A₂ based on a 1,3-disubstituted propan-2-one skeleton. *J. Med. Chem.*, 45, 1348-1362.
- De Clercq, E., 2000. Current lead natural products for the chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Med. Res. Rev.*, 20, 323-349.
- Dong, H., Chen, S.X., Xu, H.X., Kadota, S., Namba, T., 1998. A new antiplatelet diarylheptanoid from *Alpinia blepharocalyx*. *J. Nat. Prod.*, 61, 142-144.
- Fan, G.J., Kang, Y.H., Han, Y.N., Han, B.H., 2007. Platelet-activating factor (PAF) receptor binding antagonists from *Alpinia officinarum*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 6720-6722.
- Feng, J.P., Wang, X.L., Cao, X.P., 2006. The first total synthesis of the (±)-palstatin. *Chin. J. Chem.*, 24, 215-218.
- Galland, S., Mora, N., Abert-Vian, M., Rakotomanomana, N., Dangles, O., 2007. Chemical synthesis of hydroxycinnamic acid glucosides and evaluation of their ability to stabilize natural colors via anthocyanin copigmentation. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 7573-7579.
- Gonzalez, G.I., Zhu, J., 1997. First total synthesis of acerogenin C and aceroside IV. *J. Org. Chem.*, 62, 7544-7545.
- Gonzalez-Calderon, D., Benitez-Puebla, L.J., Gonzalez-Calderon, C.A., Garcia-Eleno, M.A., Fuentes-Benitez, A., Cuevas-Yanez, E., Corona-Becerril, D., Gonzalez-Romero, C., 2014. Aluminium chloride hexahydrate (AlCl₃·6H₂O): An efficient, facile, mild, and highly chemoselective catalytic deprotection of *tert*-butyldimethylsilyl (TBS) ethers. *Synth. Commun.*, 44, 1258-1265.
- Grubbs, R.H., Chang, S., 1998. Recent advances in olefin metathesis and its application in organic synthesis. *Tetrahedron*, 54, 4413-4450.
- Gutman, A., Nisnevich, G., Etinger, M., Zaltzman, I., Yudovitch, L., Pertsikov, B., 2004. Process for the preparation of 17-phenyl-18,19,20-thinor-PGF 2A and its derivatives. *US Pat.*, 0171873A1.
- Han, X., Peh, G., Floreancig, P.E., 2013. Prins-type cyclization reactions in natural product synthesis. *Eur. J. Org. Chem.*, 1193-1208.
- Handler, N., Jaeger, W., Puschacher, H., Leisser, K., Erker, T., 2007. Synthesis of novel curcumin analogues and their evaluation as selective cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.*, 55, 64-71.
- Henley-Smith, P., Whiting, D.A., Wood, A.F., 1980. Methods for the construction of linear 1,7-diarylheptanoids; synthesis of di-O-methylcentrolol and precursors (synthetic and biosynthetic) to the metameta-bridged biphenyls myricanol and myricanone. *J. C. S. Perkin I*, 614-622.
- 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.
- Hucklenbroich, J., Klein, R., Neumaier, B., Graf, R., Fink, G.R., Schroeter, M., Rueger, M.A., 2014. Aromatic-turmerone induces neural stem cell proliferation in vitro and in vivo. *Stem Cell Res. Ther.*, 5, 100-108.

- Ishida, J., Kozuka, M., Wang, H.K., Konoshima, T., Tokuda, H., Okuda, M., Mou, X.Y., Nishino, H., Sakurai, N., Lee, K.H., Nagai, M., 2000. Antitumor-promoting effects of cyclic diarylheptanoids on Epstein-Barr virus activation and two-stage mouse skin carcinogenesis. *Cancer Lett.*, 159, 135-140.
- Itokawa, H., Aiyama, R., Ikuta, A., 1983. Synthesis of diarylheptanoids and assessment of their pungency. *Chem. Pharm. Bull.*, 31(7), 2491-2496.
- Itokawa, H., Morita, H., Midorikawa, I., Aiyama, R., Morita, M., 1985. Diarylheptanoids from the rhizome of *Alpinia officinarum* Hance. *Chem. Pharm. Bull.*, 33, 4889-4893.
- Itokawa, H., Morita, M., Mihashi, S., 1981. Two new diarylheptanoids from *Alpinia officinarum* Hance. *Chem. Pharm. Bull.*, 29(8), 2383-2385.
- Jeong, B.S., Wang, Q., Son, J.K., Jahng, Y., 2007. A versatile synthesis of cyclic diphenyl ether-type diarylhetanoids: Acerogenins, ($\pm$)-galeon, ($\pm$)-pterocarane. *Eur. J. Org. Chem.*, 1338-1344.
- Jiang, L., 2006. Application of 7-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-4-ene-3-heptanone to prepare medicine for resisting *Candida albicans*. *CN Patent* 1864670., *Chem. Abstr.*, 146:58656.
- Junek, R., Kverka, M., Jandera, A., Panajotova, V., Satinsky, D., Machacek, M., Kuchar, M., 2009. Antileukotrienic phenethylamido derivatives of arylalkanoic acids in the treatment of ulcerative colitis. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 332-344.
- Kadota, S., Hui, D., Basnet, P., Prasain, J.K., Xu, G.J., Namba, T., 1994. Three novel diarylheptanoids, calyxin A, calyxin B, and 3-*epi*-calyxin B from a Chinese crude drug "yunnan cao kou" (*Alpinia blepharocalyx* K. Schum.) *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 2647-2649.
- Kadota, S., Prasain, J.K., Li, J.X., Basnet, P., Dong, H., Tani, T., Namba, T., 1996. Blepharocalyxins A and B, novel diarylheptanoids from *Alpinia blepharocalyx*, and their inhibitory effect on NO formation in murine macrophages. *Tetrahedron Lett.*, 37, 7283-7286.
- Kaneda, N., Kinghorn, A.D., Farnsworth, N.R., Tuchinda, P., Udchachon, J., Santisuki, T., Reutrakul, V., 1990. Two diarylheptanoids and a lignan from *Casuarina junghuhniana*. *Phytochemistry*, 29, 3366-3368.
- Kato, N., Hamada, Y., Shioiri, T., 1984. New methods and reagents in organic synthesis. A general, efficient, and convenient synthesis of diarylheptanoids. *Chem. Pharm. Bull.*, 32(8), 3323-3326.
- Katoh, T., Matsuura, D., Mase, N., Takabe, K., Yoda, H., 2006. First asymmetric synthesis of new diarylheptanoids, renealtin A and B, with a tetrahydrofuran ring. *Synlett*, 13, 2031-2034.
- Keserü, G.M., Dienes, Z., Nogradi, M., 1993. Synthesis and revised structure of garuganin III. *J. Org. Chem.*, 58, 6725-6728.
- Keserü, G.M., Nogradi, M., Szöllösy A., 1998. Synthesis of acerogenin C and (+)-acerogenin A, two macrocyclic diarylheptanoid constituents of *Acer nikoense*. *Eur. J. Org. Chem.*, 521-524.
- Khurana, J.M., Sharma, P., 2004. Chemoselective reduction of α,β -unsaturated aldehydes, ketones, carboxylic acids, and esters with nickel boride in methanol-water. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 77, 549-552.
- Kikuzaki, H., Nakatani, N., 1996. Cyclic diarylheptanoids from rhizomes of *Zingiber officinale*. *Phytochemistry*, 43, 273-277.

- Kim, Y.U., Son, H.K., Song, H.K., Ahn, M.J., Lee, S.S., Lee, S.K., 2003. Inhibition of 5α -reductase activity by diarylheptanoids from *Alpinia officinarum*. *Planta Med.*, 69, 72-74.
- Kim, J.E., Kim, A.R., Chung, H.Y., Han, S.Y., Kim, B.S., Choi, J.S., 2003. *In vitro* peroxynitrite scavenging activity of diarylheptanoids from *Curcuma longa*. *Phytother. Res.*, 17, 481-484.
- Kiuchi, F., Goto, Y., Sugimoto, N., Akao, N., Kondo, K., Tsuda, Y., 1993. Nematocidal activity of turmeric: Synergistic action of curcuminoids. *Chem. Pharm. Bull.*, 41, 1640-1643.
- Kocienski, P. J., 1994. Protecting Groups. First Edition, Thieme, New York.
- Kontiza, I., Vagias, C., Jakupovic, J., Moreau, D., Roussakis, C., Roussis, V., 2005. Cymodienol and cymodiene: new cytotoxic diarylheptanoids from the sea grass *Cymodocea nodosa*. *Tetrahedron Lett.*, 46, 2845-2847.
- Kurzer, M.S., Xu, X., 1997. Dietary phytoestrogens. *Annu. Rev. Nutr.*, 17, 353-381.
- Lampe, V., 1918. Synthese von Curcumin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 51, 1347-1355.
- Lange, G.L., Gottardo, C., 1990. Facile conversion of primary and secondary alcohols to alkyl iodides. *Synth. Commun.*, 20, 1473-1479.
- Lee, H.J., Kim, J.S., Ryu, J.H., 2006. Suppression of inducible nitric oxide synthase expression by diarylheptanoids from *Alpinia officinarum*. *Planta Med.*, 72, 68-71.
- Lee, K.S., Li, G., Kim, S.H., Lee, C.S., Woo, M.H., Lee, S.H., Jhang, Y.D., Son, J.K., 2002. Cytotoxic diarylheptanoids from the roots of *Juglans mandshurica*. *J. Nat. Prod.*, 65, 1707-1708.
- Lee, M.W., Tanaka, T., Nonaka, G.I., Nishioka, I., 1992. Hirsunin, an ellagitannin with a diarylheptanoid moiety, from *Alnus hirsuta* var. *Microphylla*. *Phytochemistry*, 31, 967-970.
- Li, Y.X., Ruan, H.L., Zhou, X.F., Zhang, Y.H., Pi, H.F., Wu, J.Z., 2008. Cytotoxic diarylheptanoids from pericarps of *Juglan cathayensis* Dode. *Chem. Res. Chinese Universities*, 24, 427-429.
- Lim, G.P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S.A., Cole, G.M., 2001. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J. Neurosci.*, 21, 8370-8377.
- Lv, H., She, G., 2010. Naturally occurring diarylheptanoids. *Nat. Prod. Commun.*, 5, 1687-1708.
- Malterud, K.E., Anthonsen, T., Hjortas, J., 1976. 14-Oxa-[7.1]-metapara-cyclophanes from *Myrica gale* L., A new class of natural products. *Tetrahedron Lett.*, 35, 3069-3072.
- Martin-Cordero, C., Lopez-Lazaro, M., Agudo, M.A., Navarro, E., Trujillo, J., Ayuso, M.J., 2001. A cytotoxic diarylheptanoid from *Viscum cruciatum*. *Phytochemistry*, 567-569.
- Masuda, T., Jitoe, A., 1994. Antioxidative and antiinflammatory compounds from tropical gingers: Isolation, structure determination, and activities of cassumunins A, B, and C, new complex curcuminoids from *Zingiber cassumunar*. *J. Agric. Food Chem.*, 42, 1850-1856.
- Masuda, T., Jitoe, A., Mabry, T.J., 1995. Isolation and structure determination of cassumunarins A, B, and C: New anti-inflammatory antioxidants from a tropical ginger, *Zingiber cassumunar*. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 72, 1053-1057.

- Masuda, T., Jitoe, A., Nakatani, N., 1993. Structure of cassumunin A, B, and C, new potent antioxidants from *Zingiber cassumunar*. *Chem. Lett.*, 22, 189-192.
- Matsumoto, T., Imai, S., Yamaguchi, T., Morihira, M., Murakami, M., 1985. The total synthesis of ($\pm$)-megaphyllone acetate, a cytotoxic neolignan. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 58, 346-351.
- Mazumder, A., Neamati, N., Sunder, S., Schulz, J., Pertz, H., Eich, E., Pommier, Y., 1997. Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action. *J. Med. Chem.*, 40, 3057-3063.
- Mialon, L., Vanderhenst, R., Pemba, A.G., Miller, S.A., 2011. Polyalkylenehydroxybenzoates (PAHBs): Biorenewable aromatic/aliphatic polyesters from lignin. *Macromol. Rapid Commun.*, 32, 1386-1392.
- Mirza-Aghayan, M., Boukherroub, R., Rahimifard, M., 2009. A simple and efficient hydrogenation of benzyl alcohols to methylene compounds using triethylsilane and a palladium catalyst. *Tetrahedron Lett.*, 50, 5930-5932.
- Misani, F., Bogert, M.T., 1945. The search for superior drugs for tropical diseases. II. synthetic studies in the quinoline and phenanthroline series. Skraup and Conrad-Limpach-Knorr reactions. *J. Org. Chem.*, 10, 347-365.
- Mshvildadze, V., Legault, J., Lavoie, S., Gauthier, C., Pichette, A., 2007. Anticancer diarylheptanoid glycosides from the inner bark of *Betula papyrifera*. *Phytochemistry*, 68, 2531-2536.
- Nagai, M., Kubo, M., Fujita, M., Inoue, T., Matsuo, M., 1976. Acerogenin A, a novel cyclic diarylheptanoid. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 10, 338-339.
- Nichols, C.E., Youssef, D., Harris, R.G., Jha, A., 2006. Microwave-assisted synthesis of curcumin analogs. *Arkivoc*, 8, 64-72.
- Nicolaou, K.C., Harter, M.W., Gunzner, J.L., Nadin, A., 1997. The Wittig and related reactions in natural product synthesis. *Liebigs Ann./Recueil*, 1283-1301.
- Ning, L., Lingyu, W., Lingbo, Z., Kaijin, W., Lei, D., Zhi, W., 2012. Antioxidant and cytotoxic diarylheptanoids isolated from *Zingiber officinale* rhizomes. *Chin. J. Chem.*, 30, 1351-1355.
- Pabon, H.J.J., 1964. A synthesis of curcumin and related compounds. *Rec. Trav. Chim.*, 83, 379-386.
- Pedersen, U., Rasmussen, P.B., Lawesson, S.O., 1985. Synthesis of naturally occurring curcuminoids and related compounds. *Liebigs Ann. Chem.*, 1557-1569.
- Percec, V., Peterca, M., Sienkowska, M.J., Ilies, M.A., Aqad, E., Smidrcal, J., Heiney, P.A., 2006. Synthesis and retrostructural analysis of libraries of AB₃ and constitutional isomeric AB₂ phenylpropyl ether-based supramolecular dendrimers. *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 3324-3334.
- Ra, J.C., Kim, Y.H., Kwon, H.J., Nguyen, H.T., 2009. Diaryl heptanoid-based compounds useful as virus inhibitor. *WO Patent* 148280.
- Roman, G., Riley, J.G., Vlahakis, J.Z., Kinobe, R.T., Brien, J.F., Nakatsu, K., Szarek, W.A., 2007. Heme oxygenase inhibition by 2-oxy-substituted 1-(1H-imidazol-1-yl)-4-phenylbutanes: Effect of halogen substitution in the phenyl ring. *Bioorg. Med. Chem.* 15, 3225-3234.

- Saito S., Kawabata, J., 2006. DPPH (=2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl) radical-scavenging reaction of protocatechuic acid (=3,4-dihydroxybenzoic acid): Difference in reactivity between acids and their esters. *Helv. Chim. Acta.*, 89, 1395-1407.
- Sakakibara, M., Mori, K., Matsui, M., 1972. Synthesis of 1,7-diphenyl-1,3-heptadien-5-one, one of the components in the fresh catkin of *Alnus pendula*. *Agr. Biol. Chem.*, (36)10, 1825-1827.
- Sawyer, J.S., 2000. Recent advances in diaryl ether synthesis. *Tetrahedron*, 56, 5045-5065.
- Sekiguchi, M., Shigemori, H., Ohsaki, A., Kobayashi, J., 2002. Renealtin A and B, new diarylheptanoids with a tetrahydrofuran ring from the seeds of *Renealmia exaltata*. *J. Nat. Prod.*, 65, 375-376.
- Semmelhack, M.F., Helquist, P., Jones, L.D., Keller, L., Mendelson, L., Ryono, L.S., Smith, J.G., Stauffer, R.D., 1981. Reaction of aryl and vinyl halides with zerovalent nickel-preparative aspects and the synthesis of Alnusone. *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 6460-6471.
- Sharma, R.A., Gescher, A.J., Steward, W.P., 2005. Curcumin: The story so far. *Eur. J. Cancer*, 41, 1955-1968.
- Shin, D., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K., 2002. Antiemetic principles of *Alpinia officinarum*. *J. Nat. Prod.*, 65, 1315-1318.
- Shin, J.E., Han, M.J., Song, M.C., Baek, N.I., Kim, D.H., 2004. 5-Hydroxy-7-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-heptanone: A pancreatic lipase inhibitor isolated from *Alpinia officinarum*. *Biol. Pharm. Bull.*, 27, 138-140.
- Shu Y.Z., 1998. Recent natural products based drug development: A pharmaceutical industry perspective. *J. Nat. Prod.*, 61, 1053-1071.
- Stanforth, S.S., 1998. Catalytic cross-coupling reactions in biaryl synthesis. *Tetrahedron*, 54, 263-303.
- Suksamrarn, A., Ponglikitmongkol, M., Wongkrajang, K., Chindaduang, A., Kittidanairak, S., Jankam, A., Yingyongnarongkul, B., Kittipanumat, N., Chokchaisiri, R., Khetkam, P., Piyachaturawat, P., 2008. Diarylheptanoids, new phytoestrogens from the rhizomes of *Curcuma comosa*: Isolation, chemical modification and estrogenic activity evaluation. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 6891-6902.
- Sun, Y., Tabata, K., Matsubara, H., Kitanaka, S., Suzuki, T., Yasukawa, K., 2008. New cytotoxic diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum*. *Planta Med.*, 74, 427-431.
- Takaya, D., Yamashita, A., Kamijo, K., Gomi, J., Ito, M., Maekawa, S., Enomoto, N., Sakamoto, N., Watanabe, Y., Arai, R., Umeyama, H., Honma, T., Matsumoto, T., Yokoyama, S., 2011. A new method for induced fit docking (GENIUS) and its application to virtual screening of novel HCV NS3-4A protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 6892-6905.
- Tanaka, H., Kato, I., Ito, K., 1987. Total synthesis of neolignans, americanin A and isoamericanin A. *Chem Pharm. Bull.*, 35, 3603-3608.
- Tezuka, Y., Ali, M.S., Banskota, A.H., Kadota, S., 2000. Blepharocalyxins C-E: three novel antiproliferative diarylheptanoids from the seeds of *Alpinia blepharocalyx*. *Tetrahedron Lett.*, 41, 5903-5907.

- Tung, N.H., Kim, S.K., Ra, J.C., Zhao, Y.Z., Sohn, D.H., Kim, Y.H., 2010. Antioxidative and hepatoprotective diarylheptanoids from the bark of *Alnus japonica*. *Planta Med.*, 76, 626-629.
- Van Dyck, S.M.O., Lemiere, G.L.F., Jonckers, T.H.M., Dommissie, R., 2000. Synthesis of 4-O-methylcedrusin. Selective protection of catechols with diphenyl carbonate. *Molecules*, 5, 153-161.
- Venkatraman, G., Mishra, A.K., Thombare, P.S., Sabata, B.K., 1993. Diarylheptanoids from *Garuga Pinnata*. *Phytochemistry*, 33, 1221-1225.
- Wang, Q., Son, J.K., Jahng, Y., 2007. First total synthesis of cytotoxic diarylheptanoids, galeon, and pterocarine. *Synth. Commun.*, 37, 675-681.
- Whiting, D.A., Wood, A.F., 1980. Total syntheses of the meta,meta-bridged biphenyl ($\pm$)-Myricanol and Myricanone, and of an isomeric biphenyl ether, a 14-oxa[7,1]metapara-cyclophane. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, 623-628.
- Winuthayanon, W., Suksen, K., Boonchird, C., Chuncharunee, A., Ponglikitmongkol, M., Suksamrarn, A., Piyachaturawat, P., 2009. Estrogenic activity of diarylheptanoids from *Curcuma comosa* Roxb. requires metabolic activation. *J. Agric. Food Chem.*, 57, 840-845.
- Wipf, P., 1995. Synthetic of biologically active marine cyclopeptides. *Chem. Rev.*, 95, 2115-2134.
- Yamamura, S., Nishiyama, S., 1997. Biomimetic syntheses of isodityrosine natural products, and an approach to chemistry and molecular recognition of secoaglucovancomycin and related oligopeptides. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 55, 1029-1039.
- Yang, Y., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K., Kondo, S., Watanabe, K., 2002. Structure-antiemetic-activity of some diarylheptanoids and their analogues. *Phytomedicine*, 9, 146-152.
- Yang, Y., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K., Tai, T., Nunoura, Y., Watanabe, K., 1999. Two novel anti-emetic principles of *Alpinia katsumadai*. *J. Nat. Prod.*, 62, 1672-1674.
- Yao, H., Zhou, G.X., Wu, Q., Lei, G.Q., Chen, D.F., Chen, J.K., Zhou, T.S., 2007. Mistletoenone, a novel antioxidative diarylheptanoid from the branches and leaves of *Viscum coloratum*. *Molecules*, 12, 312-317.
- Yasukawa, K., Korokawa, M., Shimizu, T., Sawamura, R., 2010. Anti-influenza virus agent containing diphenylheptanoid compound. *WO Patent* 2010061497. *Chem. Abstr.*, 152:584424.
- Yasukawa, K., Sun, Y., Kitanaka, S., Tomizawa, N., Miura, M., Motohashi, S., 2008. Inhibitory effect of the rhizomes of *Alpinia officinarum* on TPA-induced inflammation and tumor promotion in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *J. Nat. Med.*, 62, 374-378.
- Yoo, H.H., Son, J., Lee, J., Kim, N.S., Shin, M., Kang, M.J., Kim, D.H., 2006. The metabolism and excretion of 2-methylaminoethoxycarbonyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2'-carboxylic acid (DDB-S) in rats and human. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 20, 1981-1988.
- Zhang, B.B., Dai, Y., Liao, Z.X.; Ding, L.S. 2010. Three new antibacterial active diarylheptanoids from *Alpinia officinarum*. *Fitoterapia*, 81, 948-952.

- Zhou, C.X., Zhang, X.Y., Dong, X.W., Tao, Q.F., Dou, H., Zhang, R.P., Huang, K.X., Li, X.K., Chen, C.X., Zeng, S., Zhou, Y., 2007. Three new diarylheptanoids and their antioxidant property. *Chin. Chem. Lett.*, 18, 1243-1246.
- Zhu, J., 1997. S_NAr based macrocyclization via biaryl ether formation: Application in natural product synthesis. *Synlett*, 133-144.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Gaziantep’te doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimini Gaziantep’te tamamladı. 2003 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nü kazandı. 4 yıllık öğrenimini tamamladıktan sonra 2007 yılında mezun oldu. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans programına kabul edildi. 2007-2008 öğretim yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yabancı Diller Yüksek Okulu’nda ingilizce hazırlık okudu. 2010 yılında yüksek lisansını tamamladı. 2010 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı’nda Doktora programına kabul edildi. 2015 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı’nda doktora öğrenimini tamamlamıştır.