

**1,7-DİARİL-4-HEPTEN-3-ON YAPILI ÜÇ
DİARİLHEPTANOİD BİLEŞİĞİNİN VE
 β -[¹³C]-SİYANO-L-ALANİNİN SENTEZİ**

Nesa GHASEMI

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Bilim Dalı

Prof. Dr. Hasan SEÇEN

2014

Her hakkı saklıdır

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

1,7-DİARİL-4-HEPTEN-3-ON YAPILI ÜÇ DİARİLHEPTANOİD
BİLEŞİĞİNİN VE β -[^{13}C]-SİYANO-L-ALANİN'İN SENTEZİ

Nesa GHASEMI

KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı

ERZURUM
2014

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

1,7-DİARİL-4-HEPTEN-3-ON YAPILI ÜÇ DİARİLHEPTANOİD BİLEŞİĞİNİN VE
 β -[¹³C]-SİYANO-L-ALANİN'İN SENTEZİ

Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında, Nesa GHASEMI tarafından hazırlanan bu çalışma 08/09/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı — Organik Kimya Bilim Dalı'nda Doktora tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

İmza : 

Üye : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENLİĞİL

İmza : 

Üye : Doç. Dr. Ahmet Ceyhan GÖREN

İmza : 

Üye : Doç. Dr. Ebru METE

İmza : 

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu ..18..109..2014.. tarih ve 37..1..1237.. nolu kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

Bu çalışma, TÜBİTAK (110T669) ve BAP (2013/80) projeleri kapsamında desteklenmiştir.

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

ÖZET

Doktora Tezi

1,7-DİARİL-4-HEPTEN-3-ON YAPILI ÜÇ DİARİLHEPTANOİD BİLEŞİĞİNİN VE β -[¹³C]-SİYANO-L-ALANİN'İN SENTEZİ

Nesa GHASEMI

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

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İki doğal ürün, (*E*)-1,7-bis (4-hidroksifenil) hept-4-en-3-on (**23**) ve (*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**29**) ve bir sentetik diarilheptanoid, (*E*)-7-(4-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**114**) sentezlendi. Bu amaçla, Wittig reaksiyonu ile 1-brom-4-aril-2-bütanonlardan hazırlanan ilgili fosforanlar, 3-arilpropanallarla kondanze edildi. Diarilheptanoidler **23**, **29** ve **114**, özellikle BT-20 hücre hatlarına karşı güçlü sitotoksik aktivite gösterdiler. Bu çalışmanın ikinci kısmında L-serinden çıkılarak 6 adımda β -[¹³C]-siyanoalaninin sentezi gerçekleştirildi.

2014, 167 sayfa

Anahtar Kelimeler: diarilheptanoid, 1,7-diaril-4-hepten-3-on, sitotoksik aktivite, *Zingiberaceae*, *Betulaceae*, β -siyano-L-alanin, amino asit, izotoplu siyanür

ABSTRACT

Doktora Thesis

SYNTHESES OF THREE 1,7-DIARYL-4-HEPTEN-3-ONE STRUCTURED DIARYLHEPTANOIDS AND β -[¹³C]-CYANO-L-ALANINE

Nesa GHASEMI

Atatürk University
Graduated School of Natural Applied Science
Department of Chemistry
Division of Organic Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Two natural products (*E*)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)hept-4-en-3-one (**23**) and (*E*)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-phenylhept-4-en-3-one (**29**) and a synthetic diarylheptanoid, (*E*)-7-(4-methoxyphenyl)-1-phenylhept-4-en-3-one (**114**) were synthesized. For this purpose the corresponding phosphoranes prepared from 1-bromo-4-aryl-2-butanones were condensed with 3-arylpropanals via Wittig reaction. The diarylheptanoids **23**, **29** and **114** showed potent cytotoxic activities especially against BT-20 cell lines. As a second part of this study β -[¹³C]-cyano-L-alanine was synthesized from L-serine in 6 steps.

2014, 167 pages

Keywords: diarylheptanoid, 1,7-diaryl-4-hept-3-one, cytotoxic activity, *Zingiberaceae*, *Betulaceae*, β -cyano-L-alanine, amino acid, isotope cyanide

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu alışma TÜBİTAK (110T669) ve Atatürk Üniversitesi Araştırma Fonu (BAP 2013/80) tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğinin esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden her zaman faydalandığım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Üç yıl danışmanlığımı yürüten ve ortak çalışmalarımız esnasında bilgi ve birikimlerinden her zaman faydalandığım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ramazan ALTUNDAş ve beta-siyanoalanin çalışmalarında büyük desteğini gördüğüm Sayın Doç. Dr. Ahmet C. GÖREN'e çok teşekkür ederim. Tez izleme komitesinde yol gösterici fikirleri ile tezimin iyileştirilmesine katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Yavuz TAşKESENLİĞİL'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında çok büyük yardım gördüğüm Sayın Hatie SEÇİNTİ ve diğer çalışma arkadaşlarıma desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri özveriden dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzm. Barış ANIL'a ve Sayın Uzm. Murat ACAR'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca aileme gösterdikleri sonsuz destek ve fedakrlıklarından dolayı candan minnet ve şükranlarımı sunarım.

Nesa GHASEMI

Ağustos, 2014

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

$(^{13}\text{C}=\text{*C})$	İzotoplu karbon
$(\text{CH}_2\text{OH})_2$	Etilen glikol
ACC	1-Aminosiklopropan-1-karboksilik asit
AcCl	Asetil klorür
AcOH	Asetik asit
Boc	<i>tert</i> -Bütoksikarbonil
Bu^tMgBr	<i>tert</i> -Bütil magnezyum bromür
CAS	β -Siyanoalanin sintaz
CBZCl	Karbobenzoksi klorür
DCC	N,N'-Disikloheksilkarbodiimid
DEAD	Dietilazodikarboksilat
DEC	Dietilkarbamazin
DEPC	Dietil Fosforosiyanidat
DHP	Dihidropiran
DIBAL-H	Diizobütil alüminyumhidrür
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DMF	N,N-Dimetil formamit
DMSO	Dimetil sülfoksit
Et_2O	Dietil eter
EtOAc	Etil asetat
EtOH	Etanol
GÇT	Geleneksel Çin Tıbbı
K^*CN	İzotoplu potasyum siyanür
LDA	Lityum diizopropilamid
MeOH	Metanol
MsCl	Metansülfonil klorür
NaOEt	Sodyum etoksit
n-BuLi	n-Bütil lityum
$\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t$	<i>tert</i> -Bütil siyanoasetat

NEt ₃	Trietil amin
PCC	Piridinyüm klorokromat
PhC≡CLi	(Feniletinil)lityum
PPh ₃	Trifenil fosfin
PPTS	Piridinyum <i>p</i> -tolüensülfonat
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluen sülfonik asit
ROS	Radical oxygen species
TBAF(Bu ₄ N ⁺ Br ₃ ⁻)	Tetra- <i>n</i> -bütilamonyum florür
TBB	Tribütil borat
TBDMS	<i>tert</i> -Bütildimetilsilil
TBDPS	<i>tert</i> -Bütildifenilsilil
THF	Tetrahidrofuran
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Geleneksel Çin Tıbbı (GÇT).....	1
1.2. Diarilheptanoidler.....	2
1.2.1. Fenolik Lineer Diarilheptanoidler.....	3
1.2.2. Fenolik Olmayan Lineer Diarilheptanoidler.....	4
1.2.3. Makrosiklik Biarilheptanoidler.....	5
1.2.4. Makrosiklik Diaril Eter Heptanoidler.....	6
1.2.5. Sıra Dışı Diarilheptanoidler.....	6
1.3. Kurkumin.....	7
1.4. <i>Zingeraceae</i> Familyası.....	8
1.5. <i>Betulaceae</i> Familyası.....	9
1.6. Diarilheptanoidlerin Bazı Biyoaktiviteleri.....	10
1.6.1. Kemik hastalıklarında.....	10
1.6.2. Alzheimer hastalığında.....	10
1.6.3. Sıtma ve Afrika uyku hastalıklarında.....	11
1.6.4. Grip hastalığında.....	11
1.6.5. Lenfatik filaryaz hastalığında.....	12
1.6.6. Anti-emetik aktivite gösteren diarilheptanoidler.....	12
1.6.7. Melanogenesis inhibitörü diarilheptanoidler.....	14
1.6.8. Anti-oksidatif diarilheptanoidler.....	15
1.6.9. Anti-bakteriyel diarilheptanoidler.....	16
1.7. Amino Asitler.....	17
1.8. β -Siyanoalanin.....	18

2. KAYNAK ÖZETLERİ	22
2.1. (<i>E</i>)-7-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (29) Bileşiğinin Sentezi	22
2.2. (<i>E</i>)-1,7-Bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (23) Bileşiğinin Sentezi	24
2.3. Kurkumin (22) ve Kurkuminoidlerin Sentezi	25
2.4. (<i>E</i>)-1,7-Bis(3,4-dihidroksifenil)hept-4-en-3-on (1) Bileşiğinin Sentezi	27
2.5. Üç Doğal Diarilheptanoid 10,11 ve 12 'nin Sentezi	28
2.6. 5-Hidroksi-1,7-bis(4-hidroksifenil)heptan-3-on (2) Bileşiğinin Sentezi.....	29
2.7. Acerogenin G (7) ve Centrolobol (8) Bileşiklerinin Sentezi.....	30
2.8. 2-Amino-3-siyanoopropanoik asit (β -siyano-L-alanin) (82) Bileşiğinin Sentezi .	32
2.9. Çalışmanın Amacı	33
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	35
3.1. Genel Strateji.....	35
3.2. (<i>E</i>)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (29) Bileşiğinin Sentezi.....	36
3.2.1. (<i>E</i>)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (29) bileşiği için retro sentetik analiz	36
3.2.2. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil) akrilat (88) bileşiğinin sentezi	37
3.2.3. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil) propanoat (89) bileşiğinin sentezi.....	38
3.2.4. Metil 3-(4-(<i>tert</i> -bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanoat (90) bileşiğinin sentezi.....	40
3.2.5. 3-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanal (91) bileşiğinin sentezi	41
3.2.6. 1-Bromo-4-fenilbütan-2-on (93) bileşiğinin sentezi	42
3.2.7. Fosforan 95 bileşiğinin sentezi.....	44
3.2.8. (<i>E</i>)-1-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (96) bileşiğinin sentezi	45
3.2.9. (<i>E</i>)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (29) bileşiğinin sentezi	46
3.3. (<i>E</i>)-1,7-Bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (23) Bileşiğinin Sentezi	48
3.3.1. (<i>E</i>)-1,7-Bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (23) bileşiği için retro sentetik analiz	48

3.3.2. 3-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)fenil)propanal (103) bileşiğinin sentezi.....	50
3.3.3. Fosforan 108 bileşiğinin sentezi.....	51
3.3.4. (<i>E</i>)-1,7-Bis(4-(<i>tert</i> -bütildifenilsililoksi)fenil) hept-4-en-3-on (109) bileşiğinin sentezi.....	52
3.3.5. (<i>E</i>)-1,7-Bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (23) bileşiğinin sentezi.....	53
3.4. (<i>E</i>)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (114) Bileşiğinin Sentezi.....	53
3.4.1. (<i>E</i>)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (114) bileşiği için retro sentetik analiz.....	53
3.4.2. 3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (111) bileşiğinin sentezi.....	54
3.4.3. 3-(4-Metoksifenil) propan-1-ol (112) bileşiğinin sentezi.....	55
3.4.4. 3-(4-Metoksifenil) propanal (113) bileşiğinin sentezi.....	55
3.4.5. (<i>E</i>)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (114) bileşiğinin sentezi.....	56
3.5. 2-Amino-3-siyanoopropanoik asit (β -siyano-L-alanin) (82) Bileşiğinin Sentezi .	57
3.5.1. 2-Amino-3-siyanoopropanoik asit (β -siyano-L-alanin) (82) bileşiği için retro sentetik analiz.....	57
3.5.2. (<i>S</i>)-Metil 2-amino-3-hidroksiopropanoat hidroklorür (115) bileşiğinin sentezi.....	57
3.5.3. (<i>S</i>)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-hidroksiopropanoat (116) bileşiğinin sentezi.....	58
3.5.4. (<i>S</i>)-Metil2-(benziloksikarbonilamino)-3-(metilsülfoniloksi) propanoat (117) bileşiğinin sentezi.....	59
3.5.5. (<i>S</i>)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-siyanoopropanoat (118) Bileşiğinin Sentezi.....	59
3.5.6. (<i>S</i>)-2-(Benziloksikarbonilamino)-3-siyanoopropanoik asit (119) bileşiğinin sentezi.....	60
3.5.7. (<i>S</i>)-2-Amino-3-siyanoopropanoik asit (β -siyano-L-alanin) (82) bileşiğinin sentezi.....	61
3.5.8. 2-Amino-3-[¹³ C]-siyano-propanoik asit (β -[¹³ C]-siyano-L-alanin) (118a) bileşiğinin sentezi.....	62
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	64
4.1. Genel Reaksiyon Yöntemi.....	64
4.2. Kromatografik Ayrımlar.....	64

4.2.1. Kolon kromatografisi	64
4.2.2. Kromatatron.....	64
4.2.3. İnce tabaka.....	64
4.3. Spektrumlar	64
4.4. Polarimetre	65
4.5. Erime Noktası.....	65
4.6. Antimikrobiyal Çalışmalar	65
4.7. Deneysel Kısım	65
4.7.1. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil) akrilat (88) bileşiğinin sentezi	65
4.7.2. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)propanoat (89) bileşiğinin sentezi.....	66
4.7.3. Metil 3-(4-(<i>tert</i> -bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanoat (90) bileşiğinin sentezi	67
4.7.4. 3-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)propanal (91) bileşiğinin sentezi	68
4.7.5. 1-Bromo-4-fenilbütan-2-on (93) bileşiğinin sentezi	69
4.7.6. Fosforan 95 bileşiğinin sentezi.....	70
4.7.7. (<i>E</i>)-1-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (96) bileşiğinin sentezi	71
4.7.8. (<i>E</i>)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-one (29) bileşiğinin sentezi	72
4.7.9. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)akrilat (101) bileşiğinin sentezi	73
4.7.10. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)propanoat (62) bileşiğinin sentezi.....	73
4.7.11. Metil 3-(4-(<i>tert</i> -bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanoat (102) bileşiğinin sentezi	74
4.7.12. 3-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanal (103) bileşiğinin sentezi	75
4.7.13. 4-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)fenil) bütan-2-on (105) bileşiğinin sentezi	76
4.7.14. 1-Bromo-4-(4-(<i>tert</i> -bütildifenilsililoksi)fenil) bütan-2-on (106) bileşiğinin sentezi	77
4.7.15. Fosforan 108 bileşiğinin sentezi.....	78
4.7.16. (<i>E</i>)-1,7-Bis(4-(<i>tert</i> -bütildifenilsililoksi)fenil)hept-4-en-3-on (109) bileşiğinin sentezi	79

4.7.17. (<i>E</i>)-1,7-Bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (23) bileşığının sentezi.....	80
4.7.18. 3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (111) bileşığının sentezi	81
4.7.19. 3-(4-Metoksifenil)propan-1-ol (112) bileşığının sentezi.....	82
4.7.20. 3-(4-Metoksifenil)propanal (113) bileşığının sentezi.....	82
4.7.21. (<i>E</i>)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (114) bileşığının sentezi	83
4.7.22. (<i>S</i>)-Metil 2-amino-3-hidroksipropanoat hidroklorür (115) bileşığının sentezi	84
4.7.23. (<i>S</i>)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-hidroksipropanoat (116) bileşığının sentezi	85
4.7.24. (<i>S</i>)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-(metilsülfoniloksi) propanoat (117) bileşığının sentezi.....	86
4.7.25. (<i>S</i>)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-siyano-propanoat (118) bileşığının sentezi	86
4.7.26. (<i>S</i>)-2-(Benziloksikarbonilamino)-3-siyano-propanoik asit (119) bileşığının sentezi	87
4.7.27. (<i>S</i>)-2-Amino-3-siyano-propanoik asit (82) bileşığının sentezi	88
4.7.28. (<i>S</i>)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-[¹³ C]-siyano-propanoat (118a) bileşığının sentezi	89
4.7.29. (<i>S</i>)-2-(Benziloksikarbonilamino)-3-[¹³ C]-siyano-propanoik asit (119a) bileşığının sentezi	90
4.7.30. (<i>S</i>)-2-amino-3-[¹³ C]-siyano-propanoik asit (82a) bileşığının sentezi	91
4.8. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	91
4.8.1. 29 bileşığının sitotoksisite test sistemi	91
4.8.2. 29 bileşığının sitotoksisite sonuçları	93
4.8.3. 29 bileşığının selektivite indeksi (Sİ).....	93
4.8.4. 23 ve 114 bileşiklerinin sitotoksisite test sistemi	94
4.8.5. 23 ve 114 bileşiklerinin sitotoksisite sonuçları	95
4.8.6. 23 ve 114 bileşiklerinin selektivite indeksi (Sİ).....	96
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	97
5.1. (<i>E</i>)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (29) Bileşığının Sentezi.....	97
5.2. (<i>E</i>)-1,7-Bis(4-hidroksifenil) hept-4-en-3-on (23) Bileşığının Sentezi	99

5.3. (E)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (114) Bileşiminin Sentezi.....	101
5.4. 2-Amino-3-siyanoopropanoik asit (β -siyano-L-alanin) (82) Bileşiminin Sentezi.....	101
5.5. 2-Amino-3-[¹³ C]-siyanoopropanoik asit (β -siyano-L-alanin) (82a) Bileşiminin Sentezi	102
5.6. Sonuç	103
KAYNAKLAR	104
EKLER.....	110
EK 1.....	110
ÖZGEÇMİŞ	168

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Diarilheptanoidlerin sınıflandırılması.....	2
Şekil 1.2. Doğadan izole edilen bazı fenolik lineer diarilheptanoidler ve kaynakları	4
Şekil 1.3. Doğadan izole edilen bazı fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler	5
Şekil 1.4. Doğadan izole edilen bazı makrosiklik biarilheptanoidler	6
Şekil 1.5. Doğadan izole edilen bazı makrosiklik diaril eter heptanoidler	6
Şekil 1.6. Doğadan izole edilen bazı sıra dışı diarilheptanoidler.....	7
Şekil 1.7. Kurkumin (22)'nin açık yapısı	8
Şekil 1.8. Sıtma ve Afrika uyku hastalıklarına karşı aktif iki diarilheptanoid.....	11
Şekil 1.9. Lenfatik filaryaz hastalığına karşı aktif dört diarilheptanoid	12
Şekil 1.10. Diarilheptanoidleri anti-emetik aktif yapan A ve B tipi fonksiyonel gruplar	13
Şekil 1.11. A ve B tipi fonksiyonel yapıları olan anti-emetik aktivitesi gösteren diarilheptanoidler	14
Şekil 1.12. Melanoma hastalığına karşı aktif dört diarilheptanoid	15
Şekil 1.13. Aktif anti-oksidatif diarilheptanoidler	16
Şekil 1.14. Anti-bakteriyel diarilheptanoidler	17
Şekil 1.15. Bir amino asit'in genel yapısı	17
Şekil 1.16. Bir amino asit'in zwitter iyonik genel yapısı.....	18
Şekil 1.17. Bir amino asit'in D- ve L-şeklinin genel yapısı.....	18
Şekil 1.18. Etilenin biyosentezi	20
Şekil 1.19. Dong <i>et al.</i> tarafından ileri sürülen etilen biyosentezinin mekanizması.....	20
Şekil 1.20. Bitkilerde etilenin biyosentezinde oluşan HCN'nin detoksifikasyonu.....	21
Şekil 2.1. Kato <i>et al.</i> (1984) [41] tarafından yapılan (E)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (29)'un sentezi	23
Şekil 2.2. Changtam <i>et al.</i> (2010) [48] tarafından yapılan (E)-1,7-bis (4-hidroksifenil) hept-4-en-3-on (23)'ün sentezi	25
Şekil 2.3. Lampe ve Milobedzka (1913) [7] tarafından yapılan kurkumin (22)'nin ilk sentezi	26

Şekil 2.4. Handler <i>et al.</i> (2007) [49] tarafından yapılan kurkuminoidlerin (52) sentezi.....	27
Şekil 2.5. Venkateswarlu <i>et al.</i> (2001) [53] tarafından yapılan hirsutenon (1)'in sentezi.....	28
Şekil 2.6. Kato <i>et al.</i> (1984) [41] tarafından yapılan (<i>E</i>)-5-hidroksi-1,7-difenilhept- 6-en-3-on (9), (4 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-1,7-dipfenilhepta-4,6-dien-3-on (11) ve alnuston (12)'nin sentezi.....	29
Şekil 2.7. Bratt ve Sunnnerhem (1999) [55] tarafından yapılan platyphyllonol (2)'nin sentezi.....	30
Şekil 2.8. Ogura ve Usuki (2013) [5] tarafından yapılan Acerogenin G (7) ve Centrolobol (8) bileşiklerinin sentezi.....	31
Şekil 2.9. Ressler <i>et al.</i> (1961) [56] tarafından yapılan β -siyanoalanin (82)'nin sentezi.....	32
Şekil 2.10. Arnold <i>et al.</i> (1987) [57] tarafından yapılan β -siyanoalanin (82)'nin sentezi.....	33
Şekil 2.11. Sentezi hedeflenen üç diarilheptanoid (23 , 29 ve 114).....	34
Şekil 2.12. Sentezi hedeflenen β -siyanoalanin (82) ve izotoplu (82a).....	34
Şekil 3.1. Sentezi hedeflenen üç diarilheptanoidin açık yapısı.....	35
Şekil 3.2. Doğal ürün (<i>E</i>)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (29) bileşiğinin sentez stratejisi.....	36
Şekil 3.3. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)akrilat (88) bileşiğinin sentezi.....	38
Şekil 3.4. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil) propanoat (89) bileşiğinin sentezi.....	39
Şekil 3.5. Metil 3-(4-(<i>tert</i> -bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanoat (90) bileşiğinin sentezi.....	40
Şekil 3.6. 3-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)propanal (91) bileşiğinin sentezi.....	42
Şekil 3.7. Sakakibara <i>et al.</i> (1972) [62] tarafından 1-bromo-4-fenilbütan-2-on (93) bileşiğinin ilk sentezi.....	43
Şekil 3.8. 1-Bromo-4-fenilbütan-2-on (93) bileşiğinin sentezi.....	44
Şekil 3.9. Fosforan 95 bileşiğinin sentezi	45
Şekil 3.10. (<i>E</i>)-1-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (96) bileşiğinin sentezi	46

Şekil 3.11. (<i>E</i>)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (29) bileşiğinin sentezi.....	47
Şekil 3.12. Doğal ürün (<i>E</i>)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (23) bileşiğinin sentez stratejisi	49
Şekil 3.13. 3-(4-(<i>tert</i> -Bütildifenilsililoksi)fenil)propanal (103) bileşiğinin sentezi	50
Şekil 3.14. Fosforan 108 bileşiğinin sentezi	51
Şekil 3.15. (<i>E</i>)-1,7-Bis(4-(<i>tert</i> -bütildifenilsililoksi)fenil)hept-4-en-3-on (109) bileşiğinin sentezi.....	52
Şekil 3.16. (<i>E</i>)-1,7-Bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (23) bileşiğinin sentezi	53
Şekil 3.17. (<i>E</i>)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (114) bileşiğinin sentez stratejisi	54
Şekil 3.18. 3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (111) bileşiğinin sentezi	55
Şekil 3.19. 3-(4-Metoksifenil)propan-1-ol (112) bileşiğinin sentezi.....	55
Şekil 3.20. 3-(4-Metoksifenil)propanal (113) bileşiğinin sentezi.....	56
Şekil 3.21. (<i>E</i>)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (114) bileşiğinin sentezi	57
Şekil 3.22. β -siyano-L-alanin (82) bileşiği için retro sentezik analiz.....	57
Şekil 3.23. (<i>S</i>)-Metil 2-amino-3-hidroksiopropanoat hidroklorür (115) bileşiğinin sentezi.....	58
Şekil 3.24. (<i>S</i>)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-hidroksiopropanoat (116) bileşiğinin sentezi.....	58
Şekil 3.25. (<i>S</i>)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-(metilsülfoniloksi) propanoat (117) bileşiğinin sentezi	59
Şekil 3.26. (<i>S</i>)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-siyanoopropanoat (118) bileşiğinin sentezi.....	60
Şekil 3.27. (<i>S</i>)-2-(Benziloksikarbonilamino)-3-siyanoopropanoik asit (119) bileşiğinin sentezi.....	60
Şekil 3.28. β -siyano-L-alanin (82) bileşiğinin sentezi	62
Şekil 3.29. β -[¹³ C]-siyano-L-alanin(82a) bileşiğinin sentezi.....	62
Şekil 5.1. Aldehit 91 'in sentezi.....	98
Şekil 5.2. Fosforan 95 'in sentezi	98
Şekil 5.3. Diarilheptanoid 29 'un sentezi.....	99
Şekil 5.4. Aldehit 103 'ün sentezi.....	99

Şekil 5.5. Fosforan 108 'in sentezi	100
Şekil 5.6. Diarilheptanoid 23 'ün sentezi.....	100
Şekil 5.7. Diarilheptanoid 114 'ün sentezi.....	101
Şekil 5.8. β -siyano-L-alanin (82)'nin sentezi	102
Şekil 5.9. β -[¹³ C]-siyano-L-alanin (82a)'nın sentezi	102

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. 120 bileşiğinin MacDonald <i>et al.</i> [75] tarafından verilen ¹³ C-NMR değerleri	61
Çizelge 4.1. 29 test maddesinin insan kanser hücreleri ve normal fibroblast hücreler üzerine olan toksik etkileri.....	93
Çizelge 4.2. Diarilheptanoidin 29'un insan kanser hücrelerinde selective indeksi (Si)..	94
Çizelge 4.3. Diarilheptanoid 23 ve 114'ün insan kanser hücreleri ve normal fibroblast hücreler üzerinde olan sitotoksik etkileri	96
Çizelge 4.4. Diarilheptanoid 23 ve 114'ün insan kanser hücrelerinde selective indeksi (Si).....	96

1. GİRİŞ

1.1. Geleneksel Çin Tıbbı (GÇT)

“Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya ülkelerindeki sağlık sistemini geleneksel tıbbın kullanılma ve kabul görme derecesine göre 3 kategoriye ayırmaktadır:

1. Entegre sistem: [Geleneksel tıp], Çin, Vietnam ve Kore Cumhuriyeti’nde olduğu gibi sağlık sisteminin eğitim ve sosyal güvence dâhil her alanına tam olarak sokulmuştur.
2. Dahil eden sistem: Geleneksel tıp tanınmakla birlikte henüz sağlık sisteminin tüm alanlarıyla bütünleşmemiştir. Örnek olarak ABD, Kanada, Japonya, Almanya, İngiltere, Avustralya, Hindistan ve Norveç verilebilir.
3. Tolere eden sistem: Türkiye ve İtalya’da olduğu gibi ulusal sağlık sistemi tamamen allopatik tıba dayalıdır. Ancak bazı geleneksel tıp uygulamalarına kanunla izin verilebilmektedir.

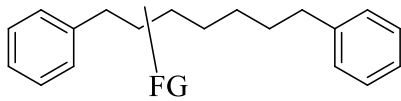
Dünyadaki en yaygın geleneksel tıp sistemleri, Geleneksel Çin Tıbbı (GÇT), Kampo, Ayurveda, Yunani ve Kiropraktik sistemlerdir.

Geleneksel Çin Tıbbının kökeni 4000 yıl önceye dayanır. Bu tıbbın temeli ‘bedenin bütünlüğü’ ve anlayışında vücudu doğayla ayrılmaz bir bütün olarak gören bütüncül bir bakış açısı vardır. Geçmişten günümüze ulaşan altı binden fazla yazılı kayıt, Çinli doktorların tıp alanındaki klinik deneyimlerinin ve teorik çalışmalarının binlerce yıl öncesine dayandığını göstermektedir. Tarım, tıp ve eczacılığın babası olarak kabul edilen Çin’li Shen Nong’un MÖ 3000’de yüzlerce tıbbi bitkiyi tattığını ifade eden kayıtlar vardır” [1].

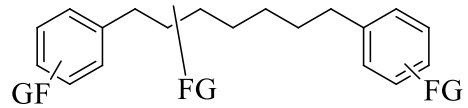
Bu çalışmada sentezi hedeflenen diarilheptanoid yapılu bileşikler geleneksel Çin tıbbı ve Asya ve Uzak Doğu halk tıbbında tedavi amacıyla yaygın kullanım bulan bitkilerden izole edilen bileşiklerdir.

1.2. Diarilheptanoidler

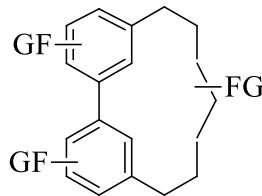
Diarilheptanoidler, 1,7-difenilheptan iskeleti taşıyan doğal bileşiklerdir ve Ar-C₇-Ar yapısına sahiptirler. Doğada 400'ten fazla diarilheptanoid bilinmektedir. Bu bileşiklerde iki aril halkası, yedi karbonlu zincir ile birbirine bağlanmıştır. Diarilheptanoidler, biyosentetik olarak fenilalaninden sentezlenirler ve birçok bitkide sekonder metabolit olarak bulunurlar. Diarilheptanoidler kimyasal yapılarına göre 5 ana gruba ayrılmıştır. Bunlar, fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler, fenolik lineer diarilheptanoidler, makrosiklik biarilheptanoidler, makrosiklik diaril eter heptanoidler ve 7 karbon zinciri halkalaşmış diarilheptanoidlerdir [2].



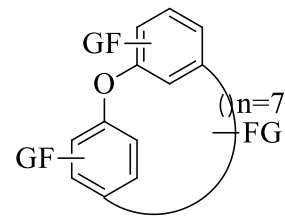
fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler



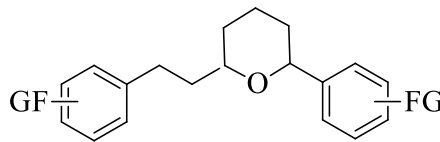
fenolik lineer diarilheptanoidler



makrosiklik biarilheptanoidler



makrosiklik eter diarilheptanoidler



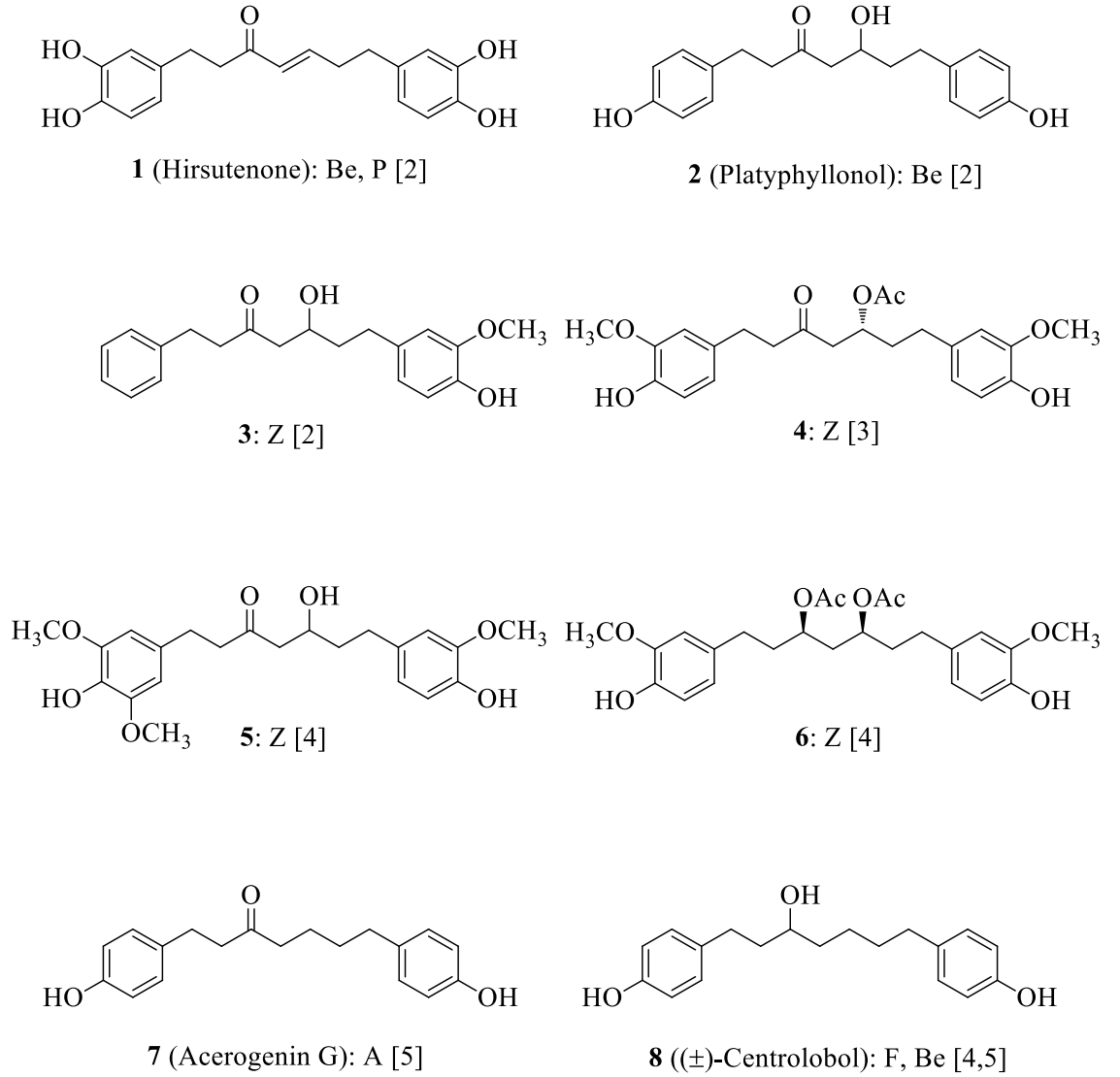
C₇ zinciri halkalasmis diarilheptanoidler

FG= Fonksiyonel Gruplar

Şekil 1.1. Diarilheptanoidlerin sınıflandırılması

1.2.1. Fenolik Lineer Diarilheptanoidler

Fenolik lineer diarilheptanoidler kurkuminoid ismiyle de tanımlanmaktadır. Diğer gruplara göre en büyük alt grubu oluşturmaktadır. Bilinen ilk üyesi Kurkumin'dir. Bu diarilheptanoidlerin çoğu *Zingiberaceae* ve *Betulaceae* bitki ailelerinden ve daha az sayıda *Fabaceae*, *Pinaceae*, *Rhoipteleaceae* ve *Aceraceae* ailelerinden izole edilmiştir. Aril halkalarında sübstitüentler bulunur ve bu iki halka arasındaki 7 karbon bir zincir oluşturur. Heptan zincirindeki oksijenler başta C-3 olmak üzere C-5 ve bazen de C-2 ve C-7 karbonlarında bulunur ve bu zincirde 1, 2 veya 3 çift bağ da görülmüştür [2]. Bu bileşiklerin bazı örnekleri Şekil 1.2'de görülmektedir.

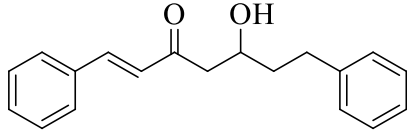


Şekil 1.2. Doğadan izole edilen bazı fenolik lineer diarilheptanoidler ve kaynakları
 A= *Aceraceae*; Be= *Betulaceae*; F= *Fabaceae*; P= *Pinaceae*; Z= *Zingiberaceae*

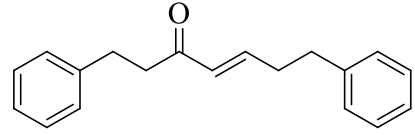
1.2.2. Fenolik Olmayan Lineer Diarilheptanoidler

Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlerin ilk üyesi yashabushiketol'dır. Bu alt grup, sadece *Zingiberaceae* ve *Betulaceae* bitki ailelerinden izole edilmiştir. Aril halkalarında süstituentler yoktur ve fenolik diarilheptanoidler gibi bu iki halka arasındaki 7 karbon, düz bir zincir oluşturur. Genellikle heptan zincirinin üçüncü karbonu oksijen fonksiyonel grubuna sahiptir. Daha fazla oksijenleme bu zincirde 1 veya 5 numaralı

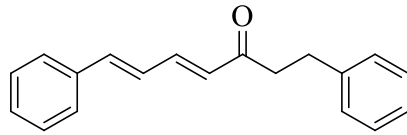
karbondan olur ve bu zincirde çift bağlar da görülmüştür [2]. Bu bileşiklerin bazı örnekleri Şekil 1.3'te görülmektedir.



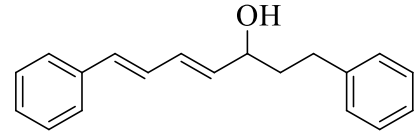
9 (Yashabushiketol): Z [2]



10: Be, Z [2]



11 (Alnustone): Z [2]

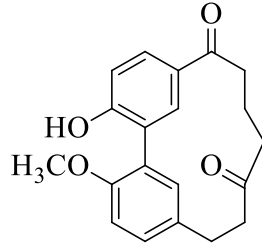


12: Z [2]

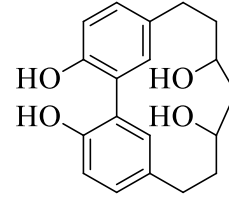
Şekil 1.3. Doğadan izole edilen bazı fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler

1.2.3. Makrosiklik Biarilheptanoidler

Makrosiklik biarilheptanoidler *Aceraceae*, *Betulaceae*, *Myricaceae*, *Rhoipteleaceae* ve *Zingiberaceae* bitki ailelerinden izole edilmiştir [2]. Bu bileşiklerin bazı örnekleri Şekil 1.4'te görülmektedir.



13: Be [2]

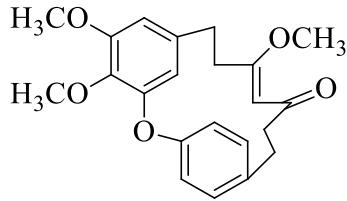


14 (Alnusdiol): Be [2]

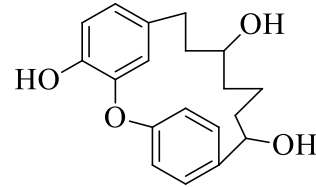
Şekil 1.4. Doğadan izole edilen bazı makrosiklik biarilheptanoidler

1.2.4. Makrosiklik Diaril Eter Heptanoidler

Makrosiklik diaril eter heptanoidler bugüne kadar *Aceraceae*, *Betulaceae*, *Burseraceae*, *Juglandaceae* ve *Myricaceae* bitki ailelerinden izole edilmiştir [2]. Bu bileşiklerin bazı örnekleri Şekil 1.5'te görülmektedir.



15 (Garuganin III): Bu [2]



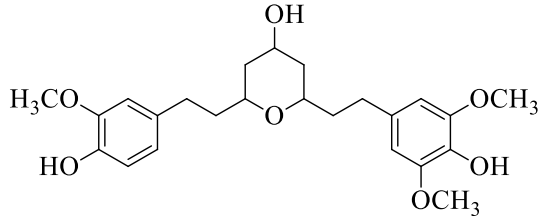
16 ((-)-Maximowiczol A): Be [2]

Şekil 1.5. Doğadan izole edilen bazı makrosiklik diaril eter heptanoidler
Bu: *Burseraceae*

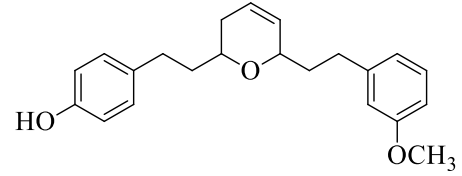
1.2.5. Sıra Dışı Diarilheptanoidler

Sıra dışı diarilheptanoidler veya diğer ismiyle 7 karbon zinciri halkalaşmış diarilheptanoidler en küçük alt gruplardır. 1993 yılına kadar bu tipden sadece 5 diarilheptanoid tanımlanmıştır. Bu grup *Fabaceae*, *Rhoipteleaceae* ve *Zingiberaceae*

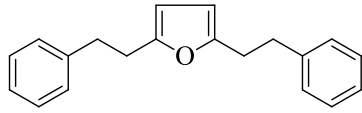
bitki ailelerinden izole edilmiştir [2]. Bu bileşiklerin bazı örnekleri Şekil 1.6'da görülmektedir.



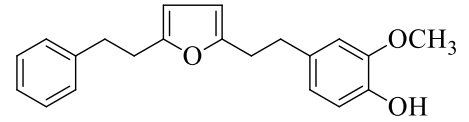
17: Z [2]



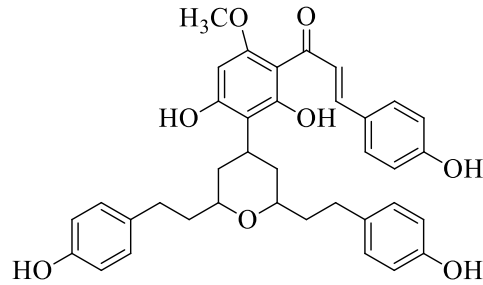
18: Z [2]



19: Z [6]



20 (Alpinoid D): Z [6]



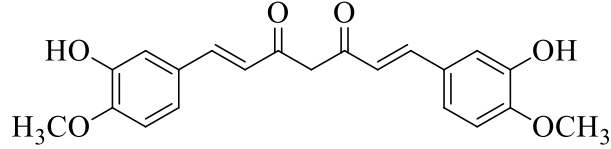
21 (Calyxin F): Z [2]

Şekil 1.6. Doğadan izole edilen bazı sıra dışı diarilheptanoidler

1.3. Kurkumin

Doğadan izole edilen ilk diarilheptanoid, turuncu renkli kurkumin (turmerik)'dir. Bu madde *Curcuma longa* (*Zingiberaceae*)'da bol miktarda vardır. İlk kez Vogel tarafından 1815 yılında izole edilmiş, Milobedzka tarafından 1910 yılında yapısı belirlenmiş ve ilk sentezi 1913 yılında Lampe ve Milobedzka tarafından yapılmıştır [7].

Kurkumin anti-enflamatuar [8], anti-kanser [8], anti-HIV [8], anti-oksidan [9], yüksek derecede uyarılmış ROS ve NO üretimini inhibe edici [9] gibi geniş biyolojik aktivitelere sahiptir.



Kurkumin (22)

Şekil 1.7. Kurkumin (22)'nin açık yapısı

Diarylheptanoidler giderek artan şekilde anti-tümör ve sitotoksik [10], östrojenik [10], leishmanicidal [10], melanojenez [10], hepatoprotektif [10], nöro-koruyucu [10], anti-enflamatuar [10, 11], anti-oksidan [10, 11], anti-proliferatif [11], anti-emetik [11], anti-heptatoksik [11], 5 α -redüktaz inhibisyonu [11], pankreatik lipaz etkinliklerin önleyici [11] özellikleri gibi sayısız fizyolojik aktivitelerine istinaden potansiyel terapötik maddeler olarak kabul edilmektedir.

Bugüne kadar diarylheptanoidler *Zingeraceae*, *Betulaceae*, *Casuarinaceae*, *Myricaceae*, *Leguminosae*, *Aceraceae* ve *Fabaceae* familyalarında bulunmuştur. Birçoğu da *Zingeraceae* ve *Betulaceae* bitki ailesinden ve özellikle *Zingiber*, *Curcuma* (turmerik), *Alpinia*, *Alnus* ve *Myrica* cinslerden izole edilmiştir [10].

1.4. *Zingeraceae* Familyası

Zingiberaceae en büyük bitki ailelerinden biridir. Birçok türü, önemli süs bitkileri, baharatlar ya da şifalı bitkilerdir. Türkçe ismi Zencefil ailesidir. Çiçekli, aromalı ve çok yıllık otlardır. Çoğunlukla nemli ve gölgeli yerlerde yetişir. Tropikal bölgelerde (Afrika, Amerika ve Asya) yetişmektedir. Anavatan Güney Doğu Asya'dadır. En çok bulunduğu yer Malaysian bölgesi (Endonezya, Malezya, Singapur, Brunei, Filipinler ve Papua

Yeni Gine) olduğu görülmüştür. *Zingiberaceae* ailesinin taksonomik çalışması ilk olarak Kai Larsen (1980) tarafından incelenmiştir. Bu aile 52 cins ve 1300'den fazla türden oluşur [12].

Alpinia officinarum Hance, Türkçe ismiyle Havlıcan, *Zingeraceae* bitki ailesinin bir türüdür. *Alpinia officinarum* Hance, Çin'in Hainan ve Guangdong eyaletlerinde (Çin'in güneyinde) yaygın olarak yetiştirilmektedir [11]. Çin'de bu bitkinin 46 cinsi vardır ve yaklaşık 1000 yıldır Avrupa ve Çin'de baharat ve aynı zamanda bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır [11, 13].

Alpinia officinarum Hance'ın köksapı Çin'de Galanga ismiyle geçmektedir [11]. Bu rizom keskin bir aromatik baharattır. Mide ve bağırsak ağrılarında, soğuk algınlığı tedavisinde, dolaşım sistemi canlandırıcı ve şişliği azaltmak için Çin'de geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır [11]. Farmakolojik çalışmalar, bu bitkinin anti-enflamatuar [13], anti-oksidan [13], anti-kanser [13], anti-emetik [13], anti-proliferatif [13], anti-ülser [14], anti-ishal [14], anti-trombotik [14], ağrı kesici [14] ve safra söktürücü [14] etkiler sergilediğini ortaya çıkarmıştır. Fitokimyasal çalışmalar, bu bitkinin bileşiminde diarilheptanoidler, flavonoidler ve uçucu yağların bulunduğunu göstermiştir. Bu bitkiden çeşitli diarilheptanoidler izole edilmiştir [13].

1.5. *Betulaceae* Familyası

Betulaceae familyası 6 cins (*Alnus* Miller, *Betula* L, *Corylus* L, *Carpinus* L, *Ostrya* Scop, *Ostryopsis* Decne) ve yaklaşık 130 tür içerir [15].

Betulaceae Türkçede Huşgiller adıyla tanımlanır. Bu familyanın birçok üyesi kuzey yarım kürenin ılıman bölgelerinde yaygın bir şekilde görülmektedir [15].

Kurkumin, *Alnus* türlerinin en iyi bilinen bileşimidir. Bununla birlikte yashabushiketol ve dihidroyashabushiketol, *Alnus* türlerinden ilk izole edilmiş diğer iki diarilheptanoid

bileşikleridir. O zamandan beri, birçok diarilheptanoid bileşiği ilgili türlerden izole edilmiştir [16].

Betula platphylla Japonica (*Betulaceae*) genellikle Kore, Japon, Çin, Sahalin ve Siberya'da bulunur. Bu ağaç çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Kabuğu ve öz suyu bitkisel ilaç olarak kullanılmaktadır. *B. platphylla Japonica*'nin kabuğu, artritis, nefritis, dermatitis ve bronchitis gibi çeşitli enflamatuvar hastalıklarda kullanılmaktadır. Son zamanlarda bu bitkinin anti-kanser, anti-arthritis ve hepatoprotektif özellikleri rapor edilmiştir [17].

1.6. Diarilheptanoidlerin Bazı Biyoaktiviteleri

1.6.1. Kemik hastalıklarında

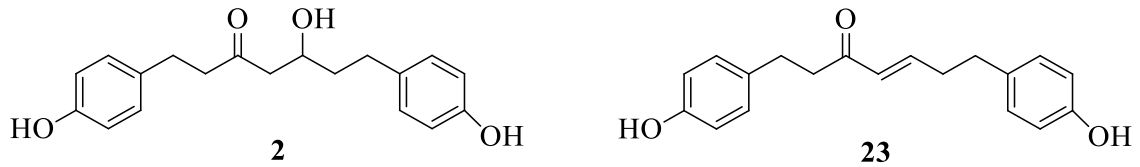
Osteoporosis ve periodontitis gibi kemik hastalıkları, kemik yenilemede dengesizlik sonucunda meydana çıkmaktadır. Bu da kemik oluşumuna göre aşırı kemik erimesi nedeniyle açıklanır. Kemik hastalıklarının farmakolojik tedavisi için iki kategori vardır: osteoblast farklılaşması ve kemik erimesini inhibe eden anti emici maddeler ve osteoblast farklılaşmasını ve kemik oluşumunu teşvik eden anabolik maddeler. Yonezawa *et al.* tarafından yapılan araştırmada *Acer nikoense*'den izole edilen doğal siklik diaril eter heptanoidlerin anabolik ajanlar oldukları görülmüştür [18].

1.6.2. Alzheimer hastalığında

Bazı diarilheptanoidler Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklar için yoğun araştırma çabalarının odağı olmuştur. Lee *et al.* tarafından yapılan araştırmada bu bileşiklerin nöronal hücre ölümünü inhibe ederek bir nörodejenerasyonu önleyebileceği rapor edilmiştir [19].

1.6.3. Sıtma ve Afrika uyku hastalıklarında

Afrikadaki sahra altı bölgelerindeki en ciddi sağlık problemlerinden biri sıtmadır. Halkın % 74'ü güçlü endemik hastalık bölgelerinde % 18'i de epidemik sahalarda yaşarlar. Tropikal bölgelerde yaşayan yaklaşık 3 milyar insandan her yıl 600 milyon civarında kişi sıtmaya maruz kalır. Afrika halk sağlığının önemli hastalıklarından biri de parazitten kaynaklanan bir hastalık olan Afrika uyku hastalığıdır (Human African Trypanosomiasis). Bu hastalık beyin içinde meninks bölgesinde küçükparazitlerin üremesiyle oluşmaktadır. Hastalığın tedavisi ve kontrolü tripanozit ilaçların kullanılması ile sağlanmaktadır. Lagnika *et al.* tarafından *Schrankia Leptocarpa* DC. (Mimosaceae) bitkisinden izole edilen ve aşağıda formülleri verilen diarilheptanoidlerin bu iki hastalığa karşı önemli oranda aktivite gösterdiği belirlenmiştir [20].



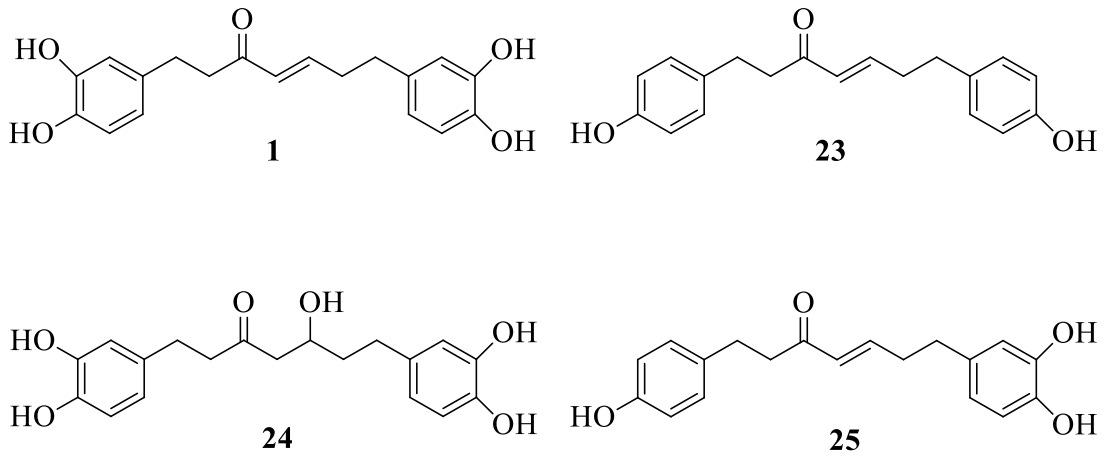
Şekil 1.8. Sıtma ve Afrika uyku hastalıklarına karşı aktif iki diarilheptanoid

1.6.4. Grip hastalığında

Grip (influenza), mevsim değişiklikleri ile oluşur ve kış aylarında salgın zirvesine ulaşır ve her yıl dünya çapında birçok kişiyi öldürür. Bugüne kadar, grip tedavisinde ancak amantidin, rimantadin, zanamivir, tamiflu ve ribavirin gibi birkaç organik bileşik kullanılmıştır. Bununla birlikte, influenza virüsleri hızla ilaca karşı direnç oluşturur. Bundan dolayı, yeni grip ilaçlarının geliştirilmesi gerekmektedir. *Alnus japonica* Steud (*Betulaceae*), Doğu Asya'nın yerel tıbbında grip, ateş, kanama, ishal ve alkol tedavisi için kullanılmaktadır. Tung *et al.* tarafından yapılan araştırmada *A. Japonica* Steud'den izole edilen diarilheptanoid bileşiklerinin gribe karşı orta düzeyde aktif olduğu belirlenmiştir [21].

1.6.5. Lenfatik filaryaz hastalığında

Lenfatik filaryaz, parazitlerin neden olduğu bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) en az 73 ülkede 120 milyon kişinin, lenfatik filaryaz'dan etkilendiği ve endemik bölgelerde yaşayan 1.1 milyar insanın enfeksiyon riski altında olduğunu bildirmektedir. Mevcut anti-filarial ilaçlar dietilkarbamazin (DEC), ivermektin ve albendazol içerir ve insanlarda filaryaz kontrolü için kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan dietilkarbamazin ve ivermektin, mikrofilarisidal olup, yetişkin parazitler üzerinde etkisiz veya sınırlı bir etkiye sahiptirler. Gerçi, halen geliştirme aşamasında olan moksidektin ilacı hayvan deneylerinde umut verici olarak görülmektedir. Yetişkin filarial parazitleri ortadan kaldırma yeteneğine sahip yeni ajanlara acilen ihtiyaç duyulmaktadır. *Alnus Nepalensis* (*Betulaceae*), bir actinorhizal ağaçtır. Bu bitki Doğu ve Kuzeydoğu Hindistan'ın dağlık bölgelerinde bulunur ve 4 önemli diarilheptanoid içerir (**1**, **23**, **24** ve **25**). Yadav *et al.* tarafından yetişkin parazitler üzerinde yapılan araştırma bu diarilheptanoidlerin umut verici anti-filarial aktiviteye sahip olduklarını göstermektedir (Şekil 1.9) [22].

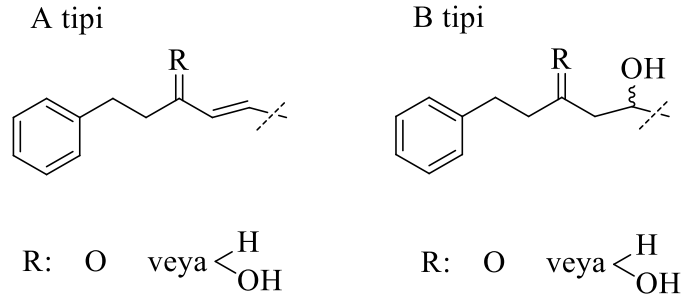


Şekil 1.9. Lenfatik filaryaz hastalığına karşı aktif dört diarilheptanoid

1.6.6. Anti-emetik aktivite gösteren diarilheptanoidler

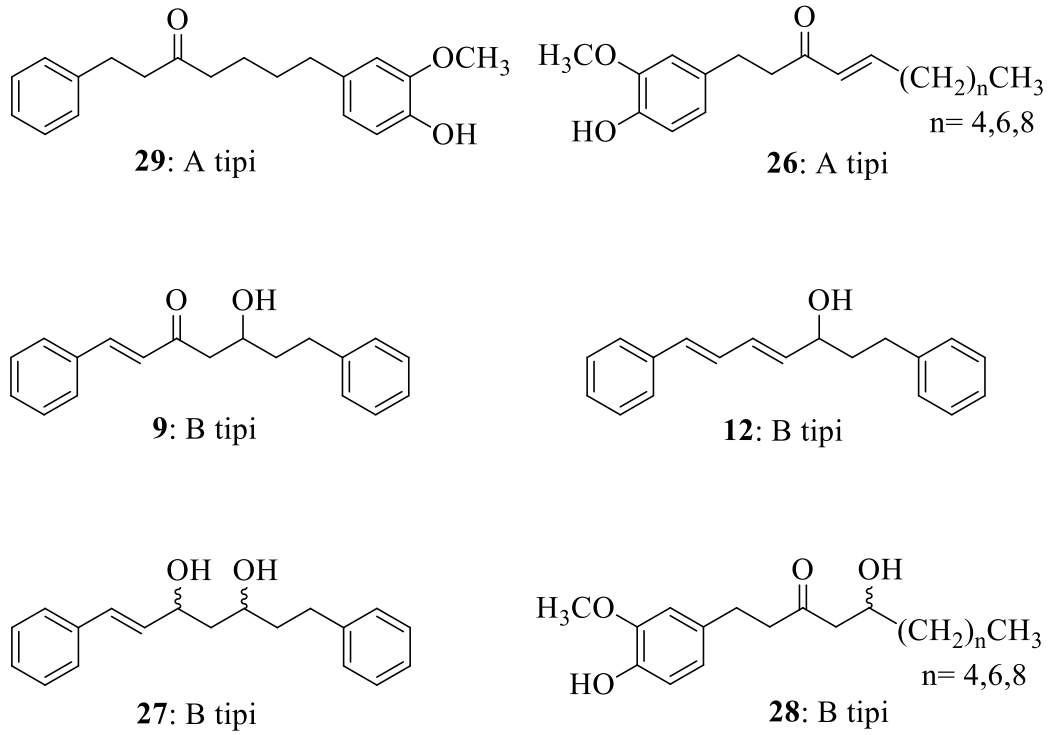
Anti-kanser maddeler genellikle yan etkilere sahip olup bulantı ve kusmaya neden olurlar. Bazı geleneksel Çin bitkisel ilaçlarının anti-emetik özellikleri bilinmektedir.

Alpinia türleri anti-emetik (kusma önleyici) maddeler içerir ve aynı zamanda mide hastalıklarının tedavisi için kullanılmaktadırlar. Anti-emetik olarak aktif diarilheptanoidler kendi yapısı içinde benzer fonksiyonel grupları sergilerler. Şekil 1.10'da görüldüğü gibi bu fonksiyonel grupları içeren diarilheptanoidler A veya B tipi yapılarındadır. A ve B tipi fonksiyonel yapıları, anti-emetik aktivitesi gösteren bileşiklerin temel yapı birimleridir. Yang *et al.* *Alpinia katsumadai*'nin anti-emetik maddelerinin büyük çoğunluğunun diarilheptanoid yapıları olduğunu göstermişlerdir [23].



Şekil 1.10. Diarilheptanoidleri anti-emetik aktif yapan A ve B tipi fonksiyonel gruplar

2009 yılında Yang ve grubu tarafından yapılan çalışmalarda A ve B fonksiyonelleri olan ve anti-emetik aktivite gösteren diarilheptanoid örnekleri verilmiştir (Şekil 1.11) [23].

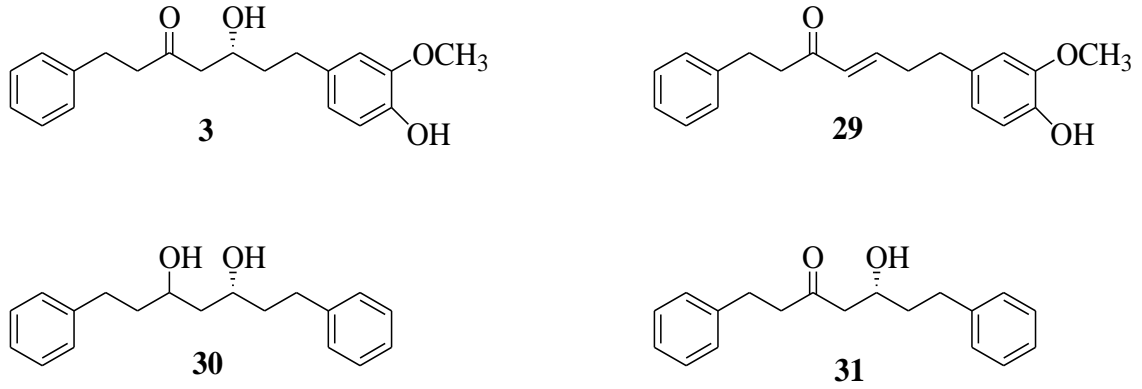


Şekil 1.11. A ve B tipi fonksiyonel yapıları olan anti-emetik aktivitesi gösteren diarilheptanoidler

1.6.7. Melanogenesis inhibitörü diarilheptanoidler

Melanin üretimi derinin renklenmesinden sorumlu olup üretilen melanin pigmentleri güneşin UV ışınlarına karşı büyük bir koruma sağlar. Melanin biyosentezi karmaşık bir seri enzimatik ve kimyasal reaksiyonlarla yürür. Bu sentezler tirozinaz enzimi vasıtasıyla tirozinin dopakinona dönüşümüyle başlar. Böylece melanin biyosentezinde bu enzim kataliziyle yürüyen basamak hız belirleyici adımı oluşturur. Bu tirozinaz süreci melanin pigmentlerinin anormal derecede oluşmasından sorumludur (hiper pigmentasyon). Melanin pigmentlerinin aşırı bir şekilde birikmesi melanogenesis olarak adlandırılır ve birçok yan rahatsızlığa neden olduğu için istenmeyen bir durumdur. Bu yüzden tirozinaz inhibitörleri kozmetik ürünlerinin önemli bileşenleridir ve hiper pigmentasyon tedavisinde kullanılırlar [24].

Matsuda *et al.* tarafından yapılan çalışma, *Alpinia officinarum* Hance'dan izole edilen diarilheptanoidlerin, melanogenesis üreten hücreler üzerinde inhibe edici etkileri olduğunu göstermektedir. Bu bitkide dört diarilheptanoid bulunmaktadır. Bunların arasında **29** bileşiği melanom'a karşı daha çok aktivite göstermektedir. Bu da 2 pozisyonunda bir enon kısmı ve 6 da 2,3-çift bağın olması daha güçlü aktivitesi için önemlidir. Şekil 1.12'de melanogenesis inhibitör aktivitesi gösteren dört diarilheptanoid örnek verilmiştir [24].



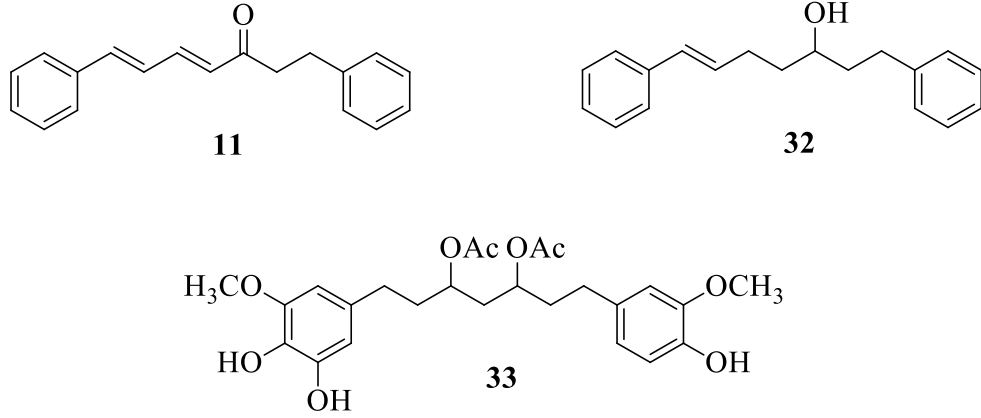
Şekil 1.12. Melanoma hastalığına karşı aktif dört diarilheptanoid

1.6.8. Anti-oksidatif diarilheptanoidler

Şimdiye kadar birçok doğal kaynakları olan anti-oksidanlar, oksidatif stres kaynaklı hastalıklara karşı korumak için kullanılır. Bu anti-oksidanların içinde bazı diarilheptanoidler de yer almaktadır [25].

Sürekli oksidantların maruziyetinde kalan göz retinası zarar görür. Anti-oksidanlar retinadaki hücre hasarlarına karşı doğal bir savunma sağlar. Karatenoidler, vitamin C ve E gibi bazı anti-oksidantlar diyetle kullanıldığı zaman bu hastalıkların ilerlemesini azaltır. Bunun yanında Jitsanong ve grubu [25] tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada aşağıdaki diarilheptanoidlerinin (**11** ve **32**) güçlü anti-oksidatif aktiviteler olduklarını göstermişlerdir.

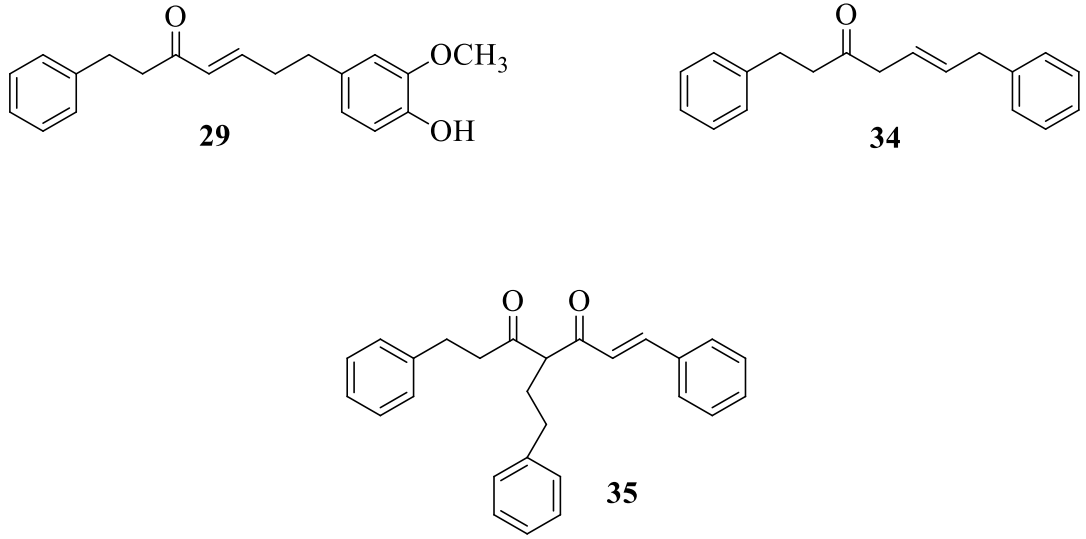
Zhau *et al.* [26] 2007 yılında **33** diarilheptanoidin, anyon radikal süperoksidlere karşı güçlü anti-oksidan olduğunu bildirmişlerdir.



Şekil 1.13. Aktif anti-oksitatif diarilheptanoidler

1.6.9. Anti-bakteriyel diarilheptanoidler

Zhang *et al.* *Alpinia officinarum* Hance'ın rizomlarından yaptıkları ekstraksiyon sonucu 13 tane diarilheptanoid izole etmişler ve bu bileşiklerin hepsinin *Helicobacter pylori*'ye karşı aktif olduklarını göstermişler. Aşağıdaki diarilheptanoidlerin güçlü anti-bakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir [13].

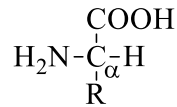


Şekil 1.14. Anti-bakteriyel diarilheptanoidler

1.7. Amino Asitler

İlk defa 1820 yılında Emil Fischer tarafından iki amino asit (glisin ve lösin) jelatinden izole edildi [27]. Amino asitler proteinleri oluşturan temel yapı taşlarıdır [28]. Doğada bakteriden insana kadar tüm proteinler 20 farklı amino asitten meydana gelir [28].

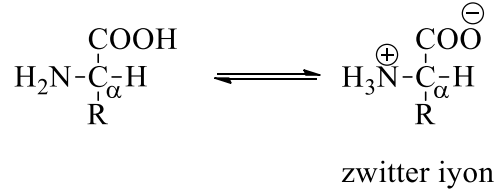
Amino asitlerde bir kiral C atomuna bir H, bir karboksil grup (-COOH), bir amino grup (-NH₂) ve bir de değişken yan grup bağlıdır. Bu R grubu her hangi bir yapıyı ifade etmektedir [28].



Şekil 1.15. Bir amino asit'in genel yapısı

Amino asitler, hem bir asit (-COOH) hem de bir baz grubuna (-NH₂) sahip olduklarından, nötral pH'larda zwitter (dipolar) iyon şeklinde veya diğer bir ifade ile iki kutuplu şekilde bulunurlar ve bundan dolayı amfolit bileşiklerdir [28]. Amino asitler,

zwitter iyon olduklarından dolayı su, asit ve bazlarda çözünürken organik çözücülerde çözünmezler [28].



Şekil 1.16. Bir amino asit'in zwitter iyonik genel yapısı

Erime noktaları yüksektir. Genellikle erime noktaları 200°C ve daha yukarıdadır [28].

Amino asitler D- veya L- formunda olabilir. Eğer amino asitte kiral C atomuna bağlı olan -NH₂ grubu solda ise L- sağda ise D- şeklinde adlandırılır.



Şekil 1.17. Bir amino asit'in D- ve L-şeklinin genel yapısı

Protein yapılarına sadece L-amino asitler katılırlar. D-amino asitler ise genellikle bakterilerin hücre duvarlarında bulunurlar [28].

1.8. β -Siyanoalanin

Siyanür iyonu şaşırtıcı bir şekilde doğanın her yerinde bulunan bir bileşiktir. Hem insan tarafından hem de doğal kaynaklardan üretilir.

Plastik ve kauçuk sentezi, galvanik ve çelik üretimi, mücevher ve kıymetli metallerin ekstraksiyonu, alüminyum endüstrilerinde üretilen gazdan oluşabilir.

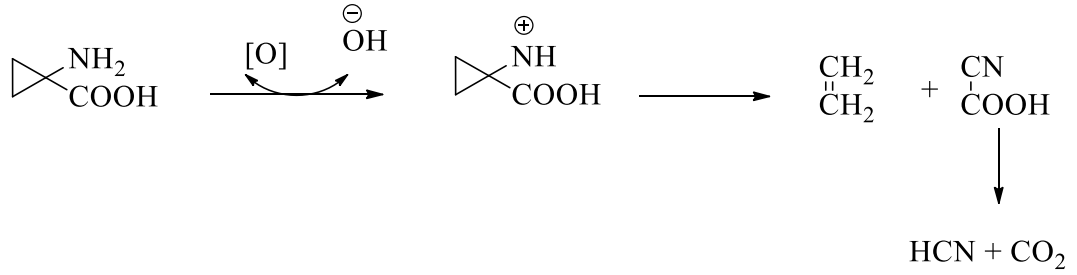
Toprak bakterileri ve mantarlar siyanürün en yaygın doğal kaynakları arasında yer alırlar. Orman yangınları aminoasitler ve dikarboksilik asitlerin eksik yanmaları nedeniyle siyanür üretiminin önemli bir kaynağıdır. Siyanür, atmosfere gitse de, en sonunda bütün bu siyanürler okyanuslarda toplanmaktadır. Deniz altı bitkilerinin de siyanür ürettikleri bilinmektedir [29].

Yüz yıllardan beri Hindistan ve Akdeniz'in bazı bölgelerinde gıda kıtlığının olduğu zamanlarda gıda olarak yabancı bezelyelerin aşırı miktarda tüketilmesi durumunda nörolojik etkiler gözlenmiştir. Klinik olarak nörolatirizm olarak bilinen bu durum başlıca erkeklerde görünür ve asabilik, halsizlik, kasılmalar, ayak kaslarında sertleşme ve bazı durumlarda bunları takiben ölüm gerçekleşir. Bu durumun bir gıda eksikliğinden ve bu yabancı bezelyelerdeki bir norotoksinden kaynaklandığı düşünülüyordu. Bu etken maddenin izole edilmesi için pek çok çalışmalar yapıldı ve etken maddenin β -N-(γ -L-glutamil)-aminopropionitril) ve aktif kısmının da β -amino-propionitril olduğu ortaya çıkarıldı. Şimdi biz bu rahatsızlıkların sebebinin L- α , γ -diaminobütirik asit ve β -siyano-L-alanin olduğunu biliyoruz [30].

Etilen bitkilerin büyümesinde ve gelişmesinde rol alan, tohumun yaprak ve meyveye dönüşmesindeki birçok önemli olayı düzenleyen bir bitki hormonudur. Etilen bir bitkide enzimatik dönüşmelerin sonucunda aşağıda görüldüğü gibi yapılır [31]:

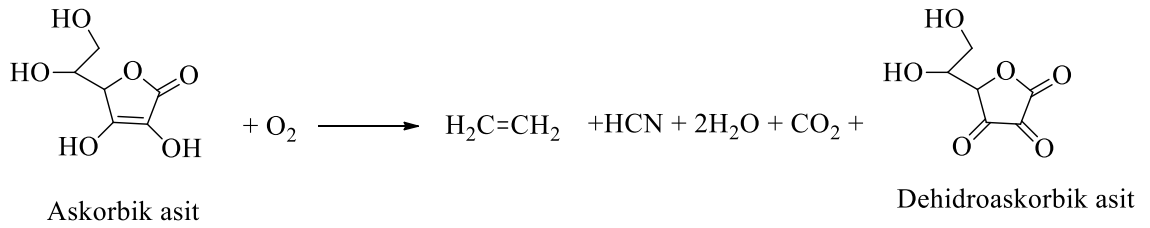
methionine \rightarrow S-adenosylmethionine \rightarrow 1-aminosiklopropan-1-karboksilik asit (ACC)
 \rightarrow etilen

Etilenle birlikte HCN de oluşur [31]:

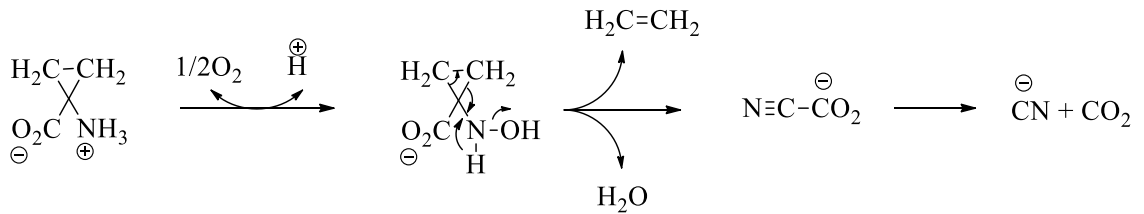


Şekil 1.18. Etilenin biyosentezi

HCN serbest olarak belirlenememesine rağmen oluşan HCN türevlerinin derişimi etilen derişimine eşit olduğu belirlendi [31]. Bu dönüşüm daha sonra Dong *et al.* tarafından da doğrulandı [32]. Dong *et al.* 1992 yılında yaptıkları bir çalışmada ACC oksidaz enzimini izole ederek askorbik asit ve Fe^{2+} beraberliğinde ACC ile tepkimesini incelemişler ve



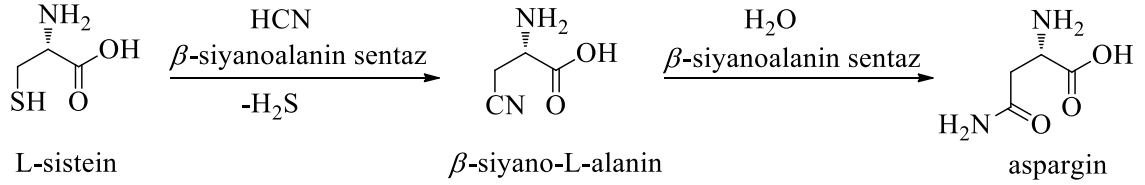
meydana geldiğini göstermişlerdir. Dong *et al.* tarafından ileri sürülen mekanizma aşağıdaki gibidir [32].



Şekil 1.19. Dong *et al.* tarafından ileri sürülen etilen biyosentezinin mekanizması

Bitkilerde etilenin biyosentezinde oluşan HCN'nin detoksifikasyonu için anahtar enzim β -siyanoalanin sentazdır. Bu enzim önce L-sistein ve hidrojen siyanürü β -siyanoalanin

ve hidrojen sülfüre [33] ve diğer biyolojik kademedede β -siyano-L-alanini asparagine [34] dönüşmesini katalizler:



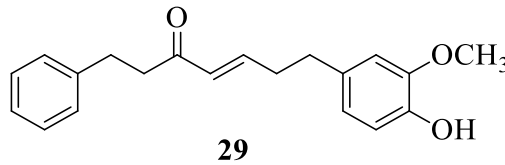
Şekil 1.20. Bitkilerde etilenin biyosentezinde oluşan HCN'nin detoksifikasyonu

İzotop etiketli β -siyanoalanin sentezleri genelde enzimatik tepkimelere dayanır. Harman ve Willhardt [35] siyano grubunda ^{14}C ve ^{15}N taşıyan β -Siyanoalanini immobilize edilmiş siyanoalanin sentaz (EC 4.4.1.9) aracılığıyla hazırlamışlardır. Willhardt *et al.* [36] ayrıca izotop etiketlenmiş sisteinin siyanürleştirilmesi ile β -siyanoalanin sentezi de gerçekleştirmişlerdir. Omura *et al.* [37] β -siyano-L-alanin sentaz enzimini kullanarak işaretli HCN ve O-asetil-L-serinin reaksiyonundan (^{11}C) β -siyanoalanin sentezlemişlerdir. Rohm ve Van Etten [38] $\text{AcNHC}(\text{COOH})\text{CH}_2^{13}\text{CN}$ bileşiğinin açilaz katalizörlüğünde hidorizi ile [^{13}C]-siyanoalanini elde etmişlerdir. Giza ve Ressler [39] kimyasal sentezle [^{14}C]-işaretli L- β -siyanoalanini sentezlemişlerdir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. (E)-7-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (29) Bileşiğinin Sentezi

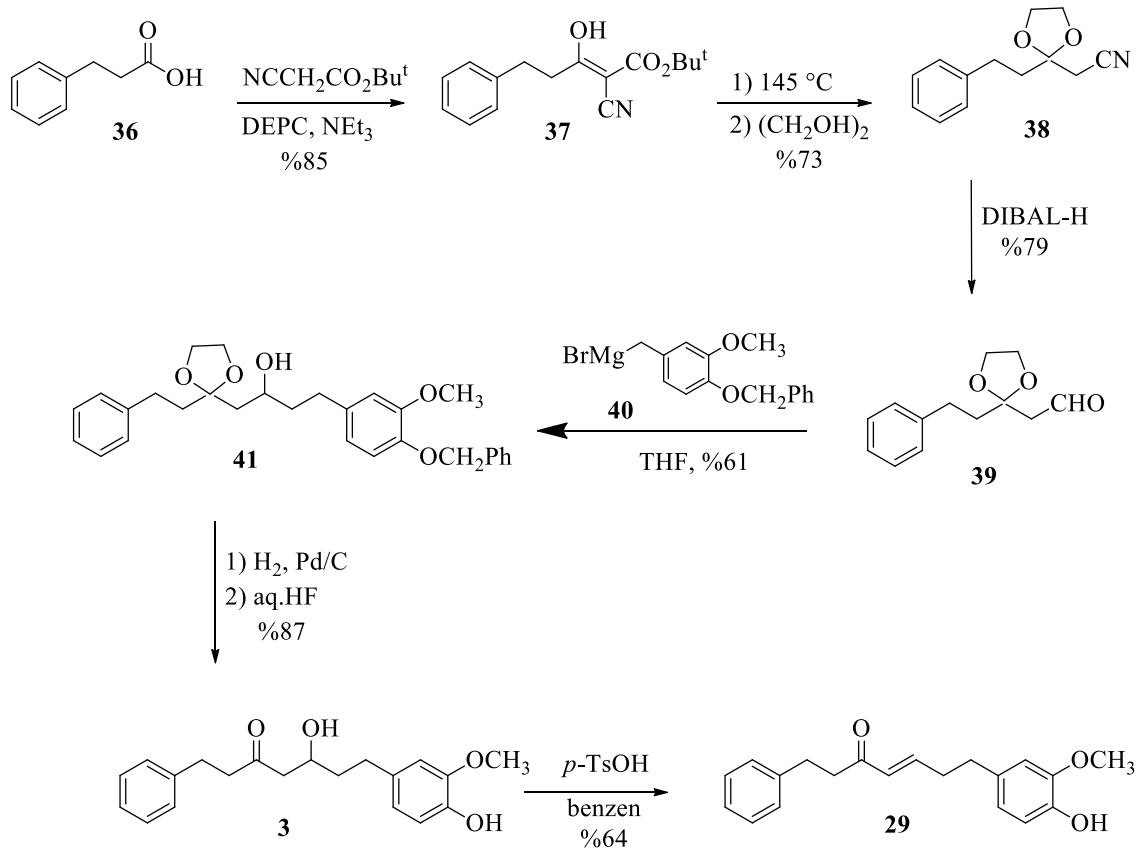
29 molekülü fenolik lineer diarilheptanoidler grubuna girer. Bu bileşik doğal kaynaklar *Zingiberaceae* ailesi, *Alpinia officinarum* türünden izole edilmiştir [2]. Bu bileşenin bazı biyoaktif özellikleri gözlenmiştir. Bu bileşiğin anti-bakteriyel [13], anti-emetik (kusma) ve mide ağrısı giderici [23], yüksek smelanogenesis inhibitörü [24], yüksek derecede uyarılmış nitrik oksit (NO) üretimini inhibe edici [40] özellikler rapor edilmiştir. Bu diarilheptanoidin sitotoksik [6] ve anti kanser [6, 23] etkileri de bilinmektedir. Sun *et al.* bir seri diarilheptanoid bileşiği ile yaptıkları sitotoksik aktivite araştırmasında benzen halkası üzerinde olan 3"-OCH₃ ve 4"-OH ya da alifatik zincirinde yalnızca bir karbonil (C-3) ve bir çift bağı (C-4/5) ihtiva eden diarilheptanoidlerin kuvvetli bir sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Onların araştırması sitotoksik aktivite yönünden incelenen 17 diarilheptanoid bileşiği arasında **29** molekülünün IMR-32 hücre hatlarına karşı en güçlü sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur. **29** molekülünün IC₅₀ değerleri (0.11 µM) yönünden Sisplatin ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu göstermiştir (28: 0.23 µM, cis-platin: 0.85 µM) [6].



29 molekülünün literatürdeki ilk ve tek toplam sentezi 1984 yılında Kato *et al.* tarafından yapılmıştır [41]:

3-Fenilpropanoik asit (**36**)'nın EtO₂P(O)CN (DEPC) içinde *tert*-bütil siyanoasetat (NCCH₂CO₂Bu^t) ile tepkimesinden **37** sentezlenmiştir. **37** bileşiğinin DMF

çözücüsünde etilen glikol (CH₂OH)₂ ile ısıtılması ile siyanoketal **38** elde edilmiştir ve bu bileşik diizobütilalüminyum hidrür (Bu₂ⁱAlH) ile indirgenerek **39**'a dönüştürülmüştür. Tetrahidrofuran (THF) içinde **39** ile (4-hidroksi-3-metoksifenil)magnezyum bromür (**40**)'in Grignard reaksiyonu sonucu β-ketol **41** elde edilmiştir. Koruyucu grubun çıkarılması ile (+/-)-5-hidroksi-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1-fenilheptan-3-on (**3**) bileşiği, **3**'ün de benzen içinde *p*-toluen sülfonik asit (*p*-TsOH) ile muamelesi ile α,β-doymamış keton **29** sentezlenmiştir. Böylece Kato'nun sentezinde doğal ürün **29**, 3-fenilpropanoik asitten çıkılarak 6 adımda % 16 verimle elde edilmiştir (Şekil 2.1) [41].



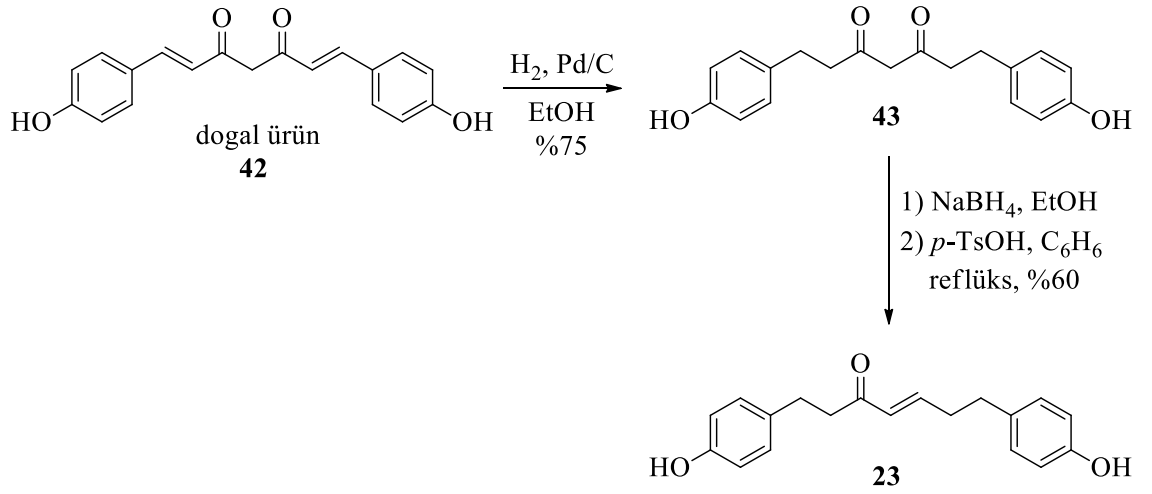
Şekil 2.1. Kato *et al.* (1984) [41] tarafından yapılan (*E*)-7-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**29**)'un sentezi

2.2. (E)-1,7-Bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (23) Bileşiminin Sentezi

Platyphyllenone adıyla bilinen **23** molekülü fenolik lineer diarilheptanoidler grubuna girer. Bu bileşik doğal kaynakları olan *Betulaceae* ailesi, *Betula platyphylla* ve *Betula japonica* türlerinden izole edilmiştir [2]. **23**'ün bazı önemli biyolojik özellikleri gözlenmiştir. Bileşimin anti-enflamatuar [16], orta düzeyde anti-gen [17], yüksek seviyede sıtma ve Afrika uyku hastalıklarının tedavisinde [20], önemli antioksidan [22], anti-filarial [22] ve hepatoprotektif etkileri [22], aceroside hidroliz ürünü olarak [42], lipid peroksidasyonu ile ilgili belirgin bir inhibitör aktivite [43], leyişmanyaz etkinlik [44], anti fibrotik [45] ve önemli ölçüde anti-adipojenik [46] özellikleri rapor edilmiştir. Bu diarilheptanoid bileşiği, sitotoksik etkiye de sahip olup A-549, DLD-1 ve WS1 hücre hatlarına karşı orta düzeyde sitotoksik aktivite göstermektedir. Bu diarilheptanoidin sitotoksik aktivitesi kanser hücrelerine karşı seçici değildir. Aynı zamanda sağlıklı hücrelerin büyümesini inhibe eder [47].

Diarilheptanoid **23**'ün yarı-sentetik bir sentezi literatürde bilinmekte olup Changtam *et al.* tarafından yapılmıştır [48]:

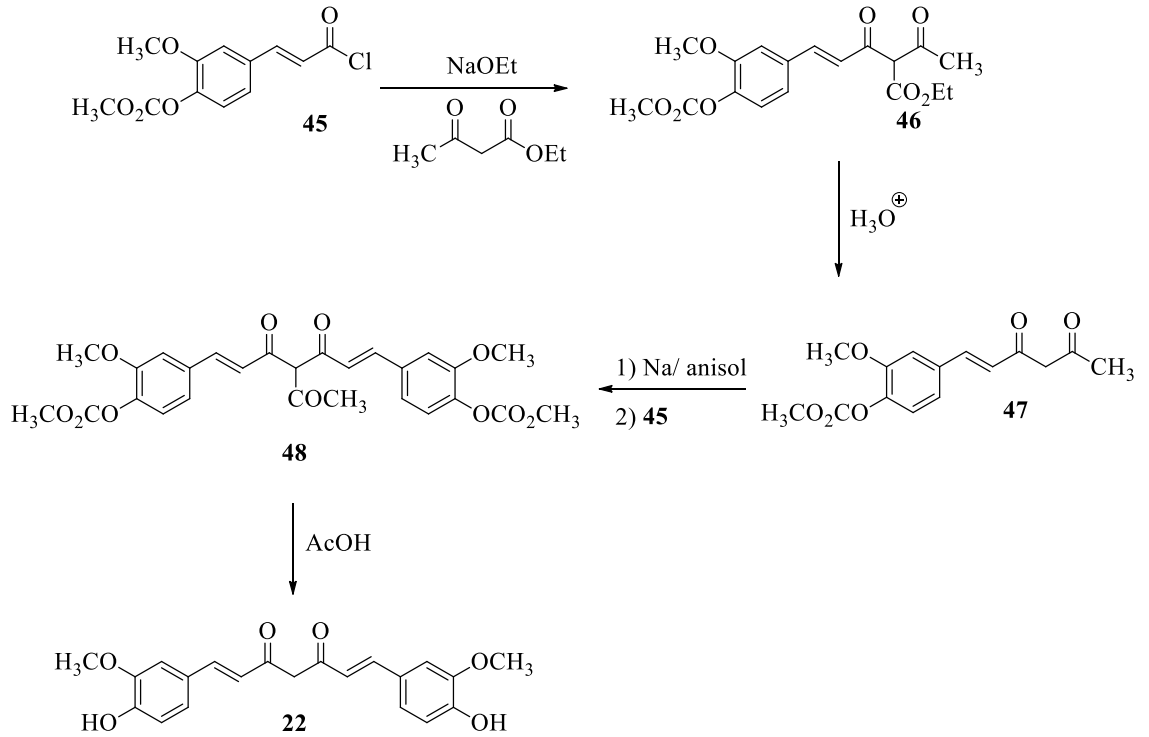
Changtam *et al.* bir doğal ürün olan **42**'den çıkarak üç adımda **23** bileşimin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu amaçla öncelikle kurkumin türevi olan (1*E*,6*E*)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-1,6-dien-3,5-dion (**42**), hidrojenasyon ile tetra hidro bileşiği olan 1,7-bis(4-hidroksifenil)heptan-3,5-dion (**43**)'e dönüştürülmüştür. **10** bileşiği sodyum borhidrür (NaBH₄) ile indirgenip, *p*-TsOH katalizörlüğünde su çıkarılarak α,β -doymamış keton **23** sentezlenmiştir (Şekil 2.2) [48].



Şekil 2.2. Changtam *et al.* (2010) [48] tarafından yapılan (*E*)-1,7-bis (4-hidroksifenil) hept-4-en-3-on (**23**)'ün sentezi

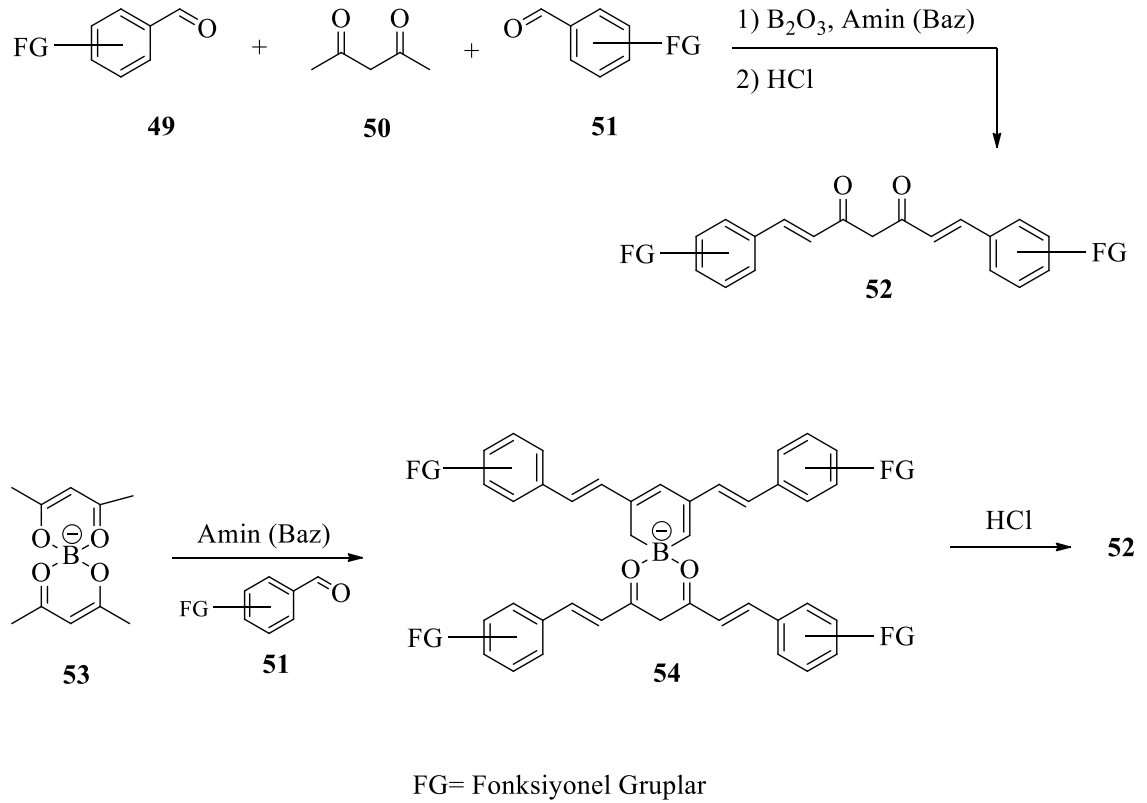
2.3. Kurkumin (**22**) ve Kurkuminoidlerin Sentezi

Daha önce bahsedildiği gibi kurkumin (**22**) doğadan izole edilen ilk diarilheptanoid bileşiğidir. Bundan dolayı kurkumin ve kurkuminoidlerin sentezleri üzerinde çok çalışma yapılmıştır. Kurkumin'in ilk sentezi Lampe ve Milobedzka tarafından yapılmıştır. Şekil 2.3'de görüldüğü gibi (*E*)-4-(3-kloro-3-oksoprop-1-enil)-2-metoksifenil metil karbonat (**45**) başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve etil 3-oksobütanoat ile birleştirilerek **46** bileşiği elde edilmiştir. **46** hidroliz edilmiş ve CO_2 gazı çıkarak **47** sentezlenmiş bazik ortamda çıkış maddesi (**45**) ile kondanze olarak **48** oluşmuş. **48**'i AcOH ile ısıtarak hedef bileşik yani kurkumin (**22**) sentezlenmiştir [7].



Şekil 2.3. Lampe ve Milobedzka (1913) [7] tarafından yapılan kurkumin (**22**)'nin ilk sentezi

Bugün kurkumin ve kurkuminoid bileşikleri 1+5+1 stratejisiyle tek adımda sentezlenebilmektedir. Strateji, aril gruplarının aynı olduğu **52** yapısındaki benzer kurkuminoidlerin sentezleri için uygulanır. Yöntemde asetilaseton (**50**), B_2O_3 , $\text{B}(\text{OR})_3$ ve bir amin bazı ile birlikte etkileştirilir ve 2 molar eşdeğer arilaldehit (**49**) ile kondenzasyon sonucu **52** genel formülüne sahip C-2 simetrik kurkuminoid bileşikler elde edilir. Tepkimenin bor kompleksleri **53** ve **54** üzerinden yürüdüğü önerilmektedir [49]. Bu yöntem C-2 simetrik **52** genel formülündeki bütün kurkuminoid bileşiklerinin sentezi için kullanılabilir. Kurkumin sentezinin pek çok modifikasyonu yapılmış olup mikrodalga destekli bir sentez yöntemi yakın zamanda Nicholos *et al.* tarafından tanımlanmıştır [50].

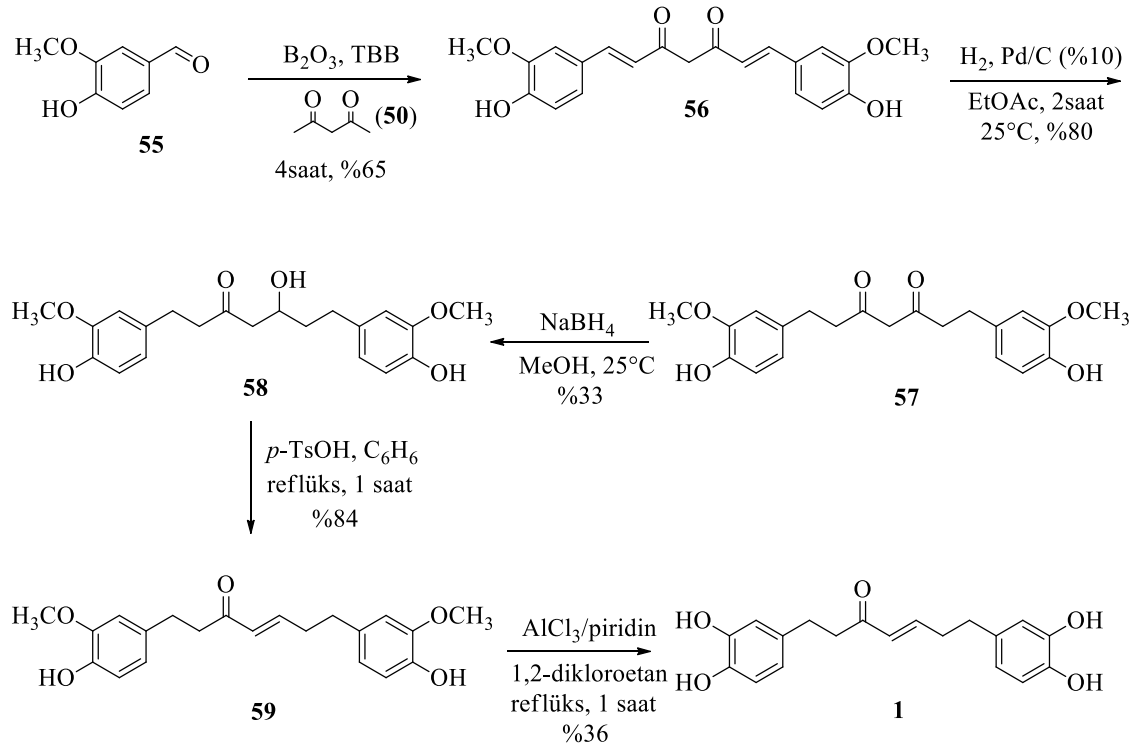


Şekil 2.4. Handler *et al.* (2007) [49] tarafından yapılan kurkuminoidlerin (**52**) sentezi

2.4. (*E*)-1,7-Bis(3,4-dihidroksifenil)hept-4-en-3-on (**1**) Bileşiğinin Sentezi

(*E*)-1,7-Bis(3,4-dihidroksifenil)hept-4-en-3-on (**1**) veya diğer ismiyle hirsutenon, fenolik lineer diarilheptanoidler grubuna girer ve genellikle *Betulaceae* ve *Pinaceae* bitki ailelerinde bulunur [2]. Bu doğal ürün anti-enflamatuar [16], anti filarial [22], anti-adipojenik [46], hepatoprotektif [51], anti-kanser [52] ve anti-bakteriyel [53] gibi dikkate değer biyolojik aktivitelere sahiptir. Yakın zamanda Leon-Gonzalez *et al.* tarafından yapılan bir araştırmada hirsutenon'un HT-29 kolon kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [54]. Hirsutenon'un bir sentezi 2001 yılında Venkateswarlu *et al.* tarafından 5 adımla gerçekleştirilmiştir. Bu sentezde çıkış maddesi olarak vanilin (**55**) kullanılmıştır. Vanilin'i pentan-2,4-dion (**50**) ile B_2O_3 ve tribütill borat varlığında 4 saat karıştırılarak kurkumin (**56**) % 65 verimle elde edilmiş ve **56** katalitik hidrojenasyon tepkimesi sonucunda % 80 verimle **57**'ye indirgenmiştir. **57**'yi sodyum borhidrür ($NaBH_4$) ile reaksiyona sokarak yapıda mevcut olan ketonların

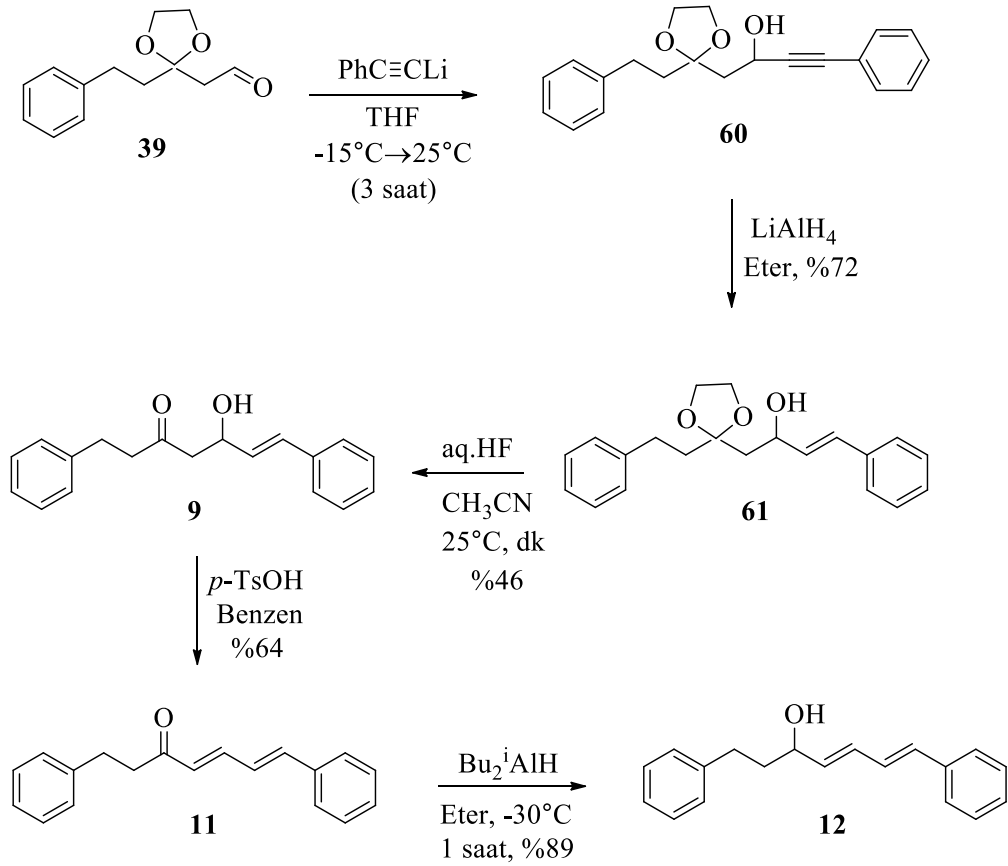
birisi alkole indirgenmiş ve keto-alkol **58** elde edilmiştir. Keto-alkol **58**, benzen (C_6H_6) içerisinde *p*-TsOH ile muamele edilerek α,β -doymamış sistemi oluşturulmuş ve **59** elde edilmiştir. **59**'un 1,2-dikloroetan içinde $AlCl_3$ /piridin ile demetilmesi sonucu hedeflenen **1**'in sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5) [53].



Şekil 2.5. Venkateswarlu *et al.* (2001) [53] tarafından yapılan hirsutenon (**1**)'in sentezi

2.5. Üç Doğal Diarilheptanoid 10,11 ve 12'nin Sentezi

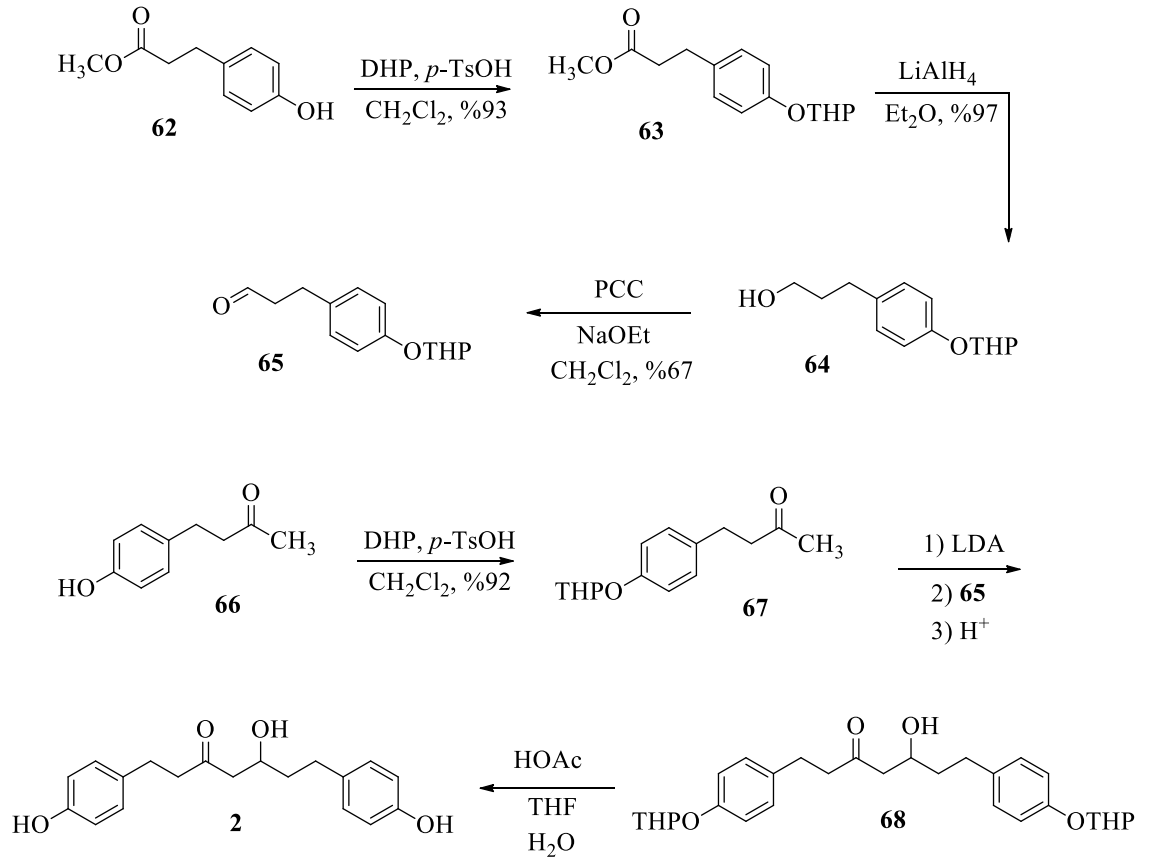
Kato grubunun yaptığı diğer çalışmada (*E*)-5-hidroksi-1,7-difenilhepta-6-en-3-on (**9**), (*4E,6E*)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-on (**11**) ve (*4E,6E*)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol veya yaygın imsiyle Alnuston (**12**) üç doğal diarilheptanoid olarak sentezlenmiştir. Üçü de doğal ürün olan bu bileşikler fenolik olmayan lineer diarilheptanoid sınıfına aittir. 2.1. yöntemi ile sentezlenen **39** bileşiği (feniletinil)lityum ile muamele neticesinde **60**'ı vermiştir. **60** $LiAlH_4$ ile indirgenerek **61**'e ve devamında asitlenerek **9** bileşiği sentezlenmiştir. **9** *p*-TsOH ile **11**'e ve sonunda Bu_2^iAlH ile **12**'ye dönüştürülmüştür (Şekil 2.6) [41].



Şekil 2.6. Kato *et al.* (1984) [41] tarafından yapılan (*E*)-5-hidroksi-1,7-difenilhept-6-en-3-on (**9**), (*4E,6E*)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-on (**11**) ve alnuston (**12**)'nin sentezi

2.6. 5-Hidroksi-1,7-bis(4-hidroksifenil)heptan-3-on (**2**) Bileşiğinin Sentezi

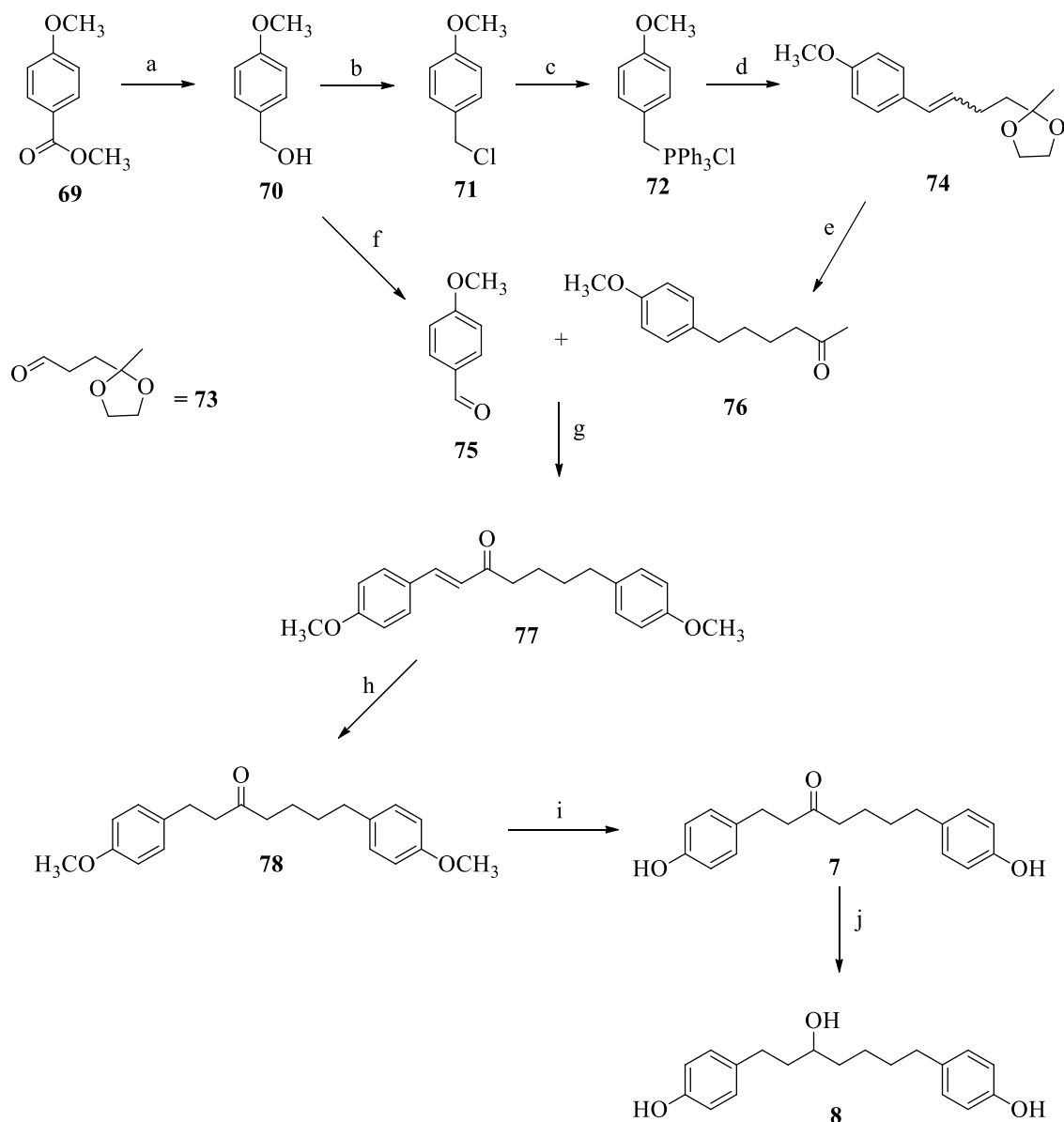
1999 yılında Bratt ve Sunnerhem yaptıkları bir çalışmada platyphyllonol (**2**) bileşiğini sentezlemişlerdir. Doğal kaynakları olan bu bileşik *Betulaceae* bitki ailesinden izole edilmiştir. Bratt ve Sunnerhem önce metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (**62**)'nin $-\text{OH}$ grubunu dihidropiran (DHP) ile koruyup **63**'ü oluşturmuşlardır. Devamında lityum alüminyum hidrür (LiAlH_4) ile esteri alkole indirgeyip (**64**)'ü elde etmişler ve sonra piridinyum klorokromat (PCC) ile alkol **64**'ü aldehit **65**'e dönüştürmüşlerdir. 4-(4-Hidroksifenil)bütan-2-on (**66**)'nin fenolik OH grubu DHP ile korunup (**67**), lityum diizopropilamid (LDA) ortamında aldehit **65** ile kondanze edilerek **68** elde edilmiştir. **68**'in THP gruplarının uzaklaştırılması ile hedef molekülü (**2**) elde edilmiştir (Şekil 2.7) [55].



Şekil 2.7. Bratt ve Sunnerhem (1999) [55] tarafından yapılan platyphyllonol (**2**)'nin sentezi

2.7. Acerogenin G (7) ve Centrolol (8) Bileşiklerinin Sentezi

Fenolik lineer diarilheptanoid olan **7** ve **8** bileşikleri doğal ürünler olup ve *Fabaceae* bitki ailesinden izole edilmiştir ve 2013 yılında Ogura ve Usuki tarafından sentezlenmiştir. Bu sentez Şekil 2.8'de şematik olarak görülmektedir [5].

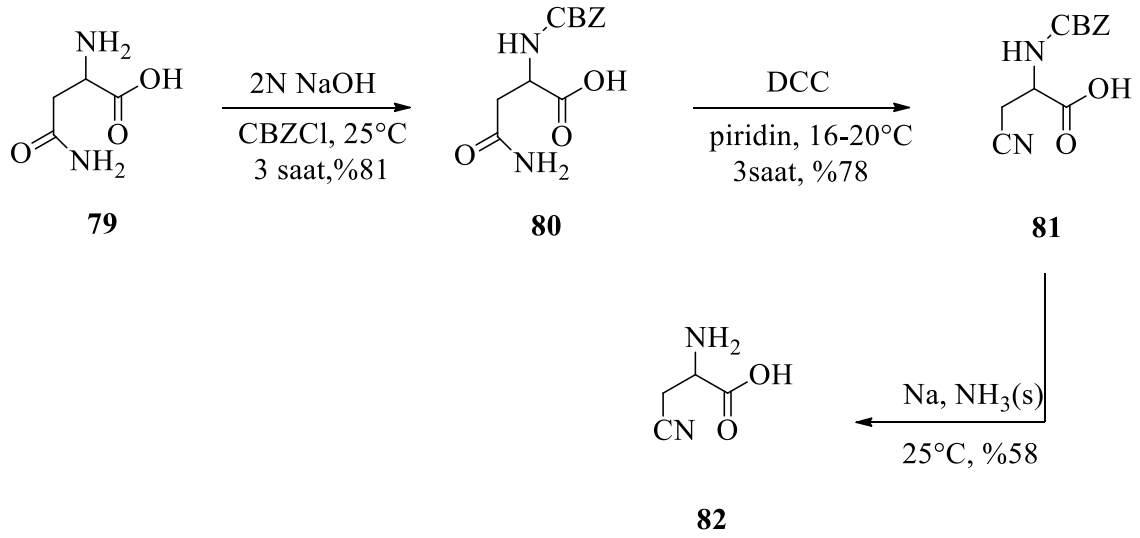


Şekil 2.8. Ogura ve Usuki (2013) [5] tarafından yapılan Acerogenin G (**7**) ve Centrolol (**8**) bileşiklerinin sentezi

(a) LiAlH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 30 dk, % 94; (b) SOCl_2 , Et_2O , 25°C , 3 saat, % 95; (c) PPh_3 , toluen, reflüks, 7 saat, % 90; (d) **73**, $n\text{-BuLi}$, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 2 saat, % 86; (f) DMSO, $(\text{COCl})_2$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 3 saat, % 92; (e) H_2 , Pd/C, THF, 25°C , 20 saat, PPTS, aseton, H_2O , reflüks, 4 saat, % 91; (g) AcOH , pirolidin, Et_2O , THF, 60°C , 3 saat, % 69; (h) H_2 , Pd/C, CHCl_3 , 25°C , 10 saat, % 83; (i) BBr_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 4 saat, % 82; (j) NaBH_4 , MeOH, $0^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 20 dk, % 97.

2.8. 2-Amino-3-siyanoopropanoik asit (β -siyano-L-alanin) (**82**) Bileşiğinin Sentezi

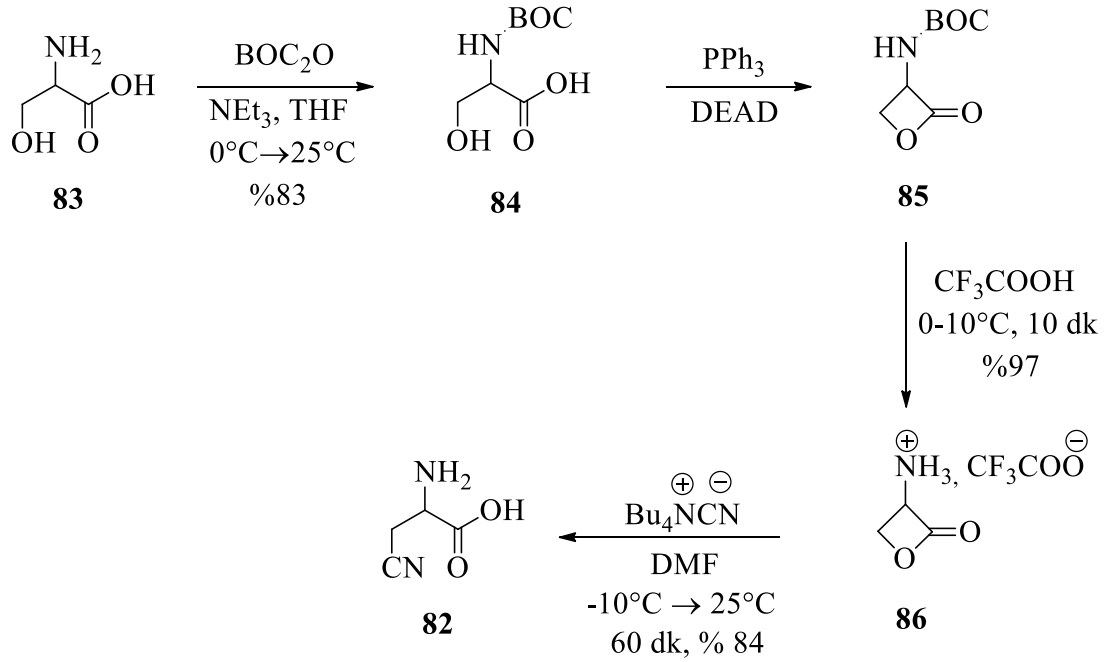
2-Amino-3-siyanoopropanoik asit (**82**) veya diğer ismiyle β -siyanoalanin 1961 yılında Charlotte Ressler ve grubu tarafından sentezlenmiştir. Bu sentez için L-asparagin aminoasit (**79**) çıkış bileşiği olarak kullanılmıştır. **79** bileşiğinin karbobenzoksi klorür ile muamele edilmesi ile amino grubu seçimli olarak korunmuş ve **80** bileşiği elde edilmiştir. **80** bileşiği bir amid grubu içermektedir ve amitlerden su çıkarılması ile nitril bileşiklerinin elde edilmesi yaygın bir metod olarak kullanılır. Bu amaçla, **80** bileşiğinden N,N'-disikloheksilkarbodiimid (DCC) ile su çıkarılarak **81** bileşiği elde edilmiştir. **81** bileşiğinin sıvı amonyak içinde sodyum ile indirgenmesinden β -siyanoalanin (**82**) elde edilmiştir (Şekil 2.9) [56].



Şekil 2.9. Ressler *et al.* (1961) [56] tarafından yapılan β -siyanoalanin (**82**)'nin sentezi

β -Siyanoalanin'in başka bir sentezi 1987 yılında Arnold *et al.* tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem β -lakton oluşması ve sonra halka açılmasına dayalıdır. Başlangıçta L-serin aminoasit (**83**)'ün amin grubu *tert*-bütoksikarbonil (BOC) grubu ile korunup N-BOC-L-serin (**84**) oluşturulmuştur. **84** bileşiğinin -78°C'de Mitsunobu reaksiyonu ile molekül içi halkalaşması sonucunda β -lakton **85** elde edilmiştir. **85** Bileşiğinin CF₃COOH ile tepkimesi ile Boc grubu uzaklaştırılarak **86** elde edilmiştir.

86'nın DMF içinde *tetra-n*-bütilamonyum siyanür ile reaksiyonu sonunda **82** bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.10) [57].



Şekil 2.10. Arnold *et al.* (1987) [57] tarafından yapılan β -siyanoalanin (**82**)'nin sentezi

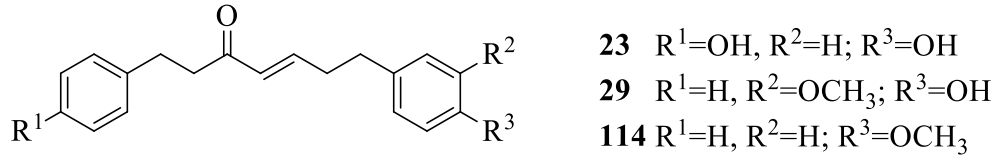
2.9. Çalışmanın Amacı

Diarilheptanoid **29**'ün sitotoksik [6], anti-bakteriyel [13], anti-emetik (kusmaya karşı) ve mide ağrısı giderici [23], yüksek melanogenesis inhibitörü [24], yüksek derecede uyarılmış nitrik oksit (NO) üretimini inhibe edici [40] ve anti kanser [6, 23] gibi bazı biyoaktif özellikleri bilinmektedir.

Diarilheptanoid **23**'ün de anti-enflamatuar [16], orta düzeyde anti-gen [17], yüksek seviyede sıtma ve Afrika uyku hastalıklarını tedavi edici [20], önemli anti-oksidan [22], anti-filarial [22] ve hepatoprotektif etkileri [22], aceroside hidroliz ürünü olarak [42], lipid peroksidasyonu ile ilgili belirgin bir inhibitör aktivite [43], leyişmanyaz etkinlik

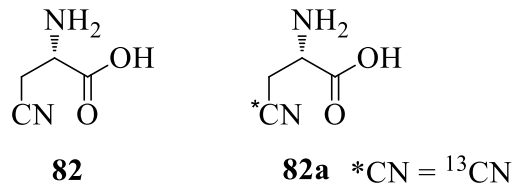
[44], anti-fibrotik [45], önemli ölçüde anti-adipojenik[46] orta düzeyde sitotoksik aktivite [47] etkilere sahip olduğu bilinmektedir.

Literatürde **29**'un tek bir toplam sentezi tanımlanmıştır [41]. **23**'ün ise sadece yine bir doğal üründen çıkılarak yapılan yarı sentetik yöntemle hazırlanması tanımlanmıştır [48]. Bu çalışmanın amacı, her ikisi de ilaç olma potansiyeline sahip olup bu iki doğal ürünün yeni yöntemlerle toplam sentezini gerçekleştirmektir. Bu bağlamda **23** ve **29** yapısıyla benzerlik gösteren ve tamamen sentetik bir türevi olan **114**'ün sentezi de hedeflenmiştir.



Şekil 2.11. Sentezi hedeflenen üç di-arilheptanoid (**23**, **29** ve **114**)

Tarımsal üretimde ve hasat esnasında β -siyanoalanin ihtiva eden tohumlar günlük kullarımdaki baklagillere karışması nedeniyle, β -siyanoalaninin analitik saflıkta belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu işlem, β -siyanoalaninin kendisinin belirli bir saflıkta sentezlenmesi ile yapılabileceği gibi izotop işaretli türevleriyle de yapılabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızın ikinci kısmında β -siyanoalaninin kendisi (**82**) ve ¹³CN izotoplu türevinin (**82a**) sentezi hedeflenmiştir.

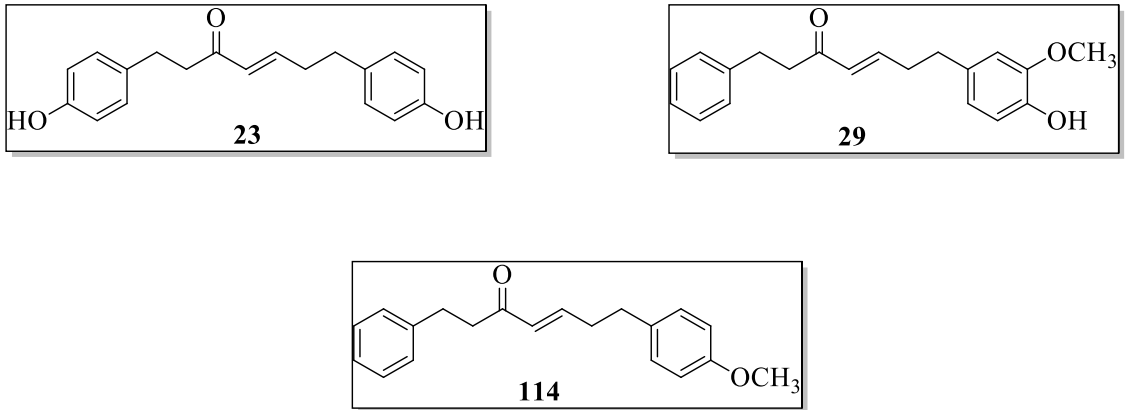


Şekil 2.12. Sentezi hedeflenen β -siyanoalanin (**82**) ve izotoplu (**82a**)

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Genel Strateji

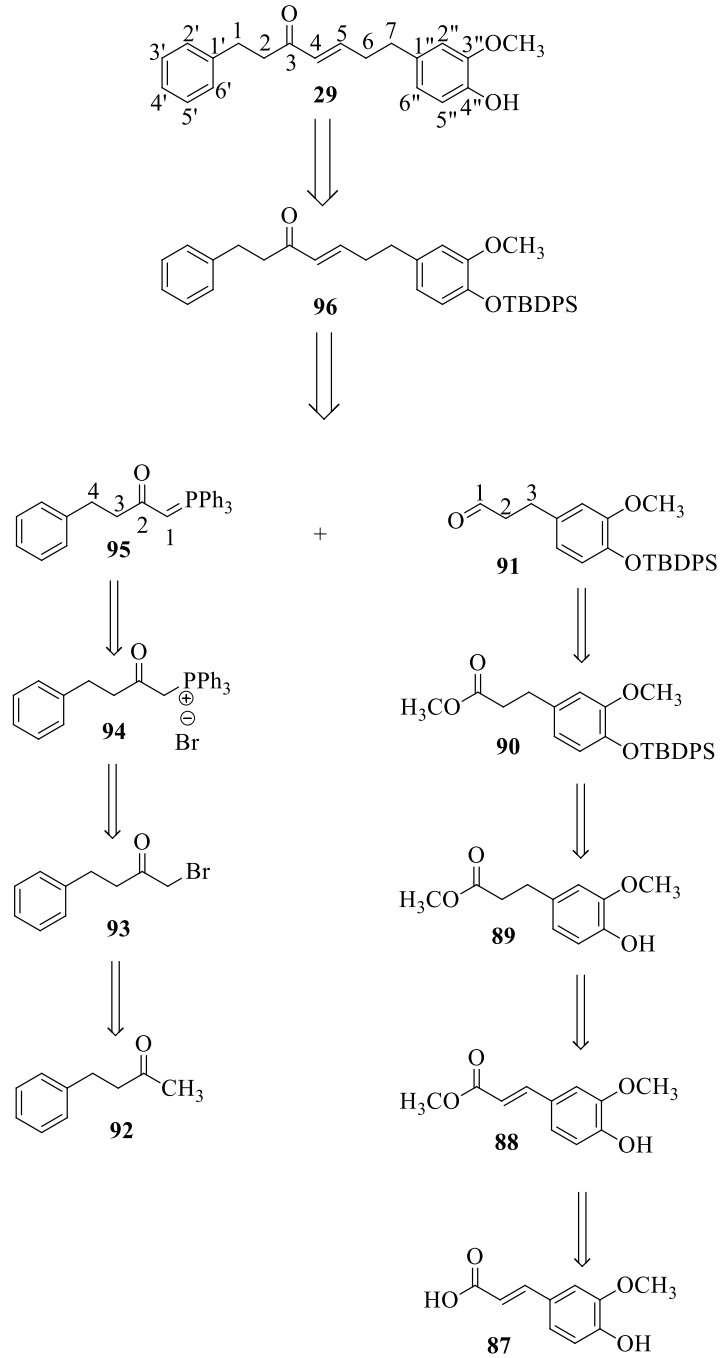
Çalışmamızda hedeflenen **23**, **29** ve **114** nolu diarilheptanoidlerin sentezlenmesi için yaptığımız retro analiz çalışmasında bu moleküllerin çift bağ taşıyan 4-5 numaralı karbonlarındaki ikili bağın Wittig tepkimesiyle oluşturulabileceği düşünüldü. Wittig tepkimesi için en uygun bileşiklerin dört karbon zinciri taşıyan 4-aril-2-bütanonlar ile üç karbon zincirine sahip 3-aril-propanoller olduğu kanaatine varıldı. Ancak bu parçaların oluşturulması sırasında ayrıca moleküller üzerindeki etkin OH gruplarının da korunması gerektiğinden her bir bileşik için farklı çıkış maddeleri ve farklı stratejiler takip edilmesine karar verildi.



Şekil 3.1. Sentezi hedeflenen üç diarilheptanoidin açık yapısı

3.2. (*E*)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (29) Bileşiğinin Sentezi

3.2.1. (*E*)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (29) bileşiği için retro sentetik analiz

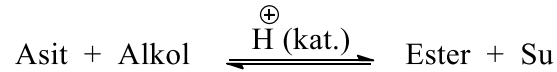


Şekil 3.2. Doğal ürün (*E*)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (**29**) bileşiğinin sentez stratejisi

Yaptığımız retro sentetik analizde **29**'un propanal kısmının sentezlenmesi için en uygun çıkış maddesinin ferulik asit (**87**) olduğu anlaşıldı. Tasarımda ilk etapta ferulik asit'in esterleştirilmesi ile metil ferulat (**88**) ve **88**'in alken çift bağının indirgenmesi ile **89**, **89** bileşiğinin fenolik OH grubunun TBDPS ile korunması ile **90** ve **90** bileşiğinin indirgenmesi ile propanal **91**'in sentezlenmesi planlandı. Yine bu bağlamda 4-fenil-2-bütanon'dan çıkılarak bromür **93**'ü ve bunun PPh₃ ile yerdeğiştirmesi sonucu fosfonyum bromür **94**'ü bunun da baz ile muamelesi ile fosforan **95**'in sentezlenmesi planlandı. Planımızın son iki adımı fosforan **95** ile propanal **91**'in Wittig tepkimesi ile birleştirilerek **96**'nın sentezlenmesi ve **96**'nın koruyucu grubunun uzaklaştırılması ile de doğal ürün **29** diirilheptanoidin sentezlenmesidir.

3.2.2. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil) akrilat (**88**) bileşiğinin sentezi

Sentetik planımızın ilk adımı ester **88**'in sentezlenmesidir. Fischer esterleşmesi bir karboksilik asitin bir alkolle asit katalizörü mevcudiyetinde geri soğutucu altında kaynatılması ile oluşur.

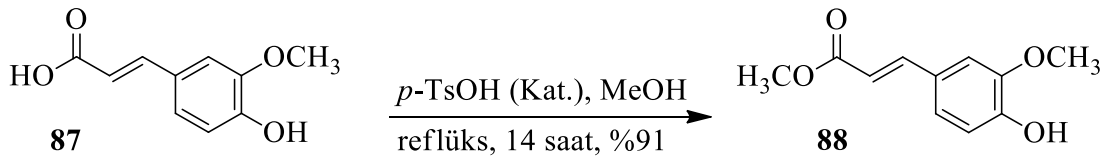


Reaksiyon, ilk olarak Emil Fischer ve Arthur Speier tarafından 1895'de tanımlanmıştır. Genellikle karboksilik asitlerin tümü bu reaksiyon için uygundur ancak alkol, ya primer ya da sekonder olmalıdır. Tersiyer alkoller, esterleşme için uygun değildir ve eliminasyon verirler. Bir Fischer esterleşmesi için sülfürik asit, tosilik asit (*p*-TsOH) ve skandiyum (III) triflat gibi Lewis asitleri kullanılabilir. Fischer esterleşme tepkimeleri, çözücüsüz fakat alkolün aşırı kullanıldığı zamanlarda denge ürünler tarafına kaydırıldığı gibi, reaksiyonda oluşan suyu azeotropik olarak benzen veya toluen gibi bir çözücü ile uzaklaştırmak sureti ile de gerçekleştirilebilir.

Fischer esterleşmesinde dengeyi sağa kaydırmanın en önemli yollarından biri reaktiflerden birinin derişimini artırmak, diğeri ise ester veya suyu uzaklaştırmaktır. Fischer esterleşmesi açıl grubunda yürüyen bir reaksiyon olduğundan karbonil

karbonunun elektrofilliği ve alkolün nükleofilliği tepkime üzerinde etkilidir. Bu tepkime termodinamik kontrollü olarak yürür.

Jiao *et al.* [58] tarafından metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)akrilat (**88**) için tanımlanan Fischer yöntemi kullanılarak ferulik asit (**87**) *p*-toluen sülfonik asit (*p*-TsOH) katalizörü varlığında MeOH içinde geri soğutucu altında 14 saat kaynatılarak esterleşme reaksiyonuna maruz bırakıldı ve **88** sentezlendi.



Şekil 3.3. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)akrilat (**88**) bileşiğinin sentezi

Kolon kromatografi yöntemi kullanılarak **88** molekülü saflaştırıldı ve % 91 verimle yağimsı, açık sarı renkli bir bileşik olarak elde edildi. **88** molekülüne ait $^1\text{H-NMR}$ (**EK 1.1**) ve $^{13}\text{C-NMR}$ (**EK 1.2**) bu yapıyı desteklemektedir [59].

Ferulik asit metil esteri (**88**)'in en karakteristik pikleri 7.60 ve 6.27 ppm'de gelen alken pikleridir (H-2 ve H-3). H-3 hidrojeni α,β -doymamış bir sistemin β karbonuna karşılık geldiğinden aşağı alanda, H-2 hidrojeni ise yukarı alanda rezonans olmuşlardır. H-2 ve H-3 arasında etkileşme sabiti (J) 15.9 Hz olması yapının trans olduğunu göstermektedir. 3.87 ppm'de ve üç protana karşılık gelen singlet ise OCH_3 grubuna ait olup esterleşme tepkimesinin olduğunu göstermektedir ve 3.88'e kayması molekülün esterleşmesini gösterir.

3.2.3. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil) propanoat (**89**) bileşiğinin sentezi

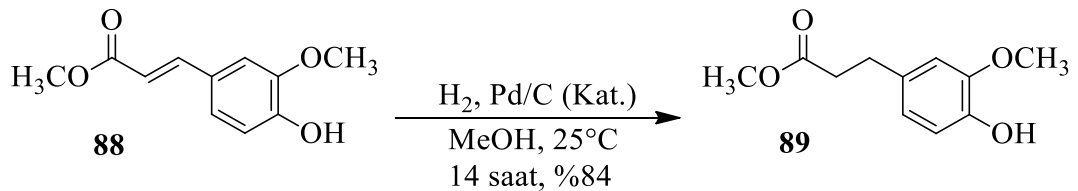
Doyle *et al.* [60] **89** bileşiğinin sentezini (i) ferulik asidin indirgenmesi ve (ii) dihidro ferulik asidin esterleşmesi yöntemiyle gerçekleştirmişlerdir. Bizim sentezimizde ise

esterleşme ilk adımda yapıldığı için ikinci adımda alken çift bağının indirgenmesi gerekmektedir.

Çift bağların indirgenmesi: İkili bağların H_2 ile indirgenmesi katalitik olarak gerçekleşen bir süreçtir. Katalitik hidrojenleme tepkimelerinin en yaygın ve bilinen uygulamaları alken ikili bağlarının indirgenmesidir. Bu tepkimede katalizör kullanılır. Hidrojen molekülünün kararlılığından dolayı hidrojenleme tepkimeleri için bir katalizöre ihtiyaç vardır ($D_{H-H} = 432 \text{ KJ.mol}^{-1}$). Burada katalizör hidrojen atomları arasındaki bağları zayıflatır. Katalizör ve hidrojen atomları arasında orta dereceli bağlar kurulur. Katalizör tarafından alkene hidrojen aktarılması sonucunda reaksiyon sona erer. Alkenlere hidrojen katılma tepkimeleri ekzotermik tepkimelerdir.

Burada katalizör kullanılarak tepkimenin oda sıcaklığında gerçekleşmesi sağlanır. Yalnız katalizörün etkisi bununla sınırlı kalmaz. Kullanılan katalizör alkene hidrojen transferini sin (aynı yönde) veya anti (zıt yönde) olabilir. Heterojen katalizörler kullanıldığında cis hidrojenleme ürünlerinin yanında trans hidrojenleme ürünleri oluşurken Wilkinson katalizörü gibi homojen hidrojenleme katalizörler kullanıldığında sadece cis hidrojenleme ürünleri elde edilir.

88 bileşiği Pd/C varlığında ve H_2 ortamında, hidrojenlenerek reaksiyon sonucunda metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)propanoat (**89**) bileşiği [60] sentezlendi.



Şekil 3.4. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil) propanoat (**89**) bileşiğinin sentezi

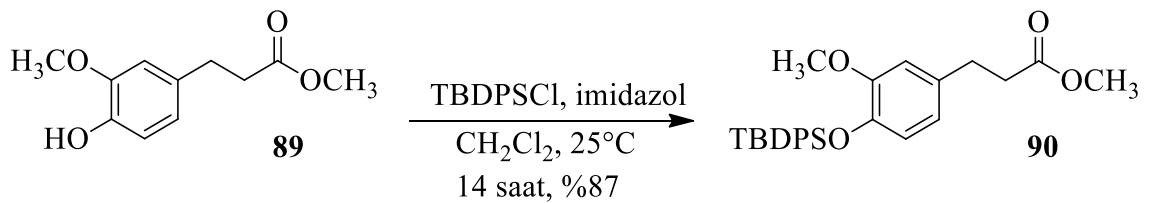
Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)propanoat (**89**) bileşiği kolon kromatografi ile saflaştırıldı ve % 84 verimle yağimsı, renksiz bir bileşik olarak elde edildi. **89** bileşiği $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ sonuçları ile karakterize edildi [60] (**EK 1.3** ve **EK 1.4**).

89 bileşiğinin en karakteristik pikleri 2.86 ppm'de gelen H-3 pikleri ile 2.59 ppm'degelen H-2 pikleridir. Kimyasal kayma aralığı farklı olduğu için bu A₂B₂ spin sistemi triplet-triplet olarak rezonans olmuştur ($J= 7.8$ Hz).

3.2.4. Metil 3-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanoat (**90**) bileşiğinin sentezi

Takip eden kademede ester grubunun indirgenebilmesi için fenolik –OH grubunun korunması gerekmektedir. Çünkü –OH grubu asidik bir hidrojen içerdiği için indirgeyici reaktif hidrür ile reaksiyon verecektir. Alkollerin korunması için kullanılan pek çok yöntem ve koruyucu grup vardır. Sentetik organik kimyada, silil eterler hidroksil gruplarını korumada en çok kullanılan koruyucu gruplardan biridir. Çünkü kolay hazırlanabilir olmaları, çeşitli reaksiyon koşullarına dayanmaları, ılıman koşullarda yüksek verimlerle koruyucu grubun çıkarılabilmesi bu grupların kullanılması için avantaj oluşturmaktadır. Bu nedenle birçok silil eter geliştirilmiştir. Çeşitli silil grupları *tert*-bütildimetilsilil (TBDMS), trimetilsilil, *tert*-bütildifenilsilil (TBDPS) vb alkollerin ve fenollerin silil eterleri halinde korunmasında önemli bir yöntemdir. Bu yöntemde -OH nin hidrojen atomunun silil grubu ile yer değiştirerek, silisyum heteroatom bağı oluşturur. Silil eterler genellikle alkollerin silil halojenürleriyle, stokiyometrik bir baz varlığında, örneğin imidazol, DMAP, trietilamin, vb reaksiyona girmesi sonucu oluşur.

89 bileşiği Doyle *et al.*'nin [60] tarif ettiği yöntemle imidazol varlığında ve CH₂Cl₂ ortamında, *tert*-bütildifenilsililklorür (TBDPSCl) ile muamele edilerek metil 3-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanoat (**90**) bileşiği sentezlendi.



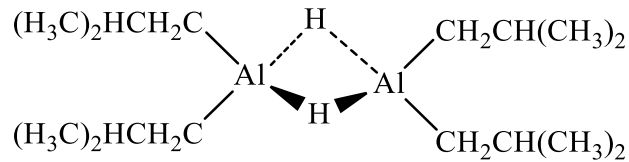
Şekil 3.5. Metil 3-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanoat (**90**) bileşiğinin sentezi

Metil 3-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanoat (**90**) bileşiği kolon kromatografi ile saflaştırıldı ve % 87 verimle yağimsı, sarı renkli bir bileşik olarak elde edildi. **90** bileşiği $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ sonuçları ile karakterize edildi [60] (**EK 1.5** ve **EK 1.6**).

7.74 ppm'deki dubletimsi piklerle 7.43-7.34 ppm'de görülen pikler TBDPS grubunun fenillerine ait sinyallerdir. TBDPS grubunun *tert*-bütil sinyalleri de 1.14 ppm'de görülmektedir. **90** bileşiğinde C-3' ve C-4' 146.8-144.3 ppm'de gelirken koruyucu grup takıldığında bu karbonların 150.6-143.7 ppm'de görülmektedir.

3.2.5. 3-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanal (**91**) bileşiğinin sentezi

Diizobütil alüminyum hidrür (DİBAL-H) dimer ($^i\text{Bu}_2\text{AlH}$)₂ veya bir trimer ($^i\text{Bu}_2\text{AlH}$)₃ şeklindedir ki alüminyum merkezli tetrahedral oluşturur ve hidrür ligandları köprü halindedir.

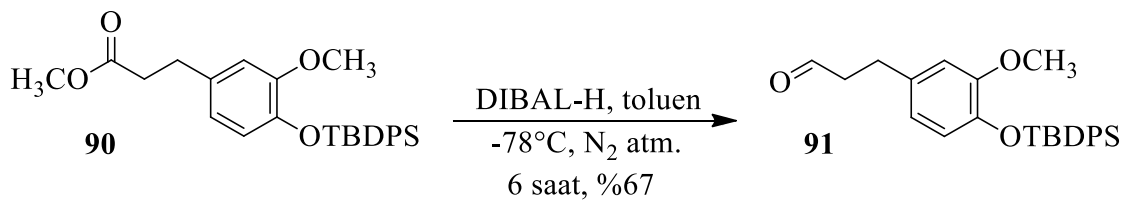


DİBAL-H karboksilik asitleri alkollere indirgemek için kullanılan bir reaktiftir. Bu reaktif esterleri alkollere indirgemekle beraber düşük sıcaklıklarda (-78°C) tepkimeyi aldehit adımında durdurmak mümkündür. DİBAL-H nitrilleri de aminlere indirger [61].

İndirgeme mekanizmasında DİBAL-H önce elektrofil olarak karbonil'in oksijeni ile koordinasyon yapar ve ardından hidrürü karbonil karbonuna transfer eder. Düşük sıcaklıklarda (-78°C) karbonil karbonuna bir hidrür transfer edildikten sonra esterlerin indirgenmesi bitebilir. Çünkü bu sıcaklıkta oluşan tetrahedral ara ürün kararlıdır. Ancak,

yüksek sıcaklıklarda karbonil bileşiği daha çok hidrür alır ve böylece alkolleri oluşturulur.

Metil 3-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)propanoat (**90**) bileşiğini azot atmosferi ve -78°C 'de toluen ortamında DİBAL-H ile reaksiyona sokarak 3-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)propanal (**91**) sentezlendi.



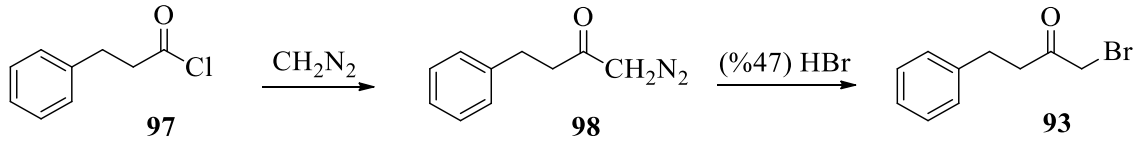
Şekil 3.6. 3-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)propanal (**91**) bileşiğinin sentezi

3-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)propanal (**91**) bileşiği kolon kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı ve % 67 verimle yağimsı, sarı renkli bir bileşik olarak elde edildi. **91** bileşiği ¹H-NMR ve ¹³C-NMR sonuçları ile karakterize edildi (**EK 1.7** ve **EK 1.8**).

91 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda ester grubunun indirgenmesiyle oluşan aldehit grubunun 9.77 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda C-1 karbonunun 202.1 ppm'de gelmesi de aldehitin oluştuğunu göstermektedir. **90** ester bileşiğinde C-2 karbonunun 36.3 ppm'de gelmesine rağmen aldehit bileşiğinde aynı karbonun 45.7 ppm'de gelmesi de aldehit grubunun indüktif kaydırıcı etkisini göstermektedir.

3.2.6. 1-Bromo-4-fenilbütan-2-on (**93**) bileşiğinin sentezi

93 bileşiğinin ilk sentezi Sakakibara *et al.* tarafından 4-fenilbenzoil klorür'e diazometan katılmasını takiben oluşan diazo bileşiğinin % 47 HBr çözeltisi ile muamele edilmesiyle gerçekleştirilmiştir (% 68 verim) [62].



Şekil 3.7. Sakakibara *et al.* (1972) [62] tarafından 1-bromo-4-fenilbütan-2-on (**93**) bileşiğinin ilk sentezi

Roman *et al.* 2007 yılında **92** bileşiğini moleküler brom ile bromlamak suretiyle bromür **93**'ü % 58 verimle sentezlediklerini bildirmişlerdir [63].

Seçen *et al.* bu maddenin sentezi üzerinde yaptıkları bir çalışmada bromlama sonucu yan ürün olarak **99**'ün da oluştuğunu gözlemlemişler ve tepkimenin 0°C'de gerçekleştirilmesi ile **93**'ün veriminin % 68'e ulaşabildiğini rapor etmişlerdir. Seçen *et al.* tanımladığı bu yöntem kullanılarak **93**'ün sentezi gerçekleştirildi [64].

Organik kimyada keton halojenizasyonu uygun halojen ile, sulu bir ortam içinde asidik veya bazik koşullar altında gerçekleştirilebilir. Bu koşullarda, klorür, bromür ve iyodür seçici olarak bir ketonun alfa pozisyonunda monte edilebilir. Asidik ortamda bir enol ve bazik ortamda enolat oluşturulması nedeniyle bir ketonun karbonil grubunun alfa pozisyonu kolaylıkla halojenlenebilir.

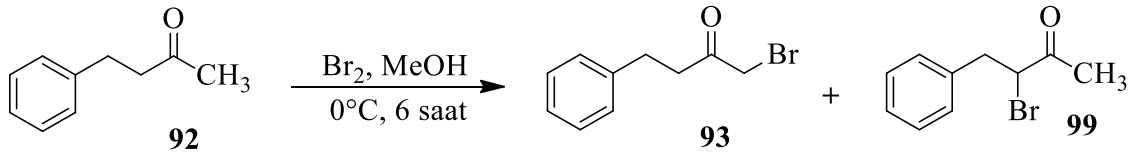
Asidik çözelti içinde, sadece bir alfa hidrojeni, bir halojen ile değiştirilir. Genellikle ikinci halojenasyon birinciye göre daha yavaştır. Alfa konumuna bir halojen atomu bağlandığında indüktif etkisiyle karbonil oksijenin bazikliğini azaltır ve oksijenin asidik ortamda protonlanması zorlaşır. Böylece enol formunun oluşması da güçleşir [65].

Bazik çözelti içinde, halojen, elektron çekici etkisi nedeniyle, α -karbonunu daha asidik hale getirir ve bundan dolayı halojenleme reaksiyonu devam eder [65].

Seçen *et al.* [64]'nin uyarlanmış metodu takip edilerek 4-fenilbütan-2-on (**92**) bileşiği MeOH içinde seyreltik bir çözeltisi (54 mM) hazırlandı ve 0°C'de ortama moleküler

brom ilave edildi. Bu reaksiyon ile 1-bromo-4-fenilbütan-2-on (**93**) bileşiğinin sentezi gerçekleşti. Bu bileşik hegzanda kristallenerek saflaştırıldı ve % 69 verimle katı, beyaz renkli bir bileşik olarak elde edildi. **93** bileşiği $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ sonuçları ile karakterize edildi [49] (**EK 1.9** ve **EK 1.10**).

93 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarındaki 3.84 ppm'deki singlet CH_2Br grubunu göstermektedir. Bu grubun $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 34.3 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir ki buda yapıyı onaylamaktadır.



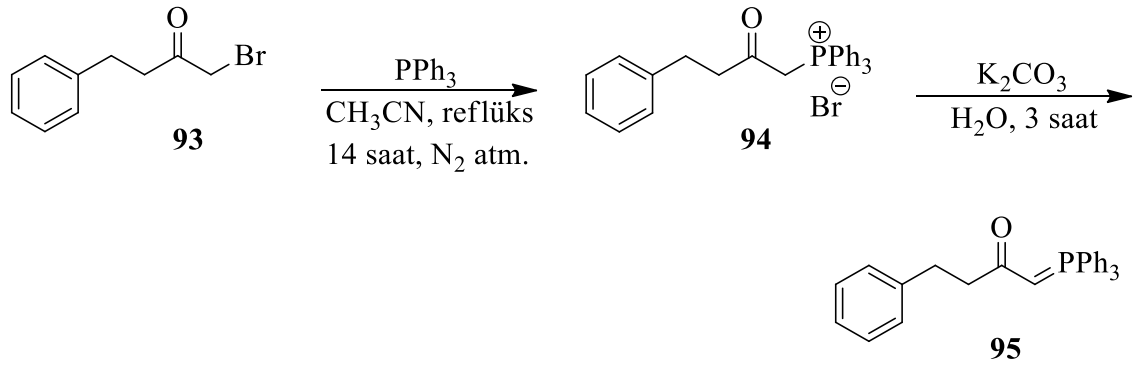
izole edilen **93**'ün verimi= %69

Şekil 3.8. 1-Bromo-4-fenilbütan-2-on (**93**) bileşiğinin sentezi

3.2.7. Fosforan **95** bileşiğinin sentezi

Fosforan bileşiği, bromür **93**'den Sakakibara ve grubunun tarif ettiği yöntemle sentezlendi. Bu amaçla ilk olarak 1-bromo-4-fenilbütan-2-on (**93**) bileşiğini azot atmosferinde asetonitril (CH_3CN) ile çözdükten sonra, ortama trifenilfosfin (PPh_3) ilave edildi ve reaksiyon reflüks yapıldı ve sonuçta trifenilfosfonyum tuzu (**94**) sentezlendi.

Trifenilfosfonyum tuzu (**94**)'e su içerisinde potasyum karbonat (K_2CO_3) varlığında dehidrobrominasyon yöntemi uygulayarak reaksiyon sonucunda fosforan **95** bileşiği [62] sentezlendi.



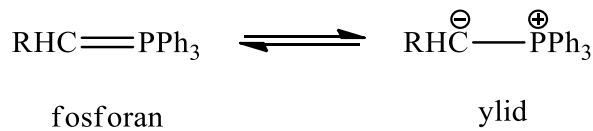
Şekil 3.9. Fosforan **95** bileşiğinin sentezi

94 ve **95** bileşikleri $^1\text{H-NMR}$ sonucu ile karakterize edildi (**EK 1.11** ve **EK 1.12**).

3.2.8. (*E*)-1-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (**96**) bileşiğinin sentezi

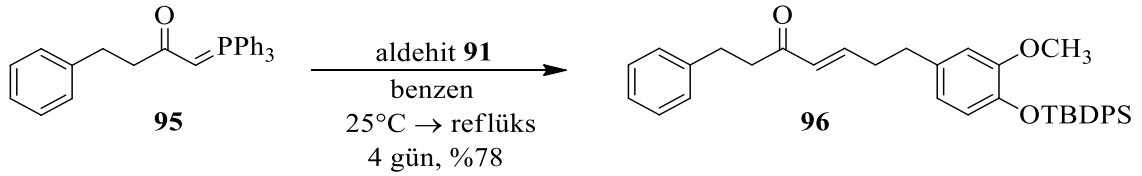
Alken elde etmenin sayısız yolu olmasına rağmen Wittig reaksiyonu, organik sentezlerde stereoseçici karbon-karbon çift bağı oluşturmanın en genel ve en çok kullanılan yöntemlerinden biridir. Tepkime, keton ya da aldehitlerin karbonil karbonunu seçici olarak olefin haline getirmek için kullanılır.

Wittig tepkimesinde ylid olarak da tabir edilen fosforanlarla aldehit veya ketonların C=O grubu alken ve PPh_3O oluşturmak üzere tepkimeye girerler.



Reaksiyon sonunda alken verimi yüksektir. Bağlı R gruplarına göre *cis* veya *trans*-olefin değişebilmektedir, çift bağı istenilen yerde oluşturulabilir ve stereoseçicilik oldukça fazladır. Wittig reaksiyonunda kullanılan fosfonyum tuzları yerine alkil fosfonatlar ve fosfin oksit türevleri kullanılarak benzer yöntemlerle alken elde edilmiştir.

(*E*)-1-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-3-(metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (96) bileşiğinin sentezi için 3-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)propanal (91) ve fosforan 95 bileşiği benzen çözücüsünde bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı ve ardından üç gün reflüks yapıldı. Wittig kondenzasyon reaksiyonu sonucunda 96 bileşiği sentezlendi.



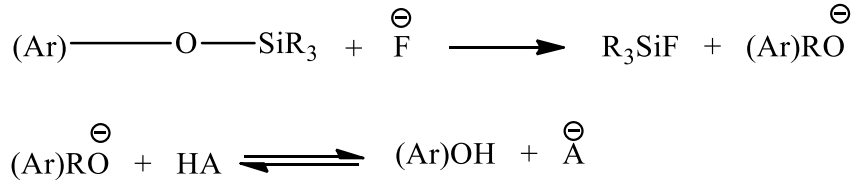
Şekil 3.10. (*E*)-1-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (96) bileşiğinin sentezi

(*E*)-1-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (96) bileşiği kolon kromatografi ile saflaştırıldı ve % 78 verimle yağimsı, sarı renkli bir bileşik olarak elde edildi. 96 bileşiği $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ sonuçları ile karakterize edildi (EK 1.13 ve EK 1.14).

96 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda alken çift bağının oluşumunu gösteren H-4 ve H-5 hidrojenleri 6.17 ve 6.89 ppm'de rezonans olmuşlardır. Bu ikisi arasındaki etkileşme sabiti ($J=15.7$ Hz) alkenin trans olarak oluştuğunu göstermektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda C-4'ün 126.4, C-5'in de 146.8 ppm'de rezonans olması α,β -doymamış karbonil sistemleriyle uyumludur.

3.2.9. (*E*)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (29) bileşiğinin sentezi

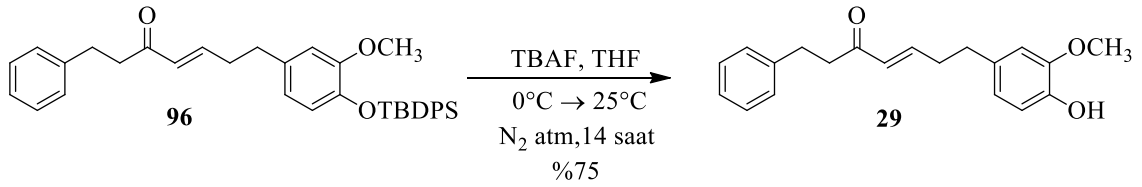
Tepkimenin genel yürüyüşü aşağıdaki gibidir:



Silil gruplarının uzaklaştırılması için alkol oluşturmada pek çok yöntem geliştirilmiştir. Genel olarak, bütün silil gruplarını uzaklaştırmada florür iyonu oluşturan koşullar kullanılmaktadır. Bunun için $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$, KF , HF , BF_3 , LiBF_4 gibi florlü bileşikler kullanılmaktadır. Silil gruplarını uzaklaştırmak için silil bileşikleri susuz ortamda florür iyonu ile muamele edilerek alkoller elde edilir.

tetra-n-Bütillamonyum florür veya TBAF bir dördüncül amonyum tuzu içeren bir florür bileşiktir ve kimyasal formülü $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}^+\text{F}^-$ dir. Bu bileşik organik çözücülerde çözünür ve genellikle silil eter koruyucu grupları çıkarmak için florür iyonunun bir kaynağıdır. Ayrıca faz transfer katalizörü ve zayıf bir baz olarak da kullanılır.

(*E*)-1-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (**96**) bileşiği azot atmosferinde kuru THF ile çözüldükten sonra ortama tetrabütillamonyum florür (TBAF) ilave edildi ve koruyucu grup çıkarıldı.



Şekil 3.11. (*E*)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (**29**) bileşiğinin sentezi

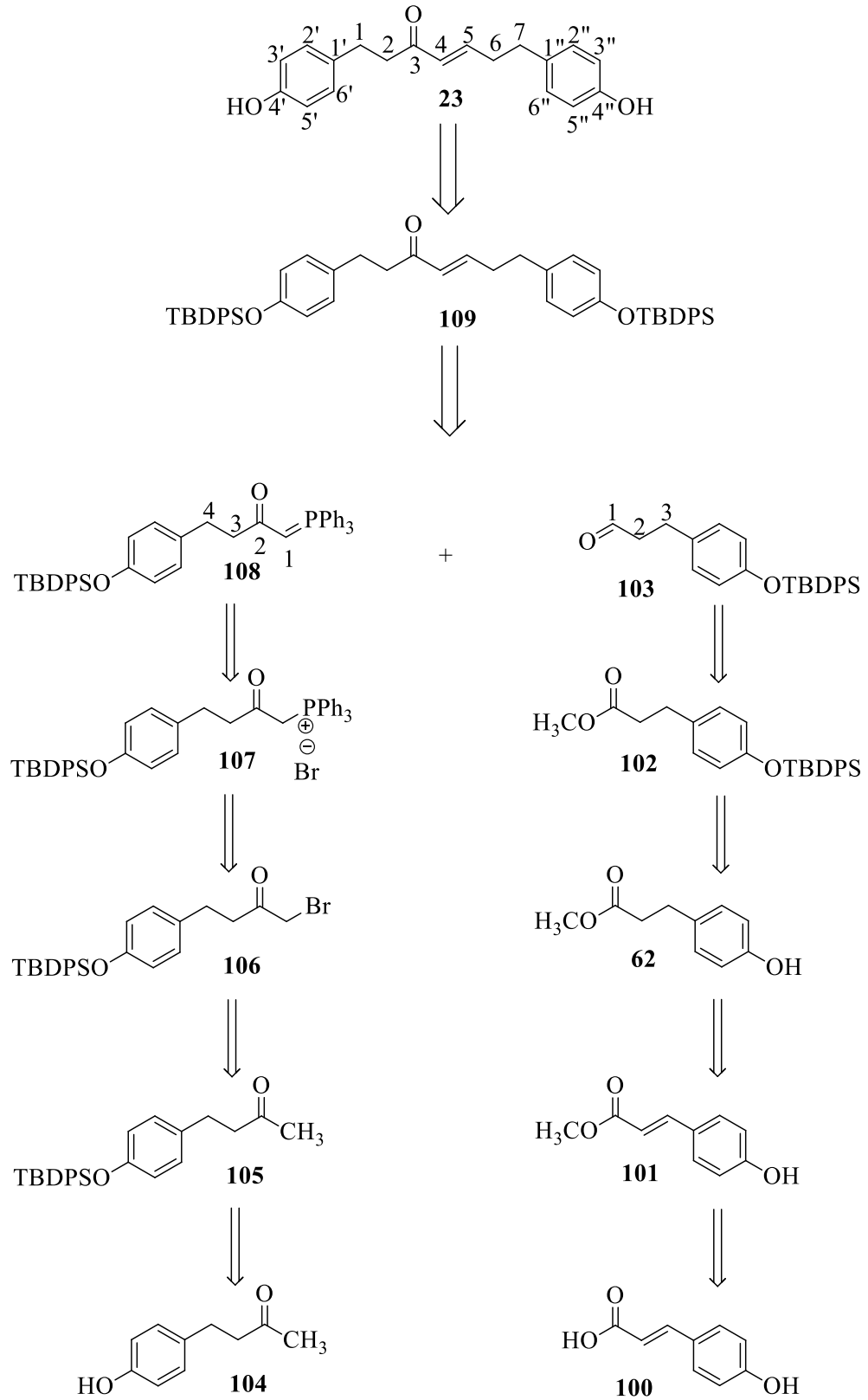
Kolon kromatografi yöntemi kullanılarak hedef molekölü (**29**) saflaştırıldı ve % 75 verimle yağmsı, sarı renkli bir bileşik olarak elde edildi. **29** molekölüne ait $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ sonuçları bu yapıyı desteklemektedir (**EK 1.15** ve **EK 1.16**). Bileşiğe ait $^1\text{H-}$

NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarının literatürde [11, 66, 67] verilen verilerle uyumlu olduğu görüldü.

3.3. (*E*)-1,7-Bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (23) Bileşğinin Sentezi

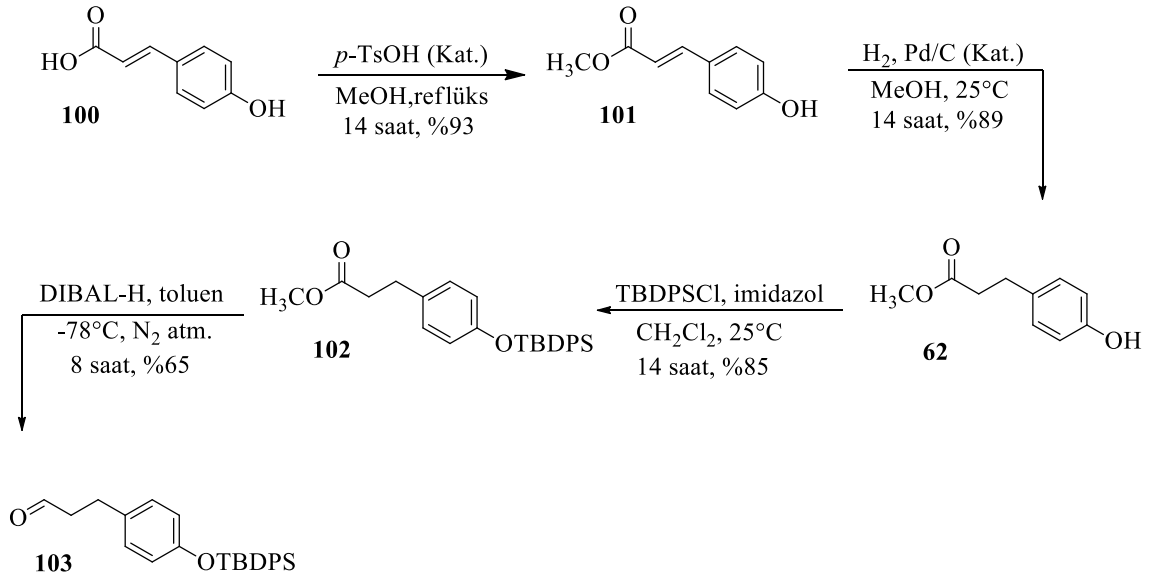
3.3.1. (*E*)-1,7-Bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (23) bileşğii için retro sentetik analiz

Doğal ürün **23** için yaptığımız retro sentetik analiz Şekil 3.12'de görölmektedir. Sentetik tasarım daha önce doğal ürün **29** için yapılan sentetik tasarımla büyük bir benzerlik göstermektedir. Aradaki tek fark çıkış maddeleridir. **23**'ün sentezinde bütanoid parçasının sentezi için 4-(4-hidroksifenil) bütan-2-on (**104**), propanal için de 3-(4-hidroksifenil) akrilik asit (**100**) çıkış maddesi olarak kullanılması tasarımılandı. OH gruplarını korunması amacıyla önceki tecrübemize binaen TBDPSCI'in kullanılmasına karar verildi.



Şekil 3.12. Doğal ürün *(E)*-1,7-bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (**23**) bileşiğinin sentez stratejisi

3.3.2. 3-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)fenil)propanal (**103**) bileşiğinin sentezi

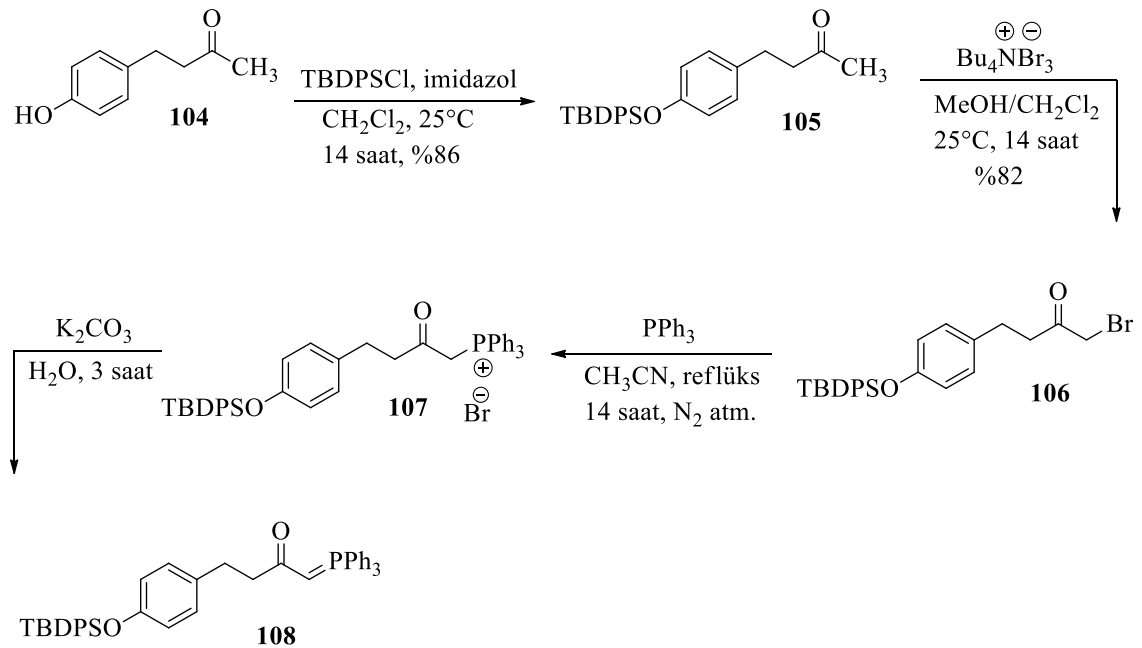


Şekil 3.13. 3-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)fenil)propanal (**103**) bileşiğinin sentezi

Propanal **103**'ün sentezlenmesi için *p*-kumaik asitten çıkılarak yapılan sentezler Şekil 3.13'te görülmektedir. 3.2.2'de ferulik asitin esterleşmesinde anlatıldığı şekilde *p*-kumarik asit *p*-TsOH katalizörlüğünde metanol içerisinde kaynatılmak suretiyle metil *p*-kumarik asit sentezlendi (% 93 verim). Ester bileşiğinin (**101**) oluşumu bileşiğin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları ile kanıtlandı [68]. ¹H-NMR spektrumunda (**EK 1.17**) karakteristik ester metil piki 3.79 ppm'de, ¹³C-NMR spektrumunda (**EK 1.18**) ise 57.6 ppm'de gelmektedir. Metil *p*-kumaratın Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyon ile metil 3-(4-hidroksifenil) propanoat (**62**) elde edildi. **62** bileşiğinde çift bağın indirgenmesi ile oluşan H₂C—CH₂ grubuna ait karakteristik pikler ¹H-NMR spektrumunda [68] (**EK 1.19**) 2.86 ve 2.66 ppm'de iki ayrı triplet olarak görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda [64] (**EK 1.20**) C-2 karbonu 36.7 ppm'de, OCH₃ karbonu ise 50.5 ppm'de rezonans olmaktadır. **62** bileşiğinin ester grubunun indirgenmesi ve ardından yapılacak olan Wittig tepkimesi için OH grubunun korunması gerekmektedir. Bu koruma işlemi **62**'yi TBDPSCl ile imidazol varlığında muamele edilerek yapıldı ve **102** elde edildi. Koruyucu gruplar, bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda [64] (**EK 1.21**) 7.72 ve 7.34 ppm arasında görülmektedir. Koruyucu grupların etkisi ile aromatik halkadaki dört hidrojenin biraz

daha yukarı alana kaydığı görülmektedir (H-2'/6' 7.04 den 6.90 ppm'ye, H-3'/5' 6.75 ppm den 6.67 ppm'ye). **102**'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu [64] **EK 1.22**'de verilmiştir. Ester **102**'nin DİBAL-H ile -78°C 'de indirgenmesi ile aldehit **103** elde edildi. Aldehit **103**'ün ^1H -NMR spektrumunda [64] (**EK 1.23**) aldehit hidrojeni 9.77 ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır. Aldehit hidrojeni ile etkileşmediği için 2 numaralı karbondaki CH_2 protonları ise 2.82 ppm'de triplet olarak rezonans olmaktadır. ^{13}C -NMR spektrumunda [64] (**EK 1.24**) aldehit karbonu 202.1 ppm'de rezonans olmuştur. C-2 karbonu bir önceki bileşik olan estere (**102**) göre 9.4 ppm aşağı alana kaymıştır (36.1 ppm \rightarrow 45.6 ppm).

3.3.3. Fosforan **108** bileşiğinin sentezi



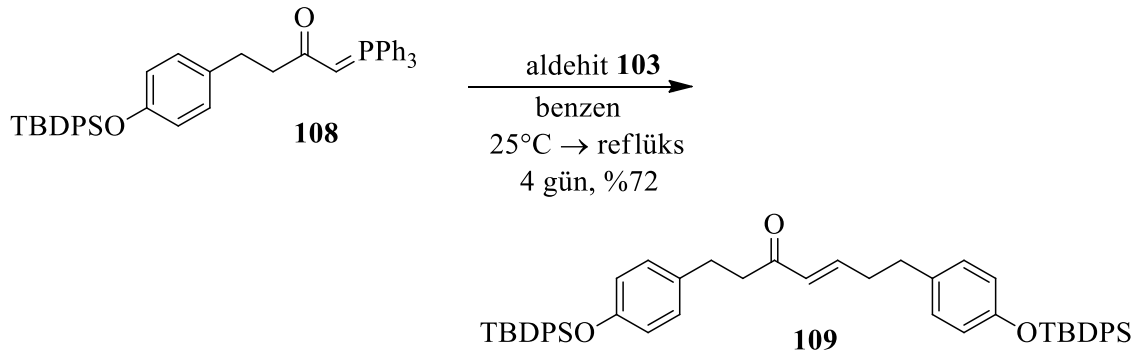
Şekil 3.14. Fosforan **108** bileşiğinin sentezi

104 bileşiğinden fosforan **108** bileşiğinin hazırlanması Seçen ve grubu [64] tarafından tanımlanmıştır. Tanımlanan bu yöntemle OH grubunun korunması amacı ile **104** bileşiği TBDPSCl ile imidazol varlığında muamele edildi ve bütanon **105** elde edildi. Bütanon bileşiği $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}_3^-$ ile seçimli olarak bromlanarak bromür ürünü **106** elde edildi.

Bromür **106**'nın asetonitril (CH₃CN) içinde PPh₃ reaksiyon sonucunda fosfonyum tuzu (**107**) ve **107**'nin de K₂CO₃ ile muamelesi ile Wittig reaktifi fosforan **108** kararlı bir ürün olarak elde edildi [64]. **105** ve **106**'nın ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **EK 1.25- EK 1.28**'de verilmiştir. **107** ve **108**'in ¹H-NMR spektrumları **EK 1.29** ve **EK 1.30**'da verilmiştir.

3.3.4. (*E*)-1,7-Bis(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil) hept-4-en-3-on (**109**) bileşiğinin sentezi

3-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)fenil)propanal (**103**) ve fosforan **108** bileşikleri 3.2.8.'deki benzer şekilde bir gün oda sıcaklığında ve ardından 3 gün geri soğutucu altında kaynatılarak diarsilheptanoid **109** elde edildi.



Şekil 3.15. (*E*)-1,7-Bis(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil)hept-4-en-3-on (**109**) bileşiğinin sentezi

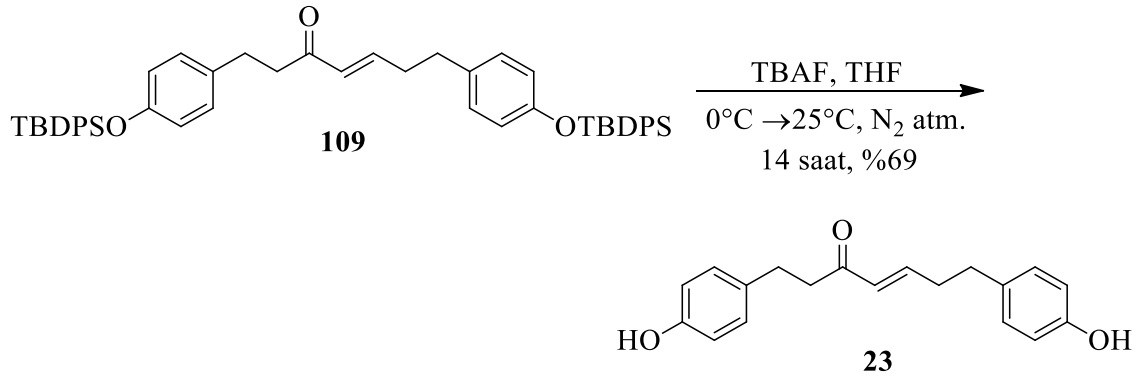
(*E*)-1,7-Bis(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil) hept-4-en-3-on (**109**) bileşiği kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve % 72 verimle yağimsı, sarı renkli bir bileşik olarak elde edildi. ¹H-NMR (**EK 1.31**) ve ¹³C-NMR (**EK 1.32**) sonuçları bu yapıyı desteklemektedir.

109 bileşiğinin oluştuğunu gösteren en önemli kanıt, C-4 ve C-5 karbonlarındaki α,β -doymamış alken yapısıdır. ¹H-NMR da H-5 hidrojeni H-4 ile bir AB sistemi oluşturmaktadır. AB sisteminin A kısmı (H-5) 6.74 ppm'de, B kısmı (H-4) 6.01 ppm'de

gelmektedir. H-5 protonun dubletin triplet şeklinde gelmesi birleşmenin olduğunu göstermektedir. $J_{4,5}$ 'in 15.7 Hz olması bu iki protonun birbiri ile trans olduğunu göstermektedir.

3.3.5. (*E*)-1,7-Bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (**23**) bileşiğinin sentezi

(*E*)-1,7-Bis(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil)hept-4-en-3-on (**109**) bileşiğinden 3.2.9. yöntemi ile **23** bileşiği sentezlendi. Bu amaçla **109** TBAF ile muamele edilerek silil grupları uzaklaştırıldı ve doğal ürün diarilheptanoid **23** elde edildi.



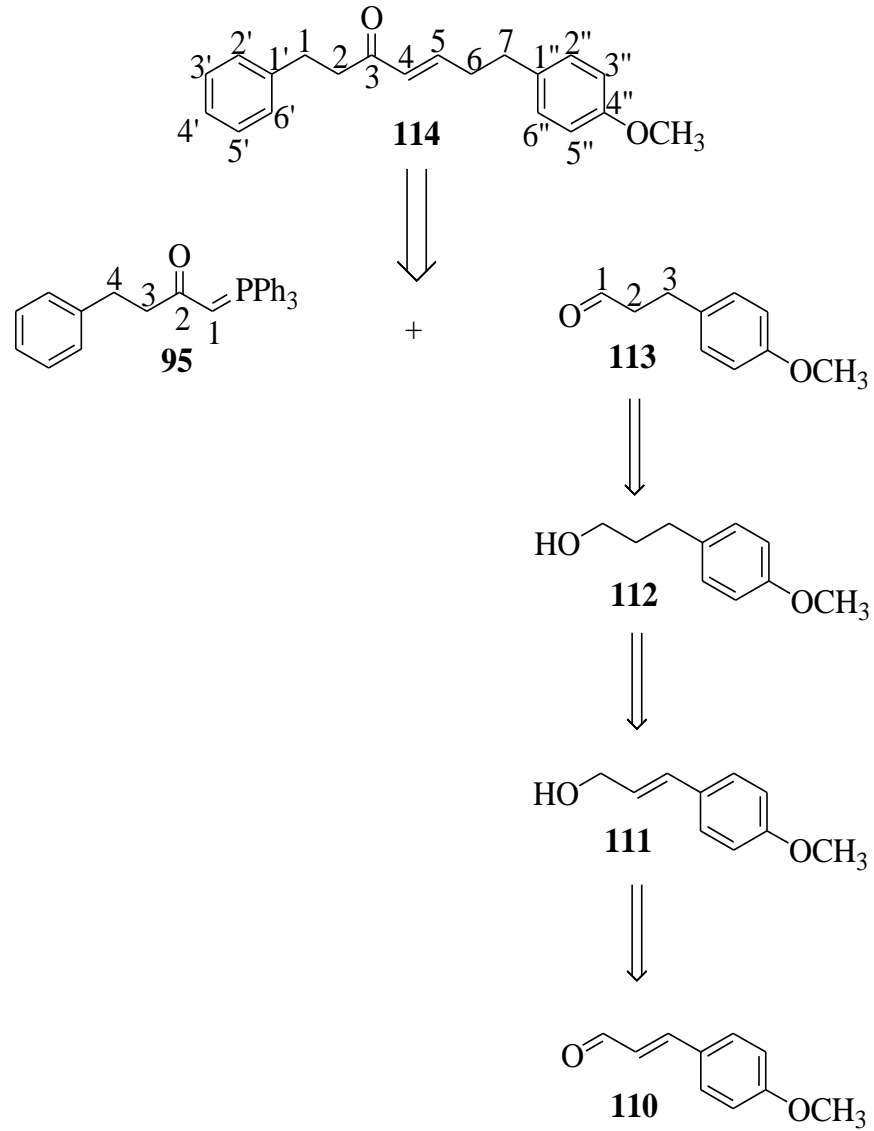
Şekil 3.16. (*E*)-1,7-Bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (**23**) bileşiğinin sentezi

Kolon kromatografî yöntemi kullanılarak hedef molekölü (**23**) saflaştırıldı ve % 69 verimle yağimsı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi. **23** molekölüne ait ¹H-NMR ve ¹³C-NMR sonuçları bu yapıyı destekliyor [42] (**EK 1.33** ve **EK 1.34**).

3.4. (*E*)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**114**) Bileşiğinin Sentezi

3.4.1. (*E*)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**114**) bileşiği için retro sentetik analiz

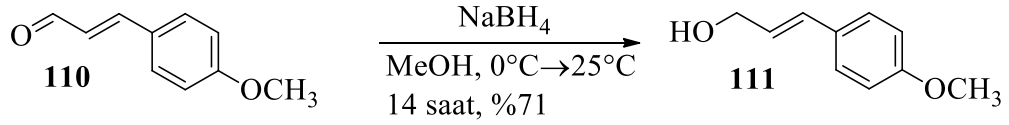
Şekil 3.17'de görüldüğü gibi sentetik bir diarilheptanoid olan **114** bileşiğinin hazırlanması için de 3+4 stratejisi kullanıldı ve **114** sentezlendi.



Şekil 3.17. (*E*)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**114**) bileşiğinin sentez stratejisi

3.4.2. 3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (**111**) bileşiğinin sentezi

Çıkış maddesi olan *p*-metoksi sinnamaldehit (**110**) metanol çözücüsü içinde sodyum borhidrür (NaBH_4) ile indirgenildi ve **111** bileşiği sentezlendi. Kolon kromatografi yöntemi kullanılarak alkol **111** saflaştırıldı ve % 71 verimle yağimsı, sarı renkli bir bileşik olarak elde edildi. **111**'e ait $^1\text{H-NMR}$ (**EK 1.35**) ve $^{13}\text{C-NMR}$ (**EK 1.36**) sonuçları bu yapıyı desteklemektedir [69].

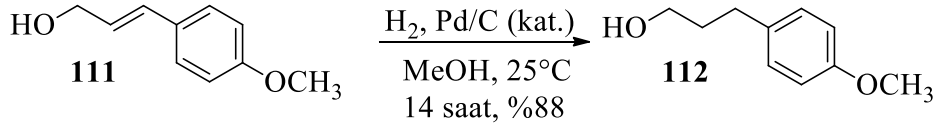


Şekil 3.18. 3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (**111**) bileşiğinin sentezi

111 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aldehit grubunun indirgenmesi ile oluşan CH_2OH grubu 4.34 ppm'de görülmektedir.

3.4.3. 3-(4-Metoksifenil) propan-1-ol (**112**) bileşiğinin sentezi

111 bileşiğinin alken çift bağı Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyon ile indirgendi ve alkol **112** elde edildi [70].



Şekil 3.19. 3-(4-Metoksifenil)propan-1-ol (**112**) bileşiğinin sentezi

Alkol **112** kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve % 88 verimle yağmsı, renksiz bir bileşik olarak elde edildi ve $^1\text{H-NMR}$ (**EK 1.37**) ve $^{13}\text{C-NMR}$ (**EK 1.38**) ile karakterize edildi [64].

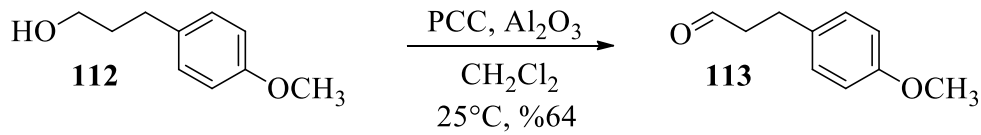
3.4.4. 3-(4-Metoksifenil) propanal (**113**) bileşiğinin sentezi

Piridinyum klorokromat (PCC) 1975 yılında Elias James Corey ve William Suggs tarafından geliştirilmiştir. Corey-Suggs oksidasyonu ticari kullanılabilirliği, yüksek verimliliği ve istikrarlığı nedeniyle popüler bir yöntem olarak kullanılmaktadır. PCC organik çözücülerin çoğunda ve özellikle CH_2Cl_2 'de çözünür.

Piridinyum klorokromat birincil alkolleri aldehite ve ikincil alkolleri ketona okside etmek için kullanılan kırmızımsı portakal renkli bir katı reaktiftir.

Jones reaktifinde olduğu gibi piridinyum klorokromat (PCC), primer alkolleri karboksilik asitlere yükseltmez. PCC kullanmanın bir dezavantajı çok asidik ve toksik olmasıdır.

112 bileşiği Corey ve Suggs yöntemini kullanarak piridinyum klorokromat (PCC) ile Al_2O_3 varlığında ve kuru CH_2Cl_2 çözücüsünde **113** bileşiğine yükseltgendi.

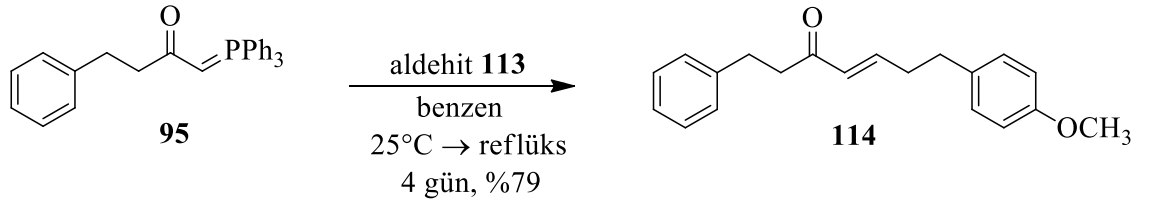


Şekil 3.20. 3-(4-Metoksifenil)propanal (**113**) bileşiğinin sentezi

113 bileşiği kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve % 64 verimle yağimsı, sarı renkli bir bileşik olarak elde edildi ve $^1\text{H-NMR}$ (**EK 1.39**) ve $^{13}\text{C-NMR}$ (**EK 1.40**) ile karakterize edildi [70].

3.4.5. (*E*)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**114**) bileşiğinin sentezi

3.8. yöntemi takip edilerek 3-(4-metoksifenil)propanal (**113**) ve fosforan **95** bileşiklerinin kondenzasyonu ile **114** bileşiği sentezlendi. Ham ürün, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve % 79 verimle yağimsı, sarı renkli bir bileşik olarak elde edildi. Bu bileşiği $^1\text{H-NMR}$ (**EK 1.41**) ve $^{13}\text{C-NMR}$ (**EK 1.42**) sonuçları ile karakterize edildi. **114**'ün oluştuğunu gösteren en karakteristik pikler H-4 ve H-5 piklerdir. H-5 protonu aromatik protonlarla çakışarak 6.80-6.88 ppm arasında rezonans olmuştur. H-4 ise 6.11 ppm'de rezonans olmuş ve dubletin tripletini vermiştir ($J_{4,5}=16.1$ Hz, $J_{4,6}=1.3$ Hz).

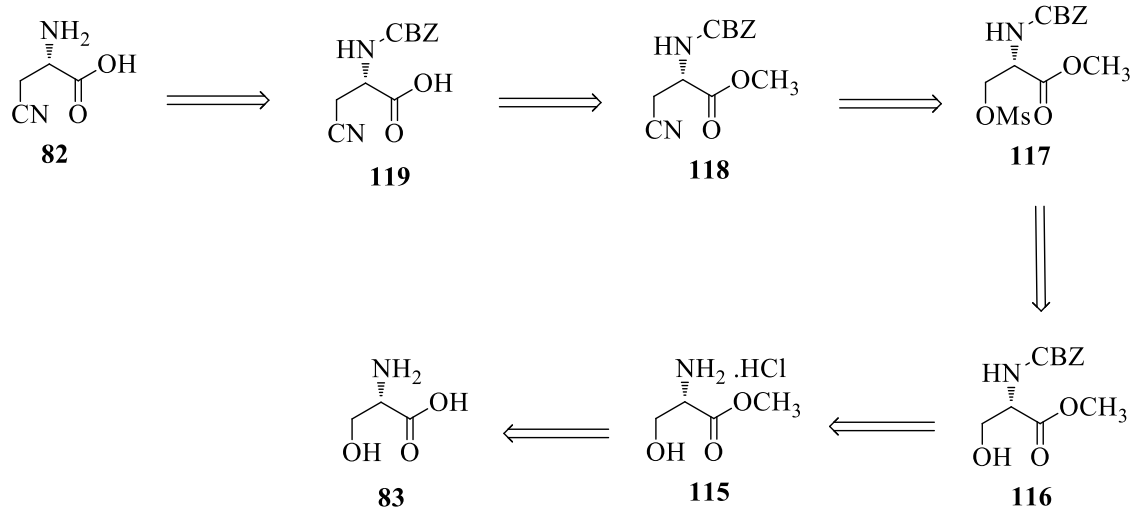


Şekil 3.21. (E)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**114**) bileşiğinin sentezi

3.5. 2-Amino-3-siyanoopropanoik asit (β -siyano-L-alanin) (**82**) Bileşiğinin Sentezi

3.5.1. 2-Amino-3-siyanoopropanoik asit (β -siyano-L-alanin) (**82**) bileşiği için retro sentezik analiz

Bu çalışmada, Şekil 3.22’de görüldüğü gibi β -siyano-L-alanin (**82**) farklı ve kısa bir yöntem ile ve ticari olarak üretilen L-serin (**83**)’den çıkılarak sentezlendi.

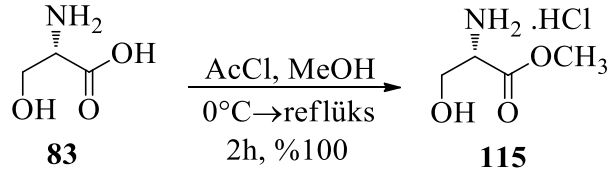


Şekil 3.22. β -siyano-L-alanin (**82**) bileşiği için retro sentezik analiz

3.5.2. (S)-Metil 2-amino-3-hidroksipropanoat hidroklorür (**115**) bileşiğinin sentezi

L-serin (**83**) asetil klorür (AcCl) katalizörlüğünde metanol ile muamelesi bir esterleşme reaksiyonuna maruz bırakıldı ve sonuçta **115** tuzu veya diğer ismiyle (S)-metil serin hidroklorür beyaz katı madde olarak elde edildi ve saflaştırılmadan bir sonraki

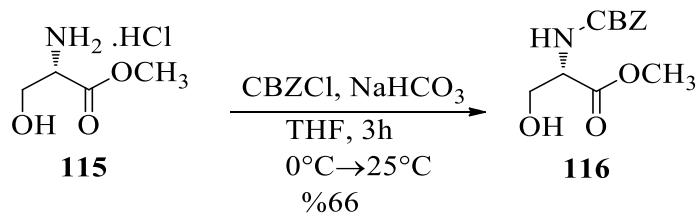
kademede kullanıldı. Bu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ (**EK 1.43**) sonucu bu yapıyı destekliyor. 3.66 ppm'deki metoksi piki ester metilini göstermektedir.



Şekil 3.23. (S)-Metil 2-amino-3-hidroksipropanoat hidroklorür (**115**) bileşiğinin sentezi

3.5.3. (S)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-hidroksipropanoat (**116**) bileşiğinin sentezi

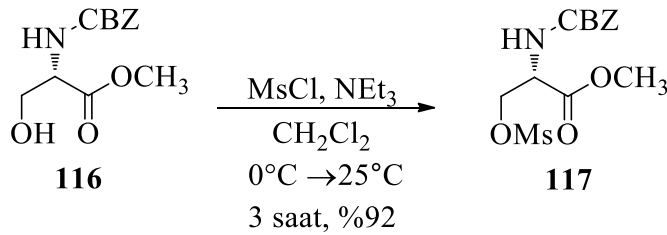
Doymuş sodyum bikarbonat (NaHCO_3) ile bazik bir ortamda Ser-OMe (**115**) ve benzil kloroformat (CBZCl) tepkimesi ile **115**'in amin grubu korundu ve **116** bileşiği elde edildi ve kolon kromatografi ile saflaştırıldı ve % 66 verimle yağimsı, açık sarı renkli bir bileşik olarak elde edildi. $^1\text{H-NMR}$ (**EK 1.44**) ve $^{13}\text{C-NMR}$ (**EK 1.45**) sonuçları **116** molekülün yapısını doğrulamaktadır [71]. $^1\text{H-NMR}$ da 7.26-7.37 ppm'de görülen aromatik protonlar koruyucu CBZ grubunun fenil protonlarını göstermektedir. Benzilik PhCH_2O protonları 5.11 ppm'de rezonans olmuştur. H-2 protonu 4.41 ppm'de multipllet olarak, H-3 protonları da 3.83-3.95 ppm arasında AB sistemi olarak rezonans olmuştur.



Şekil 3.24. (S)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-hidroksipropanoat (**116**) bileşiğinin sentezi

3.5.4. (S)-Metil2-(benziloksikarbonilamino)-3-(metilsülfoniloksi) propanoat (117) bileşiğinin sentezi

116 bileşiğini trietilaminin (NEt_3) bazık yaptığı ortamda metansülfonil klorür (MsCl) ile reaksiyona sokarak **117**'nin sentezi gerçekleştirildi. Bu bileşik katı, açık sarı madde olarak % 92 verimle elde edildi ve saflaştırılmadan bir sonraki kademede kullanıldı. Bu yapının $^1\text{H-NMR}$ 'ı (**EK 1.46**) literatürdeki verilerle uyumludur [72]. **117** Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda H-2 ve H-3 protonları 4.51-4.67 ppm arasında multiplet olarak rezonans olmuştur. Ester metili 3.81 ppm'de, mezilat metili de 2.96 ppm'de görülmektedir.

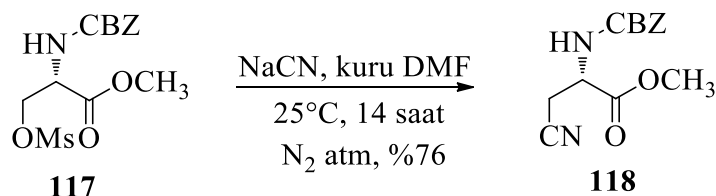


Şekil 3.25. (S)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-(metilsülfoniloksi) propanoat (**117**) bileşiğinin sentezi

3.5.5. (S)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-siyanopropanoat (**118**) Bileşiğinin Sentezi

Kuru DMF içerisinde çözülen **117** azot atmosferi altında sodyum siyanür (NaCN) ile tepkimeye sokuldu ve kolon kromatografi ile saflaştırıldıktan sonra **118** bileşiği katı, sarı-beyaz renkli bir bileşik olarak % 76 verimle elde edildi. Literatür ile karşılaştırıldığında **118**'ün erime noktası [73] ve $^1\text{H-NMR}$ (**EK 1.47**) ve $^{13}\text{C-NMR}$ (**EK 1.48**) değerlerinin [74] uyumlu olduğu gözlemlendi. Bu bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 116.2 ppm'de gelen pik nitril grubunu göstermektedir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda C-3 karbonundaki metilenik protonlar 3.01 ve 2.94 ppm'de dubletin dubleti olarak rezonans olmuşlardır. Daha önceki **117** mezilatte aynı hidrojenlerin 4.50-4.61 ppm'de rezonans olduğu dikkate alındığında nitril grubunun moleküle bağlandığı anlaşılır. Çünkü

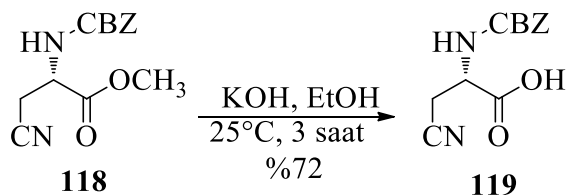
oksijenin indüktif etkisi nitril grubunun indüktif etkisinden daha baskın olduğundan CH_2O yapıları CH_2CN yapılarından daha aşağı alanda rezonans olur.



Şekil 3.26. (S)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-siyanopropanoat (**118**) bileşiğinin sentezi

3.5.6. (S)-2-(Benziloksikarbonilamino)-3-siyanopropanoik asit (**119**) bileşiğinin sentezi

118 bileşiğini potasyum hidroksit (KOH) ile tepkimeye sokarak **118**'in ester grubu asit'e dönüştürüldü ve **119** elde edildi ve heksanda çöktürerek saflaştırıldı ve % 72 verimle katı, sarı-beyaz renkli bir bileşik olarak elde edildi. Bu bileşiğin erime noktası [74] ve $^1\text{H-NMR}$ (**EK 1.49**) ve $^{13}\text{C-NMR}$ (**EK 1.50**) spektrumları [74] yapı ile uyum içerisindedir. Ester **118**'in hidroliz olduğu $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 3.83 ppm'de görülen OCH_3 pikinin kaybolmasından anlaşılmaktadır. 116.1 ppm'deki pikin spektrumda (**EK 1.50**) bulunması CN grubunun varlığını göstermektedir.



Şekil 3.27. (S)-2-(Benziloksikarbonilamino)-3-siyanopropanoik asit (**119**) bileşiğinin sentezi

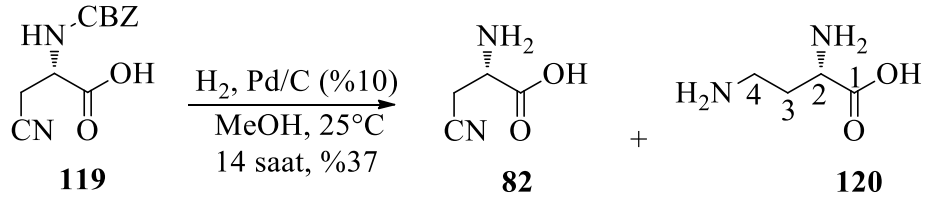
3.5.7. (S)-2-Amino-3-siyanoopropanoik asit (β -siyano-L-alanin) (**82**) bileşiğinin sentezi

119 bileşiği hidrojenleme reaksiyonuna tabi tutuldu ve Pd/C katalizör varlığında hidrojenasyon ile CBZ koruma grubu indirgeni ve β -siyanoalanin (**82**) hedef molekülü olarak sentezlendi. **82** su içinde 1,4-dioksan ile üç kere çöktürülerek saflaştırıldı ve % 37 verimle katı, beyaz renkli bir bileşik olarak elde edildi. Ancak çöktürme yöntemi ile yapılan saflaştırma sonucunda 95:5 oranında 2,4-diamino-bütanoik asit (**120**) de yapı içerisinde kaldığı belirlendi. C-2, C-3 ve C-4 piklerinin MacDonald *et al.* [75] tarafından **120** bileşiği için verilen piklerle çok iyi örtüştüğü dikkate alınarak bu bileşiğin nitril grubunun azda olsa indirgenmesi ile oluştuğu kararına varıldı.

Çizelge 3.1. **120** bileşiğinin MacDonald *et al.* [75] tarafından verilen ^{13}C -NMR değerleri

	Lit. [75]	120 bileşiği
C-2	53.54	53.5
C-3	29.15	28.4
C-4	37.77	36.7

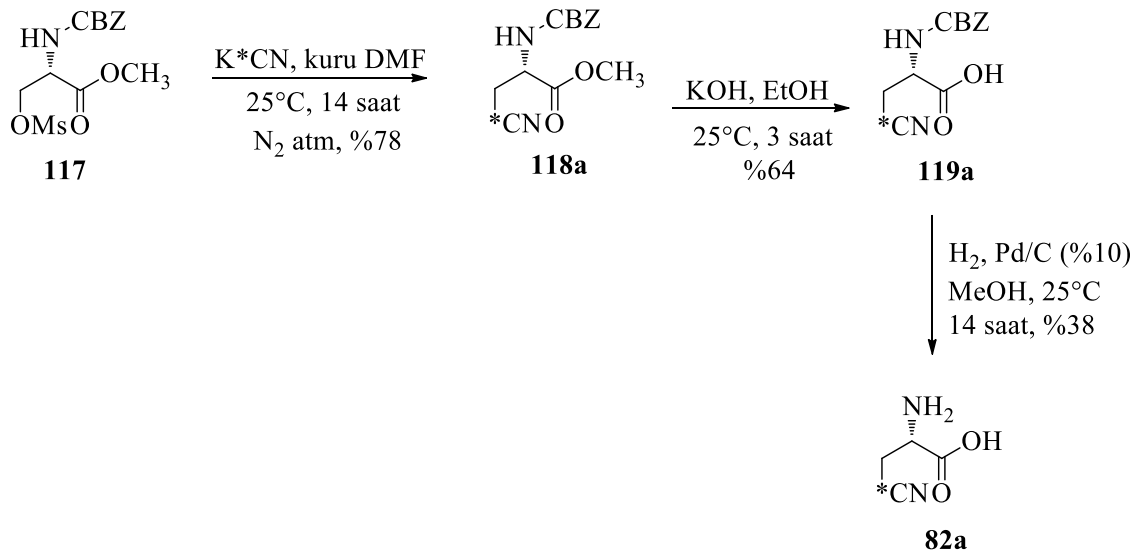
Ürün karışımının spesifik çevirme açısı -2.14 olarak bulundu ($[\alpha]_D^{25} = -2.14$ (c, 1 M AcOH) Lit. $[\alpha]_D^{25} = -2.90$ (c, 1 M AcOH)) [57]. Literatürdeki değer -2.9 olduğu dikkate alındığında C-2 merkezinin stereokimyasının L-serin ile aynı olduğu söylenebilir. Sayısal değerlerdeki farklılık % 5 oranında oluşan diğer üründen (**120**) ileri geldiği düşünülebilir. **82** bileşiğin ^1H -NMR [57] (**EK 1.51**) ve ^{13}C -NMR [76] (**EK 1.52**) sonuçları yapıyla ve literatür ile uyum halindedir.



Şekil 3.28. β -siyano-L-alanin (**82**) bileşiğinin sentezi

3.5.8. 2-Amino-3- ^{13}C -siyano-propanoik asit (β - ^{13}C -siyano-L-alanin) (**118a**) bileşiğinin sentezi

82 bileşiği için geliştirilen yöntem **117**'den başlanarak ^{13}C izotoplu potasyum siyanür ile gerçekleştirildi. Bu sentezlerde verimler ^{12}C izotoplu sentezlerdekine yakın düzeyde gerçekleşti (Şekil 3.29).



Şekil 3.29. β - ^{13}C -siyano-L-alanin(**82a**) bileşiğinin sentezi

118a, **119a** ve **82a** bileşiklerinde $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında en karakteristik değişme C-3 karbondaki metilenik protonlarda olmaktadır. Bu protonlar ^{12}C izotoplu bileşiklerde dubletin dubleti şeklinde yarılmalarına rağmen ^{13}C izotoplu yapılarda ^{13}C ile de etkileştikleri için ek bir yarılmaya maruz kalmaktadırlar. Bilindiği gibi ^{13}C 'ün spin

kuantum sayısı $\frac{1}{2}$ dir ve bundan dolayı komşu karbon veya hidrojen sinyallerini ikiye yarar. Nitekim bu yarılmalar **118a**, **119a** ve **82a** bileşiklerinin C-3 karbonlarında açık bir şekilde görülmekte ve üç bileşikde de C-3 karbonları dubletler olarak görülmektedir. İlginç bir şekilde her üç bileşikde de etkileşme sabiti (J_{C-C}) 58.0 Hz olarak gerçekleşmiştir. **118a**, **119a** ve **82a** bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları **EK 1.53** ile **EK 1.58** arasında verilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Genel Reaksiyon Yöntemi

Yapılan bütün reaksiyonlar TLC (Thin Layer Chromatography, silika jel 60 F254) ve UV ışını (254 nm) ve etanol içerisinde fosfomolibdik asit çözeltisi (5 wt %) ile takip edilerek durduruldu. Ayrıca, oksijen istenmediği durumlarda reaksiyon kabı dış ortamdan izole edilerek içindeki oksijen vakumlandı ve ortam hidrojen gazı ile birkaç kez yıkandı veya azot gazı hortumlarına bağlandı. Ayrıca, çözücüler evaporatörde 25 mmHg basınç altında 40°C’de uzaklaştırıldı.

4.2. Kromatografik Ayrımlar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.2.2. Kromatatron

Silika-jel 60 PF₂₅₄ (Merck)

4.2.3. İnce tabaka

Silika-jel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR, Varian 400 MHz spektrometre

¹H-NMR, Bruker 400 MHz spektrometre

¹³C-NMR, Varian 100 MHz spektrometre

¹³C-NMR, Bruker 100 MHz spektrometre

4.4. Polarimetre

Bellingham+ Stanley Ltd., ADP 220, 589 nm, 25°C.

4.5. Erime Noktası

Büchi 530

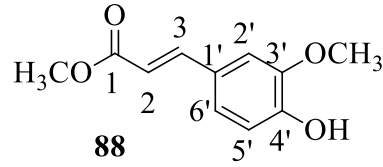
4.6. Antimikrobiyal Çalışmalar

Sitotoksik aktivite çalışmaları hizmet alımı olarak Antimikrobiyal Maddeleri Araştırma Geliştirme ve Test Laboratuar Hizmetleri Tic. Ltd. Şti. (Karadeniz Teknoloji Geliştirme Bölgesi, Üniversite Mahallesi. Hastane Cad. No. 33/A103, Trabzon) da yaptırılmıştır.

4.7. Deneysel Kısım

4.7.1. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil) akrilat (**88**) bileşiğinin sentezi

Ferulik asit (**87**) (2.0 g, 10.30 mmol) tartıldı, çift boyunlu 100 mL'lik şilifli bir balona alındı üzerine 20 mL MeOH ilave edildi. Karışıma *p*-TsOH (0.04 g, 0.20 mmol) ilave edildi ve 14 saat reflüks edildi. Bu süre sonunda reaksiyon TLC ile kontrol edilerek durduruldu ve soğutularak oda sıcaklığına getirildi ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı EtOAc (3×100 mL) ve su ile ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup ve çözücüsü vakum ile uzaklaştırıldı. Ham ürün silika-jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)akrilat (**88**) bileşiği açık sarı renkli yağmsı bir madde olarak elde edildi (1.95 g, % 91, Rf: 0.37, % 20 EtOAc/Hekzan).



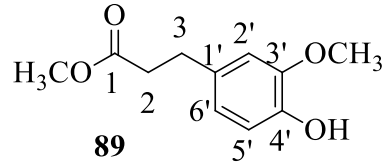
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (d, 1H, H-3, $J_{2,3}$ = 15.9 Hz), 7.03 (dd, 1H, H-6', $J_{5',6'}$ = 8.2 Hz, $J_{2',6'}$ = 1.6 Hz), 6.99 (d, 1H, H-2', $J_{2',6'}$ = 1.6 Hz), 6.89 (d, 1H, H-5', $J_{5',6'}$ = 8.2 Hz), 6.27 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 15.9 Hz), 6.19 (bs, 1H, OH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.0 (C-1), 148.3 (C-4'), 147.1 (C-3'), 145.3 (C-3), 127.1 (C-1'), 123.2 (C-2), 115.3 (C-6')^a, 115.1 (C-5')^a, 109.7 (C-2')^a, 56.1 (OCH₃, Ar), 51.8 (OCH₃, ester).

88 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri Voisin-Chiret *et al.* tarafından verilen değerler ile uyumludur [59].

4.7.2. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)propanoat (**89**) bileşiğinin sentezi

88 bileşiği (1.95 g, 9.37 mmol) tek boyunlu 100 mL'lik şilifli bir balona alındı ve üzerine % 10'lük Pd/C (0.2 g) ilave edildi. Karışıma 30 mL 0°C'da kadar soğutulmuş metanol ilave edildi. Reaksiyon düzeneğine 3 L'lik hidrojen balonu bağlandı ve H₂ atmosferi ve vakum uygulayarak O₂ uzaklaştırıldı. Bu işlem 4 kere tekrarlandı ve reaksiyon oda sıcaklığında karıştırıldı ve ilerlemesi TLC ile (14 saat) izlendi. Tepkimenin tamamlanması TLC ile teyit edildi. Bu süre sonunda reaksiyon durduruldu ve Pd/C mavi bantlı süzgeç kağıdından geçirilerek çözeltiden ayrıldı. MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı. EtOAc/Hekzan silika-jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak renksiz yağ şeklinde **89** bileşiği (1.67 g, % 84, Rf: 0.60, % 20 EtOAc/Hekzan) elde edildi.



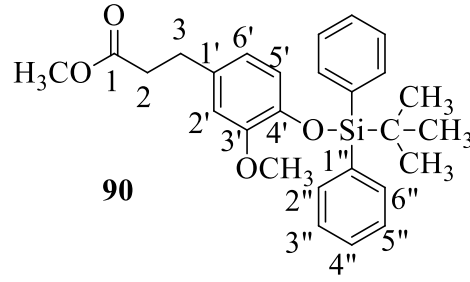
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.80 (1H, H-5', $J_{5',6'}= 7.8$ Hz), 6.63 (d, 1H, H-2', $J_{2',6'}= 1.5$ Hz), 6.65 (dd, 1H, H-6', $J_{5',6'}= 7.8$ Hz, $J_{2',6'}= 1.5$ Hz), 5.87 (bs, 1H, OH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 2.86 (t, 2H, 2×H-2, $J=7.8$ Hz), 2.59 (t, 2H, 2×H-3, $J=7.8$ Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.8 (C-1), 146.8 (C-3')^a, 144.3 (C-4')^a, 132.6 (C-1'), 121.0 (C-6'), 114.7 (C-5')^b, 111.3 (C-2')^b, 56.0 (OCH₃, Ar), 51.8 (OCH₃, ester), 36.3 (C-2), 30.9 (C-3).

88 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri Doyle *et al.* tarafından verilen değerler ile uyumludur [60].

4.7.3. Metil 3-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanoat (**90**) bileşiğinin sentezi

Tek boyunlu 100 mL'lik şilifli bir balonda **89** bileşiği (1.67 g, 7.97 mmol) konularak 30 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü ve üzerine imidazol (1.08 g, 15.88 mmol) ilave edildi. Karışıma 1.96 mL TBDPSCl (2.07 g, 7.54 mmol) damla damla ilave edildi ve TLC ile reaksiyon takip edildi. Reaksiyon bittikten sonra organik fazı 3 kez 15 mL su ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücüsü vakum ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün silika-jel kolonda EtOAc/Hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Metil 3-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanoat (**90**) sarı renkli yağ şeklinde olarak elde edildi (3.22 g, % 87, Rf: 0.67, % 20 EtOAc/Hekzan).



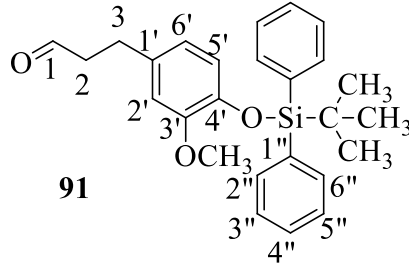
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (dd, 4H, Ph, H-2''/H-6'', J = 6.6 Hz, J = 1.1 Hz), 7.43-7.34 (m, 6H, Ph, H-3''/H-4''/H-5''), 6.66 (d, 1H, H-5', $J_{5',6'}$ = 8.1 Hz), 6.63 (bs, 1H, H-2'), 6.49 (dd, 1H, H-6', $J_{5',6'}$ = 8.1 Hz, $J_{2',6'}$ = 1.8 Hz), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 2.85 (t, 2H, 2×H-2, J = 7.7 Hz), 2.57 (t, 2H, 2×H-3, J = 7.7 Hz), 1.14 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.7 (C-1), 150.6 (C-4')^a, 143.7 (C-3')^a, 135.6 (C-3''/C-5''), 135.1 (C-1'), 134.0 (C-1''), 129.8 (C-4''), 127.7 (C-2''/C-6''), 120.32 (C-6')^b, 120.29 (C-5')^b, 112.8 (C-2'), 55.6 (OCH₃, Ar), 51.8 (OCH₃, ester), 36.2 (C-2), 30.9 (C-3), 26.9 (C(CH₃)₃), 20.0 (C(CH₃)₃).

90 bileşiğinin ¹H-NMR değerleri Doyle *et al.* tarafından verilen değerler ile uyumludur [60].

4.7.4. 3-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)propanal (**91**) bileşiğinin sentezi

250 mL'lik tek boyunlu şilifli bir balonda **90** bileşiği (3.20 g, 7.15 mmol) azot atmosferinde kuru THF (50 mL) ilave edilerek çözüldü. Karışıma 2.30 mL DİBAL-H (1.94 g, 13.64 mmol) damla damla ilave edildi ve -78°C'ye soğutuldu ve TLC ile reaksiyon takip edildi. Reaksiyon 6 saat sonra tamamlandı ve 2 M HCl ile durduruldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Organik faz EtOAc (3×100 mL) ve su ile ekstrakte edildi. Oluşan ürün Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. EtOAc/Hekzan silika-jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **91** bileşiği sarı yağ şeklinde elde edildi (1.95 g, % 67, Rf: 0.55, % 20 EtOAc/Hekzan).

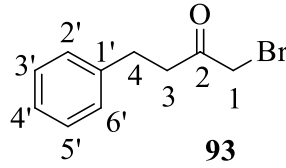


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.77 (s, 1H, CHO), 7.71 (dd, 4H, H-2''/H-6'', Ph, J = 8.1 Hz, J = 1.5 Hz), 7.42-7.32 (m, 6H, 2×H-3''/2×H-4''/2×H-5'', Ph), 6.62 (d, 1H, H-5', $J_{5',6'}$ = 8.1 Hz), 6.59 (d, 1H, H-2', $J_{2',6'}$ = 1.8 Hz), 6.46 (dd, 1H, H-6', $J_{5',6'}$ = 8.1 Hz, $J_{2',6'}$ = 1.8 Hz), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 2.83 (t, 2H, 2×H-2, J = 7.5 Hz), 2.69 (t, 2H, 2×H-3, J = 7.5 Hz), 1.11 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 202.1 (C-1), 150.6 (C-4')^a, 143.7 (C-3')^a, 135.6 (C-3''/C-5''), 133.9 (C-1'), 133.7 (C-1''), 129.8 (C-4''), 127.7 (C-2''/C-6''), 120.3 ve 120.26 (C-6' ve C-5'), 112.8 (C-2'), 55.6 (OCH₃), 45.7 (C-2), 28.0 (C-3), 26.9 (C(CH₃)₃), 20.0 (C(CH₃)₃).

4.7.5. 1-Bromo-4-fenilbütan-2-on (93) bileşiğinin sentezi

1000 mL'lik tek boyunlu şilifli bir balonda 4-fenilbütan-2-on (**92**) bileşiğine (2.0 g, 13.49 mmol) 50 mL MeOH ilave edilerek çözüldü ve 0°C'ye soğutuldu. Damlatma hunisine brom (2.33 g, 0.75 mL, 14.57 mmol) konuldu ve 200 mL metanolde çözüldü ve 2 saat içerisinde karışım üzerine damla damla ilave edildi. Bromun rengi kayboluncaya kadar reaksiyon devam etti. Daha sonra karışıma 100 mL su ilave edildi ve reaksiyon 12 saat karıştırıldı. Daha sonra MeOH vakumda uzaklaştırıldı ve CH₂Cl₂ (3×100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Geriye kalan madde bol miktar hekzanda çözüldü ve kristallenmek için buzdolabına bırakıldı. 1-Bromo-4-fenilbütan-2-on (**93**) bileşiği saflaştırıldı katı beyaz renkli olarak elde edildi (2.85 g, % 93, Rf: 0.75, % 20 EtOAc/Hekzan, En: 34°C. En Lit [62]: 35-36°C).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.18 (m, 5H, Ph), 3.84 (s, 2H, 2×H-1), 3.00-2.93 (m, A₂B₂ sistemi, 4H, 2×H-3/2×H-4).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.2 (C-2), 140.3 (C-1'), 128.6 (C-2'/C-6'), 128.3 (C-3'/C-5'), 126.3 (C-4'), 41.4 (C-3), 34.3 (C-1), 29.9 (C-4).

93 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri Seçen *et al.* tarafından verilen değerler ile uyumludur [64].

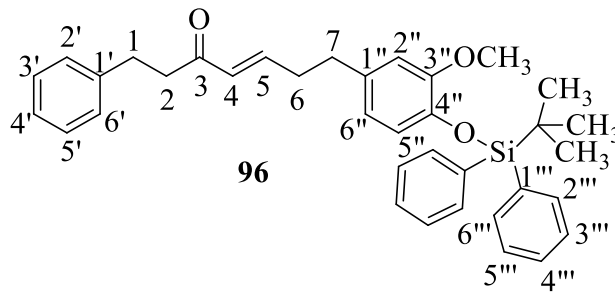
4.7.6. Fosforan **95** bileşiğinin sentezi

Azot atmosferi altında, **93** bileşiği (2.70 g, 6.13 mmol) 100 mL'lik çift boyunlu şilifli bir balonda CH₃CN (30 mL) ilave edilerek çözüldü. PPh₃ (1.77 g, 6.74 mmol) ilave edildikten sonra karışım 14 saat reflüks edildi ve TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücüsü vakumda uzaklaştırıldı. Geriye 3.20 g (% 70) sarı renkli yağ şeklinde **94** bileşiği olarak elde edildi.

Fosfonyum bromür **94** bileşiği (3.0 g, 4.03 mmol) tek boyunlu 500 mL lik şilifli bir balona alındı ve 150 mL sıcak suda çözüldü. Karışım soğutulduktan sonra oda sıcaklığında K₂CO₃ (1.67, 12.10 mmol) ilave ederek üç saat karıştırıldı. Oluşan katı, Buchner huni ile suyla yıkanarak süspansiyondan ayrıldı su ile yıkandı ve kurumak için üç gün oda sıcaklığında bırakıldı. Sonuçta elde edilen madde sarı renkli ve katı olan (2.40 g, % 90) fosforan (**95**) bileşiğidir.

4.7.7. (E)-1-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (96) bileşiğinin sentezi

Çift boyunlu 100 mL'lik şilifli bir balonda 1.8 g (4.31 mmol) aldehit **91** bileşiği 30 mL benzende çözüldü ve üzerine fosforan **95** bileşiği (2.34 g, 15.88 mmol) ilave edildi. Çözelti bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı ve ardından üç gün reflüks yapıldı. TLC ile reaksiyon takip edildi. Reaksiyon bittikten sonra benzen evaporatörde uzaklaştırıldı. Organik faz EtOAc (3×100 mL) ve su ile ekstrakte edildi. Ham ürün Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücüsü yüksek basınçta uzaklaştırıldı. EtOAc/Hekzan silika-jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **96** bileşiği sarı renkli yağ şeklinde (1.85 g, % 78, R_f: 0.30, % 90 EtOAc/Hekzan) elde edildi.

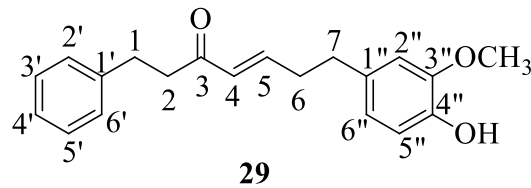


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.86 (d, 4H, Ph, 2×H-2'''/2×H-6''', *J*= 7.7 Hz), 7.50-7.25 (m, 11H, Ph, 2×H-3'''/2×H-5'''/2×H-4'''/H-2'/H-3'/H-4'/H-5'/H-6'), 6.89 (dt, 1H, H-5, *J*_{4,5}= 15.7 Hz, *J*_{5,6}= 7.0 Hz), 6.79 (dd, 1H, H-6'', *J*_{5'',6''}= 8.1 Hz, *J*_{2'',6''}= 1.1 Hz), 6.68 (bs, 1H, H-2''), 6.54 (d, 1H, H-5'', *J*_{5'',6''}= 8.1 Hz), 6.17 (d, 1H, H-4, *J*_{4,5}= 15.7 Hz), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.04 (t, 2H, 2×H-2, *J*= 7.6 Hz), 2.91 (t, 2H, 2×H-1, *J*= 7.6 Hz), 2.72 (t, 2H, 2×H-7, *J*= 7.3 Hz), 2.53 (q, 2H, 2×H-6, *J*= 7.3 Hz), 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 200.0 (C-3), 150.7 (C-4''), 146.8 (C-5), 143.8 (C-3'''), 141.6 (C-1'), 135.7 (C-3'''/C-5'''), 134.3 (C-1''), 134.0 (C-1'''), 131.0 (C-4'), 130.0 (C-4'''), 128.8 (C-2'/C-6'), 128.7 (C-3'/C-5'), 128.8 (C-2'''/C-6'''), 126.4 (C-4), 120.6 ve 120.4 (C-5'' ve C-6''), 113.0 (C-2''), 55.7 (OCH₃), 42.0 (C-2), 34.6 (C-1), 34.4 (C-7), 30.4 (C-6), 27.1 (C(CH₃)₃), 20.2 (C(CH₃)₃).

4.7.8. (E)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-one (29) bileşiğinin sentezi

96 bileşiği (1.85 g, 3.36 mmol) 100 mL'lik tek boyunlu şilifli bir balonda azot atmosferinde kuru THF (30 mL) ilave edilerek çözüldü. Karışıma 1 M TBFA (3.36 mL, 3.36 mmol) ilave edildi ve 14 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu süre sonunda reaksiyonun bitmesi TLC ile kontrol edildi ve 2 M HCl ile durduruldu ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Organik faz EtOAc (3×100 mL) ve su ile ekstrakte edildi. Ham ürün Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. EtOAc/Hekzan silika-jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak sarı renkli yağ şeklinde **29** bileşiği elde edildi (0.78 g, % 75, Rf., % 90 EtOAc/Hekzan).



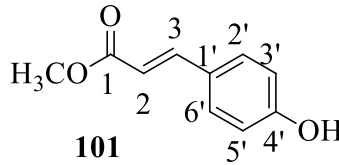
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.30-7.18 (m, 5H, Ph), 6.86-6.80 (m, 2H, H-5/H-6''), 6.66-6.64 (m, 2H, H-2''/H-5'), 6.11 (d, 1H, H-4, *J*_{4,5}= 15.7 Hz), 5.52 (bs, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.95-2.83 (A₂B₂ sistemi, 4H, 2×H-1/2×H-2), 2.70 (t, 2H, 2×H-7, *J*= 7.5 Hz), 2.49 (q, 2H, 2×H-6, *J*= 7.0 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 199.7 (C-3), 146.7 (C-5), 146.6 (C-4''), 144.2 (C-3''), 141.5 (C-1'), 132.8 (C-1''), 130.9 (C-4'), 128.7 (C-3'/C-5'), 128.6 (C-2'/C-6'), 126.3 (C-4), 121.1 (C-6''), 114.6 (C-5''), 111.1 (C-2''), 56.1 (OCH₃), 42.0 (C-2), 34.7 (C-1), 34.4 (C-7), 30.3 (C-6).

29 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri An *et al.* [11], Liu *et al.* [66] ve Tan *et al.* [67] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

4.7.9. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)akrilat (**101**) bileşiğinin sentezi

p-Kumarik asit (**100**) (2.0 g, 12.18 mmol) çift boyunlu 100 mL'lik şilifli bir balona konuldu ve 20 mL metanolde çözüldü. Ortama *p*-toluen sülfonik asit (0.05 g, 0.24 mmol) ilave edildi ve 14 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra MeOH uzaklaştırıldı. Karışım EtOAc (3×100 mL) de çözüldü ve su ile yıkandı. Organik faz toplandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Etilasetat evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün silika-jel kolonda (EtOAc/Hekzan) saflaştırıldı ve **101** bileşiği beyaz renkli katı şeklinde elde edildi (2.0 g, % 93, Rf: 0.64, % 40 EtOAc/Hekzan, En: 134.0-135.0°C, En Lit [68]: 138-139°C).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.64 (d, 1H, H-3, *J*_{2,3}= 15.9 Hz), 7.43 (d, 2H, H-2'/H-6', *J*_{2',3'}= *J*_{5',6'}= 8.6), 6.84 (d, 2H, H-3'/H-5', *J*_{2',3'}= *J*_{5',6'}= 8.6 Hz), 6.30 (d, 1H, H-2, *J*_{2,3}= 15.9 Hz), 3.79 (s, 3H, OCH₃).

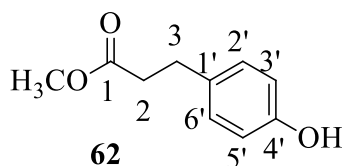
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 168.0 (C-1), 157.6 (C-4'), 144.5 (C-3), 130.0 (C-3'/C-5'), 127.0 (C-1'), 115.8 (C-2'/C-6'), 115.3 (C-2), 51.6 (OCH₃).

101 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri Menon *et al.* tarafından verilen değerler ile uyumludur [68].

4.7.10. Metil 3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)propanoat (**62**) bileşiğinin sentezi

Tek boyunlu 100 mL'lik şilifli bir balona **101** bileşiği (1.90 g, 10.66 mmol) konuldu ve üzerine % 10'lük Pd/C (0.19 g) ilave edildi. Metanol (30 mL) soğutuldu ve karışım ortamına ilave edildi. Reaksiyon balonuna hidrojen balonu bağlandı ve H₂ atmosferi ve

vakum uygulayarak O₂ uzaklaştırıldı. Bu işlem 5 kere tekrarlandı ve reaksiyon 14 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım mavi bant süzgeç kağıdından süzüldü ve MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı ve sarı renkli yağimsı olan **62** bileşiği (1.70 g, % 89, Rf: 0.50, % 30 EtOAc/Hekzan) elde edildi. Ürün ileri bir saflaştırma yapılmadan bir sonraki kademede kullanıldı.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.04 (d, 2H, H-2'/H-6', $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 8.4$ Hz), 6.75 (d, 2H, H-3'/H-5', $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 8.4$ Hz), 5.97 (bs, 1H, ArOH), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 2.86 (t, 2H, 2×H-3, $J = 7.5$ Hz), 2.62 (t, 2H, 2×H-2, $J = 7.5$ Hz).

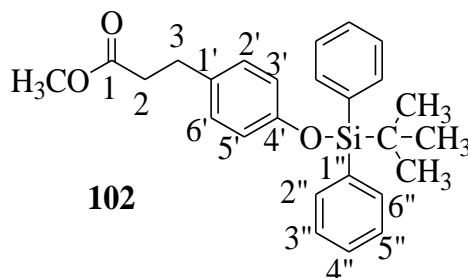
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 174.1 (C-1), 154.5 (C-4'), 132.7 (C-1'), 129.7 (C-2'/C-6'), 115.6 (C-3'/C-5'), 52.4 (OCH₃), 36.7 (C-2), 30.5 (C-3).

62 bileşiğinin ¹H-NMR değerleri Menon *et al.* [68] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

4.7.11. Metil 3-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanoat (**102**) bileşiğinin sentezi

62 bileşiği (1.60 g, 8.93 mmol) tek boyunlu 100 mL'lik şilifli bir balona alınıp 20 mL diklorometanda çözüldü. Karışım üzerine imidazol (1.22 g, 17.86 mmol) ve sonra yavaş yavaş TBDPSCl (2.20 mL, 2.33 g, 8.48 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 14 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra diklorometan (3×80 mL) ve su ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve ham ürün Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün silika-jel kolonda EtOAc/Hekzan

kullanılarak saflaştırıldı. Böylece **102** bileşiği sarı renkli yağimsı olarak (3.0 g, % 85, Rf: 0.70, % 30 EtOAc/Hekzan) elde edildi.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72-7.70 (m, 4H, Ph), 7.42-7.34 (m, 6H, Ph), 6.90 (d, 2H, H-2'/H-6', $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 8.4$ Hz), 6.67 (d, 2H, H-3'/H-5', $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 8.4$ Hz), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 2.81 (t, 2H, 2×H-3, $J = 7.9$ Hz), 2.53 (t, 2H, 2×H-2, $J = 7.9$ Hz), 1.09 (s, 9H, C(CH₃)₃).

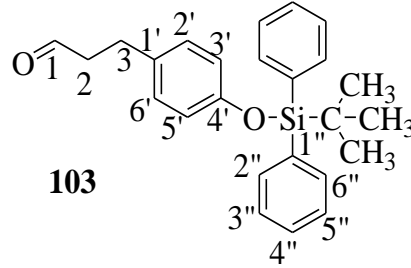
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.7 (C-1), 154.19 (C-4'), 135.7 (2×C-3''/2×C-5''), 133.3 (C-1''), 133.1(2×C-1''), 130.0 (C-2'/C-6'), 129.2 (2×C-4''), 127.9 (2×C-2''/2×C-6''), 119.8 (C-3'/C-5'), 51.8 (OCH₃), 36.1 (C-2), 30.4 (C-3), 26.7 (C(CH₃)₃), 19.7 (C(CH₃)₃).

102 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri Seçen *et al.* [64] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

4.7.12. 3-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)-3-metoksifenil) propanal (**103**) bileşiğinin sentezi

Azot atmosferi altında **102** bileşiği (2.90 g, 7.28 mmol) 100 mL'lik tek boyunlu şilifli bir balona konuldu ve kuru THF (20 mL) içerisinde çözüldü ve karışım -78°C'ye soğutuldu. DİBAL-H (2.34 mL, 1.98 g, 13.91 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon TLC ile takip edilerek 8 saat -78°C sıcaklığında karıştırıldı ve tamamlandıktan sonra 2 M HCl ile sonlandırıldı (pH=2) ve çözücü uzaklaştırıldı.

Karışım ayırma hunisine alındı ve EtOAc (3×100 mL) ve su ile ekstrakte edildi. Oluşan ürün Na₂SO₄ üzerinden kurutulup çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silika-jel kolonda EtOAc/Hekzan ile saflaştırıldı ve **103** bileşiği renksiz yağimsı olarak elde edildi (1.83 g, % 65, Rf: 0.46, % 30 EtOAc/Hekzan).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 9.77 (bs, 1H, H-1), 7.72-7.70 (m, 4H, Ph), 7.45-7.34 (m, 6H, Ph), 6.79 (d, 2H, H-2'/H-6', $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 8.6$ Hz), 6.68 (d, 2H, H-3'/H-5', $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 8.6$ Hz), 2.82 (t, 2H, 2×H-3, $J = 7.3$ Hz), 2.68 (t, 2H, 2×H-2, $J = 7.3$ Hz), 1.09 (s, 9H, C(CH₃)₃).

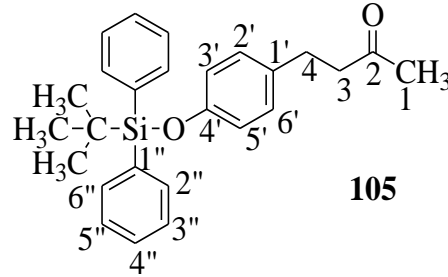
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 202.1 (C-1), 154.2 (C-4'), 135.7 (2×C-3''/2×C-5''), 133.2 (2×C-1''), 132.8 (C-1'), 130.1 (C-2'/C-6'), 129.2 (2×C-4''), 128.0 (2×C-2''/2×C-6''), 120.0 (C-3'/C-5'), 45.6 (C-2), 27.5 (C-3), 26.7 (C(CH₃)₃), 19.7 (C(CH₃)₃).

103 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri Seçen *et al.* [64] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

4.7.13. 4-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)fenil) bütan-2-on(**105**) bileşiğinin sentezi

4-(4-Hidroksifenil)bütan-2-on (**104**) bileşiği (2.5 g, 15.22 mmol) tek boyunlu 100 mL'lik şilifli bir balona alındı ve 25 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözüldü. Karışıma 2.07 gimidazol (30.44 mmol) ve 15 dakika sonra 3.76 mL TBDPSCI (3.97 g, 14.46 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 14 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra diklorometan (3×80 mL) ve su ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve ham

ürün Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve EtOAc/Hekzan silika-jel kolon kromatografi ile saflaştırıldı. 4-(4-(*tert*-Bütildifenilsililoksi)fenil) bütan-2-on (**105**) bileşiği beyaz katı şeklinde (4.5 g, % 86, Rf: 0.38, % 10 EtOAc/Hekzan, En) verimle elde edildi.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.70 (dd, 4H, Ph, J = 7.9 Hz, J = 1.3 Hz), 7.42-7.33 (m, 6H, Ph), 6.88 (d, 2H, H-2'/H-6', J = 8.4 Hz), 6.67 (d, 2H, H-3'/H-5', J = 8.4 Hz), 2.75-2.64 (A_2B_2 sistemi, 4H, $2 \times \text{H}-3/2 \times \text{H}-4$), 2.08 (s, 2H, CH_2Br), 1.08 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

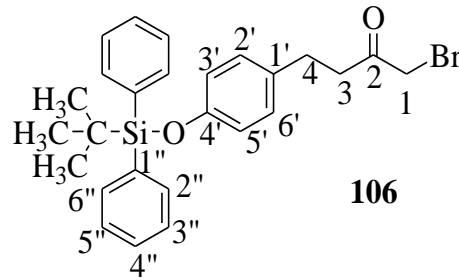
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 207.9 (C-2), 153.8 (C-4'), 135.5 ($2 \times \text{C}-2''/2 \times \text{C}-6''$), 133.2 ($2 \times \text{C}-1'$), 133.0 (C-1''), 129.8 (C-2'/C-6'), 128.9 ($2 \times \text{C}-4''$), 127.7 ($2 \times \text{C}-3''/2 \times \text{C}-5''$), 119.6 (C-3'/C-5'), 45.3 (C-3), 30.1 (C-1), 28.9 (C-4), 26.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 19.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

105 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri Seçen *et al.* [64] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

4.7.14. 1-Bromo-4-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil) bütan-2-on (**106**) bileşiğinin sentezi

250 mL'lik tek boyunlu şilifli bir balonda 4-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil) bütan-2-on (**105**) bileşiğine (4.0 g, 11.61 mmol) 70 mL $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1) ilave edilerek çözüldü. Karışım üzerine tetrabütülamonyumtribromid ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}_3^-$) (6.16 g, 12.77 mmol) ilave edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi ve 3 saat sonra bitti. Bu sürenin sonunda bromun rengi kayboldu. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakumda

uzaklaştırıldı. Geriye kalan madde EtOAc/Hekzan silika-jel kolon kromatografi ile saflaştırıldı. 1-bromo-4-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil)bütan-2-on (**106**) bileşiği sarı renkli yağ şeklinde olarak verimle elde edildi (4.20 g, % 82, Rf: 0.63, % 20 EtOAc/Hekzan).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.72 (dd, 4H, Ph, *J*= 8.0 Hz, *J*= 1.5 Hz), 7.45-7.35 (m, 6H, Ph), 6.90 (d, 2H, H-2'/H-6', *J*= 8.4 Hz), 6.70 (d, 2H, H-3'/H-5', *J*= 8.4 Hz), 3.77 (s, 2H, H-1), 2.88-2.81 (A₂B₂ sistemi, 4H, 2×H-2/2×H-3), 1.11 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 201.4 (C-2), 154.1 (C-4'), 135.5 (2×C-2''/2×C-6''), 134.8 (2×C-1''), 133.0 (C-1'), 129.9 (C-2'/C-6'), 129.0 (2×C-4''), 127.7 (2×C-3''/2×C-5''), 119.7 (C-3'/C-5'), 41.6 (C-3), 34.5 (C-1), 29.2 (C-4), 26.5 (C(CH₃)₃), 19.4 (C(CH₃)₃).

106 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri Seçen *et al.* [64] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

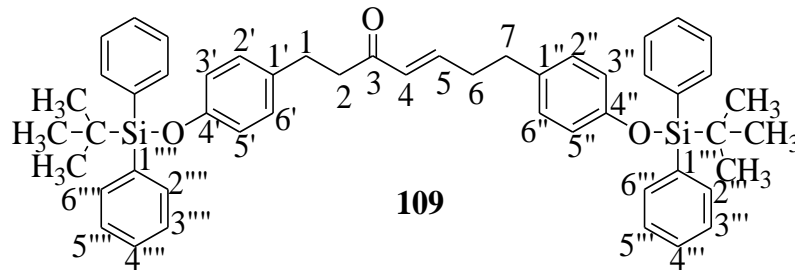
4.7.15. Fosforan 108 bileşiğinin sentezi

250 mL'lik çift boyunlu şilifli bir balonda N₂ atmosferi altında **106** bileşiği (4.0 g, 9.08 mmol) 70 mL asetonitrilde çözüldü ve daha sonra PPh₃ (2.62 g, 9.99 mmol) ilave edildi ve geri soğutucu altında 14 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra CH₃CN evaporatörde uzaklaştırıldı ve 5.8 g **107** bileşiği sarı renkli yağimsı olarak elde edildi.

500 mL'lik bir balona fosfonyum bromür **107** bileşiği (5.5 g, 7.39 mmol) alındı ve üzerine 200 mL sıcak su ilave edilerek çözüldü. Karışıma potasyum karbonat (3.07 g, 22.18 mmol) ilave edildi ve üç saat karıştırıldı. Sonuçta sarı renkli ve sakız gibi olan fosforan (**100**) bileşiği (4.3 g, % 88) elde edildi.

4.7.16. (*E*)-1,7-Bis(4-(*tert*-bütildifenilsiloksi)fenil)hept-4-en-3-on (**109**) bileşiğinin sentezi

Aldehit **103** (1 g, 2.57 mmol) çift boyunlu bir balona alındı ve 80 mL benzende çözüldü ve fosforan **108** bileşiği (2.27 g, 3.43 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı ve daha sonra 3 gün geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uçürüldü. Karışım ayırma hunisine alındı ve EtOAc (3×100 mL) ve su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup ve etilasetat evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc-hekzan silika-jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **109** bileşiği sarı renkli yağ şeklinde (1.43 g, % 72, Rf: 0.10, % 50 EtOAc/Hekzan) elde edildi.

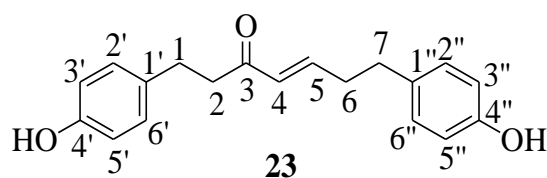


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.72 (dd, 8H, ph, 2×H-2'''/2×H-2''''/2×H-6'''/2×H-6''''', J=7.3 Hz, J=1.5 Hz); 7.43-7.33 (m, 12H, ph, 2×H-3'''/2×H-4'''/2×H-5'''/2×H-3''''/ 2×H-4''''/ 2×H-5''''', J=8.2 Hz); 6.88 (d, 2H, H-2^{ia}/H-6^{ia}, J= 8.6 Hz); 6.86 (d, 2H, H-2^{ia}/H-6^{ia}, J= 8.6 Hz); 6.74 (dt, 1H, H-5, J_{4,5}= 15.9 Hz, J_{5,6}= 6.8 Hz); 6.67 (d, 2H, H-3^b/H-5^b, J= 8.6 Hz); 6.66 (d, 2H, H-3^b/H-5^b, J= 8.6 Hz); 6.01 (d, 1H, H-4, J_{4,5}= 15.7 Hz); 2.84-2.65 (4H, A₂B₂ sistemi, 2×H-1/2×H-2); 2.61 (t, 2×H-7, J= 7.2 Hz); 2.40 (q, 2H, 2×H-6, J= 7.1 Hz); 1.09 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 200.0 (C-3); 154.1 (C-4')^a; 154.0 (C-4'')^a; 146.6 (C-5); 135.7 (2×C-2'''/2×C-2''''/2×C-6'''/2×C-6'''''); 135.0 (2×C-1'''/2×C-1'''''); 133.3 (2×C-1')^a; 133.2 (2×C-1'')^a; 130.9 (C-4); 130.061 (C-2', C-6')^b; 130.050 (C-2'', C-6'')^b; 129.21 (2×C-4''')^c; 129.19 (2×C-4''''')^c; 127.9 (2×C-3'''/2×C-3''''/2×C-5'''/2×C-5'''''); 119.9 (C-3'/C-5')^d; 119.8 (C-3''/C-5'')^d; 42.0 (C-2); 34.5 (C-1); 33.8 (C-7); 29.5 (C-6); 26.8, 26.7 (2×9 C(CH₃)); 19.7 (2×2 C(CH₃)).

4.7.17. (E)-1,7-Bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on(23) bileşiğinin sentezi

109 bileşiği (1.30 g, 1.62 mmol) ve 1 M TBFA (3.56 mL, 3.56 mmol) 50 mL kuru THF içerisinde çözüldü ve 14 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışıma 2 M HCl (pH= 2) ilave edilerek sonlandırıldı ve etilasetat (3×100 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve Na₂SO₄ üzerinden kurutulup etilasetat evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc/Hekzan silika-jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak **23** bileşiği sarı renkli yağ şeklinde (0.33 g, % 69, Rf: 0.11, % 50 EtOAc/Hekzan) elde edildi.



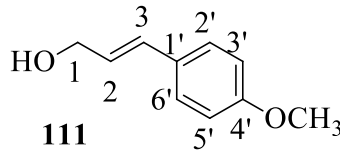
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.01 (d, 2H, H-2'/H-6', J = 8.2 Hz); 6.98 (d, 2H, H-2''/H-6'', J = 8.2 Hz); 6.81 (dt, 1H, H-5, $J_{4,5}$ = 15.8 Hz, J = 6.8 Hz); 6.75 (d, 2H, H-3'/H-5', J = 8.2 Hz); 6.73 (d, 2H, H-3''/H-5'', J = 8.2 Hz); 6.07 (d, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = 15.8 Hz); 2.86-2.77 (A₂B₂ sistemi, 4H, 2×H-1/2×H-2); 2.68 (t, 2H, 2×H-7, J = 7.6 Hz); 2.47 (q, 2H, 2×H-6, J = 7.2 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 154.5 (C-4'/C-4''); 147.4 (C-5); 133.1 (C-1')^a; 132.6 (C-1'')^a; 130.9 (C-4); 129.7 (C-2'/C-6')^b; 129.6 (C-2''/C-6'')^b; 115.6 (C-3'/C-5')^c; 115.5 (C-3''/C-5'')^c; 42.1 (C-2), 34.6 (C-7); 33.7 (C-6); 29.6 (C-1).

23 bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ değerleri Yadav *et al.* [42] tarafından verilen değerleri ile uyumludur.

4.7.18. 3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (**111**) bileşiminin sentezi

p-Metoksi sinemaldehit (**110**) (4g, 24.66 mmol) 100 mL tek boyunlu balonda 40 mL MeOH'de çözüldü ve 0°C'da kadar soğutuldu. Çözeltiye NaBH_4 (1.05 g, 27.62 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 14 saat karıştırıldı. Reaksiyonun bitmesi TLC ile kontrol edildi ve 2 M HCl ile muamele edildi. MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı ve 3×100 mL EtOAc ve 50 mL su ile work-up yapıldı. Organik faz toplandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve EtOAc vakum ile uzaklaştırıldı. Geriye kalan katı madde EtOAc/Hekzan silika-jel kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve **111** bileşiği sarı renkli yağimsı şekilde (2.87 g, % 71, Rf: 0.18, % 20 EtOAc/Hekzan) elde edildi.



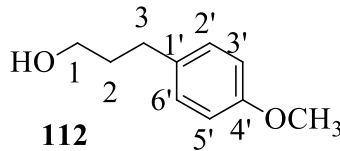
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 (quasi d, 2H, H-2'/H-6'), 6.85 (quasi d, 2H, H-3'/H-5'), 6.55 (d, 1H, H-3, $J_{2,3}$ = 15.7 Hz), 6.24 (dt, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 15.7 Hz, $J_{2,1}$ = 5.9 Hz), 4.34 (dd, 2H, 2×H-1, $J_{1,2}$ = 5.9 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH_3),

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.8 (C-4'), 130.8 (C-3), 129.2 (C-1'), 127.0 (C-2'/C-6'), 126.0 (C-2), 114.2 (C-3'/C-5'), 64.1 (C-1), 55.6 (OCH_3),

111 bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ değerleri Bouziane *et al.* [69] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

4.7.19. 3-(4-Metoksifenil)propan-1-ol (112) bileşiminin sentezi

100 mL'lik tek boyunlu balonda soğutulmuş metanol (20 mL) içerisinde **111** bileşiği (2.7 g, 16.44 mmol) çözüldü ve karışım üzerine % 10'lük Pd/C (0.27 g) ilave edildi. Reaksiyon ortamına hidrojen balonu bağlandı ve H₂ atmosferi altında vakum uygulayarak O₂ uzaklaştırıldı. Bu işlem 5 kere tekrarlandı ve reaksiyon 14 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra süre sonunda karışım mavi süzgeç bantıyla süzüldü ve MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc/Hekzan ile silika-jel kolonda saflaştırılarak **112** bileşiği renksiz yağ şeklinde elde edildi (2.40 g, % 88, Rf: 0.32, % 10 EtOAc/Hekzan).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.11 (d, 2H, H-2'/H-6', J= 8.4 Hz), 6.83 (d, 2H, H-3'/H-5', J= 8.4 Hz), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (t, 2H, 2×H-1, J= 6.4 Hz), 2.65 (t, 2H, 2×H-3, J= 7.7 Hz), 1.90-1.82 (m, 2H, 2×H-2).

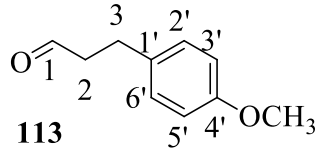
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 158.0 (C-4'), 134.1 (C-1'), 129.5 (C-2'/C-6'), 114.0 (C-3'/C-5'), 62.5 (C-1), 55.5 (OCH₃), 34.7 (C-3), 31.4 (C-2).

112 bileşiminin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri Duarte *et al.* [70] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

4.7.20. 3-(4-Metoksifenil)propanal (113) bileşiminin sentezi

112 bileşiği (2.0 g, 12.03 mmol) tek boyunlu şilifli bir balona konuldu ve moleküler sivi'de kurutulmuş CH₂Cl₂ (30 mL) içinde çözüldü. Al₂O₃ (0.2 g, 1.20 mmol) ve 0°C'de PCC (2.85 g, 13.23 mmol) ilave edildi. Reaksiyon TLC ile takip edildi ve 3 saat

sonra bitmesi izlendi. Reaksiyon bittikten sonra süzgeç kâğıdından süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı. **113** bileşiği sarı yağ şeklinde elde edildi (1.20 g, % 64, Rf: 0.54, % 20 EtOAc/Hekzan). **113** ileri bir saflaştırma yapılmadan bir sonraki kademede kullanıldı.



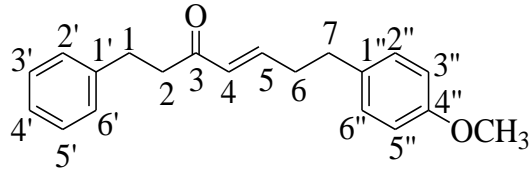
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.93 (bs, 1H, H-1), 7.14 (d, 2H, H-2'/H-6', J = 8.5 Hz), 6.88 (d, 2H, H-3'/H-5', J = 8.5 Hz), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.91 (t, 2H, 2×H-2, J = 7.4 Hz), 2.76 (t, 2H, 2×H-3, J = 7.4 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 202.0 (C-1), 158.4 (C-4'), 132.5 (C-1'), 130.0 (C-2'/C-6'), 114.6 (C-3'/C-5'), 55.7 (OCH₃), 45.8 (C-2), 28.0 (C-3).

113 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri Duarte *et al.* [70] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

4.7.21. (E)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (**114**) bileşiğinin sentezi

Çift boyunlu bir balon içerisine aldehit **113** bileşiği (1.0 g, 6.09 mmol) ve fosforan **95** bileşiği (3.30 g, 8.10 mmol) 30 mL benzende çözüldü ve bir gün oda sıcaklığında ve ardından 3 gün reflüks yapıldı. Reaksiyon bittikten sonra benzen uzaklaştırıldı ve karışım EtOAc (3×60 mL) ve su ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutulup etilasetat evaporatörde uçürüldü. Ham ürün silika-jel kolona yüklendi ve EtOAc-hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı ve **114** bileşiği sarı renkli yağimsı olarak elde edildi (1.41 g, % 79, Rf: 0.37, % 10 EtOAc/Hekzan).



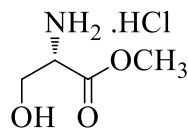
114

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.19 (m, 5H, Ph, H-1'/H-2'/H-3'/H-4'/H-5'); 7.10-7.07 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, m, 2H, H-2''/H-6''); 6.88-6.80 (m, 3H, overlapped, H-3''/H-5''/H-5); 6.11 (dt, 1H, H-4, $J_{4,5}$ = 16.1 Hz, $J_{4,6}$ = 1.3 Hz); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 2.95-2.83 (A₂B₂ sistemi, m, 4H, 2×H-1/2×H-2); 2.72 (t, 2H, 2×H-7, J = 7.7 Hz); 2.52-2.49 (m, 2H, 2×H-6).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.7 (C-3); 158.3 (C-4''); 146.7 (C-5); 141.5 (C-1'); 133.0 (C-1''); 130.9 (C-4'); 129.5 (C-3'/C-5'); 128.7 (C-2'/C-6'); 128.6 (C-2''/C-6''); 126.3 (C-4), 114.1 (C-3''/C-5''), 55.5 (OCH₃), 41.9 (C-2), 34.6 (C-1)^a; 33.8 (C-7)^a; 30.3 (C-6)^a.

4.7.22. (S)-Metil 2-amino-3-hidroksipropanoat hidroklorür (115) bileşiğinin sentezi

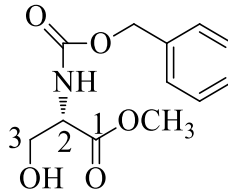
100 mL'lik çift boyunlu şilifli bir balonda L-serin (**83**) (5.00g, 47.6 mmol) azot atmosferi altında 30 mL MeOH içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımı 0°C'ye soğutuldu ve üzerine AcCl (9.80 mL, 10.8 g, 138 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 10 dakika karıştırıldı ve sonra oda sıcaklığına (25°C) getirildi ve 2 saat reflüks edildi. Çözelti soğuduktan sonra MeOH'ün evaporatörde uzaklaştırılması ile **115** katı, beyaz renkli bir madde olarak elde edildi. **115** bileşiği saflaştırılmadan bir sonraki kademede kullanıldı (% 100, 7.50 g, E.n: 162°C. E.n Lit [77]: 161-162°C).



115

4.7.23. (S)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-hidroksipropanoat (**116**) bileşiğinin sentezi

Ser-OMe (**115**) (3.00 g, 25.2 mmol) 0°C'da kuru ve destile olan THF içerisinde çözüldü ve doymuş sodyum bikarbonat (NaHCO₃) (40 mL) ilave edildi. Benzil kloroformat (CBZCl) (4.30 mL, 5.15 g, 30.2 mmol) damla damla reaksiyon ortamına ilave edildikten sonra tepkime 3 saat devam edildi. Reaksiyonun bitmesi TLC ile kontrol edildi ve 3 M HCl ile durduruldu. Ham ürün 3 kere EtOAc (3×70 mL) ve su (40 mL) ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. EtOAc evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün karışımı silika-jel kolonda yürütülerek saflaştırıldı ve **116** bileşiği yağimsı açık sarı renkli bir madde olarak sentezlendi (% 66, 4.20 g, Rf: 0.27, % 20 EtOAc/Hekzan).



116

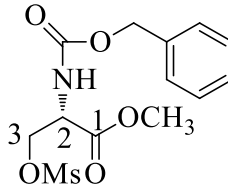
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.37-7.26 (m, 5H, Ph), 5.97 (d, 1H, NH, $J_{2,NH}$ = 7.8 Hz), 5.11 (bs, 2H, PhCH₂O), 4.41 (m, 1H, H-2), 3.95-3.83 (AB sistemi, 2H, H-3, $J_{A,B}$ = 10.5 Hz), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.16 (bs, 1H, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 171.4 (C-1), 156.6 (NH(CO)O), 136.3 (C-1'), 128.8 (C-3'/C-5'), 128.4 (C-2'/C-6'), 128.3 (C-4'), 67.4 (PhCH₂O), 63.2 (C-3), 56.3 (C-2), 52.9 (OCH₃).

116 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri Iwasaki *et al.* [71] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

4.7.24. (S)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-(metilsülfoniloksi) propanoat (117) bileşiğinin sentezi

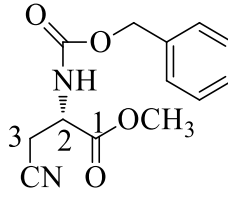
100 mL'lik tek boyunlu bir balona N₂ atmosferi altında 40 mL susuz CH₂Cl₂ çözülmüş **108**'ye (3.73 g, 14.7 mmol), NEt₃ (2.97 g, 28.4 mmol) ilave edildi. Karışım buz banyosunda 0°C'ye getirildi ve MeSO₂Cl (1.70 mL, 2.5 g, 22.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyon manyetik karıştırıcıyla 3 saat boyunca karıştırıldı ve TLC ile takip edildi. Reaksiyon bittikten sonra durduruldu ve üç kez 70 mL CH₂Cl₂ ve 40 mL su ile yıkandı. Organik faz toplandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde çektirildi ve **109** bileşiği açık sarı-beyaz ve katı bir madde olarak sentezlendi. **117** saflaştırılmadan bir sonraki kademede kullanıldı (4.48 g, % 92, Rf: 0.37, % 20 EtOAc/Hekzan, E.n: 83-85°C (decomp.). E.n Lit [70]: 76-82°C (decomp.)).



117

4.7.25. (S)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-siyanoopropanoat (118) bileşiğinin sentezi

(S)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-(metilsülfoniloksi) propanoat (**117**) (3.60g, 10.9 mmol) ve NaCN (1.60 g, 32.6 mmol) N₂ atmosferi altında 5 mL destile ve susuz N,N-dimetilformamid (DMF) içerisinde çözüldü ve 14 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra 3×70 mL EtOAc ve 40 mL su ile ekstrakte edildi. Organik faz toplandı ve DMF'i gidermek için 5 kere su ile tekrar yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. EtOAc evaporatörde uçuruldu. Elde edilen ürün karışımı silika-jel kolonda yürütülerek saflaştırıldı ve **118** bileşiği sarı-beyaz ve katı bir madde olarak sentezlendi (% 76, 2.17 g, Rf: 0.20, % 40 EtOAc/Hekzan, E.n: 92°C. E.n Lit [73]: 92.5-93.5°C).



118

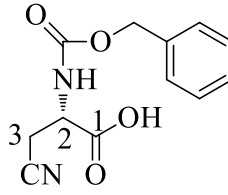
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.26 (m, 5H, Ph), 5.81 (bs, 1H, NH), 5.16-5.09 (AB sistemi, 2H, PhCH₂O, $J_{A,B}$ = 12.3 Hz), 4.58 (q, 1H, H-2, J = 5.9 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.01 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, H-3(a), $J_{3a,3b}$ = 16.8 Hz, $J_{3a/2}$ = 5.0 Hz), 2.94 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-3(b), $J_{3a,3b}$ = 16.8 Hz, $J_{3b,2}$ = 5.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.3 (C-1), 155.7 (NH(CO)O), 135.9 (C-1'), 128.8 (C-3'/C-5'), 128.7 (C-2'/C-6'), 128.4 (C-4'), 116.2 (CN), 67.8 (PhCH₂O), 53.7 (C-2), 50.8 (OCH₃), 21.9 (C-3).

118 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri Campardo *et al.* [74] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

4.7.26. (S)-2-(Benziloksikarbonilamino)-3-siyanopropanoik asit (119) bileşiğinin sentezi

(S)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-siyanopropanoat (118) (2.00 g, 7.63 mmol) 10 mL EtOH içerisinde çözüldü ve üzerine 1 M KOH (22.8 mL, 22.8 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı TLC ile takip edildi ve 3 saat sonra bitmesi gözlemlendi. Tepkime karışımı 4 M HCl ile pH= 2'ye getirildi ve EtOH evaporatörde uzaklaştırıldı. Organik faz EtOAc (3×70 mL) ve su (40 mL) ile ekstrakte edildi ve daha sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutulup EtOAc evaporatörde uçuruldu. Ham ürün karışımı silika-jel kolonda saflaştırıldı ve 119 bileşiği sarı-beyaz ve katı bir madde olarak (% 72, 1.37 g, E.n: 132.5°C. E.n Lit [73]: 131.5-133°C) sentezlendi.



119

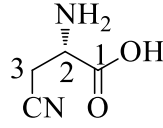
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.40-7.30 (m, 5H, Ph), 5.78 (d, 1H, NH, *J*= 7.3 Hz), 5.14 (bs, 2H, PhCH₂O), 4.62 (q, 1H, H-2, *J*= 7.0 Hz), 3.07 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, H-3(a), *J*_{3a,3b}= 16.0 Hz, *J*_{3a,2}= 5.0 Hz), 2.99 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-3(b), *J*_{3a,3b}= 16.0 Hz, *J*_{3b,2}= 5.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ= 171.6 (C-1), 155.9 (NH(CO)O), 135.7 (C-1'), 128.9 (C-3'/C-5'), 128.7 (C-2'/C-6'), 128.4 (C-4'), 116.1 (CN), 68.0 (PhCH₂O), 50.6 (C-2), 21.8 (C-3).

119 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerleri Campardo *et al.* [74] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

4.7.27. (S)-2-Amino-3-siyanopropanoik asit (82) bileşiğinin sentezi

119 bileşiği (1.00 g, 4.00 mmol) ve % 10 Pd/C (0.10 g) 30 mL soğutulmuş MeOH içerisinde hidrojen atmosferi altında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım mavi süzgeç bandı ile süzüldü ve metanol uzaklaştırıldı. Geriye kalan katı madde su da çözüldü ve 1,4-dioksan ile üç kere çöktürülerek saflaştırıldı ve 82 molekülü katı ve beyaz şeklinde elde edildi (% 37, 0.17 g, E.n: 212°C decomp. E.n Lit [57]: 217-218°C decomp., $[\alpha]_D^{25} = -2.14$ (c, 1 M AcOH) Lit $[\alpha]_D^{25} = -2.90$ (c, 1 M AcOH) [57]).



82

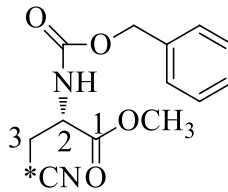
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.64 (bs, 2H, NH_2 ve COOH), 3.92 (t, 1H, H-2, J = 5.8 Hz), 3.00 (d, 2H, H-3, J = 5.5 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 171.8 (C-1), 117.4 ($\underline{\text{CN}}$), 50.8 (C-2), 20.0 (C-3).

82 bileşiğın $^1\text{H-NMR}$ değerleri Arnold *et al.* [57] ve $^{13}\text{C-NMR}$ değerleri Rabeh *et al.* [76] tarafından verilen değerler ile uyumludur.

4.7.28. (S)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3- ^{13}C -siyano-propanoat (118a) bileşiğının sentezi

117 bileşiği (1.0 g, 3.02 mmol) tek boyunlu 50 mL'lik şilifli bir balona konuldu ve N_2 atmosferi altında 5 mL destile ve susuz DMF de çözüldü. Ortama ^{13}C -izotoplu potasyum siyanür (K^{13}CN) (6.04 g, 0.40 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 14 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 2×70 mL etilasetat ve su ile yıkandı. Organik faz DMF'nin giderilmesi için 5×50 mL su ile tekrar yıkandı. Organik fazlar birleştirildi ve Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. EtOAc evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün Silika-jel kolonda (EtOAc/Hekzan) saflaştırılan 118a bileşik sarı-beyaz renkli katı şeklinde (0.36 g, % 64, Rf: 0.2, % 40 EtOAc/Hekzan) elde edildi.



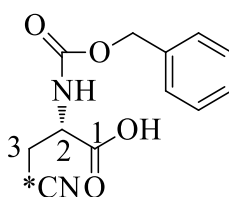
118a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.26 (m, 5H, Ph), 5.81 (d, 1H, NH, J = 5.8 Hz), 5.17-5.09 (m, 2H, PhCH₂O), 4.57 (m, 1H, H-2), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.02- 2.90 (m, 2H, 2×H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.3 (C-1), 155.7 (NH(CO)O), 135.9 (C-1'), 128.8 (C-3'/C-5'), 128.5 (C-2'/C-6'), 128.4 (C-4'), 116.2 (CN), 67.5 (PhCH₂O), 53.7 (C-2), 50.9 (OCH₃), 21.9 (d, C-3, J_{C-C} = 58.0 Hz).

4.7.29. (*S*)-2-(Benziloksikarbonilamino)-3-[¹³C]-siyano-propanoik asit (**119a**) bileşiğinin sentezi

(*S*)-Metil 2-(benziloksikarbonilamino)-3-[¹³C]-siyano-propanoat (**118a**) (0.60 g, 2.29 mmol) 10 mL EtOH içerisinde çözüldü ve üzerine 1 M KOH (6.87 mL, 6.87 mmol) ilave edildi ve 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime tamamlandıktan sonra 4 M HCl ile sonlandırıldı, etanol uçuruldu ve EtOH (5×50 mL) ve su ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve EtOAc evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika-jel kolonda (EtOAc/Hekzan) saflaştırılan **119a** bileşiği sarı-beyaz renkli katı şeklinde (0.37 g, % 64) elde edildi.



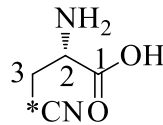
119a

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 13.20 (bs, 1H, COOH), 7.98 (d, 1H, NH, J = 8.4 Hz), 7.39-7.30 (m, 5H, Ph), 5.09-5.00 (m, 2H, PhCH₂O), 4.38-4.31 (m, 1H, H-2), 2.99-2.79 (m, AB sistemi, 2H, 2×H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ = 171.8 (C-1), 156.5 (NH(CO)O), 137.4 (C-1'), 129.0 (C-3'/C-5'), 128.5 (C-2'/C-6'), 128.4 (C-4'), 118.8 (CN), 66.4 (PhCH₂O), 50.6 (C-2), 20.6 (d, C-3, J_{C-C} = 58.0 Hz).

4.7.30. (S)-2-amino-3-[¹³C]-siyano-propanoik asit (82a) bileşiğinin sentezi

119a bileşiği (0.34 g, 4.00 mmol) ve % 10 Pd/C (0.10 g) 10 mL soğutulmuş MeOH içerisinde H₂ atmosferi altında O₂'yi uzaklaştırılarak 14 saat reaksiyona sokuldu. Tepkime bittikten sonra MeOH uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün suda çözüldü ve 1,4-dioksan ile 3 kere çöktürülerek saflaştırıldı ve **82a** molekülü katı ve beyaz şekilde (% 38, 0.02 g) elde edildi.



82a

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 4.80-4.55 (bs, NH₂ ve COOH), 3.87 (dt, 1H, H-2, $J_{2,*C}$ = 7.7 Hz, $J_{2,3}$ = 5.9 Hz), 2.95 (dd, 1H, H-3, $J_{3,*C}$ = 10.2 Hz, $J_{3,2}$ = 5.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ = 175.8 (C-1), 117.0 (CN), 50.5 (C-2), 20.6 (d, C-3, J_{C-C} = 58.0 Hz).

4.8. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

4.8.1. 29 bileşiğinin sitotoksosite test sistemi

29 bileşiği 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 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 test maddesi ve anti-neoplastik ilaçlar Siplatin ile Paclitaxel'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 µg/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 µg/mL 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 bromiür) 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 maddesinin herbir yoğunlukta hücreler üzerinde oluşturduğu toksik etki % canlılık (Test Optik Dansite/Kontrol Optik Dansite×100) formülüne göre ayrı ayrı hesaplandı. % 50 sitotoksosite oluşturan test madde konsantrasyonu (cell cytotoxicity 50, CC₅₀) GraphPad yazılım programı kullanılarak doğrusal olmayan doz-yanıt eğrisi (non-linear dose-response curve) ile hesaplandı.

Test maddesinin kanser hücrelerine yönelik seçici toksik etkisi (selektif toksisite indeksi= SI) test maddesinin normal insan hücresine (insan fibroblast hücresi= HFC)

olan toksik etkisi (CC_{50}) ile karşılaştırılarak ($SI = \text{Normal hücre toksik etki} / \text{Kanser hücresi toksik etki}$) hesaplandı.

4.8.2. 29 bileşiğinin sitotoksosite sonuçları

Çizelge 4.1. 29 test maddesinin insan kanser hücreleri ve normal fibroblast hücreler üzerine olan toksik etkileri

Test Maddesi	CC_{50} değerleri ($\mu\text{g/mL}$)				
	BT-20	DU-145	SK-MEL 128	SNU-398	HFC
29	3.92	2.66	9.97	3.795	94.83
Cisplatin	9.43	0.04	1.46	1.79	8.35
Paclitaxel	7.54	0.07	0.94	0.61	17.04

Çizelge 4.1’de görülen sonuçlardan doğal ürün **29**’un CC_{50} değerlerin hem Sisplatin hemde Paclitaxel ile karşılaştırıldığında BT-20 ye karşı daha düşük olduğu görülmektedir.

4.8.3. 29 bileşiğinin selektivite indeksi (SI)

Test maddelerinin hücresel toksisite özelliğinin sağlıklı hücrelerden ziyade kanser hücresine yönelik olup olmadığını ölçütü olarak kullanılan ‘ $SI = \text{Selektivite İndeks}$ ’ değerleri Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. diarilheptanoidin **29**'un insan kanser hücrelerinde selective indeksi (Si)

Hücre Türü	Test Maddeleri Selektivite İndeksi (Si)		
	29	Cisplatin	Paclitaxel
BT-20	24.15	0.89	2.26
DU-145	35.61	223.66	254.82
SK-MEL 128	9.51	5.71	18.18
SNU-39	24.99	4.65	28.00

Çizelge 4.2'te görülen selektivite indeksi göz önüne alındığında BT-20 ye karşı **29** maddesinin selektivite indeksinin Cisplatin ve Paclitaxel'den daha yüksek olduğu görülmektedir. Dolayısıyla bu madde kendisi veya türevlendirilmesi süretiyle anti-tümör bir ilaç geliştirilmesi potansiyeline sahiptir.

4.8.4. 23 ve 114 bileşiklerinin sitotoksisite test sistemi

23 ve **114** 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.

Sitotoksisite 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 anti-neoplastik 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 çözüdüremek 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 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=Sİ) test maddesinin normal insan hücresine (insan fibroblast hücresi= İFH) olan toksik etkisi (CC₅₀) ile karşılaştırılarak (Sİ= Normal hücre toksik etki/Kanser hücresi toksik etki) hesaplandı.

4.8.5. 23 ve 114 bileşiklerinin sitotoksisite sonuçları

Çizelge 4.3'te **23** ve **114** diarilheptanoidlerin insan meme (BT-20), melanoma (SK-Mel 128), prostat (DU-145) ve akciğer (A-549) kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri görülmektedir.

Çizelge 4.3. Diarilheptanoid **23** ve **114**'ün insan kanser hücreleri ve normal fibroblast hücreler üzerinde olan sitotoksik etkileri

Test Maddesi	CC ₅₀ değerleri (µg/mL)					
	BT-20	DU-145	SK-MEL 128	SNU-398	A-549	HFC
23	15.40	12.51	34.36	11.74	22.03	11.69
114	12.94	11.71	37.47	11.55	26.26	13.37
Cisplatin	13.12	0.08	2.86	4.05	5.88	18.8

4.8.6. 23 ve 114 bileşiklerinin selektivite indeksi (Sİ)

Bu sitotoksik aktiviteler özellikle BT-20 için Cisplatin ile karşılaştırılabilir CC₅₀ değerlerinin sahip olmasına rağmen Çizelge 4.4'deki selektivite indeksine bakıldığında Cisplatin'den daha seçici olmadıkları görülmektedir. Ancak bu doğal ürünleri içeren bitki eksterellerinin tümör gelişmesini önleyici olarak aktivite gösterebilecekleri varsayılabilir.

Çizelge 4.4. Diarilheptanoid **23** ve **114**'ün insan kanser hücrelerinde selective indeksi (Si)

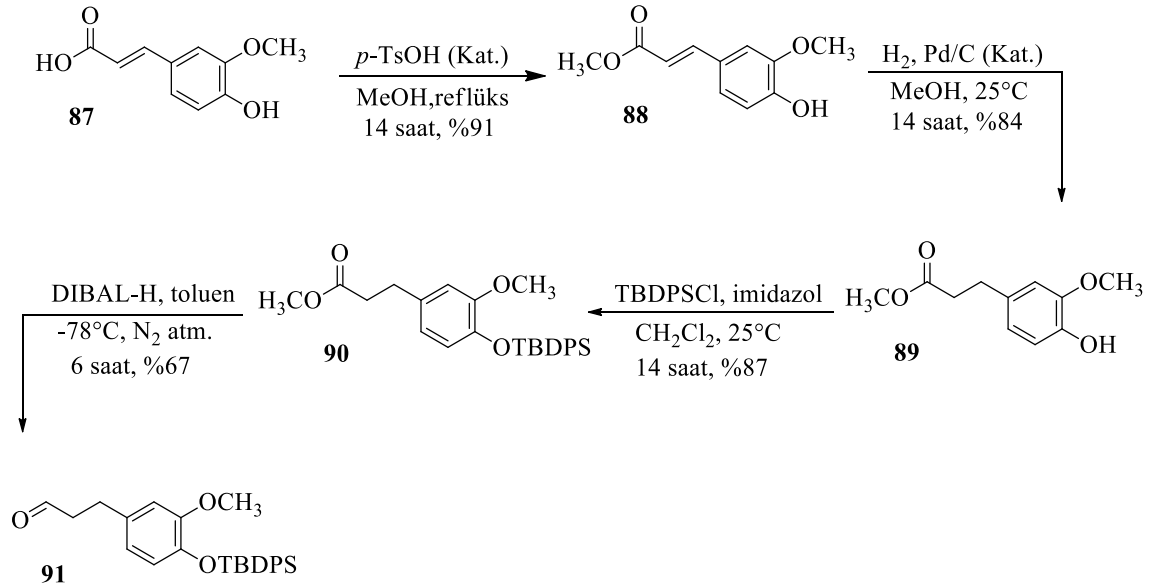
Hücre Türü	Test Maddeleri Selektivite İndeksi (Si)		
	23	114	Cisplatin
BT-20	0.76	1.03	1.43
DU-145	0.93	1.14	235
SK-MEL 128	0.34	0.36	6.57
SNU-39	1.00	1.16	4.64
A-549	0.53	0.51	3.20

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada anti-bakteriyel, anti-emetik (kusma), mide ağrısı giderici, yüksek melanogenesis inhibitörü, yüksek derecede uyarılmış nitrik oksit (NO) üretimini inhibe edici, sitotoksik ve anti kanser özelliklere sahip bir doğal ürün olan diarilheptanoid **29**'un alternatif bir toplam sentezi geliştirildi. Anti-enflamatuar, orta düzeyde anti-gen, yüksek seviyede sıtma ve Afrika uyku hastalıklarının tedavisinde kullanılan, önemli antioksidan, anti-filarial, hepatoprotektif, aceroside hidroliz ürünü, lipid peroksidasyonu inhibitörü, leyişmanyaz etkinlik, anti fibrotik, önemli ölçüde anti-adipojenik ve sitotoksik özelliklere sahip doğal ürün olan diarilheptanoidin **23**'ün ilk toplam sentezi için bir yöntem geliştirildi. Sentetik bir diarilheptanoid olan **114**'ün sentezi için bir yöntem geliştirildi.

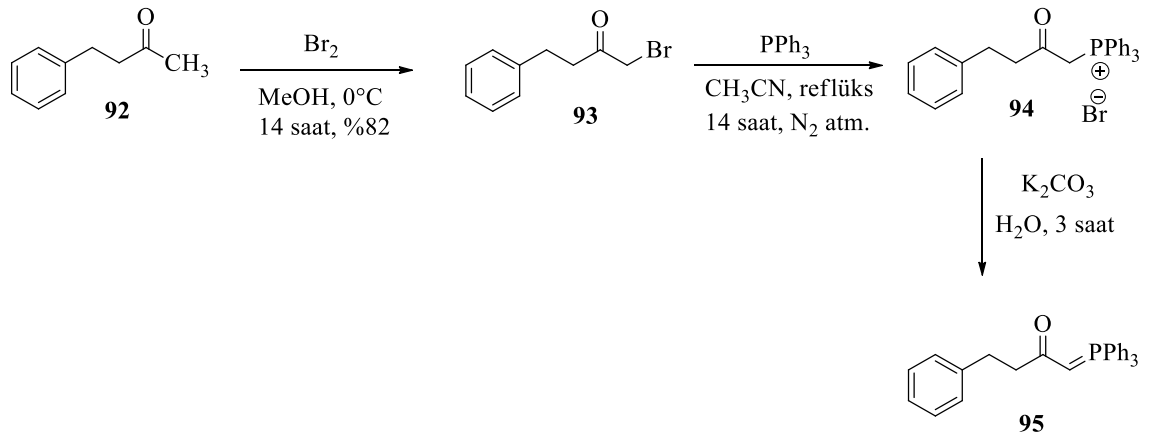
5.1. (*E*)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhept-4-en-3-on (**29**) Bileşiğinin Sentezi

29 diarilheptanoidin sentezi için önce propanal **91** kısmı hazırlandı. Bu amaçla çıkış maddesi olan ferulik asit MeOH içerisinde *p*-TsOH katalizörlüğünde reflüks yapılarak ester **88** sentezlendi. **88** esterinin çift bağı hidrojenasyon tepkimesi sonucunda indirgendi ve **89** elde edildi. **89**, CH₂Cl₂ içerisinde imidazol bazı kullanılarak ve TBDPSCl ile muamele edilerek OH grubu korundu ve **90** bileşiği sentezlendi. Ester **90** N₂ atmosferi altında ve toluen çözücüsü içinde DİBAL-H ile aldehit **91**'e dönüştürüldü.



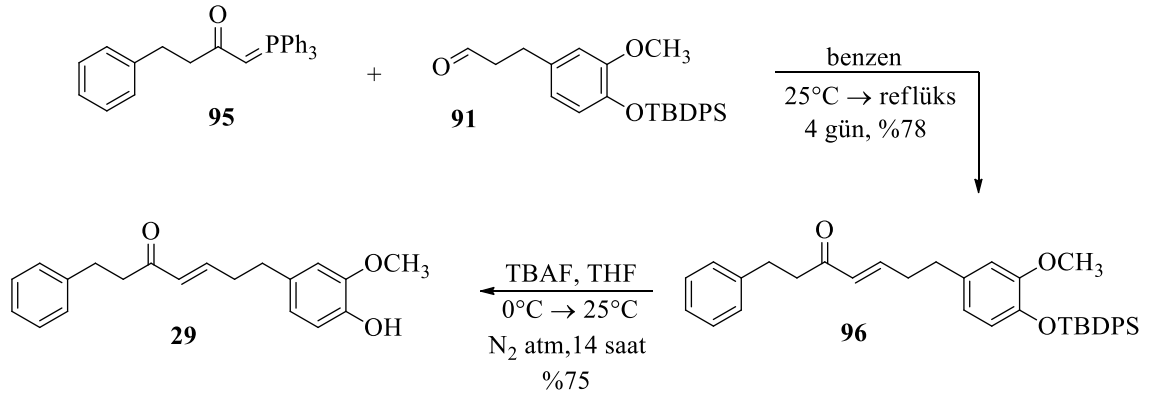
Şekil 5.1. Aldehit **91**'in sentezi

Bütanoik kısmın sentezi için 4-fenilbütan-2-on (**92**) çıkışını 0°C 'de moleküler brom ilave ederek bromür **93** elde edildi. **93**'ü azot atmosferi altında PPh_3 ile reflüks yaparak **94** tuzu elde edildi. **94**'ü K_2CO_3 ile muamele edilerek fosforan **95** sentezlendi.



Şekil 5.2. Fosforan **95**'in sentezi

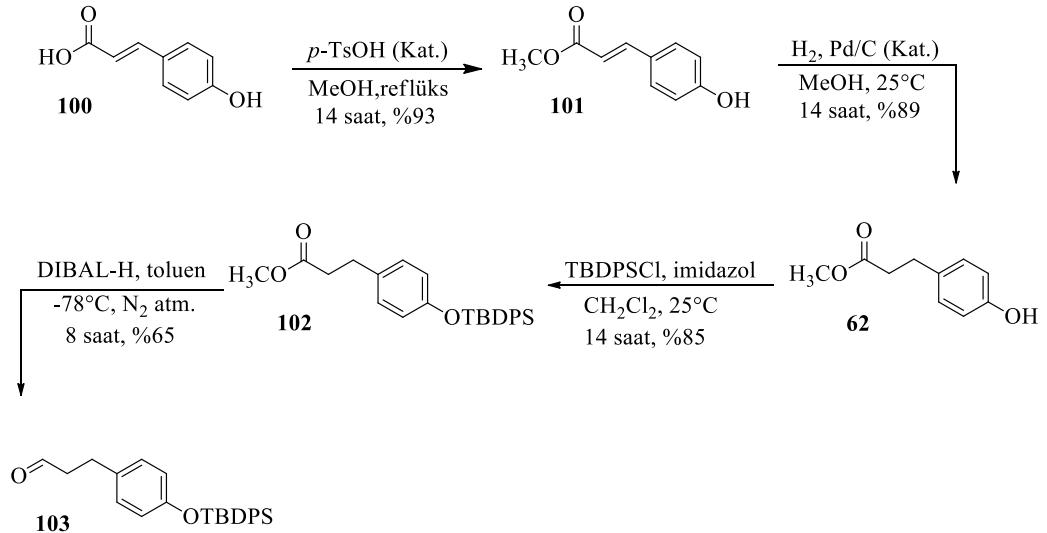
Aldehit **91** ve fosforan **95**'i Wittig tepkimesi ile benzen çözücüsü içinde reflüks yaparak birleştirildi ve **96** elde edildi. **96**'yı azot atmosferi altında TBAF ile reaksiyona sokarak **29** diarilheptanoid sentezlendi.



Şekil 5.3. Diarylheptanoid **29**'ün sentezi

5.2. (E)-1,7-Bis(4-hidroksifenil) hept-4-en-3-on (**23**) Bileşiğinin Sentezi

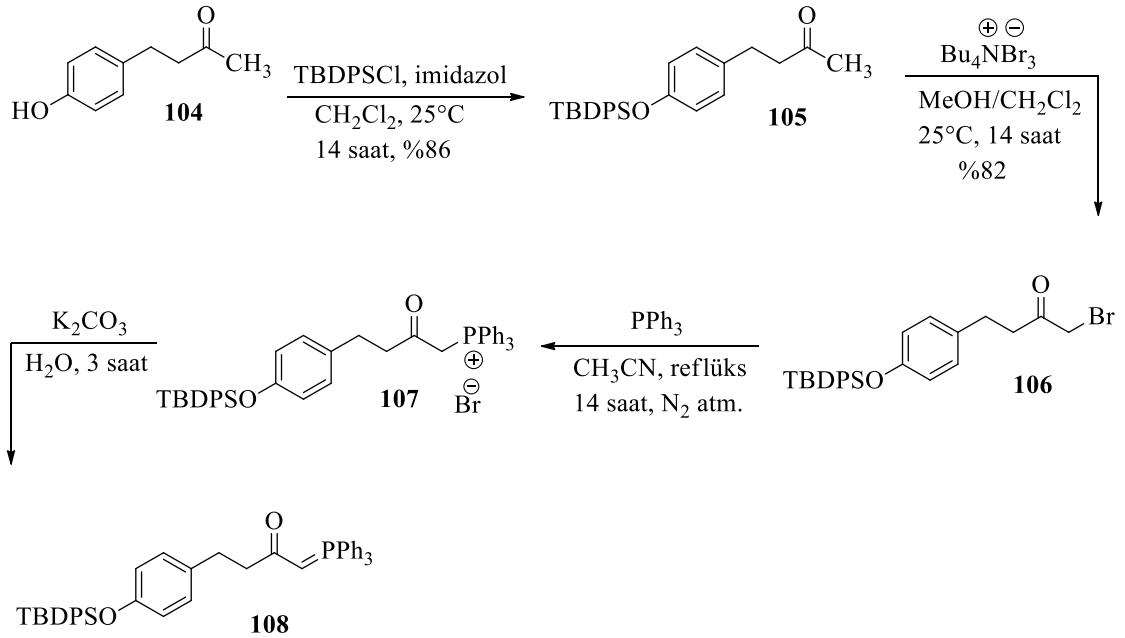
23 diarylheptanoidin sentezi için önce propanal **103** sentezlendi. **103**'ün sentezi için *p*-kumarik asit çıkış maddesi olmak üzere **91**'in sentezinde kullanılan yöntem kullanıldı (Şekil 5.4).



Şekil 5.4. Aldehit **103**'ün sentezi

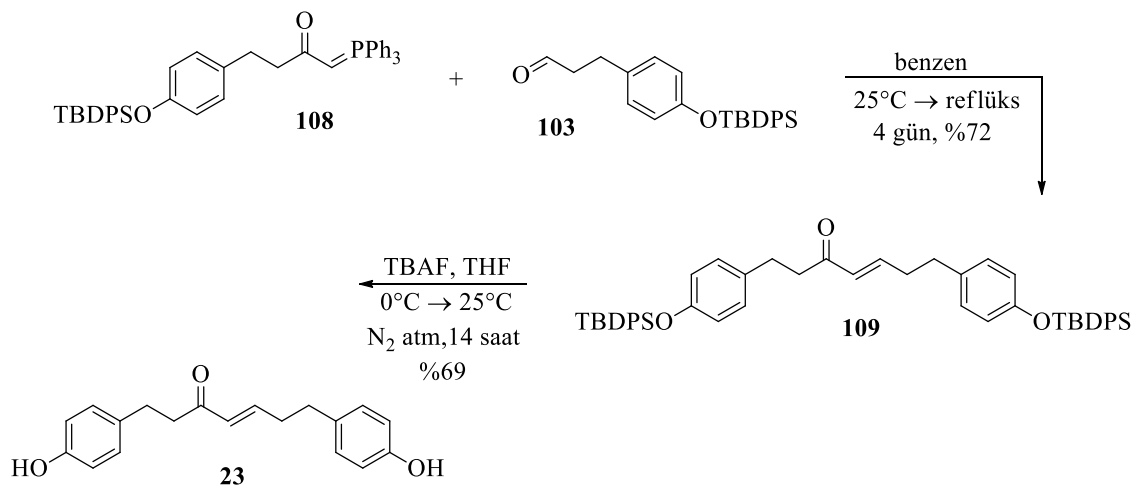
Çıkış maddesi olan 4-(4-hidroksifenil) bütan-2-on (**104**) bileşiği imidazol varlığında TBDPSCl ile muamele edilerek OH grubu korundu ve **105** sentezlendi. **105**'i Bu₄N⁺Br₃⁻

ile tepkimeye sokarak bromür **106** elde edildi. **106**'yı N_2 atmosferinde PPh_3 ile **107** tuzuna va daha sonra K_2CO_3 ile fosforan **108**'e dönüştürüldü.



Şekil 5.5. Fosforan **108**'in sentezi

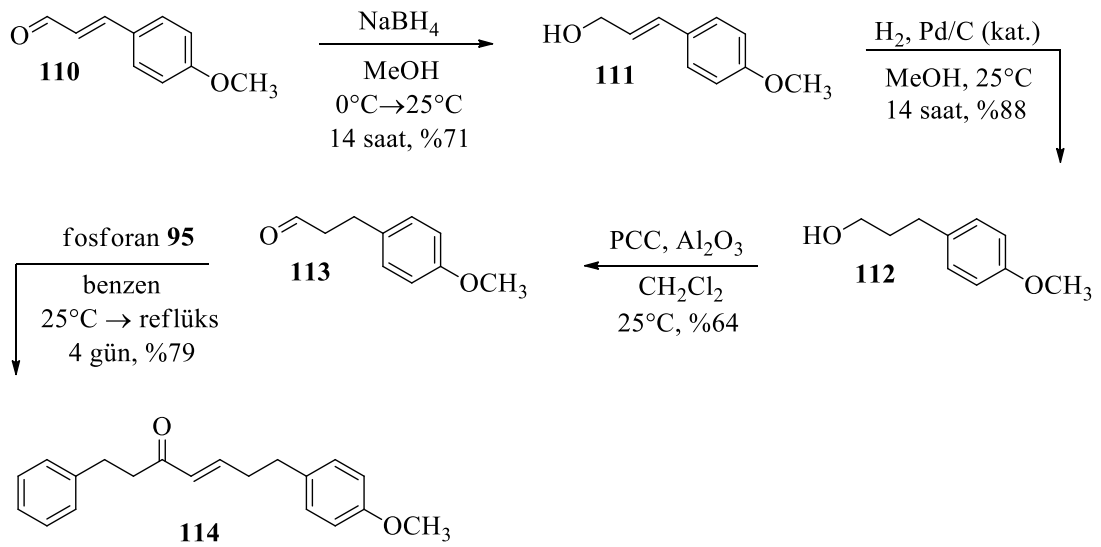
Fosforan **108** ve aldehit **103** parçalarını Wittig reaksiyonu ile tepkimeye sokarak **109** ve **109**'ün koruma gruplarını TBAF ile uzaklaştırılarak difenilheptanoid **23** sentezlendi.



Şekil 5.6. Diarylheptanoid **23**'ün sentezi

5.3. (E)-7-(4-Metoksifenil)-1-fenilhept-4-en-3-on (114) Bileşiğinin Sentezi

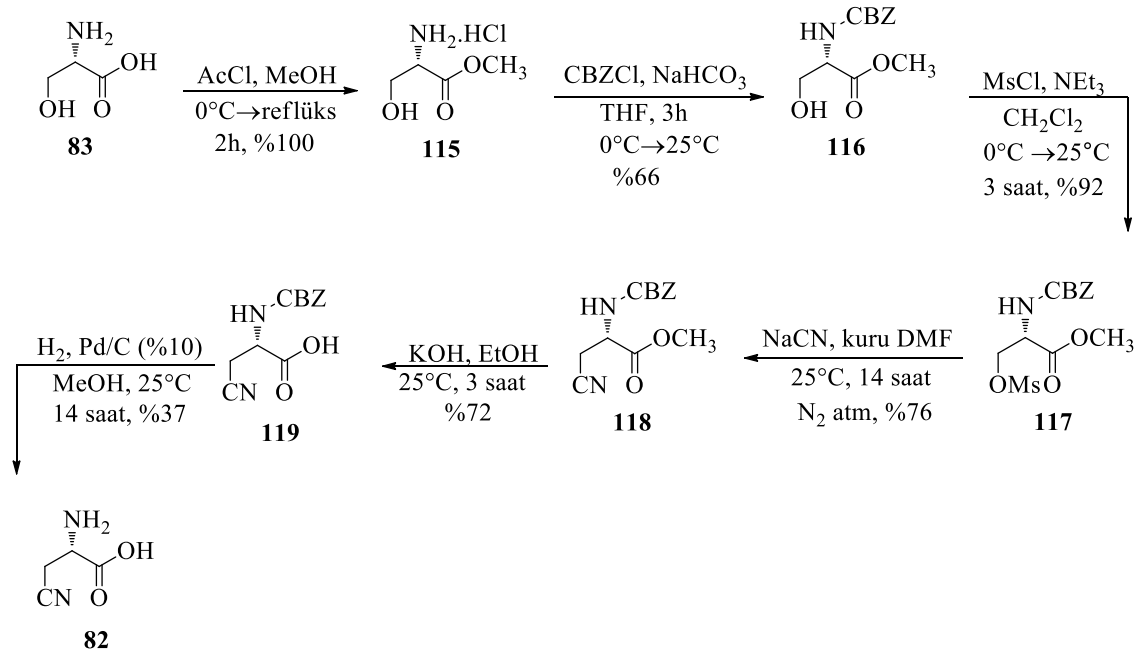
Diarilheptanoid **114**'ün sentezi için *p*-metoksi sinnamaldehit çıkış maddesi olarak NaBH₄ ile indirgenildi ve **111** elde edildi. **111** hidrojenasyona sokularak **112** ve daha sonra PCC ile yükseltgenip **113** sentezlendi. Aldehit **113** ve fosforan **95** Wittig reaksiyonuna maruz bırakıldı ve hedeflenen bileşik (**114**) sentezlendi.



Şekil 5.7. Diarilheptanoid **114**'ün sentezi

5.4. 2-Amino-3-siyanopropanoik asit (β -siyano-L-alanin) (**82**) Bileşiğinin Sentezi

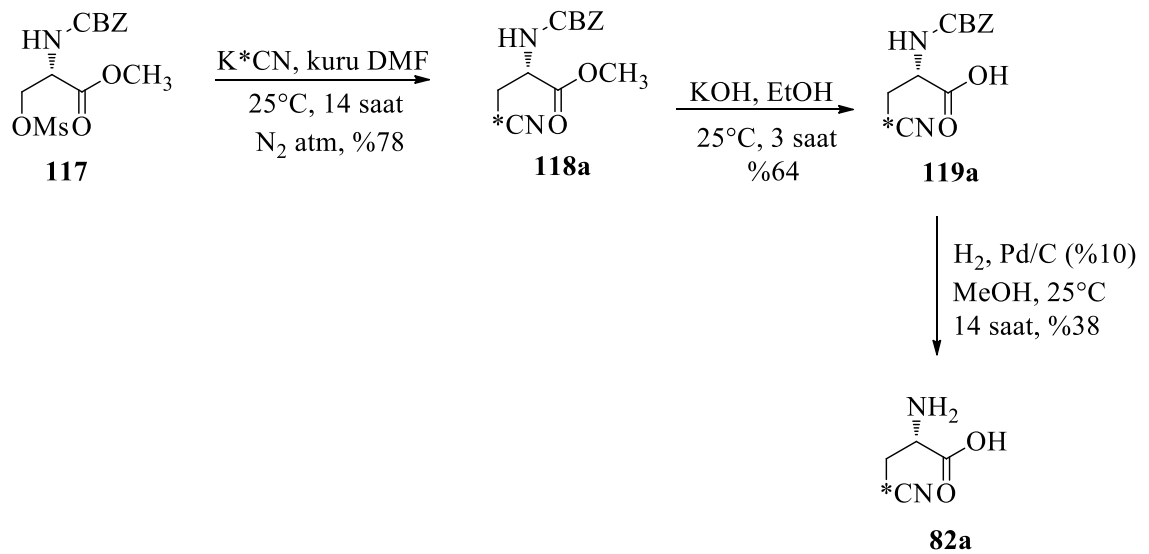
Bu çalışmanın diğer bölümünde β -siyano-L-alanin (**82**)'nin sentezi hedeflendi. **82**'nin sentezi için çıkış maddesi L-serin MeOH içerisinde AcCl ile reflüks edilerek Ser-OMe (**115**) sentezlendi. **115**'in amino grubu NaHCO₃ bazlığında CBZCl ile korundu ve **116** elde edildi. **116**'yı NEt₃ bazı varlığında MsCl ile mezilat **117**'ye dönüştürüldü. **117** NaCN ile siyanür bileşiği olan **118** ve **118** KOH ile muamele edilerek amino asit **119** sentezlendi. **119**'ün koruma grubu hidrojenasyon ile uzaklaştırıldı ve β -siyano-L-alanin (**82**) elde edildi.



Şekil 5.8. β -siyano-L-alanin (**82**)'nin sentezi

5.5. 2-Amino-3- ^{13}C -siyanopropionik asit (β -siyano-L-alanin) (**82a**) Bileşiğinin Sentezi

Aynı yöntem kullanılarak β - ^{13}C -siyano-L-alanin (**82a**) sentezlendi:



Şekil 5.9. β - ^{13}C -siyano-L-alanin (**82a**)'nın sentezi

5.6. Sonuç

Bu çalışmada doğal ürün **29** için yeni bir sentez yöntemi, doğal ürün **23**'ün literatürdeki ilk toplam sentezi ve sentetik diarilheptanoid **114** için de bir sentez yöntemi geliştirildi. *In vitro* sitotoksik aktivite çalışmaları, özellikle **29** bileşiğinin BT-20 tümör hücrelerine karşı paclitaxel ve cisplatinden daha aktif ve çok yüksek düzeyde seçicilik özelliğini ortaya koydu. Bu nedenle bu bileşiğin kendisinden daha aktif bir türevinin sentezlenmesi açısından da model olabileceği belirlendi.

Literatürde yalnızca iki sentez yöntemi tarif edilmiş olan β -siyanoalaninin üçüncü bir sentez yöntemi bu tez çalışması kapsamında geliştirildi. Geliştirilen yöntem ^{13}C -işaretli β -siyanoalaninin kimyasal olarak sentezlenmesine imkân tanınmasından dolayı, bu sentezin literatürde yaygın bir kullanım bulacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Güvenç, A., Olgun, A., Geleneksel Japon tıp sistemi 'Kampo'nun modern Japon tıbbındaki yeri ve Türkiye için dersler. *Hayatsağlık*, 38-47.
- [2] 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.
- [3] Sabitha, G., Chandrashekhar, G., Yadagiri, K., Yadav, J. S., **2011**. Synthesis of diarylheptanoids, (5S)-5-acetoxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-heptanone and (3S,5S)-3,5-diacetoxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) heptanes. *Tetrahedron: Asymm.*, 22, 1729-1735.
- [4] Claeson, P., Tuchinda, P., Reutrakul, V., **1994**. Naturally occurring 1,7-diarylheptanoids. *J. Indian Chem. Soc.*, 71, 509-521.
- [5] Ogura, T., Usuki, T., **2013**. Total synthesis of acerogenins E, G and K, and Centrolabol. *Tetrahedron*, 69, 2807-2815.
- [6] 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.
- [7] Tuncay, S., **2013**. Doğal ürün diarilheptanoid 1-(4"- metoksifenil)-7-(4'-hidroksifenil)-E-hept-2-en'in Z-izomerinin sentezi. Y. Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- [8] Jiang, H., Timmermann, B. N., Gang, D. R., **2006**. Use of liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry to identify diarylheptanoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) rhizome. *J. Chromatography A*, 1111, 21-31.
- [9] Ishida, J., Kozuka, M., Tokuda, H., Nishino, H., Nagumo, S., Lee, K. H., Nagai, M., **2002**. Chemopreventive potential of cyclic diarylheptanoids. *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 3361-3365.
- [10] Lv, H., She, G., **2012**. Naturally occurring diarylheptanoids supplementary version. *Rec. Nat. Prod.*, 6 (4), 321-33.
- [11] 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.
- [12] Sirirugsa, P., **1999**. Thai *Zingiberaceae*: species diversity and their uses. <http://www.iupac.org/symposia/proceedings/phuket97/sirirugsa.html>.
- [13] Zhang, B. B., Dai, Y. A., Liao, Z. X., Ding, L. S., **2010**. Three new antibacterial active diarylheptanoids from *Alpinia officinarum*. *Fitoterapia*, 81, 948-952.
- [14] Ling, J. Y., Zhao, L., Q. W., Fu, J. Q., **2010**. A new diarylheptanoid from the rhizomes of *Alpinia officinarum*. *Chinese J. Nat. Med.*, 8 (4), 0241-0243.
- [15] Alan, Ş., **2010**. Türkiye *Corylaceae* ve *Betulaceae* familyaları polenlerinin biyokimyasal ve morfolojik özellikleri. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [16] Lai, Y. C., Chen, C. K., Lin, W. W., Lee, S. S., **2012**. A comprehensive investigation of anti-inflammatory diarylheptanoids from the leaves of *Alnus formosana*. *Phytochemistry*, 73, 84-94.

- [17] Kim, S. H., Park, J. H., Kim, T. B., Lee, H. H., Lee, K. Y., Kim, Y. C., Sung, S. H., **2010**. Inhibition of antigen-induced degranulation by aryl compounds isolated from the bark of *Betula platyphylla* in RBL-2H3 cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 2824-2827.
- [18] Yonezawa, T., Lee, J. W., Akazawa, H., Inagaki, M., Cha, B. Y., Nagai, K., Yagasaki, K., Akihisa, T., Woo, J. T., **2011**. Osteogenic activity of diphenyl ether-type cyclic diarylheptanoids derived from *Acer nikoense*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 3248-3251.
- [19] Lee, K. Y., Jeong, E. J., Huh, J., Cho, N., Kim, T. B., Jeon, B. J., Kim, S. H., Kim, H. P., Sung, S. H., **2012**. Cognition-enhancing and neuroprotective activities of the standardized extract of *Betula platyphylla* bark and its major diarylheptanoids. *Phytomedicine*, 19, 1315-1320.
- [20] Lagnika, L., Weniger, B., Attioua, B., Jensen, O., Anthaume, C., Sanni, A., Kaiser, M., Lobstein, A., Vonthron-Senecheau, C., **2012**. Trypanocidal activity of diarylheptanoids from *Schrankia leptocarpa* DC. *S. African J. Botany*, 83, 92-97.
- [21] Tung, N. H., Kwon, H. J., Kim, J. H., Ra, J. C., Ding, Y., Kim, J. A., Kim, Y. H., **2010**. Anti-influenza diarylheptanoids from the bark of *Alnus japonica*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 1000-1003.
- [22] Yadav, D., Singh, S. C., Verma, R. K., Saxena, K., Verma, R., Murthy, P. K., Gupta, M. M., **2013**. Antifilarial diarylheptanoids from *Alnus nepalensis* leaves growing in high altitude areas of uttarakhand, India. *Phytomedicine*, 20, 124-132.
- [23] 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.
- [24] Matsuda, H., Nakashima, S., Oda, Y., Nakamura, S., Yoshikawa, M., **2009**. Melanogenesis inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* in B16 melanoma cells. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 6048-6053.
- [25] Jitsanong, T., Khanobde, K., Piyachaturawat, P., Wongprasert, K., **2011**. Diarylheptanoid 7-(3,4 dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-1-phenyl-(1*E*)-1-heptene from *Curcuma Comosa* Roxb. protects retinal pigment epithelial cells against oxidative stress-induced cell death. *Toxicol. In Vitro*, 25, 167-176.
- [26] 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., Zhao, Y., **2007**. Three new diarylheptanoids and their antioxidant property. *Chinese Chem. Lett.*, 18, 1243-1246.
- [27] Bayer, H., Walter, W., **1996**. *Handbook of Organic Chemistry*. 2nd. Ed. Prentice Hall: Munich. p. 820.
- [28] Keha, E., Küfrevioğlu, Ö. İ., **2005**. *Biyokimya*. 4.Baskı. Aktif Yayınevi. Erzurum. s. 37-45.
- [29] Machingura, M., **2012**. Activity of the beta-cyanoalanine synthase pathway is associated with the response to abiotic stress by *Arabidopsis thaliana*. PhD. Thesis. Southern Illinois University, Carbondale.
- [30] Ressler, C., **1962**. Isolation and identification from common vetch of the neurotoxin β -cyano-L-alanine, a possible factor in neurolathyrism. *J. Biol. Chem.*, 237 (3), 733-735.

- [31] Peiser, G. D., Wang, T. T., Hoffman, N. E., Yang, S. F., Liu, H. W., Walsh, C. T., **1984**. Formation of cyanide from carbon 1 of 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid during its conversion to ethylene. *Proc. Natl. Sci. USA.*, 81, 3059-3063.
- [32] Dong, J. G., Fernandez-Maculet, J. C., Yang, S. F., **1992**. Purification and characterization of 1-aminocyclopropane-1-carboxylate oxidase from apple fruit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 89, 9789-9793.
- [33] Yip, W. K., Yang, S. F., **1998**. Ethylene biosynthesis in relation to cyanide metabolism. *Bot. Bull. Acad. Sinica.*, 39, 1-7.
- [34] Castric, P. A., Farnden, K. J. F., Conn, E. E., **1972**. Cyanide metabolism in higher plants: V. the formation of asparagine from β -cyanoalanine. *Arch. Biochem. Biophys.*, 152 (1), 62-69.
- [35] Hermann, P., Willhardt, I., **1991**. Pyridoxal phosphate containing β -lyases in the synthesis of labeled biochemicals from enzymes depend. Pyridoxal phosphate other carbonyl Compd. Cofactors, *Proc. Int. Symp. Vitam. B6 Carbonyl Catal.*, 8th, 649-56.
- [36] Willhardt, I., Tolosa, E. A., Hermann, P., Hahn, G., **1991**. Preparation of labeled β -cyano-L-alanine. Ger. patent (East), DD 291579 A5 19910704.
- [37] Omura, H., Furuya, Y., Yuji, F., Langstroem, B., Gunnar, A., **1996**. Cyano- α -aminocarboxylic acids, their use in preparing labeled alpha-amino acids, and their use in diagnostic imaging. *Eur. Pat. Appl.*, EP 733374 A2 19960925.
- [38] Rohm, K. H., Van Etten, R. L., **1985**. Stereospecific synthesis of L-[1,4- $^{13}\text{C}_2$] aspartic acid, L- β -(^{13}C)cyano)alanine and L-[4- ^{13}C]aspartic acid. *J. Label. Comp. Radiopharm.*, 22 (9), 909-915.
- [39] Giza, Y. H., Ressler, C., **1969**. Syntheses of L- β -cyanoalanine-4- ^{14}C , L-asparagine-4- ^{14}C , and L-aspartic acid-4- ^{14}C . *J. Label. Comp.*, 5 (2), 142-151.
- [40] Matsuda, H., Ando, S., Kato, T., Morikawa, T., Yoshikawa, M., **2006**, Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 138-142.
- [41] 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.
- [42] Yadav, D., Kushwaha, V., Saxena, K., Verma, R., Murthy, P. K., Gupta, M. M., **2013**. Diarylheptanoid compounds from *Alnus nepalensis* express in vitro and in vivo antifilarial activity. *Acta Tropica*, 128, 509-517.
- [43] Matsuda, H., Ishikado, A., Nishida, N., Ninomiya, K., Fujiwara, H., Kobayashi, Y., Yoshikawa, M., **1998**. Hepatoprotective, superoxide scavenging, and antioxidative activities of aromatic constituents from the bark of *Betula platyphylla* Var. *japonica*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 2939-2944.
- [44] Takahashi, M., Fuchino, H., Sekita, S., Satake, M., **2004**. *In vitro* Leishmanicidal activity of some scarce natural products. *Phytotherapy Res.*, 18, 573-578.
- [45] Lee, M., Park, J. H., Min, D. S., Yoo, H., Park, J. H., Kim, Y. C., Sung, S. H., **2012**. Antifibrotic activity of diarylheptanoids from *Betula platyphylla* toward HSC-T6 cells. *Biosci., Biotechnol. Biochem.*, 76 (9), 1616-1620.

- [46] Lee, M., Song, J. Y., Chin, Y. W., Sung, S. H., **2013**. Anti-adipogenic diarylheptanoids from *Alnus hirsuta* f. *sibirica* on 3T3-L1 cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 2069–2073.
- [47] 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.
- [48] Changtam, C., de Koning, H. P., Ibrahim, H., Sajid, M. S., Gould, M. K., Suksamrarn, A., **2010**. Curcuminoid analogs with potent activity against *Trypanosoma* and *Leishmania* species. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 941–956.
- [49] 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.
- [50] Nichols, C. E., Youssef, D., Haris, R. G., Jha, A., **2006**. Microwave-assisted synthesis of curcumin analogs. *Arkivoc*, 8, 64-72.
- [51] Park, D., Kim, H. J., Jung, S. Y., Yook, C. S., Jin, C., Lee, Y. S., **2010**. A new diarylheptanoid glycoside from the stem bark of *Alnus hirsuta* and protective effects of diarylheptanoid derivatives in human HepG2 cells. *Chem. Pharm. Bull.*, 58 (2), 238-241.
- [52] Novakovic', M., Pešić', M., Trifunovic', S., Vuc'kovic', I., Todorovic', N., Podolski-Renic'A., Dinic', J., Stojkovic', S., Tešević', V., Vajs, V., Milosavljevic, S., **2014**. Diarylheptanoids from the bark of black alder inhibit the growth of sensitive and multi-drug resistant non-small cell lung carcinoma cells. *Phytochemistry*, 97, 46–54.
- [53] Venkateswarlu, S., Ramachandra, M., Rambabu, M., Subbaraju, G. V., **2001**. Synthesis of gingerenone-A and hirsutenone. *Indian J. Chem. B*, 40, 495-497.
- [54] Leon-Gonzalez, A. J., Acero, N., Munoz-Mingarro, D., Lopez-Lazaro, M., Martin-Cordero, C., **2014**. Cytotoxic activity of hirsutanone, a diarylheptanoid isolated from *Alnus glutinosa* leaves. *Phytomedicine*, 21, 866-870.
- [55] Bratt, K., Sunnerheim, K., **1999**. Synthesis and digestibility inhibition of diarylheptanoids: Structure-activity relationship. *J. Chem. Ecol.*, 25 (12), 2703-2713.
- [56] Ressler, C., Ratzkin, H., **1961**. Synthesis of β -cyano-L-alanine and 7-cyano- α -L-aminobutyric acid, dehydration products of L-asparagine and L-glutamine; a new synthesis of amino acid nitriles. *J. Org. Chem.*, 26, 3356-3360.
- [57] Arnold, L. D., May, R. G., Vederas, J. C., **1988**. Synthesis of optically pure α -amino acids via salts of α -amino- β -propiolactone. *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 2237-2241.
- [58] Jiao, J., Fang, H., Wang, X. J., Zhu, H. W., Jiang, L., Xu, W. F., **2010**. Synthesis of a novel series of benzylether-containing cinnamoyl derivatives as histone deacetylase inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 25 (1), 132–138.
- [59] Voisin-Chiret, A. S., Bazin, M. A., Lancelot, J. C., Rault, S., **2007**. Synthesis of new L-ascorbic ferulic acid hybrids. *Molecules*, 12, 2533-2545.
- [60] Doyle, M. P., Hu, W. H., Valenzuela, M. V., **2002**. Total synthesis of (S)-(+)-imperanene. Effective use of regio- and enantioselective intramolecular carbon-hydrogen insertion reactions catalyzed by chiral dirhodium (II) carboxamidates. *J. Org. Chem.*, 67, 2954-2959.

- [61] Norman, R. O. C., Coxon, J. M., **1993**. Principles of Organic Synthesis. 3rd edition. Chapman-Hall: London. p. 660-661.
- [62] 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.
- [63] 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-(1*h*-imidazol-1-yl)-4-phenylbutans: Effect of halogen substitution in the phenyl ring. Bioorg. Med. Chem., 15, 3225-3234.
- [64] Seçen, H., Seçinti, H., Tuncay, S., **2013**. Fitoostrojenik, antifungal, antiviral, antienflamatuar ve sitotoksik aktiviteli doğal ürün dört diarilheptanoidin ilk total sentezi. TÜBİTAK Projesi Sonuç Raporu (proje NO: 110T669), Erzurum.
- [65] Balcı, M., **2012**. Reaksiyon Mekanizmaları. Türkiye Bilimler Akademisi yayın evi. Ankara. s. 297.
- [66] Liu, Z. H., Sang, S. M., Hartman, T. G., Ho, C. T., Rosen, R. T., **2005**. Determination of diarylheptanoids from *Alpinia officinarum* (Lesser Galangal) by HPLC with photodiode array and electrochemical detection. Phytochem. Analysis, 16, 252-256.
- [67] Tan, X., Tan, D. M., Brown, L., Yang, D. P., Zhu, L. P., Chen, Y. L., Chang, D. H. T., Wang, D. M., **2013**. Isolation and purification of four bioactive constituents from *Alpinia officinarum* Hance utilizing high-speed counter-current chromatography. J. Liquid Chromat. Rel. Technol., 36, 1355-1365.
- [68] Menon, S. R., Patel, V. K., Mitscher, L. A., Shih, P., Pillai, S. P., Shankel, D. M., **1999**. Structure-antimutagenic activity relationship study of plicatin B. J. Nat. Prod., 62, 102-106.
- [69] Bouziane, A., Helou, M., Carboni, B., Carreaux, F., Demerseman, B., Bruneau, C., Renaud, J. L., **2008**. Ruthenium-catalyzed synthesis of allylic alcohols: boronic acid as a hydroxide source. Chem. Eur. J., 14, 5630-5637.
- [70] Duarte, C. G., Verli, H., Araujo-Junior, J. X., de Medeiros, I. A., Barreiro, E. J., Fraga, C. A. M., **2004**. New optimized piperamide analogues with potent in vivo hypotensive properties. Eur. J. Pharm. Sci., 23, 363-369.
- [71] Iwasaki, T., Agura, K., Maegawa, Y., Hayashi, Y., Ohshima, T., Mashima, K., **2010**. A tetranuclear-zinc-cluster-catalyzed practical and versatile deprotection of acetates and benzoates. Chem. Eur. J., 16 (38), 11567-11571.
- [72] Knight, D. W., Sibley, A. W., **1997**. Total synthesis of (2*S*)-sclafamine from (2*R*,3*S*)-3-hydroxyproline. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2179-2187.
- [73] Kashelkar, D. V., Ressler, C., **1964**. An oxygen-18 study of the dehydration of asparagine amide with N,N'-dicyclohexylcarbodiimide and *p*-toluenesulfonyl chloride. J. Am. Chem. Soc., 86 (12), 2467-73.
- [74] Campardo, L., Gobbo, M., Rocchi, R., Bertani, R., Mozzon, M., Michelin, R. A., **1996**. Coordination and reactivity of benzyloxycarbonyl-Ala(CN)-OR (R=H, CH₃) in complexes of platinum (II). Inorg. Chem. Acta., 245, 269-273.
- [75] MacDonald, J. C., Bishop, G. G., Mazurek, M., **1976**. Empirical equation for predicting ¹³C chemical shifts in nuclear magnetic resonance spectra of certain types of amino acids. Can. J. Chem., 54, 1226-1233.

- [76] Rabeh, W. M., Alguindigue, S. S., Cook, P. F., **2005**. Mechanism of the addition half of the *O*-acetylserine sulfhydrylase-A reaction. *Biochemistry*, 44, 5541-5550.
- [77] Gu, K. L., Bi, L. R., Zhao, M., Wang, C., Ju, J. F., Peng, S. Q., **2007**. Toward the development of chemoprevention agents. Part II: Chemo-enzymatic synthesis and anti-inflammatory activities of a new class of 5-amino-2-substitutedphenyl-1,3-dioxacycloalkanes. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 6273-6290.

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında İran'da doğdu. İlkokul, Ortaokul ve Liseyi İran'ın Macoo şehrinde okudu. 2000 yılında Tabriz Üniversitesi fen kimya bölümünde lisans eğitimine başladı ve 2005 yılında mezun oldu. 2006 yılında Mazandaran Üniversitesin fen kimya bölümünde Yüksek Lisansa başladı ve 2009 yılında mezun oldu. 2010 yılında Atatürk Üniversitesinde fen enistitüsüne bağlı olarak doktora başladı.