

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

FENANTREN VE ALNUSTON TÜRÜ DOĞAL BİLEŞİKLERİN YENİ TOTAL
SENTEZİ

SERDAR BURMAOĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM

2009

Her Hakkı Saklıdır

Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında, **Serdar BURMAOĞLU** tarafından hazırlanan bu çalışma **22.09.2023** tarihinde aşağıdaki juri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

imza : 

Üye : Prof. Dr. Nurettin YAYLI

imza : 

Üye : Prof. Dr. Yunus KARA

imza : 

Üye : Prof. Dr. Yavuz TAŞKESENİGİL

imza : 

Üye : Doç. Dr. Ramazan ALTUNDAŞ

imza : 

Yukarıdaki sonucu onaylarım

.....

Prof.Dr. Ömer AKBULUT
Enstitü Müdürü

ÖZET

Doktora Tezi

FENANTREN VE ALNUSTON TÜRÜ DOĞAL BİLEŞİKLERİN YENİ TOTAL SENTEZLERİ

Serdar BURMAOĞLU

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Güçlü bir sitotoksik bileşik olan 3-izopropilnaftalen-1,2-dion, 3-hidroksi-2-naftoik asitten başlanarak 4 adımda ve toplam %59 verimle sentezlendi. 2-izopropil-3-metoksifenantren (7,8-demetilmultikaulin)'in sentezi Pschorr fenantren sentezine dayandırıldı. Bunun için ilk olarak 2-izopropilfenol, 7 adımda 3-izopropil-4-metoksi-benzilfosfonyum bromüre çevrildi. Bu fosfonyum tuzunun 2-nitrobenzaldehit ile Wittig kondenzasyonunu takiben Pd-C katalizörlüğünde indirgendikten sonra diazolama ve dehidrojenlenmesi ile toplam %4 verimle 2-izopropil-3-metoksifenantren, bir yan ürün olarak 2-izopropenil-3-metoksifenantren ile birlikte elde edildi. Diarilheptanoid sınıfından bir doğal ürün olan (4*E*,6*E*)-1,7-bis(3,4-dihidroksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on'un ilk sentezi Claisen-Schmidt kondenzasyonuna dayandırılarak 9 kademe ve %13 toplam verimle gerçekleştirildi.

2009, 144 sayfa

Anahtar Kelimeler: Multikaulin, Antitüberküloz aktivite, Pschorr Reaction, Claisen-Schmidt kondenzasyonu, (4*E*,6*E*)-1,7-bis(3,4-dihidroksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on, 7,8-demetilmultikaulin, 3-izopropil-1,2-naftalendion

ABSTRACT

Ph-D Thesis

NEW TOTAL SYNTHESIS OF PHENANTHRENE AND ALNUSTON-LIKE NATURAL PRODUCTS

Serdar BURMAOGLU

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

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SECEN

3-Isopropyl-naphthalene-1,2-dione, a potent cytotoxic compound, was synthesized starting from 3-hydroxy-2-naphthoic acid in 4 steps with 59% overall yield. The synthesis of 2-isopropyl-3-methoxyphenanthrene (7,8-demethylmulticaulin) was based on Pschorr phenanthrene synthesis. For this, at first 2-isopropylphenol was converted to 3-isopropyl-4-methoxy-benzylphosphonium bromide in 7 steps. Wittig condensation of this phosphonium salt with 2-nitrobenzaldehyde followed by Pd-C catalysed hydrogenation, diazotization, and dehydrogenation gave 2-isopropyl-3-methoxyphenanthrene (4% overall yield) with 2-isopropenyl-3-methoxyphenanthrene, a side product. The first total synthesis of (4*E*,6*E*)-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-hepta-4,6-dien-3-one, a natural diarylheptanoid, mainly was based on Claisen-Schmidt condensation in 9 steps and 13% overall yield.

2009, 144 pages

Keywords: Multicaulin, antituberculosis activity, Pschorr reaction, Claisen-Schmidt condensation, (4*E*,6*E*)-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-hepta-4,6-dien-3-one, 7,8-demethylmulticaulin, 3-isopropyl-1,2-naphthalenedione

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu alışma TÜBİTAK (Proje No: 105T168 ve 108T115) tarafından desteklemiş olup Atatürk Üniversitesi Fen- Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN yöneticiliğinde yapılmıştır.

Öncelikle çalışmalarımın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezin bu aşamaya gelmesinde çok büyük katkısı olan ve her aşamasında bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan saygıdeğer hocam, değerli büyüğüm Sayın Doç.Dr. Ramazan ALTUNDAş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında devamlı yardımlarını gördüğüm ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli arkadaşlarım Fatih POLAT'a, Yakup GüNEş'e, Hatice SEİNTİ'ye, Meryem FİSTİKI'ya, Elif AKIN'a ve de Mustafa Kazancıoğlu'na, ayrıca değerli katkılarından dolayı Dr. Yavuz TAşKESİNLİĞİL'e, Dr. Yunus KARA'ya, Dr. Ferhan TMER'e ve Dr. Ahmet MARAş'a, NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Dr. Cavit KAZAZ'a ve Barış ANIL'a, IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Dr. Duygu EKİNCİ ve Züleyha KUDAş'a, elementel analiz alınmasında yardımcı olan Dr.Ebru METE'ye, Organik Kimya Araştırma grubundaki bütün hocalarım ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman beni destekleyen maddi ve manevi gösterdikleri özveri ve sevgiden dolayı aileme, özellikle eşime teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Serdar BURMAOğLU

Eylül 2009

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------------|
| ÖZET | i |
| ABSTRACT | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| İÇİNDEKİLER | iv |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vii |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ | x |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. KAYNAK ÖZETLERİ | 11 |
| 3. MATERYAL ve YÖNTEM | 29 |
| 3.1. 3-izopropilnaftelen-1,2-dion (9)'un sentezi..... | 29 |
| 3.2. Doğal Ürün Multikaulin Analogu 2-izopropil-3-metoksifenantren (10)'un Sentezi | 33 |
| 3.3 (4E,6E)-1,7-bis(3,4-dihidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (25)'in Sentezi..... | 45 |
| 4. ARAŞTIRMA BULGULARI | 55 |
| 4.1. Saflaştırma..... | 55 |
| 4.2. Kromatografik ayrımlar | 55 |
| 4.2.1. Kolon kromatografisi | 55 |
| 4.2.2. İnce tabaka kromatografisi | 55 |
| 4.3. Spektrumlar | 55 |
| 4.4. Genel reaksiyon yöntemi | 56 |
| 4.5. Deneyler | 56 |
| 4.5.1. Metil 3-hidroksi-2-naftoat (108)'in Sentezi | 56 |
| 4.5.2. 3-(2-Hidroksipropan-2-il)naftalen-2-ol (109)'un Sentezi | 57 |

| | |
|---|----|
| 4.5.3. 3- izopropilnaftalen-2-ol (11)'in Sentezi | 58 |
| 4.5.4. 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (9)'un Sentezi..... | 59 |
| 4.5.5. 2-izopropilanol (40)'in Sentezi | 60 |
| 4.5.6. 4-Brom-2-izopropilanol (110)'nun Sentezi..... | 61 |
| 4.5.7. 3-izopropil-4-metoksibenzenitril (111)'in Sentezi | 62 |
| 4.5.8. Etil 3-izopropil-4-metoksibenzoat (112)'nin Sentezi..... | 63 |
| 4.5.9. 3-izopropil-4-metoksi-benzil alkol (113)'ün Sentezi | 64 |
| 4.5.10. 3-izopropil-4-metoksi benzil bromür (114)'ün Sentezi..... | 65 |
| 4.5.11. (3-izopropil-4-metoksibenzil)trifenilfosforyumbromür (115)'in Sentezi..... | 66 |
| 4.5.12. (<i>E-Z</i>)-1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-nitrofenil)etan (117)'nin Sentezi..... | 66 |
| 4.5.13. 1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-aminofenil)etan (118)'nin Sentezi..... | 67 |
| 4.5.14. 1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-aminofenil)etan (118)'in Pschorr reaksiyonu..... | 68 |
| (a) İzopentil nitrit ve H ₂ SO ₄ ile..... | 68 |
| (b) İzopentil nitrit, H ₂ SO ₄ ve NaI ile..... | 70 |
| 4.5.15. 2-izopropil-3-metoksifenantren (10)'un Sentezi | 71 |
| 4.5.16. 3,4-bis(metoksimetoksi)benzaldehit (124)'ün Sentezi..... | 72 |
| 4.5.17. (<i>E</i>)- 4- (3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)but-3-en-2-on (125)'in Sentezi..... | 73 |
| 4.5.18. 4-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)bütan-2-on (126)'in Sentezi | 73 |
| 4.5.19. (<i>E</i>)-metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (128)'in Sentezi | 74 |
| 4.5.20. (<i>E</i>)-Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilat (129)'in Sentezi | 75 |
| 4.5.21. (<i>E</i>)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)prop-2-en-1-ol (130)'un Sentezi | 76 |
| 4.5.22. (<i>E</i>)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilaldehit (131)'in Sentezi..... | 77 |

| | |
|---|------------|
| 4.5.23. (4 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-1,7-bis(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)hepta-4,6-dien-3-on (132)'nin Sentezi..... | 78 |
| 4.5.24. (4 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-1,7-bis(3,4-dihidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (25)'in Sentezi | 79 |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇ | 81 |
| KAYNAKLAR | 87 |
| EKLER..... | 91 |
| EK 1. ¹ H-NMR Spektrumları ve ¹³ C-NMR Spektrumları | 91 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 145 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1.1. <i>Salvia multicaulis</i> ' dan izole edilen terpenoidler..... | 2 |
| Şekil 1.2. Miltiron (8) ve bazı analogları..... | 3 |
| Şekil 1.3. Doğal ürün Multikaulin (1), Miltiron (8) ve bazı analogları..... | 4 |
| Şekil 1.4. <i>M. Tuberculosis</i> 'e karşı aktivite gösteren bazı bileşikler..... | 7 |
| Şekil 1.5. Yaygın olarak bulunan bazı fenolik lineer diarilheptanoidler..... | 9 |
| Şekil 1.6. Alnuston ve aromatik halkası hidroksil grubu içeren bazı türevleri..... | 10 |
| Şekil 2.1. Fieser L.F. ve Bader A.R. tarafından 1951 yılında yapılan 3- izopropilnaftalen-1,2-dion (9)'un ilk sentezi..... | 11 |
| Şekil 2.2. 6-izopropil-7-metoksi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (43)'ün sentezi..... | 12 |
| Şekil 2.3. Chang <i>et al.</i> (1991) tarafından gerçekleştirilen 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (9)'un sentezi..... | 13 |
| Şekil 2.4. Huang tarafından gerçekleştirilen 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (9)'un sentezi..... | 14 |
| Şekil 2.5. Sengupta <i>et al.</i> (1959) yapmış oldukları Multikaulin analogu 10'un sentezi..... | 16 |
| Şekil 2.6. Chang <i>et al.</i> (1990) tarafından yapılan üç halka sistemi içeren ve de aynı zamanda 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (9) çekirdeği içeren 62 bileşiğinin sentezi..... | 17 |
| Şekil 2.7. Chang <i>et al.</i> (1990) tarafından yapılan Miltiron (8)'in sentezi..... | 19 |
| Şekil 2.8. Dellagrecia <i>et al.</i> (2000) gerçekleştirmiş oldukları dihidrofenantren ve fenantren yapısındaki 75 ve 77'nin sentezi..... | 21 |
| Şekil 2.9. Li <i>et al.</i> (2001) tarafından ABC halka sistemi içeren bileşik 90'nın A ve C halkaları üzerinden gerçekleştirilen sentezi..... | 22 |
| Şekil 2.10. Sakakibara <i>et al.</i> tarafından 1972 yılında gerçekleştirilen Alnuston (33)'ün sentezi..... | 24 |
| Şekil 2.11. Yakuçinon A (27) ve Yakuçinon B (100)'ün sentezi..... | 25 |
| Şekil 2.12. B ₂ O ₃ ve (BuO) ₃ B varlığında 3,4-disübstitüe benzaldehitlerle kondenzasyonu sonucunda simetrik kurkumunoid bileşiklerinin sentezi..... | 26 |
| Şekil 2.13. Hirsutanon (30)'un sentezi..... | 27 |

| | |
|---|----|
| Şekil 2.14. Alnuston (33)'ün sentezi..... | 28 |
| Şekil 3.1. 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (9)'un sentezi için retro sentetik analiz planı..... | 29 |
| Şekil 3.2. Metil 3-hidroksi-2-naftoat (108)'nin sentezi..... | 30 |
| Şekil 3.3 3-(2-Hidroksipropan-2-il)naftalen-2-ol (109)'un sentezi..... | 31 |
| Şekil 3.4. 3- izopropilnaftalen-2-ol (11)'in sentezi..... | 32 |
| Şekil 3.5. 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (9)'un sentezi..... | 32 |
| Şekil 3.6 2-izopropil-3-metoksifenantren (10)'un retro sentetik analizi planı..... | 34 |
| Şekil 3.7 1-izopropil-2-metoksibenzen (40)'in sentezi..... | 35 |
| Şekil 3.8 4-Bromo-2-izopropil-1-metoksibenzen (110)'nun sentezi..... | 35 |
| Şekil 3.9 3-izopropil-4-metoksibenzonitril (111)'in sentezi..... | 36 |
| Şekil 3.10. Etil-3-izopropil-4-metoksibenzoat (112)'nin sentezi..... | 37 |
| Şekil 3.11. (3-izopropil-4-metoksifenil)metanol (113)'in sentezi..... | 37 |
| Şekil 3.12 4-(bromometil)-2-izopropil-1-metoksibenzen (114)'ün sentezi..... | 38 |
| Şekil 3.13. Ylid oluşum mekanizması..... | 39 |
| Şekil 3.14. 2-(3-izopropil-4-metoksifenetil)anilin (118)'nin sentezi..... | 40 |
| Şekil 3.15. 2- izopropil-3-metoksi-9,10-dihidrofenantren (119)'un sentezi..... | 42 |
| Şekil 3.16. 118 bileşiğinin Pschorr reaksiyonu sonucunda 119 ve 120 bileşiklerinin eldesi..... | 42 |
| Şekil 3.17. NaI varlığında 118 bileşiğinin Pschorr reaksiyonuna tabi tutulması sonucunda 121 'in sentezi..... | 43 |
| Şekil 3.18. DDQ Mekanizması..... | 44 |
| Şekil 3.19. 2-izopropil-3-metoksifenantren (10)'un sentezi..... | 44 |
| Şekil 3.20. DDQ ile 119 'un oksidasyonu sonucu elde edilen yan ürün alken 122 'nin oluşum mekanizması..... | 45 |
| Şekil 3.21. 25 bileşiğinin sentezi için retrosentetik sentez planı..... | 47 |
| Şekil 3.22. 3,4-bis(metoksimetoksi)benzaldehit (124)'ün sentezi..... | 48 |
| Şekil 3.23. (E)- 4- (3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)but-3-en-2-on (125)'nin sentezi..... | 49 |
| Şekil 3.24. 4-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)bütan-2-on (126)'nin sentezi..... | 49 |
| Şekil 3.25. (E)- metil-3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (128)'un sentezi..... | 50 |
| Şekil 3.26. Metil-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propiyonat (129)'in sentezi..... | 50 |

| | |
|--|----|
| Şekil 3.27. (E)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)prop-2-en-1-ol (130)'nin sentezi..... | 51 |
| Şekil 3.28. Aldehit 131 'in sentezi..... | 51 |
| Şekil 3.29. Enamin oluşum mekanizması..... | 52 |
| Şekil 3.30. Enaminasyon sonucunda 132 bileşiğinin elde edilmesi..... | 52 |
| Şekil 3.31. (4E,6E)-1,7-bis(3,4-dihidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (25)'in sentezi.... | 54 |

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|--------|------------------------------------|
| bd | broad (geniş) dublet |
| bs | broad (geniş) singlet |
| bt | broad (geniş) triplet |
| CAN | Seryum Amonyum Nitrat |
| d | dublet |
| dd | dubletin dubleti |
| ddd | dubletin dubletinin dubleti |
| DDQ | 2,3-Dikloro-5,6-Disiyanobenzokinon |
| DMF | Dimetilformamit |
| EtOAc | Etil asetat |
| KOt-Bu | Potasyum tersiyer butoksit |
| m | multiplet |
| m-CPBA | meta-klorperbenzoik asit |
| MOMCl | metoksimetilklorür |
| p-TSOH | para-toluen sülfonik asit |
| s | singlet |
| t | triplet |

1. GİRİŞ

Lamiaceae (Labiatae) familyası yaklaşık 200 cins ve 3000 tür içeren bir bitki familyasıdır. Bu bitki familyası içerisinde en büyük cins olarak *Salvia* cinsi öne çıkmaktadır. Bu cins yaklaşık 900 tür ihtiva etmektedir ve Akdeniz havzası, Güney Afrika, Orta ve Güney Amerika, Güneydoğu Asya olmak üzere geniş bir dağılım göstermektedir (Standley and Williams 1973). 30 ile 150 cm uzunluğuna sahip bu bitki genellikle uzun ömürlü bir türdür (Davis 1982).

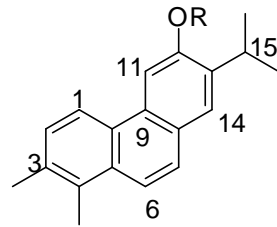
Salvia ismi Latince kökenli olup iyileştirmek anlamına gelmektedir. Bu türler çok eski çağlardan beri baş ağrısından epilepsiye kadar altmıştan fazla hastalık için, özellikle de soğuk algınlığı, nezle, bronşit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Foster and Tyler 2000; Steinegger and Hansel 1988).

Salvia officinalis (Ada çayı) Avrupa'da ağız yolu ve boğaz enfeksiyonları tedavisinde halk ilâcı olarak kullanılmaktadır (Steinegger and Hansel 1988). Alman sağlık yetkilileri harici olarak kullanılan ada çayının sindirim bozukluğu ve aşırı terlemenin tedavisinde yardımcı olduğunu bildirmişlerdir (Foster and Tyler 2000; Steinegger and Hansel 1988). Ada çayı, antioksidan özelliğinin yanısıra tatlandırıcı maddeler içermesi nedeniyle et ve peynir gibi gıdaların korunması amacıyla da kullanılmaktadır (Daniela 1993).

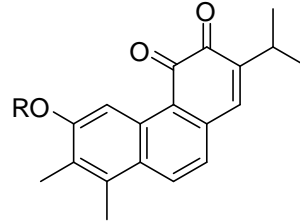
Türkiye'de *Salvia* türleri yaklaşık olarak doksan farklı tür içermektedir ve bunların yarıya yakını da endemiktir (Topçu 2006). Bu türlerden hazırlanan çaylar, gaz söktürücü, mide yatıştırıcı, ter kesici ve antiseptik özelliklerinden dolayı, ilk çağlardan beri kullanılmaktadır (Baytop 1984). Ulubelen ve Topçu gruplarının yaptıkları araştırmalarda, *Salvia* türlerinden elliye yakını fitokimyasal yönden incelenerek bileşenleri üzerinde biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Bu bağlamda bu türlerden izole edilen birçok bileşenin antibakteriyel (Ulubelen 2003), kardiovasküler (Ulubelen

2003), sitotoksik (Topcu *et al.* 2003) ve antitüberküloz (Ulubelen *et al.*1997) özellikleri gösterilmiştir.

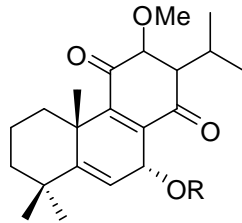
Ulubelen *et al.* (1997) tarafından yapılan bir araştırmada Ortadoğu'ya özgü endemik bir bitki türü *Salvia multicaulis*'dan izole edilen terpenoidlerin (Şekil 1.1) ilaca dirençli *M. Tuberculosis* Strain H37Rv'ye karşı çok iyi antitüberküloz aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Özellikle 12-demetilmultikaulin (**2**)'nin MIC (minimal inhibiting concentration) değerlerinin hâlihazırdaki antitüberküloz ilaçlarıyla karşılaştırılabilecek düzeyde yüksek olduğu (0.46 mg/mL) ifade edilmektedir (Ulubelen *et al.* 1997).



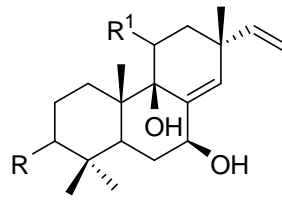
1 Multikaulin (R=Me)
2 12-Demetilmultikaulin (R=H)



3 Multiortokinon (R=Me)
4 Demetilmultiortokinon (R=H)



5 R=H
6 R=Ac



7 R=R¹=O
7a R=β-OH, R¹=α-OH

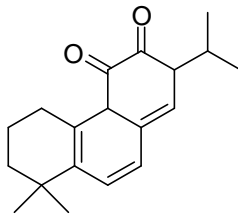
Şekil 1.1. *Salvia multicaulis*'dan izole edilen terpenoidler

Çizelge 1.1 1-7 Bileşiklerinin Mycobacterium tuberculosis Strain H37Rv'ye karşı aktiviteleri.

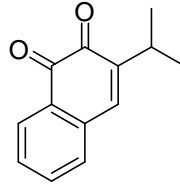
| Bileşik | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|-----|------|-----|-----|-----|------|-----|
| Minimal inhibe edici derişimi (MIC) µg/mL | 5.6 | 0.46 | 2.0 | 1.2 | 1.2 | 0.89 | 7.3 |

Potansiyel ilaç özelliği taşıyan bu bileşiklerinin hâlihazırda literatürde herhangi bir sentezi yapılmamıştır. Bunun yanı sıra bu bileşiklerin doğal ürün olarak başka bir bitkiden izolasyonunu bildiren bir çalışma da bulunmamaktadır.

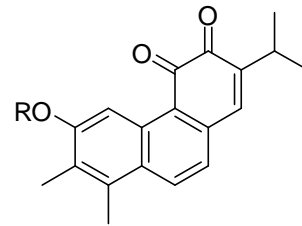
İlk olarak 1970 yılında Hayashi *et al.* (1970) tarafından *Salvia miltiorrhiza* Bunge'den izole edilen miltiron (**8**), antioksidan özelliğinin yanı sıra, sitotoksik aktivitesiyle de dikkati çeken ve ilaç geliştirmek amacıyla model alınan bileşiklerden bir olmuştur. Meselâ, Huang *et al.* (2006) 3-izopropil-1,2-naftalendion (**9**) bileşiğinin A549 ve HCT-116 hücrelerine karşı dikkate değer bir sitotoksik aktivite gösterdiğini ayrıca ökaryotik hücre bölünmesinde anahtar bir düzenleyici ve DNA hasarlı hücrelerde bir medyatör olan Cdc25 fosfataz enzimlerine karşı inhibitör etkisi gösterdiğini rapor etmişlerdir.



8 Miltiron



9 3-izopropil-1,2-naftalendion

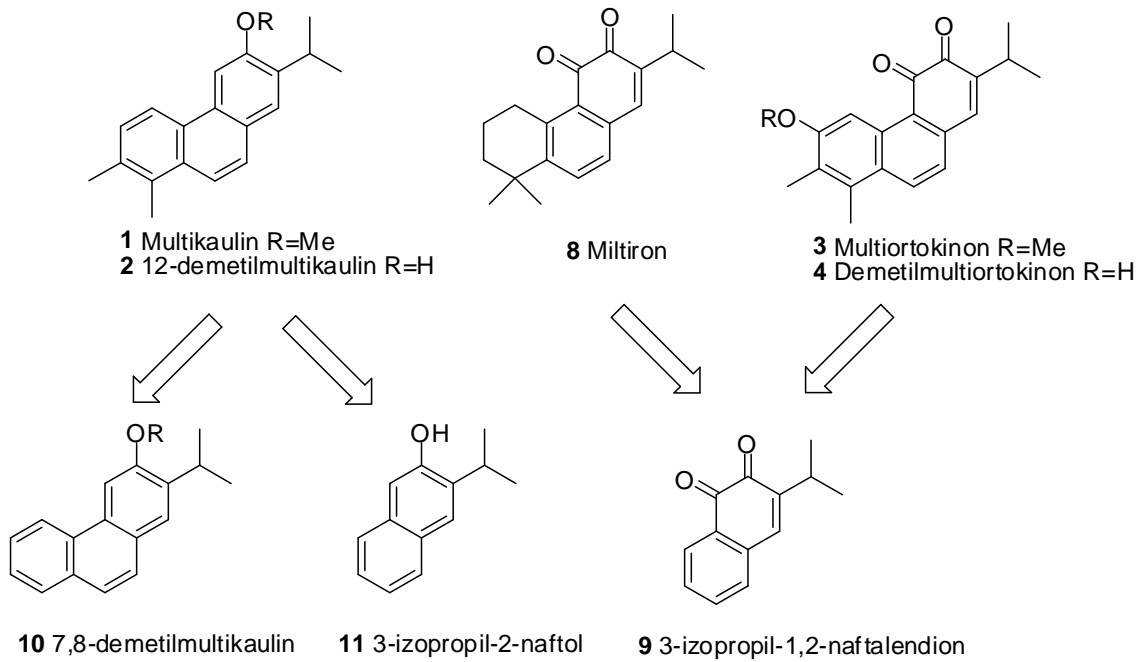


3; multiortokinon (R=Me)
4; 12-demethylmultiortokinon (R=H)

Şekil 1.2. Miltiron (**8**) ve bazı analogları

Bu tez çalışması kapsamında *Salvia Multicaulis*'ten izole edilen ve çok yüksek antitüberküloz aktivite gösteren doğal ürün multikaulin (**1**)'in aktif çekirdeklerinin ve

analoglarının sentezleri hedeflenmiştir. Aynı amaçla yapılan sentetik stratejide multikaulinlerle benzerlik gösteren 7,8-demetil-multikaulin **10**'un literatürdeki ilk sentezi ve 3-izopropil-2-naftol **11**'in etkin bir sentezi hedeflenmiştir. Yine aynı amaçla miltiron (**8**), multiortokinon (**3**), ve 12-demetilmultiortokinon (**4**)'ün aktif bir çekirdeği olabileceği öngörülerek güçlü bir sitotoksik madde olan 3-izopropil-1,2-naftelendion **9**'un etkin bir sentezi de sentetik planın içerisine dâhil edilmiştir.



Şekil 1.3 Doğal Ürün Multikaulin (**1**), Miltiron (**8**) ve Bazı Analogları

Çizelge-1.1'de verilen bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri literatürle karşılaştırıldığında halihazırdaki etkin ilaçlarla mukayese edilebilecek seviyede tüberküloza karşı etkin oldukları görülmektedir (Çizelge 1.2).

Çizelge 1.2 Halihazırda kullanılan bazı ilaçlar ve Mycobacterium tuberculosis Strain H37Rv'ye karşı aktiviteleri (PAS: p-aminosalisilikasit; INH: izonikotinikasit hidrazit; ETA: ethion-amide; EMB: ethambutol)

| Bileşik | streptomycin | kanamycin | rifampicin | PAS | INH | ETA | EMB |
|--------------|--------------|-----------|------------|------|-------|------|------|
| MIC µg/mL | 2-10 | 5-10 | 0,5 | 5-10 | 0,2-5 | 5-10 | 5-10 |

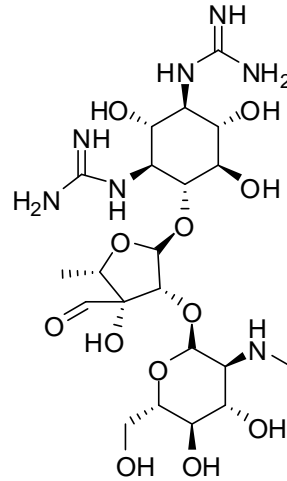
1990'lı yıllardan itibaren tüberkülozun insan sağlığını tehdit eden önemli bir hastalık olarak tekrar gündeme gelmesi, hem hastalığa neden olan mikrobu davranışlarının daha yakından izlenmesi hem de mikroba karşı yeni nesil ilaçlar üretilmesi amacıyla yoğun bir araştırma gündemi oluşturmuştur.

İnsanlarda ve bazı hayvanlarda görülen ve akut veya kronik olarak seyredabilen bir hastalık olan tüberküloz Mycobacterium türü bakterilerin sebep olduğu enfeksiyon hastalığıdır. En eski hastalıklardan biri olan tüberküloz, 1940'lı yıllarda antitüberküloz ilaçların piyasaya çıkmasına kadar “veba salgını” olarak adlandırılan salgınlarda insanların kitleler halinde ölüm nedenlerinden biri olmuştur.

Her yıl dünyada 8 milyona yakın insanın tüberküloza yakalandığı, HIV'e bağlı enfeksiyonlarla beraber 2 milyona yakın insanın ölümüne yol açtığı bildirilmektedir (Dye *et al.* 1999). Aktif tüberküloz hastası olmasalar bile dünyada her üç insandan biri tüberküloz taşıyıcısıdır (Global Health Tuberculosis-Kaiser Family Foundation. <http://www.kff.org/globalhealth/tb.cfm> 12.09.2009 tarihli çevrimiçi erişim.). Dramatik başka bir vakıa, tüberkülozun AIDS epidemisiyle uygunluğu olup, *M. Tuberculosis*, AIDS hastalarını öldüren en fırsatçı mikroplardan biri olarak bilinir (Ellner *et al.* 1991). Hastalığı taşıyan kişide yıllarca herhangi bir bulgu (semptom) görülmebilmesine rağmen, diyabet, AIDS ve kanser gibi ciddi bir rahatsızlıkta tüberküloz kendisini hemen ortaya çıkarabilmektedir (Kamboj and Sepkowitz 2006).

M. tuberculosis'un yol açtığı tüberküloz, özellikle üçüncü dünya ülkelerinde büyük bir halk sağlığı ve sosyo-ekonomik probleme yol açmaktadır (WHO, 2007. The Global MDR-TB and XDR-TB Response Plan). Diğer bir sorun da tüberküloz mikrobulunun ilaçlara karşı direnç geliştirmesi olup, özellikle 1990'dan sonra, antitüberküloz ilaçlara karşı direnç küresel bir problem olarak ortaya çıkmıştır ve Asya'dan Amerika'ya kadar bütün insanlığı tehdit eden bu problemin üstesinden gelinbilmesi için yeni kuşak ilaçlara ihtiyaç duyulduğu ifade edilmektedir (Nachega and Chaisson 2003; Shah *et al.* 2007).

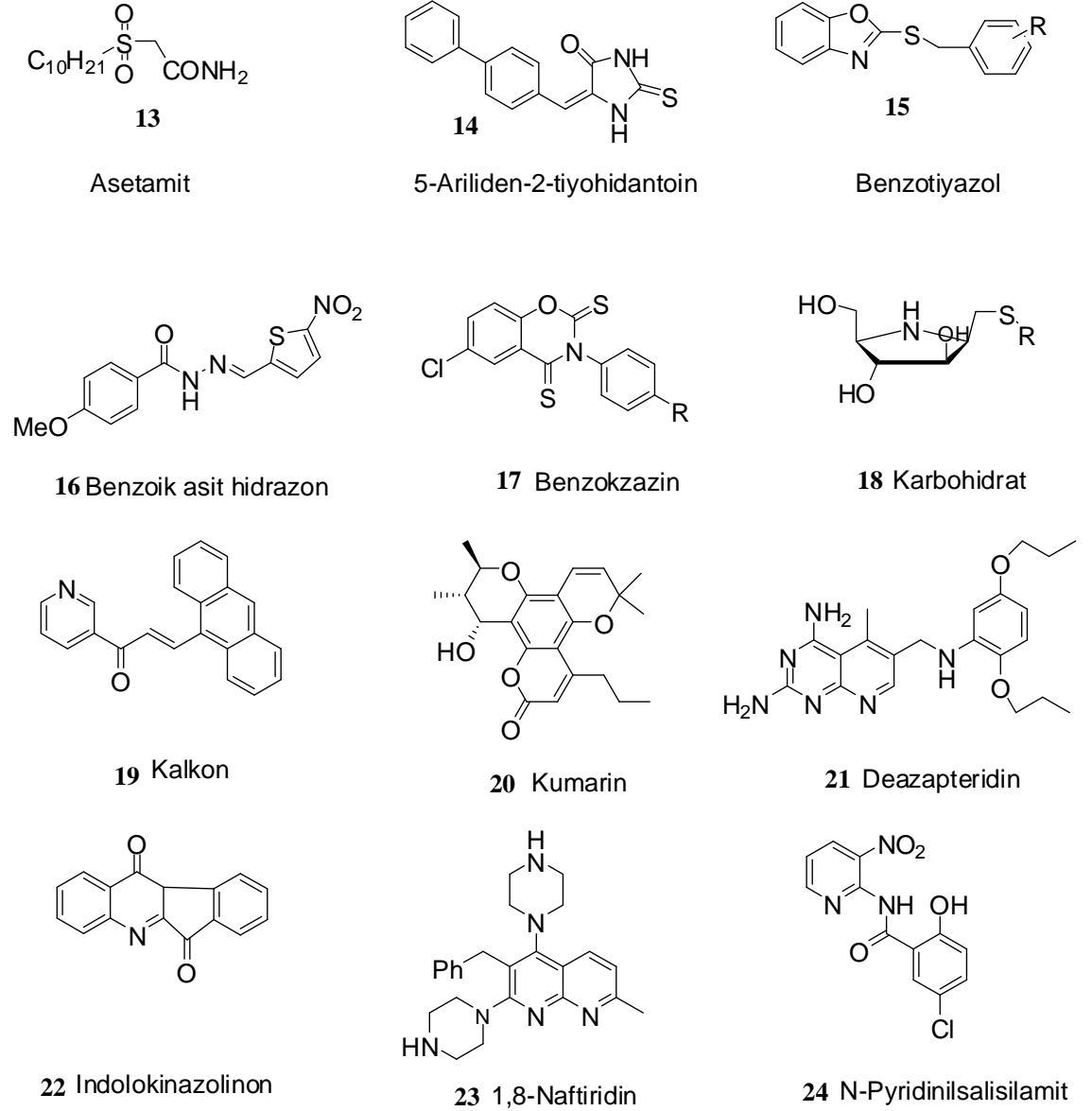
1946 yılında Streptomycin (**12**)'nin ortaya çıkarılmasıyla birlikte tüberküloz tedavisinde günümüze kadar çok önemli aşamalar elde edilmiştir (Mitchison 2005).



12 Streptomycin

Son yıllarda *M. Tuberculosis*'e karşı aktivite gösteren yeni ilaçlar geliştirmek için yoğun bir araştırma faaliyeti vardır. Bu ilaçların hem daha etkin hem de tedavi süresini kısaltıcı ve hâlihazırdaki ilaçlardan daha değişik bir mekanizma ile aktivite göstermesi istenmektedir. Bu amaçla yeni asetamidler, 5-ariliden-2-tiyohidantoinler, benzoksazoller, benzotiyazoller, benzoik asit hidrazonları, benzoksazinler, karbohidratlar, kalkonlar, kumarinler, deazapteridinler, imidazoller, indolokuinazolinonlar, izotiyosemikarbazonlar, mikobaktinler, 1,8-naftiridinler, fenazinler, purinler, piridinler, N-piridinilsalisilamidler, pirimidinler, timidinler,

pirroller, kinolinler, kinoksalinler, terpenler, tiadiazinler, tiyonlar, tiyolaktomasinler, toludinler, ve triazoller sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır (Jain and Amit 2005). Şekil 1.4’de bu bileşiklerden bazılarının yapıları gösterilmektedir.

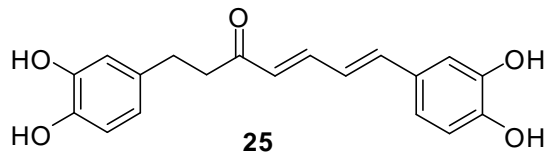


Şekil 1.4 *M. Tuberculosis*'e karşı aktivite gösteren bazı bileşikler

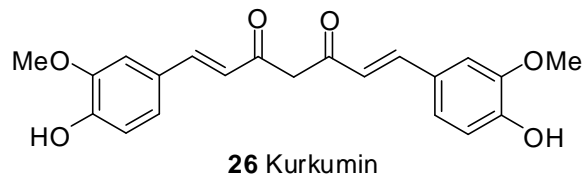
Tüberküloz için yeni nesil ilaçların geliştirilmesi değişik bir mekanizmayla etki göstermesi açısından olduğu kadar, yeni hazırlanacak ilâçların hâlihazırdaki ilaçlardan

daha fazla aktivite göstermesi ve yan etkilerinin azaltılması bakımından da önem arz etmektedir.

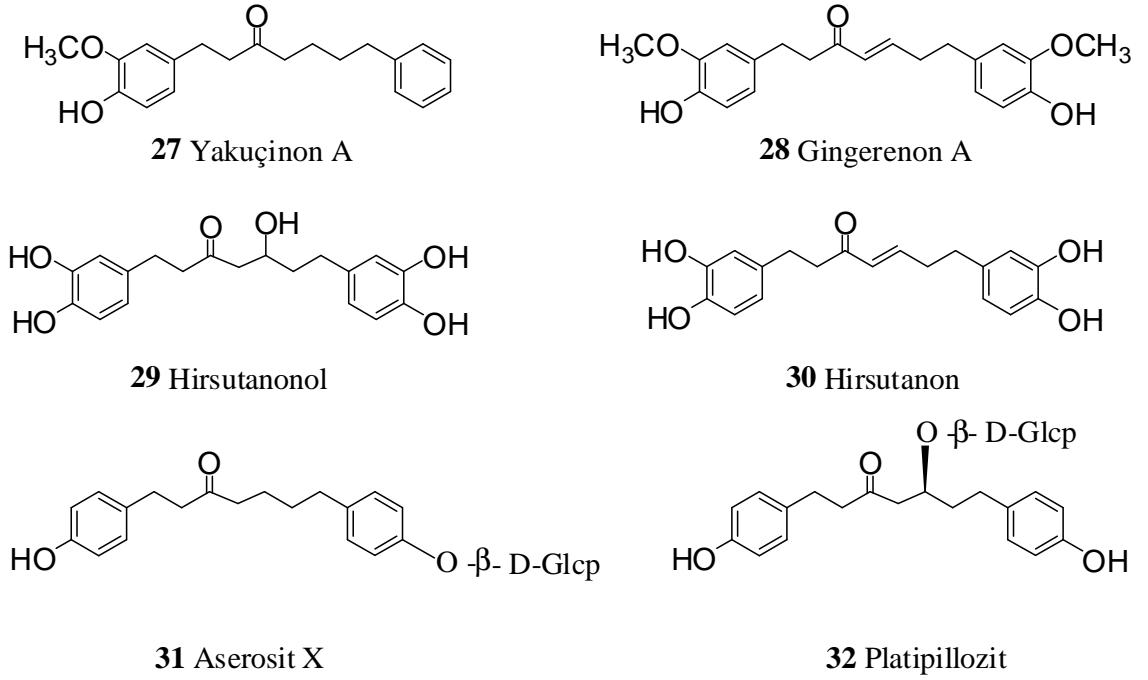
Biyolojik aktif doğal ürünlerin sentezleri üzerine bu tez konusu kapsamında hedeflenen bir diğer çalışma ise fenolik bir lineer diarilheptanoid bileşiği olan 1,7-bis-(3,4-dihidroksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (**25**)'in sentezidir.



Diarilheptanoidler aril-C₇-aril yapısında bileşikler olup doğal ürünlerin özel bir sınıfını oluştururlar. Doğada 300'yi aşkın diarilheptanoid mevcut olup bu bileşikler, genel olarak lineer ve makrosiklik diarilheptanoidler olarak iki ana gruba ayrılabilir. Doğal ürün lineer diarilheptanoidler içinde *Curcuma longa*'dan (turmeric) izole edilen ilk molekül olan kurkumin (**26**)'nın antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra kanser tedavisinde de başarılı bir bileşik olarak kullanılabileceğini bildiren çalışmalar vardır (Moos *et al.* 2004; Aggarwal *et al.* 2003; Chauhan 2002).

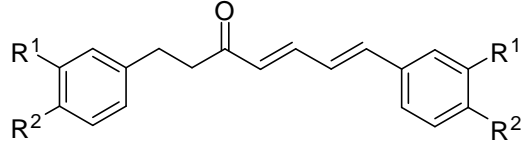


Fenolik lineer diarilheptanoidler genel içinde en büyük sınıfı oluşturur. Bunların büyük çoğunluğu Zingiberaceae ve Betulaceae familyalarındaki bitkilerden, çok azı da Aceraceae Fabaceae'den izole edilmiştir. Tabiattan altmışı aşkın fenolik diarilheptanoid bileşiği izole edilmiş olup bu bileşiklerin yaygın olarak bulunan bazı örnekleri Şekil 1.5'de görülmektedir.



Şekil 1.5 Yaygın olarak bulunan bazı fenolik lineer diarilheptanoidler

Diarilheptanoidlerin biyolojik aktiviteleri üzerine az sayıda çalışma yapılmış olup bu çalışmaların çoğunda maddelerin anti-enflamatuar ve anti-hepatotoksik aktiviteleri bildirilmektedir. Üzerinde en çok biyolojik aktivite çalışması yapılmış olan doğal ürün diarilheptanoidlerden biri alnuston (**33**)'dür. Alnuston (**33**)'ün anti-enflamatuar (Claeson *et al.* 1993; Claeson *et al.* 1996), anti-hepatotoksik (Hikino *et al.* 1985) ve anti-emetik (Yang *et al.* 1999; Yang *et al.* 2002) aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir.



33 $R^1=R^2=H$ (Alnuston)

25 $R^1=R^2=OH$

34 $R^1=H; R^2=OH$

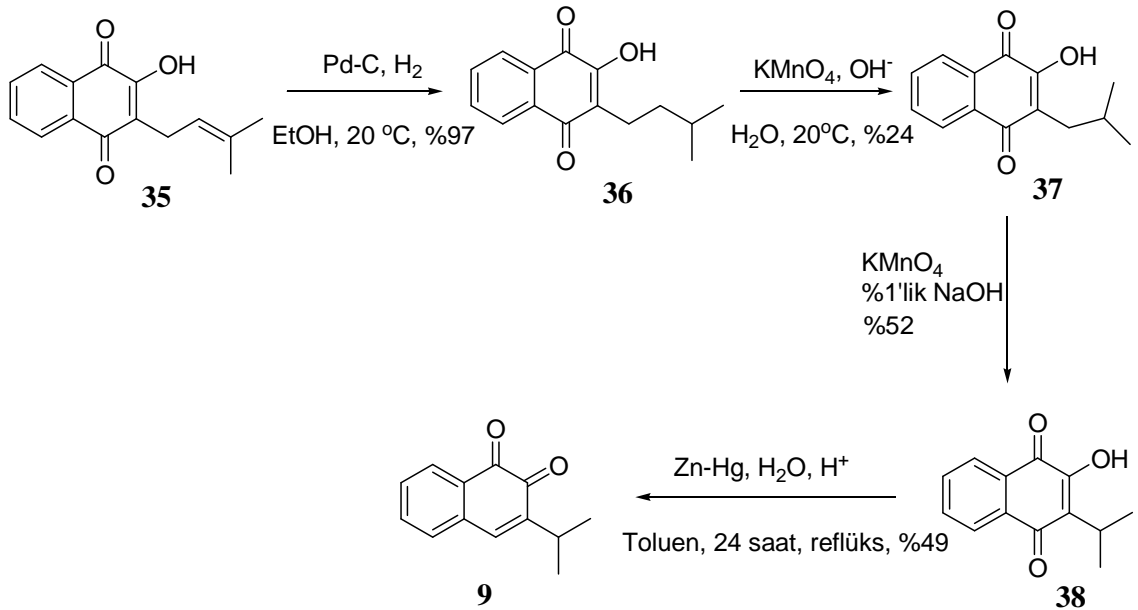
Şekil 1.6 Alnuston ve aromatik halkası hidroksil grubu içeren bazı türevleri

Yakın zamanda aromatik halkanın hidroksil içerdiği doğal alnuston türevleri de izole edilmiştir (Şekil 1.6). Kikuzaki ve diğerleri (Kikuzaki *et al.* 2001) tarafından *Amomum subulatum*'un meyvelerinden izole edilmiş bir doğal ürün olan fenolik alnuston **25**'in, doğal antioksidanlar olan alfa-tokoferol ve L-askorbik asitten daha büyük anti-oksidan aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Yu *et al.* (2000) tarafından yapılan bir çalışmada ise *Aletris glabra*'dan izole edilmiş olan fenolik alnuston **25**'in 5-lipooksigenaz inhibitörü olduğu ve anti-anaplaksis, anti-astma ve anti-enflamatuar ajan olarak kullanılabileceği bildirilmektedir. Yine yakın zamanda Ali *et al.* (2001) bir diğer fenolik alnuston türevi olan **34**'ü *Alpinia blepharocalyx*'den izole etmişler ve Jang *et al.* (2002) yaptıkları biyolojik aktivite çalışmalarında bu bileşiğin kanser önleyici bir madde olabileceğini bildirilmiştir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Bu kısımda öncelikle hedef moleküllerin yapısında da bulunan 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (**9**)'un literatürdeki daha önce yapılmış sentezleri hakkında bilgi verildikten sonra Multikaulin analogları **10** ve **118** bileşikleri ile alakalı olarak yapılmış benzer çalışmalar anlatılacaktır. Son olarak tez konusu kapsamında gerçekleştirilen diarilheptanoid türevi **25**'in sentezi ile ilgili olarak literatürde daha önce yapılan çalışmalar hakkında detaylı bilgi verilecektir.

3-izopropilnaftalen-1,2-dion (**9**) için literatürde daha önce iki farklı yolla sentez çalışması yapılmıştır. İlk çalışma Fieser ve Bader tarafından (1951) yapılmış olup 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (**9**) toplam %6 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.1).

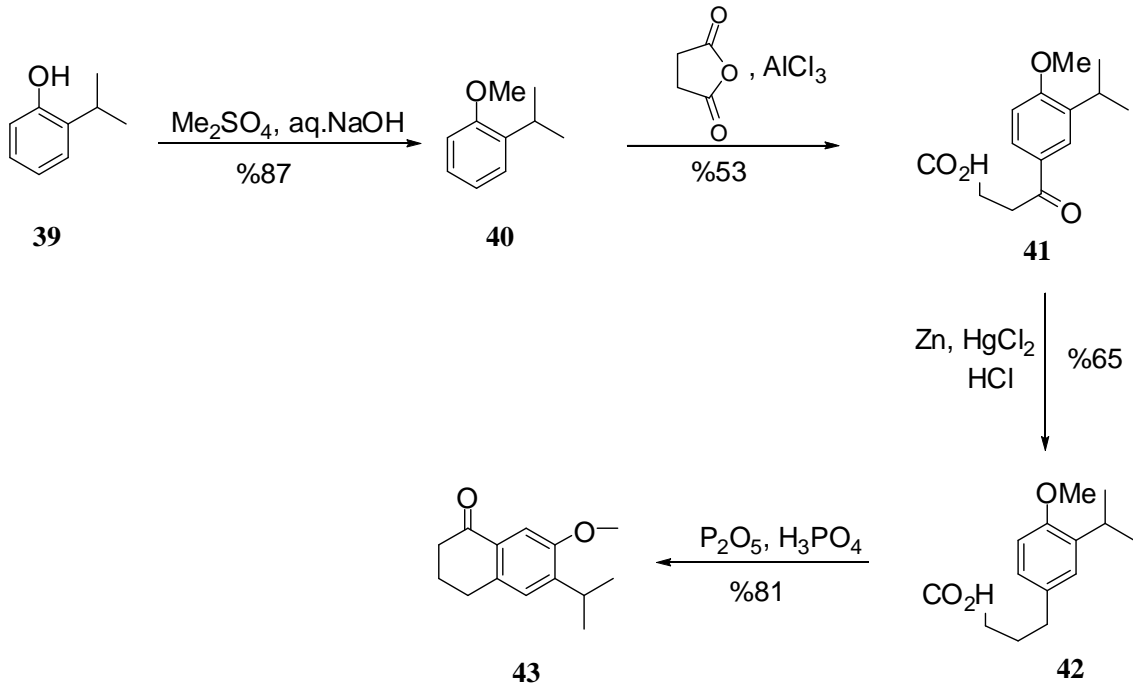


Şekil 2.1. 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (**9**)'un Fieser ve Bader tarafından 1951 yılında yapılan ilk sentezi

Yapılan bu çalışmada Lapakol bileşiği hidrojenasyona tabi tutularak **36** bileşiği %97 verimle elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen **36** bileşiği KMnO_4 ile yükseltgenerek

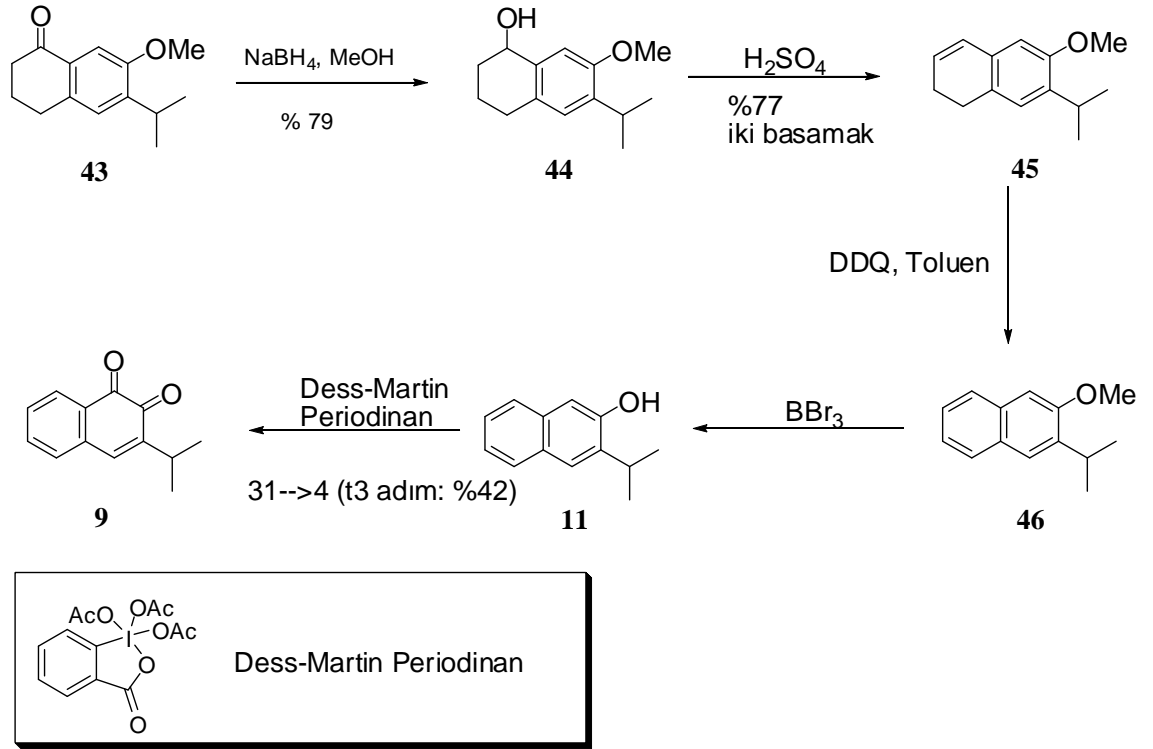
%24 verimle **37** bileşiği ve bunun da tekrar KMnO_4 ile yükseltgenmesi ile %52 verimle **38** bileşiğine ulaşılmıştır. Son olarak elde edilen 1,4-naftokinon bileşiği **38** Clemensen indirgemesine tabi tutularak 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (**9**) %6 toplam verimle sentezlenmiştir.

İkinci çalışma Chang *et al.* tarafından 1991 yılında yapılmış olup 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (**9**) toplam %7 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.2. 6-izopropil-7-metoksi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (**43**)'ün sentezi

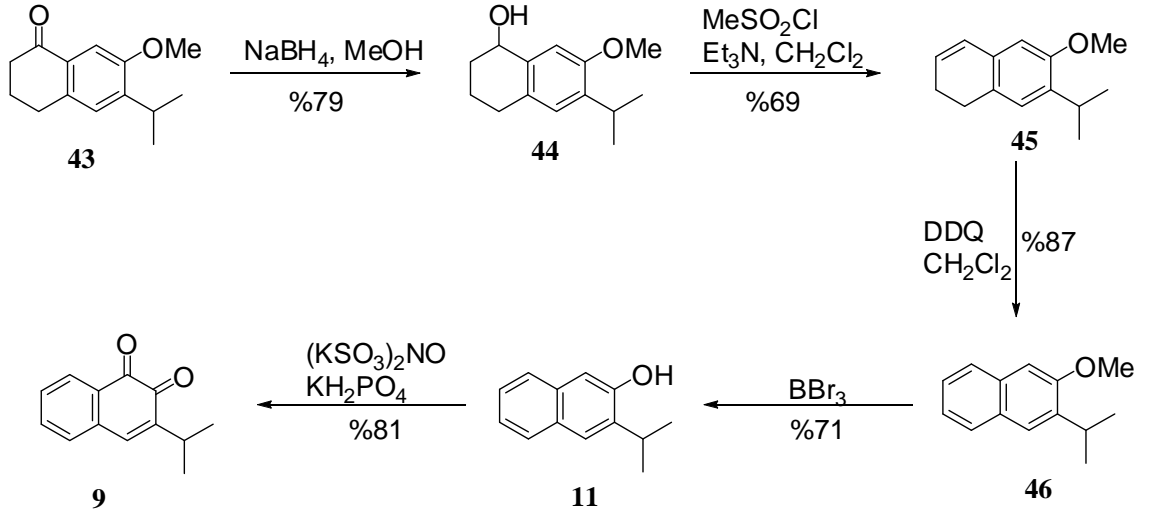
Bu yöntemde 2-izopropil fenol (**39**) bileşiği sulu NaOH varlığında Me_2SO_4 ile muamele edilerek 2-izopropilanisol (**40**) bileşiği elde edilmiştir. **40** bileşiğinin sırasıyla AlCl_3 varlığında süksinik anhidrit ile muamelesinden **41** bileşiği, **41**'in asidik ortamda Zn- HgCl_2 ile Clemmensen tipi indirgenmesinden **42** bileşiği ve **42** bileşiğinin fenil grubuyla halkalaşması sonucu 6-izopropil-7-metoksi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-on (**43**) elde edilmiştir (Chang *et al.* 1990).



Şekil 2.3. Chang *et al.* (1991) tarafından gerçekleştirilen 3-izopropilnaftalen–1,2-dion (**9**)’un sentezi.

Daha sonraki aşamada **43** bileşiğindeki karbonil grubu NaBH_4 ile indirgenmiş ve elde edilen alkol **44**’den asidik ortamda su ayrılmasıyla alken **45** bileşiği sentezlenmiştir. **45** bileşiği DDQ ile naftelene yükseltgindikten sonra BBr_3 ile muamele edilerek metil eter kısmı yarılmış ve **11** elde edilmiştir. Fenolik bir bileşik olan **11**’in de Dess-Martin periodinan ile yükseltgenmesiyle 3-izopropilnaftalen–1,2-dion (**9**) elde edilmiştir. Chang *et al.*’ün uyguladığı bu yöntemle 3-izopropilnaftalen–1,2-dion (**9**) toplam %7 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.3).

Huang *et al.* (2006) daha önceki yöntemi modifiye ederek de 3-izopropilnaftalen–1,2-dion (**9**) bileşiğini sentezlemişlerdir. Burada çıkış maddesi olarak yine **43** bileşiği kullanılmıştır.



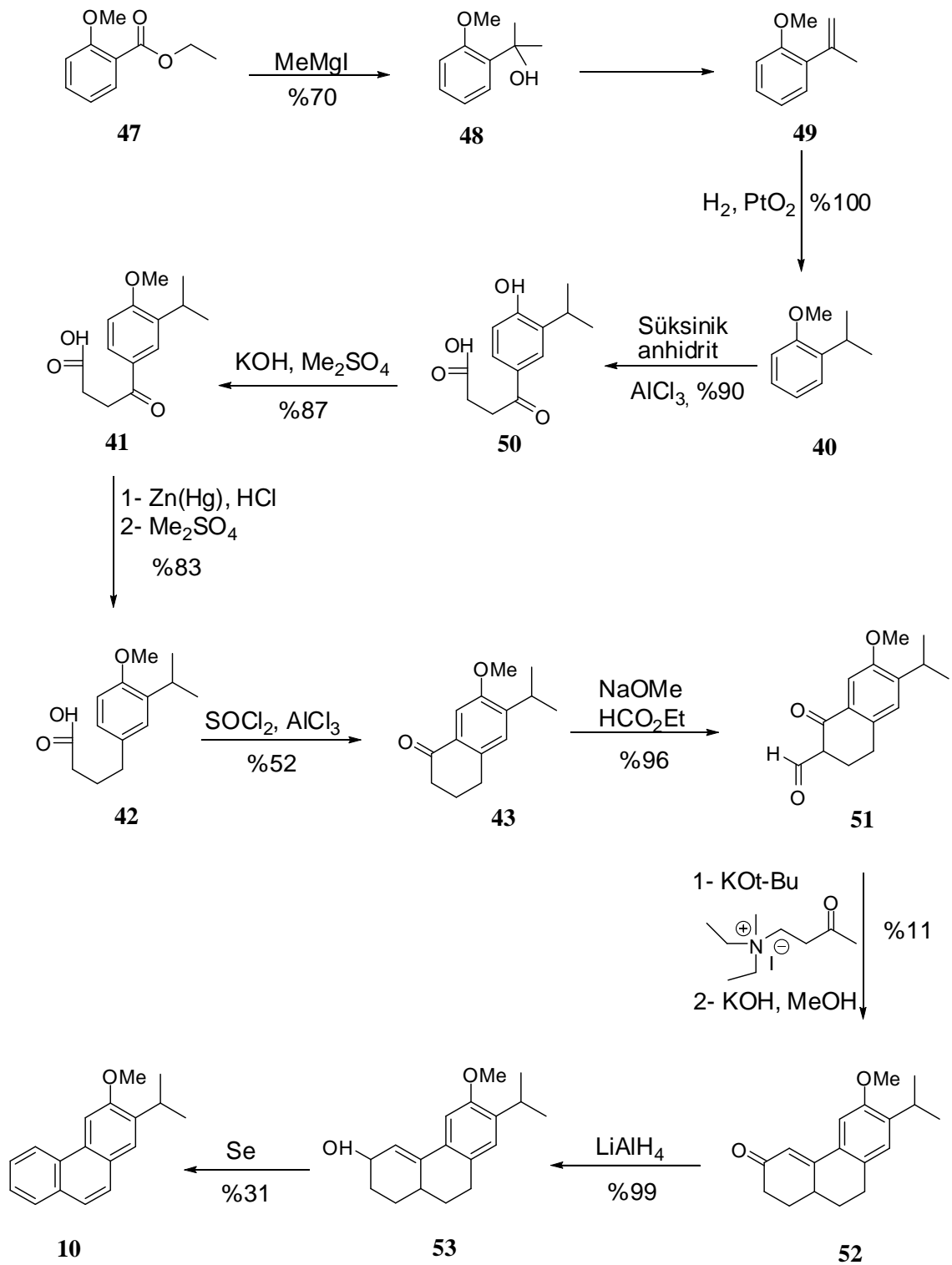
Şekil 2.4. Huang tarafından gerçekleştirilen 3-izopropilnaftalen–1,2-dion (9)’un sentezi

Huang *et al.* yaptıkları bu çalışmada öncelikle **43** bileşiğindeki karbonil grubunu NaBH_4 kullanarak indirgemişler ve daha sonra da **44** bileşiğindeki hidroksil grubunu mezilat esterine dönüştürerek eliminasyon reaksiyonu sonucu **45** bileşiğini elde etmişlerdir. Daha sonra **45** bileşiği sırasıyla DDQ ile aromatikleştirilmiş, BBr_3 ile muamele edilerek metoksi grubu $-\text{OH}$ 'a dönüştürülmüş ve de Fremy's tuzu kullanılarak yapılan yükseltgeme hedeflenen molekül 3-izopropilnaftalen–1,2-dion (**9**) sentezlenmiştir. Bu yöntemle ise 3-izopropilnaftalen–1,2-dion (**9**) toplam %12 verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.4).

Multikaulin (**1**)'in literatürde yapılmış olan herhangi bir sentezi bulunmamaktadır. Multikaulin (**1**)'in fenantren çekirdeğini içeren **10** bileşiği için Sengupta *et al.* (1959) tarafından geliştirilen bir sentez yöntemi bulunmaktadır. Bu sentezde **10** bileşiği %1< toplam verimle gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5).

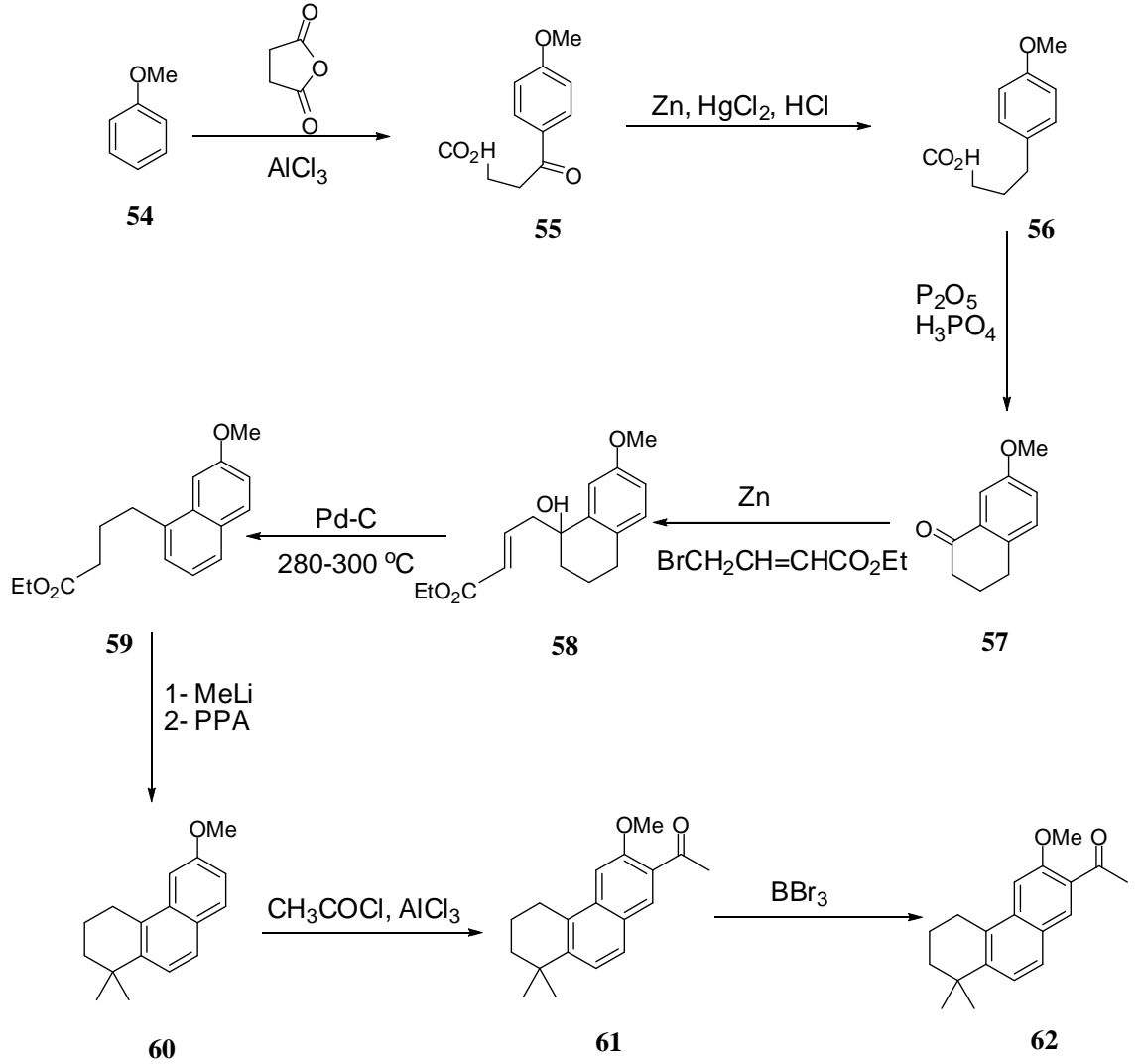
Bu sentezde çıkış bileşiği olarak salisilik asit esteri **47** kullanılmış ve bunun MeMgI ile muamele edilmesinden **48** bileşiği elde edilmiştir. **48** Bileşiğinden su ayrılmasıyla **49**; **49** bileşiğinin de PtO_2 katalizörlüğünde hidrojenasyonu ile 2-izopropilanisol (**40**) bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra **40** bileşiğinin AlCl_3 varlığında süksinik anhidrit ile tepkimesinden demetillenmiş karboksilli asit **50** elde edilmiştir. **50**'nin Me_2SO_4 ile

muamele edilerek tekrar metillenmesi ile **41** bileşiği elde edilmiştir. **41** Bileşiğinin benzilik pozisyondaki karbonil grubu Clemensen reaktifleri ile indirgenerek **42** bileşiği elde edilmiş ve **42**'nin Friedel-Crafts reaksiyonuna tabi tutulması ile **43** bileşiğine ulaşılmıştır. **43** Bileşiği etilformiyat ile muamele edilmiş ve **51** bileşiği elde edilmiş ve bunun da 4-dietilamino-2-butanon metiliodür ile muamelesi sonucu Robinson anelasyonu ürünü olan **52** bileşiği elde edilmiştir. **52** bileşiğinin LiAlH_4 ile indirgenmesi ile elde edilen alkol **53**'ün selenyum ile oksidasyonu sonucunda **10** elde edilmiştir.



Şekil 2.5. Sengupta *et al.* (1959) yapmış oldukları multikaulin analogu **10**'un sentezi

Chang *et al.* (1990) tarafından yapılan başka bir çalışmada fenantren halka sistemini içeren miltiron analogu **62**'nin sentezini, anisol (**54**)'den çıkılarak ve mantıksal bir strateji takip edilerek 9 kademe reaksiyonla gerçekleştirilmiştir.

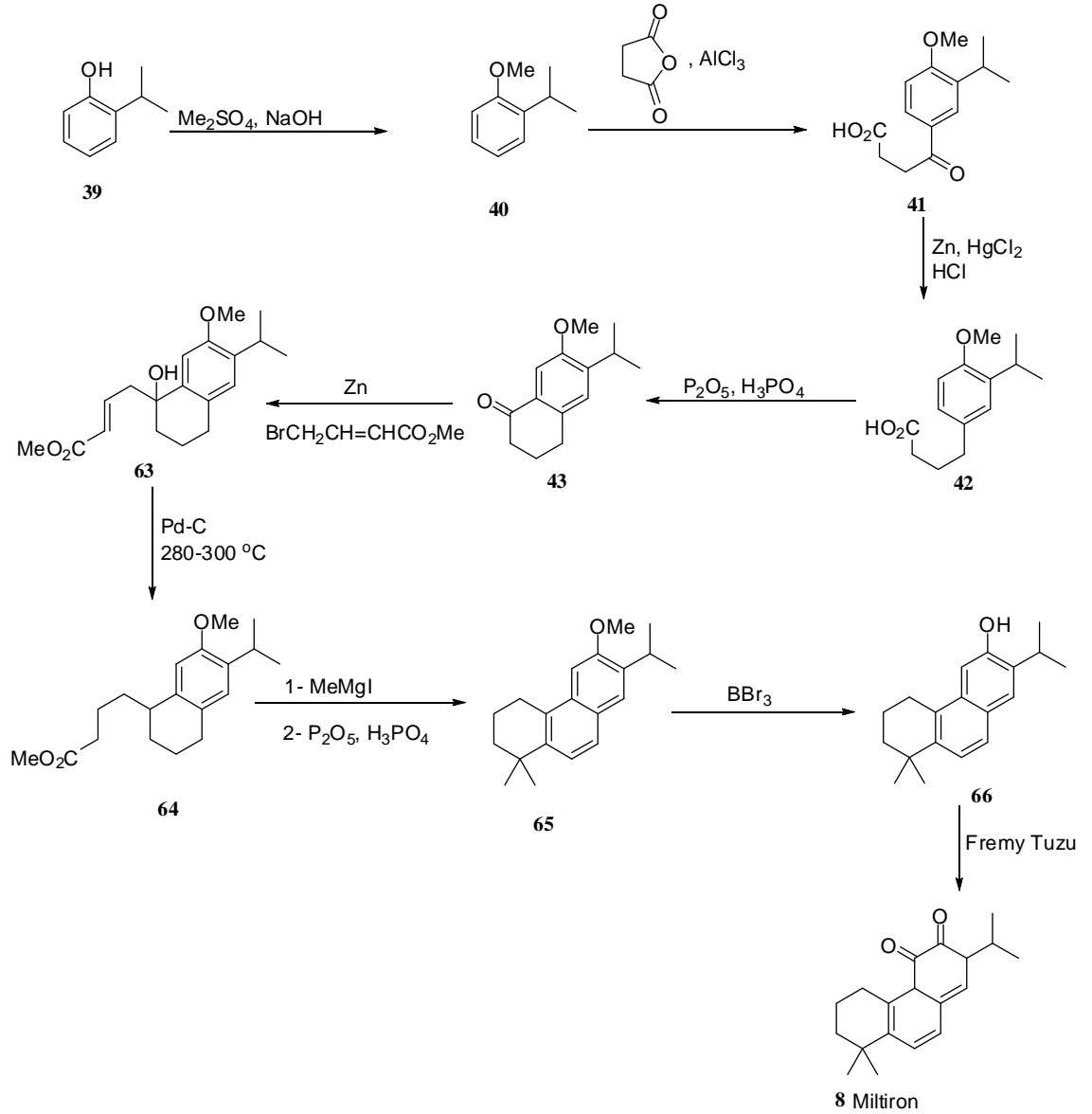


Şekil 2.6. Chang *et al.* (1990) tarafından miltiron analogu **62** bileşiğinin sentezi

Bu sentezde **54** bileşiği süksinik anhidrit ve AlCl_3 ile **55** bileşiğine dönüştürülmüş ve elde edilen bileşik **55**'deki karbonil grubunun indirgenmesi sonucu elde edilen **56**, molekül içi bir elektrofilik süstitüsyona maruz bırakılarak **57** bileşiği elde edilmiştir. **57** bileşiği metalik çinko ve etil 4-brom-krotonat ile muamele edilerek Refortmasky reaksiyonu sonucunda **58** bileşiği elde edilmiştir. **58** bileşiğinin Pd-C ile muamele

edilmesi sonucunda su çıkması ve molekül içi bir izomerleşme sonucunda **59** elde edilmiştir. **59** bileşiğine iki ekivalent MeLi ilavesinden sonra oluşan tersiyer alkolün polifosforik asit ile muamelesinden de **60** bileşiğine ulaşılmıştır. **60** bileşiği Friedel-Crafts reaksiyonu ile asetillendikten sonra BBr₃ ile reaksiyona sokulmuş ve hedeflenen **62** bileşiği elde edilmiştir.

Chang *et al.* (1990) benzer bir yaklaşımla 2-izopropil-anisol (**39**)'dan dan çıkarak miltiron (**8**)'in sentezini de gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.7).

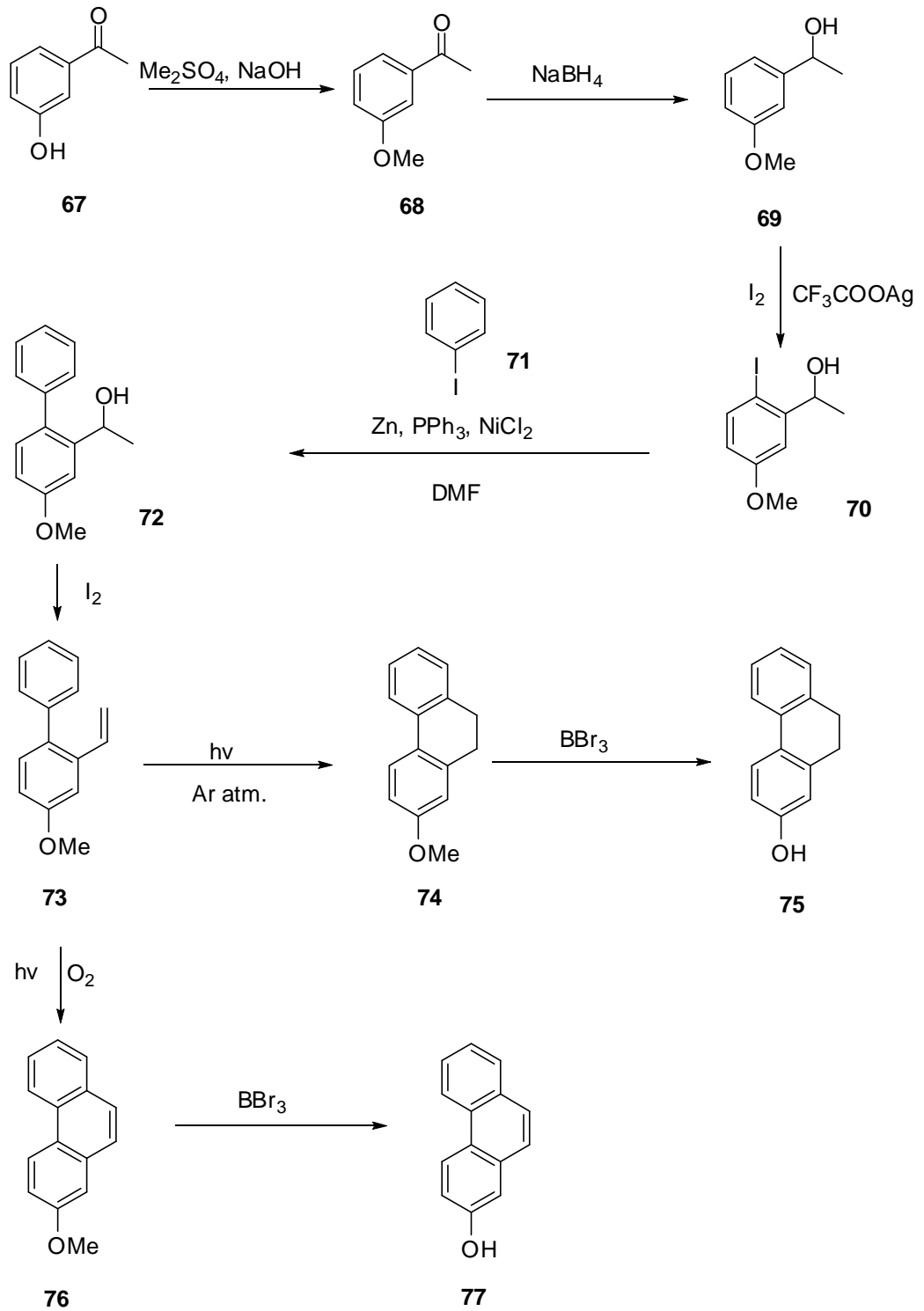


Şekil 2.7. Chang *et al.* (1990) tarafından yapılan Miltiron (**8**)'in sentezi

Miltiron (**8**)'in kendisinin hazırlanmasında, aynı sentetik yol takip edilerek 2-izopropil-anisol (**39**), **65** ürününe dönüştürülmüş, **65**'in BBr_3 ile demetillenmesi ile fenolik bileşik **66** elde edilmiş, **66**'nın da yükseltgenmesi ile miltiron (**8**) elde edilmiştir.

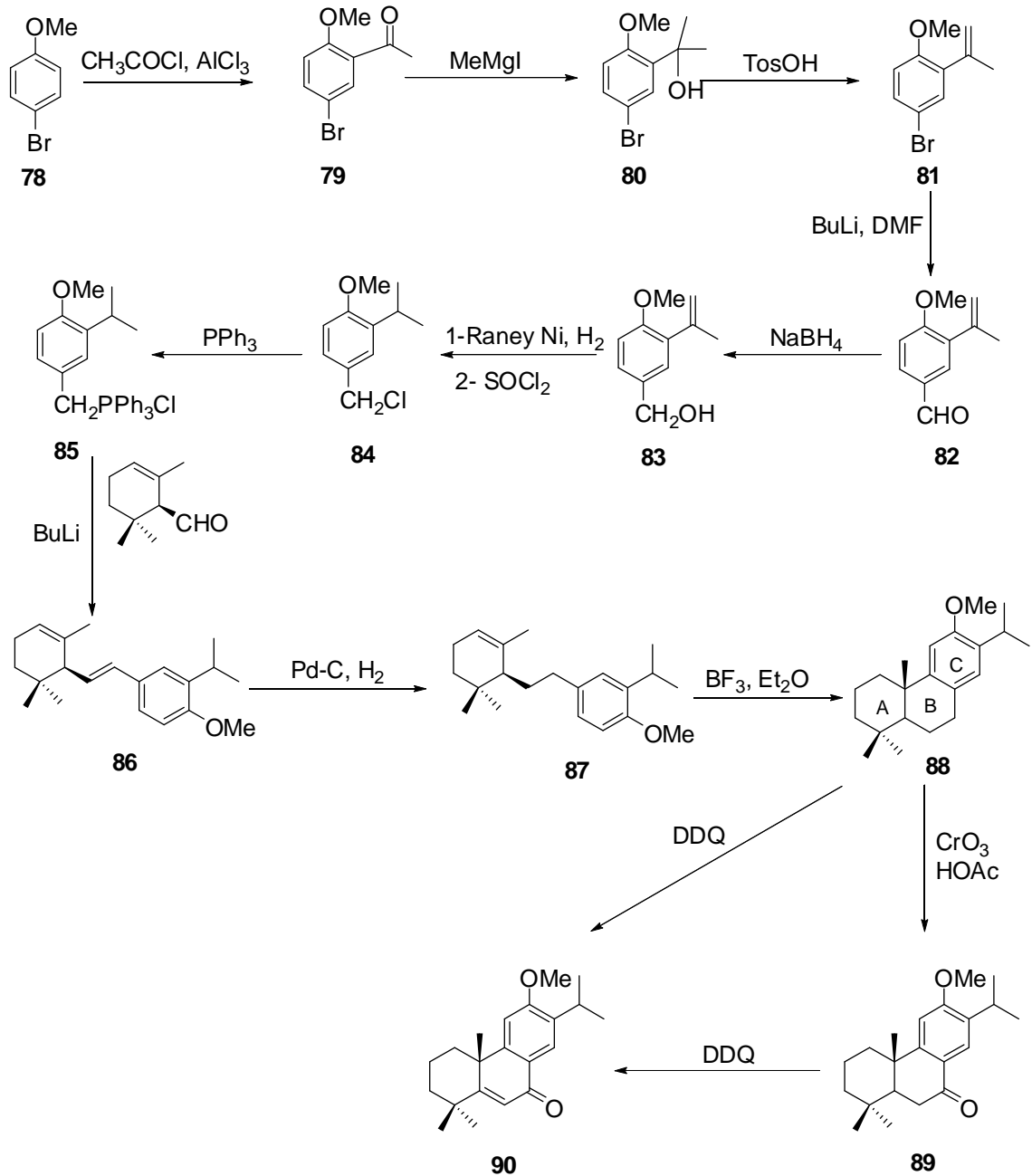
Dellagrecia *et al.* (2000) tarafından yapılan çalışmada dihidrofenantren ve fenantren sentezi için farklı bir yöntem denenmiştir (Şekil 2.8).

Bu sentezde **67**, çıkış bileşiği olarak kullanılmış ve Me_2SO_4 ile muamele edilerek fenol grubu metil eterine dönüştürülmüştür. Elde edilen **68**, NaBH_4 ile indirgenmiş ve daha sonra CF_3COOAg varlığında I_2 ile tepkimeye sokularak **70** bileşiğine ulaşılmıştır. **70** bileşiği Zn , PPh_3 ve NiCl_2 varlığında iyotbenzen **71** ile tepkimeye sokulmuş ve **72** bileşiği elde edilmiştir. **72** bileşiğinin I_2 ile tepkimesinden alken **73** elde edilmiş ve elde edilen **73** bileşiği argon atmosferinde fotokimya tepkimesine maruz bırakılarak dihidrofenantren **74** bileşiği ve oksijenli ortamdaki fotokimyasından da **76** bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen bu ürünlerin BBr_3 ile tepkimesinden hedeflenen moleküller 9,10-dihidrofenantren-2-ol **75** ve fenantren-2-ol **77** moleküllerine ulaşılmıştır.



Şekil 2.8. Dellagreca *et al.* (2000) gerçekleştirmiş oldukları dihidrofenantren ve fenantren yapısındaki **75** ve **77**'nin sentezi

Li *et al.* (2001) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise fenantren türü bileşikler için farklı bir sentetik rota takip edilerek A ve C halkaları üzerinden ABC halka sistemi oluşturulmuştur (Şekil 2.9).

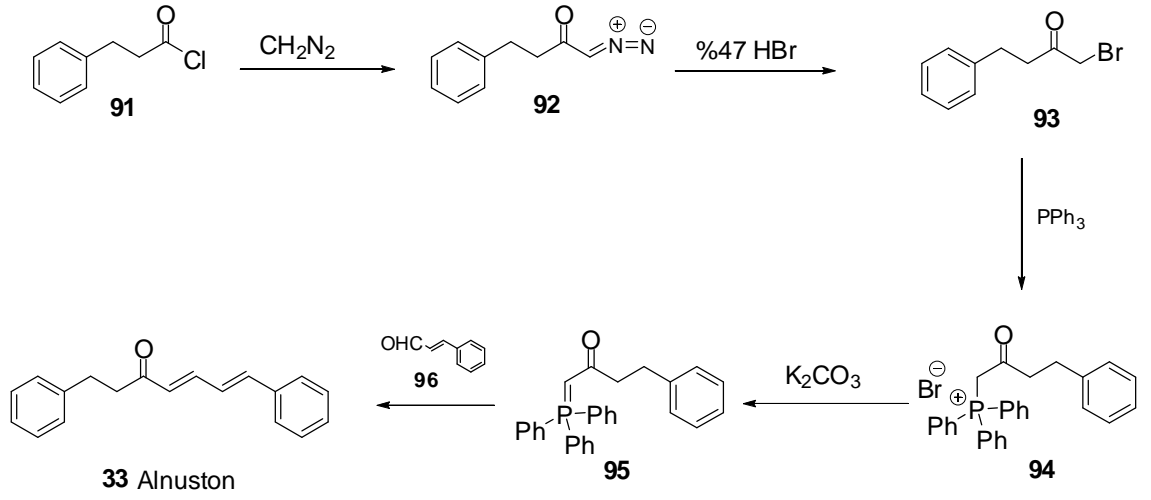


Şekil 2.9. Li *et al.* (2001) tarafından ABC halka sistemi içeren bileşik **90**'nın A ve C halkaları üzerinden gerçekleştirilen sentezi

Bu sentezde **78** bileşiği Friedel-Crafts tepkimesiyle **79** bileşiğine, **79** bileşiği de MeMgI ile **80** bileşiğine dönüştürülmüştür. **80**'in asidik ortamda dehidrasyonunda izopropiliden **81** elde edilmiş ve izopropiliden **81**'in BuLi ile lityumlanmasını takiben DMF ile tepkimesinden benzaldehit **82**'ye ulaşılmıştır. Daha sonra **82** bileşiği NaBH₄ ile muamele edilerek alkol **83** elde edilmiş ve bunun hidrojenlenmesini müteakip SOCl₂ ile muamelesinden **84** bileşiğine ulaşılmıştır. **84** bileşiğinin PPh₃ ile muamelesinden elde edilen Wittig reaktifi **85** BuLi varlığında aldehit ile tepkimeye sokularak **86** bileşiği elde edilmiştir. **86**'nın hidrojenasyonunu müteakip molekül içi bir aromatik elektrofilik süstitüsyona tabi tutulmasıyla A ve B halkaları doyrurulmuş fenantren yapısına sahip **88** bileşiği elde edilmiş ve **88**'in de DDQ ile muamelesinden hedef molekül (+)-5-dehidrosugiyyl methyl ether **90** elde edilmiştir.

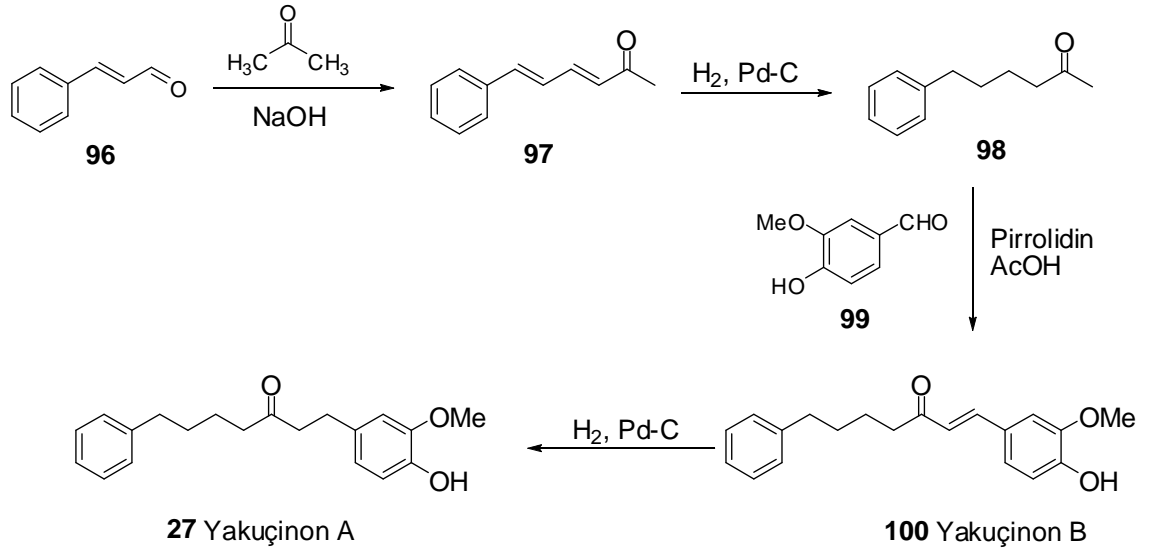
Bu tez ęalıřması kapsamında sentezi hedeflenen diğer bir doğal ürün 1,7-Bis-(3,4-dihidroksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (**25**) olup bu doğal ürünün literatürde bir sentezi tanımlanmamıştır. Ancak, fenolik olmayan 1,7-diaril-4,6-heptadien-3-on yapısındaki benzer bileşikler için alternatif sentez yöntemleri geliştirilmiştir.

Sakakibara *et al.* (1972), bir lineer diarilheptanoid olan alnuston (**33**)'ün sentezi için β -fenilpropioniklorür (**91**)'i ęıkıř bileşiği olarak kullanmışlardır. **91**'e diazometan katılması ile **92** elde edilmiş, bunun HBr ile muamelesi **93**'ü vermiştir. **93**'den hazırlanan Wittig reaktifi **94**'ün sinamaldehyit ile kondenzasyonu sonucunda alnuston **33** elde edilmiştir (şekil 2.10).



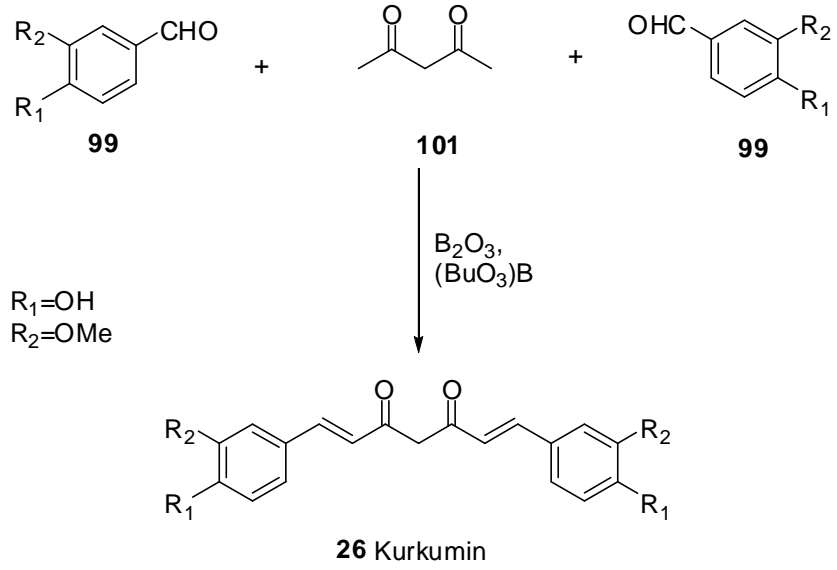
Şekil 2.10. Sakakibara *et al.* tarafından 1972 yılında gerçekleştirilen Alnuston (33)'ün sentezi

Itokawa *et al.* (1983), yakuçinon A **27** ve yakuçinon B **100**'ün sentezlerini Claisen–Schmidt tipi kondenzasyon reaksiyonlarına dayalı olarak gerçekleştirdi (Şekil 2.11). Bu sentezde aseton ve sinamaldehitin kondenzasyonu dienon **97**'yi vermekte; **97**'nin hidrojenlenmesi ile elde edilen **98**, enamınleme üzerinden vanilin ile kondenzasyona tabi tutulduğunda yakuçinon B **100**'ü vermekte, bunun da hidrojenlenmesi ile yakuçinon A **27** elde edilmektedir.



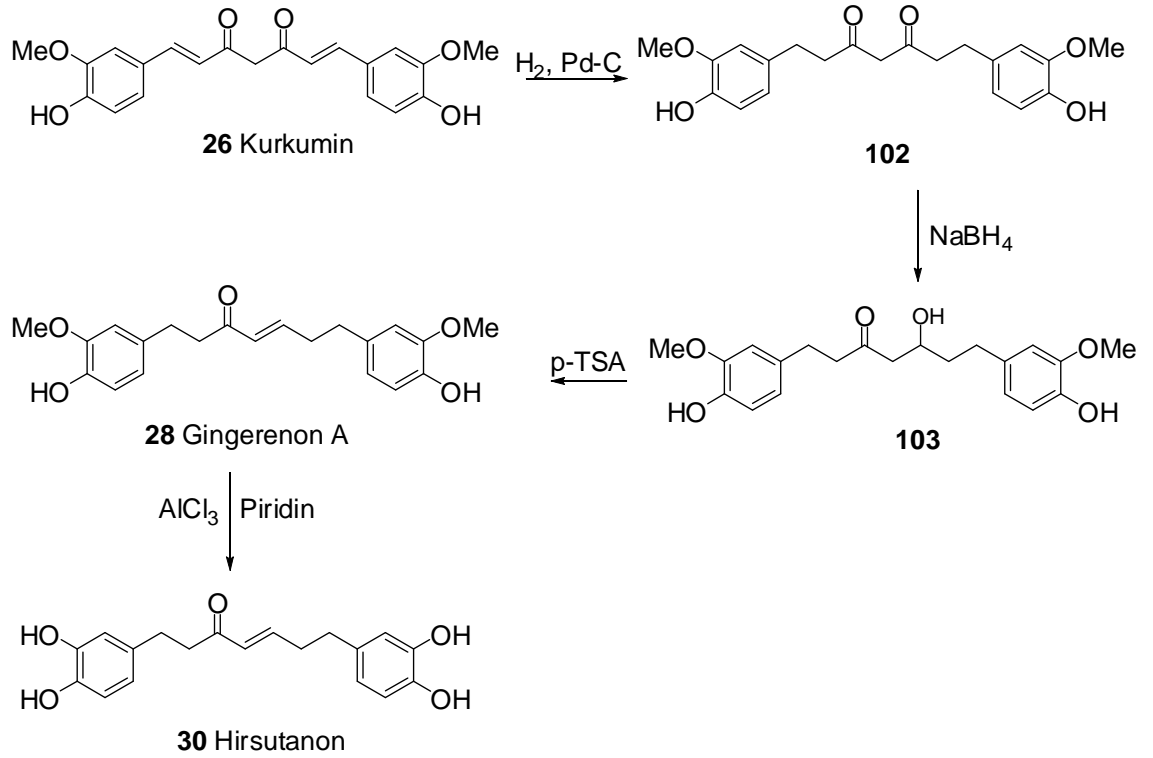
Şekil 2.11. Yakuçinon A (**27**) ve Yakuçinon B (**100**)'ün sentezi

Kurkumin **26**'nın ve kurkumin tipi 1,7-diaril-1,6-hekzadien-3,5-dion yapısındaki diarilheptanoidlerin sentezi için kullanılan en etkin yöntemlerden biri 2 mol vanilin (veya aromatik aldehiti) ve 1 mol asetil asetonun B₂O₃ ve BOEt₃ varlığında kondenzasyonudur. Sentez tek kademede ve tek kap içinde gerçekleşmesi nedeniyle yaygın bir kullanıma sahiptir (Pabon 1964).



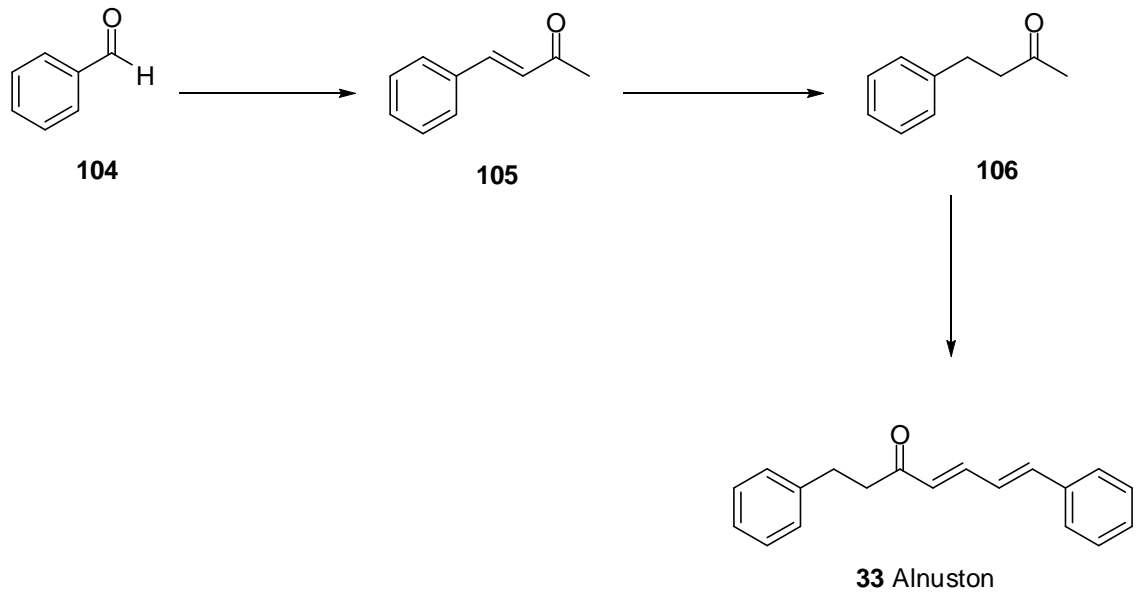
Şekil 2.12. B_2O_3 ve $(\text{BuO})_3\text{B}$ varlığında 3,4-disubstitüe benzaldehyitlerle kondenzasyonu sonucunda simetrik kurkumunoid bileşiklerinin sentezi

Fenolik diarilheptanoid Hirsutanon (**30**) için geliştirilen bir yöntem de Şekil 2.13'de gösterilmiştir (Venkateswarlu *et al.* 2001). Kurkumin **26**'nın hidrojenasyonu ile **102** bileşiği ve **102**'nin NaBH_4 ile indirgenmesiyle **103** bileşiği oluşmakta, **103** bileşiğinin p-TSA ile muamele edilmesi ile Gingerenon A (**28**) ve takiben AlCl_3 ile demetilasyonu sonucu Hirsutanon (**30**) elde edilmektedir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Hirsutanon (30)'un sentezi

Alnuston **33** için kısa ve verimli bir sentez yöntemi de Göksu *et al.* (2003) tarafından geliştirildi. İlk defa yepyeni bir 4+3 stratejisi kullanılan bu sentez yönteminde benzaldehit **104**'ün asetonla kondenzasyonu sonucu benzalaseton **105**, bunun hidrojenlenmesi ile benzil aseton **106**, bunun da asetik asit içinde pirrolidinle muamelesi ile in situ olarak gerçekleşen enaminasyonu takiben sinnamaldehit ile kondenzasyonu ile yüksek bir verimle alnuston **33** elde edildi (Şekil 2.14).

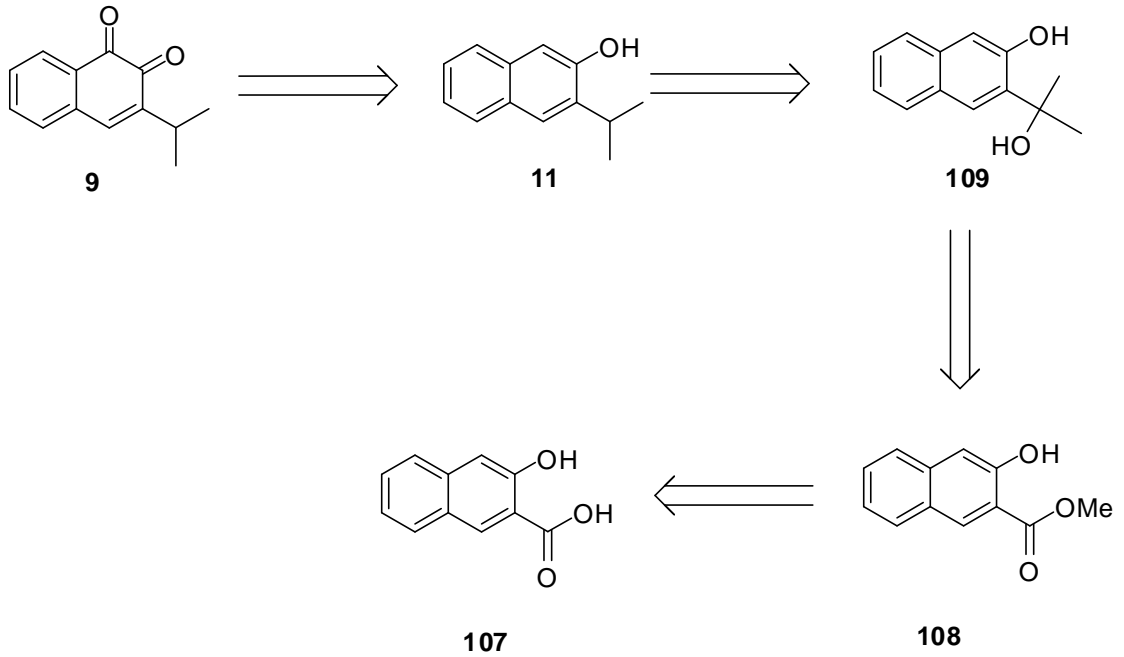


Şekil 2.14 Alnuston (33)'ün sentezi

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. 3-izopropilnaftelen-1,2-dion (9)'un sentezi

3-izopropilnaftelen-1,2-dion (9) bileşiği dikkate değer bir sitotoksik aktivite gösterdiği gibi aynı zamanda ökaryotik hücre bölünmesinde anahtar bir düzenleyici ve DNA hasarlı hücrelerde bir medyatör olan Cdc25 fosfataz enzimlerine karşı inhibitör etkisi göstermektedir (Huang *et al.* 2006). Giriş kısmında da örneklerle bahsedildiği üzere birçok doğal ürünün yapısında bir çekirdek olarak bulunmaktadır. 3-izopropilnaftelen-1,2-dion (9)'un kısa ve yüksek verimlerle yürüyebileceği öngörülen retro sentetik analiz planı Şekil 3.1'de gösterilmektedir.

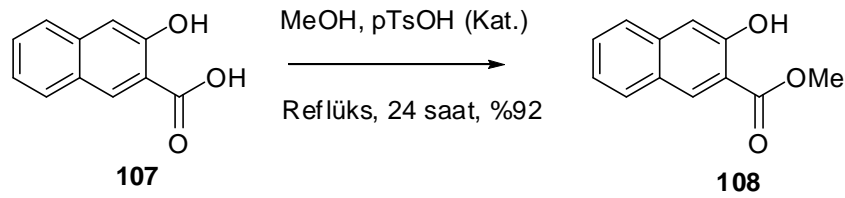


Şekil 3.1. 3-izopropilnaftelen-1,2-dion (9)'un sentezi için retro sentetik analiz planı

Sentezde çıkış bileşiği olarak kullanılan 3-hidroksi-2-naftoikasit (107) ticari olarak üretimi yapılan bir kimyasal olup oldukça ucuz bir maddedir.

Şekil 3.1.'de görüldüğü gibi öncelikle bir esterleşme reaksiyonu yapılarak ester **108** bileşiğinin eldesi, **108** bileşiğinin Grignard reaktifi ile muamele edilmesi ile **109** bileşiğinin eldesi ve bunun da hidrojenasyonu ile **11** bileşiğinin sentezi düşünülmüştür. **11** bileşiğinin oksidasyonu ile de miltiron (**8**) ve multiortokinon (**3**)'ün A ve B çekirdeğini içeren 3-izopropilnaftelen-1,2-dion (**9**)'un sentezlenmesi hedeflenmiştir.

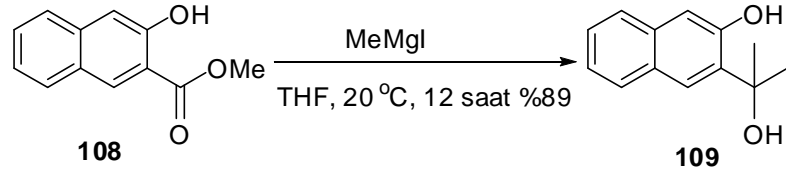
Bu amaçla ilk olarak 3-hidroksi-2-naftoikasit (**107**) asit katalizörliğinde MeOH ile muamele edilerek bir esterleşme reaksiyonuna maruz bırakıldı.



Şekil 3.2. Metil 3-hidroksi-2-naftoat (**108**)'nin sentezi

Reaksiyon sonucunda metil 3-hidroksi-2-naftoat (**108**) %92 verimle katı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin yapıyla (EK 1 Şekil 1 ve Şekil 2) uyum içinde olduğu görüldü (Miller *et al.* 1954).

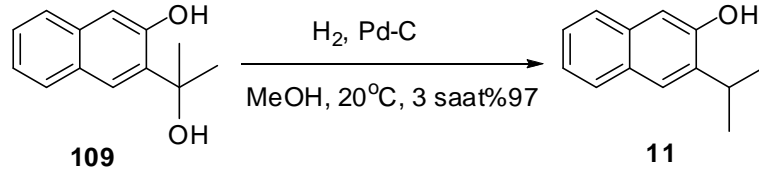
Grignard reaktifleri olarak da adlandırılan alkil/aryl magnezyum halojenürler, nükleofilik karakterleri nedeniyle organik sentezlerde yaygın kullanıma sahiptirler. Bir Grignard bileşiği (RMgX), eterli ortamda magnezyum metaliyle bir alkil halojenürün etkileştirilmesinden elde edilir. Grignard bileşiklerinin en önemli tepkimelerinden biri karbonil grubuyla olanıdır. Esterlerin Grignard bileşikleriyle tepkimeleri, iki R grubu aynı olan üçüncül alkollerin elde etmek için kullanılan ve yüksek verimle yürüyen bir yöntemdir.



Şekil 3.3. 3-(2-Hidroksipropan-2-il)naftalen-2-ol (**109**)'un sentezi

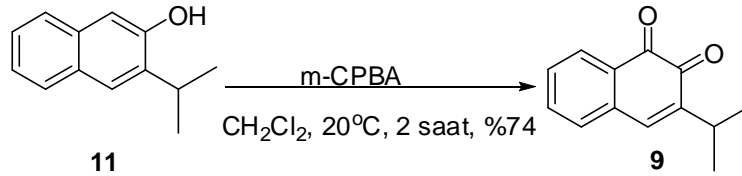
Metil 3-hidroksi-2-naftoat (**108**) bileşiğine dikkat edilecek olursa fenolik OH grubu nedeniyle Grignard reaktifiyle tepkimesinin sorunlu olabileceği düşünülebilir. Ancak literatürde (Lammer, 1914) yapılan bir çalışmada metil magnezyum halojenürün 3 ekivaletten daha fazla kullanılması sonucu tepkimenin sorunsuz bir şekilde yürüyebileceği gösterilmiştir. Literatür yöntemi takip edilerek ester **108** MeMgI ile tepkimeye sokularak %89 verimle karbinol **109** elde edildi. Elde edilen madde katı ve açık sarı renklidir. $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ sonuçları yapıyla uyum içerisindedir (EK.1 Şekil 3 ve Şekil 4). Zira spektrum incelendiğinde karakteristik ester metiline ait sinyalin kaybolduğu ve de δ 1.76 ppm'de metil gruplarındaki 6 hidrojenin rezonans olduğu açıkça görülmektedir.

Mitsui *et al.* (1970) yayınladıkları bir çalışmada benzilik pozisyonda hidroksil grubu içeren bileşiklerin Pd-C da dâhil olmak üzere farklı katalizörler kullanarak hidrojenasyonu sonucunda –OH fonksiyonel grubunu başarıyla indirgeyerek hedef molekülü sentezlemişlerdir. Dolayısıyla sentezin bu kademesinde **109** bileşiği literatürdeki yöntem uygulanarak Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyona tabi tutuldu ve **11** bileşiği %97 verimle elde edildi. Katı, kırmızı renkli ürün **11**'in $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarının yapı ile uyumlu olduğu gözlemlendi (EK.1 Şekil 5 ve Şekil 6). $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde –OH fonksiyonel grubunun indirgenmesi ile oluşan izopropil grubundaki CH protonunun bir septet vererek δ 3.36 ppm'de rezonans olduğu belirgin olarak görülmektedir.



Şekil 3.4. 3- izopropilnaftalen-2-ol (**11**)'in sentezi

Sentez yönteminin son kademesi olan **11** bileşiğinin oksidasyonu literatürde daha önce birkaç farklı yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Chang *et al.* (1990) bu amaçla Fremy's tuzu, (KSO₃)₂NO, kullanarak oksidasyon reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bir başka çalışmada Huang vd. (2006) **11** bileşiğinin oksidasyonu için Dess-Martin periyodinan kullanmışlardır. Ghera ve Ben-David (1985) yapmış oldukları bir çalışmada 3-alkil-2-naftol türü bileşiklerin 3-alkil-1,2-naftalendion türü bileşiklere dönüştürülmesi için m-CPBA kullanmışlardır. Bu çalışmada Ghera ve Ben-David'in 1985 yılında yapmış oldukları yöntem aynen uygulanarak 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (**9**) bileşiği %74 verimle sentezlendi.



Şekil 3.5. 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (**9**)'un sentezi

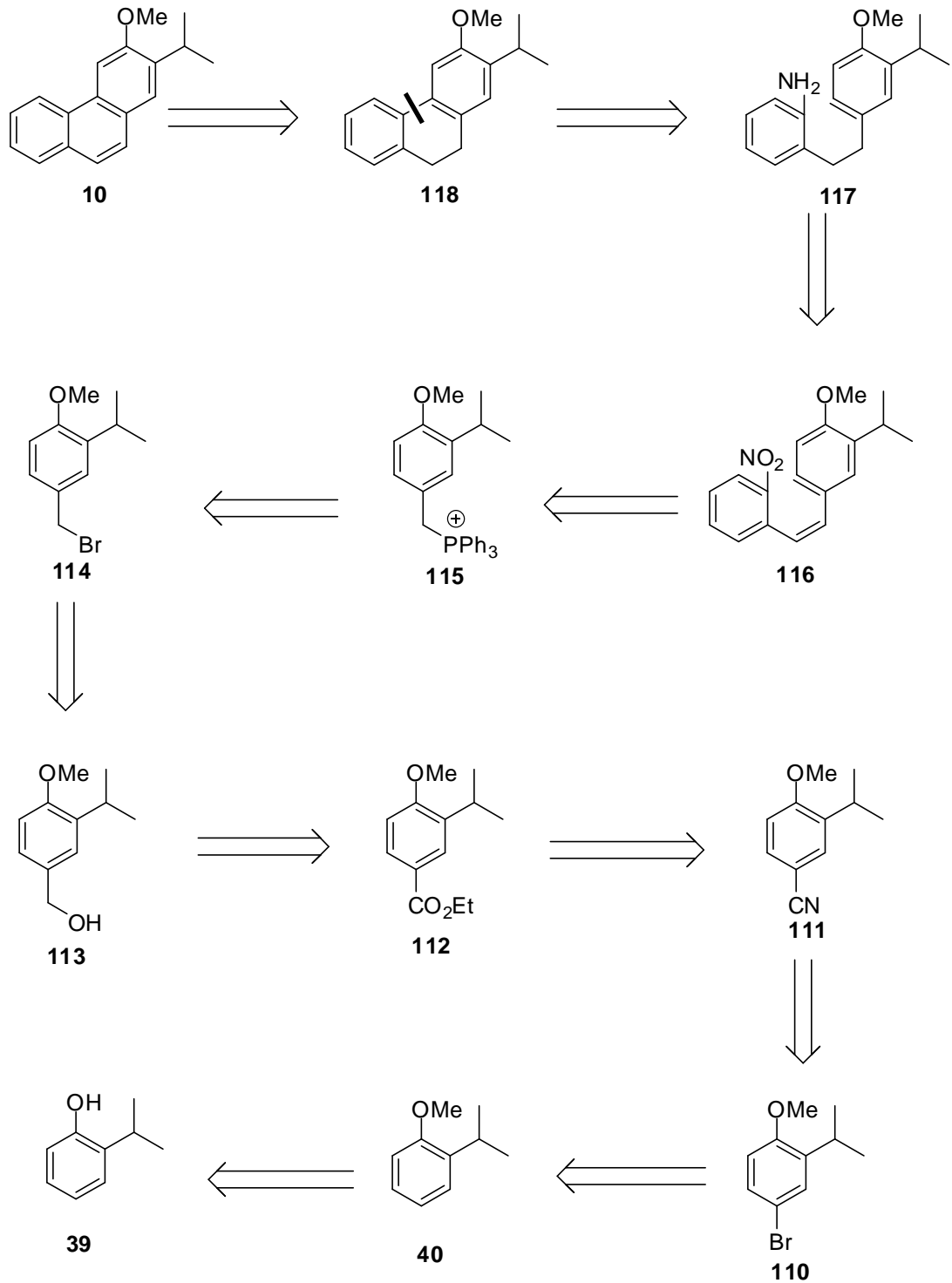
Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumunun literatürdeki (Chang *et al.* 1991) verilerle uyumlu olduğu gözlemlendi (EK.1 Şekil 7 ve Şekil 8). Spektrum incelendiğinde 4 nolu karbondaki protonun singlet vererek δ 7.13'de rezonans olduğu görülmektedir. Bir önceki **11** molekülünde 7.08 ppm'de rezonans olan H-1 protonunun oksidasyon sonucunda kaybolması yükseltgenmenin gerçekleştiğini gösterdiği gibi, ¹³C-NMR spektrumunda δ 180.8 ve δ 179.6'da iki karbonil karbonu sinyali yapıyı desteklemektedir.

3.2. Doğal Ürün Multikaulin Analoğu 2-izopropil-3-metoksifenantren (10)'un Sentezi

Multikaulin yapısındaki bileşiklerin yüksek antitüberküloz aktivite göstermeleri ve ilaç endüstrisinin sürekli yeni nesil ilaçlara ihtiyaç duyması multikaulin çekirdekli ilaçların geliştirilmesi şansını artırmaktadır. Dünyada her yıl milyonlarca insanın tüberküloz ya da tüberküloza bağlı hastalıklardan dolayı ölmesi bu tip ilaç adayı maddelerin sentezlenmesi için ayrıca önem arz etmektedir.

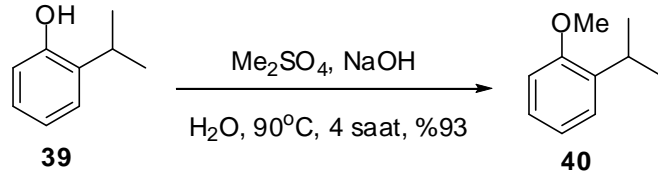
Tez konusu kapsamında bir multikaulin analoğu olan 2-izopropil-3-metoksifenantren (10)'ün sentezinin öncelikli olarak tercih edilmesinin iki önemli nedeni vardır: (i) Bu bileşiğin aktif bir çekirdek olma ihtimalinin yüksekliği; (ii) multikaulin ve benzer yapıdaki bileşiklerin sentezlenmesi için model bir bileşik olması.

Bu maksatla 2-izopropil-3-metoksifenantren (10)'un sentezi için öngörülen retro sentetik plan Şekil 3.6'da görülmektedir. Retrosentetik plan, ucuz bir çıkış maddesi olan 2-izopropilfenol (39)'dan başlanarak sırasıyla koruma, seçimli bromlama, siyanürleştirme, siyanür grubunun esterleştirilmesi, ester grubunun indirgenerek alkole dönüştürülmesi ve alkolün halojenürüne çevrilmesi basamaklarını içermektedir. Bu basamaklardan sonra hazırlanan Wittig reaktifinin 2-nitrobenzaldehit ile reaksiyonu sonucu 116 bileşiğinin eldesi hedeflenmiştir. 116 bileşiğinin hidrojenasyon reaksiyonuna tabi tutulması ile hem moleküldeki çift bağın hem de nitro grubunun birlikte indirgenmesi amaçlanmıştır. Sentetik rota içerisindeki kritik basamaklardan birisi literatürde Pschorr reaksiyonu olarak adlandırılan bir reaksiyondur. Bu reaksiyonun fenantrenin B halkasının oluşturulması amacıyla kullanılması tasarlandı. Daha sonra DDQ vb bir reaktifle yapılacak aromatikleştirme reaksiyonu sonucunda 2-izopropil-3-metoksifenantren (10)'un sentezi hedeflendi.



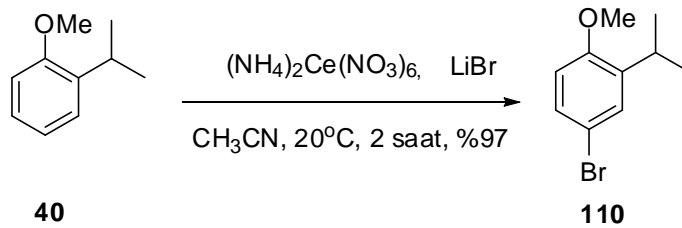
Şekil 3.6. 2-izopropil-3-metoksifenantren (**10**)'un retro sentetik analizi planı

Şekil 3.6'daki plan tatbik edilmek suretiyle çalışmaya **39** bileşiğinin **40** bileşiğine dönüştürülmesi ile başlandı.



Şekil 3.7. 2-izopropilanisol (**40**)'ın sentezi

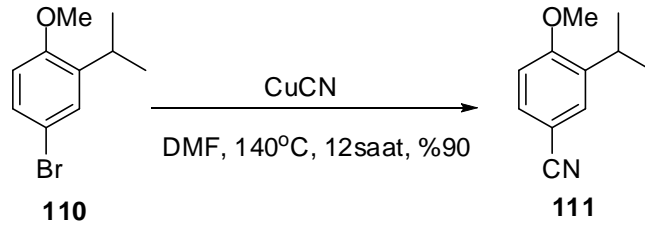
Fenolik OH gruplarının korunması için literatürde bilinen birçok yöntem mevcuttur. Molekülde metoksi fonksiyonel grubunun daha sonraki adımlarda yapılacak reaksiyonlarda da güvenilir bir koruma yapmasının yanısıra en son adımda hedeflenen molekülde de olması gereken bir grup olduğundan, ilk adımda 2-izopropilfenol (**39**)'un O-metilleme ile eterleştirilmesi amaçlandı. Fenollerin metil eterlerine çevrilmesi için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri bazik ortamda dimetilsülfat ile muameledir (Buck 1943). Bu yöntemle 2-izopropilfenol (**39**) su içinde NaOH varlığında 80-90 °C'de Me₂SO₄ ile muamele edilerek 2-izopropilanisol (**40**) %93 verimle sentezlendi. Elde edilen 2-izopropil-anisol (**40**) sıvı, sarı renkli bir maddedir. Literatürle karşılaştırıldığında (Paquette and Doehner 1980) ¹H-NMR değerlerinin uyumlu olduğu gözlemlendi. Spektrum incelendiğinde karakteristik metoksi fonksiyonel grubunun protonlarının δ 3.93 ppm'de bir singlet vererek rezonans olduğu görülmektedir (EK.1 Şekil 9). Ayrıca bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu da yapı ile uyum içerisindedir (EK.1 Şekil 10).



Şekil 3.8. 4-Bromo-2-izopropil-1-metoksibenzen (**110**)'nun sentezi

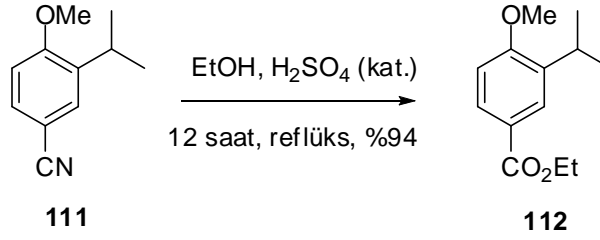
Sentezin kritik aşamalarından biri aromatik halkaya metoksi grubuna göre para pozisyonuna brom takılabilmesidir (Şekil 3.8). Bunun için **40** bileşiği değişik şartlarda (sıcaklık, ekivalent, süre vs.) moleküler brom ile reaksiyona tabi tutulmasına rağmen

hedeflenen 4-brom-2-izopropil-anisol (**110**) tek bir ürün olarak elde edilemedi. 2001 yılında Roy *et al.* (2001) yapmış oldukları bir çalışmada seryum amonyum nitrat/LiBr ile elektronca zengin aromatik bileşiklerin kemo seçici ve regioseçici bromlama reaksiyonlarını yüksek verimlerle yapmışlardır. Bu yöntem kullanılarak **40** bileşiği bromlandı ve bromür **110** bileşiği tepkime sonucunda tek bir ürün olarak yüksek bir verimle elde edildi (%97). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ değerleri literatür değerleri ile uyum içerisindedir. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, bromun 4-pozisyonuna girmesiyle H-5 ve H-6'nın oluşturduğu tipik AB sistemi aromatik bölgede belirgin olarak görülmektedir (EK.1 Şekil 11). Yine bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu da yapı ile uyum içerisindedir (EK.1 Şekil 12).



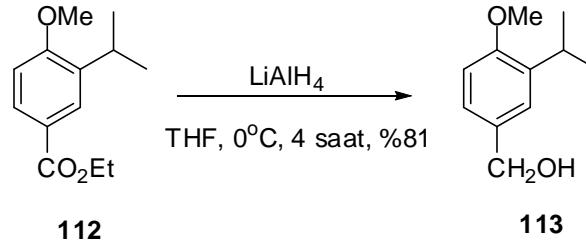
Şekil 3.9. 3-izopropil-4-metoksibenzonitril (**111**)'in sentezi

Arilhalojenürler DMF, nitrobenzen, piridin gibi yüksek kaynama noktasına sahip polar solventler içerisinde reflüks sıcaklığında CuCN ile muamele edildiğinde yüksek verimlerle arilnitritler sentezlenebilmektedir. Bu reaksiyon literatürde Rosenmund-von Braun reaksiyonu olarak bilinir. Tepkime NaCN, KCN gibi normal siyanürlerle yürümekte, CuCN ile de Cu (III) ara ürün türleri üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir. Bu amaçla **110** bileşiği, DMF içerisinde 140°C'de CuCN ile muamele edildi ve **111** bileşiği %90 verimle elde edildi (Şekil 3.9). Bu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ değerleri incelendiğinde yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir (EK.1 Şekil 13 ve Şekil 14). Spektrumlar incelendiğinde $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ile bir mukayese yapılamayacağından $^{13}\text{C-NMR}$ 'da nitril karbonuna bakılarak δ 119.6 ppm'de sinyal verdiği gözlemlendi. Ayrıca yapının tam olarak karakterize edilebilmesi için maddenin IR spektrumu alınarak molekülde nitril grubunun varlığı belirlendi ($\text{C}\equiv\text{N}$; $\nu=2225$).



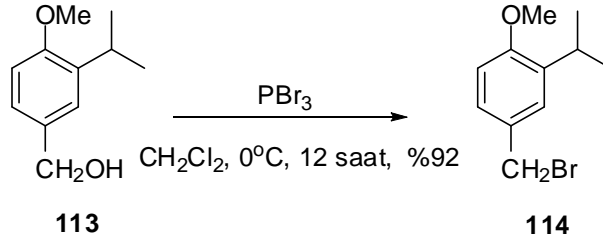
Şekil 3.10. Etil 3-izopropil-4-metoksibenzoat (**112**)'nin sentezi

Nitriller asidik veya bazik ortamda hidroliz edilerek hidroliz sonucunda karboksilli asitler elde edilmektedir. Reaksiyon asit katalizörlüğünde alkol içerisinde yapıldığında karboksilli asit ester halinde elde edilir. **111** bileşiği H_2SO_4 varlığında etanol içerisinde reflüks edilerek %94 verimle **112** ester bileşiğine dönüştürüldü (Şekil 3.10.). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde ester grubunun etoksi grubuna ait kuartet δ 4.34 ve triplet δ 1.37 ppm'de görülmektedir (EK.1 Şekil 15). Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda δ 166.5 ppm'de görülen sinyal de ester karbonil karbonunun varlığını göstermektedir (EK.1 Şekil 16).



Şekil 3.11. 3-izopropil-4-metoksibenzilalkol (**113**)'in sentezi

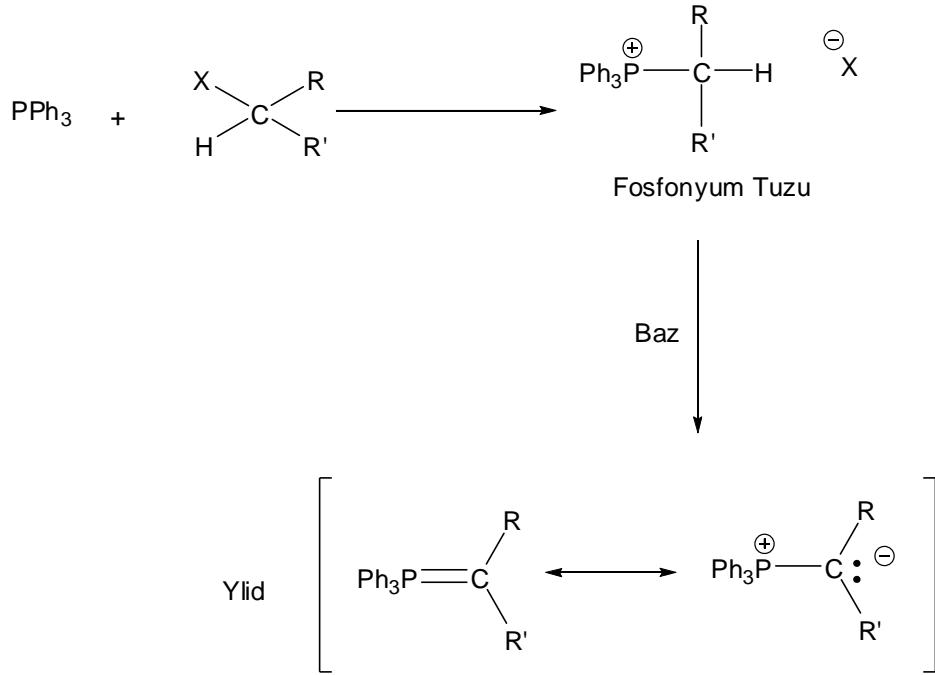
Esterler LiAlH_4 ile indirgenerek kolaylıkla primer alkollere dönüştürülebilir. Bu amaçla **112** bileşiği THF içerisinde LiAlH_4 ile muamele edilerek %81 verimle **113** bileşiğine dönüştürüldü (Şekil 3.11). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ester grubuna ait pikler kaybolmuş ve 4.59 ppm'de $-\text{CH}_2\text{OH}$ grubunun metilen protonları singlet şeklinde ortaya çıkmıştır (EK.1 Şekil 17). $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ester karbonil karbonunun kaybolması ve δ 65.0 ppm'de metilen karbonu sinyalinin görülmesi **113** alkol yapısıyla tam bir uyum göstermektedir (EK.1 Şekil 18).



Şekil 3.12. 4-(bromometil)-2-izopropil-1-metoksibenzen (**114**)'ün sentezi

Primer ve sekonder alkollerin bromürlerine dönüştürülmesi için uygulanan yaygın yöntemlerden biri bu alkollerin PBr_3 ile reaksiyonudur. Reaksiyonda ilk olarak alkol oksijeni fosfora saldırarak $\text{R}-\text{O}-\text{P}-$ bağı oluşturarak bağlanmakta, daha sonra R grubuna bromür anyonu $\text{S}_{\text{N}}2$ tipi bir saldırı gerçekleştirilmekte ve oksijen fosfora bağlı olarak molekülden ayrılmaktadır. Reaksiyonun itici gücünün kuvvetli $\text{P}-\text{O}$ bağının oluşması olduğu düşünülmektedir. **113** bileşiği 0°C 'de PBr_3 ile muamele edilerek %92 verimle **114** bileşiğine dönüştürüldü. NMR spektrumları **113** bileşiğine benzemekle birlikte **113** bileşiğinde gözlenen $-\text{OH}$ piki **114** bileşiğinin spektrumunda kaybolmakta (EK.1 Şekil 19), bunun yanı sıra ^{13}C -NMR spektrumunda da alkoldeki metilen karbonu ($-\text{CH}_2\text{OH}$) δ 65.0 ppm'de gelirken, bromürdeki metilen karbonunun ($-\text{CH}_2\text{Br}$) δ 34.5 ppm'de gelmesi yapıyı desteklemektedir (EK.1 Şekil 20).

Sentez planında fenantren halkasını oluşturulması bir Wittig reaksiyonuna dayandırılmıştır. Aldehit veya ketonların bir alken vermek üzere fosfor ylidleri ile muamele edildikleri reaksiyon Wittig reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır (Maryanoff and Reitz 1989). Sentetik organik kimyada 60 yıla yakın kullanılan bir reaksiyondur. Fosfor ylidleri genellikle fosfonyum tuzunun uygun bir baz ile muamelesinden elde edilir. Fosfonyum tuzları ise PPh_3 ve bir alkil halojenürden hazırlanmaktadır.



Şekil 3.13. Ylid oluşum mekanizması

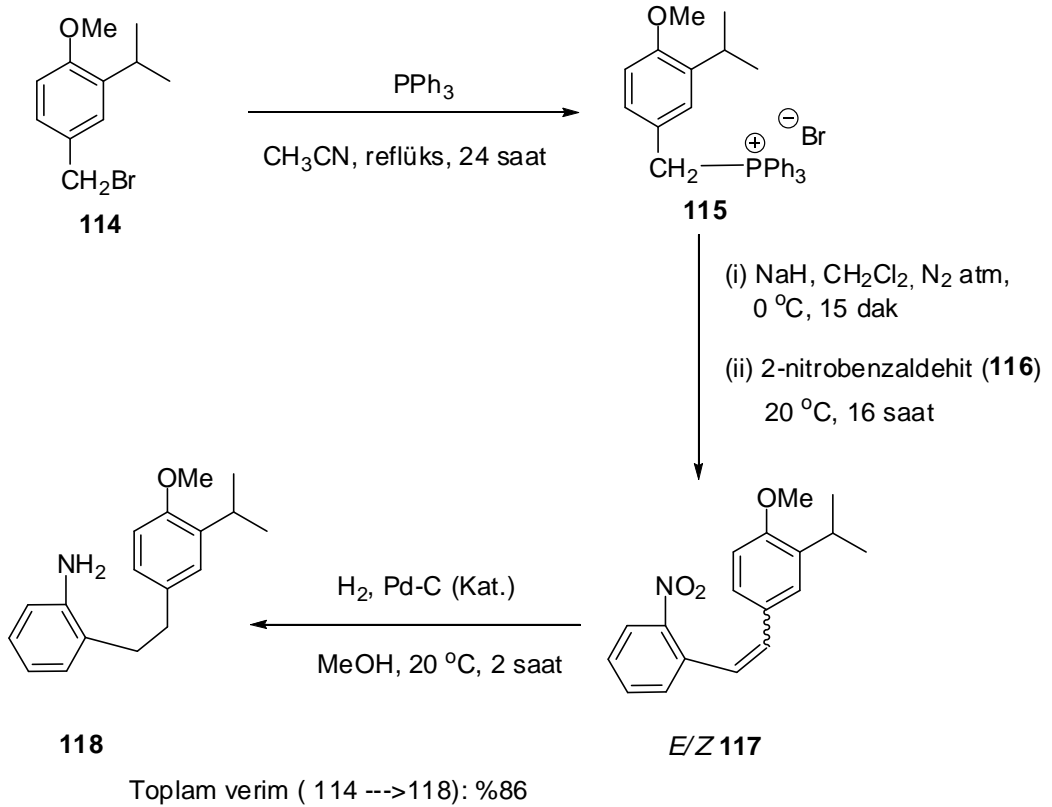
Fosfonyum tuzları ylidlere dönüştürülürken çoğunlukla butillityum, sodyumamit, sodyumhidrür, sodyumalkoksit gibi güçlü bazlarla muamele edilirler. Eğer tuz yeterince asidik ise zayıf bazlar da kullanılabilir (Schlosser and Schaub 1982) Wittig reaksiyonu sonucunda oluşan reaksiyon ürünlerinin yanında trifenilfosfinoksit oluşumu da gerçekleşmektedir. Bazı durumlarda oluşan trifenilfosfinoksiti reaksiyon ortamından ayırmak çok güç olmaktadır.

Günümüzde çok yaygın olarak kullanılan Wittig reaksiyonu literatürde modifiye edilmiş haliyle birçok farklı fonksiyonel gruplar içeren moleküller için de kullanılmaktadır.

Wittig reaktifi için gerekli fosfonyum tuzunun hazırlanması için **114** bileşiği asetonitril içerisinde PPh_3 ile 24 saat reflüks edilerek fosfonyum tuzuna dönüştürüldü. Elde edilen tuz bir sonraki kademe için ileri bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın kullanıldı.

Fosfonyum tuzu **115**'in fosfor ylidine çevrilmesi için baz olarak sodyumhidrür kullanıldı. CH_2Cl_2 içinde yapılan ve reaksiyon ortamında 2-nitrobenzaldehit (**116**)

bulunan çözültide oluşan yilid aldehit grubuna katılarak E ve Z izomerleri halinde alken karışımı **117** elde edildi. Bir sonraki basamakta nitro grubunun amine dönüştürülmesi gerektiği ve bu indirgemede alkenlerin de indirgemesi birlikte yapılacağı için bu safhada alken izomerlerinin ayrılmasına gerek duyulmadı. Yalnızca alken yapısının karakterize edilebilmesi için elde edilen karışımdan küçük bir miktar alınıp izomerlerin ayrılması sağlandı ve E-izomerin başarılı bir şekilde saflaştırılabildiği görüldü. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (EK 1. Şekil 22) çift bağ protonları δ 7.46 ve 7.08 ppm’de birer dublet vererek rezonans olmaktadır. Etkileşme sabitinin 16.1 Hz olması yapının trans olduğunu göstermektedir.



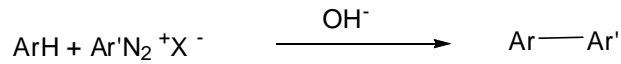
Şekil 3.14. 2-(3-izopropil-4-metoksifenetil)anilin (**118**)’nin sentezi

Hem alifatik hem de aromatik nitro bileşikleri birçok farklı yöntem kullanılarak aminlere indirgenmektedirler (Ioffe *et al.* 1966). Bu yöntemlerde Zn, Sn, Fe, asit ve katalitik hidrojenasyon gibi değişik indirgeyici reaktifler kullanılarak aromatik nitro

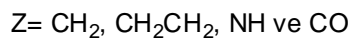
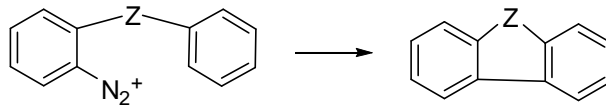
bileşikleri aminlere indirgenmektedir (Rylander 1985; Deshpande *et al.* 2004; Wu 2003).

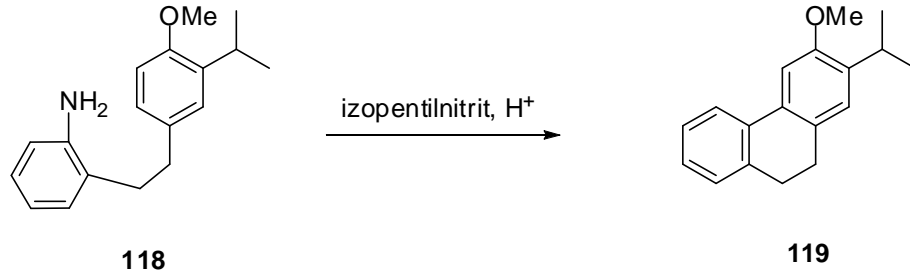
Aminli bileşiğin elde edilmesi için literatürde belirtilen yöntemlerden katalitik hidrojenleme **117** bileşiğine uygulanmak suretiyle ürün **118** başarılı bir şekilde elde edildi. **117** bileşiğinin katalitik hidrojenasyona tabi tutulması ile moleküldeki hem çift bağ hem de nitro grubu indirgenmektedir. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve de $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları incelendiğinde yapı ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir (EK.1 Şekil 24, Şekil 25 ve Şekil 26). Çift bağ bölgesindeki protonlar kaybolmakta ve de oluşan ürünlerdeki $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ protonları δ 3.00-2.83 arasında bir A_2B_2 sistemi vermektedir.

Normalde asidik olan diazonyum tuzu karışımı bazik yapıldığında, diazonyum tuzunun aril kısmı başka bir aromatik halka ile kenetleme reaksiyonu verebilir. Bu reaksiyon Gomberg veya Gomberg-Bachmann reaksiyonu olarak bilinmektedir. Reaksiyon sonunda istenilen ürünün yanında yan ürünler de oluştuğunda reaksiyon verimleri genelde düşüktür ($< \%40$).



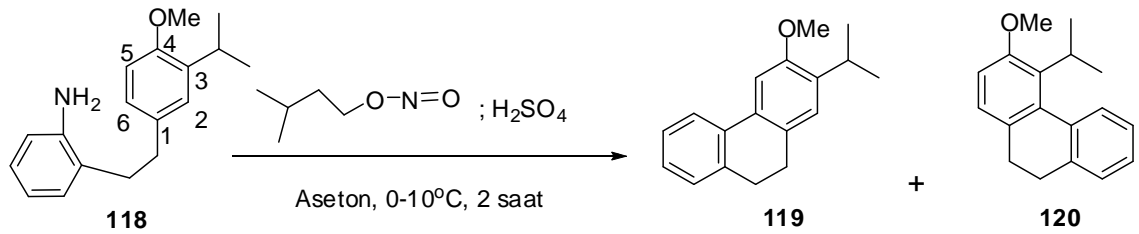
Eğer bu reaksiyon hem bazik hem de bakır iyonu katalizörlüğünde intramoleküler olarak gerçekleştirilirse literatürde Pschorr halka kapanma reaksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Diğer reaksiyona göre Pschorr reaksiyonunda elde edilen verimler biraz daha yüksektir (Smith and March 2007).





Şekil 3.15. 2- izopropil-3-metoksi-9,10-dihidrofenantren (**119**)'un sentezi

Literatürde tanımlanan Pschorr reaksiyonu **118** molekülüne uygulandığında diazonyum iyonu üzerinden iki fenil halkasının kenetlenerek fenantrenin C halkasının oluştuğu görüldü. Ancak bu kapanmada oluşması beklenen 9,10-dihidro-2-izopropil-3-metoksifenantren (**119**)'un yanısıra 9,10-dihidro-4-izopropil-3-metoksifenantren (**120**)'nin oluştuğu da belirlendi. **118** ürünü diazolanmasını müteakip C-6 üzerinden **119** molekülünü ve C-1 üzerinden de **120** molekülünü vermek üzere iki türlü halka kenetlenmesi vermiştir.



Şekil 3.16. **118** bileşiğinin Pschorr reaksiyonu sonucunda **119** ve **120** bileşiklerine dönüşümü

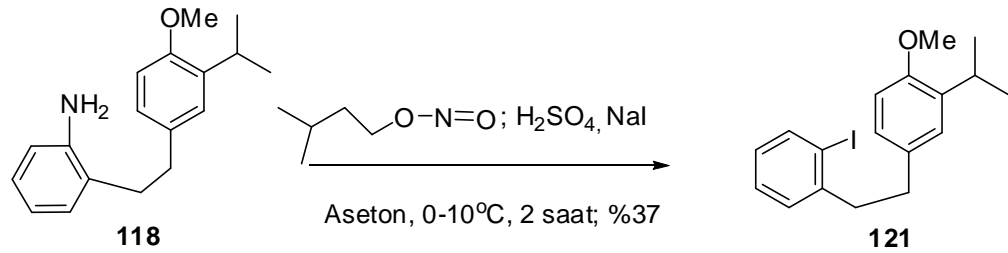
Bu reaksiyon sonucunda oluşan **119** ve **120** maddelerinin Rf değerleri hemen hemen aynı olduğundan öncelikli olarak bu maddeler reaksiyon ortamında oluşan karışımdan ayrıldı ve daha sonra da bu iki madde kromatografik çalışmalarla ayrıldı.

119 ve **120** moleküllerinin teşhis edilmesi için en uygun spektroskopi tekniği $^1\text{H-NMR}$ 'dir. Çünkü, **119** bileşiğinde (EK.1 Şekil 30) H-1 ve H-4 ayrı ayrı singletler olarak rezonans olurken, **120** bileşiğinde (EK.1 Şekil 32) H-1 ve H-2 bir AB sistemi vererek

rezonans olmalıdırlar. Gerçekten de **119**'un H-NMR spektrumunda H-1 ve H-4 δ 7.23 ve δ 7.01 ppm'de iki farklı singlet vermişlerdir. Diğer izomer **120** molekülünün NMR spektrumu incelendiğinde ise H-1 ve H-2 protonları beklenildiği gibi dublet vererek rezonans olmuşlardır.

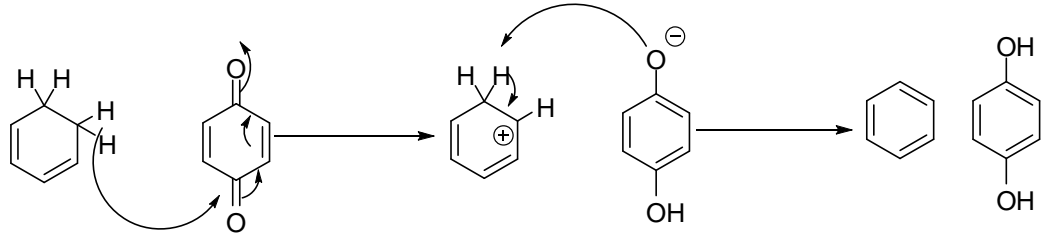
Alıcı halka üzerinde elektron çekici grupların mevcudiyeti durumunda diazonyum tuzu üzerinden gerçekleştirilen Pschorr fenantren sentezinde, sodyum iyodürün reaksiyon verimini artırdığını bildiren çalışmalar vardır (Duclos *et al.* 1984).

118'in diazonyum üzerinden kenetlenmesi reaksiyonunda NaI'nın etkisinin ne olacağını araştırmak için, tepkime NaI varlığında gerçekleştirildi. Reaksiyon neticesinde yalnızca 121 bileşiğinin oluştuğu görüldü. Ara ürün olarak oluşan **121**'in yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.



Şekil 3.17. NaI varlığında **118** bileşiğinin Pschorr reaksiyonuna tabi tutulması sonucunda **121**'in sentezi

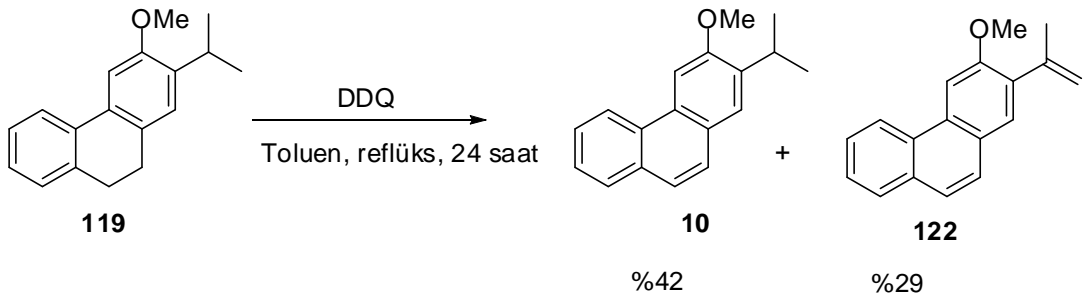
2,3-Dikloro-5,6-Disiyanobenzokinon, DDQ, güçlü bir yükseltgeyici olup oksidatif kenetleme, halkalaşma ve de hidroaromatik bileşiklerin aromatikleştirilmesi reaksiyonlarında çok yaygın olarak kullanılmaktadır (Walker and Hiebert 1966).



Şekil 3.18. DDQ Mekanizması

Mekanizması Şekil 3.18’de gösterildiği üzere öncelikle kinon oksijenine hidrür transfer edilmesiyle başlayıp daha sonra oluşan fenolata yine bir proton transfer edilmesiyle son bulur.

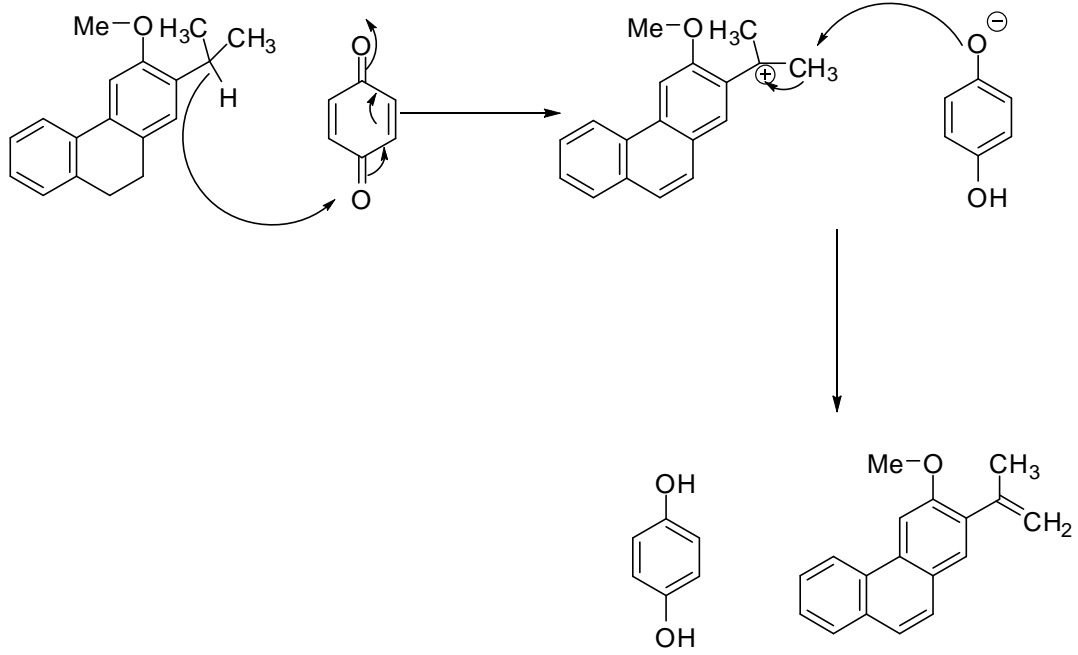
Literatürde çok uygulanan bir yöntem olan DDQ ile aromatikleştirme **118** nolu bileşiğe uygulanmak suretiyle **10** nolu bileşiğin sentezi gerçekleştirildi. Bu reaksiyon sonucunda **10** ve **122** ürünlerinin karışımı elde edildi (Şekil 3.19).



Şekil 3.19. 2-izopropil-3-metoksifenantren (**10**)’un sentezi

Oluşan ürünler, kolon kromatografisi ile ayrılarak spektroskopik yöntemlerle yapıları aydınlatıldı. Her iki ürünün NMR spektrumları EK.1 Şekil 35, 36 ve EK.1 Şekil 37, 38’de verilmiştir. NMR spektrumları incelendiğinde daha önce δ 2.73-2.63 ppm arasında rezonans olan $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ proton sinyallerinin kaybolduğu görülmüştür. Bu da bize yapının aromatikleştiğini göstermektedir. Oluşan diğer ikinci ürünün de NMR spektrumu incelendiğinde yine sistemin aromatikleştiği fakat izopropil grubunun da yükseltgenerek izopropiliden grubuna dönüştüğü gözlenmektedir. Bu ürünün oluşumu

için kararlı karbokasyon üzerinden yürüyen bir mekanizma önermekteyiz. Şöyle ki izopropil grubunda oluşan tersiyer karbokasyon kararlıdır ve bu yüzden DDQ, CH'dan bir hidrür transfer etmektedir. Daha sonra oluşan fenolat metil gruplarının birinden kendisine bir proton transfer etmek suretiyle bir alken oluşumu gerçekleşmektedir.



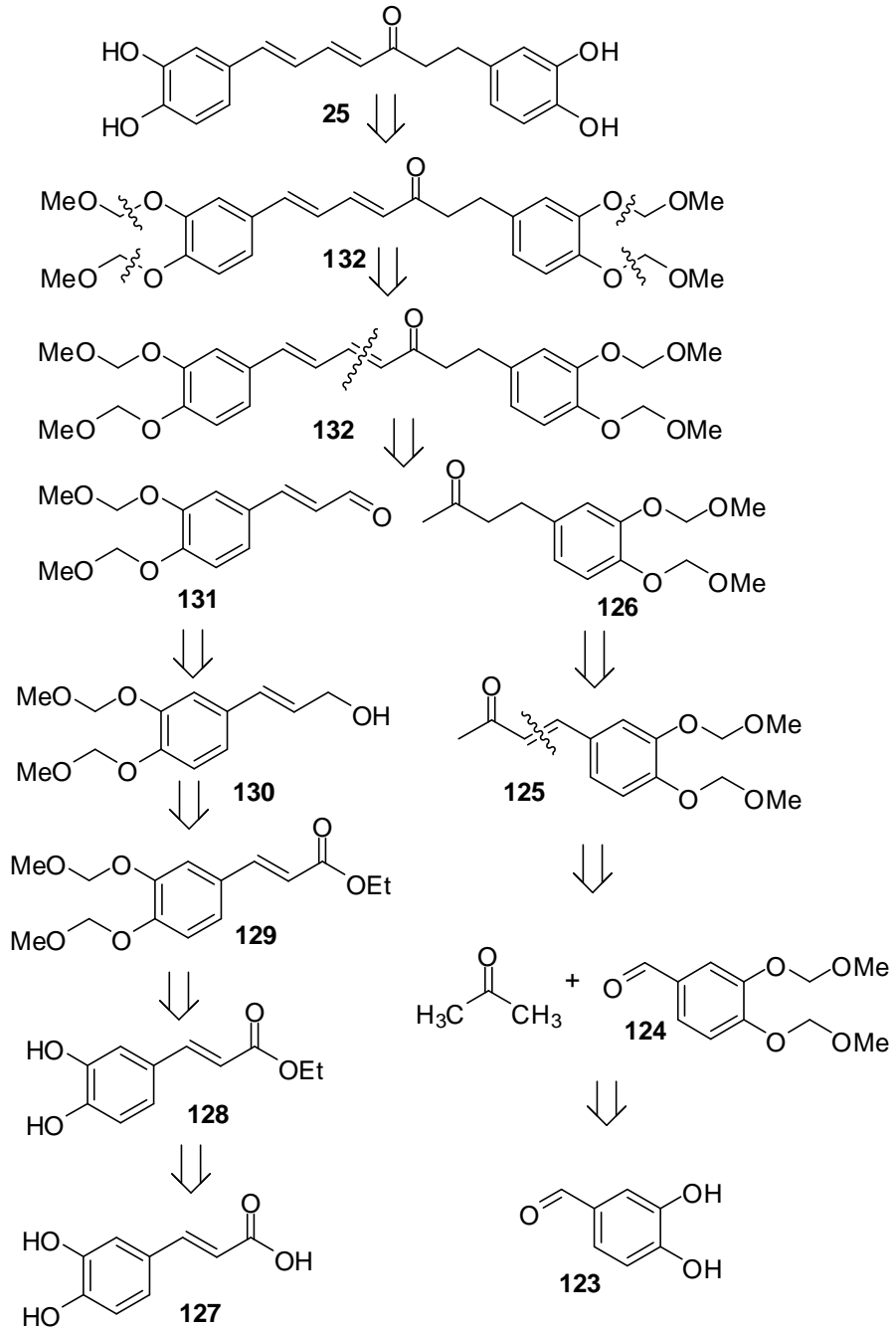
Şekil 3.20. DDQ ile 119'un oksidasyonu sonucu elde elde yan ürün alken 122'nin oluşum mekanizması

3.3 (4E,6E)-1,7-bis(3,4-dihidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (25)'in Sentezi

Fenolik lineer diarilheptanoidler, diarilheptanoidlerin önemli bir sınıfını oluştururlar. Fenolik lineer diarilheptanoidler üzerinde yapılan önemli biyolojik aktivite çalışmaları vardır. Bu çalışmalar, bu bileşiklerin anti-enflamatuar (Claeson *et al.* 1993; Claeson *et al.* 1996), antihepatotoksik (Hikino *et al.* 1985), antiemetik (Yang *et al.* 1999; Yang *et al.* 2002) gibi aktiviteler gösterdiğini rapor etmektedir. Alnuston, kendisi fenolik olmayan bir diarilheptanoid olmasına rağmen, yakın zamanda aromatik halkanın hidroksil içerdiği doğal alnuston türevleri de izole edilmiştir. Kikuzaki ve diğerleri (Kikuzaki *et al.* 2001) tarafından *Amomum subulatum*'un meyvelerinden izole edilmiş

bir doğal ürün olan fenolik alnuston **25**'nin, doğal antioksidanlar olan alfa-tokoferol ve L-askorbik asitten daha büyük anti-oksidan aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Yu *et al.* (2000) tarafından yapılan bir çalışmada ise *Aletris glabra*'dan izole edilmiş olan fenolik alnuston **25**'in 5-lipooksigenaz inhibitörü olduğu ve anti-anaplaksis, anti-astma ve anti-enflamatuar ajan olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.

Bu çalışmada sentezi hedeflenen **25** bileşiğinin literatürde daha önceden tanımlanmış bir toplam sentezi bulunmamaktadır. Literatürde ilk olarak bu tez çalışması kapsamında sentezi hedeflenen **25** için öngörülen sentez stratejisi Şekil 3.21'de verilmektedir.

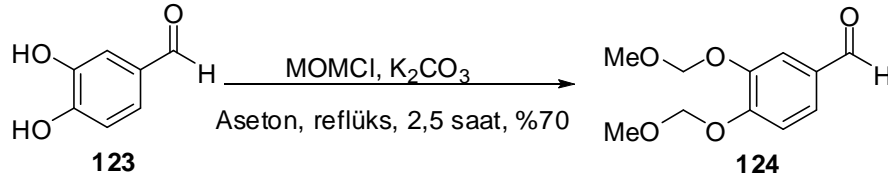


Şekil 3.21. **25** bileşiğinin sentezi için retrosentetik sentez planı

Şekil 3.21’de verilen retrosentetik planda da görüldüğü üzere **25**’in sentezi 4+3 stratejisiyle iki parçanın birleştirilmesini içeren “convergent” bir senteze dayandırıldı. Birleştirilecek olan bu iki kısım için en uygun çıkış maddeleri olarak kafeik asit (**127**) ve 3,4-dihidroksibenzaldehit (**123**) tercih edildi.

Fenolik hidroksil grupları ihtiva eden bileşiklerle çalışılırken bu grupların korunması önem arz eder. Fenolik OH grupların korumak için literatürde alternatif yöntemler kullanılmakta, seçilen koruyucu gruplar reaksiyonların niteliğine göre değişmektedir. Bu amaçla koruyucu grup olarak eterler (metil, metoksimetil, metoksietoksimetil, t-butil, benzil vb.), silil eterler (trimetilsilil, t-butildimetilsilil, t-butildifenilsilil vb.), esterler (asetat, benzoat vb.), karbonatlar (t-butilkarbonat, 1-adamantilkarbonat, allilkarbonat vb.) kullanılmaktadır

Diarilheptanoidin dört karbon içeren parçasının oluşturulması için çıkış maddesi olarak kullanılan 3,4-dihidroksibenzaldehit (**123**), öncelikli olarak K_2CO_3 varlığında metoksimetil klorür ile muamele edilerek fenolik OH grupları eterik gruplar haline çevrildi (Şekil 3.22).

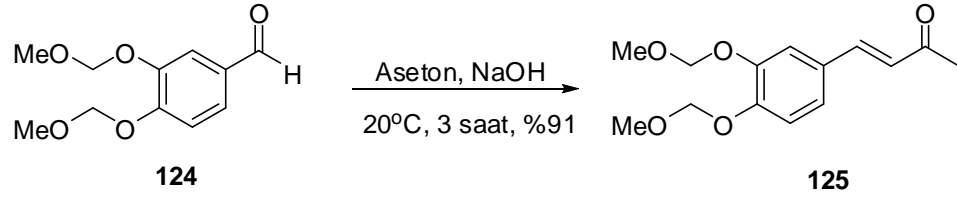


Şekil 3.22. 3,4-bis(metoksimetoksi)benzaldehit (**124**)'ün sentezi

Bileşiğe ait NMR spektrumları incelendiğinde yapı ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir (EK.1 Şekil 39). Zira δ 5.32 ppm'de metilenik (OCH_2O) protonlarının ve 3.53 ppm'de metil (OCH_3) protonlarının rezonans olduğu görülmektedir.

α -Protonu içermeyen aldehit veya ketonların kondenzasyon reaksiyonları Knoevenagel reaksiyonu adıyla bilinmektedir. Knoevenagel reaksiyonlarında karbonil grubuna nükleofilik bir katılma ve ardından su çıkışı ile gerçekleşen bir kondenzasyon sonucunda α,β -doymamış bileşikler elde edilmektedir.

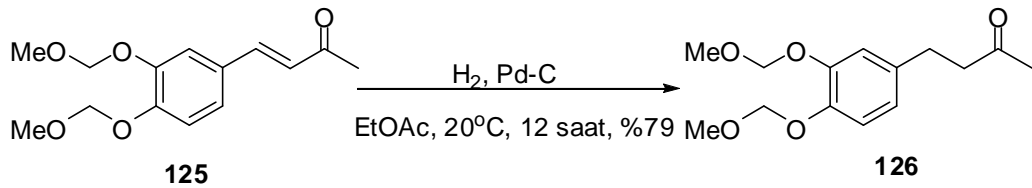
4+3 sentez planında gerekli butanoid kısmının hazırlanması için aldehit **124** NaOH varlığında aseton ile kondenze edilerek (Knoevenagel reaksiyonu) **125** molekülü elde edildi.



Şekil 3.23. (E)- 4- (3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)but-3-en-2-on (**125**)’nin sentezi

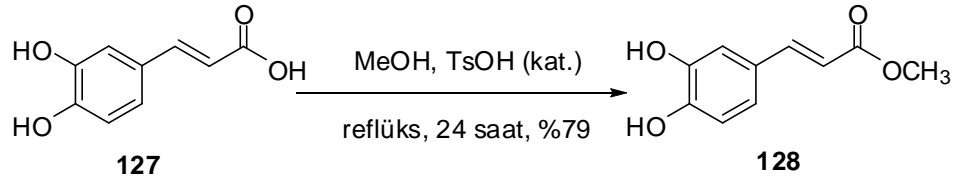
Böylece yedi karbon içeren zincirin dört karbon içeren kısmı sentezlenmiş oldu (Şekil 3.23). **125** molekülüne ait NMR spektrumları EK.1 Şekil 40 ve EK. 1 Şekil 41’de gösterilmektedir. Yapı ile tamamen bir uyum söz konusu olup spektrumlar incelendiğinde α,β -doymamış sistemdeki çift bağ protonları δ 7.43 ppm’de ve 6.66 ppm’de birer dublet vererek rezonans olmuşlardır.

Hedef ürünün yapısı incelendiğinde elde edilen keton **125** bileşiğindeki çift bağın indirgenmesinin gerektiği görülmektedir. Bu amaçla keton **125** Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyona tabi tutularak %79 verimle indirgenerek keton **126** elde edildi (Şekil 3.24). Bu maddenin EK.1 Şekil 42’de görülen $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde α,β -doymamış çift bağ hidrojen sinyallerinin kaybolduğu ve de δ 2.78-2.69 ppm’de bir A_2B_2 sistemi vererek rezonans olduğu görülmektedir.



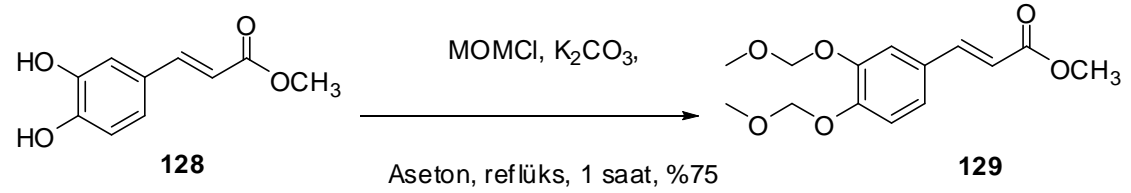
Şekil 3.24. 4-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)butan-2-on (**126**)’nin sentezi

Doğal ürün **25**’nin sentezi için dört karbon içeren butanoid kısmın sentezinden sonra, 7’li sistemi tamamlayacak üç karbon içeren 3-arylpropenal parçasının sentezi gerekmektedir. Bu sentez için çıkış maddesi olarak tasarlanan kafeik asit **127** ilk olarak MeOH içerisinde asit katalize esterleşme reaksiyonuna tabi tutularak **128** bileşiği %79 verimle elde edildi (Şekil 3.25).



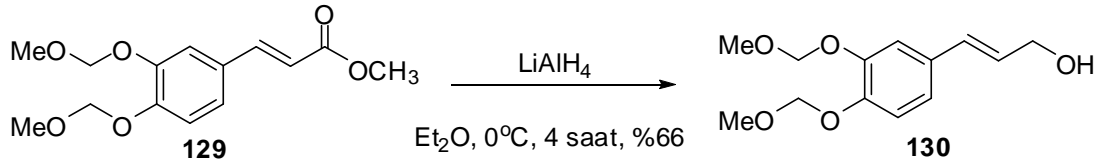
Şekil 3.25. (E)- metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (**128**)’un sentezi

Ester **128**, K_2CO_3 varlığında MOMCl ile reaksiyona tabi tutularak fenolik OH-gruplarının korunduğu MOM ile korunmuş ester **129** %75 verimle elde edildi.



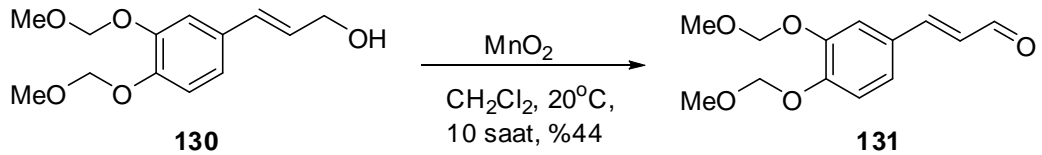
Şekil 3.26. Metil-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propiyonat (**129**)’in sentezi

Karboksilli asit esterleri $LiAlH_4$ ile kolaylıkla primer alkollere indirgenmektedir. Bu yöntem primer alkollerin elde edilmesi için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. $LiAlH_4$ ’e alternatif olarak literatürde bu amaçla kullanılan Dibal-H, lityumtriethylborhidrür, BH_3-SMe_2 gibi farklı reaktifler de indirgeyici olarak kullanılmaktadır (Larock 1999). Reaksiyon şartlarına bağlı olarak molekülde hem ester hem de çift bağ varsa yalnızca ester grubu $LiAlH_4$ indirgenebilmektedir. Dolayısıyla elde edilen ester **129** dietileter içerisinde $LiAlH_4$ ile muamele edildi ve sinnamil alkol **130** %66 verimle elde edildi. Moleküle ait NMR spektrumları EK.1 Şekil 45 ve Şekil 46’da verilmektedir. Spektrumlar incelendiğinde ester grubuna ait piklerin kaybolduğu ve de δ 4.29 ppm’de hidroksil grubunun bağlı olan karbondaki hidrojenlerin (CH_2OH) bir dublet vererek rezonans oldukları görülmektedir.



Şekil 3.27. (E)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)prop-2-en-1-ol (**130**)'nin sentezi

MnO_2 sentetik organik kimyada alilik ve benzilik alkolleri aldehit veya ketonlara yükseltgemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Fatiadi 1976). Diğer yöntemlerle mukayese edildiğinde MnO_2 ile yapılan yükseltgemelerde daha ılıman reaksiyon şartları kullanılmaktadır. Diğer yandan reaksiyon sonrası işlemlerde de yalnızca Katı mangan türlerinin ortamdaki uzaklaştırılması için basit bir süzme işlemi yapıp çözücünün uzaklaştırılması ile ilgili aldehit/keton elde edilmektedir. Bu amaçla alkol **130** MnO_2 ile muamele edilmek suretiyle aldehit **131**'e dönüştürüldü (%44). NMR değerleri yapı ile uyum içerisinde olup EK.1 Şekil 49'da görüldüğü gibi karakteristik aldehit protonu bir dublet vererek δ 9.63 ppm'de rezonans olmuştur.

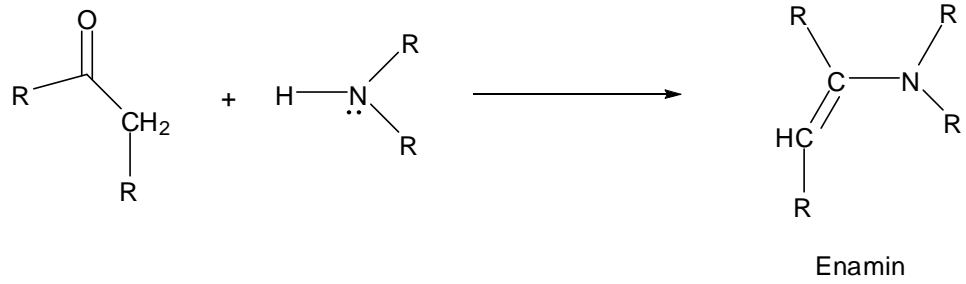


Şekil 3.28. Aldehit **131**'in sentezi

Aldehit **131**'in elde edilmesiyle diarilheptanoid yapısının üç karbonlu kısmının sentezi de gerçekleştirilmiş oldu. Böylece hazırlanan bütanoid (4 karbonlu kısım) ve sinnemaldehitin (3 karbonlu kısım) birleştirilmesi için bir kondenzasyon reaksiyonu gerekmektedir.

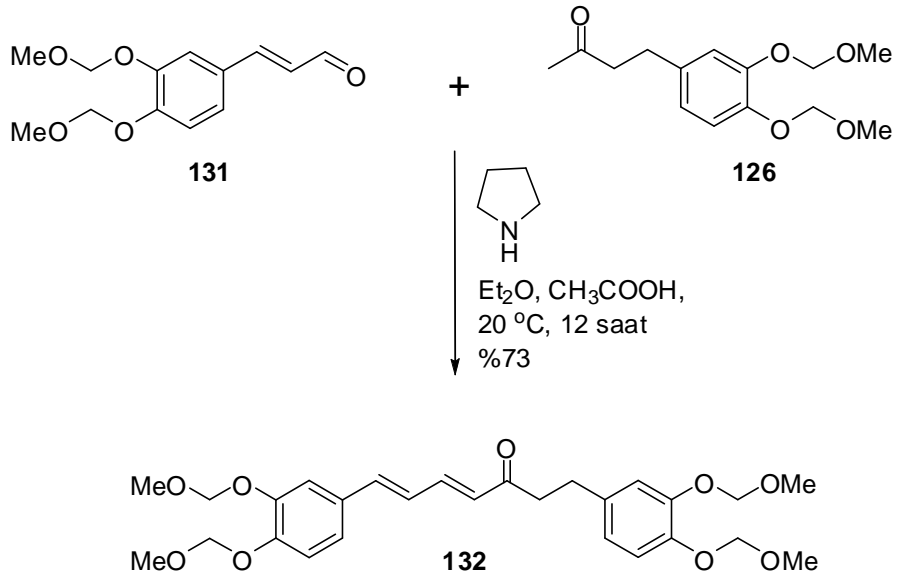
Enaminasyona dayalı kondenzasyon reaksiyonlarında ketonlar enamine çevrilmek suretiyle alkillenir. Sekonder aminler de primer aminler gibi karbonil grubuna kolayca katılırlar. Ancak katılma reaksiyonundan sonra azot atomuna bağlı çıkabilecek yalnızca bir proton olduğundan H_2O molekülünün çıkabilmesi için komşu CH protonlarından

biri de ayrılmakta ve sonuçta bir alken kısmıyla bir amini birlikte içeren bir bileşik oluşmaktadır. Bileşik, bir C=C çift bağı (-en) ve de bir amin grubu içerdiklerinden dolayı enamin olarak adlandırılırlar.



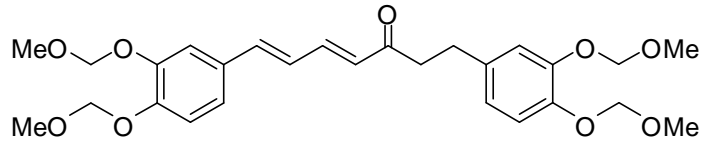
Şekil 3.29. Enamin oluşum mekanizması

Ketonların enaminlere çevrilerek alkillenmesindeki bir avantaj yan ürünlerin meydana gelmemesi, diğer avantaj da enaminin ketonun daha az dallanmış kısmından oluşmasıdır. (Carey 1989).



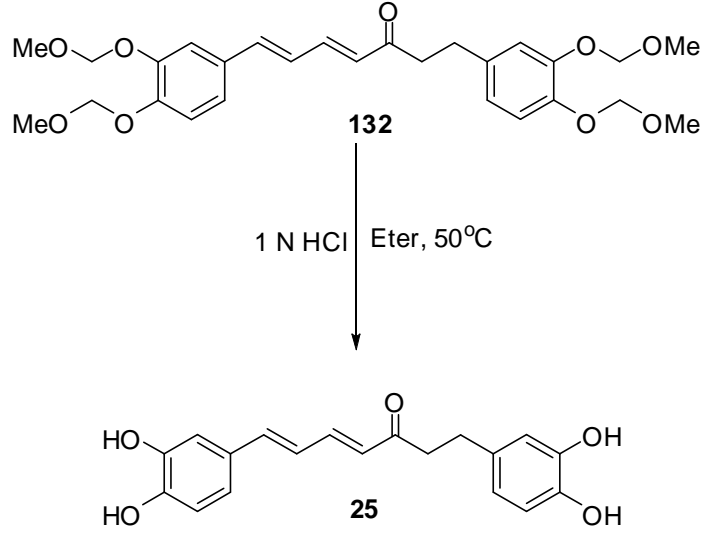
Şekil 3.30. Enaminasyon sonucunda **132** bileşiğinin elde edilmesi

Dolayısıyla Şekil 3.30'da da gösterildiği gibi keton **126** insitu enaminasyon amacıyla asetik asit ve pirrolidin ile muamele edildi ve daha sonra aldehit **131** ortama ilave edilmek suretiyle karışım oda sıcaklığında 12 saat karıştırılarak ürün **132** %73 verimle elde edildi. Bileşiğin NMR spektrumlarının yapıyla tam bir uyum içinde olduğu görüldü (EK.1 Şekil 51 ve Şekil 52).



Moleküle bakıldığında 5 no'lu protonun daha aşağı alanda gelmesi beklenmektedir. Spektrum incelendiğinde 5 no'lu proton δ 7.30 ppm'de dubletin dubletini vererek rezonans olmuştur. Zaten etkileşme sabitleri de $J_{4,5}=15.4$ Hz ve $J_{5,6}=10.6$ Hz olarak ölçüldü. $J_{4,5}$ trans etkileşme olduğu için bu değer trans-olefinik protonlar için beklenen bir değerdir. Aromatik bölgedeki pikler arasında bir mukayese yapıldığında en yukarı alanda gelmesi beklenen proton H-4'dür. Spektrumdan H-4'ün δ 6.26 ppm'de dublet vererek rezonans olduğu görülmektedir ($J_{4,5}=15.4$ Hz). Yine yapıyla uyumlu olarak H-7 protonu δ 6.85 ppm'de bir dublet vererek rezonans olurken H-6 ise 6.74 ppm'de dubletin dubletini vererek rezonans olmuştur.

Doğal ürün **25**'in sentezi için elde edilen **132** bileşiğindeki koruyucu grupların uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu amaçla literatürde verilen alternatif yöntemlerin en ılımlarından biri metoksi metil eterlerin 1M HCl ile muamele edilmesidir (Yardley **1976**). Bu yöntem uygulanarak **132** bileşiği dietileter içerisinde 50 °C'de 1 M HCl ilave edilerek 1 saat karıştırıldı ve doğal ürün **15** %95 verimle elde edildi.



Şekil 3.31. (4E,6E)-1,7-bis(3,4-dihidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (**25**)'in sentezi

Bileşiğin EK 1. Şekil 53'de görülen $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda koruyucu gruplardaki metil ve metilenik protonların kaybolması koruyucu grupların molekülden uzaklaştığını göstermektedir. Yine doğadan izole edilen doğal ürün **25** için literatürde (Kikuzaki *et al.* 2001) verilen NMR verileriyle bu sentezde elde edilen ürün **25**'in NMR verileri tam bir örtüşme göstermektedir. Bu da sentezin başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde açıklanan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklandığı gibi yapıldı (Purification of Laboratory Chemicals, Armarego, W.L.F., Perrin, D.D.)

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 60 MHz spektrometre

Varian 200 MHz spektrometre

Varian 400MHz spektrometre

¹³C-NMR Varian 50 MHz spektrometre

¹³C-NMR Varian 100 MHz spektrometre

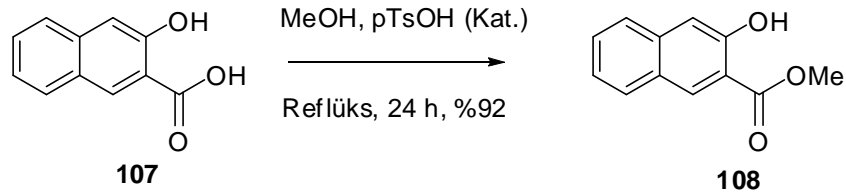
Kendi aralarında değişebilen (interchangable) proton ve karbonlar ^a, ^b, ^c... simgeleri ile belirtildiler.

4.4. Genel reaksiyon yöntemi

Yapılan bütün reaksiyonlar TLC (Thin Layer Chromatography) ile takip edilerek durduruldu. Ayrıca çözücüler evaporatörde 25 mmHg ve 40°C’de uzaklaştırıldı.

4.5. Deneyler

4.5.1. Metil 3-hidroksi-2-naftoat (108)’in Sentezi



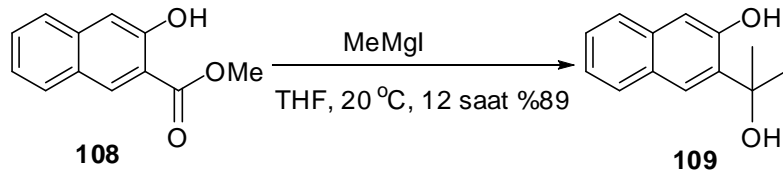
3-hidroksi-2-naftoikasit (5.00 g; 26.6 mmol) 150 mL mutlak MeOH içerisinde çözümlenerek üzerine 50 mg p-toluensulfonik asit ilave edildi. 24 saat reflüks edilen reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildikten sonra çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Böylece elde edilen ham ürün etilasetat (100 mL) içerisinde çözümlenerek 10 mL doymuş NaHCO_3 ve 10 mL doymuş tuz çözeltisi ile yıkandı. Organik kısım ayrılarak MgSO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılmak suretiyle metil 3-hidroksi-2-naftoat (108) katı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (4.95 g; %92). en: 71-73°C, Lit. en: 73-74°C, (Ghera and Ben-David 1985). Rf: 0.88 (1:1 EtOAc/Hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 10.42 (bs, OH); 8.49 (s, 1H, H-1); 7.80 (bd, 1H, H-5 veya H-8, $J=8.3$ Hz); 7.69 (bd, 1H, H-5 veya H-8, $J=8.3$ Hz); 7.50 (bt, 1H, H-6 veya H-7, $J=7.9$ Hz); 7.32 (s, 1H, H-4); 7.32 (bt, 1H, H-6 veya H-7, $J=7.5$ Hz); 4.03 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , δ $\text{CDCl}_3=77.0$ ppm) δ 170.3 (COOMe); 156.4 (C-3); 138.0; 132.5; 129.3; 129.2; 127.2; 126.4; 124.0; 114.3; 111.8; 52.6 (OCH_3).

EI-MS 202.5 (M^+ , 40); 170.1 (100); 142.3 (86); 71.3 (18).

4.5.2. 3-(2-Hidroksipropan-2-il)naftalen-2-ol (**109**)'un Sentezi



Metil 3-hidroksi-2-naftoat (**108**) (3.03 g, 15.0 mmol) argon atmosferi altında THF (50 mL) içerisinde çözüldü ve reaksiyon karışımı 0°C 'ye soğutuldu. Karışım üzerine bu sıcaklıkta MeMgI (3M, 20 mL; 60 mmol) damla damla ilave edildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek argon atmosferi altında 12 saat karıştırıldı. 0°C 'ye getirilen reaksiyon karışımına aynı sıcaklıkta doymuş NH_4Cl (20 mL) damla damla ilave edildi. Daha sonra bu karışım etilasetat ile (3x35 mL) ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı ve MgSO_4 üzerinden kurutulup çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün silka-jel kolondan (90 g) 1:4 oranında EtOAc/hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı ve 3-(2-hidroksipropan-2-il)naftalen-2-ol (**109**), katı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi. (2.69 g; %89). en $133-135^\circ\text{C}$. Lit. en $140-141^\circ\text{C}$ (Lammer 1914). Rf: 0.41 (1:4 EtOAc/Hekzan).

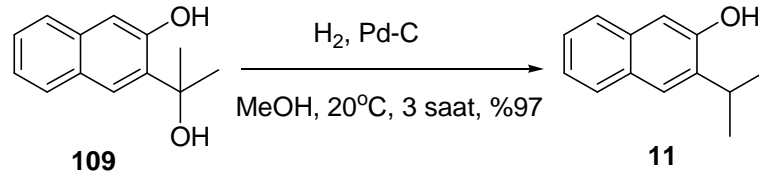
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (s, 1H, ArOH); 7.70 (bd, 1H; H-5 veya H-8, $J=8.8$ Hz); 7.63 (bd, 1H, H-5 veya H-8; $J=8.1$ Hz); 7.56 (s, 1H; H-4); 7.40 (dt, 1H; H-6 veya H-7, $J=7.5$ Hz, $J=1.4$ Hz); 7.30 (dt, 1H; H-6 veya H-7, $J=8.1$ Hz, $J=1.4$ Hz); 7.21 (s, 1H, H-1); 2.87 (s, 1H, OH); 1.76 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , δ $\text{CDCl}_3=77.0$ ppm) δ 153.7 (C-2); 134.2; 133.5; 128.1; 127.7; 126.2; 125.9; 124.5; 123.4; 111.8; 75.7 ($\text{C}(\text{OH})\text{Me}_2$); 30.1 ($2\times\text{CH}_3$).

EI-MS 184.4 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$, 100); 169.3 (23); 155.3 (22); 141.3 (91); 128.3 (15); 115.2 (32).

Elementel analiz $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (202.10): Hesaplanan: C, 77.20; H, 6.98; bulunan: C, 77.37; H, 7.02.

4.5.3. 3- izopropilnaftalen-2-ol (11)'in Sentezi



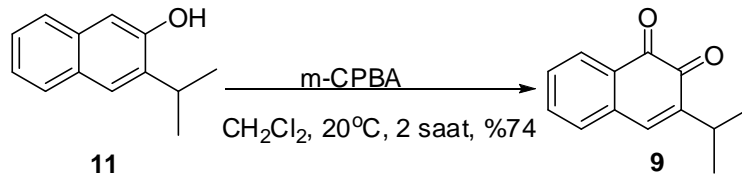
Pd-C (200 mg) 500 mL'lik bir balon içerisine konuldu ve üzerine buz banyosunda soğutulmuş MeOH'den 20 mL dikkatli bir şekilde ilave edildi (Not: MeOH soğutulmazsa Pd-C ile alev alarak yanabilmektedir). Daha sonra 150 mL MeOH içerisinde çzlen 3-(2-hidroksipropan-2-il)naftalen-2-ol (**109**)'un (2.00 g; 9.89 mmol) çözeltisi önceki karışımın üzerine ilave edildi. Reaksiyon karışımı 3 litrelik bir hidrojen balonuna bağlandıktan sonra hidrojen atmosferi altında üç defa vakuma maruz bırakıldı ve H_2 atmosferi altında 3 saat karıştırdı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 3-izopropil-naftalen-2-ol (**11**) katı, kırmızı renkli bir ürün olarak elde edildi (1.78 g; %97). en $96-98^\circ\text{C}$, Lit. en $92-93^\circ\text{C}$ (Fieser *et al.* 1936). Rf=0.53 (1:4 EtOAc/Hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (bd, 1H, H-5 veya H-8, J=7.9 Hz); 7.65 (bs, 1H, H-4); 7.63 (bd, 1H, H-5 veya H-8, J=7.5 Hz); 7.38 (dt, 1H, H-6 veya H-7, J=6.8 Hz; J=1.6 Hz); 7.34 (dt, 1H, H-6 veya H-7, J=7.8 Hz, J=1.9 Hz); 7.08 (s, 1H, H-1); 3.36 (septet, 1H; CHMe_2 , J=6.8 Hz); 1.36 (d, 6H, CHMe_2 , J=6.8 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , δ $\text{CDCl}_3=77.0$ ppm) δ 152.1 (C-2); 137.1; 132.9; 129.2; 127.4; 125.6; 125.5; 125.1; 123.4; 109.4; 27.5 (CHMe_2); 22.6 (CHMe_2).

EI-MS: 186.4 (M^+ , 53); 171.3 (100); 152.3 (32); 141.3 (16); 128.3 (16); 115.2 (17).

4.5.4. 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (9)'un Sentezi



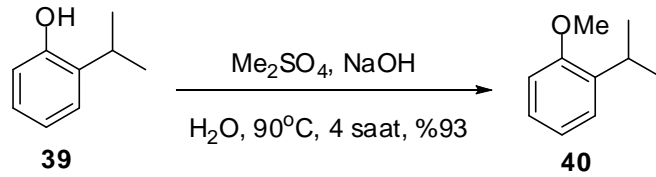
3-izopropilnaftalen-2-ol (**11**) (0.98 g; 5.26 mmol) metilen klorür (20 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine *m*-klorperbenzoik asit (3.54 g; 77%; 15.8 mmol) 30 dakika içerisinde kısım kısım ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldıktan sonra 50 mL su içerisinde döküldü. Organik faz metilen klorür (2x25 mL) ile ekstrakte edildi ve birleştirilen organik fazlar %5'lik NaHCO_3 (50 mL) ve doymuş tuz çözeltisi (50 mL) ile yıkandı. Çözelti MgSO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücünün evaporatörde (25 mm-Hg; 40°C) uzaklaştırılması ile 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (**9**) katı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (0.78 g; %74). en $129-131^\circ\text{C}$, Lit. en $126-128^\circ\text{C}$ (Chang *et al.* 1991). $R_f=0.42$ (1:4 EtOAc/Hekzan)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, 1H, H-5 veya H-8, $J=7.4$ Hz); 7.60 (t, 1H, H-6 veya H-7, $J=7.6$ Hz); 7.39 (t, 1H, H-6 veya H-7, $J=8.6$ Hz); 7.28 (d, 1H, H-5 veya H-8, $J=8.4$ Hz); 7.13 (s, 1H, H-4); 3.04 (septet, 1H; CHMe_2 , $J=6.9$ Hz); 1.16 (d, 6H, CHMe_2 , $J=6.9$ Hz).

$^1\text{H-NMR}$ verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Chang *et al.* 1991).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , δ $\text{CDCl}_3=77.0$ ppm) δ 180.8 (C-1 veya C-2); 179.6 (C-1 veya C-2); 146.4; 138.4; 135.8; 135.5; 130.5; 129.8; 129.7; 129.3; 27.1 ($\underline{\text{CHMe}_2}$); 21.5 (CHMe_2).

4.5.5. 2-izopropilanisol (40)'ın Sentezi



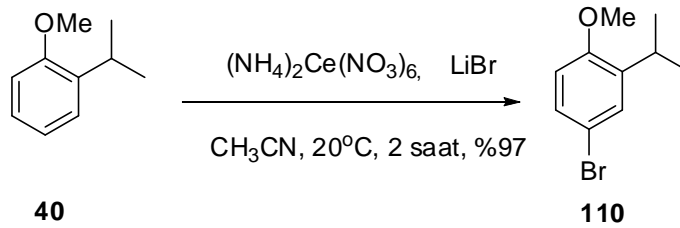
2-izopropilfenol (**39**) (10.00 g; 9.90 mL; 73.4 mmol) su (30 mL) içerisinde çözülerek üzerine 47 mL su içerisinde çözülmüş NaOH (9.18 g, 229 mmol) çözeltisi ilave edildi. Karışım 90°C 'ye ısıtıldı. Sıcak reaksiyon karışımına Me_2SO_4 (10.65 g; 7.68 mL; 84.4 mmol) damla damla ilave edildi ve reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 4 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına soğutuldu. Organik faz, EtOAc (3x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO_4 üzerinden kurutularak çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 2-izopropilanisol (**40**) sıvı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (10.19 g; %93). Lit. kn $193\text{-}195^\circ\text{C}$ (Sengupta *et al.* 1959). Rf: 0.86, 1:4 EtOAc-Hekzan.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (dd, H-3, $J_{3,4}=7.5$ Hz, $J_{3,5}=1.7$ Hz); 7.29 (dt, H-5, $J_{5,6}=J_{4,5}=8.0$ Hz, $J_{3,4}=1.7$ Hz); 7.06 (dt, H-4, $J_{4,5}=J_{5,6}=8.0$ Hz, $J_{4,6}=1.1$ Hz); 6.96 (dd, H-6, $J_{5,6}=8.0$ Hz, $J_{4,6}=1.1$ Hz); 3.93 (s, 3H, OCH_3); 3.50 (septet, 1H, $\underline{\text{CHMe}_2}$, $J=7.0$ Hz); 1.36 (d, 6H, CHMe_2 , $J=7.0$ Hz).

$^1\text{H-NMR}$ verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Paquette and Doehner 1980).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃=77.0 ppm) δ 156.7 (C-1); 136.9 (C-2); 126.5 (C-3); 125.9 (C-5); 120.5 (C-4); 110.2 (C-6); 55.2 (OMe); 26.6 (CHMe₂); 22.6 (CHMe₂).

4.5.6. 4-Brom-2-izopropilanisol (110)'nun Sentezi



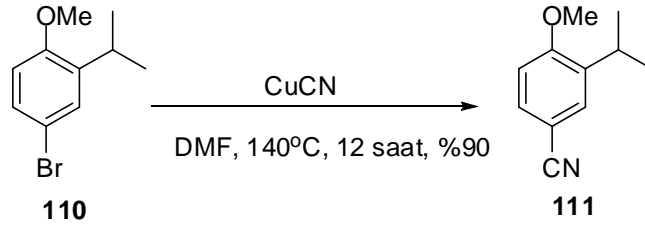
Seryum (IV) amonyum nitrat (18.96 g; 34.6 mmol) ve LiBr (3.00 g; 34.5 mmol) 250 mL'lik bir balon içerisine konularak üzerine azot atmosferinde susuz asetonitril (50 mL) ilave edildi. Daha sonra 2-izopropilanisol (**40**)'ın (4.71 g; 31.4 mmol) asetonitril (50 mL) içerisinde çözülerek hazırlanan çözeltisi, azot atmosferinde oda sıcaklığında damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Ham ürün EtOAc (50 mL) içerisinde çözüldü ve su (2x25 mL) ile yıkandı. Organik faz ayrıldı ve önceden hazırlanmış doygun NaHCO₃ (50 mL) çözeltisi ile tekrar yıkandı. Ayrılan organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulurak çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 4-brom-2-izopropilanisol (**110**) sıvı, koyu sarı renkli madde olarak elde edildi (7.02 g; % 97). (Rf: 0.85, 1:9 EtOAc/Hekzan).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, 1H, H-3, J_{3,5}=2.4 Hz); 7.29 (dd, 1H, H-5, J_{5,6}=8.5 Hz, J_{3,5}=2.4 Hz); 6.73 (d, 1H, H-6, J_{5,6}=8.5 Hz); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 3.33 (septet, 1H, J=6.9 Hz, CHMe₂); 1.24 (d, 6H, J=6.9 Hz, CHMe₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃=77.0 ppm) δ 155.9 (C-1); 139.4 (C-2); 129.1 (C-3); 129.0 (C-5); 113.0 (C-4); 112.0 (C-6); 55.4 (OCH₃); 26.8 (CHMe₂); 22.4 (CHMe₂).

$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Burnell and Caron 1992).

4.5.7. 3-izopropil-4-metoksibenzonitril (**111**)'in Sentezi

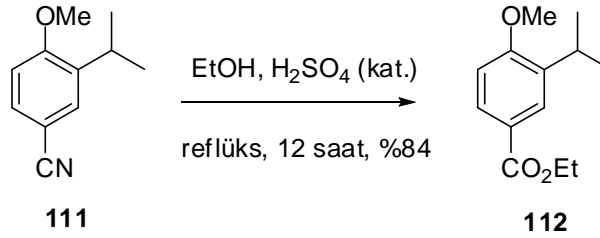


CuCN (7.60 g; 84.8 mmol) 250 mL'lik bir balon içerisinde konuldu ve üzerine DMF (40 mL) içerisinde çözülmüş 4-Brom-2-izopropilanisol (**110**) (6.48 g; 28.3 mmol) azot atmosferinde ilave edildi. Reaksiyon karışımı 140°C'de 12 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımına EtOAc (100 mL) ilave edildi ve organik faz %10'luk FeCl₃ (150 mL) çözeltisi ile yıkandı. Çözelti MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 3-izopropil-4-metoksibenzonitril (**111**) sıvı, kahverenkli bir madde olarak elde edildi (4.44 g; %90). Rf: 0.5, 1:9 EtOAc/Hekzan.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (dd, 1H, H-6, $J_{5,6}=8.6$ Hz, $J_{2,6}=2.1$ Hz); 7.45 (d, 1H, H-2, $J_{2,6}=2.1$ Hz); 6.87 (d, 1H, H-5, $J_{5,6}=8.6$ Hz) 3.87 (s, 3H, OCH₃); 3.29 (septet, 1H, CHMe₂, $J=6.8$ Hz); 1.18 (d, 6H, CHMe₂, $J=6.8$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃=77.0 ppm) δ 159.1 (C-4); 138.3 (C-3); 131.4 (C-2 veya C-6); 129.9 (C-2 veya C-6); 119.6 (CN); 110.5 (C-5); 103.7 (C-1); 55.5 (OCH₃); 26.6 (CHMe₂); 22.1 (CHMe₂).

4.5.8. Etil 3-izopropil-4-metoksibenzoat (**112**)'nin Sentezi

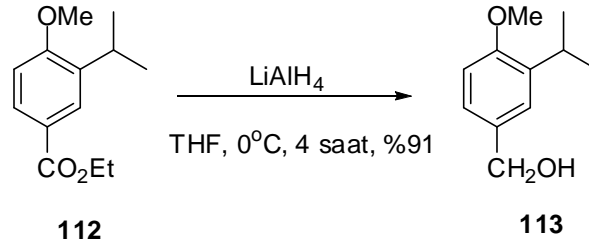


3-izopropil-4-metoksibenzonitril (**111**) (4.22 g; 24.1 mmol) EtOH (50 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine dikkatlice H₂SO₄ (7.16 mL; 145 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat reflüks edildikten sonra soğutularak etanolün fazlası evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc (100 mL) içerisinde çözüldü ve çözelti, su (2x100 mL) ile yıkandı. Organik faz ayrılarak MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve etil 3-izopropil-4-metoksibenzoat (**112**) sıvı, kahverenkli bir ürün olarak elde edildi (4.50 g; %84).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H, H-2); 7.88 (d, 1H, H-6, J_{5,6}=8.3 Hz); 6.82 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=8.3 Hz); 4.34 (q, 2H, OCH₂CH₃, J=7.0 Hz); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 3.31 (septet, 1H, CHMe₂, J=7.0 Hz); 1.37 (t, 3H, OCH₂CH₃, J=7.0 Hz); 1.22 (d, 6H, CHMe₂, J=7.0 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃=77.0 ppm) δ 166.5 (ester karbonili); 160.5 (C-4); 136.8 ((C-1); 128.8 (C-6); 127.6 (C-2); 122.6 (C-3); 109.5 (C-5); 60.3 (OCH₂CH₃); 55.3 (OCH₃); 26.7 (CHMe₂); 22.2 (CHMe₂); 14.2 (OCH₂CH₃).

4.5.9. 3-izopropil-4-metoksi-benzil alkol (**113**)'ün Sentezi



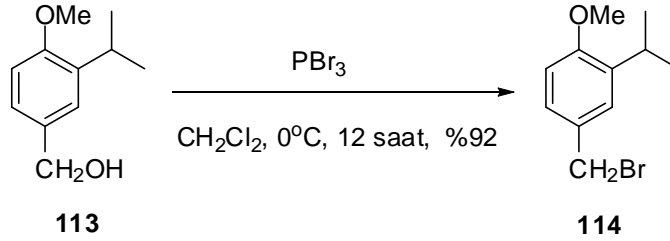
LiAlH₄ (2.37 g; 62.4 mmol) 100 mL'lik bir balon içerisine konuldu ve üzerine azot atmosferi altında yeni destillenmiş THF (20 mL) ilave edildi. Karışım 0°C'ye soğutularak üzerine THF (20 mL) içerisinde çözülmüş etil 3-izopropil-4-metoksibenzoat (**112**) (4.11 g; 18.5 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldıktan sonra 0°C'ye soğutularak karışımın üzerine dikkatli bir şekilde EtOAc (30 mL) ve daha sonra su (10 mL) ilave edildi. Katı kısımlar süzülerek atıldı. Süzüntü ayrıldıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün EtOAc (30 mL) içerisinde çözülerek su (2x20 mL) ile yıkandı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 3-izopropil-4-metoksi-benzil alkol (**113**) sıvı, koyu sarı renkli bir madde olarak elde edildi (3.03 g; %91). Rf: 0.23, 1:4 EtOAc/Hekzan.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, 1H, H-2, J_{2,6}=2.0 Hz); 7.18 (dd, 1H, H-6, J_{5,6}=8.1 Hz, J_{2,6}=2.0 Hz); 6.84 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=8.1 Hz); 4.59 (s, 2H, CH₂OH); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 3.36 (septet, 1H, CHMe₂, J=7.0 Hz); 2.43 (bs, 1H, OH); 1.26 (d, 6H, CHMe₂, J=7.0 Hz).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃=77.0 ppm) δ 156.2 (C-4); 137.0 (C-3); 132.8 (C-1); 125.4 (C-2 veya C-6); 125.2 (C-2 veya C-6); 110.2 (C-5); 65.0 (CH₂OH); 55.3 (OCH₃); 26.6 (CHMe₂); 22.5 (CHMe₂).

$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Burnell and Caron 1992).

4.5.10. 3-izopropil-4-metoksi benzil bromür (114)'ün Sentezi



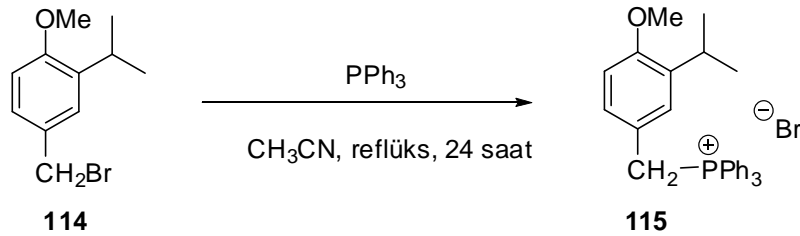
3-izopropil-4-metoksi-benzil alkol (**113**) (3.50 g; 19.4 mmol), CH_2Cl_2 (50 mL) içerisinde çözüldü. Karışım 0°C 'ye soğutulurak üzerine PBr_3 (5.79 g; 2.01 mL; 21.4 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına su (50 mL) ilave edilip organik faz ayrıldıktan sonra MgSO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 3-izopropil-4-metoksi benzil bromür (**114**) sıvı, kırmızı renkli bir madde olarak elde edildi (4.35 g; %92).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}=2.2$ Hz); 7.26 (dd, 1H, H-6, $J_{5,6}=8.2$ Hz, $J_{2,3}=2.2$ Hz); 6.84 (d, 1H, H-5, $J_{5,6}=8.2$ Hz); 4.56 (s, 2H, CH_2Br); 3.86 (s, 3H, OCH_3); 3.36 (septet, 1H, CHMe_2 , $J=6.9$ Hz); 1.28 (d, 6H, CHMe_2 , $J=6.9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , $\delta \text{CDCl}_3=77.0$ ppm) δ 156.9 (C-4); 137.4 (C-3); 129.7 (C-1); 127.4 (C-2 veya C-6); 127.1 (C-2 veya C-6); 110.4 (C-5); 55.4 (OCH_3); 34.5 (CH_2Br); 26.8 (CHMe_2); 22.5 (CHMe_2).

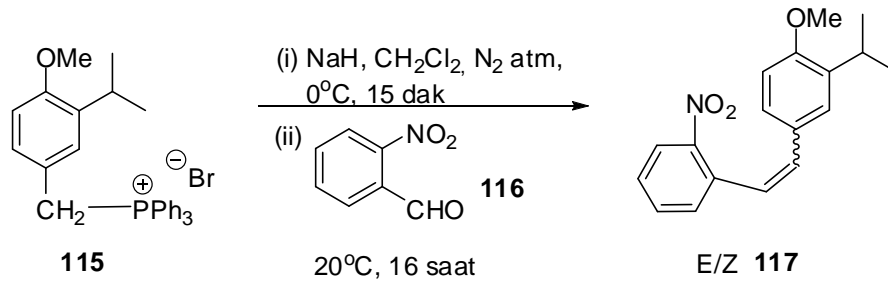
$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Burnell and Caron 1992).

4.5.11. (3-izopropil-4-metoksibenzil)trifenilfosfonyumbromür (115)'in Sentezi



3-izopropil-4-metoksi benzil bromür (**114**) (3.41 g; 14.0 mmol) asetonitril (100 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine PPh₃ (4.04 g; 15.4 mmol) ilave edilerek reaksiyon 24 saat reflüks edildi. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile fosfonyum tuzu **115** (7.06 g) katı, beyaz renkli ürün olarak elde edildi. Ürün **115** ileri bir saflaştırma işlemi yapmaksızın desikatörde muhafaza edilerek bir sonraki kademe için kullanıldı.

4.5.12. (E-Z)-1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-nitrofenil)eten (117)'nin Sentezi

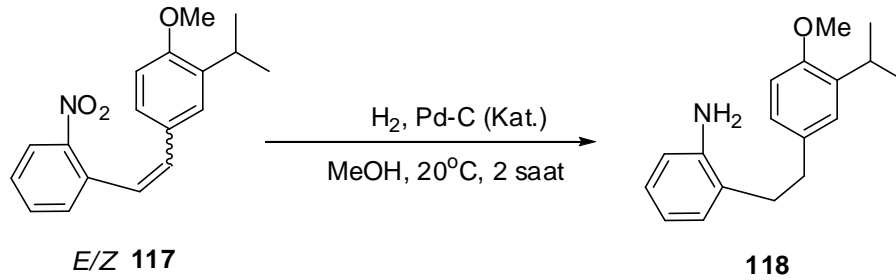


NaH (2.39 g; 99.6 mmol) 250 mL'lik bir balon içerisinde konuldu ve üzerine azot atmosferi altında üzerine 0°C'de susuz CH₂Cl₂ (20 mL) ilave edildi. Daha sonra fosfonyum tuzu **115** (7.06 g; 14.0 mmol) CH₂Cl₂ (40 mL) içerisinde çözümlenerek reaksiyon karışımının üzerine ilave edildi. Karışım 15 dakika bu sıcaklıkta karıştırıldı ve üzerine CH₂Cl₂ (40 mL) içerisinde çözülmüş 2-nitrobenzaldehit (**116**) (2.51 g; 16.6 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımının üzerine 0°C'de damla damla doymun NH₄Cl çözeltisi (20 mL) ilave edildi. Organik faz ayırma hunisinde ayrıldıktan sonra MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılan ham ürün silika-jel kolondan (100 g) 1:4 EtOAc/hekzan ile

yürütülerek saflaştırıldı ve alken ürünleri karışımı (*E/Z*)-**117** sıvı, sarı renkli bir madde olarak elde edildi (4.00 g). Bu aşamada elde edilen izomer karışımı herhangi bir ilave ayırma işlemine tabi tutulmadan bir sonraki kademe için kullanıldı.

(*E*)-1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-nitrofenil)eten (117). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (dd, 1H, H-3''^a, J_{3'',4''}=8.1 Hz, J_{3'',5''}=1.5 Hz); 7.76 (dd, 1H, H-6''^a, J_{5'',6''}=8.1 Hz, J_{3'',5''}=1.5 Hz); 7.57 (bt, 1H, H-5''^b, J_{5'',6''}=J_{4'',5''}=8.1 Hz); 7.46 (d, 1H, H-2, J_{1,2}=16.1 Hz); 7.38 (s, 1H, H-2'); 7.37 (d, 1H, H-6', J_{5',6'}=9.1 Hz); 7.36 (bt, 1H, H-4''^b, J_{4'',5''}=J_{3'',4''}=8.1 Hz); 7.08 (d, 1H, H-1, J_{1,2}=16.1 Hz); 6.86 (d, 1H, H-5', J_{5',6'}=9.1 Hz); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 3.33 (septet, 1H, CHMe₂, J=6.6 Hz); 1.24 (d, 6H, CHMe₂, J=6.6 Hz).

4.5.13. 1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-aminofenil)etan (**118**)'nin Sentezi



Pd-C (400 mg) 250 mL'lik bir balon içerisine konuldu ve üzerine dikkatli bir şekilde 0°C'ye soğutulmuş MeOH'den (40 mL) ilave edildi. Daha sonra (*E/Z*)-1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-nitrofenil)eten (**117**) (4.00 g), MeOH (60 mL) içerisinde çözülerek önceki karışımın üzerine ilave edildi. Reaksiyon düzeneği 3 L'lik bir hidrojen balonuna bağlandı. Reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılırken balon içerisinden bir miktar H₂ gazı geçirildi ve vakuma tabi tutuldu. Bu işlem iki defa daha tekrarlanarak reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H₂ gazı atmosferi altında oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Katı kısımlar süzülerek ayrıldı (atık Pd/C içinde su bulunan özel kaplarda muhafaza edilmelidir; aksi halde yanabilmektedir). Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-aminofenil)etan (**118**)

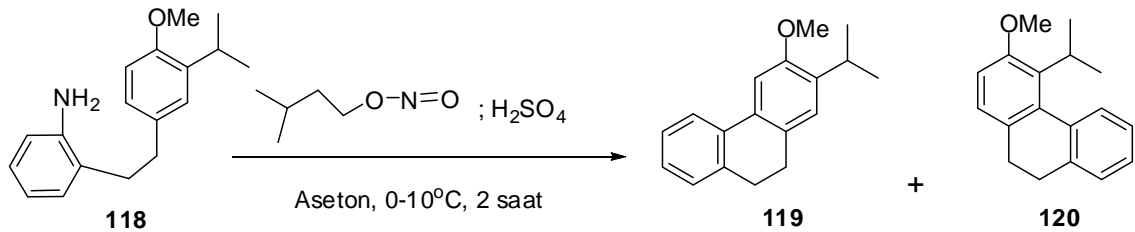
açık kahverenkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (3.23 g; 12.0 mmol). 3-izopropil-4-metoksibenzil bromür (**114**)’den başlayarak 3 kademenin toplam verimi % 86’dır.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.01 (m, 4H, H-4'', H-6'', H-2', H-6'); 6.86 (d, 1H, H-5', $J_{5',6'}=9.0$ Hz); 6.84 (dt, 1H, H-5'', $J_{4'',5''}=J_{5'',6''}=7.4$ Hz, $J_{3'',6''}=1.2$ Hz); 6.74 (bd, 1H, H-3'', $J_{3'',4''}=7.8$ Hz); 3.89 (s, 3H, OCH_3); 3.44 (bs, 2H, NH_2); 3.40 (septet, 1H, CHMe_2 , $J=7.0$ Hz); 3.00-2.83 (m, 4H, A_2B_2 sistem, 2xH-1, 2xH-2); 1.29 (d, 6H, CHMe_2 , $J=7.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ $\text{CDCl}_3=77.0$ ppm) δ 155.1 (C-4'); 144.2 (C-2''); 136.8 (s); 133.6 (s); 129.4 (d); 127.0 (d); 126.3 (s); 126.2 (d); 126.1 (d); 118.8 (d); 115.6 (d); 110.4 (d); 55.4 (OCH_3); 34.7 (C-1^a); 33.6 (C-2^a); 26.6 (CHMe_2); 22.6 (CHMe_2).

4.5.14. 1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-aminofenil)etan (**118**)’in Pschorr reaksiyonu

(a) İzopentil nitrit ve H_2SO_4 ile



1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-aminofenil)etan (**118**) (0.46 g, 1.71 mmol) aseton (20 mL) içerisinde çözülerek üzerine 0°C’de %98’lik H_2SO_4 (0.34 g; 0.18 mL, 3.5 mmol) ve izopentilnitrit (0.40 g; 0.45 mL, 3.41 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0-10°C sıcaklıkta 1 saat karıştırıldıktan sonra üzerine su (10 mL) ilave edilerek 1 saat daha karıştırıldı. Daha sonra doymuş sodyumbisülfid çözeltisi (5 mL) ilave edildi ve karışım 50 mL su içerisinde döküldü. Organik faz CHCl_3 (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde

uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün karışımı silikajel kolondan (30 g) 3:7 EtOAc/hekzan ile yürütülerek 9,10-dihidrofenantren türevleri **119** ve **120** saf ürünler olarak elde edildi.

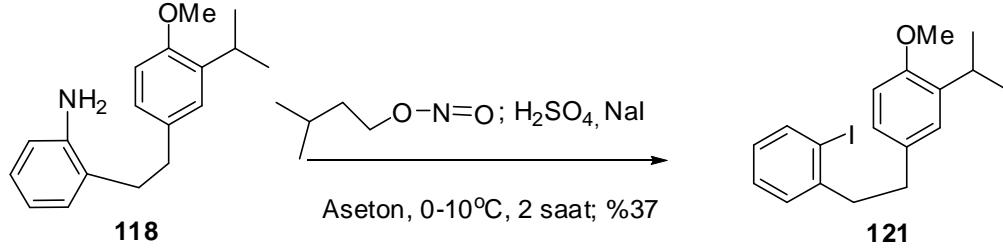
İlk fraksiyon 2-izopropil-3-metoksi-9,10-dihidrofenantren (**119**): Yağimsı ürün; 77 mg; % 18.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (bd, 1H, H-5, J_{5,6}=7.7 Hz); 7.29 (ddd, quasi dt, 1H, H-6, J_{5,6}=7.7 Hz, J_{6,7}=6.9 Hz, J_{6,8}=1.8 Hz); 7.23 (s, 1H, H-1); 7.22-7.18 (m, 2H, H-7 ve H-8); 7.01 (s, 1H, H-4); 3.91 (s, 3H, OCH₃); 3.33 (septet, 1H, CHMe₂, J=7.0 Hz); 2.88-2.78 (m, A₂B₂ sistem, 4H, 2xH-9 ve 2xH-10); 1.24 (d, 6H, CHMe₂, J=7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃=77.0 ppm) δ 156.0 (C-5); 137.3 (s); 136.5 (s); 134.7 (s); 132.5 (s); 129.5 (s); 128.1 (d); 127.0 (d); 126.8 (d); 125.9 (d); 123.3 (d); 106.0 (d); 55.7 (OCH₃); 29.5 (C-9^a); 28.3 (C-10^a); 26.7 (CHMe₂); 22.8 (CHMe₂).

İkinci fraksiyon 4-izopropil-3-metoksi-9,10-dihidrofenantren (**120**): Yağimsı ürün; 25 mg; %6.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (bd, 1H, H-5, J_{5,6}=7.7 Hz); 7.29-7.19 (m, 3H, H-6, H-7, H-8); 7.06 (d, 1H, H-1, J_{1,2}=8.2 Hz); 6.77 (d, 1H, H-2, J_{1,2}=8.2 Hz); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 3.70 (septet, 1H, CHMe₂, J=7.0 Hz); 2.73-2.63 (m, A₂B₂ sistem, 4H, 2xH-9 ve 2xH-10); 1.41 (d, 6H, CHMe₂, J=7.0 Hz).

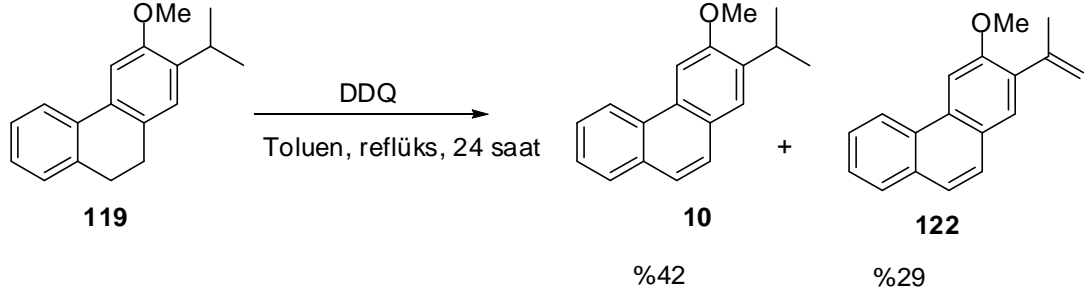
(b) İzopentil nitrit, H₂SO₄ ve NaI ile

1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-aminofenil)etan (**118**) (0.50 g, 1.86 mmol) aseton (150 mL) içerisinde çözülerek üzerine 0°C'de %98'lik H₂SO₄ (0.37 g; 0.18 mL, 3.7 mmol) ve izopentilnitrit (0.44 g; 0.50 mL, 3.7 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0-10°C sıcaklıkta 30 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine su (5 mL) ilave edilerek 1 saat daha karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımına NaI (1.14 g; 7.60 mmol) 5 saat içinde 4 parça halinde ilâve edildi. Bir saatlik ilave karıştırmadan sonra doymuş sodyumbisülfid çözeltisi (5 mL) ilave edildi ve karışım 200 mL su içerisine döküldü. Organik faz CHCl₃ (4x50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar MgSO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün silikajel kolondan (30 g) 1:9 EtOAc/hekzan ile yürütülerek 1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-iyotfenil)etan (**121**) renksiz sıvı bir madde olarak elde edildi (0.26 g; %37).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (dd, 1H, H-3'', J_{3'',4''}=7.5 Hz, J_{3'',5''}=1.1 Hz); 7.27 (dt, 1H, H-5'', J_{4'',5''}=J_{5'',6''}=7.5 Hz, J_{3'',5''}=1.1 Hz); 7.18 (dd, 1H, H-6'', J_{5'',6''}=7.5 Hz, J_{4'',6''}=1.9 Hz); 7.09-7.04 (m, 2H, H-2' ve H-6'); 6.91 (dt, 1H, H4'', J_{4'',5''}=J_{3'',4''}=7.5 Hz, J_{4'',6''}=1.9 Hz); 6.81 (bd, 1H, H-5', J_{5',6'}=8.4 Hz); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 3.32 (septet, 1H, CHMe₂, J=7.0 Hz); 3.04-2.97 (A₂B₂ sisteminin A₂ kısmı, m, 2H, CH₂); 2.87-2.80 (A₂B₂ sisteminin B₂ kısmı, m, 2H, CH₂); 1.22 (d, 6H, CHMe₂, J=7.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.4 (s); 144.6 (s); 139.7 (d); 137.0 (s); 133.4 (s); 129.9 (d); 128.5 (d); 128.0 (d); 126.6 (d); 126.5 (d); 110.6 (d); 100.8(s); 55.7 (OCH₃); 43.6 (C-1^a); 36.2 (C-2^a); 27.0 (CHMe₂); 23.0 (CHMe₂).

4.5.15. 2-izopropil-3-metoksifenantren (10)'un Sentezi



2-izopropil-3-metoksi-9,10-dihydrofenantren **119** (50 mg; 0.20 mmol), toluen (2 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine toluen (5 mL) içerisinde çözülmüş olan DDQ (49.5 mg, 0.22 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 24 saat reflüks edildi ve oda sıcaklığına gelmesi sağlandıktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen fenantren türevleri **10** ve **122** silikajel ince tabakadan saf hekzan ile yürütülerek ayrıldı.

İlk fraksiyon 2-izopropil-3-metoksifenantren (**10**): Renksiz, sıvı ürün; 21 mg; %42.

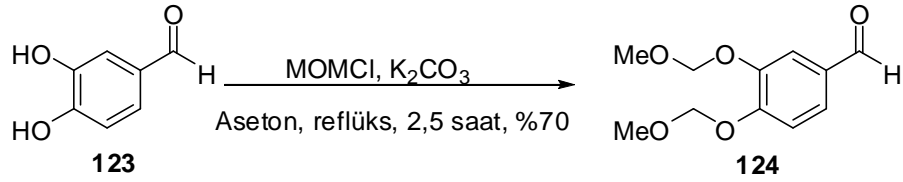
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (bd, 1H, H-5, $J_{5,6}=8.1$ Hz); 7.98 (s, 1H, H-1); 7.87 (d, 1H, H-8, $J_{7,8}=7.7$ Hz); 7.69 (s, 1H, H-4); 7.68 (d, 1H, H-9^a, $J_{9,10}=8.8$ Hz); 7.62 (bt, 1H, H-6, H-10 ile çakışık); 7.61 (d, 1H, H-10^a, $J_{9,10}=8.8$ Hz); 7.56 (dt, 1H, H-7, $J_{7,8}=J_{6,7}=7.7$ Hz, $J_{5,7}=1.1$ Hz); 4.08 (s, 3H, OCH₃); 3.48 (septet, 1H, CHMe₂, $J=6.6$ Hz); 1.35 (d, 6H, CHMe₂, $J=6.6$ Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ CDCl₃=77.0 ppm) δ 156.6 (C-3); 138.3 (s); 132.1 (s); 129.8 (s); 129.5 (s); 128.6 (d); 126.7 (s); 126.6 (d); 126.1 (d); 125.9 (d); 125.7 (d); 124.4 (d); 122.4 (d); 101.8 (d); 55.5 (OCH₃); 27.1 (izopropil CH); 22.8 (2xCH₃).

İkinci fraksiyon 3-metoksi-2-izopropenilfenantren (**122**). Renksiz sıvı ürün; 14 mg; %28.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=8.4 Hz); 8.00 (s, 1H, H-1); 7.87 (d, 1H, H-8, J_{7,8}=7.7 Hz); 7.70 (s, 1H, H-4); 7.67 (d, 1H, H-9, J_{9,10}=9.2 Hz); 7.63 (t, 1H, H-6, H-10 ile çakışmış durumda); 7.62 (d, 1H, H-10, J_{9,10}=9.2 Hz); 7.58 (t, 1H, H-7, J_{6,7}=J_{7,8}=7.7 Hz); 5.26 (bs, 1H, C=CH₂); 5.22 (bs, 1H, C=CH₂); 4.07 (s, 3H, OCH₃); 2.22 (bs, 3H, =C-CH₃).

4.5.16. 3,4-bis(metoksimetoksi)benzaldehit (124)'ün Sentezi

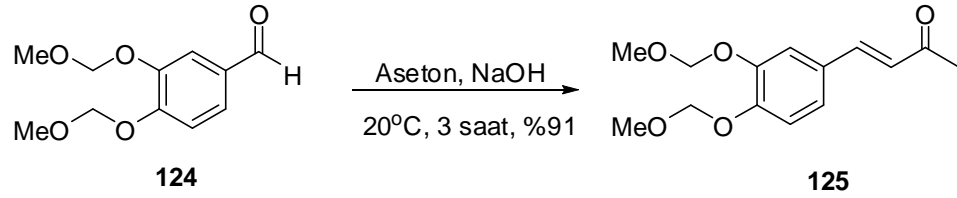


3,4-dihidroksibenzaldehit (0.50 g; 3.62 mmol.) aseton (40 mL) içinde çözümlenerek 100 mL'lik bir balona alındı. Üzerine K₂CO₃ (2.00 g; 14.5 mmol) ve metoksimetil klorür (1.17 g; 1.1 mL; 14.5 mmol) ilave edildi. Her 30 dakikada reaksiyon TLC ile kontrol edilmek suretiyle 2.5 saat reflüks edildi (reaksiyon uzatıldığı takdirde **124** ürünün bozunduğu tesbit edildi). Katı kısımlar süzülerek atıldı ve çözücü evaporatörde (25 mm-Hg, 40°C) uzaklaştırıldı. Ham ürün CH₂Cl₂ (30 mL) içinde çözümlenerek 3×10 mL su ile yıkandı. Organik faz ayrıldıktan sonra Na₂SO₄ üzerinden kurutulularak çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 3,4-bis(metoksimetoksi)benzaldehit (**124**) sıvı, koyu kahve renkli bir madde olarak elde edildi (0.57 g; %70).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.86 (s, 1H, CHO); 7.47 (d, 1H, H-2, J_{2,6}=1.5 Hz); 7.41 (dd, 1H, H-6, J_{5,6}=8.2 Hz, J_{2,6}=1.5 Hz); 7.23 (d, 1H, H-5, J_{5,6}=8.2 Hz); 5.32 (s, 4H, 2xOCH₂O); 3.53 (s, 6H, 2xOCH₃).

¹H-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Tae *et al.* 2005).

4.5.17. (*E*)- 4- (3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)but-3-en-2-on (125)'in Sentezi

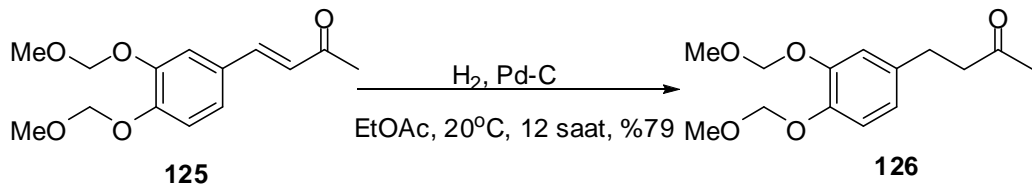


3,4-bis(metoksimetoksi)benzaldehit (0.50 g, 2.21 mmol) aseton (0.13 g; 0.17 mL; 2.24 mmol) içinde çözülerek 50 mL'lik bir balon içerisine konuldu. Bir erlen içerisinde hazırlanan %10'luk NaOH çözeltisinden 25 mL alınarak reaksiyon karışımına ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon durduruldu ve organik faz benzen ile (3×30 mL) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile (*E*)-4-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)but-3-en-2-on (125) kahverengi bir sıvı olarak elde edildi (0.54 g; %91).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, 1H, H-4, J_{3,4}=16.3 Hz); 7.37 (bs, 1H, H-2'); 7.16 (m, quasi bs, 2H, H-5' ve H-6'); 6.66 (d, 1H, H-3, J_{3,4}=16.3 Hz); 5.27 (s, 2H, OCH₂O); 5.25 (s, 2H, OCH₂O); 3.52 (s, 3H, OCH₃); 3.51 (s, 3H, OCH₃); 2.35 (s, 3H, [C(O)CH₃]).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 198.5 (C-2); 149.6 (C-4'^a); 147.7 (C-3'^a); 143.3 (C-4); 129.1 (C-1'); 126.2 (C-6'); 123.9 (C-3); 116.5 (C-5'^b); 116.0 (C-2'^b); 95.7 (OCH₂O); 95.3 (OCH₂O); 56.5 (2C, 2xOCH₃); 27.6 (C-1).

4.5.18. 4-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)butan-2-on (126)'in Sentezi

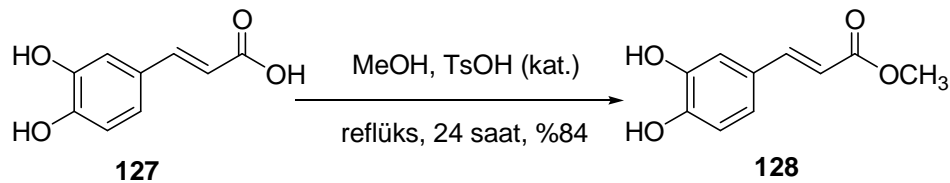


İki boyunlu bir balona 0.05 g Pd/C konuldu ve üzerine 0°C'ye soğutulmuş etil asetat (25 mL) ilave edildi. Karışım üzerine (E)- 4- (3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)but-3-en-2-on (125) (0.50 g; 1.88 mmol) 25 mL etil asetat içinde çözülüp ilave edildi. Reaksiyon düzeneği 3 L'lik bir hidrojen balonuna bağlandı. Reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılırken balon içerisinden bir miktar H₂ gazı geçirildi ve vakuma tabi tutuldu. Bu işlem iki defa daha tekrarlanarak reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H₂ gazı atmosferi altında oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Katı kısımlar süzülerek ayrıldı (atık Pd/C, içinde su bulunan özel kaplarda muhafaza edilmelidir; aksi halde yanabilmektedir). Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve 4-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)butan-2-on (126) açık kahverengi, sıvı bir madde olarak elde edildi (0.40 g; %79).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (d, 1H, H-5', J_{5',6'}=8.4 Hz); 6.94 (d, 1H, H-2', J_{2',6'}=2.2 Hz); 6.72 (dd, 1H, H-6', J_{5',6'}=8.4 Hz, J_{2',6'}=2.2 Hz); 5.17 (s, 2H, OCH₂O); 5.15 (s, 2H, OCH₂O); 3.47 (s, 3H, OCH₃); 3.46 (s, 3H, OCH₃); 2.78 (A₂B₂ sisteminin A₂ kısmı, m, 2H, 2xH-3^a); 2.69 (A₂B₂ sisteminin B₂ kısmı, m, 2H, 2xH-4^a); 2.09 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 208.1 (C-2); 147.5 (C-3^a); 145.7 (C-4^a); 135.7 (C-1'); 122.3 (C-6'); 117.2 (C-2'^b); 117.1 (C-5'^b); 95.8 (OCH₂O); 95.7 (OCH₂O); 56.4 (OCH₃); 56.3 (OCH₃); 45.4 (C-3); 30.2 (C-4); 29.4 (C-1).

4.5.19. (E)-metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (128)'in Sentezi



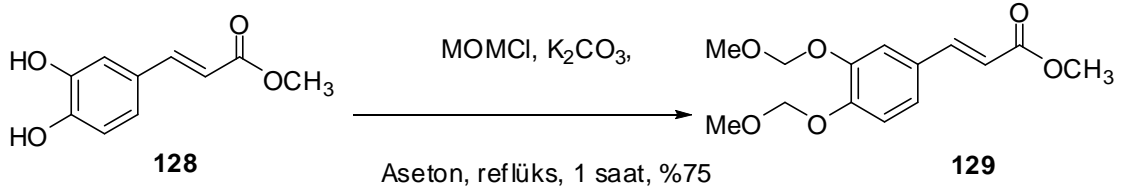
Kafeik asit (1.88 g; 10.4 mmol) 50 mL metanol içerisinde çözülerek 100 mL'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine katalitik miktarda (50 mg) p-toluensulfonikasit ilave edilerek karışım 24 saat reflüks edildi. Çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde

edilen ham ürün 50 mL etil asetatla çözülüp ayırma hunisine aktarılarak doymuş Na_2CO_3 'ün sulu çözeltisi ile (3x5 mL) yıkandı. Organik fazın Na_2SO_4 üzerinden kurularak çözücünün uzaklaştırılması ile (*E*)-metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (**128**) sarı renkli katı bir madde olarak elde edildi. (1.70 g; %84). E.n. 156-158°C. Lit. E.n. 158°C (Van Dyck *et al.* 2000).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, 1H, H-3, $J_{2,3}=15.9$ Hz); 7.04 (d, 1H, H-2', $J_{2',6'}=2.2$ Hz) 6.95 (dd, 1H, H-6', $J_{5',6'}=8.1$ Hz; $J_{2',6'}=2.2$ Hz); 6.78 (d, 1H, H-5', $J_{5',6'}=8.1$ Hz); 6.26 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}=15.9$ Hz); 4.93 (bs, 2H, 2 ArOH) 3.75 (s, 3H, OCH_3).

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

4.5.20. (*E*)-Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilat (**129**)'in Sentezi



Ester **128** (1.00 g; 5.15 mmol) aseton (40 mL) içerisinde çözülerek üzerine K_2CO_3 (3.56 g; 25.7 mmol) ve metoksimetil klorür (2.07 g; 1.95 mL; 25.7 mmol) ilave edildi. Karışım her 30 dakikada bir TLC ile kontrol edilmek suretiyle 1 saat reflüks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra katı kısımlar süzüldü ve atıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün silikajel kolondan (30 g) 3:7 etil asetat-hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı ve (*E*)-metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilat (**129**) sarı renkli sıvı bir madde olarak elde edildi (1.09 g; %75).

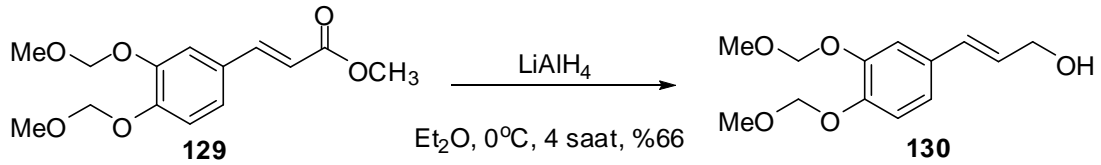
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, 1H, H-3, $J_{2,3}=16.1$ Hz); 7.35 (d, 1H, H-2', $J_{2',6'}=1.5$ Hz); 7.15 (d, 1H, H-5', $J_{5',6'}=8.6$ Hz); 7.13 (dd, 1H, H-6', $J_{5',6'}=8.6$ Hz, $J_{2',6'}=1.5$

Hz); 6.32 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}=16.1$ Hz); 5.26 (s, 2H, OCH₂O); 5.24 (s, 2H, OCH₂O); 3.79 (s, 3H, estere ait OCH₃); 3.52 (s, 3H, OCH₃); 3.50 (s, 3H, OCH₃).

¹H-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Tanaka *et al.* 1987).

¹³CNMR (100MHz, CDCl₃) δ 167.8 (C-1); 149.4 (C-3'^a); 147.6 (C-4'^a); 144.6 (C-3); 129.0 (C-1'); 123.6 (C-6'); 116.5 (C-5'^b); 116.3 (C-2'^b); 115.8 (C-2^b); 95.7 (OCH₂O); 95.3 (OCH₂O); 56.5 (2C, 2xOCH₃); 51.8 (estere ait OCH₃).

4.5.21. (E)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)prop-2-en-1-ol (130)'un Sentezi



100 mL'lik bir balon içerisine LiAlH₄ (0.046 g; 1.23 mmol) ve 10 mL eter konularak, karışım 0°C'ye soğutuldu. Daha sonra bu karışım üzerine (E)-metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilat (**129**)'un (0.69 g; 2.45 mmol) 10 mL eter içerisindeki çözeltisi 0°C de damla damla ilave edildi. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon durduruldu ve reaksiyon karışımı üzerine EtOAc (3 mL) ve daha sonra su (2 mL) ilave edildi. Katı kısımlar süzülerek ayrıldı ve süzüntüye 30 mL etil asetat ilave edilip organik faz su ile (2 x 20 mL) yıkandı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutulup çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile (E)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)prop-2-en-1-ol (**130**) sıvı, kahverengi bir madde olarak elde edildi (0.41 g; %66).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, 1H, H-2', $J_{2',6'}=2.2$ Hz); 7.10 (d, 1H, H-5', $J_{5',6'}=8.4$ Hz); 6.97 (dd, 1H, H-6', $J_{5',6'}=8.4$ Hz, $J_{2',6'}=2.2$ Hz); 6.53 (bd, 1H, H-3, $J_{2,3}=15.9$ Hz); 6.26 (dt, 1H, H-2, $J_{2,3}=15.9$ Hz, $J_{1,2}=5.7$ Hz); 5.24 (s, 2H, OCH₂O); 5.23

(s, 2H, OCH₂O); 4.29 (d, 2H, 2xH-1, J_{1,2}=5.7 Hz); 3.52 (s, 3H, OCH₃); 3.51 (s, 3H, OCH₃).

¹H-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Tanaka *et al.* 1987).

¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.6 (C-3'^a); 147.1 (C-4'^a); 131.8 (C-1'); 130.6 (C-3); 127.8 (C-2); 121.2 (C-6'); 116.9 (C-2'^b); 114.8 (C-5'^b); 95.7 (OCH₂O); 95.6 (OCH₂O); 63.7 (C-1); 56.4 (2C, 2xOCH₃).

4.5.22. (E)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilaldehit (131)'in Sentezi

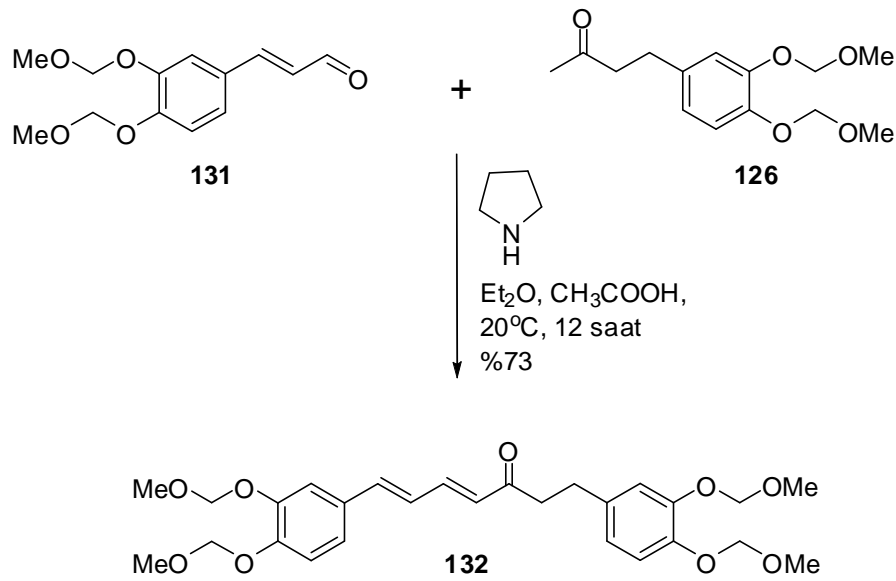


100 mL'lik bir balon içerisine yeni hazırlanmış aktif MnO₂ (0,42 g; 4.88 mmol) ve metilen klorür (30 mL) konuldu. Karışım üzerine (E)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)prop-2-en-1-ol (**130**)'un (0.69 g; 2.71 mmol) 10 mL CH₂Cl₂ içindeki çözeltisi ilave edildi. Karışım 10 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Katı kısımlar süzülerek ayrıldı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürünün silikajel kolondan (30 g) 3:7 EtOAc-hekzan ile yürütülerek saflaştırılması sonucunda (E)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilaldehit (**131**) kahverengi sıvı bir madde olarak elde edildi. (0.31 g; % 44).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (d, 1H, H-1; J_{1,2}=7.7 Hz); 7.38 (d, 1H, H-3, J_{2,3}=15.8 Hz); 7.38 (bs, 1H, H-2'); 7.18 (m, 2H, H-5' ve H-6'); 6.60 (dd, 1H, H-2, J_{2,3}=15.8 Hz, J_{1,2}=7.7 Hz); 5.27 (s, 2H, OCH₂O); 5.24 (s, 2H, OCH₂O); 3.51 (s, 3H, OCH₃); 3.50 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 193.8 (C-1); 152.7 (C-3); 150.2 (C-3'^a); 147.7 (C-4'^a); 128.7 (C-1'); 127.6 (C-2); 124.2 (C-6'); 116.4 (C-5'^b); 116.3 (C-2'^b); 95.8 (OCH₂O); 95.3 (OCH₂O); 56.6 (OCH₃); 56.5 (OCH₃).

4.5.23. (4E,6E)-1,7-bis(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)hepta-4,6-dien-3-on (**132**)'nin Sentezi

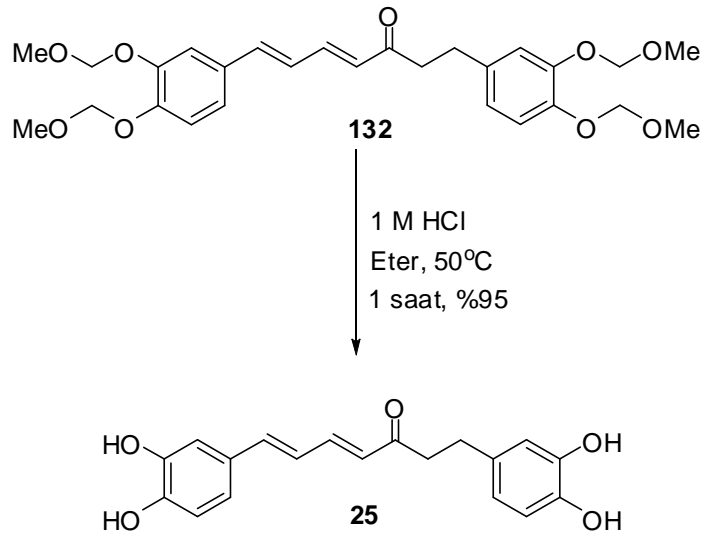


4-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)bütan-2-on (**126**) (0.11 g; 0.41 mmol) 10 mL dietileter içerisinde çözüldü ve karışım 0°C 'ye soğutuldu. Çözelti üzerine 0°C 'de asetik asitin (0,015 g; 0.25 mmol) 1 mL dietileter içerisindeki çözeltisi ve pirrolidin (0.015 g; 0.22 mmol) 1 mL dietileter içerisindeki çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra (E)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil) akrilaldehit (**131**)'in 10 mL dietileter içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı üzerine 2 mL 1 M HCl çözeltisi ilave edildi ve organik faz dietileterle (2x 20 mL) ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolondan (20 g) 3:7 EtOAc/hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı ve (4E,6E)-1,7-bis(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)hepta-4,6-dien-3-on (**132**) sarı renkli yağimsı bir madde olarak elde edildi (0.116 g; % 73).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (dd, 1H, H-5, J_{4,5}=15.4 Hz, J_{5,6}=10.6 Hz), 7.29 (d, 1H, H-2'', J_{2'',6''}=2.2 Hz); 7.12 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, H-5'', J_{5'',6''}=8.8 Hz); 7.05 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, H-6', J_{5',6'}=8.8 Hz); 7.04 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, H-5', J_{5',6'}=8.4 Hz); 7.01 (d, 1H, H-2', J_{2',6'}=2.2 Hz); 6.85 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, H-7, J_{6,7}=15.4 Hz); 6.79 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-6', J_{5',6'}=8.4 Hz, J_{2',6'}=2.2 Hz); 6.74 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-6, J_{6,7}=15.4 Hz, J_{5,6}=10.6 Hz); 6.26 (d, 1H, H-4, J_{4,5}=15.4 Hz); 5.25 (s, 2H, OCH₂O); 5.24 (s, 2H, OCH₂O); 5.21 (s, 2H, OCH₂O); 5.19 (s, 2H, OCH₂O); 3.53 (s, 3H, OCH₃); 3.51 (s, 3H, OCH₃); 3.50 (s, 3H, OCH₃); 3.50 (s, 3H, OCH₃); 2.90–2.85 (A₂B₂ sistemi, m, 4H, 2xH-1 ve 2xH-2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.6 (C-3); 148.5 (C-4''); 147.7 (C-3''); 147.5 (C-3'); 145.8 (C-4'); 143.2 (C-5); 141.3 (C-7); 136.1 (C-1'); 130.9 (C-1''); 129.0 (C-4); 125.7 (C-6); 122.6 (C-6''^a); 122.4 (C-6'^a); 117.2 (2C, C-5''^b ve C-2''^b); 116.6 (C-5'^b); 115.0 (C-2''^b); 96.3 (OCH₂O); 95.8 (OCH₂O); 95.7 (OCH₂O); 95.7 (OCH₂O); 56.5 (2C, 2xOCH₃); 56.4 (OCH₃); 56.3 (OCH₃); 42.7 (C-2); 30.0 (C-1).

4.5.24. (4E,6E)-1,7-bis(3,4-dihidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (25)'in Sentezi



(4E,6E)-1,7-bis(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)hepta-4,6-dien-3-on (**132**) (116 mg; 0.23 mmol), 5 mL eter içerisinde çözüldü ve üzerine 2 mL 1 M HCl ilave edildi. Reaksiyon

karışımı 50°C 'de 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına 10 mL dietileter ilave edildi ve organik faz su ile (2x2 mL) yıkandı. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün kısa bir silikajel kolondan (2 g) EtOAc ile yürütülerek süzüldü ve (4*E*,6*E*)-1,7-bis(3,4-dihidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (**25**) sarı renkli yağmsı bir madde olarak elde edildi (0.071 g; %95).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.36 (dd, 1H, H-5, J_{4,5}=15.4 Hz, J_{5,6}=10.8 Hz), 6.98 (d, 1H, H-2''), J_{2'',6''}=2.0 Hz), 6.89 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, H-7, J_{6,7}=15.7 Hz); 6.87 (AB sisteminin A kısmı, dd, 1H, H-6'', J_{5'',6''}=8.3 Hz, J_{2'',6''}=2.0 Hz); 6.76 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-6, J_{6,7}=15.7 Hz, J_{5,6}=10.8 Hz); 6.74 (AB sisteminin B kısmı, d, 1H, H-5', J_{5',6'}=8.3 Hz); 6.66 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, H-5', J_{5',6'}=8.1 Hz); 6.64 (d, 1H, H-2', J_{2',6'}=2.0 Hz); 6.52 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H-6', J_{5',6'}=8.1 Hz, J_{2',6'}=2.0 Hz); 6.22 (d, 1H, H-4, J_{4,5}=15.4 Hz), 2.89–2.73 (A₂B₂ sistemi, m, 4H, 2xH-1 ve 2xH-2).

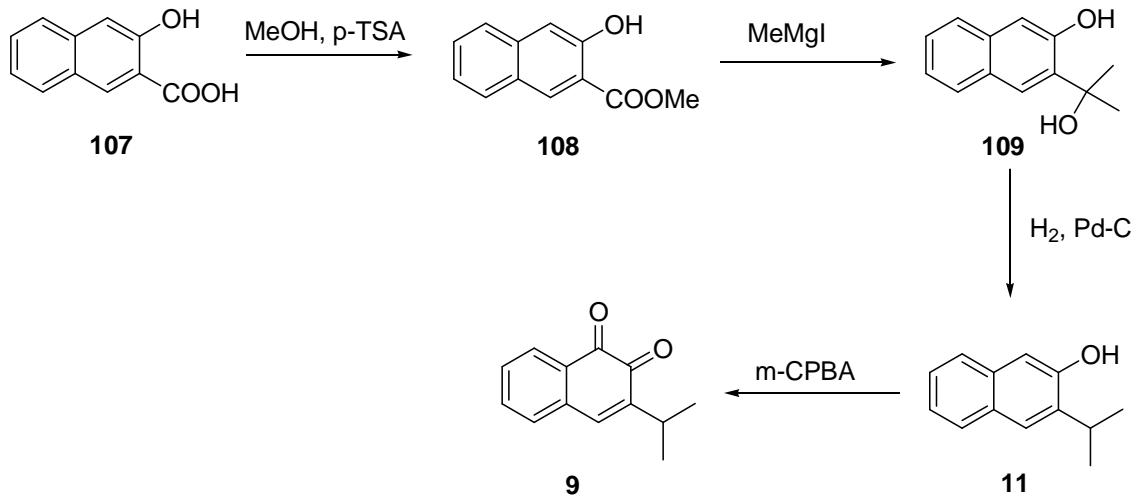
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 201.8 (C-3); 147.3 (C-4''); 145.5 (C-3''); 145.0 (C-3'); 143.3 (C-4'); 143.3 (C-5) 142.8 (C-7); 132.9 (C-1'); 128.6 (C-1''); 127.6 (C-4); 123.8 (C-6); 120.7 (C-6''); 119.4 (C-6'); 115.3 (C-5''); 115.3 (C-2'); 115.2 (C-5'); 113.4 (C-2''); 42.0 (C-2); 30.0 (C-1).

¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Kikuzaki *et al.* 2001).

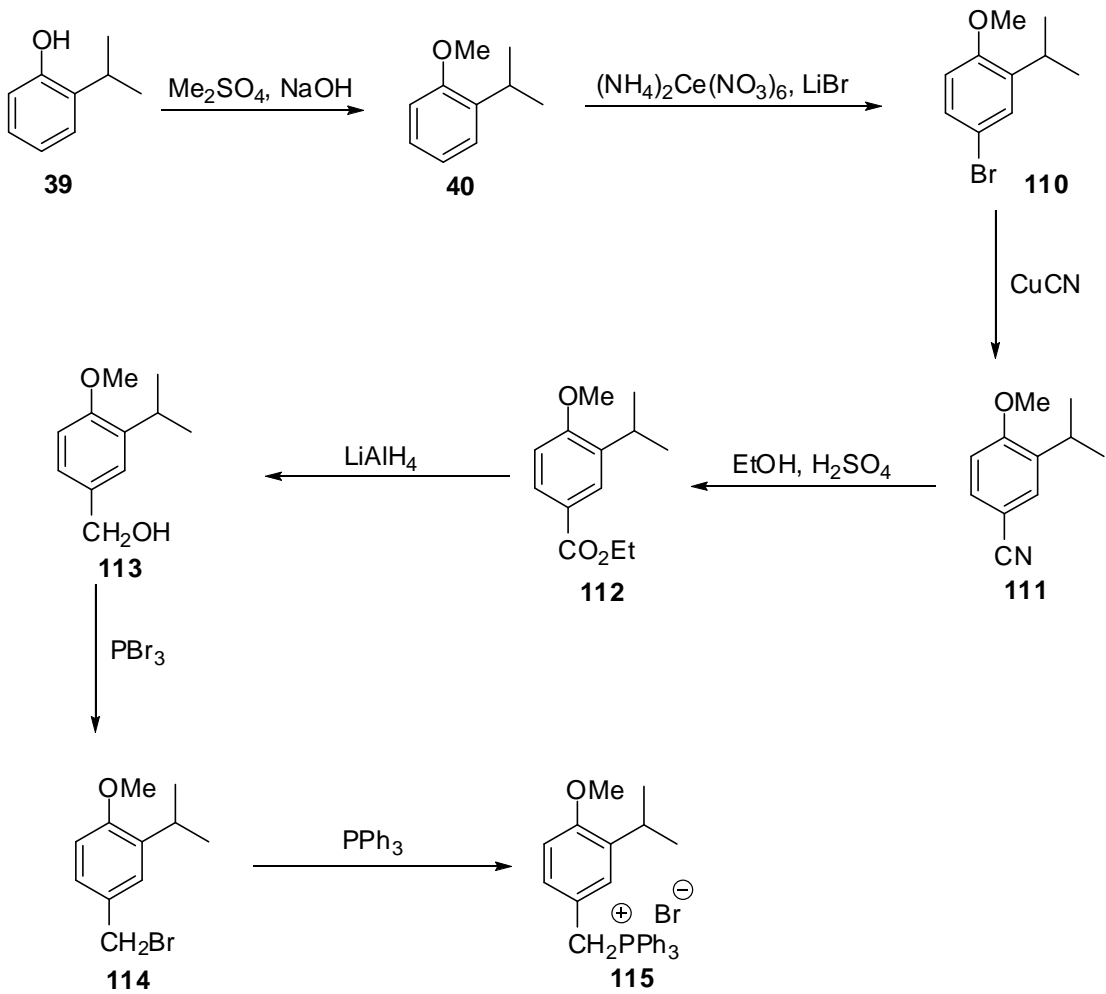
5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sentetik organik kimyanın hayata yönelik en önemli uygulama alanlarından biri hiç şüphesiz ilaç geliştirmedir. Kimyanın ilaç gelişmede ilk esin kaynağı ise doğanın bizzat kendisidir. Bu nedenle gerek doğal ürünlerin bizzat kendilerinin sentezi, gerekse aktif olabilecek çekirdeklerinin sentezi organik kimyanın önemli bir araştırma alanını teşkil eder. Kimyanın diğer bir araştırma alanı da maddelerin daha yüksek verimler ve maliyeti daha düşük süreçlerle sentezlenmesi için yöntem geliştirmektir.

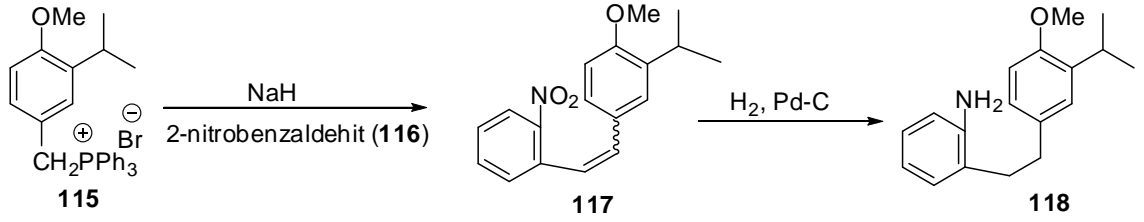
Bu çalışmada kendisi güçlü bir sitotoksik madde olan ve bu nedenle de ilaç olma potansiyeli taşıyan 3-izopropil-naftalen-1,2-dion'un literatürdeki en kısa ve en yüksek verimli sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu sentez için ticari olarak satın alınabilen ve çok ucuz bir ürün olan 3-hidroksi-2-naftoik asit (**107**) çıkış maddesi olarak kullanılmış; esterleştirme, MeMgI katılması, katalitik hidrojenleme ve m-CPBA ile yükseltgeme sonucu 3-izopropil-naftalen-1,2-dion (**9**), %59 toplam verimle elde edilmiştir. Daha önce literatürde iki sentezi bulunan 3-izopropil-naftalen-1,2-dion (**9**) için Fieser ve Bader tarafından 1951 yılında yapılan çalışmada 4 kademe reaksiyon sonucunda toplam % 6 verimle sentez gerçekleştirilmiştir. Diğer çalışma ise Huang ve grubu tarafından yapılmış bir çalışma olup 3-izopropil-naftalen-1,2-dion (**9**) toplam % 12 verimle sentezlenmiştir.



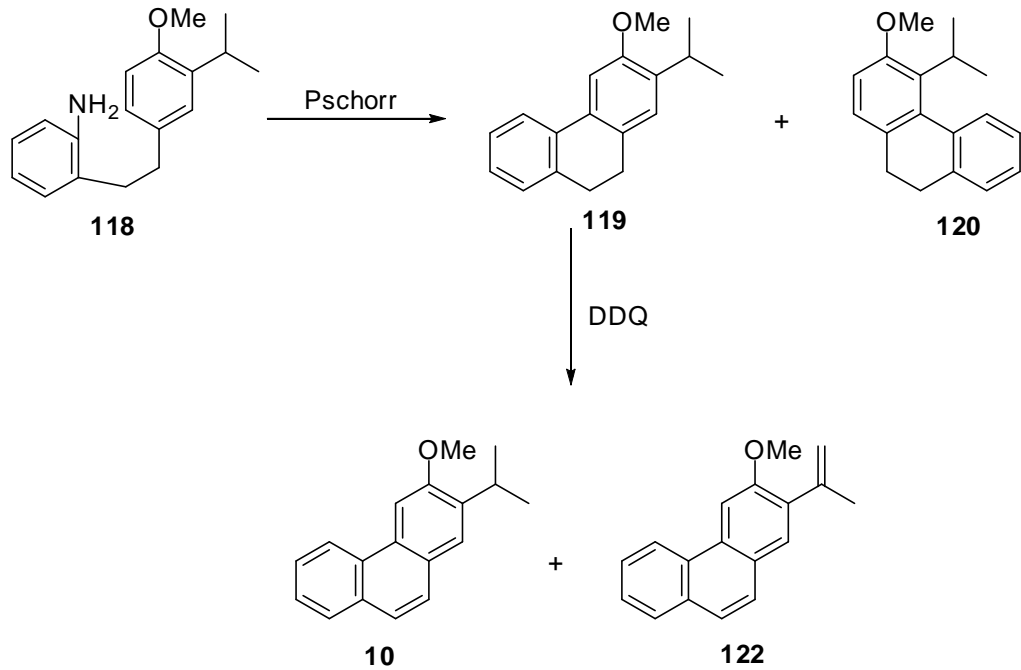
Çalışma kapsamında, bir doğal ürün analogu olan 7,8-demetilmultikaulin için yeni bir sentezi yöntemi geliştirilmiştir. Fenatren çekirdekli başka doğal ürünlerin sentezleri için de model oluşturabilecek bu sentez, Pschorr fenatren sentez yöntemine dayandırılmış ve 11 kademedeki gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, ilk olarak 2-izopropil fenol (**39**) 7 kademe ve yüksek verimlerle yürüyen tepkimelerle 3-izopropil-4-metoksi-benzil fosfonyum bromür (**115**)'e dönüştürülmüştür.



Elde edilen 3-izopropil-4-metoksi-benzil fosfonyum bromür 2-nitrobenzaldehit ile Wittig tepkimesi sonucu E/Z alkenler karışımı elde edilmiş ve bunlar katalitik hidrojenlemeye maruz bırakılarak ikisi tek bir ürün olan **118**'e dönüştürülmüştür.



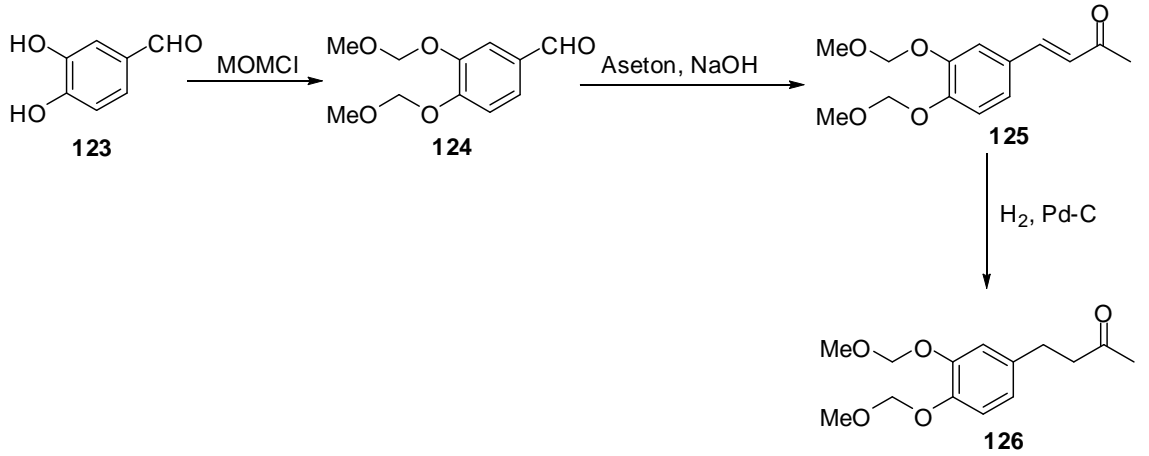
Sentezin en kritik kademesini iki fenil halkasının Pschorr tepkimesiyle birleştirilmesi teşkil etmiştir. Diazaolama reaksiyonuna dayalı olarak yapılan bu kenetleme 2 farklı fenantren türevini vermiş, ürünler kromatografik yöntemle ayrılarak sentez **119** ürününden devam ettirilmiştir. Bu amaçla DDQ ile aromatikleşmeye tabi tutulan **119** multikaulin analogları olan **10** ve **122**'ye dönüştürülmüştür. Literatürde (Sengupta 1959) 12 kademede ve %1'in altında bir toplam verimle gerçekleştirilen 2-izopropil-3-metoksifenatren **10**'un sentezi, bu çalışma kapsamında tamamen yeni bir stratejiyle 11 kademede ve %4 toplam verimle gerçekleştirilmiştir.



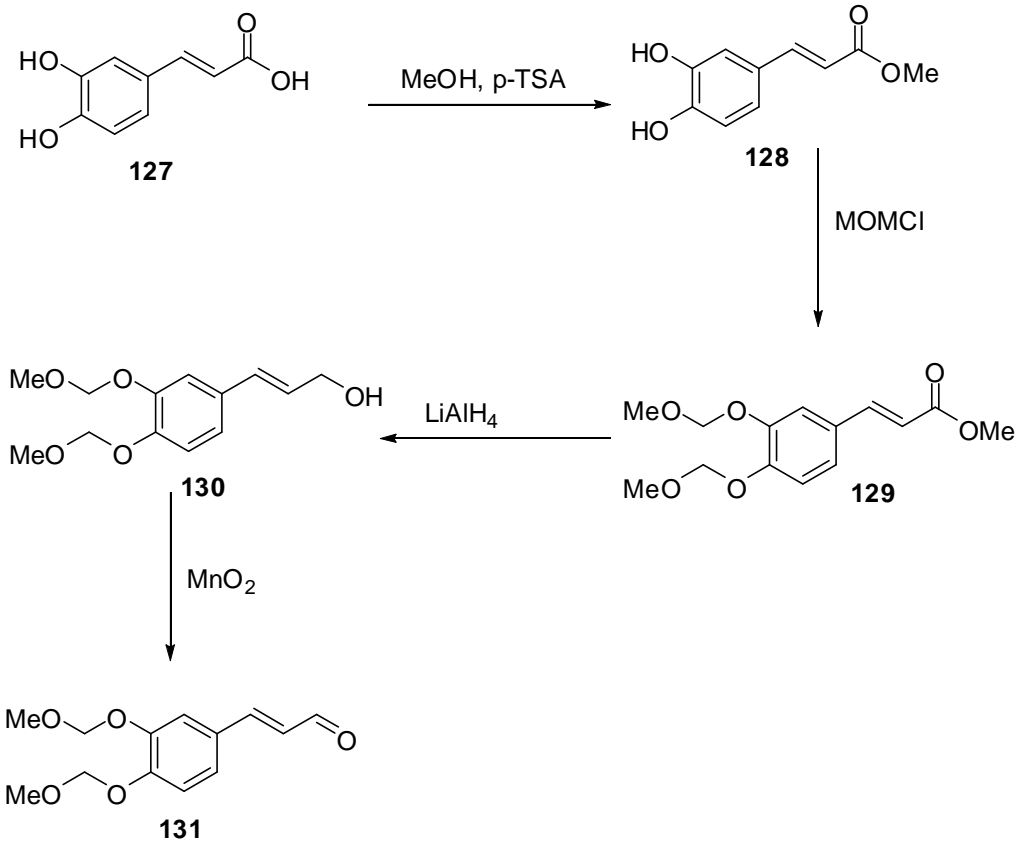
Bu çalışma kapsamında 5-lipooksijenaz inhibitörü özelliği ile potansiyel bir anti-anaplaksis, anti-astma ve anti-enflamatuar özellikli bir doğal ürün olan **25**'in

literatürdeki ilk sentezi gerçekleştirilmiştir. Bir diarilheptanoid olan 25'in sentezi 4+3 stratejisiyle iki parçanın birleştirildiği "convergent" bir senteze dayandırılmıştır.

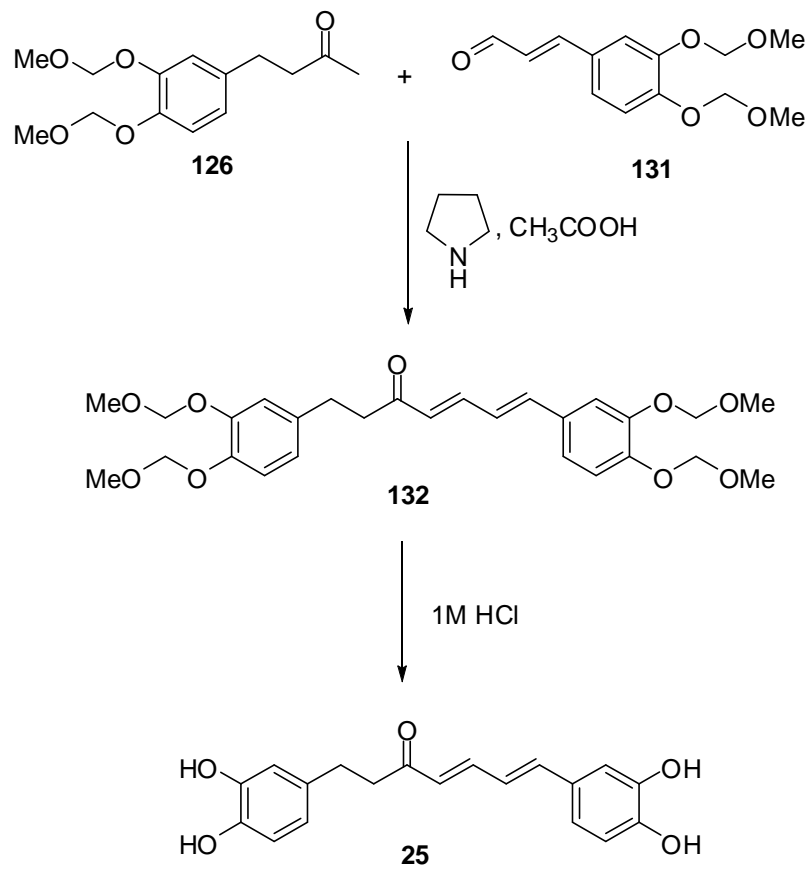
Diarilheptanoidin 4 karbon içeren bütanoid kısmı 3,4-dihidroksibenzaldehyt (**123**)'den 3 kademe tepkimeyle elde edilmiştir.



Diarilheptanoidin 3 karbon içeren sinnemaldehyt kısmı da 4 kademe tepkimeyle sentezlenmiştir.



Bütanoid ve sinnemaldehit kısımlarının “*in situ*” enaminlemeye dayalı olarak birleştirilmesi ve koruyucu grupların uzaklaştırılması ile doğal ürün (4*E*,6*E*)-1,7-bis(3,4-dihidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (**25**) elde edildi. Böylece bileşiğin literatürdeki bu ilk sentezi 9 kademe tepkime ve %13 toplam verimle gerçekleştirilmiş oldu.



KAYNAKLAR

- Smith, M.B., March, J., **2007**. March's Advanced Organic Chemistry. 6th., New Jersey. pp. 924–926.
- Aggarwal, B.B., Kumar, A., Bharti A.C., **2003**. Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.*, 23, 363-398.
- Ali, M. S., Tezuka, Y., Awale, S., Banskota, A.H., Kadota, S., **2001**. Six New Diarylheptanoids from the Seeds of *Alpinia blepharocalyx*. *J. Nat. Prod.*, 64, 289-293.
- Baytop, T., **1984**. Therapy with medicinal plants of Turkey; University of Istanbul Pub. (No. 3255), İstanbul, 156–158.
- Buck J. S., **1943**. Veratraldehyde. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 2*, p.619.
- Burnell, R. H., Caron, S., **1992**. Approach to the synthesis of candelabrone and synthesis of 3,7-diketo–12-hydroxyabieta-8,11,13-triene. *Can. Canadian Journal of Chemistry*, 70(5), 1446–54.
- Chang, H. M., Cheng, K. P., Choang, T. F., Chow, H. F., Chui, K.Y., Hon, P. M., Tan, F. W. L., Yang, Y., Zhong, Z. P., **1990**. Structure elucidation and total synthesis of new Tanshinones isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen), *J.Org. Chem.*, 55, 3537-3543.
- Chang, H. M., Chui, K. Y., Tan, F. W. L., Yang, Y., Zhong, Z. P., Lee, C. M., Sham, H. L., Wong, H. N. C., **1991**. Structure-activity relationship of miltirone, an active central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen). *J. Med. Chem.*, 34, 1675-1692.
- Chauhan; D.P., **2002**. Chemotherapeutic potential of curcumin for colorectal cancer. *Curr. Pharm. Design*, 8, 1695–1706.
- Claeson, P., Panthong, A., Tuchinda, P., Reutrakul, V., Kanjanapothi, D., Taylor, W. C., Santisuk, T., **1993**. Three non-phenolic diarylheptanoids with anti-inflammatory activity from *Curcuma xanthorrhiza*. *Planta Med.*, 59, 451-454.
- Claeson, P., Pongprayoon, U., Sematong, T., Tuchinda, P., Reutrakul, V., Soontornsaratune, P., Taylor, W. C., **1996**. Non-phenolic linear diarylheptanoids from *Curcuma xanthorrhiza*. A novel type of topical anti-inflammatory agents. Structure-activity relationship. *Planta Med.*, 62, 236-240.
- Daniela, T. **1993**. *Salvia officinalis* L. I. Botanic characteristics, composition, use and cultivation. *Cesk Farm.*, 42(3), 111-116.
- Davis, P.H., **1982**. *Flora of Turkey and East Aegean Islands*; Edinburgh University Press:Edinburgh, 7, 401-461.
- Dellagreca, M., Fiorentino, A., Monaco, P., Pollio, A., Previtera, L., Zarrelli A., **2000**. Dihydrophenanthrene and phenanthrene mimics of natural compounds—synthesis and antialgal activity, *Journal of Chemical Ecology*, 26, 3.
- Deshpande, R.M., Mahajan, A.N., Diwakar, M.M., Ozarde, P.S., Chaudhari, R.V., **2004**. Chemoselective hydrogenation of substituted nitroaromatics using novel water-soluble iron complex catalysts *J. Org. Chem.*, 69, 4835.
- Duclos, R.I., Tung S.J., Rapoport H., **1984**. a high-yield modification of the Pschorr phenanthrene synthesis. *J. Org. Chem.*, 5243–5246.
- Dye, C., Scheele, S., Dolin, P., Pathania, V. and Raviglione, M.C., **1999**. Global burden

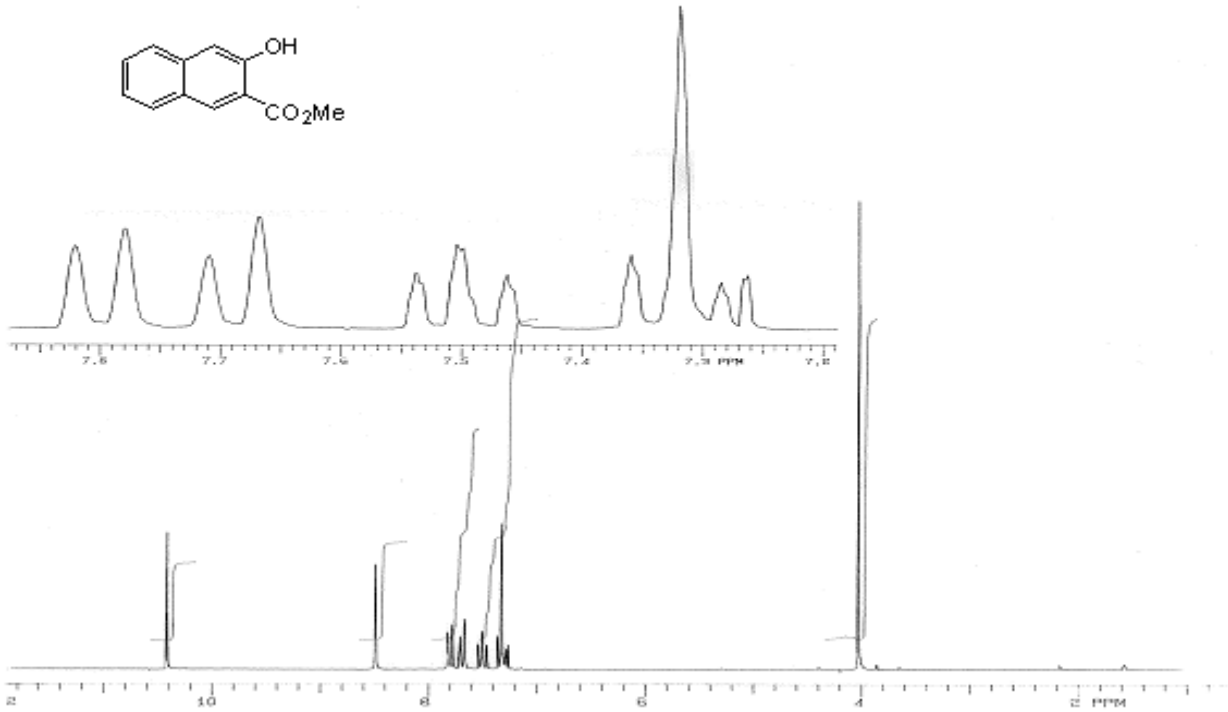
- of tuberculosis-Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA*, 282, 677.
- Ellner, J. J., Goldberger, M. J., and Parenti, D. M., **1991**. Mycobacterium-avium infection and AIDS-a therapeutic dilemma in rapid evolution. *J. Infect. Dis.*, 63, 1326-1335.
- Fatiadı, A. J., **1976**. Active manganese dioxide oxidation in organic chemistry - Part I, *Synthesis*, 65–104.
- Fieser, L. F., Hartwell, J. L., Seligman A. M., **1936**. Concerning the mechanism of the Hooker Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.*, , 58 (7), 1223–1228.
- Fieser, L. F., Bader, A. R., **1951**. Rearrangement and reduction of hindered 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinones. *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (2), 681–684.
- Foster, S., Tyler, V. E., **2000**. Tyler's Honest Herbal; 4th ed.; The Haworth Press: Binghamton, NY, 327-329 and 414-415.
- Ghera, E., Ben-David, Y., **1985**. Annulation reactions leading to naphthalene derivatives. New syntheses of natural 1,2- and 1,4-naphthoquinones. *J. Org. Chem.*, 50, 3355.
- Global Health Tuberculosis-Kaiser Family Foundation. <http://www.kff.org/globalhealth/tb.cfm> 12.09.2009 tarihli çevrimiçi erişim.
- Göksu, S., Çelik, H., Seçen, H., **2003**. An efficient synthesis of alnustone, a naturally occurring compound. *Turk. J. Chem.*, 27, 31-34.
- Hayashi, T., Kakisawa, H., Hsu, H.Y. and Chen, Y., 1970. The structure of miltirone, a new diterpenoid quinone. *Chem. Commun. I*, 299–300.
- Henley-Smith, P., Whiting, D. A., Wood, A. F., **1980**. Methods for the construction of linear 1,7-diarylheptanoids; synthesis of di-O-methylcentrolol and precursors (synthetic and biosynthetic) to the meta,meta-bridged biphenyls myricanol and myricanone. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1.*, 614-622.
- Hikino, H., Kiso, Y., Kato, N., Hamada, Y., Shioiri, T., Aiyama, R., Itokawa, H., Kiuchi, F., Sankawa, U., **1985**. Antihepatotoxic actions of gingerols and diarylheptanoids. *J. Ethnopharmacol.*, 14, 31-39.
- Huang, W. G., Li, Y. F., Lu, W., Aisa, H. A., **2006**. Total synthesis of Miltirone. *Chem. Nat. Comp.*, 42, 665-667.
- Huang, W., Li, J., Zhang, W., Zhou, Y., Xie, C., Luo, Y., Li, Y., Wang, J., Li, J., Lu, W., **2006**. Synthesis of miltirone analogues as inhibitors of Cdc25 phosphatases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 1905.
- Ioffe, S. L., Tartakovskii, V. A., Novikov, S. S., **1966**. Selective reduction of aliphatic functional nitro compounds. *Uspekhi Khimii*, 35(1), 43-69.
- Itokawa H, Aiyama R, Ikuta A., **1983**. Synthesis of diarylheptanoids and assessment of their pungency. *Chem Pharm Bull*, 31, 2491-2496.
- Jain R., Amit R., **2005**. Recent advances in new structural classes of anti-tuberculosis agents. *Curr. Med. Chem.*, 12, 1873-1886.
- Jang, D.S., Park, E.J., Hawthorne, M.E., Vigo, J.S., Graham, J.G., Cabieses, F., Santarsiero, B. D., Mesecar, A.D., Fong, H.H. S., Mehta, R.G., Pezzuto, J.M., Kinghorn, A. D., **2002**. Constituents of *Musa x paradisiaca* cultivar with the potential to induce the phase II enzyme, Quinone Reductase. *J. Agric.Food Chem.*, 50, 6330-6334.
- Kamboj, M., Sepkowitz, K. A., **2006**. The Risk of Tuberculosis in patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.*, 42, 1592–1595.

- Kikuzaki, H., Kawai, Y., Nakatani, N., **2001**. 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl radical-scavenging active compounds from greater cardamom (*Amomum subulatum* roxb.). *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 47, 167-171.
- Lammer, P., 1914. Action of organic magnesium compounds upon methyl 2,3-hydroxynaphthoate. 35, 171-188.
- Larock, R.C., **1999**. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1116–1120.
- Li, A. P., Peng, X. S., Gan, Y. H., Pan, Xin F., **2001**. Stereoselective synthesis of (+)-5-dehydrosugiyyl methyl ether. *Chinese Chem. Lett.*, 12(2), 111-112.
- Maryanoff B. E., Reitz A. B., **1989**. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. *Chem. Rev.*, 89, 863-927.
- Miller, L. E., Hanneman, W. W., St. John, W. L., Smeby, R. R., **1954**. The reactivity of the methyl group in 2-methyl-3-nitronaphthalene. *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 296-297.
- Mitchison, D.A., **2005**. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years, , *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171, 699–706.
- Moos, P.J., Edes, K., Mullally, J.E., Fitzpatrick, F.A., **2004**. Curcumin impairs tumor suppressor p53 function in colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 25, 1611–1617.
- Nachega, J.B., Chaisson, R.E., **2003**. Tuberculosis drug resistance: a global threat. *Clin. Infect. Dis.*, 36(Suppl 1), 24-30.
- Pabon, H. J. J., **1964**. Synthesis of curcumin and related compounds. Unilever Res. Lab., Vlaardingen, Neth. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, 83(4), 379-86.
- Paquette L. A., Doehner R. F., **1980**. Synthesis of optically-active triazolinediones and examination of their utility for inducing asymmetry in Diels-Alder cycloaddition reactions. *J. Org. Chem.*, 45, 5105-5113.
- Roy, S. C., Guin, C., Rana K. K., and Maiti G., **2001**. An efficient chemo and regioselective oxidative nuclear bromination of activated aromatic compounds using lithium bromide and ceric ammonium nitrate, *Tetrahedron Lett.*, 42, 6941–6942.
- Rylander, P.N., **1985**. *Hydrogenation Methods*, Academic Press, NY, 104–116.
- Sakakibara, M., Mori, K., Matsui, M., **1972**. Synthesis of 1,7-diphenyl-1,3-heptadiene 5-one, one of the component in the fresh catkin of *Alnus pendula*. *Agric. Biol. Chem.* 36(10), 1825-1827.
- Schlosser, M., Schaub, B., **1982**. For a convenient method of doing this that results in high yields, *Chimia*, 36, 396.
- Sengupta, S. K., Biswas, R. N., Bhattacharyya, B. K., **1959**. Friedel-Crafts Reaction. IV. Synthesis of 7-isopropyl-3-oxo-6-methoxy-1,2,3,9,10,10a-hexahydrophenanthrene., *J. Indian Chem. Soc.*, 36, 659-68.
- Shah, N.S., Wright, A., Bai, G.H., Barrera, L., Boulahbal, F., Martín-Casabona, N., Drobniowski, F., Gilpin, C., Havelková, M., Lepe, R., Lumb, R., Metchock, B., Portaels, F., Rodrigues, M.F., Rüsck-Gerdes, S. A., Vincent, V., Laserson, C. Wells, J., Cegielski P., **2007**. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.*, 13, 380-387.
- Standley, P.; Williams, L. **1973**. *Labiatae*. *Fieldiana Bot.*, 24, 237-317.
- Steinegger, E., Hansel, R., **1988**. *Lehrbuch der Pharmakognosie*, 4th ed.; Springer-

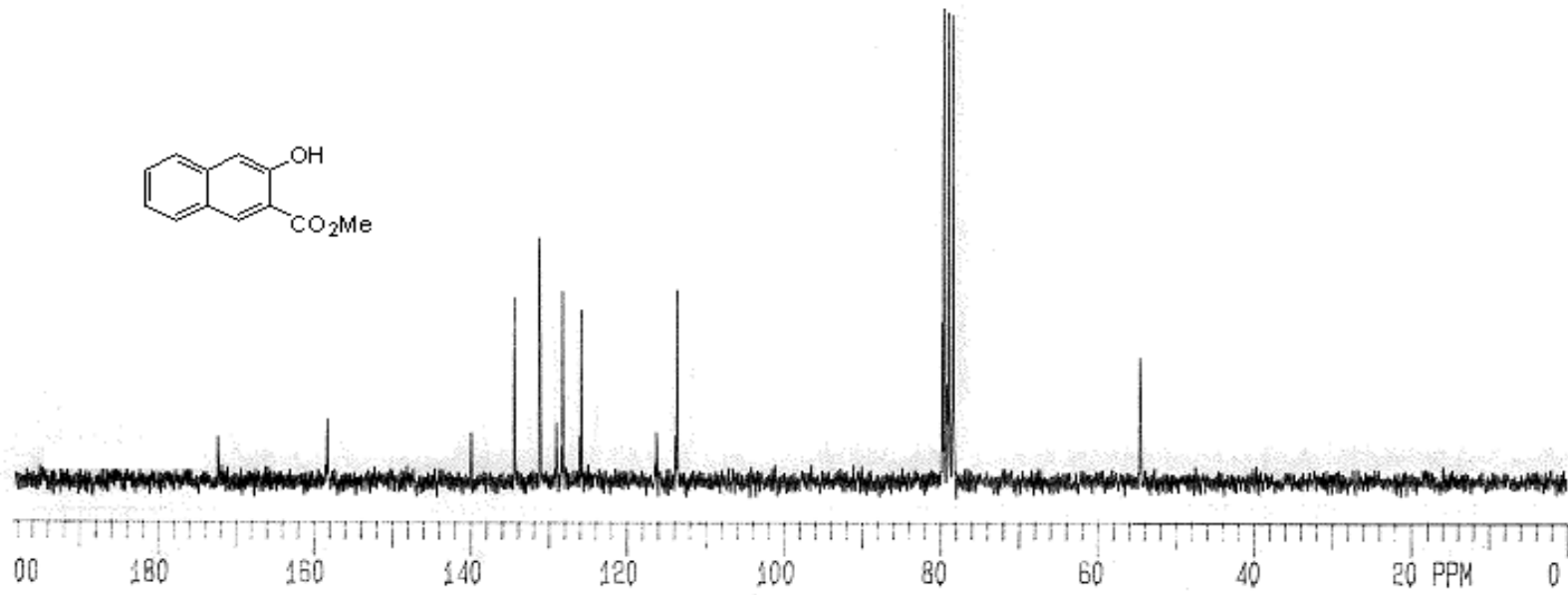
Verlag: Berlin,; pp 343-345.

- Tae, E. L., Lee, S. H., Lee, J. K., Yoo, S. S., Kang, E. J., Yoon, K. B., **2005**. A strategy to increase the efficiency of the dye-sensitized TiO₂ solar cells operated by photoexcitation of dye-to-TiO₂ charge-transfer bands. *J. Phys. Chem. B*, 109, 22513–22522.
- Tanaka, H., Kato, I., Ito, K., **1987**. Total synthesis of neolignans, Americanin A and Isoamericanin A. *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 3603–3608.
- Topcu, G., Altiner, E. N., Gozcu, S., Halfon, B., Aydogmus, Z., Pezzuto, J. M., Zhou, B., Kingston, D. G. I., **2003**. Studies on Di- and triterpenoids from *Salvia staminea* with cytotoxic activity. *Planta Medica*, 69(5), 464-467.
- Topcu G., **2006**. Bioactive triterpenoids from *Salvia* species. *J. of Nat. Prod.*, 69(3), 482-487.
- Ulubelen, A., Topcu, G., Johansson, C.B., **1997**. Norditerpenoids and diterpenoids from *Salvia Multicaulis* with antituberculous activity, *J. Nat. Prod.*, 60, 1275-1280.
- Ulubelen, A., Topcu, G., Johansson C.B., **1997**. Norditerpenoids and diterpenoids from *Salvia multicaulis* with antituberculous activity. *J. Nat. Prod.*, (60), 1275-1280.
- Ulubelen, A., **2003**. Cardioactive and antibacterial terpenoids from some *Salvia* species. *Phytochemistry*, 64, 395-399.
- Van Dyck, S. M. O., Lemiere, G. L. F., Jonckers, T. H. M., Dommissie, R., **2000**. Synthesis of 4-O-methylcedrusin: Selective protection of catechols with diphenyl carbonate. *Molecules*, 5, 153–161.
- Venkateswarlu, M., Ramachandra, M. S., Rambabu, M. S., Subbaraju, G. V., **2001**. Synthesis of gingerenone-A and hirsutenone. *Indian J. Chem.*, 40(B), 495-497.
- Walker, D., Hiebert, J. D., **1966**. 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone and its reaction. *Chem. Rev.*, 153-195.
- World Health Organisation. The Global MDR-TB & XDR-TB Response Plan **2007–2008**. http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/who_htm_tb_2007.387_eng.pdf
12.09.2009 tarihli çevrimiçi erişim.
- Wu, G., Huang, M.S., Richards, M., Poirer, M., Wen, X., Draper, R.W., **2003**. Novel ZnX₂-modulated Pd/C and Pt/C catalysts for chemoselective hydrogenation and hydrogenolysis of halogen-substituted nitroarenes, alkenes, benzyl ethers, and aromatic ketones *Synthesis*, 1657.
- Yang, Y., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K., Tai, T., Nunoura, Y., Watanabe, K., **1999**. Anti-emetic principles of *Alpinia katsumadai* Hayata. *Nat. Prod. Sci.*, 5, 20-24.
- Yang, Y., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K., Kondo, S., Watanabe, K., **2002**. Structure-antiemetic-activity of some diarylheptanoids and their analogues. *Phytomedicine*, 9, 146–152.
- Yardley J.P., Fletcher H., **1976**. Introduction of methoxymethyl ether protecting group III. *Synthesis*, 244.
- Yu, W., Hu, X., Tokuda, S., **2000**. Novel medicine for antianaphylaxis, anti-asthma and anti-inflammatory agent. JP Patent 1995–322865; *Chem. Abstr.*, 132, 105480.

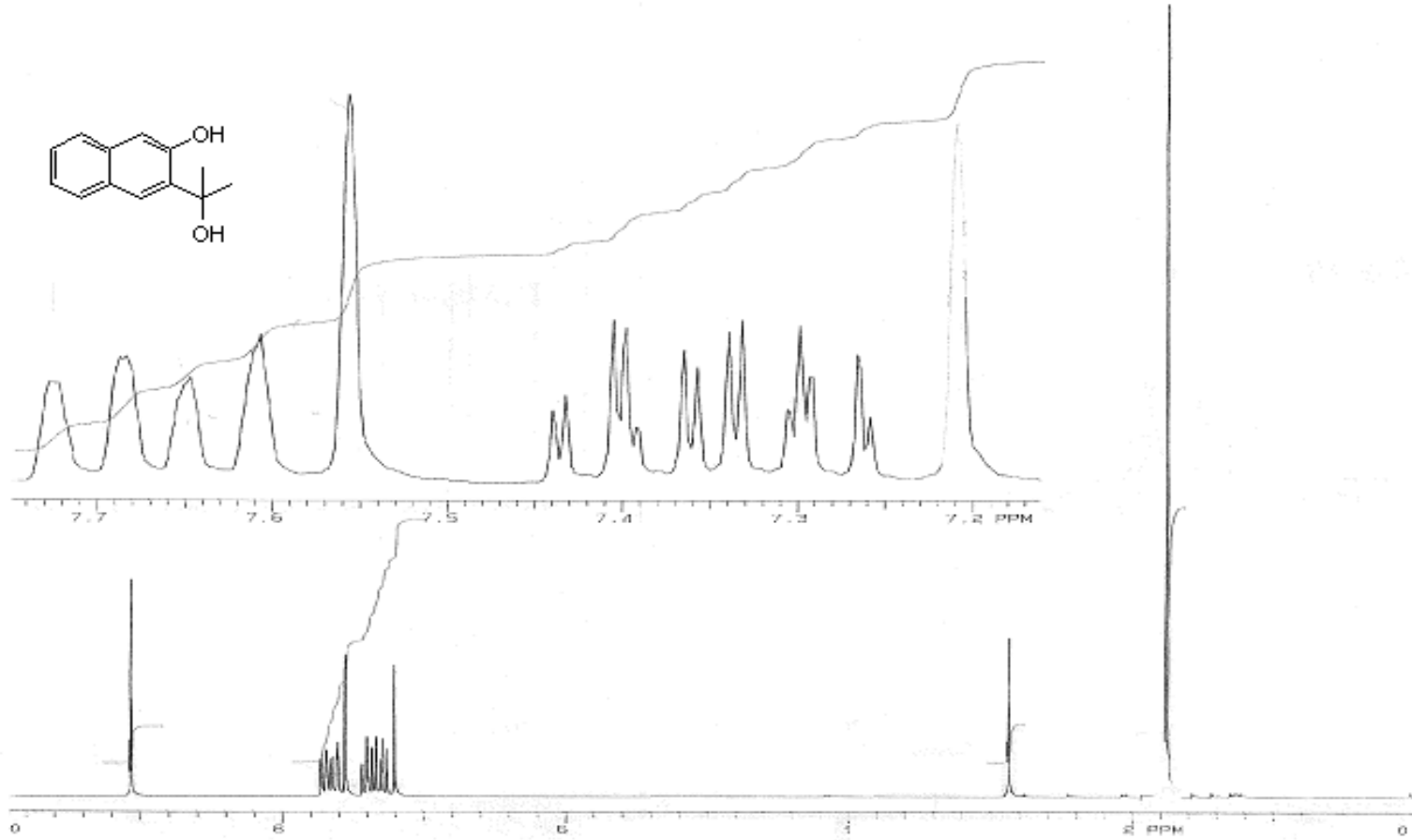
EKLER

EK 1. ^1H -NMR Spektrumları ve ^{13}C -NMR Spektrumları

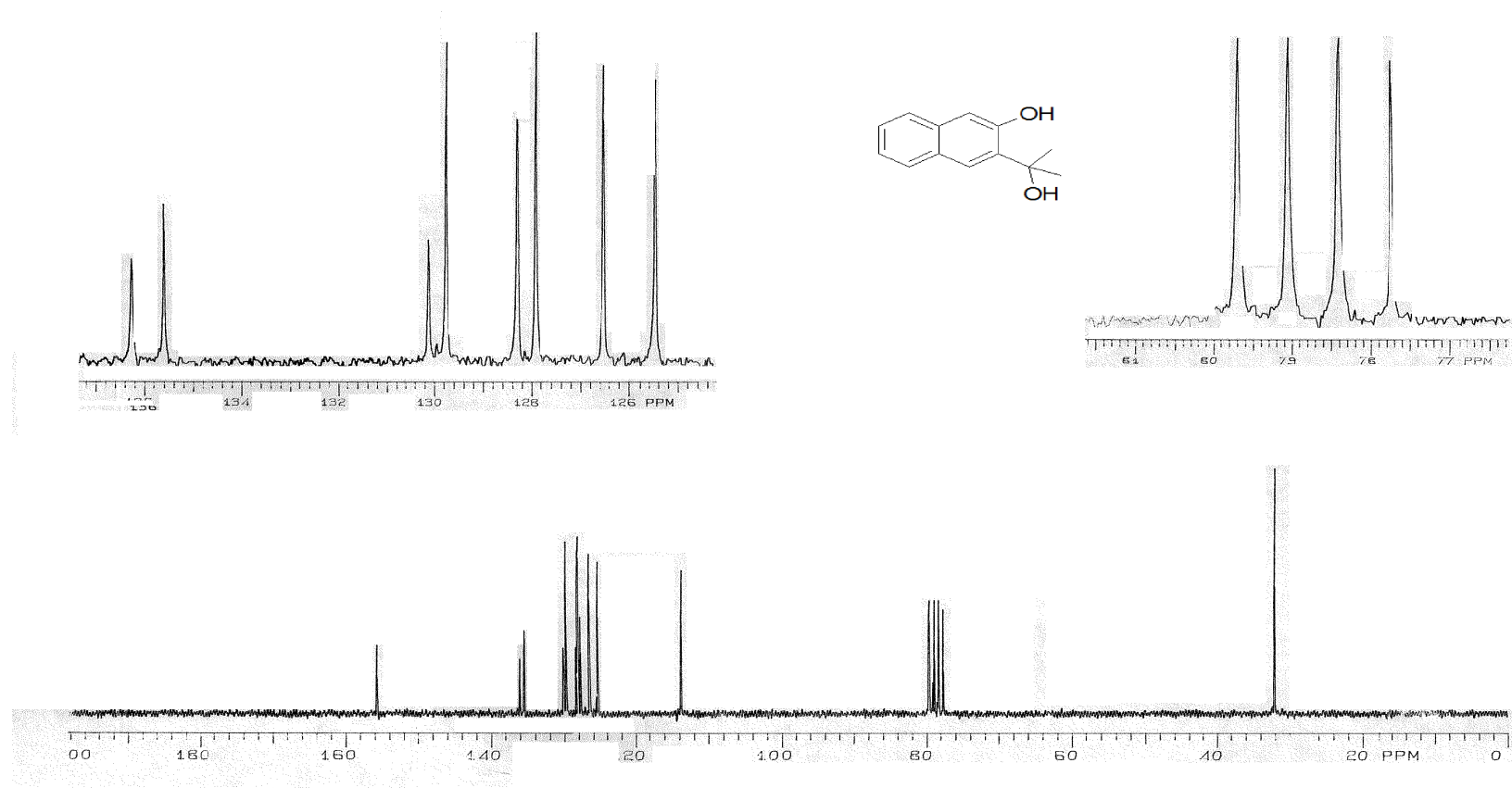
EK.1. Şekil 1. Metil 3-hidroksi-2-naftoat (**108**)'in 200 MHz ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3)



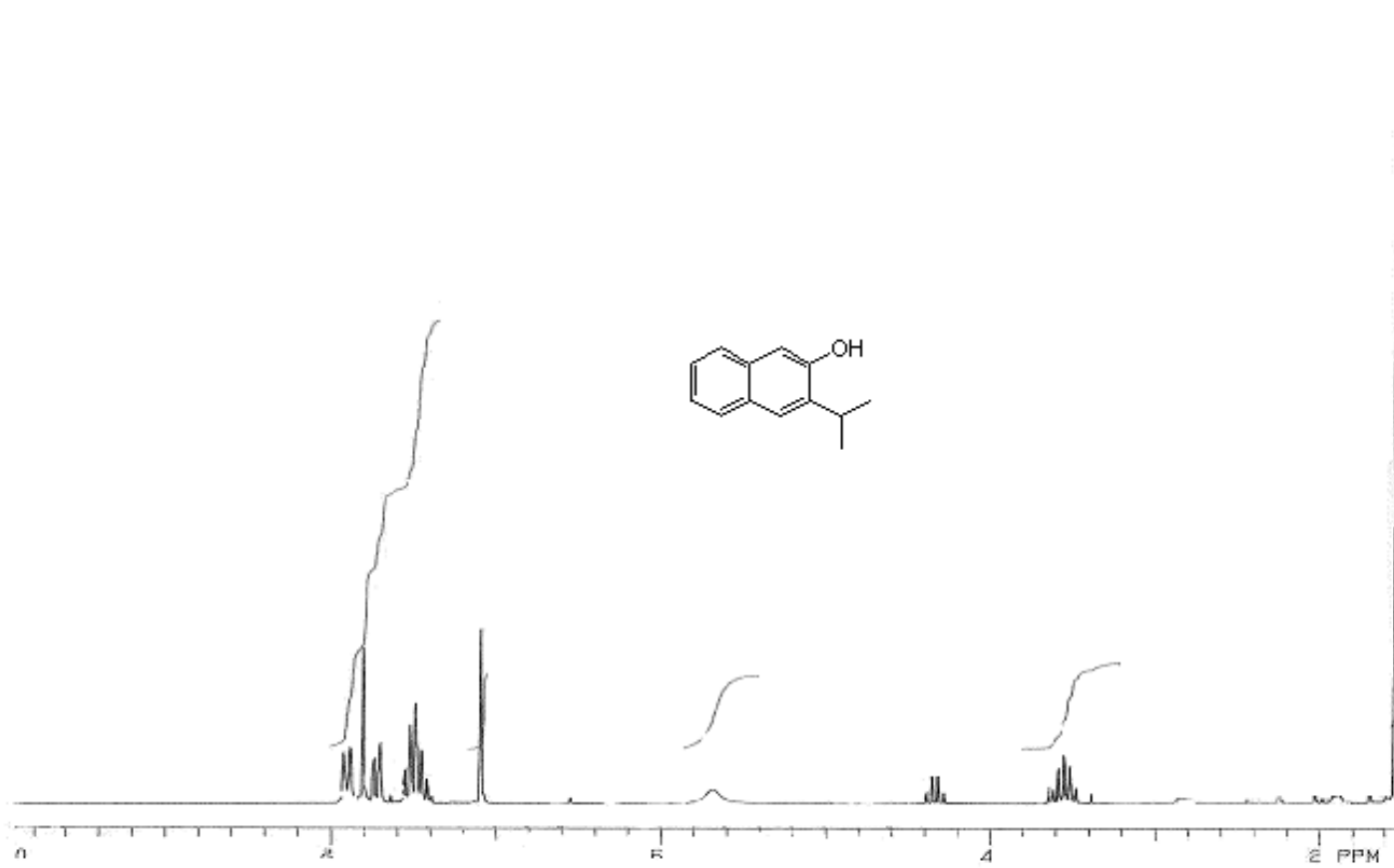
EK.1. Şekil 2. Metil 3-hidroksi-2-naftoat (**108**)'in 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



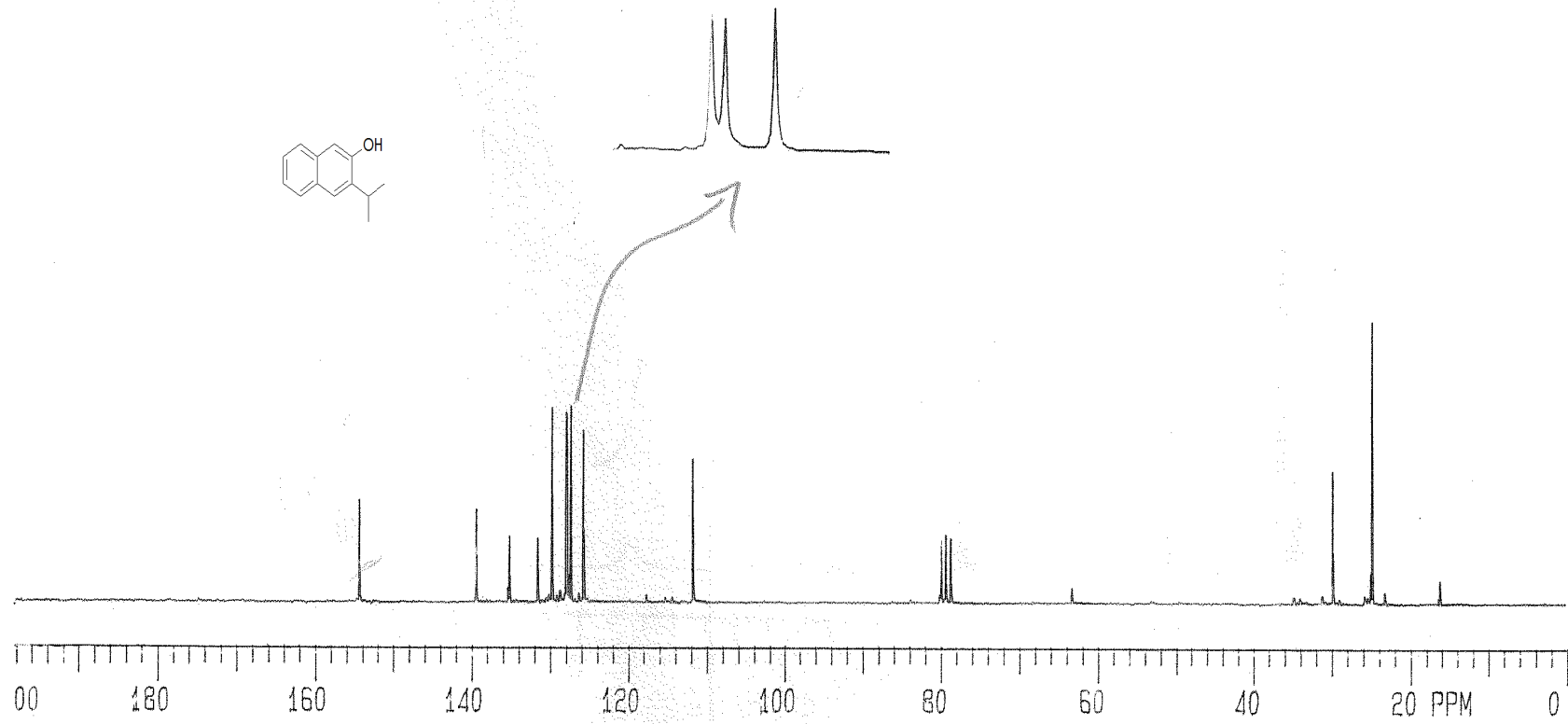
EK.1. Şekil 3. 3-(2-Hidroksiopropan-2-il)naftalen-2-ol (**109**)'un 200 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



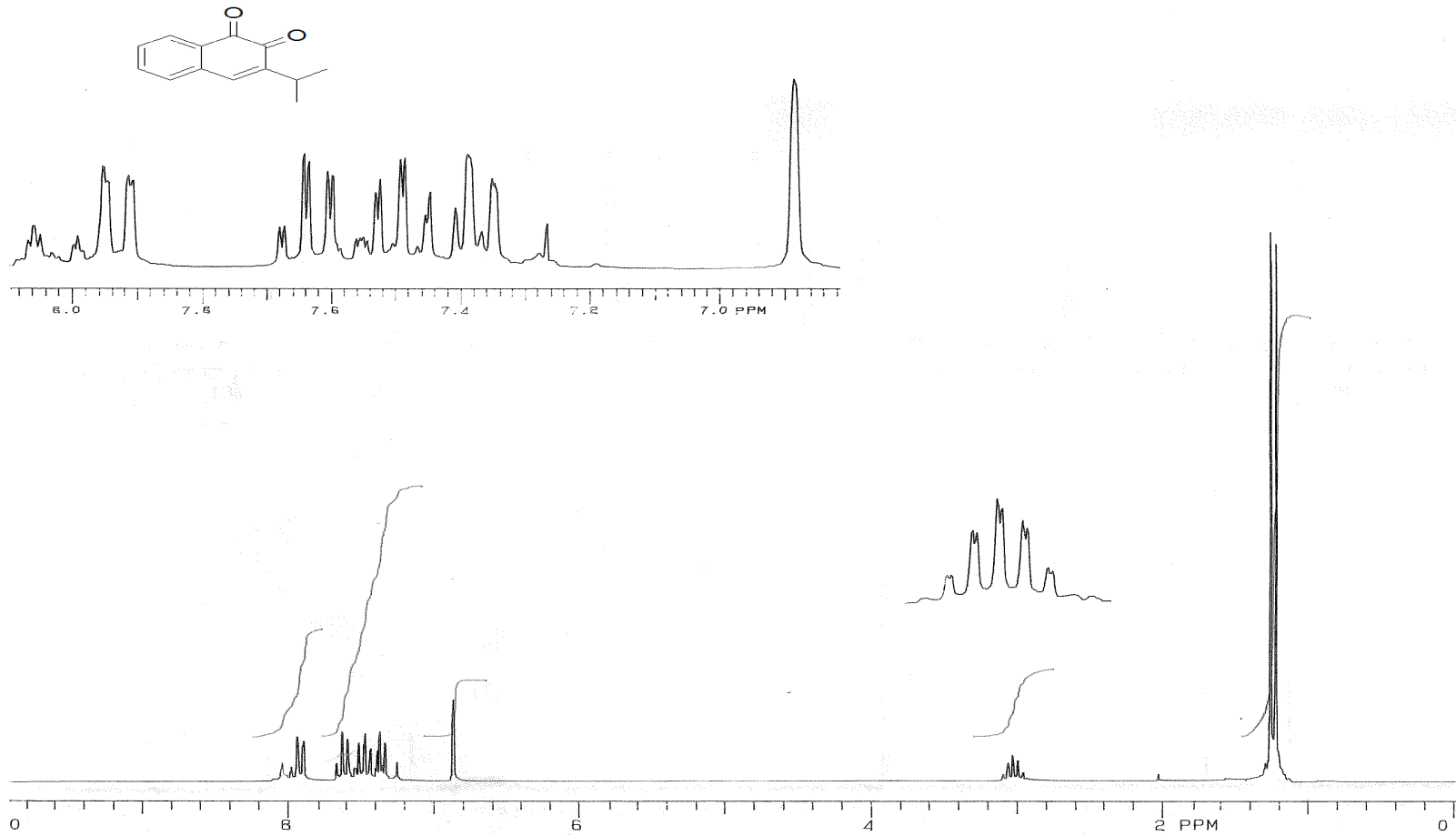
EK.1. Şekil 4. 3-(2-Hidroksipropan-2-il)naftalen-2-ol (**109**)'un 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



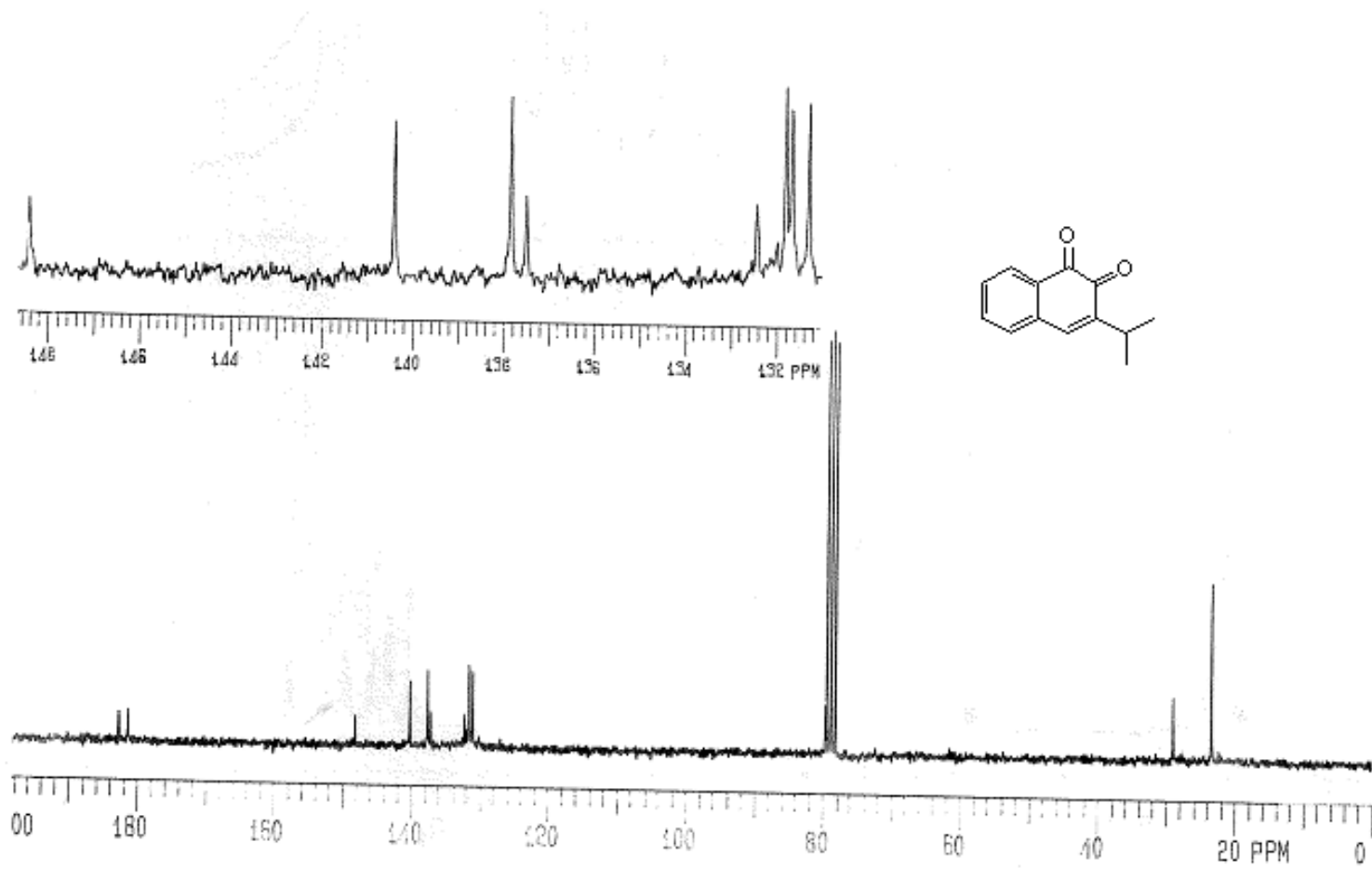
EK.1. Şekil 5. 3- izopropilnaftalen-2-ol (**11**)'in 200 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



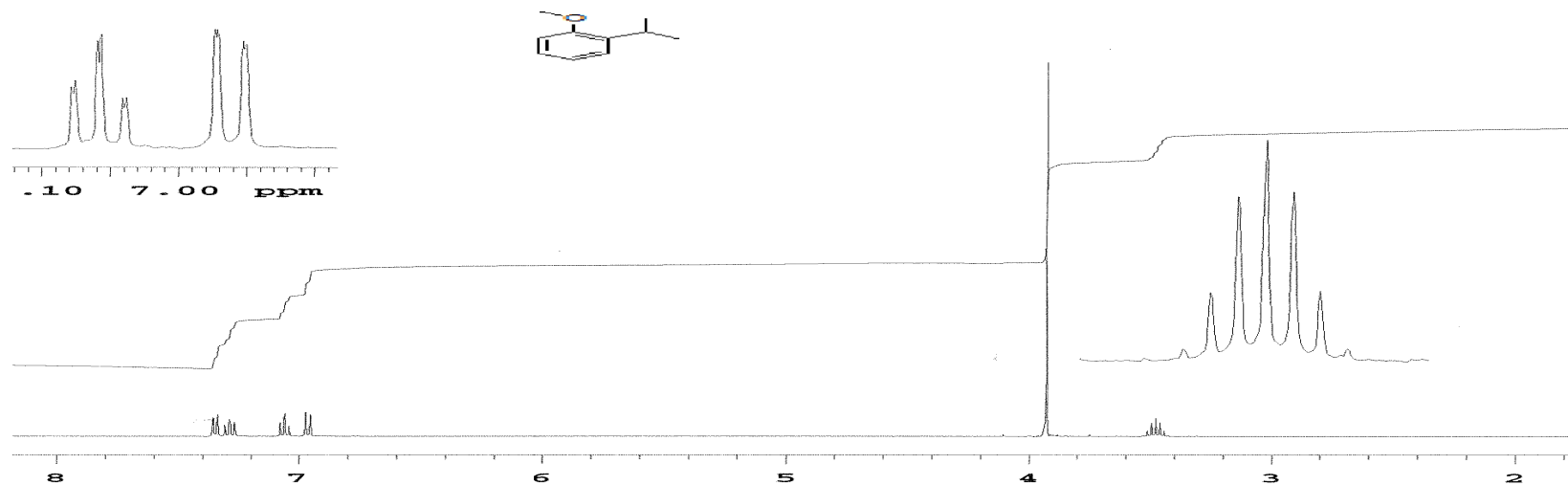
EK.1. Şekil 6. 3- izopropilnaftalen-2-ol (11)'in 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



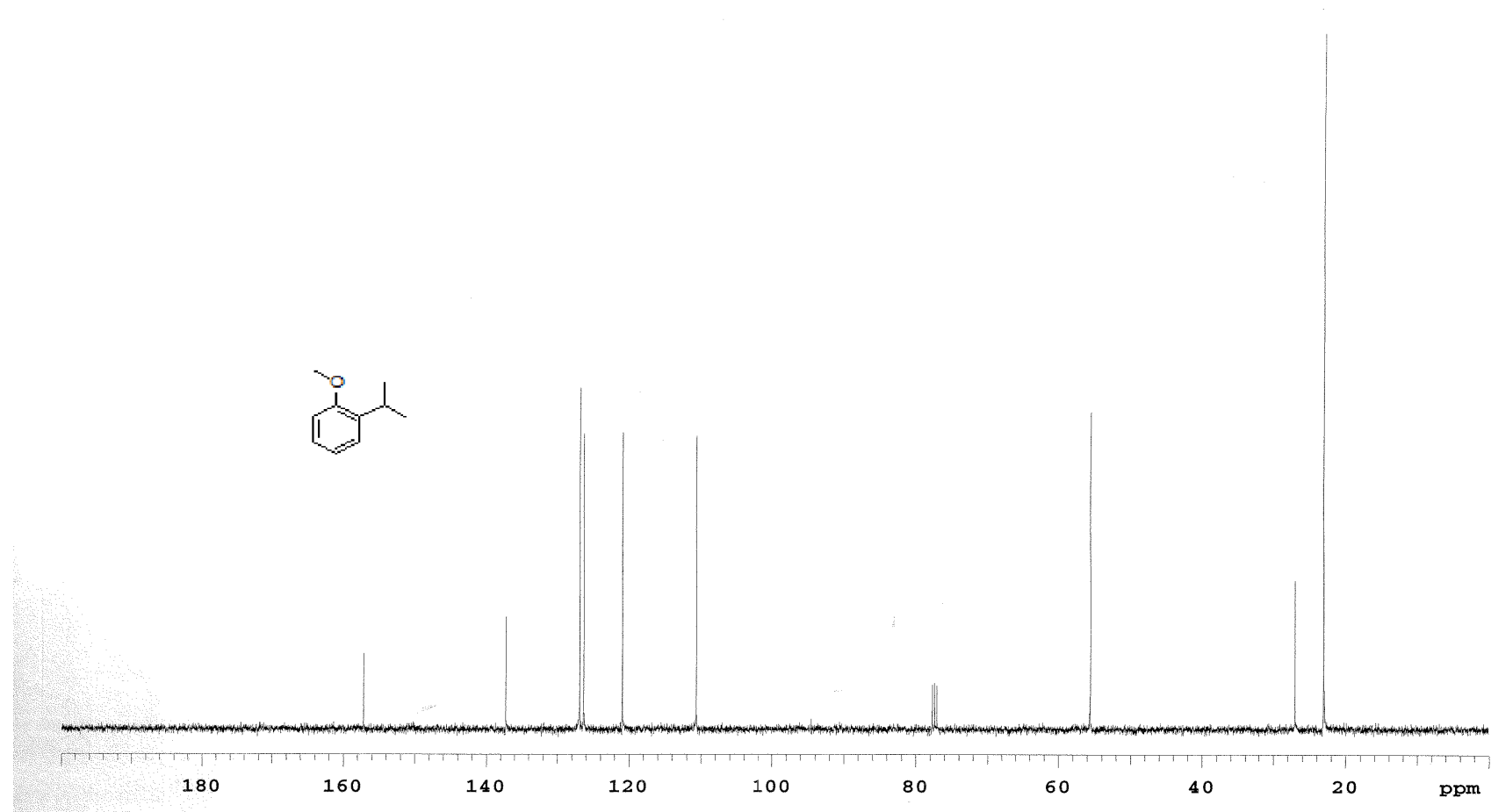
EK.1. Şekil 7. 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (9)'un 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



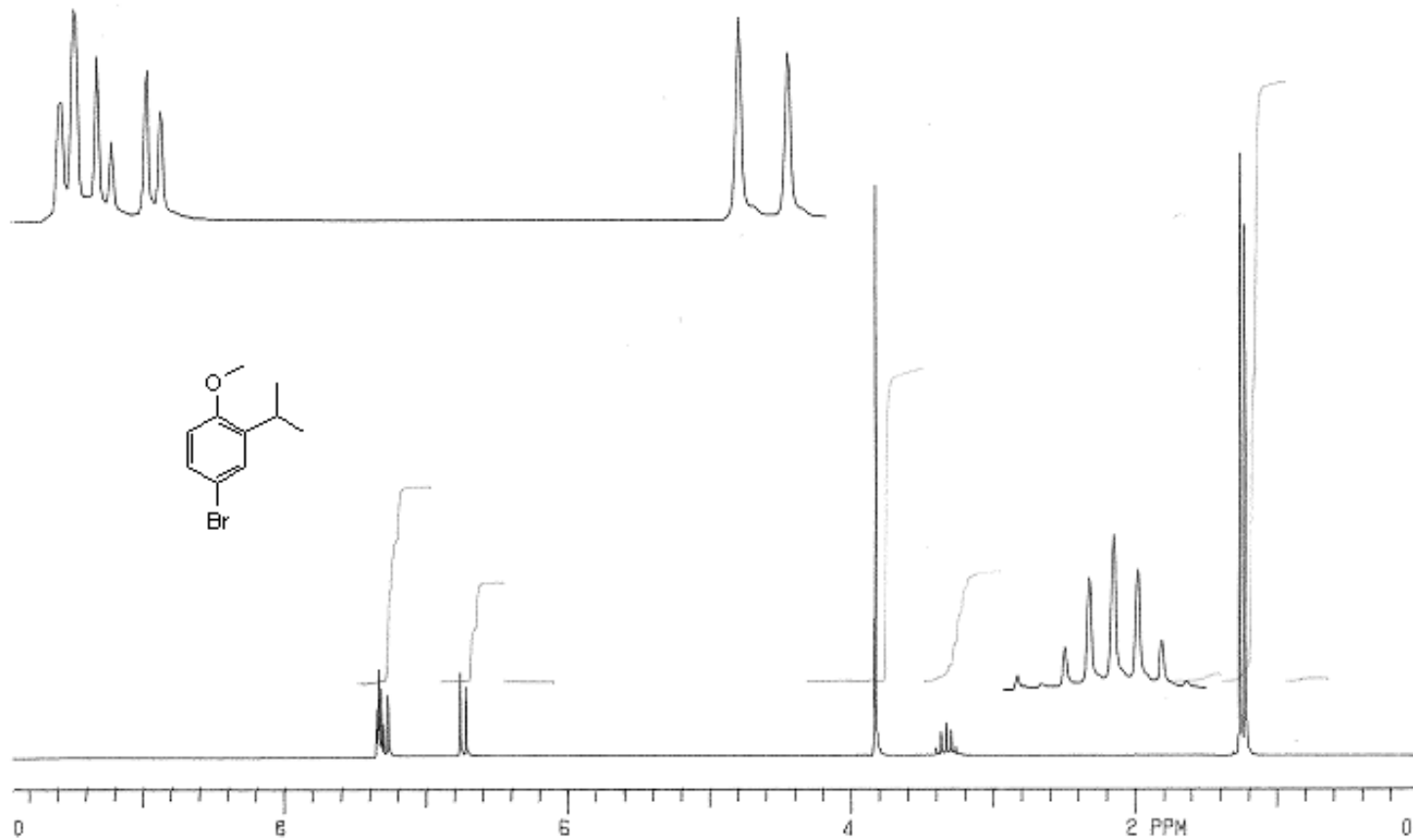
EK.1. Şekil 8. 3-izopropilnaftalen-1,2-dion (9)'un 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



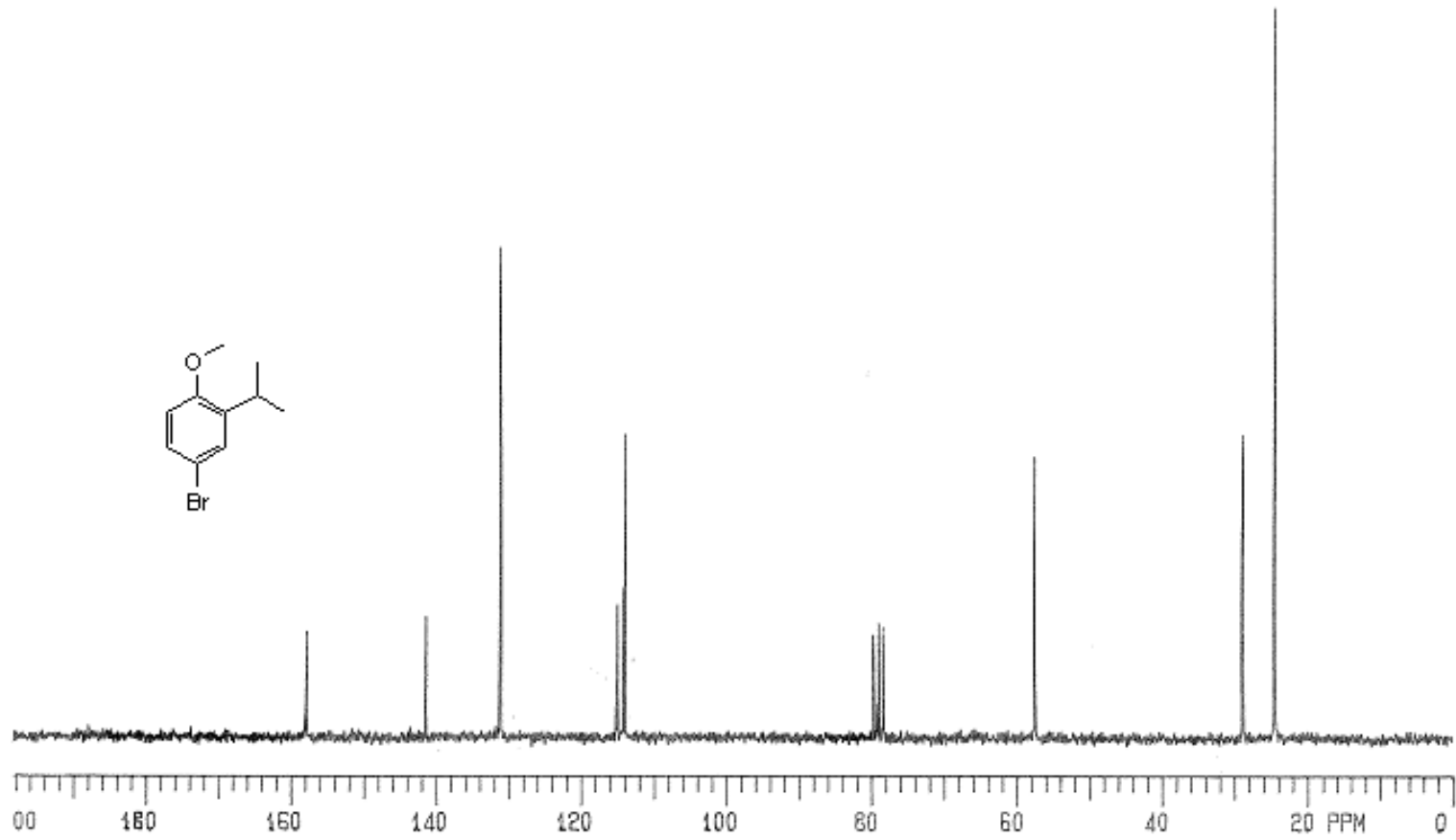
EK.1. Şekil 9. 2-izopropilanisol (**40**)'in 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



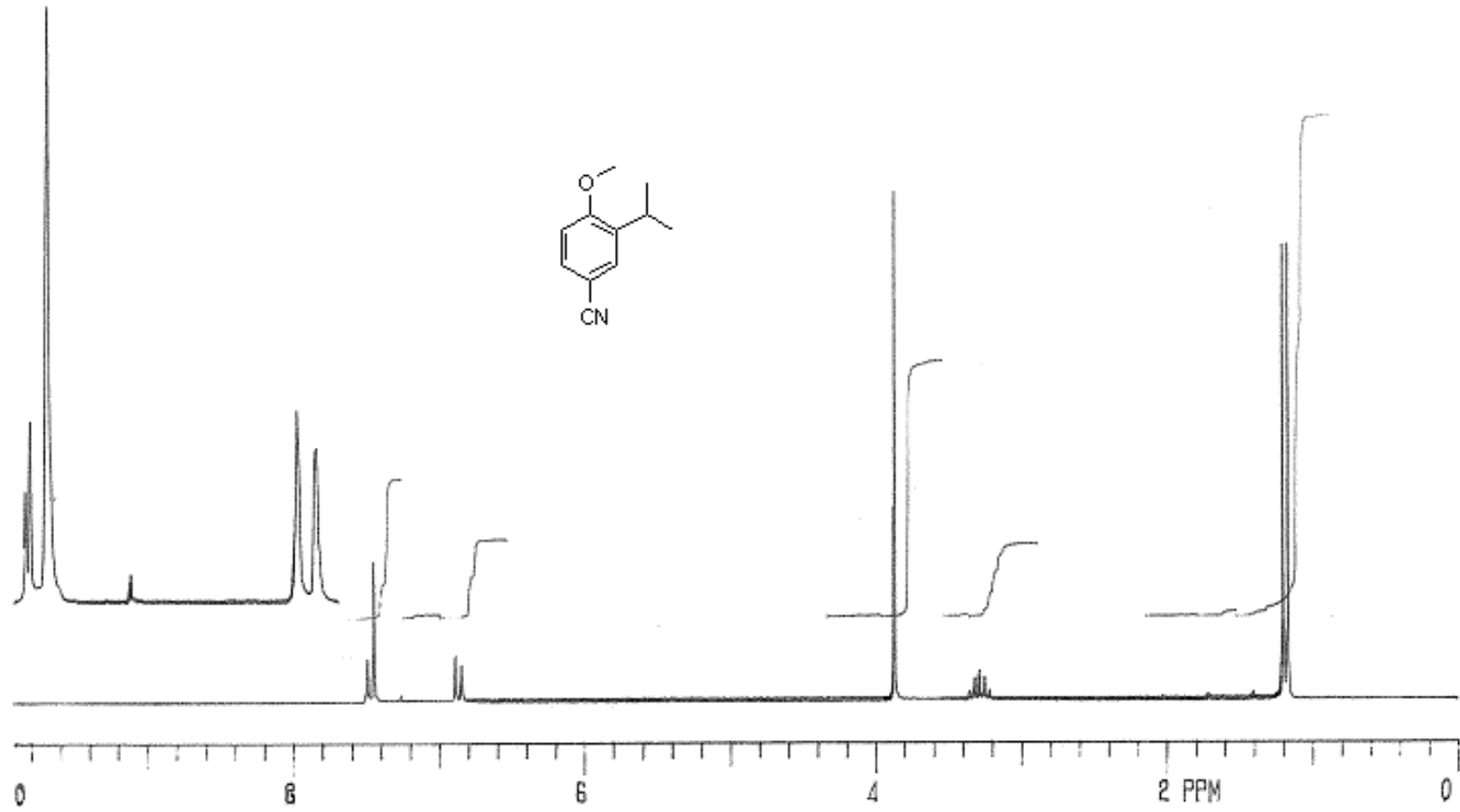
EK.1. Şekil 10. 2-izopropilanisol (**40**)'ın 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



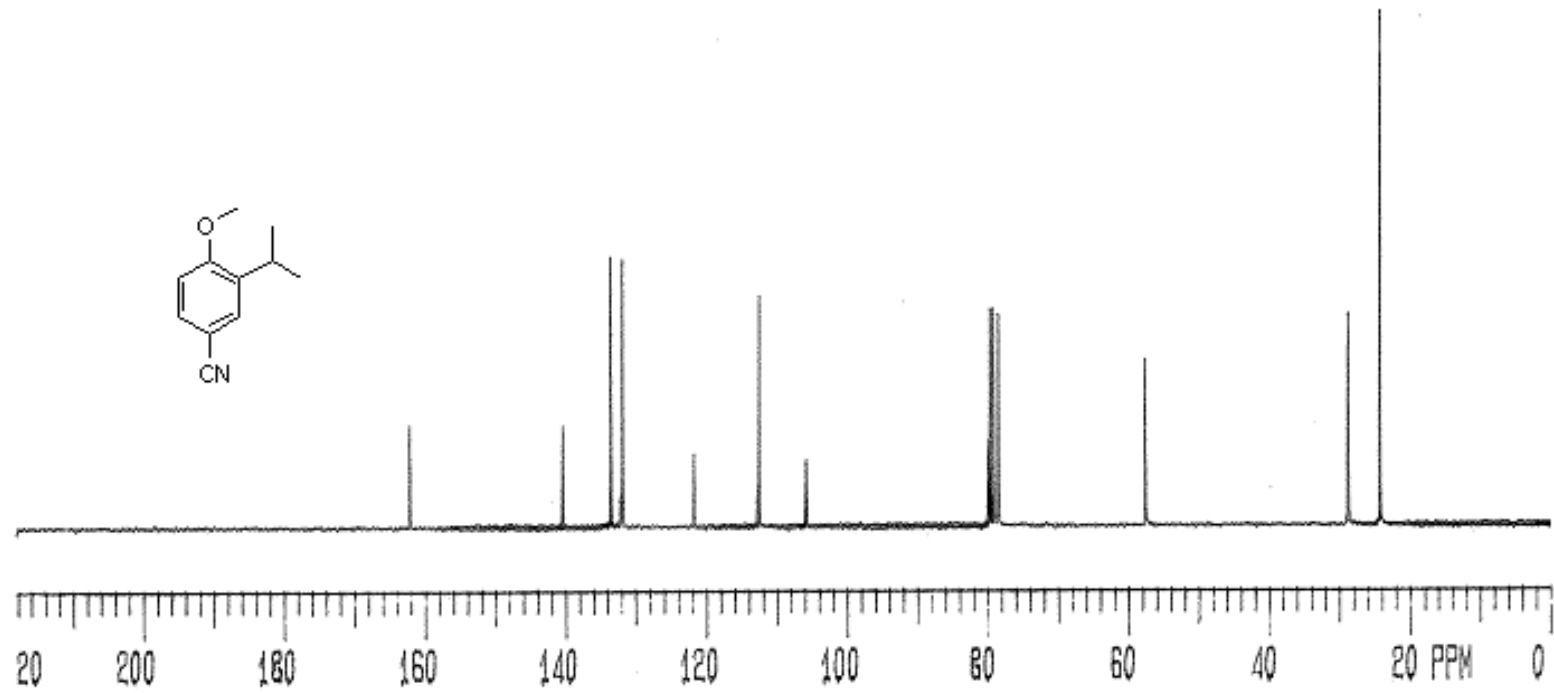
EK.1. Şekil 11. 4-Brom-2-izopropilanisol (110)'nun 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



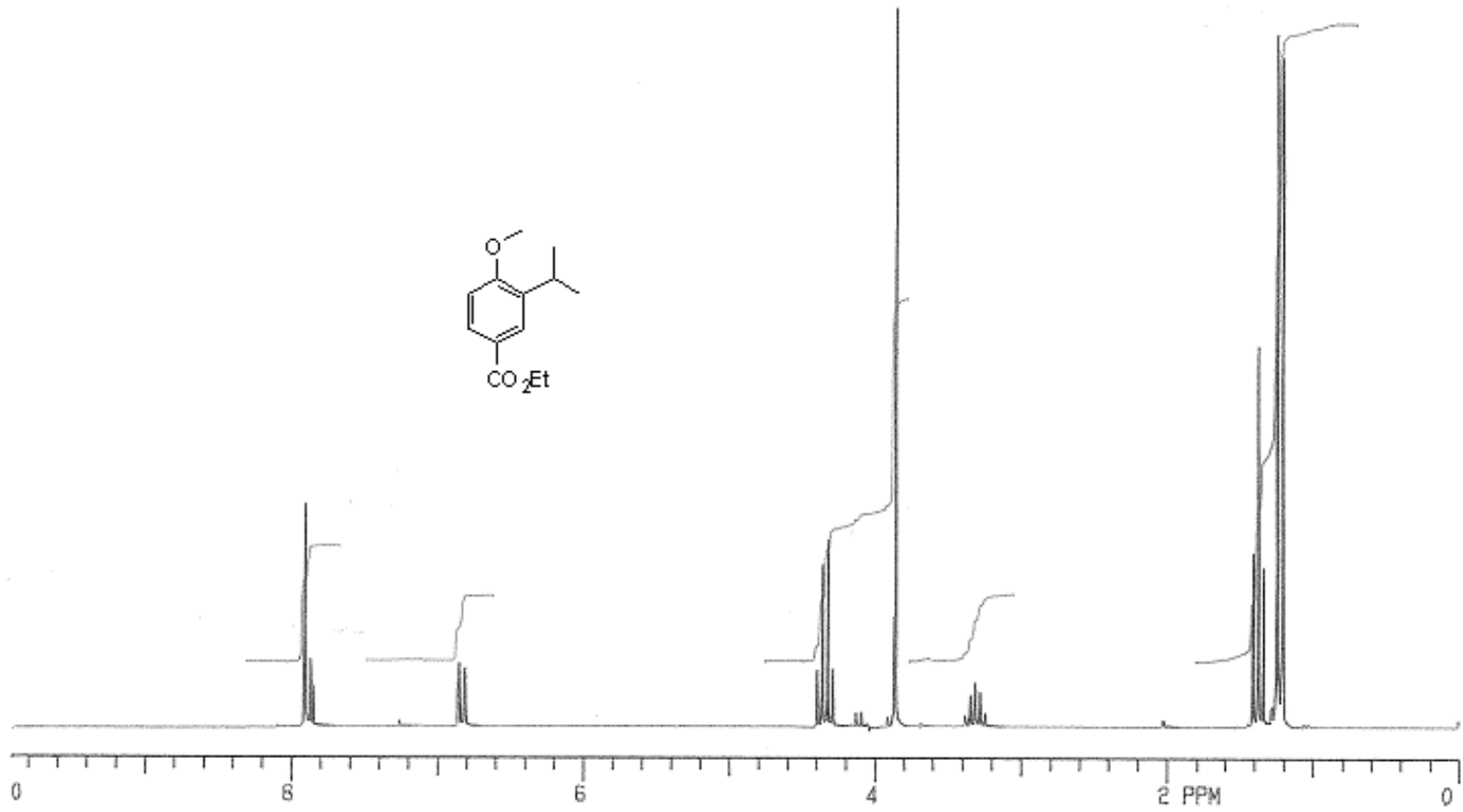
EK.1. Şekil 12. 4-Brom-2-izopropilanisol (**110**)'nun 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



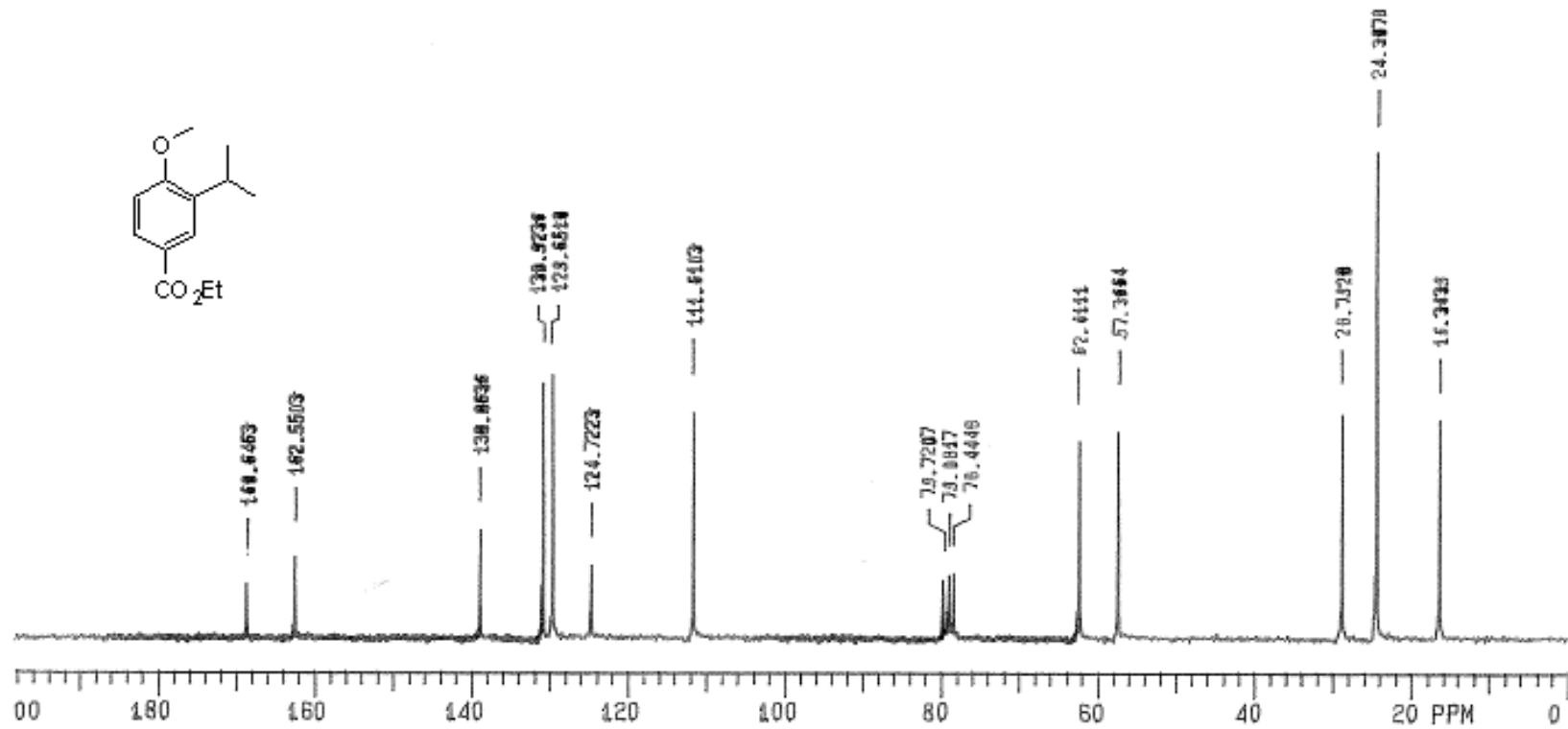
EK.1. Sekil 13. 3-izopropil-4-metoksibenzonitril (**111**)'in 200 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



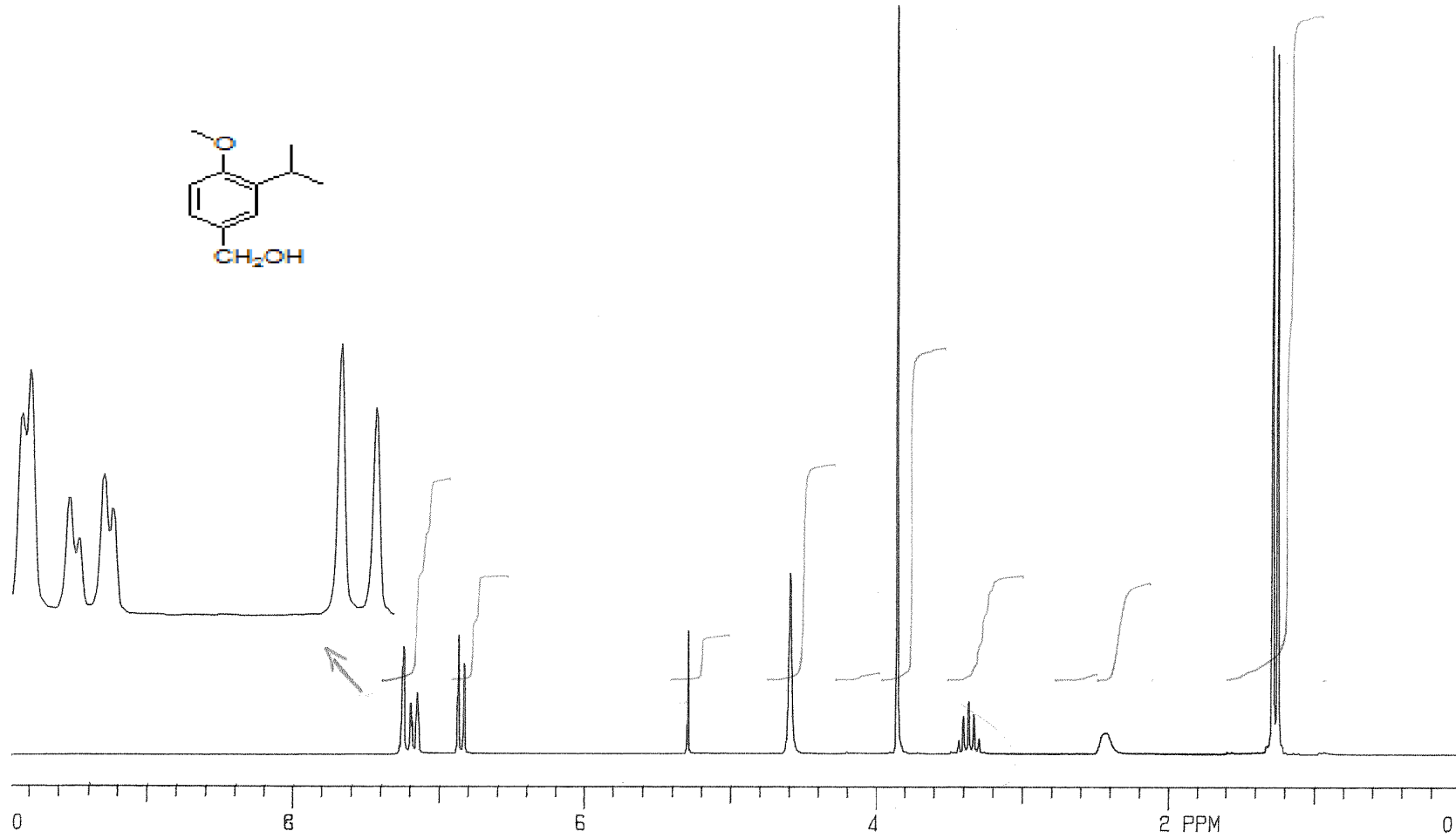
EK.1. Şekil 14. 3-izopropil-4-metoksibenzonitril (**111**)'in 50 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



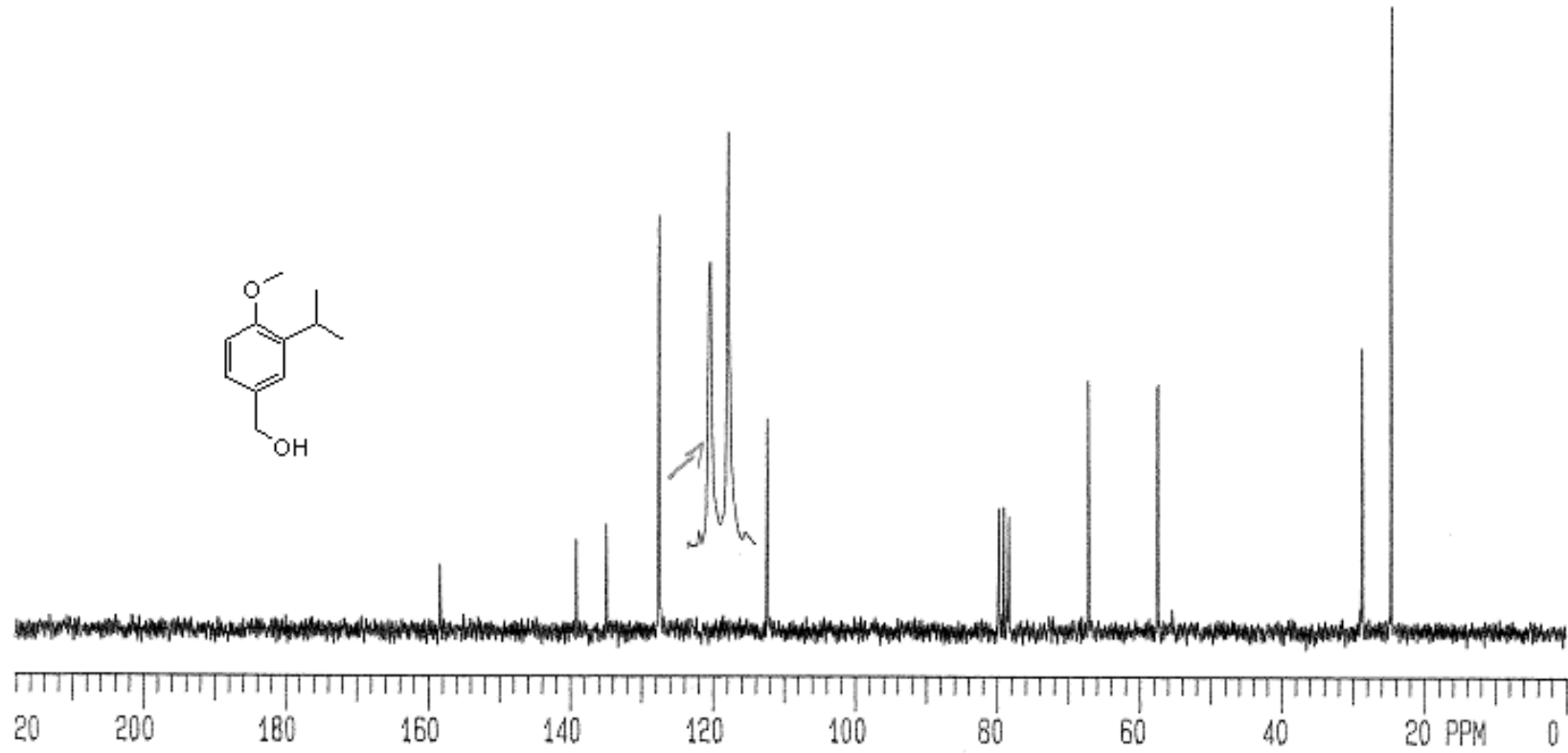
EK.1. Şekil 15. Etil 3-izopropil–4-metoksibenzoat (112)’nin 200 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



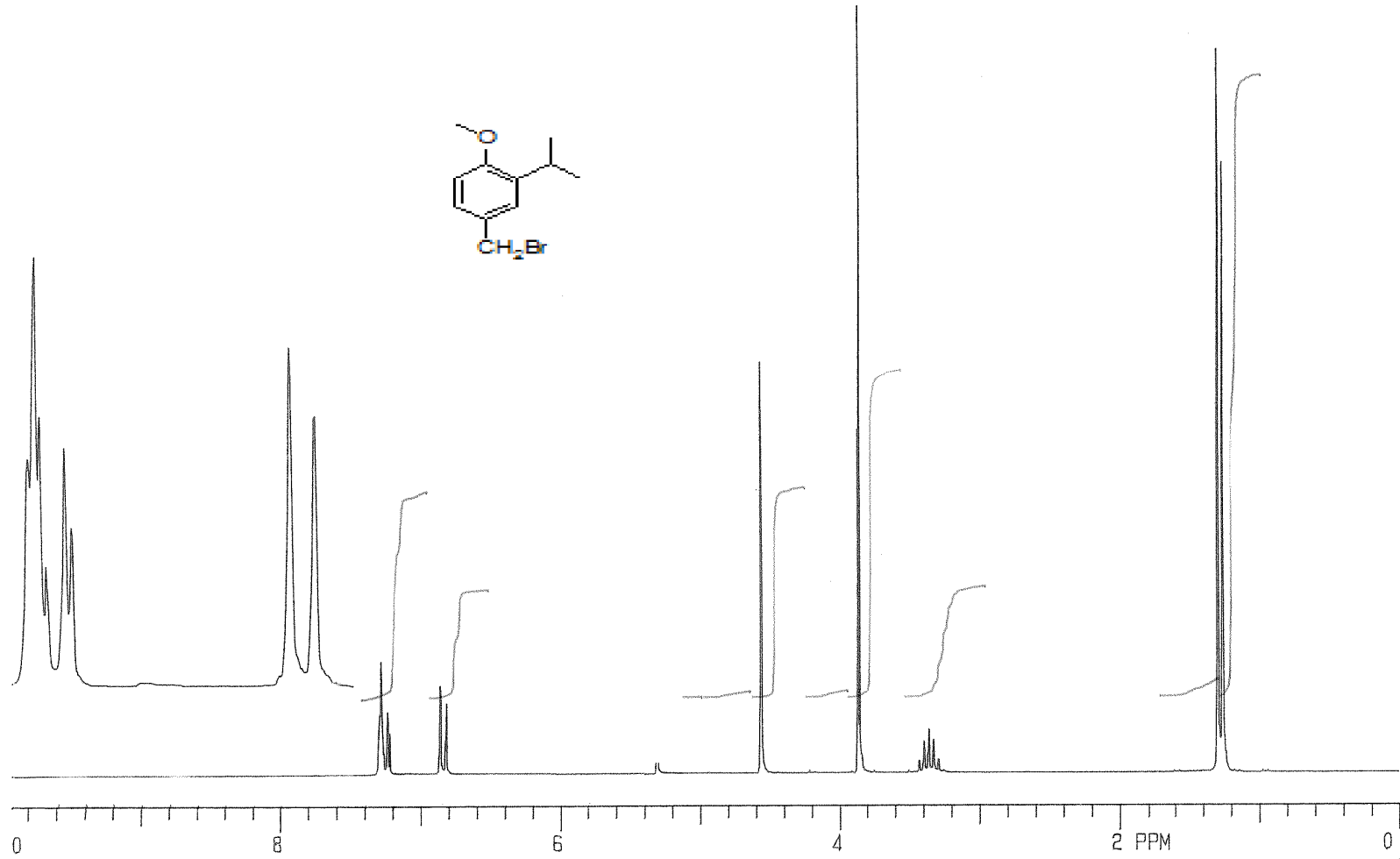
EK.1. Şekil 16. Etil 3-izopropil-4-metoksibenzoat (112)'nin 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



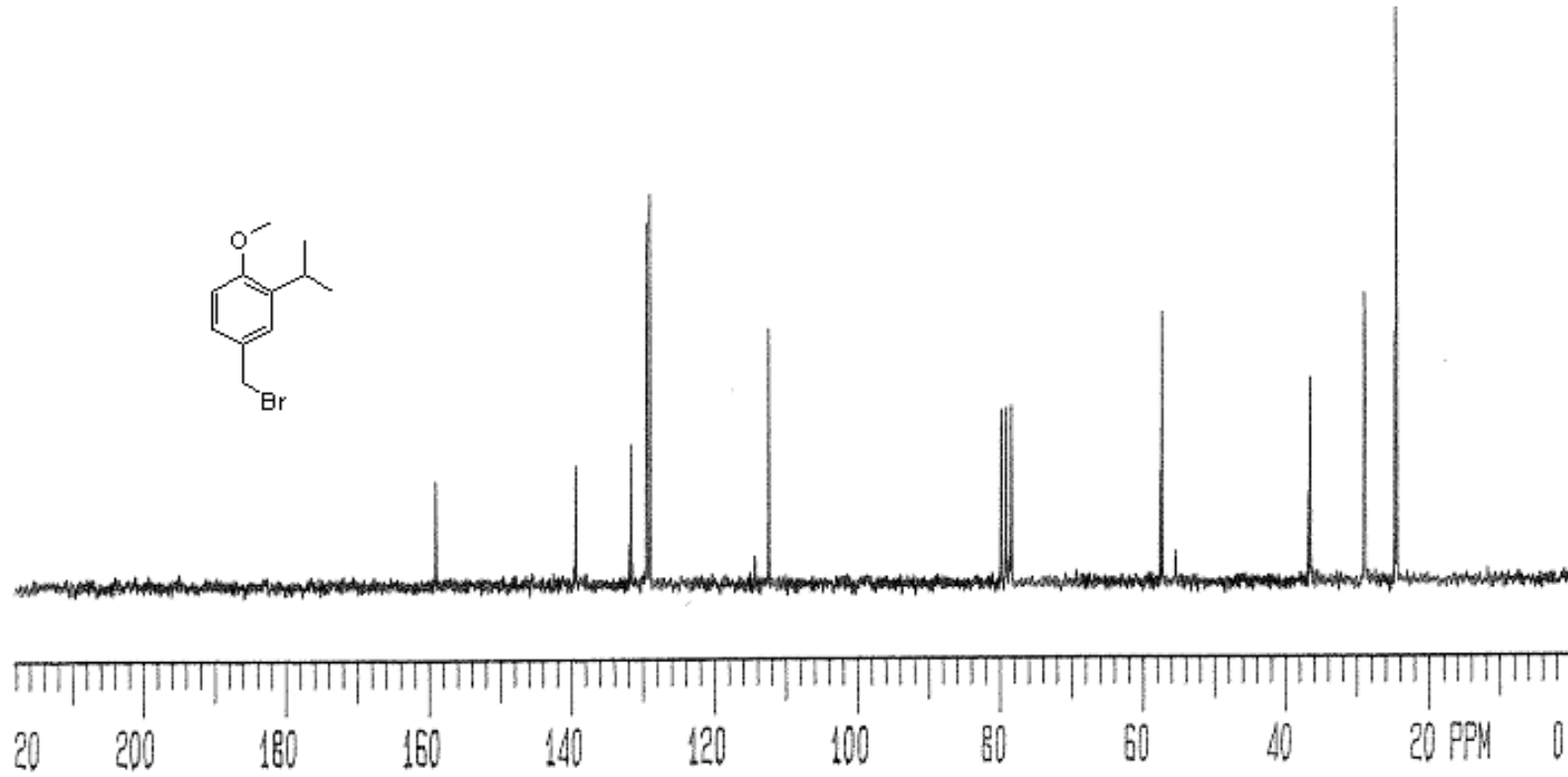
EK.1. Şekil 17. 3-izopropil-4-metoksi-benzil alkol (113)'ün 200 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



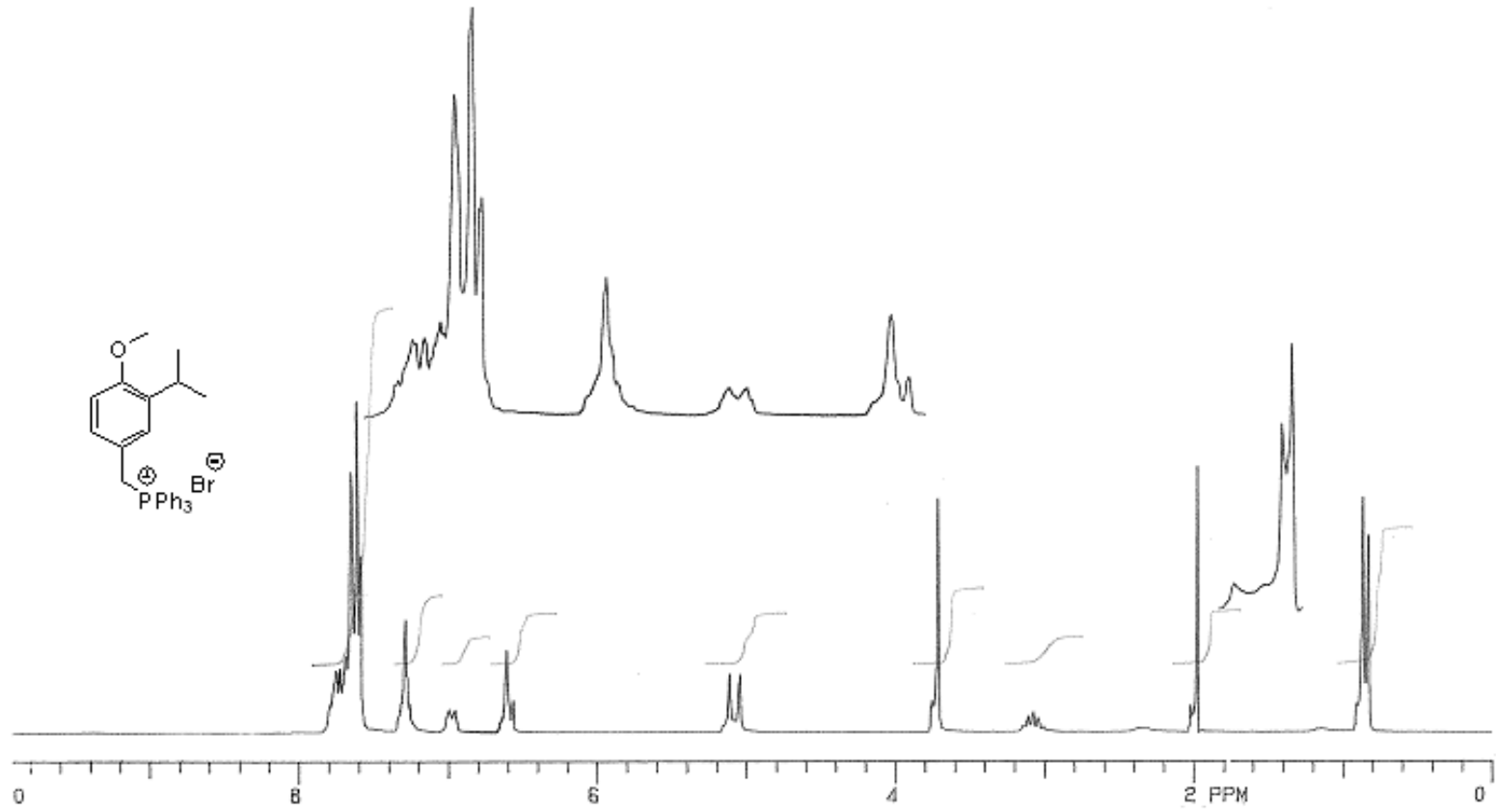
EK.1. Sekil 18. 3-izopropil-4-metoksi-benzil alkol (**113**)'ün 50 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



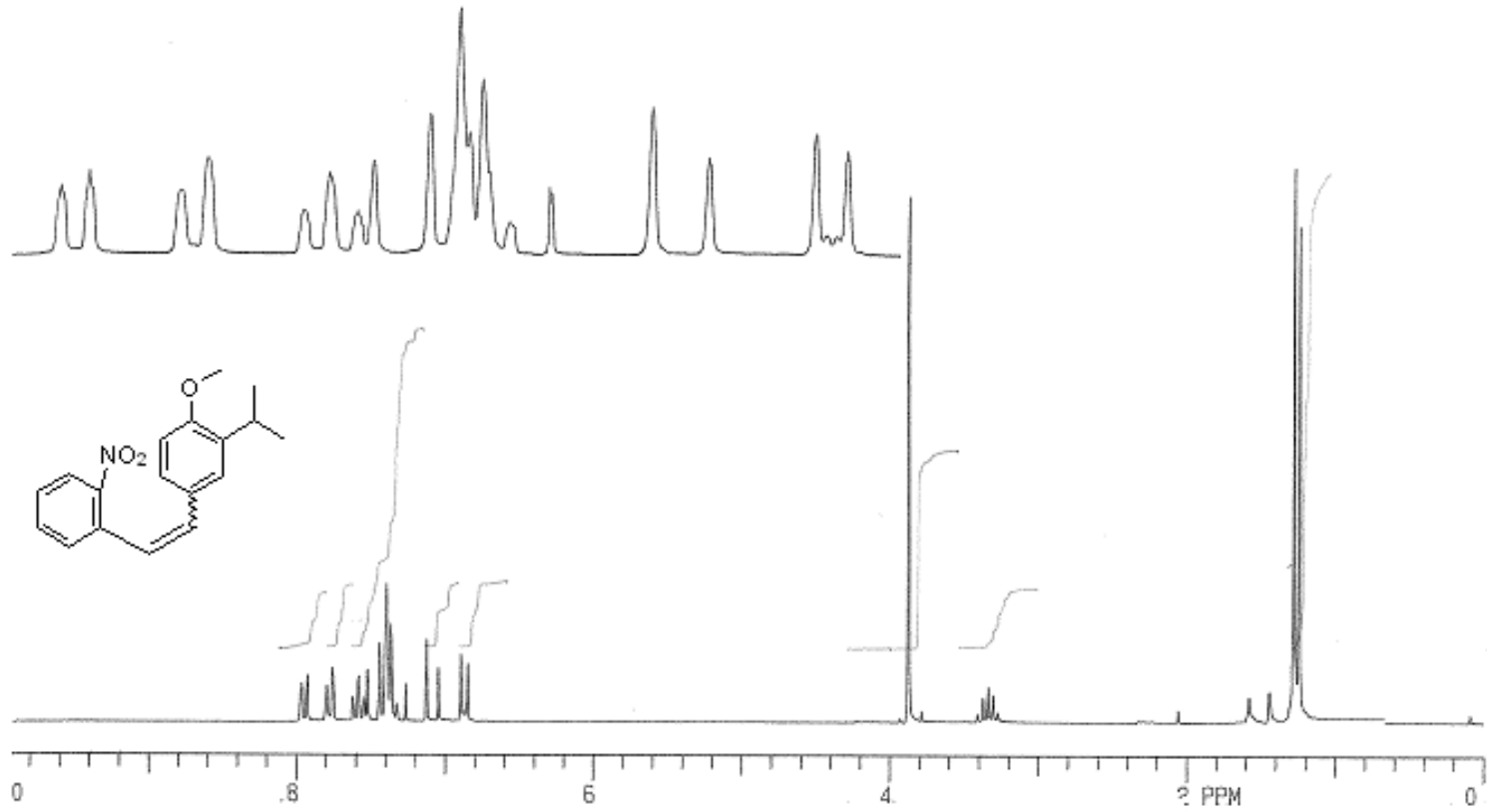
EK.1. Şekil 19. 3-izopropil-4-metoksi benzil bromür (114)'ün 200 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



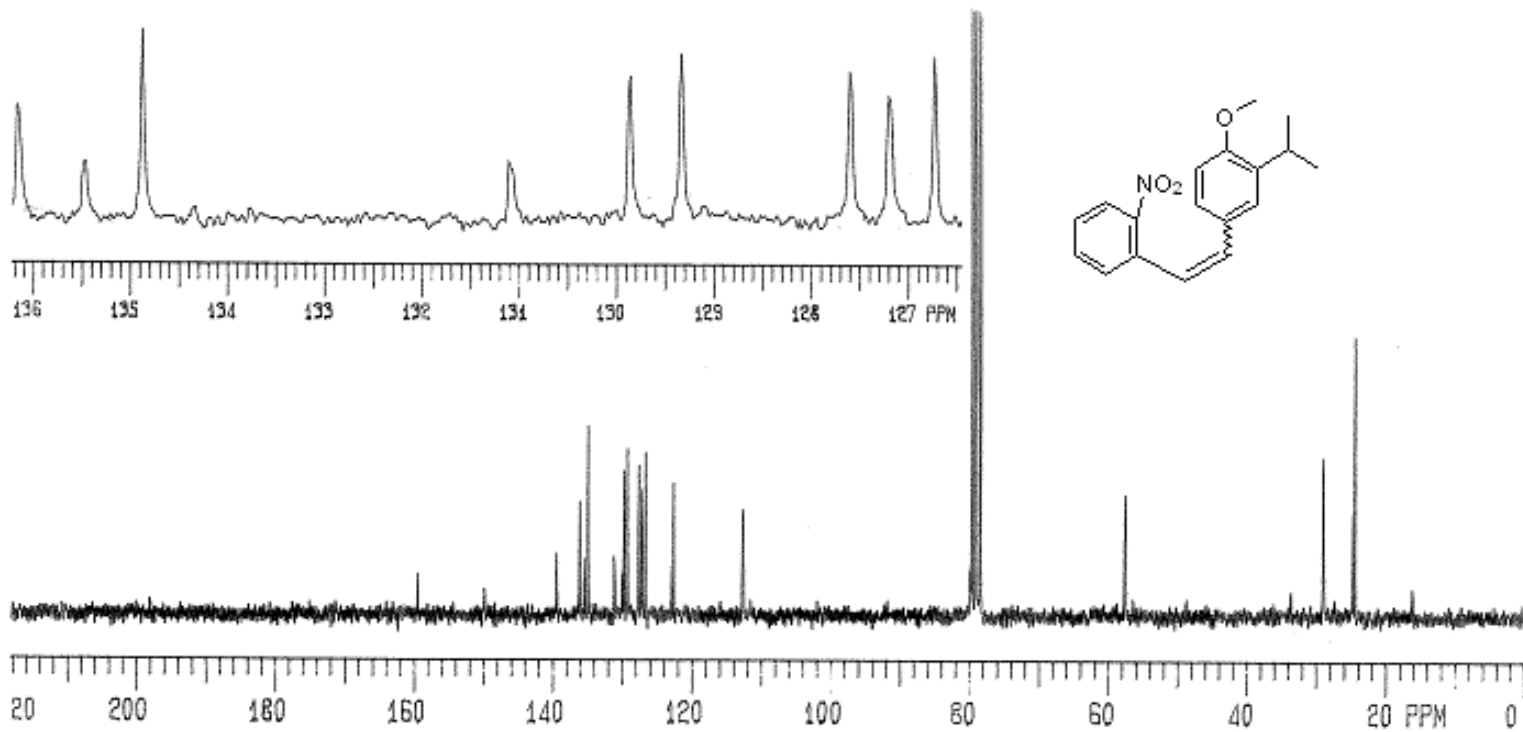
EK.1. Şekil 20. 3-izopropil–4-metoksi benzil bromür (114)'ün 50 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



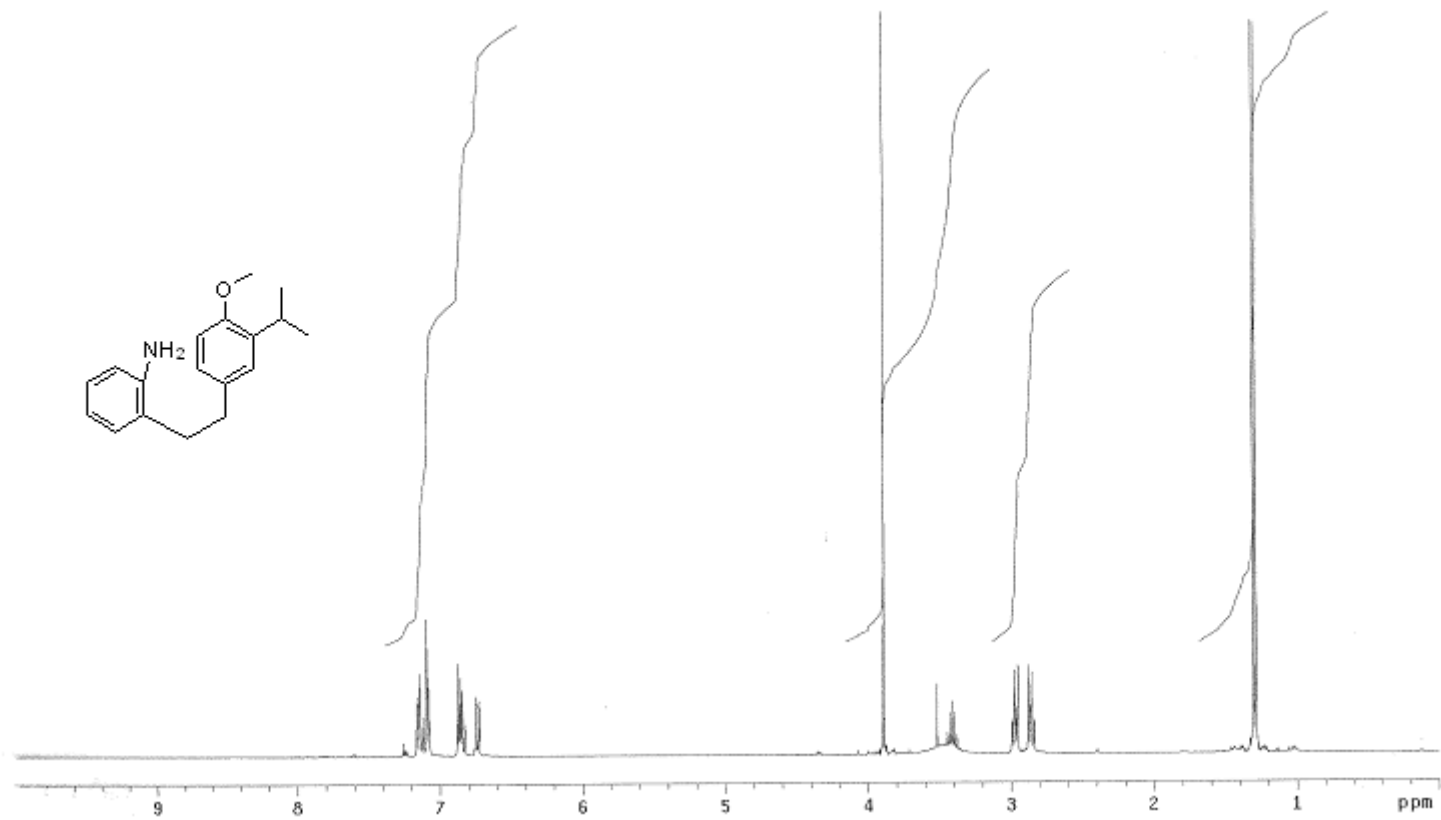
EK.1. Şekil 21. (3-izopropil-4-metoksibenzil)trifenilfosfonyumbromür (**115**)'in 200 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



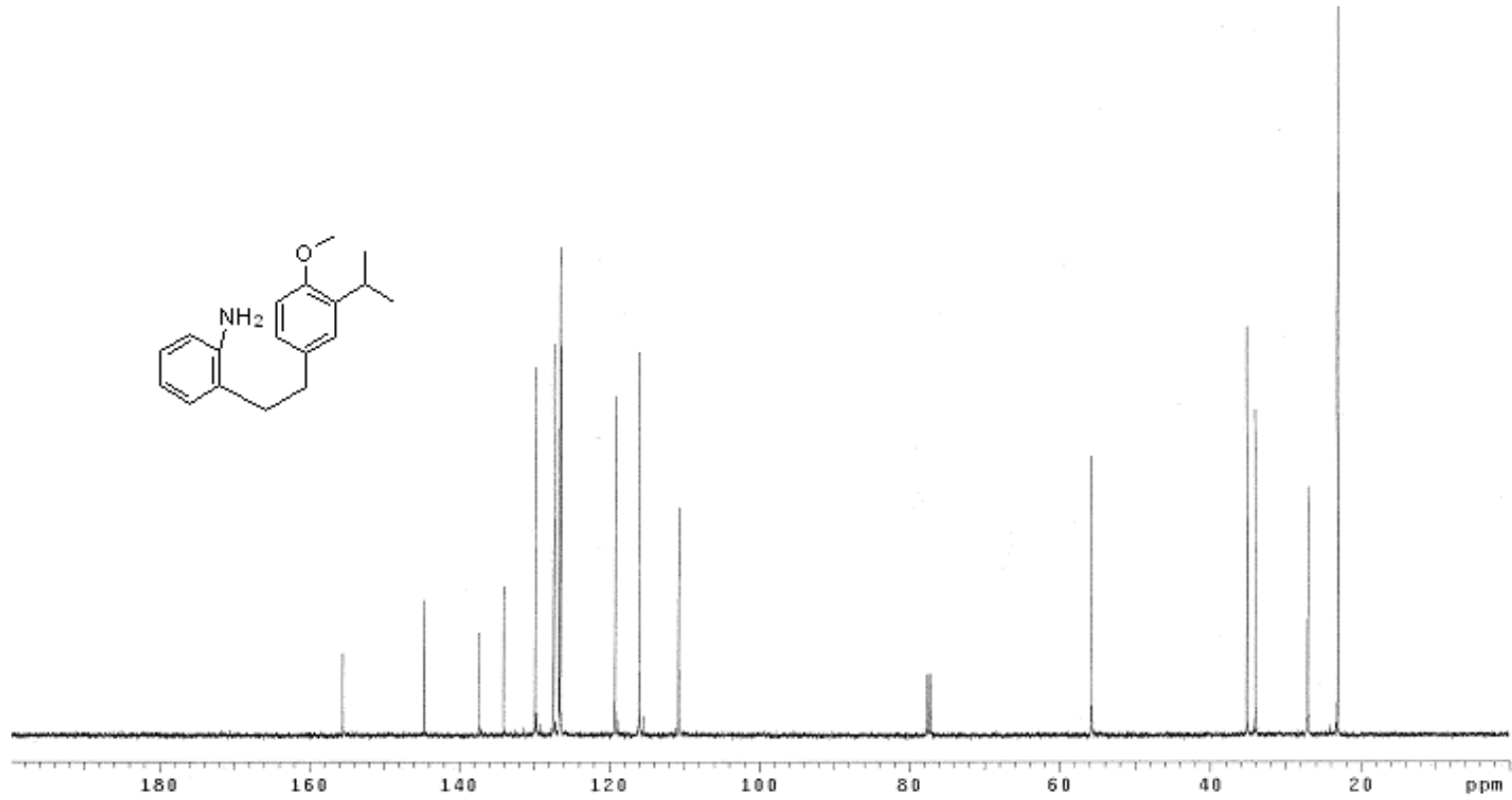
EK.1. Şekil 22. (E-Z)-1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-nitrofenil)eten (**117**)'nin 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



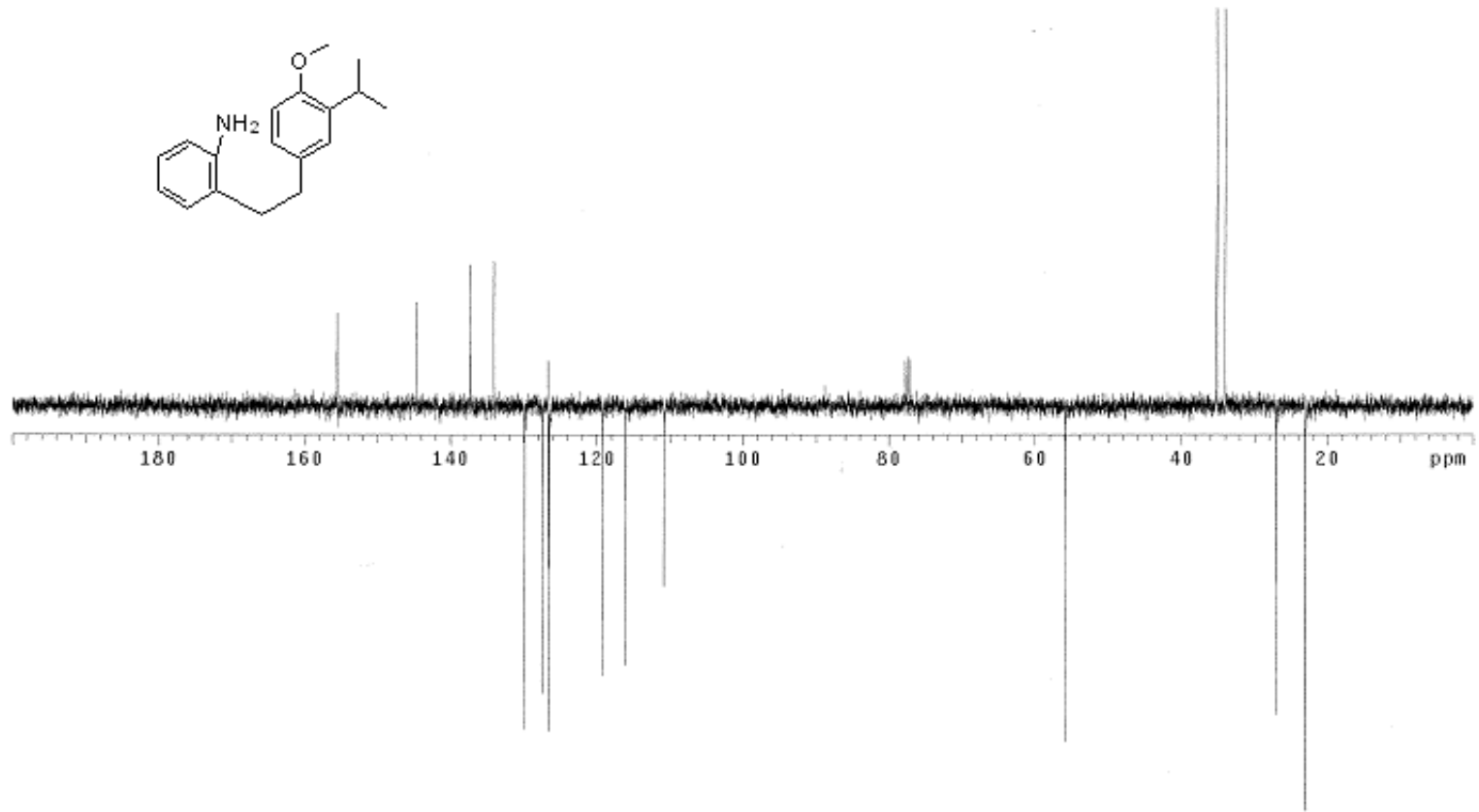
EK.1. Şekil 23. (E-Z)-1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-nitrofenil)eten (**117**)'nin 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



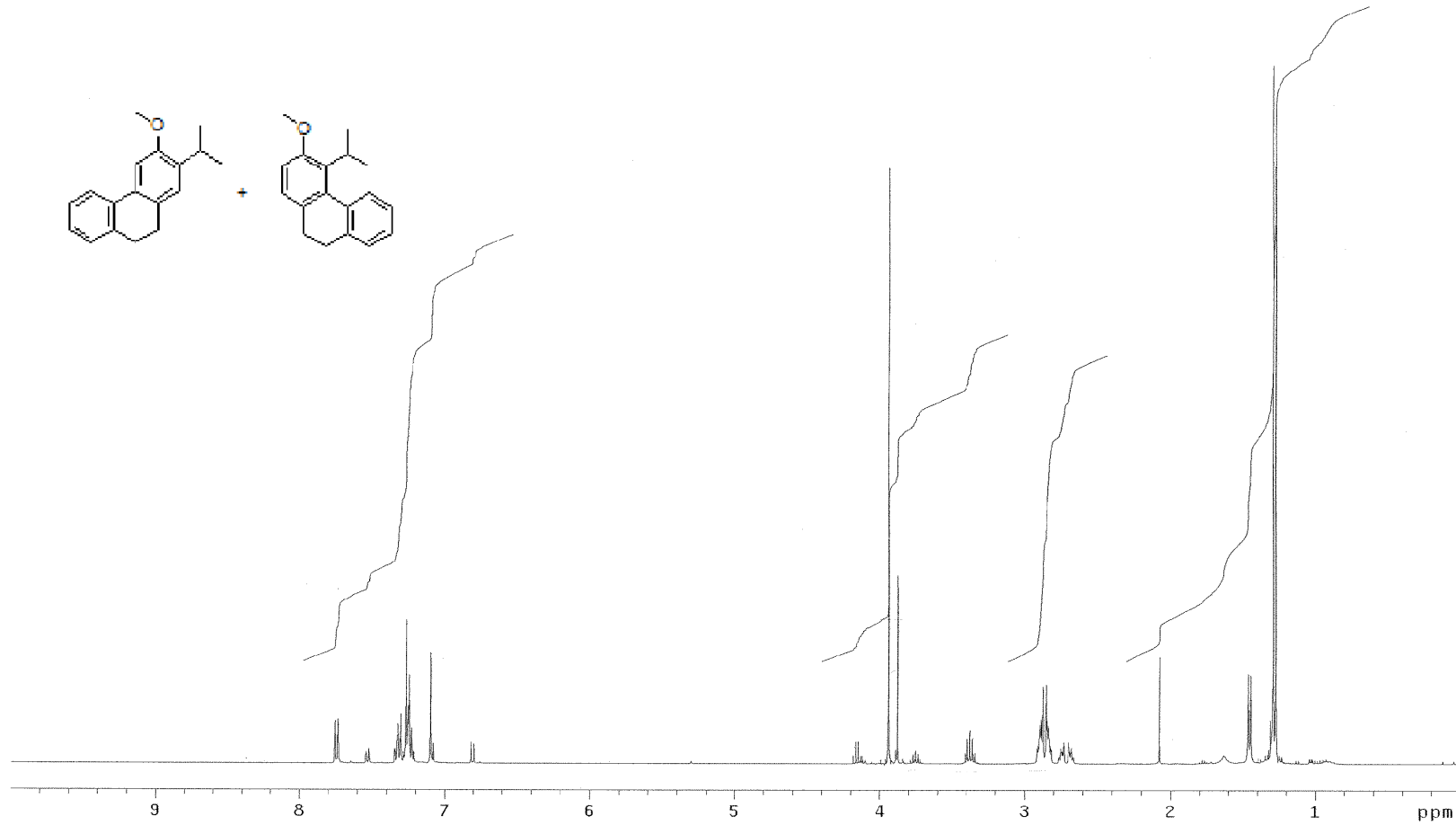
EK.1. Sekil 24. 1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-aminofenil)etan (**118**)'in 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



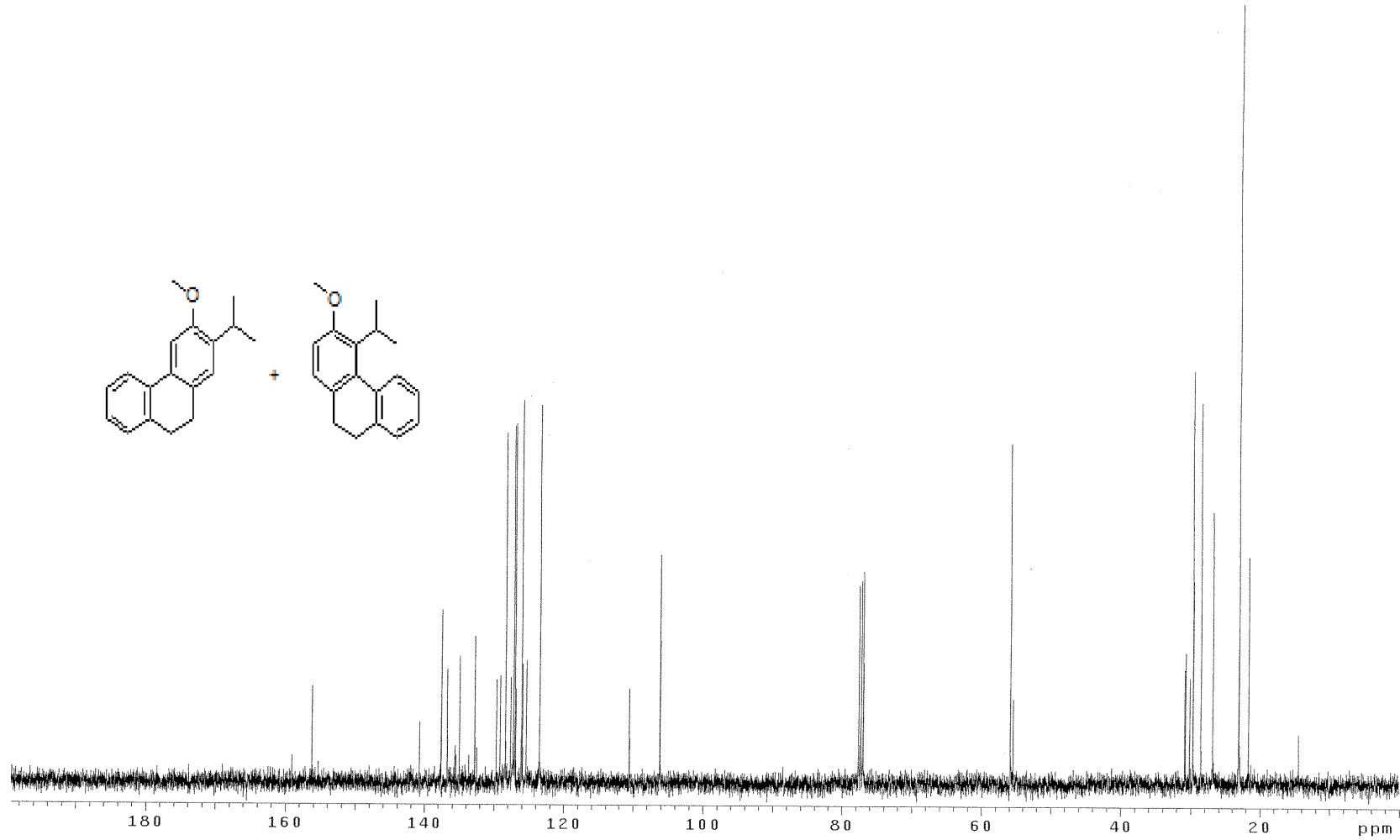
EK.1. Şekil 25. 1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-aminofenil)etan (**118**)'in 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



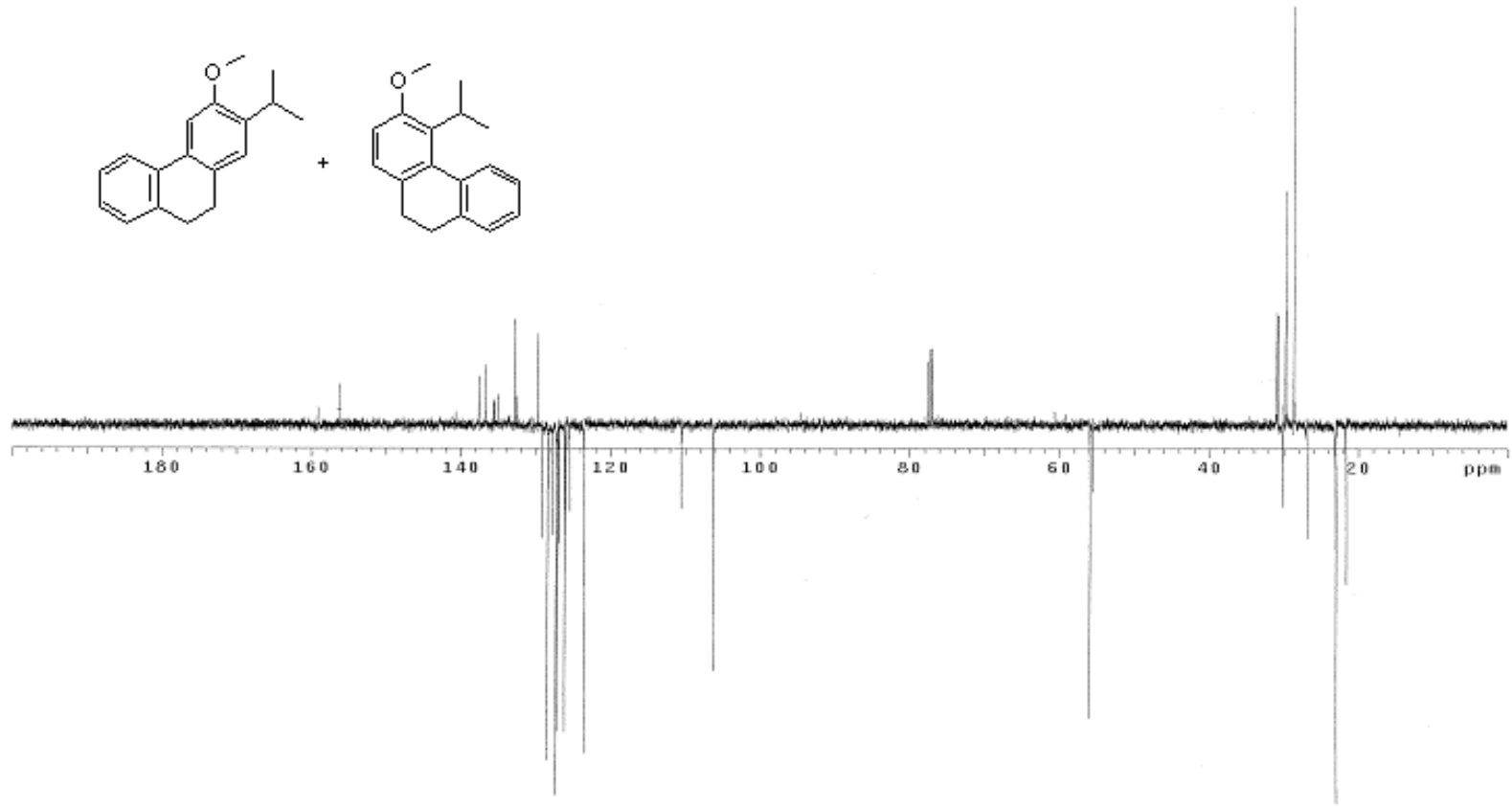
EK.1. Şekil 26. 1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-aminofenil)etan (**118**)'in APT Spektrumu (CDCl₃)



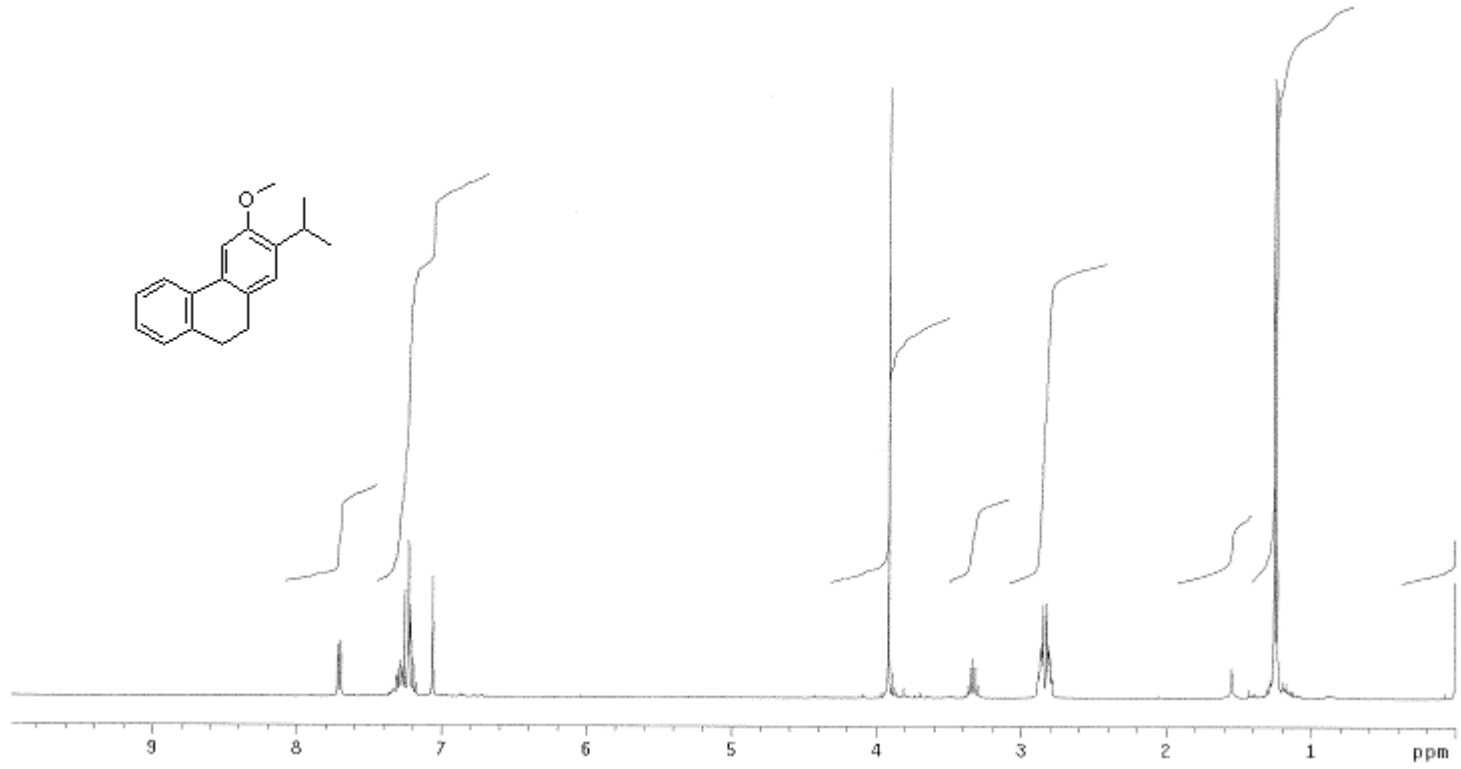
EK.1. Şekil 27. Pschorr reaksiyonu sonucunda oluşan **119** ve **120** bileşikleri karışımının 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



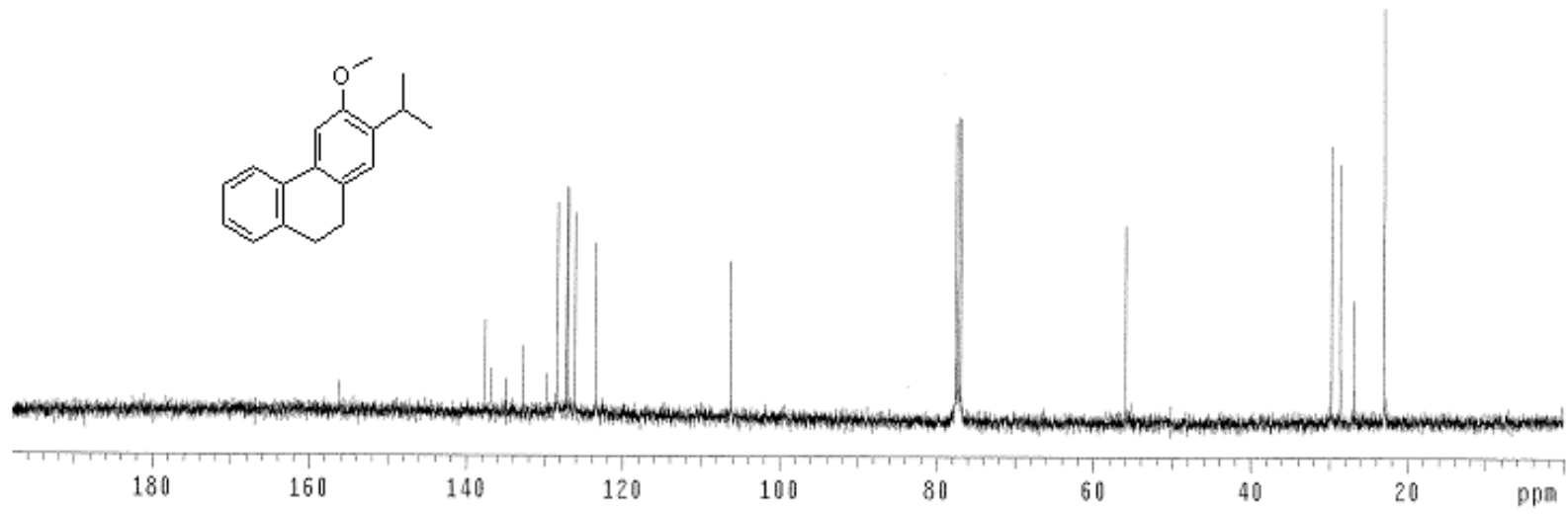
EK.1. Şekil 28. Pschorr reaksiyonu sonucunda oluşan **119** ve **120** bileşikleri karışımının 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



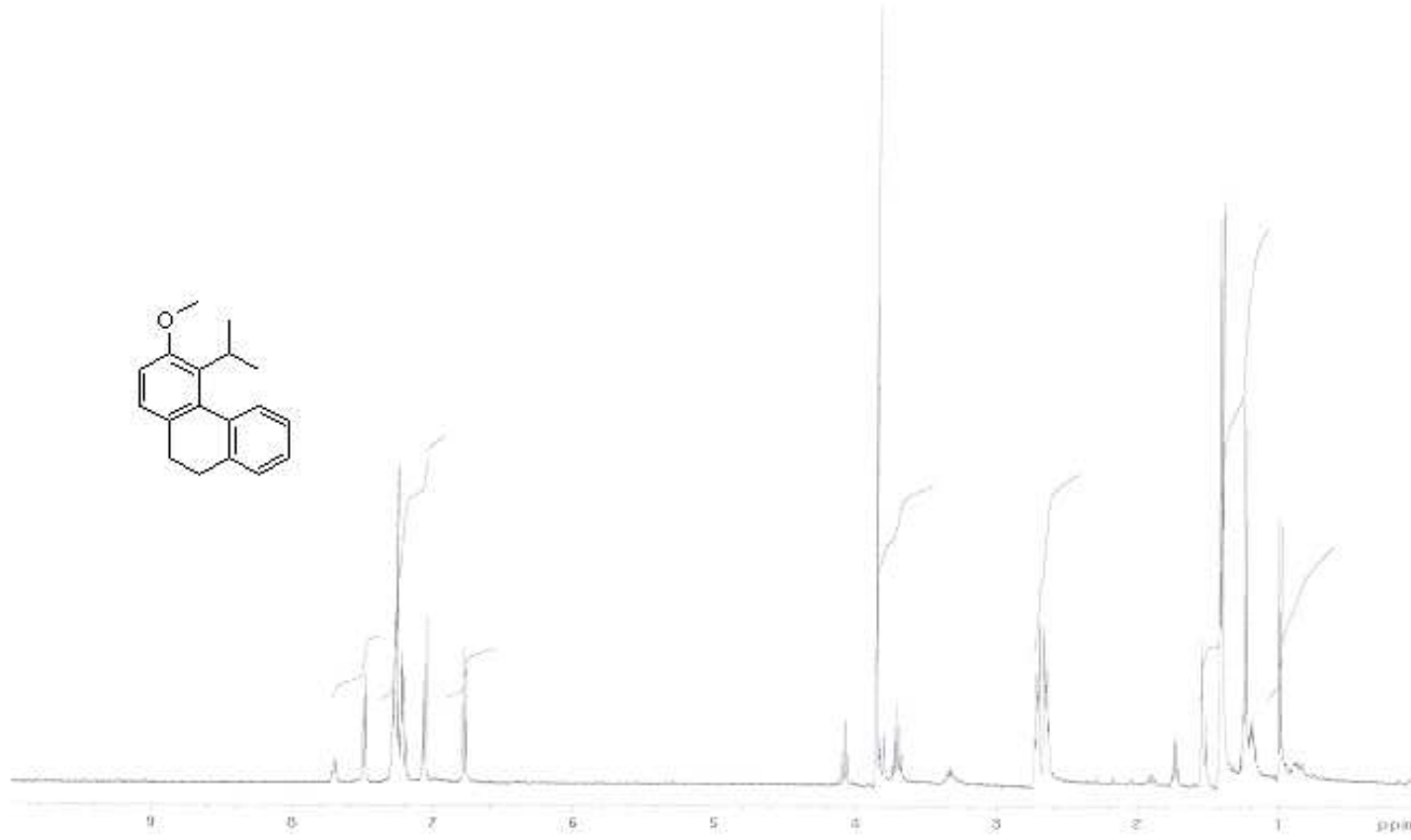
EK.1. Şekil 29. Pschorr reaksiyonu sonucunda oluşan **119** ve **120** bileşikleri karışımının APT Spektrumu (CDCl₃)



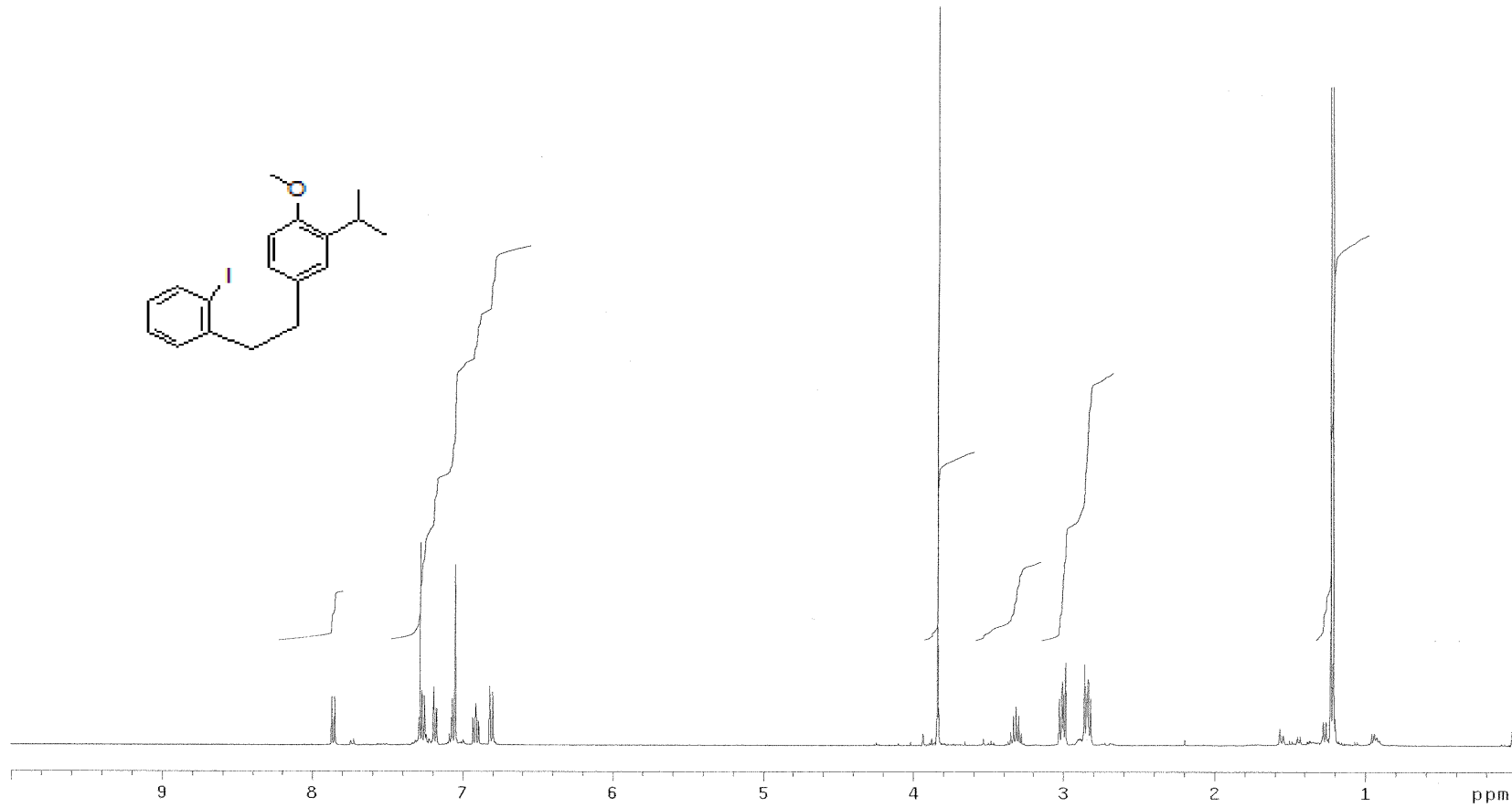
EK.1. Şekil 30. 2-izopropil-3-metoksi-9,10-dihidrofenantren (**119**)'un 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



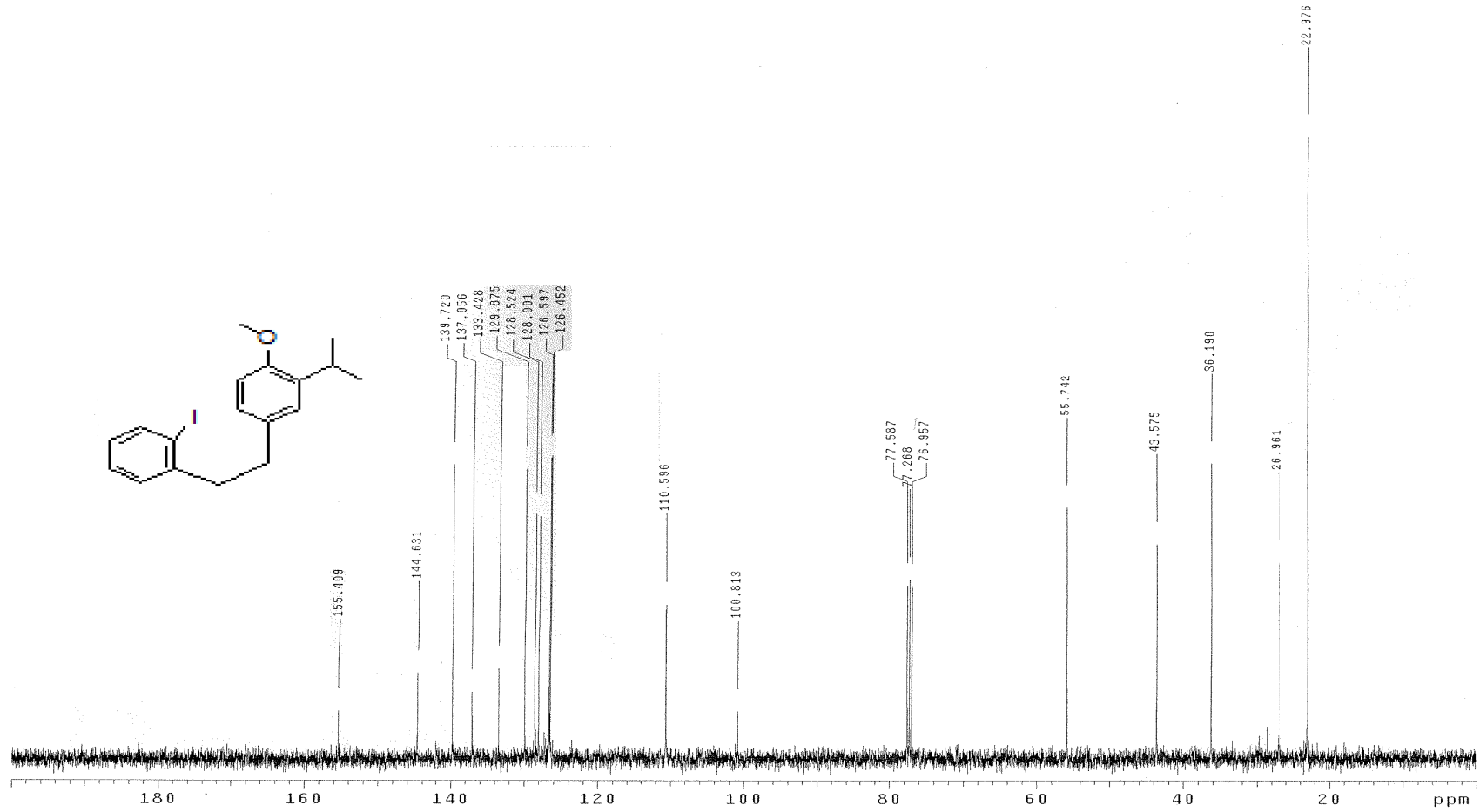
EK.1. Sekil 31. 2-izopropil-3-metoksi-9,10-dihidrofenantren (**119**)’un 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



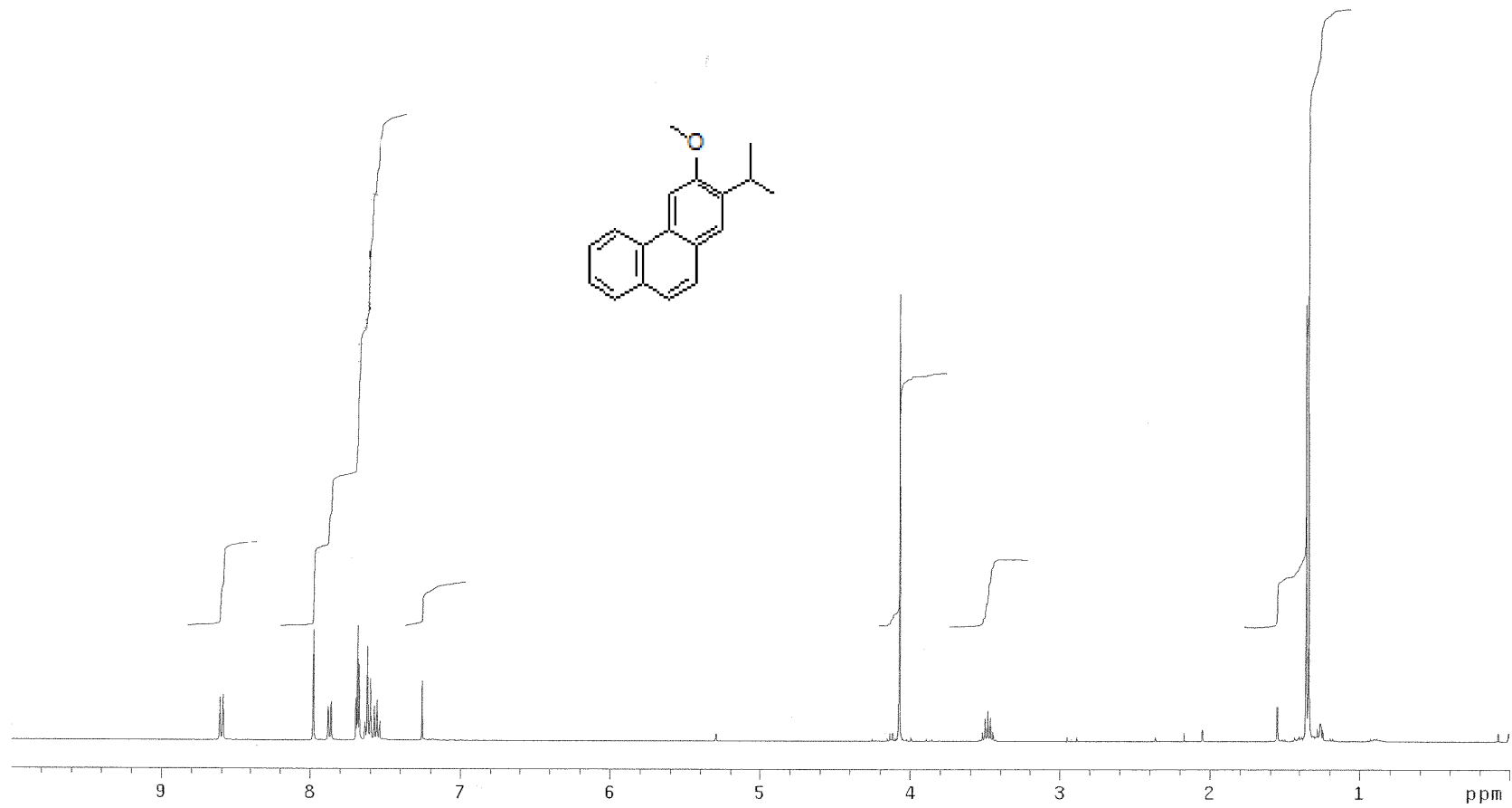
EK.1. Şekil 32. 4-izopropil-3-metoksi-9,10-dihidrofenantren (**120**)'nin 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



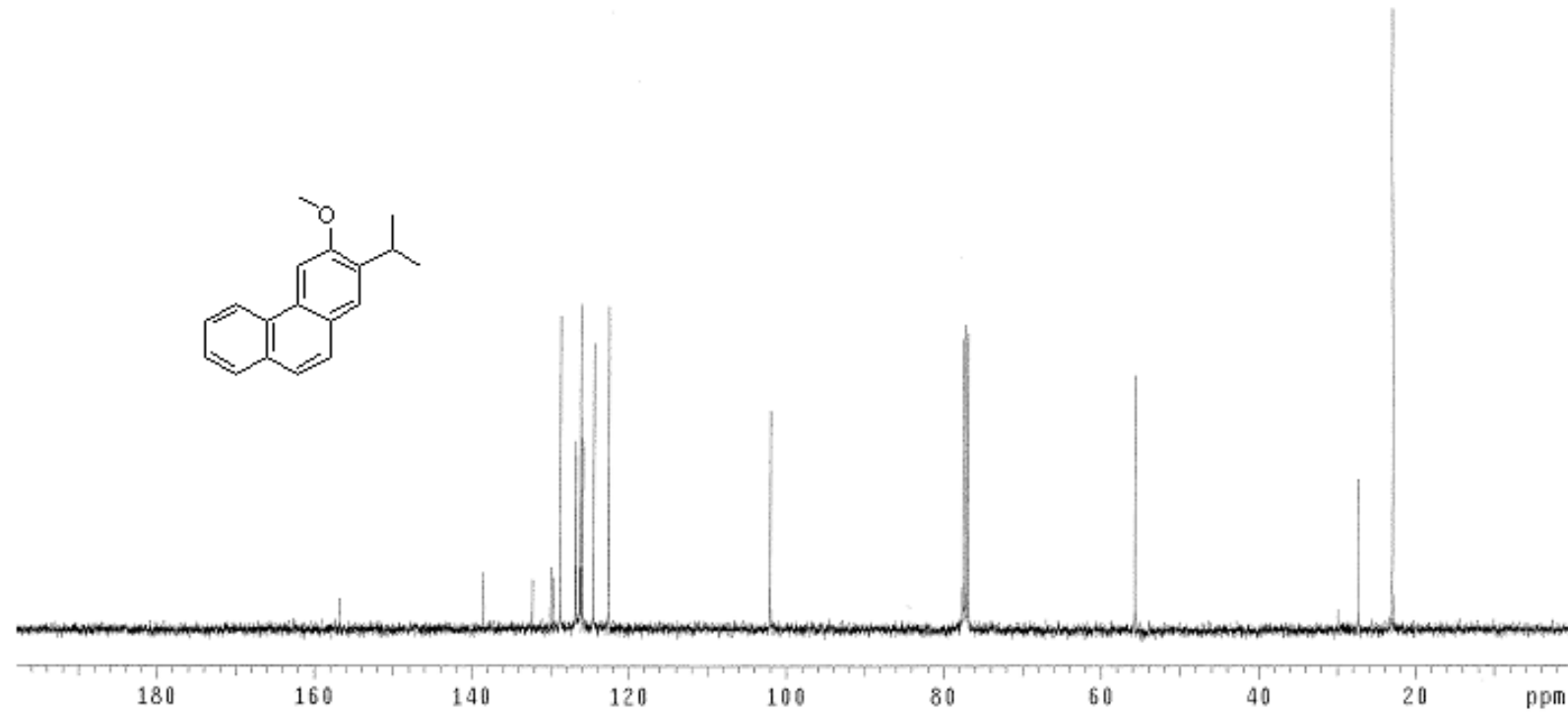
EK.1. Şekil 33. 1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-iyotfenil)etan (**121**)'in 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



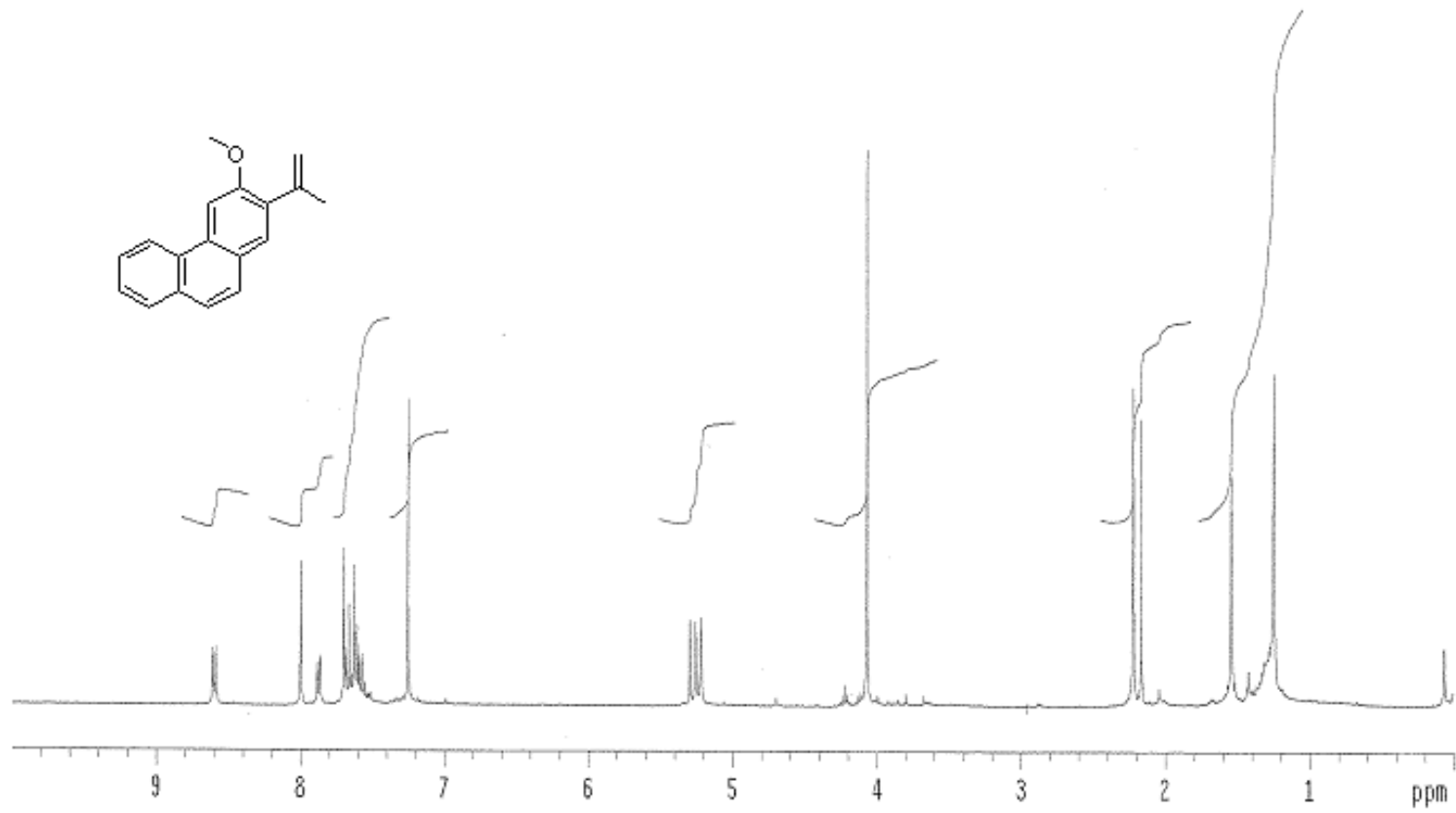
EK.1. Şekil 34. 1-(3-izopropil-4-metoksifenil)-2-(2-iyotfenil)etan (**121**)'in 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



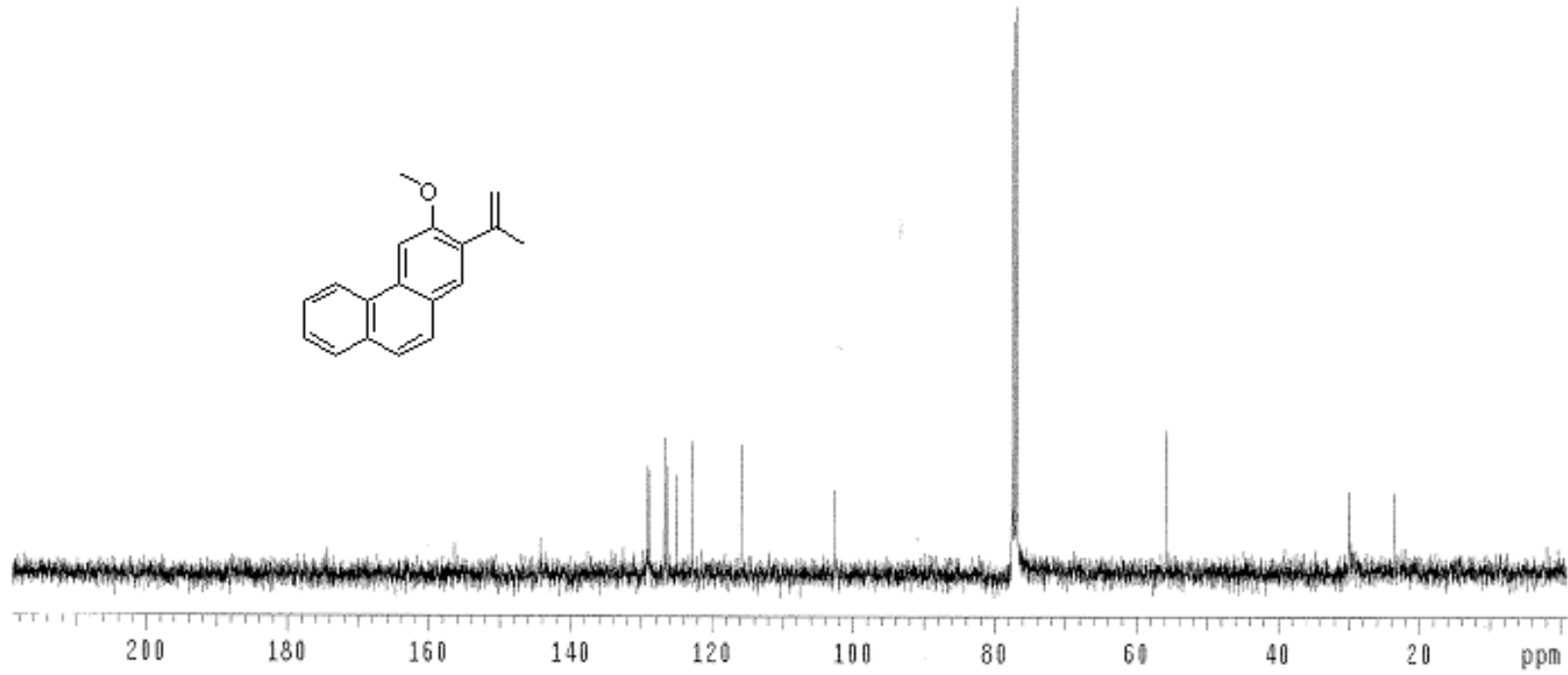
EK.1. Şekil 35. 2-izopropil-3-metoksifenantren (**10**)'un 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



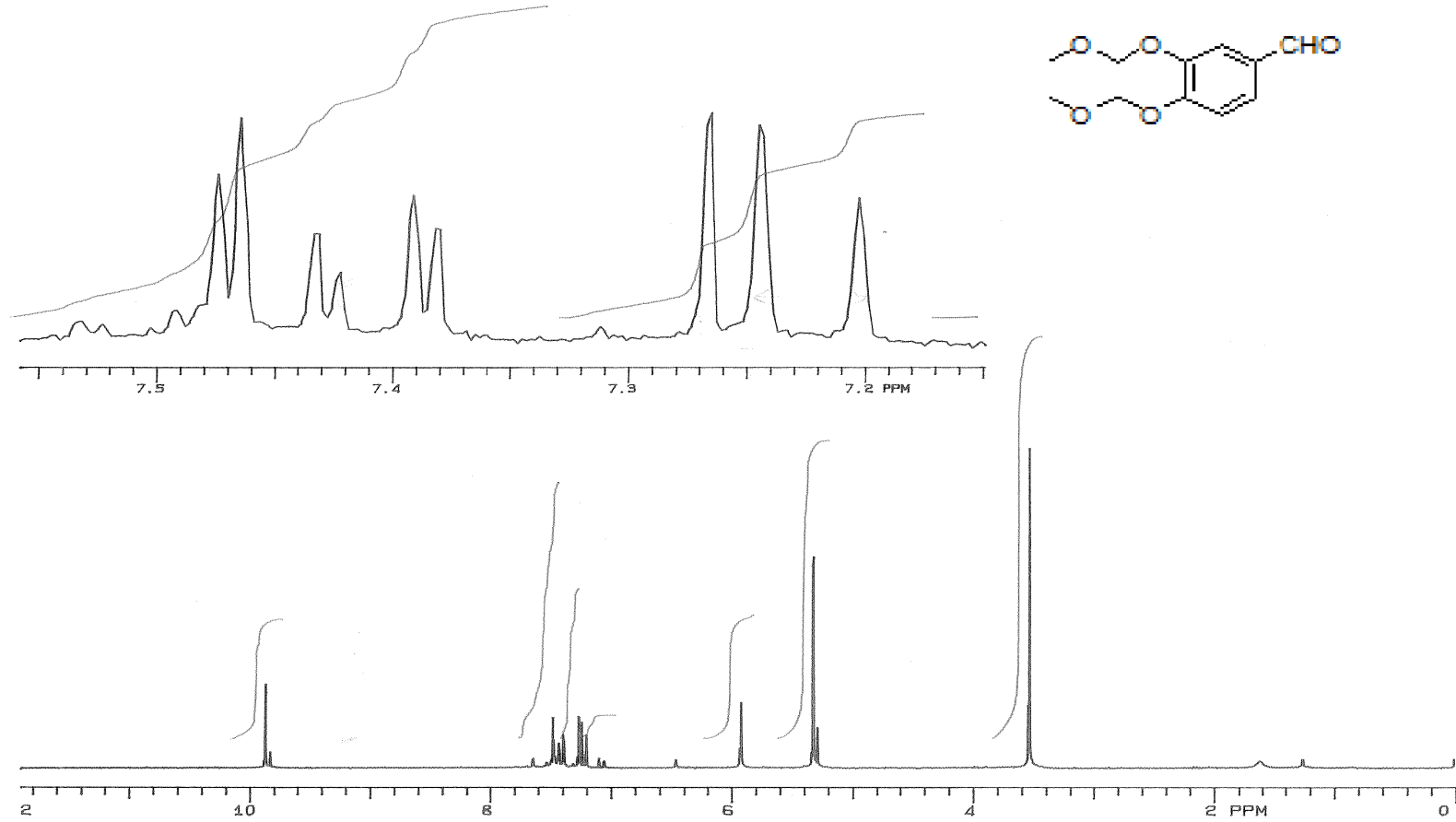
EK.1. Şekil 36. 2-izopropil-3-metoksifenantren (**10**)'un 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



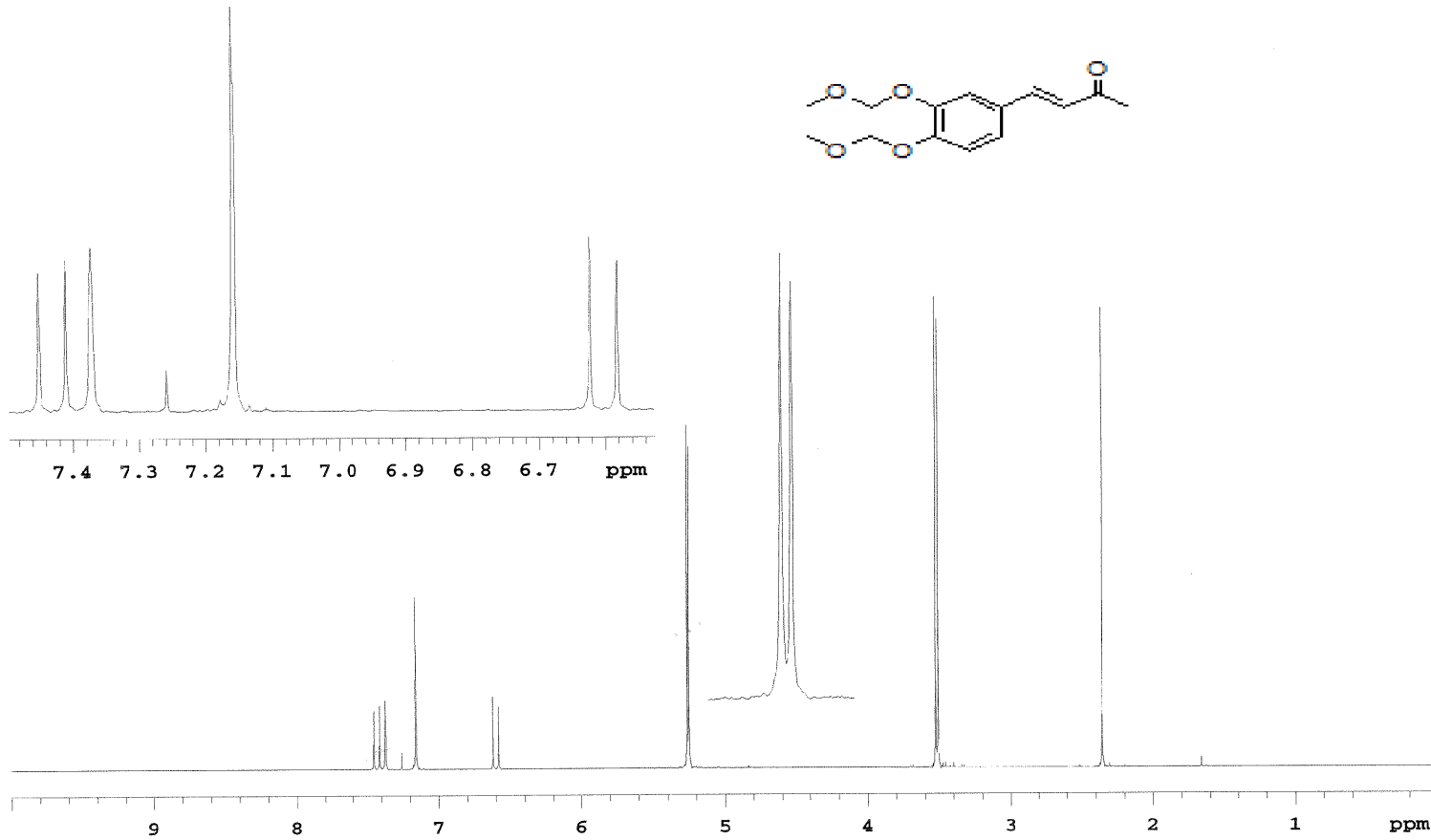
EK.1. Şekil 37. 3-metoksi-2-izoprenilfenantren (**122**)'nin 4000 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



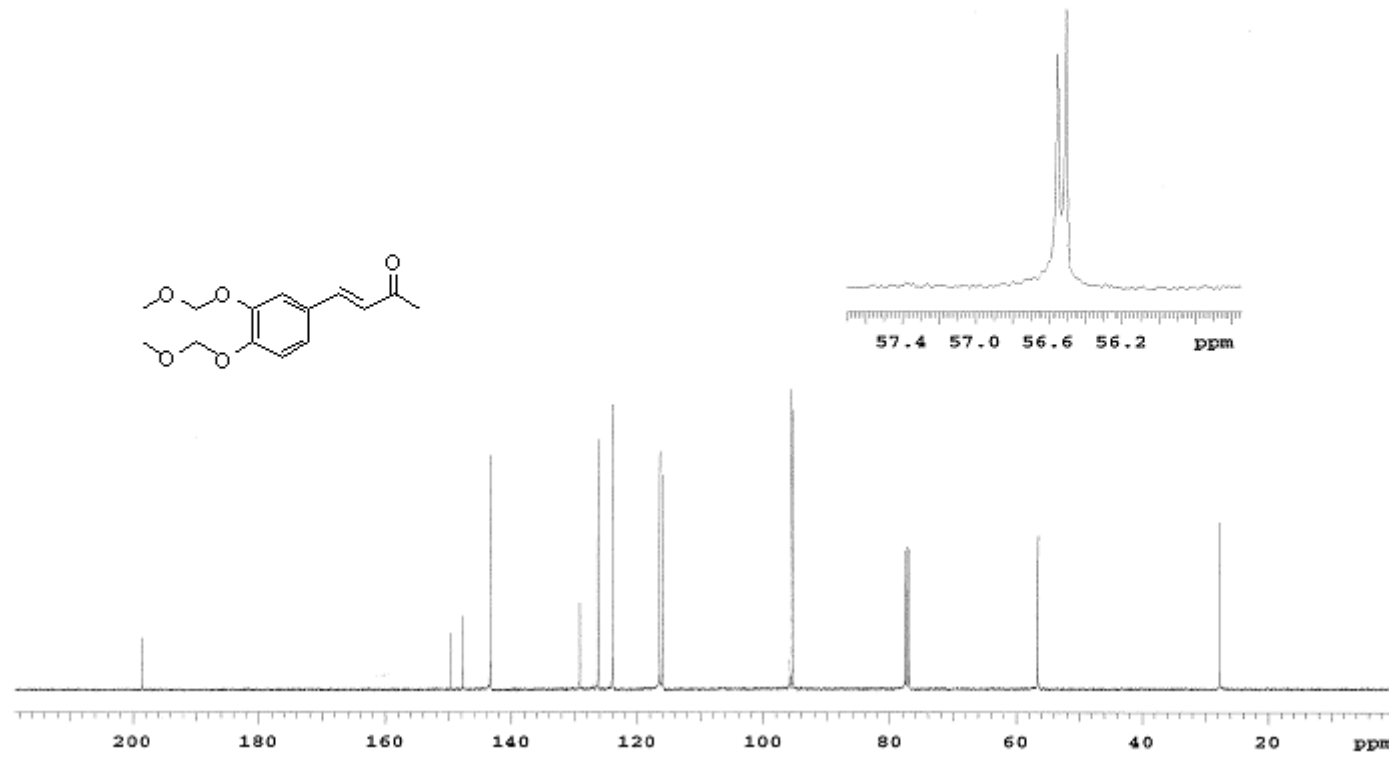
EK.1. Şekil 38. 3-metoksi–2-izopropenilfenantren (**122**)’nin 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



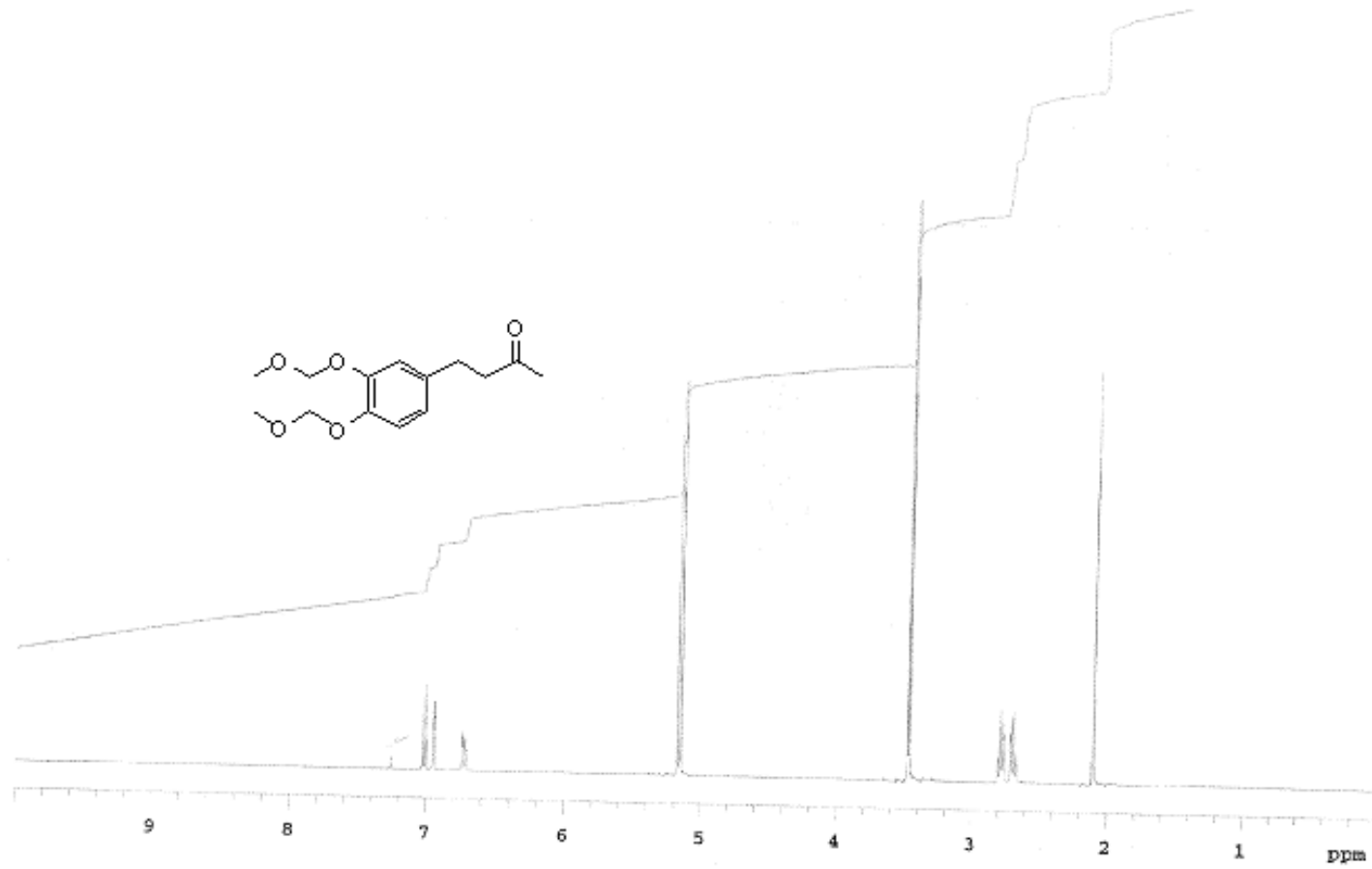
EK.1. Şekil 39. 3,4-bis(metoksimetoksi)benzaldehit (**124**)'ün 200 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



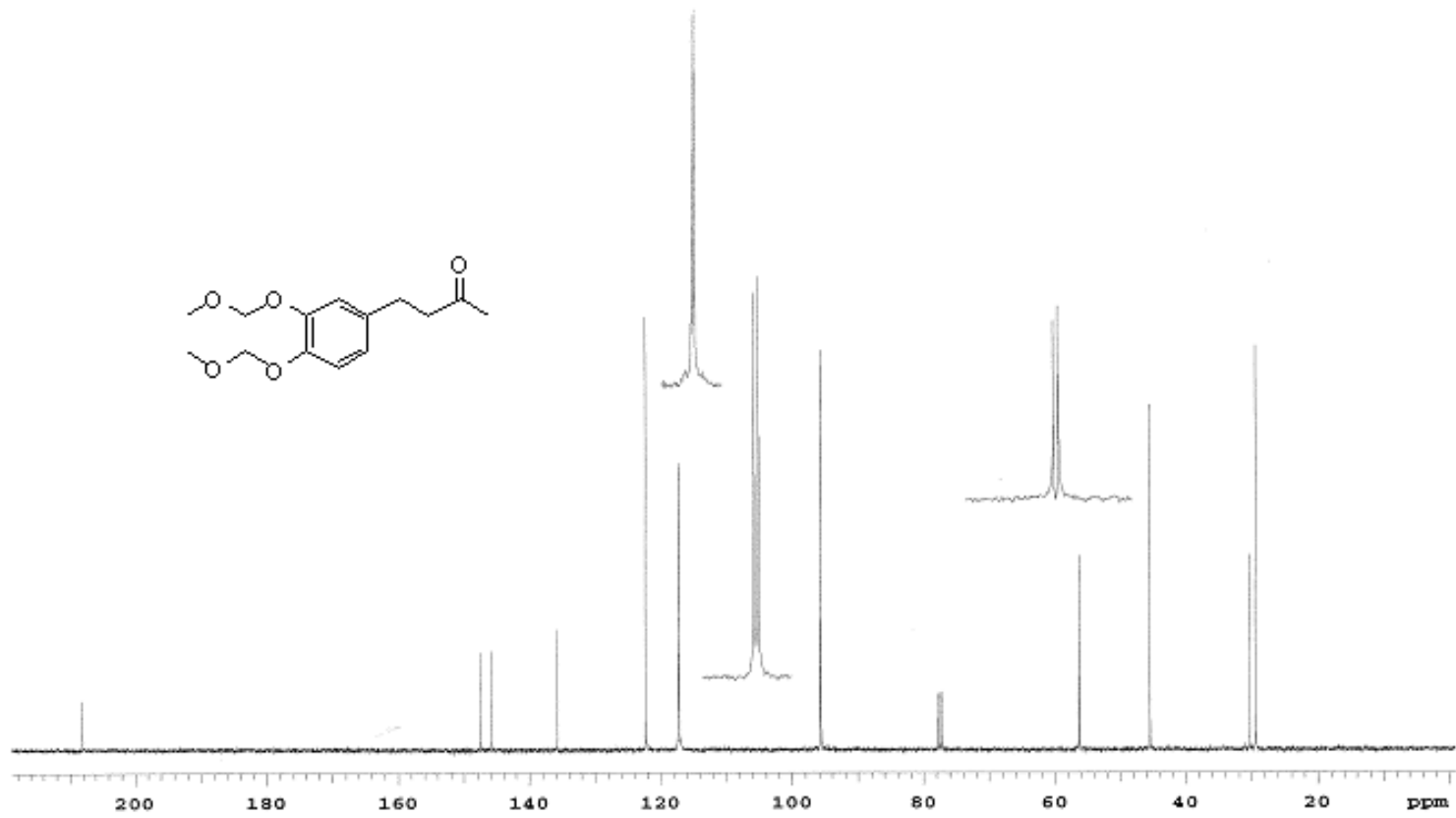
EK.1. Şekil 40. (E)- 4- (3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)but-3-en-2-on (**125**)'in 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



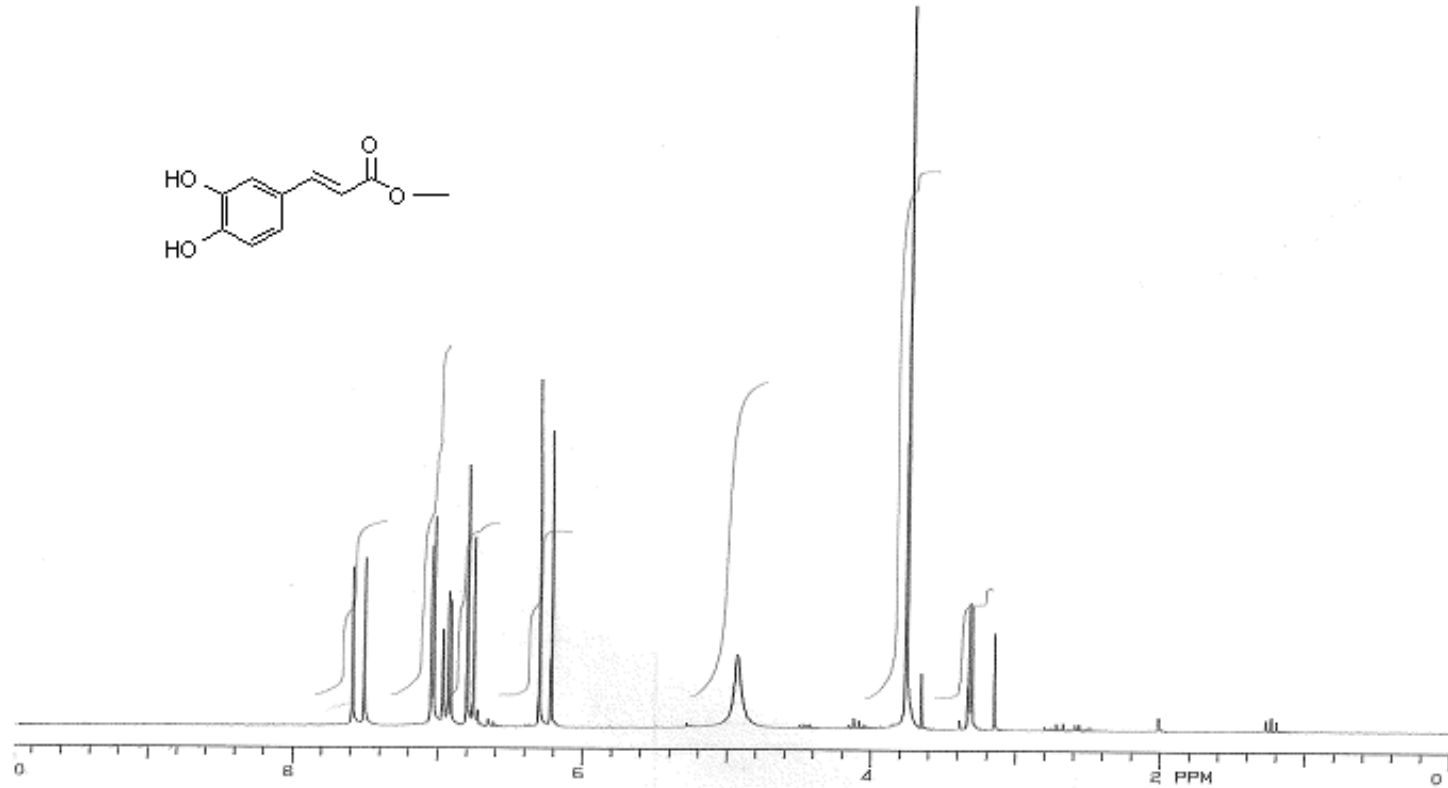
EK.1. Şekil 41. (E)- 4- (3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)but-3-en-2-on (**125**)'in 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



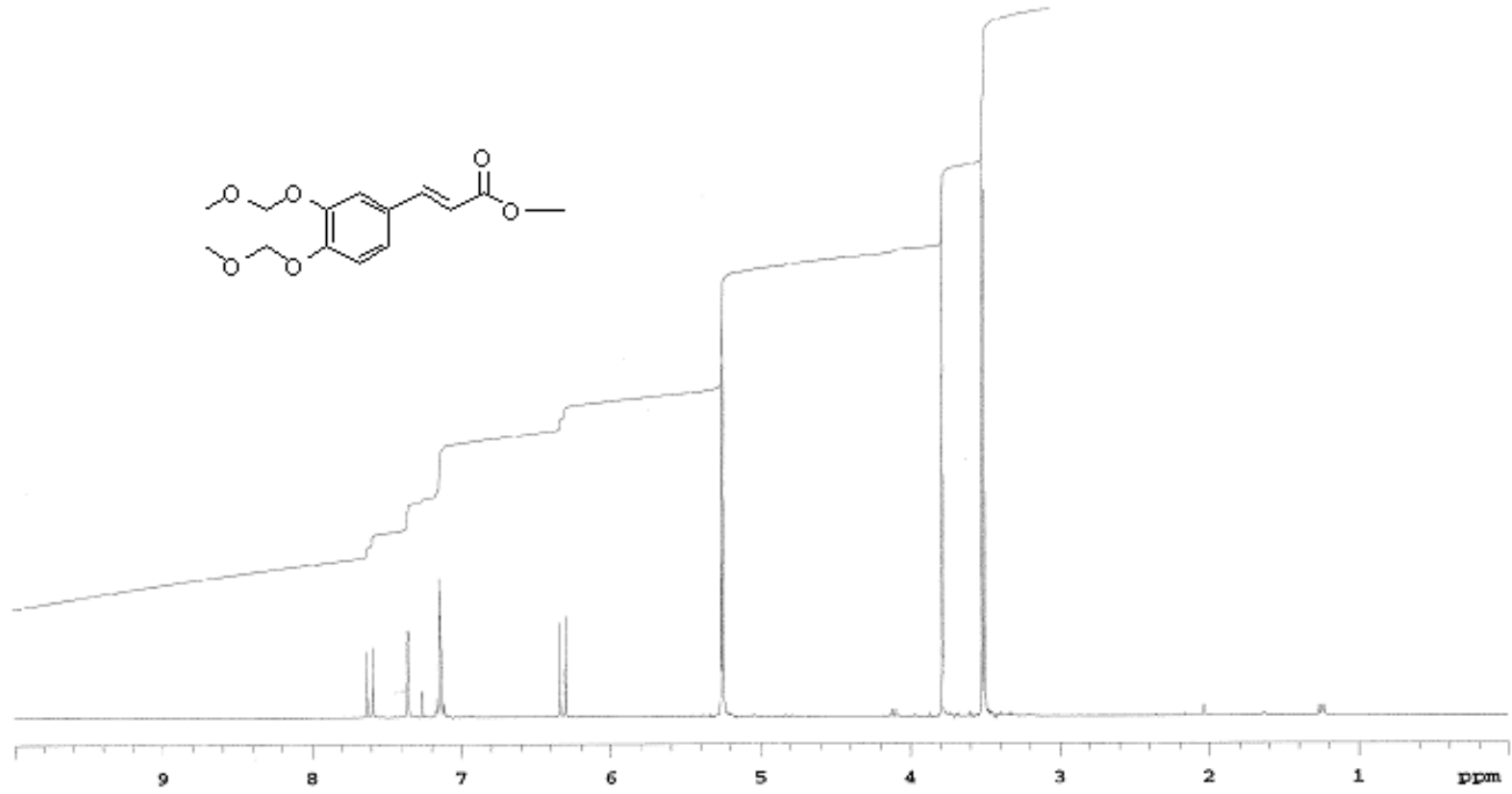
EK.1. Şekil 42. 4-(3,4-bis(metoximetoksi)fenil)butan-2-on (**126**)'in 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



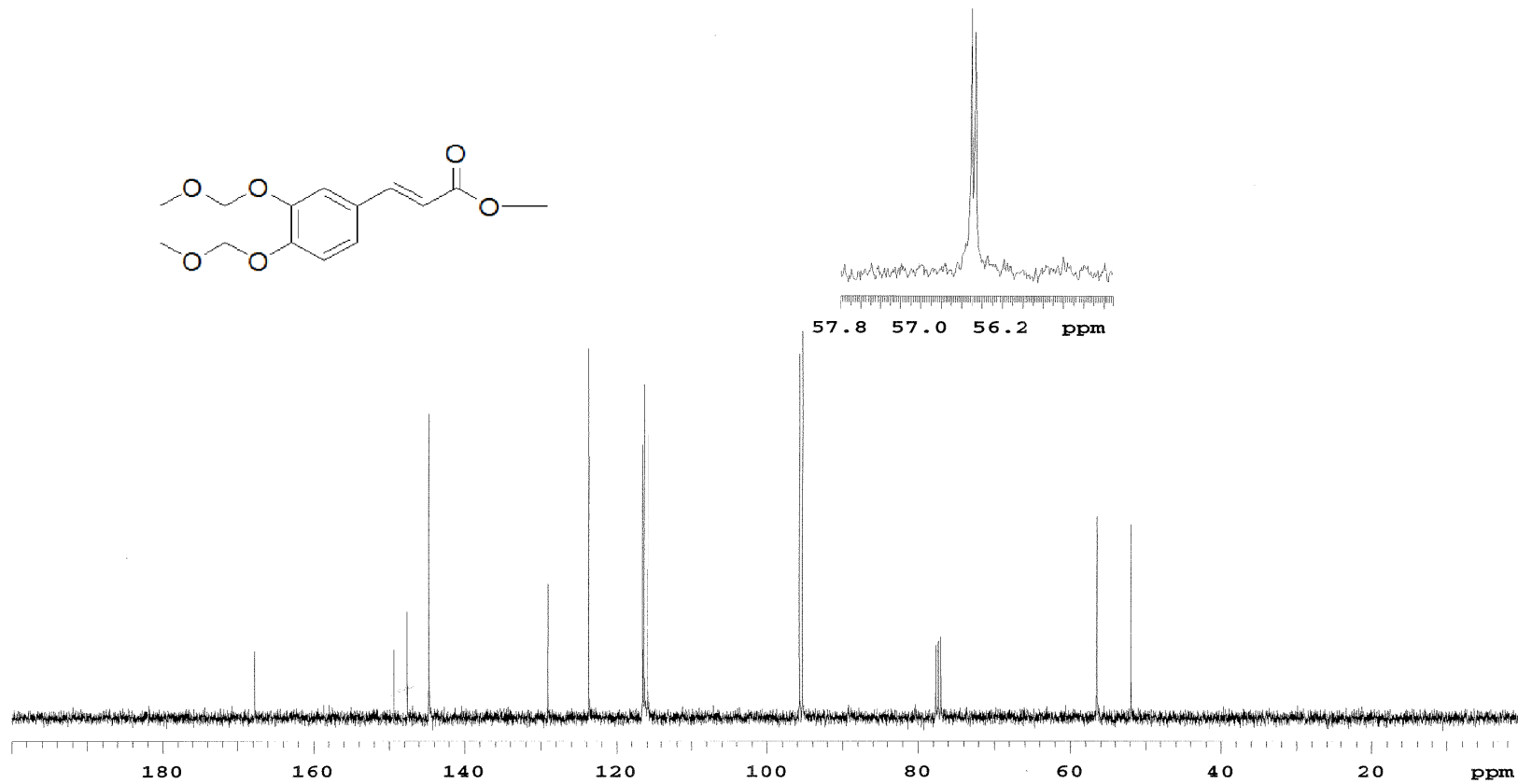
EK.1. Şekil 43. 4-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)butan-2-on (**126**)'in 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



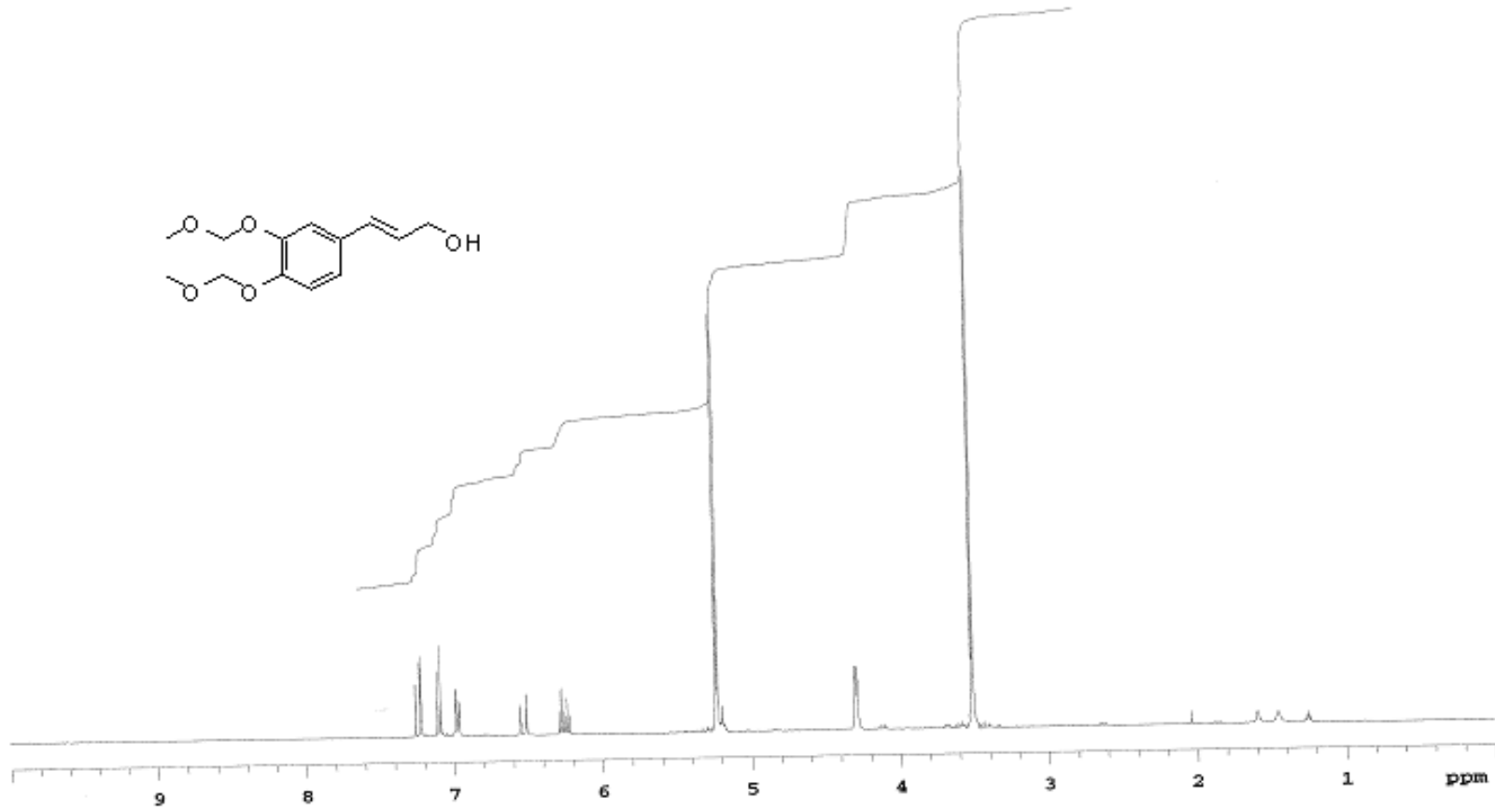
EK.1. Şekil 44. (E)-metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (**128**)'in 200 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



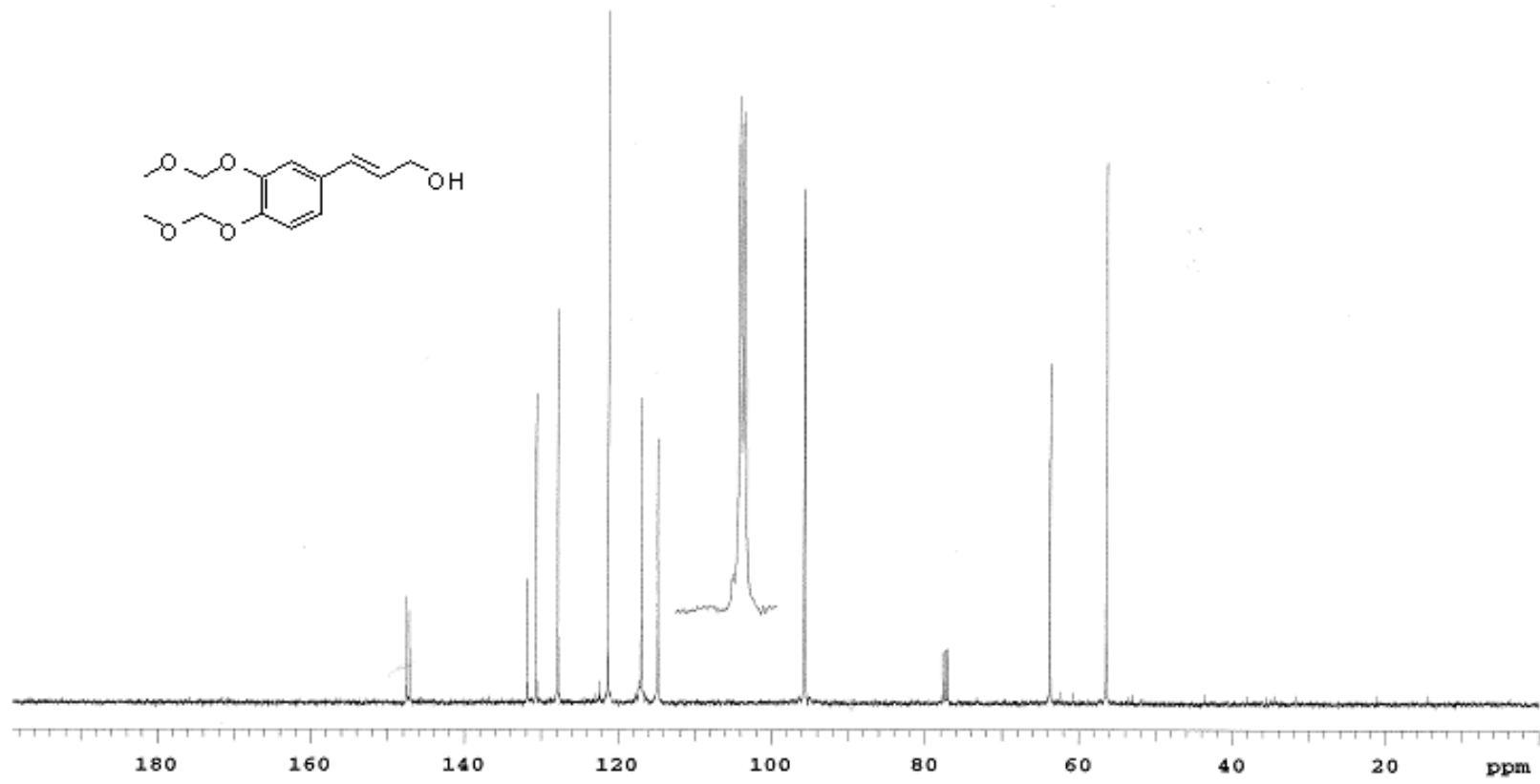
EK.1. Şekil 45. (E)-Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilat (**129**)'in 400 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



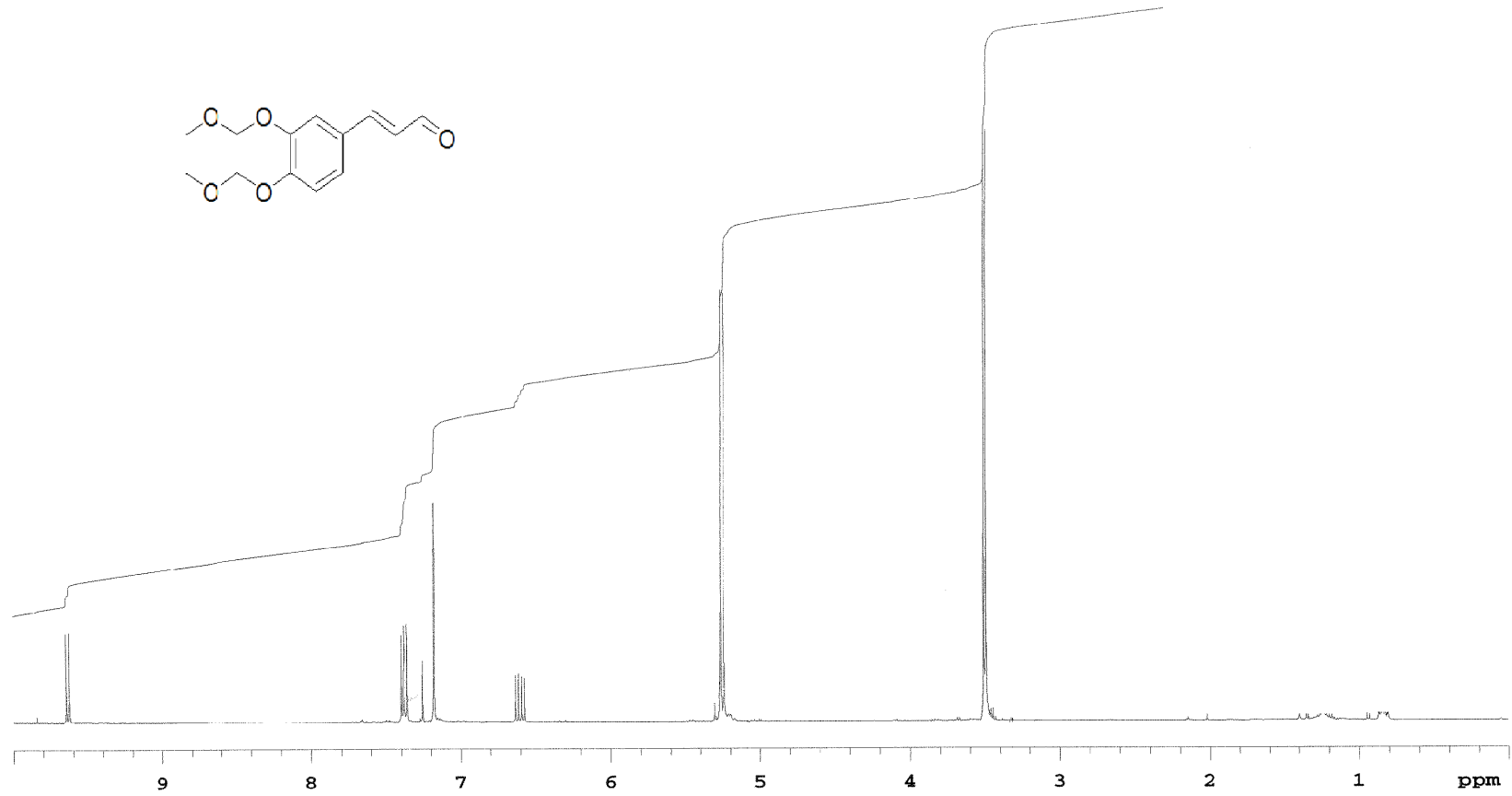
EK.1. Şekil 46. (E)-Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilat (**129**)'un 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



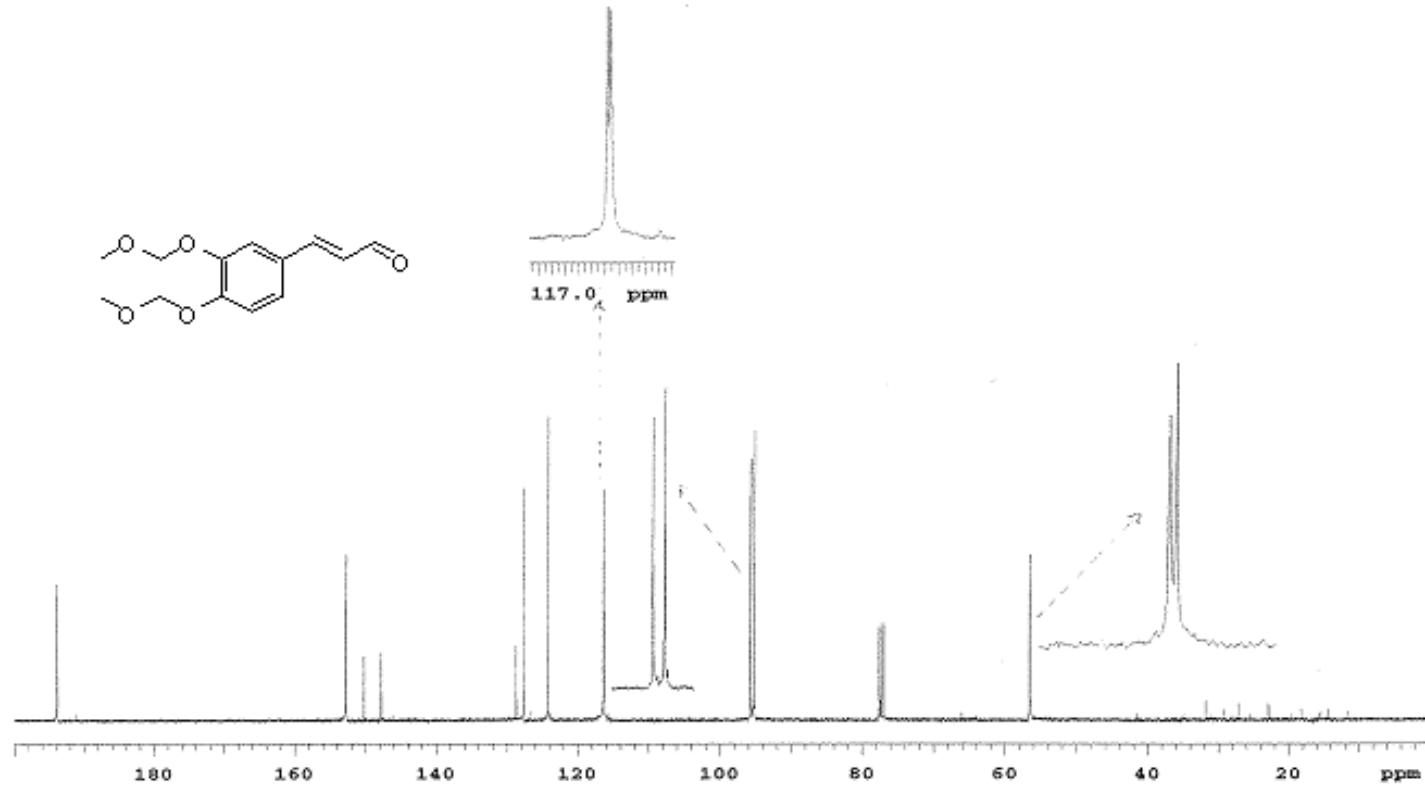
EK.1. Şekil 47. (E)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)prop-2-en-1-ol (**130**)'un 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



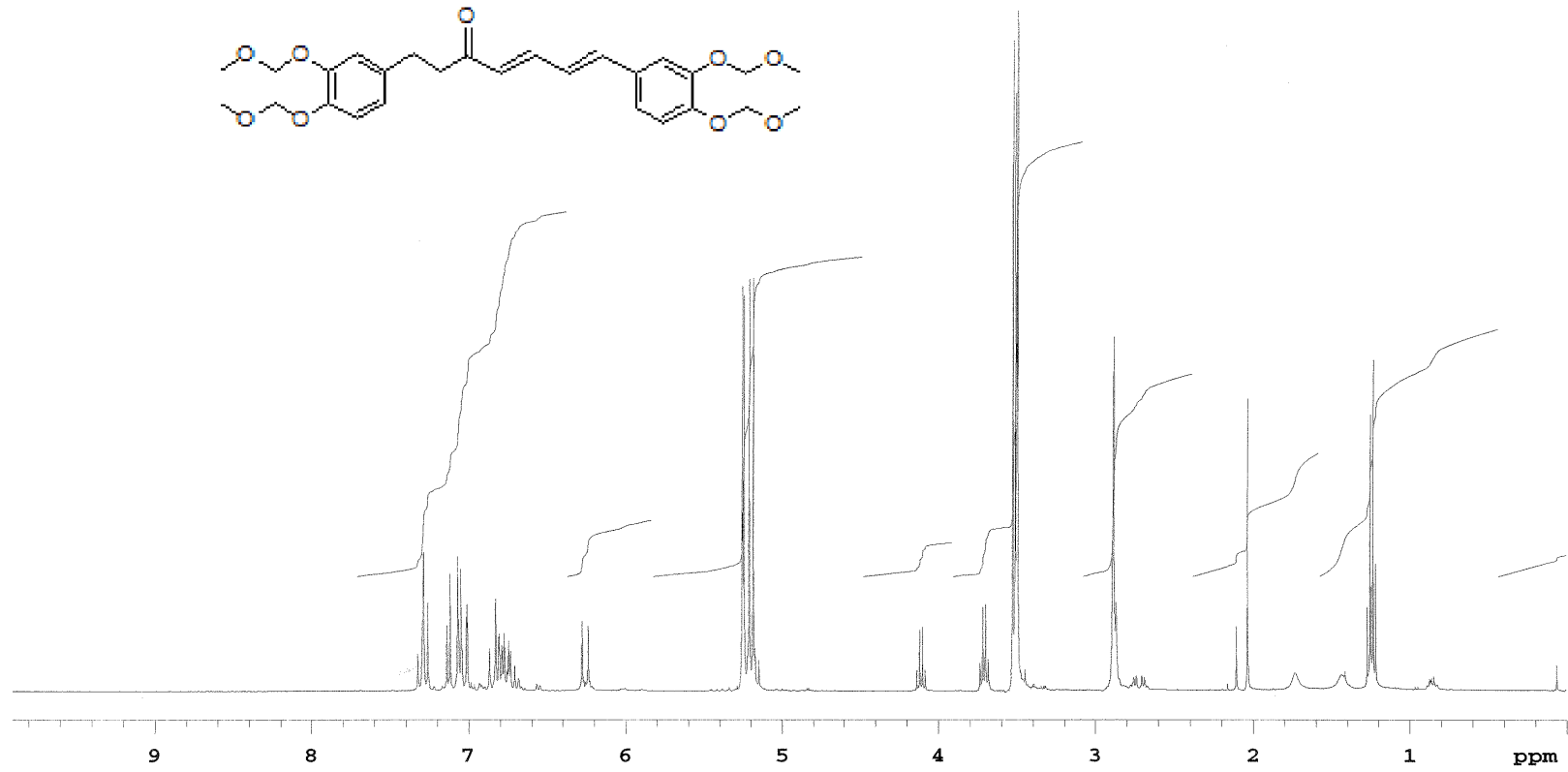
EK.1. Şekil 48. (E)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)prop-2-en-1-ol (**130**)'un 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



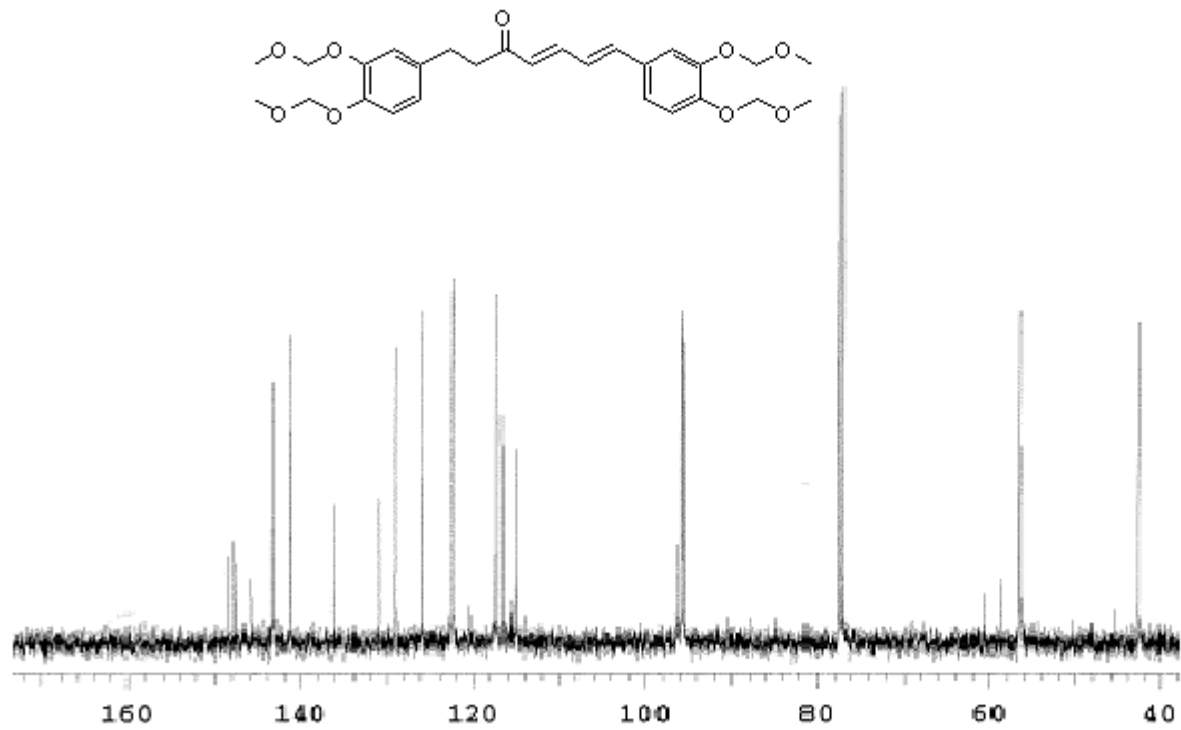
EK.1. Şekil 49. (E)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilaldehit (**131**)'in 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



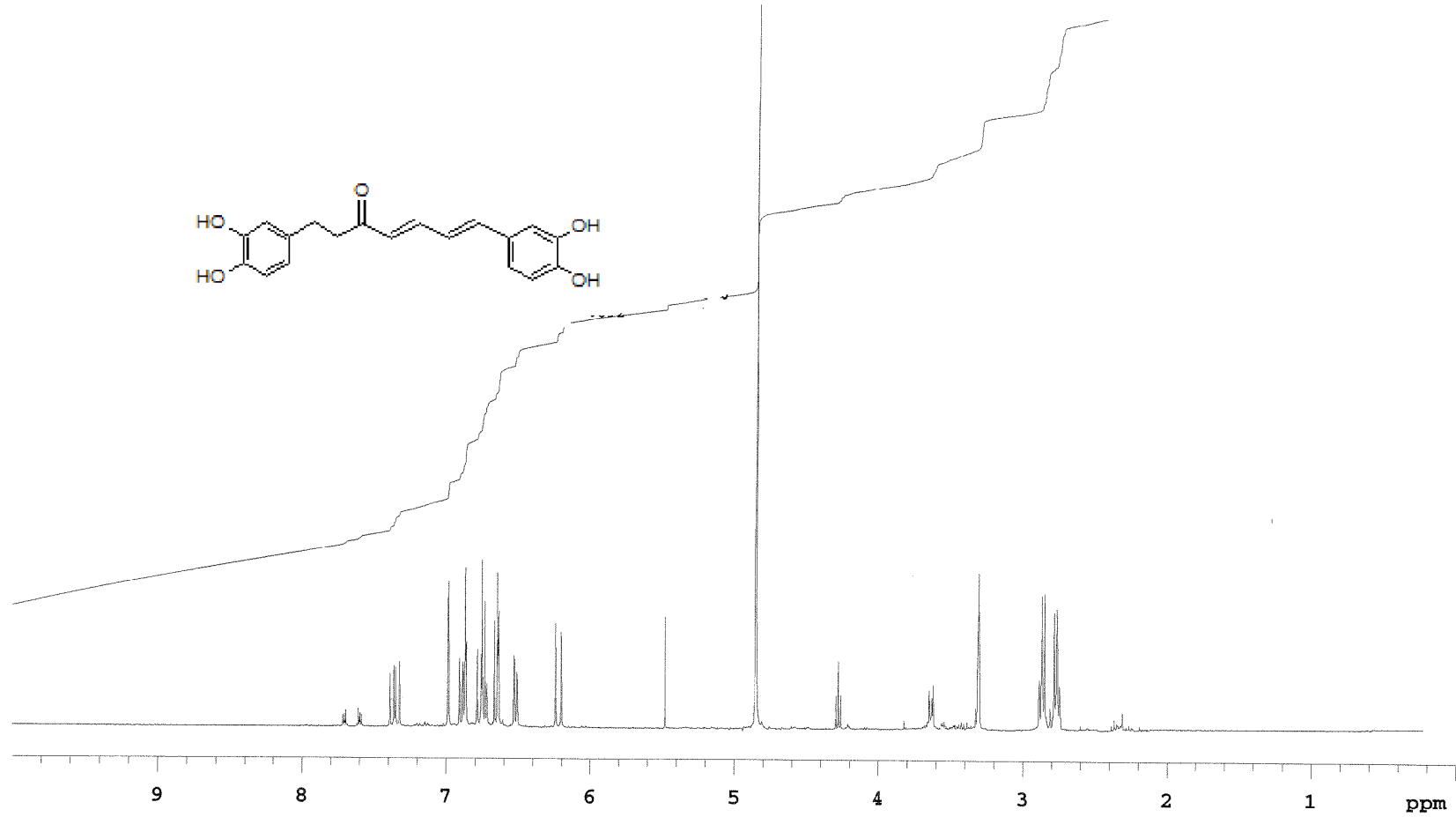
EK.1. Şekil 50. (E)-3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)akrilaldehit (**131**)'in 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



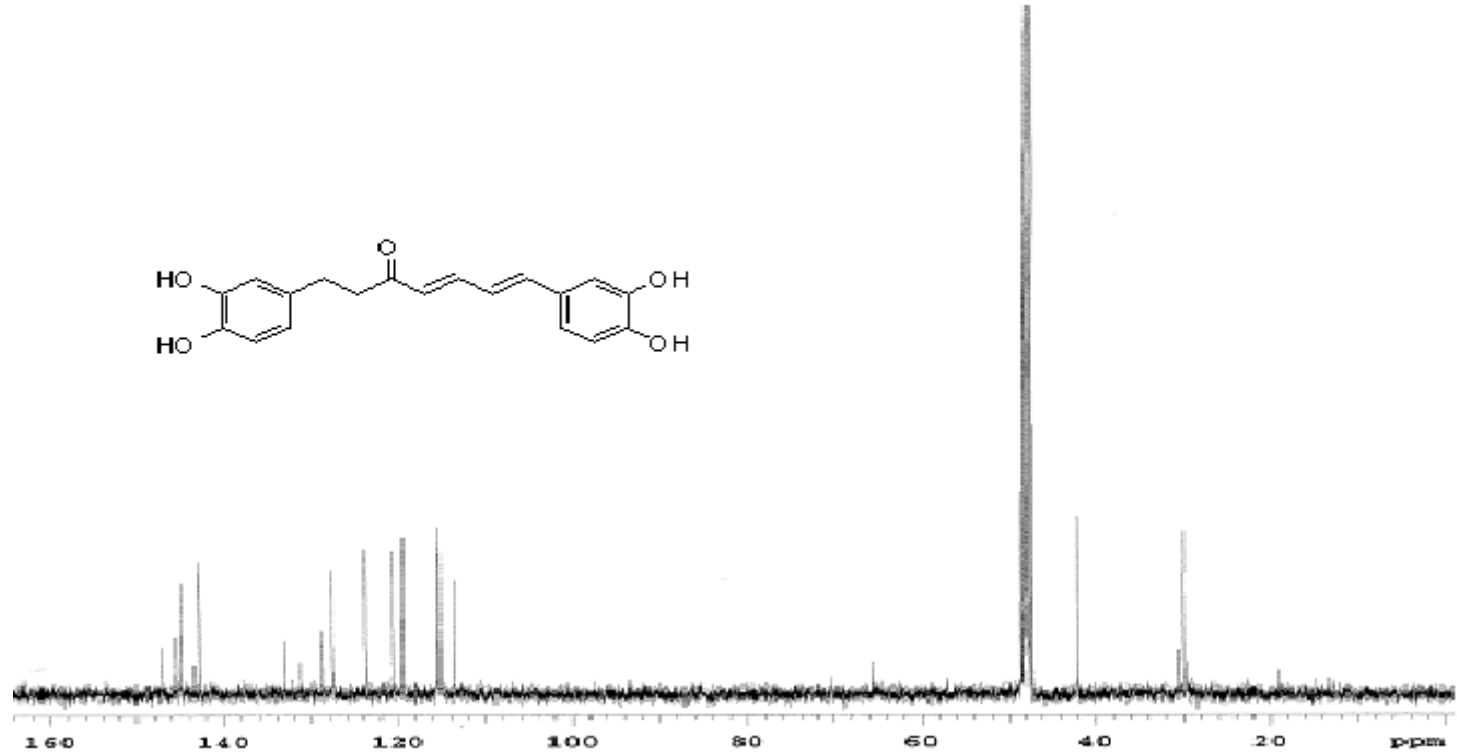
EK.1. Şekil 51. (4E,6E)-1,7-bis(3,4-bis(metoximetoksi)fenil)hepta-4,6-dien-3-on (**132**)'nin 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



EK.1. Şekil 52. (4E,6E)-1,7-bis(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)hepta-4,6-dien-3-on (**132**)'nin 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



EK.1. Şekil 53. (4E,6E)-1,7-bis(3,4-dihidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (25)'in 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD)



EK.1. Şekil 54. (4E,6E)-1,7-bis(3,4-dihidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (**25**)'in 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD)

ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Erzurum'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Erzurum'da tamamladı. 1998 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. 2003 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisansını bitirdi. 2000 yılından beri Bayburt Meslek Yüksekokulunda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.