

(4+3) STRATEJİSİ ile ALNUSTON ve ALNUSTON TİPİ
DİARİLHEPTANOİDLERİN SENTEZİ

Hülya ÇELİK

Doktora tezi
Kimya Anabilim Dalı
Prof. Dr. Hasan SEÇEN
2007
Her hakkı saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**(4+3) STRATEJİSİ ile ALNUSTON ve ALNUSTON TİPİ
DİARİLHEPTANOİDLERİN SENTEZİ**

Hülya ÇELİK

KİMYA ANABİLİM DALI

**ERZURUM
2007**

Her hakkı saklıdır

Prof. Dr. Hasan SEÇEN'in danışmanlığında, **Hülya ÇELİK** tarafından hazırlanan bu çalışma 20/04/2007 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından, Kimya Anabilim Dalı'nda Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hasan SEÇEN *imza*

Üye : Doç. Dr. Sabri ULUKANLI *imza*

Üye : Doç. Dr. Ufuk ÖZGEN *imza*

Üye : Doç. Dr. Ferhan TÜMER *imza*

Üye : Doç. Dr. Süleyman GÖKSU *imza*

Yukarıdaki sonucu onaylarım

(imza)

.....

Enstitü Müdürü

ÖZET

Doktora Tezi

(4+3) STRATEJİSİ ile ALNUSTON ve ALNUSTON TİPİ DİARİLHEPTANOİDLERİN SENTEZİ

Hülya ÇELİK

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Bu çalışmada 4+3 sentez stratejisi uygulanarak alnuston ve alnuston iskeletine sahip diarilheptanoidlerin sentezi gerçekleştirildi. 4+3 sentez stratejisinin bütanoid (4) kısmı için; 4-aril-2-bütanon tipi bileşikler sentetik olarak hazırlandı. Sinnamaldehit (3) kısmı için; 3-aril-2-propenal tipi bileşikler hazırlandı. Bütanoid (4) ve sinnamaldehit (3) kısımlarının enaminasyona dayalı kondenzasyonla birleştirilmesi ile (4+3=7) alnuston ve alnuston yapısında beş bileşiğin sentezi gerçekleştirildi. Böylece, ikisi doğal ürün (4*E*,6*E*)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-on (alnuston) ve (4*E*,6*E*)-1,7-bis(4-hidroksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on; üçü alnustonun yeni sentetik türevleri, 1,7-bis-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on, (4*E*, 6*E*)-1-(4-metoksifenil)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on, 1-(3,4-dimetoksi-fenil)-7-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on bileşikleri bu yeni strateji ile sentezlendi.

2007, 110 sayfa

Anahtar kelimeler: Alnuston, bütanoid, sinnamaldehit, enaminasyon

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

A NEW (4+3) STRATEGY for THE SYNTHESIS of ALNUSTONE and
ALNUSTON-TYPE DIARYLHEPTANOIDS

Hülya Çelik

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

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

A new (4+3) synthetic strategy was developed to prepare alnustone and alnustone type diarylheptanoids. As the first stage of the strategy, 4-aryl-2-butanones, butanoids, were prepared. As the second stage of the strategy, 3-aryl-2-propenals, cinnamaldehydes, were prepared. Butanoid parts (4) and cinnamaldehyde parts (3) were condensed by in situ enamination to give 1,7-diaryl-4,6-heptadien-3-ones (4+3=7). Thus, two natural products, alnustone and 1,7-bis-(4-hydroxy-phenyl)-hepta-4,6-dien-3-one; and three new synthetic alnustone derivatives, 1,7-bis-(4-methoxy-phenyl)-hepta-4,6-dien-3-one, 1-(4-methoxy-phenyl)-7-phenyl-hepta-4,6-dien-3-one, 1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-(4-methoxy-phenyl)-hepta-4,6-dien-3-one were synthesized based on this strategy.

2007, 110 pages

Keywords: Alnustone, butanoid, cinnamaldehyde, enamination

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma Atatürk Üniversitesi Fon Saymanlığı ve TÜBİTAK (Proje No: 105T168) tarafından desteklemiş olup Atatürk üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde Sayın Prof. Dr. Hasan **SEÇEN** yöneticiliğinde yapılmıştır.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden daima faydalandığım saygıdeğer hocam, Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Hasan **SEÇEN**'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin her aşamasıyla yakından ilgilenen ve bilgisini benimle paylaşan, laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Süleyman **GÖKSU**'ya

Tez çalışmamda değerli fikirleriyle yol gösterici olan Tez izleme Komitesi üyesi Sayın Doç. Dr. Ufuk **ÖZGEN**'e ve Sayın Doç. Dr. Ferhan **TÜMER**'e

NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Doç. Dr. Cavit **KAZAZ**'a ve Sayın Uzm. Barış **ANIL**'a,

IR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Duygu **EKİNCİ** ve Sayın Arş. Gör. Faruk **PAK**'a, elementel analiz alınmasında yardımcı olan Sayın Dr. Ebru **METE**'ye, çalışmalarım esnasında desteklerini ve yardımlarını gördüğüm Organik Kimya Araştırma grubundaki bütün hocalarım ve arkadaşlarıma, kimyasal depo sorumlusu Sayın Fatih **AKIN**'a teşekkür ederim.

Dostluğunu, sabrını hiç bir zaman esirgemeyen daima destek olan Sayın Hilal **ÇAKAL**'a

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

Hülya ÇELİK

Şubat 2007

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ	1
2.MATERYAL ve YÖNTEMLER	15
2.1.Doğal ürün Alnustonun (15)'in sentezi.....	15
2.1.1. (E)-4-Fenilbut-3-en-2-on (77)'nin sentezi	16
2.1.2. 4-Fenilbutan-2-on (78)'in sentezi	17
2.1.3. (4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-on (Alnuston) (15)' in sentezi.....	18
2.2.Doğal ürün (4E, 6E)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (76)'nın sentezi	20
2.2.1. 4-Metoksibenzaldehit (80)'in sentezi.....	22
2.2.2. (E)-4-(4-Metoksifenil)but-3-en-2-on (81)'in sentezi	23
2.2.3. 4-(4-Metoksifenil)butan-2-on (82)'nin sentezi	24
2.2.4. 3-(4-Metoksi-fenil)-akrilik asit metilester (84)'ün sentezi	25
2.2.5. 3-(4-Metoksi-fenil)-prop-2-en-1-ol) (85)'in sentezi	26
2.2.6. (2E)-3-(4-Metoksi fenil)-prop-2-enal (86)'nın sentezi	27
2.2.7. 1,7-Bis-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (87)'nin sentez	28
2.2.8. Demetilleme için yapılan çalışmalar ve yeni strateji	30
2.2.9. Asetik asit 4-(3-okso-butil)-fenil ester (89)'un sentezi	32
2.2.10. 3-(4-Hidroksi-fenil)-akrilik asit metilester (91)'in sentezi	33
2.2.11. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-akrilik asit metilester (92)'nin sentezi	34
2.2.12. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-prop-2-en-1-ol (93)'ün sentezi	35
2.2.13. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-propenal (94)'ün sentezi.....	36
2.2.14. Asetik asit 4-(7-(4-sikloheksilmetil-fenil)-3-okso-hepta-4,6 dienil)-fenil ester (95)'in sentezi.....	38

2.2.15. (4E,6E)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (76)'nın sentezi	38
2.3. Alnustonun yeni sentetik türevlerinin hazırlanması.....	40
2.3.1. (4E, 6E)-1-(4 Metoksifenil)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (96)'nın sentezi	40
2.3.2. 1-(3,4-Dimetoksi-fenil)-7-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien on (98)'in sentezi	42
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	44
3.1. Saflaştırma	44
3.2. Kromaografik ayrımlar	44
3.2.1. Kolon kromatografisi	44
3.2.2. İnce tabaka kromatografisi	44
3.3. Spekturumlar	44
3.4. Deneyler	45
3.4.1. (E)-4-Fenilbut-3-en-2-on (77)'nin eldesi	45
3.4.2. 4-Fenilbutan-2-on (78)'in eldesi	46
3.4.3. (4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien –3-on (Alnuston) (15)'in eldesi	46
3.4.4. 4- Metoksibenzaldehit (80)'in eldesi	48
3.4.5. (E)-4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on (81)'in eldesi	49
3.4.6. 4-(4-Metoksifenil)butan-2-on (82)'nin eldesi	50
3.4.7. 3-(4-Metoksi-fenil)-akrilik asit metilester (84)'ün eldesi	50
3.4.8. 3-(4-Metoksi-fenil)-prop-2-en-1-ol) (85)'in eldesi	51
3.4.9. (2E)-3-(4-Metoksi fenil)-prop-2-enal (86)'nin eldesi.....	52
3.4.10. 1,7-Bis-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (87)'nin eldesi	53
3.4.11. Asetik asit 4-(3-okso-butil)-fenil ester (89)'un eldesi	55
3.4.12. 3-(4-Hidroksi-fenil)-akrilik asit metilester (91)'in eldesi	56
3.4.13. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-akrilik asit metilester (92)'nin eldesi	57
3.4.14. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-prop-2-en-1-ol (93)'ün eldesi	58
3.4.15. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-propenal (94)'ün eldesi	59
3.4.16. Asetik asit 4-(7-(4-sikloheksilmetil-fenil)-3-okso-hepta-4,6 dienil)-fenil ester (95)'in eldesi	60
3.4.17. (4E,6E)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (76)'nın eldesi	61
3.4.18. (4E, 6E)-1-(4-metoksifenil)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (96)'nın eldesi	62

3.4.19. 1-(3,4-Dimetoksi-fenil)-7-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (98)'in Eldesi.....	63
4.TARTIŞMA ve SONUÇ	65
5. KAYNAKLAR	70
6.EKLER.....	73
EK 1.: ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI	74
EK 2.: YAPI ÇİZELGESİ.....	110
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Ac	asetil
Ac ₂ O	asetik anhidrit
AcOH	asetikasit
br s	broad (geniş) singlet
d	dublet
dd	dubletin dubleti
ddd	dubletin dubletinin dubleti
dddd	dubletin dubletinin dubletinin dubleti
dm	dubletin multiyeti
m	multiyet
p-TSA	p-toluen sülfonik asit
s	singlet
THP	dihidropiran
TsCl	tosilklörür
MOMCl	metoksimetilklörür

ŞEKİLLER DİZİNİ

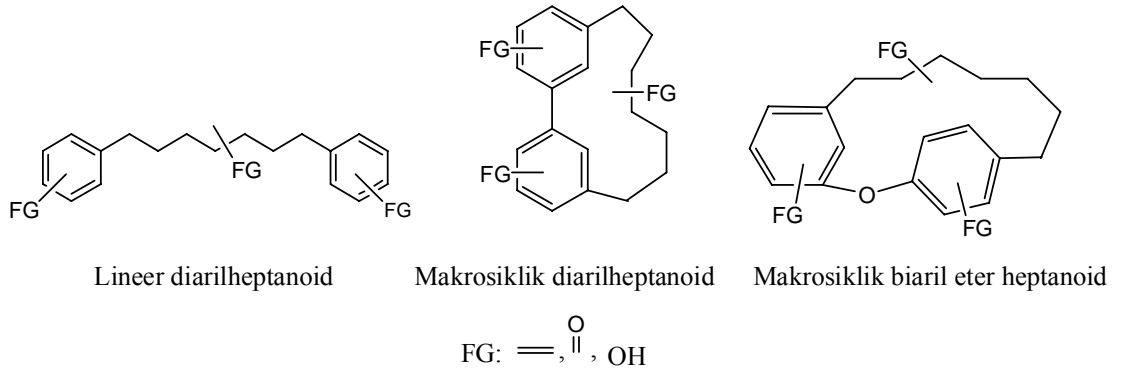
Şekil 6.1.1. (<i>E</i>)-4-Fenilbut-3-en-2-on (77)'nin 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	75
Şekil 6.1.2. (<i>E</i>)-4-Fenilbut-3-en-2-on (77)'nin 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	76
Şekil 6.1.3. 4-Fenilbutan-2-on (78)'in 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu(CDCl ₃).....	77
Şekil 6.1.4. 4-fenilbutan-2-on (78)'in 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	78
Şekil 6.1.5. (4 <i>E</i> , 6 <i>E</i>)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-on (Alnuston) (15)'in 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	79
Şekil 6.1.6. (4 <i>E</i> , 6 <i>E</i>)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-on (Alnuston) (15)'in 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	80
Şekil 6.1.7. 4-Metoksibenzaldehit (80)'in 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	81
Şekil 6.1.8. 4-Metoksibenzaldehit (80)'in 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	82
Şekil 6.1.9. (<i>E</i>)-4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on (81)'in 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	83
Şekil 6.1.10. (<i>E</i>)-4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on (81)'in 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	84
Şekil 6.1.11. 4-(4-Metoksifenil)butan-2-on (82)'nin 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	85
Şekil 6.1.12. 4-(4-Metoksifenil)butan-2-on (82)'nin 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	86
Şekil 6.1.13. 3-(4-Metoksi-fenil)-akrilik asit metilester (84)'ün 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	87
Şekil 6.1.14. 3-(4-Metoksi-fenil)-akrilik asit metilester (84)'ün 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	88
Şekil 6.1.15. 3-(4-Metoksi-fenil)-prop-2-en-1-ol (85)'in 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	89

Şekil 6.1.16. 3-(4-Metoksi-fenil)-prop-2-en-1-ol (85)'in 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	90
Şekil 6.1.17. (2E)-3-(4-Metoksi fenil)-prop-2-enal (86)'nin 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	91
Şekil 6.1.18. (2E)-3-(4-Metoksi fenil)-prop-2-enal (86)'nin 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	92
Şekil 6.1.19. 1,7-Bis-(4-Metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (87)'nin 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	93
Şekil 6.1.20. 1,7-Bis-(4-Metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (87)'nin 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	94
Şekil 6.1.21. Asetik asit 4-(3-okso-butil)-fenil ester (89)'un 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	95
Şekil 6.1.22. Asetik asit 4-(3-okso-butil)-fenil ester (89)'un 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	96
Şekil 6.1.23. 3-(4-Hidroksi-fenil)-akrilik asit metilester (91)'in 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	97
Şekil 6.1.24. 3-(4-Hidroksi-fenil)-akrilik asit metilester (91)'in 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	98
Şekil 6.1.25. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-akrilik asit metilester (92)'nin 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	99
Şekil 6.1.26. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-akrilik asit metilester (92)'nin 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	100
Şekil 6.1.27. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-prop-2-en-1-ol (93)'ün 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	101
Şekil 6.1.28. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-prop-2-en-1-ol (93)'ün 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	102
Şekil 6.1.29. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-propenal (94)'ün 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	103
Şekil 6.1.30. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-propenal (94)'ün 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	104
Şekil 6.1.31. (4E,6E)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on 76'nın 400 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (C ₃ D ₆ O).....	105

Şekil 6.1.32. (4E,6E)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on 76'nın 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (C ₃ D ₆ O).....	106
Şekil 6.1.33. (4E, 6E)-1-(4 metoksifenil)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (96)'nin 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	107
Şekil 6.1.34. (4E, 6E)-1-(4 metoksifenil)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (96)'nin 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	108
Şekil 6.1.35. 1-(3,4-Dimetoksi-fenil)-7-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (98)'in 200 MHz ¹ H-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	109
Şekil 6.1.36. 1-(3,4-Dimetoksi-fenil)-7-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (98)'in 50 MHz ¹³ C-NMR Spektrumu (CDCl ₃).....	110

1.GİRİŞ

Diarilheptanoidler, doğal ürünlerin özel ve geniş bir sınıfını oluşturan aril-C₇-aril yapısındaki bileşiklerdir. Deneysel araştırmalar Asya'da geleneksel tıpta kullanılan diarilheptanoidlerin, antiinflamatuvar, antispasmodik, antihepatotoksik gibi güçlü biyoaktiviteye sahip olduklarını göstermiştir (Da vd. 1997). Şimdiye kadar özellikle yedi bitki familyasında bulunan diarilheptanoidler tabiatta sınırlı bir dağılıma sahiptirler. Bu familyaları en yaygın olanları Zingiberaceae ve Betulaceae olmak üzere Aceraceae, Burseraceae, Casuarinaceae, Fabaceae, Myricaceae'dir (Claeson vd. 1994). Diarilheptanoidler, iki aromatik halkanın, lineer yedi alifatik karbon zincirinin birbirine bağlanmasıyla oluşan genel yapıyla karakterize edilirler (Gonzalez ve Zhu 1999). Diarilheptanoidler; lineer diarilheptanoidler, makrosiklik diarilheptanoidler ve makrosiklik biaril eter heptanoid olmak üzere üç alt gruba ayrılırlar (Gonzalez ve Zhu 1999) (Şema 1.1).



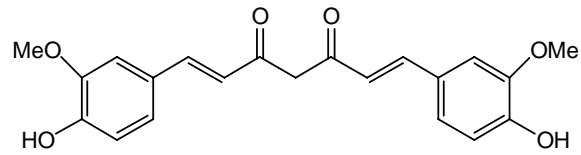
Şema 1.1

Lineer diarilheptanoidler, Aceraceae, Betulaceae, Zingiberaceae, Leguminosae familyalarından izole edilmiştir (Keseru ve Nogradi 1995). Zingiberaceae ve Leguminosae'den izole edilen bazı diarilheptanoidler fare ve köpeklerdeki koleretik etki gibi ilginç fizyolojik aktivitelere sahiptirler (Kato vd. 1984). Şimdiye kadar 70'ten fazla lineer diarilheptanoid doğadan izole edilmiştir. Bu bileşiklerin antifungal, prostaglandin

biyosentezinin inhibisyonu ve antihepatotoksik gibi biyolojik aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir (Venkateswarlu vd. 2001).

Makrosiklik diarilheptanoidlerin büyük bir çoğunluğu Betulaceae ve Myricaceae bitki familyalarından bazıları da Casuarinaceae ve Burseraceae familyalarından izole edilmiştir (Claeson vd. 1994). Makrosiklik diarilheptanoidler, kendilerine karşılık gelen açık zincirli diarilheptanoidlerin biaril veya biaril eterleri oluşturmak üzere oksidatif fenol couplingi ile oluşurlar. Genellikle izole edildikleri bitki ailesine göre sınıflandırılarak adlandırılırlar (Keseru ve Nogradi 1995).

Bilinen ilk diarilheptanoid kurkumin (1) olup 1815’de Vogel ve Pelletier tarafından *Curcuma longa*’dan izole edilmiş ve yapısı Milobedzka vd. 1910 tarafından aydınlatılmıştır. Kurkumin (1)’in ilk sentezi Lampe and Milobedzka 1913 tarihinde gerçekleştirilmiştir (Claeson vd. 1994). Kurkumin, çok önemli bir antioksidan maddedir. Kurkuminin antioksidan özelliğini Osawa (Toennesen 1989) ve Larson (Larson 1988) β-diketo gruplarının metal iyonlarıyla iyi şelat yapıcı etkisiyle, Cuvelir ve çalışma arkadaşları (Kinchi vd. 1992) fenoksi radikali ve keto grubu arasındaki delokalizasyonla açıklamaktadır. Kurkuminin antioksidan aktivitesinin mekanizmasını inceleyen Schaich ve grubu (Schaich vd. 1994) ESR incelemeleriyle fenoksi ve alkil radikallerinin varlığını teşhis etmişlerdir. Kurkuminin antioksidan özelliğinin yanı sıra potansiyel antikanser özelliği de bilinmektedir (Gewali vd. 1999).



Kurkumin 1

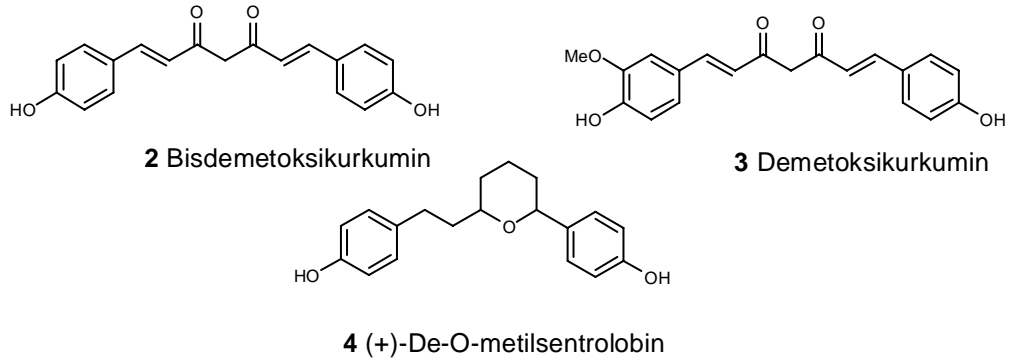
Şema 1.2

Ayrıca kurkuminin antihepatotoksik, antienflamatuvar, antikoagülant, antifertiliti, antitümör, antibakteriyal, antiülser, antispasmodik ve antifungal aktivitelerinin yanısıra yara iyileşmesi, safra üretimi, lipit metabolizması, pankreas fonksiyonu ve

kardiyovasküler sistem üzerinde de biyolojik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu yüzden kurkumin (1) diarilheptanoid bileşikleri içinde farmakolojik alanda en çok çalışılan bileşiktir (Ammon ve Wahl 1991).

Turmeriğin (*Curcuma longa* Linn Zingiberaceae) içindeki sarı renkli maddesi olan kurkumin, kültür hücrelerinde ve bağırsak hayvan modellerinde anti-mutajenik veya anti-karsinojenik etki gösterir (Surh 1999). Kurkuminin kansere karşı aktivite göstermesinin biyokimyasal mekanizmalarından biri tümörün ilerlemesini engellemesidir. Tümörün ilerlemesi oksidatif stres ve enflamasyonla (bağışıklık sistemi) yakından ilişkilidir. Kurkumin ve türevleri güçlü antioksidatif ve anti-inflammatuvar aktiviteye sahip olduklarından tümörün ilerlemesini engelleyici yönde hareket ederler. (Chun 1999). Sadece besin sisteminde değil biyolojik sistem içinde de güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Kurkuminin kanser önleyici antikanser ilaç olarak klinik uygulamaları Amerikan Milli Kanser Enstitüsü tarafından yoğun bir şekilde araştırılmıştır (Masuda vd. 1999). Ayrıca antiviral ve Alzheimer hastalığıyla ilişkili hücre korunmasında biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda, yapısal modifikasyonlarla kurkuminin antikanser aktivitesini artırmak için pek çok sentetik çalışma yapılmıştır ve bu sentetik analogların bazıları çoklu tümör hücrelerine karşı sitotoksik aktivite göstermiştir (Moon vd. 2005).

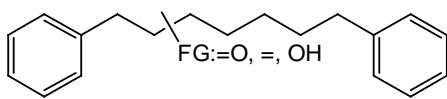
1964'e kadar kurkumin haricinde yalnızca üç diarilheptanoid (2, 3 ve 4) izole edilmiştir (Claeson vd. 1994) (Şema 1.3). Sonraki 30 yıl içinde yaklaşık 70 lineer ve 35 makrosiklik diarilheptanoid izole edilmiştir (Keseru ve Nogradi 1995).



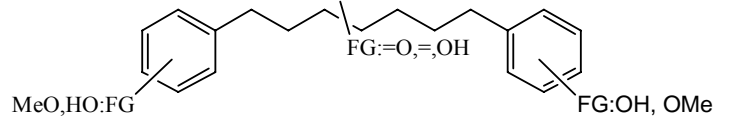
Şema 1.3

Birçok diarilheptanoidin, *in vitro* şartlarda prostaglandin ve leukotrien biyosentezini inhibe ettiği ve antihepatotoksik aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (Claeson vd. 1994). Antihepatotoksik diarilheptanoidlerin yapı-aktivite ilişkisi araştırılmış ve aril kısımlarındaki serbest hidroksil gruplarının antihepatotoksik etkiyi artırdığı sonucuna varılmıştır (Hikino vd. 1985).

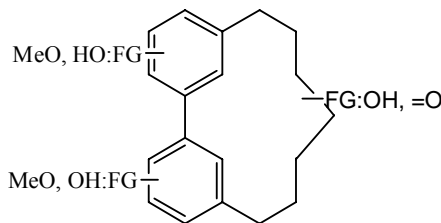
Diarilheptanoidler, kimyasal yapılarına göre 5 ana gruba ayrılmıştır. Bunlar sırasıyla fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler, fenolik lineer diarilheptanoidler, makrosiklik biarilheptanoidler, makrosiklik eterik diaril heptanoidler ve C₇ zinciri ile halkalaşmış diarilheptanoidlerdir (Şema 1.4).



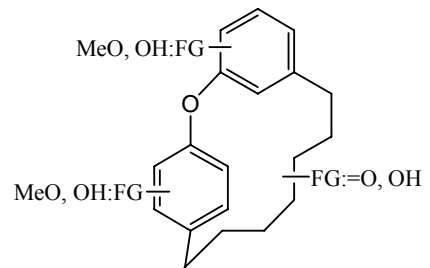
Fenolik olmayan lineer diaril heptanoidler



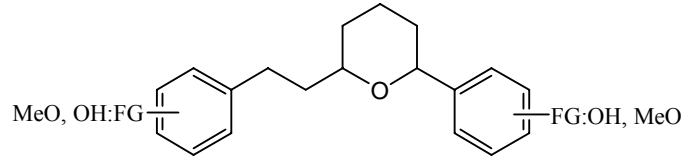
Fenolik lineer diaril heptanoidler



Makrosiklik biarilheptanoidler



Makrosiklik diaril eter heptanoidler

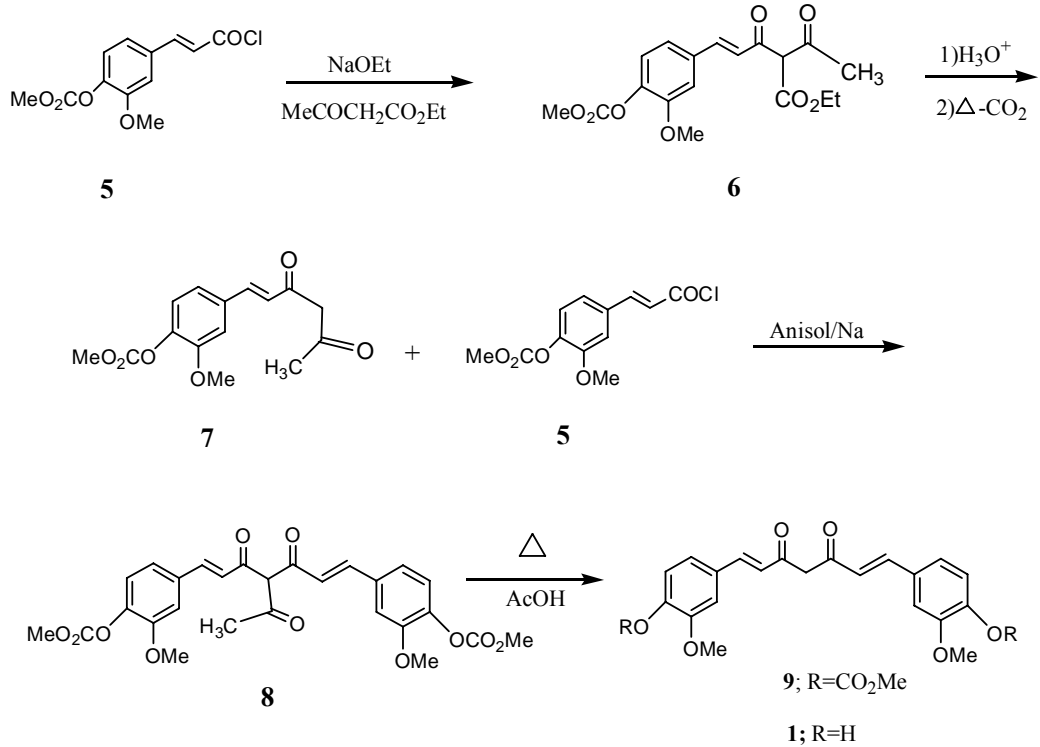


C₇ zinciri ile halkalaşmış diarilheptanoidler

FG:Fonksiyonel Grup

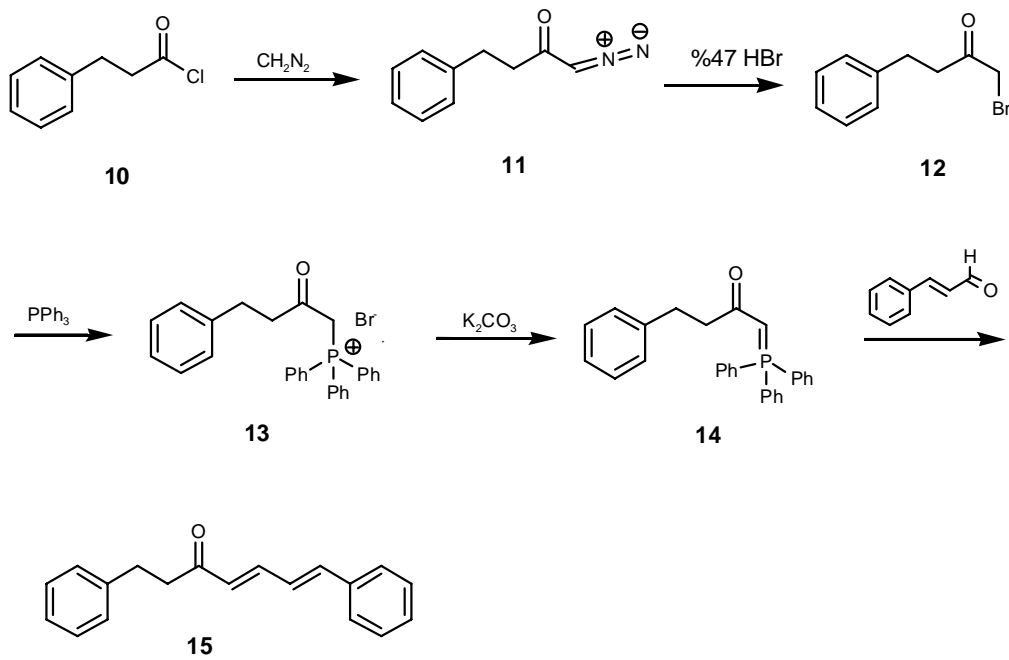
Şema 1.4

Bilinen ilk diarilheptanoid bileşiği olan kurkumin (**1**)'in ilk sentezi Lampe vd. (1913) tarafından yapıldı. Karbometoksiferuloil klorür **5** ile etilasetoasetatın kondenzasyonu sonucunda **6** ürünü elde edildikten sonra, **6** ürünü asidik ortamda hidrolizini takiben dekarboksile edilerek **7** ürününe dönüştürülmüştür. **7** ürününün **5** ile bazik şartlarda kondenzasyonu sonucunda **8** ürünü elde edilmiş ve **8** ürününün AcOH içinde ısıtılarak deasetillenmesi sonucunda kurkumin **1** elde edilir (Şema 1.5).



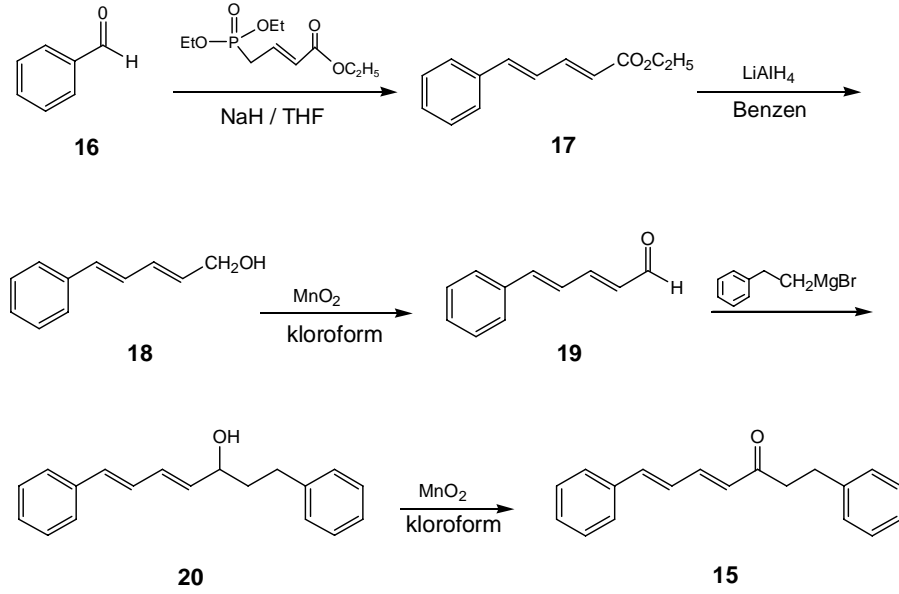
Şema 1.5

Sakakibara vd. (1972), bir lineer diarilheptanoid olan alnuston **15**'i 4 kademede sentezlemişlerdir. **15**'in sentezi için çıkış maddesi olarak β -fenilpropioniklorür'ü **10** kullanmıştır. **10**'a diazometanın katılması ile diazoketon **11** elde edilmiş, bunun da HBr ile muamelesi **12**'yi vermiştir. **12**'nin PPh_3 ile muamelesini takiben elde edilen trifenilfosfonyum tuzu **13**'ün dehidrobrominasyonu ile elde edilen Wittig reaktifi **14**'ün sinnenaldehyd ile kondenzasyonu sonucunda alnuston **15** elde edilmiştir (**Şema 1.6**).



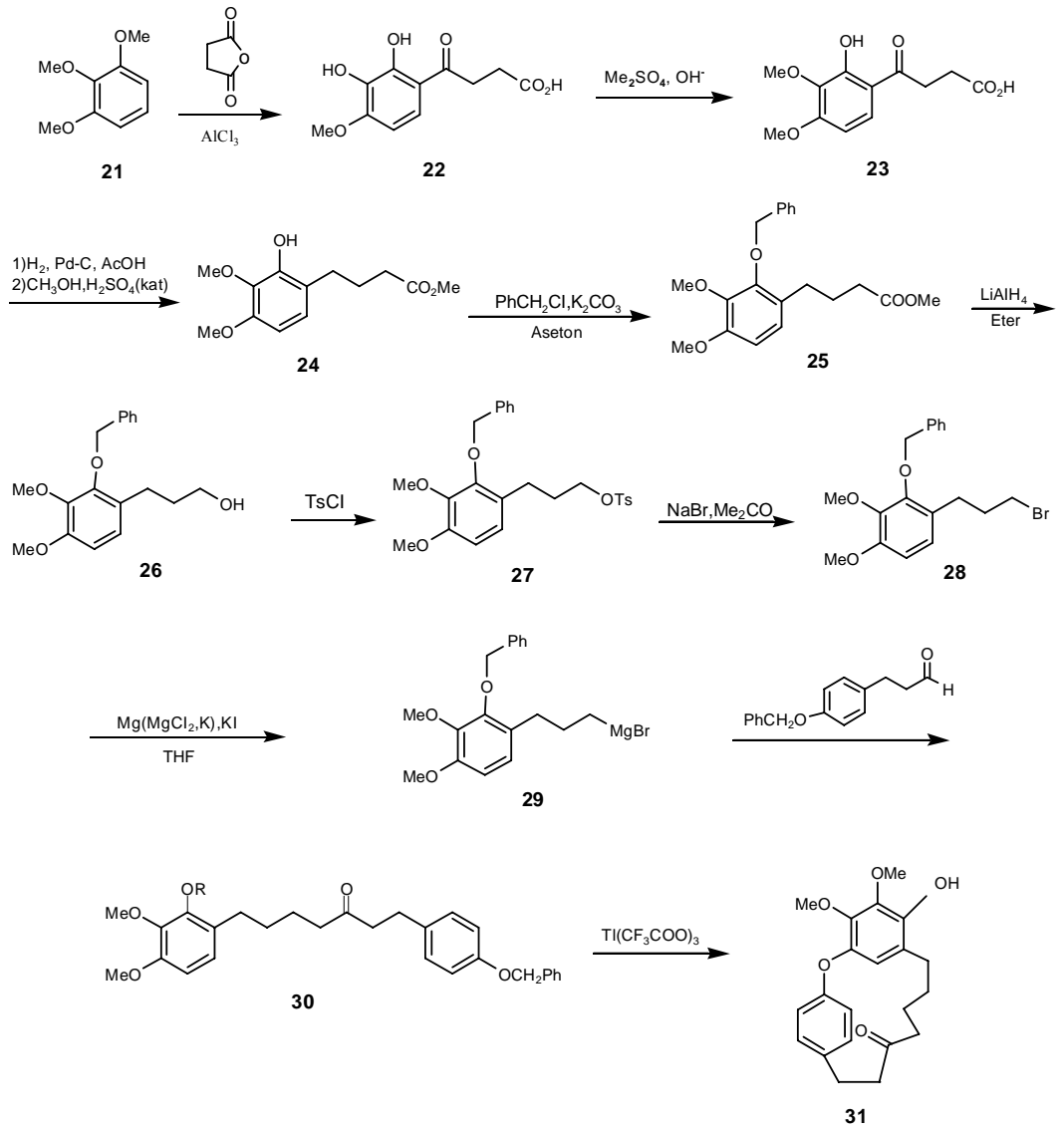
Şema 1.6

Vig vd. (1975), alnuston **15**'i farklı bir yöntemle sentezlemişlerdir. Çıkış maddesi olan benzaldehit **16**, etil γ -diethylfosfokrotonat ile muamele ederek modifiye Wittig reaksiyonu sonucunda **17** elde edilmiştir. **17**'nin benzen içerisinde LiAlH_4 ile indirgenmesinden **18**, onun da MnO_2 ile yükseltgenmesi sonucunda **19** sentezlenmiştir. Aldehit **19** ile 2-feniletilmagnezyum bromürün Grignard reaksiyonu sonucunda **20** bileşimini elde etmişlerdir. **20**'nin MnO_2 ile yükseltgenmesi neticesinde lineer diaril heptanoid alnuston **15**'in sentezini gerçekleştirmeyi başarmışlardır (**Şema 1.7**).



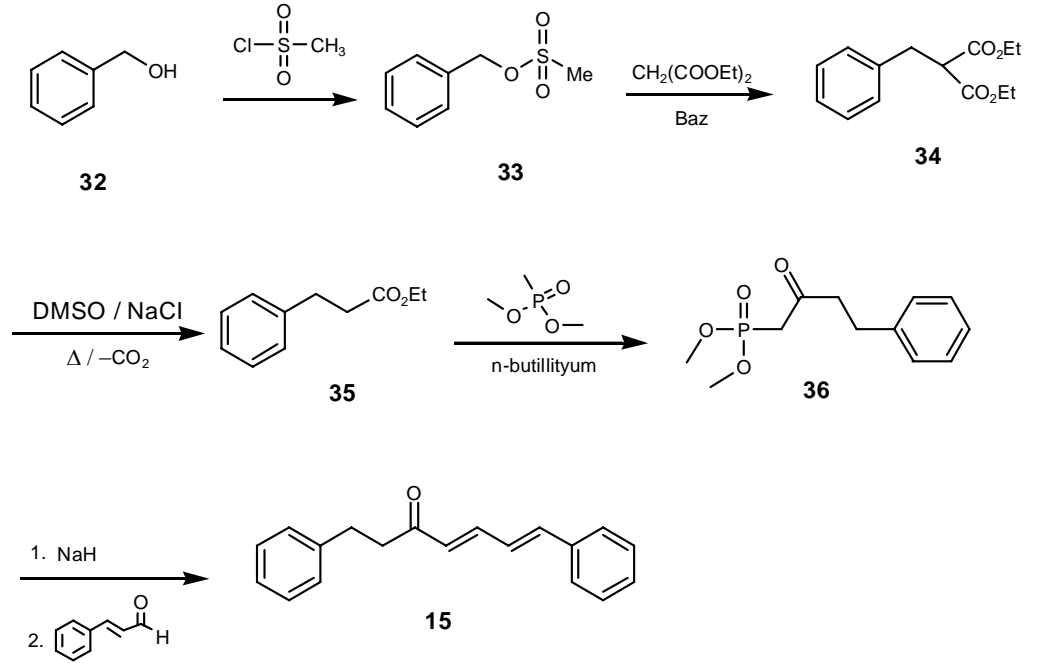
Şema 1.7

Whiting vd. (1978) doğal makrosiklik fenolik diarilheptanoidleri sentezlemek için bir metod geliştirmiştir. Çıkış bileşiği olan 1,2,3-trimetoksibenzen **21**'in süksünik anhidrit ve AlCl₃ ile Friedel-Crafts açılması sonucunda **22** bileşiğini elde etmişlerdir. **22**'nin o-metilasyonu sonucunda **23** ve **23**'ün keton grubunun Pd-C katalizörlüğünde hidrogenolizini takiben esterifikasyonu sonucunda **24**'ü elde etmişlerdir. **24**'ün PhCH₂Cl ile muamelesi sonucunda **25** ve bu bileşiğin LiAlH₄ ile indirgenmesi sonucunda alkol **26**'yı sentezlemişler. Bu bileşiğin TsCl ile reaksiyonunu takiben oluşan tosilat **27**'nin sodyum bromür ile süstitüsüyonu sonucunda 4-arilbutilbromür **28** elde edilmiştir. Bu bileşiğin de magnezyumla muamele edilmesi ve akabinde elde edilen **29**'un p-benziloksidihidrosinnamaldehit ile reaksiyonu sonucunda **30** elde edilmiştir. **30**'un (R=H) Ti(CF₃COO)₃ ile oksidatif kapling reaksiyonundan Myricanone izomeri makrosiklik eter **31**'i elde etmişlerdir (Henley-Smith vd.1980) (Şema 1.8).



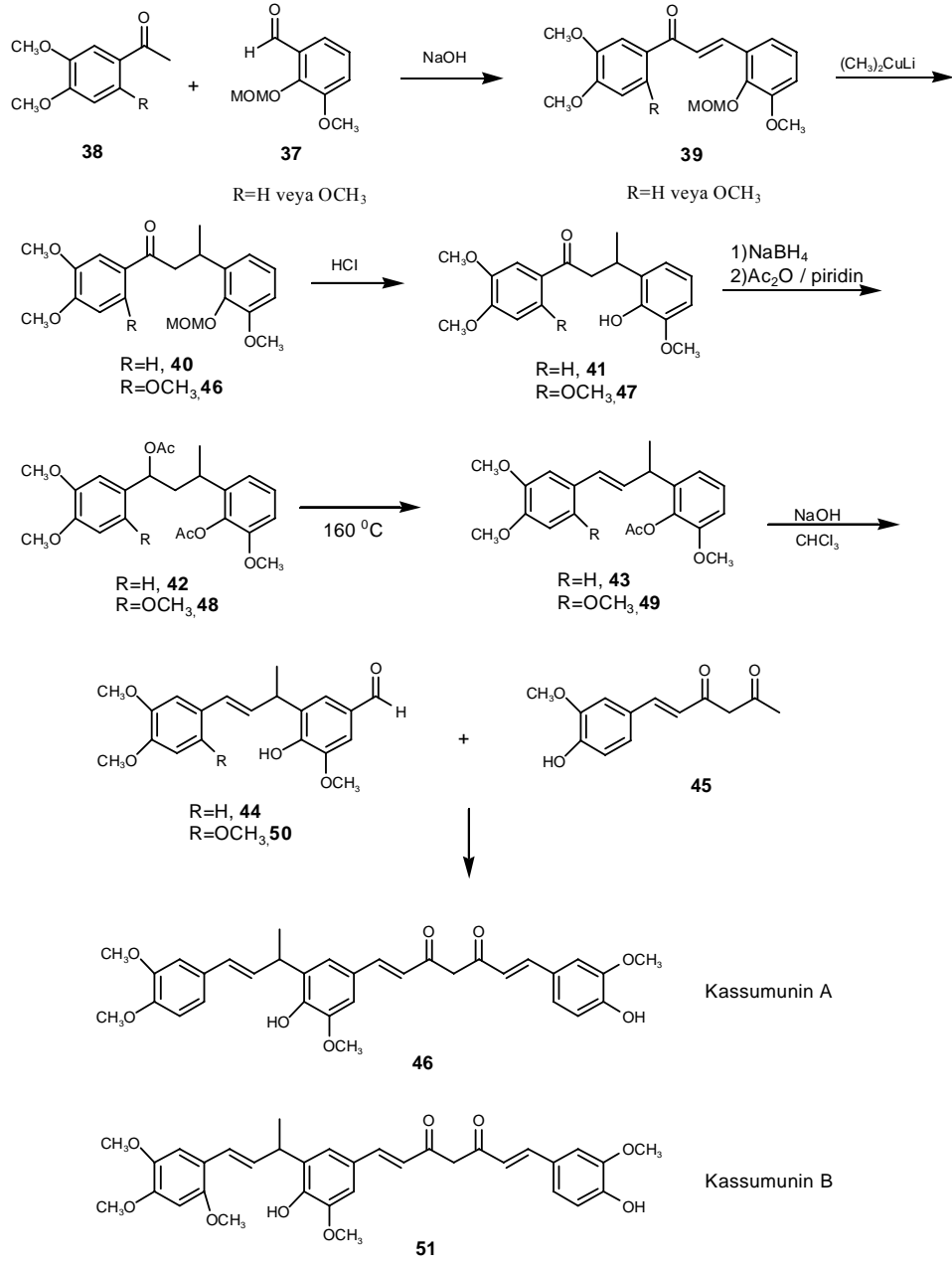
Şema 1.8

Vig vd. (1989) alnuston (15)'in sentezini farklı bir metod kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Benzil alkol (32)'nin mezitil klorürle muamelesi ve oluşan mezilat 33'ün dietilmalonatla reaksiyonu sonucunda 34 bileşimini elde etmişlerdir. Bu bileşimin dekarboksilasyonu ve oluşan mono ester 35'in lityumdimetil-metilfosfonatla reaksiyonu sonucunda β-ketofosfonat 36 bileşimini elde etmişlerdir. Bu bileşimin sinnamaldehitte Wittig Emmons-Horner reaksiyonu sonucunda alnuston 15 elde edilmiştir (Şema 1.9).



Şema 1.9

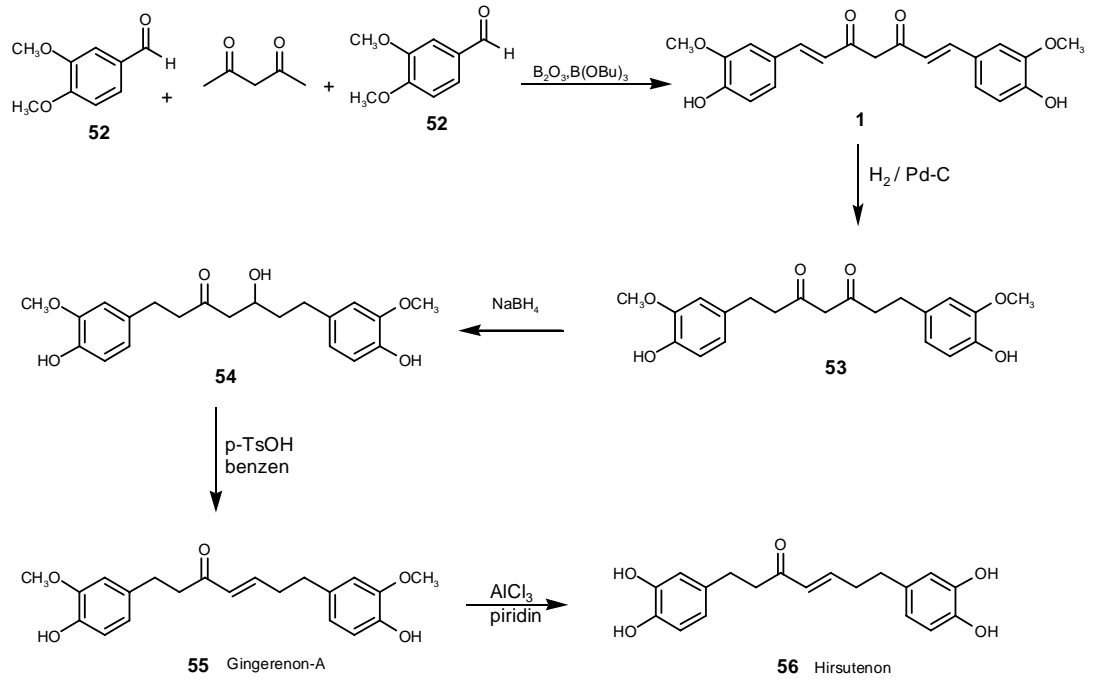
Masuda vd. (1998) doğal kurkuminoitler olan kassumunin A (**46**) ve B (**51**)'in sentezini 9 kademe gerçekteşirmişlerdir. **37**'nin 3'4'-dimetoksiasetofenon **38** (R=H) ile kondenzasyonu sonucunda **39** (R=H) bileşimini sentezlemiştir. Bu bileşimin $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ ile muamelesi sonucu **40** (R=H) ve bunun da HCl ile MOM grubunun uzaklaştırılması sonucunda fenolik **41**'i elde etmişlerdir. Elde edilen bileşimin karbonil grubunun NaBH_4 ile indirgenmesi ve Ac_2O ile asetilenmesi ile **42**, **42**'nin AcOH eliminasyonu ile de **43**'ü (R=H) elde etmişlerdir. **43**'ün deasetilasyonunu takiben elde edilen **44**'ün **45** ile kondenzasyonu sonucunda kassumunin A **46** elde edilmiştir. Aynı yöntemle **38** (R= OCH_3)'den başlayan sentez kassumunin B (**51**)'i vermiştir (**Şema 1.10**). Sentetik kassumuninlerin fare tymocyte sisteminde H_2O_2 ile indüklenen oksidatif hücre ölümüne karşı kurkuminden daha güçlü koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir.



Şema 1.10

Venkateswarlu vd. (2001) *Zingiber officinale*'den izole edilen gingerenon-A (**55**)'i ve *Alnus hirsute*'den izole edilen hirsutenon (**56**)'yı sentezlemek için bir yöntem geliştirmişlerdir. Sentezde ilk olarak 1 mol asetilasetenon 2 mol vanilin **52** ile B_2O_3 katalizörlüğünde kondenzasyonu sonucunda kurkumin (**1**) elde edilmiştir. **1** bileşiğinin Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucunda **53**'ü elde etmişlerdir. **53** bileşiğinin karbonil gruplarından birinin NaBH_4 ile indirgenmesi sonucunda **54** bileşiğini ve bu

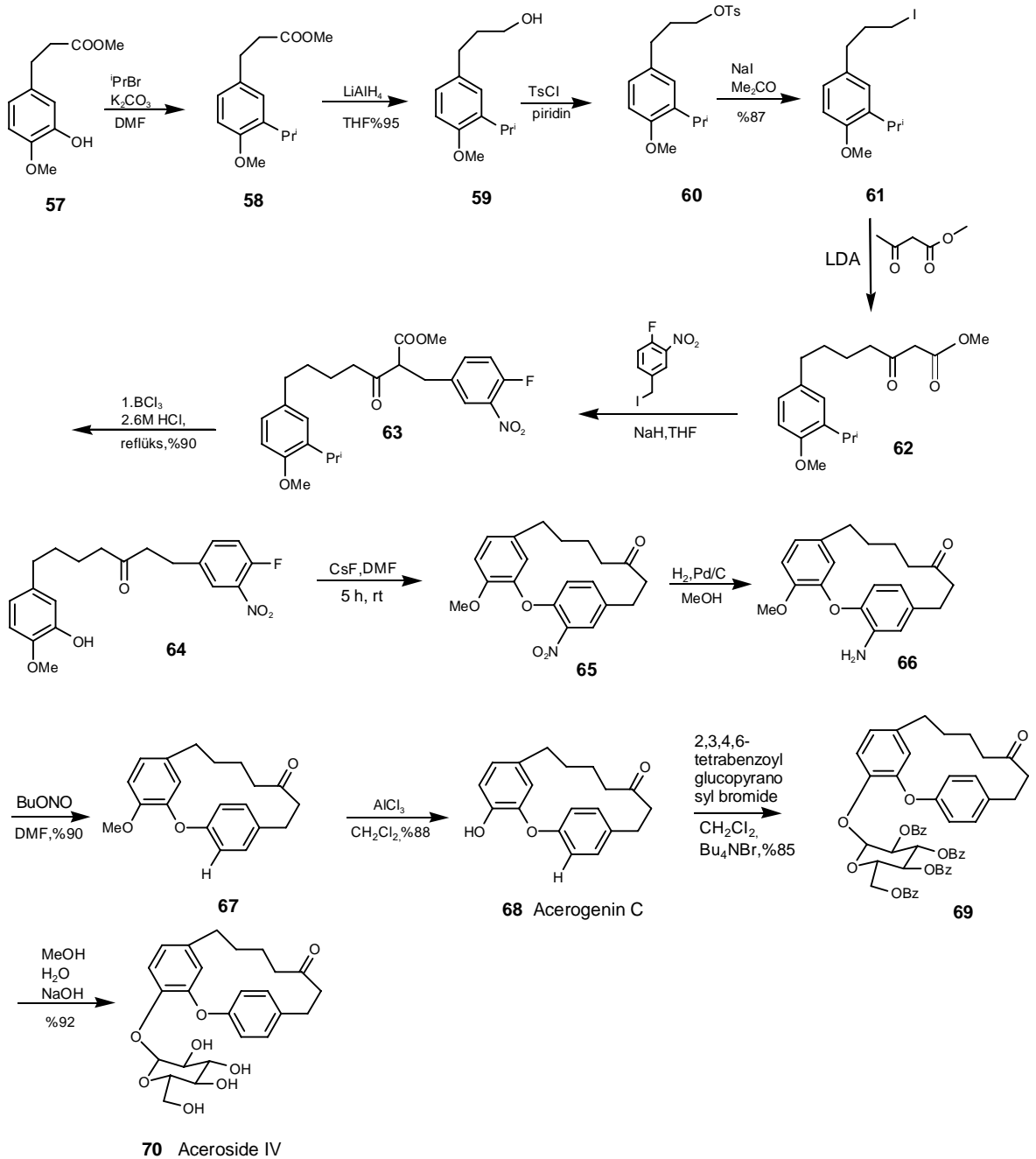
bileşğin de PTSA katalizörlüğünde dehidratasyonu ile gingerenon-A (**55**)'i sentezlemişlerdir. Gingerenon-A (**55**)'in AlCl_3 ile demetilasyonu ile hirsutenon (**56**) elde edilmiştir (Şema 1.11).



Şema 1.11

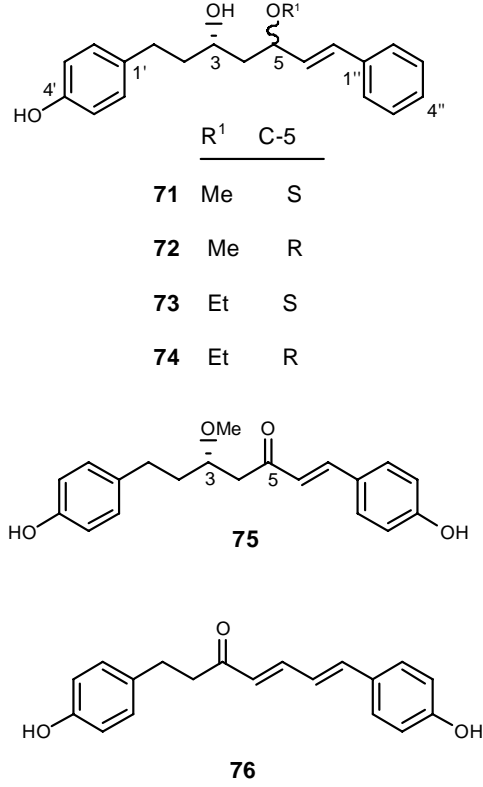
Gonzalez ve Zhu, (1997) acerojenin C (**68**) ve aceroside IV (**70**)'i 3+3+1 stratejisini kullanarak sentezlemişlerdir. Monoester **57**'nin $i\text{-PrBr}$ ile korunması sonucu **58**'i ve ardından ester grubunun LiAlH_4 ile indirgenmesi sonucunda **59**'u sentezlemişlerdir. **59** bileşğinin TsCl ile reaksiyonunu takiben oluşan tosilatın NaI ile aseton içerisinde süstitüsüyonu ile **61** bileşğini sentezlemişlerdir. **61**'in metilasetoasetat ile LDA beraberliğinde reaksiyonu sonucunda **62**'i ve bu bileşğın de THF içinde NaH ile deprotonasyonu akabinde 4-floro-3-nitrobenzilyodür ile reaksiyonundan **63**'ü ve bu bileşğın de, metilen klorür içerisinde BCl_3 ile izopropil eterin yarıłmasından sonra asidik ortamda hidrolizi ve dekarboksilasyonu ile **64**'ü sentezlemişlerdir. **64**'ün CsF ile DMF içerisindeki halkalaşma reaksiyonu sonucundan **65** elde edilmiştir. Daha sonra, nitro grubunun Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyonla indirgenmesi neticesinde **66**'yı sentezlemişlerdir. **66**'nın DMF içerisinde BuONO ile muaelesiyle amin grubunun

giderilmesi sonucunda **67**'yi ve bunun da AlCl_3 ile reaksiyonu sonucunda **68**'i elde etmişlerdir. **68** bileşiğinin 2,3,4,6-tetrabenzilglukopiranosil bromür ile Mitsunobu reaksiyonu sonucunda acerojenin C (**68**) ve benzil gruplarının hidrolizi sonucunda aceroside IV (**70**) bileşiğini sentezlemişlerdir (Şema 1.12).



Şema 1.12

Ali vd. (2001) *Alpinia blepharocalyx*'den 6 tane yeni diarilheptanoid izole etmişlerdir. İzole edilen bu doğal maddelerin antiproliferatif aktivitesi insan ve fare kanser hücrelerinde incelenmiştir. Bu maddelerin önemli aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. (Şema 1.13).



Şema 1.13

Görülüyor ki diaril heptanoidler geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptir. Bu tez çalışması kapsamında yeni bir sentez stratejisi olarak 4+3 sentez stratejisi uygulanmak suretiyle alnuston ve alnuston tipi doğal ve sentetik diarilheptanoidlerin sentezleri hedeflendi. Alnuston fenolik olmayan bir diarilheptanoidtir. Betulaceae, Zingiberaceae familyalarından izole edilmiştir. Alnustonun önemli anti-enflamatuar, antihepatitoksik (Hikino vd.1985), antiemetik (Yang vd. 1999) aktivitelere sahip olduğu tespit edilmiştir. Önceki çalışmalar kapsamında ilk olarak Sakakibara vd. 1972 yılında beş kademe (total verim %26), daha sonra Vig vd. 1975 yılında beş kademe (total verim %20), Vig vd. 1989 yılında beş kademe (total verim %25), Kato vd. 1984 yılında yedi kademe (total

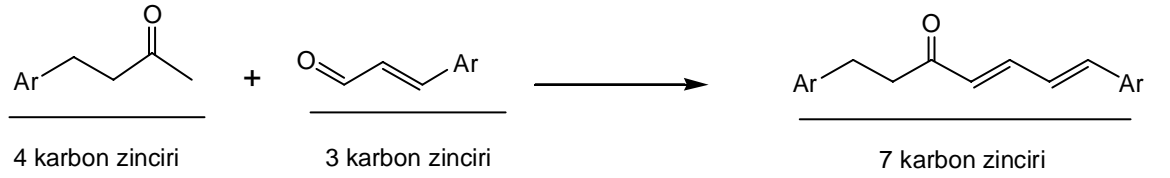
verim %35) alnustonun sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, daha kısa adımlarla ve düşük maliyetli reaktiflerle alnuston ve alnuston tipi doğal ve sentetik diarilheptanoidlerin sentezlenmesini amaçladık. Sentez stratejimiz 4+3 için, genel yöntem olarak;

Sentezin ana adımlarını:

a) 4-Aril-2-bütanon tip bileşiklerin sentetik olarak hazırlanması (Bütanoid kısmı)

b) 3-Aril-2-propenal tipi bileşiklerin (sinnamaldehit kısmı) hazırlanması

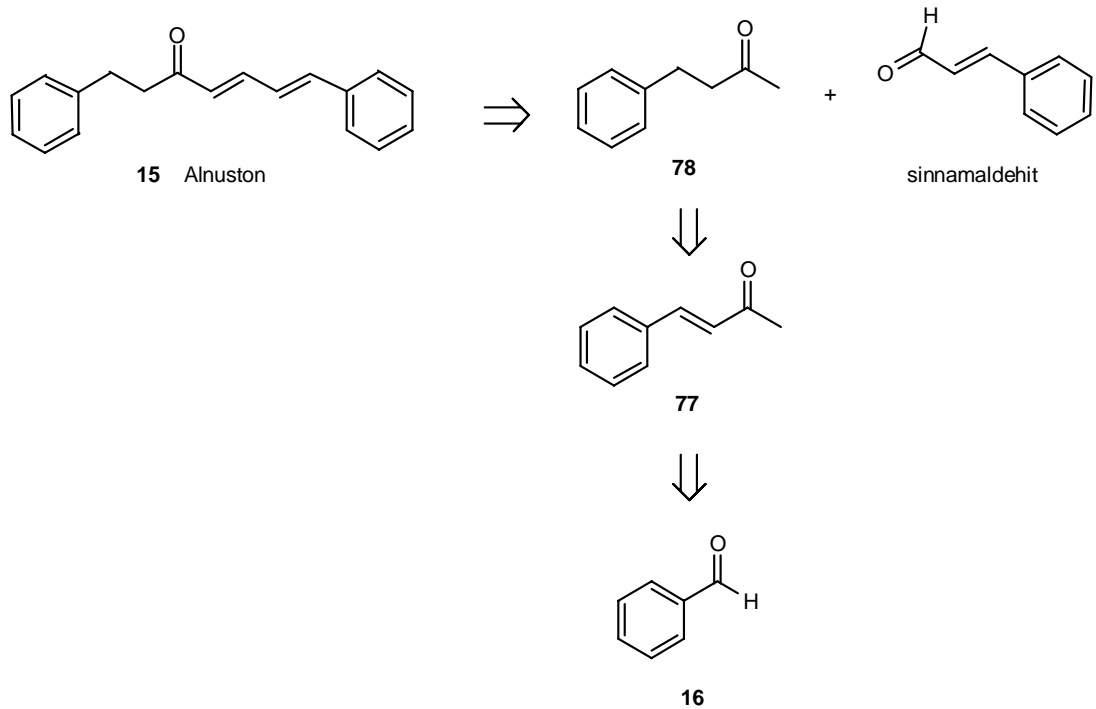
c) İki kısmın enaminasyona dayalı kondenzasyonla birleştirilmesi ile (4+3=7) diaril heptanoidin sentezini teşkil etmektedir.



2.MATERYAL ve YÖNTEM

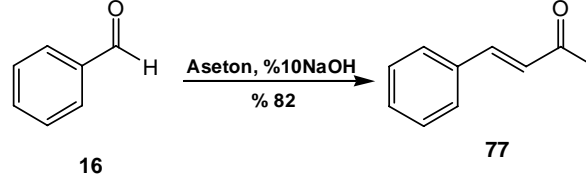
2.1.Doğal ürün Alnuston (15)'in sentezi

Fenolik olmayan bir diarilheptanoid olan Alnuston, önemli anti-enflamatuvar (Claeson vd. 1993), antihepatitoksik (Hikino vd. 1985), antiemetik (Yang vd. 1999) aktivitelere sahip bir doğal üründür. Alnuston (15)'in sentezi için retro sentetik analiz planından da anlaşıldığı gibi (4+3) sentez stratejisi uygulanarak en uygun ve maliyeti düşük olan sentez gerçekleştirilebilir. Sentez stratejimize göre benzaldehitin asetonla kondenzasyonu sonucunda 77 ve 77'nin hidrojenasyonla indirgenmesi neticesinde ise 78'in oluşacağı görülmektedir. 78'in sinnamaldehitle kondenzasyonu sonucunda ise alnustonun kolay bir şekilde sentezlenebileceği aşıkardır.

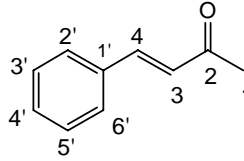


Şema 2. 1

2.1.1. (E)-4-Fenilbut-3-en-2-on (77)'nin sentezi



(E)-4-Fenilbut-3-en-2-on (77)'nin sentezi için benzaldehit (16) kullanıldı. Satın alınan benzaldehit ilave bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan, bazik ortamda aseton ile kondenzasyon reaksiyonu sonucunda bütanoid 77 %82 verimle sarı katı bir madde olarak sentezlendi (Drake ve Allen 1941).

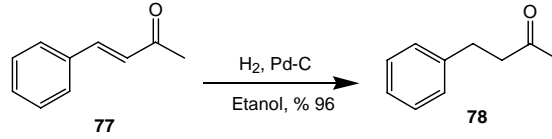


Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda karbonil grubunun β pozisyonundaki H_4 protonu ve aromatik halkadaki beş proton $\delta=7.50-7.30$ ppm aralığında multiplet, α pozisyonundaki H_3 protonu $\delta=6.66$ ppm'de dublet vermektedir ($J_{3,4}=16.3$ Hz). H_3 ve H_4 arasındaki etkileşme sabitinin $J_{3,4}=16.3$ Hz olması bu iki protonun birbirine göre trans olduğunu göstermektedir. Metil protonları ise $\delta=2.30$ ppm'de singlet vermektedir (Şekil 6.1.1).

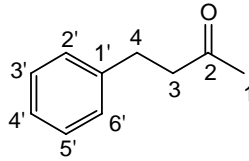
Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda karbonil karbonu $\delta=199.2$ ppm'de, çift bağ karbonları ve aromatik halkadaki karbonlar sırasıyla, C_4 karbonu $\delta=145.1$ ppm'de, C_1' karbonu $\delta=136.6$ ppm'de, C_4' karbonu $\delta=132.3$ ppm'de, C_2' ve C_6' karbonları $\delta=130.9$ ppm'de, C_3' ve C_5' karbonları $\delta=130.2$ ppm'de, C_3 karbonu $\delta=129.2$ ppm'de görülürken karbonil karbonuna bağlı metil karbonu $\delta=29.3$ ppm'de rezonans olmuşlardır (Şekil 6.1.2).

2.1.2. 4-Fenilbutan-2-on (78)'in sentezi

Hidrojenlenme tepkimeleri ekzotermiktir, fakat kendiliğinden yürümezler. Çünkü aktivasyon enerjileri çok yüksektir. Isıtma, molekülü geçiş durumuna getirmek için gerekli enerjiyi sağlayamaz. Katalizör ilave edildiğinde tepkime düzgün bir şekilde yürür. Çözünmez elementel karbon veya baryum karbonat gibi üzerinde biriktirilmiş ince toz halindeki metal ya da metalin kendisi sıklıkla hidrojenleme katalizörü olarak kullanılır. Seçilen metal indirgenecek bileşiğe veya hidrojenleme koşullarına bağlı olarak değişir. Örneğin, platin, paladyum, nikel, renyum ve bakır alkenlerin indirgenmesi için uygundur.



(E)-4-fenilbut-3-en-2-on (77)'nin etanol içerisinde ve Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucunda 4-fenilbutan-2-on (78) (Vogel vd. 1989) %96 verimle sarı sıvı olarak sentezlendi.



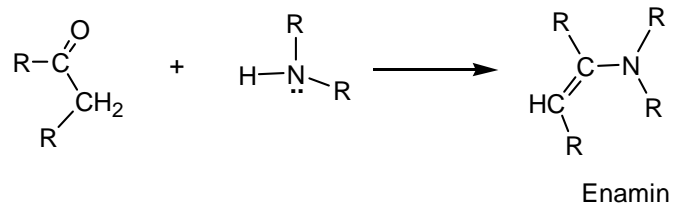
Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda aromatik halkadaki beş proton $\delta=7.34-7.18$ ppm arasında multiplet verirken, C₃ ve C₄ karbonlarındaki metilenik protonlar A₂B₂ sistemi vermektedir. A₂B₂ sisteminin A₂ kısmı $\delta=2.90$ ppm'de multiplet şeklinde görülmektedir. A₂B₂ sisteminin B₂ kısmı $\delta=2.76$ ppm'de multiplet şeklinde görülmekte, keton fonksiyonel grubuna bağlı metil protonları ise $\delta= 2.14$ ppm'de singlet vermektedir (Şekil 6.1.3).

Bileşğin ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil karbonu $\delta=209.4$ ppm'de rezonans olurken, aromatik halkadaki simetriden dolayı dört karbonun sinyali sırasıyla, $\text{C}_{1'}$ karbonu $\delta=143.0$ ppm'de, $\text{C}_{2'}$ ve $\text{C}_{6'}$ karbonları $\delta=130,4$ ppm'de, $\text{C}_{3'}$ ve $\text{C}_{5'}$ karbonları $\delta=130.2$ ppm'de, $\text{C}_{4'}$ karbonu ise $\delta=128.1$ ppm'de rezonans olmaktadır. C_3 metilenik karbonu $\delta=47.0$ ppm'de, karbonil karbonuna bağlı metil karbonu C_1 ve C_4 metilenik karbonu $\delta=31.8$ ppm'de rezonans olmaktadır (Şekil 6.1.4).

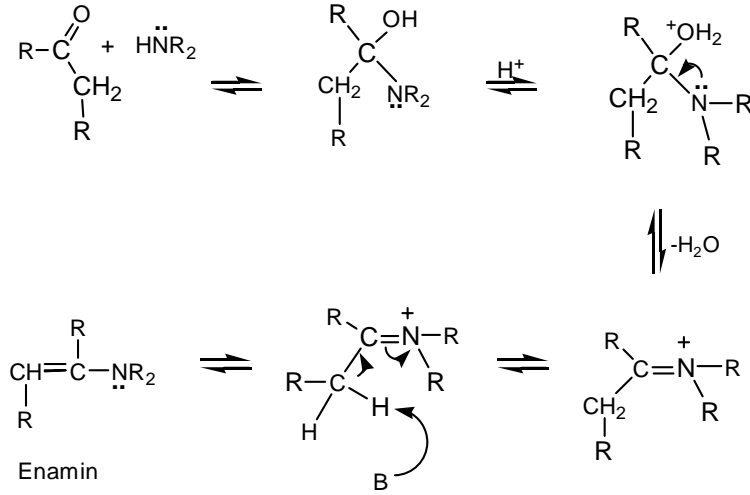
2.1.3. (4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4, 6-dien –3-on (Alnuston) (15)' in sentezi

Enaminasyona dayalı kondenzasyon reaksiyonlarında ketonlar enamine çevrilir ve alkillenir. Sekonder aminler de primer aminler gibi karbonil grubuna kolayca katılırlar. Ancak katılma reaksiyonundan sonra azot atomuna bağlı çıkabilecek bir proton olmadığından H_2O eliminasyonu değişik olur. Bu reaksiyonda meydana gelen ürünlere enamin denir. Bunlar bir $\text{C}=\text{C}$ çift bağı (-en) ve de bir amin grubu içerirler. Bu nedenle enamin denir.

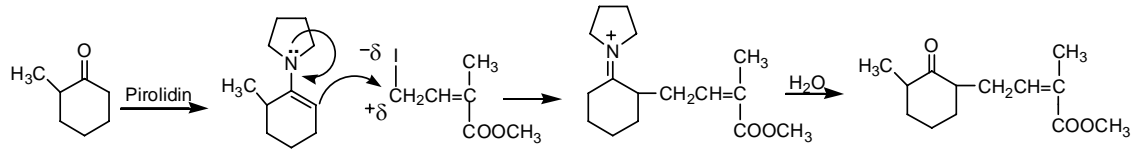
Genel reaksiyon:



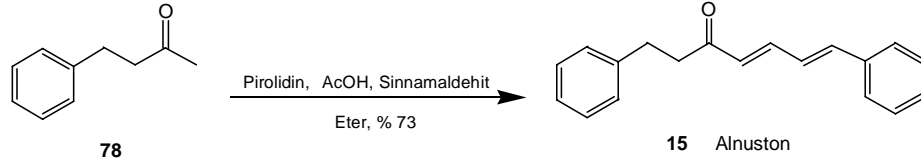
Reaksiyon mekanizması:



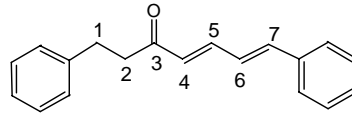
Ketonların enamine çevrilerek alkillenmesindeki avantaj, yan ürünlerin meydana gelmemesidir. Yan ürünlerin oluşmasını önlemek için ketonlar önce enamine çevrilir ve daha sonra alkillenir (Carey 1989) (Şema 2.3).



Bu sentez için kullanılan sinnalaldehit ticari olarak satın alınıp ilave bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanıldı. 4-Fenilbutan-2-on (**78**) insitu enaminasyonu amacıyla asetik asit ve pirolidin ile muamele edilerek 0°C’de otuz dakika karıştırıldıktan sonra sinnalaldehit ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı. Ekstraksiyon işlemlerini takiben kolon kromatografisiyle saflaştırma neticesinde saf halde %73 verimle sarı renkli katı bir madde olan (4*E*, 6*E*)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-on (Alnuston) (**15**) sentezlendi.



Bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aromatik halkalardaki on proton ve karbonil grubunun β pozisyonundaki H_5 protonu $\delta=7.50-7.18$ ppm arasında multiyet verirken, olefinik H_6 ve H_7 protonları $\delta=6.99-6.79$ ppm aralığında multiyet, karbonil fonksiyonel grubunun α pozisyonundaki H_4 protonu $\delta=6.30$ ppm'de dublet ($J=15.5$ Hz) C_1 ve C_2 karbonlarındaki dört proton $\delta=3.07-2.89$ ppm aralığında A_2B_2 sistemini vermektedir (Şekil 6.1.5).



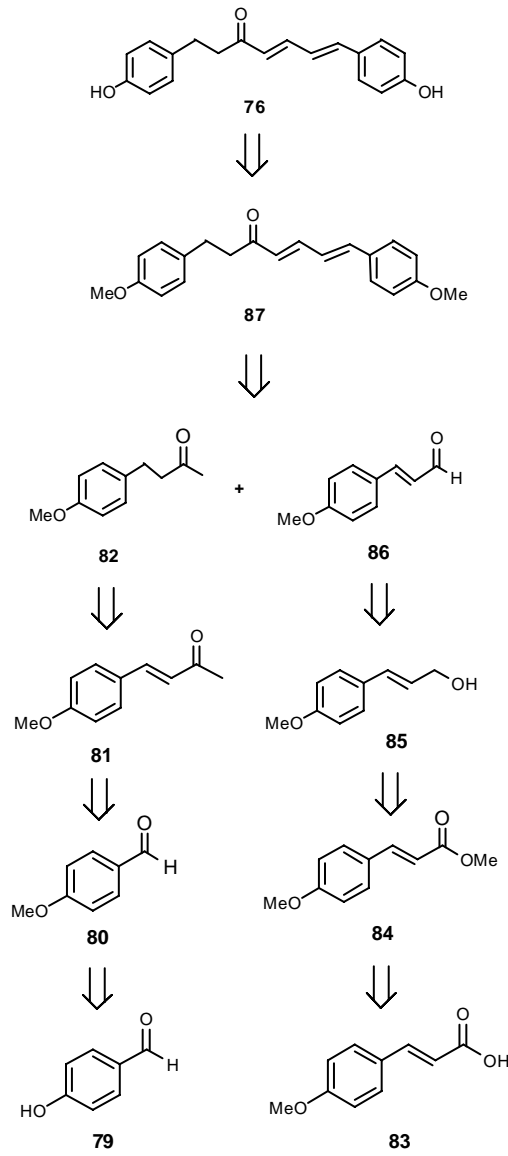
Bileşğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda karbonil karbonu $\delta=200.9$ ppm'de rezonans olurken, olefinik karbonlarla aromatik halkadaki karbonlar sırasıyla $\delta=144.4, 143.3, 143.2, 138.2, 131.6, 131.1, 130.8, 130.5, 130.3, 129.2, 128.8, 128.1$ ppm'de, C_2 metilenik karbonu $\delta=44.3$ ppm'de ve C_1 metilenik karbonu $\delta=32.3$ ppm'de rezonans olmaktadır (Şekil 6.1.6).

Bu yapılan sentezle Alnuston, 4+3 sentez stratejisi uygulanarak ve bugüne kadar yapılan sentezler içinde en az kademeli, ucuz reaktiflerle ve en yüksek verimle (total verim %57) sentezlenmiş oldu.

2.2. Doğal ürün (4E,6E)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (76)'nın sentezi

Doğal ürün **76**'nın sentezi için yapılan retro-sentetik analiz planında 4+3 sentez stratejisine uygun olarak aril-4 karbon zincirli bütanoid kısmının çıkış reaktifi olarak 4-hidroksi benzaldehit (**79**)'dan başlayarak sentezlenebileceği düşünüldü. **79**'un dimetil sülfatla korunması sonucu **80**'in, bu bileşiğin asetonla kondenzasyonu ile **81**'in ve **81**

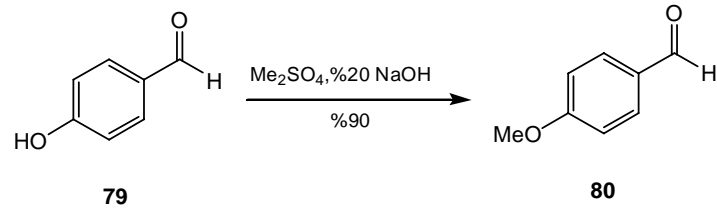
bileşğinin de indirgenmesi ile **82**'nin sentezlenebileceği düşünöldü. 4+3 sentez stratejisine uygun olarak aril-3 karbon zincirli kısmın çıkış reaktifi olarak 4-metoksi sinnamikasit (**83**)'den başlanarak sentezlenebileceği düşünöldü. **83**'ün MeOH içinde p-TSA ile esterleştirilmesiyle **84**, ester grubunun indirgenmesi sonucunda alkol **85**, alkolün de aldehite yükseltgenmesiyle **86** ürününün oluşturulması hedeflendi. **82** ve **86**'nın kondenzasyonunun **87**'yi vermesi beklenir. **87** bileşğinin metoksi gruplarının hidroliz edilmesi suretiyle doğal ürün **76**'nın bu stratejiyle elde edilmesi amaçlandı.



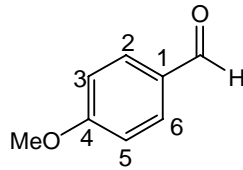
Şema 2.4

2.2.1. 4- Metoksibenzaldehit (80)'in sentezi

Sentezde çıkış bileşiği olarak kullanılan 4-hidroksi benzaldehit (79) ticari olarak satın alınıp ilave bir saflaştırma işlemine tabi tutulmaksızın NaOH varlığında dimetil sülfat ile muamele edilerek 4-Metoksibenzaldehit (80) (Guerrini vd. 2006) %90 verimle sarı sıvı bir madde olarak sentezlendi.



4-Metoksibenzaldehit (80)'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aldehit protonu $\delta=9.85$ ppm'de singlet, aromatik halkadaki H_2 ve H_6 protonları $\delta=7.80$ ppm'de $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin AA' kısmını oluşturmakta ve dublet olarak görülmektedir ($\text{J}=8.8$ Hz). Aromatik halkanın diğer iki protonu H_3 ve H_5 protonları $\delta=6.97$ ppm'de $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin XX' kısmını oluşturmakta ve bu kısım da dublet olarak görülmektedir ($\text{J}=8.8$ Hz). Metoksi metil protonları ise $\delta=3.85$ ppm'de singlet vermektedirler (Şekil 6.1.7).



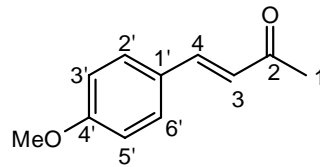
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda yapıdaki simetriden dolayı altı tane sinyalin olduğu görülür. Aldehit karbonu $\delta=192.5$ ppm'de, aromatik halkadaki karbonlar sırasıyla; C_4 karbonu $\delta=166.6$ ppm'de, C_2 ve C_6 karbonları $\delta=133.8$ ppm'de, C_1 karbonu $\delta=132.1$ ppm'de, C_3 ve C_5 karbonları $\delta=116.3$ ppm'de, metoksit karbonu $\delta=57.5$ ppm'de rezonans olmaktadır (Şekil 6.1.8).

2.2.2. (E)-4-(4-Metoksifenil)but-3-en-2-on (81)' in sentezi

4-Metoksibenzaldehyt (80)'in bazik ortamda aseton ile kondenzasyonu sonucunda (E)-4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on (81) (Concellen vd. 2006) sarı sıvı bir madde olarak % 88 verimle sentezlendi.



Bileşğin ¹H-NMR spektrumunda aromatik halkadaki H_{2'} ve H_{6'} protonları δ=7.41 ppm'de AA'XX' sisteminin AA' kısmını oluşturmakta ve dublet olarak görülmektedir (J=8.8 Hz). Karbonil grubuna bağlı β karbonundaki H₄ protonu δ=7.40 ppm'de AB sisteminin A kısmını oluşturmakta ve dublet olarak rezonans olmaktadır (J_{3,4}=16.2 Hz). Aromatik halkadaki H_{3'} ve H_{5'} protonları δ=6.84 ppm'de AA'XX' sisteminin XX' kısmını oluşturmakta ve bu kısım dublet olarak görülmektedir (J=8.8 Hz). Karbonil grubunun α pozisyonundaki H₃ protonu δ=6.53 ppm'de AB sisteminin B kısmını meydana getirmekte ve dublet olarak görülmektedir (J_{3,4}=16.2 Hz). Aromatik halkaya bağlı metoksi metil protonları δ=3.75 ppm'de singlet, keton fonksiyonel grubuna bağlı metil protonları δ=2.28 ppm'de singlet verir (Şekil 6.1.9).

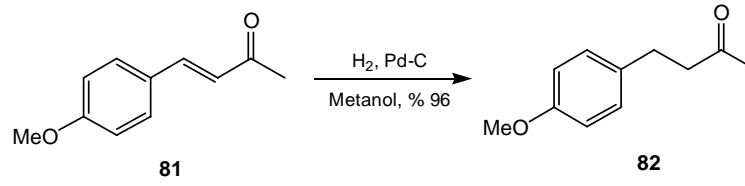


Bileşğin ¹³C-NMR spektrumunda karbonil karbonu δ=199.6 ppm'de, çift bağ karbonları ve aromatik halkadaki karbonlar sırasıyla, C_{4'} karbonu δ=163.5 ppm'de, C₄ karbonu δ=144.8 ppm'de, C_{2'} ve C_{6'} karbonları δ=131.8 ppm'de, C_{1'} karbonu δ=129.0

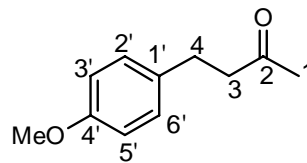
ppm'de, C₃ karbonu $\delta=127.0$ ppm'de, C_{3'} ve C_{5'} karbonları $\delta=116.4$ ppm'de rezonans olurken, aromatik halkaya bağlı metoksi karbonunun $\delta=57.2$ ppm'de, karbonil karbonuna bağlı metil karbonun ise $\delta=29.2$ ppm'de rezonans olduğu görülmektedir (Şekil 6.1.10).

2.2.3. 4-(4-Metoksifenil)butan-2-on (82)' nin sentezi

(*E*)-4-(4-Metoksifenil)but-3-en-2-on (81)'in metanol içerisinde Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucunda 4-(4-Metoksifenil)butan-2-on (82) (Berthiol vd. 2006) %96 verimle sarı sıvı bir madde olarak sentezlendi.



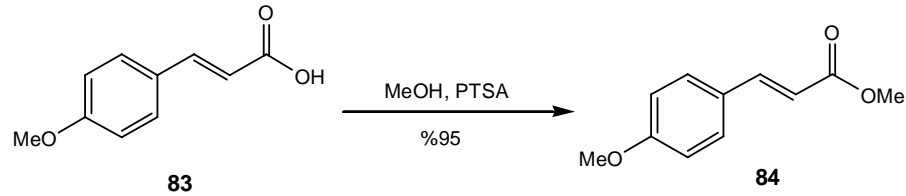
Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda aromatik halkadaki H_{2'} ve H_{6'} protonları $\delta=7.07$ ppm'de AA'BB' sisteminin AA' kısmını dublet olarak verirken (J=8.5 Hz), aromatik halkadaki H_{3'} ve H_{5'} protonları $\delta=6.80$ ppm'de AA'BB' sisteminin BB' kısmını yine dublet olarak vermektedir (J=8.5 Hz). Aromatik halkaya bağlı metoksinin metil protonları $\delta=3.72$ ppm'de singlet verirken, C₃ ve C₄ karbonlarındaki metilenik protonlar $\delta=2.84-2.62$ ppm aralığında A₂B₂ sisteminini multiyet olarak vermektedir. Keton fonksiyonel grubuna bağlı metil protonları ise $\delta=2.07$ ppm'de singlet vermektedir (Şekil 6.1.11).



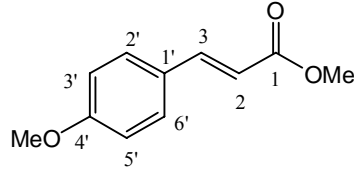
Bileşğin ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil karbonu $\delta=209.6$ ppm'de, aromatik halkadaki karbonlar sırasıyla, C_4' karbonu $\delta=160.0$ ppm'de, C_1' karbonu $\delta=135.0$ ppm'de, C_2' ve C_6' karbonları $\delta=131.2$ ppm'de, C_3' ve C_5' karbonları $\delta=116.0$ ppm'de rezonans olurken, aromatik halkaya bağlı metoksi karbonunu $\delta=57.2$ ppm'de rezonans olduğu gözlenmiştir. $\delta=47.4$ ppm'de C_3 metilenik karbonu, $\delta=32.0$ ppm'de C_4 metilenik karbonu, karbonil karbonuna bağlı metil karbonu ise $\delta=31.9$ ppm'de rezonans olmaktadır (Şekil 6.1.12).

2.2.4. 3-(4-Metoksi-fenil)-akrilik asit metilester (84)'ün sentezi

4-Metoksi sinamik asit (**83**), katalitik miktarda p-toluen sulfonik asit ile metanol içerisinde oda sıcaklığında 6 saat karıştırılmak suretiyle 3-(4-metoksi-fenil)-akrilik asit metilesteri (**84**) (Nagy vd. 2005) %95 verimle beyaz ve katı bir madde olarak sentezlendi.



Bileşğin ^1H -NMR spektrumunda karbonil grubuna bağlı β karbonundaki H_3 protonu $\delta=7.65$ ppm'de dublet vermektedir ($J=16.1$ Hz). Aromatik halkadaki H_2' ve H_6' protonları $\delta=7.49$ - 7.43 ppm aralığında $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin AA' kısmını dublet şeklinde ($J=8.6$ Hz), aromatik halkadaki H_3' ve H_5' protonları $\delta=6.91$ - 6.87 ppm aralığında $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin XX' kısmını yine dublet olarak verir ($J=8.6$ Hz). Karbonil grubunun α pozisyonundaki H_2 protonu $\delta=6.31$ ppm'de dublet ($J=16.1$ Hz), ester metili ile Metoksi metili $\delta=3.79$ ppm'de ve 3.83 ppm'de iki ayrı singlet şeklinde görülmektedir (Şekil 6.1.13).

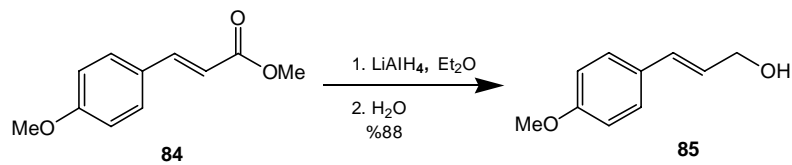


Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil karbonu C_1 $\delta=169.8$ ppm'de, aromatik halkadaki karbonlar ve çift bağ karbonları sırasıyla, C_4 karbonu $\delta=163.3$ ppm'de, C_3 olefinik karbonu $\delta=146.5$ ppm'de, C_2 ve C_6 karbonları $\delta=131.7$ ppm'de, C_1 karbonu $\delta=129.1$ ppm'de, C_2 olefinik karbonu $\delta=117.3$ ppm'de, aromatik halkadaki C_3 ve C_5 karbonları $\delta=116.3$ ppm'de rezonans olurken, aromatik halkaya bağlı metoksi karbonunun $\delta=57.4$ ppm'de, C_1 karbonuna bağlı OCH_3 karbonu $\delta=53.6$ ppm'de rezonans olmuşlardır (Şekil 6.1.14).

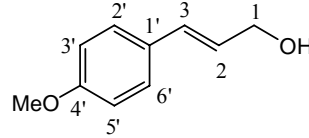
2.2.5. 3-(4-Metoksi-fenil)-prop-2-en-1-ol (85)'in sentezi

LiAlH_4 güçlü bir indirgen olup, yalnızca aldehit ve ketonları değil karboksilli asit, ester, amit, ve nitrilleri de indirger. LiAlH_4 su ile şiddetli bir tepkime verir. İndirgeme genellikle susuz eter gibi bir çözücü içinde yapılır. Çift bağ ve karbonil grubunun ikisini birden taşıyan bir yapıda, seçici olarak indirgeme yapılabilir. $\text{C}=\text{O}$ indirgenir ancak $\text{C}=\text{C}$ indirgenmez.

Ekivalent miktarda eter içerisinde çözülmüş LiAlH_4 içerisine, eterde çözülmüş 3-(4-metoksifenil) (84) akrilik asit metilester bileşiği -5°C 'de damla damla ilave edilmesinden sonra oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırmak suretiyle %88 verimle (2E)-3-(4-Metoksifenil)-prop-2-en-1-ol (85) (Paraskar ve Sudalai 2006) beyaz ve katı bir madde olarak sentezlendi.



Bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aromatik halkadaki $\text{H}_{2'}$ ve $\text{H}_{6'}$ protonları $\delta=7.33-7.30$ ppm aralığında $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin AA' kısmını dublet olarak verir ($J=8.8$ Hz). Aromatik halkadaki $\text{H}_{3'}$ ve $\text{H}_{5'}$ protonları ise $\delta=6.87-6.83$ ppm aralığında $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin XX' kısmını yine dublet şeklinde verirken ($J=8.8$ Hz), H_3 olefinik protonu $\delta=6.54$ ppm'de AB sisteminin A kısmını geniş dublet ($J=15.8$ Hz), H_2 olefinik protonu $\delta=6.22$ ppm'de AB sisteminin B kısmını dubletin tripleti olarak vermektedir ($J_{3,2}=15.8$ Hz, $J_{1,3}=6.1$ Hz). Hidroksil grubunun α pozisyonundaki H_1 protonu $\delta=4.28$ ppm'de dubletin dubletini verirken ($^3J=6.1$ Hz, $^4J=1.1$ Hz), aromatik halkaya bağlı metoksinin metil protonları ise $\delta=3.80$ ppm'de singlet vermektedir (Şekil 6.1.15).



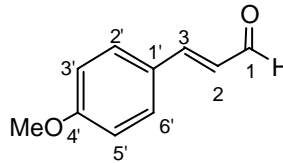
Bileşğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda aromatik halkadaki $\text{C}_{4'}$ ipso karbonu $\delta=159.5$ ppm'de, C_2 olefinik karbonu $\delta=131.1$ ppm'de, aromatik halkadaki $\text{C}_{1'}$ ipso karbonu $\delta=129.6$ ppm'de, aromatik halkadaki $\text{C}_{2'}$ ve $\text{C}_{6'}$ karbonları $\delta=127.9$ ppm'de, C_3 olefinik karbonu $\delta=126.5$ ppm'de, aromatik halkadaki $\text{C}_{3'}$ ve $\text{C}_{5'}$ karbonları $\delta=114.2$ ppm'de, hidroksil fonksiyonel grubuna bağlı C_1 karbonu $\delta=64.1$ ppm'de, aromatik halkaya bağlı metoksi karbonu $\delta=55.5$ ppm'de rezonans olmuşlardır (Şekil 6.1.16).

2.2.6. (2E)-3-(4-Metoksi fenil)-prop-2-enal (86)'nın sentezi

3-(4-Metoksifenil)-prop-2-en-1-ol (85)'in aseton içerisinde ve oda sıcaklığında MnO_2 ilavesi ile üç gün karıştırılması sonucunda (2E)-3-(4-metoksi fenil)-prop-2-enal (86) (Joshi vd 2005) sarı katı bir madde olarak %76 verimle sentezlendi.



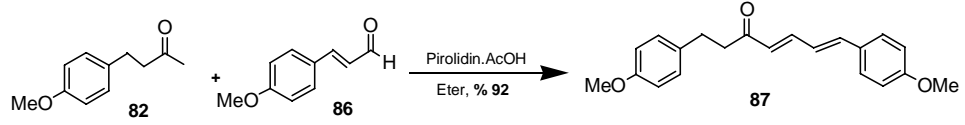
Bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aldehit protonu $\delta=9.60$ ppm'de dublet vermektedir ($J=7.8$ Hz). Aromatik halkadaki $\text{H}_{2'}$ ve $\text{H}_{6'}$ protonları $\delta=7.50-7.45$ ppm aralığında $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin AA' kısmını dublet şeklinde vermektedir ($J=8.8$ Hz). Aldehitin β pozisyonundaki H_3 protonu $\delta=7.37$ ppm'de AB sisteminin A kısmını dublet olarak vermektedir ($J=15.8$ Hz). Aromatik halkadaki $\text{H}_{3'}$ ve $\text{H}_{5'}$ protonları $\delta=6.92-6.88$ ppm aralığında $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin XX' kısmını yine dublet şeklinde vermektedir ($J=8.8$ Hz). Aldehitin α pozisyonundaki H_2 protonu hem aldehit protonu hem de H_3 ile etkileşerek $\delta=6.56$ ppm'de AB sisteminin B kısmını dubletin dubleti olarak vermektedir ($J_{2,3}=15.8$ Hz, $J_{1,2}=7.8$ Hz). Aromatik halkadaki metoksi protonları $\delta=3.81$ ppm'de singlet vermektedir (Şekil 6.1.17).



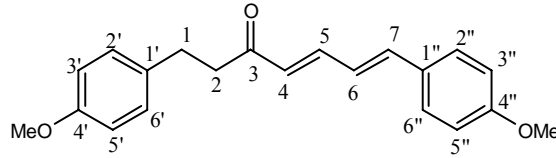
Bileşğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda aldehit karbonu $\delta=195.6$ ppm'de, aromatik halkadaki $\text{C}_{4'}$ ipso karbonu $\delta=164.2$ ppm'de, C_3 olefinik karbonu $\delta=154.6$ ppm'de, aromatik halkadaki $\text{C}_{2'}$ ve $\text{C}_{6'}$ karbonları $\delta=132.3$ ppm'de, aromatik halkadaki $\text{C}_{1'}$ ipso karbonu $\delta=128.7$ ppm'de, C_2 olefinik karbonu $\delta=128.4$ ppm'de, aromatik halkadaki $\text{C}_{3'}$ ve $\text{C}_{5'}$ karbonları $\delta=116.5$ ppm'de, aromatik halkaya bağlı metoksi karbonu $\delta=57.4$ ppm'de rezonans olmaktadır (Şekil 6.1.18).

2.2.7. 1,7-Bis-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (87)'nin sentezi

4-(4-Metoksifenil)butan-2-on (82) bileşiğine pirolidin ve asetik asit ilave edilerek 0°C 'de otuz dakika karıştırıldıktan sonra (2E)-3-(4-Metoksi fenil)-prop-2-enal (86) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı. Ekstraksiyon işlemlerini takiben %92 verimle 1,7-bis-(4-metoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (87) koyu sarı renkte katı bir madde olarak sentezlendi.



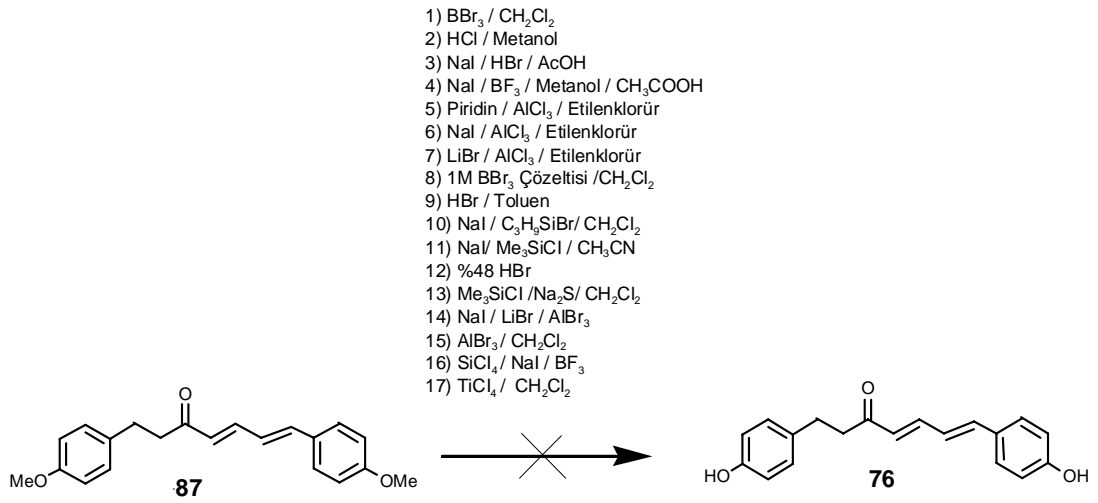
Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aromatik halkalardaki $\text{H}_{2''}$ ve $\text{H}_{6''}$ protonları $\delta=7.42$ ppm'de $\text{AA}'\text{BB}'$ sisteminin AA' kısmını verirken, karbonil grubunun β pozisyonundaki H_5 protonu $\delta=7.32$ ppm'de dubletin dubletini vermektedir ($J=15.4$ Hz, $J=10.3$ Hz). Aromatik halkalardaki $\text{H}_{2'}$ ve $\text{H}_{6'}$ protonları $\delta=7.15$ ppm'de $\text{AA}'\text{BB}'$ sisteminin AA' kısmını verirken, aromatik halkalardaki $\text{H}_{3''}$ ve $\text{H}_{5''}$ protonları $\delta=6.85$ ppm'de $\text{AA}'\text{BB}'$ sisteminin BB' kısmını vermektedir. Karbonil grubunun θ pozisyonundaki H_7 protonu $\delta=6.85$ ppm'de dublet verirken ($J=15.5$ Hz), aromatik halkalardaki $\text{H}_{3'}$ ve $\text{H}_{5'}$ protonları $\delta=6.84$ ppm'de $\text{AA}'\text{BB}'$ sisteminin BB' kısmını vermektedir. Karbonil grubunun γ pozisyonundaki H_6 protonu $\delta=6.75$ ppm'de dubletin dubletini ($J=15.5$ Hz, $J=10.3$ Hz), karbonil grubunun α pozisyonundaki H_4 protonu $\delta=6.24$ ppm'de dublet ($J=15.4$ Hz), metoksi fonksiyonel grubundaki metil grupları $\delta=3.84$ ve $\delta=3.79$ ppm'de iki ayrı singlet, C_1 ve C_2 karbonlarındaki dört proton $\delta=2.91$ ppm'de A_2B_2 sistemini multipler olarak vermektedir (Şekil 6.1.19).



Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda karbonil karbonu $\delta=201.5$ ppm'de rezonans olurken, olefinik karbonlarla aromatik halkadaki karbon atomları $\delta=162.6$, 159.9 , 145.2 , 143.2 , 135.4 , 131.3 , 130.9 , 130.8 , 130.5 , 126.6 , 116.3 , 115.9 ppm'de, metoksi gruplarının karbon atomları $\delta=57.4$ ve $\delta=57.3$ ppm'de, C_2 metilenik karbonu $\delta=44.6$ ppm'de, C_1 metilenik karbonu $\delta=31.5$ ppm'de rezonans olmaktadır (Şekil 6.1.20).

2.2.8. Demetilleme için yapılan çalışmalar ve yeni strateji

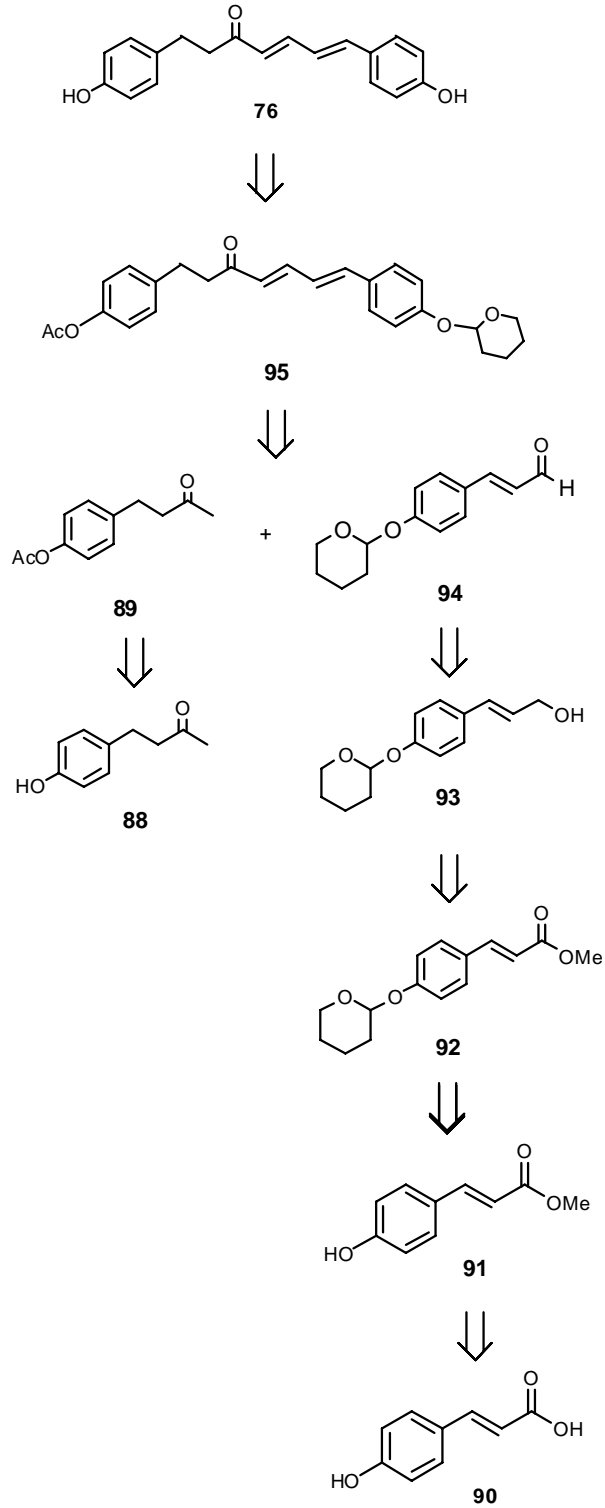
87'nin hidrolizi için literatürde kayıtlı (Larock 1999) çok farklı yöntemler denenmesine rağmen metoksitlerin hidrolizi gerçekleştirilemedi. Bu reaksiyonlarda ya metil gruplarının molekülden çıkmadığı veya reaktiflerin etkisiyle maddenin yapısı aydınlatılmayan bozunma ürünlerine dönüştüğü görüldü.



76'nın sentezinde hidroliz aşamasında karşılaşılan bu olumsuzluktan dolayı koruyucu grupların kolayca uzaklaştırılabileceği yeni bir retro-sentetik analiz planı yapıldı.

Doğal ürün **76**'nın sentezi için yapılan retro-sentetik analiz planında 4+3 sentez stratejisine uygun olarak aril-4 karbon zincirli kısmı oluşturmak için çıkış reaktifi olarak 4-(4-Hidroksi-fenil)-butan-2-on (**88**)'den başlayarak sentezlenebileceği düşünüldü. **88**'in asetatlanma ürünü **89** stratejimizin ilk kısmı reaktifi olarak hazırlanması hedeflendi. 4+3 sentez stratejisine uygun olarak aril-3 karbon zincirli kısmı oluşturmak için çıkış reaktifi olarak 4-hidroksi sinamik asit **90**, esterleştirme reaksiyonu sonucu **91**, THP ile korunma ürünü **92**, ester grubunun indirgenmesi sonucunda alkol **93**, alkolün de aldehite yükseltgenmesiyle **94**, stratejimizin ikinci kısmı reaktifi olarak hazırlanması hedeflendi. **89** ve **94**'ün kondenzasyonunun **95**'i vermesi

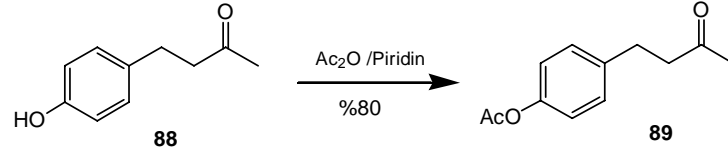
beklenir. THP ve asetat grubunun hidroliz edilmesi suretiyle doğal ürün **76** elde edilebilir.



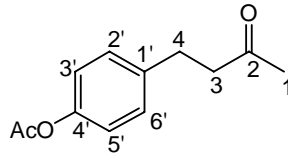
Şema 2.5

2.2.9. Asetik asit 4-(3-okso-butil)-fenil ester (89)'un sentezi

Fenollerin asetillenerek korunması kimyada yaygın olarak kullanılır. Ticari bir ürün olarak satılan 4-(4-hidroksi-fenil)-butan-2-on (88) bileşiğinin asetillenmesi için asetikanhidrit ve piridin kullanıldı. Asetikanhidrit ve piridin 88'in bulunduğu balona ilave edilerek oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıyla 20 saat karıştırılmak suretiyle 4-(3-okso-butil)-fenil ester (89) %80 verimle sarı sıvı bir madde olarak sentezlendi.



Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda aromatik halkadaki H_{2'} ve H_{6'} protonları δ=7.22- 7.18 ppm aralığında AA'BB' sisteminin AA' kısmını multiplet, aromatik halkadaki H_{3'} ve H_{5'} protonları δ=7.03-6.99 ppm'de AA'BB' sisteminin BB' kısmını multiplet olarak vermektedir. C₃ ve C₄ karbonlarındaki metilenik protonlar δ=2.94-2.73 ppm aralığında multiplet olarak A₂B₂ sisteminini oluşturmaktadırlar. Asetat grubunun metil protonları δ=2.89 ppm'de singlet, keton fonksiyonel grubuna bağlı metil protonları ise δ=2.15 ppm'de yine singlet vermektedir (Şekil 6.1.21).

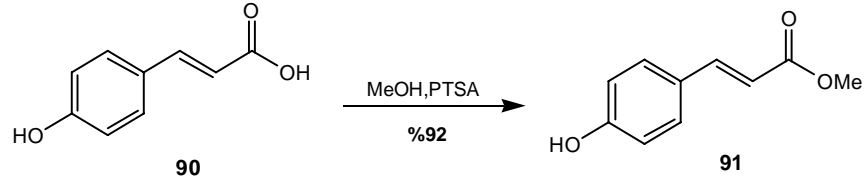


Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda karbonil karbonu δ=209.9 ppm'de, halkadaki karbonlar sırasıyla asetat karbonili δ=171.5 ppm'de, C_{4'} karbonu δ=150.9 ppm'de C_{1'} karbonu δ=140.6 ppm'de, C_{2'} ve C_{6'} karbonları δ=131.2 ppm'de, C_{3'} ve C_{5'} karbonları δ=123.5 ppm'de, C₃ metil karbonu δ=46.9 ppm'de, C₄ metil karbonu δ=32.0 ppm'de,

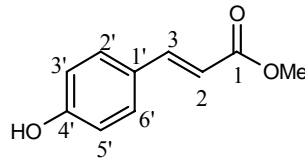
C₁ metil karbonu $\delta=30.9$ ppm'de, asetatın metil karbonu ise $\delta=23.0$ ppm'de rezonans olmaktadır (Şekil 6.1.22).

2.2.10. 3-(4-Hidroksi-fenil)-akrilik asit metilester (91)'in sentezi

4-Hidroksi sinamik asit (**90**), katalitik miktarda p-toluen sulfonik asit ile metanol içerisinde 12 saat reflüks edilmek suretiyle 3-(4-hidroksi-fenil)-akrilik asit metilester (**91**) (Dinkova-Kostova vd 1998) %92 verimle beyaz ve katı bir madde olarak sentezlendi.



Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda karbonil grubuna bağlı β karbonundaki H₃ protonu $\delta=7.65$ ppm'de AB sisteminin A kısmı dublet olarak verir (J=16.0 Hz), aromatik halkadaki H_{2'} ve H_{6'} protonları $\delta=7.44-7.40$ ppm aralığında AA'XX' sisteminin AA' kısmı dublet şeklinde görülürken (J=8.6 Hz), aromatik halkadaki H_{3'} ve H_{5'} protonları $\delta=6.90-6.86$ ppm aralığında AA'XX' sisteminin XX' kısmını yine dublet şeklinde vermektedir (J=8.6 Hz). Karbonil grubunun α pozisyonundaki H₂ protonu $\delta=6.30$ ppm'de AB sisteminin B kısmını dublet olarak verirken (J=16.0 Hz), metil grubundaki metil protonları $\delta=3.82$ ppm'de singlet vermektedir (Şekil 6.1.23).

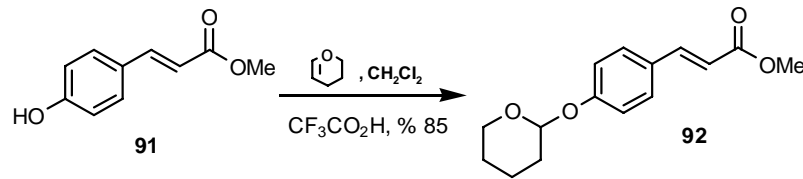


Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda ester karbonil karbonu C₁ $\delta=170.3$ ppm'de, aromatik halkadaki karbonlar ve çift bağ karbonları sırasıyla, C_{4'} karbonu $\delta=160.1$ ppm'de, C₃

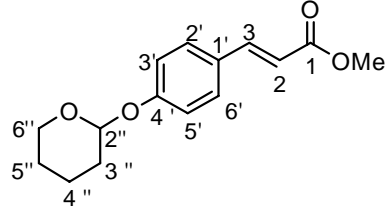
olefinik karbonu $\delta=147.0$ ppm'de, C_2 ve C_6 karbonları $\delta=132.0$ ppm'de, C_1 karbonu $\delta=129.0$ ppm'de, aromatik halkadaki C_3 ve C_5 karbonları $\delta=118.0$ ppm'de C_2 olefinik karbonu $\delta=117.0$ ppm' de rezonans olurken, C_1 karbonuna bağlı OCH_3 karbonu $\delta=53.7$ ppm'de rezonans olmuşlardır (Şekil 6.1.24).

2.2.11. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-akrilik asit metilester (92)'nin sentezi

3-(4-Hidroksifenil)-akrilik asit metilester (91)'in, 0°C 'de katalitik miktarda trifloroasetikasit varlığında THP ile reaksiyonu neticesinde %90 verimle 3-(4-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-akrilik asit metilester (92) sarı ve katı bir madde olarak sentezlendi.



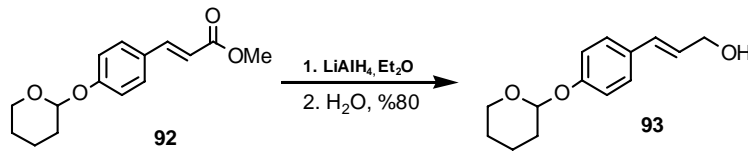
Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda karbonil grubuna bağlı β karbonundaki H_3 protonu $\delta=7.62$ ppm'de dublet ($J=16.0$ Hz), aromatik halkadaki H_2 ve H_6 protonları $\delta=7.43$ - 7.40 ppm aralığında $AA'BB'$ sisteminin AA' kısmı dublet şeklinde görülürken ($J=8.8$ Hz), aromatik halkadaki H_3 ve H_5 protonları $\delta=7.02$ - 6.99 ppm'de $AA'BB'$ sisteminin BB' oluşturmakta ve dublet şeklinde görülmektedirler ($J=8.8$ Hz). Karbonil grubunun α pozisyonundaki H_2 protonu $\delta=6.28$ ppm'de dublet verir ($J_{2,3}=16.0$ Hz). Piran halkasındaki $H_{2''}$ protonu $\delta=5.42$ ppm'de triplet vermektedir ($J=3.1$ Hz). Piran halkasındaki aynı karbona bağlı iki $H_{6''}$ protonu bir AB sistemi oluşturmaktadır. AB sisteminin A kısmı $\delta=3.82$ ppm'de ddd şeklinde ($J=12.1$ Hz, $J=9.5$ Hz, $J=2.9$ Hz), B kısmı $\delta=3.58$ ppm'de dddd şeklinde görülmektedir ($J=12.1$ Hz, $J=3.9$ Hz, $J=3.9$ Hz, $J=1.1$ Hz). Metil grubundaki metil protonları $\delta=3.75$ ppm'de singlet vermektedir. Piran halkasındaki diğer 6 proton $H_{3''}$, $H_{4''}$ ve $H_{5''}$ protonları $\delta=2.00$ - 1.51 ppm aralığında multipler vermektedir (Şekil 6.1.25).



Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil karbonu C_1 $\delta=169.6$ ppm'de, aromatik halkadaki karbonlar ve çift bağ karbonları sırasıyla, $\text{C}_{4'}$ karbonu $\delta=160.9$ ppm'de, C_3 olefinik karbonu $\delta=146.5$ ppm'de, $\text{C}_{2'}$ ve $\text{C}_{6'}$ karbonları $\delta=131.5$ ppm'de, $\text{C}_{1'}$ karbonu $\delta=129.9$ ppm'de, C_2 olefinik karbonu $\delta=117.6$ ppm'de, aromatik halkadaki $\text{C}_{3'}$ ve $\text{C}_{5'}$ karbonları $\delta=118.7$ ppm'de rezonans olurken, metoksi ve piran halkasındaki karbonlar sırasıyla $\delta=98.2$, $\delta=64.0$, $\delta=53.5$, $\delta=51.5$, $\delta=32.2$, $\delta=27.1$, $\delta=20.6$ ppm'de rezonans olmuşlardır (Şekil 6.1.26).

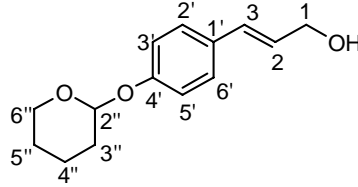
2.2.12. 3-(4-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-fenil)-prop-2-en-1-ol (93)'ün sentezi

Ekivalent miktarda eter içerisinde çözülmüş LiAlH_4 içerisine, eterde çözülmüş 3-(4-(tetrahidropiran-2-iloksi)-fenil)-akrilik asit metilester (92), bileşiği -5°C 'de damla damla ilave edilmesinden sonra oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırmak suretiyle %80 verimle 3-(4-(tetrahidropiran-2-iloksi)-fenil)-prop-2-en-1-ol (93) (Nishitani vd 1989) sarı sıvı bir madde olarak sentezlendi.



Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda aromatik halkadaki $\text{H}_{2'}$ ve $\text{H}_{6'}$ protonları $\delta=7.27$ - 7.23 ppm aralığında $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin AA' kısmını dublet şeklinde verirken ($J=8.8$ Hz), aromatik halkadaki $\text{H}_{3'}$ ve $\text{H}_{5'}$ protonları $\delta=6.98$ - 6.94 ppm'de $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin XX' kısmını yine dublet şeklinde vermektedir ($J=8.8$ Hz). H_3 olefinik protonu $\delta=6.49$

ppm'de AB sisteminin A kısmını dublet şeklinde verirken ($J_{2,3}=15.7$ Hz), H_2 olefinik protonu $\delta=6.18$ ppm'de AB sisteminin B kısmını dubletin tripleti olarak vermektedir ($J_{2,3}=15.7$ Hz, $J_{1,2}=5.9$ Hz). Piran halkasındaki $H_{2''}$ protonu $\delta=5.38$ ppm'de triplet ($J=3.3$ Hz), hidroksil grubunun α pozisyonundaki H_1 protonu $\delta=4.22$ ppm'de triplet ($J_{1,2}=5.9$ Hz), piran halkasındaki aynı karbona bağlı iki $H_{6''}$ protonu bir AB sistemi oluşturmaktadır. AB sisteminin A kısmı $\delta=3.87$ ppm'de ddd şeklinde ($J=12.6$ Hz, $J=9.9$ Hz, $J=3.3$ Hz), B kısmı ise $\delta=3.57$ ppm'de dubletin tripleti şeklinde görülmektedir ($J=12.6$ Hz, $J=3.9$ Hz). Hidroksil fonksiyonel grubun protonu $\delta=2.61$ ppm'de geniş singlet, piran halkasındaki diğer 6 proton $H_{3''}$, $H_{4''}$ ve $H_{5''}$ protonları $\delta=1.99-1.55$ ppm aralığında multiplet vermektedir (Şekil 6.1.27).



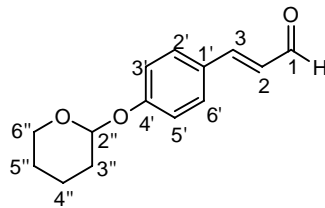
Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda aromatik halkadaki $C_{4'}$ ipso karbonu $\delta=156.8$ ppm'de, C_2 olefinik karbonu $\delta=130.8$ ppm'de, aromatik halkadaki $C_{1'}$ ipso karbonu $\delta=130.6$ ppm'de, aromatik halkadaki $C_{2'}$ ve $C_{6'}$ karbonları $\delta=127.7$ ppm'de, C_3 olefinik karbonu $\delta=127.0$ ppm'de, aromatik halkadaki $C_{3'}$ ve $C_{5'}$ karbonları $\delta=116.7$ ppm'de, piran halkasının $C_{2''}$ karbonu $\delta=96.1$ ppm'de, $C_{1''}$ karbonu $\delta=63.8$ ppm'de, piran halkasındaki karbonlar $\delta=62.2$, $\delta=30.5$, $\delta=25.4$, $\delta=19.0$ ppm'de rezonans olmuşlardır (Şekil 6.1.28).

2.2.13. 3-(4-(Tetrahydro-piran-2-iloksi)-fenil)-propenal (94)'ün sentezi

3-(4-(Tetrahydro-piran-2-iloksi)-fenil)-prop-2-en-1-ol (93)'ün aseton içerisinde ve oda sıcaklığında MnO_2 ilavesi ile 10 saat karıştırılması sonucunda 3-(4-(tetrahydro-piran-2-iloksi)-fenil)-propenal (94) (Nishitani vd. 1989) %82 verimle sarı ve katı bir madde olarak sentezlendi.

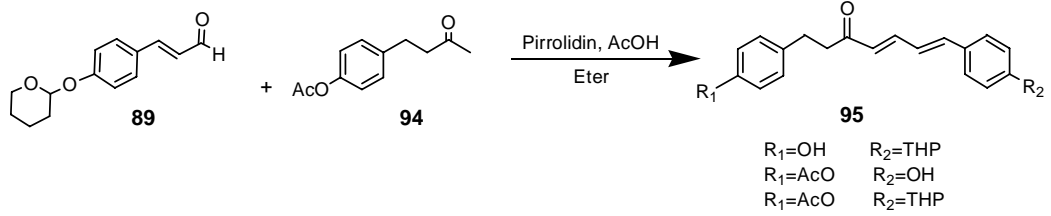


Bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aldehit protonu $\delta=9.64$ ppm'de dublet vermektedir ($J_{1,2}=7.7$ Hz). Aromatik halkadaki $\text{H}_{2'}$ ve $\text{H}_{6'}$ protonları $\delta=7.50$ ppm'de $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin AA' kısmını dublet şeklinde verirken ($J=8.8$ Hz), H_3 olefinik protonu $\delta=7.41$ ppm'de dublet ($J_{2,3}=15.7$ Hz), aromatik halkadaki $\text{H}_{3'}$ ve $\text{H}_{5'}$ protonları $\delta=7.08$ ppm'de $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin XX' kısmını yine dublet olarak vermektedir ($J=8.8$ Hz). H_2 olefinik protonu $\delta=6.60$ ppm'de dubletin dubletini verirken ($J_{2,3}=15.7$ Hz, $J_{1,2}=7.7$ Hz), piperan halkasındaki $\text{H}_{2''}$ protonu $\delta=5.48$ ppm'de triplet vermektedir ($J=3.1$ Hz). Piperan halkasındaki aynı karbona bağlı iki $\text{H}_{6''}$ protonu bir AB sistemi oluşturmaktadır. AB sisteminin A kısmı $\delta=3.84$ ppm'de ddd şeklinde ($J=11.9$ Hz, $J=11.3$ Hz, $J=3.0$ Hz), B kısmı ise $\delta=3.61$ ppm'de dddd şeklinde görülmektedir ($J=11.9$ Hz, $J=3.6$ Hz, $J=3.6$ Hz, $J=1.1$ Hz). Piperan halkasındaki diğer 6 proton $\text{H}_{3''}$, $\text{H}_{4''}$ ve $\text{H}_{5''}$ protonları $\delta=2.02-1.58$ ppm aralığında multipler vermektedir (Şekil 6.1.29).



Bileşğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda aldehit karbonu $\delta=194.0$ ppm'de, aromatik halkadaki $\text{C}_{4'}$ ipso karbonu $\delta=159.9$ ppm'de, C_3 olefinik karbonu $\delta=153.0$ ppm'de, aromatik halkadaki $\text{C}_{2'}$ ve $\text{C}_{6'}$ karbonları $\delta=130.5$ ppm'de, aromatik halkadaki $\text{C}_{1'}$ ipso karbonu $\delta=127.6$ ppm'de, C_2 olefinik karbonu $\delta=126.9$ ppm'de, aromatik halkadaki $\text{C}_{3'}$ ve $\text{C}_{5'}$ karbonları $\delta=117.0$ ppm'de, piperan halkasındaki karbonlar $\delta=96.3$, $\delta=62.3$, $\delta=30.3$, $\delta=25.0$, $\delta=18.7$ ppm'de rezonans olmuşlardır (Şekil 6.1.30).

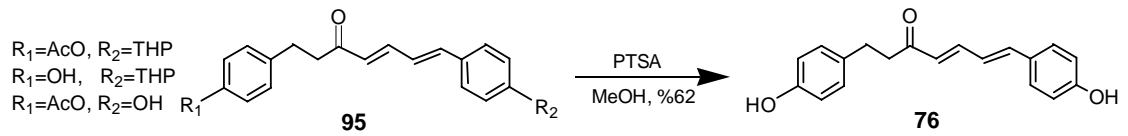
2.2.14. Asetik asit 4-(7-(4-sikloheksilmetil-fenil)-3-okso-hepta-4,6 dienil)-fenil ester (95)'in sentezi



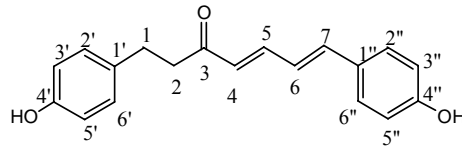
Asetik asit 4-(3-okso-butil)-fenil ester (**89**) bileşiğine pürolidin ve asetik asit ilave edilerek 0°C'de otuz dakika karıştırıldıktan sonra 3-(4-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-propenal (**94**) ilave edildi ve karışım üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda 1-(3,4-dimetoksi-fenil)-7-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (**95**)'in yanı sıra aromatik halkaların koruyucu gruplarından hidroliz olmuş iki ürünün daha oluştuğu görüldü. Maddeler bu aşamada saflaştırılmadığı için koruyucu grupların hepsinin birden çıkarılarak bütün maddelerin tek bir maddeye (R₁=R₂=OH) dönüştürülmesi hedeflendi.

2.2.15. (4E,6E)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (**76**)'nın sentezi

1-(3,4-Dimetoksi-fenil)-7-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (**95**) içeren karışım metanol içerisinde para toluen sulfonik asit katalizörlüğünde 20 saat oda sıcaklığında magnetik olarak karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisiyle saflaştırma işlemleri neticesinde saf halde (aldehit **94**'e göre) %62 verimle (4E,6E)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on doğal ürün (**76**) (Ali vd. 2001) sentezlendi.



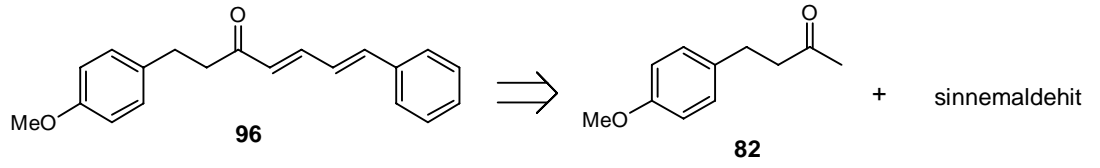
Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aromatik halkalardaki H_2 ve H_6 protonları $\delta=7.44$ ppm'de $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin AA' kısmını dublet şeklinde verirken ($^3\text{J}=8.4$ Hz), karbonil grubunun β pozisyonundaki H_5 protonu $\delta=7.38$ ppm'de dubletin dubletini vermektedir ($\text{J}_{5,6}=10.6$ Hz, $\text{J}_{4,5}=15.4$ Hz). Aromatik halkalardaki H_2'' ve H_6'' protonları $\delta=7.07$ ppm'de $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin AA' kısmını dublet olarak verirken ($^3\text{J}=8.4$ Hz), karbonil grubunun θ pozisyonundaki H_7 protonu $\delta=7.01$ ppm'de AB sistemini A kısmını dublet ($\text{J}_{6,7}=15.4$ Hz), karbonil grubunun γ pozisyonundaki H_6 protonu $\delta=6.88$ ppm'de AB sistemini B kısmını dubletin dubleti olarak ($\text{J}_{6,7}=15.4$ Hz, $\text{J}_{5,6}=10.6$ Hz), aromatik halkalardaki H_3'' ve H_5'' protonları $\delta=6.86$ ppm'de $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin AA' kısmını dublet ($^3\text{J}=8.4$ Hz), aromatik halkalardaki H_3' ve H_5' protonları $\delta=6.74$ ppm'de $\text{AA}'\text{XX}'$ sisteminin XX' kısmını dublet şeklinde vermektedir ($^3\text{J}=8.4$ Hz). Karbonil grubunun α pozisyonundaki H_4 protonu $\delta=6.25$ ppm'de dublet ($\text{J}=15.4$ Hz), C_1 ve C_2 karbonlarındaki dört proton $\delta=2.90$ - 2.78 ppm aralığında A_2B_2 sistemini vermektedir (Şekil 6.1.31).



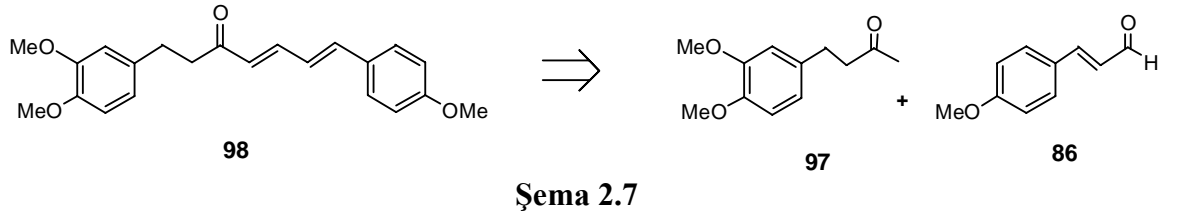
Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda karbonil karbonu $\delta=198.6$ ppm'de rezonans olurken, olefinik karbonlarla aromatik halkadaki karbon atomları C_4'' karbonu $\delta=159.1$ ppm'de, C_4' $\delta=155.8$ ppm'de, C_5 karbonu $\delta=143.2$ ppm'de, C_7 karbonu $\delta=141.4$ ppm'de, C_1' karbonu $\delta=132.5$ ppm'de, C_2' ve C_6' karbonları $\delta=129.5$ ppm'de, C_2'' ve C_6'' karbonları $\delta=129.2$ ppm'de, C_4 karbonu $\delta=128.6$ ppm'de, C_1'' karbonu $\delta=128.2$ ppm'de, C_6 karbonu $\delta=124.3$ ppm'de, C_3'' ve C_5'' karbonları $\delta=116.0$ ppm'de, C_3' ve C_5' karbonları $\delta=115.3$ ppm'de, C_2 metilenik karbonu $\delta=42.2$ ppm'de, C_1 metilenik karbonu $\delta=29.5$ ppm'de rezonans olmaktadır (Şekil 6.1.32).

2.3. Alustonun yeni sentetik türevlerinin hazırlanması

96'nın sentezi, yapılan retro-sentetik analiz planından da görüldüğü gibi 82'nin sinnamaldehit ile kondenzasyonu sonucunda gerçekleştirilebilir.

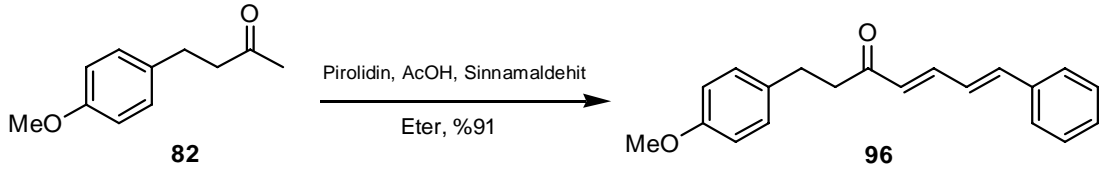


98'in sentezi, yapılan retro-sentetik analiz planından da görüldüğü gibi 97'nin 86 ile kondenzasyonu sonucunda gerçekleştirilebilir.

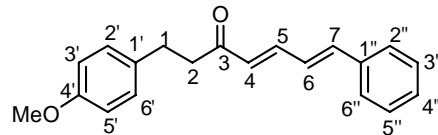


2.3.1. (4E, 6E)-1-(4-Metoksifenil)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (96)'nın sentezi

4-(4-Metoksifenil)butan-2-on (82) bileşiğine asetik asit ve pirolidin ilave edilerek 0°C'de otuz dakika karıştırıldıktan sonra sinnamaldehitin eter çözeltisi ilave edildi ve oda sıcaklığında üç gün karıştırıldı. Ekstraksiyon işlemlerini takiben kolon kromatografisiyle saflaştırma işlemleri neticesinde saf halde %91 verimle açık sarı katı bir madde olarak (4E, 6E)-1-(4-metoksifenil)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (96) sentezlendi.



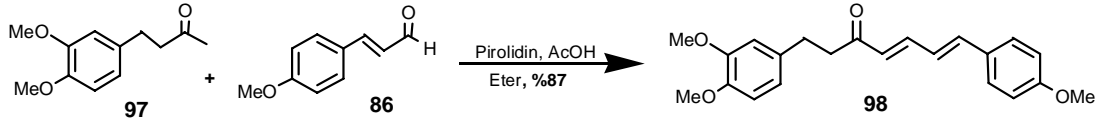
Bileşğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aromatik halkadaki $\text{H}_{2''}$ ve $\text{H}_{6''}$ protonları $\delta=7.49\text{-}7.44$ ppm aralığında multiyet verirken, $\delta=7.39\text{-}7.29$ ppm aralığında aromatik halkadaki $\text{H}_{3''}$, $\text{H}_{4''}$ ve $\text{H}_{5''}$ protonları da multiyet vermektedir. Karbonil grubunun β pozisyonundaki H_5 protonu $\delta=7.29$ ppm'de dubletin dubletini verirken ($J=15.8$ Hz, $J=9.5$ Hz), $\delta=7.17\text{-}7.12$ ppm aralığında aromatik halkadaki $\text{H}_{2'}$ ve $\text{H}_{6'}$ protonları AA'BB' sisteminin AA' kısmını ($J=8.6$ Hz), $\delta=6.93$ ppm'de H_7 olefinik protonu dublet ($J=15.4$ Hz), $\delta=6.88$ ppm'de H_6 olefinik protonu dubletin dubletini verir ($J=15.4$ Hz, $J=9.5$ Hz). $\delta=6.85\text{-}6.81$ ppm aralığında aromatik halkadaki $\text{H}_{3'}$ ve $\text{H}_{5'}$ protonları AA'BB' sisteminin BB' kısmını ($J=8.6$ Hz), $\delta=6.28$ ppm'de karbonil fonksiyonel grubunun α pozisyonundaki H_4 protonu dublet ($J=15.8$ Hz), metoksi fonksiyonel grubundaki metil grubu $\delta=3.79$ ppm'de singlet, C_1 ve C_2 karbonlarındaki dört proton $\delta=2.83\text{-}2.89$ ppm aralığında A_2B_2 sistemini vermektedir (Şekil 6.1.33).



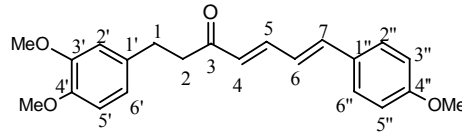
Bileşğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda karbonil karbonu $\delta=201.4$ ppm'de rezonans olurken, olefinik karbonlarla aromatik halkadaki karbon atomları $\delta=160.0, 144.6, 143.3, 138.0, 135.3, 131.5, 131.3, 131.1, 130.8, 129.2, \delta=128.7, 115.9$ ppm'de, $\delta=57.2$ ppm'de metoksi grubunun karbon atomu, C_2 metilenik karbonu $\delta=44.6$ ppm'de, C_1 metilenik karbonu $\delta=31.4$ ppm'de rezonans olmaktadır (Şekil 6.1.34).

2.3.2.1-(3,4-Dimetoksi-fenil)-7-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (98)'in sentezi

4-(3,4-Metoksifenil)-butan-2-on (97) bileşiğine pirolidin ve asetik asit ilave edilerek 0°C'de otuz dakika karıştırıldıktan sonra (2E)-3-(4-metoksi fenil)-prop-2-enal (86)'nın eterdeki çözeltisi ilave edildi ve karışım üç gün oda sıcaklığında karıştırıldı. %87 verimle 1-(3,4-dimetoksi-fenil)-7-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (98) sarı ve katı bir madde olarak sentezlendi.



Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda aromatik halkadaki H_{2''} ve H_{6''} protonları δ=7.42 ppm'de dublet verirken (J=8.8 Hz), karbonil grubunun β pozisyonundaki H₅ protonu δ=7.32 ppm'de dubletin dubletini vermektedir (J_{4,5}=15.4 Hz, J_{5,6}=10.3 Hz). Aromatik halkadaki H_{2'} protonu δ=7.26 ppm'de geniş singlet verirken, δ=6.94-6.67 ppm aralığında aromatik halkadaki H_{3''}, H_{5''}, H₆, H₇, H_{5'} ve H_{6'} protonları multiyet vermektedir. δ=6.24 ppm'de karbonil fonksiyonel grubunun α pozisyonundaki H₄ protonu dublet verirken (J_{4,5}=15.4 Hz), her iki aromatik halkadaki metoksi protonları δ=3.88 ppm, δ=3.86 ppm ve δ=3.84 ppm'de singlet vermektedir. C₁ ve C₂ karbonlarındaki dört proton δ=2.83-2.89 ppm aralığında A₂B₂ sistemini geniş singlet olarak vermektedir (Şekil 6.1.35).



Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 6.1.36) karbonil karbonu δ=201.4 ppm'de rezonans olurken, olefinik karbonlarla aromatik halkadaki karbon atomları δ=162.6, δ=145.2, δ=143.2, δ=136.0, δ=130.9, δ=130.7, δ=130.4, δ=126.5, δ=122.2, δ=116.3, δ=114.0, δ=113.9, δ=113.5, her iki aromatik halkadaki metoksi karbon atomları δ=58.0,

$\delta=57.8$, $\delta=57.3$ ppm'de, C₂ metilenik karbonu $\delta=44.5$ ppm'de C₁ metilenik karbonu $\delta=32.0$ ppm'de rezonans olmaktadır (Şekil 6.1.36).

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Saflaştırma

Deneylemde açıklanan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklandığı gibi yapıldı (Erdik *vd.*1987).

3.2. Kromatografik ayrımlar

3.2.1. Kolon kromatografisi

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

3.2.2. İnce tabaka kromatografisi

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

3.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 60 MHz spektrometre

Varian 200 MHz spektrometre

Varian 400MHz spektrometre

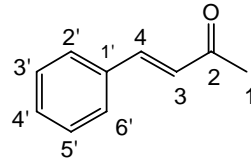
¹³C-NMR Varian 50 MHz spektrometre

¹³C-NMR Varian 100 MHz spektrometre

3.4.Deneyler

3.4.1. (*E*)-4-Fenilbut-3-en-2-on (77)'nin eldesi

3.00 g (28.3 mmol) benzaldehit (16), 3.74 ml aseton (2.95 g, 51 mmol) ve %10'luk NaOH çözeltisinden 4.5 ml alınarak oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıyla 2 saat 40 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımına 50 ml benzen ve 30 ml su ilave edildi. Organik faz benzenle ekstrakte edildikten sonra MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 3.39 g sarı renkli katı bir madde olan (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-on (77) %82 verimle elde edildi (Drake ve Allen 1941).



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.50-7.30 (m, 5 \times ArH ve H₄), 6.66 (d, 1H, H₃, J=16.3 Hz), 2.30 (s, 3H, metil).

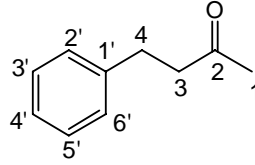
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 199.2 (C₂), 145.1 (C₄), 136.6 (C_{1'}), 132.3 (C_{4'}), 130.9 (C_{2'} ve C_{6'}), 130.2 (C_{3'} ve C_{5'}), 129.2 (C₃) ve 29.3 (C₁).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3489, 3310, 3080, 3029, 2927, 1676, 1625, 1574, 1497, 1446, 1370, 1344, 1268, 1191, 987.

E.N.: 40-42°C

3.4.2. 4-Fenilbutan-2-on (78)'in eldesi

1.00 g (6.84 mmol) (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-on (77)'nin 100 ml etanol içinde çözülerek 250 ml'lik iki boyunlu dibi yuvarlak bir balona konuldu. Karışıma 20.00 mg Pd-C ilave edildikten sonra ortama vakum uygulanarak O₂ uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı 1 atm deki H₂ gazı ile 12 saat hidrojenasyona tabi tutuldu. Karışımın mavi bantlı süzgeç kağıdından süzülüp çözücüsünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 0.97 g sarı sıvı 4-fenilbutan-2-on (78) %96 verimle elde edildi. K.n: 235°C (Vogel vd. 1989).



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.34 -7.18 (m, 5×ArH), 2.90 (A₂B₂ sisteminin A₂ kısmı, m, 2H, H₂C₃ veya H₂C₄), 2.76 (A₂B₂ sisteminin B₂ kısmı, m, 2H, H₂C₃ veya H₂C₄) 2.14 (s, 3H, metil).

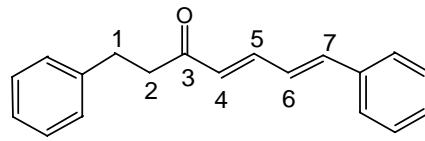
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm) : 209.4 (C₂), δ =143.0 (C_{1'}), 130.4 (C_{2'} ve C_{6'}) 130.2 (C_{3'} ve C_{5'}), 128.1 (C_{4'}), 47.0 (C₃), 31.8 (C₁ ve C₄).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3080, 3029, 2953, 1727, 1625, 1523, 1497, 1446, 1370, 1165, 1038.

3.4.3. (4*E*, 6*E*)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien -3-on (Alnuston) (15)'in eldesi

5.00 g (33.7 mmol) 4-fenilbutan-2-on (78), 25 ml eter içerisinde çözüldü. 0°C sıcaklıkta bu çözeltiliye 20 ml eter içerisinde çözülmüş olan 2.64 g (37.1 mmol) pirolidin ve 2.23 g (37.1 mmol) asetik asit çözeltisi ilave edildi. Karışım 0°C'de 30 dakika manyetik olarak karıştırıldıktan sonra 25 ml eter içerisinde çözülmüş olan 4.46 g (33.8 mmol) sinnamaldehit çözeltisi ilave edildi. Karıştırma işlemi oda sıcaklığında 2 gün devam

ettirildi. Karışıma 20 ml %5'lik HCl ilave edildi. Organik faz eterle ekstrakte edilerek Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Ham ürün 30 g silika jel kolonda hekzan-etilasetat (9:1) ile yürütülerek saflaştırıldı ve 6.46 g sarı renkli katı bir madde olan (4*E*, 6*E*)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-on (**15**) (alnuston) %73 verimle elde edildi. E.n: 61.0-62.5°C (EtOH) (Suga vd. 1971). E.n: 60.5-62.5°C (Sakakibara vd. 1972). E.n: 64-65°C (MeOH) (Kato vd. 1984).



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.50-7.18 (m, 11H, 10×ArH ve H₅), 6.99-6.79 (m, 2H, H₆ ve H₇) 6.30 (d, 1H, H₄, J=15.5 Hz), 3.07-2.89 (A₂B₂ sistemi 4H, H₂C₁ ve H₂C₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 200.9 (C₃), 144.4, 143.3, 143.2, 138.2, 131.6, 131.1, 130.8, 130.5, 130.3, 129.2, 128.8, 128.1, 44.3 (C₂), 32.3 (C₁).

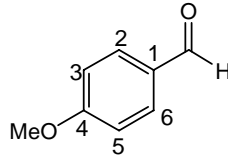
IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3080, 3029, 2953, 1072, 1676, 1651, 1600, 1523, 1472, 1370, 1293, 1191, 1114, 1012, 757.

EI-MS (m/e) 262.0 (M⁺, 75), 261.0 (98), 171.0 (45), 170.0 (85), 158.0 (20), 157.0 (87), 156.0 (100), 131.0 (20), 130.0 (74), 129.0 (92), 128.0 (96), 127.0 (98), 126.0 (84), 115 (38), 114.0 (60), 105 (56), 91.0 (56), 90.0 (82), 77 (65), 76 (75).

E.N.: 60-62°C

3.4.4. 4-Metoksibenzaldehit (80)'in eldesi

20.00 g (164 mmol) p-hidroksibenzaldehit (79), 62 ml sıcak suda çözüldü ve karışım su banyosunda 100°C'ye ısıtıldı. 20.42 g NaOH 50 ml suda çözüldükten sonra suyla 103 ml'ye seyreltildi ve bu çözeltinin 58 ml'si 100°C'ye ısıtılan p-hidroksibenzaldehit çözeltisine ilave edildi. Aynı sıcaklıkta 25.70 g (204 mmol) dimetil sülfat damlatma hunisinden damla damla 20-30 dakika içinde ilave edildi. Karışım 1 saat daha ısıtıldı ve tekrar 5.30 g (42 mmol) dimetil sülfat damla damla 25 dakika içerisinde ortama verildi. Bunu takiben 8.2 ml NaOH'ın sıcak sudaki çözeltisi ilave edildi. 5.30 g (42 mmol) dimetil sülfat yine damla damla reaksiyon ortamına verildi. Tekrar 8.2 ml NaOH ilavesi ve 5.30 g (42 mmol) dimetil sülfat damla damla ilave edildi. Yine 8.2 ml NaOH ve 5.40 g (42 mmol) dimetil sülfat ilavesinden sonra toplam 47.00 g (373 mmol) dimetil sülfat ilave edilmiş oldu. Bu ilavelerden sonra 20.5 ml NaOH'ın sıcak çözeltisi ilave edildi ve 20 dakika daha ısıtılarak karıştırıldı. Karışım hızlı bir şekilde 25°C'ye soğutuldu ve eterle (3 x50 ml) ekstrakte edildi. Birleştirilen eter fazları MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve eterin evaporatörde uzaklaştırılması ile 20.00 g 4-metoksibenzaldehit (80) sarı sıvı renkli bir madde olarak %90 verimle elde edildi.



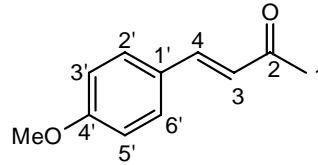
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.85 (s, aldehit protonu), 7.80 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, d, H₂ ve H₆, J=8.8 Hz), 6.97(AA'XX' sisteminin XX' kısmı, d, 2H, H₃ ve H₅, J=8.8 Hz). 3.85 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, δ CDCl₃=77.0 ppm): 190.5 (aldehit karbonu), 164.6 (C₄), 131.8 (C₂ ve C₆), 130.1 (C₁), 114.3 (C₃ ve C₅), 55.5 (CH₃O karbonu).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3029, 2953, 2851, 2748, 1672, 1625, 1574, 1523, 1472, 1446, 1293, 1165, 1038, 854.

3.4.5. (E)-4-(4-Metoksifenil)but-3-en-2-on (81)'in eldesi

2.00 g (14.7 mmol) 4-metoksibenzaldehit (80) 2 ml asetonun (2.47 g, 42.6 mmol) aseton ve %10'luk NaOH çözeltisinden 1.2 ml alınarak karışım oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıyla 2 saat 40 dakika karıştırıldı. Reaksiyon ortamına 8.3 ml su ilave edildi ve organik kısım benzenle (3×10 ml) ekstrakte edildi. Organik fazın MgSO₄ üzerinden kurutulması ve çözücünün evaporatörde (30°C, 25 mm Hg) uzaklaştırılması ile 2.28 g %88 verimle sarı sıvı (E)-4-(4-metoksi fenil) but-3-en-2-on (81) elde edildi.



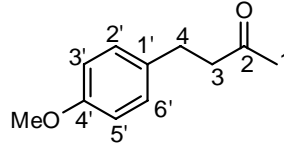
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.41 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, d, 2H, H_{2'} ve H_{6'}, J=8.8 Hz), 7.40 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, H₄, J=16.2 Hz), 6.84 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı d, 2H, H_{3'} ve H_{5'}, J=8.8 Hz), 6.53 (AB sisteminin B kısmı d, 1H, H₃, J_{3,4}=16.2 Hz), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.28 (3H, H₃C₁).

¹³C-NMR (50 MHz, δ CDCl₃=77.0 ppm): 197.6 (C₂), 161.5 (C_{4'}), 142.8 (C₄), 129.7 (C_{2'} ve C_{6'}), 127.0 (C_{1'}), 124.9 (C₃), 114.3 (C_{3'} ve C_{5'}), 55.1 (OCH₃ karbonu), 27.2 (C₁).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3055, 3029, 2978, 2953, 2851, 1702, 1676, 1625, 1574, 1523, 1446, 1370, 1268, 1191, 1038, 834.

3.4.6. 4-(4-Metoksifenil)butan-2-on (82)'nin eldesi

1.00 g (5.68 mmol) (*E*)-4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on (**81**), 100 ml metanol içerisinde çözülerek 250 ml'lik iki boyunlu dibi yuvarlak bir balona konuldu. Karışıma 20.00 mg Pd-C ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı 1 atm de H₂ gazı ile hidrojenasyona tabi tutuldu. 12 saat sonra karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzülüp çözücüsünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 0.96 g 4-(4-metoksifenil)butan-2-on (**82**) %96 verimle sarı renkli sıvı bir madde olarak elde edildi.



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.07 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, d, 2H, H_{2'} ve H_{6'}, J= 8.5 Hz), 6.80 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, d, 2H, H_{3'} ve H_{5'}, J= 8.5 Hz), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 2.84-2.62 (A₂B₂ sistemi, m, 4H, H₂C₃ ve H₂C₄), 2.07 (s, 3H, H₃C₁).

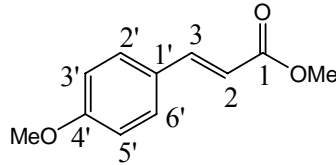
¹³C-NMR (50 MHz, δ CDCl₃=77.0 ppm): 207.3 (C₂), 157.6 (C_{4'}), 132.6 (C_{1'}), 128.9 (C_{2'} ve C_{6'}), 113.5 (C_{3'} ve C_{5'}), 54.8 (OCH₃), 45.0 (C₃), 29.7 (C₄), 28.6 (C₁).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 2997, 2946, 2929, 2829, 1714, 1611, 1580, 1510, 1465, 1437, 1365, 1297, 1247, 1177, 1155, 1107, 1034, 819, 786.

3.4.7. 3-(4-Metoksi-fenil) akrilik asit metilester (84)'ün eldesi

0.64 g (3.6 mmol) 4-metoksi sinamik asit (**83**), 25-30 ml metanol içerisinde çözüldü ve 50 mg p-toluen sulfonik asit ilave edilerek karışım 6 saat reflüks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu ve metanol evaporasyonla uzaklaştırıldı. 50 ml metilen klorür ilave edildi ve (3x5 ml) doymuş Na₂CO₃ çözeltisiyle yıkandı. Organik faz sodyum sülfat üzerinden

kurutuldu. Metilen klorürün evaporatörde uzaklaştırılması ile 0.66 g 3-(4-metoksifenil) akrilik asit metil ester (**84**) %95 verimle beyaz renkli katı bir madde olarak elde edildi.



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.65 (d, 1H, H₃, J=16.1 Hz), 7.49-7.43 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, quasi d, 2H, H_{2'} ve H_{6'}, J= 8.6 Hz), 6.91-6.87 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı, d, 2H, H_{3'} ve H_{5'}, J=8.6 Hz), 6.31 (d, 1H, H₂, J=16.1 Hz), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, δCDCl₃=77.0 ppm): 167.8 (C₁), 161.4 (C_{4'}), 142.5 (C₃), 129.7 (C_{2'} ve C_{6'}), 127.1 (C_{1'}), 115.3 (C₂), 114.3 (C_{3'} ve C_{5'}), 55.4 (Aromatik halkadaki OCH₃ karbonu), 51.6 (C₁ karbonuna bağlı OCH₃ karbonu).

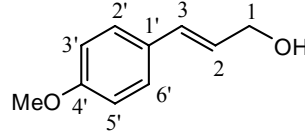
IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3055, 3029, 2978, 2851, 1727, 1651, 1600, 1574, 1523, 1446, 1344, 1293, 1217, 1165, 1114, 1038, 987.

E.N.: 85-87°C (CH₂Cl₂-hekzan)

3.4.8. 3-(4-Metoksi-fenil)-prop-2-en-1-ol (**85**)'in eldesi

0,70 g (3.65 mmol) 3-(4-Metoksifenil) akrilik asit metil ester (**84**), 10 ml eterde çözülerek 0,10 g (2.4 mmol) LiAlH₄'ün 20 ml eterdeki karışımın üzerine -10°C'de damla damla verildi. Karışım bu sıcaklıkta 1-2 saat karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirildi ve manyetik karıştırıcıyla 12 saat karıştırıldı. Tuz-buz banyosunda reaksiyon karışımına 1 ml su ilave edilip 15 dakika karıştırıldı. Organik faz eterle ekstrakte edildikten sonra MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması

ile 0.52g (2E)-3-(4-Metoksifenil)-prop-2-en-1-ol (**85**) %88 verimle beyaz renkli katı bir madde olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 7.33-7.30 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, d, 2H, H_{2'} ve H_{6'}, J=8.8 Hz), 6.87-6.83 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı, d, 2H, H_{3'} ve H_{5'}, J= 8.8 Hz), 6.54 (AB sisteminin A kısmı, bd, 1H, H₃, J=15.8 Hz), 6.22 (AB sisteminin B kısmı dt 1H, H₂, J_{2,3}=15.8 Hz, J_{1,3}=6.1 Hz), 4.28 (dd, 2H, H₁, ³J=6.1 Hz, ⁴J=1.1 Hz), 3.80 (s,3H, OCH₃).

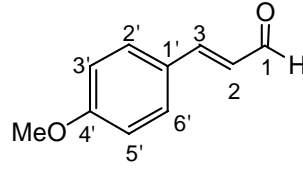
¹³C-NMR (100 MHz, δ CDCl₃=77.0 ppm): 159.2 (C_{4'}), 130.8 (C₂), 129.3 (C_{1'}), 127.6 (C₃), 126.2 (C_{2'} ve C_{6'}), 113.9 (C_{3'} ve C_{5'}), 63.8 (C₁), 55.2 (OCH₃ karbonu).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3266, 2841, 1606, 1513, 1270, 1246, 1174, 1087, 1008, 971, 837.

E.N.: 62-64°C (CH₂Cl₂-hekzan)

3.4.9. (2E)-3-(4-Metoksi fenil)-prop-2-enal (86**)'nın eldesi**

0.60 g (3.6 mmol) 3-(4-Metoksifenil)-prop-2-en-1-ol (**85**) 30 ml asetonunda çözüldü ve çözeltiye 5.00 g (57 mmol) MnO₂ ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıyla 3 gün karıştırıldı. Karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzüldü, çözücüsünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 0.45 g (2E)-3-(4-metoksi fenil)-prop-2-enal (**86**) %76 verimle sarı renkli katı bir madde olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.60 (d, 1H, H₁, J=7.8 Hz), 7.50-7.45 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, d, 2H, H_{2'} ve H_{6'}, J=8.8 Hz), 7.37 (AB sisteminin A kısmı, d, 1H, H₃, J=15.8 Hz), 6.92-6.88 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı, d, 2H, H_{3'} ve H_{5'}, J=8.8 Hz), 6.56 (AB sisteminin B kısmı, dd, 1H, H₂, J_{2,3}=15.8 Hz, J_{1,2}=7.8 Hz), 3.81 (s, 3H, OCH₃).

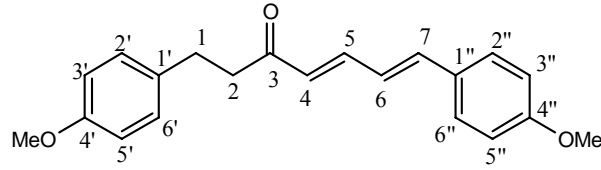
¹³C-NMR (100 MHz, δ CDCl₃=77.0 ppm): 193.5 (C₁), 162.1 (C_{4'}), 152.5 (C₃), 130.2 (C_{2'} ve C_{6'}), 126.6 (C_{1'}), 126.3 (C₂), 114.4 (C_{3'} ve C_{5'}), 55.3 (OCH₃ karbonu).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3055, 2978, 2927, 2851, 2748, 1702, 1625, 1523, 1472, 1319, 1268, 1191, 1140, 1038, 936.

E.N.: 55-60°C (CH₂Cl₂-hekzan)

3.4.10. 1,7-Bis-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (87)'nin eldesi

2.40 g (13.4 mmol) 4-(4-metoksifenil)-butan-2-on (**82**), 20 ml eter içerisinde çözüldü. 0°C'ye soğutulan bu çözeltiye 25 ml eter içerisinde çözülmüş olan 1.00 g (14.0 mmol) pirirolidin ve 1.00 g (16.6 mmol) asetik asit çözeltisi ilave edildi. Karışım 30 dakika bu sıcaklıkta manyetik olarak karıştırıldı. Bu karışıma sonra 25 ml eter içerisinde çözülmüş olan 2.18 g (13.45 mmol) (2E)-3-(4-metoksi fenil)-prop-2-enal (**86**) ilave edildi ve bu sıcaklıkta 1-2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek 48 saat karıştırıldı. Karışıma %5'lik seyreltik HCl'den 15 ml ilave edildi. Organik faz eterle ekstrakte edildi ve sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Eterin uçurulması sonucunda 4,00 g (4E, 6E)-1,7-bis(4-metoksi-fenil-hepta-4,6-dien-3-on (**87**) %92 verimle koyu sarı katı bir madde olarak elde edildi.



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.42 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H, ArH_{2'} ve ArH_{6'}), 7.32 (dd, 1H, H₅, J=15.4 Hz, J=10.3 Hz), 7.15 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H, H_{2'} ve H_{6'}), 6.89 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H, ArH_{3''} ve Ar H_{5''}), 6.85 (d, 1H, H₇, J=15.5 Hz) 6.84 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H, ArH_{3'} ve Ar H_{5'}), 6.75 (dd, 1H, H₆, J=15.5 Hz, J=10.3 Hz), 6.24 (d, 1H, H₄, J=15.4 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.91 (A₂B₂ sistemi, m, 4H, H₂C₁ ve H₂C₂).

¹³C-NMR (50 MHz, δ CDCl₃=77.0 ppm): 199.4 (C₃), 160.5 (ArC_{4'}), 157.8 (ArC_{4''}), 143.1, 141.1, 133.3, 129.2, 128.8, 128.7, 128.4, 124.5, 114.2, 113.8, 55.3 (OCH₃), 52.2 (OCH₃), 42.5 (C₂), 29.4 (C₁).

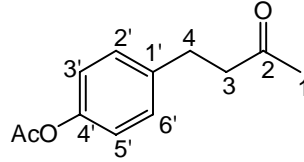
IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3031, 3000, 2954, 2934, 2910, 2836, 1678, 1585, 1512, 1463, 1442, 1422, 1364, 1301, 1286, 1252, 1174, 1109, 1085, 1032, 1000, 877, 838.

EI-MS (m/e) 322.1 (M⁺, 30), 227.1 (18), 214.1 (18), 201.1 (42), 187.0 (64), 160.1 (56), 159.1 (30), 121.0 (100), 115.10 (38), 91.0 (16), 77.0 (14), 65.0 (5).

E.N: 108-110°C (CH₂Cl₂-hekzan)

3.4.11. Asetik asit 4-(3-okso-butil)-fenil ester (89)'un eldesi

1.00 g (6.09 mmol) 4-(4-Hidroksi-fenil)-butan-2-on (88) ihtiva eden 50 ml balona tuz buz banyosunda 0.92 g (9.11 mmol) asetikanhidrit ilave edildi. Bu sıcaklıkta karıştırılan çözeltiye 1 ml piridin ilave edildi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıyla 20 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına 20 ml 1 M HCl çözeltisi tuz buz banyosunda, ilave edildikten sonra metilenklorürle ekstrakte edildi. Organik faz NaHCO_3 çözeltisiyle (2x50 ml) yıkandı ve sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması neticesinde 1.00 g asetik asit 4-(3-okso-butil)-fenil ester (89) %80 verimle sarı sıvı bir madde olarak elde edildi.



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) : 7.22-7.18 (AA'BB' sistemi AA' kısmı, dm, 2H, H_2 ve H_6), 7.03-6.99 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, dm, 2H, H_3 ve H_5), 2.94-2.73 (A_2B_2 sistemi, m, 4H, H_2C_3 ve H_2C_4) 2.89 (s, 3H, OAc), 2.15 (s, 3H, H_3C_1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, $\delta \text{CDCl}_3=77.0$ ppm): 207.7 (C_2), 169.2(Asetat karbonili), 148.7 (C_4), 138.2 (C_1), 129.0 (C_2 ve C_6), 121.2 (C_3 ve C_5), 44.7 (C_3), 31.9 (C_4), 29.7 (C_1), 20.8 (Asetatın metil karbonu).

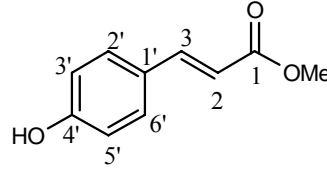
Elementel Analiz:

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ için analitik hesaplanan: C, 69.88; H, 6.84.

Bulunan: C, 68.35; H, 6.82.

3.4.12.3-(4-Hidroksi-fenil)-akrilik asit metilester (91)'in eldesi

2.00 g (12.2 mmol) 4-hidroksi sinamikasit (90), 25-30 ml metanol içerisinde çözüldü ve 50 mg para toluen sulfonik asit ilave edilerek karışım 12 saat refluks edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. Metanol rötariden uzaklaştırıldıktan sonra karışıma 50 ml metilen klorür ilave edildi ve (3x5 ml) doygun Na₂CO₃ çözeltisiyle yıkandı. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. 2.00 g 3-(4-Hidroksi-fenil)-akrilik asit metilester (91) %92 verimle beyaz katı bir madde olarak elde edildi.



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.65 (d, 1H, H₃, J=16.0 Hz), 7.44-7.40 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, d, 2H, H_{2'} ve H_{6'}, J=8.6 Hz), 6.90-6.86 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı, d, 2H, H_{3'} ve H_{5'}, J=8.6 Hz), 6.30 (d, 1H, H₂, J=16.0 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃).

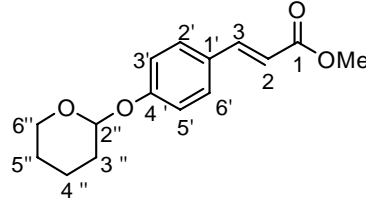
¹³C-NMR (50 MHz, δ CDCl₃=77.0 ppm): 168.1 (C₁), 158.1 (C_{4'}), 145.1 (C₃), 130.1 (C_{2'} ve C_{6'}), 127.1 (C_{1'}), 116.0 (C_{3'} ve C_{5'}), 115.0 (C₂), 57.4 (Aromatik halkadaki OCH₃ karbonu), 51.8 (C₁ karbonuna bağlı OCH₃ karbonu).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3382, 2953, 1688, 1634, 1601, 1584, 1434, 1196, 1177, 1169, 986, 833.

E.N.: 136-137°C (CH₂Cl₂-hekzan)

3.4.13. 3-(4-(Tetrahydro-piran-2-iloksi)-fenil)-akrilik asit metilester (92)'nin eldesi

4.00 g (22.47 mmol) 3-(4-Hidroksifenil)-akrilik asit metil ester (91) 0°C'de 5 damla trifloroasetikasitle asitlendirilen 3.00 g (35.71 mmol) THP karışımının üzerine ilave edildi. Karışım 20 ml CH₂Cl₂ ile seyreltikten sonra oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıyla 48 saat karıştırıldı. Karışım tuzlu su (2x50ml) ile ekstrakte edildikten sonra organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ve metilenklorür-hekzan ile kristallendirilmesi ile 5.30 g 3-(4-(tetrahydro-piran-2-oksi)-fenil)-akrilik asit metilester (92) %90 verimle sarı renkli katı bir madde olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.62 (d, 1H, H₃, J=16.0 Hz), 7.43-7.40 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, d, 2H, H₂' ve H₆', J=8.8 Hz), 7.02-6.99 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, d, 2H, H₃' ve H₅', J=8.8 Hz), 6.28 (d, 1H, H₂, J_{2,3}= 16.0Hz), 5.43 (t, 1H, H₂'', J=3.1 Hz), 3.82 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, H₆'', J= 12.1 Hz, J=9.5 Hz, J=2.9 Hz), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.58 (AB sisteminin B kısmı, dddd, 1H, H₆'', J=12.1 Hz, J=3.9 Hz, J=3.9 Hz, J=1.1 Hz), 2.00-1.51 (m, 6H, H₂'', H₃'', H₄'').

¹³C-NMR (50 MHz, δ CDCl₃=77.0 ppm): 167.6 (C₁), 158.9 (C₄), 144.5 (C₃), 129.5, 127.9, 116.7, 115.6, 96.2, 62.0, 51.5, 30.2, 25.1, 18.6.

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3365, 2947, 2874, 1715, 1603, 1509, 1435, 1324, 1285, 1243, 1203, 1037, 960, 919, 920.

Elementel Analiz:

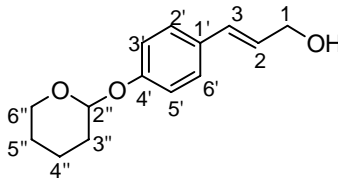
C₁₅H₁₈O₄ için analitik hesaplanan: C,68.68; H, 6.92.

Bulunan: C, 68.74; H, 7.07.

E.N.: 64-65°C (CH₂Cl₂-hekzan)

3.4.14. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-prop-2-en-1-ol (93)'ün eldesi

0,25 g (0.95 mmol) 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-akrilik asit metilesteri (**92**), 20 ml eterde çözülerek 0.22 g (6.36 mmol) LiAlH₄'ün 20 ml eterdeki karışımının üzerine -10°C'de damla damla verildi. Karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra manyetik karıştırıcıyla 13 saat karıştırıldı. Tuz-buz banyosunda reaksiyon karışımına 1 ml su ilave edildi. 15 dakika karıştırıldıktan sonra bir miktar daha su ilave edildi. Eter fazı ayrıldıktan sonra su fazı (2x20 ml) eterle ekstrakte edildi. Eter fazları birleştirildi ve MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 1.80 g sarı renkli sıvı bir madde olarak 3-(4-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-prop-2-en-1-ol (**93**) %80 verimle elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.27-7.23 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, d, 2H, H_{2'} ve H_{6'}, J=8.8 Hz), 6.98-6.94 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı, d, 2H, H_{3'} ve H_{5'}, J=8.8 Hz), 6.49 (AB sisteminin A kısmını, d, 1H, H₃, J_{2,3}=15.7 Hz), 6.18 (AB sisteminin B kısmını, dt, 1H, H₂, J_{2,3}=15.7 Hz, J_{1,2}=5.9 Hz), 5.38 (t, 1H, H_{2''}, J=3.3 Hz), 4.22 (t, 2H, H₁, J_{1,2}=5.9 Hz, J_{1,OH}=5.9 Hz), 3.87 (AB sisteminin A kısmını, ddd, 1H, H_{6''}, J=12.6 Hz, J=9.9 Hz, J= 3,3 Hz), 3.57 (AB sisteminin B kısmını, dt, 1H, H_{6''}, J=12.6 Hz, J=3.9 Hz), 2.61 (bs, 1H, OH), 1.99-1.55 (m, 6H, H_{3''}, H_{4''}, H_{5''}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 156.4, 130.4, 130.2, 127.3, 126.6, 116.3, 96.1, 63.4, 61.8, 30.1, 25.0, 18.6.

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3390, 2944, 2871, 1715, 1606, 1509, 1238, 1202, 1175, 1036, 1022, 967, 920.

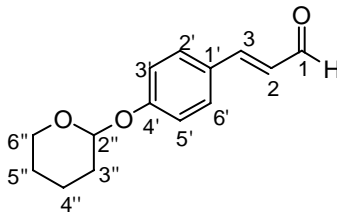
Elementel Analiz:

C₁₄H₁₈O₃ için analitik hesaplanan: C, 71.77; H, 7.24.

Bulunan: C, 70.74; H, 8.32.

3.4.15. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-propenal (94)'ün eldesi

0.10 g (0.42 mmol) 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-prop-2-en-1-ol (93), 30 ml asetonda çözüldü ve 3.70 g (42.55 mmol) MnO₂ alınarak karışım oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıyla 10 saat karıştırıldı. Karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzildükten sonra çözücüsünün evaporatörde uzaklaştırılmasını takiben metilenklorür-hekzan ile kristallendirilerek 3-(4-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-propenal (94) %82 verimle 0.81 g saf sarı kristaller halinde elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 9.64 (d, 1H, H₁, J_{1,2}=7.7 Hz), 7.50 (AA'XX' sisteminin AA' kısmını d, 2H, H_{2'} ve H_{6'}, J=8.8 Hz), 7.41 (d, 1H, H₃, J_{2,3}=15.7 Hz), 7.08 (AA'XX' sisteminin XX' kısmını d, 2H, H_{3'} ve H_{5'}, J=8.8 Hz), 6.60 (dd 1H, H₂, J_{2,3}=15.7 Hz, J_{1,2}=7.7 Hz), 5.48 (t, 1H, H_{2''}, J=3.1 Hz), 3.84 (AB sisteminin A kısmı, ddd, 1H, H_{6''},

J=11.9 Hz, J=11.3 Hz, J=3.0 Hz), 3.61 (AB sisteminin B kısmı, dddd, 1H, H_{6''}, J=11.9 Hz, J=3.6 Hz, J=3.6 Hz, J=1.1 Hz), 2.02-1.58 (m, 6H, H_{3''}, H_{4''}, H_{5''}).

¹³C-NMR (100 MHz, δ CDCl₃=77.0 ppm): 193.7 (C₁), 159.6 (C_{4'}), 152.7 (C₃), 130.3 (C_{2'} ve C_{6'}), 127.3 (C_{1'}), 126.6 (C₂), 116.8 (C_{3'} ve C_{5'}), 96.0, 62.0, 30.0, 25.0, 18.4.

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3055, 2978, 2927, 2851, 2748, 1702, 1625, 1523, 1472, 1319, 1268, 1191, 1140, 1038, 936.

E.N: 96-98°C (CH₂Cl₂-hekzan)

Elementel Analiz:

C₁₄H₁₆O₃ için analitik hesaplanan: C, 72.39; H, 6.94.

Bulunan: C, 72,08; H, 7.05.

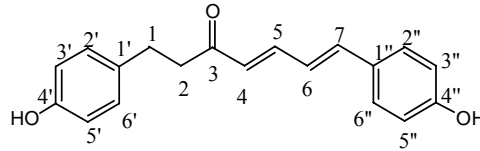
3.4.16. Asetik asit 4-(7-(4-sikloheksilmetil-fenil)-3-okso-hepta-4,6 dienil)-fenil ester (95)'in eldesi

0.30 g (1.45 mmol) asetik asit 4-(3-okso-butil)-fenil ester (**89**) 10 ml eter içerisinde çözüldü ve 0°C'ye soğutuldu. Bu çözeltiliye 15 ml eter içerisinde çözülmüş olan 0.1 g (1.40 mmol) piperidin ve 0.09 g (1.55 mmol) asetik asit çözeltisi sırayla ilave edildi. Karışım 30 dakika manyetik olarak bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra bu karışıma aynı sıcaklıkta 25 ml eter içerisinde çözülmüş olan 0.32 g (1.38 mmol) 3-(4-(tetrahidropiran-2-iloksi)-fenil)-propenal (**94**) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Karışım 0°C'ye soğutuldu ve 1 M HCl çözeltisinden 20 ml ilave edildi. Organik faz ayrıldı ve eter fazı sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. 0,89 g (4E,6E)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (**95**) ve diğer ürün (keton ve aldehit

kısımlarından hidroliz olmuş iki ürün) karışımları sarı yağimsı bir madde olarak elde edildi. Bir sonraki kademeye geçildi.

3.4.17. (4E,6E)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (76)'nın eldesi

0.25 g (0.59 mmol) (95)'i ihtiva eden karışım, 40 ml metanolde çözdü 0.06 g p-toluen sülfonik asit ilave edilip 20 saat oda sıcaklığında magnetik olarak karıştırıldı. Metanol rötariden uzaklaştırıldıktan sonra karışıma 50 ml metilen klorür ilave edildi ve (3x5 ml) doygun NaHCO₃ çözeltisiyle yıkandı. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. 90-10-1 oranında kloroform-MeOH-H₂O çözücü karışımıyla ince tabaka kromatografisiyle saflaştırma işlemleri neticesinde saf halde (aldehit 94'e göre) %62 verimle 0.07g (4E,6E)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-4,6-dien-3-on (76) sarı ve yağimsı bir madde olarak elde edildi.



¹H-NMR (400 MHz, C₃D₆O), δ (ppm): 7.44 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, d, 2H, ArH₂' ve ArH₆', ³J=8.4 Hz), 7.38 (dd, 1H, H₅, J_{5,6}=10.6 Hz, J_{4,5}=15.4 Hz), 7.07 (AA'XX' sisteminin AA' kısmı, d, 2H, H₂'' ve H₆'', ³J=8.4 Hz), 7.01 (AB sisteminin A' kısmı, d, 1H, H₇, J_{6,7}=15.4 Hz), 6.88 (AB sisteminin B kısmı, dd, H₆, J_{6,7}=15.4 Hz, J_{5,6}=10.6 Hz), 6.86 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı, d, 2H, ArH₃'' ve Ar H₅'', ³J=8.4 Hz), 6.74 (AA'XX' sisteminin XX' kısmı, d, 2H, ArH₃' ve ArH₅', ³J=8.4 Hz), 6.25 (d, 1H, H₄, J=15.4 Hz), 2.90-2.78 (A₂B₂ sistemi, m, 4H, H₂C₁ ve H₂C₂).

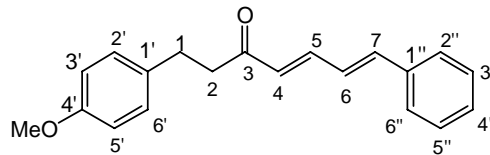
¹³C-NMR (100 MHz, C₃D₆O), δ (ppm): 198.6 (C₃), 159.1 (ArC₄''), 155.8 (ArC₄') 143.2 (C₅), 141.4 (C₇), 132.5 (Ar-C₁'), 129.5 (ArC₂' ve ArC₆'), 129.2 (ArC₂'' ve ArC₆''), 128.6

(C₄), 128.2 (ArC_{1''}), 124.3 (C₆), 116.0 (ArC_{3''} ve ArC_{5''}), 115.3 (ArC_{3'} ve ArC_{5'}), 42.2 (C₂), 29.5 (C₁).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3050, 1490, 1510, 1440.

3.4.18. (4E, 6E)-1-(4 Metoksifenil)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (96)'nin eldesi

0.80 g (4.5 mmol) 4-(4-Metoksifenil)butan-2-on (**82**) 20 ml eter içerisinde çözüldü. 0°C'ye soğutulan bu çözeltiye 20 ml eter içerisinde çözünmüş olan 0.40 g (5.6 mmol) pirioldin ve 0.40 g (6.7 mmol) asetik asit çözeltisi sırayla ilave edildi. Karışım 30 dakika manyetik olarak bu sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra 20 ml eter içerisinde çözünmüş olan 0.60 g (4.5 mmol) sinamaldehit ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek bu sıcaklıkta 48 saat karıştırıldı. Karışım tuz-buz banyosunda 0°C'ye soğutuldu ve %5'lik seyreltik HCl'den 10 ml ilave edildi. Eter fazı ayırma hunisi vasıtasıyla ayrıldı ve sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Eter uçuruldu ve karışım 30 g silika jel kolondan hekzan-etil asetat (9:1) ile saflaştırıldı. 1.20 g (4E, 6E)-1-(4 metoksifenil)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (**96**) %91 verimle açık sarı renkli katı bir madde olarak elde edildi.



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.49-7.44 (m, 2H, H_{2''} ve H_{6''}), 7.39-7.29 (m, 3H, H_{3''}, H_{4''} ve H_{5''}), 7.29 (dd, H₅, J=15.8 Hz, J=9.5 Hz), 7.17-7.12 (AA'BB' sisteminin AA' kısmı, 2H, H_{2'} ve H_{6'}), 6.93 (d, 1H, H₇, J=15.4 Hz), 6.88 (dd, 1H, H₆, J=15.4 Hz, J=9.5 Hz), 6.85-6.81 (AA'BB' sisteminin BB' kısmı, 2H, H_{3'} ve H_{5'}), 6.28 (d, 1H, H₄, J=15.8 Hz), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.93-2.89 (A₂B₂ sistemi, 4H, H₂C₁ ve H₂C₃).

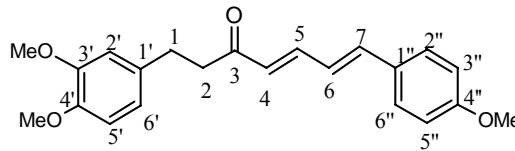
¹³C-NMR (50 MHz, δ CDCl₃=77.0 ppm): 199.4 (C₃), 158.0 (C₄), 142.6, 141.3, 136.0, 133.3, 129.5, 129.2, 129.1, 128.8, 127.2, 126.7, 114.0, 55.2 (OCH₃) 42.6 (C₂), 29.4 (C₁).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3030, 3002, 2952, 2935, 2907, 2834, 1714, 1681, 1655, 1613, 1600, 1586, 1510, 1448, 1365, 1295, 1244, 1177, 1085, 1032, 998, 825, 746, 690.

EI-MS (m/e) 292.0 (M⁺, 26), 207.1 (14), 201.1 (18), 197.1 (30), 184.1 (33), 171.1 (19), 157.1(50), 134.1 (60), 128.1 (62), 121.1 (100), 115.0 (14), 103.1 (5), 91.1 (23), 77.0 (18), 65.0 (5).

3.4.19. 1-(3,4-Dimetoksi-fenil)-7-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (98)'in eldesi

0.51 g (2.4 mmol) 4-(3,4-metoksifenil)-butan-2-on (97) 15 ml eter içerisinde çözüldü. 0°C'ye soğutulan bu çözeltiliye 15 ml eter içerisinde çözülmüş olan 0.40 g (5.6 mmol) piriolidin ve 0.40 g (6.6 mmol) asetik asit çözeltileri sırasıyla ilave edildi. Karışım 30 dakika manyetik olarak bu sıcaklıkta karıştırıldı. Bu karışıma aynı sıcaklıkta 20 ml eter içerisinde çözülmüş olan 0.40 g (2.4 mmol) (2E)-3-(4-metoksi fenil)-prop-2-enal (86) ilave edildi ve bu sıcaklıkta 1-2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilerek 4 gün karıştırıldı. Karışım 0°C'ye soğutuldu ve %5'lik seyreltik HCl çözeltisinden 10 ml ilave edildi. Organik faz ayrıldı ve sodyum sülfat üzerinden kurutuldu. Eterin uzaklaştırılması sonucunda 0.75 g sarı renkli katı bir madde olan (98) bileşiği %87 verimle elde edildi.



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.42 (d, 2H, ArH₂'', H₆'' J=8.8 Hz), 7.32 (dd, 1H, H₅, J_{4,5}=15.4 Hz, J_{5,6}=10.3 Hz), 7.26 (bs, 1H, H₂', J=15.3 Hz), 6.94-6.67 (m, 6H,

H_{3''}, H_{5''}, H₆, H₇, H_{5'}, H_{6'}), 6.24 (d, 1H, H₄, J_{4,5}=15.4 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.91 (bs, 4H, H₂C₁ ve H₂C₂).

¹³C-NMR (50 MHz, δ CDCl₃=77.0 ppm): 199.4 (C₃), 160.6, 143.2, 141.2, 134.0(2C), 128.9, 128.7, 128.4, 124.5, 120.2, 114.3, 112.0, 111.9, 111.5, 56.0 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 42.5 (C₂), 32.0 (C₁).

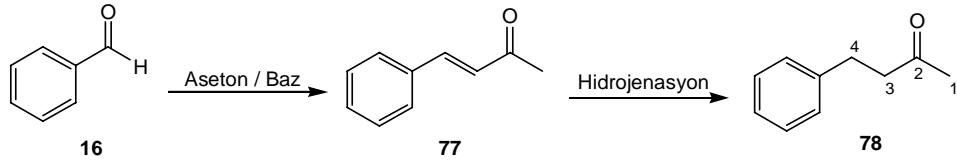
IR (CDCl₃, cm⁻¹): 3029, 2953, 2851, 1702, 1676, 1600, 1523, 1472, 1268, 1191, 1038, 859.

EI-MS (m/e) 193.1(M⁺, 12), 192.1 (90), 161.0 (100), 133.1 (32), 89.0 (14).

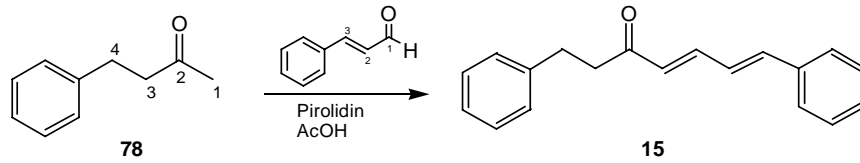
E.N: 96-98°C

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

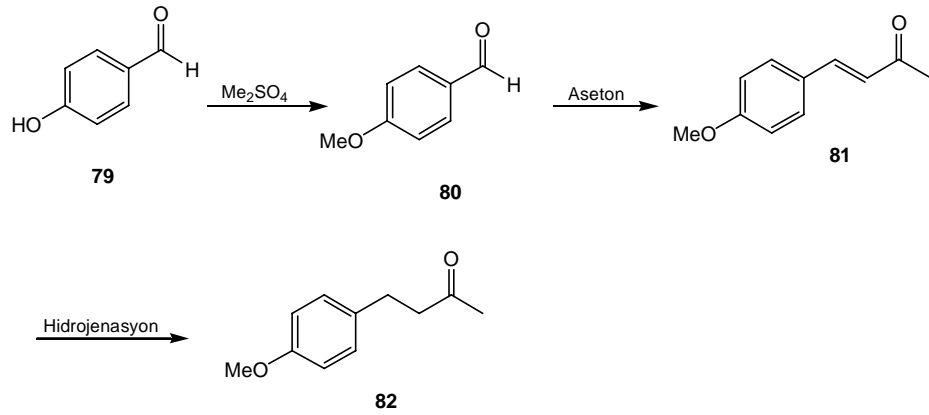
Bu çalışma kapsamında lineer diarilhepanoidlerin üyesi olan alnuston ve türevlerinin, 4+3 sentez stratejisi uygulanarak ikisi doğal üç tanesi yeni sentetik türev olmak üzere beş diarilhepanoid bileşiğin sentezi gerçekleştirildi. Bu sentez stratejisinin tercih edilmesinin nedeni hem daha kısa bir yolla hem de daha kolay bir şekilde diarilhepanoidlerin sentezlenmesidir. İlk sentez için çıkış bileşiği olarak benzaldehit **16**'nın asetonla kondenzasyonu sonucu α,β -doymamış keton bileşiği **77** elde edildi. Çift bağın hidrojenasyonu sonucu **78** elde edildi.



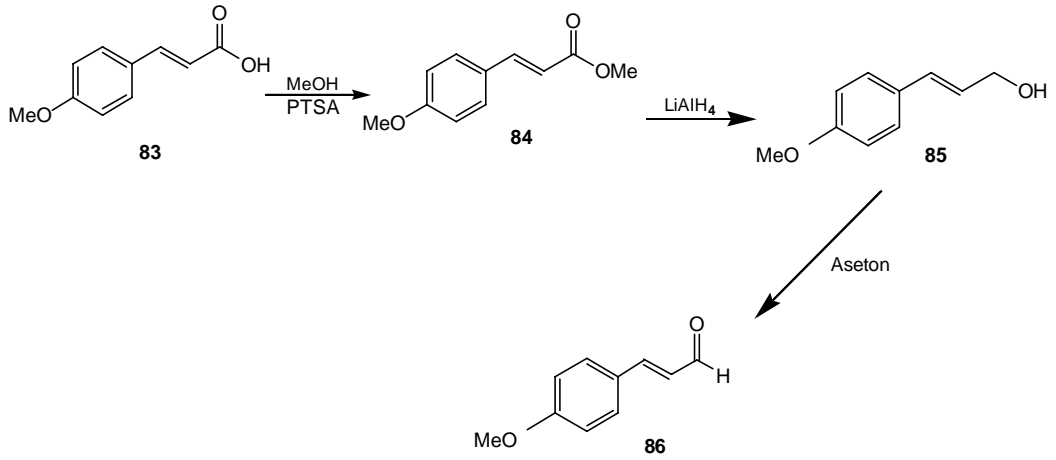
Böylece aril halkasına 4 karbon zinciri yerleştirilerek sentez stratejisinin 4 karbonlu kısmı elde edildi. 3 karbonlu kısım için ise sinamaldehit kullanıldı. **78**'in pirolidinle insitü enaminasyonu ve akabinde sinamaldehit ile kondenzasyonu sonucu sentezi hedeflenen ilk doğal ürün **15** elde edildi.



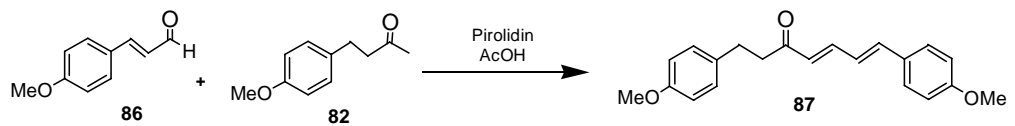
İkinci doğal ürünün sentezi için çıkış bileşiği olan p-hidroksibenzaldehit (**79**)'un dimetilsülfatla reaksiyonu sonucu 4-metoksi benzaldehit (**80**) oluştu. **80**'nin asetonla kondenzasyonu sonucu **81** ve bunun da hidrojenasyonu sonucunda **82** elde edildi.



4-Metoksi sinnamikasit (**83**) metanol içinde p-toluen sülfonik asit varlığında esterleşme reaksiyonu sonucu **84** ve **84**'ün, LiAlH_4 ile indirgenmesi suretiyle alkol **85**, oluşan alkolün MnO_2 ile yükseltgenmesi sonucunda sinamaldehit türevi olan **86** elde edildi.

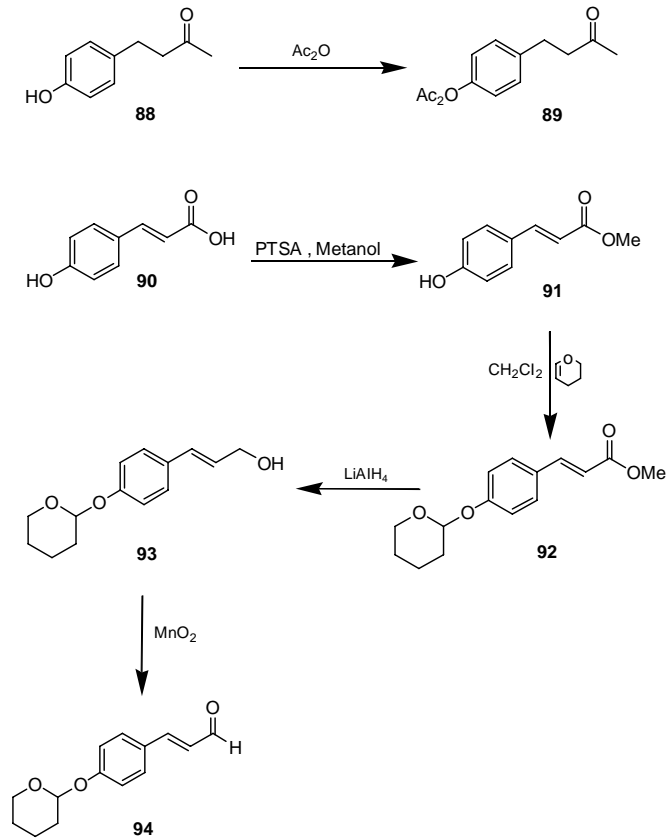


82'nin piroldin ile enaminasyonu takiben **86** ile kondenzasyonu sonucu alnuston türevi olan **87** bileşiği elde edildi.

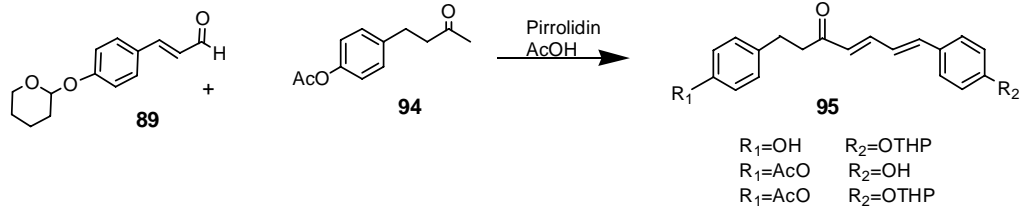


87'nin metoksil gruplarının hidroliz edilmesi için bir çok yöntem uygulanmasına rağmen gruplar uzaklaştırılmadı. Sonuca ulaştıracak yeni strateji belirlenerek sentez aşamalarına geçildi.

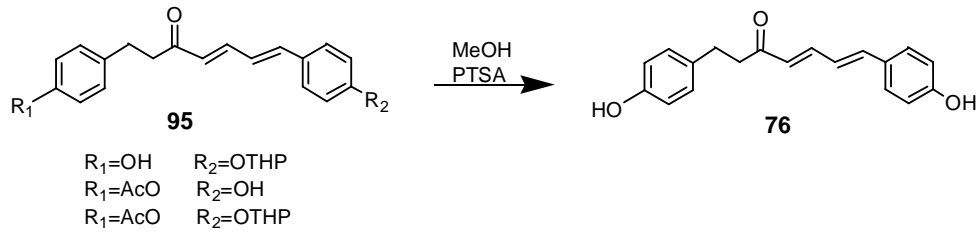
88'nin asetillenmesiyle **89** elde edildi. Akrilik asitmetilester **90** metanol içinde p-TSA katalizörlüğünde esterleşme reaksiyonunu takiben **91**, THP ile koruma reaksiyonu neticesinde **92**, LiAlH₄ ile indirgenmesi suretiyle alkol **93**, MnO₂ ile yükseltgenmek suretiyle de aldehit **94** elde edildi.



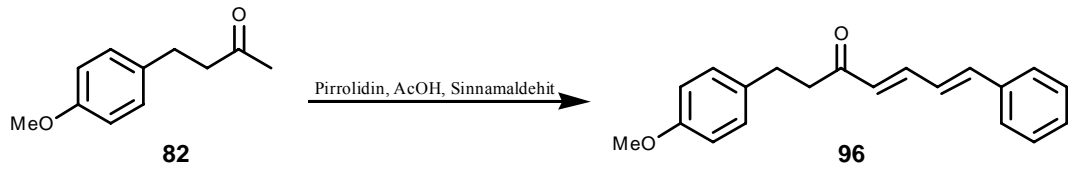
89'un pirolidin ile enaminasyonu ve oluşan enaminin **94** ile 4+3 stratejisiyle kondenze edilmesi suretiyle **95** elde edildi.



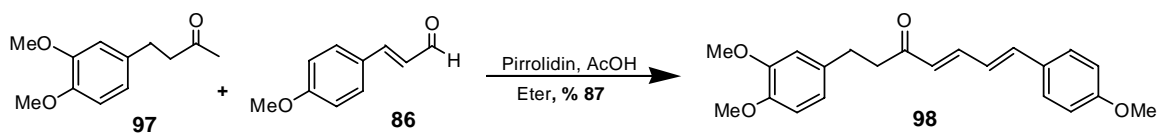
95 in metanol içinde p-TSA katalizörlüğünde hidrolizi sonucu ikinci doğal ürün olan **76** elde edildi.



Alnustonun yeni sentetik türevleri de sentezlendi. **82**'nin pirolidin ile enaminasyonu ve takiben sinnamaldehit ile kondenzasyonu sonucu alnuston türevi **96** elde edildi.



97 bileşiğinin pirolidin ile enaminasyonu ve takiben, **86**'nın sinnamaldehit ile kondenzasyonu sonucu alnuston türevi **98** bileşiği elde edildi.



Böylece araştırmamızda alnuston ve türevlerinin sentezi için alternatif olarak 4+3 sentez stratejisi kullanılmak suretiyle ikisi doğal ürün üç tanesi literatürde kayıtlı olmayan yeni sentetik türev olmak üzere beş tane lineer diarilheptanoid sentezi gerçekleştirilmiştir.

5. KAYNAKLAR

- 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.
- Ammon, H. P. T., Wahl, M. A., **1991**. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Medica.*, 57(1), 1-7.
- Berthiol, F., Doucet, H., Santelli, M., **2006**. Synthesis of β -aryl ketones by tetraphosphine/palladium catalysed Heck reactions of 2- or 3-substituted allylic alcohols with aryl bromides. *Tetrahedron*, 62, 4372-4383
- Carey, F. A., Sundberg, R.J. **1989**. *Advanced Organic Chemistry Part B(Book)*, 4th ed. Springer, New York., 33.
- Chun, K. S., Sohn, Y., Kim, H. S., Kim, O. H., Park, K. K., Lee, J. M., Lee, J., Lee, J. Y., Moon, A., Lee, S. S., Surh, Y. J., **1999**. Anti-tumor promoting potential of naturally occurring diarylheptanoids structurally related to curcumin. *Mutation Res.*, 428, 49-57.
- Claeson, P., Panthong, A., Tuchinda, P., Reutrakul, V., Kanjanapothi, D., Taylor, W. C., Santisuk, T., **1993**. Three non-phenolic diarylheptanoids with anti-inflammatory activity from *Curcuma xanthorrhiza*. *Planta Med.*, 59, 451-454.
- Claeson, P., Tuchinda, P., Reutrakul, V., **1994**. Naturally occurring 1,7-diarylheptanoids. *J. Ind. Chem. Soc.*, 71 (6-8), 509-521.
- Concellon, J. M., Rodriguez-Solla, H., Mejica, C., **2006**. An efficient synthesis of (E)- α,β unsaturated ketones and esters with total stereoselectivity by using chromium dichloride. *Tetrahedron*, 62, 3292-3300.
- Da, S. J., Li, Y., Huang, C. S., Li, X. H., Li, Y. L., **1997**. Synthetic studies on diarylheptanoids-Syntheses of 1,7 bis (Hydroxy phenyl) -1,4,6-heptatriene-3-one and acerogenin G. *Chinese Chem. Lett.*, 8, 291-292.
- Dinkova-Kostova, A. T., Abeygunawardana, C., Talalay, P., **1998**. Chemoprotective properties of phenylpropenoids, bis(benzylidene)cycloalkanones, and related Michael reaction acceptors: Correlation of Potencies as phase 2 enzyme inducers and radical scavengers. *J. Med. Chem.*, 41, 5287-5296.
- Drake, N. L., Allen, P. Jr., **1941**. Benzalacetone., *Org. Synth.Coll. Vol. 1*, 77-78.
- Erdik, E., Obalı, M., Yüksekışık, N., Öktemer, A., Pekel, T., İhsanoğlu, E. **1987**. *Denel Organik Kimya.(Kitap)*, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları, Ankara, 29-33.
- Gewali, M. B., Tezuka, Y., Banskota, A. H., Ali, M. S., Saiki, I., Dong, H., Kadota, S., **1999**. Epicalyxin F and Calyxin I: Two novel antiproliferative diarylheptanoids from the seeds of *Alpinia blepharocalyx*. *Organic Lett.*, 1, 1733-1736.
- Gonzalez G, I., Zhu, J., **1997**. First total synthesis of acerogenin C and aceroside IV. *J. Org.Chem.*, 62, 7544-7545.
- Gonzalez, G. I., Zhu, J., **1999**. A unified strategy toward the synthesis of acerogenin-type macrocycles: Total syntheses of cerogenins A, B, C and L and Aceroside IV. *J. Org. Chem.*, 64, 914-924.
- Guerrini, A., Sacchetti, G., Muzzoli, M., Moreno Rueda, G., Medici, A., Besco, E., Bruni, R., **2006**. Composition of the volatile fraction of *ocotea bofo* Kunth

- (lauraceae) calyces by GC-MS and NMR fingerprinting and its antimicrobial and antioxidant activity. *J. Agric. Food Chem.*, **54**, 7778-7788.
- 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.
- Joshi, B. P., Sharma, A., Sinha, A. K., **2005**. Ultrasound-assisted convenient synthesis of hypolipidemic active natural methoxylated (E)-arylalkenes and arylalkanones. *Tetrahedron*, **61**, 3075-3080.
- Kato, N., Hamada, Y., Shioiri, T., **1984**. New methods and reagents in organic synthesis. 47. A general, efficient, and convenient synthesis of diarylheptanoids. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3323-3326.
- Keseru, G. M., Nogradi, M., **1995**. The chemistry of natural diarylheptanoids. *Stud. Nat. Prod. Chem.*, **17**, 357-394.
- Kiuchi, F., Iwakami, S., Shibuya, M., Hanaoka, F., Sankawa, U., **1992**. Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. *Chem Pharm. Bull.*, **40**, 387-391.
- Lampe, V., Milobedzka, J., **1913**. Curcumin. *Ber.* **46**, 2235-2240.
- Lampe, V., **1918**. Synthesis of curcumin., *Ber.* **51**, 1347-1355.
- Larock, R. C., **1999**. *Comprehensive Organic Transformations (Book) 2nd Ed.*, Wiley-WCH, New York. 1013-1071.
- Larson, R. A., **1988**. The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry.*, **27**, 969-978.
- Masuda, T., Matsumura, H., Oyama, Y., Takeda, Y., Jitoe, A., Kida, A., Hidaka, K., **1998**. Synthesis of (±)-Cassumunins A And B, new curcuminoid antioxidants having protective activity of the living cell against oxidative damage. *J. Nat. Prod.*, **61**, 609-613.
- Masuda, T., Hidaka, K., Shinohara, A., Maekawa, T., Takeda, Y., Yamaguchi, H., **1999**. Chemical studies on antioxidant mechanism of curcuminoid: Analysis of radical reaction products from curcumin. *J. Agric Food Chem.*, **47**, 71-77.
- Milobedzka, J., v. Kostanecki, St., Lampe, V., **1910**. Curcumin. *Ber.*, **43**, 2163-2170.
- Moon, S. S., Cho, C. S., Lee, J. Y., **2005**. Tsaokoarylone, a cytotoxic diarylheptanoid from *Amomum tsao-ko* fruits. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **26**, 447-450.
- Nagy, T. Z., Csampai, A., Kotschy, A., **2005**. Ferrocenyl-palladium complexes in cross-coupling reactions: a comparative study. *Tetrahedron*, **61**, 9767-9774.
- Nishitani, S., Minamikawa, J., Kano, M., Otsubo, J., Manabe, Y., **1989**. Process for preparing novel dihydropyridine derivatives. *US Pat.* 4795814.
- Paraskar, A. S., Sudalai, A., **2006**. Enantioselective synthesis of (-)-cytoxazone and (+)-epi-cytoxazone, novel cytokine modulators via Sharpless asymmetric epoxidation and L-proline catalyzed Mannich reaction. *Tetrahedron.*, **62**, 5756-5762.
- Sakakibara, M., Mori, K., and Matsui, M., **1972**. Synthesis of 1,7-diphenyl-1,3-heptadien -5-one, one of components in the fresh catkin of *Alnus pendula*. *Agr. Biol. Chem.*, **36**, 1825-1827.
- Schaich, M. K., Fischer, C., and King, R., **1994**. Formation and reactivity of free radicals in curcuminoids; an electron paramagnetic resonance study., *A. C. S. Symp. Ser.*, **547**, 204.
- Suga, T., Asakawa, Y., and Iwata, N., 1,7-Diphenyl-1,3-heptadien-5-one. New ketone from *Alnus pendula* (Betulaceae)., **1971**. *Chem. Ind. (London)*, 766.

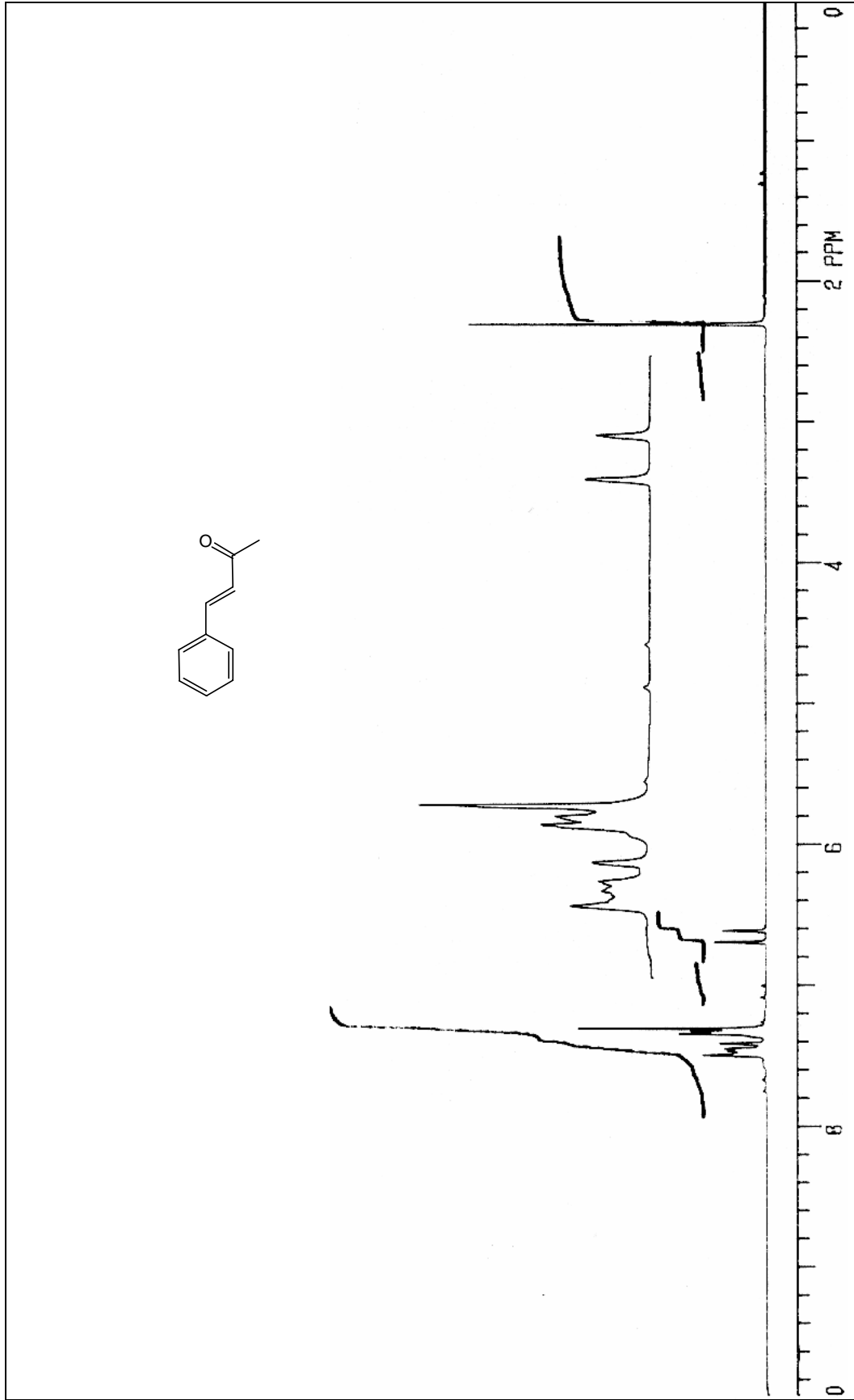
- Surh, Y. J., **1999**. Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. *Mutation Res.*, 428, 305-327.
- Toennesen, H. H., **1989**. Studies on curcumin and curcuminoids. XV. Catalytic effect of demethoxy- and bisdemethoxycurcumin on the peroxidation of linoleic acid by 15-lipoxygenase., *Int. J. Pharm.*, 51, 179-181.
- Vedernikov, A. I., Gromov, S. P., **2001**. Convenient method for the preparation of crown ether cinnamaldehydes. *Synthesis*, 889-892.
- Venkateswarlu, M., Ramachandra, M. S., Rambabu, M. S., Subbaraju, G. V., **2001**. Synthesis of gingerenone-A and hirsutenone. *Indian J. Chem.*, 40B, 495-497.
- Vig, O. P., Ahuja, D. V., Sehgal, K. V., Vig, K.A., **1975**. Synthesis of 1,7-Diphenyl-trans,trans-1,3-heptadien-5-one(Alnustone). *Indian J. Chem.*, 13, 1129-1130.
- Vig, O. P., Bari, S. S., Sattar, M. A., Sharma, S., Mahajan, N., **1989**. New Synthesis of Alnustone, Tagetone and Dihydrotagetone from β -Ketophosphonete. *J. Indian Chem. Soc.*, 66, 98-100.
- Vogel, A. I., Furniss, B.S., Hannafort, A.J., and Tatchell, A. R., **1989**. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th ed., Longman Group UK, pp. 612-616.
- Whiting, D. A., Wood, A. F., **1978**. Cyclization of 1,7-diarilheptanoids through oxidative, reductive, and photochemical radical processes: Total syntheses of the m,m-bridged biaryls myricanone and -myricanol, and arelated diaryl ether. *Tetrahedron Lett.*, 26, 2335-2338.
- 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.
- Yang, Y., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K., Tai, T., Nunoura, Y., and Watanabe, K., **1999**. Anti-emetic principles of *Alpinia katsumadai* Hayata., *Nat. Prod. Sci.*, 5, 20-24.

6. EKLER

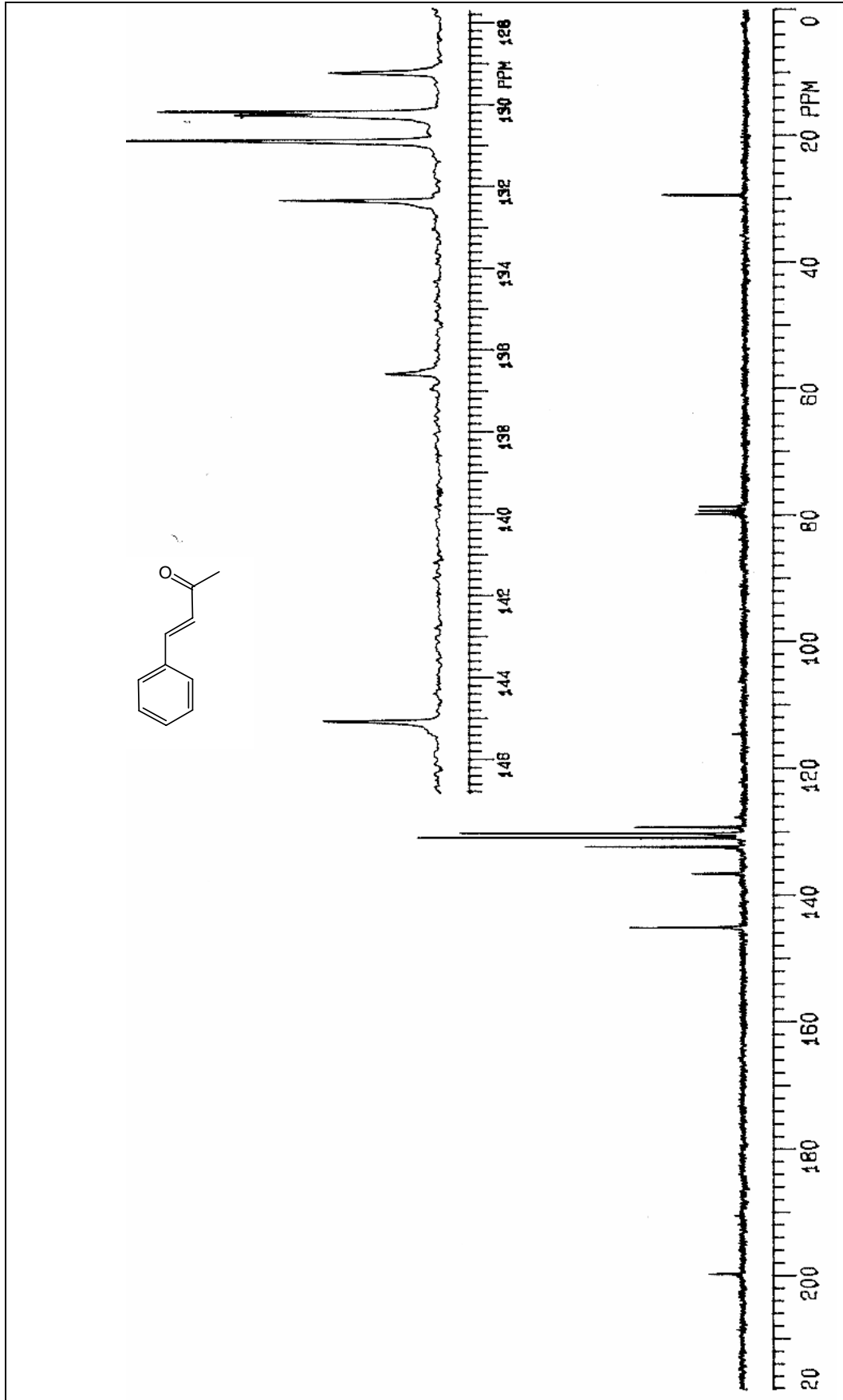
6.1. EK 1: ¹H-NMR ve ¹³C-NMR SPEKTRUMLARI

6.2. EK 2: YAPI ÇİZELGESİ

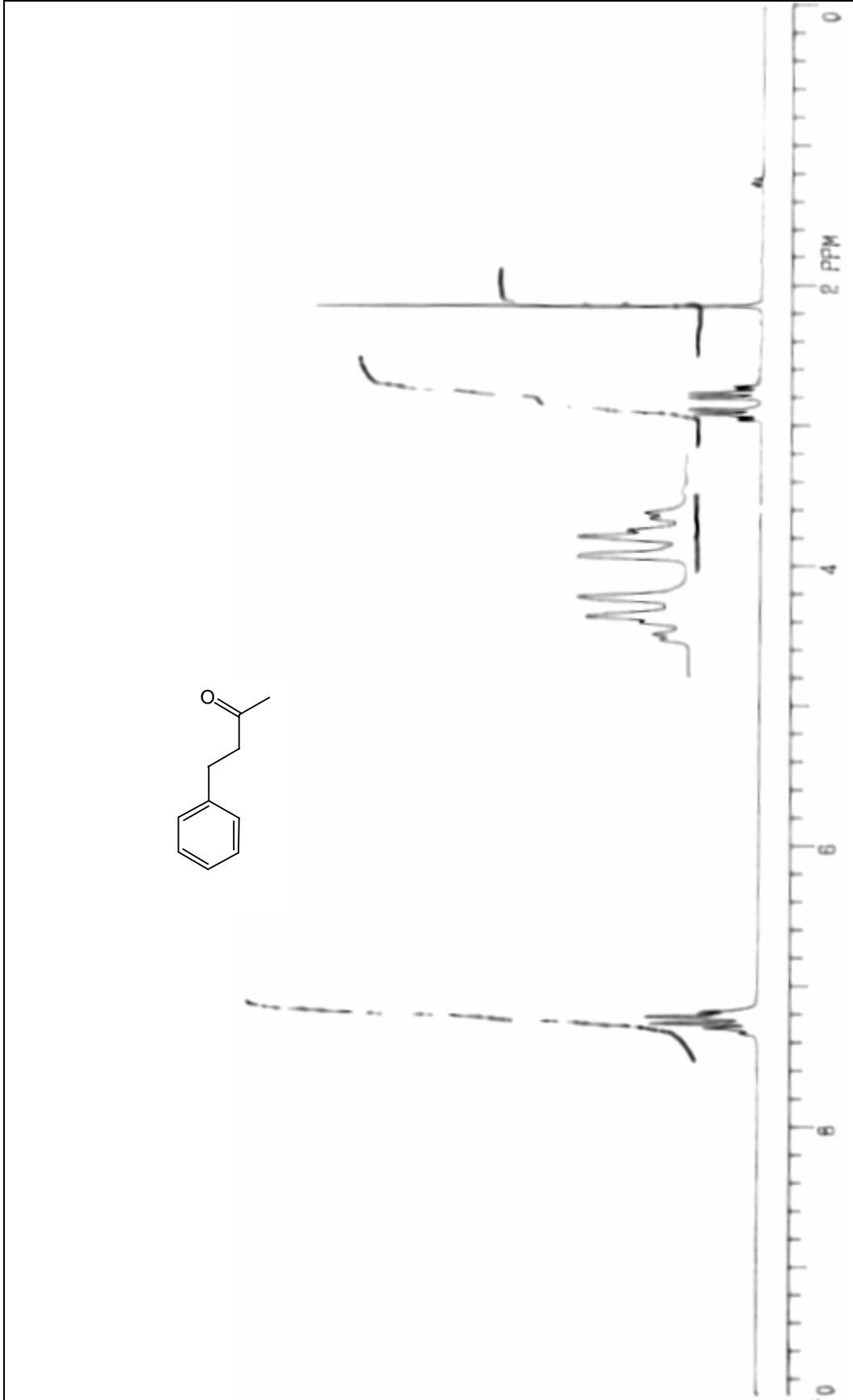
6.1. EK 1: ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR SPEKTRUMLARI



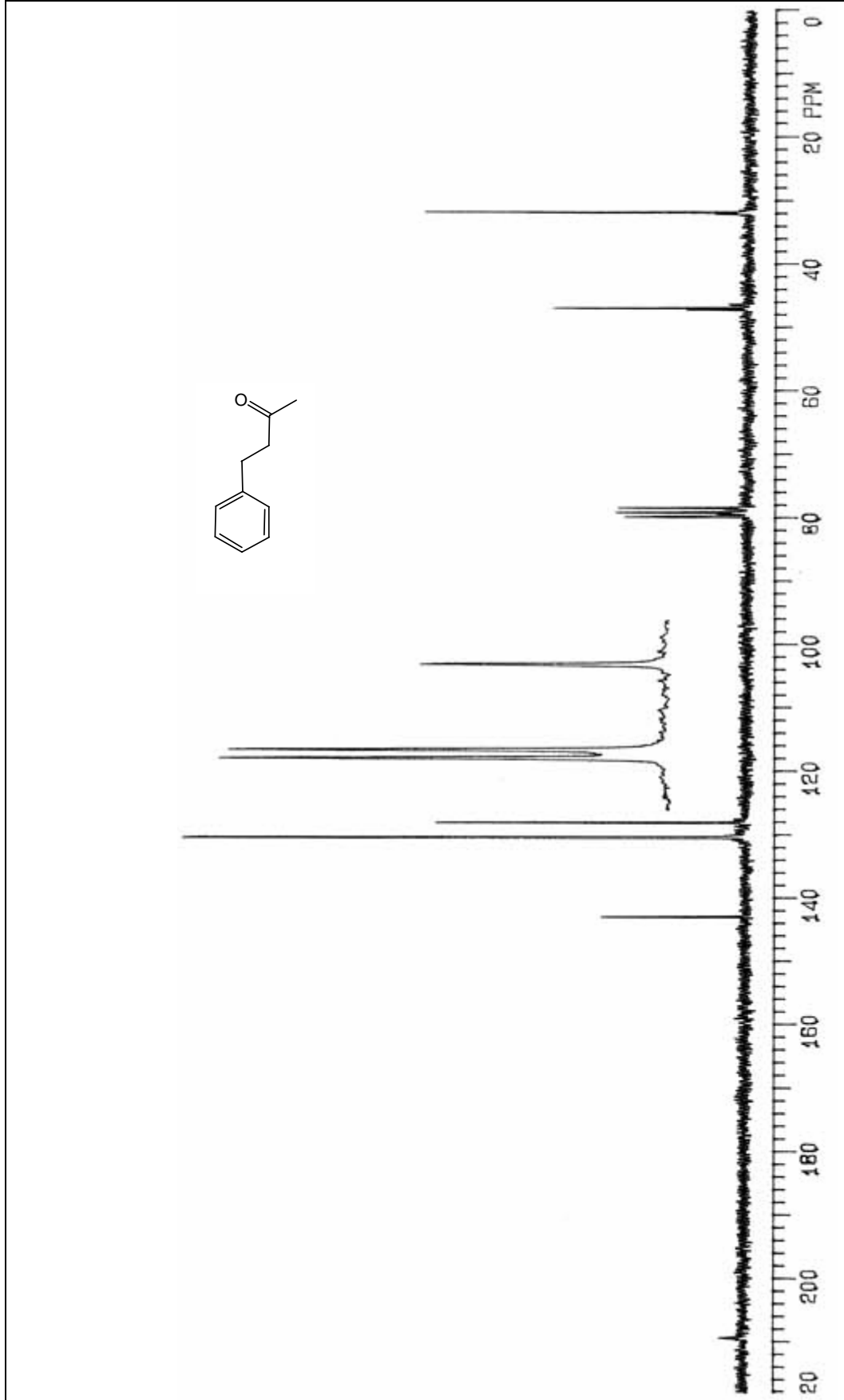
Şekil 6.1.1.1. (E)-4-fenilbut-3-en-2-on (77)'nin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



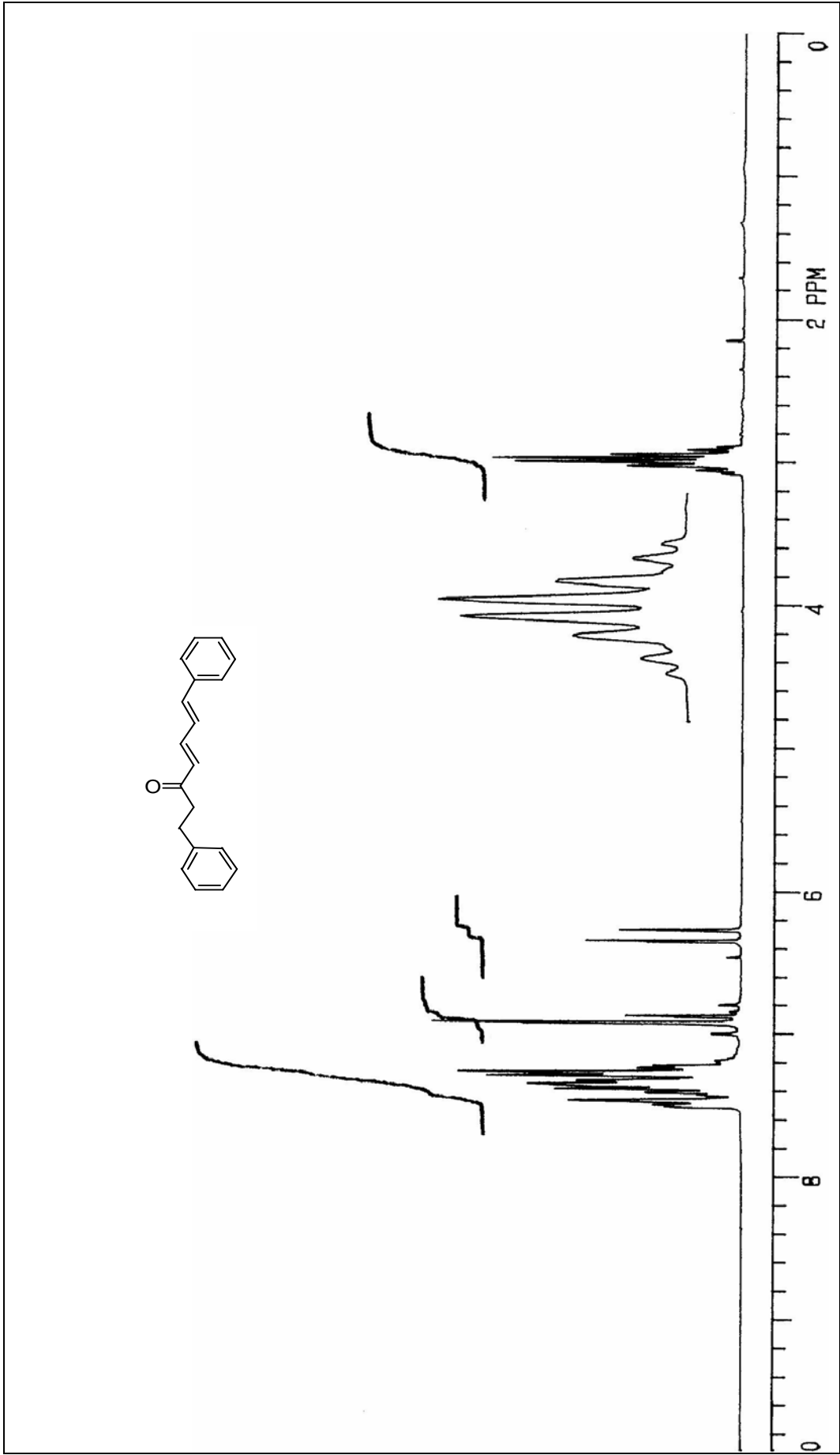
Şekil 6.1.2. (E)-4-fenilbut-3-en-2-on (77)³ nin 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



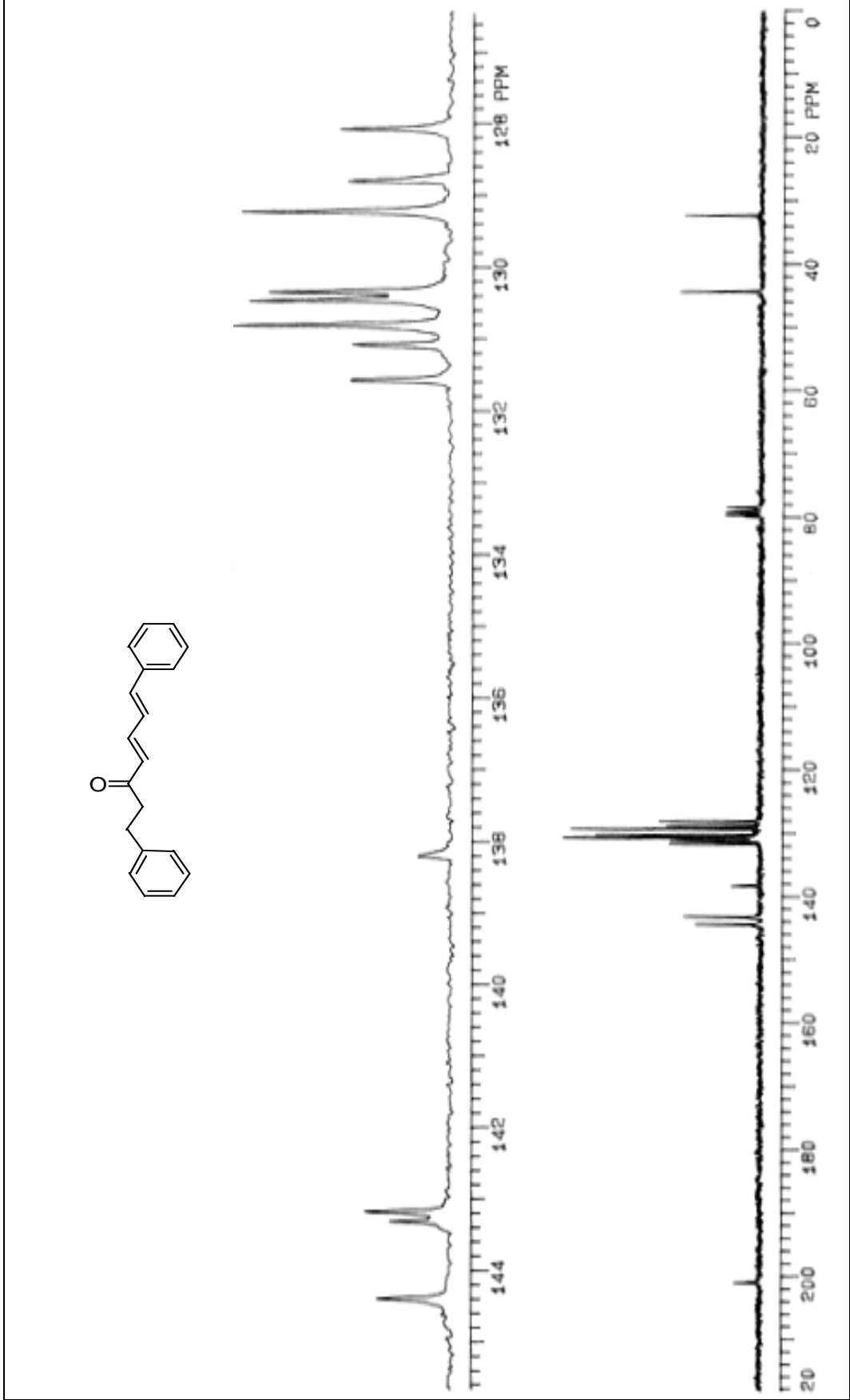
Şekil 6.1.3. 4-fenilbutan-2-on (78)'in 200 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



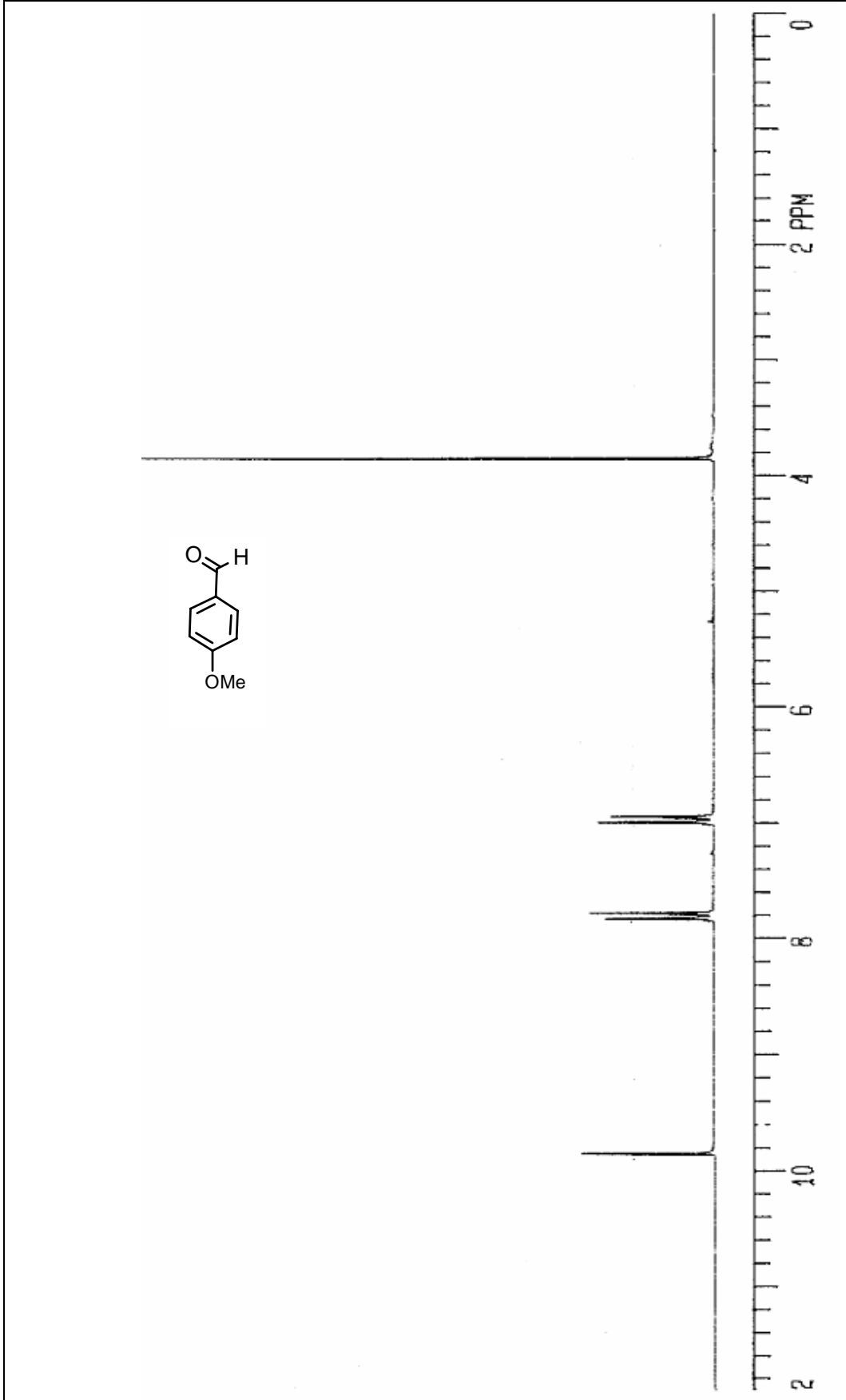
Şekil 6.1.4. 4-fenilbutan-2-on(78)'in 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



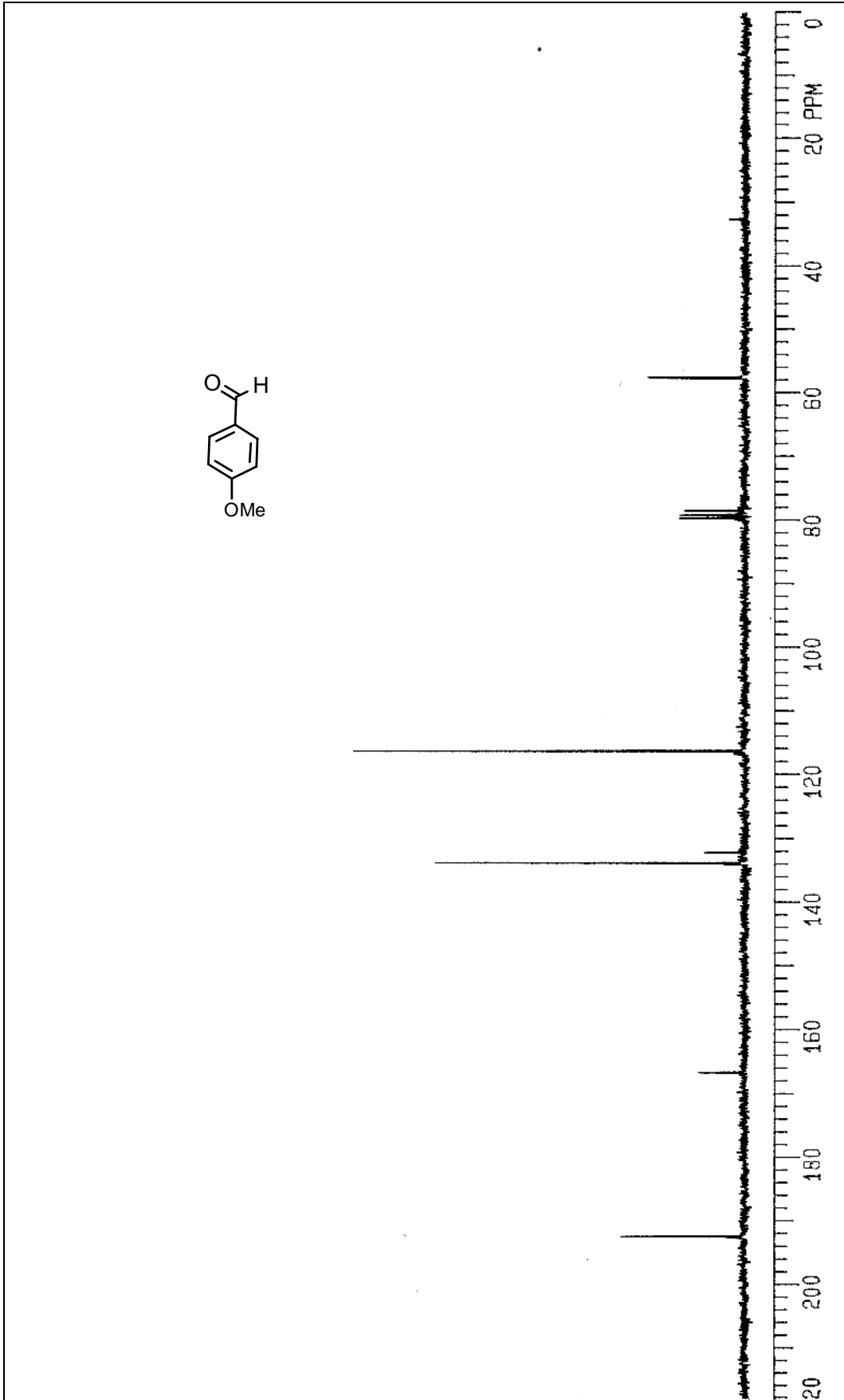
Şekil 6.1.5. (4*E*, 6*E*)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-on (Alnuston) (15)'in 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



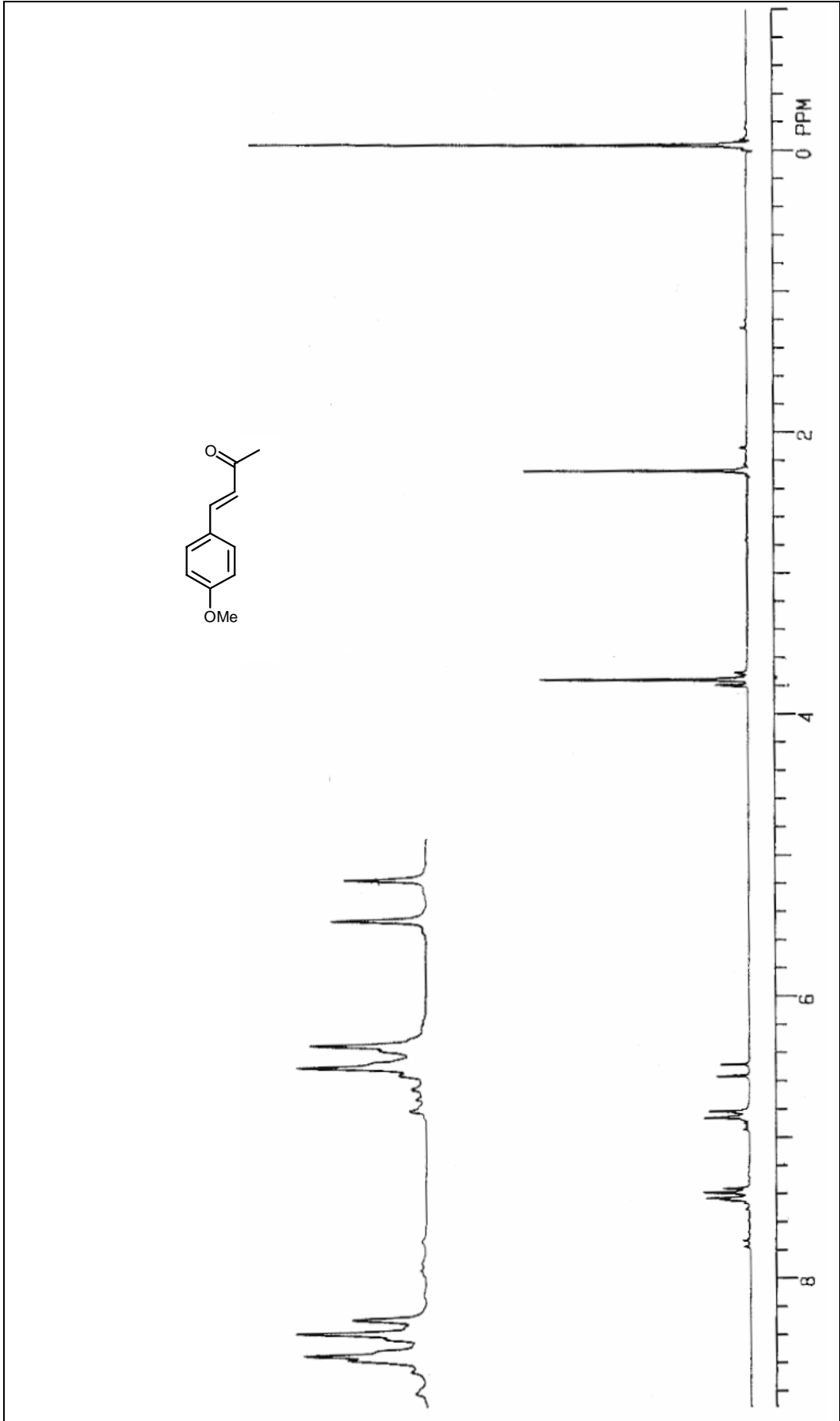
Şekil 6.1.6. (4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-on (Alnuston) (15)'in 50 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



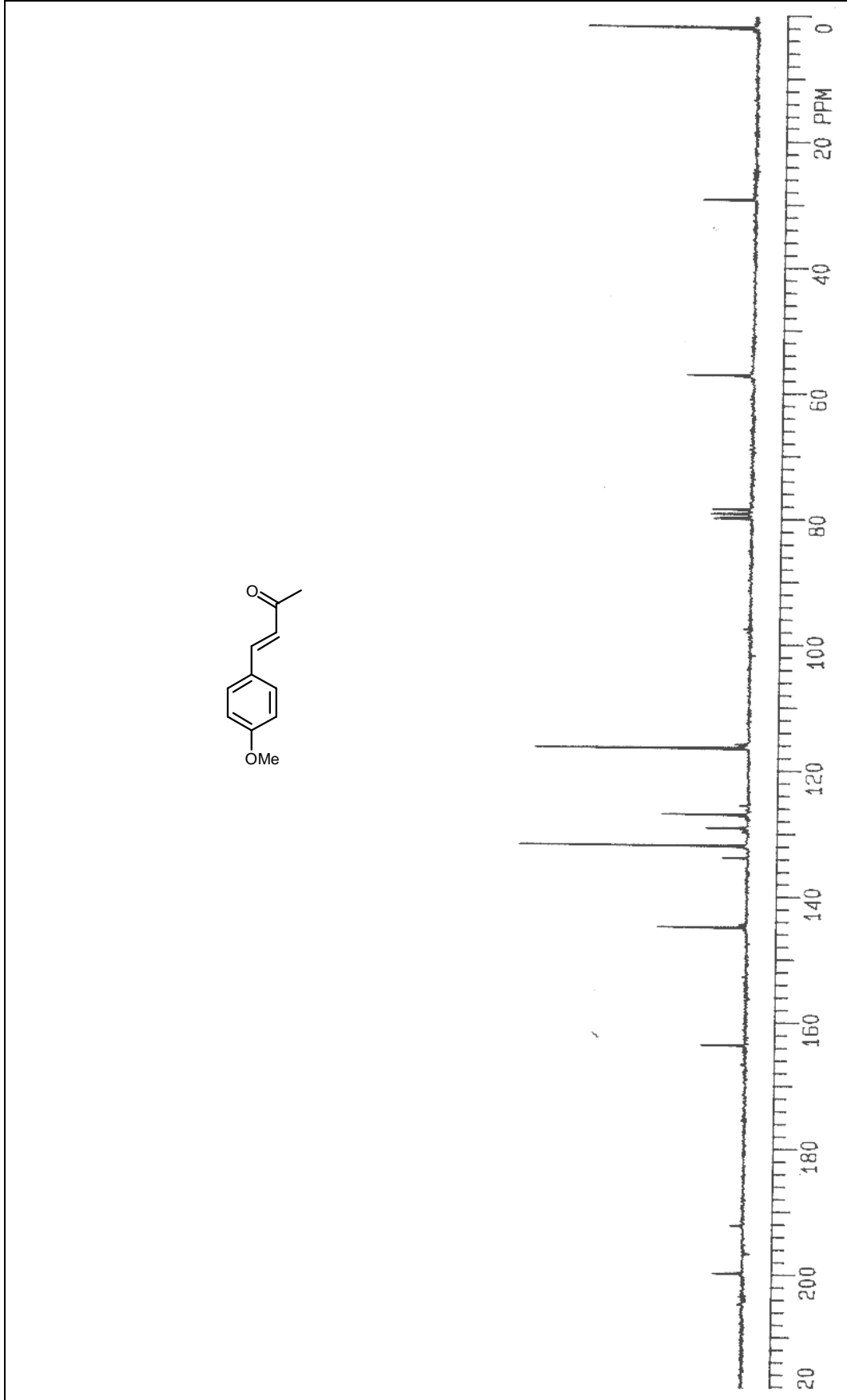
Şekil 6.1.7. 4- Metoksibenzaldehit (80)'in 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



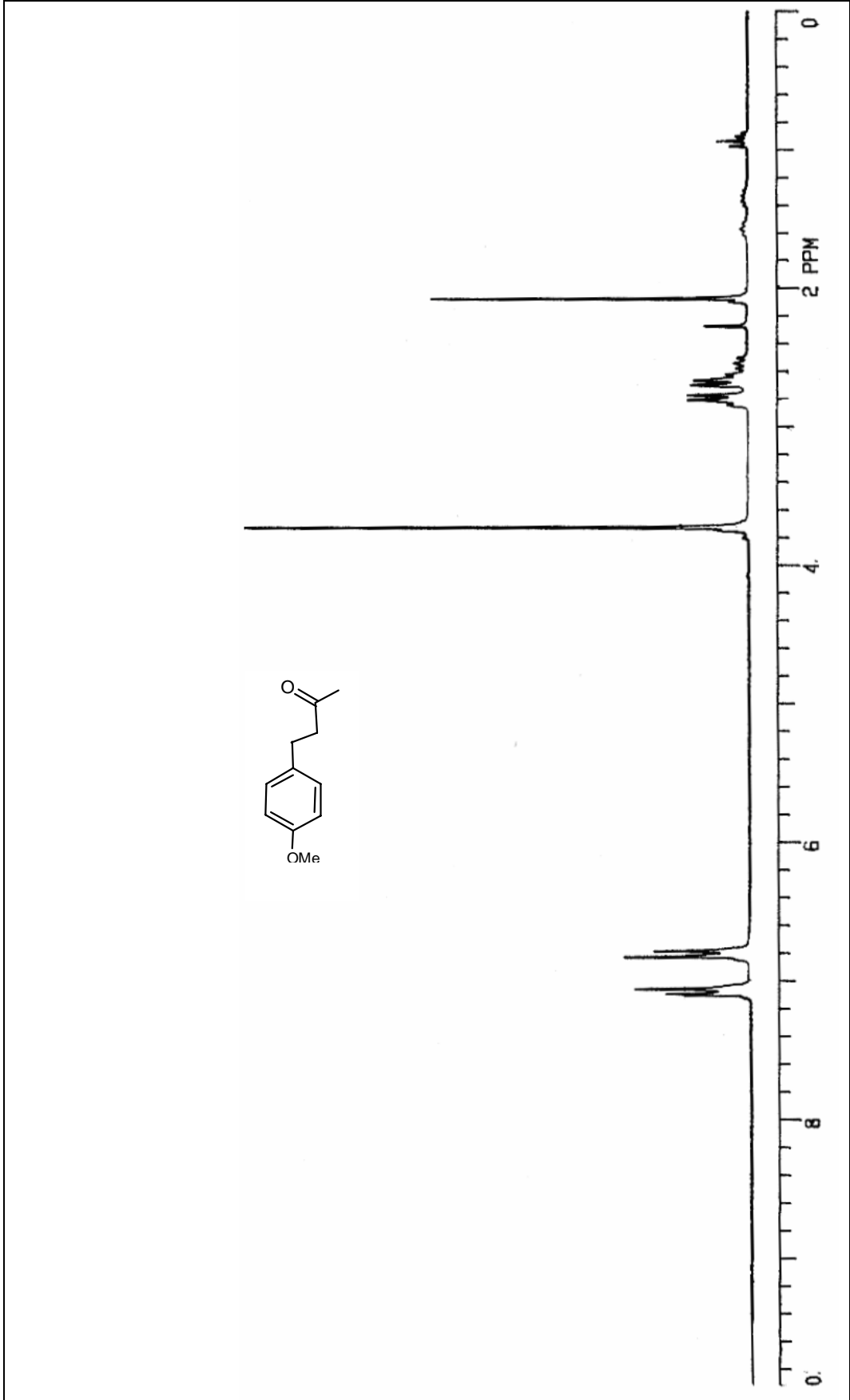
Şekil 6.1.8. 4- Metoksibenzaldehit (80)'in 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



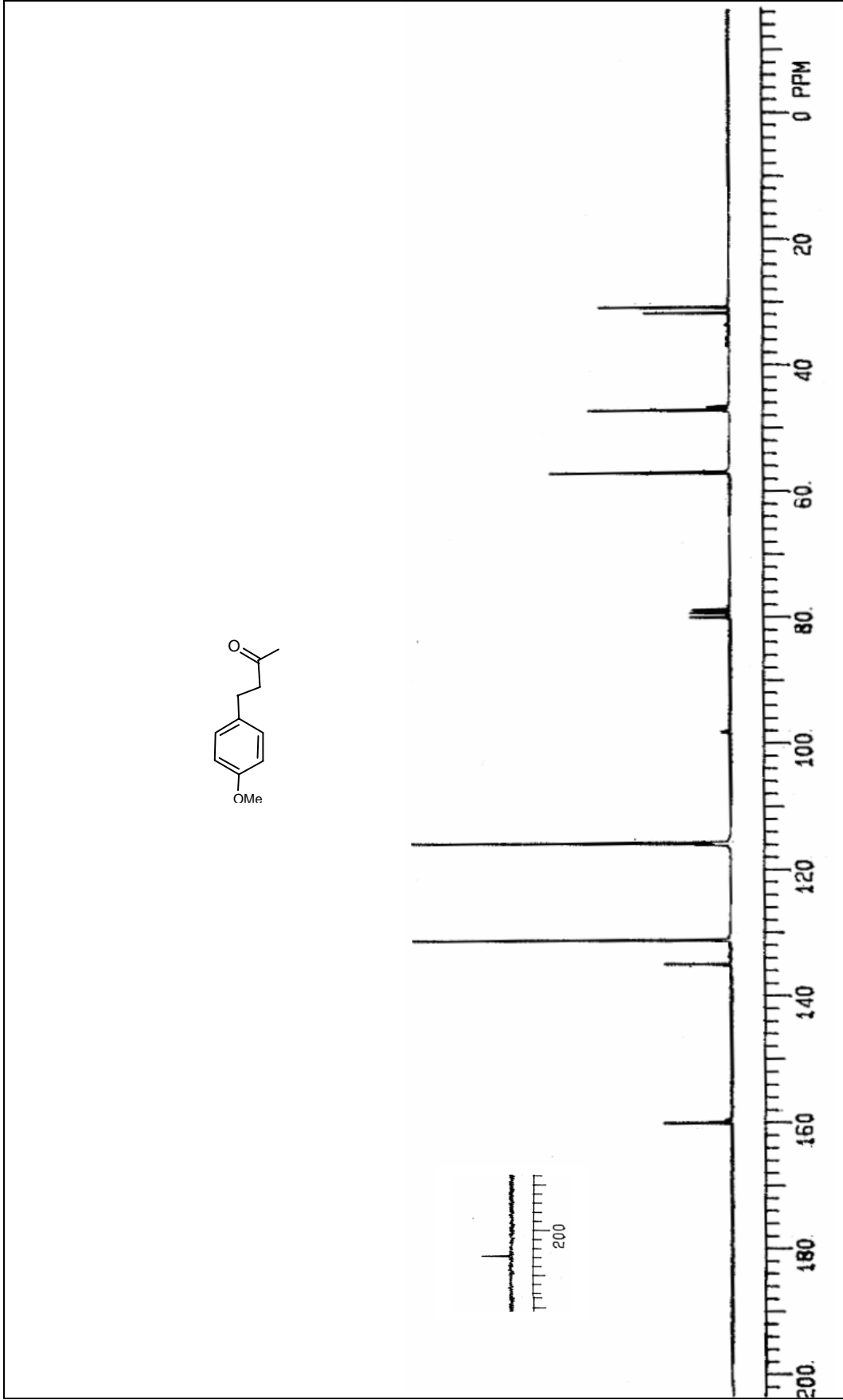
Şekil 6.1.9. (E)-4-(4-metoksifenil)-but-3-en-2-on (81)'in 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



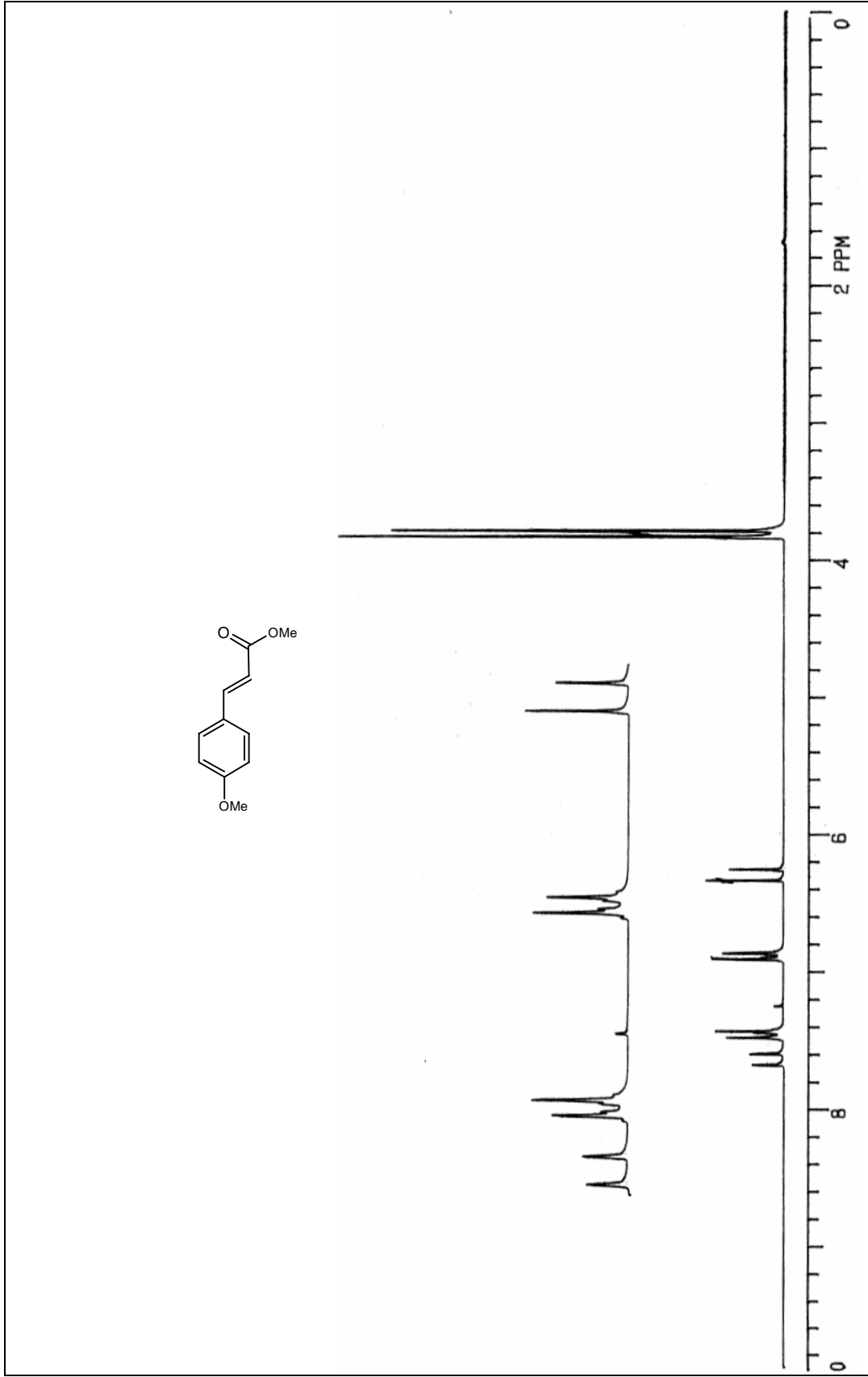
Şekil 6.1.10. (E)-4-(4-metoksifenil)but-3-en-2-on (81)'in 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



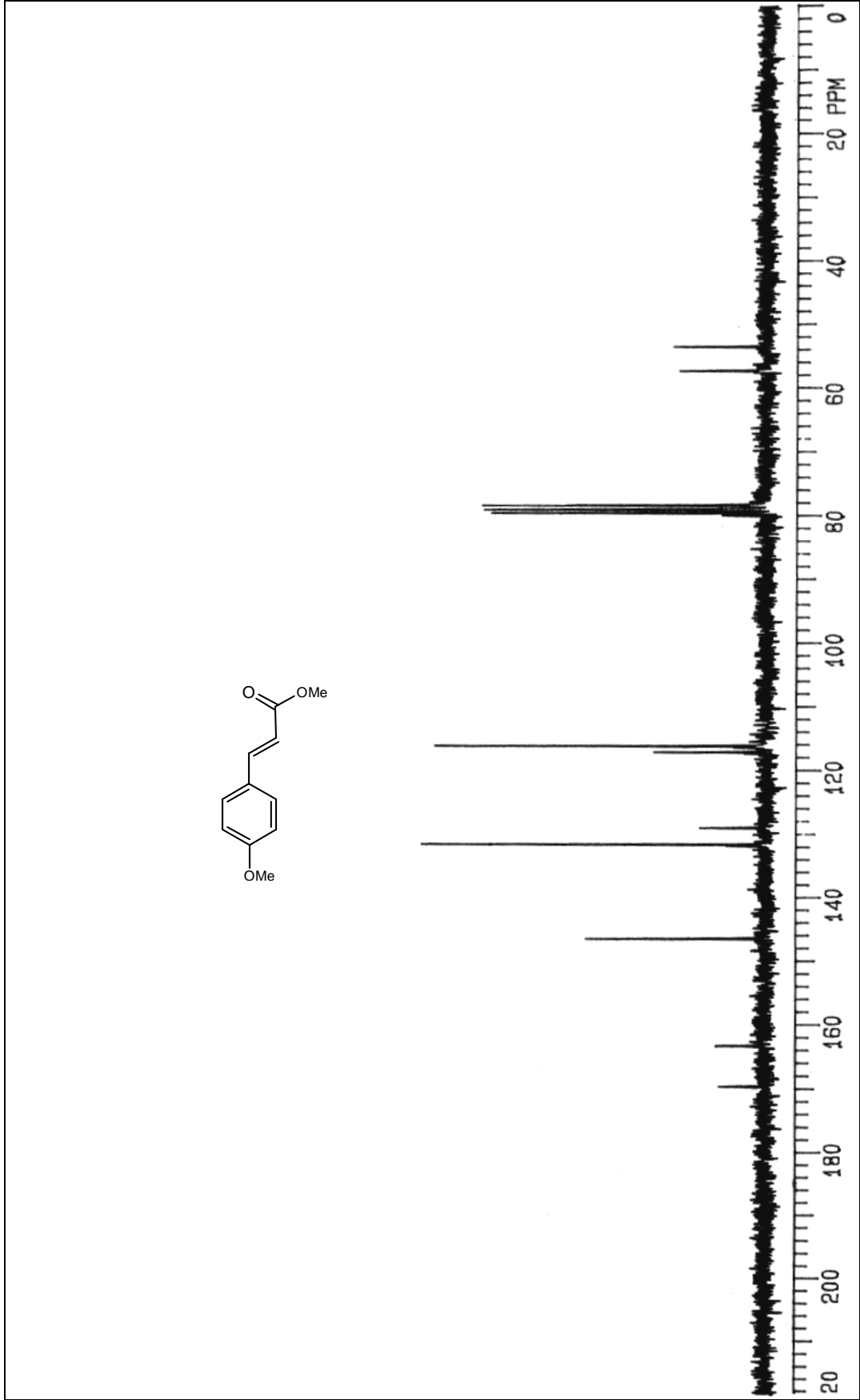
Şekil 6.1.11. 4-(4-Metoksifenil)-butan-2-on (82)'nin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



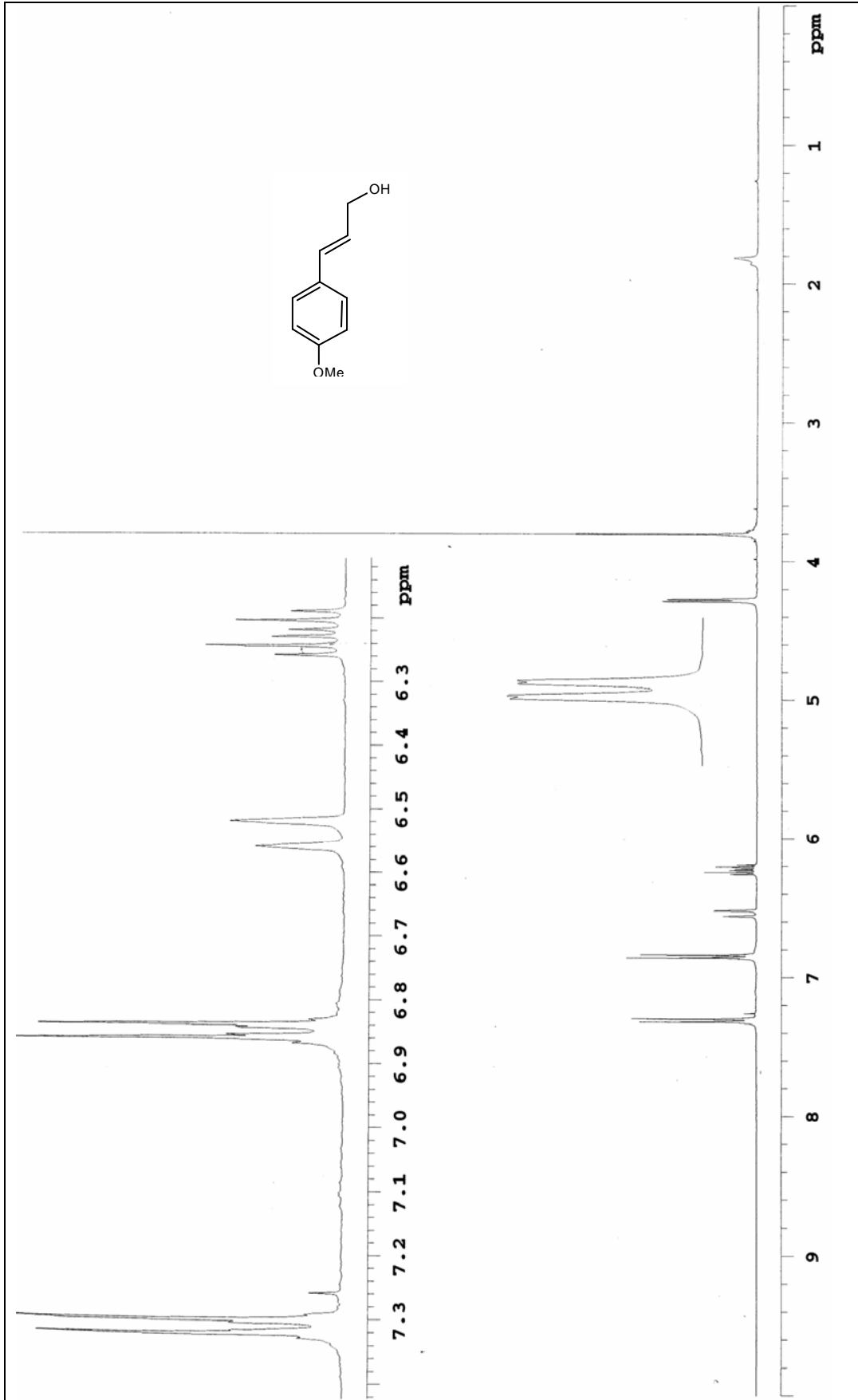
Şekil 6.1.12. 4-(4-Metoksifenil)-butan-2-on (82)'nin 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



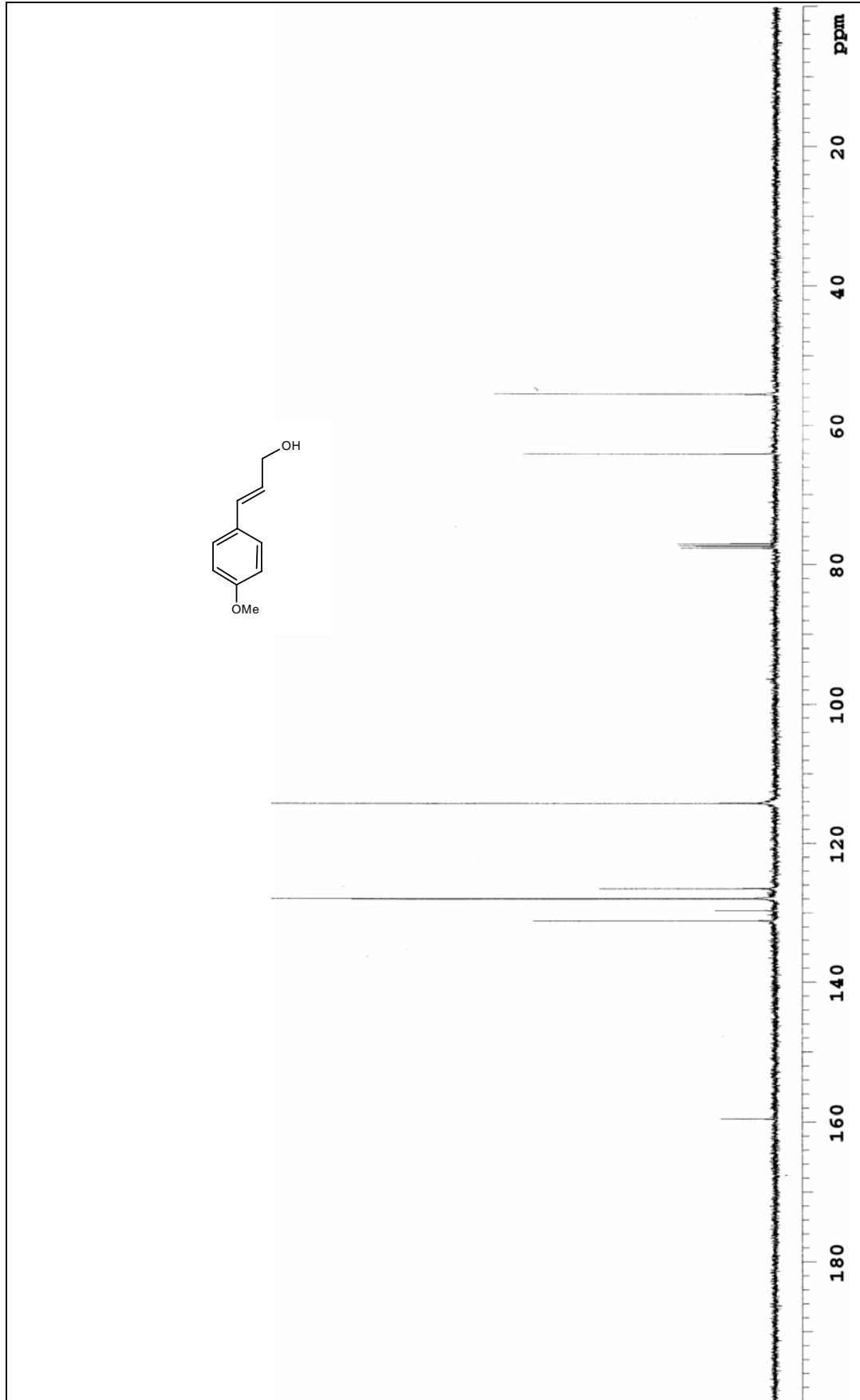
Şekil 6.1.13. 3-(4-Metoksi-fenil)-akrilik asit metilester (84)'ün 200 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



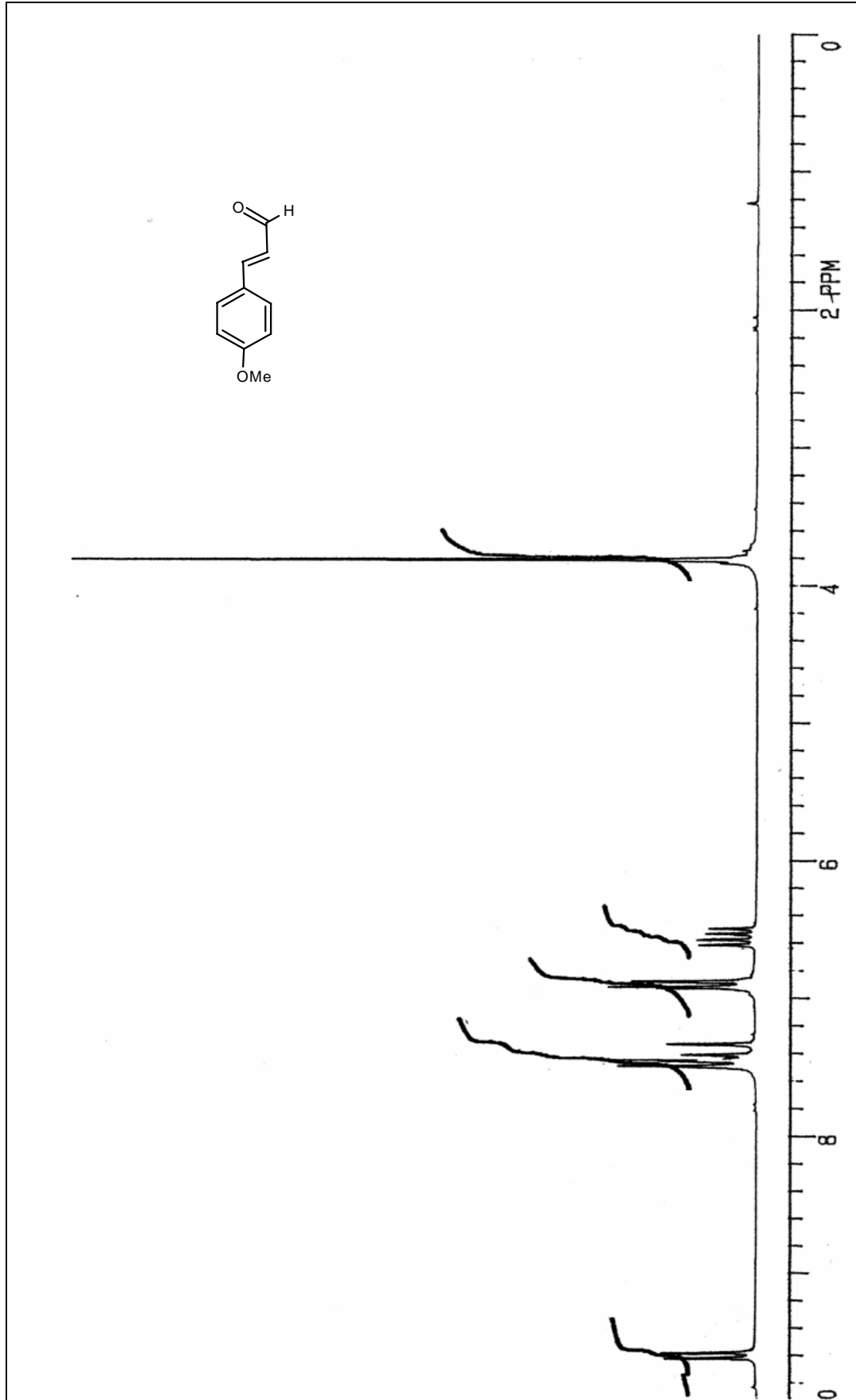
Şekil 6.1.14. 3-(4-Metoksi-fenil)-akrilik asit metilester (84)'ün 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



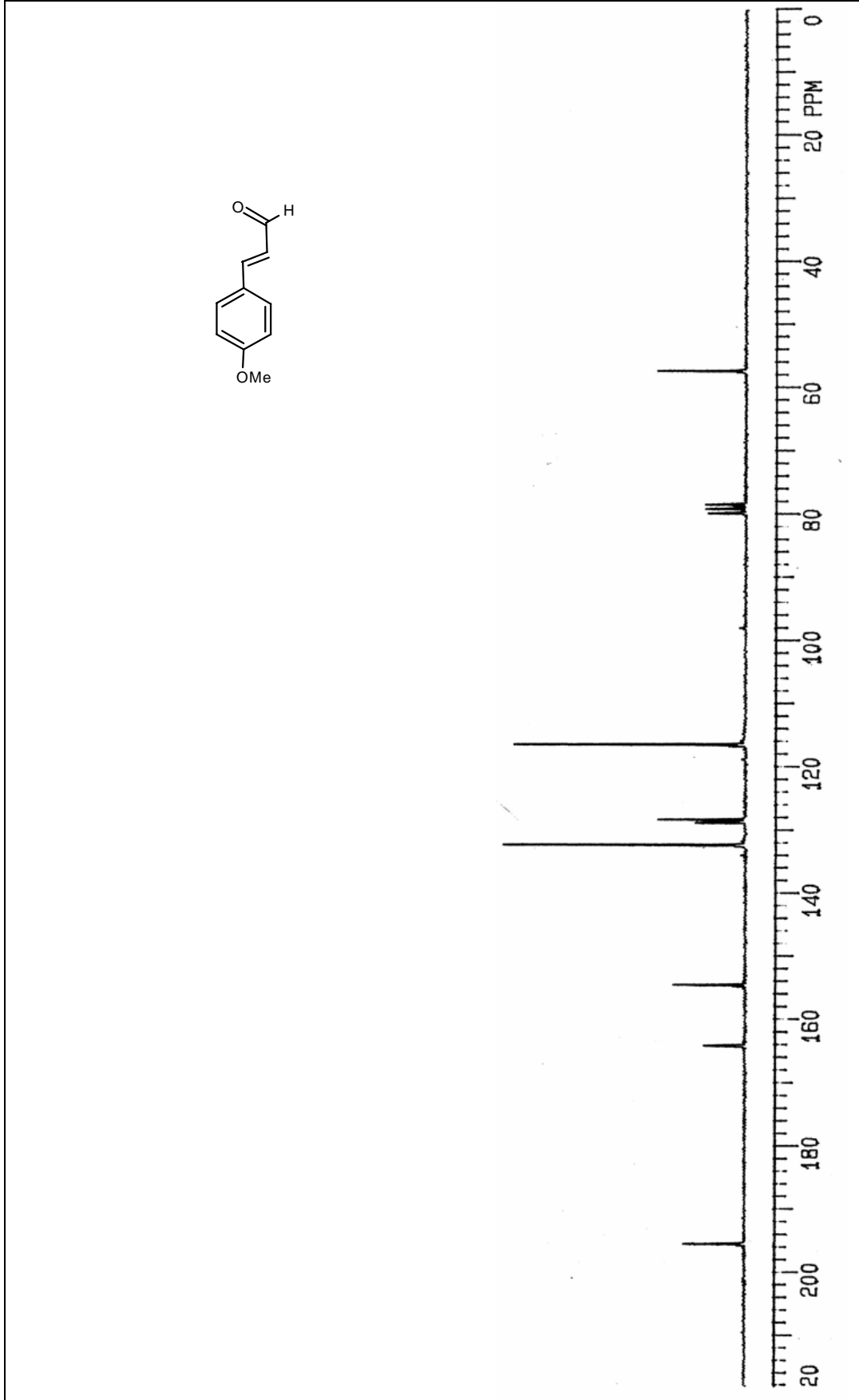
Şekil 6.1.15. 3-(4-Metoksi-fenil)-prop-2-en-1-ol (85)'in 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



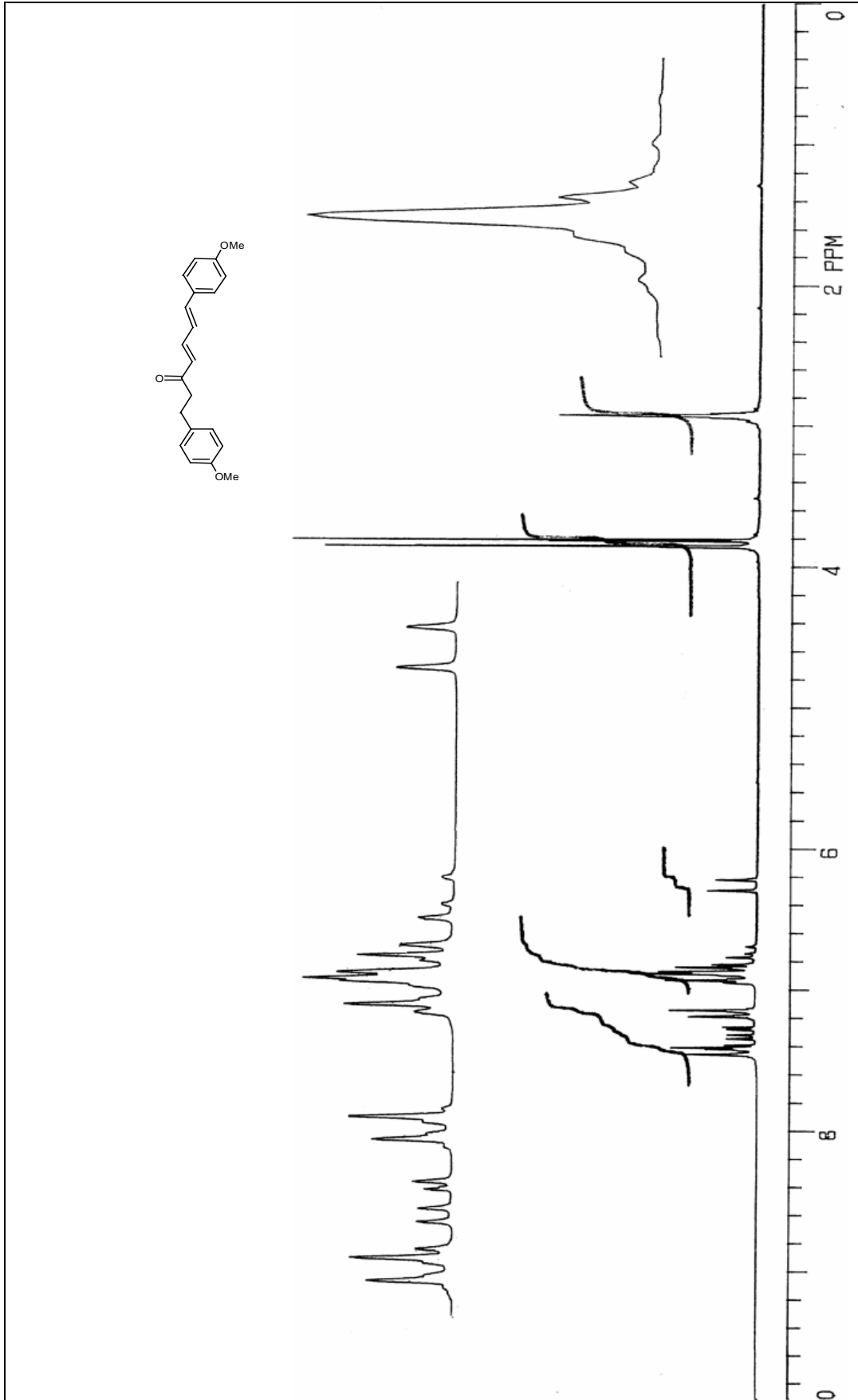
Şekil 6.1.16. 3-(4-Metoksi-fenil)-prop-2-en-1-ol) (85)'in 100 MHz ¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃)



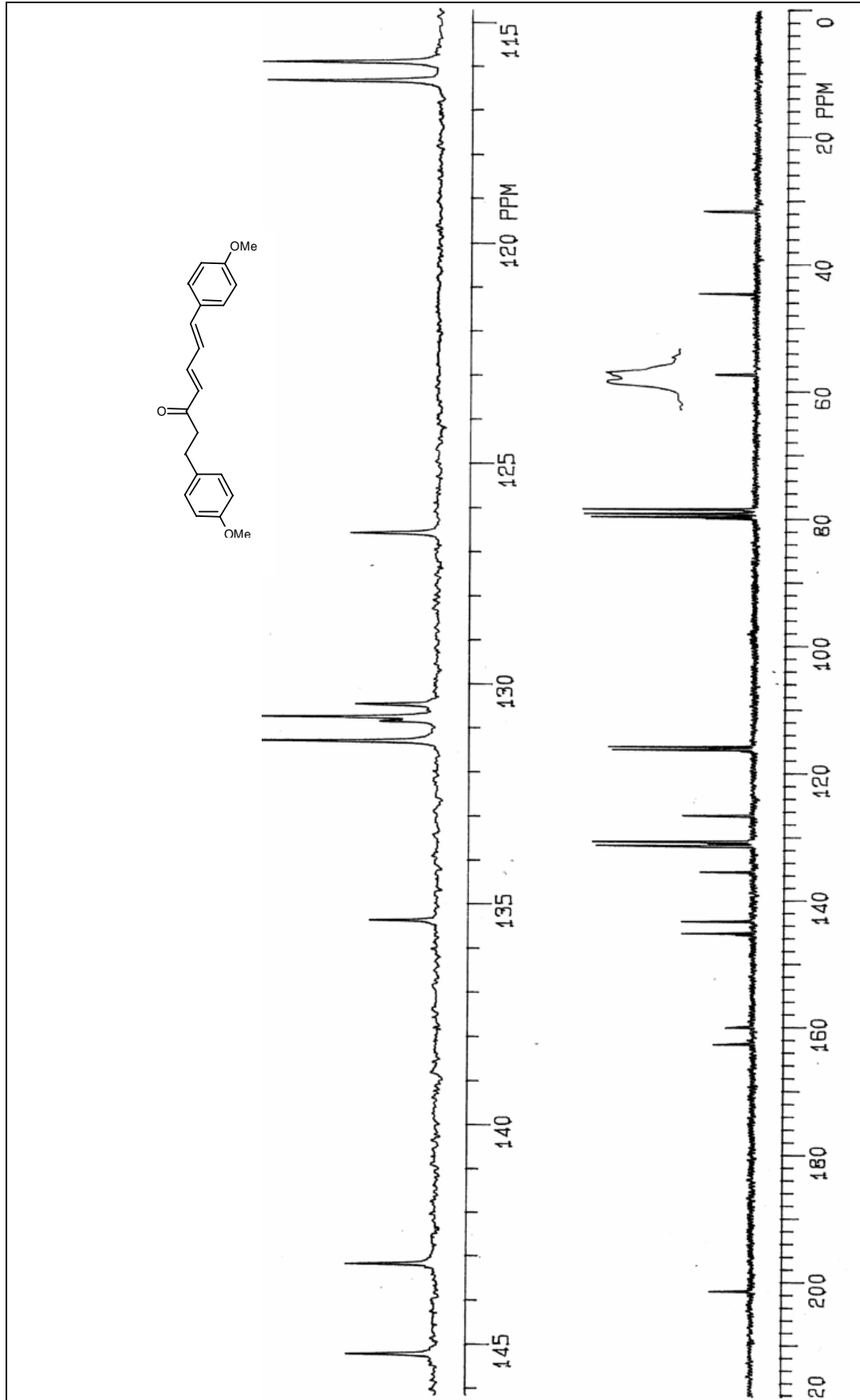
Şekil 6.1.17. (2E)-3-(4-Metoksi fenil)-prop-2-enal (86)'nin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



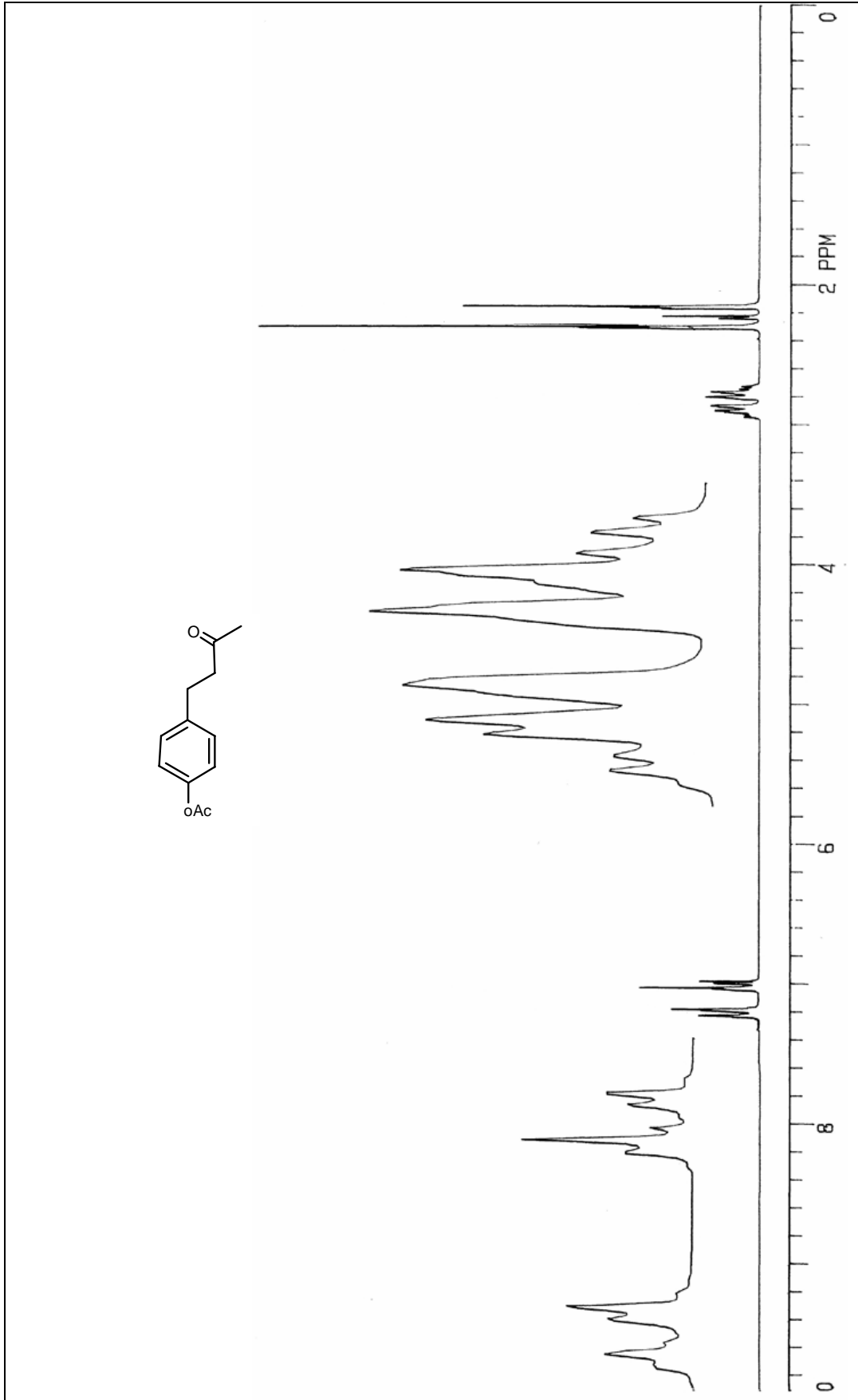
Şekil 6.1.18. (2E)-3-(4-Metoksi fenil)-prop-2-enal (86)'nin 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl₃)



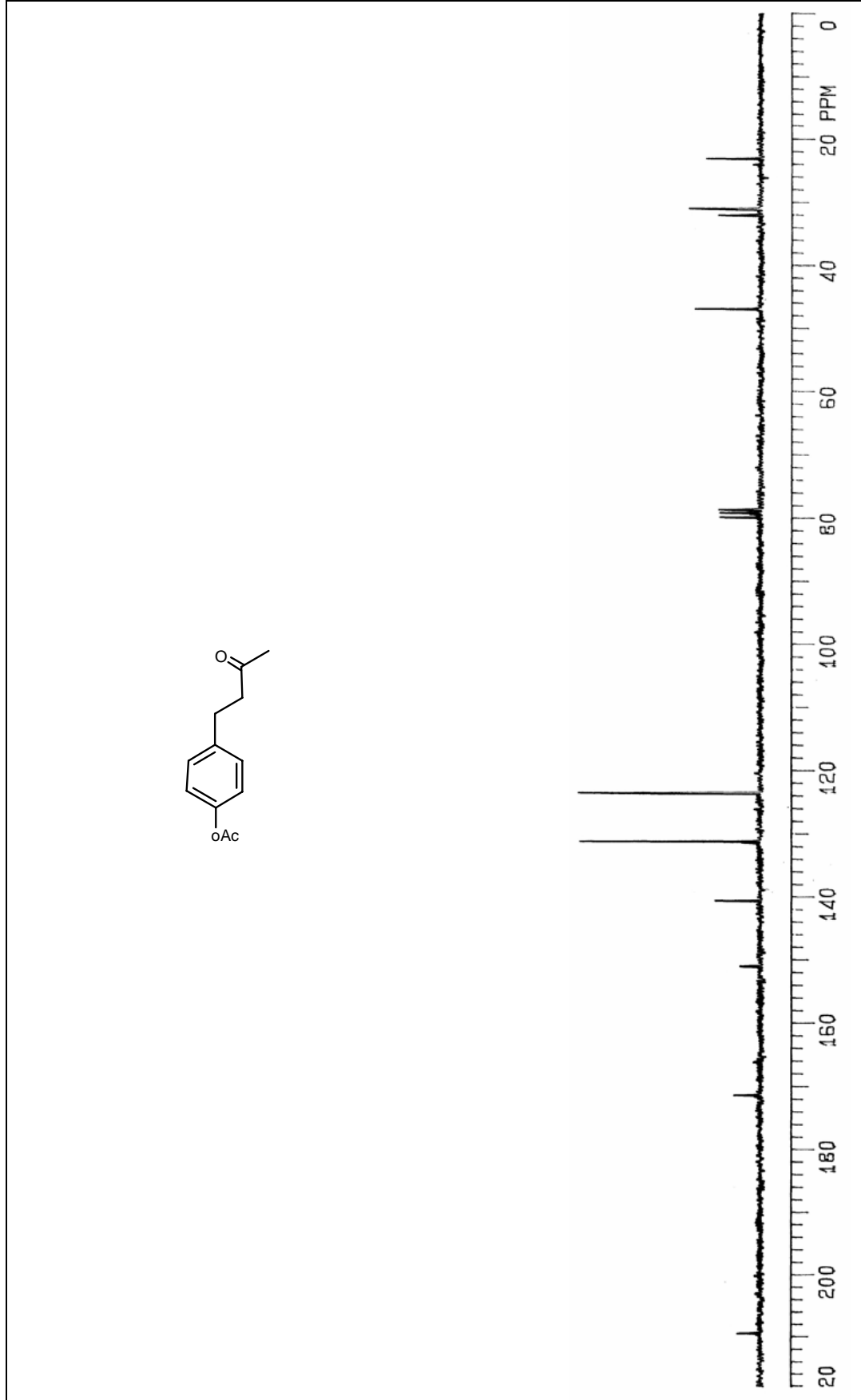
Şekil 6.1.19. 1,7-Bis-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (87)'nin 200 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



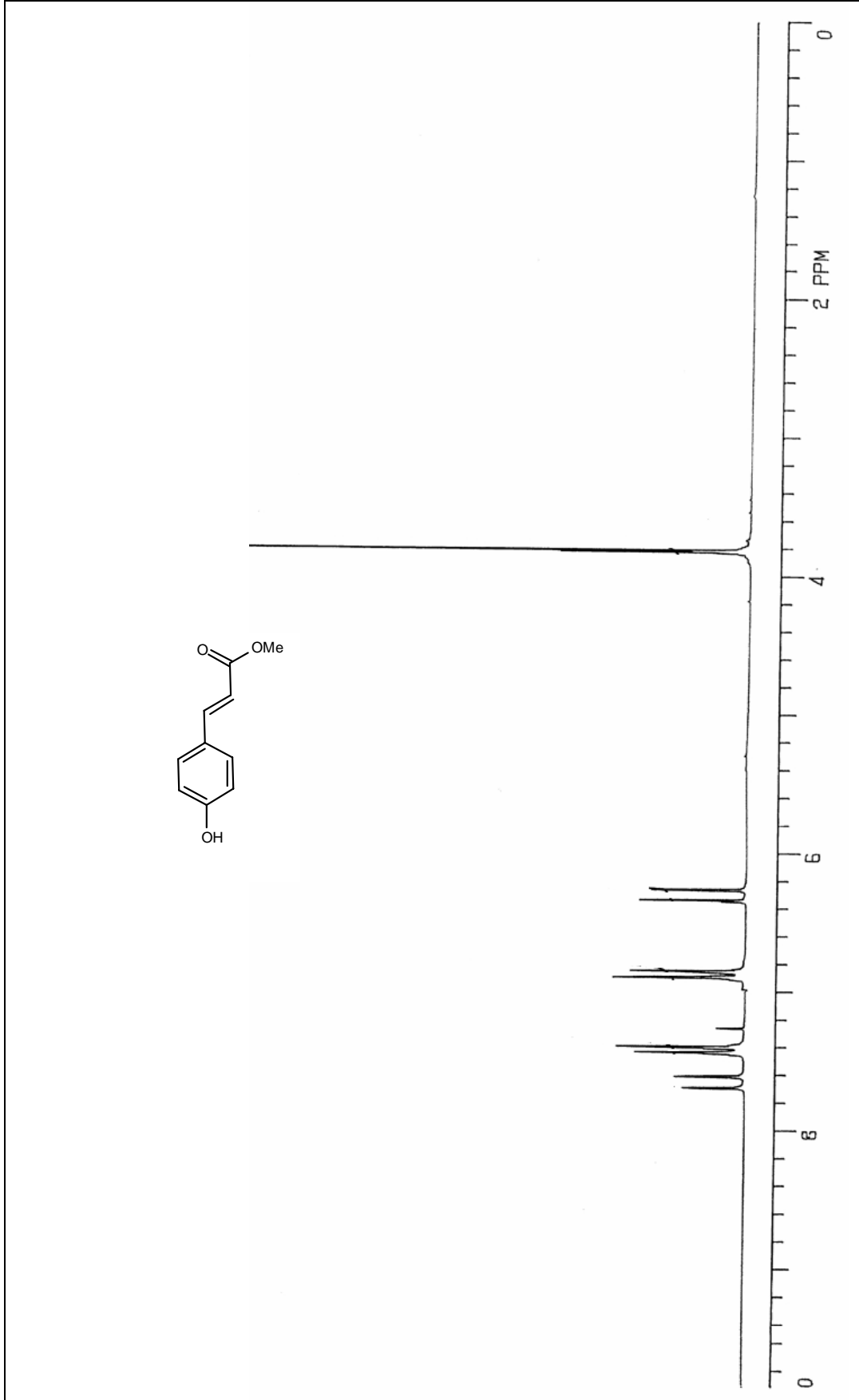
Şekil 6.1.20. 1,7-Bis-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (87)'nin 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



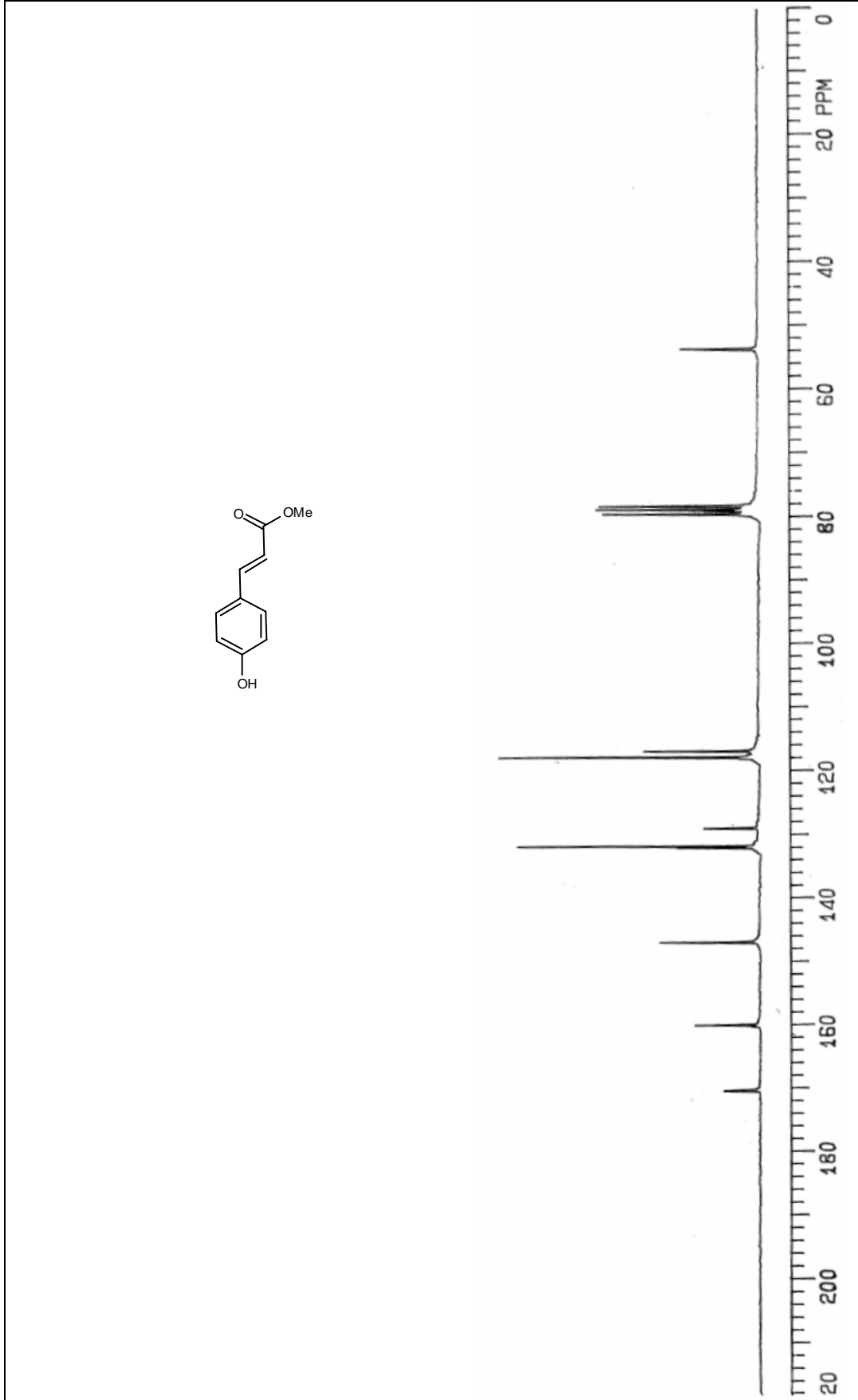
Şekil 6.1.21. Asetik asit 4-(3-okso-butil)-fenil ester (89)'ün 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



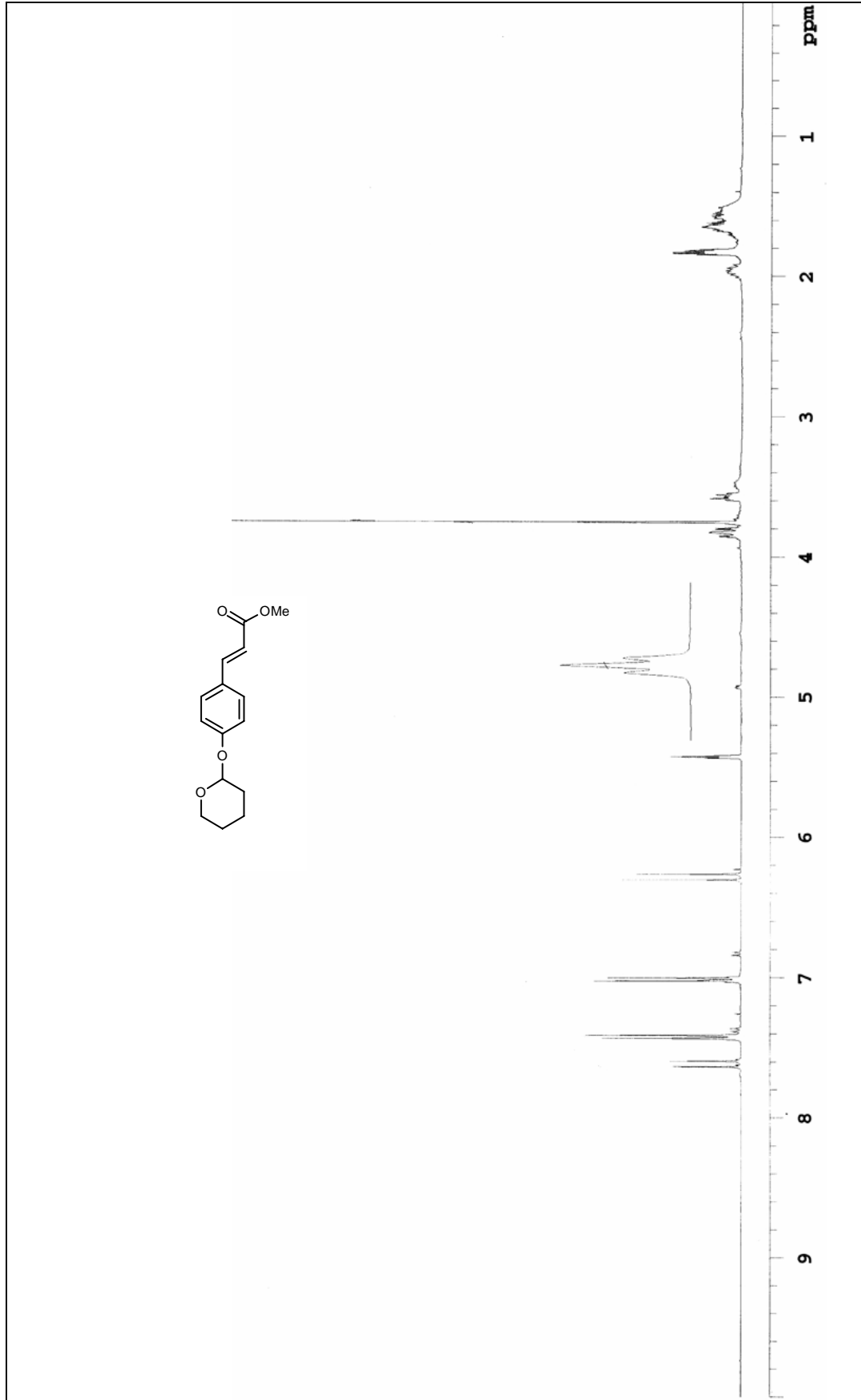
Şekil 6.1.22. Asetik asit 4-(3-okso-butil)-fenil ester (89)'un 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)

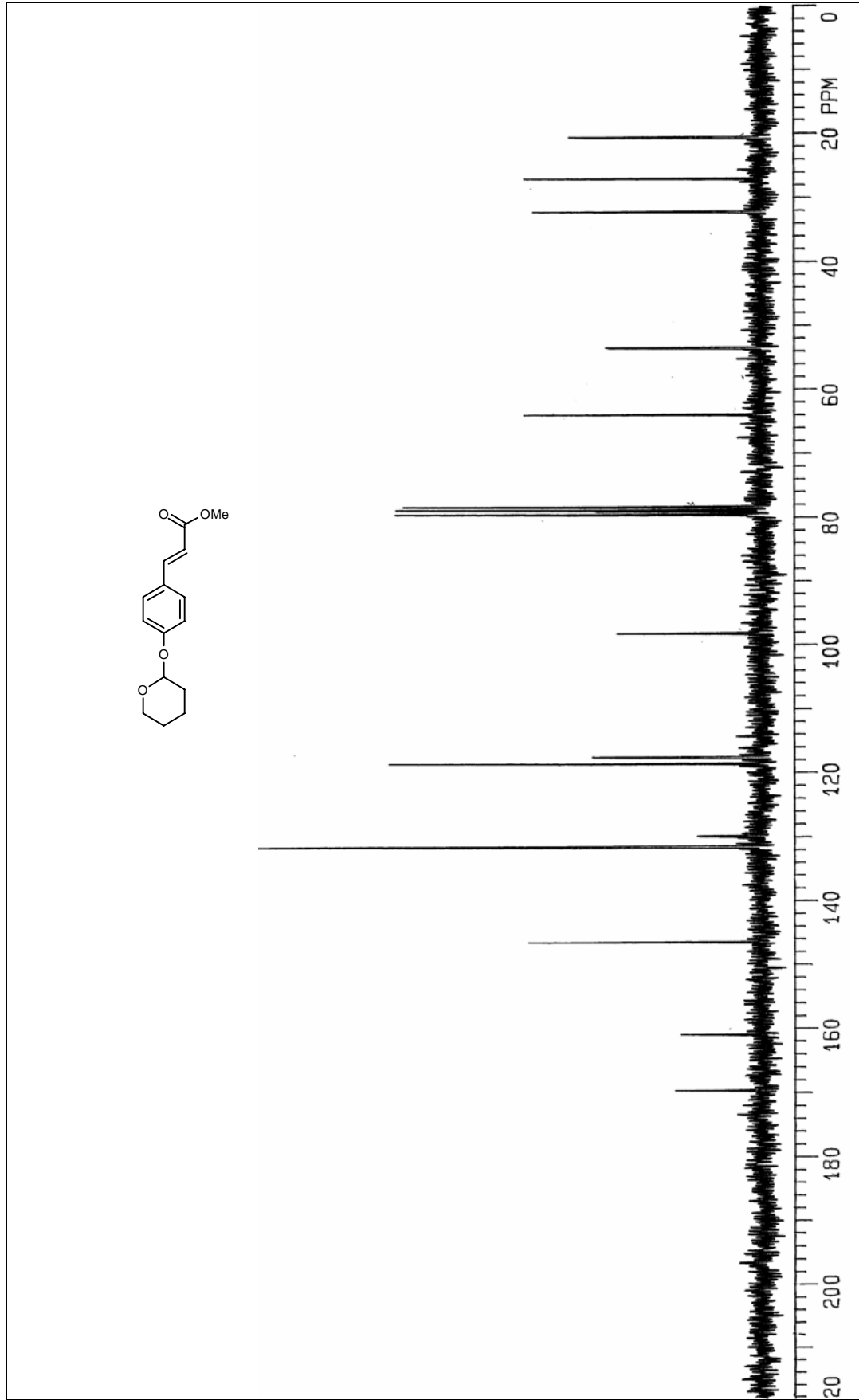


Şekil 6.1.23. 3-(4-Hidroksi-feni)-akrilik asit metilester (91)'in 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)

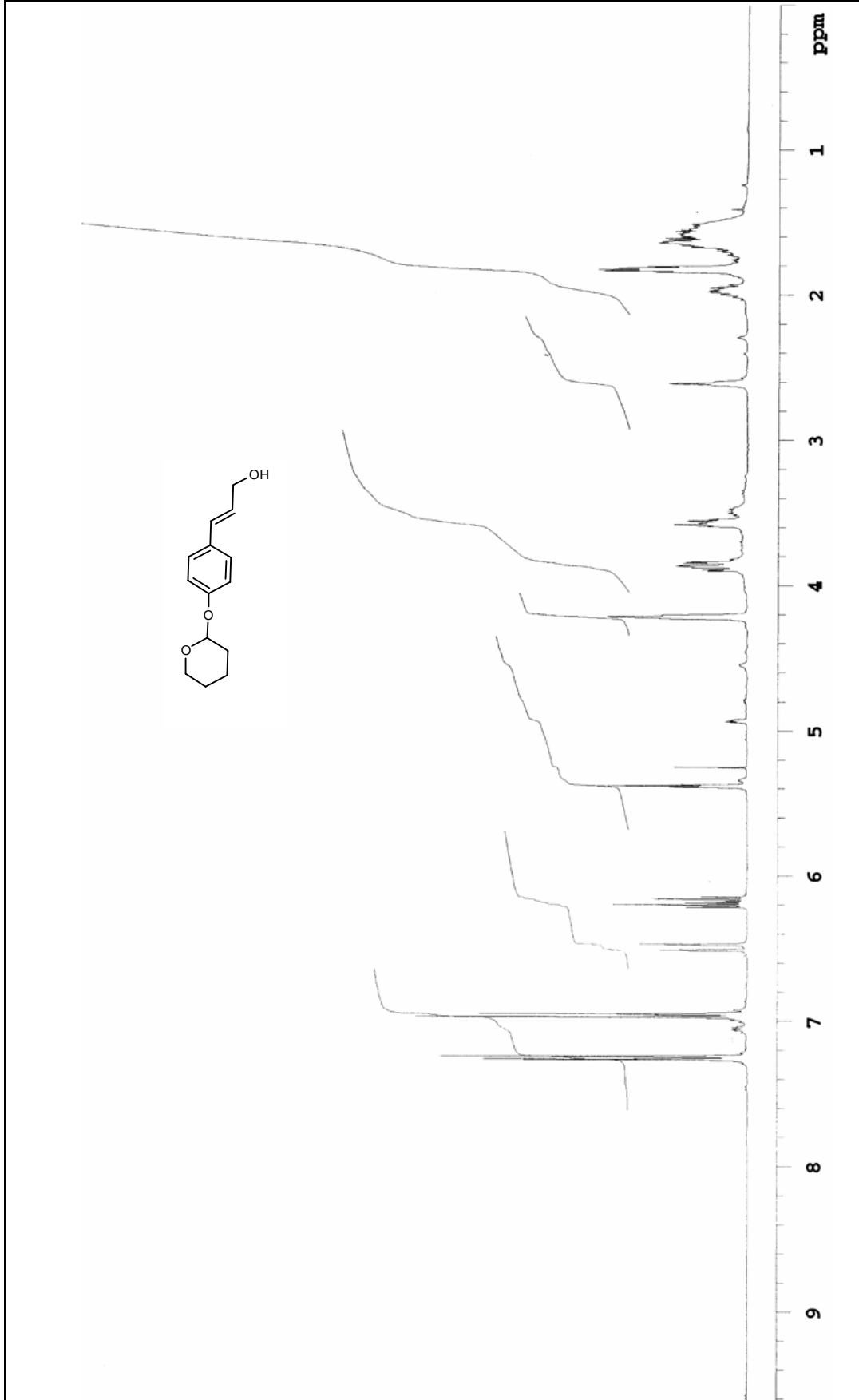


Şekil 6.1.24. 3-(4-Hidroksi-fenil)-akrilik asit metilester (91)'in 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)

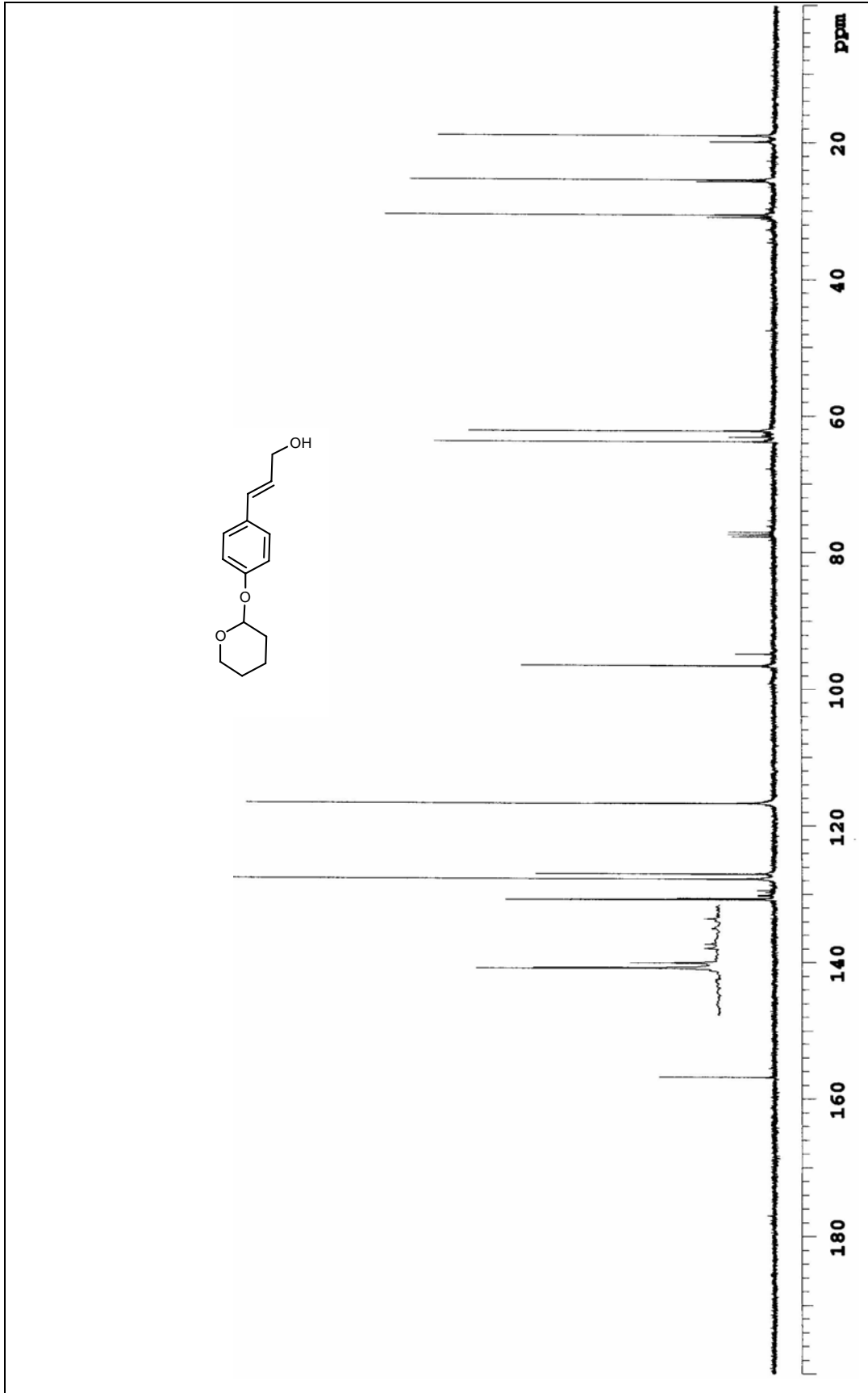




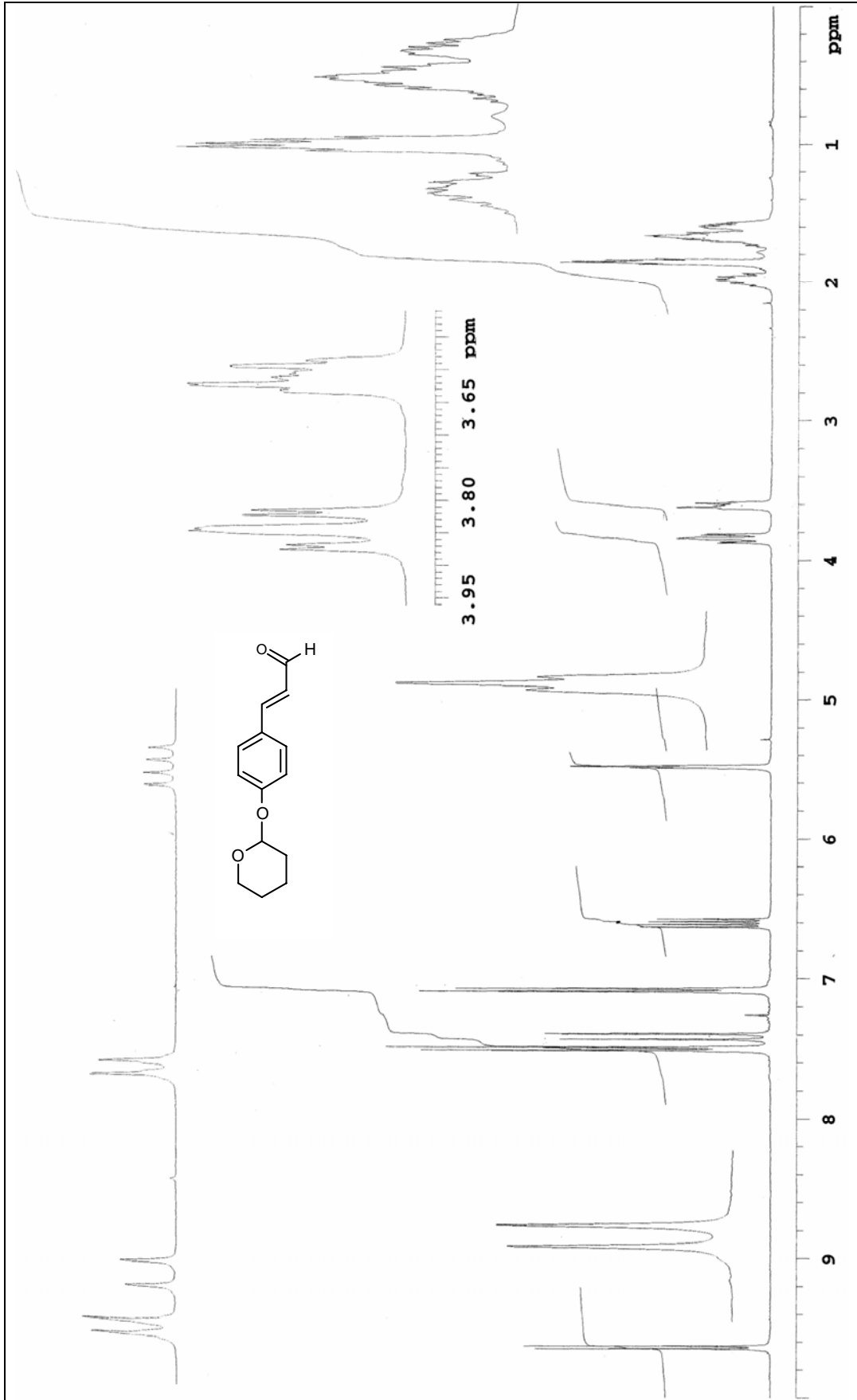
Şekil 6.1.26. 3-(4-(Tetrahydro-piran-2-iloksi)-fenil)-akrilik asit metilester (92)'nin 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



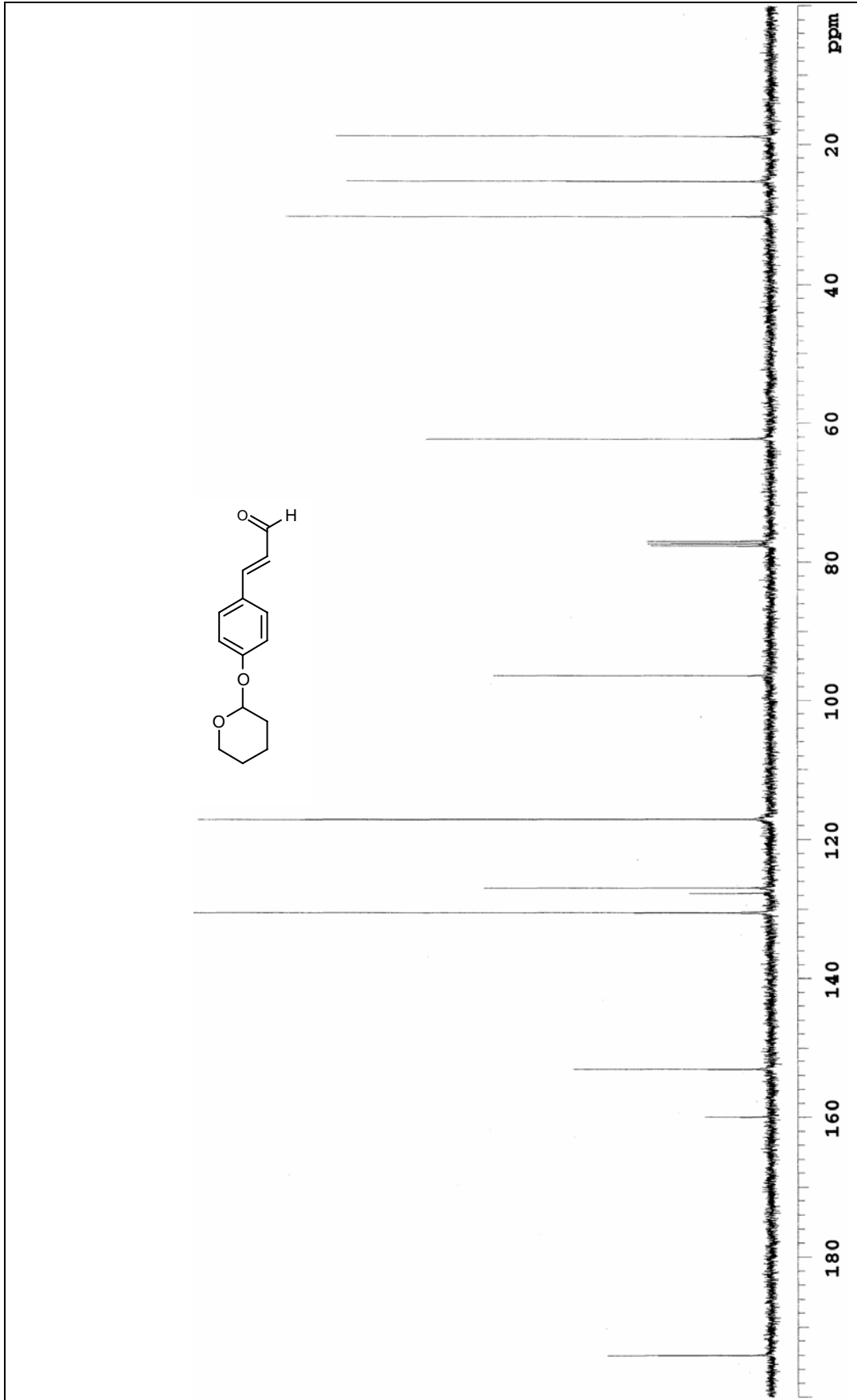
Şekil 6.1.27. 3-(4-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-fenil)-prop-2-en-1-ol (93)'ün 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃)



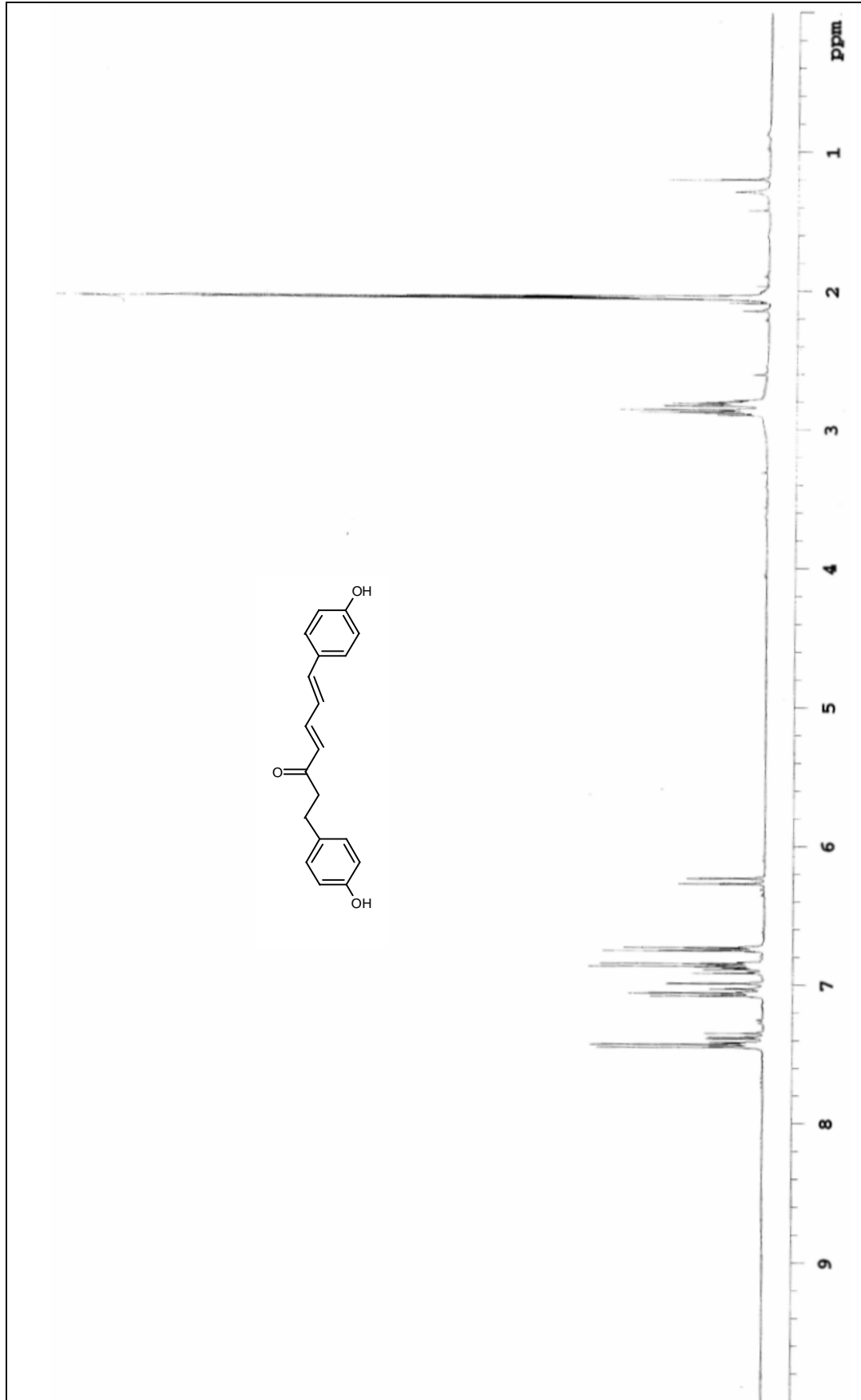
Şekil 6.1.28. 3-(4-(Tetrahidro-piran-2-iloksi)-fenil)-prop-2-en-1-ol (93)'ün 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



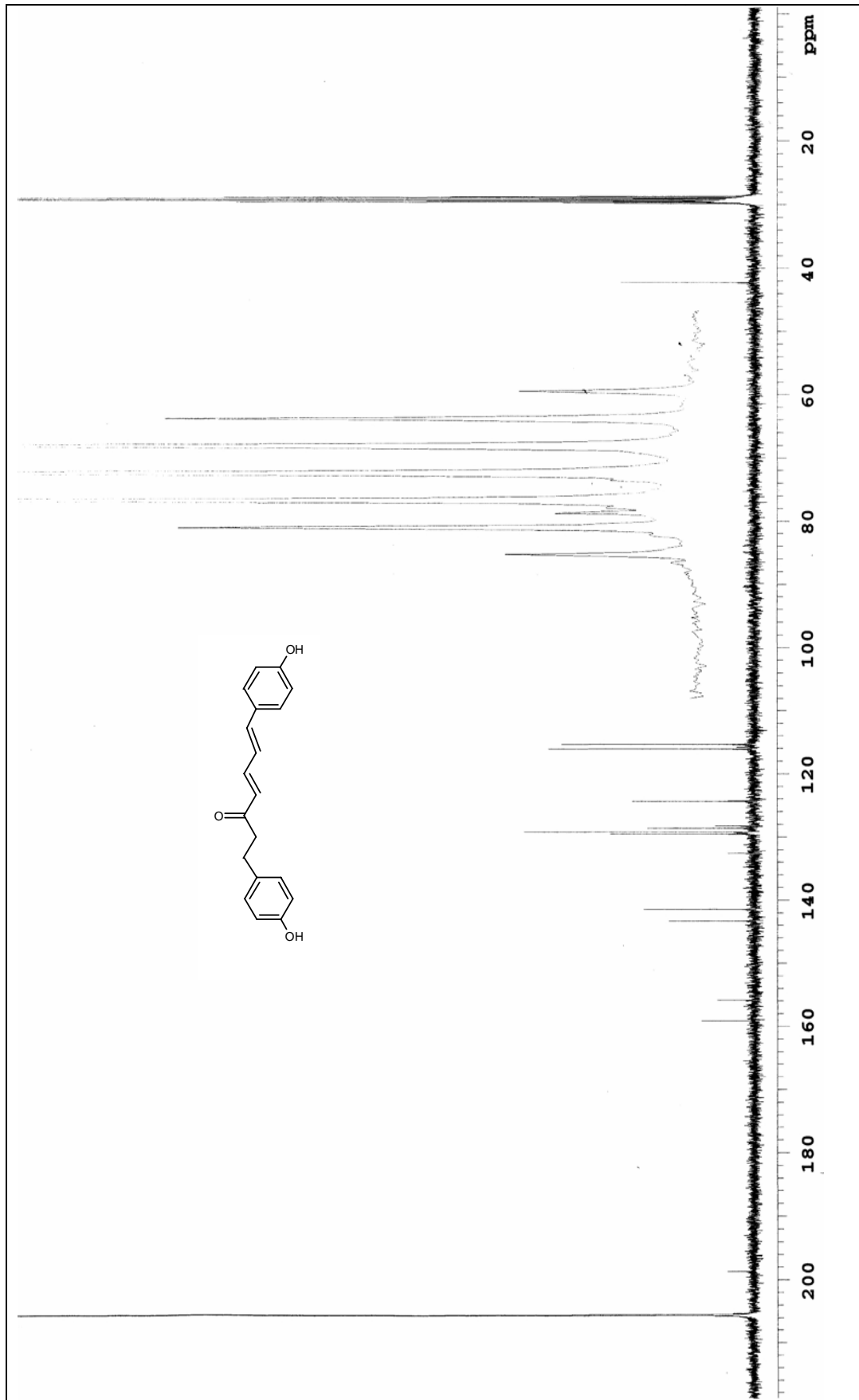
Şekil 6.1.29. 3-(4-(Tetrahydro-piran-2-iloksi)-fenil)-propenal (94)'ün 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



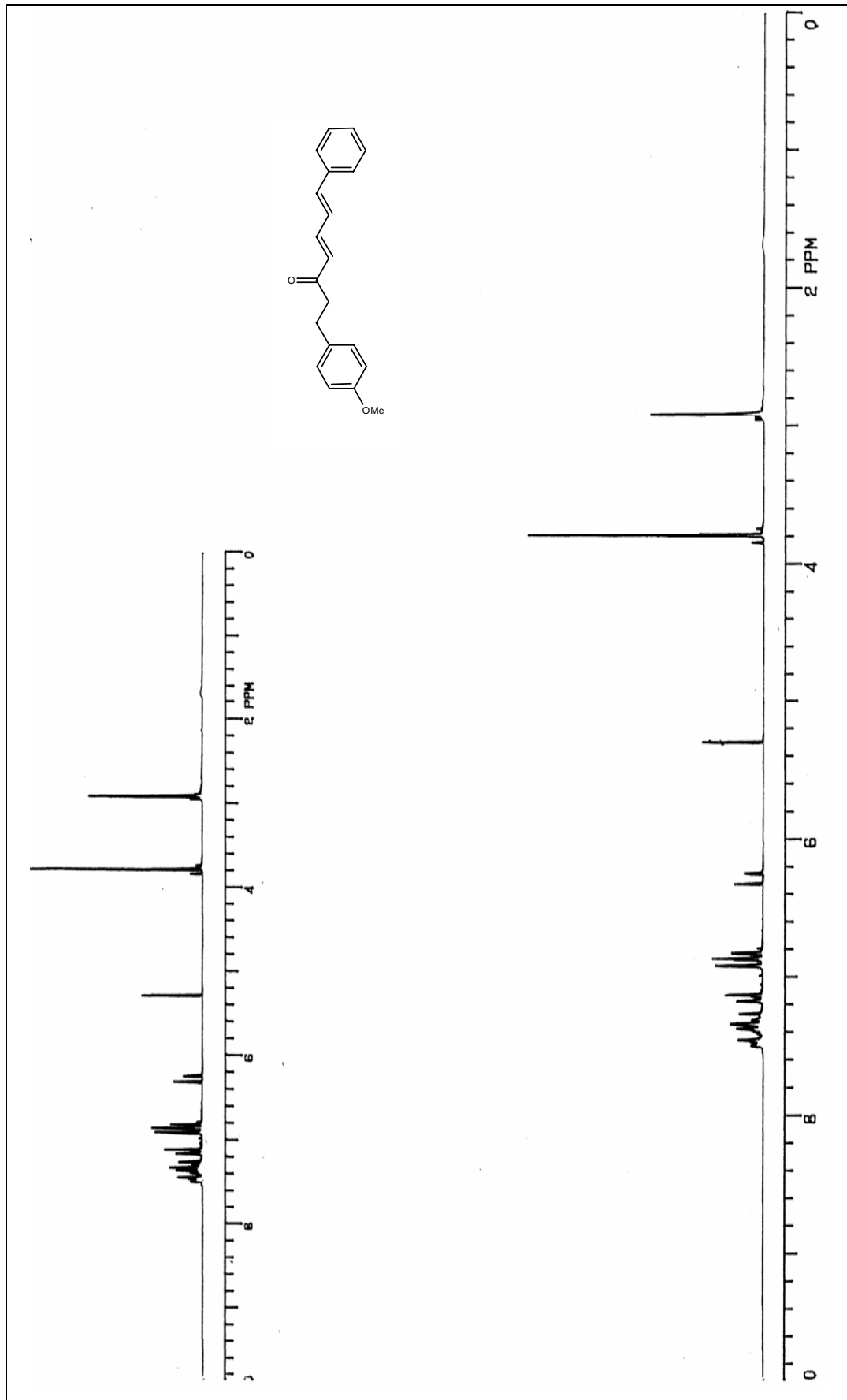
Şekil 6.1.30. 3-(4-(Tetrahydro-piran-2-iloksi)-fenil)-propenal (94)'ün 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)



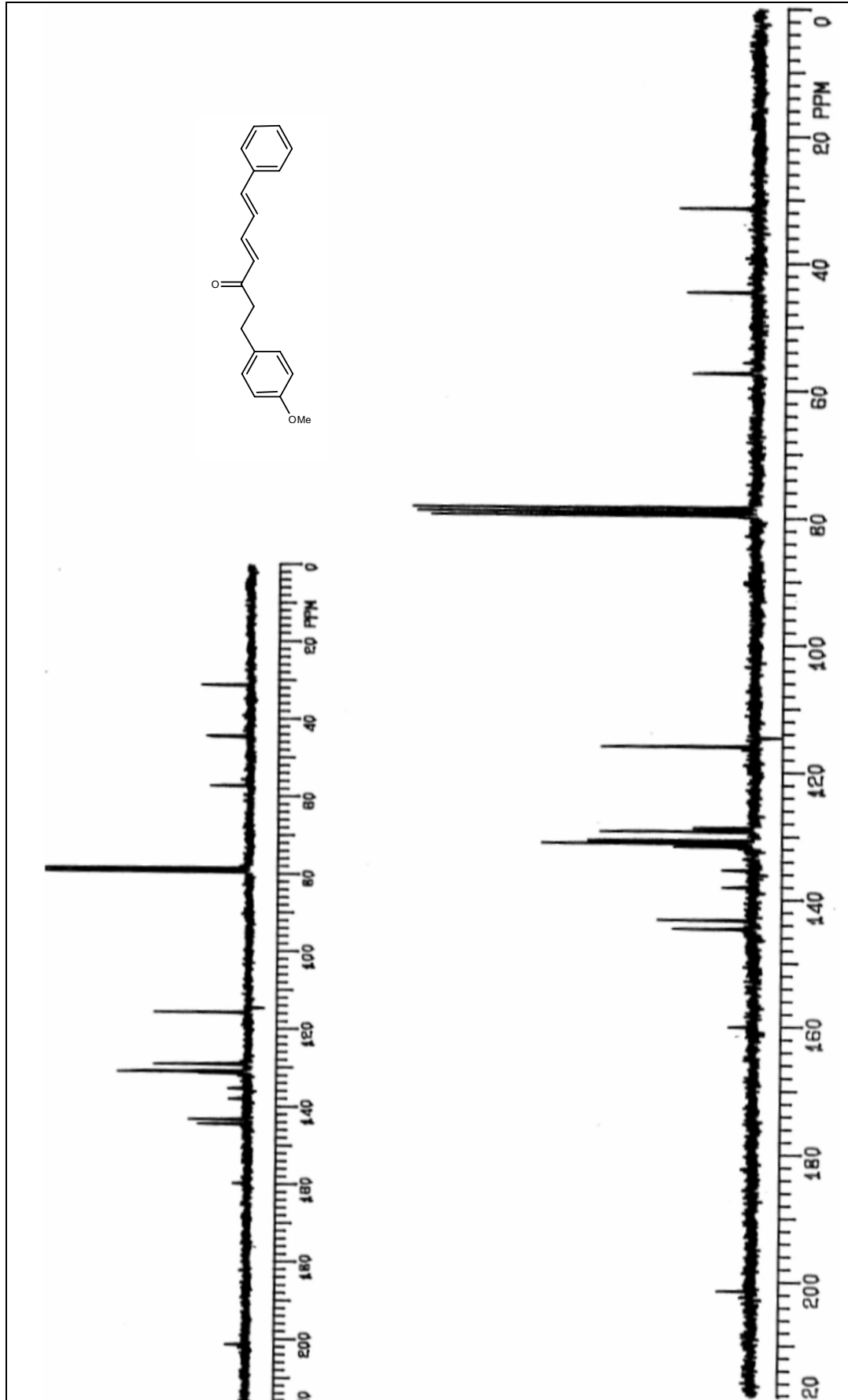
Şekil 6.1.31. (4E,6E)-1,7-bis (4-hidroksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (76)'nin 400 MHz ¹H-NMR Spektrumu (C₃D₆O)



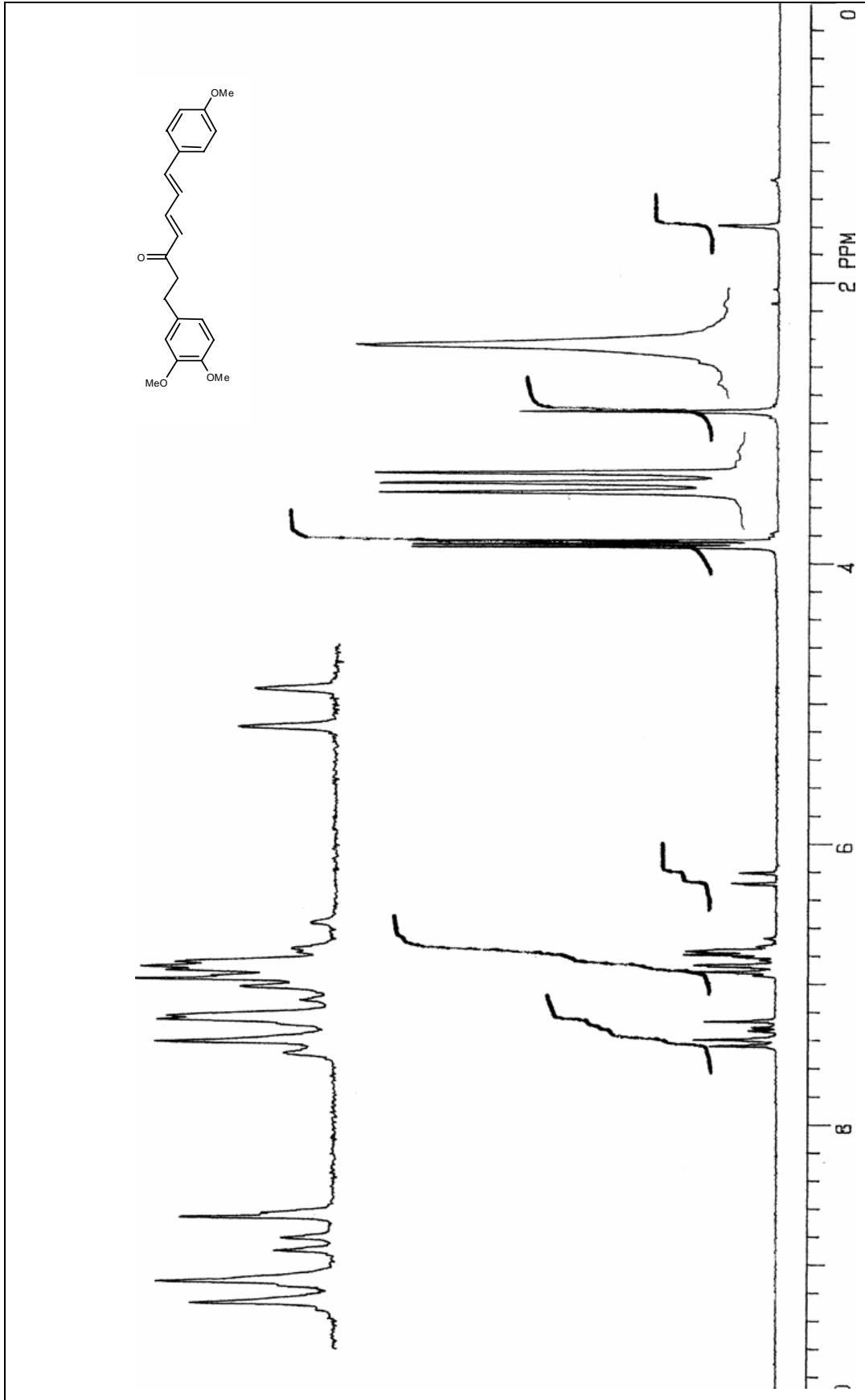
Şekil 6.1.32. (4E,6E)-1,7-bis (4-hidroksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (76)'nin 100 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$)



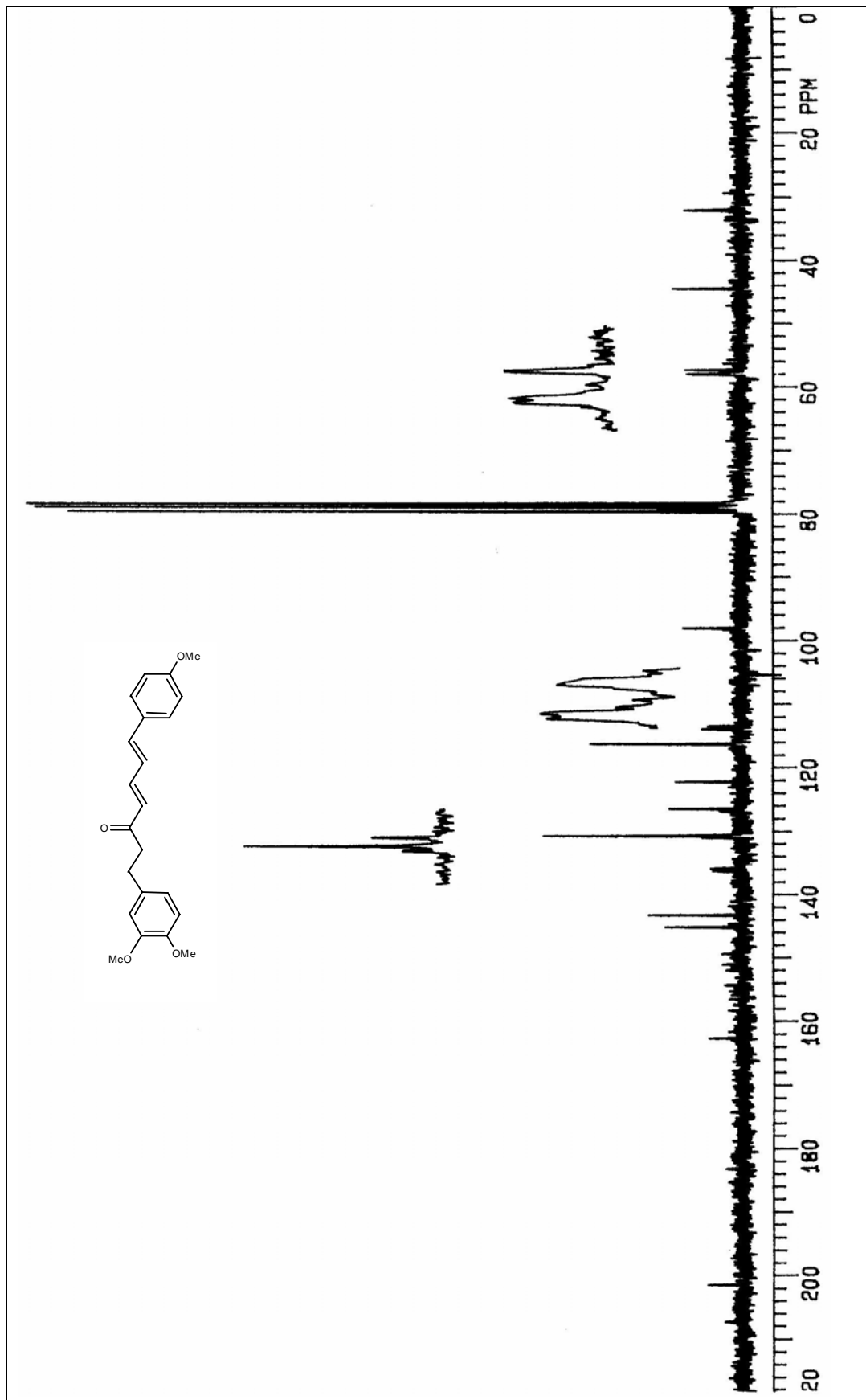
Şekil 6.1.33. (4*E*, 6*E*)-1-(4 metoksi-fenil)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (96)'nin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



Şekil 6.1.34. (4*E*, 6*E*)-1-(4 metoksi-fenil)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (96)'nin 50 MHz ^{13}C -NMR Spektrumu (CDCl_3)

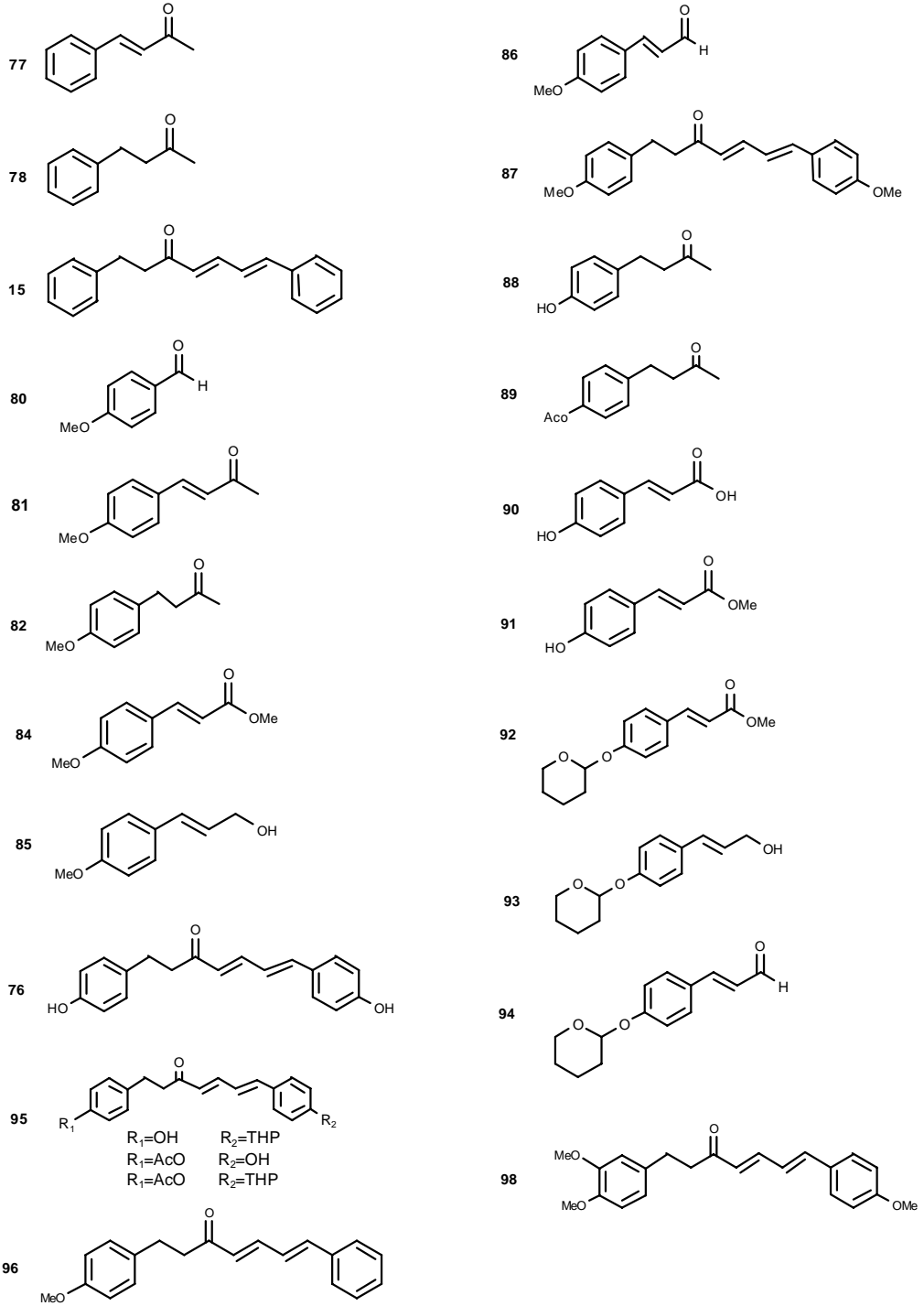


Şekil 6.1.35. 1-(3,4-Dimetoksi-fenil)-7-(4-metoksi-fenil)-hepta-4,6-dien-3-on (98)'in 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (CDCl_3)



EK 2.: YAPI ÇİZELGESİ

YAPI ÇİZELGESİ



ÖZGEÇMİŞ

10 Ekim 1973 yılında Erzurum ili ispir ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Erzurum'da tamamladı.1992 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 1996'da mezun oldu. 1996-2000 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimini tamamladı.

1996 yılından beri Erzurum merkezde öğretmen olarak çalışmaktadır