



**1,7-DİARİL-1,4,6-HEPTATRİEN-3-ON YAPILI
DİARİLHEPTANOİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

Ash ERDOĞAN KARAOĞLU

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Doktora Tezi

Kimya Ana Bilim Dalı

2023

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

**1,7-DİARİL-1,4,6-HEPTATRIEN-3-ON YAPILI DİARİLHEPTANOİD
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

(Synthesis of 1,7-Diaryl-1,4,6-Heptatrien-3-one Structured Diarylheptanoid Compounds)

DOKTORA TEZİ

Aslı ERDOĞAN KARAOĞLU

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Erzurum
Ağustos, 2023

KABUL VE ONAY TUTANAĞI

Aslı ERDOĞAN KARAOĞLU tarafından hazırlanan “1,7-DİARİL-1,4,6-HEPTATRIEN-3-ON YAPILI DİARİLHEPTANOİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ” başlıklı çalışması 25 / 08 / 2023 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından Kimya Ana Bilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalında doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Zeynep CEYLAN <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Danışman:	Prof. Dr. Hasan SEÇEN <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Ebru METE <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Doç Dr. Özlem GÜNDOĞDU AYTAÇ <i>Ahi Evran Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Dr. Öğr. Üyesi Sertan AYTAÇ <i>Ahi Evran Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır

Enstitü Yönetim Kurulunun
...../...../..... tarih ve sayılı
kararı.

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Saltuk Buğrahan CEYHUN
Enstitü Müdürü

Aslı Islak İmzalıdır

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

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Doktora Tezi olarak Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında sunulan “1,7-Diaril-1,4,6-Heptatrien-3-on Yapılı Diarilheptanoid Bileşiklerinin Sentezi” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	19	30
Kuramsal Temeller	11	30
Materyal ve Metot	0	35
Araştırma Bulguları ve Tartışma	13	20
Sonuçlar ve Öneriler	0	20
Tezin Geneli	13	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Sunulan bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ettiğimizi beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Aslı ERDOĞAN KARAOĞLU	Prof. Dr. Hasan SEÇEN
25.8.2023	25.8.2023
İmza:	İmza:

* Tez ile ilgili YÖKTEZ'de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☒ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/....../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

Not: Bu form, Tezin son şekline uygun olarak bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktısı imzalanıp Tezin sonuna eklenmelidir.

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

Doktora çalışmalarımın her aşamasındaki desteklerinden, bilgi ve tecrübelerinden her an istifade etme imkanı bulduğum ve Akademide öğrencilerine ve akademik camiaya akademik kültürü ve bilimi anlaşılır dil ile anlatarak onların şahsiyet olarak yetişmesine emek veren değerli bilim insanı saygıdeğer danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hasan **SEÇEN**'e, tez izleme komitemde bulunan ve tez çalışmalarımda yol gösteren Sayın Prof. Dr. Zeynep **CEYLAN**'a ve Sayın Prof. Dr. Ebru **METE**'ye;

NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları titiz çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit **KAZAZ** ve Öğr. Gör. Dr. Barış **ANIL**'a, biyolojik aktivite çalışmalarının gerçekleştirilmesinde yoğun emek veren Sayın Dr. Öğr. Gör. Mehmet **KARADAYI**'ya, HRMS analiz spektrumlarının alınmasında Sayın Öğr. Gör. Osman Nuri **ASLAN**'a ve elementel analizler için yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Ali **DİŞLİ**'ye;

Atatürk Üniversitesi Kimya Bölümünden, Sayın Dr. Neslihan **ÇELEBİOĞLU**'na, Sayın Dr. Arzu **GÖBEK**'e, Sayın Dr. Emrah **POLAT**'a ve Esra **GÜREL**'e; sevgi, saygı çerçevesinde aralarında olmaktan mutluluk duyduğum değerli laboratuvar arkadaşlarıma;

Her zaman yanımda olan ve desteklerini hiç esirgemeyen aileme ve varlığıyla hayatıma anlam katan eşim ve oğluma,

Teşekkür ederim.

Aslı ERDOĞAN KARAOĞLU

ÖZET

DOKTORA TEZİ

1,7-DİARİL-1,4,6-HEPTATRIEN-3-ON YAPILI DİARİLHEPTANOİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Aslı ERDOĞAN KARAOĞLU

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Amaç: Diarilheptanoidler, aril-C₇-aril yapısına sahip bileşikler olup doğal ürünlerin özel bir sınıfını oluştururlar. Doğal diarilheptanoidler arasında en yaygın olarak bilineni kurkumin olduğu için diarilheptanoid bileşiklerine kurkuminoidler de denir. Çeşitli farmakolojik özellikleri ve biyolojik etkileri nedeniyle kurkumin ve kurkuminoidler üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Yüksek düzeyde ve geniş spektrumlu biyoaktivite gösteren bazı doğal kurkuminoid bileşikleri 1,7-diaril-1,4,6-heptatrien-3-on yapısına sahiptir. Bu tez çalışması, (1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-diarilhepta-1,4,6-trien-3-on yapılı diarilheptanoidlerin hazırlanması için yeni ve verimli bir sentez yöntem geliştirmeyi amaçlamıştır.

Yöntem: Bu çalışma kapsamında, (6+1) stratejisine dayalı yeni ve iki adımlı bir sentez yöntemi geliştirildi ve bu yöntemle 1,7-diaril-1,4,6-heptatrien-3-on zincirine sahip diarilheptanoid bileşiklerinin etkin bir şekilde sentezi gerçekleştirildi.

Bulgular: Sinnemaldehit ve 4-metoksi sinnemaldehitin asetonla kondenzasyonu ile iki farklı çıkış bileşiği 6 karbon içeren (3*E*,5*E*)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on ve (3*E*,5*E*)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on hazırlandı. Bu bileşiklerin her biri değişik benzaldehit türevleriyle Claisen-Schmidt kondenzasyonuna tabi tutularak ilgili diarilheptanoid bileşikleri verimli bir şekilde sentezlendi.

Sonuç: Uygulanan yöntemle toplam 20 Diarilheptanoid bileşiği sentezlendi ve bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS ile aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Diarilheptanoid, kurkuminoid, 1,7-diaril-1,4,6-heptatrien-3-on

Ağustos 2023, 92 sayfa

ABSTRACT

DOCTORAL DISSERTATION

SYNTHESIS OF 1,7-DIARYL-1,4,6-HEPTATRIEN-3-ONE STRUCTURED DIARYLHEPTANOID COMPOUNDS

Ash ERDOĞAN KARAOĞLU

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Purpose: Diarylheptanoids are compounds with an aryl-C₇-aryl structure and constitute a special class of natural products. Diarylheptanoid compounds are also called curcuminoids since curcumin is the most widely known among natural diarylheptanoids. Due to their various pharmacological properties and biological effects, curcumin and curcuminoids are under intense research. Some natural curcuminoid compounds showing high level and broad-spectrum bioactivity have 1,7-diaryl-1,4,6-heptatrien-3-one structure. This thesis aimed to develop a new and efficient synthesis method for the preparation of diarylheptanoids with (1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-diarylhepta-1,4,6-trien-3-one structure.

Method: In this study, a new two-step synthesis method based on the (6+1) strategy was developed for the efficient synthesis of diarylheptanoid compounds with 1,7-diaryl-1,4,6-heptatriene-3-one chain.

Results: Two different starting compounds, (3*E*,5*E*)-6-phenylhexa-3,5-dien-2-one and (3*E*,5*E*)-6-(4-methoxyphenyl)hexa-3,5-dien-2-one containing 6 carbons, were prepared by condensation of cinnamaldehyde and 4-methoxy cinnamaldehyde with acetone. Each of these compounds was subjected to Claisen-Schmidt condensation with different benzaldehyde derivatives to synthesize the corresponding diarylheptanoid compounds efficiently.

Conclusion: A total of 20 diarylheptanoid compounds were synthesized by the appropriate method and their structures were elucidated by ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS.

Keywords: Chiral compound Diarylheptanoid, curcuminoid, 1,7-diaryl-1,4,6-heptatrien-3-one.

August 2023, 92 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI.....	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	xi
GİRİŞ.....	1
Diarilheptanoidler	1
Fenolik Olmayan Lineer Diarilheptanoidler	1
Fenolik Lineer Diarilheptanoidler	2
Makrosiklik Biarilheptanoidler	3
Makrosiklik Diaril Eter Heptanoidler	4
C ₇ Zinciri Halkalaşmış Diarilheptanoidler	4
Diarilheptanoidlerin Biyolojik Aktiviteleri.....	4
Kurkumin	5
KURAMSAL TEMELLER.....	8
Çalışmanın Amacı	12
MATERYAL ve YÖNTEM	14
Retro Analiz	14
Claisen-Schmidt reaksiyonu.....	14
1,7-Diaril-1,4,6-heptatrien-3-on Bileşiklerinin (6+1) Sentez Yöntemi ile Sentezi.....	16
Koruyucu Gruplar Varlığında Yapılan Sentezler.....	17
Örnek ¹ H NMR Yorumu	18
ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	22
Saflaştırma.....	22
Kromatografik Ayırmalar.....	22
Kolon kromatografisi	22
İnce tabaka kromatografisi	22
Spektrumlar	22

(3E,5E)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (60) sentezi	22
(3E,5E)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (61) sentezi	23
(1E,4E,6E)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (40) sentezi.....	23
(1E,4E,6E)-1-(4-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (41) sentezi	24
(1E,4E,6E)-1-(3-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (42) sentezi	25
(1E,4E,6E)-1-(4-hidroksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (43) sentezi.....	26
(1E,4E,6E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (44) sentezi ...	27
(1E,4E,6E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (45) sentezi ...	29
(1E,4E,6E)-1-(2-florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (46) sentezi	30
(1E,4E,6E)-1-(3-florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (47) sentezi	30
(1E,4E,6E)-1-(4-florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (48) sentezi	31
(1E,4E,6E)-7-(4-metoksifenil)-1-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (49) sentezi	32
(1E,4E,6E)-1,7-bis(4-metoksifenil)-hepta-1,4,6-trien-3-on (50) sentezi	32
(1E,4E,6E)-1-(3-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (51) sentezi....	33
(1E,4E,6E)-1-(4-hidroksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (52) sentezi ...	34
(1E,4E,6E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (53) sentezi	35
1E,4E,6E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (54) sentezi.....	36
(1E,4E,6E)-1-(2-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (55) sentezi	37
(1E,4E,6E)-1-(2-klorofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (56) sentezi.....	38
(1E,4E,6E)-1-(3-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (57) sentezi	38
(1E,4E,6E)-1-(3-klorofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (58) sentezi.....	39
(1E,4E,6E)-1-(4-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (59) sentezi	40
İlaç Adayı Moleküllerin Genotoksik Özelliklerinin Ames/Salmonella Test Sistemi ile Araştırılması	40
SONUÇ ve ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	48
EKLER	53
EK-1. NMR Spektrumları	53
EK-2. HRMS (ESI)	73
ÖZGEÇMİŞ.....	80

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Test Maddelerinin Ames/ <i>Salmonella</i> ve <i>E. coli</i> WP2 Mutajenite Test Sonuçları.....	41
--	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlere örnekler	2
Şekil 2. Fenolik lineer diarilheptanoidlere örnekler	3
Şekil 3. Makrosiklik biarilheptanoidlere örnekler	3
Şekil 4. Makrosiklik diaril eter heptanoidlere örnekler	4
Şekil 5. C ₇ Zinciri halkalaşmış diarilheptanoidlere örnek	4
Şekil 6. Doğal kurkuminoid yapılarına örnekler	5
Şekil 7. Kurkumin (33) ve 3,5-bis(2-fluorobenzylidene)piperidin-4-one (EF24) yapıları	6
Şekil 8. Kurkuminoidler 38a-c ve halojenlenmiş analogları	7
Şekil 9. Da <i>et al.</i> (1997) tarafından geliştirilen 1,7-bis-(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (36)'nın sentezi.	8
Şekil 10. Chuprajob <i>et al.</i> (2014) tarafından 1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-onların sentezleri için uygulanan sentez yöntemi.	12
Şekil 11. Sentezi amaçlanan yeni diarilheptanoidler 40-59.	13
Şekil 12. (1E,4E,6E)-1,7-diarilhepta-1,4,6-trien-3-on bileşiklerinin retrosentetik analizi	14
Şekil 13. 6-fenilhekzadienon ve 11 benzaldehit türevi	14
Şekil 14. Aldol ürününün oluşumu	15
Şekil 15. Alfa, beta-doymamış karbonil bileşiği oluşumu (Eliminasyon)	15
Şekil 16. Claisen-Schmidt reaksiyonu ile kalkon tipi bileşiklerin sentezi	16
Şekil 17. Diarilheptanoid türevine (40-42, 46-48)	16
Şekil 18. Diarilheptanoid türevi (49-51, 55-59)	17
Şekil 19. Enolatın aldehite katılması	17
Şekil 20. Koruyucu Gruplar Varlığında Yapılan Sentezler	18
Şekil 21. (1E,4E,6E)-1-(3-metoksifenil)-7-(4metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (51)	19
Şekil 22. (3E,5E)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (60) sentezi	22
Şekil 23. (3E,5E)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (61) sentezi	23
Şekil 24. (1E,4E,6E)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (40)'ın sentezi	23
Şekil 25. (1E,4E,6E)-1-(4-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (41)'in sentezi	24
Şekil 26. (1E,4E,6E)-1-(3-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (42) sentezi	25
Şekil 27. (1E,4E,6E)-1-(4-hidroksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (43) sentezi	26
Şekil 28. (1E,4E,6E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (44) sentezi	27

Şekil 29. (1E,4E,6E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (45)'in sentezi	29
Şekil 30. (1E,4E,6E)-1-(2-florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (46) sentezi	30
Şekil 31. (1E,4E,6E)-1-(3-florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (47) sentezi	30
Şekil 32. (1E,4E,6E)-1-(4- florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (48) sentezi	31
Şekil 33. (1E,4E,6E)-7-(4-metoksifenil)-1-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (49) sentezi	32
Şekil 34. (1E,4E,6E)-1,7-bis(4-metoksifenil)-hepta-1,4,6-trien-3-on (50) sentezi	32
Şekil 35. (1E,4E,6E)-1-(3-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (51) senteti	33
Şekil 36. (1E,4E,6E)-1-(4-hidroksifenil)-7-(4metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (52) senteti	34
Şekil 37. (1E,4E,6E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6- trien-3-on (53) senteti	35
Şekil 38. (1E,4E,6E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6- trien-3-on (54) senteti	36
Şekil 39. (1E,4E,6E)-1-(2-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (55) senteti	37
Şekil 40. (1E,4E,6E)-1-(2-klorofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (56) senteti	38
Şekil 41. (1E,4E,6E)-1-(3-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (57) senteti	38
Şekil 42. (1E,4E,6E)-1-(3-klorofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (58) senteti	39
Şekil 43. (1E,4E,6E)-1-(4-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (59) senteti	40
Şekil 44. 6-fenilhekza-2-on 60 ve 61'in senteti	45
Şekil 45. 6+1 Sentez yöntemi	46
Şekil 46. Sentezlenen yeni nesil diarilheptanoidler I	46
Şekil 47. Grup koruma ile yapılan sentezler	47

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

α	: Alfa
β	: Beta
bs	: Geniş singlet
CDCl_3	: Döterokloroform
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
DMSO	: Dimetil sülfoksit
E.N	: Erime noktası
EtOAc	: Etilasetat
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
m	: Multiplet
MOMCl	: Metoksi metil klorür
Na_2SO_4	: Sodyum sülfat
NaN_3	: Sodyum azit
NaOH	: Sodyum hidroksit
OTHP	: 3,4-dihidro-2H-piranoloksi
p-TsOH	: Para-toluen sülfonik asit
t	: Triplet
TFA	: Trifloroasetik asit
μL	: Mikrolitre

GİRİŞ

Diarilheptanoidler

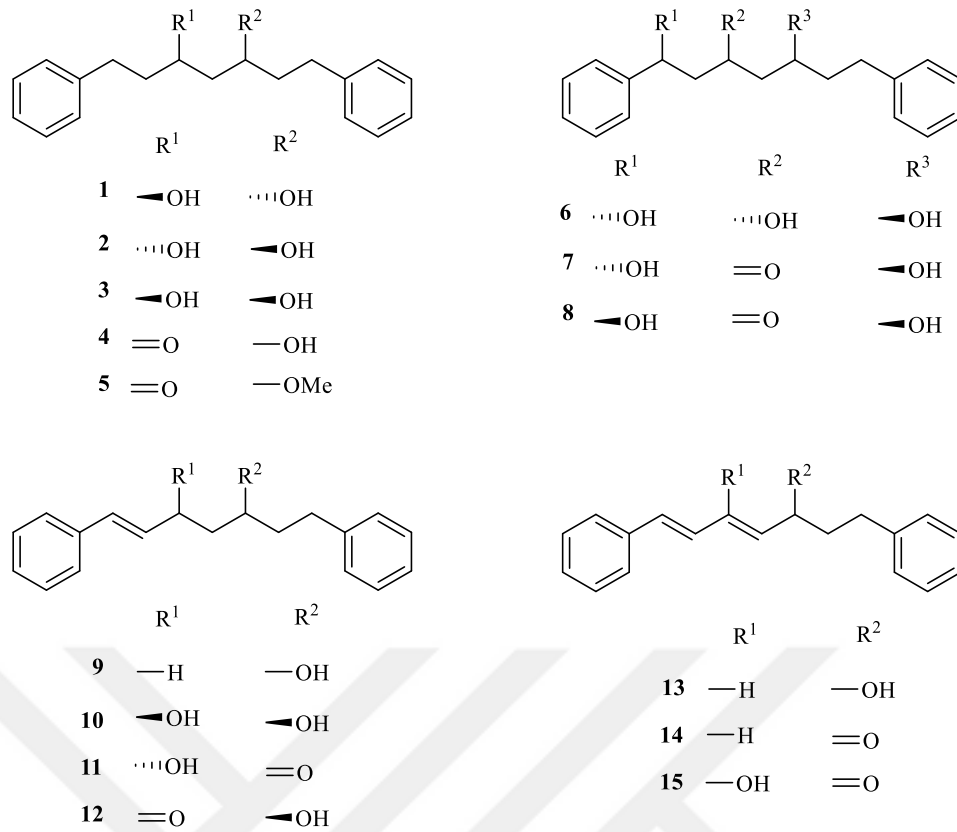
Diarilheptanoidler, aril-C₇-aril yapısına sahip bileşikler olup doğal ürünlerin özel bir sınıfını oluştururlar. Bu zamana kadar doğadan 500'ün üzerinde diarilheptanoid yapıları izole edilmiştir. Diarilheptanoidler; lineer diarilheptanoidler, makrosiklik diarilheptanoidler ve makrosiklik diaril eter heptanoidler olmak üzere üç ana sınıfa ayrılır. Bu sınıflar içinde en yaygın olarak bulunan yapılar lineer diarilheptanoidler olup bu bileşikler aril gruplarındaki sübstituentler ve C₇ zincirindeki fonksiyonel gruplar yönünden farklılık gösterirler. C₇ zincirinden halkalaşmış bazı sıradışı diarilheptanoidler de rapor edilmiştir (Claeson *et al.* 1994).

Diarilheptanoidler doğada sınırlı sayıda yalnızca 7 farklı bitki familyasında bulunmaktadır. Bunlar; Aceraceae (Maple familyası), Betulaceae (Birch familyası), Burseraceae (Incense familyası), Casuarinaceae (Beefwood familyası), Fabaceae (Leguminosae; Pea familyası), Myricaceae (Waxmyrtle familyası) ve Zingiberaceae (Ginger familyası) dır. Bunların içerisinde diarilheptanoidlerin en fazla bulunduğu Zingiberaceae (Ginger) ve Betulaceae (Birch) familyalarıdır (Claeson *et al.* 1994).

Diarilheptanoidler 5 farklı grupta kategorize edilmektedir. Bunlar; fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler, fenolik lineer diarilheptanoidler, makrosiklik diarilheptanoidler, makrosiklik diaril eter heptanoidler ve yedili karbon zinciri halkalaşmış diarilheptanoidlerdir (Claeson *et al.* 1994).

Fenolik Olmayan Lineer Diarilheptanoidler

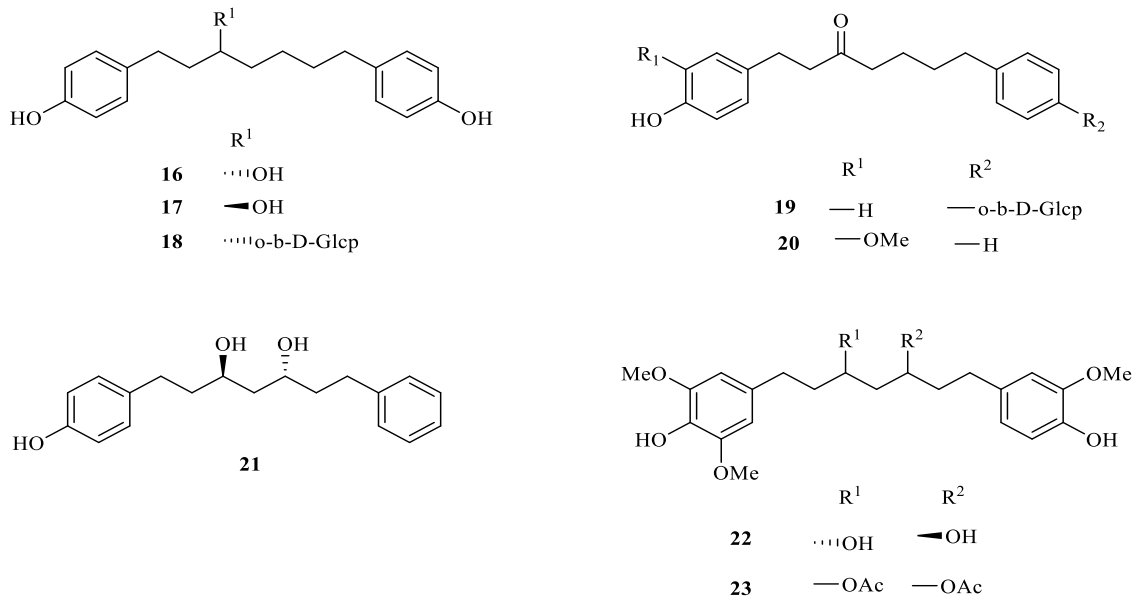
Diarilheptanoidler'in fenolik olmayan lineer diarilheptanoid grubu sadece Betulaceae ve Zingiberaceae bitki familyalarından izole edilirler. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlerin ilk örneği olan bileşik **12** Asakawa ve çalışma arkadaşları tarafından 1969 yılında rapor edilmiştir (Asakawa *et al.* 1969). Diarilheptanoidlerin bu çeşidinin hepsinde C₇ zincirinin 3 pozisyonunda oksijen fonksiyonel grubu bulunur. C₇ heptan zincirinde C-3 pozisyonundaki oksijene ek olarak C-5 pozisyonunda oksijen türleri bulunduğu gibi (1-5), C=C ikili bağı (9-12) ve konjuge dien türleri (13-15) bulunur. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoid yapılarında glikozitlere rastlanılmamıştır.



Şekil 1. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlere örnekler

Fenolik Lineer Diarilheptanoidler

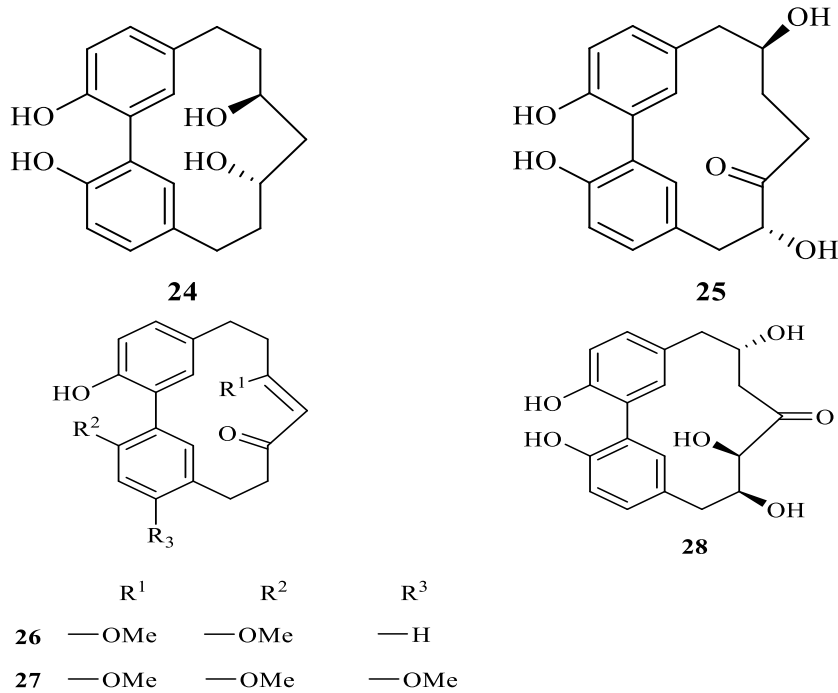
Diarylheptanoidlerin büyük kısmını fenolik lineer diarilheptanoidler oluşturur. Fenolik lineer diarilheptanoidler, çoğunlukla Betulaceae ve Zingiberaceae bitki familyalarından izole edilmekle birlikte bazıları da Aceraceae ve Fabaceae bitki familyalarından izole edilmektedir. Difenilheptanoidler gibi fenolik lineer diarilheptanoidler de C₇ zincirinin 3 pozisyonunda oksijen fonksiyonuna sahiptirler. En az, aril gruplarının birinde para ve/veya meta pozisyonlarında hidroksi (OH) veya metoksi (OMe) fonksiyonel grubu içerirler. Fenolik lineer diarilheptanoidler doğada O-glikozitler olarak da görülebilmektedir.



Şekil 2. Fenolik lineer diarilheptanoidlere örnekler

Makrosiklik Biarilheptanoidler

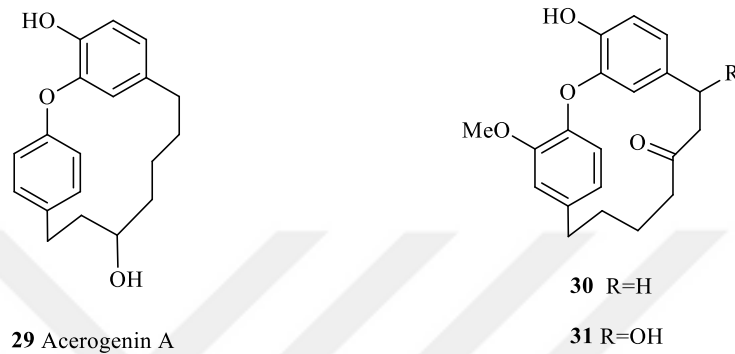
Makrosiklik biarilheptanoidlerin büyük bir çoğunluğu Betulaceae ve Myricaceae bitki familyalarından izole edilmekle birlikte bu sınıfın dört bileşiği **24** ve **25**; **26** ve **27** daha sonra Casuarinaceae (Kaneda *et al.* 1990) ve Burseraceae (Venkatraman *et al.* 1993) bitki familyalarından izole edilmiştir. Meta-meta köprüsüyle bağlı olan makrosiklik biarilheptanoid olan Asadanin (**28**) ilk kez 1965 yılında Yasue ve grubu tarafından rapor edilmiştir (Yasue *et al.* 1965). Bununla birlikte C₇ zincirinde ve/veya aril halkalarında glikozit ihtiva eden örnekler de mevcuttur (Claeson *et al.* 1994).



Şekil 3. Makrosiklik biarilheptanoidlere örnekler

Makrosiklik Diaril Eter Heptanoidler

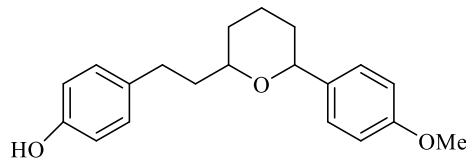
Makrosiklik diaril eter heptanoidler; Aceraceae, Burseraceae ve Myricaceae bitki familyalarından izole edilmektedir. *Acer nikoense*'den (Nagai *et al.* 1976) izole edilen Acerogenin A (**29**) ve *Myrica gale*'den (Malterud *et al.* 1976) izole edilen ($\pm$)-Galeon (**30**) ve hidroksi galeon (**31**), makrosiklik diaril eter heptanoidlerin literatürdeki ilk örnekleridir. Şekil 4'de Acerogenin A (**29**), ($\pm$)-Galeon (**30**), Hidroksi galeon (**31**) ve bazı makrosiklik diaril eter heptanoidlerin örnekleri şekilde görülmektedir.



Şekil 4. Makrosiklik diaril eter heptanoidlere örnekler

C₇ Zinciri Halkalaşmış Diarilheptanoidler

Diarilheptanoidler içinde en küçük grubu C₇ zincirinden halkalaşmış olan diarilheptanoidler oluşturur. Galeffi ve grubu tarafından 1964 yılında tanımlanan (+)-Centrolobin (**32**), bu gruba giren diarilheptanoidlerin ilk örneği olarak rapor edilmiştir ve yine aynı grup tarafından rasemik sentezi gerçekleştirilmiştir (Claeson *et al.* 1994).



32 Centrolobine

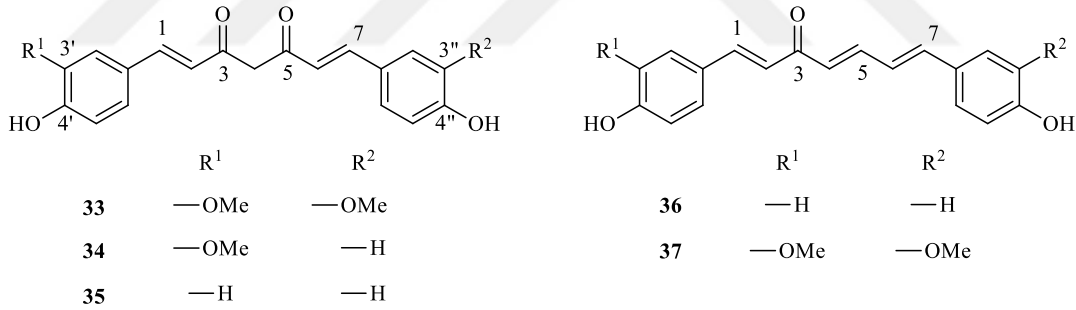
Şekil 5. C₇ Zinciri halkalaşmış diarilheptanoidlere örnek

Diarilheptanoidlerin Biyolojik Aktiviteleri

Diarilheptanoidleri içeren bitki türlerinin çoğu geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. Diarilheptanoidler; antiplatelet (Dong *et al.* 1998; Fan *et al.* 2007), antioksidatif (Yao *et al.* 2007), antiproliferatif (Ali *et al.* 2001), antiemetik (Shin *et al.* 2002), antihepatotoksik (Hikino *et al.* 1985), antienflamatuvar (Lee *et al.* 2006), pankreatik lipaz inhibisyonu (Shin *et al.* 2004), anti-HIV (Mazumder *et al.* 1997; De Clercq 2000), antikanser (Sharma *et al.* 2005) gibi çok çeşitli fizyolojik aktivitelere sahiptir.

Kurkumin

Kurkumin ve kurkumine benzer yapılar olan kurkuminoidler, zerdeçal bitkisinin (*Curcuma longa*, Zingiberaceae ; Ginger familyası) büyük bir kısmını oluşturlar. Zerdeçal, Hindistan ve Çin’de binlerce yıldan beri geleneksel tıpta kullanıldığı gibi baharat ve gıda pigmenti olarak da kullanılır. Bu bitki türlerinden izole edilen kurkuminoidler %3-5 oranında bulunur. Kurkuminoidler içinde kurkumin (33) ana bileşen olmak üzere, demetoksikurkumin (34) ve bisdemetoksikurkumin (35) de ikincil bileşenler olarak bulunurlar. İlk izolasyonu 1815’te yapılan Kurkumin, biyolojik aktiviteleri üzerinde en çok araştırma yapılan doğal ürünlerden biridir. Kurkumin’in (Maheswari *et al.* 2006); antioksidan aktivite (Ruby *et al.* 1995; Grinberg *et al.* 1996), anti enflamatuvar aktivite (Chan *et al.* 1995, 1998), antikanser aktivite (Inano *et al.* 2000; Thapliyal *et al.* 2001), anti protozoal aktivite (Arajuo *et al.* 1999), ve anti-HIV aktivite (Mazumder *et al.* 1995) vb gibi çok sayıda aktivitesi vardır. Klinik raporlara göre, insanların günde 12 g kurkuminoid kullanması toksik etkiye neden olmamaktadır (Liang *et al.* 2009). Bu nedenle, birçok araştırma grubu kurkuminin farklı biyolojik aktivitelerine ve tıbbi kullanımına yönelik çalışmalar yapmaktadır. Bu araştırmalardan bazıları, α,β -doymamış β -diketo fonksiyonel gruplarının biyolojik aktivite için gerekli olduğunu ifade etmektedir (Pan *et al.* 2000; Ohtsu *et al.* 2002).



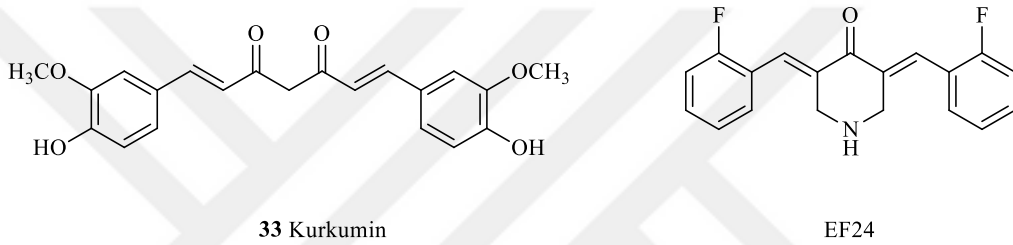
Şekil 6. Doğal kurkuminoid yapılarına örnekler

Yeni bir kurkuminoid analogu olan (1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-bis(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (36) *Curcuma domestica*’nın minör bileşeni olarak izole edilmiştir (Nakayama *et al.* 1993). Bu bileşiğin makrofajlarda lipopolisakkaritleri aktive eden TNF- α üretimini inhibe ettiği rapor edilmektedir (Jang *et al.* 2001). Benzer bir kurkuminoid analogu olan bileşik 37 *Curcuma longa*’dan bileşik 36 ile birlikte minör bileşen olarak izole edilmiş (Park *et al.* 2002) ve takip eden yıllarda önemli biyoaktiviteleri rapor edilmiştir.

Doğal kurkuminoid analoglarından nadir olarak meydana gelen 1,7-diaril-1,4,6-heptatrien-3-on yapılı bileşiklerin genel sentezine yönelik ilk çalışma Chuprahob *et al.* (2014) tarafından rapor edilmiştir. Araştırmada, süstitüe (1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-diarilhepta-1,4,6-trien-3-on yapılı bileşiklerin sentezi için, süstitüe 4-fenilbut-3-en-2-on’lar (4 karbon) ve süstitüe 3-

fenilakrilaldehitlerin (3 karbon) aldol kondenzasyonları ile birleştirilmesine dayalı genel bir yöntem geliştirilmiştir (4 karbon + 3 karbon = 7 karbon). Doğal ürünler **36** ve **37** ile bazı 1,7-diarilhepta-1,4,6-trien-3-on türevleri bu yöntemle sentezlenerek bu analoglar, insan oral kanser KB hücre hattına karşı sitotoksik aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Yapı-aktivite ilişkisi çalışması, **36** ve **37** analoglarının, kurkumin yapılarından daha güçlü antitümör aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Güçlü trienonlar arasında bazılarının antikanser bir madde olan Ellipticine'den daha aktif olduğu değerlendirilmiştir.

Kurkumin, çok fonksiyonlu biyoaktivitesi nedeniyle ilgi çekici bir molekül olmuştur. Bununla birlikte, bileşiğin düşük oral biyoyararlanım ve etkinlik profili klinik uygulamasını engellemektedir. Biyoyararlanımı iyileştirmek için, aralarında EF24'ün mükemmel bir temsilcisi olduğu çok sayıda kurkumin analogu geliştirilmiştir.



Şekil 7. Kurkumin (**33**) ve 3,5-bis(2-fluorobenzylidene)piperidin-4-one (**EF24**) yapıları

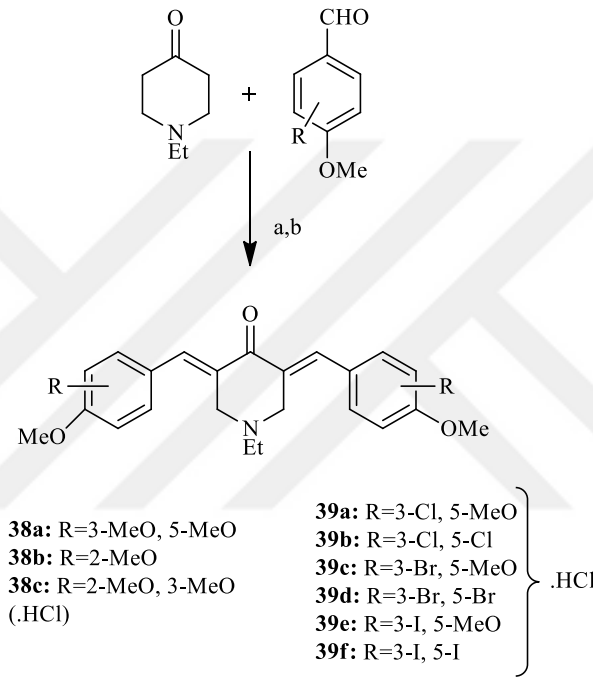
EF24, kurkumine göre gelişmiş biyoyararlanıma sahip olup anti-kanser, anti-enflamatuar ve anti-bakteriyel dahil olmak üzere daha güçlü biyoaktivite gösterir. EF24, esas olarak nükleer faktör kappa B (NF-kappa B) yolu üzerindeki inhibitör etkisi ve mikroRNA (miRNA) veya proteozomal yol aracılığıyla anahtar genleri düzenleyerek hücre döngüsü durması ve apoptozu indükleyerek tümör büyümesini inhibe eder (He *et al.* 2018).

EF24 ilk olarak Adams *et al.* (2004) tarafından sentezlendi. Araştırmacılar, klasik bir kemoterapi ilacı olan cisplatin ile karşılaştırıldığında EF24'ün daha etkili ve daha az toksik olduğunu rapor ettiler (Adams *et al.* 2004). EF24'ün kanser hücrelerinde redoksa bağlı mekanizmalar yoluyla hücre döngüsünü durdurduğu varsayılmaktadır (Adams *et al.* 2005). Daha sonraki yıllarda EF24 molekülünün lösemi (Skoupa *et al.* 2017) vb çeşitli kanser hastalıklarında biyoaktivite gösterdiği rapor edildi. Kurkumin ve EF24 yapıları şekil 7'de gösterilmiştir.

EF24 yapısını modelleyerek daha güçlü türevlerin sentez tasarımları ve aktivitelerinin araştırılması üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Florian *et al.* (2018) tarafından halojenlenmiş bis(4-metoksi/4,5-dimetoksibenziliden)-4-piperidon yapısına sahip bir dizi kurkuminoid hazırlanmış ve sekiz farklı insan kanser hücre

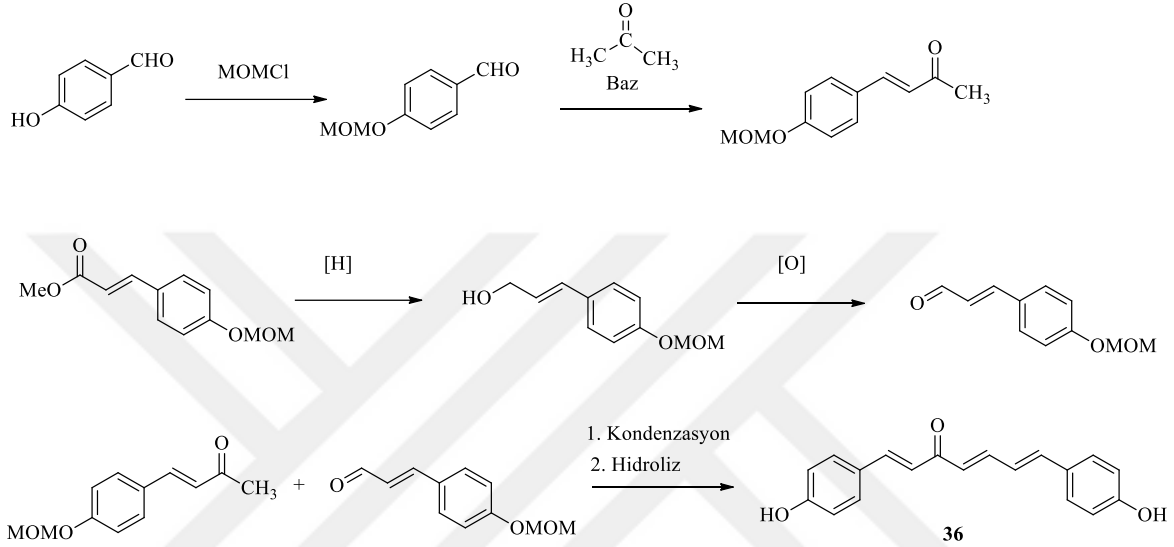
hattı üzerindeki sitotoksik etkileri açısından analiz edilmiştir. Daha önce sadece lösemi ve glioblastoma hücre hatlarında test edilmiş olan **38a** bileşiğinin antitümör özellikleri daha ayrıntılı olarak çalışılarak **39a-f** bileşiklerinde halojenasyonun antikanser etkileri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bileşik **38a**, 3-brom bileşiği **39c** ve 3,5-dibrom analogu **39d**, kapsamlı olarak araştırılan kurkuminoid **EF24**'e kıyasla yedi kanser hücre hattına karşı üstün antiproliferatif aktiviteler göstermiştir. 3,4,5-trimetoksibenziliden kurkuminoid **38a** ve yeni bis-(3-bromofenil) ve bis-(3,5-dibromofenil) türevleri **39c** ve **39d**'nin bu hücre hatlarının altısına karşı bilinen kurkuminoid **EF24**'ten daha güçlü antiproliferatif etki gösterdiği rapor edilmiştir (Şekil 8) (Florian *et al.* 2018).



Şekil 8. Kurkuminoidler **38a-c** ve halojenlenmiş analogları

KURAMSAL TEMELLER

Doğal ürün **36**'nın ilk sentezi Da *et al.* (1997) tarafından 4-hidroksibenzaldehit ve metil kumarattan çıkılarak MOM koruması, aldol kondenzasyonu, seçici indirgeme, oksidasyon ve korumanın kaldırılması yoluyla gerçekleştirilmiştir.



Şekil 9. Da *et al.* (1997) tarafından geliştirilen 1,7-bis-(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (**36**)'nın sentezi.

Tumor nekroz faktör-alfa (TNF- α), bağışıklık sistemi tarafından üretilen bir sitokin (hücreler arası haberleşme molekülü) olarak bilinir. TNF- α , enflamasyon (iltihaplanma) ve bağışıklık tepkileri gibi çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynar. TNF- α , enflamasyon sürecini uyararak çeşitli hücrelerin bir araya gelmesine ve bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon bölgesine hareket etmesine yardımcı olur. Ancak, aşırı TNF- α üretimi veya düzensiz aktivitesi bazı durumlarda sorunlara yol açabilir. Bu nedenle, TNF- α 'nın etkilerini bloke eden ilaçlar geliştirilmiştir. TNF- α inhibitörleri, TNF- α 'nın hücrelere bağlanmasını engelleyerek enflamasyonu azaltır ve bağışıklık sistemini düzenler. Jang *et al.* (2001) tarafından TNF- α antagonistik aktivitesi için bitkisel anti-enflamatuar moleküllerin taranması sırasında, *Curcuma zedoaria* rizomlarının ham MeOH ekstresinin aktivite gösterdiği gözlenmiştir. EtOAc'de çözünen fraksiyon ile aktivite rehberli fraksiyonlama ve tekrarlayan kromatografi prosedürleri 3 aktif bileşiğin izolasyonu ile sonuçlanmıştır. Bu bileşiklerden biri olarak 1,7-bis(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (**36**) olarak belirlenmiştir. Doğal ürün **36**, lipopolisakkarit (LPS) ile aktive edilmiş makrofajlar tarafından yapılan TNF- α üretimini inhibe etmiştir (IC değerleri 12,3 μ M) (Jang *et al.* 2001).

Nitrik oksit (NO), bir sinyal molekülüdür ve çeşitli biyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar. Ancak, nitrik oksit sentaz enzimi (iNOS) tarafından nitrik oksitin (NO) aşırı üretiminin septik şok ve enflamasyonda gözlenen damar genişlemesi ve hipotansiyondan sorumlu olduğu bilinmektedir. Nitrik oksit sentezi inhibitörleri (NOS inhibitörleri), nitrik oksit (NO) sentezini engelleyen bileşiklerdir. NOS inhibitörleri, genellikle nitrik oksit sentezinin aşırı olması veya düzensiz olması durumlarında kullanılır. Enflamasyonla ilişkili olgularda, aşırı miktarda nitrik oksit üretimi olması durumunda NOS inhibitörleri enflamasyonu azaltmak için kullanılabilir (Wegener and Volke, 2010; Wong *et al* 2015). Jang *et al.* (2001) yaptıkları araştırmada *Curcuma zedoaria* rizomlarından elde ettikleri doğal ürün 1,7-bis (4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (**36**)'nın LPS ile aktive edilmiş makrofajlarda NO üretimi için güçlü bir inhibitör aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Thanh Huong *et al.* (2021) *Amomum longiligulare*'nin gövde kısmında yaptıkları fitokimyasal çalışmada sekonder metabolit etken maddelerinden biri olan 1,7-bis(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (**36**)'yı LPS ile uyarılan RAW 264.7 makrofajlarında NO üretimi üzerindeki inhibitör etkisi açısından incelemişlerdir. **36**'nın ümit verici önleyiciliğini dikkate alarak bu bileşiğin antienflamatuvar terapötiklerin geliştirilmesi için model olabileceğini belirtmişlerdir.

Lipid peroksidasyonu, hücrelerde ve dokularda oluşan biyokimyasal bir süreçtir. Süreç içinde, hücre zarlarını oluşturan lipidler radikallerin etkisiyle yükseltgenir. Lipid peroksidasyonunun kontrolsüz artışı ve dengenin bozulması, hücre hasarına ve çeşitli hastalıklara sebep olabilir (Ayala *et al.* 2014). Bu nedenle lipid peroksidasyonu inhibitörleri önemlidir. Mohamad *et al.* (2005), *Etlingera elatior*'un rizomları üzerinde yaptıkları fitokimya çalışmalarında izole ettikleri 1,7-bis(4-hidroksifenil)-2,4,6-heptatrienon (**36**)'nın lipid peroksidasyonunu α - tokoferolden daha güçlü bir şekilde inhibe eden çok güçlü bir antioksidan olduğunu bildirmişlerdir (inhibisyon değerleri: doğal ürün **36**: %94; tokoferol %70).

Siklooksijenaz (COX) enzimleri, prostaglandin H2 sentezi yoluyla enflamatuvar hastalıkların indüklenmesinde kilit rol oynar ve üç izoform yapısına sahiptirler: siklooksijenaz-1 (COX-1), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve siklooksijenaz-3 (COX-3). COX-2-seçici inhibitörleri, kardiyovasküler risk gibi istenmeyen yan etkilerine rağmen, geleneksel steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlarla (NSAID'ler) ilişkili gastrointestinal ve renal olumsuz etkilerin kayda değer ölçüde azaltılması ve belirli kanser türleri de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda potansiyel terapötik etkileri nedeniyle önemli görülmüşlerdir. Bu nedenle uzun yıllar içinde COX-2 seçici inhibitörlerin bulunmasına odaklanan çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yang *et al.* (2009) tarafından yapılan bir araştırmada aralarında 1,7-bis(4-

hidroksifenil)-2,4,6-heptatrienon (36)'nın bulunduğu 19 doğal ürün, DPPH, süperoksit anyon radikal süpürme deneyleri ve siklooksijenaz (COX) inhibisyon deneyinde test edilmiş ve 1,7-bis(4-hidroksifenil)-2,4,6-heptatrienon (36)'nın COX-1 ve COX-2'ye karşı güçlü inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

Serebral atrofi, beyin nöronlarının ve bunların sinaps adı verilen elektrokimyasal bağlantılarının kaybıdır. Bahsi geçen hücre kaybı beyin küçülmesine, kaynağına ve kapsamına bağlı olarak bilişsel yeteneklerde azalmaya neden olur. Patel *et al.* (2019), serebral atrofi ile ilişkili olarak tubulin beta-4A (zincir) proteini ve şablon 4DRX kullanarak yaptıkları doking çalışmalarında yirmi doğal bileşiğin aktivitesini incelemişlerdir. Teorik çalışma sonuçlarında doğal bileşiklerin halihazırda mevcut ilaçlardan daha iyi bağlanma enerjilerine sahip olduğu; bu bileşikler arasında yer alan 1,7-bis-(4 hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien (36)'nın ise 11.66 kcal/mol değeri ile en yüksek bağlanma enerjisine sahip olduğu hesaplanmıştır. Bu sonuçlar 1,7-bis-(4 hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien (36) bileşiğinin serebral atrofi için halihazırda kullanılan ilaçlardan daha aktif olabileceği anlamına gelmektedir.

Du *et al.* (2019) *Zingiber purpureum*'dan izole ettikleri 1,7-bis(4-hidroksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (36) bileşiğinin nontoksik, nonteratojenik, kanserojen olmayan ve hassaslaştırıcı özellikleri ile cilt bakımı, yaşlanma karşıtı ve beyazlatıcı cilt bakım için güvenilir bir ürün olarak uygulama alanına sahip olabileceğini bildirmişlerdir.

Beta amiloid proteinin nöronlarda birikmesi sinir sistemi üzerinde olumsuz etkiler meydana getirir ve bu durum beta amiloid hasarı olarak isimlendirilir. Beta amiloid, özellikle Alzheimer hastalığında karakteristik olarak biriktiğinden beta amiloid hasarının Alzheimer hastalığı ile doğrudan ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle beta amiloid hasarına karşı etken maddelerin Alzheimer oluşumuna karşı koruyucu olduğu kabul edilmektedir. Park and Kim (2002) *Curcuma longa* bileşenleri üzerinde yaptıkları fitokimyasal çalışmalarda *Curcuma longa*'dan izole ettikleri 9 madde arasında 36 ve 37'yi rapor etmişlerdir. Araştırmacılar, 9 maddenin beta amiloid hasarına karşı etkilerini araştırmışlar ve maddelerden 5 tanesinin amiloid hasarına karşı Kongo kırmızısından daha etkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Abas *et al.* (2005), *Curcuma mangga*'dan izole ettikleri bir seri bileşiğin lipid peroksidasyonuna karşı inhibisyon etkisini incelemişler ve 1,7-bis(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (36)'nın %92.9'luk inhibisyon değeri ile çok güçlü bir antioksidan olduğunu bildirmişlerdir.

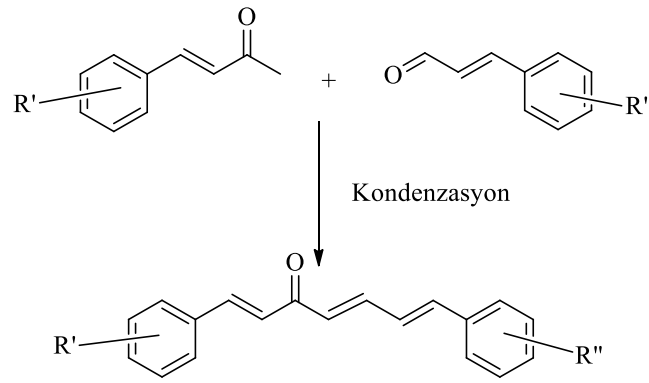
Adipogenez, kök hücrelerden yağ hücrelerinin (adipositlerin) oluşumu, gelişimi sürecidir ve yağ dokusunun büyümesi ile vücutta yağ depolanması için önemlidir. Ancak, adipogenezin aşırı aktivasyonu veya düzensizliği obezite gibi metabolik hastalıkları

tetikleyebilir. Yang *et al.* (2014), *Dioscorea opposita*'dan elde ettikleri; 1,7-bis(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (**36**)'nın 3T3-L1 adipogenezindeki rolünü incelemişler ve güçlü bir anti-adipogenik özelliğe sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Hemoglobin, oksijen taşıyan ve vücuttaki hücrelere dağıtan önemli bir protein kompleksidir. Beta talasemi, kanın yapısında bulunan hemoglobin molekülünün beta globin zincirindeki genetik bir bozukluk nedeniyle eksik veya anormal şekilde üretilmesi sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir kan hastalığıdır. Fetal hemaglobin (HbF)'nin β -talasemide önemli bir rolü vardır. Yüksek HbF seviyelerini indüklemek veya korumak için gen tedavisi yanında, HbF üretimini uyarabilen farmakolojik ajanların kullanımı yaygın olartak kullanılan yöntemdir. Nuamsee *et al.* (2021), trienonlar **36** ve **37**'nin $\epsilon\gamma$ -globinin demetilasyon yoluyla HbF düzeyini arttırdığını rapor etmişlerdir. Böylece, β -talasemi ve orak hücre hastalığı gibi hemoglobin bozuklukları için hedefe yönelik terapötik stratejilerde trienon bileşiklerinin γ -globin indükleyici etkisi ortaya çıkmaktadır.

Trypanosoma ve Leishmania, her ikisi de insanlarda ve diğer memelilerde enfeksiyona ve ciddi sağlık sorunlarına neden olan parazitlerdir. Her iki protozoa da genellikle sınırlı kaynaklara sahip ülkelerde yaygındır. Tanı ve tedavi için tıbbi yardım önemlidir. Changtam *et al.* (2010) kurkuminoidlerin ve analoglarının antitripanozomal, antileishmanial ve sitotoksik aktiviteleri üzerine yaptıkları çalışmada **37** bileşiğinin bu parazitlere karşı çok güçlü etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Chuprajob *et al.* (2014) sübstitüe 4-fenilbut-3-en-2-on'lar ve sübstitüe 3-fenilakrilaldehitlerin aldol kondenzasyonları ile sübstitüe 1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on'ların sentezlerini gerçekleştirmişler ve bu bileşikleri, insan oral kanser KB hücre hattına karşı sitotoksik aktiviteleri açısından incelemişlerdir. Yapı-aktivite ilişkisi çalışması, 1,4,6-trien-3-on fonksiyonuna sahip analogların, kurkumin yapıları bileşiklerden daha güçlü olduğunu göstermişlerdir. Tüm bileşiklerin kanserli olmayan Vero hücrelerine karşı değerlendirilmiş ve bazı bileşiklerin kurkuminin kendisinden çok daha az toksik olduğu bulunmuş bazıları yüksek seçicilik indeksleri göstermişlerdir.



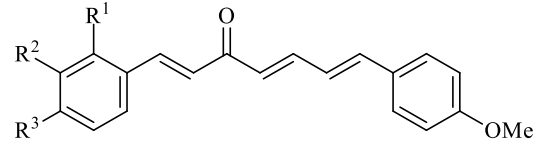
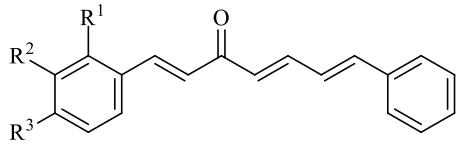
Şekil 10. Chuprajob *et al.* (2014) tarafından 1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-onların sentezleri için uygulanan sentez yöntemi.

Powers and Setzer (2016), moleküler docking (yerleştirme) çalışmasında, 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (**37**) bileşiğinin dang virüsü helikazının ATP bölgesine güçlü kenetlenme enerjisiyle bağlandığını rapor etmişlerdir.

Changtam *et al.* (2010a), *C. longa* tıbbi bitkisinin kurkuminoid bileşikleri üzerine yaptıkları çalışmalarda bu bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antimikrobakteriyel aktivitesini değerlendirdiklerinde doğal ürün **37**'nin kurkumin'in kendisine göre 8 kat daha aktif olduğunu görmüşlerdir.

Çalışmanın Amacı

Deoksikurkumin **36** ve **37** yapılarının biyolojik aktivite yönünden kurkuminden daha aktif olması yanında farmakokinetik açıdan da daha dayanıklı olmaları bu tür yapıların modifiye edilebilecek şekilde verimli ve pratik bir şekilde sentezlenmesini önemli hale getirmektedir. Bu tez çalışması, (1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-diarilhepta-1,4,6-trien-3-on yapılı 20 yeni türevin (**40-59**) sentezlenmesine yönelik yeni ve etkin bir metodoloji geliştirmeyi amaçlamaktadır.



Bileşik	R ¹	R ²	R ³
40	H	H	H
41	H	H	OMe
42	H	OMe	H
43	H	H	OH
44	H	OMe	OH
45	H	OH	OMe
46	F	H	H
47	H	F	H
48	H	H	F

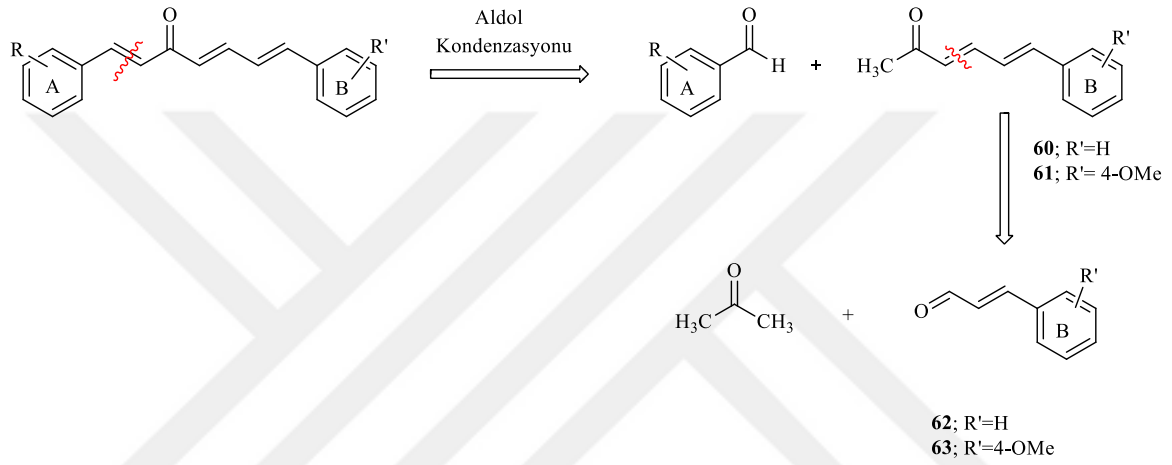
Bileşik	R ¹	R ²	R ³
49	H	H	H
50	H	H	OMe
51	H	OMe	H
52	H	H	OH
53	H	OMe	OH
54	H	OH	OMe
55	F	H	H
56	Cl	H	H
57	H	F	H
58	H	Cl	H
59	H	Cl	F

Şekil 11. Sentezi amaçlanan yeni diarilheptanoidler **40-59**.

MATERYAL ve YÖNTEM

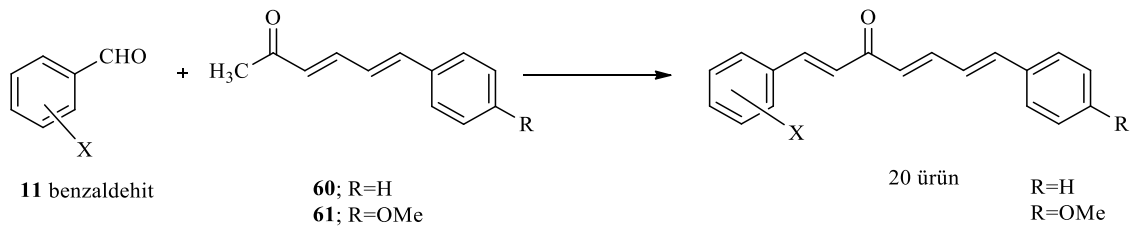
Retro Analiz

Bu tezde sunulan metodoloji, basit bir yöntemle hazırlanan (3*E*,5*E*)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (6C) ve (3*E*,5*E*)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on bileşiklerinin aril aldehitlerle Claisen-Schmidt kondenzasyonuna tabi tutulması (6+1) stratejine dayalıdır. Tepkimenin retro sentez tasarımı Şekil 12’de verilmiştir.



Şekil 12. (1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-diarilhepta-1,4,6-trien-3-on bileşiklerinin retrosentetik analizi

Retro-sentetik plana uygun olarak bu çalışma kapsamında hedef diarilheptanoid bileşiklerinin sentezi için 6-fenilhekzadienon yapısında iki farklı çıkış bileşiği (3*E*,5*E*)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (60) ve (3*E*,5*E*)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (61) kullanıldı. Bu bileşikler, oda sıcaklığında etanol içerisinde çözündükten sonra her biri 11 farklı benzaldehit türevi ile 0°C’de %20 NaOH çözeltisi varlığında Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonuna tabi tutularak diarilheptanoid türevlerinin sentezi gerçekleştirildi.



Şekil 13. 6-fenilhekzadienon ve 11 benzaldehit türevi

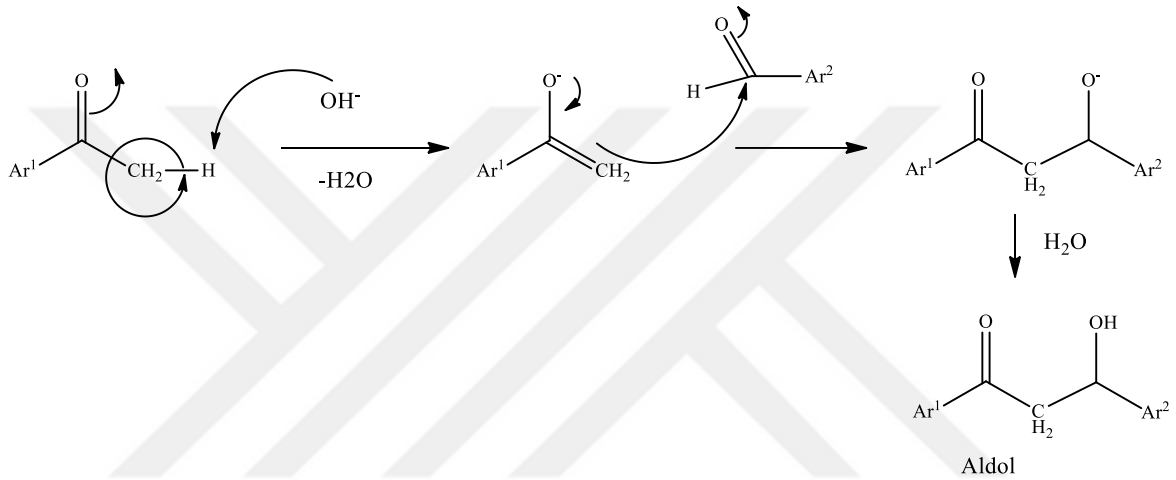
Claisen-Schmidt reaksiyonu

Claisen-Schmidt reaksiyonu, alfa-hidrojenine sahip bir aldehit veya ketonun aromatik bir aldehit ile verdiği bir kondenzasyon tepkimesidir. Kondenzasyon tepkimelerinde iki molekül

kendi aralarından bir H_2O , NH_3 , CH_3OH , H_2S vb küçük bir molekül çıkarmak suretiyle C-C bağı oluştururlar (Wang, 2010).

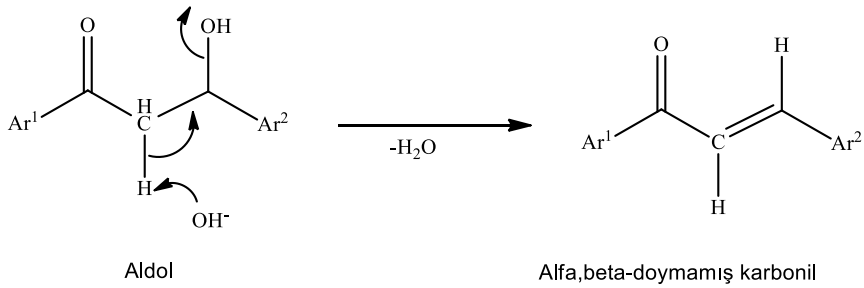
Claisen-Schmidt reaksiyonu iki adımda oluşur:

- (i) Aldol ürününün oluşumu (Katılma; Kondenzasyon): İlk adımda seçilen aldehit veya ketonlar, baz tarafından alfa-karbonu hidrojeninin (CH) koparılması ile enolata dönüşür ve oluşan enolat aromatik aldehite katılır. Bu kondenzasyon sonucunda α -karbon atomları ile aromatik aldehitin aldehit karbonu arasında yeni bir karbon-karbon bağı oluşur ve aldol adı verilen β -hidroksialdehit veya β -hidroksiketon türleri meydana gelir (Şekil 14).



Şekil 14. Aldol ürününün oluşumu

- (ii) Alfa, beta-doymamış karbonil bileşiği oluşumu (Eliminasyon) : Elde edilen aldol ürünü, baz katalizörü altında genellikle ısıtma veya uzun süreli reaksiyon koşullarında izomerizasyon ve/veya eliminasyon reaksiyonlarıyla daha kararlı bir form olan alfa, beta-doymamış karbonil bileşiklerine dönüşür.

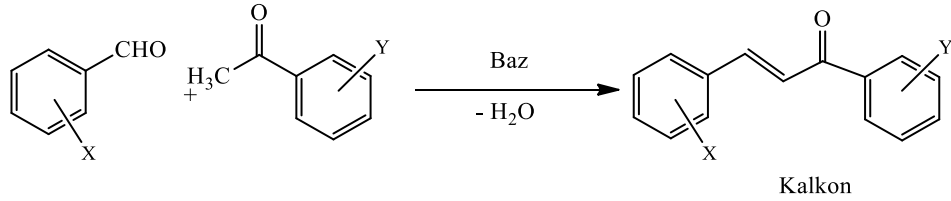


Şekil 15. Alfa, beta-doymamış karbonil bileşiği oluşumu (Eliminasyon)

Normal şartlarda bir alkolden baz katalizörlüğünde su ayrılması ile bir alken oluşmaz. Bu tepkimede aldol ürününden bir alfa, beta-doymamış karbonil bileşiğinin oluşturulmasının iki önemli nedeni vardır: (1) karbonil grubunun alfa protonunun asidikliği; (2) ayrılma ile oluşan alfa, beta-doymamış karbonil bileşiğinin konjugasyon nedeniyle termodinamik olarak kararlılığı.

Claisen-Schmidt reaksiyonu, birçok organik sentezde önemli bir araç olarak kullanılır. Karmaşık moleküllerin inşası için temel bir adım teşkil eden reaksiyon, farmasötik kimyada ve organik sentezde önemli olan yüzlerce maddenin sentezinde kullanılmaktadır. Ayrıca, birçok doğal ürün ve önemli biyoaktif bileşiğin sentezinde de önemli bir rol oynamaktadır.

Bu yönüyle, Claisen-Schmidt reaksiyonu, son yıllarda özellikle kalkon tipi bileşiklerin sentezinde kullanılmaktadır. Kalkonlar, $\text{Ar}(\text{CO})\text{CH}=\text{CHAr}$ yapısında bileşikler olup, birçoğu biyoaktivite ve floresans özellik gösteren önemli maddelerdir.

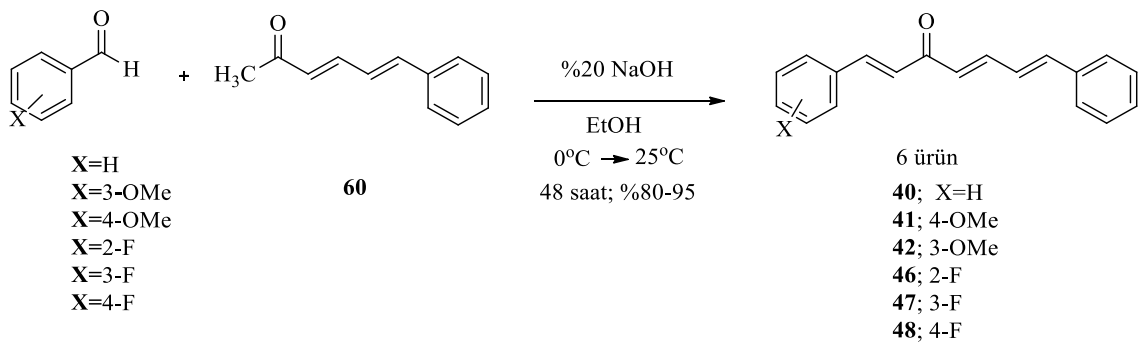


Şekil 16. Claisen-Schmidt reaksiyonu ile kalkon tipi bileşiklerin sentezi

1,7-Diaril-1,4,6-heptatrien-3-on Bileşiklerinin (6+1) Sentez Yöntemi ile Sentezi

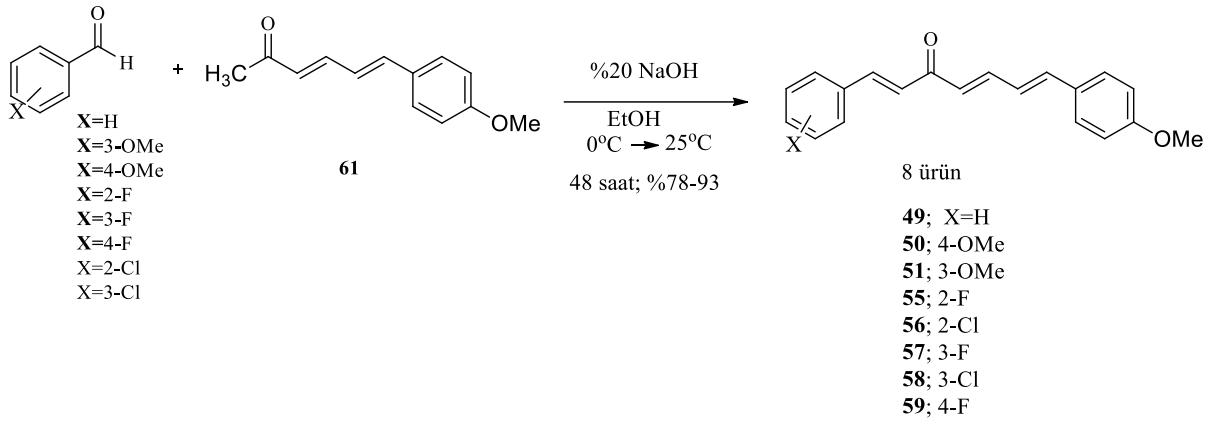
Kalkon sentezi için genel olarak asetofenonlar ve benzaldehitlere uygulanan Claisen-Schmidt yöntemi bu tez kapsamında ikisi de metil keton olan (3*E*,5*E*)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (**60**) ve (3*E*,5*E*)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (**61**) bileşikleri ve benzaldehitlere uygulanarak diarilheptanoid yapıları yirmi bileşik elde edildi.

Koruyucu grup gerektirmeyen altı benzaldehit türevi ve (3*E*,5*E*)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (**60**) Claisen-Schmidt tepkimesi sonucunda %80-95 arasında değişen verimlerle altı farklı diarilheptanoid türevine (**40-42**, **46-48**) dönüştürüldü.



Şekil 17. Diarilheptanoid türevine (**40-42**, **46-48**)

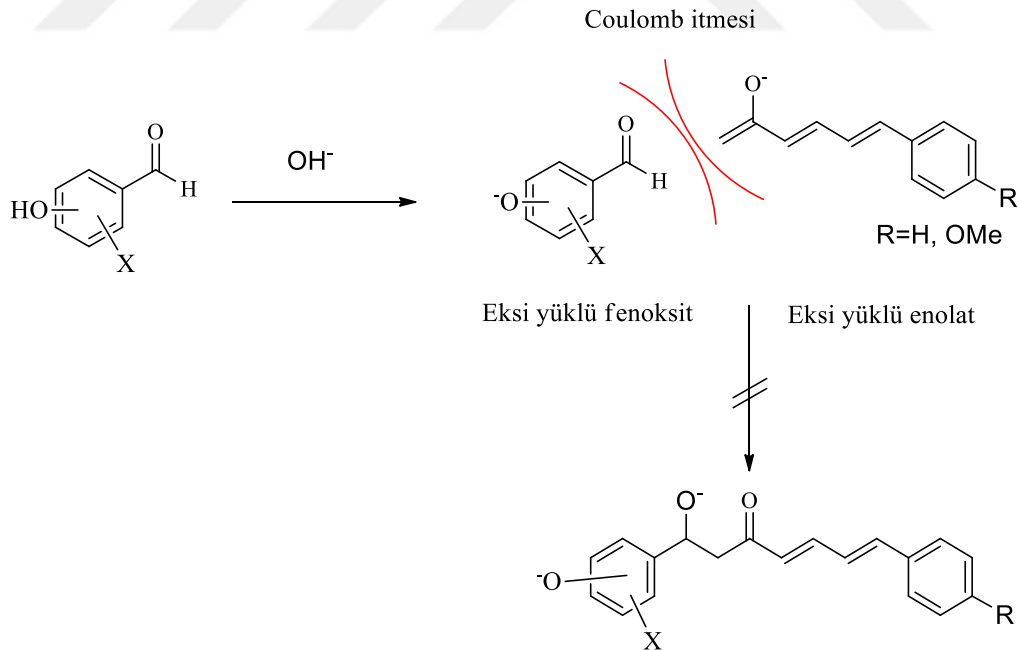
Yine benzer şekilde koruyucu grup gerektirmeyen sekiz benzaldehit türevi ile (3*E*,5*E*)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (**61**)'den Claisen-Schmidt tepkimesi sonucunda %78-93 arasında değişen verimlerle sekiz diarilheptanoid türevi (**49-51**, **55-59**) elde edildi.



Şekil 18. Diarilheptanoid türevi (49-51, 55-59)

Koruyucu Gruplar Varlığında Yapılan Sentezler

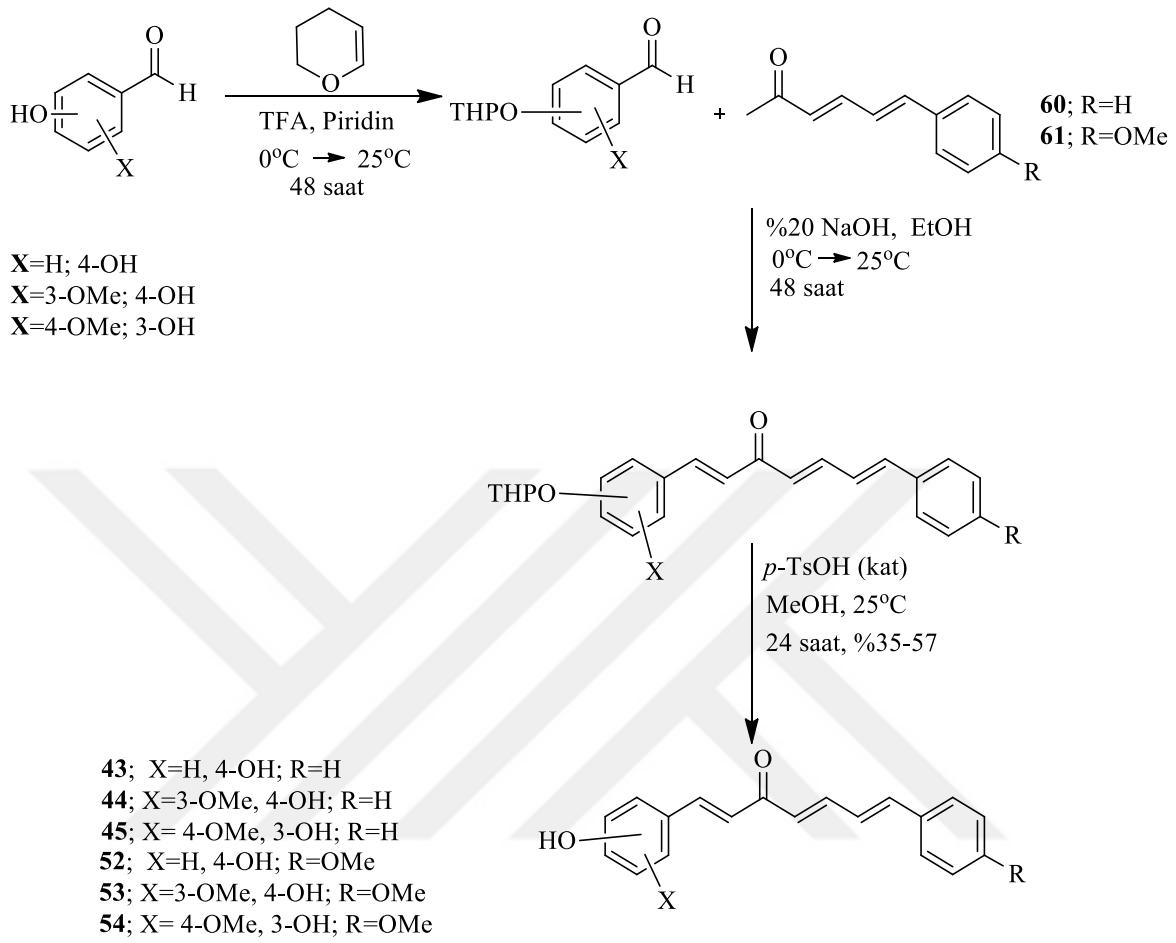
Benzaldehit türevi olarak, 4-hidroksibenzaldehit, 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehit, 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehitlerin fenolik OH grupları asidik olduğundan bazik şartlar altında direkt olarak kondenzasyon yapmak mümkün olmamaktadır. Çünkü tepkime şartlarında baz ilk etapta PhOH hidrojenini kopararak fenoksit iyonu (PhO^-) oluşturur. Fenoksit iyonu (PhO^-) ile bir karbanyon olan enolat ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{R})-\text{O}^-$) iyonu aynı yüklü oldukları için birbirlerini iteceklerinden enolatın aldehite katılması için gerekli geçiş kompleksinin potansiyel enerjisi artacak ve katılma gerçekleşmeyecektir.



Şekil 19. Enolatın aldehite katılması

Bu nedenle, hidroksibenzaldehitler ilk etapta bazik reaksiyon şartlarından etkilenmemeleri için 3,4-dihidro-2H-piran ile ketalleştirilerek OTHP türevlerine çevrildiler. Takip eden adımda, OTHP korunmuş benzaldehitler, metil ketonlar **60** ve **61** ile yapılan Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile OTHP korunmuş diarilheptanoidlere dönüştürüldü.

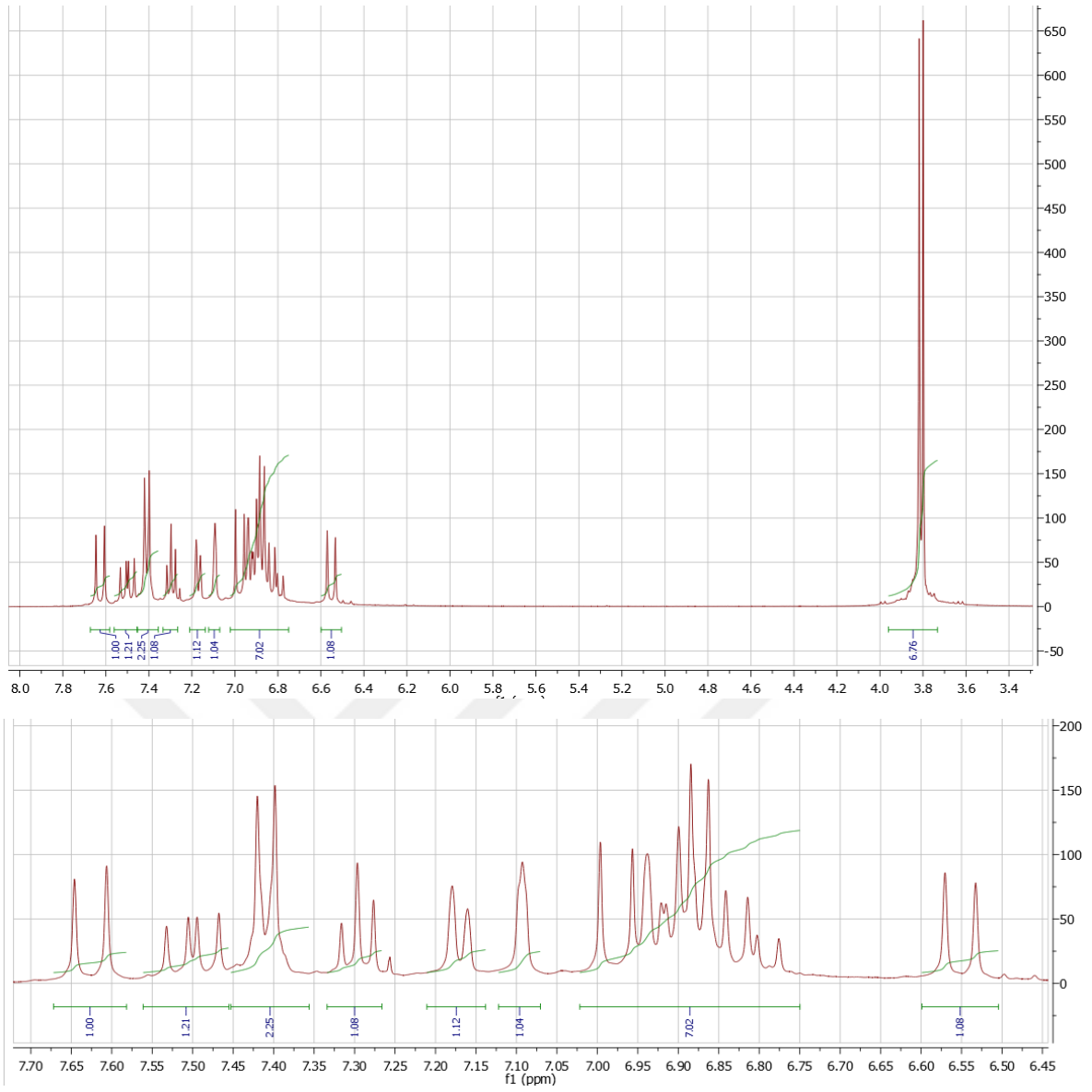
Böylece (i) grup koruma; (ii) koruyucu gruplar varlığında kondenzasyon ve (iii) koruyucu grupların uzaklaştırılması suretiyle sentez 3 kademedede gerçekleştirilmiş ve son ürün toplam %35-57 arasında değişen verimlerle elde edilmiştir.



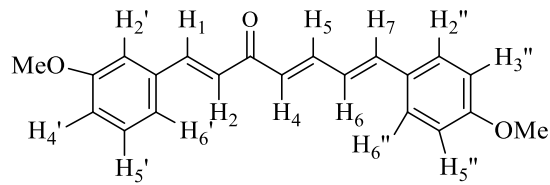
Şekil 20. Koruyucu Gruplar Varlığında Yapılan Sentezler

Örnek ^1H NMR Yorumu

Tez kapsamında sentezlenen yirmi bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve HRMS spektrumlarının yapıyla tam uyumlu olduğu görüldü. Örnek olarak aşağıda (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-metoksifenil)-7-(4metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (51) bileşiğinin ^1H NMR spektrumu görülmektedir.

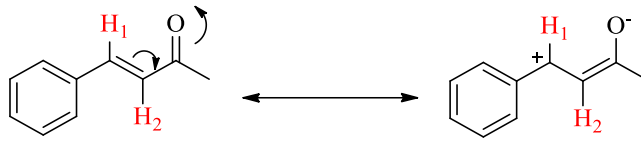


Örnek spektrum çözümü



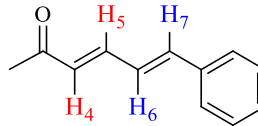
Şekil 21. (1E,4E,6E)-1-(3-metoksifenil)-7-(4metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (51).

H-1 ve H-2: Bu iki proton dubletler şeklinde görülen bir AB sistem oluşturur. Spektrumda H-1, 7.63 ppmde; H-2 ise 6.98 ppmde dubletler şeklinde görülmektedir. H-1'in aşağı alanda gelmesinin sebebi alfa, beta-doyanmış karbonil sisteminin beta hidrojeni olmasıdır. Rezonans nedeniyle beta hidrojeni üzerindeki elektron yoğunluğu azaldığından H-1'in rezonansı aşağı alana kaymaktadır.

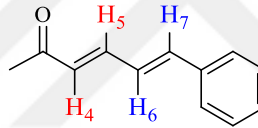


H-1 protonu ile komşusu H-2 arasındaki etkileşme sabiti $J_{1,2} = 16.0$ Hz olarak ölçülmüştür. Bu da yapının *trans* olarak kurulduğunu göstermektedir.

H-4 ve H-5: Bu iki proton; alfa, beta-doymamış karbonil sisteminin parçasıdır ve bir AB sistemi oluştururlar.



AB sisteminin aşağı alanda (7.50 ppm) gelen kısmı beta hidrojeni H-5'e ait olup yukarı alanda (6.55 ppm) gelen kısım H-4'e aittir. H-5'in 7.50 ppm'de dubletin dubleti ($J=14.8$ Hz, $J=10.6$ Hz) vermesi bu hidrojenin H-4 ve H-6 ile etkileşme sabitinin (J) farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Büyük etkileşme olan $J_{4,5}$ etkileşmesinin 14.8 Hz olması yapının *trans* olduğunu göstermektedir.



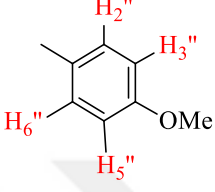
H-6 ve H-7: H-6 ve H-7 hidrojenlerinin kimyasal kaymalarının birbirine (6.89 ve 6.81) çok yakın olması nedeniyle multipler görünümünde bir AB sistemi oluşturmaktadır. Bu tür sistemlere ikinci dereceden spektrumlar denilmektedir. Bununla birlikte sistemin H-6'ya ait kısmı dubletin dubleti görünümündedir. H-6, 6.81 ppm'de H-5 ve H-7 ile farklı enerjide etkileşerek dubletin dubleti ($J_{6,7}=15.2$, $J_{5,6}=10.6$ Hz) vermiştir. AB sistemin H-7'ye ait kısmı, 6.88 ppm'de dublet olarak rezonans olmuştur ($J=15.2$ Hz).

Ar-1: Molekölün Ar-1 kısmı 3-metoksifenil grubu içermektedir. Molekölün bu kısmı 1. derece bir spektrum olup soldan sağa doğru kimyasal kaymalar, ait oldukları protonlar ve J değerleri şu şekildedir:

	7.30	t ($J=8.0$)	H-5'
	7.17	d ($J=8.0$)	H-6'
	7.09	bs	H-2'
	6.93	bd ($J=8.0$)	H-4'

Benzen halkasında 3J değerleri genelde 7-8.5 Hz olduğu dikkate alınırsa hem kimyasal kaymalar, hem sistemler, hem etkileşme sabitleri yapıyla tam uyum halindedir.

Ar-2: Molekölün Ar-2 kısmı 4-metoksifenil grubu içermektedir. Molekölün bu kısmı simetrik bir dörtlü spin sistemi olup 2. derece bir spektrum olan AA'XX' sistemi verir. Bu sistemler çoğu kere dubletin multiyeti şeklinde görünmekle birlikte bazen de dublet benzeri bir görünümde olabilir. Böylece sistemin AA' kısmı 7.41 ppm'de dublet şeklinde (gerçek bir dublet değil); BB' kısmı da 6.87 ppm'de dublet şeklinde (gerçek bir dublet değil) görülmektedir.

	7.41 AA'BB' sisteminin AA' kısmı 6.87 AA'BB' sisteminin BB' kısmı
---	--

Benzer şekilde sentezlenen bileşiklerin 1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarının bütün sinyal atamaları, kimyasal kaymaları, yarılmaları ve J değerleri dikkate alınarak diğer 19 bileşiğe ait bütün H/C belirlemeleri de yapıldı ve Araştırma Bulguları kısmında ilgili bileşiğin sentez kısmında ayrıntılı olarak verildi.

ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

Saflaştırma

Deneylerde kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklandığı gibi yapıldı (Armarego and Christina, 2013)

Kromatografik Ayırmalar

Kolon kromatografisi

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

İnce tabaka kromatografisi

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

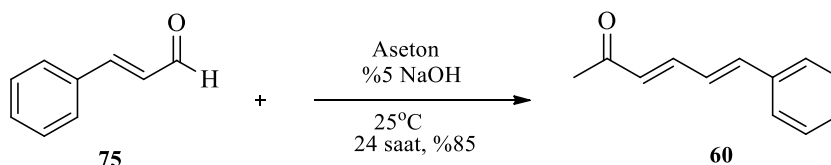
Spektrumlar

^1H (^{13}C) NMR Varian 400 (100) MHz spektrometre

^1H (^{13}C) NMR Bruker 400 (100) MHz spektrometre

Değiştirilebilir hidrojenler veya karbonlar aynı harflerle gösterilmiştir. Organik element analizleri Gazi Üniversitesi Merkez Laboratuvarında Thermo Scientific FLASH 2000 cihazında gerçekleştirildi ve bileşiklerin tuttıkları su içeriği JASPER v2.0 - JavaScript Percentage Elemental Results Calculator programı kullanılarak hesaplandı. HRMS spektrumları Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Merkezinde Agilent 6530 LC-MS QTOF ile kaydedildi. Yüksek çözünürlüklü Kütle spektrumlarının teorik değerleri Scientific Instrument Services (SIS) web sitesi üzerinden hesaplandı.

(3E,5E)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (60) sentezi

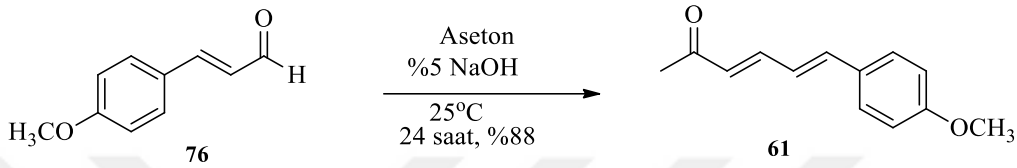


Şekil 22. (3E,5E)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (60) sentezi

Sinnamaldehit (75) (1.32 g; 10 mmol) bileşiği 10 ml aseton ve 10 ml suda oda sıcaklığında çözüldü. Daha sonra damla damla 10 ml %5'lik NaOH çözeltisi ilave edildi. Bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon ortamı sürekli ince tabaka

kromatografisiyle (İTK) ile kontrol edilerek 24 saat sonra karıştırma işlemi durduruldu. Daha sonra pH 6'ya gelinceye kadar %10'luk HCl damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı diklorometan ile 20 ml ile 3 defa ekstrakte edildikten sonra organik faz susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücü düşük basınçta uzaklaştırıldı. Karışım silikajel kolonda %5 Etilasetat-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve (3*E*,5*E*)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (**60**) bileşiği %85 verimle 160 gr sarı renkli katı madde olarak elde edildi. E.N: 61-62°C. Bileşiğin ¹H-NMR verilerinin literatüre uygun olduğu görüldü (Li *et al.* 2019).

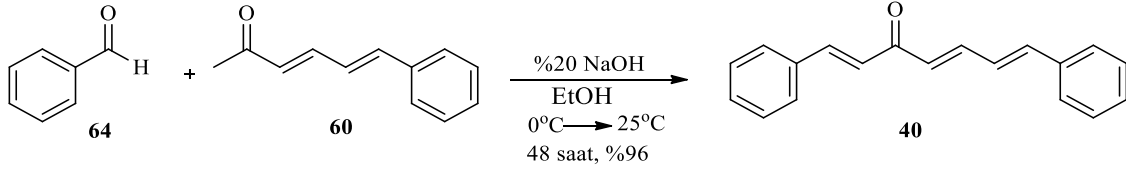
(3*E*,5*E*)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (**61**) sentezi



Şekil 23. (3*E*,5*E*)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (**61**) sentezi

(3*E*,5*E*)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (**60**)'ın sentezi için verilen yöntem, 4-metoksisinnemaldehyt'e uygulanarak %88 verimle (3*E*,5*E*)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (**61**) sarı renkli katı madde olarak elde edildi. E.N: 66-67°C. Bileşiğin ¹H-NMR verilerinin literatüre uygun olduğu görüldü (Li *et al.* 2019).

(1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**40**) sentezi



Şekil 24. (1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-difenillhepta-1,4,6-trien-3-on (**40**)'ın sentezi

(3*E*,5*E*)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (**60**) (300 mg; 1.74 mmol) bileşiği 10 ml etanolde oda sıcaklığında çözüldü. Tepkime ortamına benzaldehit (**64**) (203.3 mg; 195 µL; 1.92 mmol) ilave edilerek ortamın sıcaklığı 0°C'ye getirildi. Daha sonra damla damla 15 ml %20'lik NaOH çözeltisi ilave edildi. İki gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon ortamı sürekli ince tabaka kromatografisiyle (İTK) ile kontrol edilerek 48 saat sonra karıştırma işlemi durduruldu. Reaksiyon karışımından etanol evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra önce su (5 mL) daha sonra pH 2'ye gelinceye kadar 3M HCl damla damla ilave edildi. Oluşan katı ürün, vakum filtrasyonu ile ayrıldı ve su ile yıkandı. Karışım silikajel kolonda %10 Etilasetat-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi üzerinden saflaştırıldı ve (1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**40**) %96 verimle 435 mg sarı renkli katı madde olarak elde edildi. E.n: 98-99°C

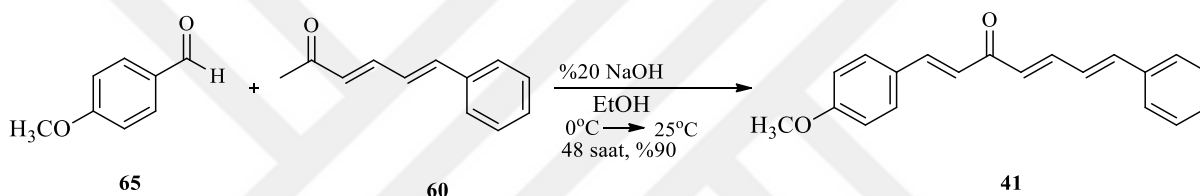
Elementel Analiz: C₁₉H₁₆O·0.45H₂O Hesaplanan: C, 85.01; H, 6.35; Bulunan: C, 85.10; H, 6.24.

HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 261.1279 (C₁₉H₁₇O⁺), bulunan 261.1273

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, 1H, H-1, *J*= 16.0 Hz); 7.64-7.61 (m, 2H, H-2'/6'); 7.56 (ddd, 1H, H-5, *J*=15.2, 8.0, 2.6 Hz); 7.52 (bd, 2H, H-2''/6'', *J*= 7.3 Hz); 7.48 – 7.32 (m, ArH, H-3'/4'/5'/3''/4''/5''); 7.05 (d, 1H, H-2, *J*= 16.0 Hz); 7.05 – 6.97 (AB, 2H, H-6/7); 6.66 (d, 1H, H-4, *J*= 15.2 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.2 (C-3); 143.7 (C-1^a); 143.2 (C-5^a); 141.9 (C-7); 136.3 (C-1''^b); 135.1 (C-1'^b); 130.7 (C-4'); 129.5 (C-6); 129.2 (C-3'/5'^c ve C-4''); 129.1 (C-2'/6'^a); 128.6 (C-2''/6''); 127.6 (C-3''/5''); 127.2 (C-2); 125.7 (C-4).

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-metoksifenil)-7-fenillhepta-1,4,6-trien-3-on (41) sentezi



Şekil 25. (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-metoksifenil)-7-fenillhepta-1,4,6-trien-3-on (41)'in sentezi

(1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (40)'ın sentezi için verilen yöntem keton (60) ve 4-metoksi benzaldehit (65)'e uygulanarak %90 verimle (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-metoksifenil)-7-fenillhepta-1,4,6-trien-3-on (41) sarı renkli katı madde sentezlendi. **E.N:** 130-131°C.

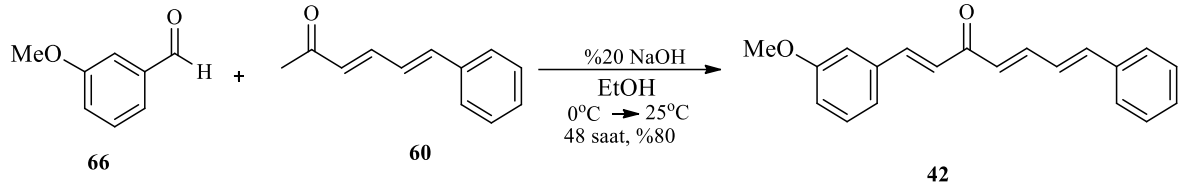
Elementel Analiz: C₂₀H₁₈O₂·0.3H₂O: Hesaplanan: C, 81.22; H, 6.34 Bulunan: C, 81.12; H, 6.30.

HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 291.1385 (C₂₀H₁₉O₂⁺), bulunan 291.1379

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, 1H, H-1, *J*= 16.0 Hz); 7.54 (d, 2H, H-2'/6', *J*= 8.8 Hz); 7.53-7.45 (m, 3H, overlapped, H-5, H-2''/6''); 7.40-7.25 (m, 3H, H-3''/4''/5''); 7.05 – 6.93 (AB system, m, 2H, H-6 ve H-7); 6.92 (d, 2H, H-3'/5', *J*= 8.8 Hz); 6.89 (d, 1H, H-2, *J*= 16.0 Hz); 6.61 (d, 1H, H-4, *J*= 15.2 Hz); 3.83 (s, 3H, OCH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.1 (C-3); 161.8 (C-4'); 143.2 (C-1^a); 143.1 (C-5^a); 141.6 (C-7); 136.4 (C-1''); 130.4 (C-2'/6'^c); 129.4 (C-6), 129.1 (C-3''/5''^c); 127.8 (C-1'); 129.1 (C-2'/6'^a); 127.5 (C-2''/6''); 127.3 (C-2'^b); 123.6 (C-4'^b); 114.6 (C-3'/5'); 55.6 (OCH₃).

(1E,4E,6E)-1-(3-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (42) sentezi



Şekil 26. (1E,4E,6E)-1-(3-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (42) sentezi

(1E,4E,6E)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (40)'ın sentezi için verilen yöntem keton (60) ve 3-metoksi benzoal (66)'ya uygulanarak %80 verimle (1E,4E,6E)-1-(3-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (42) açık sarı renkli katı sentezlendi. E.N: 89-90°C.

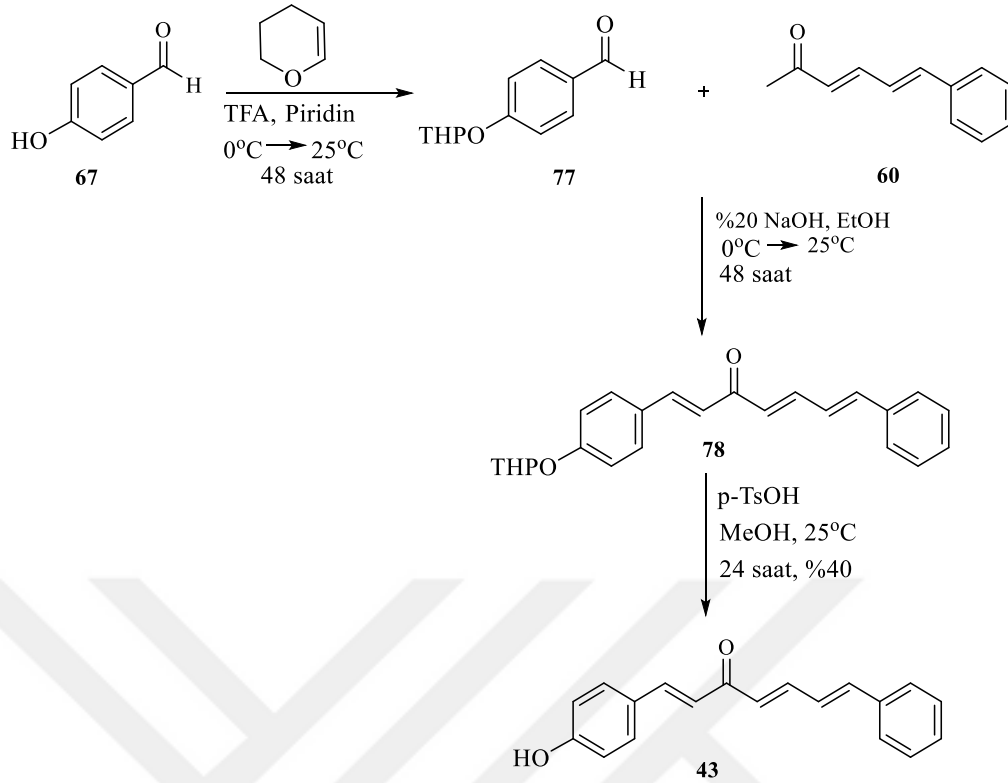
Elementel Analiz: C₂₀H₁₈O₂.0.55H₂O: Hesaplanan: C, 80.00; H, 6.41 Bulunan: C, 80.07; H, 6.25.

HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 291.1385 (C₂₀H₁₈O₂), bulunan 291.1372

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, 1H, H-1, J= 15.8 Hz); 7.49 (ddd, 1H, H-5, J= 15.2 Hz, J= 6.2 Hz, 4.4 Hz); 7.43 (d, 1H, H-2''/6'', J= 7.0 Hz); 7.38-7.25 (m, 4H, overlapped, ArH); 7.15 (d, 1H, H-6', J=7.7 Hz); 7.09 (bs, 1H, H-2'); 6.98 (d, 1H, H-2, J= 15.8 Hz); 6.95-6.88 (m, 3H, H-6, H-7, H-4'); 6.58 (d, 1H, H-4, J= 15.2 Hz); 3.80 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.0 (C-3); 160.2 (C-3'); 143.6 (C-1^a); 143.0 (C-5^a); 141.9 (C-7); 136.5 (C-1''); 136.3 (C-1'); 130.2 (C-4''); 129.5 (C-6); 129.2 (C-5'); 129.1 (C-3''/5''); 127.6 (C-2''/6''); 127.2 (C-2); 126.0 (C-4); 121.3 (C-6'), 116.5 (C-2'); 113.6 (C-4'); 55.8 (OCH₃)

(1E,4E,6E)-1-(4-hidroksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (43) sentezi



Şekil 27. (1E,4E,6E)-1-(4-hidroksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**43**) sentezi

- I. 4-hidroksibenzaldehit (**67**) (500 mg; 4.09 mmol) bileşiği 10 ml diklorometanda çözüldükten sonra 3,4-dihidro-2H-piran (516.6 mg; 560.3 µL; 6.14 mmol) ilave edildi. Ortamın sıcaklığı 0°C'ye getirildikten sonra iki damla TFA ve bir damla piridin ilave edilerek iki gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra organik faz 2x50 ml diklorometan ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirildi. Organik fazlar 2x30 ml H₂O ile yıkanarak Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı ve elde edilen ürün **77** daha ileri saflaştırma yapılmadan bir sonraki adımda kullanıldı.
- II. (3E,5E)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (**60**) (400 mg; 1.94 mmol) 10 ml etanolde çözüldü. Tepkime ortamına aynı reaksiyon şartlarında 4-((tetrahidro-2H-pyran)oksi)benzaldehit (**77**) (432 mg; 2.13 mmol) ilave edilerek ortamın sıcaklığı 0°C'ye getirildi ve damla damla 20 ml %20'lik NaOH çözeltisi ilave edildi. İki gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolü sonucunda reaksiyon sonlandırıldı. Çözeltideki etanol evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra 10 mL soğuk su ilave edildi. Daha sonra 3M HCl azar azar ilave edilerek pH 2'ye ayarlandı ve oluşan katı, vakum filtrasyonda su ile yıkanarak trienenon **78** elde edildi ve daha ileri saflaştırma yapılmadan bir sonraki adımda kullanıldı.

III. Trienon **78**, 20 ml metanolda çözüldükten sonra 5 mg *p*-TsOH ilave edildi ve oda koşullarında bir gün karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Karışım 2x50 mL Et₂O ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirildi. Organik fazlar 2x30 mL H₂O ile yıkanıp Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Karışım silikajel kolonda %5 Etilasetat-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-hidroksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**43**), %40 verimle 400 mg açık sarı renkli katı madde olarak elde edildi. **E.n**: 88-89°C

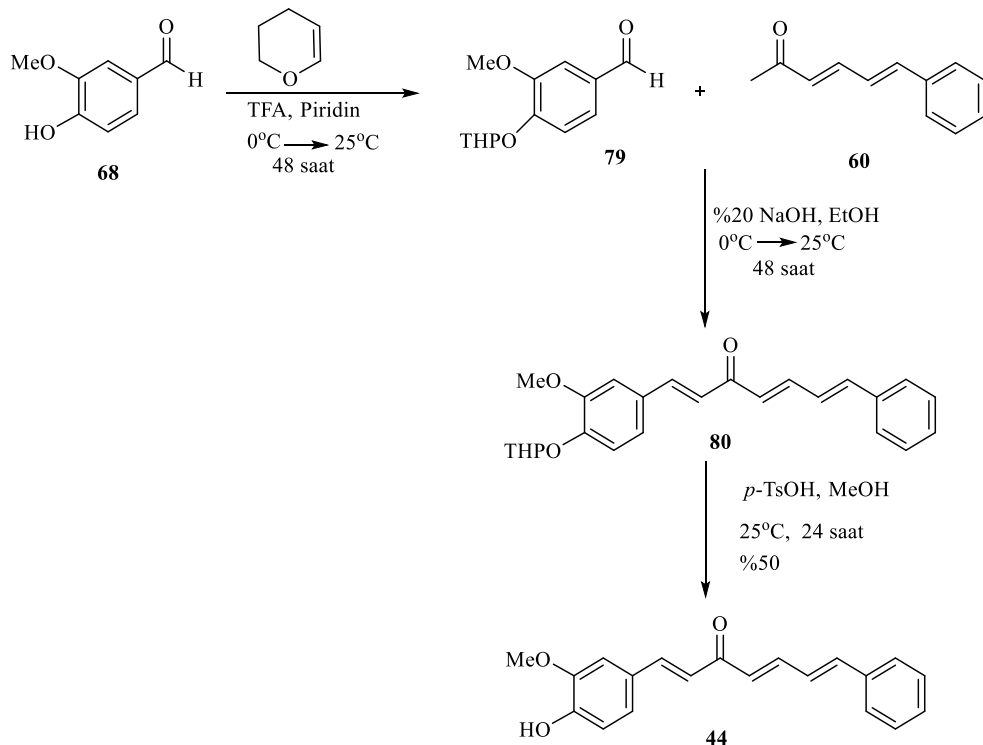
Elementel Analiz: C₁₉H₁₆O₂.H₂O: Hesaplanan: C, 77.53; H, 6.16 Bulunan: C, 77.46; H, 5.87.

HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 277.1228 (C₁₉H₁₇O₂⁺), bulunan 277.1196

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (bs, OH); 7.71 (d, 1H, H-1, *J*=15.6 Hz); 7.60-7.41 (m, 5H, overlapped, H-5, H-2'/6', H-2''/6''); 7.40-7.22 (m, 3H, overlapped, H-3''/5'' ve H-4''); 6.99 (d, H-3'/5', *J*= 8.8 Hz); 6.98-6.86 (AB system, m, 2H, H-6 ve H-7); 6.70 (d, H-2, *J*= 15.6 Hz); 6.64 (d, 1H, H-4, *J*= 15.2 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 190.6 (C-3); 160.0 (C-4'); 145.0 (C-1); 144.4 (C-5); 142.5 (C-7); 136.3 (C-1''); 131.1 (C-2'/C-6'); 129.6 (C-1'); 129.2 (C-3''/5''^a); 129.0 (C-4''); 127.7 (C-2''/6''^a); 127.1 (C-6); 126.8 (C-2); 122.6 (C-4); 116.7 (C-3'/C-5').

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**44**) sentezi



Şekil 28. (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**44**) sentezi

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-hidroksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**43**)'ün sentezi için verilen yöntem uygulanarak (i) vanilin **68**'den OTHP türevi aldehit **79**; (ii) **79**'un 6-fenil-1,3-hekzadien-5-on (**60**) ile kondenzasyonundan trienon **80**; (iii) **80**'in asidik şartlarda metanolizi ile de (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**44**) elde edildi.

Açık sarı renkli katı madde. Verim %50. E.N: 86-87°C.

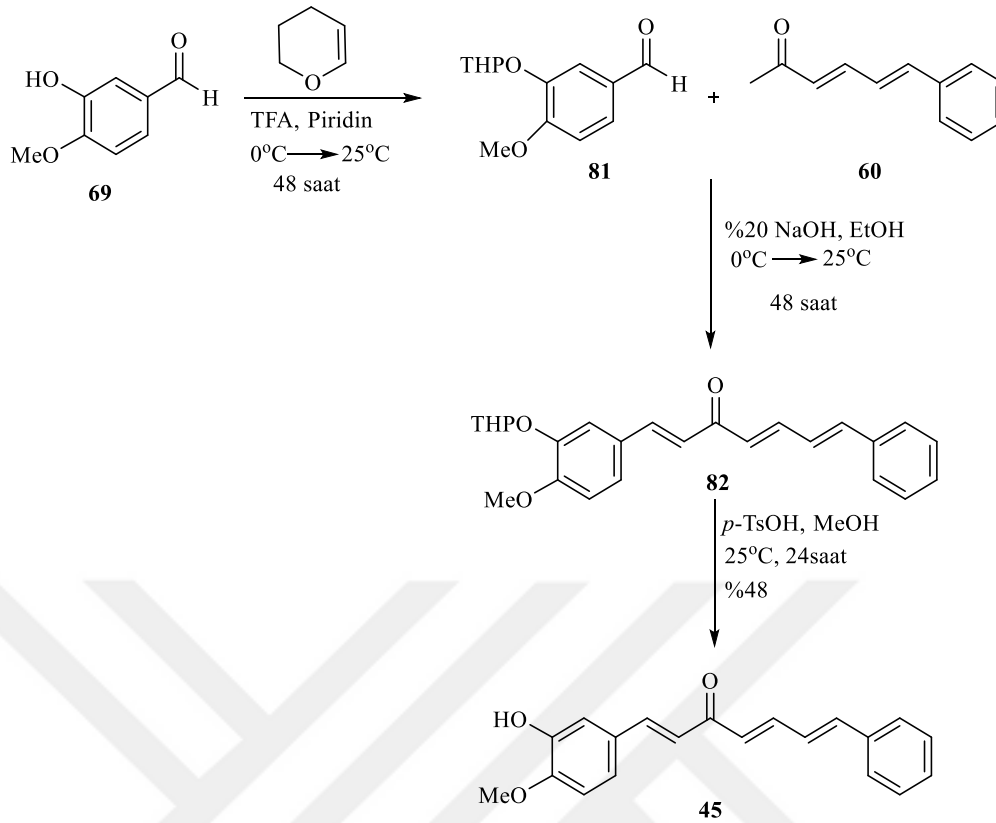
Elementel Analiz: C₂₀H₁₈O₃.1.5H₂O: Hesaplanan: C, 72.06; H, 6.35 Bulunan: C, 71.57; H, 5.82.

HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 307.1334 (C₂₀H₁₉O₃⁺), bulunan 307.1317

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, 1H, H-1, *J* = 16.0 Hz); 7.44 (ddd, 1H, H-5, *J*=14.8, 8.4, 2.2 Hz); 7.31-7.20 (m, 3H, H-3'/5', H-4'); 7.08 (dd, 1H, H-6', *J*=8.2, 1.8 Hz); 7.02 (d, 1H, H-2', *J*= 1.8 Hz); 6.95-6.85(m, AB system, 2H, H-6 ve H-7); 6.86 (d, 1H, H-5', *J*=8.2 Hz); 6.79 (d, 1H, H-2, *J*= 16.0 Hz); 6.56 (d, 1H, H-4, *J*= 14.8 Hz); 5.99 (bs, 1H, OH); 3.86 (OCH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (C-3); 148.5 (C-3'); 147.1 (C-4'); 143.6 (C-1); 143.2 (C-5); 141.6 (C-7); 136.4 (C-1''); 129.4 (C-4''); 129.1 (C-6); 129.07 (C-3''/5''^a); 127.6 (C-1'); 127.5 (C-2''/6''^a); 127.2 (C-2); 123.6 (C-4); 123.63 (C-6'); 115.1 (C-5'); 110.0 (C-2'); 56.2 (OCH₃).

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (45) sentezi



Şekil 29. (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**45**)'in sentezi

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-hidroksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**43**)'ün sentezi için verilen yöntem uygulanarak (i) izovanilin **69**'den OTHP türevi aldehit **81**; (ii) **81**'un 6-fenil-1,3-hekzadien-5-on (**60**) ile kondenzasyonundan trienon **82**; (iii) **82**'in asidik şartlarda metanolizi ile de (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**45**) elde edildi.

Açık sarı renkli katı madde. Verim %50. E.N: 152-153°C

Elementel Analiz: C₂₀H₁₈O₃.H₂O: Hesaplanan: C, 74.06; H, 6.21 Bulunan: C, 73.89; H, 5.91.

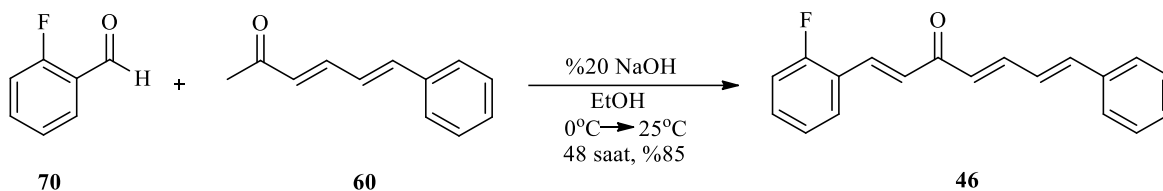
HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 307.1334 (C₂₀H₁₉O₃⁺), bulunan 307.1316

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, 1H, H-1, *J* = 16.0 Hz); 7.55-7.43 (m, 3H, H-5, H-2''/6''); 7.40-7.25 (m, 3H, H-3''/4''/5''); 7.23 (d, 1H, H-2', *J* = 2.0 Hz); 7.09 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz); 7.03-6.90 (AB sistemi, m, H-6 ve H-7); 6.88 (d, H-2, *J* = 16.0 Hz); 6.85 (d, 1H, H-5', *J* = 8.2 Hz); 6.60 (d, 1H, H-4, *J* = 14.8 Hz); 5.89 (bs, OH); 3.92 (OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.2 (C-3); 149.1 (C-3'); 146.2 (C-4'); 143.29 (C-1); 143.26 (C-5); 141.6 (C-7); 136.4 (C-1''); 129.43 (C-4''); 129.37 (C-6); 129.1 (C-3''/5''); 128.7

(C-1'); 127.5 (C-2''/6''); 127.3 (C-2); 123.9 (C-4); 122.8 (C-6'); 113.3 (C-2'); 110.7 (C-5'); 56.2 (OCH₃).

(1E,4E,6E)-1-(2-florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (46) sentezi



Şekil 30. (1E,4E,6E)-1-(2-florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (46) sentezi

(1E,4E,6E)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (40)'ın sentezi için verilen yöntem ile keton (60) ve 2-florobenzaldehit (70) kullanılarak %85 verimle (1E,4E,6E)-1-(2-florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (46) koyu sarı katı olarak sentezlendi. E.N: 103-104°C.

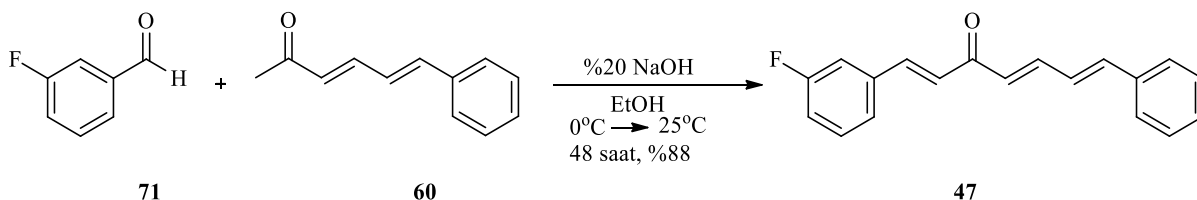
Elementel Analiz: C₁₉H₁₅FO.0.4C₂H₆O.0.7H₂O: Hesaplanan: C, 76.87; H, 6.13 Bulunan: C, 76.85; H, 6.15.

HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 279.1185 (C₁₉H₁₆FO⁺), bulunan 279.1174.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, 1H, H-1, J=16.0 Hz); 7.60 (dt, 1H, H-6', J=7.3, 7.3, 1.5 Hz); 7.53 (ddd, 1H, H-5, J=15.2, 6.8, 1.6); 7.52-7.45 (m, 2H, H-2''/6''); 7.43-7.23 (m, 4H, H-4'/ H-3''/4''/5''); 7.18 (dt, 1H, H-5', J=8.4,8.4, 1.1 Hz); 7.15- 7.08 (m, 2H, H-3' ve H-4'); 7.11 (d, H-2, J= 16.0 Hz); 7.05-6.85 (AB system, m, H-6 ve H-7); 6.64 (d, 1H, H-4, J= 15.2 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.2 (C-3); 161.25 (C-2', J_{CF}=253 Hz)); 143.9 (C-5); 142.1(C-7); 136.3 (C-1''); 135.7 (C-4', J_{CF}= 2.3 Hz); 132.0 (C-1, J_{CF}=8.4 Hz); 129.6 (C-2, J_{CF}= 3Hz); 129.5 (C-4''); 129.1 (C-3''/5''); 129.0 (C-6); 128.1 (C-6', J_{CF}=6.1 Hz); 127.6 (C-2''/6''); 127.1 (C-4); 124.7 (C-5', J_{CF}= 3 Hz); 123.2 (C-1', J_{CF}= 11.5 Hz); 116.5 (C-3', J_{CF}=22.2 Hz).

(1E,4E,6E)-1-(3-florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (47) sentezi



Şekil 31. (1E,4E,6E)-1-(3-florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (47) sentezi

(1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**40**)'ın sentezi için verilen yöntem keton (**60**) ve 3-florobenzaldehit (**71**) kullanılarak %88 verimle (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**47**) koyu sarı katı madde olarak sentezlendi. E.N. 85-87 °C

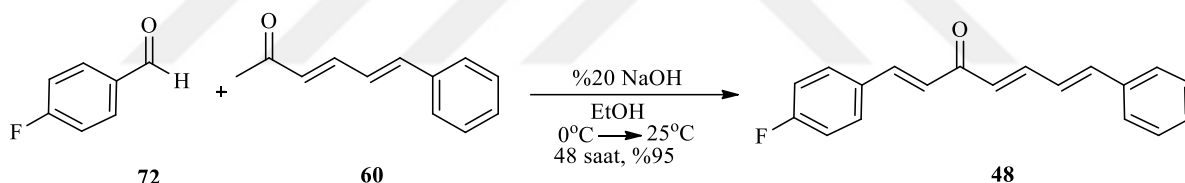
Elementel Analiz: C₁₉H₁₅FO.0.1C₂H₆O.0.4H₂O: Hesaplanan: C, 79.48; H, 5.70 Bulunan: C, 79.51; H, 5.69.

HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 279.1185 (C₁₉H₁₆FO⁺), bulunan 279.1168

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, 1H, H-1, *J* = 16.0 Hz); 7.42 (ddd, 1H, H-5, *J* = 15.2, 7.7, 2.2 Hz); 7.35 (bd, 2H, H-2''/H-6'', *J* = 6.9 Hz); 7.30-7.05 (m, 6H, H-2', H-5', H-6', H-3'', H-4'', H-5''); 6.96 (m, 1H, H-4'); 6.88 (d, 1H, H-2, *J* = 16.0 Hz); 6.87- 6.76 (m, AB system, 2H, H-6, H-7); 6.48 (d, 1H, H-4, *J* = 15.2 Hz).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.8 (C-3); 163.2 (C-3', *J*_{CF} = 246 Hz); 144.0 (C-1); 142.3 (C-5); 141.6 (C-7); 137.4 (C-1', *J*_{CF} = 8 Hz); 136.2 (C-1''); 130.7 (C-5', *J*_{CF} = 8 Hz); 129.6 (C-6); 129.2 (C-4''); 129.1(C-3''/5''); 127.6 (C-2''/6''); 127.1 (C-4); 126.7 (C-2); 124.8 (C-6', *J*_{CF} = 23 Hz); 117.4 (C-4', *J*_{CF} = 21 Hz); 114.6 (C-2', *J*_{CF} = 21 Hz).

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4- florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**48**) sentezi



Şekil 32. (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4- florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**48**) sentezi

(1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**40**)'ın sentezi için verilen yöntem ile keton (**60**) ve 4-florobenzaldehit (**72**) kullanılarak %95 verimle (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4- florofenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**48**) koyu sarı renkte katı madde olarak sentezlendi. E.N: 79-80°C

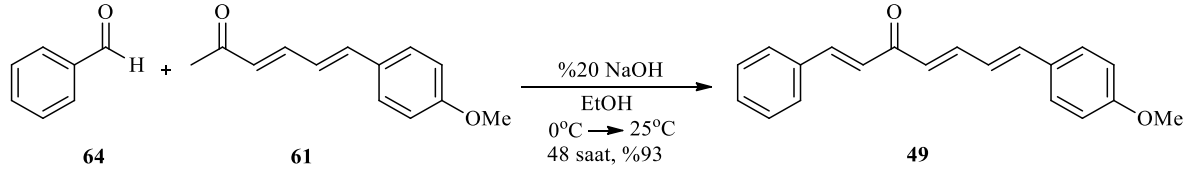
Elementel Analiz: C₁₉H₁₅FOH₂O: Hesaplanan: C, 77.01; H, 5.78 Bulunan: C, 76.69; H, 5.47.

HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 279.1185 (C₁₉H₁₆FO⁺), bulunan 279.1160

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, 1H, H-1, *J* = 15.6 Hz); 7.51 (dd, 1H, H-2'/6', *J* = 8.2 Hz); 7.48 (m, overlapped ArH, 1H, H-5); 7.42 (d, 2H, H-2''/6'', *J* = 7.0 Hz); 7.38-7.25 (m, 3H, H-3''/4''/5''); 7.03 (t, 2H, H-3'/5', *J* = 8.6 Hz); 6.98- 6.85 (m, AB system, 3H, H-2, H-6, H-7); 6.56 (d, 1H, H-4, *J* = 15.2 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 188.8 (C-3); 164.1 (C-4', $J_{\text{CF}}=252$ Hz); 143.7 (C-1); 142.0 (C-5); 141.8 (C-7); 136.3 (C-1''); 131.3 (C-1', $J_{\text{CF}}=3.1$ Hz); 130.5 (C-2'/6', $J_{\text{CF}}=9.2$ Hz); 129.5 (C-4''); 129.2 (C-6); 129.1 (C-3''/5''); 127.6 (C-2''/6''); 127.1 (C-4); 125.4 (C-2, $J_{\text{CF}}=2.3$ Hz); 116.2 (C-3'/5', $J_{\text{CF}}=22$ Hz).

(1E,4E,6E)-7-(4-metoksifenil)-1-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (49) sentezi



Şekil 33. (1E,4E,6E)-7-(4-metoksifenil)-1-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (49) sentezi

(1E,4E,6E)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (40)'ın sentezi için verilen yöntem keton (61) ve benzaldehit (64) kullanılarak %93 verimle (1E,4E,6E)-7-(4-metoksifenil)-1-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (49) sarı renkte katı madde olarak sentezlendi. E.N: 103-104°C.

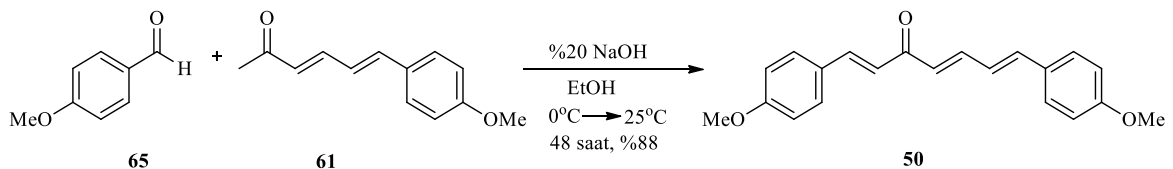
Elementel Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2 \cdot 0.4 \text{ H}_2\text{O}$ Hesaplanan: C, 80.73; H:6.37; Bulunan: 80.74, 6.25.

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}^+]$ hesaplanan 291.1385 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_2^+$), bulunan 291.1379

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, 1H, H-1, $J=15.6$ Hz); 7.65-7.56 (m, 2H, H-2'/6'); 7.52 (dd, 1H, H-5, $J=15.4, 10.8$ Hz); 7.43 (d, 2H, H-2''/6'', $J=8.6$ Hz); 7.43 – 7.33 (m, 3H, H-3'/4'/5'); 7.01 (d, 1H, H-2, $J=15.6$ Hz); 6.95 (d, 1H, H-7, $J_{6,7}=15.7$ Hz); 6.89 (d, 2H, H-3''/5'', $J=8.6$ Hz); 6.84 (dd, 1H, H-6, $J_{6,7}=15.7, 10.8$ Hz); 6.58 (d, 1H, H-4, $J=15.4$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 189.2 (C-3); 160.8 (C-4''); 144.2 (C-1^a); 142.9 (C-5^a); 141.8 (C-7); 135.2 (C-1'); 130.6 (C-4'); 129.2 (C-3'/5'^b); 129.1 (C-2'/6'^b); 128.6 (C-2''/6''^b); 128.1 (C-2); 125.8 (C-6^c); 125.1 (C-4^c); 114.6 (C-3''/5''); 55.6 (OMe).

(1E,4E,6E)-1,7-bis(4-metoksifenil)-hepta-1,4,6-trien-3-on (50) sentezi



Şekil 34. (1E,4E,6E)-1,7-bis(4-metoksifenil)-hepta-1,4,6-trien-3-on (50) sentezi

(1E,4E,6E)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (40)'ın sentezi için verilen yöntem ile keton (61) ve 4-metoksi benzaldehit (65) kullanılarak %88 verimle (1E,4E,6E)-1,7-bis(4-

metoksifenil)-hepta-1,4,6-trien-3-on (**50**) açık sarı renkte katı madde olarak sentezlendi. E.N: 128-129°C

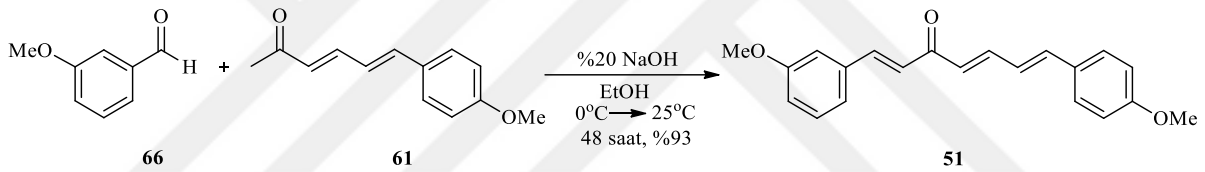
Elementel Analiz: C₂₁H₂₀O₃ 0.45 H₂O : Hesaplanan: C, 76.78; H, 6.41 Bulunan: C, 76.74; H, 6.28.

HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 321.1490 (C₂₁H₂₁O₃⁺), bulunan 321.1485

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 1H, H-1, *J*= 15.6 Hz); 7.52 (d, H-2'/6', *J*= 8.8 Hz); 7.48 (m, 1H, H-5); 7.39 (d, H-2''/6'', *J*= 8.8 Hz); 6.95 – 6.73 (m, 7H, H-3'/5', H-3''/5'', H-2, H-6 ve H-7); 6.55 (d, 1H, H-4, *J*_{1,2}=15.2 Hz); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 3.80 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.1 (C-3); 161.7 (C-4'^a); 160.7 (C-4''^a); 143.7 (C-1^b); 142.7 (C-5^b); 141.4 (C-7); 130.3 (C-2'/6'^c); 129.2 (C-6); 129.0 (C-2''/6''^c); 128.3 (C-1'); 127.8 (C-1''); 125.2 (C-2); 123.7 (C-4); 114.6 (C-3'/5'^d); 114.5 (C-3''/5''^d); 55.61 (OCH₃); 55.57 (OCH₃).

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-metoksifenil)-7-(4metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (51**) sentezi**



Şekil 35. (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (51**) sentezi**

(1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**40**)'ın sentezi için verilen yöntem ile keton (**61**) ve 3-metoksi benzaldehit (**66**) kullanılarak %93 verimle (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil) hepta-1,4,6-trien-3-on (**51**) sarı renkte katı madde şeklinde elde edildi. E.N: 78-79°C

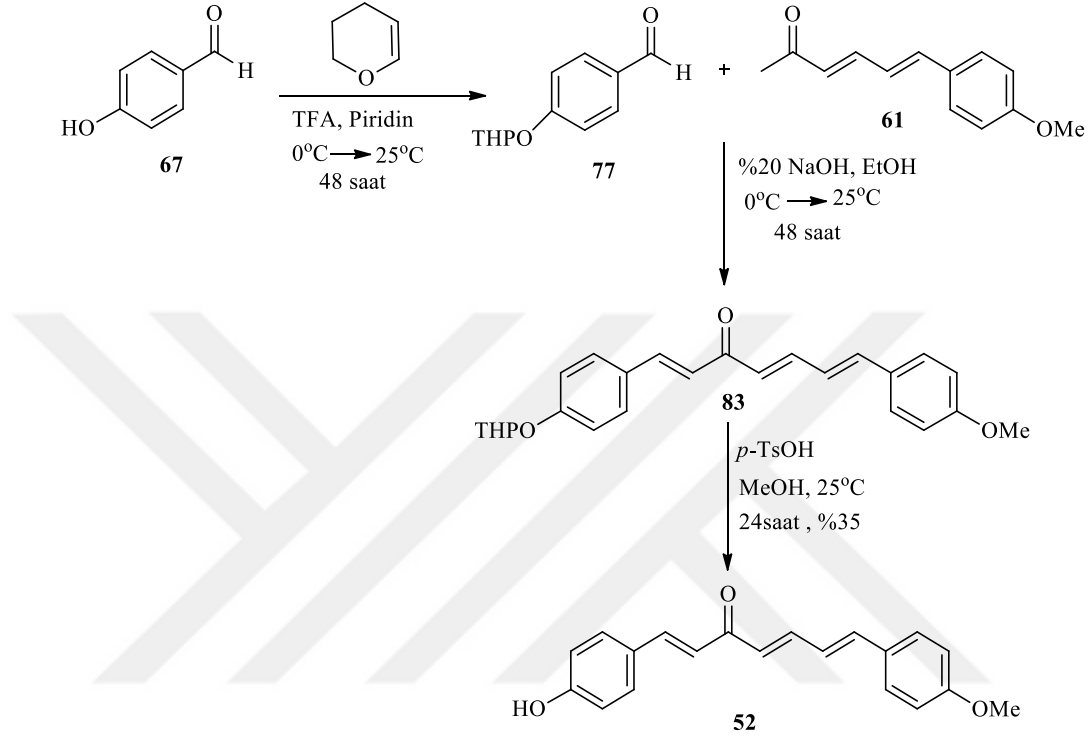
Elementel Analiz: C₂₁H₂₀O₃·0.9 H₂O: Hesaplanan: C, 74.93; H, 6.53 Bulunan: C, 74.70; H, 6.12.

HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 321.1490 (C₂₁H₂₁O₃⁺), bulunan 321.1485

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 1H, H-1, *J*= 16.0 Hz); 7.50 (dd, 1H, H-5, *J*= 14.8, 10.6 Hz); 7.41 (d, H-2''/6'', *J*= 8.6 Hz); 7.30 (t, 1H, H-5', *J*= 8.0 Hz); 7.17 (d, 1H, H-6', *J*=7.3 Hz); 7.09 (bs, 1H, H-2'); 6.98(d, 1H, H-2, *J*= 16.0 Hz); 6.94-6.76 (m, 3H, overlapped, H-6, H-7 ve H-4'); 6.87 (d, H-3''/5'', *J*= 8.6 Hz); 6.55 (d, 1H, H-4, *J*= 14.8 Hz); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 3.80 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 189.1 (C-3); 160.8 (C-4''); 160.1 (C-3'); 144.3 (C-1^a); 142.8 (C-5^a); 141.8 (C-7); 136.5 (C-1''); 130.1 (C-6); 129.15 (C-2''/6''); 129.09 (C-5'); 128.1 (C-1'); 126.1 (C-2^b); 125.0 (C-4^b); 121.3 (C-6'); 116.4 (C-2'); 114.6 (C-3''/C-5''), 113.4 (C-4'); 55.52 (OCH_3); 55.57 (OCH_3).

(1E,4E,6E)-1-(4-hidroksifenil)-7-(4metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (52) sentezi



Şekil 36. (1E,4E,6E)-1-(4-hidroksifenil)-7-(4metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (52) sentezi

(1E,4E,6E)-1-(4-hidroksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (43)'ün sentezi için verilen yöntem uygulanarak (i) 4-hidroksi benzaldehit 67'den OTHP türevi aldehit 77; (ii) 77'nin (3E,5E)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (61) ile kondenzasyonundan trienon 83; (iii) 83'ün asidik şartlarda metanolizi ile de (1E,4E,6E)-1-(4-hidroksifenil)-7-(4metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (52) elde edildi.

Açık sarı renkli katı madde. Verim %35. E.N: 85-86°C

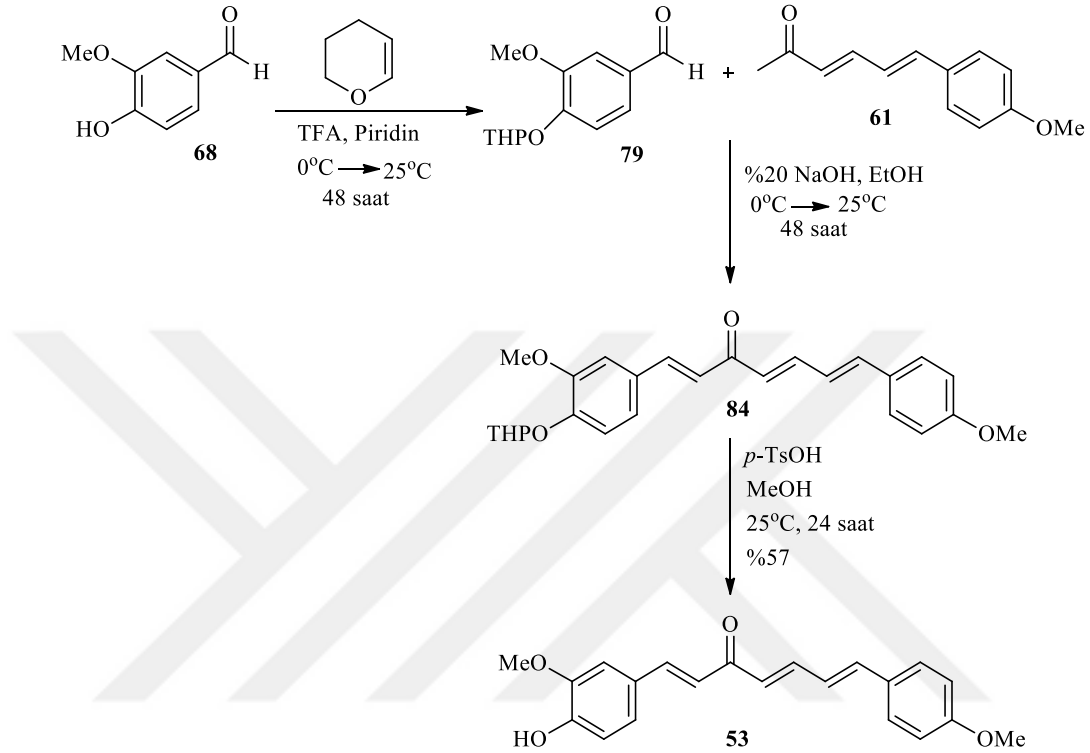
Elementel Analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3 \cdot 0.05\text{C}_2\text{H}_6\text{O} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: Hesaplanan: C, 74.93; H, 6.19
Bulunan: C, 74.92; H, 6.21.

HRMS (ESI) $[\text{M} + \text{H}^+]$ hesaplanan 307.1334 ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_3^+$), bulunan 307.1310

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.1 (bs, OH); 7.64 (d, 2H, H-2'/6', $J = 8.6$ Hz); 7.56 (d, 2H, H-2''/6'', $J = 8.4$ Hz); 7.62-7.52 (m, 2H, overlapped, H-1 ve H-5); 7.18-7.02 (3H, m, overlapped, H-2, H-6 ve H-7); 6.98 (d, 2H, H-2'/H-5', $J = 8.6$ Hz); 6.85 (d, 2H, H-3''/H-5'', $J = 8.4$ Hz); 6.67 (d, 1H, H-4, $J = 15.2$ Hz); 3.80 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 188.5 (C-3); 160.6 (C-4'); 160.4 (C-4''); 143.7 (C-1); 142.8 (C-5); 141.4 (C-7); 131.0 (C-2'/C-6'); 129.4 (C-2''/6''); 129.2 (C-1'); 129.0 (C-6); 126.2 (C-1''); 125.6 (C-2); 122.7 (C-4); 116.3 (C-3''/C-5'); 114.8 (C-3''/C-5''), 55.7 (OCH₃).

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (53) sentezi



Şekil 37. (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (**53**) sentezi

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-hidroksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (**43**)'ün sentezi için verilen yöntem uygulanarak (i) vanilin **68**'den OTHP türevi aldehit **79**; (ii) **79**'un (3*E*,5*E*)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (**61**) ile kondenzasyonundan trienon **84**; (iii) **84**'ün asidik şartlarda metanolizi ile de (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (**53**) elde edildi.

Açık sarı renkli katı madde. Verim %57 **E.N:** 177-178°C

Elementel Analiz: C₂₁H₂₀O₄·1.25H₂O: Hesaplanan: C, 70.28; H, 6.32 Bulunan: C, 69.83; H, 5.86.

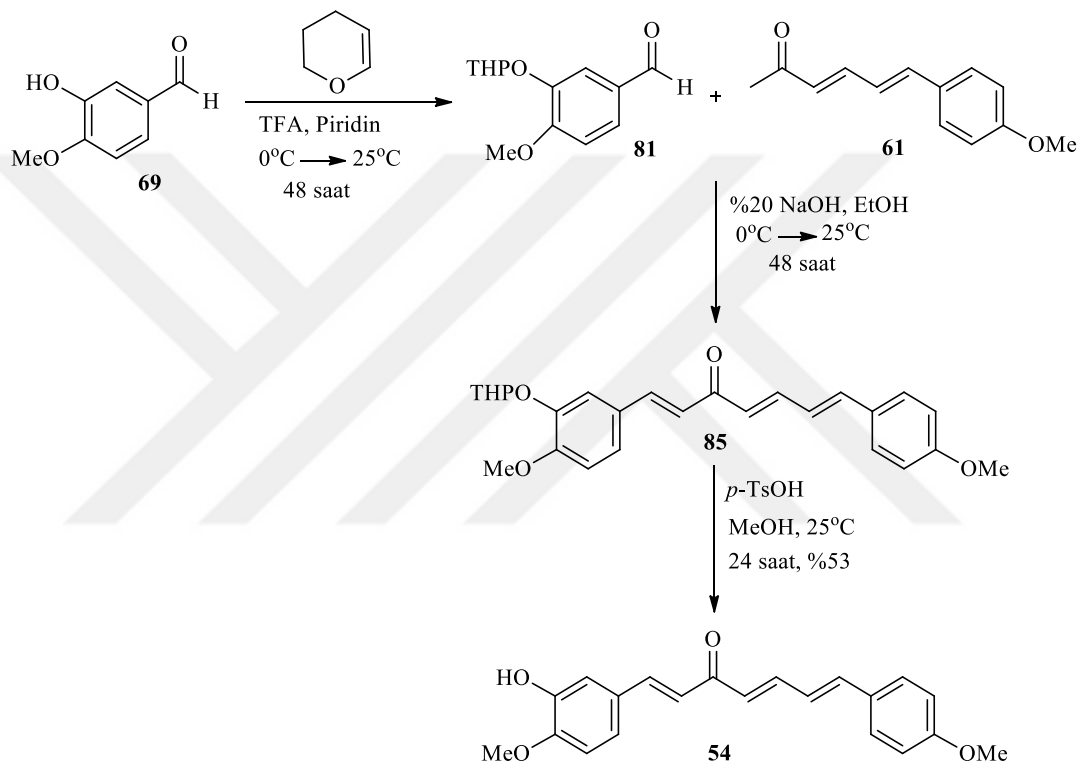
HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 337.1439 (C₂₁H₂₁O₄⁺), bulunan 337.1434

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, 1H, H-1, *J* = 15.6 Hz); 7.51 (dd, 1H, H-5, *J* = 15.2, 10.6 Hz); 7.43 (d, 1H, H-2''/6'', *J* = 8.8 Hz); 7.15 (dd, 1H, H-6', *J*_{5,6} = 8.1 Hz); 7.09 (d, 1H, H-

2', $J = 1.8$ Hz); 6.96-6.80 (m, 6H, H-3''/5'', H-6, H-7, H-2, H-5'); 6.58 (d, 1H, H-4, $J = 15.2$ Hz); 6.06 (bs, 1H, OH); 3.93 (OCH₃); 3.83 (OCH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.2 (C-3); 160.8 (C-4''); 148.4 (C-3'); 147.1 (C-4'); 143.9 (C-1); 143.3 (C-5); 141.6 (C-7); 129.2 (C-1''); 129.0 (C-3''/5''); 128.1 (C-2); 127.7 (C-1'); 125.1 (C-6); 123.7 (C-4); 123.6 (C-6'); 115.1 (C-5'); 114.5 (C-2''/6''); 109.9 (C-2'); 56.2 (OCH₃); 55.6 (OCH₃).

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (54) sentezi



Şekil 38. (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (54) sentezi

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(4-hidroksifenil)-7-fenilhepta-1,4,6-trien-3-on (43)'ün sentezi için verilen yöntem uygulanarak (i) izovanilin **69**'den OTHP türevi aldehit **81**; (ii) **81**'un (3*E*,5*E*)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (**61**) ile kondenzasyonundan trienon **85**; (iii) **85**'in asidik şartlarda metanolizi ile de (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (**54**) elde edildi.

Açık sarı renkli katı madde. Verim %53. E.N: 116-117°C

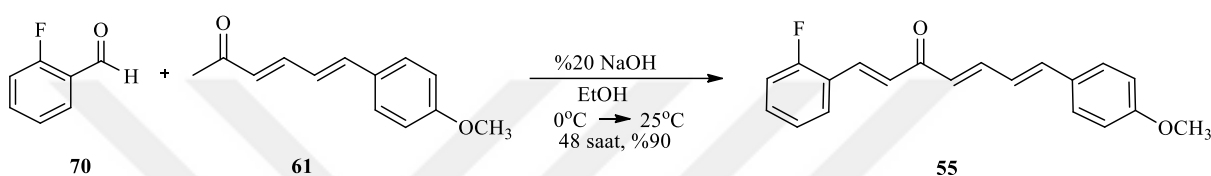
Elementel Analiz: C₂₁H₂₀O₄·0.8 H₂O : Hesaplanan: C, 71.90; H, 6.21 Bulunan: C, 71.88; H, 6.09.

HRMS (ESI) [M⁺ H⁺] hesaplanan 337.1439 (C₂₁H₂₁O₄⁺), bulunan 337.1424

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 1H, H-1, *J*= 16.0 Hz); 7.49 (dd, 1H, H-5, *J*=15.2 Hz); 7.43 (d, 2H, H-2''/6'', *J*= 8.4 Hz); 7.22 (bs, 1H, H-2'); 7.08 (d, 1H, H-6', *J*= 8.0 Hz); 6.98-6.73(m, 6H, H-6, H-7, H-2, H-5', H-3''/5''); 6.54 (d, 1H, H-4, *J*= 15.2 Hz); 5.90 (bs, OH); 3.90 (OCH₃); 3.82 (OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.2 (C-3); 160.8 (C-4''); 149.0 (C-3'^a); 146.2 (C-4'^a); 143.9 (C-1^b); 142.9 (C-5^b); 141.5 (C-7); 129.2 (C-1''); 129.0 (C-2''/6''); 128.7 (C-1'); 128.3(C-2); 125.2 (C-6); 124.0 (C-4); 122.7 (C-6'); 114.5 (C-3''/5''); 113.3 (C-2'^c); 110.9 (C-5'^c); 56.2 (OCH₃); 55.5 (OCH₃).

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(2-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (55) sentezi



Şekil 39. (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(2-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (55) sentezi

(1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (40)'ın sentezi için verilen yöntem ile keton (61) ve 2-florobenzaldehyit (70) kullanılarak %90 verimle (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(2-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (55) elde edildi. **E.n:** 107-108°C.

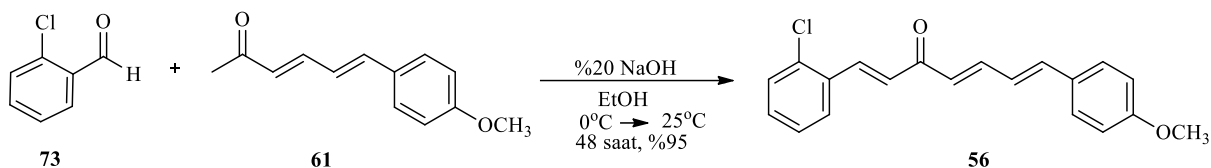
Elementel Analiz: C₂₀H₁₇FO₂·0.15C₂H₆O·0.4H₂O: Hesaplanan: C, 75.61; H, 5.81
Bulunan: C, 75.63; H, 5.79.

HRMS (ESI) [M⁺ H⁺] hesaplanan 309.1290 (C₂₀H₁₈FO₂⁺), bulunan 309.1258

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, 1H, H-1, *J*= 16.4 Hz); 7.52 (dt, 1H, H-6', *J*= 7.8, 1.7 Hz); 7.44 (dd, 1H, H-5, *J*= 15.2, 10.1 Hz); 7.36 (d, 2H, H-2''/6'', *J*= 8.8 Hz); 7.32-7.25 (m, 1H, H-4'); 7.09 (dt, 1H, H-5', *J*= 7.7, 1.1 Hz); 7.04 (m, 1H, H-3'); 7.02 (d, 1H, H-2, *J*= 16.4 Hz); 6.90-6.25 (AB system, m, 2H, H-6, H-7); 6.82 (dm, 2H, H-3''/H-5''); 6.51 (d, 1H, H-4, *J*= 15.2 Hz); 3.75 (OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.2 (C-3); 161.3 (C-2', *J*_{CF}= 254 Hz); 160.9 (C-4''); 144.5 (C-5); 141.9 (C-7); 135.4 (C-4', *J*_{CF}= 2 Hz); 131.9 (C-1, *J*_{CF}= 9.1 Hz); 129.5 (C-2, *J*_{CF}=3.0 Hz); 129.1 (C-1''); 129.1 (C-2''/6''); 128.2 (C-6', *J*_{CF}= 6.8 Hz); 127.9 (C-6); 125.1 (C-4); 124.7 (C-5', *J*_{CF}= 3.8 Hz); 123.3 (C-1', *J*_{CF}= 12 Hz); 116.4 (C-3', *J*_{CF}= 22 Hz); 114.5 (C-3''/5''); 55.6 (OCH₃).

(1E,4E,6E)-1-(2-klorofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (56) sentezi



Şekil 40. (1E,4E,6E)-1-(2-klorofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (56) sentezi

(1E,4E,6E)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (40)'ın sentezi için verilen yöntem ile keton (61) ve 2-klorobenzaldehit (73) kullanılarak %95 verimle (1E,4E,6E)-1-(2-klorofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (56) kahvemsı katı madde elde edildi. **E.n:** 127-128°C

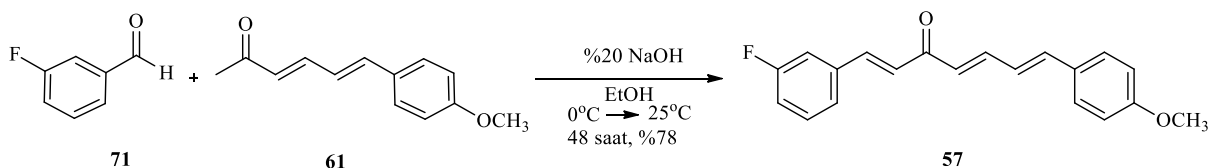
Elementel Analiz: C₂₀H₁₇ClO₂. 1.45 H₂O: Hesaplanan: C, 68.45; H, 5.72 Bulunan: C, 68.05; H, 5.17.

HRMS (ESI) [M⁺ H⁺] hesaplanan 325.0995 (C₂₀H₁₈ClO₂), bulunan 325.0967

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, 1H, H-1, J= 16.0 Hz); 7.69 (dd, 1H, H-6', J= 6.6 Hz); 7.53 (dd, 1H, H-5, J= 15.2 Hz); 7.44 (dm, 2H, H-2''/6'', J= 8.0 Hz); 7.41 (overlapped with ArH, 1H, H-3'); 7.35-7.25 (m, 2H, H-4', H-5'); 6.96 (d, 1H, H-7, J= 15.6 Hz); 6.94 (d, 1H, H-2, J= 16.0 Hz); 6.89 (dm, XX' part of AA'XX' system, 2H, H-3''/5'', J= 8.6 Hz); 6.85 (dd, 1H, H-6, J= 15.4, 10.6 Hz); 6.62 (d, 1H, H-4, J= 15.2 Hz); 3.83 (OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.1 (C-3); 160.9 (C-4''); 144.6 (C-1); 142.0 (C-5); 138.5 (C-7); 135.5 (C-1'); 133.5 (C-2'); 131.2 (C-4'); 130.4 (C-6'); 129.1 (C-2''/6''/1''); 128.6 (C-3'); 127.9 (C-6); 127.4 (C-5'); 127.3 (C-2); 125.0 (C-4); 111.6 (C-3''/5''); 55.6 (OCH₃).

(1E,4E,6E)-1-(3-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (57) sentezi



Şekil 41. (1E,4E,6E)-1-(3-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (57) sentezi

(1E,4E,6E)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (40)'ın sentezi için verilen yöntem ile keton (61) ve 3-florobenzaldehit (71) kullanılarak %78 verimle (1E,4E,6E)-1-(3-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (57) sarı renkte katı madde elde edildi. **E.n:** 104-105°C

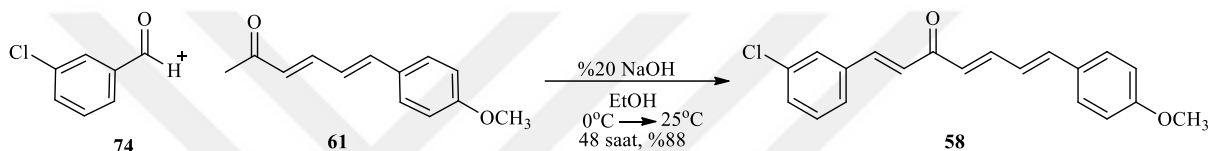
Elementel Analiz: C₂₀H₁₇FO₂. 0.4 H₂O: Hesaplanan: C, 76.13; H, 5.69 Bulunan: C, 76.10; H, 5.73.

HRMS (ESI) [M⁺ H⁺] hesaplanan 309.1290 (C₂₀H₁₈FO₂⁺), bulunan 309.1260

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, 1H, H-1, *J* = 16.0 Hz); 7.44 (dd, 1H, H-5, *J* = 15.2 Hz); 7.35 (dm, 2H, H-2''/H-6'', *J* = 8.8 Hz); 7.31-7.23 (m, AB system, 2H, H-5', H-6'); 7.19 (bd, 1H, H-2', *J* = 8.0 Hz); 6.99 (tt, 1H, H-4', *J* = 7.7 Hz); 6.90 (d, 1H, H-2, *J* = 16.0 Hz); 6.86 (d, 1H, H-7, *J* = 15.4 Hz); 6.81 (dm, H-3''/5'', *J* = 8.8 Hz); 6.75 (dd, 1H, H-6, *J* = 15.4 Hz); 6.46(d, 1H, H-4, *J* = 15.2 Hz); 3.74 (OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.8 (C-3); 163.2 (C-3', *J*_{CF} = 242 Hz); 160.9 (C-4''); 144.6 (C-5); 142.1 (C-7); 141.3 (C-1, *J*_{CF} = 2.2 Hz); 137.5 (C-1', *J*_{CF} = 7.0 Hz); 130.6 (C-5', *J*_{CF} = 8.0 Hz); 129.1 (C-2''/6'' ve C-1''); 128.1 (C-6); 126.7 (C-4); 125.0 (C-2); 124.6 (C-6', *J*_{CF} = 2.3 Hz); 117.3 (C-4', *J*_{CF} = 21 Hz); 114.59 (C-3''/5''); 114.56 (C-2', *J*_{CF} = 21 Hz); 55.6 (OCH₃).

(1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-klorofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (58) sentezi



Şekil 42. (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-klorofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (58) sentezi

(1*E*,4*E*,6*E*)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (40)'ın sentezi için verilen yöntem ile keton (61) ve 3-klorobenzaldehit (74) kullanılarak %88 verimle (1*E*,4*E*,6*E*)-1-(3-klorofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (58) kahverengi katı madde elde edildi. **E.n:** 105-106°C

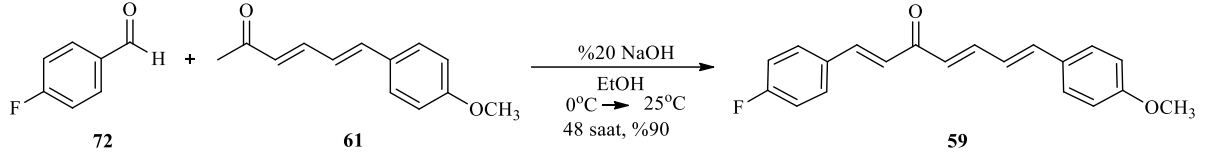
Elementel Analiz: C₂₀H₁₇ClO₂·1.1H₂O: Hesaplanan: C, 69.71; H, 5.62 Bulunan: C, 69.23; H, 5.12.

HRMS (ESI) [M⁺ H⁺] hesaplanan 325.0995 (C₂₀H₁₈ClO₂), bulunan 325.0978

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, 1H, H-1, *J* = 16.0 Hz); 7.57 (bs, 1H, H-2'); 7.53 (dd, 1H, H-5, *J* = 15.2, 11.2 Hz); 7.44 (d, 2H, H-2''/6'', *J* = 8.8 Hz); 7.43-7.27 (m, 3H, H-4'/5'/6'); 7.00 (d, 1H, H-2, *J* = 16.0 Hz); 6.97 (d, 1H, H-7, *J* = 15.2 Hz); 6.90 (d, 2H, H-3''/5'', *J* = 8.8 Hz); 6.84 (dd, H-6, *J* = 15.2, 11.2 Hz); 6.53 (d, H-4, *J* = 15.2 Hz); 3.83 (OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.8 (C-3); 160.9 (C-4''); 144.7 (C-1); 142.2(C-5); 141.2 (C-7); 137.0 (C-1'^a); 136.7 (C-1''^a); 135.1 (C-3'^a); 130.37 (CH); 130.33 (CH); 129.1 (C-2''/6''); 128.06 (CH); 128.03 (CH); 126.8 (C-H); 126.7 (CH); 125.0 (CH); 114.6 (C-3''/5''); 56.0 (OCH₃).

(1E,4E,6E)-1-(4-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (59) sentezi



Şekil 43. (1E,4E,6E)-1-(4-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (59) sentezi

(1E,4E,6E)-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-on (40)'ın sentezi için verilen yöntem ile keton (61) ve 4-florobenzaldehit (72) kullanılarak %90 verimle (1E,4E,6E)-1-(4-florofenil)-7-(4-metoksifenil)hepta-1,4,6-trien-3-on (59) elde edildi. **E.n:** 111-112°C

Elementel Analiz: C₂₀H₁₇FO₂·0.05C₂H₆O·0.45H₂O: Hesaplanan: C, 75.74; H, 5.75
Bulunan: C, 75.70; H, 5.80.

HRMS (ESI) [M + H⁺] hesaplanan 309.1290 (C₂₀H₁₈FO₂⁺), bulunan 309.1257

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, 1H, H-1, *J* = 16.0 Hz); 7.49 (dd, 2H, H-2'/6', *J* = 5.5 Hz); 7.44 (dd, 1H, H-5, *J* = 15.2, 10.6 Hz); 7.35 (dm, 2H, H-2''/6'', *J* = 8.7 Hz); 7.00 (t, 2H, H-3'/5', *J* = 8.6 Hz); 6.87 (d, 1H, H-7, *J* = 15.7 Hz); 6.85 (d, 1H, H-2, *J* = 16.0 Hz); 6.81 (dm, 2H, H-3''/5'', *J* = 8.8 Hz); 6.75 (dd, 1H, H-6, *J* = 15.4 Hz); 6.47 (d, 1H, H-4, *J* = 15.2 Hz); 3.73 (OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.0 (C-3); 164.2 (C-4', *J*_{CF} = 252 Hz); 160.9 (C-4''); 144.3 (C-1); 141.9 (C-5); 141.6 (C-7); 131.4 (C-1', *J*_{CF} = 3.7 Hz); 130.4 (C-2'/6', *J*_{CF} = 8.4 Hz); 129.1 (C-1''); 129.08 (C-2''/6''); 128.1 (C-6); 125.4 (C-2, *J*_{CF} = 2.5 Hz); 125.0 (C-4); 116.3 (C-3'/5', *J*_{CF} = 22 Hz); 114.6 (C-3''/5''); 55.6 (OCH₃).

İlaç Adayı Moleküllerin Genotoksik Özelliklerinin Ames/Salmonella Test Sistemi ile Araştırılması

İnsanlarda görülen çeşitli hastalıkları tedavi etmek veya en azından hastaların yaşam kalitelerini artırmak amacıyla kullanılması hedeflenen yeni aday moleküllerin terapötik bir amaçla kullanılmalarından önce biyolojik ortamdaki etkinliklerinin ve güvenilirliklerinin değerlendirilmesi elzemdir.

- Çeşitli hastalıklara karşı kullanılmakta olan bazı ilaçların belirli genotoksik etkilere sahip oldukları bildirilmiştir.
- Histidin oksotrofu *Salmonella typhimurium* mutant suşlarının kullanıldığı Ames/Salmonella test sistemi, insanda kullanım esnasında oluşabilecek risklerin önceden belirlenerek, bu risklerin en aza indirilmesi yönünde araştırmacılara eşsiz bir araç sunar.

- Günümüzde ilaç adayı olarak geliştirilebilecek kimyasalların potansiyellerini değerlendirmeye yönelik çeşitli *S. typhimurium* test suşları geliştirilmiştir ve uluslararası otoriteler bunlar arasından her üç gen mutasyonu tipini de temsil edecek beş tanesinin seçilerek denemelerin kurgulanmasını önermektedir (ICH, 2012).

Sentezi yapılan maddelerimizin biyogüvenirlik testleri Atatürk üniversitesi moleküler biyoloji anabilim dalı laboratuvarında Dr.Öğr. Üyesi Mehmet Karadayı tarafından yapılmıştır.

Tablo 1. Test Maddelerinin Ames/*Salmonella* ve *E. coli* WP2 Mutajenite Test Sonuçları

Geri Mutasyon Sonucu Oluşan Koloni Sayısı (Ortalama $\pm$ Std. Sapma)						
Test Mad.	Kons. (μ g/petri)	<i>S. typhimurium</i> TA1535	<i>S. typhimurium</i> TA97a	<i>S. typhimurium</i> TA98	<i>S. typhimurium</i> TA100	<i>E. coli</i> WP2uvrA
40	20	26,7 $\pm$ 1,75	41,2 $\pm$ 1,83	17,5 $\pm$ 2,43	35,0 $\pm$ 2,10	32,7 $\pm$ 2,16
	40	28,5 $\pm$ 2,26	29,8 $\pm$ 1,60	16,7 $\pm$ 2,42	36,8 $\pm$ 2,40	33,8 $\pm$ 2,32
	60	27,8 $\pm$ 2,32	41,2 $\pm$ 2,64	16,5 $\pm$ 1,64	38,0 $\pm$ 2,90	34,3 $\pm$ 2,66
	80	28,7 $\pm$ 0,82	28,8 $\pm$ 2,71	17,2 $\pm$ 2,14	37,3 $\pm$ 2,42	33,7 $\pm$ 2,16
	100	28,7 $\pm$ 2,42	39,5 $\pm$ 2,95	17,2 $\pm$ 2,56	36,0 $\pm$ 2,19	33,2 $\pm$ 2,23
41	20	26,3 $\pm$ 1,51	39,2 $\pm$ 1,94	16,7 $\pm$ 2,16	36,5 $\pm$ 3,02	34,0 $\pm$ 2,37
	40	27,0 $\pm$ 0,89	39,5 $\pm$ 1,87	17,2 $\pm$ 2,23	37,0 $\pm$ 2,37	33,8 $\pm$ 3,49
	60	26,8 $\pm$ 2,40	37,8 $\pm$ 2,04	16,2 $\pm$ 2,40	35,7 $\pm$ 2,88	33,7 $\pm$ 3,33
	80	29,7 $\pm$ 1,97	40,0 $\pm$ 2,76	16,7 $\pm$ 1,97	38,3 $\pm$ 1,51	33,3 $\pm$ 2,07
	100	27,2 $\pm$ 1,94	39,3 $\pm$ 2,58	16,3 $\pm$ 2,50	36,5 $\pm$ 2,26	33,2 $\pm$ 1,83
42	20	27,7 $\pm$ 1,75	39,5 $\pm$ 3,89	15,3 $\pm$ 2,42	36,8 $\pm$ 2,40	33,2 $\pm$ 3,19
	40	28,2 $\pm$ 1,94	40,5 $\pm$ 3,39	17,5 $\pm$ 2,43	35,5 $\pm$ 2,59	34,3 $\pm$ 2,88
	60	29,2 $\pm$ 1,47	41,7 $\pm$ 1,97	15,3 $\pm$ 1,03	36,5 $\pm$ 3,02	31,8 $\pm$ 1,94
	80	28,5 $\pm$ 2,43	39,3 $\pm$ 1,37	17,5 $\pm$ 1,05	36,5 $\pm$ 3,21	33,3 $\pm$ 2,42
	100	27,2 $\pm$ 2,32	40,2 $\pm$ 3,54	17,0 $\pm$ 1,79	36,2 $\pm$ 1,94	33,8 $\pm$ 3,19
43	20	28,0 $\pm$ 2,00	38,8 $\pm$ 2,32	17,2 $\pm$ 1,94	35,8 $\pm$ 2,71	34,7 $\pm$ 3,61
	40	28,5 $\pm$ 2,43	40,3 $\pm$ 2,66	17,5 $\pm$ 1,87	35,7 $\pm$ 1,51	33,3 $\pm$ 2,25
	60	27,8 $\pm$ 2,56	39,5 $\pm$ 2,35	15,7 $\pm$ 1,37	37,7 $\pm$ 1,97	33,5 $\pm$ 3,02
	80	28,0 $\pm$ 1,26	41,5 $\pm$ 2,07	16,8 $\pm$ 2,32	35,3 $\pm$ 2,07	32,7 $\pm$ 1,63
	100	27,8 $\pm$ 2,56	41,3 $\pm$ 2,80	17,3 $\pm$ 1,86	36,8 $\pm$ 2,48	31,8 $\pm$ 2,64
44	20	28,3 $\pm$ 1,97	40,0 $\pm$ 2,45	17,3 $\pm$ 2,73	37,7 $\pm$ 1,86	34,8 $\pm$ 3,06
	40	29,2 $\pm$ 1,33	40,5 $\pm$ 3,02	17,5 $\pm$ 1,38	36,7 $\pm$ 3,01	33,5 $\pm$ 2,88
	60	27,8 $\pm$ 2,79	40,8 $\pm$ 2,56	16,2 $\pm$ 2,71	35,7 $\pm$ 1,97	32,8 $\pm$ 2,23
	80	28,7 $\pm$ 1,75	39,8 $\pm$ 3,19	17,8 $\pm$ 2,04	34,8 $\pm$ 2,56	33,3 $\pm$ 3,08
	100	29,2 $\pm$ 2,71	38,7 $\pm$ 2,80	17,7 $\pm$ 2,50	36,3 $\pm$ 2,66	34,5 $\pm$ 1,64
45	20	28,5 $\pm$ 1,64	41,7 $\pm$ 2,34	17,0 $\pm$ 2,97	37,5 $\pm$ 1,05	34,5 $\pm$ 2,43
	40	27,2 $\pm$ 2,14	38,2 $\pm$ 2,14	17,3 $\pm$ 2,66	34,8 $\pm$ 1,60	33,7 $\pm$ 2,42
	60	27,8 $\pm$ 2,04	39,7 $\pm$ 3,72	16,3 $\pm$ 2,16	37,5 $\pm$ 2,59	33,7 $\pm$ 1,97
	80	27,8 $\pm$ 1,83	39,7 $\pm$ 2,34	17,0 $\pm$ 2,53	35,3 $\pm$ 2,42	34,3 $\pm$ 2,80
	100	26,0 $\pm$ 1,26	39,0 $\pm$ 3,10	17,7 $\pm$ 1,51	37,0 $\pm$ 1,67	33,0 $\pm$ 1,79

Tablo 1. (devamı)

46	20	$28,3 \pm 1,97$	$40,3 \pm 2,66$	$15,8 \pm 2,40$	$36,3 \pm 2,42$	$33,8 \pm 2,32$
	40	$27,3 \pm 2,66$	$40,2 \pm 2,32$	$17,5 \pm 2,07$	$37,8 \pm 2,40$	$33,2 \pm 2,99$
	60	$29,0 \pm 2,45$	$40,7 \pm 2,66$	$16,7 \pm 1,75$	$36,3 \pm 2,66$	$34,8 \pm 1,94$
	80	$28,2 \pm 1,94$	$40,5 \pm 2,59$	$18,5 \pm 1,64$	$37,8 \pm 2,14$	$32,2 \pm 2,04$
	100	$28,2 \pm 2,32$	$41,8 \pm 1,83$	$16,5 \pm 1,05$	$37,2 \pm 2,04$	$32,7 \pm 2,66$
47	20	$28,3 \pm 2,80$	$40,5 \pm 2,59$	$17,3 \pm 2,16$	$35,0 \pm 0,89$	$32,5 \pm 1,64$
	40	$27,8 \pm 2,32$	$40,7 \pm 1,21$	$15,8 \pm 1,94$	$36,7 \pm 2,34$	$32,3 \pm 1,75$
	60	$27,7 \pm 1,97$	$38,5 \pm 2,17$	$16,3 \pm 2,07$	$36,8 \pm 1,60$	$33,7 \pm 2,73$
	80	$28,5 \pm 2,35$	$40,2 \pm 2,64$	$16,0 \pm 1,67$	$36,7 \pm 1,37$	$34,5 \pm 2,88$
	100	$28,7 \pm 1,21$	$39,3 \pm 2,25$	$16,8 \pm 2,14$	$37,5 \pm 2,74$	$32,3 \pm 1,63$
48	20	$27,7 \pm 1,63$	$40,5 \pm 2,26$	$17,5 \pm 1,64$	$37,2 \pm 1,94$	$31,8 \pm 1,60$
	40	$27,8 \pm 1,72$	$41,0 \pm 2,68$	$16,8 \pm 2,23$	$36,2 \pm 1,72$	$34,3 \pm 2,16$
	60	$26,8 \pm 1,47$	$40,7 \pm 3,08$	$17,5 \pm 2,17$	$35,7 \pm 2,25$	$35,8 \pm 1,17$
	80	$27,8 \pm 2,04$	$39,8 \pm 2,79$	$18,5 \pm 1,87$	$37,3 \pm 1,97$	$33,0 \pm 1,79$
	100	$28,7 \pm 1,51$	$39,3 \pm 2,42$	$15,7 \pm 1,21$	$36,7 \pm 2,73$	$33,7 \pm 2,16$
49	20	$28,2 \pm 1,83$	$38,3 \pm 1,51$	$17,3 \pm 2,34$	$36,7 \pm 2,66$	$33,5 \pm 2,51$
	40	$27,5 \pm 2,35$	$37,0 \pm 1,26$	$17,2 \pm 2,32$	$37,7 \pm 2,25$	$33,7 \pm 1,37$
	60	$29,3 \pm 1,51$	$41,2 \pm 2,14$	$17,0 \pm 2,00$	$35,8 \pm 2,40$	$33,8 \pm 1,47$
	80	$28,5 \pm 1,97$	$40,0 \pm 3,22$	$17,0 \pm 2,37$	$37,0 \pm 2,61$	$34,0 \pm 2,28$
	100	$26,7 \pm 2,25$	$41,7 \pm 2,94$	$17,7 \pm 2,25$	$36,0 \pm 3,03$	$35,0 \pm 1,67$
50	20	$26,8 \pm 2,32$	$40,5 \pm 1,64$	$16,7 \pm 2,34$	$36,8 \pm 3,13$	$33,7 \pm 1,63$
	40	$28,8 \pm 2,32$	$41,2 \pm 1,60$	$17,5 \pm 2,17$	$36,2 \pm 3,49$	$32,0 \pm 1,67$
	60	$27,5 \pm 1,38$	$41,3 \pm 1,97$	$17,7 \pm 1,21$	$37,8 \pm 2,40$	$36,0 \pm 1,26$
	80	$28,7 \pm 1,86$	$39,2 \pm 2,79$	$16,3 \pm 2,58$	$35,8 \pm 1,94$	$32,2 \pm 1,17$
	100	$29,3 \pm 1,86$	$39,8 \pm 3,06$	$17,0 \pm 2,53$	$36,2 \pm 2,64$	$32,8 \pm 3,31$
51	20	$28,5 \pm 1,87$	$40,8 \pm 3,13$	$16,8 \pm 2,14$	$37,5 \pm 2,59$	$32,5 \pm 2,88$
	40	$29,7 \pm 0,82$	$42,0 \pm 2,28$	$17,5 \pm 1,76$	$35,8 \pm 2,04$	$34,7 \pm 2,94$
	60	$28,5 \pm 1,64$	$39,2 \pm 2,64$	$18,3 \pm 1,97$	$36,3 \pm 2,16$	$33,8 \pm 2,64$
	80	$27,8 \pm 2,56$	$40,8 \pm 2,71$	$16,2 \pm 1,17$	$36,5 \pm 2,95$	$32,0 \pm 1,26$
	100	$29,7 \pm 2,34$	$39,8 \pm 2,79$	$15,5 \pm 1,64$	$37,0 \pm 1,79$	$33,8 \pm 2,23$
52	20	$28,8 \pm 1,47$	$40,8 \pm 2,14$	$17,2 \pm 2,32$	$37,3 \pm 2,34$	$34,3 \pm 2,16$
	40	$27,0 \pm 0,89$	$40,3 \pm 3,14$	$18,2 \pm 1,47$	$36,2 \pm 2,23$	$33,3 \pm 2,07$
	60	$29,2 \pm 1,47$	$40,0 \pm 3,03$	$17,2 \pm 1,47$	$37,3 \pm 2,16$	$33,8 \pm 2,79$
	80	$26,2 \pm 1,47$	$40,0 \pm 2,76$	$17,3 \pm 2,34$	$36,7 \pm 2,42$	$33,0 \pm 3,29$
	100	$28,8 \pm 2,14$	$39,3 \pm 2,73$	$17,0 \pm 1,79$	$36,3 \pm 1,21$	$34,2 \pm 2,14$
53	20	$28,7 \pm 1,21$	$41,5 \pm 2,26$	$17,0 \pm 2,37$	$37,2 \pm 2,04$	$32,8 \pm 1,33$
	40	$27,8 \pm 2,14$	$41,5 \pm 2,17$	$18,0 \pm 2,28$	$36,5 \pm 1,87$	$34,7 \pm 2,34$
	60	$28,5 \pm 2,81$	$39,5 \pm 1,64$	$18,3 \pm 1,86$	$36,2 \pm 1,60$	$32,0 \pm 2,28$
	80	$29,0 \pm 2,00$	$41,5 \pm 2,74$	$17,3 \pm 2,58$	$37,0 \pm 2,10$	$31,7 \pm 1,97$
	100	$28,5 \pm 1,87$	$41,5 \pm 2,88$	$16,5 \pm 2,07$	$37,0 \pm 2,19$	$33,0 \pm 2,19$
54	20	$27,8 \pm 2,14$	$40,2 \pm 2,79$	$17,3 \pm 1,86$	$37,2 \pm 1,60$	$34,7 \pm 2,42$
	40	$27,0 \pm 2,00$	$41,0 \pm 2,53$	$15,8 \pm 2,04$	$35,0 \pm 2,61$	$33,8 \pm 1,72$
	60	$29,0 \pm 2,00$	$40,2 \pm 2,14$	$17,0 \pm 1,67$	$37,8 \pm 2,04$	$33,7 \pm 2,34$
	80	$26,7 \pm 1,21$	$40,8 \pm 2,86$	$17,5 \pm 1,38$	$37,0 \pm 2,10$	$34,3 \pm 2,88$
	100	$29,0 \pm 1,79$	$40,5 \pm 3,27$	$16,7 \pm 2,07$	$37,5 \pm 1,05$	$32,8 \pm 2,86$

Tablo 1. (devamı)

55	20	28,0 ± 2,19	42,0 ± 2,10	17,2 ± 2,56	36,0 ± 2,76	33,0 ± 3,16
	40	28,5 ± 1,76	40,2 ± 3,60	17,3 ± 1,75	36,5 ± 2,26	33,5 ± 2,59
	60	28,8 ± 2,40	38,5 ± 2,26	16,7 ± 2,50	37,2 ± 3,97	32,0 ± 2,28
	80	28,8 ± 1,72	40,0 ± 3,03	17,5 ± 1,76	36,0 ± 2,37	33,0 ± 2,83
	100	27,8 ± 2,40	38,2 ± 1,60	16,7 ± 2,16	36,2 ± 3,19	31,2 ± 1,17
56	20	27,0 ± 2,45	40,5 ± 2,43	16,3 ± 2,07	36,2 ± 1,94	34,7 ± 2,73
	40	28,3 ± 2,16	39,3 ± 2,64	16,5 ± 1,38	37,0 ± 1,90	34,0 ± 1,26
	60	28,0 ± 2,53	40,5 ± 2,43	17,8 ± 2,04	36,0 ± 1,55	32,8 ± 2,93
	80	28,5 ± 1,76	42,5 ± 1,22	16,2 ± 1,17	37,7 ± 2,73	33,3 ± 1,97
	100	27,7 ± 1,97	39,3 ± 2,66	17,7 ± 2,42	36,8 ± 2,48	33,5 ± 2,43
57	20	28,3 ± 1,21	39,8 ± 2,64	16,2 ± 2,14	37,0 ± 2,90	32,5 ± 2,88
	40	28,7 ± 1,75	41,0 ± 1,90	17,0 ± 2,28	38,0 ± 2,68	33,7 ± 2,42
	60	27,3 ± 1,37	40,3 ± 2,88	18,2 ± 1,72	37,0 ± 2,00	34,3 ± 2,88
	80	27,8 ± 2,71	40,5 ± 2,35	18,2 ± 2,14	36,3 ± 2,58	32,3 ± 2,58
	100	29,0 ± 2,19	39,8 ± 1,17	16,7 ± 2,16	34,8 ± 1,17	33,8 ± 2,56
58	20	27,5 ± 2,26	39,0 ± 2,97	15,7 ± 1,21	35,8 ± 2,04	34,2 ± 2,71
	40	27,7 ± 2,42	39,5 ± 3,08	17,2 ± 2,48	36,2 ± 1,47	35,2 ± 2,14
	60	28,0 ± 2,53	38,7 ± 2,94	17,3 ± 1,75	36,8 ± 2,32	35,5 ± 1,38
	80	28,3 ± 2,42	41,0 ± 2,53	16,2 ± 1,47	36,0 ± 2,19	33,3 ± 1,75
	100	27,0 ± 2,10	40,5 ± 1,52	18,2 ± 2,23	36,3 ± 2,50	32,7 ± 2,42
59	20	28,5 ± 1,97	40,3 ± 1,37	18,2 ± 1,94	38,3 ± 0,82	33,0 ± 1,67
	40	28,7 ± 1,63	39,5 ± 3,08	16,2 ± 1,17	35,2 ± 2,48	35,2 ± 2,40
	60	26,7 ± 1,63	39,3 ± 2,50	17,2 ± 1,47	38,2 ± 1,33	34,0 ± 2,76
	80	27,8 ± 2,40	40,2 ± 2,86	17,0 ± 2,68	35,7 ± 2,16	33,0 ± 2,45
	100	27,0 ± 2,76	39,5 ± 2,74	16,5 ± 1,97	37,8 ± 1,94	32,8 ± 2,48
Pozitif	NaN ₃					
Kont.	9-AA	356,0 ± 11,59	525,0 ± 9,96	249,5 ± 9,42	614,5 ± 12,49	433,2 ± 9,62
	4-NPD					
	MNNG					
Negatif	DMSO					
Kont.	(100 µl)	28,3 ± 1,63	39,8 ± 2,32	16,8 ± 1,83	37,8 ± 1,94	33,5 ± 2,51

Ames/*Salmonella* ve *E. coli* WP2 test sistemlerinde sonuçların değerlendirilmesi için test gruplarındaki geri mutasyon sonucu oluşan koloni sayısı ile negatif kontrol grubundaki koloni sayısının karşılaştırılması esas teşkil etmektedir. Buna göre, bir test bileşiğinin genotoksik açıdan şüpheli sayılabilmesi için test suşunda geri mutasyon sonucu oluşturduğu koloni sayısının aynı suşun negatif kontrolünde gözlenen koloni sayısından en az iki kat fazla olması ve bu oranın test bileşiğinin uygulama konsantrasyonuna bağlı olarak artması gerekmektedir (Mortelmans and Riccio 2000; Mortelmans and Zeiger 2000).

Bu bilgiler ışığında Tablo 1.'de sunulan veriler değerlendirildiğinde test bileşiklerinin çözücüsü olan DMSO'nun genotoksisite denemelerinde negatif kontrol olarak kullanıldığı ve

bu grup için test suşlarında geri dönen koloni sayılarının $16,8 \pm 1,83$ (*S. typhimurium* TA98) ile $39,8 \pm 2,32$ (*S. typhimurium* TA100) arasında değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir.

Öte yandan model genotoksik ajanlar olan sodyum azid (NaN_3), 9-aminoakridin, 4-nitro-o-fenilendiamin (4-NPD) ve N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) kullanılarak pozitif kontrol grupları hazırlanmış ve test suşlarının genotoksik ajanlara karşı olan duyarlılıkları doğrulanmıştır. Bu açıdan pozitif kontrol gruplarında geri mutasyon sonucu oluşan koloni sayılarının $249,5 \pm 9,42$ (*S. typhimurium* TA98) ile $614,5 \pm 12,49$ (*S. typhimurium* TA100) arasında değişkenlik gösterdiği kaydedilmiştir.

Genotoksisite denemelerine konu olan ilaç adayı maddelerin ise uluslararası literatür ve yönergeler esas alınarak beş farklı konsantrasyonu (20-100 $\mu\text{g}/\text{petri}$) üç temel gen mutasyonunu temsil eden bakteriyel suşlar için (*E. coli* WP2uvrA, *S. typhimurium* TA100 ve *S. typhimurium* TA1535: Baz değişimi nokta mutasyonu; *S. typhimurium* TA97a: +1 insersiyon ve *S. typhimurium* TA98: -1 delesyon) ayrı ayrı test edilmiştir. Buna göre ilaç adayı test maddelerinin hiç birinin test edilen konsantrasyonlarda geri dönen koloni oluşturma potansiyeli açısından negatif kontrole kıyasla 2 katın üstünde artışa sebep olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak sentezlenen 20 ilaç adayı madde ile yapılan genotoksisite denemeleri neticesinde test bileşiklerinin tamamının 100 μg uygulama konsantrasyonuna kadar baz değişimi nokta mutasyonu, insersiyon ve delesyon tipi gen mutasyonlarına sebep olmadığı belirlenmiştir. Bu veriler, aday maddelerin gen mutasyonlarına sebep olma açısından biyogüvenilirlikleri yüksek kıymetli moleküller olduğuna ve gelecekte yapılacak ilaç geliştirme çalışmaları için taşıdıkları yüksek kullanım potansiyeline işaret etmektedir.

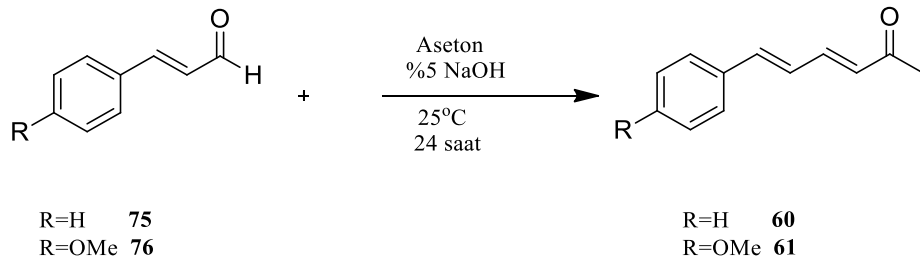
SONUÇ ve ÖNERİLER

Diarilheptanoidler, ArC_7Ar yapısında 2 aril grubunun yedili karbon zincirinin 1 ve 7 numaralı karbonlarına bağlandığı doğal ürünlerdir. Diarilheptanoid bileşiklerinin ilk örneği olan kurkumin; birçok biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle yeni bir araştırma alanı oluşturmuştur. Araştırmalar sonucunda kurkumin yapısı üzerinde modifikasyonlarla çok daha aktif sentetik diarilheptanoid veya analogu bileşikler sentezlenmiştir.

Bu çalışmada çok önemli biyoaktivitelere sahip olan doğal ürünler **36** ve **37** bileşiklerinin C_7 zinciri olan 1,7-diaril-1,4,6-heptatrien-3-on yapısı sabit tutularak fenil grupları üzerinden yapıların modifiye edildiği yeni diarilheptanoid bileşiklerinin etkin bir şekilde sentezlenmesine yönelik bir sentez stratejisi geliştirildi.

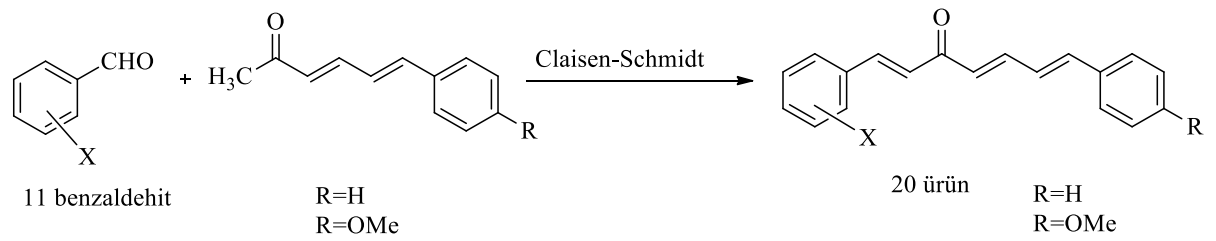
1,7-diaril-1,4,6-heptatrien-3-on bileşiklerinin yeni türevlerinin sentezlenmesine yönelik (6+1) stratejisine dayalı yeni ve etkin bir yöntem geliştirilerek 20 yeni türev bileşik sentezlendi ve yapıları aydınlatıldı. Tepkimenin sinnemaldehitler ve benzaldehitlerden çıktığında 2 adımda gerçekleştirilebilmesi, verimin yanısıra önem arz etmektedir.

Diarilheptanoid bileşiklerinin sentezi için 6-fenilhekzadienon yapısındaki iki farklı çıkış bileşiğini sentezlemek için ilk olarak sinnemaldehit ve 4-metoksissinnemaldehit'in aseton ile %5'lik NaOH varlığında reaksiyonu sonucunda (3*E*,5*E*)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (**60**) ve (3*E*,5*E*)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (**61**) nolu bileşikler yüksek verimlerle elde edildi.



Şekil 44. 6-fenilhekza-2-on **60** ve **61**'in sentezi

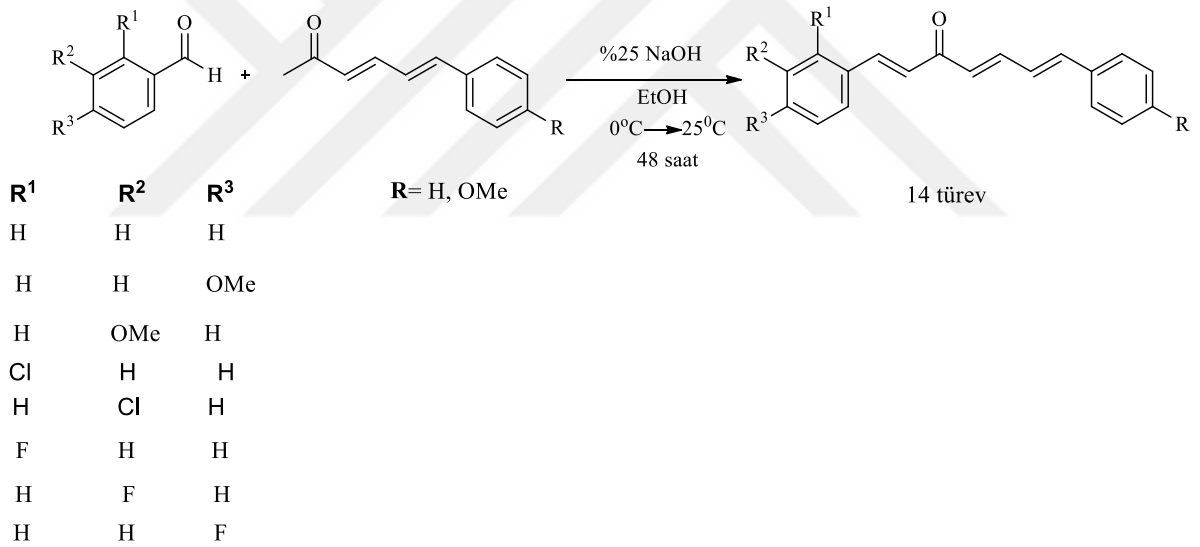
Sentezlenen (3*E*,5*E*)-6-fenilhekza-3,5-dien-2-on (**60**) ve (3*E*,5*E*)-6-(4-metoksifenil)hekza-3,5-dien-2-on (**61**) ketonları 11 farklı benzaldehit türevi kondenzasyon reaksiyonuna tabi tutularak diarilheptanoid türevlerinin sentezi (6+1) stratejisine dayalı olarak başarılı şekilde gerçekleştirildi.



X= H
2-F
3-F
4-F
2-Cl
3-Cl
4-OH, 3OMe
4-OMe, 3-OH
4-OH
3-OMe
4-OMe

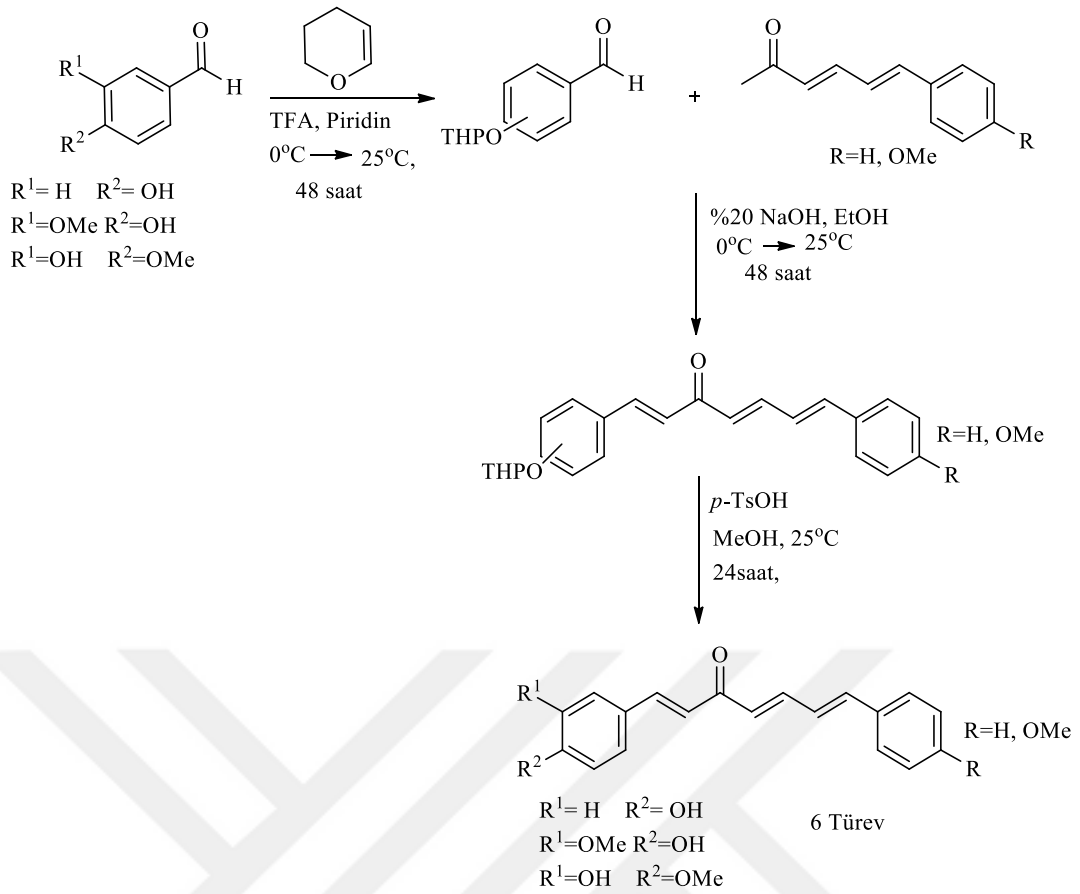
Şekil 45. 6+1 Sentez yöntemi

Benzaldehit türevlerinden fonksiyonel grubunda –OH olmayanlar, 6-fenilhekza-2-on ketonlarıyla Claisen-Schmidt reaksiyonuyla tek basamakta ve yüksek verimlerle sentezlendi.



Şekil 46. Sentezlenen yeni nesil diarilheptanoidler I

Benzaldehit türevlerinden yapısında –OH fonksiyonel grubu olanlar ise (i) grup koruma (ii) kondenzasyon, ve (iii) koruyucu grubun uzaklaştırılması yoluyla üç adımda sentezlendi.



Şekil 47. Grup koruma ile yapılan sentezler

Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapıları, ^1H , ^{13}C ve HRMS yardımıyla aydınlatılmış olup literatüre yirmi yeni diarilheptanoid bileşiği kazandırıldı. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin farklı biyoaktivitelerinin incelenmesi ile bazı moleküllerin ilaç adayı olabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abas, F., Lajis, N.H., Shaari, K., Israf, D.A., Stanslas, J., Yusuf, U.K., Raof, S.M., 2005. A labdane diterpene glucoside from the rhizomes of curcuma mangga. *J. Nat. Prod.*, 68, 1090-1093.
- Adams, B.K., Cai, J., Armstrong, J., Herold, M., Lu, Y.J., Sun, A., 2005. EF24, a novel synthetic curcumin analog, induces apoptosis in cancer cells via a redox-dependent mechanism. *Anticancer Drugs.*, 16, 75-263.
- Adams, B.K., Ferstl, E.M., Davis, M.C., Herold, M., Kurtkaya, S., Camalier, R.F., 2004. Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogs as anticancer and anti-angiogenesis agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 3871-83.
- Araujo, C. A. C., Alegrio, L. V., Gomes, D. C. F., Lima, M. E. F., Gomes-Cardoso, L., Leon, L. L., 1999. Studies on the effectiveness of diarylheptanoid derivatives against *Leishmania amazonensis*. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 94, 791-794.
- Armarego, W. L. F., Christina, L. L. C., 2013. Purification of laboratory chemicals. 7th ed. Elsevier, Amsterdam.
- Ayala, A., Munoz, M.F., Arguelles, S. 2014. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2014, 360438.
- Asakawa, Y., Genjida, Y., Hayashi, S., Matsuura, T., 1969. A new ketol from *Alunus Firma Sieb. Et. Zucc.* (Betulaceae). *Tetrahedron Lett.*, 38, 3235-3237.
- Balaji, S. and Chempakam, B., 2010. Toxicity prediction of compounds from turmeric (*Curcuma longa* L). *Food Chem. Toxicol.*, 48, 2951-2959.
- Biological functions of nitric oxide.
https://en.wikipedia.org/wiki/Biological_functions_of_nitric_oxide . 07.08.2023
- Chan, M. M.Y., Ho, C.T., Huang, H.I., 1995. Effects of three dietary phytochemicals from tea, rosemary and turmeric on inflammation-induced nitrite production. *Cancer Lett.*, 96, 23-29.
- Chan, M. M.Y., Huang, H.I., Fenton, M. R., Fong, D., 1998. In vivo inhibition of nitric oxide synthase gene expression by curcumin, a cancer preventive natural product with anti-inflammatory properties. *Biochem. Pharmacol.*, 55, 1955-1962.
- Changtam, C., Hongmanee, P., Suksamrarn, A., 2010. Isoxazole analogs of curcuminoids with highly potent multidrug-resistant antimycobacterial activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 4446-4457.
- Changtam, C., Koning, H., Ibrahim, H., Sajid, M., Gould, M., Suksamrarn, A., 2010. Curcuminoid analogs with potent activity against *Trypanosoma* and *Leishmania* species. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 941-956.
- Cheng, A. and Dixon, S.L., 2003. In silico models for the prediction of dose-dependent human hepatotoxicity. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 17, 811-823.
- Claeson, P., Tuchinda, P., Reutrakul, V., 1994. Naturally occurring 1,7-diarylheptanoids. *J. Indian Chem. Soc.*, 71, 509-521.

- Chuprajob, T., Changtam, C., Chockchaisiri, R., Chunglok, W., Sornkaew, N., Suksamrarn, A. 2014. Synthesis, cytotoxicity against human oral cancer KB cells and structure–activity relationship studies of trienone analogues of curcuminoids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 2839–2844.
- Da, S.J., Li, Y., Huang, C.S., Li, X.H., Li, Y. L., 1997. Synthetic studies on diarylheptanoids. Syntheses of 1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1,4,6-heptatriene-3-one and acetogenin G. *Chinese Chem. Lett.*, 8 (4), 291-292.
- De Clercq, E., 2000. Current lead natural products for the chemotherapy of human immunodeficiency virüs (HIV) infection. *Med. Res. Rev.*, 20, 323-349.
- Dixon, S.L. and Villar, H.O., 1999. Investigation of classification methods for the prediction of activity in diverse chemical libraries. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 13, 533-545.
- Dong, H., Chen, S.X., Xu, H.X., Kadota, S., Namba, T., 1998. A new antiplatelet diarylheptanoid from *Alpinia blepharocalyx*. *J. Nat. Prod.*, 61, 142-144.
- Du, Z., Li, M., Bai, X., Zhang, H., Li, Z., Xie, Y., Wang, Y., Xu, Y., 2019. Skin care compound, and its preparation method and application in preparing skin care product. China, CN110105185 A 2019-08-09.
- Fan, G.J., Kang, Y.H., Han, Y.N., Han, B.H., 2007. Platelet-activating factor (PAF) receptor binding antagonists from *Alpinia officinarum*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 6720-6722.
- Florian, S., Dharmalingam, S., Shrikant, A., Subhash, P., Gerrit, B., Rainer, S., Bernhard, B., 2018. Halogenated bis(methoxybenzylidene)-4-piperidone curcuminoids with improved anticancer activity. *Chem. Med. Chem.*, 13, 1115–1123.
- Grinberg, L. N., Shalev, O., Tønnesen, H. H., Rachmilewitz, E. A., 1996. Studies on curcumin and curcuminoids: XXVI. Antioxidant effects of curcumin on the red blood cell membrane. *Int. J. Pharm.*, 132, 251-257.
- He, Y., Li, W., Hu, G., Sun, H., Kong, Q., 2018. Bioactivities of EF24, a novel curcumin analog: a review. *Front. Oncol.*, 8, 614-622.
- Hikino, H., Kiso, Y., Kato, N., Hamada, Y., Shioiri, T., Aiyama, R., Itokawa, H., Kiuchi, F., Sankawa, U., 1985. Antihepatotoxic actions of gingerols and diarylheptanoids. *J. Ethnopharmacol.*, 14, 31-39.
- Huong, L.T., Thu, P.A., Dao, P.T., Huong, D.T.M., Cuong, P.V., Dang, N.H., 2021. Anti-inflammatory properties of Longifuran A, a new benzofuran from the stems of *Amoum longiligulare*. *Chem. Biodivers.*, 12-18.
- ICH. “S2(R1) Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use”. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/s2r1-genotoxicity-testing-and-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use>.
- Inano, H., Onoda, M., Inafuku, N., Kubota, M., Kamada, Y., Osawa, T., Kobayashi, H., Wakabayashi, K., 2000. Potent preventive action of curcumin on radiation-induced initiation of mammary tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis*, 21, 1835-1841.
- Jang, M.K., Sohn, D.H., Ryu, J., 2001. A curcuminoid and sesquiterpenes as inhibitors of macrophage TNF- α release from curcuma zedoaria. *Planta Med.*, 67, 550-552.
- Jasper 2.0. <http://www.yorku.ca/pgpotvin/public/Jasper/jasper2.htm> 27.07.2023
- Jansakun, C., Chulrik, W., Chaichompoo, W., Yotmanee, P., Lehboon, K., Chunglok, W., Sattayakhom, A., Hiransai, P., Kamdee, K., Utaipan, T., Suksamrarn, A., Chunglok, W., 2021. 1,7-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-one alleviates

- lipopolysaccharide-induced inflammation by targeting NF- κ B translocation in murine macrophages and it interacts with MD2 in silico. *Mol. Med. Reports*, 23, 209-218.
- Jiang, J.L., Jin, X.L., Zhang, H., Su, X., Qiao, B., Yuan, Y.J., 2012. Identification of antitumor constituents in curcuminoids from *Curcuma longa* L. based on the composition–activity relationship. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 70, 664- 670.
- Kaneda, N., Kinghorn, A.D., Farnsworth, N.R., Tuchinda, P., Udchachon, J., Santisuki, T., Reutrakul, V., 1990. Two diarylheptanoids and a lignan from *Casuarina junghuhniana*. *Phytochemistry*, 29, 3366-3368.
- Karadayı, M., 2010. *Origanum vulgare* L. ssp. *vulgare*'den elde edilen bazı etken maddelerin Ames/*Salmonella* ve *E. coli* WP2 test sistemleri ile mutajen ve antimutajen özelliklerinin belirlenmesi. Y. Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Kruangtip, O., Chootip, K., Temkitthawon, P., Changwichit, K., Chuprajob, T., Changtam, C., Suksamrarn, A., Khorana, N., Scholfield, C., Ingkaninan, K., 2014. Curcumin analogues inhibit phosphodiesterase-5 and dilate rat pulmonary arteries. *J. Pharm. Pharmacol.*, 67, 87-95.
- Lee, H.J., Kim, J.S., Ryu, J.H., 2006. Suppression of inducible nitric oxide synthase expression by diarylheptanoids from *Alpinia officinarum*. *Planta Med.*, 72, 68-71.
- Liang, G., Shao, L., Wang, Y., Zhao, C., Chu, Y., Xiao, J., Zhao, Y., Li, X., Yang, S., 2009. Exploration and synthesis of curcumin analogues with improved structural stability both in vitro and in vivo as cytotoxic agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 2623-2631.
- Li, C., Lu, W., Lu, B., Li, W., Xie, X., Zhang, Z., 2019. Ru-catalyzed chemo- and enantioselective hydrogenation of 2,4-pentadien-1-ones: Synthesis of Chiral 2,4-Pentadien-1-ols. *J. Org. Chem.*, 84, 16086-16094.
- Maheshwari, R. K., Singh, A. K., Gaddipatti, J., Srimal, R. C., 2006. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci.*, 78, 2081-2087.
- Malterud, K.E., Anthonsen, T., Hjortas, J., 1976. 14-Oxa-[7.1]-metapara-cyclophanes from *Myrica gale* L., A new class of natural products. *Tetrahedron Lett.*, 35, 3069-3072.
- Mazumder, A., Neamati, N., Sunder, S., Schulz, J., Pertz, H., Eich, E., Pommier, Y., 1997. Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action. *J. Med. Chem.*, 40, 3057-3063.
- Mazumder, A., Raghavan, K., Weinstein, J., Kohn, K. W., Pommier, Y., 1995. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. *Biochem. Pharmacol.*, 49, 1165-1170.
- Mohamad, H., Lajis, N.H., Abas, F., Ali, A.M., Sukari, M.A., Kikuzaki, H., Nakatani, N., 2005. Antioxidative constituents of *Etlingera elatior*. *J. Nat. Prod.*, 68, 285-288.
- Mortelmans, K. and Zeiger, E., 2000. The Ames *Salmonella*/microsome mutagenicity assay. *Mutat. Res.*, 455, 29–60.
- Mortelmans, K. and Riccio, E.S., 2000. The bacterial tryptophan reverse mutation assay with *Escherichia coli* WP2. *Mutat. Res.*, 455, 61-69.
- Nagai, M., Kubo, M., Fujita, M., Inoue, T., Matsuo, M., 1976. Acerogenin A, a novel cyclic diarylheptanoid. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 10, 338-339.
- Nakayama, R., Tamura, Y., Yamanaka, H., Kikuzaki, H., Nakatani, N., 1993. Two curcuminoid pigments from *Curcuma domestica*. *Phytochemistry*, 33, 501-502.

- Nuamsee, K., Chuprajob, T., Pabuprapap, W., Jintaridth, P., Munkongdee, T., Phannasi, P., Vadolas, J., Chaichompoo, P., Suksamrarn, A., Svasti, S., 2021. Trienone analogs of curcuminoids induce fetal hemoglobin synthesis via demethylation at γ -globin gene promoter. *Sci. Reports*, 1 (11), 8552-8561.
- Ohtsu, H., Xiao, Z., Ishida, J., Nagai, M., Wang, H.K., Itokawa, H., Su, C.Y., Shih, C., Chiang, T., Chang, E., Lee, Y. F., Tsai, M.Y., Chang, C., Lee, K.H., 2002. Antitumor agents. 217. Curcumin analogues as novel androgen receptor antagonists with potential as anti-prostate cancer agents. *J. Med. Chem.*, 45, 5037-5042.
- Pan, M.H., Lin-Shiau, S.Y., Lin, J.K. 2000. Comparative studies on the suppression of nitric oxide synthase by curcumin and its hydrogenated metabolites through down-regulation of I κ B kinase and NF κ B activation in macrophages. *Biochem. Pharmacol.*, 60, 1665-1676.
- Park, S.Y., and Kim, D.S., 2002. Discovery of natural products from *Curcuma longa* that protect cells from beta-amyloid insult: A drug discovery effort against Alzheimer's disease. *J. Nat. Prod.*, 65, 1227-1231.
- Patel, S., Bandi, S., Gunda, S.K., Shaik, M., 2019. Analysis of tubulin beta-4a chain role in cerebral atrophy: an in silico study. *Life Sci. Inform. Pub.*, 5 (2), 448-461.
- Powers, C.N., and Setzer, W.N., 2016. An in-silico investigation of phytochemicals as antiviral agents against dengue fever. *Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening*, 19, 516-536.
- Ruby, A. J., Kuttan, G., Babu, K. D., Rajasekharan, K. N., Kuttan, R, 1995. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett.*, 94, 79-83.
- Sharma, R.A., Gescher, A.J., Steward, W.P., 2005. Curcumin: The story so far. *Eur. J. Cancer*, 41, 1955-1968.
- Shin, D., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K., 2002. Antiemetic principles of *Alpinia officinarum*. *J. Nat. Prod.*, 65, 1315-1318.
- Shin, J.E., Han, M.J., Song, M.C., Baek, N.I., Kim, D.H., 2004. 5-Hydroxy-7-(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-heptanone: A pancreatic lipase inhibitor isolated from *Alpinia officinarum*. *Biol. Pharm. Bull.*, 27, 138-140.
- Scientific Instrument Services (SIS). <https://www.sisweb.com/referenc/tools/exactmass.htm> 29.07.2023.
- Skoupa, N., Dolezel, P., Ruzickova, E., Mlejnek, P., 2017. Apoptosis induced by the curcumin analogue EF-24 is neither mediated by oxidative stress-related mechanisms nor affected by expression of main drug transporters ABCB1 and ABCG2 in human leukemia cells. *Int J Mol Sci.*, 18, 2289.
- Srivilai, J., Rabgay, K., Khorana, N., Waranuch, N., Nuengchamnong, N., Wisutiprot, W., Chuprajob, T., Changtam, C., Suksamrarn, A., Chavasiri, W., Sornkaew, N., Ingkaninan, K., 2017. Anti-androgenic curcumin analogues as steroid 5- α reductase inhibitors. *Med. Chem. Res.*, 26, 1550-1556.
- Thapliyal, R., Maru, G. B., 2001. Inhibition of cytochrome P450 isozymes by curcumins in vitro and in vivo. *Food Chem. Toxicol.*, 39, 541-547.
- Tumor necrosis factor. https://en.wikipedia.org/wiki/Tumor_necrosis_factor . 07.08.2023
- Utaipan, T., Boonyanuphong, P., Chuprajob, T., Suksamrarn, A., Chunglok, W., 2020. A trienone analog of curcumin, 1,7-bis (3-hydroxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-one, possesses ROS- and caspase-mediated apoptosis in human oral squamous cell carcinoma cells in vitro. *Appl. Biol. Chem.*, 63 (7), 1-11.

- Wang, Z. 2010. Claisen-Schmidt Condensation. in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* pp. 660- 664. doi:10.1002/9780470638859.conrr145
- Wang, Z., Chen, G., Chen, L., Liu, X., Fu, W., Zhang, Y., Li, C., Liang, G., Cai, Y., 2015. Insights into the binding mode of curcumin to MD-2: Studies from molecular docking, molecular dynamics simulations and experimental assessments. *Mol. Biosyst.* 11, 1933-1938.
- Venkatraman, G., Mishra, A.K., Thombare, P.S., Sabata, B.K., 1993. Diarylheptanoids from *Garuga Pinnata*. *Phytochemistry*, 33, 1221-1225.
- Wegener G., Volke V. 2010. Nitric Oxide Synthase Inhibitors as Antidepressants. *Pharmaceuticals (Basel)*, 3(1): 273–299.
- Wong, V., Lerner. E. 2015. Nitric oxide inhibition strategies. *Future Sci OA*, 1(1): FSO35.
- Yang, M.H., Yoon, K.D., Chin, Y., Park, J.H., Kim, J., 2009. Phenolic compounds with radical scavenging and cyclooxygenase-2 (cox-2) inhibitory activities from *Dioscorea opposita*. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 2689–2694.
- Yang, M.H., Chin, Y., Chae, H., Yoon, K.D., Kim, J., 2014. Anti-adipogenic constituents from *dioscorea opposita* in 3T3-L1 cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 37 (10), 1683–1688.
- Yao, H., Zhou, G.X., Wu, Q., Lei, G.Q., Chen, D.F., Chen, J.K., Zhou, T.S., 2007. Mistletoenone, a novel antioxidative diarylheptanoid from the branches and leaves of *Viscum coloratum*. *Molecules*, 12, 312-317.
- Yasue, M., , 1965. Wood extractives. IX. Structure of asadanin. *Mokuzai Gakkaishi*, 111,146-152.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı :	Aslı ERDOĞAN KARAOĞLU
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri :	
Uyruğu :	
Adres :	
Tel :	
E-mail :	
Eğitim	
Lise :	
Lisans :	
Yüksek lisans:	
Doktora :	
Yabancı Dil Bilgisi	
	:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Tezden Üretilmiş Yayınlar	