

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İKİ YENİ LİNEER DİARİLHEPTANOİD TÜREVİNİN SENTEZİ

Serdar BURMAOĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI

ERZURUM

2003

Her hakkı saklıdır

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

131505

Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında, Serdar BURMAOĞLU tarafından hazırlanan bu çalışma 13. 12/2013 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hasan Seçen İmza : Hasan Seçen

Üye : Prof. Dr. Davut TAŞKESENÇİ İmza : Davut Taşkesençi

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ahmet Nare İmza : Ahmet Nare

Üye : İmza :

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Ümit Demir

imza

Prof. Dr. Ümit DEMİR
Enstitü Müdürü
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İKİ YENİ LİNEER DİARİLHEPTANOİD TÜREVİNİN SENTEZİ

Serdar BURMAOĞLU

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Aril halkasından metoksillenmiş lineer diarilheptanoidlerin hazırlanması için yeni bir 4+3 stratejisi geliştirildi. Aril C₄ kısmına sahip 4-(3,4-Dimetoksifenil)-butan-2-on vanilinden çıkarak sırasıyla dimetilsülfat ile metoksillenme, aseton ile kondenzasyon ve Pd-C katalizörlüğünde hidrojenasyon yöntemleri ile hazırlandı. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-butan-2-on'un AcOH içerisinde pirrolidin ile in situ enaminasyonunu takiben sinnamaldehit ile muamelesi 1-(3,4-dimetoksifenil)-7-fenil-hepta-4,6-dien-3-on bileşiğini verdi.

Diğer taraftan 3-(3,4-dimetoksifenil)-propenal, sırasıyla, veratraldehitin Ac₂O ile kondenzasyonu, etanol ile esterleşme, LiAlH₄ ile indirgenme ve MnO₂ ile yükseltgenmesi yoluyla hazırlandı. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-butan-2-on'un AcOH içerisinde pirrolidin ile in situ enaminasyonunu takiben 3-(3,4-dimetoksifenil)-propenal ile muamelesi de 1,7-bis-(3,4-dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on bileşiğini verdi.

2003, 53 sayfa

Anahtar Kelimeler: diarilheptanoid, sentez, 4+3 stratejisi, enaminasyon, alnuston türevi

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF TWO NEW LINEAR DIARYLHEPTANOID DERIVATIVES

Serdar BURMAOĞLU

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

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

A new 4+3 strategy for preparation of aryl-metoxylated linear diarylheptanoids was developed. 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butan-2-one, aryl-C₄ part, was prepared starting from vanillin by methylation with dimethyl sulfate, condensation with acetone and Pd-C catalyzed acetylation, in that order. In situ enamination of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-butan-2-on in AcOH with pirrolidine followed by treatment cinnamaldehyde gave 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-phenyl-hepta-4,6-dien-3-one.

On the other hand, 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propenal was prepared from veratraldehyde condensation with Ac₂O, esterification with EtOH, reduction with LiAlH₄, and oxidation with MnO₂, in that order. In situ enamination of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)-butan-2-on in AcOH with pirrolidine followed by treatment with 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propenal also afforded 1,7-bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-hepta-4,6-dien-3-one.

2003, 53 pages

Keywords: diarylheptanoid, synthesis, 4+3 strategy, enamination, alnustone derivate

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma Atatürk Üniversitesi Fon Saymanlığı tarafından desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde yapılmıştır.

Çalışmalarında maddi manevi her türlü desteği esirgemeyen, bölümün tüm imkanlarından faydalanmamı sağlayan çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın her aşamasındaki katkılarından dolayı değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet MARAŞ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında desteğini esirgemeyen Sayın Arş. Gör. Dr. Süleyman GÖKSU'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ferhan TÜMER'e, NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmalarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Cavit KAZAZ'a ve Sayın Uzm. Barış ANIL'a, IR alınmasında yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Galip ÖZER'e, tezimin yazılması esnasındaki yardımlarından dolayı Sayın Arş. Gör. Mustafa ARIK'a ve sevgili kardeşim Üst. Tğm. Serhat BURMAOĞLU'na, tüm Kimya Bölümü elemanlarına ve kimyasal depo sorumlusu Sayın Fatih AKIN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında sevgili eşim ve sevgili annemden görmüş olduğum destek ve teşvikten dolayı kendilerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Serdar BURMAOĞLU

Ağustos 2003

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL ve YÖNTEMLER.....	19
2.1. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-7-hepta-4,6-dien-3-on (95)'in Genel Sentezi.....	19
2.1.1. 3,4-Dimetoksibenzaldehyt (97)'nin Sentezi.....	20
2.1.2. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98)'in Sentezi.....	22
2.1.3. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-butan-2-on (99)'un Sentezi.....	24
2.1.4. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-7-hepta-4,6-dien-3-on (95)'in Sentezi.....	25
2.2. 1,7-Bis-(3,4-Dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nın Genel Sentezi.....	27
2.2.1. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasit (101)'in Sentezi.....	28
2.2.2. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasitester (102)'nin Sentezi.....	30
2.2.3. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-prop-2-en-1-ol (104)'ün Sentezi.....	32
2.2.4. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-propenal (105)'in Sentezi.....	33
2.2.5. 1,7-Bis-(3,4-Dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nın Sentezi.....	35
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	38
3.1. Saflaştırma.....	38
3.2. Kromatografik Ayırmalar.....	38
3.2.1. Kolon Kromatografisi.....	38
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi.....	38
3.3. Spektrumlar.....	38
3.4. Deneyler.....	39
3.4.1. 3,4-Dimetoksibenzaldehyt (97)'nin Sentezi.....	39
3.4.2. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98)'in Sentezi.....	40

3.4.3. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-butan-2-on (99)'un Sentezi.....	41
3.4.4. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-7-hepta-4,6-dien-3-on (95)'in Sentezi.....	42
3.4.5. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasit (101)'in Sentezi.....	44
3.4.6. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasitetilester (102)'nin Sentezi.....	45
3.4.7. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-prop-2-en-1-ol (104)'ün Sentezi.....	46
3.4.8. Mangandioksit Eldesi.....	47
3.4.9. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-propenal (105)'in Sentezi.....	47
3.4.10. 1,7-Bis-(3,4-Dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nın Sentezi.....	48
4. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	50
KAYNAKLAR.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	54



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Ac ₂ O	Asetik anhidrit
AcOH	Asetikasit
br s	broad (geniş) singlet
d	dublet
dd	dubletin dubleti
DDQ	2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon
KOAc	Potasyumasetat
m	multiplet
MOMCl	metoksimetil klorür
PTSOH	p-toluen sülfonikasit
q	quartet
t	triplet

ŞEKİLLER DİZİNİ

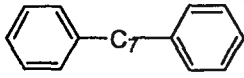
Şekil 2.1. 3,4-Dimetoksibenzaldehit (97)'nin ^1H -NMR spektrumu.....	21
Şekil 2.2. 3,4-Dimetoksibenzaldehit (97)'nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	21
Şekil 2.3. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98)'in ^1H -NMR spektrumu.....	23
Şekil 2.4. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98)'in ^{13}C -NMR spektrumu.....	23
Şekil 2.5. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-butan-2-on (99)'un ^1H -NMR spektrumu.....	25
Şekil 2.6. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-butan-2-on (99)'un ^{13}C -NMR spektrumu.....	25
Şekil 2.7. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-7-fenil-hepta-4,6-dien-3-on (95)'in ^1H -NMR spektrumu.....	27
Şekil 2.8. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-7-fenil-hepta-4,6-dien-3-on (95)'in ^{13}C -NMR spektrumu.....	27
Şekil 2.9. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasit (101)'in ^1H -NMR spektrumu.....	30
Şekil 2.10. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasitetilester (102)'nin ^1H -NMR spektrumu.....	31
Şekil 2.11. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasitetilester (102)'nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	32
Şekil 2.12. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-propenal (105)'in ^1H -NMR spektrumu.....	34
Şekil 2.13. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-propenal (105)'in ^{13}C -NMR spektrumu.....	35
Şekil 2.14. 1,7-Bis-(3,4-Dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nin ^1H -NMR spektrumu.....	36
Şekil 2.15. 1,7-Bis-(3,4-Dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	37
Şekil 3.1. 3,4-Dimetoksibenzaldehit (97)'nin IR spektrumu.....	40
Şekil 3.2. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98)'in IR spektrumu.....	41
Şekil 3.3. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-butan-2-on (99)'un IR spektrumu.....	42
Şekil 3.4. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-7-fenil-hepta-4,6-dien-3-on (95)'in IR spektrumu.....	43
Şekil 3.5. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasit (101)'in IR spektrumu.....	45

Şekil 3.6. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasitester (102)'nin	
IR spektrumu.....	46
Şekil 3.7. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-propenal (105)'in IR spektrumu.....	48
Şekil 3.8. 1,7-Bis-(3,4-Dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nin	
IR spektrumu.....	49

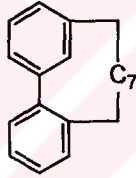


1. GİRİŞ

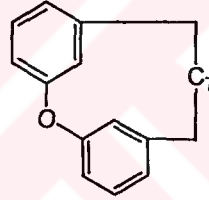
Diarilheptanoidler aril-C₇-aril yapısında bileşikler olup doğal ürünlerin özel bir sınıfını oluştururlar. Diarilheptanoidler, genel olarak iki ana gruba ayrılabilir; lineer ve makrosiklik diarilheptanoidler. Lineer diarilheptanoidler, C₇ ve aril kısımlarındaki fonksiyonel gruplar yönünden farklılık gösterirler. Diğer makrosiklik diarilheptanoidler ise daha çok siklofanlara benzerler ve makrosiklik biarilheptanoidler ve makrosiklik diaril eter heptanoidler olarak alt gruba ayrılabilirler. C₇ zinciri ile halkalı hale gelmiş çok az sayıda diarilheptanoid de tespit edilmiştir. Diarilheptanoidlerin bir çoğu, glikosit, tannin ve fenilbutanoid türevleri halinde izole edilmiştir (Claeson *et al.* 1994, Keseru and Nogradi 1995).



Lineer diarilheptanoid

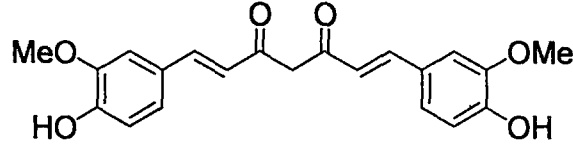


Makrosiklik diarilheptanoid



Makrosiklik biaril eter heptanoid

Diarilheptanoidlerin antienflamatuar ve antihepatotoksik etkileri üzerine yapılmış az sayıda biyolojik aktivite çalışmaları vardır. Diarilheptanoid bileşikleri içinde farmakolojik alanda en çok çalışılan bileşik kurkumin (1) olup bu bileşiğin antihepatotoksik, antispasmodik ve antienflamatuar gibi bir çok biyolojik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Ammon and Wahl 1991).

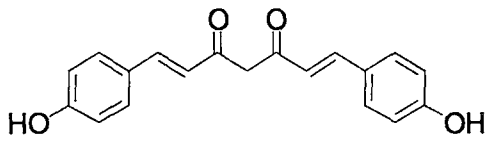


1 Kurkumin

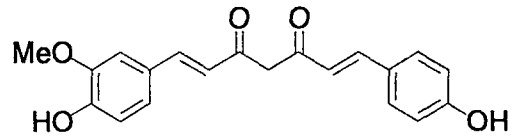
Birçok diarilheptanoidin, *in vitro* şartlarda prostaglandin ve/veya leukotrien biyosentezini inhibe ettiği bildirilmiştir (Claeson *et al.* 1994). Antihepatotoksik diarilheptanoidlerin yapı-aktivite ilişkisi araştırılmış ve aril kısımlarındaki serbest hidroksil gruplarının antihepatotoksik etkiyi artırdığı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

Tabiatta sınırlı bir dağılıma sahip olan diarilheptanoidler, şimdiye kadar hassaten yedi bitki familyasında bulunmuştur: En başta Zingiberaceae ve Betulaceae familyaları olmak üzere Aceraceae, Burseraceae, Casuarinaceae, Fabaceae, Myricaceae familyaları (Claeson *et al.* 1994).

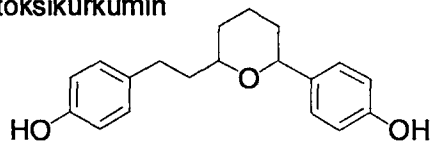
Hint safranı da denilen turmeriğin (*curcuma longa*) turuncu renkli ana maddesi olan kurkumin (1) en iyi bilinen diarilheptanoidtir. Kurkumin 1, 1815'de Vogel ve Pelletier tarafından izole edilmiştir. Yapısının aydınlatılması 1910 yılında (Milobedzka *et al.* 1910) ve ilk sentezi 1913 yılında yapılmıştır (Lampe and Milobedzka 1913). 1964'e kadar yalnızca üç yeni diarilheptanoid (2, 3 ve 4) izole edilmiştir.



2 Bisdemetoksikurkumin



3 Demetoksikurkumin

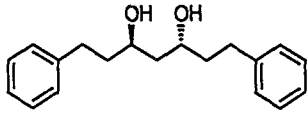


4 (+)-De-O-metilsentrolobin

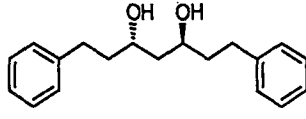
Daha sonraki yıllarda, değişik yapıda doğal ürün olarak yaklaşık 120 diarilheptanoid tanımlandı. Kimyasal reaksiyonlarına göre diarilheptanoidler 5 ana gruba ayrılmıştır: (1) Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler, (2) Fenolik lineer diarilheptanoidler, (3) Makrosiklik biarilheptanoidler, (4) makrosiklik diaril eter heptanoidler, (5) C₇ zinciri ile halkalaşmış diarilheptanoidler.

Fenolik olmayan diarilheptanoidler, yalnızca zingiberaceae ve betulaceae familyalarındaki bitkilerden izole edilmiştir. Bilinen fenolik olmayan diarilheptanoidlerin hepsi süstitüe olmamış aril gruplarına sahiptir (şema 1.1, 5-19). Bu tipin ilk bileşiği olan yashabushiketol (16), Asakawa *et al.* (1969) tarafından izole edilmiş ve yapısı aydınlatılmıştır. Bu tip diarilheptanoidlerin hepsi C₇ zincirindeki 3 pozisyonunda oksijen fonksiyonel grubuna sahiptir. Hidrokarbon zincirindeki fonksiyonel grup çeşitliliği, C₁ ve C₅ karbonlarının oksijenlenmesi, 1-2 çift bağı ve konjuge dienin olmasından kaynaklanır. Fenolik olmayan doğrusal diarilheptanoid glikozitleri tespit edilmemiştir.

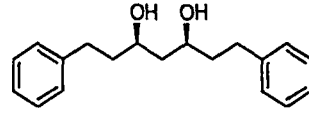
Dihidroyashabushiketol (8), enflamatuvar medyatörler olan prostaglandinler ve leukotrienlerin biyosentezini inhibe etmektedir (Claeson *et al.* 1994). Bileşikler 13, 17 ve alnuston (18) ile yapılan fare deneylerinde bu bileşiklerin önemli antienflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Claeson *et al.* 1993).



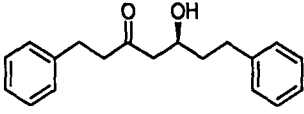
5 Yashabushidiol B



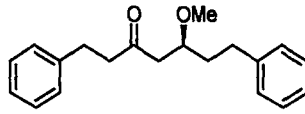
6



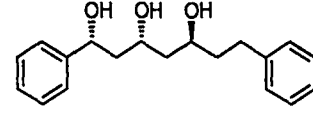
7 Yashabushidiol A



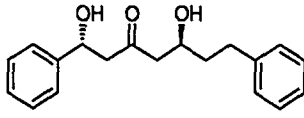
8 Dihidroyashabushiketol



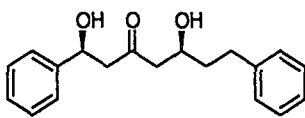
9



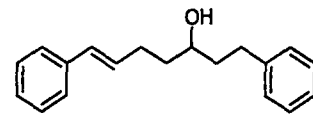
10 Yashabushitriol



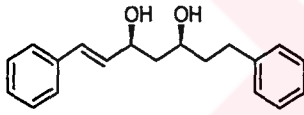
11 Yashabushiketodiol A



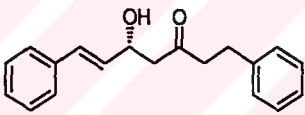
12 Yashabushiketodiol B



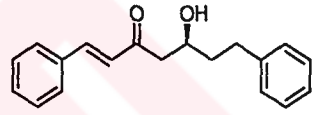
13



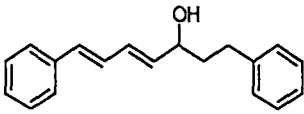
14



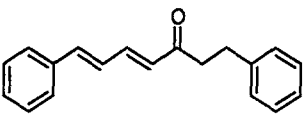
15



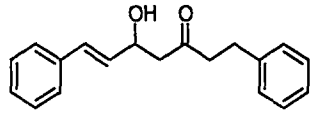
16 Yashabushiketol



17



18 Alnuston

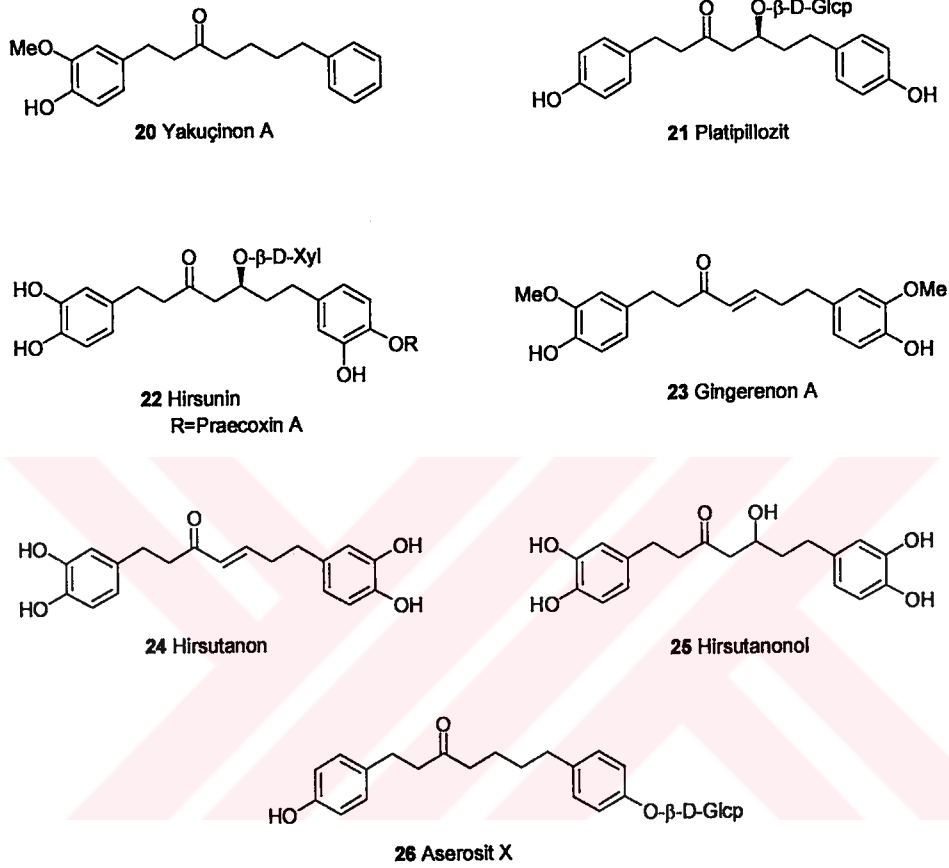


19

Şema 1.1

Curcuma longadan izole edilmiş olan ilk fenolik lineer diarilheptanoid olan kurkumin (1) dahil fenolik diarilheptanoidlerin büyük çoğunluğu, zingiberaceae ve betulaceae familyalarındaki bitkilerden, çok azı da aceraceae ve fabaceae'den izole edilmiştir.

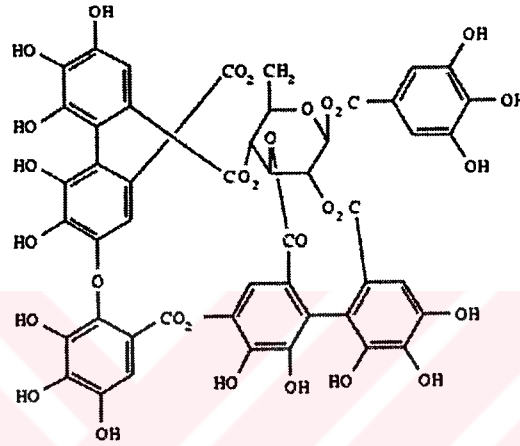
Tabiattan altmışı aşkın fenolik diarilheptanoid bileşiği izole edilmiş olup bu bileşiklerin yaygın olarak bulunan bazı örnekleri şema 1.2’de görülmektedir.



Şema 1.2

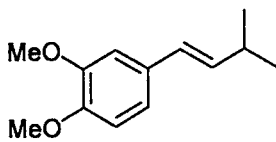
Fenolik lineer diarilheptanoidler, genel içinde en büyük sınıfı oluşturur. Fenolik olmayan diarilheptanoidler gibi fenolik diarilheptanoidler de C₇ zincirindeki 3-pozisyonunda oksijen fonksiyonel grubuna sahiptir. C₇ zincirinin daha fazla oksijenlenmesi 1 veya 5 pozisyonunda olur. En azından bir aril grubu, para pozisyonunda bir hidroksil grubu ihtiva eder ve benzen halkasındaki diğer sübstitüentler, meta pozisyonunda olup, bunlar ya hidroksil yada metoksi gruplarıdır. Fenolik lineer diarilheptanoidlerin bir çoğu doğada O-glikozitleri halinde bulunur. Genellikle glikozitlerin şeker kısmı, platipillozit (21) ve hirsunin (22)’de görüldüğü

üzere heptan zincirinin 3-pozisyonundaki oksijene bağlanır. Şeker kısmının, aserosit X 26'da olduğu gibi p-hidroksi grubuna bağlandığı örnekler de görülmüştür. Doymamış C₇ zincirine sahip diarilheptaoidlerin glikozit türevlerine tesadüf edilmemiştir. Oldukça yeni bir bileşik olan Hirsunin (22), yalnızca bir glikosid olmayıp aynı zamanda praecoxinin bir bileşimidir (Lee *et al.* 1992).

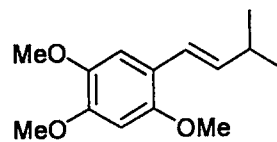


Praecoxin

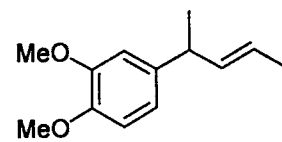
Zingiber cassumunar'dan izole edilen kassumunin A, B, C (27-29), kurkumin 1'in fenilbutanoid türevi olup antioksidan ve antienflamatuar özelliklere sahiptir. Benzer yapıda başka fenilbutanoidler de aynı bitkiden izole edilmiştir (Tuntiwachwuttikul *et al.* 1981).



27 Kassumunin A



28 Kassumunin B



29 Kassumunin C

Curcuma longadan izole edilmiş kurkumin (1) ve Curcuma longa ekstraktlarının farmakolojik aktiviteleri kapsamlı olarak çalışılmış olup bu çalışmalar bir tarama

yazısında toplanmıştır. Bu bileşiklerin, antienflamatuar, antihepatotoksik, antikouglant, antifertilite, antitümör, antibakteriyal, antiülser, antispasmodik ve antifungal aktivitelerinin yanısıra yara iyileşmesi, safra üretimi, lipit metabolizması, pankreas fonksiyonu ve kardiyovasküler sistem üzerinde de aktivite gösterdiği gözlenmiştir (Ammon and Wahl 1991).

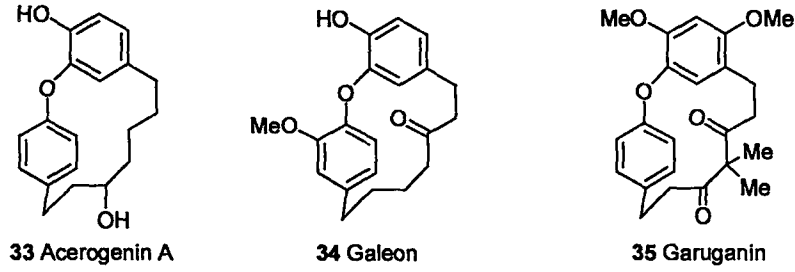
Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlerin in vitro şartlarda prostaglandin ve leukotrien biyosentezini inhibe ettiği (Kiuchi *et al.* 1982, Flynn *et al.* 1986, Iwakami *et al.* 1986, Kiuchi *et al.* 1992) ve antihepatotoksik etkilere (Hikino *et al.* 1985) sahip olduğu belirlenmiştir. Yakuçinon A (20), kardiotonik etki göstermiştir (Shoji *et al.* 1984). Zingiber officinale'nin önemli bir bileşeni olan gingerenon A (23), antifungal ve antikokidium özelliklere sahiptir (Endo *et al.* 1990). Kurkumin (1), bis-demetoksikurkumin (2) ve demetoksikurkumin (3)'ün in vitro şartlarda sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Matthes *et al.* 1980). Platipillozit 21'in in vitro şartlarda sindirimi inhibe ettiği bulunmuştur (Sunnerheim *et al.* 1988).

Makrosiklik biarilheptanoidlerin çoğu, iki bitki familyası Betulaceae ve Myricaceae'den izole edilmiştir. Farklı yapılarda 25'i aşkın örneği olan makrosiklik biarilheptanoidlere ait bazı örnekler şema 1.3'de görülmektedir. Mirikanol'un böcek uzaklaştırıcı aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.



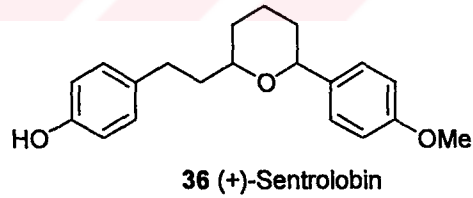
Şema 1.3

15'i aşkın farklı yapıda makrosiklik diaril eter heptanoid izole edilmiş olup, bu çeşit diarilheptanoidler genellikle Aceraceae, Burseraceae ve Myricaceae'den izole edilmişlerdir (şema 1.4). Garuganin I (35) antibiyotik etkiye sahiptir (Asakawa 1970)

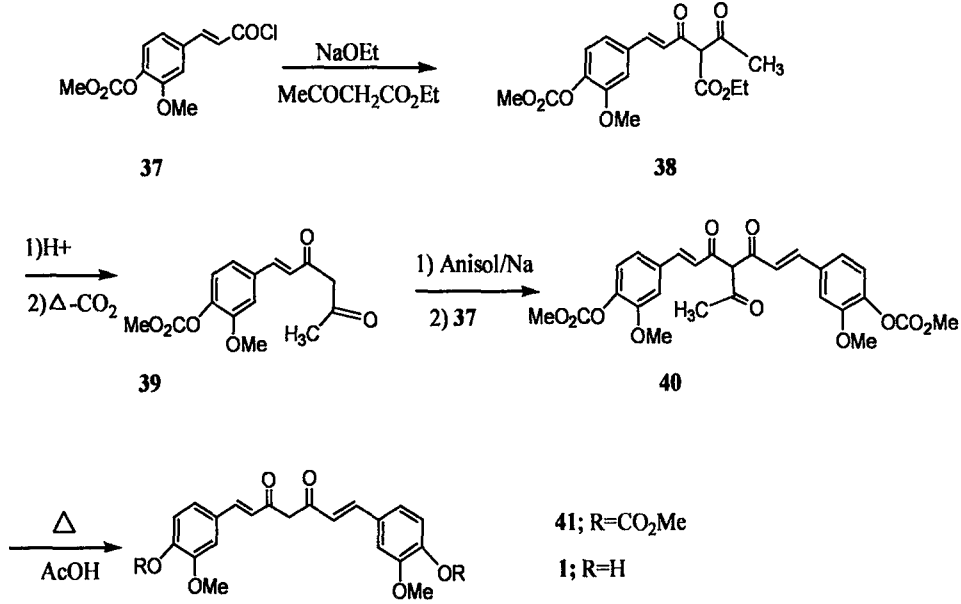


Şema 1.4

C₇ zinciri ile siklize olmuş Tip-5 diarilheptanoidler, diarilheptanoidler'in en küçük grubunu oluştururlar . Bu grubun tipik bir örneği olan (+)-Sentrolobin (36) bakteriostatik bir madde olup, ilk olarak *Centrolobium robutum*'dan De Albuquerque *et al.* (1964) tarafından izole edilmiştir.

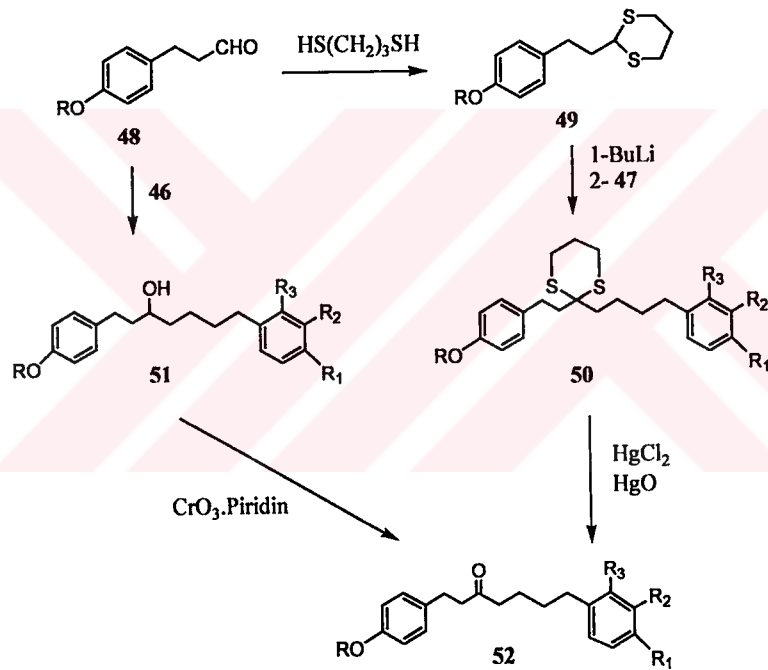
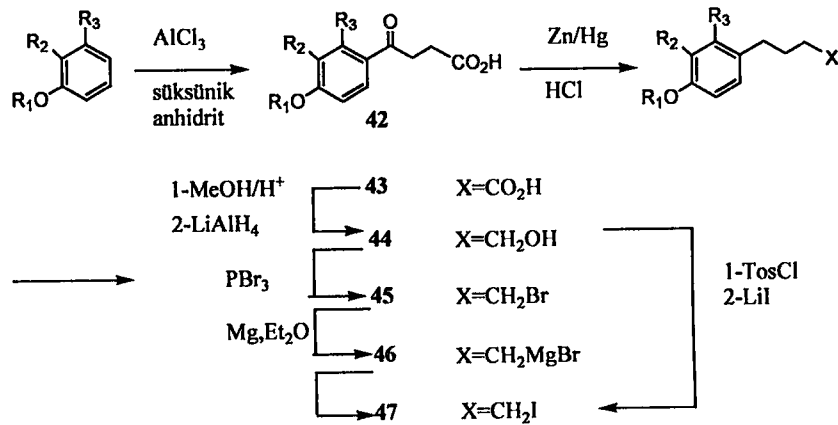


İlk dönemlerde bilinen tek diarilheptanoid bileşiği olan kurkumin (1)'in ilk sentezi Lampe *et al.* (1918) tarafından yapıldı. Lampe'nin sentezinde, karbometoksiferuloil klorür (37) ile etilasetoasetatı kondenze edilerek 38 ürünü elde edilir. 38 ürünü asidik ortamda dekarboksile edilerek 39 ürünü elde edilir. 39 ürününün baz katalizörlüğünde yeniden 37 ile kondenzasyonu sonucunda 40 ürünü meydana gelir. 40 ürününün de AcOH içinde ısıtılması ile kurkumin 1 ele geçer (şema 1.5).



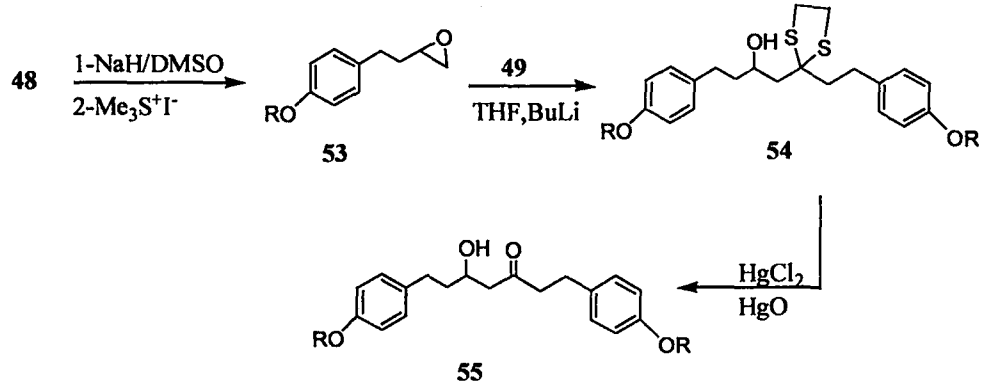
Şema 1.5

Lineer diarilheptanoidlerin hazırlanması için daha uygun bir yöntem, Henley-Smith *et al.* (1980) tarafından geliştirildi. Bu metodolojide, uygun sübstitüe benzen türevlerinin süksünik anhidrit ile Friedel-Crafts açılması sonunda **42** yapısında bileşikler oluşturulur. Oluşan ketoasit **42**, Clemensen indirgemesine tabi tutulur ve karboksilik asit **43** elde edilir. Karboksilik asit **43** esterleşmeyi takiben indirgenmek suretiyle alkol **44**, PBr₃ ile muamele edilerek bromür **45** elde edilir. Bromür **45** magnezyum ile muamele edilerek Grignard reaktifi **46** hazırlanır. Hazırlanan Grignard reaktifi **46**'nın **48** yapısındaki aldehitlere katılması ile C₃ hidroksillenmiş lineer diarilheptanoid bileşiği **51**, bu bileşiğin de yükseltgenmesi ile **52** yapısında lineer diarilheptanoidler hazırlanabilmektedir. Alternatif bir sentez olarak elektrofil olan aldehit **48**, 1,3-propantiyol ile muamele edilerek tiyoketal **49** elde edilir. Diğer yandan alkol **44** veya Grignard reaktifi **46**'dan iyodür **47** hazırlanır. **49**'a BuLi verilmesini takiben oluşan karbanyon, iyodür **47** ile muamele edildiğinde nükleofilik bir sübstitüsyon reaksiyonu ile tiyoketal **50** elde edilir. Tiyoketal grubunun cıva (II) tuzları katalizörlüğünde hidrolizi ile diarilheptanoid **52** elde edilir.

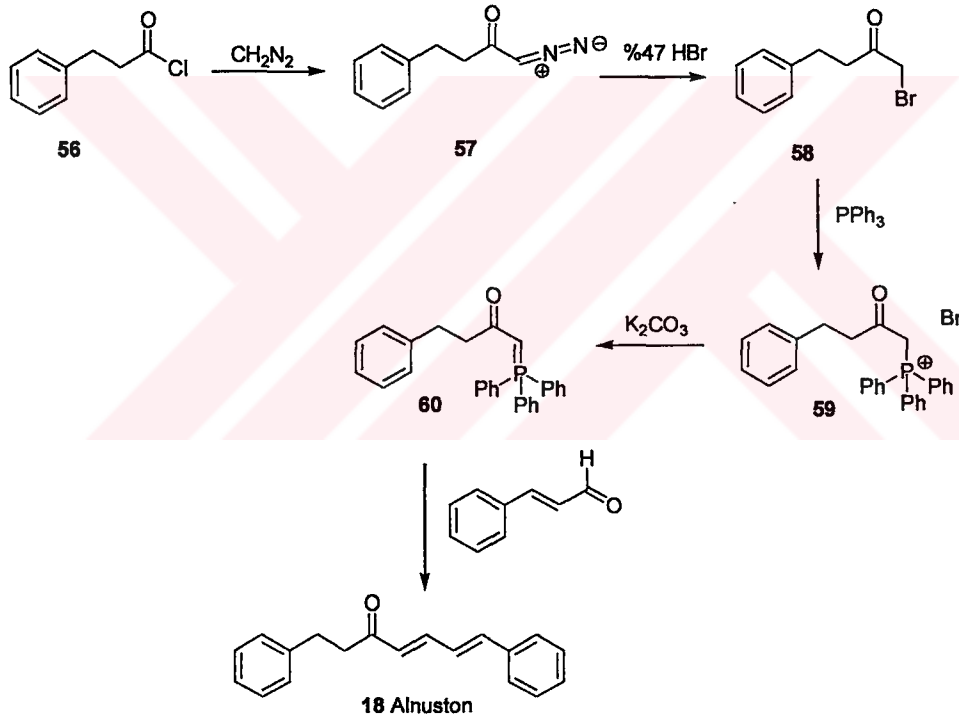


Şema 1.6

Aldehit 48, oksiran 53'ün hazırlanmasında da kullanıldı. Oksiran 53, tiyoketal 49'un anyonu ile reaksiyona girdiğinde 54 bileşiğini vermiş, bu bileşiğin de hidrolizi ile 3,5-dioksijenlenmiş platipillon türevi 55 elde edilmiştir (şema 1.7) (Sammelhack and Ryono 1975).



Şema 1.7

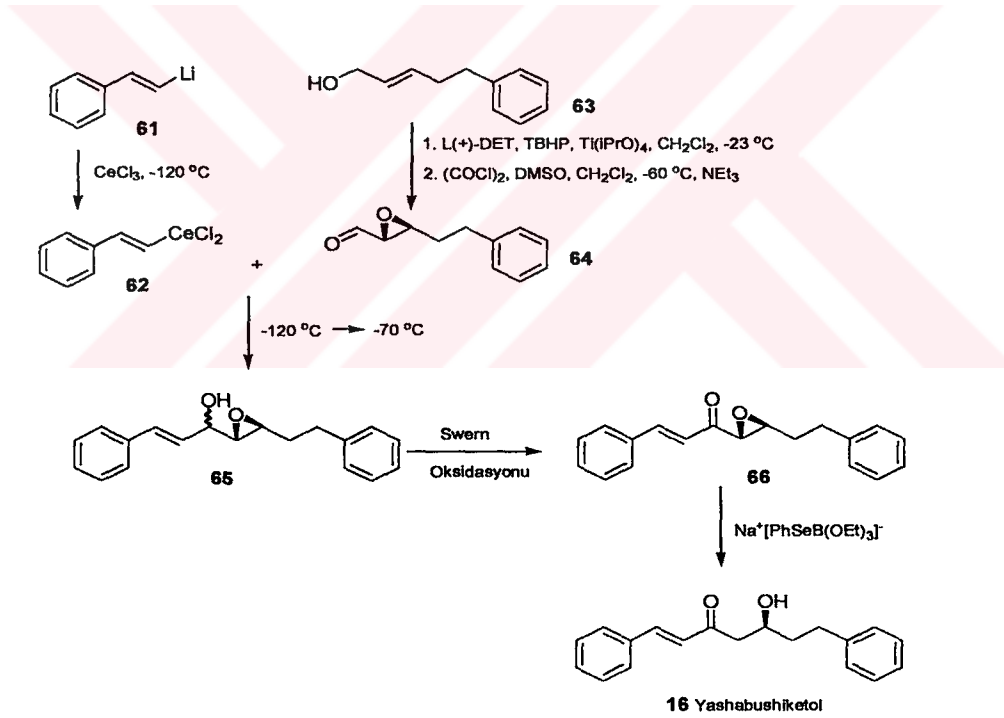


Şema 1.8

Sakakibara *et al.* (1972), bir lineer diarilheptanoid olan alnuston 18'in sentezi için β-fenilpropionilklorür 56'yı çıkış bileşiği olarak kullanmışlardır. 56'ya diazometan katılması ile diazoketon 57 elde edilmiş, bunun da HBr ile muamelesi 58'i vermiştir.

58'den hazırlanan Wittig reaktifi 60'ın sinnamaldehit ile kondenzasyonu sonucunda alnuston 18 elde edilmiştir (şema 1.8)

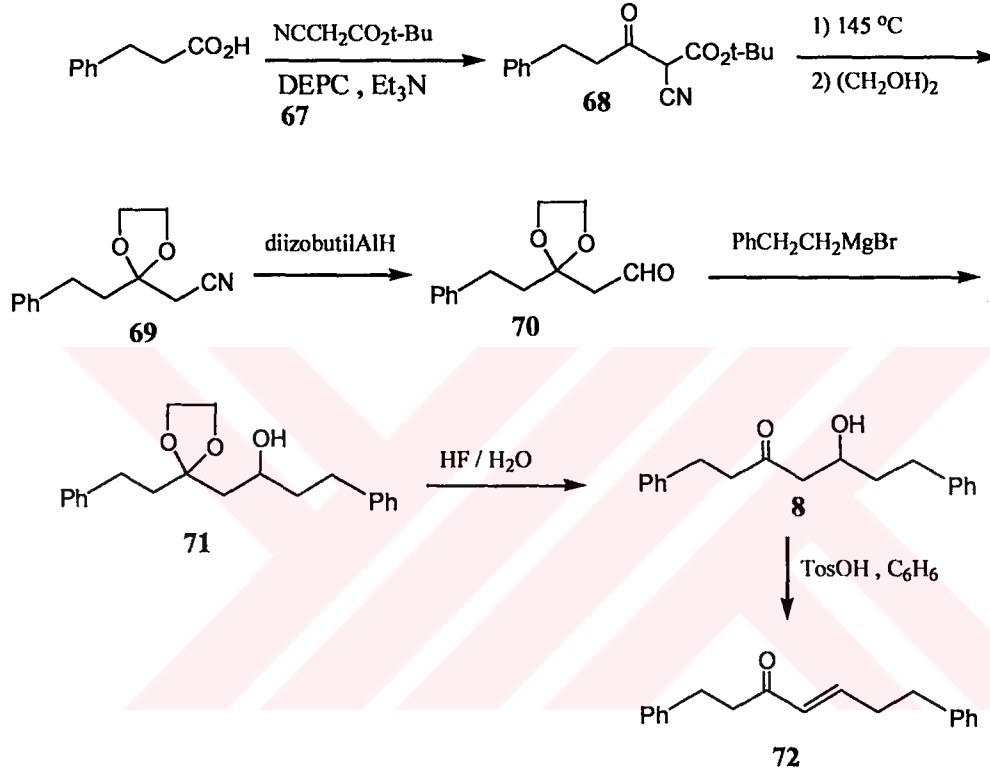
Yashabushiketol 16'nın sentezi için ilginç bir strateji Miyashita *et al.* (1990) tarafından geliştirilmiştir. Sentez stratejisinde ilk olarak Stilir lityum 61, CeCl_3 ile muamele edilerek seryum rektifi 62 hazırlanır. Diğer yandan, alkol 63'ün Sharpless epoksidasyonunu takiben Swern oksidasyonu yapılmak suretiyle epoksi aldehit 64 hazırlanır. Seryum reaktifi 62 ile epoksialdehit 64'ün düşük sıcaklıkta kondenzasyonu ile diarilheotanoid türevi 65 elde edilir. 65'in Swern oksidasyonu ile hidroksil grubunun yükseltgenmesi epoksiketon 66'yı verir. Bu bileşiğin de $\text{Na}^+[\text{PhSeB}(\text{OEt})_3]^-$ ile kemoseçici olarak indirgenmesi sonucunda Yashabushiketol 16 elde edilir.



Şema 1.9

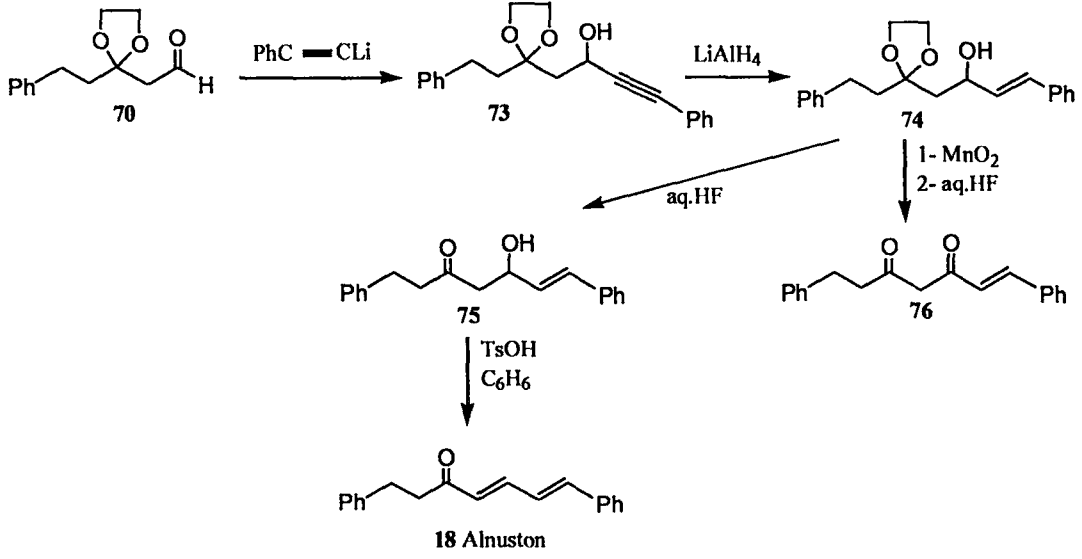
Kato *et al.* (1984), dietil fosforosiyanidat varlığında propanoik asitle t-butil siyanoasetatın C-açılasyonu sonucunda 68'i, bunun da 145°C'de ısıtılması ve etilen

glikol ile mumelesi ile sinanoketal **69**'u elde etmişlerdir. Halihazırda fenil yan zincirinde beş karbon bulunan bu bileşik, 2-feniletilmagnezyum bromür ile muamele edilerek diarilheptanoid bileşiği **71** elde edilmiştir. Ketal grubunun uzaklaştırılması sonucunda rasemik dihidroyashabushiketol **8** elde edilmiştir.



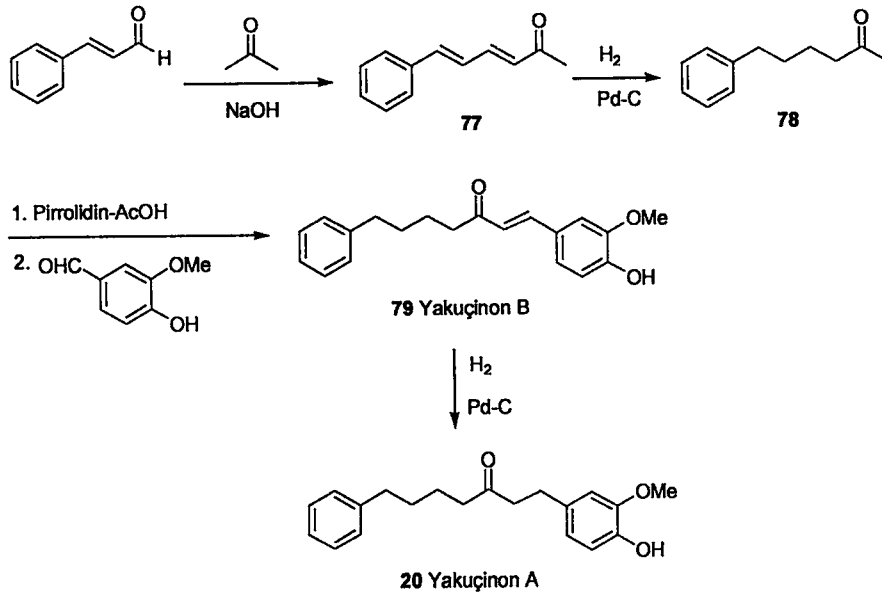
Şema 1.10

Kato *et al.* (1984), aldehit **70**'i lityum fenilasetilid ile muamele ederek çok yönlü ara ürün olan **73**'ü elde ettiler. Asetilid **73**'ün LiAlH₄ ile stereoseçici olarak indirgenmesi alilik alkol **74**'ü vermektedir. **74**'ün sulu HF ile deketalizasyonu **75**'i bunun da pTsOH ile dehidratasyonu sonucunda alnuston **18** elde edilir. Alilik alkol **74**'ün MnO₂ ile yükseltgenmesini takiben sulu HF ile ketal grubunun hidrolizi neticesinde de bir diarilheptanoid türevi olan diketon **76** ele geçer (şema 1.11).



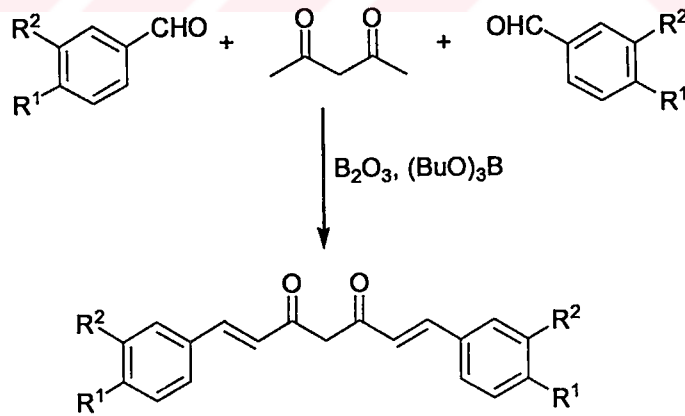
Şema 1.11

Itokawa, yakuçinon A (20) ve yakuçinon B (79)'un sentezleri için ilginç bir sentez dizaynı kurdu. Aseton ve sinnemaldehit kondenzasyonu dienon 77'yi verir. 77'nin hidrojenlenmesi ile elde edilen 78, enaminasyonu takiben vanilin ile muamele edildiğinde yakuçinon B (79), bunun da hidrojenlenmesi ile yakuçinon A (20) elde edilir (Itokawa *et al.* 1983).



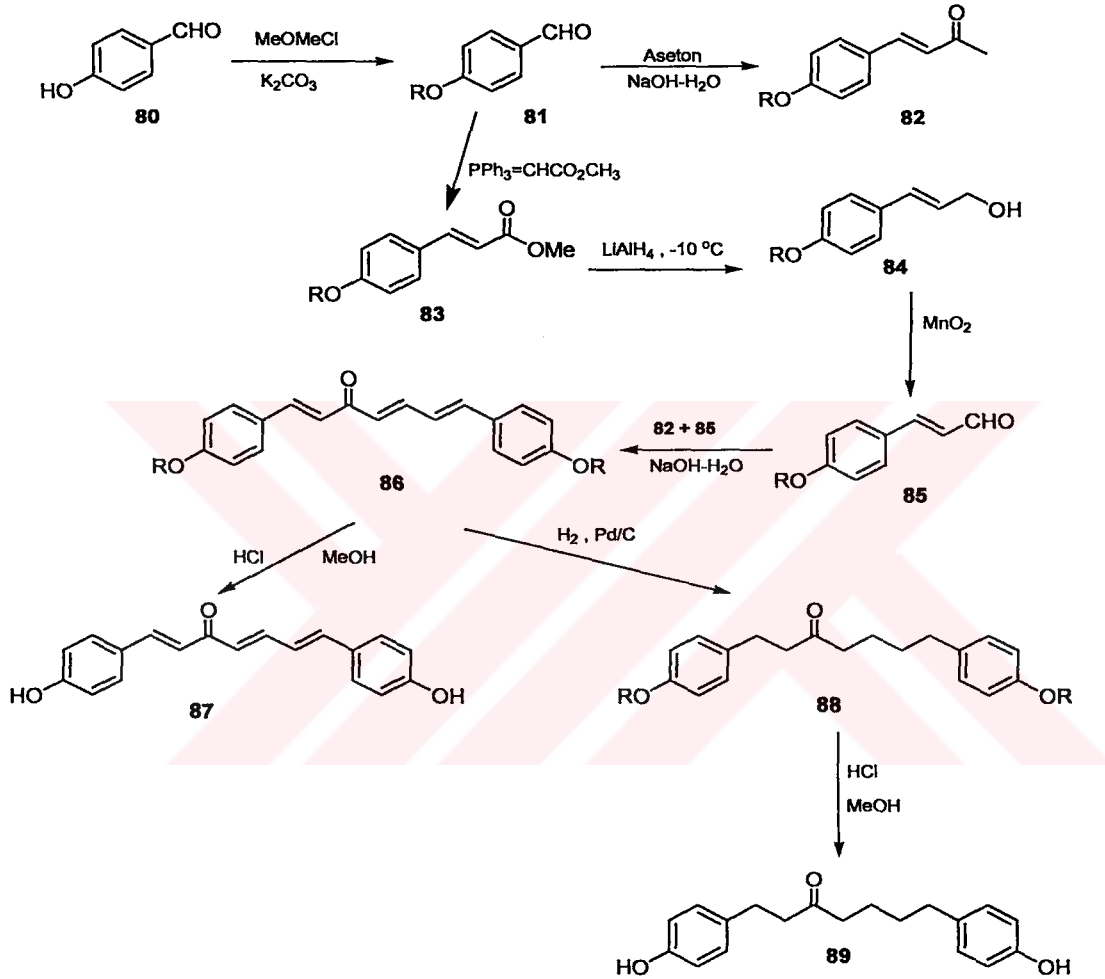
Şema 1.12

Pedersen *et al.* (1985) tarafından geliştirilen bir stratejide asetilasetonun, B₂O₃ ve (BuO)₃B varlığında 3,4-disübstitüe benzaldehitlerle kondenzasyonu sonucunda simetrik kurkuminoid bileşikleri yüksek verimlerle sentezlenmektedir (şema 1.13).



Şema 1.13

Da *et al.* (1997) diarilheptanoid türevi olan iki doğal ürün 1,7-bis-(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (**87**) ve aecrogenin G (**89**)'nin sentezi için şema 1.14'de gösterilen yöntemi kullandı.

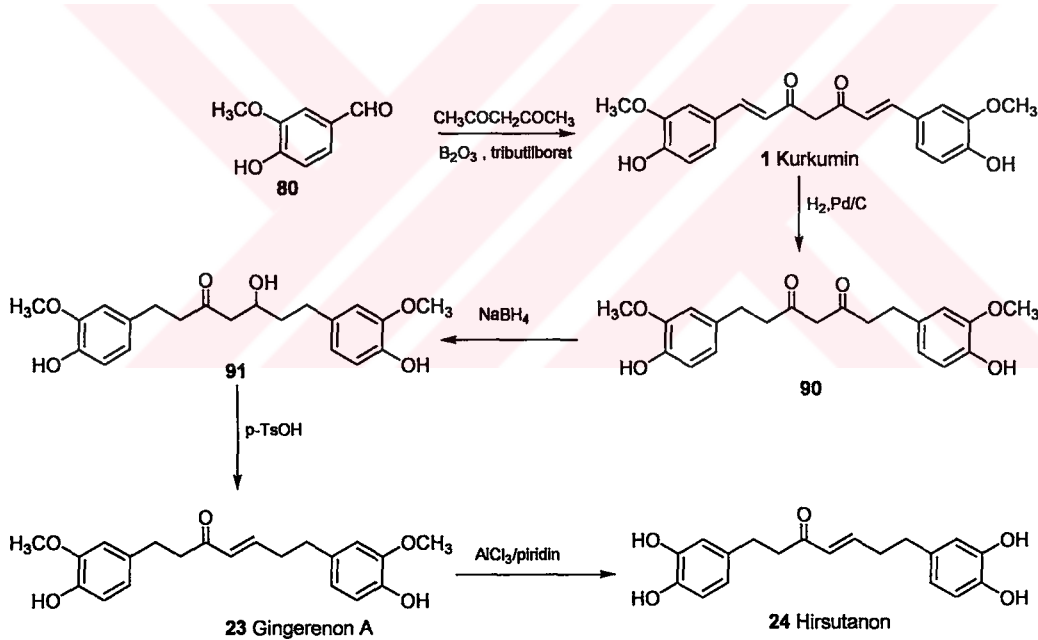


Şema 1.14

Bu yöntemde çıkış bileşiği olarak kullanılan 4-hidroksibenzaldehyt **80**, MOMCl ile muamele ederek **81** aldehyt bileşiği elde eder. Aldehyt **81**'in aseton ile reaksiyonu, α,β doymamış keton **82**'yi verir. Diğer yandan aldehyt **81**, 2-bromasetik asit metil esterinden hazırlanan Wittig reaktifi Ph₃P=CHCO₂CH₃ ile etkileştirilerek metilesteri **83**'e dönüştürülüp LiAlH₄ ile muamele edilerek α,β doymamış alkol **84** elde edilir.

Daha sonra alilik alkol **84**, aktif MnO_2 ile yükseltgenerek α,β -doymamış aldehit **85** oluşturulur. Aldehit **85**, daha önce elde edilmiş α,β -doymamış keton **82** ile kondenze edilerek **86** bileşiği oluşturulur. **86** bileşiğinin doğrudan 3N HCl ile muamele edilmesi sonucunda bir doğal ürün olan 1,7-bis-(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on (**87**), hidrojenlenmesini takiben 3N HCl ile muamelesi de aecrogenin G (**89**) bileşiğini verir.

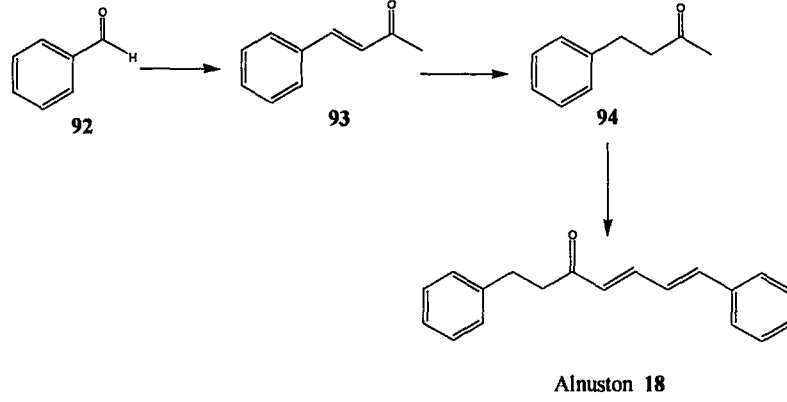
80' den şema 1.15'de gösterildiği gibi elde edilen kurkumin (**1**)'in hidrojenasyonu ile **90** bileşiği ve **90**'ın NaBH_4 ile indirgenmesi ile de **91** bileşiği oluşur. **91** bileşiği p-TsOH ile muamele edilerek gingerenon A **23** ve takiben AlCl_3 ile demetilasyonu sonucu hirsutanon (**24**) sentezlenir.



Şema 1.15

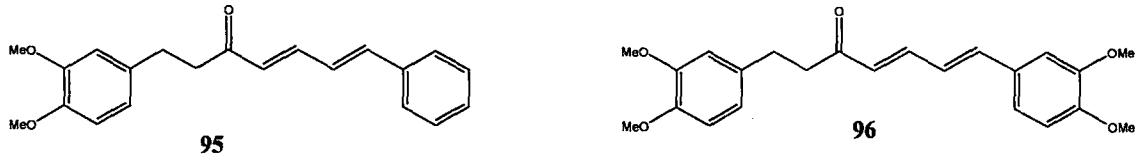
Göksu *et al.* (2003) tarafından alnuston için kısa ve verimli bir sentez yöntemi geliştirildi. İlk defa yepyeni bir 4+3 stratejisi kullanılan bu sentez yönteminde benzaldehitin aseton ile kondenzasyonu sonucu benzalaseton, bunun hidrojenlenmesi ile benzil aseton, bunun da asetik asit içinde pirrolidin ile muamelesi ile in situ olarak

gerçekleşen enaminasyonu takiben sinnamaldehit ile kondenzasyonuyla yüksek bir verimle alnuston **18** elde edildi.



Şema 1.16

Bu çalışmanın amacı, alnuston **18** için geliştirilen bu stratejiyi kullanarak metoksillenmiş alnuston **18** türevleri 1-(3,4-dimetoksifenil)-7-fenil-hepta-4,6-dien-3-on (**95**) ve 1,7-bis-(3,4-dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (**96**)'nın sentezidir.

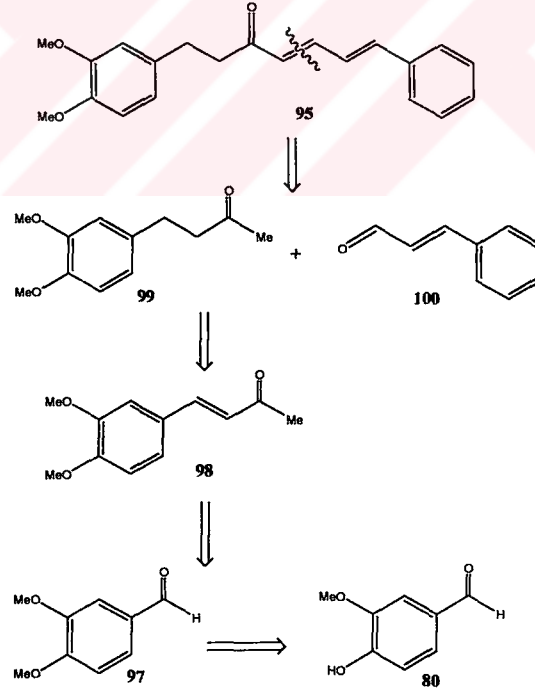


Şema 1.17

2. MATERYAL ve YÖNTEMLER

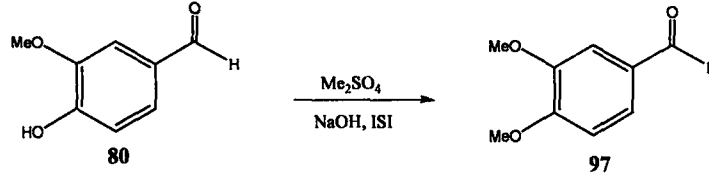
2.1. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-7-fenil-hepta-4,6-dien-3-on (95)'in Genel Sentezi

Alnuston (18)'in metoksillenmiş bir türevi olan 1-(3,4-dimetoksifenil)-7-fenil-hepta-4,6-dien-3-on (95)'in sentezi için 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehyt (vanilin) (80)'den başlayan bir sentez dizaynı tasarlandı. Sentez için yapılan bir retro analizde molekülün keton 99 ve sinnamaldehit 100'ün kondenzasyonu ile oluşabileceği düşünüldü. Keton 99 için de α,β -doymamış keton 98'in uygun bir çıkış materyali olduğu görülmektedir. α,β -doymamış keton 98 ise veratraldehyt 97'nin aseton ile kondenzasyonu sonucu elde edilebilir. Veratraldehyt 97 ise vanilin (80)'in dimetilsülfat ile metillenmesi ile elde edilebilmektedir.

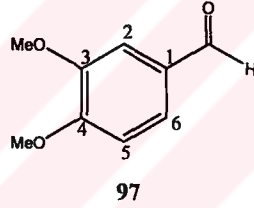


Şema 2.1

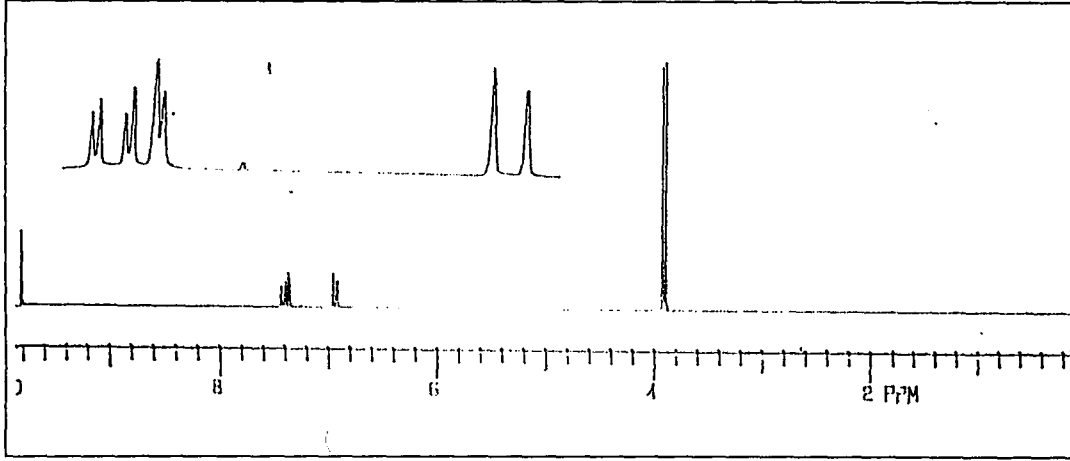
2.1.1. 3,4-Dimetoksibenzaldehit (97)'nin Sentezi



Sentezde çıkış bileşiği olarak kullanılan 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehit (vanilin) (80) ticari olarak satın alınıp ilave bir saflaştırma işlemine tabi tutulmaksızın NaOH varlığında dimetil sülfat ile muamele edilerek 3,4-dimetoksibenzaldehit (veratraldehit) (97)'ye dönüştürüldü (verim: %85).

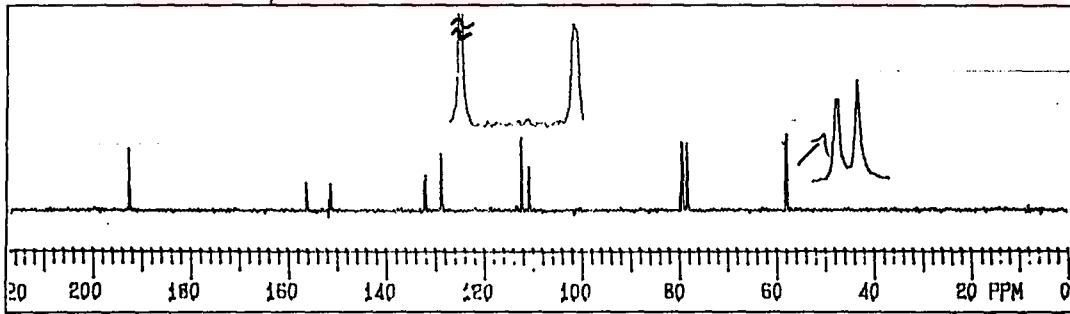


3,4-Dimetoksibenzaldehit (97)'nin ¹H-NMR spektrumunda (şekil 2.1) aldehit protonu beklenildiği gibi δ=9,81 ppm'de singlet verirken hem H₂ hem de H₅ protonu ile etkileşen Ar-H₆, δ=7.42 ppm'de dubletin dubletini verir (J_{5,6}=8.1 Hz, J_{2,6}=1.9 Hz). Diğer aromatik protonlardan H₂, H₅'e göre daha aşağı alanda δ=7.36 ppm'de dublet olarak görülürken (J_{2,6}=1.9 Hz), H₅, δ=6.94 ppm'de dublet vermektedir (J_{5,6}=8.1 Hz). Aromatik halkaya bağlı iki farklı metoksi grubu bulunmaktadır. Bu metoksi gruplarından bir metil grubu δ=3.92 ppm'de diğeri δ=3.90 ppm'de iki ayrı singlet vermektedir.



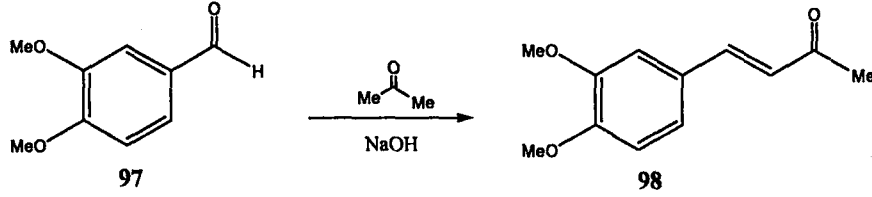
Şekil 2.1. 3,4-Dimetoksibenzaldehyt (97)'nin ^1H -NMR spektrumu

3,4-Dimetoksibenzaldehyt (97)'nin şekil 2.2'de görülen ^{13}C -NMR spektrumu yapı ile uyum içerisinde olup 9 tane pik gözlenmektedir. Aldehyt karbonu $\delta=192.8$ ppm'de rezonans olurken aromatik halkadaki karbonlar sırasıyla $\delta=156.5$, $\delta=151.6$, $\delta=132.1$, $\delta=128.8$, $\delta=112.4$, $\delta=110.9$ ppm'de rezonans olmaktadır. Aromatik halkaya bağlı metoksi karbonlarının ise $\delta=58.1$ ppm ve $\delta=58.0$ ppm'de rezonans olduğu görülmektedir.

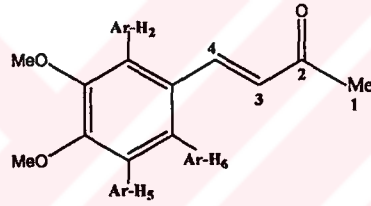


Şekil 2.2. 3,4-Dimetoksibenzaldehyt (97)'nin ^{13}C -NMR spektrumu

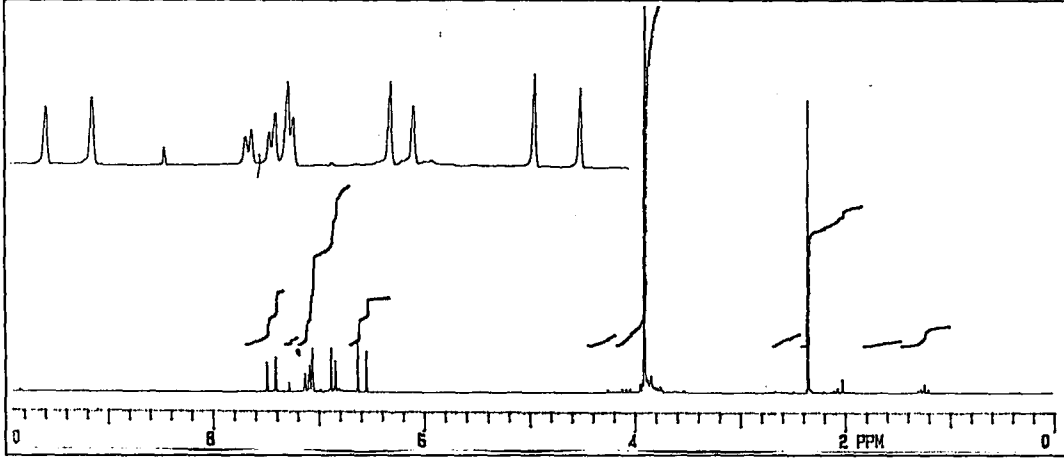
2.1.2. 4-(3,4-dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98)'in Sentezi



4-(3,4-dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98), 3,4-dimetoksibenzaldehit (97)'nin bazik ortamda aseton ile kondenzasyonu sonucunda %97 verimle katı ve sarı renkli bir madde olarak elde edildi.

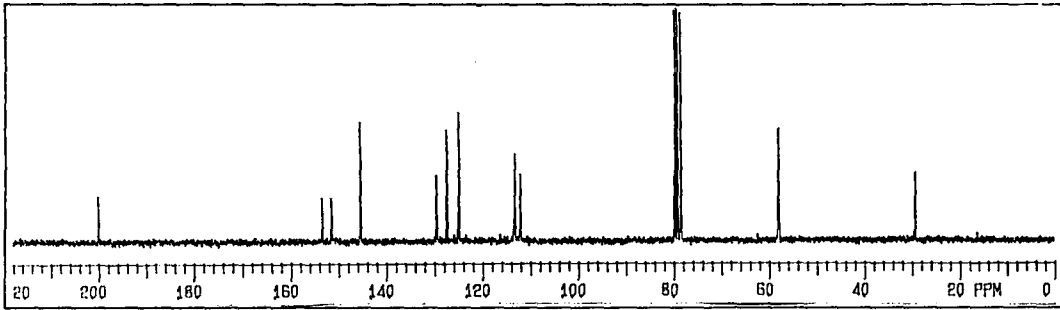


4-(3,4-dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98)'in ¹H-NMR spektrumunda (şekil 2.3) karbonil grubuna bağlı β karbonundaki H₄ protonu, karbonil grubunun rezonans etkisinden dolayı aşağı alanda yaklaşık δ=7.44 ppm'de dublet verirken ($J_{3,4}=16.2$ Hz), karbonil grubunun α pozisyonundaki H₃ protonu aromatik protonlardan daha yukarı alanda δ=6.58 ppm'de dublet vermektedir ($J_{3,4}=16.2$ Hz). Aromatik protonlardan H₆, hem H₂ hem de H₅ ile etkileşerek δ=7.11 ppm'de dubletin dubletini verir ($J_{5,6}=8.3$ Hz, $J_{2,6}=2.0$ Hz). Diğer aromatik protonlar H₂ ve H₅, sırası ile δ=7.04 ppm ($J_{2,6}=2.0$ Hz) ve δ=6.84 ppm'de ($J_{5,6}=8.3$ Hz) dublet verirler. Aromatik halkaya bağlı metoksinin metil protonları δ=3.89 ppm'de singlet verirlerken keton fonksiyonel grubuna bağlı metil protonları δ=2.33 ppm'de singlet vermektedir.



Şekil 2.3. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98)'in ^1H -NMR spektrumu

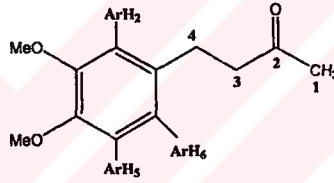
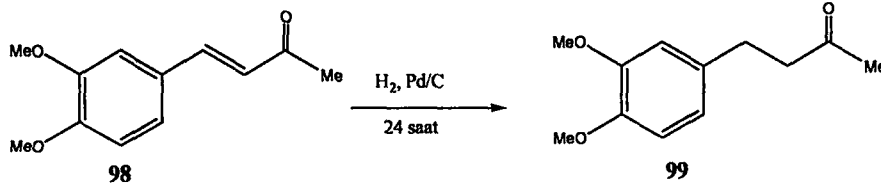
Bileşik 98'in ^{13}C -NMR spektrumunda (şekil 2.4) karbonil karbonu $\delta=200.0$ ppm'de rezonans olurken çift bağ karbonları ve aromatik halkadaki karbonlar sırasıyla $\delta=153.5$ ppm, $\delta=151.4$ ppm, $\delta=145.3$ ppm, $\delta=129.4$ ppm, $\delta=127.2$ ppm, $\delta=124.9$ ppm, $\delta=113.3$ ppm, $\delta=112.0$ ppm arasında rezonans olurlar. Aromatik halkaya bağlı metoksit gruplarının metil karbonlarının her ikisi bir arada $\delta=57.9$ ppm'de görülürken karbonil grubuna bağlı metil karbonu $\delta=29.2$ ppm'de rezonans olur.



Şekil 2.4. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98)'in ^{13}C -NMR spektrumu

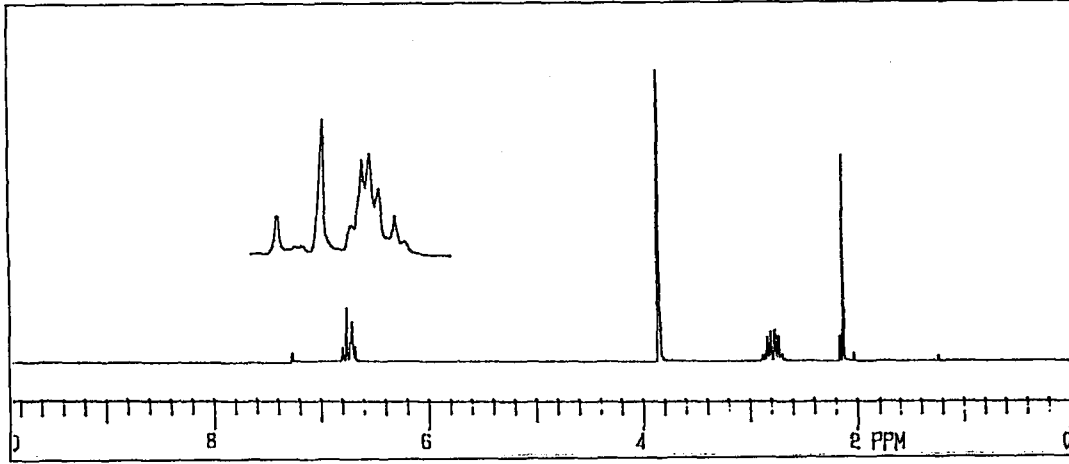
2.1.3. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-butan-2-on (99)'un Sentezi

4-(3,4-Dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98)'in eter içerisinde ve Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyonu sonucunda 4-(3,4-dimetoksifenil)-butan-2-on (99) %89 verim ile elde edildi.

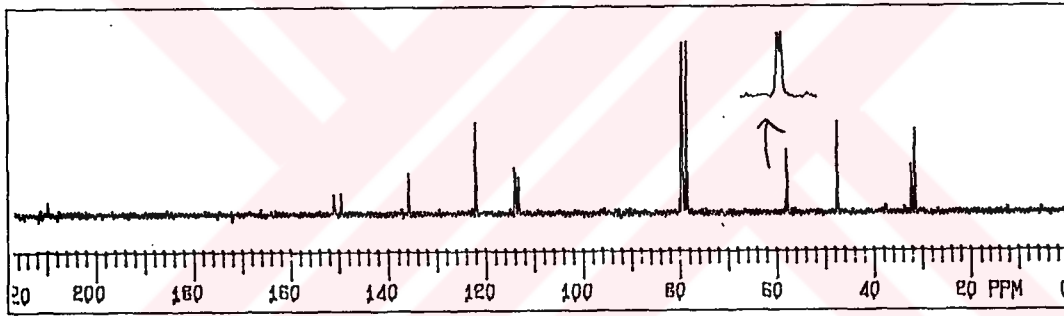


99'un ¹H-NMR spektrumunda (şekil 2.5) aromatik halkadaki üç proton $\delta=6.80$ ppm ve $\delta=6.69$ ppm arasında multiplet vermektedir. Metoksit gruplarının metil protonları $\delta=3.85$ ppm ve $\delta=3.84$ ppm'de iki ayrı singlet verir. C₃ ve C₄ karbonlarındaki metilenik protonlar $\delta=2.85$ -2.71 ppm arasında A₂B₂ sistemi verirken C₁ karbonundaki üç proton $\delta=2.13$ ppm'de singlet vermektedir.

Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu yapı ile uyum içerisinde olup yapı asimetric olduğundan 12 ayrı pik gözlenmektedir (şekil 2.6). Karbonil karbonu $\delta=209.0$ ppm'de rezonans olurken, aromatik halkadaki altı karbon sırasıyla $\delta=150.9$, $\delta=149.4$, $\delta=135.6$, $\delta=122.1$, $\delta=113.8$, $\delta=113.4$ ppm'de rezonans olurlar. Aromatik halkaya bağlı metoksitin metil karbonları $\delta=57.9$ ppm ve $\delta=57.8$ ppm'de rezonans olurlarken, C₃ ve C₄'deki metilenik karbonlar $\delta=32.1$ ppm ve $\delta=31.4$ ppm'de rezonans olmaktadır. Karbonil grubuna bağlı metilenik karbon ise $\delta=47.4$ ppm'de rezonans olmaktadır.

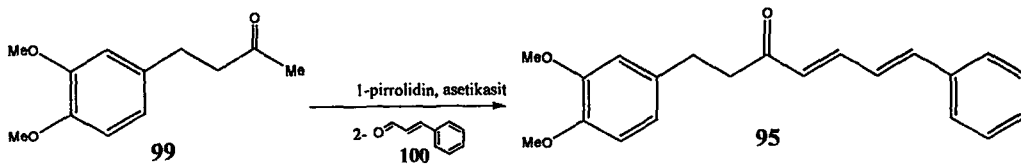


Şekil 2.5. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-butan-2-on (99)'un ^1H -NMR spektrumu



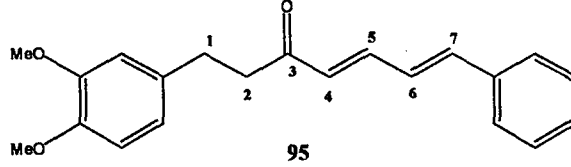
Şekil 2.6. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-butan-2-on (99)'un ^{13}C -NMR spektrumu

2.1.4. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-7-fenil-hepta-4,6-dien-3-on (95)'in Sentezi



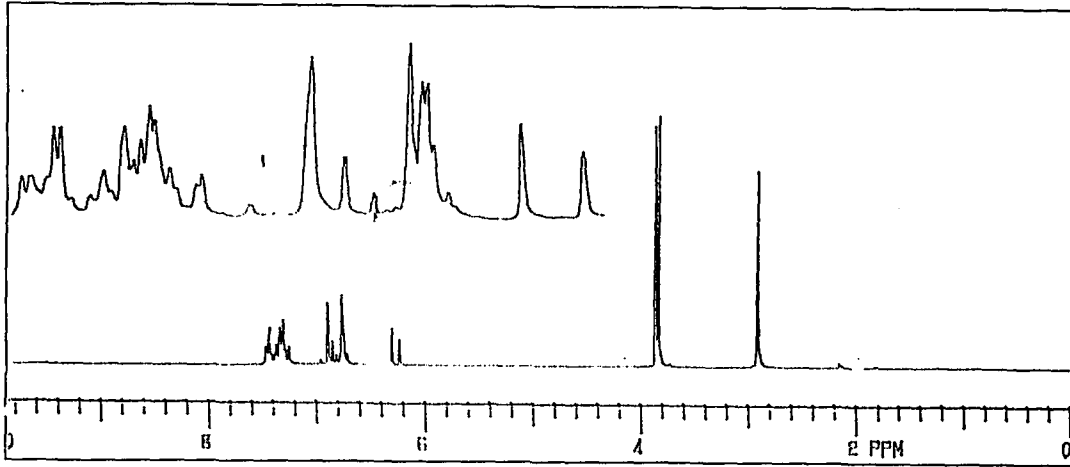
Sentezde kullanılan sinnamaldehit **100** ticari olarak satın alınıp ilave bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanıldı.

99 bileşiği asetik asit ve pirrolodin ile muamele edilerek 0°C'de otuz dakika karıştırıldıktan sonra sinnamaldehit (**100**) ilave edildi ve karışım üç gün daha karıştırıldı. Silikajel kolondan saflaştırılarak %94 verimle sarı renkli katı 1-(3,4-dimetoksifenil)-7-fenil-hepta-4,6-dien-3-on (**95**) elde edildi.

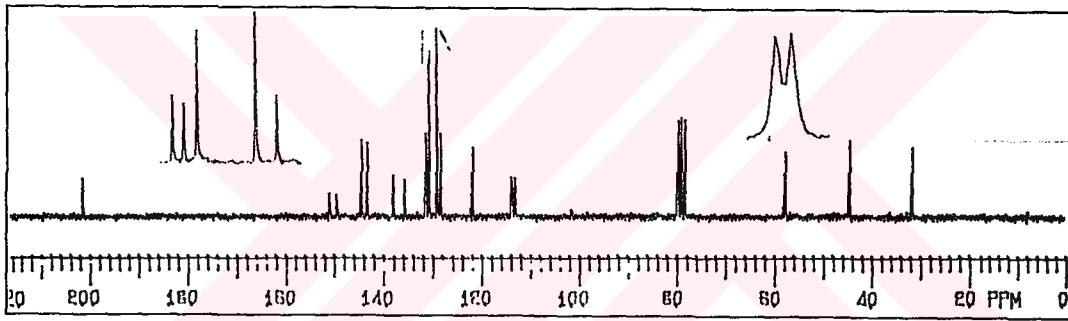


95 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda (şekil 2.7) aromatik halkadaki beş proton ve karbonil grubunun β pozisyonundaki H₅ protonu δ=7.44-7.34 ppm arasında multiplet vermektedir. H₆ ve H₇ protonları δ=6.92-6.86 ppm arasında multiplet verirken, metoksillenmiş fenil halkasındaki üç proton δ=6.84 ile δ=6.75 ppm arasında multiplet vermektedir. Karbonil fonksiyonel grubunun α pozisyonundaki H₄ protonu δ=6.28 ppm'de (J_{3,4}=15,3 Hz) dublet verirken metoksi fonksiyonel grubundaki iki metil grubu δ=3.87 ve δ=3.84 ppm'de iki ayrı singlet verir. C₁ ve C₂ karbonlarındaki metilenik protonlar ise δ=2.91 ppm'de geniş bir singlet vermektedir.

Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu yapı ile uyumlu olup spektrumda 19 tane karbon sinyali görülmektedir (şekil 2.8). Karbonil karbonu δ=201.4 ppm'de rezonans olurken olefinik karbonlarla aromatik halkadaki karbon atomları δ=151.0, δ=149.4, δ=144.7, δ=143.4, δ=138.0, δ=135.9, δ=131.5, δ=131.2, δ=130.8, δ=129.2, δ=128.7, δ=122.2, δ=113.8 ve δ=113.4 ppm arasında rezonans olmaktadır. Metoksi gruplarının karbon atomları, δ=57.9 ve δ=57.8 ppm'de, C₁ ve C₂ metilenik karbonları ise δ=44.6 ve δ=31.9 ppm'de rezonans olmaktadır.



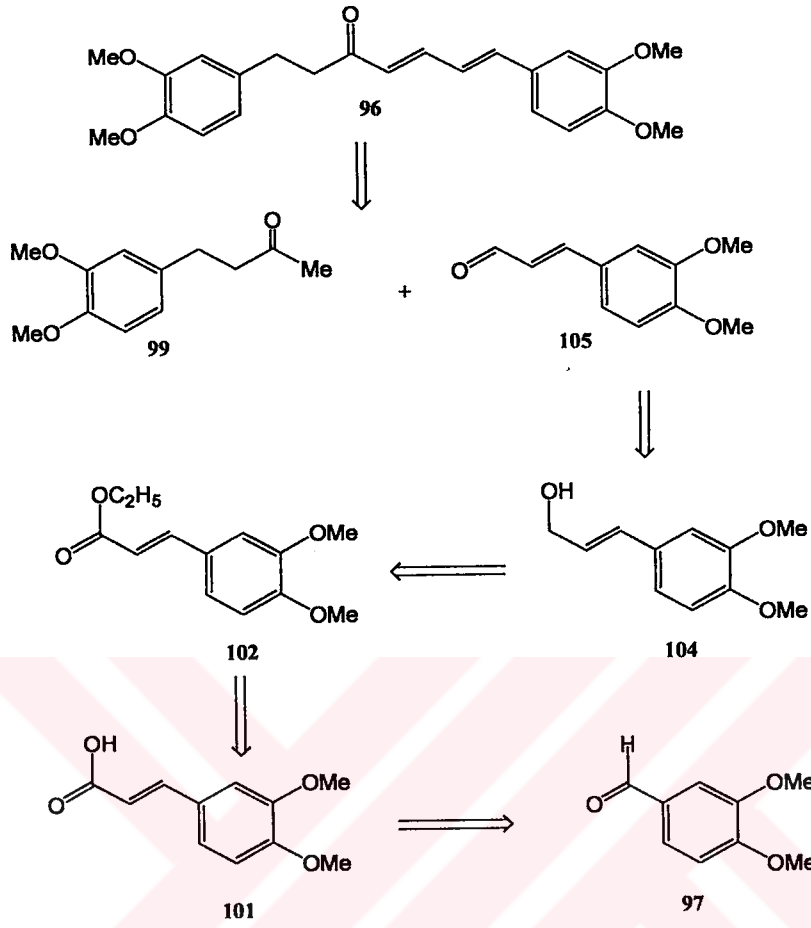
Şekil 2.7. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-7-fenil-hepta-4,6-dien-3-on (95)'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 2.8. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-7-fenil-hepta-4,6-dien-3-on (95)'in ^{13}C -NMR spektrumu

2.2. 1,7-Bis-(3,4-dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nın Genel Sentezi

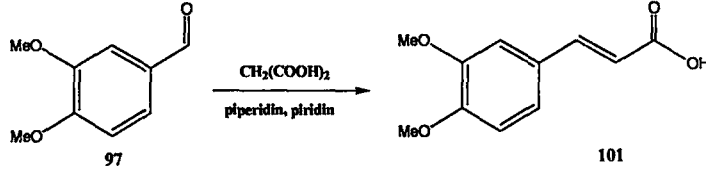
Bu çalışmada ikinci bir alnuston (18) türevi olarak 1,7-bis-(3,4-dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nın sentezi hedeflendi. Bunun için varetraldehit'in asetikanhidrit ile kondenzasyonu sonucu 101'in, 101'in esterleşmesi ile 102'nin, 102'nin indirgenmesi ile 104'ün, 104'ün de MnO_2 ile yükseltgenmesi sonucu 105'in elde edilebileceği tasarlandı. Bölüm 2.1'de tanımlanan strateji ile 105'in 99 ile kondenzasyonu sonucu 96'nın sentezi hedeflendi (şema 2.2).



Şema 2.2

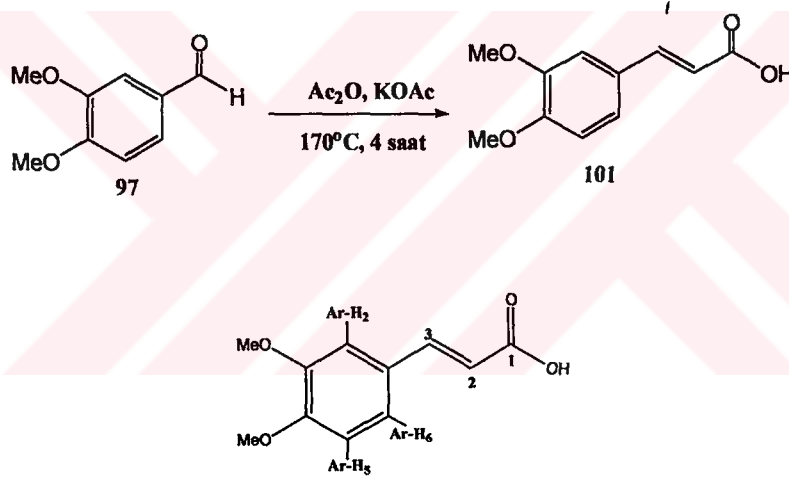
2.2.1. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasit (101)'in Sentezi

3-(3,4-dimetoksifenil)-akrilikasit (101) literatürde (Vedernikov *et al.* 2001) 97'nin 110°C'de piperidin ve piridin varlığında $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ ile reaksiyonundan sentezlenmiştir (şema 2.3).

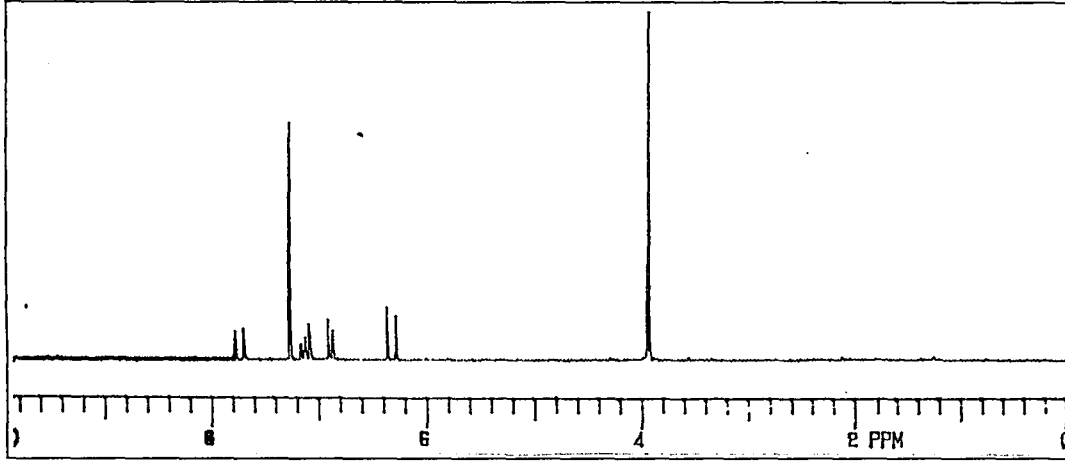


Şema 2.3

Bu çalışmada benzer bir kondenzasyon yöntemi kullanılarak karboksilli asit **101**, 3,4-dimetoksibenzaldehit (**97**)'nin Ac_2O ile kondenzasyonu sonucu elde edildi. Bunun için 3,4-dimetoksibenzaldehit (**97**) ve Ac_2O , KOAc varlığında 4 saat ısıtıldı ve reaksiyon sonucu tek ürün olarak **101** %65 verim ile elde edildi.



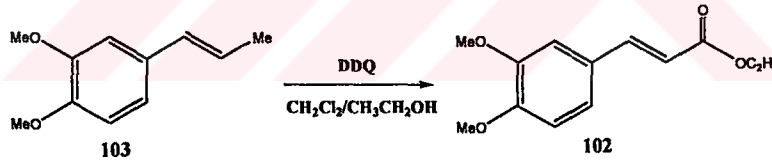
101 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (şekil 2.9) karbonil grubunun β pozisyonundaki H_3 protonu $\delta=7.35$ ppm'de dublet verirken ($J_{2,3}=15.9$ Hz), α pozisyonundaki H_2 protonu $\delta=6.33$ ppm'de dublet ($J_{2,3}=15.9$ Hz) vermektedir. Aromatik halkadaki protonlardan ArH_6 , hem ArH_2 ile hem de ArH_5 ile etkileşir ve $\delta=7.15$ ppm'de dubletin dubletini verir ($J_{2,6}=2$ Hz, $J_{5,6}=8.35$ Hz). Diğer aromatik protonlardan ArH_2 $\delta=7.08$ ppm'de dublet verirken ($J_{2,6}=2$ Hz), ArH_5 $\delta=6.89$ ppm'de dublet vermektedir ($J_{5,6}=8.35$ Hz). Metoksit gruplarındaki metil protonları ise $\delta=3.93$ ppm'de tek bir singlet vermektedir.



Şekil 2.9. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasit (**101**)'in ^1H -NMR spektrumu

2.2.2. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasitester (**102**)'nin Sentezi

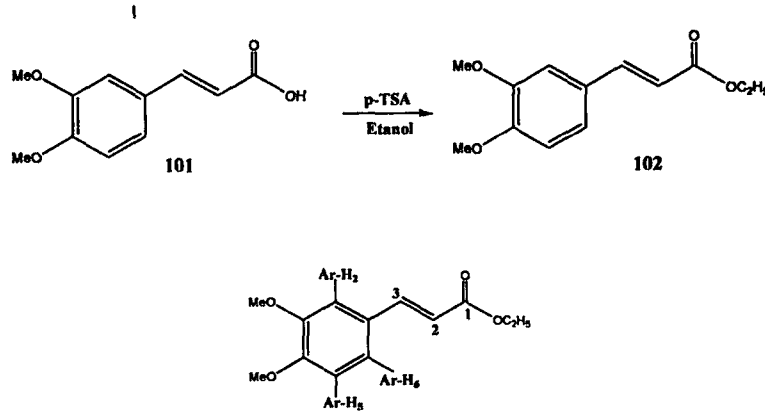
3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasitester (**102**)'nin sentezi literatürde (İliefski *et al.* 1998) arilpropenden çıkılarak gerçekleştirilmiştir (şema 2.4)



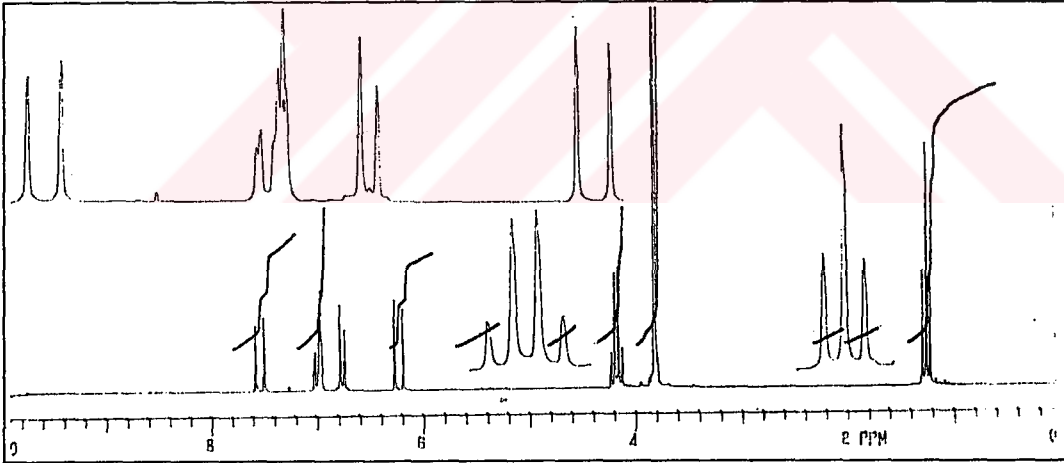
Şema 2.4

Bunun için arilpropen (**103**) etanol içinde DDQ ile yükseltgenerek %55 verimle **102** sentezlenmiştir (şema 2.4).

Bu çalışmada **102** bileşiğinin sentezi için değişik bir strateji izlendi. Bunun için, öncü bileşik olan karboksilik asit **101**, katalitik miktarda p-TSA ile etanol içerisinde reflüks edilerek **102** bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi (verim, %82).



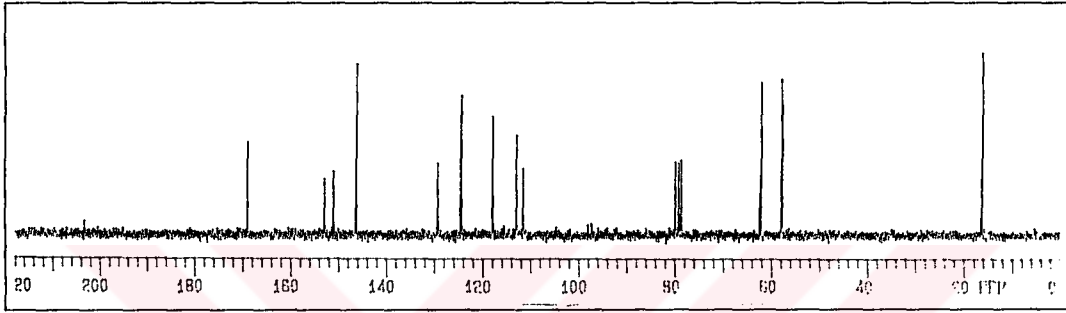
102 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda (şekil 2.10) karbonil grubunun β pozisyonundaki H_3 protonu $\delta=7,54$ ppm'de dublet ($J_{2,3}=15,8$ Hz) vermektedir. Aromatik halkadaki iki proton H_2 ve H_6 $\delta=6,98-6,96$ ppm arasında multiplet verirken, H_5 protonu $\delta=6,76$ ppm'de dublet ($J_{5,6}=8,1$ Hz) vermektedir. Karbonil grubunun α pozisyonundaki H_2 $\delta=6,23$ ppm'de ($J_{2,3}=15,8$ Hz) dublet verir.



Şekil 2.10. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasitester (**102**)'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

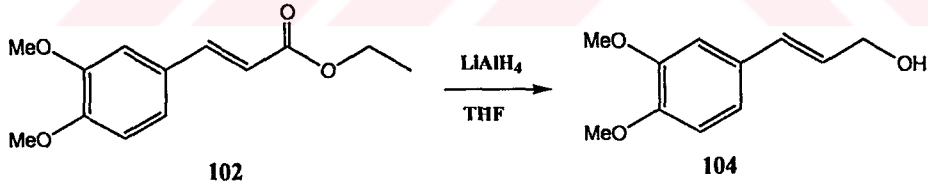
Etil grubundaki metilenik CH_2 $\delta=4,17$ ppm'de quartet ($J=7,0$ Hz) verirken, etil grubunun metil protonları $\delta=1,25$ ppm'de triplet vermektedir. Aromatik halkadaki metoksi gruplarındaki altı proton ise $\delta=3,81$ ppm'de bir singlet vermektedir.

102'nin şekil 2.11'de görülen ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil karbonu $\delta=169.0$ ppm'de rezonans olurken, olefinik karbonlar ve aromatik halkadaki karbonlar sırasıyla $\delta=153.0$, $\delta=151.1$, $\delta=146.4$, $\delta=129.4$, $\delta=124.4$, $\delta=117.9$, $\delta=113.0$, $\delta=111.6$ ppm'de rezonans olmaktadır. Etil grubunda oksijene bağlı karbon $\delta=62.2$ ppm'de, aromatik halkadaki metoksi grubundaki karbonlar $\delta=57.8$ ve $\delta=57.7$ ppm'de ve etil grubundaki CH_3 karbonu da $\delta=16.3$ ppm'de rezonans olmaktadır.



Şekil 2.11. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-akrilikasitilester (102)'nin ^{13}C -NMR spektrumu

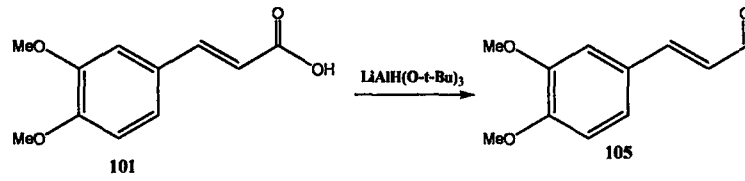
2.2.3. 3-(3,4 Dimetoksifenil)-prop-2-en-1-ol (104)'ün Sentezi



Ekivalent miktarda THF içerisinde çözülmüş LiAlH_4 içerisine yine THF'de çözülmüş 102 bileşiği -5°C 'de damla damla ilave edilip maddenin tamamının ilave edilmesinden sonra da oda sıcaklığında 12 saat manyetik olarak karıştırmak suretiyle 3-(3,4 dimetoksifenil)-prop-2-en-1-ol (104) %89 verimle elde edildi.

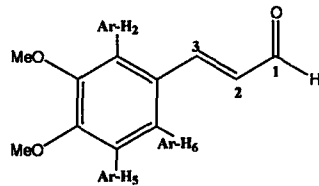
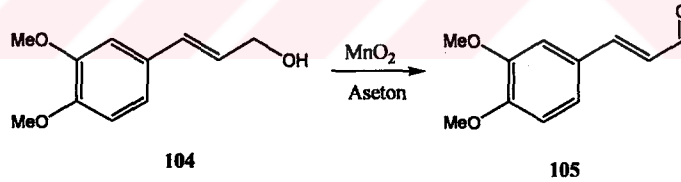
2.2.4. 3-(3,4 Dimetoksifenil)-propenal (105)'in Sentezi

105 bileşiği literatürde **101**'den çıkılarak sentezlenmektedir (Şema 2.5). Bunun için **101** bileşiğinin $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$ ile reaksiyonu sonucunda **105** %7 verimle elde edilebilmiştir (Vedernikov *et al.* 2001).



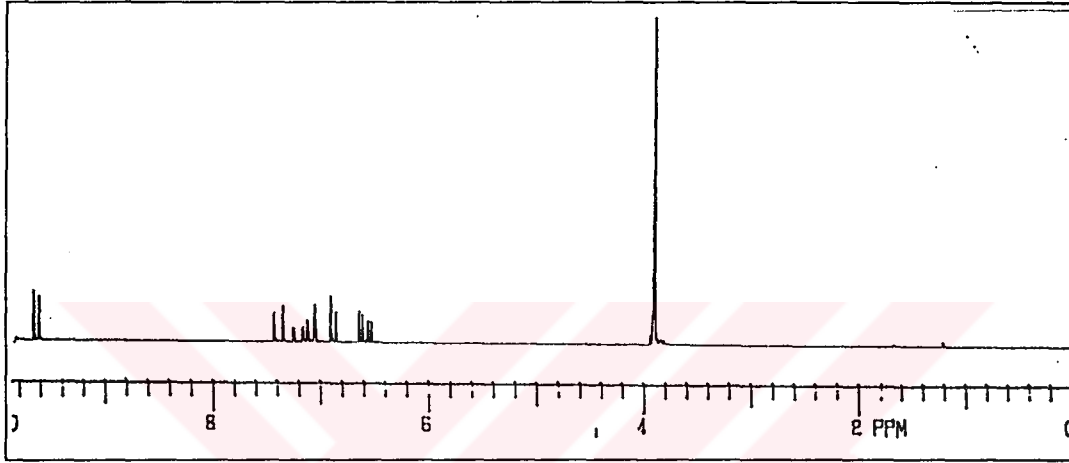
Şema 2.5

Bu çalışmada **104**'ün MnO_2 yükseltgenmesi suretiyle **105** bileşiği sentezlendi. **104**'ün aseton içerisinde ve oda sıcaklığında MnO_2 ilavesi ile üç gün karıştırılması sonucunda %40 verimle katı ve beyaz renkli **105** bileşiği elde edildi.



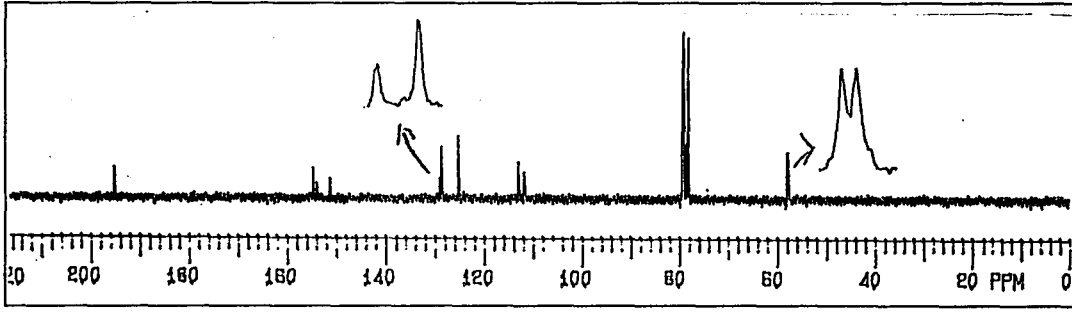
105 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aldehit protonu $\delta=9.65$ ppm'de dublet ($J_{1,2}=7,8$ Hz) verirken aldehitin β pozisyonundaki H_3 protonu $\delta=7.42$ ppm'de dublet ($J_{2,3}=15,9$ Hz) verir. Aromatik halkadaki H_6 protonu hem H_5 hem de H_2 ile etkileştiğinden $\delta=7,16$

ppm'de dubletin dubletini ($J_{5,6}=8.4$ Hz, $J_{2,6}=2.0$ Hz) verirken, H_2 $\delta=7.07$ ppm'de dublet ($J_{2,6}=2.0$ Hz) ve H_5 de $\delta=6.90$ ppm'de yine dublet ($J_{5,6}=8.4$ Hz) vermektedir. Aldehit'in α pozisyonundaki proton H_2 aldehit protonu ile etkileşerek $\delta=6.60$ ppm'de dubletin dubletini ($J_{2,3}=15.9$ Hz, $J_{1,2}=7.8$ Hz) vermektedir. Aromatik halkadaki metoksi protonları da $\delta=3.93$ ve $\delta=3.92$ ppm'de iki ayrı singlet vermektedirler.



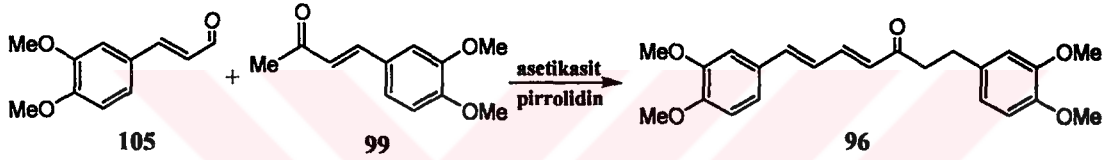
Şekil 2.12. 3-(3,4 Dimetoksifenil)-propenal (105)'in ^1H -NMR spektrumu

Aldehit 105'in ^{13}C -NMR spektrumunda aldehit karbonu $\delta=195.5$ ppm'de rezonans olurken, olefinik karbonlar ve aromatik halkadaki karbonlar sırasıyla $\delta=154.8$, $\delta=154.0$, $\delta=151.4$, $\delta=129.1$, $\delta=128.7$, $\delta=125.4$, $\delta=113.2$, $\delta=111.9$ ppm aralığında rezonans olmaktadır. Aromatik halkadaki metoksi karbonları ise $\delta=58.0$ ve $\delta=57.9$ ppm'de rezonans olurlar.

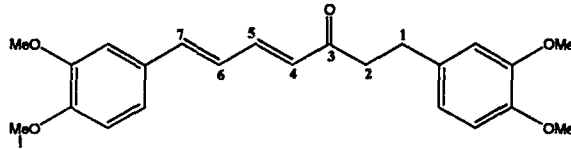


Şekil 2.13. 3-(3,4 Dimetoksifenil)-propenal (105)'in ^{13}C -NMR spektrumu

2.2.5. 1,7-Bis-(3,4-dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nın Sentezi

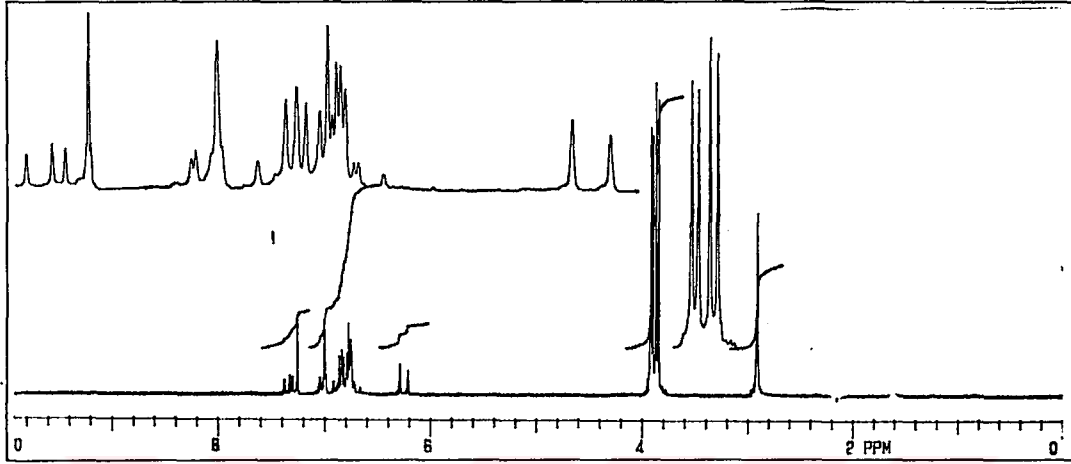


1,7-Bis-(3,4-dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96) bileşiğinin sentezinde önce pirrolidin asetik asit ile muamele edilerek 0°C de otuz dakika karıştırıldı. Sonra 105 bileşiği ilave edildi ve karışım üç gün süreyle karıştırıldı. Silikajel kolondan saflaştırılarak %88 verimle sarı renkli katı bir madde olarak elde edildi.



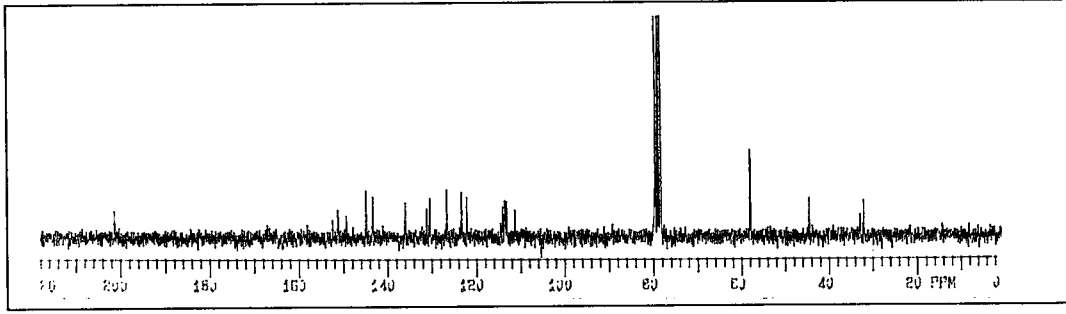
96'nın ^1H -NMR spektrumunda karbonil grubunun β pozisyonundaki proton H_5 $\delta=7.32$ ppm'de dubletin dubletini ($J_{4,5}=15.4$ Hz, $J_{5,6}=10.2$ Hz) verir. H_5 , H_6 , H_7 ve aromatik halkadaki protonlar $\delta=7.26$ ve $\delta=6.75$ ppm arasında multipler verirlerken, karbonil grubunun α pozisyonundaki proton H_4 $\delta=6.26$ ppm'de dublet ($J_{4,5}=15.4$ Hz) vermektedir. Her iki aromatik halkadaki metoksi protonları $\delta=3.93$ ve $\delta=3.86$ ppm'de

singlet vermektedirler. C_1 ve C_2 karbonlarındaki metilenik protonlar ise $\delta=2.91$ ppm'de geniş bir singlet şeklinde görülen A_2B_2 sistemini verirler.



Şekil 2.14. 1,7-Bis-(3,4-dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nın ^1H -NMR spektrumu

Bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu yapı ile uyum içerisinde olup yapı asimetric olduğundan yirmi tane pik gözlenmektedir (şekil 2.15). Bileşikteki karbonil karbonu $\delta=201.4$ ppm'de rezonans olurken, olefinik karbonlar ve aromatik karbonlar sırasıyla $\delta=152.4$, $\delta=151.3$, $\delta=151.0$, $\delta=149.5$, $\delta=144.9$, $\delta=143.4$, $\delta=136.0$, $\delta=126.8$, $\delta=123.3$, $\delta=122.2$, $\delta=114.0$, $\delta=113.6$, $\delta=113.3$ ve $\delta=111.3$ ppm'de rezonans olmaktadır. Metoksit gruplarının metilenik karbonlarının dördü de $\delta=57.9$ ppm'de rezonans olurken, C_1 ve C_2 'deki metilenik karbonlar sırasıyla $\delta=32.8$ ppm ve $\delta=31.9$ ppm'de rezonans olurlar.



Şekil 2.15. 1,7-Bis-(3,4-dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nın ^{13}C -NMR spektrumu

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

3.1. Saflaştırma

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

3.2.Kromatografik Ayırımlar

3.2.1.Kolon Kromatografisi

Silikagel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

3.2.2.İnce Tabaka Kromatografisi

Silikagel (Preparatif) (254-366 mesh ASTM) (Merck)

3.3. Spektrumlar

¹H-NMR Varian 60 MHz spektrometre

Varian 200 MHz spektrometre

¹³C-NMR Varian 50 MHz spektrometre

FT IR Mattson 1000 Spektrofotometre

Mass Spectrometer VG Zabspec MS instrument

3.4. Deneyler

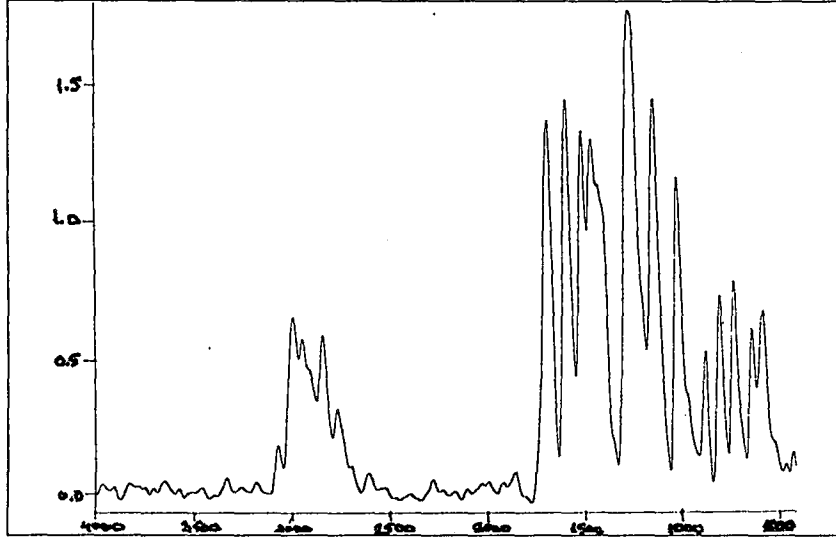
3.4.1. 3,4-Dimetoksibenzaldehit (97)'nin Sentezi

20 g (131.6 mmol) vanilin **80** 50 ml suda çözülerek 500 ml'lik bir balona alındı. 150 ml'lik bir erlen içerisinde 8.2 g (205 mmol) NaOH alınıp 80 ml suda çözüldü. Hazırlanan NaOH çözeltisi 100°C'ye ısıtılıp 38 ml'si vanilin **80** karışımının üzerine ilave edildi. Karışım su banyosunda 60-70°C'ye ısıtıldı. Isıtmaya devam edilirken 10.5 g (83.3 mmol) dimetilsülfat karışımın içerisinde ilave edildi. 40-45 dakika ısıtmaya devam edildi. Daha sonra 10'ar dakika arayla 2.1 g dimetilsülfat ve 5 ml NaOH eklendi. Bu ilavelerden sonra kalan 22 ml NaOH çözeltisi de ilave edilerek ortam iyice bazik hale getirildi. Karışım, en son dimetilsülfat ilavesinden sonra 20 dakika daha ısıtıldı. Isıtma işlemi bittikten sonra karışım 500 ml'lik bir ayırma hunisine alınarak 3x50 ml eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı bir erlene alınarak Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Karışım süzgeç kağıdından süzülüp çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılarak %85 verimle 18.5 g (111.45 mmol) 3,4-dimetoksibenzaldehit (**97**) elde edildi. Ürün katı ve beyaz renkte olup E.n.= 44-46 °C.'dir.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ=9.81 (s, 1H, CHO), δ=7.42 (dd, 1H, H₆, J_{5,6}=8.1Hz, J_{2,6}=1.9Hz), δ=7.36 (d, 1 H, H₂, J_{2,6}=1.9Hz), δ=6.94 (d, 1H, H₅, J_{5,6}=8.1Hz), δ=3.92 (s, 3H, OCH₃), δ=3.90 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ=192.8, δ=156.5, δ=151.6, δ=132.1, δ=128.8, δ=112.4, δ=111.0, δ=110.9, δ=58.1, δ=58.0.

IR (KBr) 3077, 2995, 2846, 2769, 1658, 1592, 1515, 1457, 1265, 1145, 1022, 875.



Şekil 3.1. 3,4-dimetoksibenzaldehit (97)'nin IR spektrumu

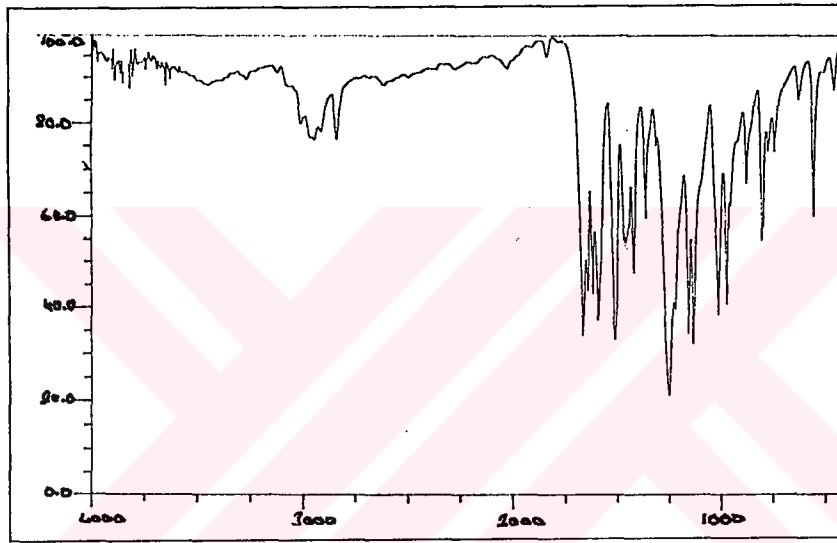
3.4.2. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98)'in Sentezi

10 g (60.24 mmol) 3,4-dimetoksibenzaldehit (97) 100ml'lik dibi yuvarlak bir balonda 9 ml (7.2 g, 124.1 mmol) aseton içinde çözüldü. Hazırlanan %10'luk NaOH çözeltisinden 25 ml alınarak balon içerisine ilave edildi. Karışım 3 saat oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Daha sonra karışım 250 ml'lik ayırma hunisinde 3x30 ml benzen ile ekstrakte edildi. Benzen fazı alınıp Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak %97 verimle 12 g (58.25 mmol) 4-(3,4-dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98) elde edildi. Ürün katı ve sarı renkte olup E.n.= 38-40°C'dir.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ=7.44 ppm (d, 1H, H₄, J_{3,4}=16.2Hz), δ=7.11 ppm (dd, 1H, ArH₆, J_{5,6}=8.3Hz, J_{2,6}=2.0Hz), δ=7.04 ppm (d, 1H, ArH₂, J_{2,6}=2.0Hz), δ=6.84 ppm (d, 1H, ArH₅, J_{5,6}=8.3Hz), δ=6.58 ppm (d, 1H, H₃, J_{3,4}=16.2Hz), δ=3.89 ppm (s, 6H, 2xOCH₃), δ=2.33 ppm (s, 3H, CH₃CO).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ =200.0 ppm, δ =153.5ppm, δ =151.4ppm, δ =145.3ppm, δ =129.4ppm, δ =127.2ppm, δ =124.9ppm, δ =113.3ppm, δ =112.0ppm, δ =57.9 ppm (2xC), δ =29.2 ppm.

IR (KBr) 3029, 2978, 2953, 2927, 2851, 1676, 1651, 1625, 1600, 1523, 1472, 1421, 1370, 1268, 1242, 1165, 1140, 1038, 987, 885, 808.



Şekil 3.2. 4-(3,4-dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98)'in IR spektrumu

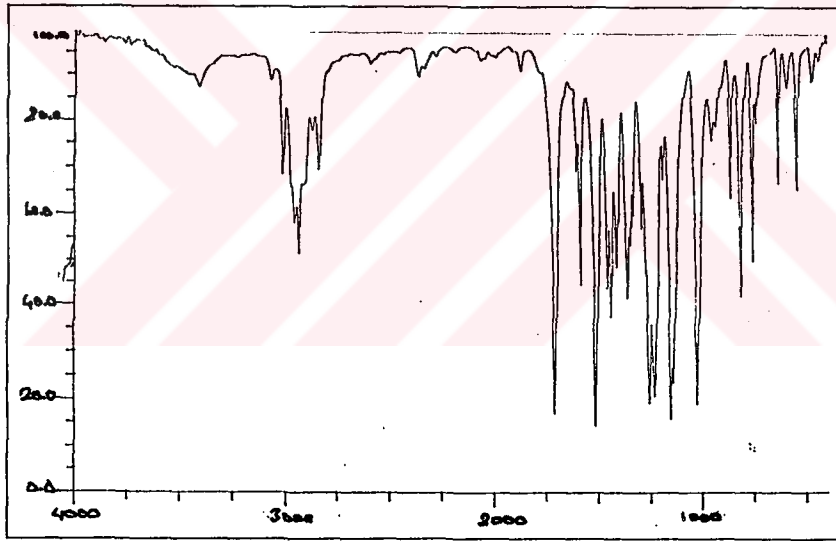
3.4.3. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-butan-2-on (99)'un Sentezi

0.6 g (2.91 mmol) 4-(3,4-dimetoksifenil)-but-3-en-2-on (98) 250 ml'lik iki boyunlu dibi yuvarlak bir balona alındı ve 150 ml eter içerisinde çözüldü. Üzerine katalitik miktarda aktif karbon ilave edildi. 1 atm H_2 gazı altında karışım manyetik olarak 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım mavi bantlı süzgeç kağıdından süzülüp çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen madde bir miktar etilasetatta çözümlenip silikajel kolonda süzülüp saflaştırılarak, %89 verimle 0.55 g (2.64 mmol) 4-(3,4-dimetoksifenil)-butan-2-on (99) elde edildi. Ürün koyu yeşil renkte ve sıvı bir maddedir.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ =6.80-6.69 ppm (m, 3H), δ =3.85 ppm (s, 3H, OCH₃), δ =3.84 ppm (s, 3H, OCH₃), δ =2.85-2.71 ppm (m, 4H, metilenik), δ =2.13 ppm (s, 3H, metil)

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ =209.0 ppm, δ =150.9 ppm, δ =149.4 ppm, δ =135.6 ppm, δ =122.1 ppm, δ =113.8 ppm, δ =113.4 ppm, δ =57.9 ppm, δ =57.8 ppm, δ =47.4 ppm, δ =32.1 ppm, δ =31.4 ppm

IR (CHCl₃) 3412, 3080, 3029, 2978, 2953, 2876, 2851, 1727, 1600, 1523, 1472, 1446, 1421, 1370, 1268, 1242, 1140, 1038, 961, 885, 834, 782.

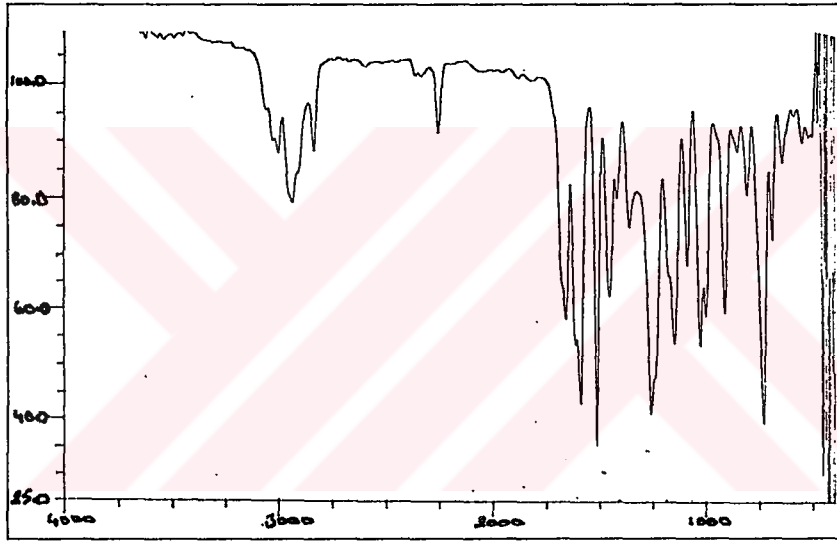


Şekil 3.3. 4-(3,4-dimetoksifenil)-butan-2-on (99)'un IR spektrumu

3.4.4. 1-(3,4-Dimetoksifenil)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (95)'in Sentezi

0.500 g (2.40 mmol) 4-(3,4-dimetoksifenil)-butan-2-on (99) 15 ml eter içerisinde çözüldü. Çözelti 50 ml'lik bir balona alınıp balon dıştan 0°C'ye soğutuldu. Çözelti manyetik olarak hızlı bir şekilde karıştırılırken 0.25 g asetik asit ve 0.25 g pirrolidin

ilave edilerek 30 dakika daha bu sıcaklıkta karıştırıldı. Sonra 0.35 g sinnamaldehit 100 ilave edildi ve karışım 2 gün oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Bu süre sonunda karışıma seyreltik HCl ilave edilip ayırma hunisine alındı ve 3x10 ml eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı Na₂SO₄ üzerinden kurutulup evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen madde bir miktar etil asetat içerisinde çözülüp silikajel kolonda süzülerek saflaştırıldı ve %94 verimle 0,76 g (2,36 mmol) 1-(3,4-dimetoksifenol)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (95) elde edildi. Ürün sarı renkli ve katı olup E.n.= 60-62°C'dir.



Şekil 3.4. 1-(3,4-dimetoksifenol)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (95)'in IR spektrumu

IR (KBr) 3080, 3055, 3029, 2953, 2851, 1676, 1600, 1523, 1472, 1268, 1165, 1038.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ=7.44-7.31 ppm (m, 6H, H₅ ve fenil halkasındaki 5H), δ=6.92-6.86 ppm (m, 2H, H₆ ve H₇), δ=6.84-6.75 ppm (m, 3H, metoksillenmiş fenil halkasındaki 1 3H), δ=6.28 ppm (d, 1H, H₄, J=15.3Hz), δ=3.87 ppm (s, 3H, OCH₃), δ=3.84 ppm (s, 3H, OCH₃) δ=2.91 ppm (br s, 4H, C₁ ve C₂'deki metilenik protonlar).

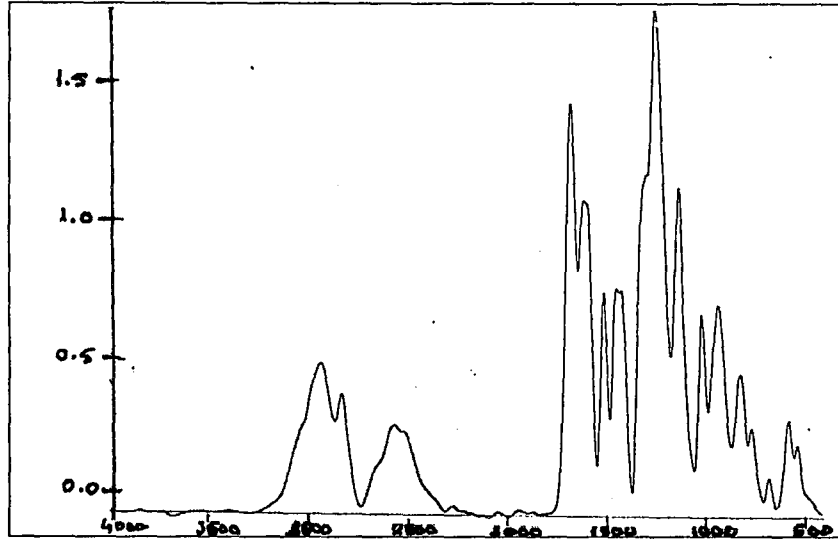
¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ =201.4 ppm, δ =151.0 ppm, δ =149.4 ppm, δ =144.7 ppm, δ =143.4 ppm, δ =138.0 ppm, δ =135.9 ppm, δ =131.5 ppm, δ =131.2 ppm, δ =130.8 ppm, δ =129.2 ppm, δ =128.7 ppm, δ =122.2 ppm, δ =113.8 ppm, δ =113.4 ppm, δ =57.9 ppm, δ =57.8 ppm, δ =44.6 ppm, δ =31.9 ppm

3.4.5. 3-(3,4-dimetoksifenil)-akrilik asit (101)'in Sentezi

100 ml'lik bir balon içerisine 10 g (64 mmol) 3,4-dimetoksibenzaldehit (97), 9.79 g (96 mmol) asetik anhidrit ve 4,07 g (41,6 mmol) potasyum asetat konarak sıcaklığı 170°C'ye ayarlanmış yağ banyosu içerisinde manyetik olarak karıştırmak suretiyle 4 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda balon oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Balon içerisine buz ilavesi ile beraber Na₂CO₃ çözeltisi ilave edildi. Oluşan yeni çözelti 100 ml etil asetat ile ekstrakte edilerek organik çözücü fazı ayrıldı. Su fazına pH=2 olana kadar yavaş yavaş ve buz ilavesi ile birlikte derişik HCl eklendi. Derişik HCl ilavesi ile akrilik asit **101** çöktü. Çöken asit nuçe'den mavi bantlı süzgeç kağıdı ile süzüldü. Su ile yıkanıp tekrar nuçeden süzülen asit bir gün oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Böylelikle %65 verimle 8,1 g (38.94 mmol) akrilik asit **101** elde edildi. Ürün katı ve sarı renkte olup E.n.= 178-180°C'dir.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ =7.35 ppm (d, 1H, H₃, J_{2,3}=15.95 Hz), δ =7.15 ppm (dd, 1H, Ar-H₆, J_{2,6}=2 Hz, J_{5,6}=8.35 Hz), δ =7.08 ppm (d, 1H, ArH₂, J_{2,6}=2 Hz), δ =6.89 ppm (d, 1H, ArH₅, J_{5,6}=8,35 Hz), δ =6.33 ppm (d, 1H, H₂, J_{2,3}=15.95 Hz), δ =3.93 ppm (s, 6H, 2xOCH₃)

IR (KBr) 2948, 2841, 2575, 1682, 1620, 1516, 1451, 1258, 1143, 1019, 942,846.



Şekil 3.5. 3-(3,4-dimetoksifenil)-akrilik asit (101)'in IR spektrumu

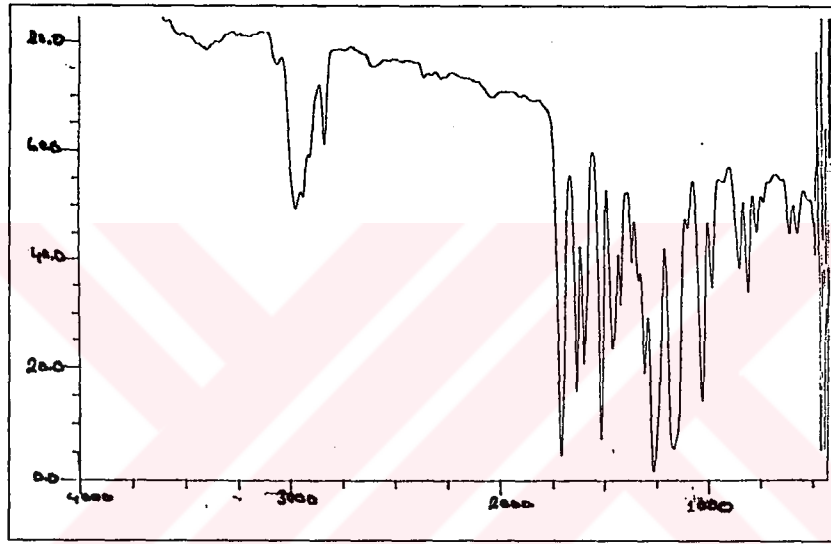
3.4.6. 3-(3,4-dimetoksifenil)-akrilikasit etilester (102)'nin Sentezi

1.88 g (9.04 mmol) 3-(3,4-dimetoksifenil)-akrilik asit (101) 100 ml'lik bir balona konularak etanol içerisinde çözüldü. Üzerine katalitik miktarda p-toluensülfonik asit ilave edip manyetik olarak karıştırmak suretiyle 1 gün reflüks edildi. Çözelti, evaporatörde çözücünün uzaklaştırılmasını müteakip, Na_2CO_3 'ün sulu çözeltisi ile yıkanıp 3x30 ml etil asetat ile ekstrakte edildi. Çözelti Na_2SO_4 üzerinden kurutulup etil asetat evaporatörde uzaklaştırıldı. 1,75 g 3-(3,4-dimetoksifenil)-akrilikasit etil ester (102) %82 verimle elde edildi. Ürün katı ve sarı renkte olup E.n.= 50-52°C'dir.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ =7.54 ppm (d, 1H, H_3 , $J_{2,3}$ =15.8Hz), δ =6.98-6.96 ppm (m, 2H, ArH_2 ve ArH_6), δ =6.76 ppm (d, 1H, ArH_5 , $J_{5,6}$ =8.1Hz), δ =6.23 ppm (d, 1H, H_2 , $J_{2,3}$ =15.8Hz), δ =4.17 ppm (q, 2H, $-\text{OCH}_2-$, J =7.0Hz), δ =3.81 ppm (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), δ =1.25 ppm (t, 3H, etilin CH_3 'ü).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50 MHz) δ =169.0 ppm, δ =153.0 ppm, δ =151.1 ppm, δ =146.4 ppm, δ =129.4 ppm, δ =124.4 ppm, δ =117.9 ppm, δ =113.0 ppm, δ =111.6 ppm, δ =62.2 ppm, δ =57.8 ppm, δ =57.7 ppm, δ =16.3 ppm.

IR (KBr) 3029, 2953, 2851, 1727, 1651, 1523, 1472, 1319, 1268, 1191, 1140, 1038, 987.



Şekil 3.6. 3-(3,4-dimetoksifenil)-akrilikasit etilester (102)'nin IR spektrumu

3.4.7. 3-(3,4-dimetoksifenil)-prop-2-en-1-ol (104)'ün Sentezi

1.75 g (10,60 mmol) 3-(3,4-dimetoksifenil)-akrilikasit etilester (102) 100 ml'lik bir balona konulup 30 ml THF'de çözülerek balonun dış sıcaklığı -5°C 'ye getirildi. 0.26 g LiAlH_4 bir miktar THF'de çözülüp damla damla ester çözeltisinin üzerine ilave edildi. LiAlH_4 çözeltisinin tamamı ilave edildikten sonra yeni çözelti 12 saat oda sıcaklığında manyetik olarak hızlı bir şekilde karıştırıldı. Bu süre sonunda balonun dış sıcaklığı tekrar -5°C 'ye getirilip yarı yarıya sulandırılmış THF-su çözeltisi damla damla ilave edilip LiAlH_4 'ün fazlası uzaklaştırıldı. Daha sonra çözelti süzülerek çözücü kısmı evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen katı madde metilen klorürde çözülerek 2x30 ml

su ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve %89 verimle 1,29 g (6.65 mmol) 3-(3,4-dimetoksifenil)-prop-2-en-1-ol (**104**) elde edildi. Ürün siyah renkte ve sıvı bir maddedir.

3.4.8. Mangandioksit Eldesi

57 g $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 950 ml suda çözülerek sıcaklık 60°C 'ye getirildi. Bir başka kaptaki 35 g KMnO_4 665 ml suda çözülüp bir damlatma hunisi vasıtasıyla damla damla yaklaşık olarak 1 saatte sıcak MnSO_4 çözeltisine ilave edildi. 1 saat daha aynı sıcaklıkta karıştırıldıktan sonra iki katlı süzgeç kağıdından süzülerek saf suyla iyice yıkandı. Tekrar süzildikten sonra elde edilen katı madde 60°C 'deki etüvde kurutuldu.

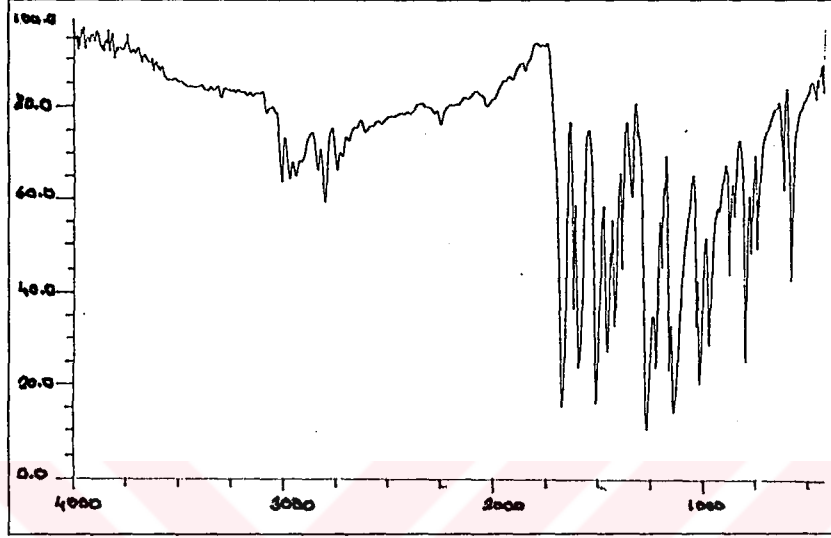
3.4.9. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-propenal (**105**)'in Sentezi

0.5 g **104** eter içerisinde çözülerek üzerine 5 g mangan dioksit ilave edilip oda sıcaklığında üç gün süre ile manyetik olarak karıştırıldı. Bu süre sonunda elde edilen karışım süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve elde edilen katı madde bir miktar etil asetatla çözülüp silikajel kolonda saflaştırılarak 0.2 g katı, beyaz renkte **105** %40 verimle elde edildi (E.n.= $78-80^\circ\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $\delta=9.65$ ppm (d, 1H, CHO, $J_{1,2}=7.8$ Hz), $\delta=7.42$ ppm (d, 1H, H_3 , $J_{2,3}=15.9$ Hz), $\delta=7.16$ ppm (dd, 1H, ArH_6 , $J_{5,6}=8.4$ Hz, $J_{2,6}=2.0$ Hz), $\delta=7.07$ ppm (d, 1H, ArH_2 , $J_{2,6}=2.0$ Hz), $\delta=6.90$ ppm (d, 1H, ArH_5 , $J_{5,6}=8.4$ Hz), $\delta=6.60$ ppm (dd, 1H, H_2 , $J_{2,3}=15.9$ Hz, $J_{1,2}=7.8$ Hz), $\delta=3.93$ ppm (s, 3H, OCH_3), $\delta=3.92$ ppm (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) $\delta=195.5$ ppm, $\delta=154.8$ ppm, $\delta=154.0$ ppm, $\delta=151.4$ ppm, $\delta=129.1$ ppm, $\delta=128.7$ ppm, $\delta=125.4$ ppm, $\delta=113.2$ ppm, $\delta=111.9$ ppm, $\delta=58.0$ ppm, $\delta=57.9$ ppm.

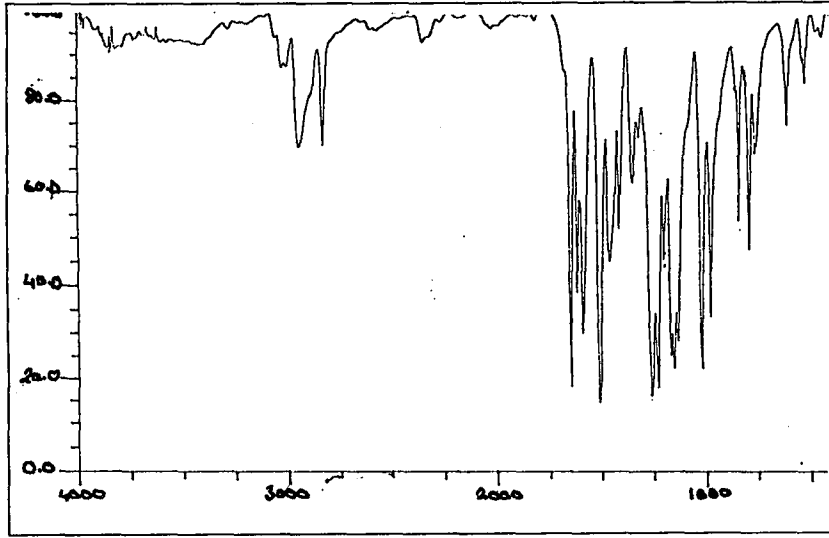
IR (CHCl₃) 3029, 2978, 2933, 2851, 2800, 1676, 1625, 1600, 1523, 1472, 1421, 1395, 1344, 1268, 1242, 1191, 1140, 1038, 987, 885.



Şekil 3.7. 3-(3,4-dimetoksifenil)-propenal (105)'in IR spektrumu

3.4.10. 1,7-Bis-(3,4-dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nın Sentezi

0.28 g (1.35 mmol) 4-(3,4-dimetoksifenil)-butan-2-on (99) 10 ml eter içerisinde çözüldü. Çözelti 25 ml'lik bir balona alınıp balon dıştan 0°C'ye soğutuldu. Çözelti manyetik olarak hızlı bir şekilde karıştırılırken 0.05 g asetik asit ve 0.05 g pirrolidin ilave edilerek 30 dakika daha bu sıcaklıkta karıştırıldı. Sonra 0.2 g (1.04 mmol) 3-(3,4-dimetoksifenil)-propenal (105) ilave edildi ve karışım 2 gün oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı. Bu süre sonunda karışıma seyreltik HCl ilave edilip ayırma hunisine alındı ve 3x10 ml eter ile ekstrakte edildi. Eter fazı Na₂SO₄ üzerinden kurutulup evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen madde bir miktar etil asetata çözülüp silikajel kolonda saflaştırıldı ve 0,3 g (0.75 mmol) 1,7-Bis-(3,4-dimetoksifenol)-7-fenilhepta-4,6-dien-3-on (96) %88 verimle elde edildi. Ürün katı ve sarı renkte olup E.n.= 91-93°C'dir.



Şekil 3.8. 1,7-Bis-(3,4-dimetoksifenil)-hepta-4,6-dien-3-on (96)'nin IR spektrumu

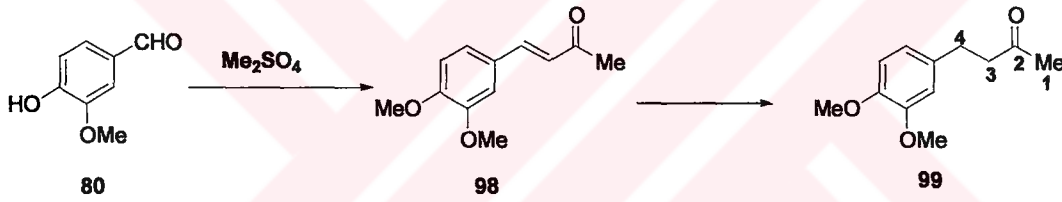
IR (KBr) 3029, 3004, 2953, 2851, 1651, 1625, 1600, 1523, 1472, 1421, 1370, 1268, 1242, 1217, 1191, 1165, 1140, 1038, 987, 857, 808

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ =7.32 ppm (dd, 1H, H₅, J_{4,5}=15.4 Hz, J_{5,6}=10.2 Hz), δ =7.26-7.00 ppm (m, 2H), δ =6.87-6.75 ppm (m, 6H), δ =6.26 ppm (d, 1H, H₄, J_{4,5}=15.4 Hz), δ =3.93 ppm (s, 3H, OCH₃), δ =3.91 ppm (s, 3H, OCH₃), δ =3.88 ppm (s, 3H, OCH₃), δ =3.86 ppm (s, 3H, OCH₃), δ =2.91 ppm (br s, 4H, C₁ ve C₂'deki metilenik protonlar)

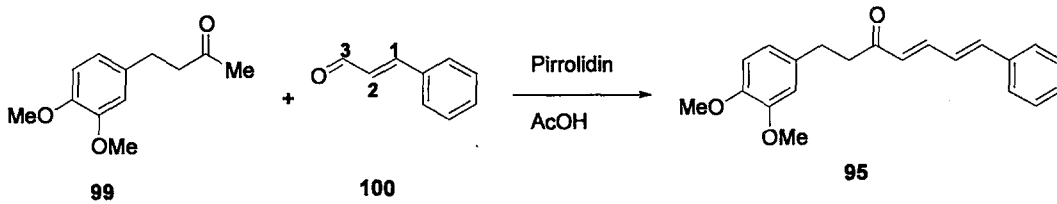
¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ =201.4 ppm, δ =152.4 ppm, δ =151.3 ppm, δ =151.0 ppm, δ =149.5 ppm, δ =145.0 ppm, δ =143.4 ppm, δ =136.0 ppm, δ =131.2 ppm, δ =131.0 ppm, δ =126.8 ppm, δ =123.3 ppm, δ =122.2 ppm, δ =114.6 ppm, δ =114.0 ppm.

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

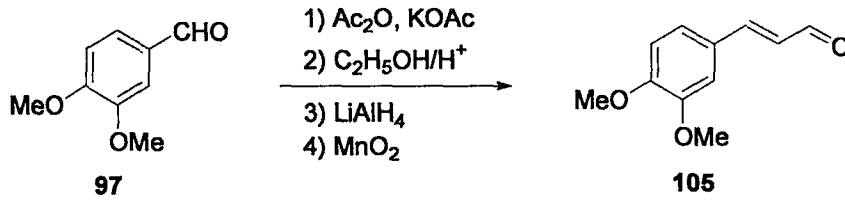
Bu çalışmada alnuston iskeleti içeren lineer diarilheptanoidlerin 4+3 stratejisiyle sentezlenebileceğini gösteren iki yeni diarilheptanoid bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi. Lineer heptanoid zincirinin ilk dört karbonunun moleküle yerleştirilmesi için uygun bir çıkış maddesi olarak vanilin **80**'in kullanılabileceği düşünüldü. Vanilin **80**'in dimetilsülfat ile muamelesi sonucu varetraldehit **97**, bunun asetonla kondenzasyonu sonucu α,β -doymamış keton **98** elde edildi. Çift bağın hidrojenasyonu neticesinde 4-aril-2-bütanon bileşiği **99** elde edilerek aril yan zincirine 4 karbon yerleştirilmiş oldu.



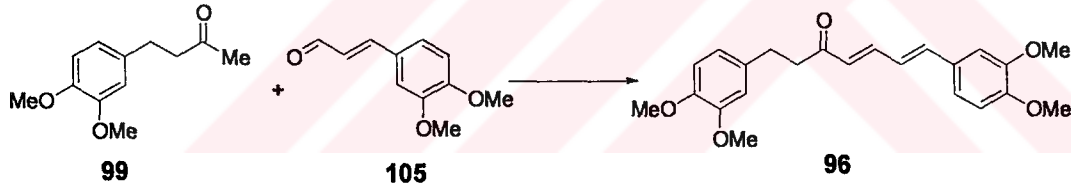
Aril yan grubuna bağlı üç karbon içeren sinnamaldehit **100**, yan zincirinde dört karbon içeren 4-aril-2-bütanon **99** ile kondenze edilerek yedi karbonlu lineer diarilheptanoid **95** elde edildi. Bu kondenzasyon, 4-aril-2-bütanon **99**'un pirrolidinle in situ enamisyronunu takiben sinnamaldehit ile muamele edilmesi suretiyle gerçekleştirildi.



Metodun, işlerliği hakkında daha fazla bilgi edinmek amacıyla varetraldehitten başlayarak ikinci bir sinnamaldehit türevi hazırlandı. Bunun için varetraldehit **97**, Ac_2O ile KOAc varlığında kondenze edilerek karboksilik asit **101** elde edildi. Asit, sırasıyla, esterleşme, LiAlH_4 ile indirgeme ve MnO_2 ile yükseltgenmek suretiyle aril kısmından metoksillenmiş bir sinnamaldehit türevi olan **105** elde edildi.



Elde edilen metoksillenmiş sinnamaldehit **105**'in, 4-aril-2-bütanon **99** ile yukarıda tanımlanan 4+3 stratejisiyle kondenze edilmesi sonucu alnuston iskeleti içeren yeni bir diarilheptanoid olan **96** elde edildi.



KAYNAKLAR

- Ammon, H. P. T.; Wahl, M. A., 1991. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Medica*, 57 (1), 1-7.
- Asakawa, Y.; Genjida, F.; Hayashi, S.; Matsuura, T., 1969. New ketol from *Alnus firma*. *Tetrahedron Lett.* (38), 3235-3237.
- Asakawa, Y., 1970. New ketol, 1,7-diphenyl-5-hydroxy-3-heptanone, and trans-stilbene from *Alnus firma* (Betulaceae). *Bull. Chem. Soc. Jap.* 43 (2), 575.
- Claeson, P.; Panthong, A.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Kanjanapothi, D.; Taylor, W. C.; Santisuk, T., 1993. Three non-phenolic diarylheptanoids with anti-inflammatory activity from *Curcuma xanthorrhiza*. *Planta Medica*, 59 (5), 451-454.
- Claeson, P.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V., 1994. Naturally occurring 1,7-diarylheptanoids. *J. Ind. Chem. Soc.*, 71 (6-8), 509-521
- De Albuquerque, I.L.; Galeffi, C.; Casinovi, C. G.; Marini-Bettolo, G. B., 1964. A tetrahydropyran derivative isolated from *Centrolobium* wood. *Gazz. Chim. Ital.* 94 (3-4), 287-95.
- Endo, K.; Kanno, E.; Oshima, Y., 1990. Structures of antifungal diarylheptenones, gingerenones A, B, C and isogingerenone B, isolated from the rhizomes of *Zingiber officinale*. *Phytochemistry*, 29 (3), 797-799.
- Flynn, D.L.; Rafferty, M.F.; Boctor, A.M., 1986. Inhibition of 5-hydroxyeicosatetraenoic acid (5-HETE) formation in intact human neutrophils by naturally occurring diarylheptanoids: inhibitory activities of curcuminoids and yakuchinones. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine*, 22 (3), 357-60.
- Göksu S., Çelik H., Seçen H., 2003. An efficient synthesis of alnustone, a naturally occurring compound. *Turk. J. Chem.*, 27, 31-34
- 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 (1), 31-39.
- Ilieski T., Li S., Lundquist K., 1998. Synthesis of cinnamaldehydes, esters of cinnamic acids and acylals of cinnamaldehydes by oxidation of arylpropenes with 2,3-dicyano-5,6-dichlorobenzoquinone (DDQ). *Tetrahedron Letters*, 39. 2413-2416.
- Iwakami, S.; Shibuya, M., Tseng, C.; Hanaoka, F.; Sankawa, U. 1986. Inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase by phenolic compounds, *Chem. & Pharm. Bull.*, (9), 3960-3963
- Kato, N., Hamada, Y., Shioiri, T. 1984. New methods and reagents in organic synthesis. 47. A general, efficient, and convenient synthesis of diarylheptanoids. *Chem. Pharm. Bull.*, 32 (8), 3323-3328.
- Keseru, G.M.; Nogradi, M., 1995. The chemistry of natural diarylheptanoids. *Stud. Nat. Prod. Chem.*, 17, 357-394

- Kiuchi, F.; Shibuya, M.; Sankawa, U., **1982**. Inhibitors of prostaglandin biosynthesis from *Alpinia officinarum*. *Chem. Pharm. Bull.*, 30 (6), 2279-2282.
- Kiuchi, F.; Iwakami, S.; Shibuya, M.; Hanaoka, F.; Sankawa, U., **1992**. Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diarylheptanoids. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 40 (2), 387-391
- Lampe, V., Milobedzka, J., **1913**. *Curcumin*. *Ber.*, 46, 2235-2240.
- Lampe, V., **1918**. Synthesis of curcumin. *Ber.*, 51, 1347-1355.
- Lee, M. W.; Tanaka, T.; Nonaka, G.; Nishioka, I., **1992**. Tannins and related compounds. Part 110. Hirsutin, an ellagitannin with a diarylheptanoid moiety, from *Alnus hirsuta* var. *Microphylla*. *Phytochemistry*, 31 (3), 967-970.
- Matthes, H.W.D.; Luu, B.; Ourisson, G., **1980**. Chemistry and Biochemistry of Chinese drugs. Part VI. Cytotoxic components of *Zingiber zerumbet*, *Curcuma zedoaria* and *C. Domestica*. *Phytochemistry* 19 (12), 2643-2650.
- Milobedzka, J., v. Kostanecki, St., Lampe, V., **1910**. *Curcumin*. *Ber.*, 43, 2163-2170.
- Miyashita, M., Hoshino, M., Yoshikoshi A., **1990**. An expedient synthesis of natural diarylheptanoid using the organoselenium-mediated reduction of epoxy ketone. *Chem. Lett.*, 791-794.
- Pedersen, Uffe; Rasmussen, Preben B.; Lawesson, Sven Olov, **1985**. Synthesis of naturally occurring curcuminoids and related compounds. *Liebigs Ann. Chem.* (8), 1557-1569.
- Sakakibara, M., Mori, K., Matsui, M. **1972**. Synthesis of 1,7-diphenyl-1,3-heptadien-5-one, one of the component in the fresh catkin of *Alnus pendula*. *Agric. Biol. Chem.* 36 (10), 1825-1827.
- Semmelhack, M. F.; Ryono, Lauri S., **1975**. Nickel-promoted synthesis of cyclic biphenyls. Total synthesis of alnusone dimethyl ether. *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (13), 3873-3875.
- Da, S.Y., Li, Y., Huang, C.S., Li, X.H., Li, Y.L., **1997**. Synthetic studies on diarylheptanoids – syntheses of 1,7-bis-(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on ve acetogenin G. *Chin. Chem. Lett.*, 8, 291-292.
- Shoji, N.; Umeyama, A.; Takemoto, T.; Ohizumi, Y., **1984**. Isolation of a cardiotonic principle from *Alpinia oxyphylla*. *Planta Medica*, 50 (2), 186-187.
- Sunnerheim, K.; Palo, R. T.; Theander, O.; Knutsson, P.G., **1988**. Chemical defense in birch. *Platyphylloside*: a phenol from *Betula pendula* inhibiting digestibility. *J. Chem. Ecol.*, 14 (2), 549-560.
- Tuntiawachwuttikul, P.; Pancharoen, O.; Jaipetch, T.; Reutrakul, V., **1981**. Phenylbutanoids from *Zingiber cassumunar*. *Phytochemistry*, 20 (5), 1164-1165.
- Vedernikov A. I., Gromov S. P., **2001**. Convenient method for the preparation of crown ether cinnamaldehydes. *Synthesis*, 6, 889-892.
- Venkateswarlu S., Ramachandra S.M., Rambabu M., Subbaraju V.G., **2001**. Syntehesis of gingerenone A and hirsutenone, 40B, 495-497.

ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Erzurum’da doğdu . İlk ve orta öğrenimini Erzurum’da tamamladı. Atatürk Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü’nden 1998 yılında mezun oldu.

Atatürk Üniversitesi, Bayburt Meslek Yüksekokulu kadrosunun elemanı olarak, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü bünyesinde 1999 yılından beri Araştırma Görevlisi olarak, yüksek lisans çalışmalarını sürdürmektedir.

Evli ve bir çocuk babasıdır.

