



**BAZI DİARİLHEPTANOİDLERİN TOPLAM SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Şemsi Betül DEMİR

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Prof. Dr. Hasan SEÇEN
2016
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI DİARİLHEPTANOİDLERİN TOPLAM SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Şemsi Betül DEMİR

**KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı**

**ERZURUM
2016
Her hakkı saklıdır**



**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



TEZ ONAY FORMU

**BAZI DİARİLHEPTANOİDLERİN TOPLAM SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında, Şemsi Betül DEMİR tarafından hazırlanan bu çalışma 11/11/2016 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı – Organik Kimya Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak ~~oybirliği/oy çokluğu~~ (.../...) ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Doç. Dr. İrfan KOCA

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 01/12/2016 tarih ve 46/16 nolu kararı ile onaylanmıştır.

**Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü**

Bu çalışma TÜBİTAK 1001 projesi kapsamında desteklenmiştir. Proje No: 113Z197

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

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI DİARİLHEPTANOİDLERİN TOPLAM SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Şemsi Betül DEMİR

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

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Diarilheptanoid yapıları *(E)*-1,7-difenilhept-5-en-3-on (**46**), *(S, 4E, 6E)*-1,7-difenilhept-4,6-dien-3-ol (*(S)*-**47**) ve *(R, 4E, 6E)*-1,7-difenilhept-4,6-dien-3-ol (*(R)*-**47**) bileşiklerinin ilk toplam sentezleri gerçekleştirildi. Alnuston (1,7-difenilheptan-4,6-dien-3-on (**11**)) bileşiğinin Birch indirgenmesiyle **46** bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi. Alnuston (**11**)'in *(R)* ve *(S)* -2-metil-oksazaborolidin katalizörlüğünde $BH_3.SMe_2$ ile indirgenmesi ile *(R)*-**47** ve *(S)*-**47** bileşikler $> \%90$ enantiyomerik zenginleşme ile elde edildi. Diarilheptanoid **46** bileşiğinin BT-20, DU-145, SK-MEL-128 ve A549 kanser hücre hatlarına karşı orta düzeyde sitotoksik aktivite gösterdiği belirlendi. Diarilheptanoidler **46**, *(R)*-**47** ve *(S)*-**47** bileşiklerinin *Helicobacter pylori*'nin de içinde olduğu yedi farklı mikroorganizmaya karşı orta düzeyde antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları belirlendi.

2016, 107 sayfa

Anahtar Kelimeler: diarilheptanoid, alnuston, sitotoksik aktivite

ABSTRACT

Masters Thesis

TOTAL SYNTHESIS OF SOME DIARYLHEPTANOIDS AND STUDY OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

Şemsi Betül DEMİR

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

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

The first total syntheses of (*E*)-1,7-diphenylhept-5-en-3-on (**46**), (*S*, 4*E*, 6*E*)-1,7-diphenylhept-4,6-dien-3-ol ((*S*)-**47**) and (*R*, 4*E*, 6*E*)-1,7-diphenylhept-4,6-dien-3-ol ((*R*)-**47**), with diarylheptanoid skeleton have been achieved. Synthesis of compound **46** was succeeded in Birch reduction of alnustone, 1,7-diphenyl-4,6-heptadien-3-one (**11**). (*R*) and (*S*) 2-Methyl-CBS-oxazaborolidine catalysed reduction of alnustone with $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ afforded compounds (*S*)-**47** and (*R*)-**47** with enantiomeric excess up to 90% ee. Diarylheptanoid **46** showed moderate cytotoxic activity against BT-20, DU-145, SK-MEL-128 and A549 cancer cell lines. Diarylheptanoids **46**, ((*R*)-**47**) and ((*S*)-**47**) showed moderate antimicrobial activities against seven different microorganisms including *Helicobacter pylori*.

2016, 107 pages

Keywords: Diarylheptanoid, Birch reduction, alnustone

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma TÜBİTAK (113Z197) proje numarası ile desteklenmiş olup Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünde Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN yöneticiliğinde gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışmalarımda mevcut imkanlarını, maddi manevi desteklerini esirgemeyen, aynı zamanda ömrüm boyunca rehber edineceğim çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uluslararası düzeyde araştırma altyapı olanakları ve bilimsel araştırma kültürüyle bir mensubu olarak çalışmaktan büyük bir gurur duyduğum Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne teşekkür ederim.

Çalışmalarımın her aşamasında yardım eden hocam Sayın Dr. Hatice SEÇİNTİ'ye ve desteklerini esirgemeyen grup arkadaşlarım Yüksek Kimyager Sayın Neslihan ÇELEBİOĞLU, Turgut KAYA, Işıl Gökçen KIZILKAYA ve arkadaşlarım, Ömer Faruk YAĞAN, Yüksek kimyager Çetin BAYRAK, Nuran BAĞCI, Gözde Gök YILMAZ, Arife EFE, Tuğba ÖMÜR, Dilek KOÇAK, Yasemin AKBULUT, Burcu TOPAL, İlknur POLAT, Leman AYDIN, Büşra ERTEN, Ceyda DEMİR ve Ayşenur ÖZKAN'a teşekkür ederim.

Yararlı fikirleri ve yol gösterici tavsiyeleri ile çalışmalarına yardım eden Prof. Dr. Hamdullah KILIÇ'a , NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri özveriden dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzm. Barış ANIL'a , İbrahim ÖZYÜREK'e çok teşekkür ederim. Her zaman başarım için maddi ve manevi beni destekleyen başta anne ve babam olmak üzere ailemin bütün bireylerine göstermiş oldukları sabır ve özveri için ayrıca teşekkür ederim.

Şemsi Betül DEMİR

Kasım, 2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. <i>Zingeraceae</i> Familyası	1
1.2. <i>Alpinia</i>	1
1.3. <i>Alpinia officinarum</i> Hance	2
1.4. Diarilheptanoidler.....	4
1.4.1. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler	6
1.4.2. Fenolik lineer diarilheptanoidler	6
1.4.3. Makrosiklik biarilheptanoidler	7
1.4.4. Makrosiklik diaril eter heptanoidler	8
1.4.5. C ₇ zinciri halkalaşmış diarilheptanoidler	9
1.5. Diarilheptanoidlerin Biyoaktiviteleri	10
1.5.1. Antikanser aktivite	10
1.5.2. Antiemetik aktivite	12
1.5.3. Östrojenik aktivite	12
1.5.4. Antibakteriyel aktivite	13
1.5.5. Antioksidan aktivite	14
1.5.6. Antienflamatuvar aktivite.....	15
1.5.7. Antihepatatoksik aktivite.....	15
1.6. Alnuston ve Biyolojik Aktiveleri	15
2. KAYNAK ÖZETLERİ	17
2.1. 1,7-Diarilheptanoidlerin Sentezi	17
2.1.1. C ₁ +C ₅ +C ₁ Sentez Stratejisi.....	17
2.1.2. C ₃ +C ₃ +C ₁ Sentez stratejisi	18

2.1.3. C ₁ +C ₄ +C ₂ Sentez stratejisi	19
2.1.4. C ₃ +C ₁ +C ₃ Sentez Stratejisi.....	20
2.1.5. C ₅ +C ₂ Sentez stratejisi.....	21
2.1.6. C ₄ +C ₃ Sentez stratejisi.....	24
2.1.7. (R)-MeCBS ve (S)-MeCBS katalizörleri ile yapılan örnek çalışmalar	29
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	31
3.1. (E)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (46)'nın toplam sentezi.....	31
3.1.1. (E)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (46)'nın toplam sentezi 1. sentetik strateji çalışması.....	31
3.1.2. (E)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (46)'nın toplam sentezi 2. sentetik strateji çalışması.....	38
3.1.3. (E)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (46)'nın toplam sentezi 3. sentetik strateji çalışması.....	43
3.1.4. (E)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (46)'nın toplam sentezi için 4. sentetik strateji çalışması.....	46
3.2. (rac, 4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-ol (151), (S, 4E, 6E)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (S)-47 ve (R, 4E, 6E)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (R)-47 bileşiklerinin sentezi	48
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	53
4.1. Saflaştırma.....	53
4.2. Kromatografik Ayırmalar.....	53
4.2.1. Kolon kromatografisi	53
4.3. Spektrumlar	53
4.4. Genel Reaksiyon Yöntemi.....	53
4.5. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları	54
4.6. Deneyler	54
4.6.1. (2-(1,3-Dioksan-2-il)etil)trimetilfosforyum bromür (129)'un sentezi.....	54
4.6.2. 2-Sinnamil-1,3-dioksan (135)'in sentezi.....	55
4.6.3. 1-Fenil-3-büten-2-ol (143)'ün sentezi	56
4.6.4. 4-Fenil-3-bromo-1-büten (144)'ün sentezi.....	57
4.6.5. 3-Fenilpropanal (145)'in sentezi	58
4.6.6. 1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-on (11)'in sentezi	58

4.6.7. 1,7-Difenil-4,6-dien-3-on etilen ketal (148)'in sentezi	59
4.6.8. 2-((3Z,5E)-1,7-Difenilhepta-3,5-dien-3-il)oksi)etan-1-ol (149)'un sentezi	60
4.6.9. (E)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (46)'nın sentezi.....	61
4.6.10. (S, 4E, 6E)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (S)-47 bileşiğinin sentezi	62
4.6.11. (R, 4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-ol (R)-47 bileşiğinin sentezi.....	63
4.6.12. (4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-ol (151) bileşiğinin sentezi.....	65
4.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	65
4.7.1. Diarilheptanoid 46 bileşiğinin sitotoksikite test sistemi	65
4.7.2. Diarilheptanoid 46, (S)-47, (R)-47, 151 ve 11 bileşiklerinin antimikrobiyal aktivite test sistemi.....	67
4.7.3. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları.....	68
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	69
5.1. (E)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (46)'nın Toplam Sentezi.....	69
5.2. (S, 4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-ol (S)-47'nin Toplam Sentezi.....	72
5.3. (R, 4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-ol (R)-47'nin Toplam Sentezi.....	73
KAYNAKLAR	74
EKLER.....	79
EK 1.....	79
ÖZGEÇMİŞ	108

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AcOH	Asetik asit
B ₂ O ₃	Bor trioksit
BH ₃ .SMe ₂	Boran tetrahidrofuran kompleksi
CHCl ₃	Kloroform
CH ₂ N ₂	Diazometan
(CH ₂ OH) ₂	Etilen glikol
CH ₃ COOH	Asetik asit
CH ₂ Cl ₂	Metilen klorür
DEPC	Dietil pirokarbonat
DPPH	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
DMSO	Dimetil sülfoksit
DIBAL-H	Diizobütilalüminyum hidrür
EtOAc	Etil asetat
Et ₂ O	Dietil eter
EtOH	Etanol
H ₂ O	Su
H ₂ /Pd-C	Palladyum karbon
HBr	Hidrojen bromür
HF	Hidrojen florür
İTK	İnce tabaka kromatografisi
K ₂ CO ₃	Potasyum karbonat
KOH	Potasyum hidroksit
KOtBu	Potasyum tert-butoksit
LiAlH ₄	Lityum alüminyum hidrür
Li	Lityum
MnO ₂	Mangan dioksit
MOMCl	Metoksimetil klorür
MeOH	Metanol
NaOEt	Sodyum etoksit

Na	Sodyum
NH ₄ Cl	Amonyum klorür
N ₂ atm	Azot atmosferi
NaH	Sodyum hidrür
NH ₃	Amonyak
NaBH ₄	Sodyum borhidrür
Na ₂ SO ₄	Sodyum sülfat
NaHCO ₃	Sodyum bikarbonat
n-BuLi	n-Butil lityum
(NCCH ₂ CO ₂ Bu ^t)	<i>tert</i> -bütil siyano asetat
PPh ₃	Trifenilfosfin
p-TsOH	<i>p</i> -Toluensülfonik asit
PCC	Piridinyum klorokromat
PhLi	Fenillityum
(<i>R</i>)-(MeCBS)	(<i>R</i>)-2-Metil-oksazaborolidin
(<i>S</i>)-(MeCBS)	(<i>S</i>)-2-Metil-oksazaborolidin
THF	Tetrahidrofuran
t-BuOH	Tersiyer bütanol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. <i>Alpina</i> türünün çeşitli biyomedikal uygulamaları	2
Şekil 1.2. Eugenol (1), sineol (2), pinen (3), sinnamik asit (4), kaempferid (5), cadinen (6) ve di-hidroksiflavonol (7) bileşiklerinin yapıları	4
Şekil 1.3. Diarilheptanoidlerin gruplandırılması	5
Şekil 1.4. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler	6
Şekil 1.5. Fenolik lineer diarilheptanoidler.....	7
Şekil 1.6. Makrosiklik biarilheptanoidler	8
Şekil 1.7. Makrosiklik diaril eter heptanoidler	9
Şekil 1.8. C ₇ zinciri halkalaşmış diarilheptanoidler.....	10
Şekil 1.9. Diarilheptanoid 27, 28, 29 ve 30'un yapıları.....	11
Şekil 1.10. Diarilheptanoid, Yakuchinon A (12), Yakuchinon B (14), 31 ve 32'nin yapıları	11
Şekil 1.11. Diarilheptanoidler 33, 34, 35 ve 36'nın yapıları.....	12
Şekil 1.12. Diarilheptanoidler 37, 38 ve 39'un yapıları.....	13
Şekil 1.13. Diarilheptanoidler 40, 41 ve 42'nin yapıları.....	13
Şekil 1.14. Diarilheptanoid 15, Acerogenin A (20) , Acerogenin B (21) ,43, 44 ve 45'in yapıları	14
Şekil 1.15. Tez kapsamında toplam sentezi hedeflenen üç diarilheptanoid bileşiği.....	16
Şekil 2.1. C ₂ simetrikli kurkuminoidlerin C ₁ +C ₅ +C ₁ stratejisi ile genel sentezi	17
Şekil 2.2. Bor kompleksleri 51 ve 52 üzerinden kurkuminoidlerin C ₁ +C ₅ +C ₁ stratejisi ile genel sentezi	18
Şekil 2.3. Kurkuminoid (54)'ün mikrodalgada yapılan sentezi	18
Şekil 2.4. Kurkumin (15) C ₃ +C ₃ +C ₁ sentez stratejisi ile ilk sentezi.....	19
Şekil 2.5. Vig (1975) tarafından C ₁ +C ₄ +C ₂ yöntemiyle yapılan alnuston (11) sentezi	20
Şekil 2.6. Sakakibara (1972) tarafından C ₃ +C ₁ +C ₃ sentez stratejisiyle yapılan alnuston (11) sentezi.....	21
Şekil 2.7. Aldehit 76'nın sentezi.....	22

Şekil 2.8. Kato (1984) tarafından C_5+C_2 sentez stratejisi ile yapılan alnuston (11) sentezi.....	23
Şekil 2.9. C_5+C_2 sentez stratejisi ile diketon 81 'in sentezi	24
Şekil 2.10. Göksu vd (2003) tarafından C_4+C_3 sentez stratejisi yapılan alnuston (11) sentezi.....	24
Şekil 2.11. Küçüköğlü vd (2015) tarafından sentezlenen alnuston türevleri.....	25
Şekil 2.12. Bütanon türevlerinin sentezi	26
Şekil 2.13. Sinnemaldehit türevleri 106 ve 107 bileşiklerinin sentezi.....	27
Şekil 2.14. C_4+C_3 sentez stratejisi ile sentezlenen fenolik alnuston bileşikleri 112 ve 113 'ün yapıları	28
Şekil 2.15. α -floroasetofenonların <i>R</i> ve <i>S</i> MeCBS katalizörlüğünde indirgenmeleri	29
Şekil 3.1. Toplam sentezi hedeflenen üç diarilheptanoid bileşiği	31
Şekil 3.2. Diarilheptanoid 46 'nın sentez tasarımı.....	32
Şekil 3.3. Stowell (1979) tarafından 128 'in üç karbon uzatma reaktifi olarak kullanılması	33
Şekil 3.4. Fosfonyum tuzu 129 'un hazırlanması	33
Şekil 3.5. 131 Bileşiğinin Wittig kondenzasyonu denemesi (n-BuLi)	34
Şekil 3.6. 131 Bileşiğinin Wittig kondenzasyonu denemesi (KotBu)	34
Şekil 3.7. 131 Bileşiğinin Wittig kondenzasyonu denemesi (PhLi)	35
Şekil 3.8. 131 Bileşiğinin Wittig kondenzasyonu denemesi (NaH)	35
Şekil 3.9. Fosfonyum bromür 129 'un benzaldehit ile Wittig reaksiyonu.....	36
Şekil 3.10. 2-Fenilasetaldehitlerin Wittig deneme reaksiyonları.....	37
Şekil 3.11. 2-Fenilasetaldehitin enol ve enolat formları	38
Şekil 3.12. Doğal ürün 46 için tasarımılanan 1.sentetik plan	39
Şekil 3.13. 1-Fenilbüt-3-en-2-ol (143)'ün sentezi	40
Şekil 3.14. Bromürler 144 ve 148 'in sentezleri	41
Şekil 3.15. Aldehit 145 'in sentezi.....	42
Şekil 3.16. Doğal ürün 46 için tasarımılanan 2.sentetik plan	43
Şekil 3.17. Alnuston ketal (148)'in Birch indirgenmesi	44
Şekil 3.18. Bileşik 150 'nin sentez denemesi	45
Şekil 3.19. Bileşik 149 'un sentezi	45

Şekil 3.20. Diarilheptanoid 46 'nın sentezi.....	46
Şekil 3.21. 46 Bileşiğinin HMBC (H → C) bağlantısı (korelasyonu).....	47
Şekil 3.22. 4-Penten 2-on ve alil benzene ait spektral değerler	47
Şekil 3.23. (4 <i>E</i> , 6 <i>E</i>)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-ol (151)'in rasemik sentezi.....	48
Şekil 3.24. Doğal ürün (S, 4 <i>E</i> , 6 <i>E</i>)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (S)- 47 bileşiğinin sentezi.....	49
Şekil 3.25. Diarilheptanoid (R, 4 <i>E</i> , 6 <i>E</i>)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (R)-(47) bileşiğinin sentezi.....	50
Şekil 3.26. rac- 151 'in HLPC spektrumu	50
Şekil 3.27. (R)- 47 'nin HLPC spektrumu	51
Şekil 3.28. (S)- 47 'nin HLPC spektrumu	51
Şekil 5.1. Bileşik 46 'nın 1. strateji ile sentez denemesi	69
Şekil 5.2. Bileşik 46 'nın 2. strateji ile sentez denemesi	70
Şekil 5.3. Bileşik 46 'nın 3. strateji ile sentez denemesi	71
Şekil 5.4. Bileşik 46 'nın 4. strateji ile sentez denemesi	72
Şekil 5.5. Doğal ürün (S)- 47 bileşiğinin sentezi	72
Şekil 5.6. Diarilheptanoid (R)- 47 bileşiğinin sentezi.....	73

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Reaksiyonun 25°C’de çözücü etkisi	29
Çizelge 2.2. Farklı ketonların B-Me-4 katalizörü varlığında indirgenmesi sonucu oluşan ürünler	30
Çizelge 3.1. Sentetik ve doğal ürün 46 bileşiğinin heptanon iskeletinin H-C atamaları.....	48
Çizelge 4.1. Bileşik 46 test maddesinin insan kanser hücreleri üzerine olan toksik etkileri	67
Çizelge 4.2. Bileşik 46, (S)-47, (R)-47, 151 ve 11 test maddelerinin mikroorganizmalara karşı MİK değerleri (µg/ml)	68

1. GİRİŞ

1.1. Zingiberaceae Familyası

Zencefilgiller (*Zingiberaceae*) tropikal bitki familyalarının en yaygın olanlarından biridir. Bu familya yaklaşık 47 cins ve 1400 tür içermektedir. Bu türler Hindistan ve tropik Asya'dan Avustralya'ya kadar geniş bir bölgede dağılım göstermekte olup gıda, baharat, ilaç, boya, parfüm ve kozmetik ürünler için önemli bir doğal kaynak teşkil etmektedirler (Sirirugsa 1999; Pancharoen *et al.* 2000).

Zingiberaceae dört alt familyaya ayrılmaktadır. Bunlar; *Alpineae*, *Hedychieae*, *Zingibereae* ve *Globbeae*'dir (Sirirugsa 1999). Bu tez kapsamında *Alpineae* alt familyasının bir türü olan *Alpinia officinarum* Hance bitkisine yer verilmiştir.

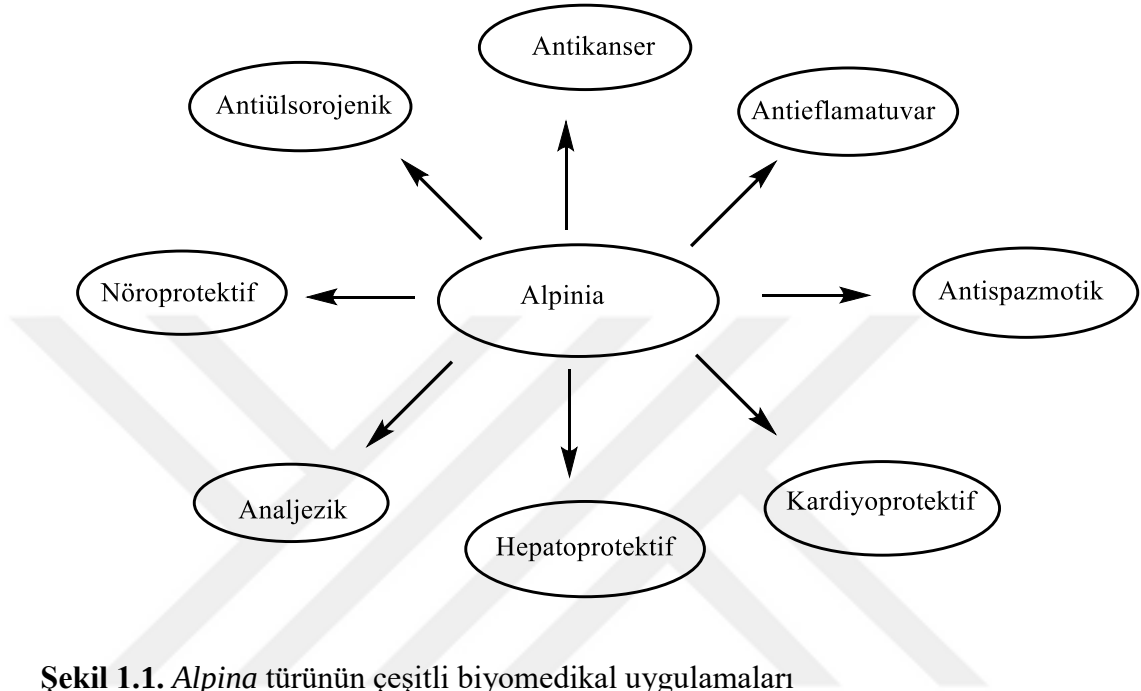
1.2. Alpinia

Zingiberaceae ailesinin en geniş cinsi olan *Alpinia* 16. Yüzyılda ekzotik bitkiler üzerinde uzmanlığıyla şöhret kazanan İtalyan botanikçi Prospero Alpini tarafından adlandırılmış ve ünlü fransız botanikçi Charles Plumier tarafından sınıflandırılmıştır (Simonetti 1990; Ghosh and Rangan 2013).

Bu alt familyanın cinsleri, Asya ve Pasifik tropikal ve subtropikal iklimlerinde 230-250 tür içermektedir. Güzel kokulu üst ve toprak altı kısımlarına sahip *Alpinia* üyelerinin çoğu cezbedici bir çiçeklenme göstermektedirler (Ghosh and Rangan 2013).

Bu bitkilerin çeşitli kısımları, gelecekteki tedavi edici maddelerin geliştirilmesi yönünde biyoaktif bileşen elde etmek için önemli bir potansiyele sahiptirler. Bitkinin farklı kısımlarından ekstrakte edilmiş olan esansiyel yağlar bir çok tıbbi özellik gösteren çeşitli doğal ürünler içermektedirler. *Alpinia* türleri kanser, diyabet, ülser ve sinirsel bozukluklar gibi çeşitli hastalıklara karşı tedavi amaçlı olarak kullanılmakta; bu

özelliklerinden dolayı araştırmacılar tarafından büyük ilgi görmektedirler (Ghosh and Rangan 2013).



Şekil 1.1. *Alpinia* türünün çeşitli biyomedikal uygulamaları

Bitkinin başlıca biyofarmasötik özellikleri arasında antimikrobiyal, antiparazitik, insektisital, antikanser, antienflamatuvar, analjezik, nöroprotektif, antioksidan, antiemetik, anti melanogenesis, anti HIV-I ve integras aktivitelerinin olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1.1) (Yang *et al.* 2002; Ghosh 2013). Bu aktivitelere sahip olan *Alpinia* türlerinin özütleri romatizma, bronşit, nezle ve astım gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Raina *et al.* 2014). *Alpinia* türleri arasında en önemlilerinden biri de *Alpinia officinarum* Hance bitkisidir.

1.3. *Alpinia officinarum* Hance

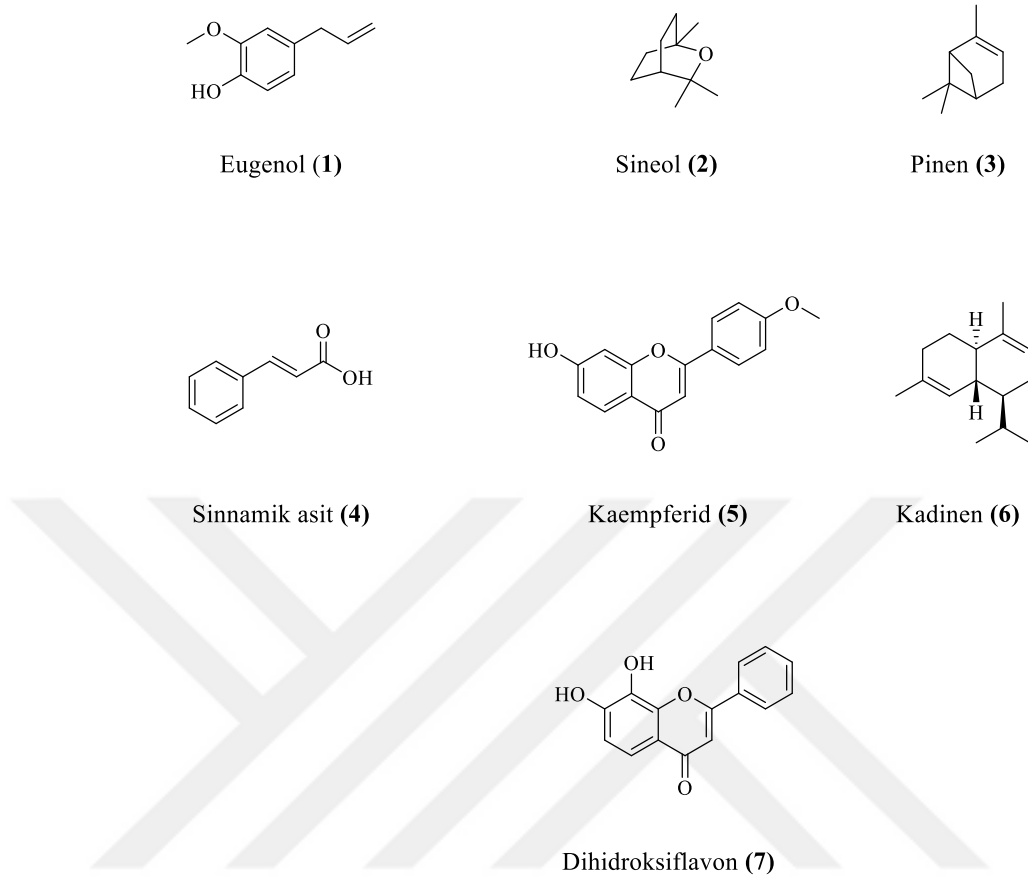
Zencefil familyasına ait *Alpinia* alt familyasının bir türü olan *Alpinia officinarum* Hance bitkisi *Languas officinarum* (Hance) adının yanında ülkemizde Havlıcan, Çin’de Galanga (galangal, galingale ve galangale), Japonyada ise Ryokyo adıyla bilinmektedir

(Itokawa *et al.* 1985; Liu 2012; Lin 2015). Bu türün küçük (Hance) ve büyük (Willd) olmak üzere iki farklı çeşidi vardır (Ly *et al.* 2002).

Alpinia officinarum Hance, Hint ve Çin tıbbında çok eski çağlardan beri kullanılmakta iken Avrupa'da ise ortaçağdan beri kullanılmaktadır. Bu bitkinin rizomları sindirim sisteminde, ağrıların hafifletilmesinde, ateş düşürmede, bakteri ve mantar enfeksiyonlarında çok etkin şekilde kullanılmaktadır; ayrıca küçük çocukların daha erken yaşlarda konuşmaları için çocuklara verilmektedir (Indrayan *et al.* 2009).

Yapılan çeşitli çalışmalarda, *Alpinia officinarum*'un antienflamatuvar, antikanser, kemoprotektif, antibakteriyel, antifungal ve diüretik aktiviteye sahip oldukları bildirilmektedir (Lin *et al.* 2015).

Bitki üzerinde ilk fitokimyasal çalışma 1937 yılında Goldfiem ve Jean tarafından yapılmıştır. Çalışmada, *Alpinia officinarum* rizomlarının kaynatılmış formunun romatizma tedavisinde kullanıldığı ve bitkiden elde edilen ekstrenin eugenol (1), sineol (2), pinen (3), sinnamik asit (4), kaempferid (5), kadinen (6) ve dihidroksiflavonol (7) bileşikleri içerdiği bildirilmektedir (Şekil 1.2) (Goldfiem and Jean 1937).



Şekil 1.2. Eugenol (1), sineol (2), pinen (3), sinnamik asit (4), kaempferid (5), kadinen (6) ve dihidroksiflavon (7) bileşiklerinin yapıları

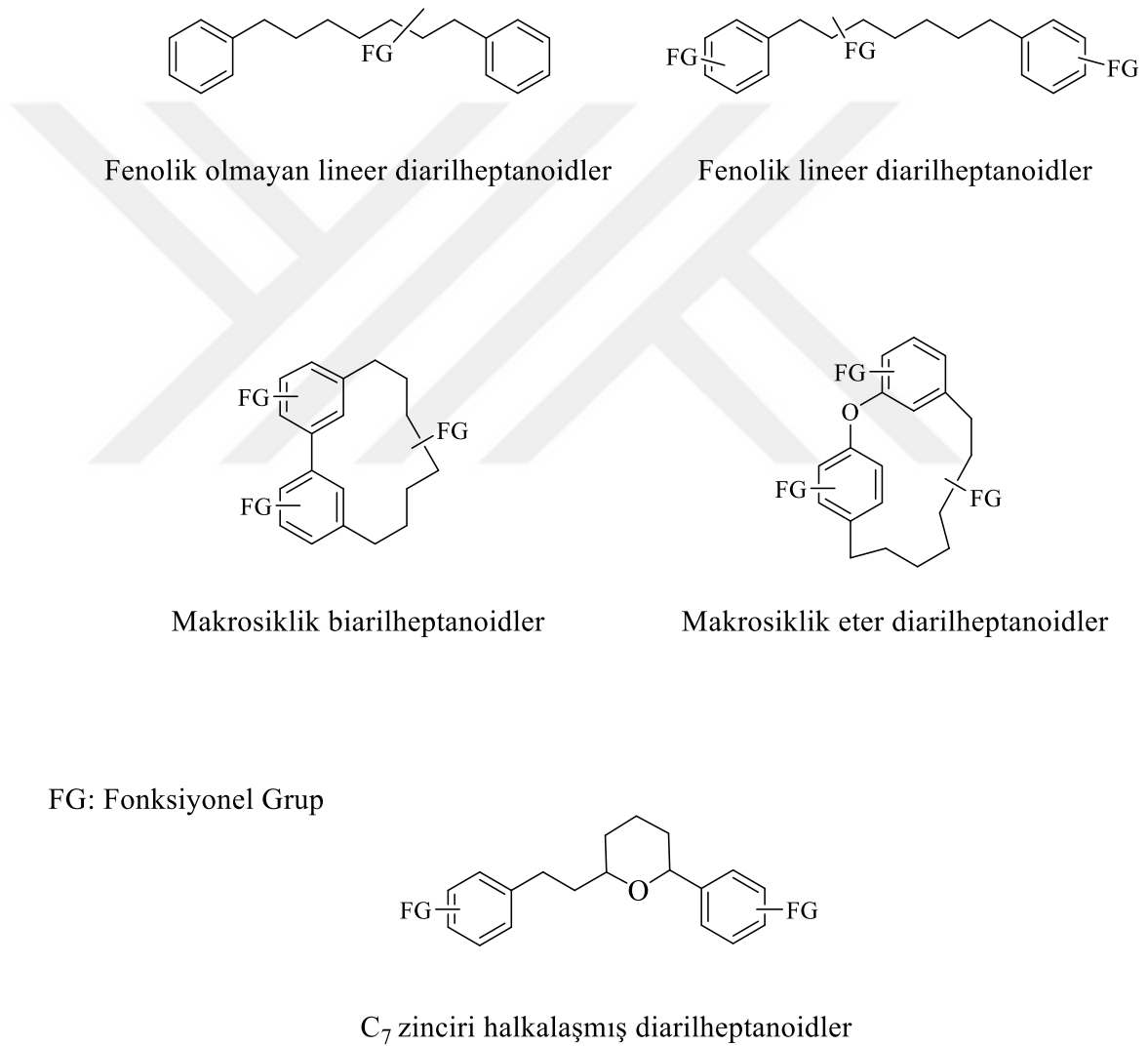
Alpinia officinarum Hance'nin başlıca kimyasal bileşenleri uçucu yağlar, diarilheptanoidler, steroller ve flavonoid olarak bilinmektedir (Wei *et al.* 2006).

Alpinia officinarum köklerinden diarilheptanoidlerin ilk izolasyonu 1978 yılında Takehisa tarafından yapılmıştır (Takehisa *et al.* 1978).

1.4. Diarilheptanoidler

Diarilheptanoidler, doğal ürünlerin özel bir sınıfını meydana getiren Ar-C₇-Ar yapısına sahip bileşiklerdir. Kimyasal yapılarına göre beş grup altında toplanmaktadır. Bunlar (i) fenolik olmayan diarilheptanoidler, (ii) fenolik lineer diarilheptanoidler, (iii)

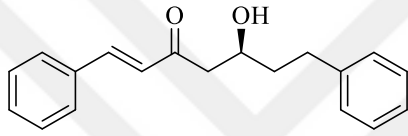
makrosiklik biarilheptanoidler, (iv) makrosiklik diarileter heptanoidler, (v) heptan zinciri halkalaşmış diarilheptanoidlerdir ve sadece yedi bitki familyasında bulunmaktadır. Bu bitki familyaları *Aceraceae* (Akçağaç ailesi), *Betulaceae* (Huş ağacı ailesi), *Burseraceae* (Tütsü ailesi), *Casuarinaceae* (Pancar ailesi), *Fabacea* (Baklagiller ailesi), *Myricaceae* (Balmumu ailesi) ve *Zingiberaceae* (Zençefil ailesi)'dir (Şekil 1.3) (Cleason *et al.* 1994).



Şekil 1.3. Diarilheptanoidlerin gruplandırılması

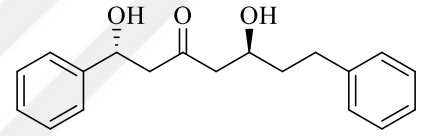
1.4.1. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler

Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler *Betulaceae* ve *Zingiberaceae* ailelerinden izole edilmişlerdir. C₇ zincirinde 1, 3, 5 konumlarında metoksi, hidroksi, karbonil ve fonksiyonel grupları bulunmaktadır. Fenolik olmayan diarilheptanoidlerin ilk örneği Asakawa *et al.* (1969) tarafından izole edilen Yashabushiketol **(8)** bileşiğidir. Şekil 1.4'te fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlerin bazı örnekleri verilmiştir (Cleason *et al.*1994).



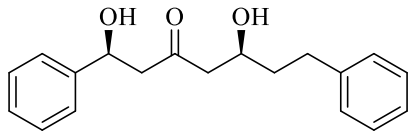
Yashabushiketol **(8)**

Alnus sieboldiana



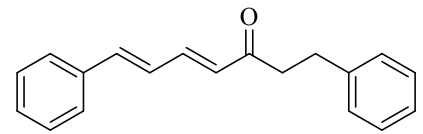
Yashabushiketodiol A **(9)**

Alnus sieboldiana



Yashabushiketodiol B **(10)**

Alnus sieboldiana



Alnuston **(11)**

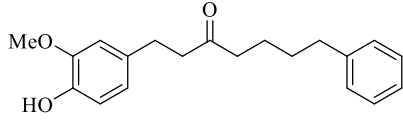
Alnus pendula

Şekil 1.4. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler

1.4.2. Fenolik lineer diarilheptanoidler

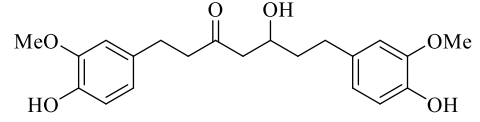
Fenolik lineer diarilheptanoidler, *Betulaceae* ve *Zingiberaceae* bitkilerinde bulunmasının yanı sıra *Aceraceae* ve *Fabaceae* bitki ailelerinin bazı örneklerinde de bulunmaktadır. C₇ zincirinde 1, 3, 5, konumlarında metoksi, hidroksi ve C=O

fonksiyonel gruplarının yanı sıra benzen halkasının para veya meta pozisyonlarında hidroksi ve metoksi grupları içermektedirler (Şekil 1.5) (Cleason *et al.* 1994).



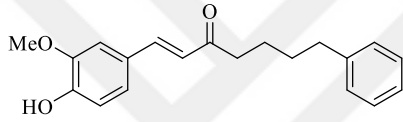
Yakuchinon-A (12)

Alpinia oxyphylla



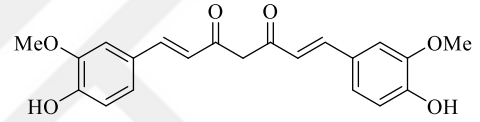
Hekzahidrokurkumin (13)

Zinger officinale



Yakuchinon-B (14)

Alpinia oxyphylla



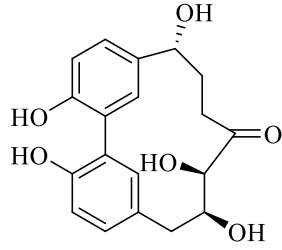
Kurkumin (15)

Curcuma longa

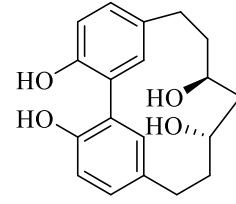
Şekil 1.5. Fenolik lineer diarilheptanoidler

1.4.3. Makrosiklik biarilheptanoidler

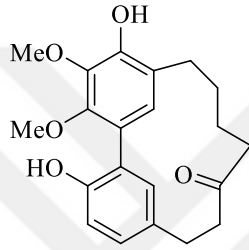
Makrosiklik biarilheptanoidlerin çoğunluğu *Betulaceae* ve *Myricaceae*'dan bazı örnekleri de *Casuarinaceae* ve *Burseraceae* bitki familyalarından izole edilmiştir. 1,7 pozisyonunda aril grupları ihtiva etmektedirler. Aril grupları birbirlerine meta/meta köprüsüyle bağlanmaktadır. Makrosiklik biarilheptanoidlerin ilk örneği olarak Asadanin (16) bileşiği izole edilmiştir (Şekil 1.6) (Claeson *et al.* 1994).



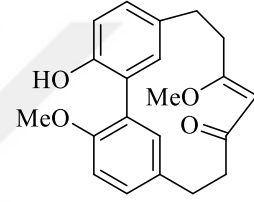
Asadanin (16)

Ostrya japonica

Alnusdiol (17)

Alnus hirsuta

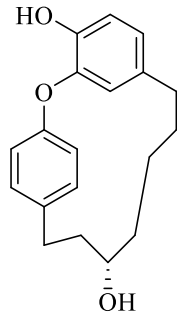
Myricanone (18)

Myrica nagi

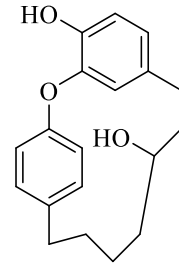
Garuganin (19)

*Garuga pinnata***Şekil 1.6.** Makrosiklik biarilheptanoidler**1.4.4. Makrosiklik diaril eter heptanoidler**

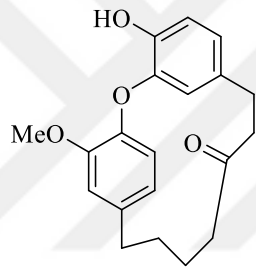
Makrosiklik diaril eter heptanoidler *Aceraceae*, *Burseraceae* ve *Myricaceae* bitki ailelerinden izole edilmişlerdir. Bu heptanoid türünde iki benzen halkası birbirine orta, para köprüsüyle bağlanmaktadır. Şekil 1.7’de makrosiklik diaril eter heptanoidlerin bazı örnekleri görülmektedir (Claeson *et al.* 1994).



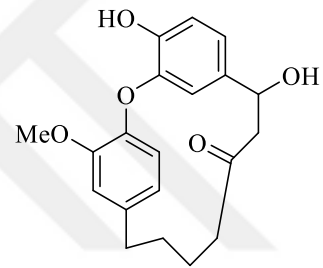
Acerogenin A (20)

Acer nikoense

Acerogenin B (21)

Acer nikoense

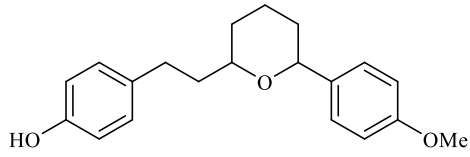
Galeon (22)

Myrica gale

Hidroksi Galeon (23)

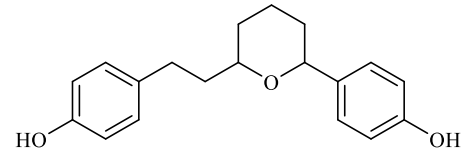
*Myrica gale***Şekil 1.7.** Makrosiklik diaryl eter heptanoidler**1.4.5. C₇ zinciri halkalaşmış diarilheptanoidler**

Bu grup, diarilheptanoidler içinde en küçük bölümü oluşturmaktadır. C₇ zincirinden halkalaşmış diarilheptanoidlerin ilk örneği (+)-Centrolobin (24) bileşiği olup 1964 yılında Galeffi ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir (Şekil 1.8) (Claeson *et al.* 1994).



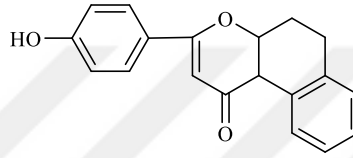
(+)-Centrolobin (**24**)

Centrolobium robustum



(+)-De-O-methyl centrolobin (**25**)

Centrolobium robustum



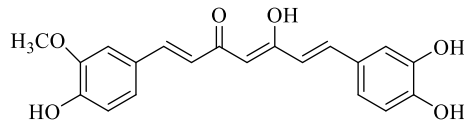
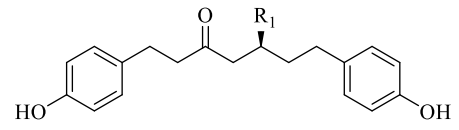
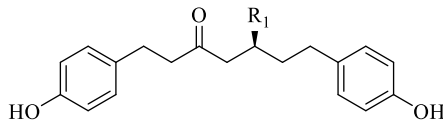
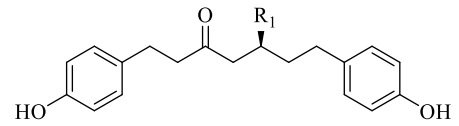
Alnus hirsuta (**26**)

Şekil 1.8. C₇ zinciri halkalaşmış diarilheptanoidler

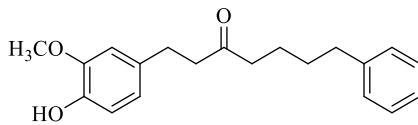
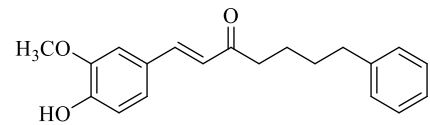
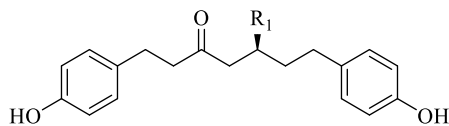
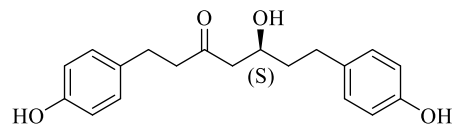
1.5. Diarilheptanoidlerin Biyoaktiviteleri

1.5.1. Antikanser aktivite

Kurkumin (**27**) gibi diarilheptanoidler antikanser aktiviteye sahip olmasının yanı sıra antienflamatuvar, antioksidatif ve anti AIDS aktivitesi gösterdiklerinden dolayı tıbbi araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Flynn *et al.* 1986; Lv and She 2010). **28, 29, 30** bileşikleri insan akciğer karsinoma (A-549), kolon adenokarsinoma (DLD-1) ve normal deri fibroblast (WS1) hücre hatlarına karşı güçlü sitotoksik aktivite göstermişlerdir (Şekil 1.9) (Mshvildadze *et al.* 2007; Lv and She 2010).

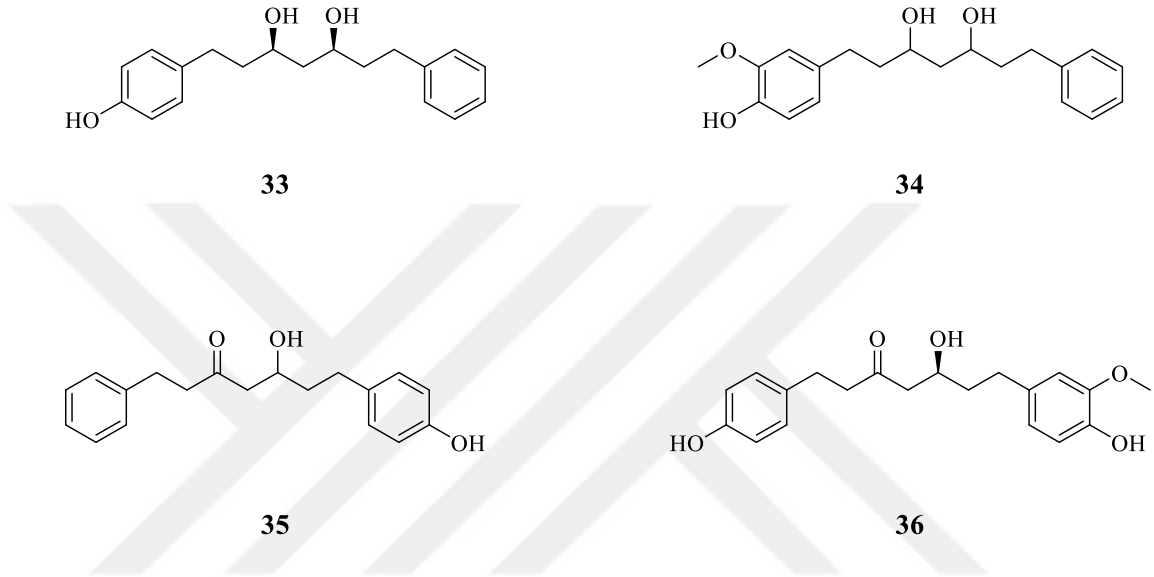
**27****28**R₁:O-ara (1-6) glc**29**R₁:O-api(1-2) glc**30**R₁:O-glc**Şekil 1.9.** Diarilheptanoid **27**, **28**, **29** ve **30**'un yapıları

Diarilheptanoid **31** ve **32** bileşikler KBNP-0028 kuş gribi virüsüne karşı orta düzeyde aktivite göstermişlerdir. Yakuchinon A (**12**) ve Yakuchinon B (**14**) ise TPA indüklenmiş epidermal ornitin dekarboksilaz aktivitesini önemli derecede baskılamışlardır. Bu maddeler aynı zamanda TPA uyarılmış tümör nekroz üretimini düşürmüşlerdir. Her iki bileşik lipid peroksidasyonu inhibe etmiştir (Şekil 1.10) (Tung *et al.* 2010; Lv and She 2010).

Yakuchinon A (**12**)Yakuchinon B (**14**)**31**R₁:O-xyl**32****Şekil 1.10.** Diarilheptanoid, Yakuchinon A (**12**), Yakuchinon B (**14**), **31**ve **32**'nin yapıları

1.5.2. Antiemetik aktivite

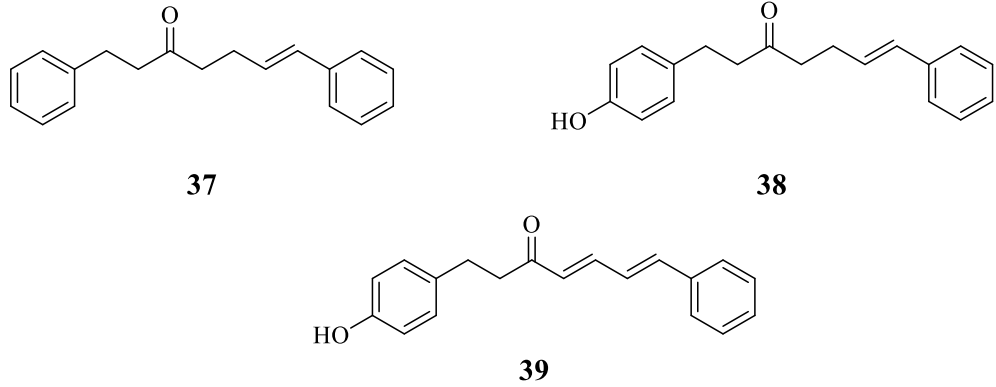
Alpinia officinarum'dan izole edilen **33**, **34**, **35** ve **36** bileşikleri antiemetik aktivite göstermektedirler (Şekil 1.11) (Shin *et al.* 2002; Lv and She 2010).



Şekil 1.11. Diarilheptanoidler **33**, **34**, **35** ve **36**'nın yapıları

1.5.3. Östrojenik aktivite

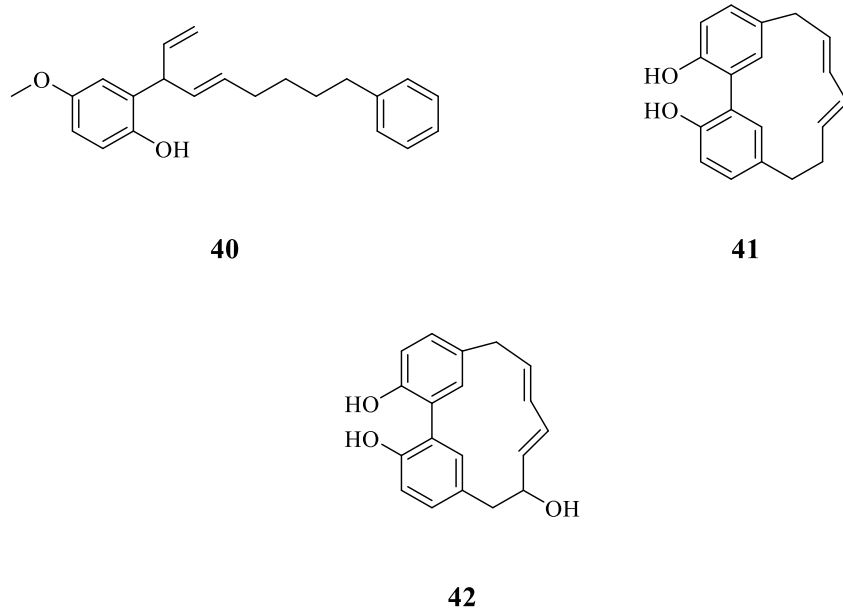
Bitkilerden elde edilen polifenol yapıları bileşikler östrojenik ve antiöstrojenik biyolojik etkiler göstermektedirler. *Curcuma comasa*'dan elde edilen diarilheptanoidler **37**, **38** ve **39** fitoöstrojen aktiviteleriyle dikkat çekmişlerdir (Şekil 1.12) (Suksamram *et al.* 2008; Lv and She 2010).



Şekil 1.12. Diarylheptanoidler **37**, **38** ve **39**'un yapıları

1.5.4. Antibakteriyel aktivite

Lv ve She (2010) yaptıkları çalışmada, *Cymodocea nodosa*'dan Isocymodien (**40**), deoksisitidin (**41**) ve cymodienol (**42**) bileşiklerini izole etmişler ve *Staphylococcus aureus*'ların (MRSA) aynı zamanda hızlı bir şekilde büyüyen *Mycobacterium phlei*, *M. smegmatis*, *M. Fortutium*'a karşı güçlü ve orta düzeyde aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 1.13) (Kontiza *et al.* 2008; Lv 2010).



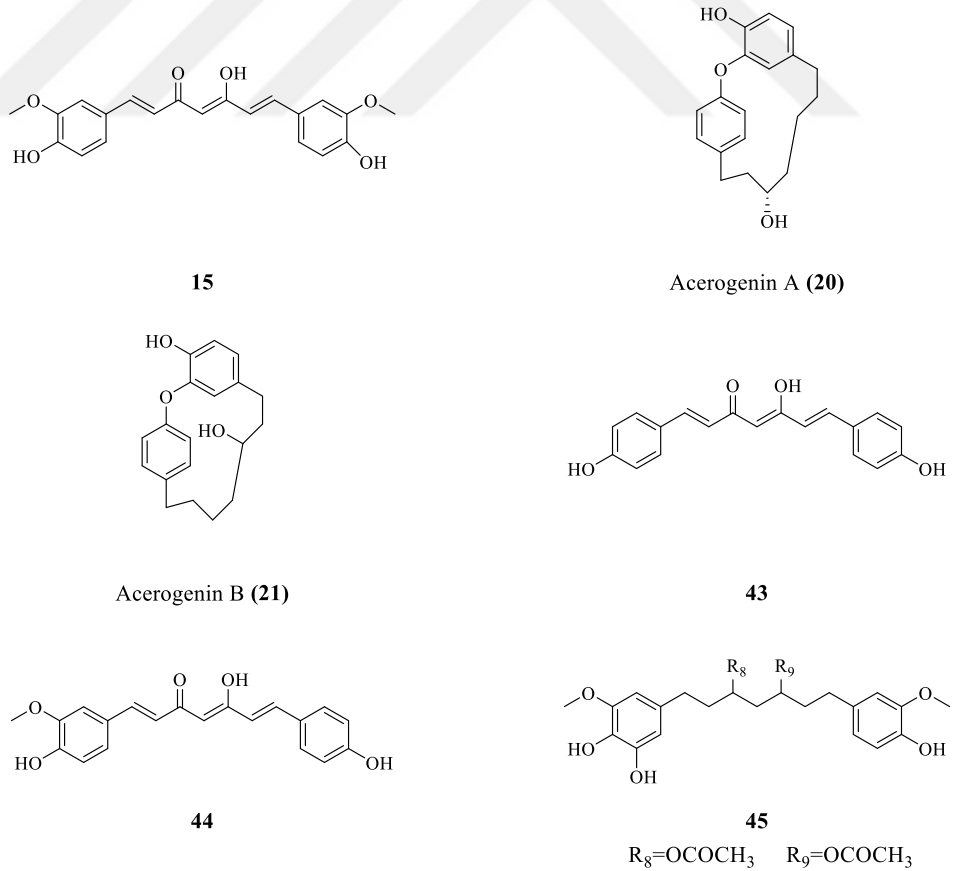
Şekil 1.13. Diarylheptanoidler **40**, **41** ve **42**'nin yapıları

1.5.5. Antioksidan aktivite

Antioksidanlar lipit peroksidasyonunu inhibe ederler ve böylece sadece gıda koruma amacıyla değil aynı zamanda oksidatif yıkıma karşı canlı hücrelerin savunmasında önemli rol oynarlar.

Kurkumin I-III (**15**, **43**, **44**) hepsi peroksi nitrit süpürücü aktivite göstermişlerdir (Kim *et al.* 2003; Lv and She 2010)

Bileşik **45** DPPH serbest radikallerini söndürücü etkiye sahip bir bileşik olarak bildirilmiştir. Acerogenin A ve B'de (**20** ve **21**) ve nitrik oksit üretimini inhibe etmektedirler (Şekil 1.14) (Morikawa *et al.* 2003; Zhou 2007; Lv and She 2010).



Şekil 1.14. Diarylheptanoid **15**, Acerogenin A (**20**) , Acerogenin B (**21**) ,**43**, **44** ve **45**'in yapıları

1.5.6. Antienflamatuvar aktivite

Açık zincirli diarilheptanoidler vasıtasıyla proglastin biyosentezinin inhibe edilmesi ilk olarak Itokawa ve arkadaşları (1981a, 1981b) tarafından bildirilmiştir. Flynn ve Kiuchi *et al.* (1986, 1992) ise bu çalışmanın sonuçlarını farklı bileşikler üzerine yapılan çalışmalara uygulamışlardır. Bunun yanısıra 5-lipoksigenaz enzim sistemi için inhibitör aktivite çalışmaları yapılmıştır. Makrosiklik diarilheptanoidler arasında yalnızca *Garuga pinnata*'dan izole edilen garuganinler için bazı antienflamatuvar aktivite tespit edilmiş ancak hiçbir spesifik veri belirtilmemiştir (Keserü and Nogradi 1995).

1.5.7. Antihepatotoksik aktivite

Curcuma Longa rizomlarının ekstraktları önemli hepatoprotektif aktivite göstermişlerdir. Bu gözlem Hikino ve çalışma grubunu (1985) *Curcuma Longa*'nın saf bileşenlerinin anti hepatotoksik aktivitesini araştırmaya yönlendirmiştir. Aynı zamanda *Zingiberaceae* ailesinin diğer üyelerinin antihepatotoksik aktivitelerini de araştırmışlardır. Bu gruplar yaptıkları araştırmada serbest hidroksil grubu taşıyan moleküllerin diğerlerine göre daha aktif olduğunu ortaya koymuşlardır (Keserü *et al.* 1995).

1.6. Alnuston ve Biyolojik Aktiveleri

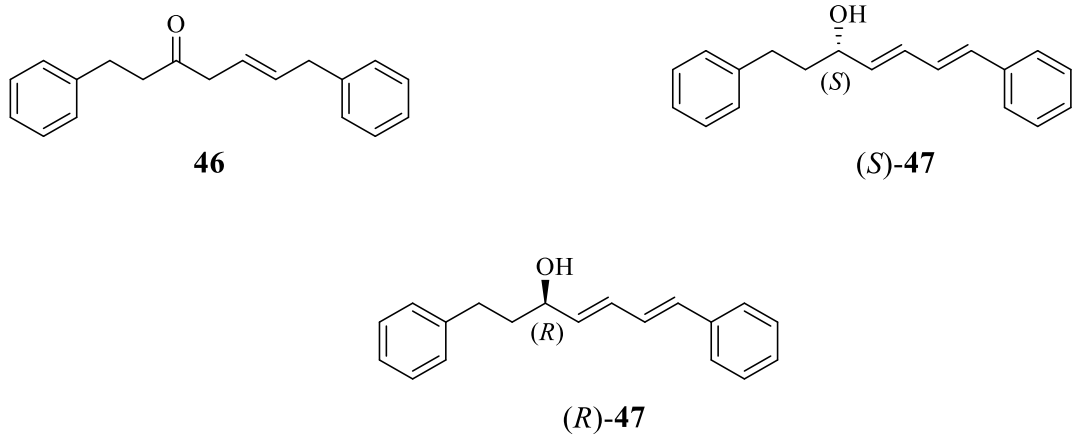
Alnuston'un (11) ilk izolasyonu Suga *et al.* (1971, 1972) tarafından yapılmıştır. Antienflamatuvar (Cleason *et al.* 1993; 1996), antiemetik (Yang *et al.* 2002), antibakteriyel (Huang *et al.* 2006), fitoöstrojen (Suksamrarn *et al.* 2008), antitümör (Li *et al.* 2010) ve antihepatotoksik (Hikino *et al.* 1985) biyolojik aktiviteleri bildirilmiştir (Göksu *et al.* 2003).

Zhang (2010) *Alpinia officinarum*'un rizomlarından izole ettikleri diarilheptanoid bileşiklerinden birinin yapısını (Z)-1,7-difenil-5-hepten-3-on (46) olarak önermişler ve

maddenin *Helicobacter pylori*'ye karşı güçlü sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

(*S*, 4*E*, 6*E*)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (*S*)-**47** bileşiği ilk olarak Cleason *et al.* (1993) tarafından *Curcuma xanthorrhiza*'den izole edilmiş ve güçlü antienflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bileşik (*S*)-**47**'nin ikinci izolasyon çalışması Suksamrarn (2008) tarafından yapılmıştır. Bu araştırma grubu maddenin iyi düzeyde fitoöstrojen aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. *Curcuma comosa*'dan (*S*)-**47**'yi izole eden Tantikanlayaporn *et al.* (2013) maddenin insan osteoblast çoğalmasını hızlandırdığını bildirmişlerdir. (Tantikanlayaporn *et al.* 2013a; Tantikanlayaporn 2013b).

Bu tez kapsamında diarilheptanoid olarak bildirilen bileşik **46** ile doğal ürün olarak bildirilen bileşik (*S*)-**47** bileşiklerinin literatürdeki ilk sentezlerinin yapılması hedeflenmiştir. Ayrıca (*S*)-**47**'nin enantiyomeri olan (*R*)-**47**'nin sentezleri de amaçlanmıştır (Şekil 1.15).



Şekil 1.15. Tez kapsamında toplam sentezi hedeflenen üç diarilheptanoid bileşiği

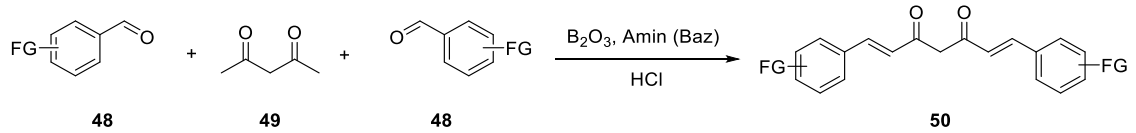
2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. 1,7-Diarilheptanoidlerin Sentezi

Bu bölümde 1,7-diarilheptanoidlerin sentezi hakkında literatür bilgisi verilecektir. 1,7-diarilheptanoidlerin sentezi için literatürde $C_1+C_5+C_1$, $C_3+C_3+C_1$, $C_1+C_4+C_2$, $C_3+C_1+C_3$, C_5+C_2 , ve C_4+C_3 sentez stratejileri bulunmaktadır.

2.1.1. $C_1+C_5+C_1$ sentez stratejisi

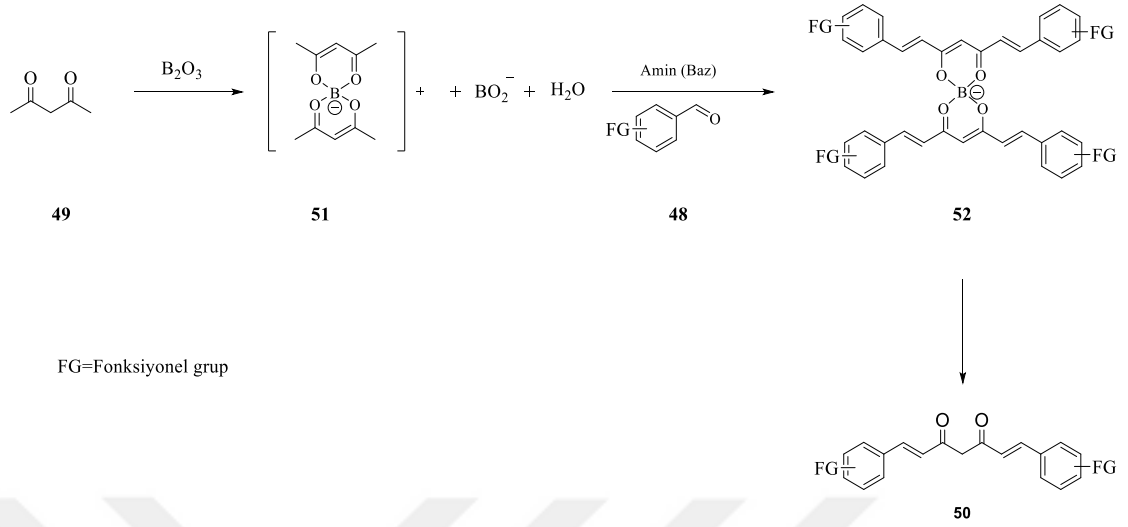
Bu strateji, 1,7-diaril-1,4-heptadien-3,5-dion kurkumin yapılı bileşikler için uygulanır. Yöntemde C_5 kısmını teşkil eden asetilaseton (**49**) B_2O_3 , $B(OR)_3$ ve bir amin bazı ile etkileştirilerek daha sonra 2 molar eşdeğer arilaldehit (**48**) ile kondenze edilip C_2 simetrlili kurkuminoid bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 2.1) (Handler *et al.* 2007).



FG= Fonksiyonel gruplar

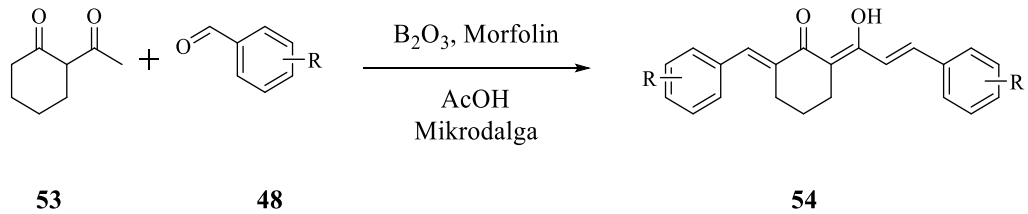
Şekil 2.1. C_2 simetrlili kurkuminoidlerin $C_1+C_5+C_1$ stratejisi ile genel sentezi

Handler ve grubu (2007) tepkimenin bor kompleksleri **51** ve **52** üzerinden yürüdüğünü öne sürmüştür (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Bor kompleksleri **51** ve **52** üzerinden kurkuminoidlerin $C_1+C_5+C_1$ stratejisi ile genel sentezi

Kurkumin (**54**) sentezinin pek çok modifikasyonu yapılmış olup mikrodalga destekli sentez yöntemi yakın zamanda Nicholos *et al.* (2006) tarafından tanımlanmıştır (Şekil 2.3).

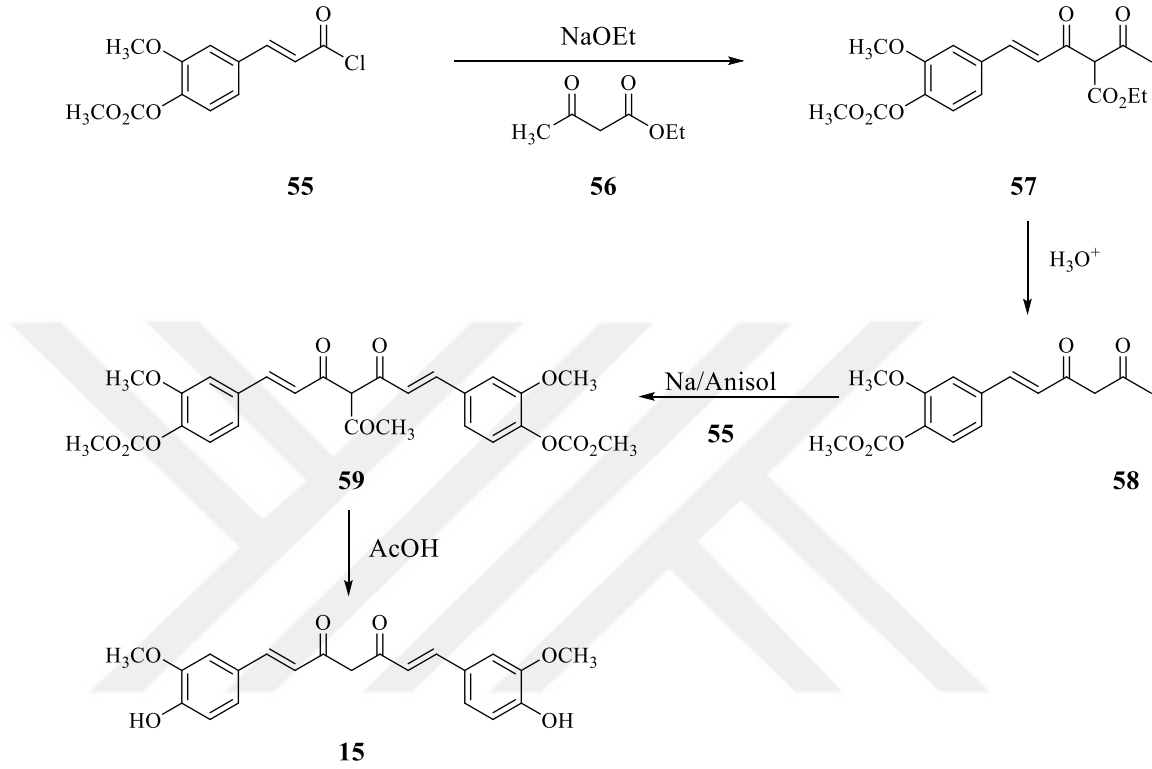


Şekil 2.3. Kurkuminoid (**54**)'ün mikrodalgada yapılan sentezi

2.1.2. $C_3+C_3+C_1$ Sentez stratejisi

1918 yılında Lampe tarafından kurkumin (**15**) bu stratejiyle sentezlenmiştir. (*E*)-4-(3-klor-3-oksoprop-1-en-1-il)-2-metoksifenil metil karbonat (**55**) ve etil 3-oksobütanoat (**56**) çıkış bileşiklerinin bazik şartlarda kondenzasyonu sonucu ilgili ürün **57**'nin sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen **57** bileşiğinin asidik ortamda hidrolizi ve destilasyonu ile **58** elde edilmiş, **58**'in açılklorür ve **55** ile kondanze edilmesi ile heptanoid **59**

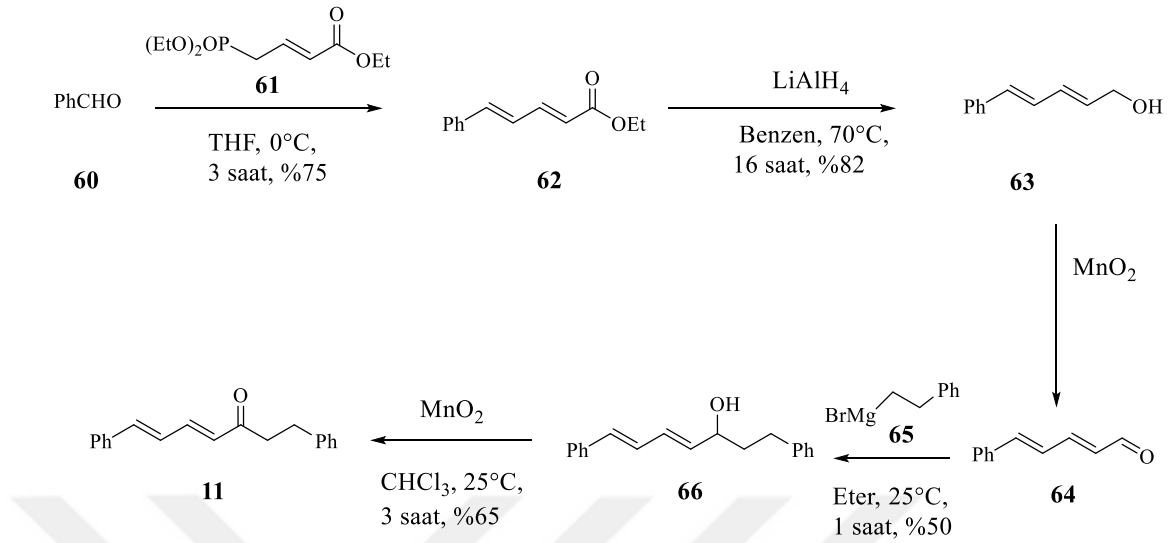
bileşiğı sonrasında bu bileşiğın de AcOH ile tepkimesinden kurkumin (**15**) sentezi gerçekleştirilmiştir (şekil 2.4) (Lampe 1918).



şekil 2.4. Kurkumin (**15**) $C_3+C_3+C_1$ sentez stratejisi ile ilk sentezi

2.1.3. $C_1+C_4+C_2$ Sentez stratejisi

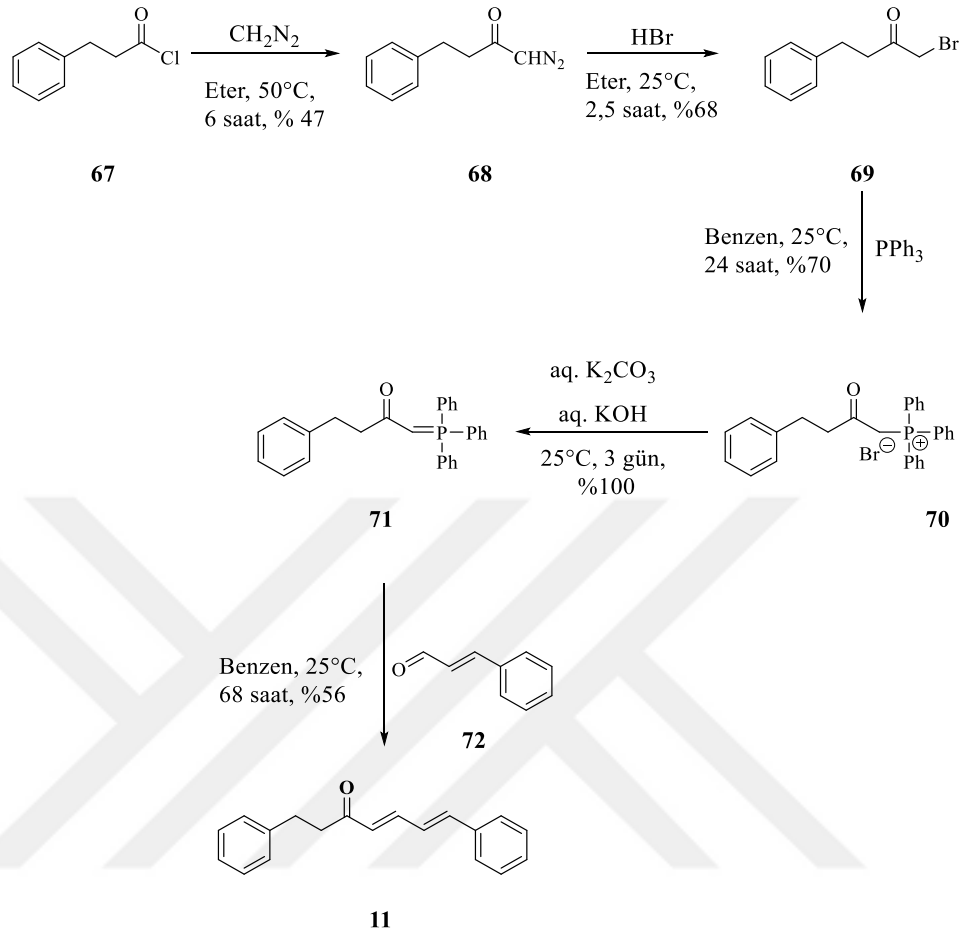
Vig *et al.* (1975) tarafından $[1+4+2]$ sentez stratejisi uygulanarak 5 basamakta %13 verimle alnuston (**11**) sentezi gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada benzaldehit (**60**) ile **61** nolu bileşik Wittig reaksiyonuna tabi tutulup **62** nolu ester elde edilmiştir. $LiAlH_4$ ile esterin indirgenmesi sonucu **63** nolu alkol ve bu alkolün de MnO_2 ile yükseltgenmesiyle **64** nolu aldehit elde edilmiştir. Keton **64**'e Grignard bileşiğı **65**'in katılması ile alkol **66** elde edilmiş ve MnO_2 ile yükseltgenerek alnuston (**11**) elde edilmiştir (şekil 2.5).



Şekil 2.5. Vig *et al.* (1975) tarafından $\text{C}_1+\text{C}_4+\text{C}_2$ yöntemiyle yapılan alnuston (**11**) sentezi

2.1.4. $\text{C}_3+\text{C}_1+\text{C}_3$ Sentez stratejisi

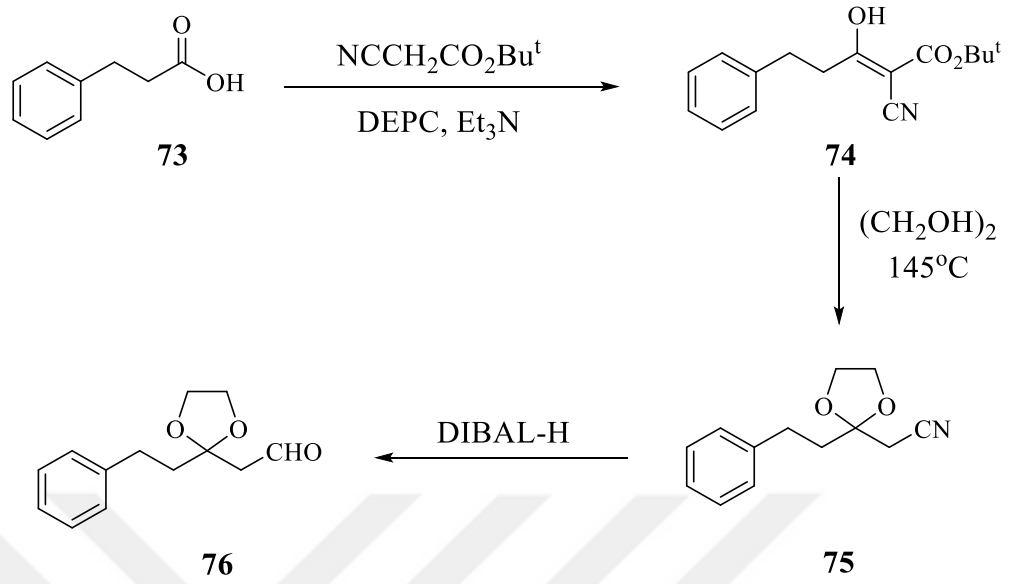
Sakakibara *et al.* (1972) tarafından $\text{C}_3+\text{C}_1+\text{C}_3$ sentez stratejisi uygulanarak 5 adımda %27 verimle alnuston (**11**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Çıkış maddesi olarak 3-fenilpropanoil klorür (**67**) diazometan ile reaksiyona tabi tutularak %47 verimle **68** numaralı diazoketon bileşiği elde edilmiştir. Diazoketon bileşiği (**68**) ile hidrojen bromürün eter içerisinde tepkimesi sonucu %68 verimle bromür (**69**) bileşiği sentezlenmiştir. **69** bileşiğinin benzen içerisinde PPh_3 ile tepkimesi %70 verimle trifenilfosfonyum bromür **70**'i oluşturulmuştur. Trifenilfosfonyum bromür **70** potasyum hidroksit veya potasyum karbonat ile muamele edilerek %100 verimle **71** numaralı fosforan bileşiği; **71** numaralı fosforan bileşiğinin de sinnamaldehit (**72**) ile Wittig reaksiyonu sonucu %56 verimle alnuston (**11**) sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.6) (Sakakibara *et al.* 1972).



Şekil 2.6. Sakakibara *et al.* (1972) tarafından $\text{C}_3+\text{C}_1+\text{C}_3$ sentez stratejisiyle yapılan alnuston (**11**) sentezi

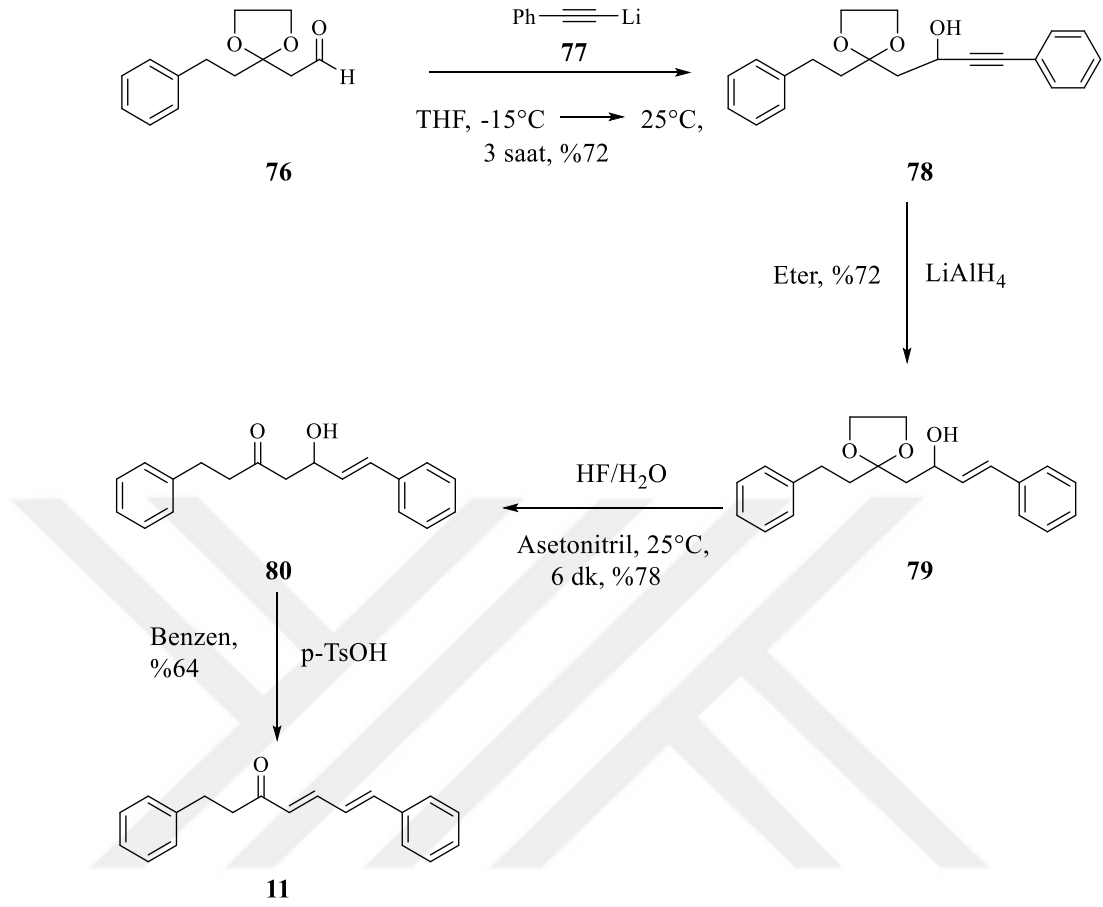
2.1.5. C_5+C_2 Sentez stratejisi

Kato *et al.* (1984) tarafından uygulanan C_5+C_2 sentez stratejisinde 7 basamakta %18 verimle alnuston (**11**) sentezi gerçekleştirilmiştir. **74** bileşiğinin sentezi için ilgili çıkış bileşikleri 3-fenilpropanoik asit (**73**), dietil fosforosiyaniat (DEPC) ve *tert*-bütil siyanoasetat ($\text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{But}$) kullanılmıştır. Bileşik **74**'ün reflüks ortamında etilen glikol $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ varlığında reaksiyona tabi tutulması sonucu elde edilen siyonaketal **75**, DIBAL-H ile indirgenerek **76** nolu aldehit elde edilmiştir (Şekil 2.7) (Kato *et al.* 1984).



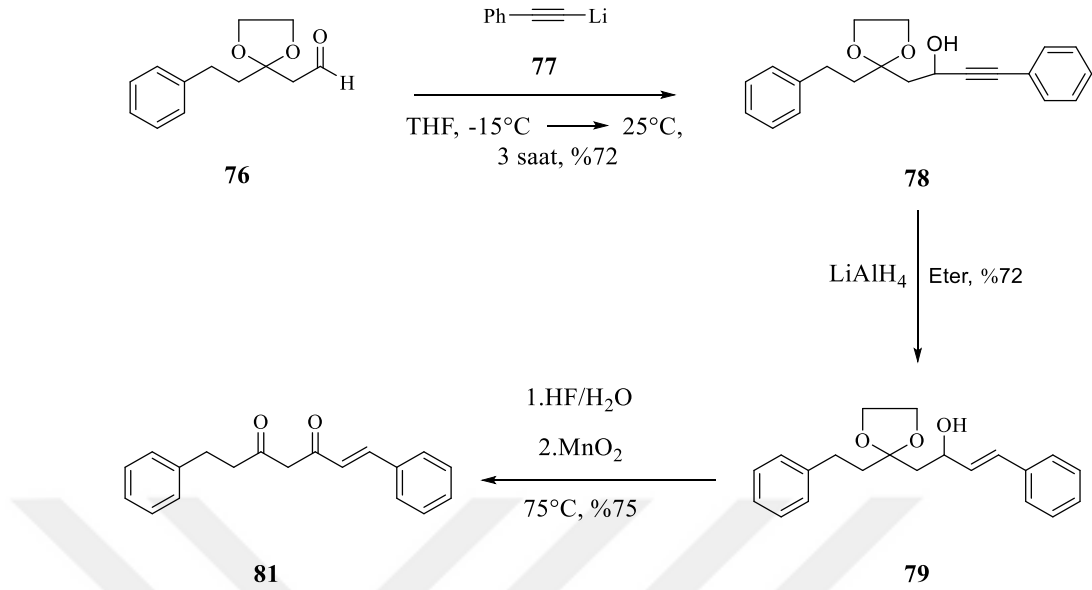
Şekil 2.7. Aldehit **76**'nın sentezi

Lityum fenilasetilür (**77**)'nin aldehit **76**'ya katılması ile alkol **78** elde edilmiştir. Elde edilen alkol **78**'in LiAlH_4 ile bağlarından biri indirgenerek alkol **79**'un sentezi gerçekleştirilmiştir. Alkol **79**'un ketal grubu sulu HF içerisinde hidroliz edilerek **80** nolu bileşik, bu bileşiğin de p-TsOH ile dehidrasyonu sonucunda alnuston (**11**) elde edilmiştir (Şekil 2.8) (Kato *et al.* 1984).



Şekil 2.8. Kato *et al.* (1984) tarafından C_5+C_2 sentez stratejisi ile alnuston (**11**) sentezi

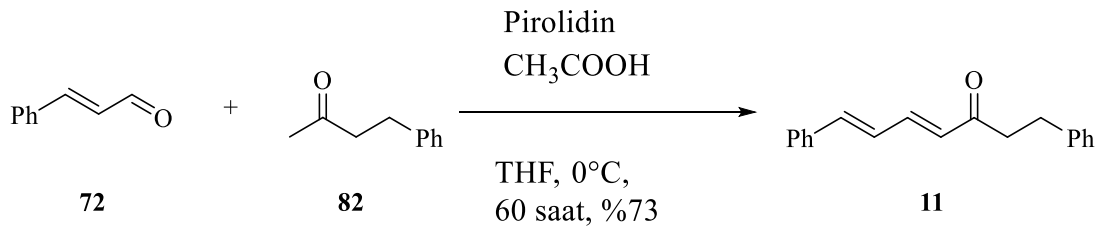
Bu strateji Kato *et al.* (1984) tarafından doğal ürün **81**'in sentezinde de kullanılmıştır. Beş karbonlu aldehit **76** lityum fenil asetilit ile reaksiyona tabi tutularak alkol **78** elde edilmiştir. Elde edilen alkol **78**'in LiAlH_4 ile bağlarından biri indirgenerek *trans* alkol **79** sentezi alkol **79** bileşiğinin de HF içerisinde MnO_2 ile tepkimesi sonucu diketon **81** bileşiği eldesi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.9) (Kato *et al.* 1984).



Şekil 2.9. C_5+C_2 sentez stratejisi ile diketon **81**'in sentezi

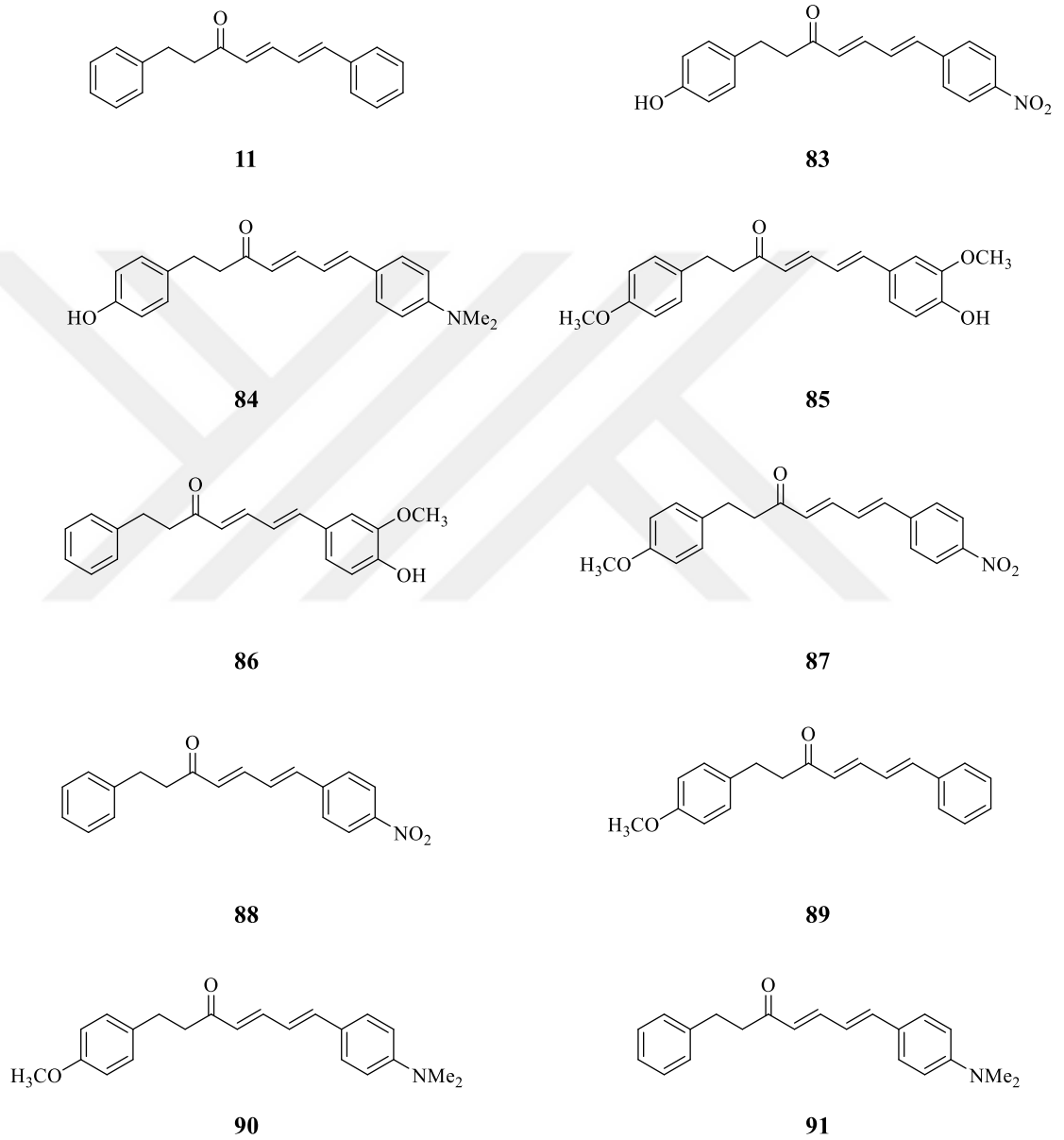
2.1.6. C_4+C_3 Sentez stratejisi

Alnuston (**11**)'in Göksu *et al.* (2003) tarafından literatürdeki en kısa ve en yüksek verimli sentezi C_4+C_3 sentez stratejisi kullanılarak geliştirilmiştir. Bu yöntemde pirolidin ile in situ enaminasyonuna dayalı olarak 4-fenil-2-bütanon (**82**) ve sinnamaldehit (**72**) tek kademede %73 verimle alnustona dönüştürülmüştür (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Göksu vd (2003) tarafından C_4+C_3 sentez stratejisi yapılan alnuston (**11**) sentezi

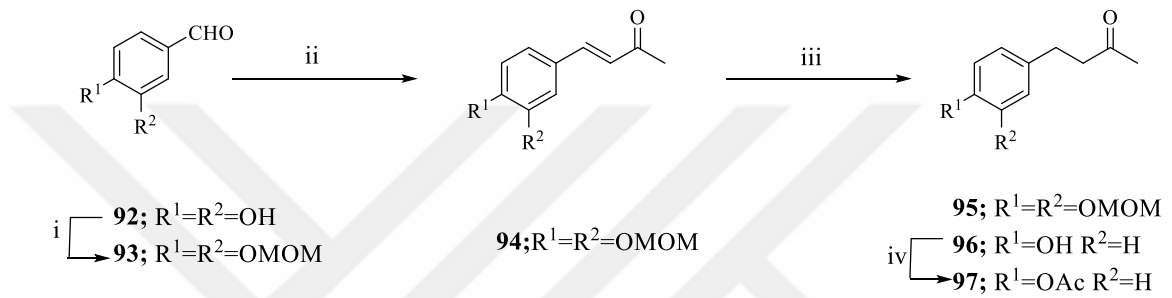
Küçüköğlu vd (2015), Göksu vd (2003) literatüre kazandırdığı yöntemi kullanarak 9 farklı Alnuston türevi sentezlemişler ve türevleri MCF-7'ye karşı sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Küçüköğlu vd (2015) tarafından sentezlenen alnuston türevleri

Fenolik alnuston türevleri olan doğal ürün **112** ve doğal ürün **113** bileşikleri Burmaoğlu (2009) tarafından C_4+C_3 sentez stratejisiyle sentezlenmiştir.

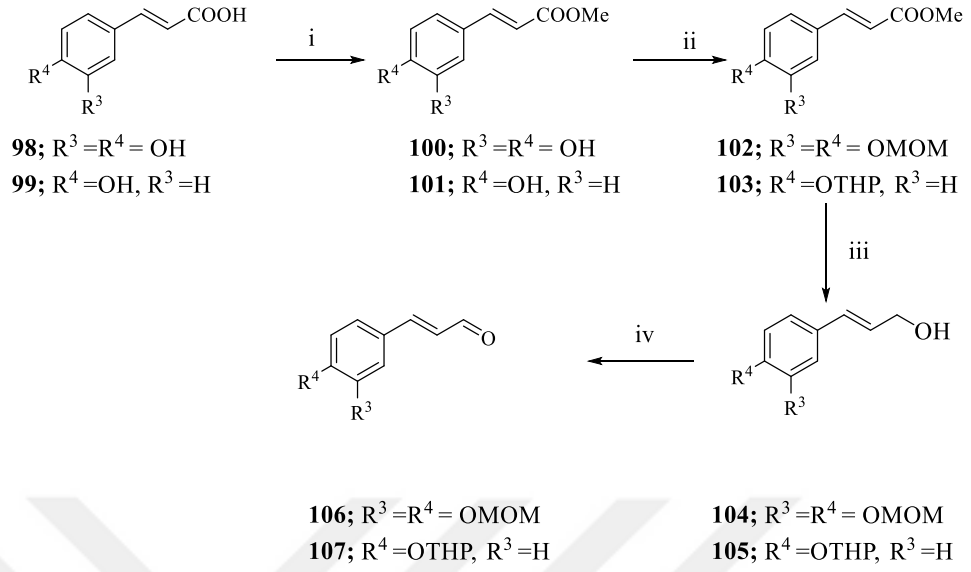
Sentez için çıkış maddesi olarak 3,4-dihidroksi benzaldehit (**92**) kullanılarak ilk aşamada OH grupları MOMCl türevlerine çevrilerek **93** elde edilmiştir. **93**'ün aseton ile kondenzasyonu sonucu bütanon **94** elde edilerek bu bileşik MeOH içerisinde Pd-C katalizöründe hidrojenasyona tabi tutulmuş ve bütanon **95** bileşiği elde edilmiştir. Böylece C₇ zincirini oluşturabilecek 4 karbonlu kısımlar hazırlanmıştır. (Şekil 2.12) (Burmaoglu *et al.* 2009).



Şekil 2.12. Bütanon türevlerinin sentezi

(i) MOMCl, K₂CO₃, aseton, reflüks, 2.5 saat %70; (ii) aseton, %10 NaOH, 3 saat %91
 (iii) H₂/Pd-C (kat) , 12 saat, %79 (iv) Ac₂O-pirolidin, 20 saat, %80

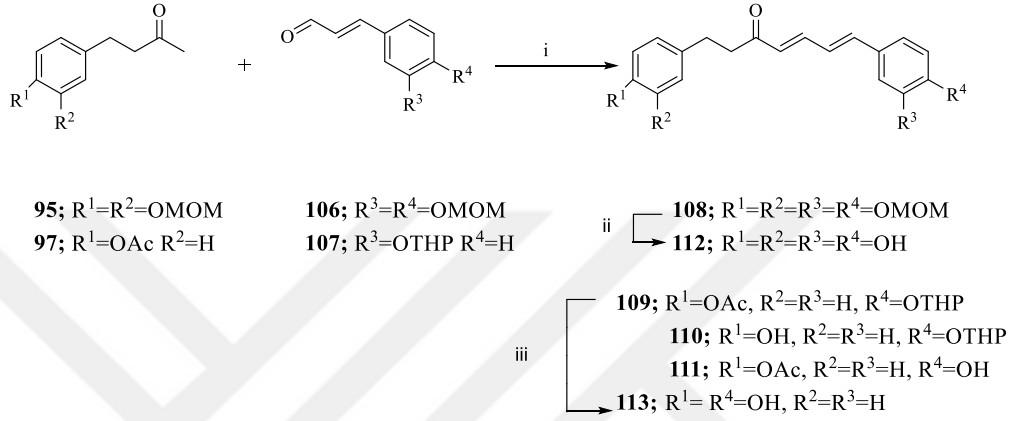
Sentezin ikinci basamağında karboksilik asit türevleri **98** ve **99** bileşikleri *p*-TsOH katalizöründe MeOH içerisinde muamele edilerek ester türevi **100** ve **101** bileşikleri elde edilmiştir. Serbest fenolik OH grupları MOMCl ile muamele edilerek korunup **102** ve **103** bileşikleri sentezlenmiştir. Daha sonra ester grubu LiAlH₄ ile indirgenerek alkol türevi **104** ve **105** bileşikleri alkollerin aktif MnO₂ ile yükseltgenmesi ile sinnamaldehit türevleri **106** ve **107** bileşikleri elde edilmiştir. Böylece C₇ zincirini oluşturabilecek 3 karbonlu bileşik sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Sinnemaldehit türevleri **106** ve **107** bileşiklerinin sentezi

(i) MeOH, *p*-TsOH (kat), reflüks, 24 saat, **100**: %84, **101**: %92; (ii) **102**: MOMCl, aseton, reflüks, 1 saat, %75; **103**: DHP, CF₃COOH (kat), CH₂Cl₂, 48 saat, %90; (iii) **104**: LiAlH₄, Et₂O, 0°C→25°C, 4 saat, sonra H₂O, %66; **105**: LiAlH₄, Et₂O, 0°C→25°C, 13 saat, sonra H₂O, %80, (iv) **106**: MnO₂, CH₂Cl₂, 10 saat, %44; **107**: MnO₂, aseton, 10 saat, %82.

Sentezin son basamağında 4 karbonlu bütanon türevleri ile 3 karbonlu sinnamaldehit türevlerinin kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirilerek fenolik alnuston türevleri elde edilip bu türevlerdeki koruyucu grupların uzaklaştırılması ile doğal ürün **112** ve **113** sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.14).

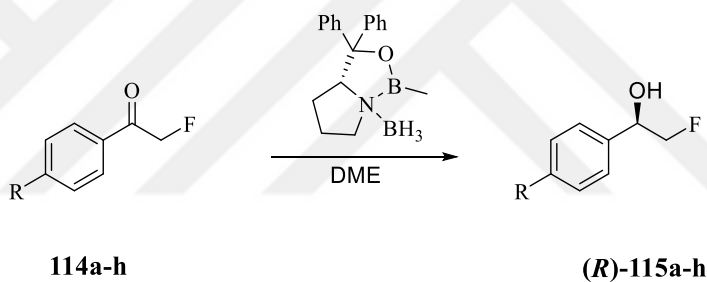


Şekil 2.14. C₄+C₃ sentez stratejisi sentezlenen fenolik alnuston bileşikleri **112** ve **113**'ün yapıları

(i) Pirolidin, AcOH, Et₂O, 0°C→25°C, 12 saat, 0,1M HCl, %73 (ii) 1M HCl, eter, 50°C, 1 saat , %95 (iii) MeOH, p-TsOH(kat), reflüks, 20 saat, %59

2.1.7. (R)-MeCBS ve (S)-MeCBS katalizörleri ile yapılan örnek çalışmalar

Fuglseth *et al.* (2008) tarafından yapılan çalışmada sekiz tane α -floroasetofenonların asimetrik indirgenmesinde (R)-2-metil-CBS-oksaazaborolidin (R)-(MeCBS) kullanılmıştır. Reaksiyonlarda çeşitli çözücüler test edilmiş olup en iyi sonuçlar 1,2-dimetoksimetan, dietileter ve diklorometan ile alınmıştır. Çözücü etkisinin Et₂O ve DME kullanıldığında enantiyo seçiciliği daha yüksek olduğu görülmektedir (Çizelge 2.1). Ürünlerdeki enantiyomerik zenginleşme aromatik halkada bulunan grubun elektronik doğasına bağlıdır. Enantiyo seçicilik aromatik halkada elektron verici gruplar olduğunda artmakta, elektron çekiçi gruplar varlığında azalmaktadır (Şekil 2.15) (Çizelge 2.1) (Fuglseth *et al.* 2008).



R=OMe (**a**), OBn (**b**), H (**c**), F(**d**), Br (**e**), CF₃ (**f**), CN (**g**), NO₂ (**h**)

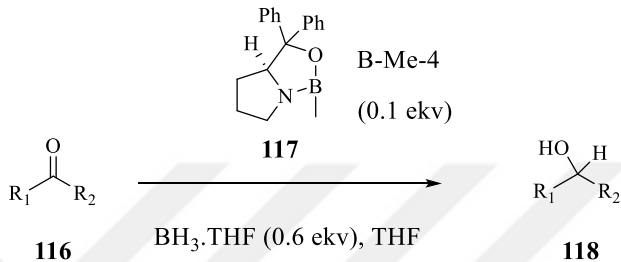
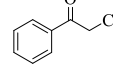
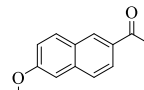
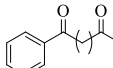
Şekil 2.15. α -Floroasetofenonların (R)-(S)-MeCBS katalizörlüğünde indirgenmeleri

Çizelge 2.1. Reaksiyonun 25°C’de çözücü etkisi

Ürünler	Dietil eter (%)	CH ₂ Cl ₂ (%)ee	DME(%)ee
(R)-115a	98.0	94.5	97.0
(R)-115b	98.0	98.0	97.0
(R)-115c	91.5	78.0	96.5
(R)-115d	94.5	92.0	97.5
(R)-115e	90.0	81.5	93.5
(R)-115f	85.5	65.0	90.0
(R)-115g	a	74.0	89.0
(R)-115h	75.0	68.0	93.5

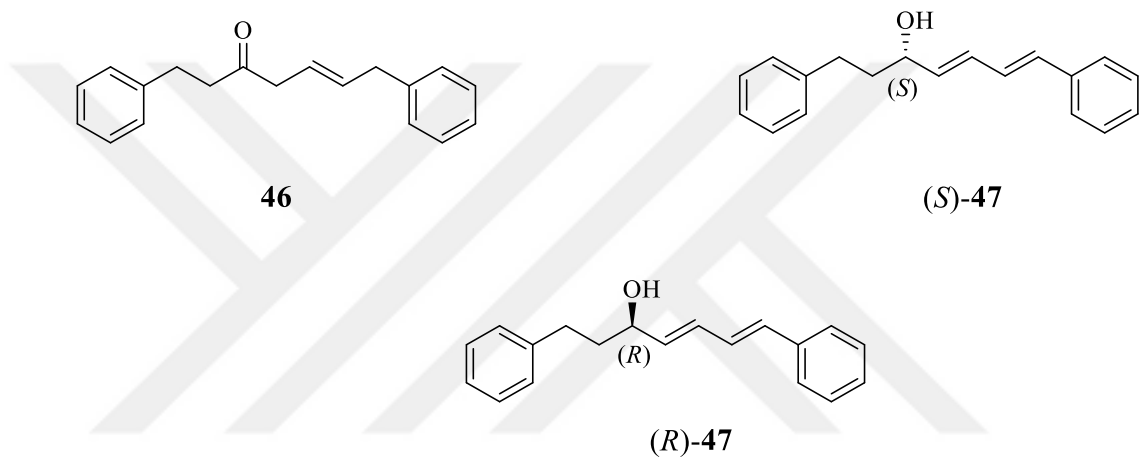
Farklı ketonların farklı sıcaklıklarda B-Me-4 katalizörü varlığında indirgenmesi sonucu oluşan ürünlerin konfigürasyon yüzdeleri Çizelge 2.2’de gösterilmektedir (Corey *et al.* 1988).

Çizelge 2.2. Farklı ketonların B-Me-4 katalizörü varlığında indirgenmesi sonucu oluşan ürünler

		
116	BH ₃ .THF (0.6 ekv), THF	118
Keton	Konfigürasyon (ee)	Sıcaklık °C
 119	R (96.5)	2
 120	R (96.7)	-10
 121	S (95.3)	32
 122	R (97.3)	-10
 123	R (86)	-15
 124	R (84)	-10
 125	R (91)	23
 126	R (97.6)	23
 127	n=2 R (94) n=3 R (96.7)	0

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Toplam sentezi hedeflenen üç diarilheptanoid bileşiği şekil 3.1’de görülmektedir. Bu tez kapsamında bileşik **46** ve (S)-**47**’nin literatürdeki ilk toplam sentezinin gerçekleştirilmesi hedeflendi. Ayrıca çalışma kapsamında Alnuston (**11**)’in enantiyo seçici indirgenmesiyle (S)-**47**’nin enantiyomeri olan (R)-**47**’nin sentezi de hedeflendi.



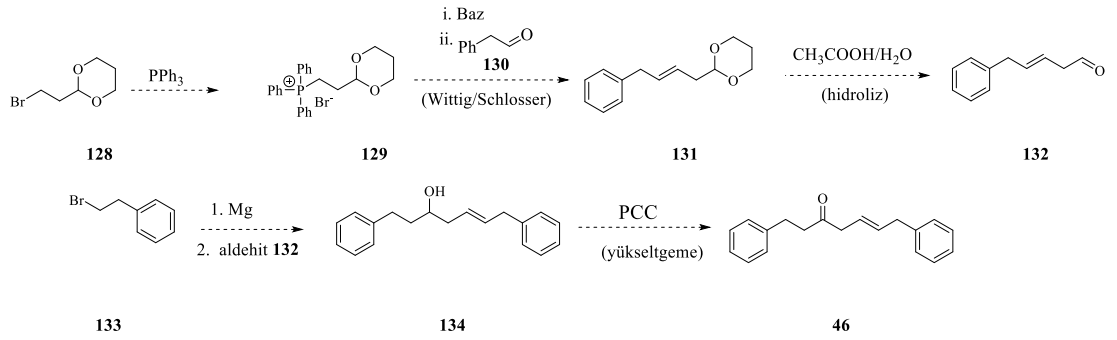
Şekil 3.1. Toplam sentezi hedeflenen üç diarilheptanoid bileşiği

3.1. (E)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (**46**)’nın toplam sentezi

Toplamda 4 sentetik strateji ile bileşik **46**’nın sentezi hedeflenmiştir.

3.1.1. (E)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (**46**)’nın toplam sentezi 1. sentetik strateji çalışması

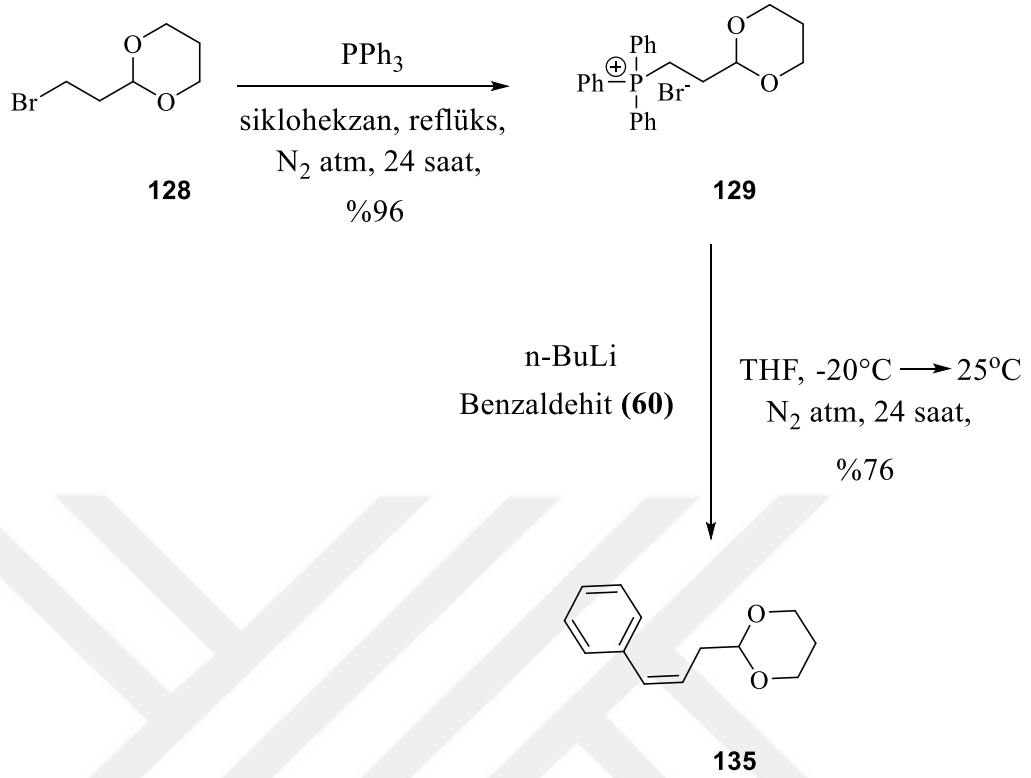
Sentez tasarımı Şekil 3.2’de diarilheptanoid **46** bileşiği için toplam sentezi [3+2+2] stratejisi görülmektedir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Diarylheptanoid **46**'nın sentez tasarımı

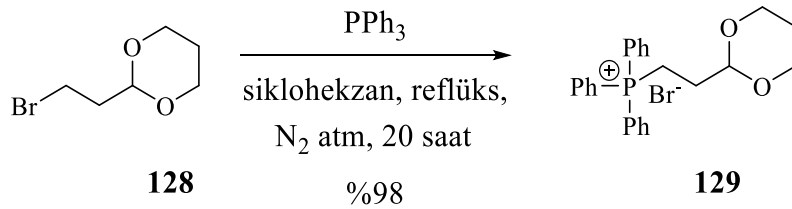
Sentez tasarımı ilk olarak **128**'in PPh_3 ile muamele edilmesiyle fosfonyum tuzu **129**'un elde edilmesi; buradan hazırlanacak fosforanın 2-fenilasetaldehit (**130**) ile reaksiyonu sonucu **131**'in sentezlenmesi ve ketal grubunun çıkarılmasıyla **132**'nin hazırlanması planlandı. Diğer yandan (2-brometil)benzen (**133**)'ün Mg ile muamelesi ile hazırlanacak olan Grignard reaktifi, aldehit **132** ile tepkimeye tabi tutularak alkol **134**'ün eldesi ve alkol **134**'ün yükseltgenmesi ile de doğal ürün **46**'nın elde edilmesi amaçlandı.

Sentez çalışmalarına trifenilfosfonyum bromür **128**'in hazırlanması ile başlandı. Stowell and Keith (1979) çalışmalarında Wittig tuzu **128**'i üç karbon uzatma reaktifi olarak tanımlamışlardır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Stowell and Keith (1979) tarafından **128**'in üç karbon uzatma reaktifi olarak kullanılması

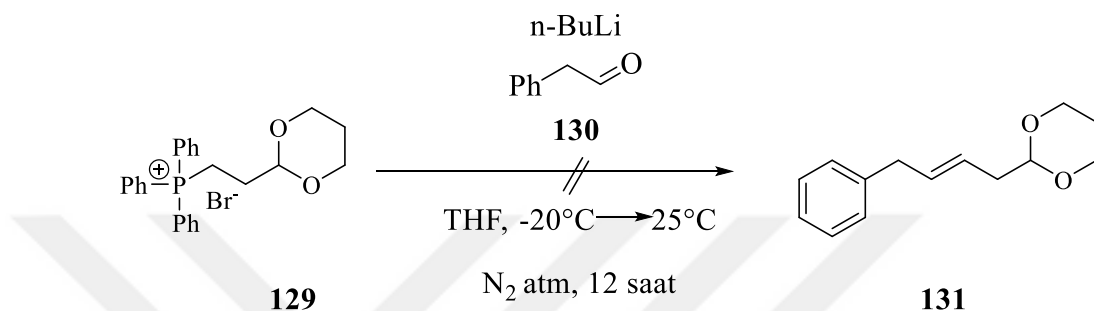
Aynı literatür yöntemi takip edilerek bromür **129** bileşiği sikloheksan içerisinde PPh_3 ile reflüks şartlarında muamele edilerek fosfonyum tuzu **129** hazırlandı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Fosfonyum tuzu **129**'un hazırlanması

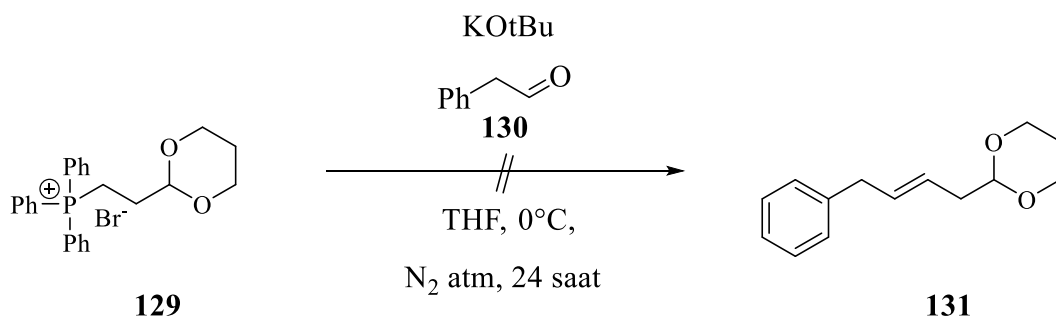
Hazırlanan fosfonyum tuzu **129** yine aynı literatürde tanımlandığı şekilde -20°C 'de azot atmosferi altında, kuru THF'de çözüldü ve n-BuLi ile muamele edilmek suretiyle *in situ* olarak ilgili illürün hazırlanmasını müteakip reaksiyon ortamına 2-fenilasetaldehit (**130**) ilave edildi ve reaksiyon ortamı 12 saat süreyle karıştırıldı. Dönüşüm İTK ile kontrol

edildi ve tepkime ortamına 0°C’de doymuş NH₄Cl çözeltisi ilave etmek suretiyle tepkime durduruldu. Fakat alınan ¹H-NMR spektrumunda alken çift bağına ait pik oluşumu gözlenemedi ve yapılan deneme reaksiyonunda hedeflenen ürün **131**’in elde edilemediği anlaşıldı (Şekil 3.5).



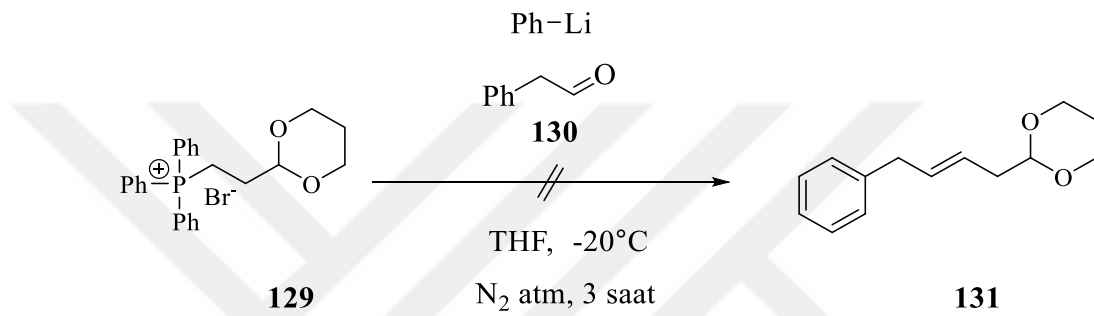
Şekil 3.5. **131** Bileşiğinin Wittig kondenzasyonu denemesi (n-BuLi)

Hazırlanan fosfonyum tuzu **129** 0°C’de azot atmosferi altında, kuru THF içinde çözülerek KOtBu ile muamele edilmek suretiyle ilgili illürün hazırlanmasını takiben reaksiyon ortamına 2-fenilasetaldehit (**130**) ilave edildi. Reaksiyon ortamı 24 saat süreyle karıştırılarak İTK ile kontrol edildi ve tepkime ortamına 0°C’de doymuş NH₄Cl çözeltisi ilave etmek suretiyle tepkime durduruldu. ¹H-NMR spektrumu sonucunda ilgili alken çift bağına ait piklerin gözlenememesinden dolayı hedef ürün **131**’in sentezinin bu yöntemlede gerçekleşmediği anlaşıldı (Şekil 3.6).



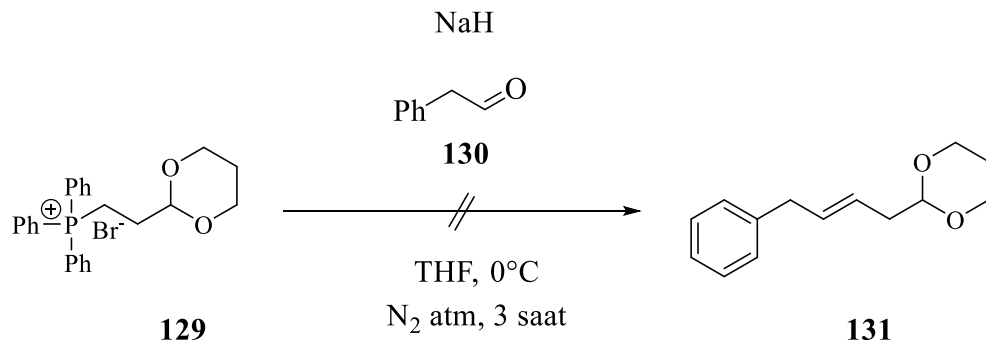
Şekil 3.6. **131** Bileşiğinin Wittig kondenzasyonu denemesi (KOtBu)

Diğer bir denemede hazırlanan fosfonyum tuzu **129** azot atmosferi altında, kuru THF içinde çözüldü ve PhLi ile muamele edilerek ilgili illürün hazırlanması sonucu reaksiyon ortamına 2-fenilasetaldehit (**130**) ilave edilerek 3 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen tepkime ortamına 0°C’de doymun NH₄Cl çözeltisi ilave etmek suretiyle tepkime durduruldu. Ancak ¹H-NMR spektrumu sonucunda hedef ürün **131**’in elde edilemediği belirlendi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. **131** Bileşiğinin Wittig kondenzasyonudenemesi (PhLi)

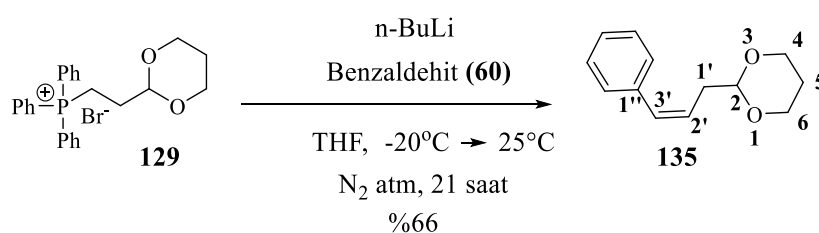
Yapılan başka bir deneme reaksiyonunda hazırlanan fosfonyum tuzu **129**, 0°C’de azot atmosferi altında, kuru THF’de çözülerek NaH ile muamele edildi. İlgili illürün hazırlanması mütakip reaksiyon ortamına 2-fenilasetaldehit (**130**) ilave edildi. 24 saat süreyle karıştırılıp İTK ile kontrol edildi ve tepkime ortamına 0°C’de doymun NH₄Cl çözeltisi ilave etmek suretiyle tepkime durduruldu. Ancak nihai sonuç ürün elde edilemedi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. **131** Bileşiğinin Wittig kondenzasyonu denemesi (NaH)

Bu konuda değişik tepkime şartları sıcaklık, ilür oluşum süresi ve baz miktarı, baz türü (n-BuLi, KOtBu, PhLi ve NaH) vb değiştirilerek deneme yapılmasına rağmen Wittig reaksiyonunda başarı sağlanamadı.

Yapılan deneme reaksiyonundan sonuç alınamayınca problemin kaynağı araştırıldı. Daha önceki Wittig reaksiyonlarında illür hazırlama konusunda deneyimli olduğumuzu varsayarak problemin 2-fenilasetaldehyt (**130**)’da benzilik protonlarından kaynaklanabileceğini düşündük. Bu hipotezimizi doğrulamak için hazırlanan fosfonyum tuzu **129**’un aynı tepkime şartlarını takip etmek suretiyle benzaldehit (**60**) ile reaksiyona tabi tutulmasına karar verildi. Bu amaçla fosfonyum tuzu **129**, -20°C’de azot atmosferi altında, kuru THF içinde çözüldü ve reaksiyon ortamına n-BuLi ilave edilerek 3.5 saat süreyle aynı şartlarda karıştırıldı ve daha önceden yapılan reaksiyonlarda olduğu gibi illüre ait renk değişimi (sarı renk) gözlemlendi. Daha sonra reaksiyon ortamına THF’de çözülmüş olan benzaldehit (**60**) damla damla ilave edilerek reaksiyon ortamının oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Reaksiyon karışımı bu sıcaklıkta 21 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon 0°C’de doymuş NH₄Cl çözeltisi ilave etmek suretiyle durduruldu ve %66 verimle 4 karbonlu aldehit öncüsü (Z)-**135** elde edildi (Şekil 3.9).

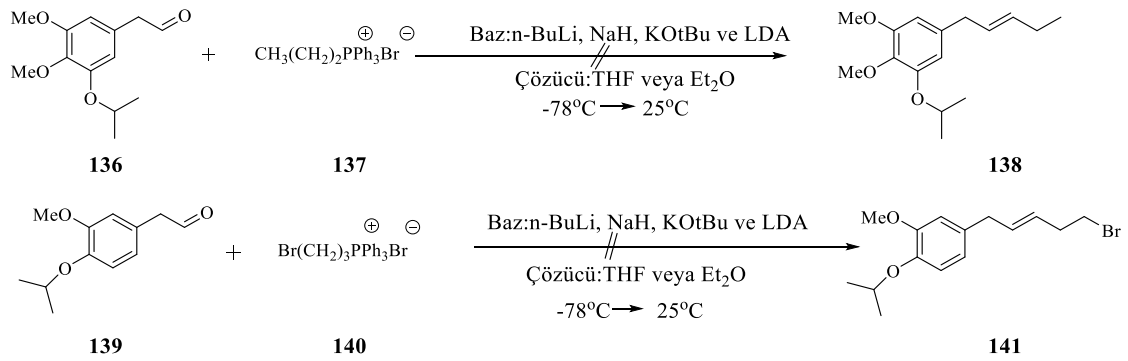


Şekil 3.9. Fosfonyum bromür **129**’un benzaldehit ile Wittig reaksiyonu

Bileşik **135**’in ¹H-NMR spektrumunda incelendiğinde aromatik hidrojenler δ 7.37-7.20 ppm aralığında multipler olarak rezonans olurken H-2’ ve H-3’ δ 6.56 ve δ 5.76 ppm’de bir AB sistemi oluşturmuştur. AB sisteminin A kısmı (H-3’) dublet şeklinde görülürken (*J* = 11.7 Hz), AB sisteminin B (H-2’) kısmı dubletin tripleti şeklinde görülür (*J* = 11.7 Hz, *J* = 7.2 Hz). Alken çift bağlarındaki *J* = 11.7 Hz olması alkenin cis

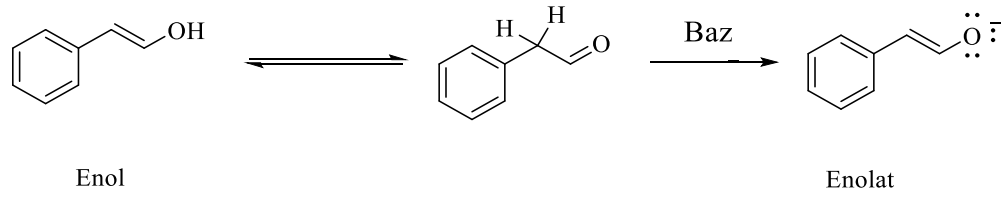
oluşturduğunu göstermektedir. Gerçekten de α,β -doymamış sistemleri hariç Wittig tepkimelerinde alken oluşumları *cis* olarak gerçekleşmektedir (Stowell and Keith 1979). Sisteme ait C-2 hidrojenleri triplet şeklinde 4.13 ppm ve 3.78 ppm’de gelirken H-4 ve H-6 protonlarına ait AB sistemleri görülmektedir. 2.70 ppm’de H-1’ protonlarına ait ve δ 2.18-2.03 ppm’de H-5 protonlarına ait multiplerler görülmektedir (**Ek 1.1**).

Benzaldehit ile Wittig reaksiyonu gerçekleşmesinde herhangi bir sorun olmadığı anlaşıncaya problem kaynağını bulmak için literatür araştırması yapıldı. Yapılan araştırma sonucunda benzer problemin başka araştırmacılar tarafından da rapor edildiği belirlendi. 2008 yılında KwaZulu-Natal Üniversitesinde Vela tarafından gerçekleştirilen “Approaches to the Total Synthesis of a Novel Diarylheptanoid” başlıklı doktora tezinde benzer problemler rapor edilmiştir. Bu çalışmada iki farklı 2-fenilasetaldehit türevi değişik tepkime koşulları sıcaklık, çözücü ve baz türü (n-BuLi, KOtBu, NaH ve LDA) vb denemesine rağmen Wittig reaksiyonunda başarı sağlanamadığı bildirilmiştir (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. 2-Fenilasetaldehitlerin Wittig deneme reaksiyonları

Böylece problemin 2-fenilasetaldehitten kaynaklandığı anlaşılmış oldu. Bu da muhtelemen aldehit grubunun enolleşmesinden kaynaklanabilir. Çünkü oluşan enol/enolat, türlerindeki alken çift bağı benzen halkasıyla konjuge olduğu için sisteme bir kararlılık kazandırır. Böylece Wittig reaksiyonunun karbonil grubuna katılması gerçekleşmeyeabilir (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. 2-Fenilasetaldehitin enol ve enolat formları

Adlercreutz ve Magnusson Wittig tepkimelerinde ketonların enolleşmesi durumunda reaksiyonda birçok yan ürün meydana gelebileceği gibi reaksiyon veriminin de çok düştüğünü bildirmişlerdir (Adlercreutz and Magnusson 1980).

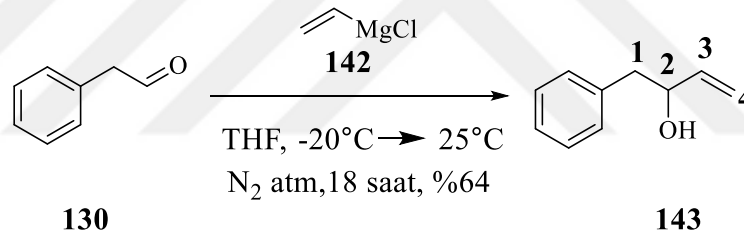
3.1.2. (*E*)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (46)'nın toplam sentezi 2. sentetik strateji çalışması

Diarilheptanoid **46** bileşiğinin sentezinde 1.sentetik stratejide sorun yaşayınca projede 2. sentetik strateji ile reaksiyonlara devam edilmek istendi. Diarilheptanoid **46** bileşiği için 2. sentetik strateji için sunulan alternatif metot Şekil 3.12'de görülmektedir (Şekil 3.12).

Diarylheptanoid **46** bileşiği için sunulan yeni sentetik tasarımda çıkış bileşikleri olarak 2-fenilasetaldehit (**130**) ve sinnemaldehit (**72**) seçilmiştir. Sentez tasarımı Şekil 3.13’de verilen diariheptanoid **46**’nın toplam sentezi için öncelikle 2-fenilasetaldehit (**130**) bileşiğine Grignard reaktifi olarak hazırlanan vinil magnezyum klorürün katılması ile alkol **143** ve alkol **143**’ün $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ ile halojenasyonu ile bromür **144**’ün elde edilmesi planlandı. Diğer taraftan sinamalaldehit (**72**) bileşiğinin alken çift bağının $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ile seçimli olarak indirgenmesi sonucu aldehit **145**’in sentezi

planlandı. Alil halojenürle hazırlanan Grignard reaktifleri alil anyon yapısında olduklarından düzenlenerek katılma reaksiyonu verebilirler. Bu amaçla bromür **144** bileşiği Mg ile etkinleştirilerek Grignard reaktiflerinin hazırlanıp aldehit **145**'e katılması sonucu alkol **134**'ün elde edilmesi **134**'ün PCC ile yükseltgenmesiyle dirilheptanoid **46**'nın sentezinin tamamlanması planlandı (Şekil 3.12).

Sentez çalışmalarına öncelikli olarak alkol **143**'ün sentezi ile başlandı. Bu amaçla 2-fenilasetaldehit (**130**) 0°C'de azotatmosferi altında, kuru THF içinde çözüldü ve reaksiyon ortamına damla damla vinilmagnezyum klorür (**142**) ilave edildi. Reaksiyon sıcaklığının oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve reaksiyon karışımı 18 saat boyunca karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon 0°C'de doymun NH₄Cl çözeltisi ilave etmek suretiyle durduruldu ve %64 verimle alkol **143** elde edildi (Şekil 3.13).

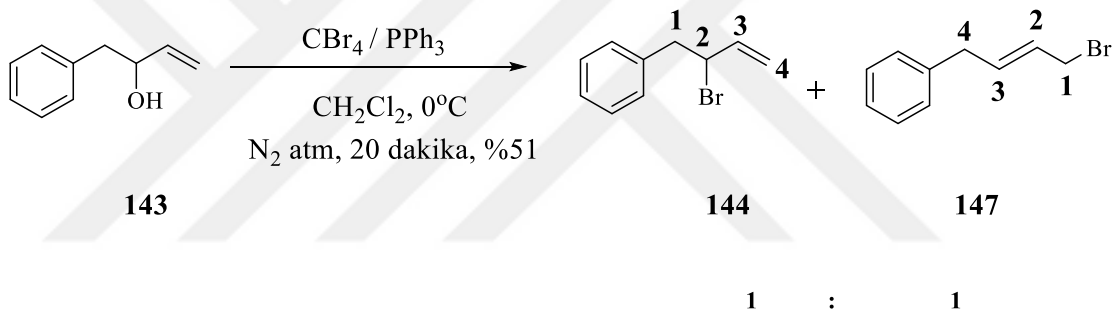


Şekil 3.13. 1-Fenilbüt-3-en-2-ol (**143**)'ün sentezi

Alkol **143**'ün ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde aromatik fenil halkasının δ 7.40-7.20 ppm arasında multiplet olarak rezonans olduğu görülmektedir. Alken kısmında üç tane proton bulunmakta olup bu protonlar sırasıyla H-3, H-4_{trans} ve H-4_{cis}'dir. H-3 protonu δ 5.94 ppm'de dddd ($J = 16.6, J = 10.4, J = 5.5, J = 1.5$ Hz) vermekte iken H-4_{trans} protonu δ 5.25 ppm'de dubletin dubletini ($J = 16.6$ ve $J = 1.2$ Hz), H-4_{cis} protonu ise δ 5.14 ppm de dubletin dubleti ($J = 10.4$ ve $J = 1.2$ Hz) vermektedir. H-2 protonu da δ 4.35 ppm'de multiplet olarak rezonans olmaktadır. C-1 karbonundaki CH₂ protonları diastereotopik proton olduklarından dolayı AB sistemi vermektedirler. AB sisteminin A kısmı δ 2.89 ppm'de dubletin dubleti olarak ($J = 13.5, J = 7.8$ Hz) ve AB sisteminin B kısmında δ 2.81 ppm'de dubletin dubleti ($J = 13.4, J = 7.9$ Hz) olarak rezonans

olmaktadırlar. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C NMR verileri spektrumu literatürle uyum içerisindedir (**Ek 1.3**). (Kyne *et al.* 2010).

Alkolün yapısı kanıtlandıktan sonra alkol **143** 0°C 'de azot atmosferi altında, kuru CH_2Cl_2 'de çözüldü ve bromlayıcı reaktif olarak $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ ile muamelesi sonucu bromür **144** ve **147** karışımı (1:1) %51 verimle elde edildi. Rf değerleri birbirine çok yakın olan bu iki madde silikajel kolon kromatografisi yapılmasına rağmen saflaştırılamadı. Aynı zamanda her iki izomer sıvı olmasından dolayı kristallendirme tekniğini kullanarak saflaştırmada başarısız oldu. Bundan dolayı bromür **144** ve **147**'nin bir sonraki basamakta izomer karışımı olarak kullanılmasına karar verildi (Şekil 3.14).

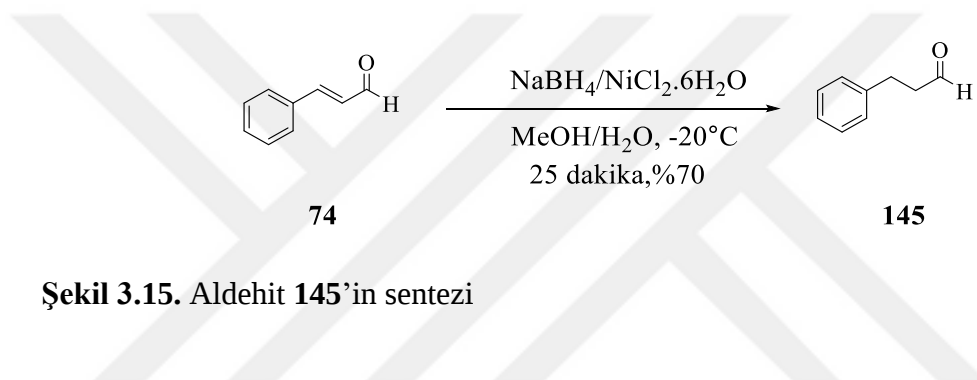


Şekil 3.14. Bromürler **144** ve **147**'nin sentezleri

Şekil 3.14'deki **144** ve **147** alkenlerinin izomer karışımının ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde **144** yapısı, alkol **143** yapısına benzer olduğundan kolaylıkla tanımlandı. Bromür **144**'ün iki protonu quazi triplet şeklinde δ 6.04 ppm'de dubletin tripleti olarak rezonans olmaktadır. Sistemin dubletin tripleti olarak görülmesinin sebebi ($J = 16.8$, $J = 10.6$ ve $J = 10.2$ Hz) olmasıdır. Sistemin $\text{H-1}_{\text{trans}}$ protonu δ 5.17 ppm'de dublet olarak rezonans göstermekte ($J = 16.8$ Hz) ve H-1_{cis} protonu ise δ 5.55 ppm'de dublet olarak rezonans olmaktadır ($J = 10.2$ Hz) ve yapının alken protonlarının her ikisinde dubletin tripleti olarak rezonans olmaktadır ancak dubletin tripleti kısımlarının ayrıca quartete ayrılması bunların alilik olarak ta CH_2 ile etkileştiğini göstermektedir. Br'un bağlı olduğu **144** yapısında ait H-3 protonu Br atomunun kaydırıcı etkisiyle δ 4.69'da quartet olarak rezonans olmuştur. H-4 numaralı diastereotopik protonlar ise δ 3.65 dubletin

tripleti olarak rezonans olmuştur ($J = 14.1$, $J = 7.3$ Hz). **147** yapısına ait CH_2Br hidrojenleri δ 3.98 ppm'de dublet vermiştir ($J = 7.3$ Hz). $\text{H}_2(4)$ protonları ise δ 3.42 ppm'de dublet olarak rezonans olmuşturlardır ($J_{3,4} = 6.7$ Hz) (**Ek 1.5**).

Diğer taraftan sinnamaldehit (**72**) -20°C 'de $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ içerisinde çözüldü ve reaksiyon ortamına $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve NaBH_4 ilave edilerek 25 dakika reaksiyona tabi tutuldu. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve aldehit **145** %70 verimle elde edildi. (Şekil 3.15).

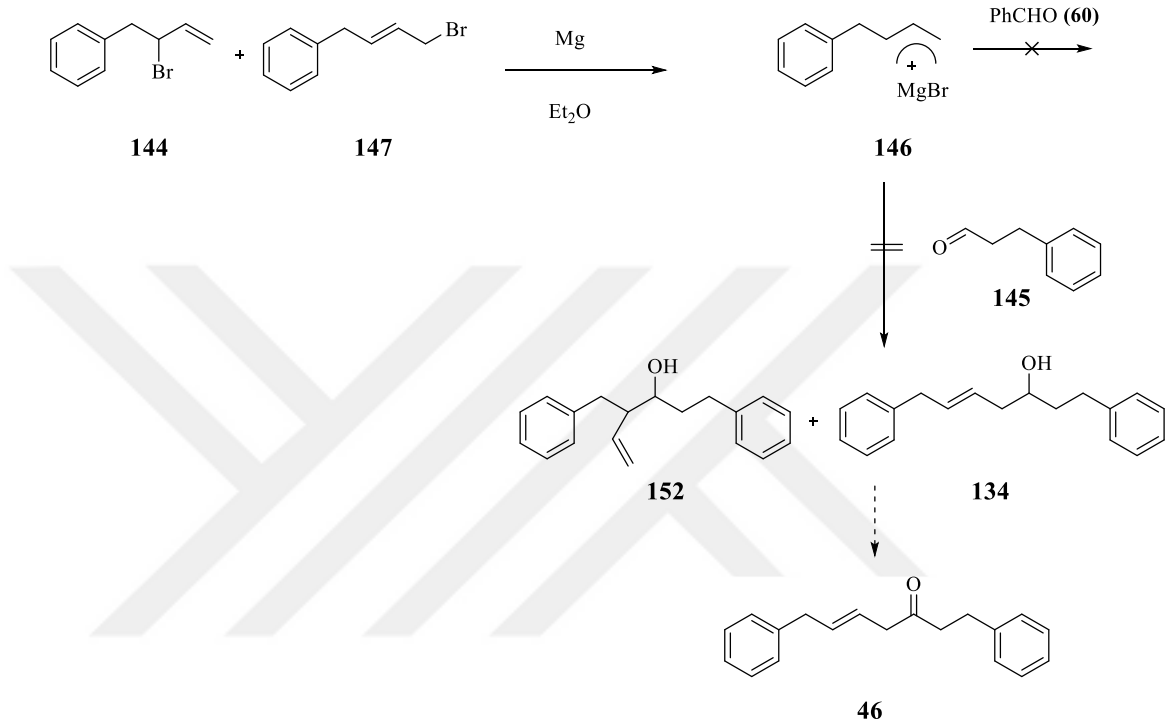


Şekil 3.15. Aldehit **145**'in sentezi

Aldehit **145**'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda aldehit hidrojenini δ 9.82 ppm'de triplet olarak rezonans olmuştur ($J = 1.3$ Hz). Aromatik hidrojenler δ 7.32-7.19 ppm arasında multiplet vermişlerdir. H-2 ve H-3 numaralı protonlar tipik bir A_2X_2 sistem vermiş olup A_2 kısmını oluşturulan H-3 protonları δ 2.97 ppm'de triplet olarak; X_2 sistemini teşkil eden H-2 protonları ise δ 2.79 ppm'de triplet olarak rezonans olmuşturlardır ($J = 7.7$ Hz) (**Ek 1.7**).

Yaptığımız sentetik plan çerçevesinde **144** ve **147**'nin mutlak Et_2O içinde Mg ile etkileştirilmesi ile Grignard reaktifi **146** hazırlandı. Magnezyumun çözelti ortamında tamamen tükenmesinin ardından çözelti karışımına damla damla 3-fenilpropanal (**145**) ilave edildi (Şekil 3.16). Fakat ekstraksiyon sonrası alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda beklenen ürünler **134** ve **148**'in oluşumunu gösteren bir sinyale rastlanamadı. Tepkime, aktif alfa protonu olmayan benzaldehit (**60**) ile de denenmesine rağmen yine başarılı bir katılma ürünü elde edilemedi. Bu durumda **134** ve **152**'den elde edilen Grignard reaktiflerinin muhtelemen intermoleküler olarak benzilik protonlarla tepkimeye girip

daha ileri kompleks ürünler oluşturabileceği düşünüldü. Çalışmada **46** numaralı doğal ürünün sentezine odaklanıldığı için **134** ve **152**'nin oluşturduğu bu kompleks ürünlerin yapısı ve oluşum mekanizmaları üzerinde daha ileri bir çalışma yapılmadı (Şekil 3.16).

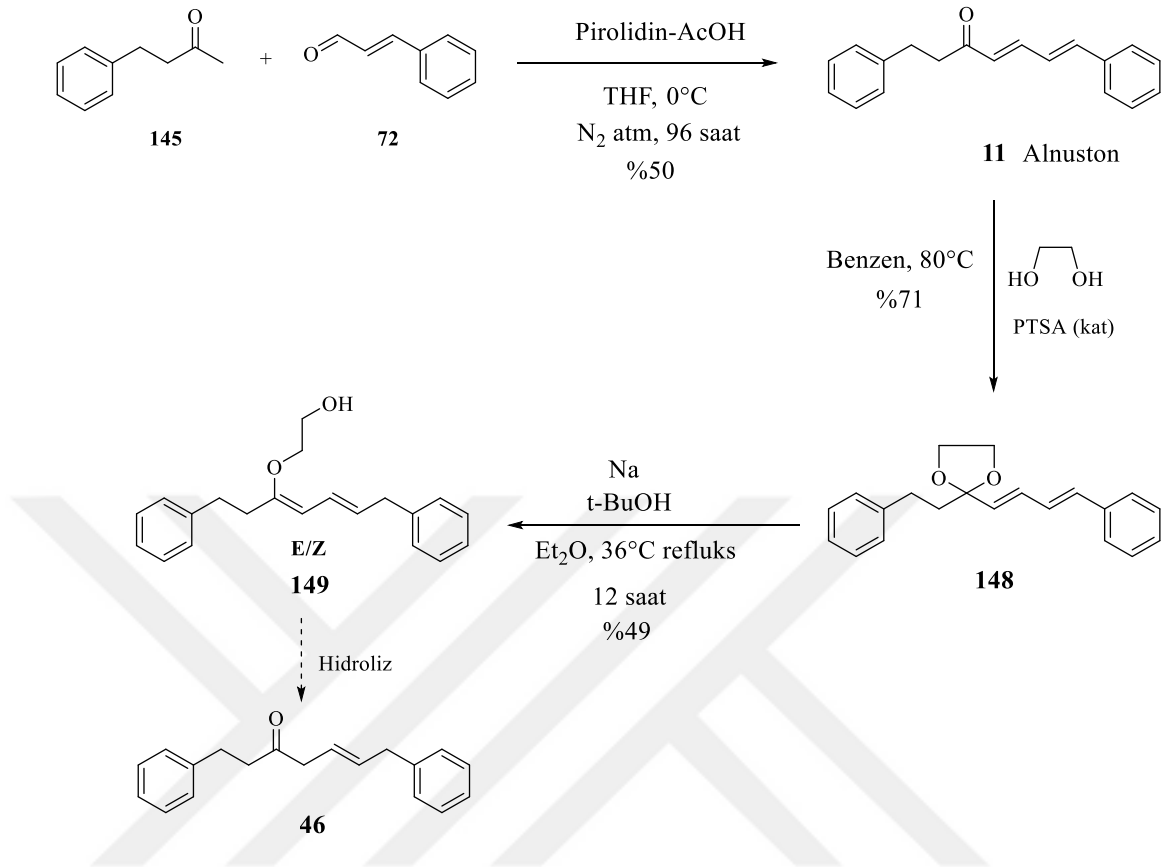


Şekil 3.16. Doğal ürün **46** için tasarımılanan 2.sentetik plan

46 numaralı doğal ürünün sentezi için 2. sentetik stratejinin başarılı olmaması üzerine **46**'nın sentezine 3. sentetik strateji ile devam edildi.

3.1.3. (E)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (**46**)'nın toplam sentezi 3. sentetik strateji çalışması

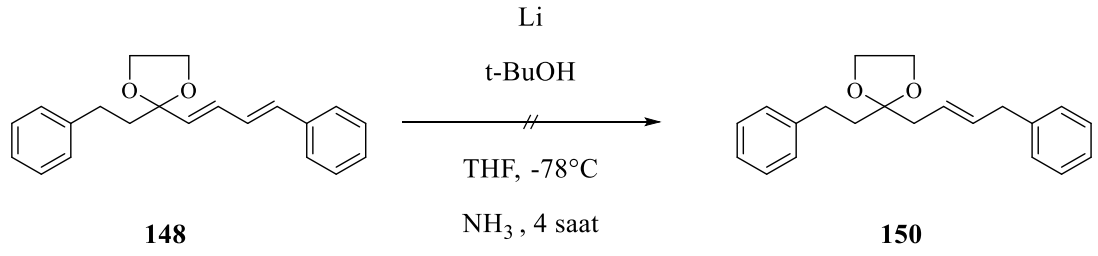
Bilindiği gibi Birch indirgeme tepkimeleri aromatik bileşikler ile 1,3-dien bileşiklerinin indirgenmesi için başarıyla uygulanan tepkimelerdir. Bu nedenle 3. sentetik strateji daha önce sentezi tanımlanan (Küçüköğlu *et al.* 2015) alnuston (**11**) bileşiğinin Birch indirgemesine dayandırıldı (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. Alnuston ketal (**148**)'in Birch indirgenmesi

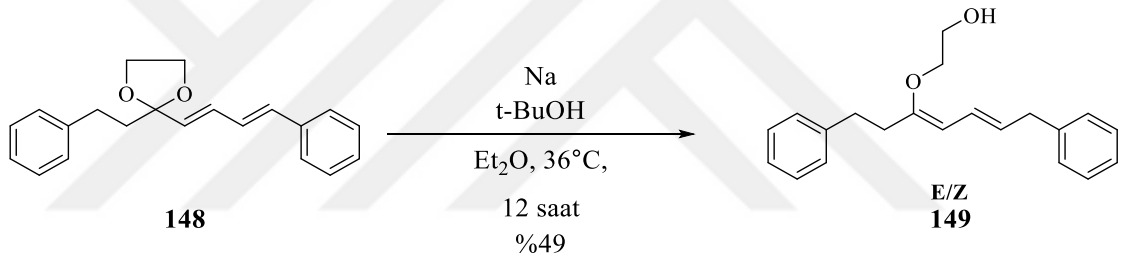
3. sentetik stratejik planı gereğince öncelikle 4-fenil-bütan-2-on (**145**) ve sinnamaldehit (**72**)'nin enaminasyona dayalı kondenzasyon reaksiyonu ile alnuston (**11**) sentezlendi. Daha sonra Evan *et al.* (2011) tarafından tanımlanan ketalizasyon metodu izlenerek alnuston (**11**)'in katalitik miktarda PTSA varlığında etilen glikol ile tepkimesi sonucu **148** numaralı bileşik elde edildi. Alnuston ketal bileşiği **148** iki farklı Birch indirgemesine tabi tutuldu.

(i) Bu denemelerin ilkinde klasik Birch tepkime koşulları uygulandı. Bu amaçla 2 molar eşdeğer lityum, sıvı **NH₃** içinde çözüldükten sonra çözeltiye 1 molar eşdeğer alnuston ketal **148** ve 1 molar eşdeğer **t-BuOH** ilave edildi. Tepkime ortamına su verildikten sonra organik faz **EtOAc** ile ekstrakte edildi ve ham ürünün, ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde çok sayıda kompleks ürünlerin oluştuğu görüldü fakat beklenen indirgeme ürünü **150**'ye dair önemli bir sinyal belirlenemedi (Şekil 3.18).



Şekil 3.18. Bileşik **150**'nin sentez denemesi

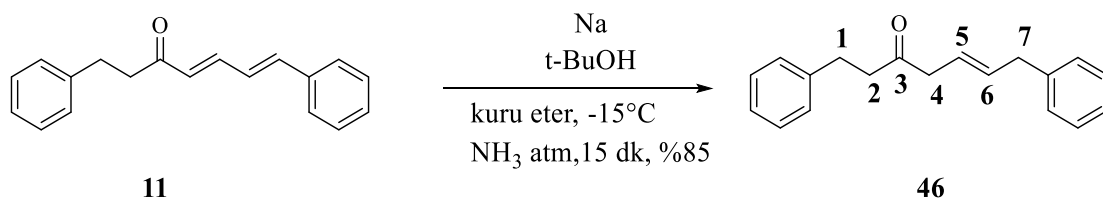
(ii) Altundaş *et al.* (2005) tarafından geliştirilen alternatif sıcak Birch tepkime koşulları uygulanarak alnuston ketal **148**'in indirgeme tepkimesi yapıldı ve **149** numaralı ürün *E/Z* yapı izomerleri karışım halinde oluştuğu gözlemlendi (Şekil 3.19)



Şekil 3.19. Bileşik **149**'un sentezi

Bu izomerlerin kromatografik yöntemlerle ayırımı başarısız oldu. Bu nedenle Alnuston ketalinin indirgenmesiyle **46**'nın sentezinden vazgeçildi ve sentezin başka bir yöntemle yapılmasına karar verildi.

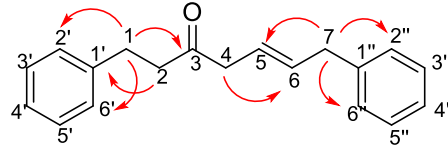
3.1.4. (E)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (**46**)'nın toplam sentezi için 4. sentetik strateji çalışması



Şekil 3.20. Diarilheptanoid **46**'nın sentezi

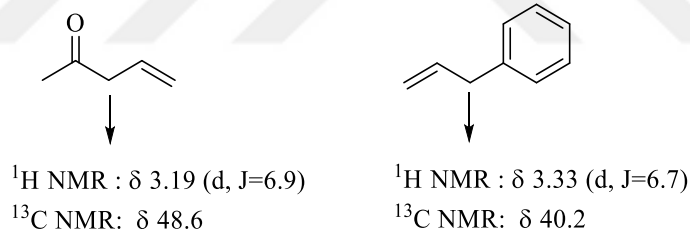
4. sentetik strateji alnuston (**11**)'in kendisinin indirgenmesine dayandırıldı. Bu amaçla alnuston (**11**) -15°C'de Et₂O/NH₃ ortamında Na ile indirgendi. 2.2 molar eşdeğer Na kullanılarak -15°C'de yapılan indirgemedir indirgeme ürünü olarak **46** numaralı bileşik %85 verimle elde edildi (Şekil 3.20).

46 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu yapıyla tam bir uyum göstermekte olup olefinik hidrojenler H-5 (δ 5.67) ve H-6 (δ 5.74) tripletlere yarılan bir AB sistemi oluştururlar. ($J_{5,6} = 15.4$, $J_{4,5} = 6.3$, $J_{6,7} = 6.2$ Hz). Bu bağlamda H₂C-4 (δ 3.17) ve H₂C-7 (δ 3.43) dubletler şeklinde rezonans olurlar. Çift rezonans deneylerinde olefinik protonlar (H-5 and H-6)'nın ışınlandırılması H₂C-4 and H₂C-7 nin verdiği dubletler singletler haline dönüştürmektedir. Bu da CH₂-CH=CH-CH₂ yapısını desteklemektedir. H₂C-1 (δ 2.96) ve H₂C-2 (δ 2.81) de tripletler olarak rezonans olmaktadır (**Ek 1.15**). Diarilheptanoid **46** bileşiğinin HR-ESI-MS spektrumu da **46** bileşiğinin yapıyla tam bir uyum göstermektedir. Teorik: (C₁₉H₂₀NaO: 287.1406) ve deneysel: (C₁₉H₂₀NaO: 287.1418) (**Ek 1.20**). **46** bileşiğinin HMBC bağlaşımları (korelasyon) Şekil 3.21'de gösterilmektedir.



Şekil 3.21. **46** Bileşiğinin HMBC (H → C) bağlantısını (korelasyonu)

Bununla birlikte bizim sentezlediğimiz **46** bileşiğinin heptanon kısmının ^1H -NMR verileri Zhang *et al.* (2010) tarafından rapor edilen verilerle hiç bir uyum göstermemektedir. Onlar $\text{H}_2\text{C}-4$ 'ün δ 2.74 ppm'de (d, $J = 2.9$ Hz, 2H) ve $\text{H}_2\text{C}-7$ 'ün δ 2.77 ppm'de (d, $J = 2.9$ Hz) rezonans olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte kimyasal kaymalar ve J değerleri benzer yapılar dikkate alındığında Zhang *et al.* (2010) tarafından verilen değerlerle uyum göstermemektedir. Örneğin; 4-penten-2-on bileşiğinde CH_2 δ 3.19 ppm de $J = 6.9$ Hz etkileşme sabiti ile alil benzenin CH_2 'si ile δ 3.33 ppm'de $J = 6.7$ Hz etkileşme sabiti ile rezonans olur (Şekil 3.22).



Şekil 3.22. 4-Penten 2-on ve alil benzen ait spektral değerler

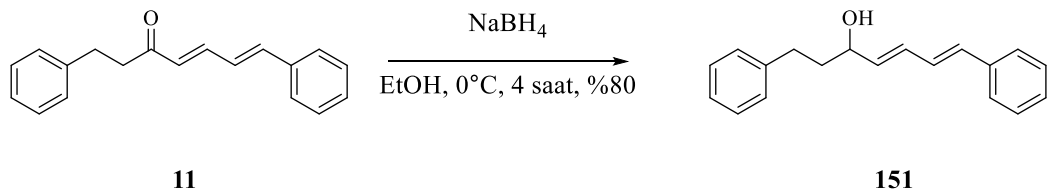
Sentetik ve doğal ürün bileşiklerinin heptanon zincirinin H-C atamaları kısmı Çizelge 3.1'de ayrıntılı olarak karşılaştırılmaktadır. Bizim bileşiğimizin $\text{H}_2\text{C}-4$ ve $\text{H}_2\text{C}-7$ ait spektral değerleri iki benzer yapılı bileşik 4-penten-2-on ve alil benzen ile gayet uyum içerisinde olmasına rağmen sentetik bileşik bu uyumu göstermemektedir (Pandey *et al.* 2007; Hyugano 2008). Sonuçta **46** bileşiği literatürde ilk olarak bu çalışmada sentezlenmiş olmaktadır ve bu sentez doğal ürün olarak izole edilen bileşiğin teklif edilen yapısının yanlış olduğunu göstermektedir.

Çizelge 3.1. Sentetik ve doğal ürün **46** bileşiğinin heptanon iskeletinin H-C atamaları

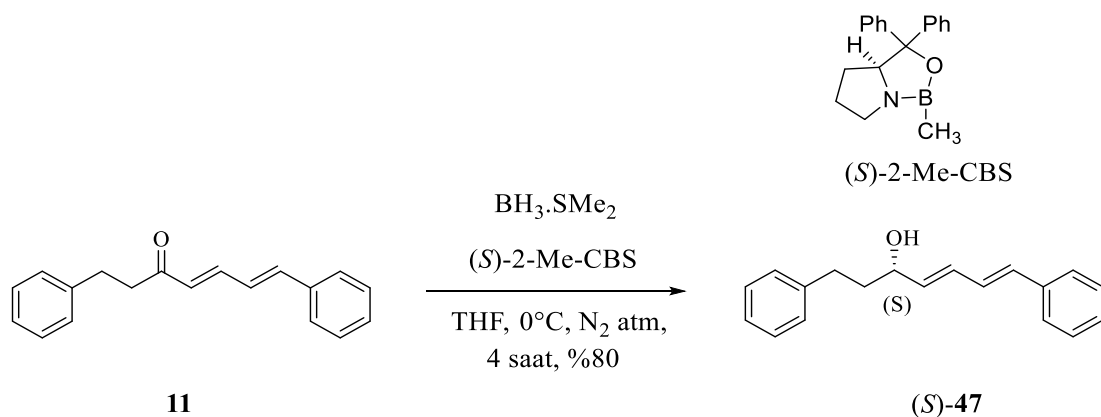
H/C	1	2	3	4	5	6	7
Sentetik 46	2.96 (t, J=7.5) 30.0	2.81 (t, J=7.5) 44.0	- 208.4	3.17 (d, J=6.3) 47.1	5.67 (dt, J=15.4, 6.3) 123.6	5.74 (dt, J=15.4, 6.2) 134.0	3.43 (d, J=6.2) 39.3
Doğal 46	2.87-2.95 (m) 29.8		- 210.9	2.74 (d, J=2.9) 30.8	6.10 (dt, J=15.3, 7.0) 127.1	6.12 (dt, J=15.3, 7.0) 147.3	2.77 (d, J=2.9) 35.0

3.2. (rac, 4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-ol (**151**), (S, 4E, 6E)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (**151**) ve (R, 4E, 6E)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (**151**) bileşiklerinin sentezi

Diarilheptanoid **151** bileşiği için yapılan sentez tasarımı Şekil 3.23'te görülmektedir.

**Şekil 3.23.** (4E, 6E)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (**151**)'in rasemik sentezi

Diarilheptanoid **151** bileşiği sentezi için çıkış maddesi olarak alnuston (**11**) bileşiği seçildi. Alnuston (**11**) 0°C'de etanol içerisinde çözüldü ve reaksiyona katı NaBH₄ ilave edilerek 4 saat reaksiyona tabi tutuldu. İTK ile kontrol edilen reaksiyon 0°C'de NH₄Cl çözeltisi ilave edilerek durduruldu ve hedef bileşik rac-**151** %80 verimle elde edildi.

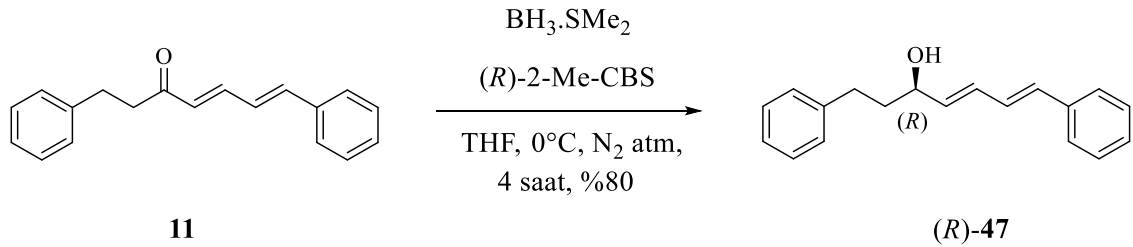


Şekil 3.24. Doğal ürün (S, 4E, 6E)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol **(S)-47** bileşiğinin sentezi

Doğal ürün (S)-47 bileşiğinin sentezi Alnuston (**11**)'in enantiyo seçici indirgenmesiyle gerçekleştirildi. Tepkime için $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 0°C 'de azot atmosferi altında kuru THF içerisinde çözüldü ve reaksiyon ortamına (S)-2-Me-CBS katalizörü ilave edilerek 1 saat reaksiyona tabi tutuldu. Daha sonra reaksiyon ortamına Alnuston (**11**) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 saat boyunca 0°C 'de karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve MeOH ilave edilerek 15 dk daha karıştırılarak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve %80 verimle hedef bileşik (S)-47 elde edildi. Bileşiğin (S) konfigürasyonunda olduğu özgül çevirme açısı literatürle karşılaştırılarak belirlendi. Lit: $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -64.2^\circ$, (EtOH, $c = 0.30$), Deneysele $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -53.3^\circ$, (EtOH, $c = 0.3 \text{ g/100mL}$)

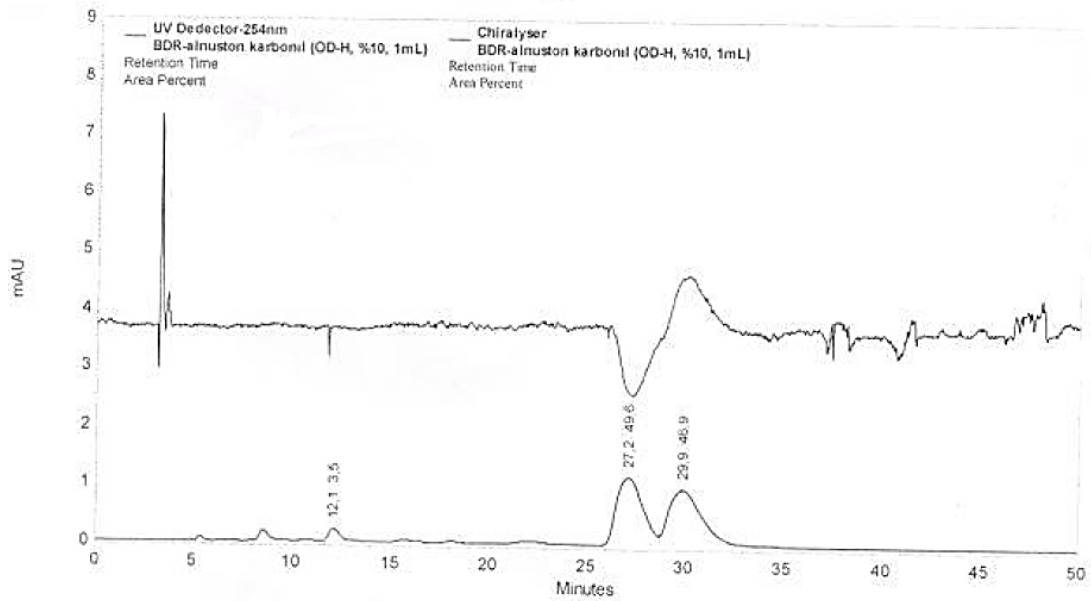
Doğal ürün (S)-47'nin $^1\text{H-NMR}$ spekturumu incelendiğinde aromatik fenil halkası δ 7.41-7.19 ppm arasında multiplet olarak rezonans olduğu görülmektedir. H-6 protonu δ 6.97 ppm'de dubletin dubleti olarak rezonans vermektedir ($J = 15.7, J = 10.6 \text{ Hz}$). δ 6.40 ppm'de H-5 protonu ve δ 5.86 ppm'de H-4 protonu dubletin dubleti olarak rezonans verdiği görülmektedir ($J_{4,5} = 15.2, J_{5,6} = 10.6 \text{ Hz}$); ($J_{4,5} = 15.2, J_{3,4} = 7.0 \text{ Hz}$). δ 4.24 ppm'de H-3 protonu quartet olarak rezonans olmaktadır ($J = 6.4 \text{ Hz}$). H-1 numaralı proton δ 2.81-2.68 ppm'de ve H-2 numaralı proton 2.05-1.80 ppm'de multiplet olarak rezonans olmaktadır (**EK 1.24**).

Diarilheptanoid (*R*)-**47** bileşiği için yapılan sentez tasarımı şekil 3.25'te görülmektedir.

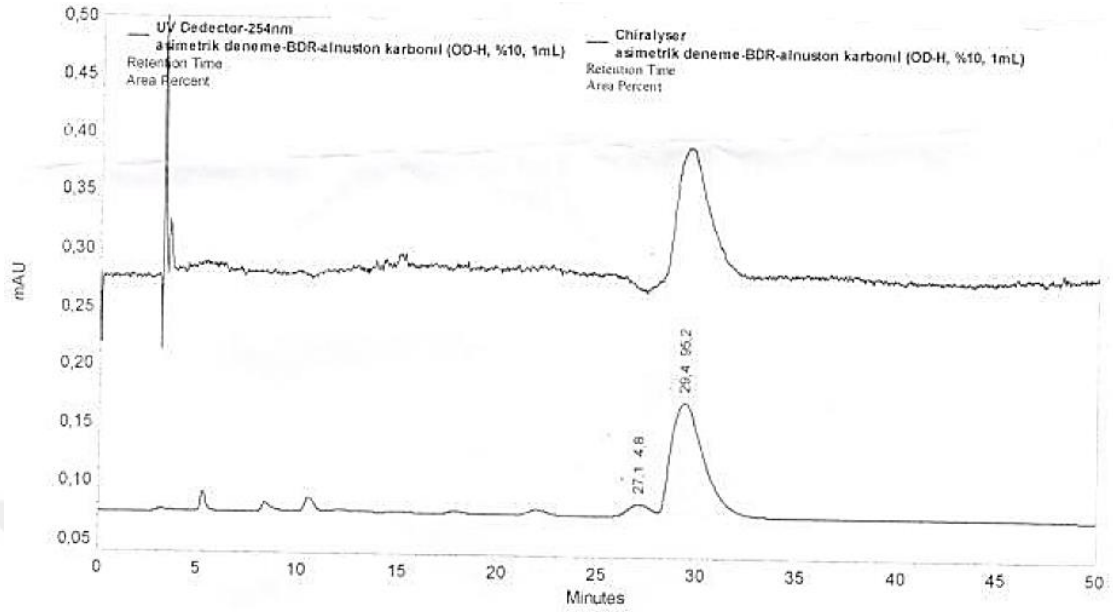


Şekil 3.25. Diarilheptanoid (*R*, 4*E*, 6*E*)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (*R*)-(**47**) bileşiğinin sentezi

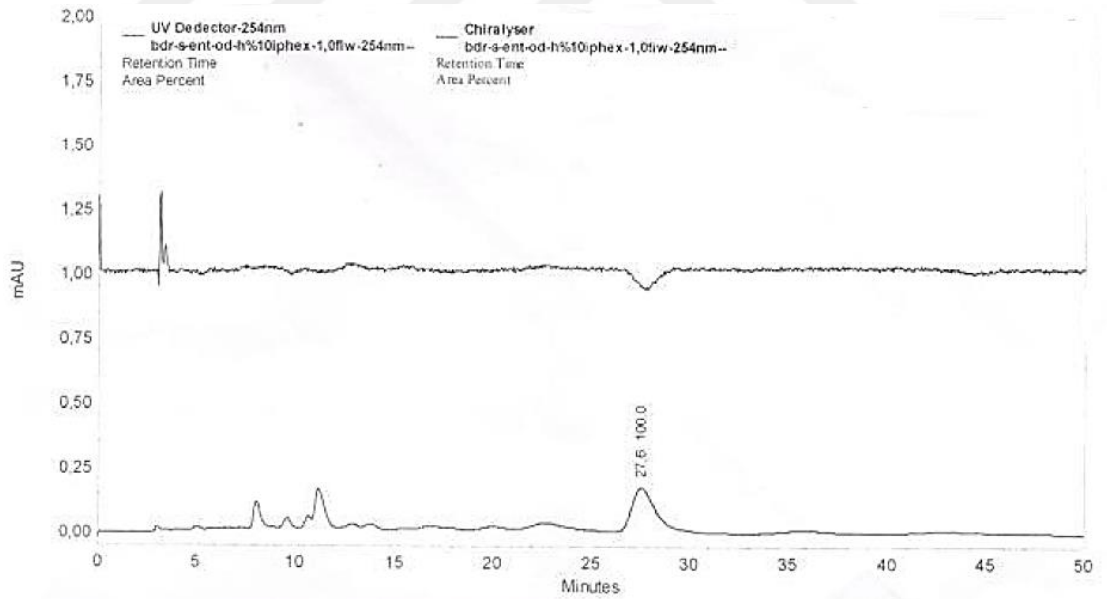
(*S*)-2-Me-CBS'nin katalizör olarak kullanıldığında *S* izomeri oluştuğu dikkate alınarak bu reaksiyonda katalizör olarak (*R*)-2-Me-CBS kullanıldığında *R* izomerin oluşacağı varsayılarak Alnuston (**11**) (*R*)-2-Me-CBS katalizörlüğünde $\text{BH}_3.\text{SMe}_2$ ile THF içinde 0°C 'de azot atmosferi altında indirgenme tepkimesine maruz bırakıldı. Bu amaçla reaksiyon 4 saat aynı şartlarda karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve MeOH ilave edilerek 15 dk karıştırılarak oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve %80 verimle hedef bileşik (*R*)-**47** elde edildi.



Şekil 3.26. rac-151'in HPLC spektrumu



Şekil 3.27. (R)-47'nin HPLC spektrumu



Şekil 3.28. (S)-47'nin HPLC spektrumu

Rac-151 kiral HPLC'de yürütülerek enantiyomerlerin alıkonma zamanları belirlendi. (Şekil 3.26). 27.2 ve 29.2 dakikalarda gelen iki sinyalin enantiyomerlere ait olduğu kiral detektör analizi ile belirlendi. Daha sonra OD-H kolon kullanılarak şekil 3.27'deki

tepkimeden oluşan alkolün yürütülmesi sonucu 29.4'üncü dakikada gelen bu alkolün % 90.4 enantiyomerik zenginliğe sahip olduğu ve özgül çevirme açısının $[\alpha]_D^{27} = +53.3^\circ$, (EtOH, c= 0.3 g/100mL) olduğu belirlendi. Doğal ürün alkolün özgül çevirme açısı $[\alpha]_D^{27} = -64.2^\circ$, (EtOH, c= 0.30) olduğundan ve konfigürasyonu da S olarak verildiğinden bu izomerin (R)-**47** izomeri olduğu anlaşıldı (Suksamrarn *et al.* 2008). Dolayısıyla 27.2 dakikada gelen ve özgül çevirme açısı $[\alpha]_D^{27} = -53.3^\circ$, (EtOH, c= 0.3 g/100mL) olan izomerin de (S)-**47** olduğu anlaşılmış oldu.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde belirtildiği gibi yapıldı (Armarego and Perrin 1997).

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR, Varian 400 MHz spektrometre

¹H-NMR, Bruker 400 MHz spektrometre

¹³C-NMR, Varian 100 MHz spektrometre

¹³C-NMR, Bruker 100 MHz spektrometre

4.4. Genel Reaksiyon Yöntemi

Yapılan bütün reaksiyonlar İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) ve NMR spektroskopisi ile takip edilerek durduruldu. Ayrıca çözücüler, döner buharlaştırıcıda 25 mmHg ve 40°C’de uzaklaştırıldı.

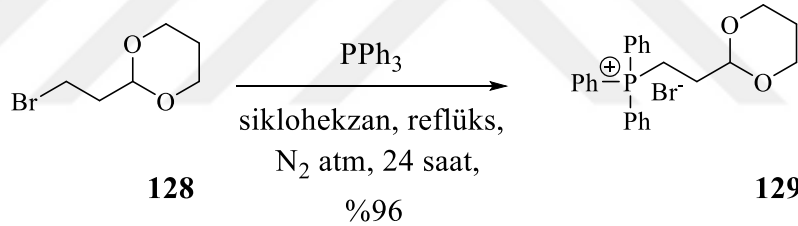
4.5. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

Sitotoksik aktivite çalışmaları Antimikrobiyal Maddeleri Araştırma Geliştirme ve Test Laboratuvar Hizmetleri Tic. Ltd. Şti'nde yaptırılmıştır (Karadeniz Teknoloji Geliştirme Bölgesi, Üniversite Mah., Hastane Cad. No:33/A103, Trabzon).

Antimikrobiyal aktivite çalışmaları Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünde laboratuvarında yaptırılmıştır (Erzurum).

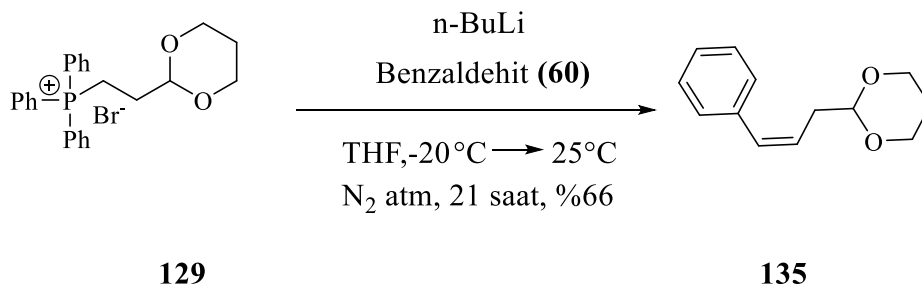
4.6. Deneyler

4.6.1. (2-(1,3-Dioksan-2-il)etil)trimetilfosfonyum bromür (129)'un sentezi



2-(2-Brometil)-1,3-dioksan (**128**) (1.0 g; 5.13 mmol) 50 mL sikloheksan içerisinde çözülüp ve üzerine PPh₃ (2.12 g; 8.10 mmol) ilave edilerek azot atmosferi şartlarında 22 saat süreyle reflüks edildi. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile 3.0 g katı beyaz renkli ürün (2-(1,3-dioksan-2-il)etil)trimetilfosfonyum bromür (**130**) elde edildi. Ürün ileri bir saflaştırma işlemi yapmaksızın bir sonraki kademe için kullanıldı.

4.6.2. 2-Sinnamil-1,3-dioksan (135)'in sentezi

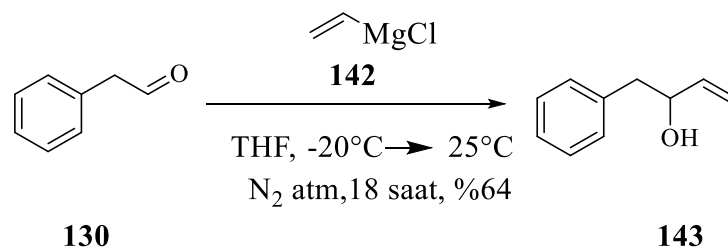


(2-(1,3-Dioksan-2-il)etil)trimetilfosfonyum bromür (**129**) (0.60 g; 1.31 mmol) 10 mL kuru THF içerisinde azot atmosferi şartlarında reflüks sıcaklığında çözüldü ve reaksiyon sıcaklığı -20°C 'ye düşürülerek karışımın üzerine n-BuLi (0.82 mL; 0.94 mmol) damla damla ilave edilerek 3.5 saat süreyle karıştırıldı ve sonra benzaldehit (**60**) (0.01 g; 0.94 mmol) 3 mL THF içerisinde çözünerek reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığına getirilerek 21 saat boyunca karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon tepkime ortamına 0°C 'de doymuş NH_4Cl ilave edilerek durduruldu ve reaksiyon çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün 3x50 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Organik faz evaporatörden yoğunlaştırılarak hedef 2-sinnamil-1,3-dioksan (**135**) bileşiği sarı renkte, sıvı bir madde olarak elde edildi (126.7 mg; %66). Rf: 0.38 (1:9 EtOAc/Hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.20 (m, 5H, Ph-H); 6.56 (d, 1H, H-3', $J_{2',3'} = 11.7$ Hz); 5.76 (dt, 1H, H-2', $J_{2',3'} = 11.7$, $J_{1',2'} = 7.2$ Hz); 4.64 (t, 1H, H-2, $J = 5.1$ Hz); 4.13 (ddd, 2H, H-4a, H-6a, $J = 1.2$, $J = 5.0$, $J = 11.8$ Hz); 3.78 (tm, 2H, H-4b, H-6b, $J = 11.8$ Hz); 2.70-2.65 (m, 1H, H-5a); 2.18-2.03 (m, 1H, H-5b).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 131.3 (C-1''); 129.0 (C-3'); 128.3 (C-2''/6''-C3''/5''); 126.9 (C-4''); 125.9 (C-2'); 101.9 (C-2); 67.2 (C-4/6); 29.9 (C-5).

4.6.3. 1-Fenil-3-büten-2-ol (143)'ün sentezi

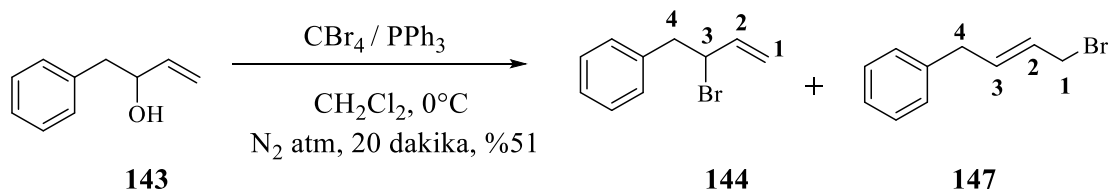


2-Fenilasetaldehit (**130**) (1.0 g; 8.32 mmol) 20 mL THF içerisinde -20°C 'de azot atmosferi şartlarında çözüldü ve daha sonra reaksiyon ortamına vinil magnezyum klorür (0.86 g; 5.72 mL; 9.16 mmol) ilave edildi. Reaksiyon renginin sarı renge dönüştüğü gözlemlendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 18 saat boyunca karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon 18 saat sonunda tepkime ortamına 0°C 'de NH_4Cl ilave edilerek durduruldu. Ham ürün 3x50 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi ve Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün silikajel kolonda %20 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve 1-fenil-3-büten-2-ol (**143**) açık sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (0.79 g; %64). Rf: 0.66 (3:7 EtOAc-hekzan).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.20 (m, 5H, Ph-H); 5.94 (dddd, H-3, $J = 16.6$, $J = 10.4$, $J = 5.5$, $J = 1.5$ Hz); 5.25 (dd, 1H, H-4_(trans), $J_{3,4} = 16.6$, $^2J = 1.2$ Hz); 5.14 (dd, 1H, H-4_(cis), $J_{3,4} = 10.4$, $^2J = 1.2$ Hz); 4.35 (m, 1H, H-2); 2.89 (AB, dd, 1H, H-1_a, $J_{1,2} = 13.5$, $J = 7.9$ Hz); 2.81 (AB, dd, 1H, H-1_b, $J_{1,2} = 13.4$, $J = 7.9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 140.7 (C-3); 138.4 (C-1'); 130.0 (C-2'/6'); 128.7 (C-3'/5'); 126.8 (C-4'); 115.1 (C-4); 73.9 (C-2); 44.2 (C-1).

4.6.4. 4-Fenil-3-bromo-1-büten (144)'ün sentezi



1-Fenil-3-büten-2-ol (**143**) (1.29 g; 9.48 mmol), 20 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde 0°C 'de azot atmosferi şartlarında çözüldü ve aynı tepkime koşullarında reaksiyon karışımı üzerine CBr_4 (3.86 g; 11.72 mmol) ve PPh_3 (3.07 g; 11.72 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldı ve İTK kontrol edilerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonucunda hedef (2-brombüt-3-en-1-il)benzen (**144**) bileşiğinin yanısıra (*E*)-(4-bromobüt-2-en-1-il)benzen (**147**) bileşiği yan ürün olarak oluştuğu tespit edildi. Rf değerleri birbirine çok yakın olan her iki madde silikajel kolon kromatografisi ile yapılmasına rağmen saflaştırılamadı (1.02 g; %51).

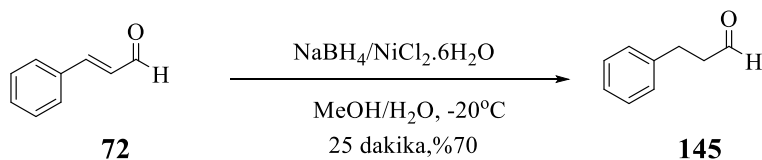
(2-Brombüt-3-en-1-il)benzen (**144**) Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Değerleri

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.04 (ddd, quasi dt, 1H, H-2, $J = 16.8$, $J = 10.6$, $J = 10.2$ Hz); 5.17 (d, 1H, H-1_{trans}, $J = 16.8$ Hz); 5.55 (d, 1H, H-1_{cis}, $J_{1,2} = 10.2$ Hz); 4.69 (q, 1H, H-3, $J = 8.1$ Hz); 3.65 (dt, 2H, H-4, $J_{1,3} = 14.1$, $J_{1,2} = 7.3$ Hz).

(*E*)-1-brom-4-fenil-2-büten (**147**) Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Değerleri

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.94 (dtq, H-3, $J = 15.2$, $J_t = 6.7$, $J = 1$ Hz); 5.78 (dtq, 1H, H-2, $J = 15.2$, $J = 7.5$, $J = 1.4$ Hz); 3.98 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 7.3$ Hz); 3.42 (d, 1H, H-4, $J_{3,4} = 6.7$ Hz).

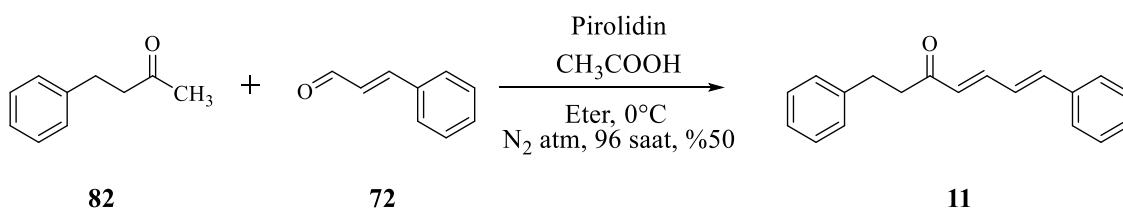
4.6.5. 3-Fenilpropanal (145)'in sentezi



50 mL'lik tek boyunlu bir balona sinnamaldehit (**72**) (0.28 g; 2.12 mmol) konularak -20°C 'de 12 mL metanol içerisinde çözöldü. Aynı reaksiyon şartlarında 2 mL destile H_2O içerisinde çözölen $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.51 g; 10.6 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Daha sonra reaksiyon karışımının üzerine NaBH_4 (55.48 mg; 1.46 mmol) katı parçalar halinde ilave edilerek reaksiyon karışımı 25 dakika süreyle karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon, tepkime ortamına 10 mL metanol ilave edilmek suretiyle durduruldu. Ham ürün içerisinde celite bulunan gouch krozesi yardımıyla süzöldü. Metanol evaporatörde uzaklaştırıldı ve ham ürün CH_2Cl_2 (2x50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözöcö evaporatörde uzaklaştırıldı. 3-Fenilpropanal (**145**) açık sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (0.20 g; %70).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3); δ 9.82 (t, 1H, H-1, $J = 1.3$ Hz); 7.32-7.19 (m, 5H, Ph-H); 2.97 (t, 2H, H-3, $J_{2,3} = 7.7$ Hz); 2.79 (t, 2H, H-2, $J = 7.7$ Hz).

4.6.6. 1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-on (11)'in sentezi

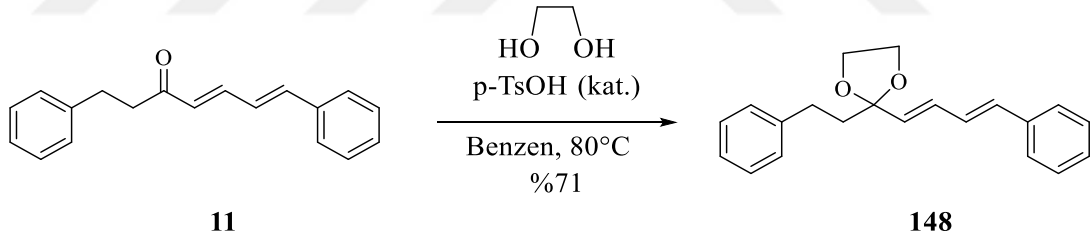


4-Fenil-2-bütanon (**82**) (5.00 g; 33.73 mmol) balon içerisinde konularak üzerine azot atmosferi şartlarında 0°C 'de 20 mL kuru eter ilave edildi daha sonra damla damla pirolidin (3.08 mL ; 7.42 mmol) ve asetik asit (2.12 mL ; 7.42 mmol) karışımı ilave

edildi. Karışım 1 saat karıştırıldı ve üzerine damla damla sinnamaldehit (**72**) (4.45 g ; 33.73 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 96 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyonun karışımının üzerine 0°C’de damla damla 10 mL 1 M HCl çözeltisi ilave edilmek suretiyle reaksiyon durduruldu. Ham ürün 3x75 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik kısım Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolondan %5 EtOAc/hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı. Sonra kalıntı EtOAc/hekzan ile kristallendirilerek sarı renkli katı elde edildi (4.5 g ; %50). Rf:0.6 (5: 95 EtOAc-hekzan).

¹H ve ¹³C-NMR spektrumlarının literatür ile uyumlu olduğu görüldü (Küçükoglu *et al.* 2015).

4.6.7. 1,7-Difenil-4,6-dien-3-on etilen ketal (**148**)’in sentezi

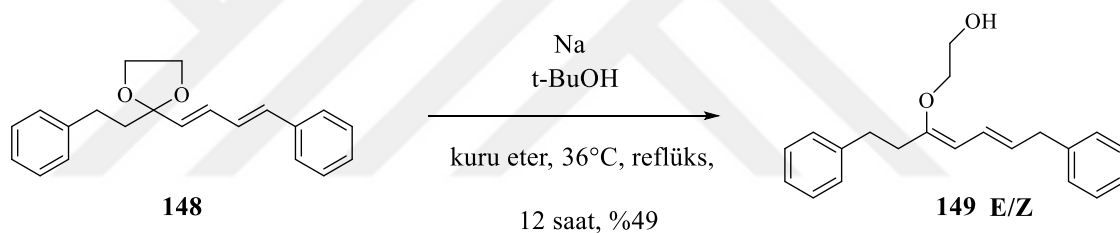


Alnuston (**11**) (1.20 g; 4.57 mmol) benzen içerisinde çözüldü ve üzerine etilen glikol (0.8 g ; 13.72 mmol) ve katalitik miktarda PTSA (0.003 g ;0.02 mmol) ilave edilerek reaksiyon karışımı 24 saat süreyle musluklu Dean Stark düzeneğini şartlarında altında karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyonun ortamı 0°C’ye getirilip NaHCO₃ ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Ham ürün 3x75 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün saf hekzanda kristallendirilerek beyaz renkli katı elde edildi.(1.00 g ; %71) Rf:0.5 (5:95 EtOAc-hekzan). mp: 73.5-75°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (bd, 2 arom. H, $J = 8.1$ Hz); 7.34-7.15 (m, 8 arom. H); 6.79 (dd, 1H, H-6, $J = 15.7$, $J = 10.6$ Hz); 6.60 (d, 1H, H-7, $J = 15.7$ Hz); 6.55 (dd, 1H, H-5, $J = 15.0$, $J = 10.6$ Hz); 5.74 (d, 1H, H-4, $J = 15.0$ Hz); 4.04-3.94 (AA'BB', 4H, -OCH₂CH₂O-); 2.77-2.73 (A₂B₂, m, 2H,H-2); 2.09-2.05 (A₂B₂, m, 2H, H-1).

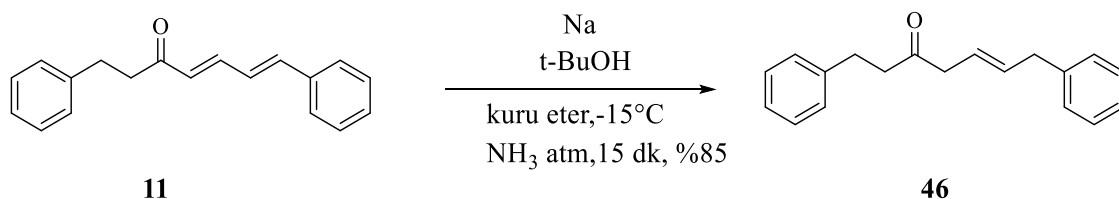
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 142.3 (C-1'); 137.2 (C-1''); 133.9 (C-7); 133.3 (C-6); 131.9 (C-5); 128.9 (C-3'/5'); 128.6 (C-2'/6', C-3''/5''); 128.0 (C-2''/6''); 126.7 (C-4'/4''); 126.0 (C-4); 109.0 (C-3); 65.0 (ketal); 40.5 (C-2); 30.0 (C-1)

4.6.8. 2-((3Z,5E)-1,7-Difenilhepta-3,5-dien-3-il)oksi)etan-1-ol (149)'un sentezi



Alnuston ketali (**149**) (1 g; 3.26 mmol) kuru eter içerisinde çözüldü ve üzerine sodyum metali (0.18 g; 8.16 mmol) ilave edilerek karıştırıldı. 15 dakika sonra *t*-BuOH (0.6 g; 8.16 mmol) ilave edilerek karışım 12 saat süreyle reflüks ortamında karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon sodyumun aşırısını gidermek için reaksiyon ortamı 0°C'ye getirilip EtOH ilave edilmek suretiyle durduruldu. Ham ürün 3x75 mL Et₂O ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün bazik alümina kolondan 30:70 EtOAc/hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı. 2-((3Z,5E)-1,7-Difenilhepta-3,5-dien-3-il)oksi)ethan-1-ol (**149**)'un *E/Z* izomeri sarı renk ürün olarak elde edildi (0.5 g; %49). R_f: 0.45 (5:95 EtOAc-hekzan).

4.6.9. (E)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (**46**)'nın sentezi



50 mL çift boyunlu balona 20 mL kuru eter konularak Alnuston (**11**) (100 mg; 0.38 mmol) çözüldü. Daha sonra çift boyunlu balonun bir ucuna plastik balon (çocuk balonu) takıldı ve çift boyunlu balonun diğer ucuna amonyak gazı girişi takıldı. Reaksiyon ortamına 1 defa da 15 L amonyak gazı dolduruldu ve tekrar boşaltıldı. Böylece çift boyunlu balonun içeri oksijenden arındırıldı daha sonra NH₃ atmosferine bağlandı. Sıcaklık sıvı azot kullanılarak -15°C'ye getirildi. Bu sıcaklıkta sodyum metali (0.02 g; 0.95 mmol) ilave edildi. Karışım 4 dk bu sıcaklıkta karıştırılarak reaksiyon karışımının üzerine t-BuOH (0.07 g; 0.95 mmol) konuldu. Reaksiyon ortamı 16 dk karıştırıldı, reaksiyonun rengi koyu yeşil oldu. Bu renk değişiminden sonra reaksiyon İTK ile kontrol edildi. Reaksiyonun bittiği gözlemlendi. Ortamdaki sodyum metali 15 mL EtOH ile imha edildi. Reaksiyon karışım içerisindeki eter ve etanol evaporatörde uzaklaştırıldı, daha sonra balonun içerisine 15 mL EtOAc ve 5 mL su konularak ayırma hunisine aktarıldı ve 3x15 mL EtOAc ile work up yapıldı, daha sonra organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolondan %5 EtOAc/Hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı. **46** açık sarı renk sıvı olarak elde edildi. (0.085 g; %85) Rf:0.64 (10:90 EtOAc-hekzan).

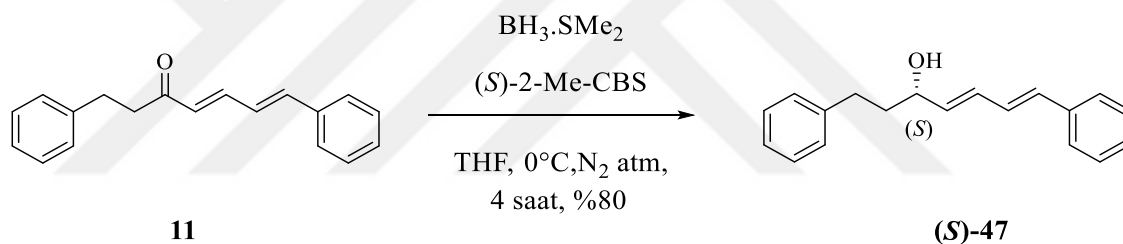
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.23 (m, 10 arom. H); 5.74 (dt, AB sisteminin A kısmı, H-C(6), $J_{5,6} = 15.4$, $J_{6,7} = 6.2$ Hz); 5.67 (dt, AB sisteminin B kısmı, H-C(5), $J_{5,6} = 15.4$, $J_{4,5} = 6.3$ Hz); 3.43 (d, H₂C(7), $J_{6,7} = 6.2$ Hz); 3.17 (d, H₂C(4), $J_{4,5} = 6.3$ Hz); 2.96 (t, H₂C(1), $J = 7.5$ Hz); 2.81 (t, 2H, H₂C(2), $J = 7.5$ Hz)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 208.4 (C-3); 141.3 (C-1'); 140.4 (C-1''); 134.0 (C-6); 128.80 (C-3'/C-5'); 128.78 (C-3''/C-5''); 128.6 (C-2'/C-6'); 128.4 (C-2''/C-6''); 126.4 (C-4'/C-4''); 123.6 (C-5)

IR(KBr, cm⁻¹): 3641.45; 3411.76; 3025.21; 2918.33; 1946.85; 1871.32; 1806.99; 1714.14; 1602.79; 1493.70; 1451.74; 1359.44; 1258.74; 1177.62; 1096.50; 1029.37; 969.80; 797.20; 698.49

Elementel Analiz: C₂₀H₁₉O: Teorik: C=86.32; H=7.63; Deneysel: C=86.96; H=7.80;

4.6.10. (S, 4E, 6E)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (S)-47 bileşiğinin sentezi



25 mL'lik balon içerisine BH₃.SMe₂ (0.12 mL, 0.23 mmol) konularak 0°C'de azot atmosferi şartlarında 2 mL THF içerisinde çözüldü ve reaksiyon ortamına (S)-2-Me-CBS (0.05 mL; 0.057 mmol) ilave edildi. Karışım 1 saat 0°C'de karıştırıldı, daha sonra üzerine alnuston (100 mg, 0.38 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'de 4 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon MeOH ilave edilerek durduruldu ve 15 dk karıştırdı ortam sıcaklığın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımının üzerine NH₄Cl çözeltisi ilave edildi. Ham ürün 3x75 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün (R, 4E, 6E)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (S)-47 silikajel kolonda 15:85 EtOAc/Hekzan ile yürütülerek açık sarı renkte, sıvı bir madde olarak izole edildi (0.8 g, %80) R_f: 0.4 (20:80 EtOAc-hekzan). [α]_D²⁷ = -53.3°, (EtOH, c= 0.3 g/100 mL)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.19 (m, 10arom H); 6.79 (dd, HC(6), $J_{6,7} = 15.7$, $J_{5,6} = 10.6$ Hz); 6.57 (d, HC(7), $J_{6,7} = 15.7$ Hz); 6.40 (dd, HC(5), $J_{4,5} = 15.2$, $J_{5,6} = 10.6$ Hz); 5.86 (dd, HC(4), $J_{4,5} = 15.2$, $J_{3,4} = 7.0$ Hz); 4.24 (q, HC(3), $J = 6.4$ Hz); 2.81-2.68 (m, H₂C(1)); 2.05-1.80 (m, H₂C(2))

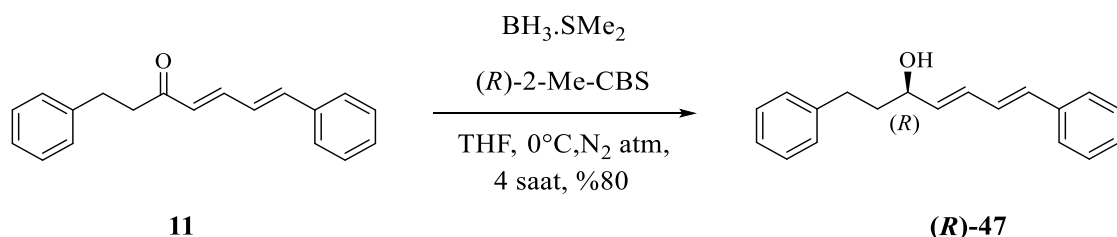
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 142.0 (C-1'); 137.3 (C-1''); 136.5 (C-4); 133.0 (C-7); 131.2 (C-5); 128.8 (C-3'/5'); 128.7 (C-2'/6'); 128.6 (C-2''/6''); 128.4 (C-4''); 127.8 (C-4'); 126.6 (C-3''/5''); 126.1 (C-6); 72.2 (C-3); 38.9 (C-2); 31.9 (C-1)

IR(KBr, cm⁻¹): 3409.03; 3083.25; 3060.89; 3026.26; 2926.15; 2858.46; 1948.65; 1876.55; 1805.16; 1722.52; 1679.31; 1625.64; 1602.38; 1495.49; 1453.90; 1393.43; 1266.31; 1156.55; 1071.72

Elementel Analiz C₁₉H₂₀O.1.3 H₂O (S)-47: Teorik C:79.3 , H:7.92,

Deneysel: C: 78.94 , H: 7.43.

4.6.11. (R, 4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-ol (R)-47 bileşiğinin sentezi



25 mL'lik balon içerisine BH₃.SMe₂ (0.12 mL, 0.23 mmol) konularak 0°C'de azot atmosferi şartlarında 2 mL THF içerisinde çözüldü. Reaksiyon ortamına (R)-2-Me-CBS (0.05 mL, 0.057 mmol) ilave edildi. Karışım 1 saat 0°C'de karıştırıldı daha sonra üzerine alnuston (100 mg, 0.38 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 0°C'de 4 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon ve MeOH ilave edilerek durduruldu. Reaksiyon karışımın üzerine doygun NH₄Cl çözeltisi ilave edildi. Ham

ürün 3x75 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün (*R*, 4*E*, 6*E*)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (*R*)-**47** silikajel kolonda 15:85 EtOAc/Hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı. (0.8 g, %80) Rf: 0.4 (20:80 EtOAc-hekzan). $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +53.3^\circ$, (EtOH, c=0.3 g/100 mL)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.19 (m, 10 H, aromatik); 6.79 (dd, HC(6), $J_{6,7} = 15.7$, $J_{5,6} = 10.6$ Hz); 6.57 (d, HC(7), $J_{6,7} = 15.7$ Hz); 6.40 (dd, HC(5), $J_{4,5} = 15.2$, $J_{5,6} = 10.6$ Hz); 5.86 (dd, HC(4), $J_{4,5} = 15.2$, $J_{3,4} = 7.0$ Hz); 4.24 (q, HC(3), $J = 6.4$ Hz); 2.81-2.68 (m, $\text{H}_2\text{C}(1)$); 2.05-1.80 (m, $\text{H}_2\text{C}(2)$)

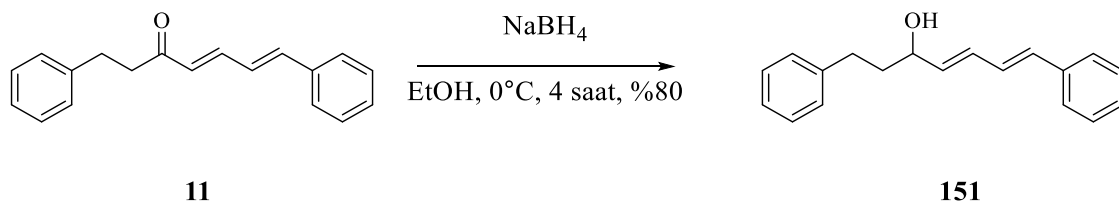
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 142.0 (C-1'); 137.3 (C-1''); 136.5 (C-4); 133.0 (C-7); 131.2 (C-5); 128.8 (C-3'/5'); 128.7 (C-2'/6'); 128.6 (C-2''/6''); 128.4 (C-4''); 127.8 (C-4'); 126.6 (C-3''/5''); 126.1 (C-6); 72.2 (C-3); 38.9 (C-2); 31.9 (C-1)

IR(KBr, cm^{-1}): 3082.28; 3060.50; 3025.50; 2926.49; 2858.12; 1946.65; 1871.81; 1803.73; 1719.62; 1675.52; 1602.14; 1495.59; 1453.62; 1409.79; 1295.12; 1155.52; 1098.78; 1071.83

Elementel Analiz $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O} \cdot 0.105 \text{H}_2\text{O}$ (*R*)-47**:** Teorik C:80.56 , H:7.86,

Deneyisel: C: 80.35 , H: 7.63.

4.6.12. (4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-ol (151) bileşiğinin sentezi



Alnuston (**11**) (0.3 g; 1.43 mmol) EtOH içerisinde çözülerek ve üzerine NaBH₄ (0.05 g; 1.372 mmol) ve ilave edilerek reaksiyon karışımı 4 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon ortamı 0°C'ye getirilip NH₄Cl ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Ham ürün 3x75 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik faz ayrıldı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün (4E,6E)-1,7-difenilhepta-4,6-dien-3-ol (**151**) silikajel kolonda 20:80 EtOAc/hekzan ile yürütülerek saflaştırıldı (0.25 g; %80) Rf: 0.5 (20:80 EtOAc-hekzan).

4.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

4.7.1. Diarilheptanoid 46 bileşiğinin sitotoksisite test sistemi

Test maddelerinin sitotoksik etkisi insan meme (BT-20), melanoma (SK-Mel 128), prostat (DU-145) ve akciğer (A549) kanser hücre hatları kullanılarak test edildi. BT-20, DU-145, SK-Mel 128 ve A549 hücreleri %10 fetal dana serumu (FDS) içeren RPMI-1640 (Lonza, USA) vasatı kullanılarak 37°C, %5 CO₂ şartlarında T75 hücre kültür kaplarında çoğaltıldı.

Sitotoksisite testi 96-kuyucuklu hücre kültür kapları kullanılarak yapıldı. Bu maksatla, hücreler önce kendi kültür vasatında 1x10⁵/mL süspansiyon şeklinde hazırlandı ve 96-kuyucuklu hücre kültür kabına 100 µL/kuyucuk şeklinde dağıtıldı. 24 saat süre 37°C, %5 CO₂ ve nemli ortamda bekletildikten sonra test maddeleri 10% FDS ve gentamisin/fungizon içeren RPMI-1640 vasatı ile sulandırılarak hücreler üzerine son

konsantrasyon 100, 31.6, 10, 3.16 ve 1 g/ml olacak şekilde ilave edildi. Herbir yoğunluk için 3 hücre kuyucuğu kullanıldı. Anti-neoplastik ilaç SİSPLATİN (CISPLATİN - KOÇAK 25 mg/50 ml, Türkiye) kullanıldı. Kültür kapları 72 saat süre ile 37°C, %5 CO₂ ve nemli ortamda bekletildi. Test maddesi içermeyen kontrol kuyucuklarını da içeren kültür kaplarının içeriği inkübasyon süresi sonunda boşaltıldı ve herbir kuyucuğa 0.1 ml %1 FDS ve gentamisin/fungizon içeren RPMI-1640 vasatı ilave edildi. 30 dakika 37°C, %5 CO₂ ve nemli ortamda bekletildikten sonra, 5 mg/mL yoğunlukta hazırlanan MTT (3-[4,5-dimetiltioazol-2,5-difeniltetrazolium bromid) solüsyonundan herbir kuyucuğa 10 µL eklendi ve 37°C, %5 CO₂ ve nemli ortamda 3 saat bekletildi. Süre sonunda kuyucuk içeriği boşaltıldı ve hücre içi formazan kristallerini çözündürmek üzere hücreler üzerine 100 µL /kuyucuk olacak şekilde dimetil sülfoksit (DMSO) ilave edildi. 30 dakika inkübasyondan sonra renk yoğunluğu ELISA Microplate Reader (Tecan, Sunrise) ile 570/620 nm dalga boyunda ölçüldü.

Test maddelerinin herbir yoğunlukta hücreler üzerinde oluşturduğu toksik etki %toksisite $[1 - (\text{Test Optik Dansite} / \text{Kontrol Optik Dansite}) \times 100]$ formülüne göre ayrı ayrı hesaplandı. %50 sitotoksite oluşturan test madde konsantrasyonu (cell cytotoxicity₅₀, CC₅₀) GraphPad yazılım programı kullanılarak doğrusal olmayan doz-yanıt eğrisi (non-linear dose-response curve) ile hesaplandı. Çizelge 4.1 **46** bileşiğinin BT-20 , DU-145 , SK-MEL-128 , A549 kanser hücre hatlarına karşı orta düzeyde sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.1. Bileşik **46** test maddesinin insan kanser hücreleri üzerine olan toksik etkileri

Test Maddeleri	CC ₅₀ ± SH değerleri (µg/mL)			
	BT-20	DU-145	SK-MEL-128	A549
46	38.43±8.29	34.52±1.03	24.22±1.03	40.02±8.2

4.7.2. Diarilheptanoid 46, (S)-47, (R)-47, 151 ve 11 bileşiklerinin antimikrobiyal aktivite test sistemi

Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesinde Disk Difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Bu metoda göre steril 6 mm çaplı boş disklerle aseptik şartlar altında test edilecek maddelerin DMSO içinde farklı derişimlerde hazırlanan çözeltileri (10-50 µL) emdirilmiştir.

Tryptic Soy Agar besiyerinde (%5 İnsan kanı içeren) üretilen *H. pylori* kültüründen öze ile alınan bakteri kolonileri, steril fizyolojik suda süspanse edilmiştir. Mc Farland 0.5 nolu bulanıklık tüpü ile kıyaslanarak 10⁸ bakteri/mL olacak şekilde dilüsyon hazırlanmış ve inokulum olarak bu süspansiyon kullanılmıştır. Buradan, Tryptic Soy Agar besiyeri (%5 İnsan kanı içeren) bulunan petrilere eküvyon çubuğu kullanılarak film halinde ekim yapılmıştır. Daha sonra diskler petrilere uygun şekilde yerleştirilmiştir. Petri plakları, anaerobik kavanoz içerisinde, mikroaerofilik şartlarda, 37°C’de inkübasyona bırakılmıştır.

Diğer mikroorganizmaların 24 saatlik taze kültüründen öze ile alınan koloniler steril fizyolojik su içerisinde süspanse edilmiş ve yine Mc Farland 0.5 tüpleriyle kıyaslanarak 10⁸ mikroorganizma/mL’lik dilüsyon hazırlanmış ve inokulum olarak kullanılmıştır.

Bakteriler için Nutrient Agar, funguslar için Patates Dextroz Agar içeren petrilere eküvyonla ekim yapılmış ve diskler yerleştirilmiştir. Mikroorganizmalar 30°C’de inkübasyona bırakılmıştır.

İnkübasyon sonunda üremenin inhibe edildiği en düşük konsantrasyon minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak belirlenmiştir.

4.7.3. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Çizelge 4.2 Bileşik 46, (S)-47, (R)-47, 151 ve 11 test maddelerinin *H. Pylori* , *X. Campestris* , *K. Oxycota* , *P. Aeruginosa* , *B. Cereus* , *A. Agilis* ,*C. Albicans* mikroorganizmalara karşı orta düzeyde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.2. Bileşik 46, (S)-47, (R)-47, 151 ve 11 test maddelerinin mikroorganizmalara karşı MİK değerleri (µg/mL)

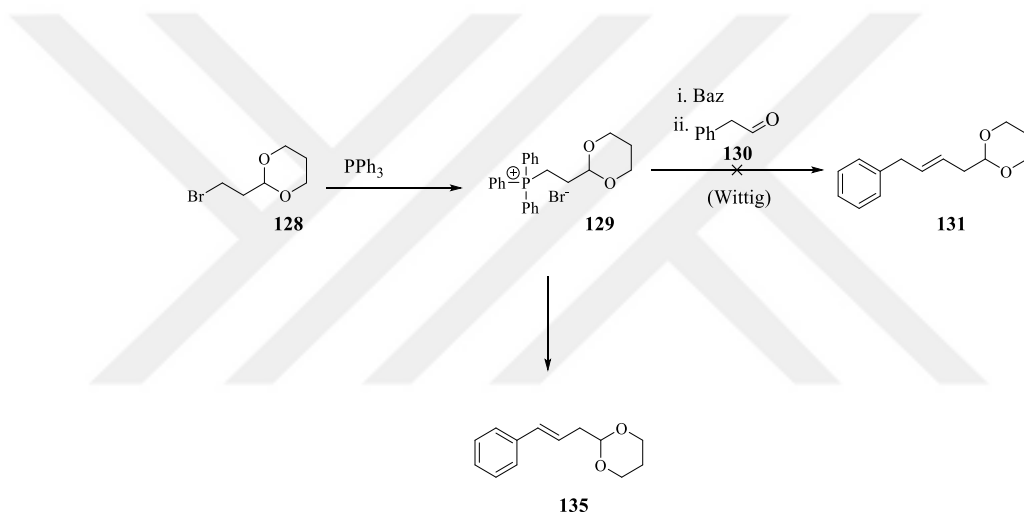
	Gram-negatif bakteri				Gram-pozitif bakteri		Maya
Test Maddeleri	<i>H. Pylori</i>	<i>X. Campestris</i>	<i>K. Oxycota</i>	<i>P. Aeruginosa</i>	<i>B. Cereus</i>	<i>A. Agilis</i>	<i>C. Albicans</i>
46	30	50	30	40	30	30	40
(S)-47	40	60	50	60	40	40	60
(R)-47	50	60	40	60	40	40	60
151	50	50	50	60	30	30	50
11	40	60	50	50	30	50	40

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada literatürde doğal ürün olarak rapor edilen diarilheptanoid yapılı **46** bileşiği ve (*S*)-**47** bileşiğinin toplam sentezleri gerçekleştirildi.

5.1. (*E*)-1,7-Difenilhept-5-en-3-on (**46**)’nın Toplam Sentezi

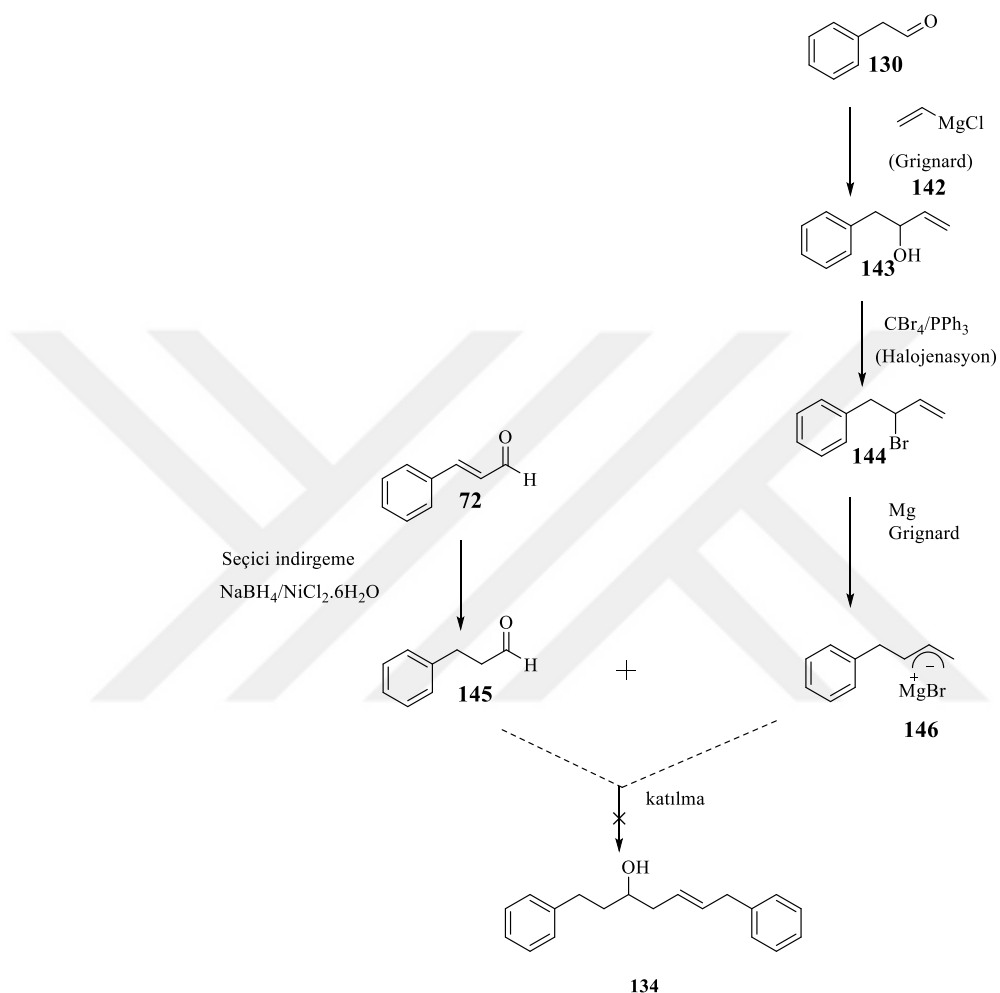
Diarilheptanoid **46** bileşiğinin sentezlenmesi için dört farklı strateji üzerinde çalışıldı.



Şekil 5.1. Bileşik **46**’nın 1. Strateji ile sentez denemesi

İlk stratejide diarilheptanoid **46**’nın sentezi $\text{C}_3+\text{C}_2+\text{C}_2$ sentez yöntemine dayandırıldı. Bunun için ilk olarak **128**’in PPh_3 ile muamele edilmesiyle fosfonyum tuzu **129** elde edildi. İkinci basamağında ise hazırlanacak fosforanın 2-fenilasetaldehit (**130**) ile reaksiyonu sonucu **131**’in sentezlenmesi planlandı. İki basamakta değişik tepkime şartları sıcaklık, illür oluşum süresi ve baz miktarı, baz türü (*n*-BuLi, KOTBu, PhLi ve NaH) vb değiştirilerek deneme yapılmasına rağmen Wittig reaksiyonunda başarı sağlanamadı. Aynı tepkime koşullarında benzaldehit ile yapılan kondezyon başarılı bir şekilde gerçekleşmesi nedeniyle tepkimenin yürümemesinin nedeninin 2-fenilasetaldehit (**130**)’un kendisi olduğu anlaşıldı. Bunun üzerine 2. sentez stratejisiyle devam edilmeye karar verildi.

Diarilheptanoid **46** bileşiğinin sentezi için takip edilen 2. sentetik strateji şekil 5.2’de görülmektedir.

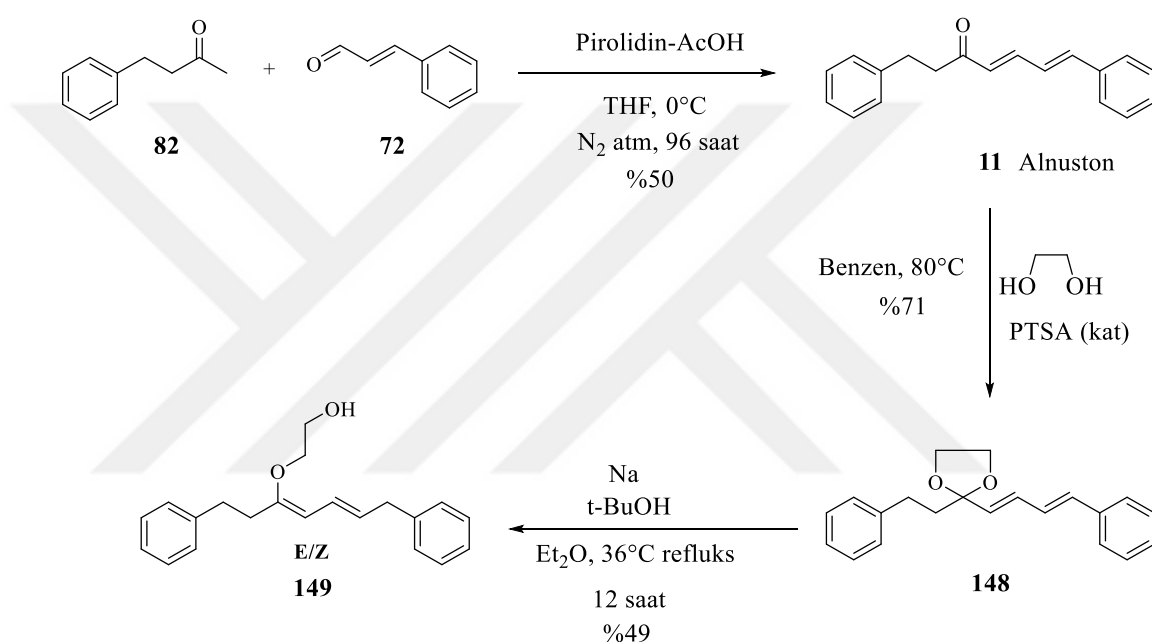


Şekil 5.2. Bileşik **46**’nın 2. Strateji ile sentez denemesi

Diarilheptanoid **46**’nın toplam sentezi için öncelikle 2-fenilasetaldehit (**130**) bileşiğine Grignard reaktifi olarak hazırlanan vinil magnezyum klorürün katılması ile alkol **143** elde edildi. Alkol **143**’ün $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ ile halojenasyonu ile bromür **144**’ün yanı sıra yan ürün olarak bromür **147**’nin de oluştuğu gözlemlendi. Rf değerleri birbirine çok yakın olan her iki madde silikajel kolon kromatografisi ile saflaştırılamadı. Bundan dolayı bromür **146** ve **147**’nin bir sonraki basamakta izomer karışımı olarak kullanılmasına karar verildi. Diğer taraftan sinnamaldehit (**72**) bileşiğinin alken çift bağının

$\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ile seçimli olarak indirgenmesi sonucu 3-fenilpropanal **145**'in sentezi gerçekleştirildi. Grignard reaktifi **146** ile 3-fenilpropanal **145**'in reaksiyonda beklenen **134** katılma ürünü elde edilemedi.

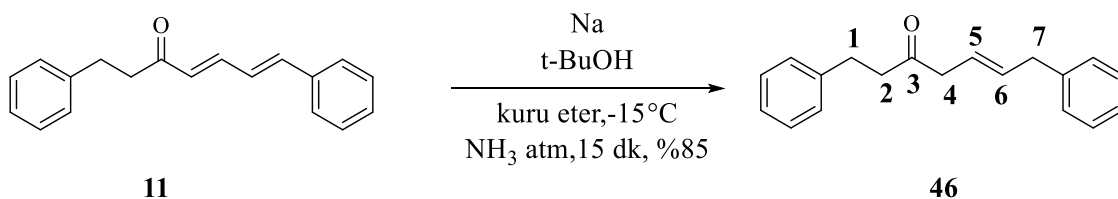
Diarilheptanoid **46** bileşiği için 3. sentetik strateji için sunulan alternatif metot şekil 5.3'te görülmektedir.



Şekil 5.3. Bileşik **46**'nın 3. Strateji ile sentez denemesi

Bu yöntemde ilk olarak 4-fenil-butan-2-on (**82**) ve sinnamaldehit (**72**)'nin kondenzasyonu ile alnuston (**11**) sentezlendi. Daha sonra ketalizasyon metodu izlenerek alnuston (**11**)'in katalitik miktarda PTSA varlığında etilen glikol ile tepkimesi sonucu **148** numaralı bileşik elde edildi. Alnuston ketal **148**'in alternatif sıcak Birch tepkime koşulları uygulanarak indirgeme tepkimesi yapıldı ve **149** numaralı ürün E/Z stereo izomer karışımı olarak elde edildi. Bu izomerlerin kromatografik yöntemlerle ayırımı başılamadı.

Diarilheptanoid **46** bileşiği için 4. sentetik strateji için sunulan alternatif metot şekil 5.4'te görülmektedir.

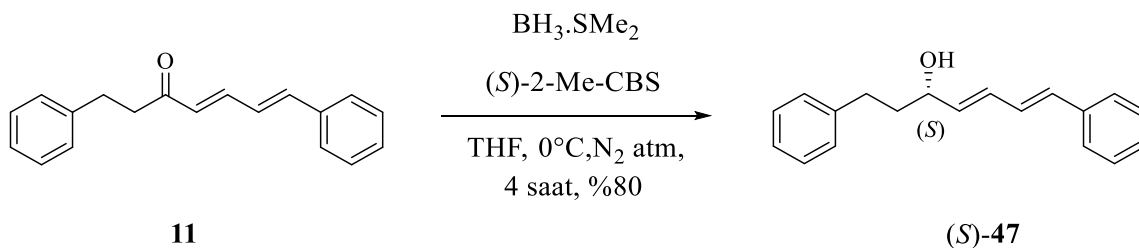


Şekil 5.4. Bileşik **46**'nın 4. Strateji ile sentez denemesi

4. sentetik strateji Alnuston (**11**)'in kendisinin indirgenmesine dayandırıldı. Alnuston (**11**) 2.2 molar eşdeğer Na kullanılarak ile indirgendir. -15°C 'de yapılan indirgemedir indirgeme ürünü **46** numaralı bileşik %85 verimle elde edildi. Diarilheptanoid **46**'nın $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spekturumları Zhang vd tarafından doğal ürün olarak izole edilen bileşikle karşılaştırıldı. Zhang vd tarafından izole edilen bileşiğin spektral değerlerinin önerilen yapı ile uyumsuz olduğu görüldü.

5.2. (S, 4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-ol (S)-47'nin Toplam Sentezi

Doğal ürün **47**'nin toplam sentezi Alnuston (**11**)'in seçici olarak indirgenmesiyle elde edildi.

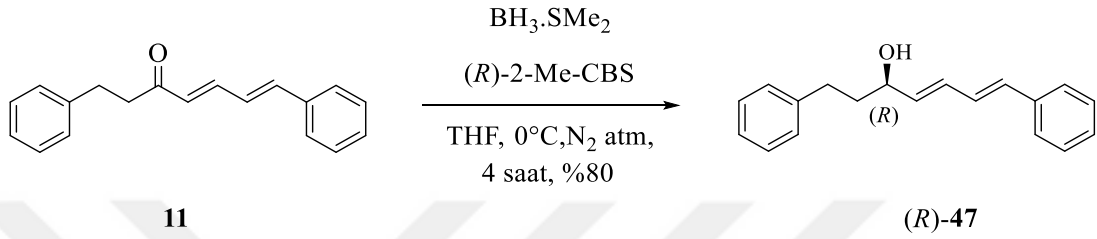


Şekil 5.5. Doğal ürün (S)-47 bileşiğinin sentezi

Doğal ürün (S)-47 bileşiğinin sentezi alnuston (**11**)'in karbonil grubunun enantiyo seçici olarak indirgenmesiyle gerçekleştirildi. Tepkime için $\text{BH}_3.\text{SMe}_2$ 0°C 'de azot atmosferi

altında kuru THF içerisinde çözüldü ve reaksiyon ortamına kiral katalizör olarak (S)-2-Me-CBS ilave edilerek 1 saat reaksiyona tabi tutuldu ve doğal ürün (S)-47 elde edildi.

5.3. (R, 4E, 6E)-1,7-Difenilhepta-4,6-dien-3-ol (R)-47'nin Toplam Sentezi



Şekil 5.6. Diarilheptanoid (R)-47 bileşiğinin sentezi

Diarilheptanoid (R)-47 bileşiğinin sentezi alnuston (11)'in enantiyo seçici olarak indirgenmesiyle gerçekleştirildi. Tepkime için $\text{BH}_3.\text{SMe}_2$ 0°C 'de azot atmosferi altında kuru THF içerisinde çözüldü ve reaksiyon ortamına kiral katalizör olarak (R)-2-Me-CBS ilave edilerek 1 saat reaksiyona tabi tutularak diarilheptanoid (R)-47 elde edildi.

Sonuç olarak; bu çalışmada literatürde doğal ürün olarak tanımlanan 46 bileşiği ile (S)-47 bileşiğinin ilk sentezleri gerçekleştirildi. (S)-47'nin enantiyomeri olan (R)-47 için de bir sentez yöntemi tanımlandı.

KAYNAKLAR

- Adlercreutz, P., Magnusson, G., 1980. Synthetic and mechanistic aspects on the Wittig reaction a yield increasing modification. *Acta Chemica Scandinavica*, B 34, 647-651.
- Altundaş, A., Menzek, A., Demirci, G. D., Karakaya, M., 2005. Excellent and convenient procedures for reduction of benzene and its derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 29, 513-518.
- Armarego, W.L.F., and Perrin, D.D., 1997. *Purification of Laboratory Chemicals* 2nd ed. Pergamon Press. Oxford.
- Asakawa, Y., Genjida, F., Hayashi, S., Matsuura, T., 1969. New ketol from *Alnus* firma. *Tetrahedron Letters*, 38, 3237. DOI:10.1016/S0040-4039(01)88396-9.
- Burmaoglu, S., Celik, H., Göksu, S., Maraş, A., Altundaş, R., Seçen, H., 2009. Synthesis of Two Alnustone-Like Natural Diarylheptanoids via C₄+C₃ Strategy. *Synthesis Communications*, 39, 1549-1562.
- 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), 451-4. DOI:10.1055/s-2006-959730.
- Claeson, P., Tuchinda, P., Reutrakul, V., 1994. Naturally occurring 1,7-diaryheptanoids. *Journal Indian Chemical Society*, 71, 509-521.
- Corey, E. J., Helal, C. J., 1988. Reduction of carbonyl compounds with chiral oxazaborolidine catalysts: A new paradigm for enantioselective catalysis and a powerful new synthetic method. *Angewandte Chemie, International Edition*, 37(15), 1986-2012. DOI:10.1002/(SICI)1521-3773(19980817)37:15<1986::AID-ANIE1986>3.0.CO;2-Z.
- Evan, A., S., Cole, A., D., Kristi, S., A. 2011. A mild, large-scale synthesis of 1,3-cyclooctanedione: Expanding access to difluorinated cyclooctyne for copper-free click chemistry. *Tetrahedron Letters*, 52, 1871-1873.
- Flynn, D. L., Rafferty, M. F., Bector, 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. DOI:10.1016/0262-1746(86)90146-0.
- Fuglseth, E., Sundby, E., Bruheim, P., Hoff, B. H., 2008. Asymmetric reduction using (R)- MeCBS and determination of absolute configuration of para-substituted 2-fluoroarylethanol. *Tetrahedron Asymmetry* 19(16), 1941-1946. DOI:10.1016/j.tetasy.2008.07.019.
- Galeffi, C., De A., Ivan L., Casinovi, C. G., Marini-Bettolo, G. B. 1964. A tetrahydropyran derivative isolated from *Centrolobium* wood. *Gazzetta Chimica Italiana*, 94(3-4), 287-95.
- Ghosh, S., Rangan, L., 2013. *Alpinia*: the gold mine of future therapeutics. *3 Biotech*, 3, 173-185.
- Göksu, S., Celik, H., Secen, H., 2003. An efficient synthesis of alnustone, a naturally occurring compound. *Turkish Journal of Chemistry*, 27, 31-34.

- Goldfiem, D., Jean S., 1937. Bourbon tea, *Angraecum fragrans* Dupet. Presse Medicale., 45, 1414.
- Handler, N., Jaeger, W., Puschacher, H., Leisser, K., Erker, T., 2007. Synthesis of novel curcumin analogues and their evaluation as selective cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitors. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 55, 64-71.
- 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. Journal of Ethnopharmacology, 14(1), 31-9.
- Huang, W., Dai, X., Liu, Y., Zhang, C., Zhang, M., Wang, Z. 2006. Studies on antibacterial activities of flavonoids and diarylheptanoids from *Alpinia katsumadai*. Zhiwu Ziyuan Yu Huanjing Xuebao, 15(1), 37-40.
- Hyugano, T., Liu, S., Ouchi, A., 2008. Facile Photochemical Transformation of Alkyl Aryl Selenides to the Corresponding Carbonyl Compounds by Molecular Oxygen: Use of Selenides as Masked Carbonyl Groups. Journal of Organic Chemistry, 73(22), 8861-8866. DOI:10.1021/jo801730j.
- Indrayan, AK., Agrawal, P., Rath, AK., Shatru, A., Agrawal, NK., Tyagi, DK., 2009. Nutritive value of some indigenous plant rhizomes resembling ginger. Natural Product Radiance., 8(5), 507-513.
- Itokawa, H., Aiyama, R., Ikuta, A., 1981a. A pungent diarylheptanoid from *Alpinia oxyphylla*. Phytochemistry, 20(4), 769-71. DOI:10.1016/0031-9422(81)85171-0.
- Itokawa, H., Morita, M., Mihashi, S., 1981b. Two new diarylheptanoids from *Alpinia officinarum* Hance. From Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 29(8), 2383-5. DOI:10.1248/cpb.29.2383.
- Itokawa, H., Morita, H., Midorikawa, I., Aiyama, R., Morita, M., 1985. Diarylheptanoids from the rhizome of *Alpinia officinarum* Hance, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 33(11), 4889-4893.
- Kato, N., Hamada, Y., Shioiri, T., 1984. New methods and reagents in organic synthesis. A general, efficient, and convenient synthesis of diarylheptanoids. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 32(8), 3323-3326.
- Keserü, GM., Nogradi, M., 1995. The chemistry of natural diarylheptanoids. Studies in Natural Products Chemistry, 17, 357-394.
- Kim, J. E., Kim, A. R., Chung, H. Y., Han, S. Y., Kim, B. S., Choi, J. S., 2003. In vitro peroxynitrite scavenging activity of diarylheptanoids from *Curcuma longa*. Phytotherapy Research, 17(5), 481-484. DOI:10.1002/ptr.1179.
- Kiso, Y., Suzuki, Y., Watanabe, N., Oshima, Y., Hikino, H., 1983. Antihepatotoxic principles of *Curcuma longa* rhizomes. Planta medica, 49(3), 185-7.
- 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), 387-91. DOI:10.1248/cpb.40.387.
- Kontiza, I., Stavri, M., Zloh, M., Vagias, C., Gibbons, S., Roussis, V., 2008. New metabolites with antibacterial activity from the marine angiosperm *Cymodocea nodosa*. 64(8), 1969-1702. DOI:10.1016/j.tet.2007.12.007.
- Kucukoglu, K., Secinti, H., Ozgur, A., Secen, H., Tutar, Y., 2015. Synthesis, molecular docking, and antitumoral activity of alnustone-like compounds against estrogen receptor alpha-positive human breast cancer. Turkish Journal of Chemistry, 39(1), 179-193. DOI:10.3906/kim-1408-72.

- Kyne, R. E., Ryan, M. C., Kliman, L. T., Morken, J. P., 2010. Allylation of Nitrosobenzene with Pinacol Allylboronates. A Regioselective Complement to Peroxide Oxidation. *Organic Letters*, 12(17), 3796-3799.
- Lampe, V., 1918. Synthese von Curcumin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, 51, 1347-1355
- Li, Yuanyuan; Yang, Li; Wang, Changhong; Chou, Guixin; Wang, Zhengtao., 2010. Chemical constituents from seeds of *Alpinia katsumadai* Hayata and their anti-tumor activity. *Shanghai Zhongyiyao Daxue Xuebao*, 24(1), 72-75.
- Lin, L. Y., Peng, C. C., Yeh, X. Y., Huang, B. Y., Wang, H. E., Chen, K. C., Peng, R. Y., 2015. Antihyperlipidemic bioactivity of *Alpinia officinarum* (Hance) Farw Zingiberaceae can be attributed to the coexistence of curcumin polyphenolics, dietary fibers and phytostereols. *Food Function*. 6(5), 1600-1610.
- Liu, D., Qu, W., Zhao, L., Liang, Y. J., 2012. A novel dimeric diarylheptanoid from the rhizomes of *Alpinia officinarum*, *Chinese Chemical Letters*, 23, 189-192.
- Lv, H., She, G., 2010. Naturally Occurring Diarylheptanoids. *Natural Product Communications*, 5(10), 1687-1708.
- Ly, T. N., Yamauchi, R., Shimoyamada, M., Kato, K., 2002. Isolation and Structural Elucidation of Some Glycosides from the Rhizomes of Smaller Galanga (*Alpinia officinarum* Hance). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(17), 4919-4924.
- Mishra, A. K., Haribal, M. M., Sabata, B. K., 1985. Garuganin III, a macrocyclic biphenyl ether from *Garuga pinnata*. *Phytochemistry*, 24(10), 2463-5. DOI:10.1016/S0031-9422(00)83072-1.
- Morikawa, T. T., Jing, T., I., Matsuda, H., Yoshikawa, M., 2003. Structures of New Cyclic Diarylheptanoids and Inhibitors of Nitric Oxide Production from Japanese Folk Medicine *Acer nikoense*. *Journal of Natural Products*, 66(1), 86-91. DOI:10.1021/np020351m.
- Mshvildadze, V., Legault, J., Lavoie, S., Gauthier, C., Pichette, A., 2007. Anticancer diarylheptanoid glycosides from the inner bark of *Betula papyrifera*. *Phytochemistry*, 68(20), 2531-2536. DOI:10.1016/j.phytochem.2007.05.018.
- Nichols, C.E., Youssef, D., Harris, G.R., Jha, A., 2006. Microwave-assisted synthesis of curcumin analogs. *Arkivoc*, ISSN 1424-6376, (xiii), 64-72.
- Pancharoen, O., Prawat, U., Tuntiwachwuttikul, P. 2000. *Phytochemistry of the Zingiberaceae*. *Studies in Natural Products Chemistry*, 23, 797-800.
- Pandey, S. K., Greene, A., E., Poisson, J., 2007. Terminal Olefins from Aldehydes through Enol Triflate Reduction. *Journal of Organic Chemistry*, 72(20), 7769-7770. DOI:10.1021/jo071151o.
- Paquette, L(A)., 2003. *Handbook of reagents for organic synthesis chiral reagents for asymmetric synthesis*. John Wiley-Sons Ltd., 598, Columbus, OH, USA.
- Phytomedicine, 9(2), 146-152.
- Raina, A. P., Verma, S. K., Abraham, Z., 2014. Volatile constituents of essential oils isolated from *Alpinia galanga* Willd. (L.) and *A. officinarum* Hance rhizomes from North East India. *Journal of Essential Oil Research*, 26(1), 24-28.
- Sakakibara, M., Mori, K., Matsui M., 1972. Synthesis of 1,7- Diphenyl-1,3-heptadien-5-one, One of the Components in the Fresh Catkin of *Alnus pendula*. *Agricultural and Biological Chemistry*, 36, 1825-1827.

- Shin, D., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K., 2002. Antiemetic principles of *Alpinia officinarum*. *Journal of Natural Products*, 65(9), 1315-1318. DOI:10.1021/np020099i.
- Simonetti, G. (1990). Stanley Schuler, ed. *Simon & Schuster's Guide to Herbs and Spices*. Simon & Schuster, Inc, Mishawaka (USA). ISBN 0-671-73489-X.
- Sirirugsa, P., 1999. Thai zingiberaceae: Species Diversity and their uses. IUPAC, <http://www.iupac.org/symposia/proceedings/phuket97/sirirugsa.html>(02.02.16)
- Stowell, J. C., Keith, D. R. 1979. 2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethylidene triphenylphosphorane, a new three-carbon homologating agent. *Synthesis*, 132-133.
- Suga, T., Asakawa, Y., Iwata, N., 1971. 1,7-Diphenyl-1,3-heptadien-5-one. New ketone from *Alnus pendula* (Betulaceae). *Chemistry & Industry (London, United Kingdom)*, (27), 766.
- Suga, T., Iwata, N., Asakawa, Y., 1972. Chemical constituents of the male flower of *Alnus pendula* (Betulaceae). *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 45(7), 2058-60 DOI:10.1246/bcsj.45.2058.
- Suksamrarn, A., Ponglikitmongkol, M., Wongkrajang, K., Chindaduang, A., Kittidanairak, S., Jankam, A., Yingyongnarongkul, B., Kittipanumat, N., Chokchaisiri, R., Khetkam, P., 2008. Diarylheptanoids, new phytoestrogens from the rhizomes of *Curcuma comosa*: Isolation, chemical modification and estrogenic activity evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(14), 6891-6902. DOI:10.1016/j.bmc.2008.05.051.
- Takehisa, I., Tasuku, S., Michiyo, F., Keiji, H., Yoshiro, M., 1978. Studies on the pungent principle of *Alpinia officinarum* Hance. *Yakugaku Zasshi*, 98(9), 1255-1257.
- Tantikanlayaporn, D., Robinson, L. J., Suksamrarn, A., Piyachaturawat, P., Blair, H. C. 2013a. A diarylheptanoid phytoestrogen from *Curcuma comosa*, 1,7-diphenyl-4,6-heptadien-3-ol, accelerates human osteoblast proliferation and differentiation. *Phytomedicine*, 20(8-9), 676-682. DOI:10.1016/j.phymed.2013.02.008.
- Tantikanlayaporn, D., Wichit, P., Weerachayaphorn, J., Chairoungdua, A., Chuncharunee, A., Suksamrarn, A., Piyachaturawat, P., 2013b. Bone sparing effect of a novel phytoestrogen diarylheptanoid from *Curcuma comosa* Roxb. in ovariectomized rats. *PLoS One*, 8(11), e78739. DOI:10.1371/journal.pone.0078739.
- Tung, N. H., Kwon, H. J., Kim, J.H., Ra, J. C., Ding, Y., Kim, J.A., Kim, Y. H., 2010. Anti-influenza diarylheptanoids from the bark of *Alnus japonica*. 20(3), 1000-1003. DOI:10.1016/j.bmcl.2009.12.057.
- Vela, N.M. 'Approaches to the total synthesis of a novel diarylheptanoid' Ph-D. Thesis, KwaZulu-Natal University, (2008). http://www.tm.ukzn.ac.za/sites/default/files/Vela_Nomandla_2008_0.pdf.
- Vig, O. P., Ahuja, V. D., Sehgal, V. K., Vig, A. K., 1975. Synthesis of 1,7-diphenyl-trans, trans-1,3-heptadien-5-one (Alnustone). *Indian Journal of Chemistry*, 13(11), 1129-30.
- Wei, L., Linghuo, J., 2006. Chemical constituents and pharmacological activities of *Alpinia officinarum* Hance. *Zhongguo Yaoye*, 15(3), 19-20. Chem Abstr 2006; 146:527649.

- Yang, Y., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K., Kondo, S., Watanabe, K., 2002. Structure-antiemetic-activity of some diarylheptanoids and their analogues. *Phytomedicine*, 9, 146-152.
- Zhang, B.B., Dai, Y., Liao, Z.X., Li, S. 2010. Three new antibacterial active diarylheptanoids from *Alpinia officinarum*. *Fitoterapia*, 81, 948-952.
- Zhou, C. X., Zhang, X. Y., Dong, X. W., Tao, Q. F., Dou, H., Zhang, R. P., Huang, K. X., Li, X. K., Chen, C. X., Zeng, S., 2007. Three new diarylheptanoids and their antioxidant property. *Chinese Chemical Letters*, 18(10), 1243-1246.



ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Tokat'ta doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimini Tokat ilinin Erbaa ilçesinde tamamladı. 2009 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandı. 4 yıllık öğrenimini tamamladıktan sonra 2013 yılında mezun oldu. 2013 yılı Eylül ayında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitime başladı. Halen Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda öğrenimine devam etmektedir.

Mail adres: s.btldmr@gmail.com, semsibetul.demir@hotmail.com

Cep No: 0545 4414578/ 0536 6465644