



**1,5-DİARİL-1-PENTEN-3-ON VE
1,5-DİARİL-2-PENTEN-1-ON YAPILI
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

Neslihan ÇELEBİOĞLU

**Doktora Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Organik Kimya Bilim Dalı
Prof. Dr. Hasan SEÇEN
2017
Her hakkı saklıdır**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

1,5-DİARİL-1-PENTEN-3-ON VE 1,5-DİARİL-2-PENTEN-1-ON
YAPILI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Neslihan ÇELEBİOĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI
Organik Kimya Bilim Dalı

ERZURUM
2017

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ ONAY FORMU

**1,5-DİARİL-1-PENTEN-3-ON VE 1,5-DİARİL-2-PENTEN-1-ON
YAPILI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

Prof. Dr. Hasan SEÇEN danışmanlığında, Neslihan ÇELEBİOĞLU tarafından hazırlanan bu çalışma, 22/12/2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Bilim Dalı'nda doktora tezi olarak **oybirliği / oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Ufuk ÖZGEN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Hasan SEÇEN

İmza :

Üye : Prof. Dr. Ebru METE

İmza :

Üye : Doç. Dr. Harun BUDAK

İmza :

Üye : Doç. Dr. İrfan KOCA

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu 28/12/2017 tarih ve 51/33 nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Cavit KAZAZ
Enstitü Müdürü

Bu çalışma BAP, projeleri kapsamında desteklenmiştir.
Proje No: 2015/348

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

ÖZET

Doktora Tezi

1,5-DİARİL-1-PENTEN-3-ON VE 1,5-DİARİL-2-PENTEN-1-ON YAPILI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Neslihan ÇELEBİOĞLU

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

Danışman: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

Bu çalışmada on iki tane 1,5-diaril-1-penten-3-on ve iki tane de 1,5-diaril-2-penten-1-on yapılı bileşik sentezlendi. Pirrolidin ve asetik asit ile 4-fenil-2-bütanon veya 4-(4-hidroksifenil)-2-bütanon bileşiklerinin *in-situ* enaminasyonu ve takiben benzaldehitlerle muamelesi ilgili 1,5-diaril-1-penten-3-on yapılı bileşikler verdi. 2-bromasetofenondan hazırlanan fosforanın 3-fenilpropanal ve 3-(4-metoksifenil)propanal ile Wittig kondenzasyonu ilgili 1,5-diaril-2-penten-1-on yapılı bileşikler oluşturdu. 1,5-diaril-1-penten-3-on yapılı bileşikler glioblastoma (U87-MG), meme kanseri (MCF-7), prostat karsinoma (PC-3) tümör hücre hatlarına karşı test edildi ve bu bileşiklerin özellikle MCF-7 hücre hatlarına karşı dikkate alınabilir sitotoksik aktivite gösterdikleri belirlendi.

2017, 226 sayfa

Anahtar Kelimeler: 1-5-diarilpentanoid, 1,5-diaril-1-penten-3-on, 1,5-diaril-2-penten-1-on, sitotoksik aktivite.

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

SYNTHESIS OF 1,5-DIARYL-1-PENTEN-3-ONE AND 1,5-DIARYL-2-PENTEN-1-ON STRUCTURED COMPOUNDS

Neslihan ÇELEBİOĞLU

Atatürk University
Institute of Science and Technology
Department of Chemistry
Department of Organic Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Hasan SEÇEN

In this work, twelve 1,5-diaryl-1-penten-3-one and two 1,5-diaryl-2-penten-1-one structured compounds were synthesized. *In-situ* enamination of 4-phenyl-2-butanone or 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanone with pyrrolidine and acetic acid and then treatment with benzaldehydes gave the corresponding 1,5-diaryl-1-penten-3-one structured compounds. Wittig condensation of phosphorane prepared from 2-bromo-acetophenone with 3-phenylpropanal and 3-(4-methoxyphenyl)propanal afforded the corresponding 1,5-diaryl-2-penten-1-one. 1,5-diaryl-1-penten-3-one were tested against glioblastoma (U87-MG), breast cancer (MCF-7), prostate carcinoma (PC-3) tumor cell lines and showed considerable cytotoxic activity against especially MCF-7 cell lines.

2017, 226 pages

Keywords: 1-5-diarylpentanoid, 1,5-diaryl-1-penten-3-one, 1,5-diaryl-2-penten-1-one, cytotoxic activity.

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü BAP birimi (Proje No: 2015/348) tarafından desteklenmiştir. Çalışmamı maddi açıdan destekleyen Atatürk Üniversitesine teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Yine doktora çalışmalarım esnasında proje bursiyeri olarak bana maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a (Proje No: 113Z197, Proje No: 116Z827) ayrıca teşekkür ederim.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen ayrıca sonsuz bilgi ve birikimlerinden faydalandığım öğrencilerine bir baba şefkatiyle yaklaşan bundan sonraki yaşamımda örnek model alacağım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e, tez çalışmam esnasında büyük desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Ufuk ÖZGEN'e, tez izleme komitemde bulunan ve tez çalışmalarımda yol gösteren Sayın Prof. Dr. Ebru METE'ye ve Sayın Doç. Dr. Harun BUDAK'a,

NMR spektrumlarının alınmasında göstermiş oldukları titiz çalışmalarından dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ ve Uz. Barış ANIL'a, biyolojik aktivite çalışmalarının gerçekleştirilmesinde Sayın Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ'e, HRMS analiz spektrumlarının alınmasında Sayın Yrd. Doç. Dr. Haydar KILIÇ'a, elementel analiz spektrumlarının alınmasında Sayın Uz. Ufuk ATMACA'ya, IR spektrumlarının alınmasında Sayın Züleyha KUDAŞ'a ve Kader DAĞCI'ya, çalışmalarım esnasında çok büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem GÜNDOĞDU, Yrd. Doç. Dr. Berna GÜR, Dr. Necla ÖZTAŞKIN, Dr. Neslihan BALCI'ya ve değerli grup arkadaşım Yüksek Kimyager Sayın Betül DEMİR'e,

Tez çalışmam boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Erzurum'un bana kazandırdığı dostlarım Sayın Araş. Gör. Özgür MARANGOZ ve Merve ÇİĞ'a,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi doktora tez çalışmamda da her anlamda destek olan değerli aileme, bilhassa evlatları için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem Atike ÇELEBİOĞLU'na

Teşekkür ederim.

Neslihan ÇELEBİOĞLU

Aralık, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Diarilheptanoidler.....	1
1.1.2. Fenolik lineer diarilheptanoidler	3
1.1.3. Makrosiklik biarilheptanoidler	4
1.1.4. Makrosiklik diaril eter heptanoidler	5
1.1.5. C ₇ zinciri halkalaşmış diarilheptanoidler	5
1.2. Diarilheptanoidlerin Biyolojik Aktiviteleri	6
1.2.1. Kurkumin ve biyolojik aktiviteleri	6
1.2.2. Hirsutenon ve biyolojik aktiviteleri.....	7
1.2.3. Alnuston ve biyolojik aktiviteleri.....	8
1.2.4. 1,7-diaril-4-hepten-3-on yapıli bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri.....	9
1.3. Diarilpentanoidler.....	10
1.3.1. Doğadan İzole Edilen Diarilpentanoid Bileşikleri ve Biyolojik Aktiviteleri ...	13
2. KAYNAK ÖZETLERİ	26
2.1. Diarilpentanoid Bileşiklerinin Sentezi	26
2.1.1. A, B ve C yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentezleri.....	26
2.1.2. D ve E yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentezleri.....	29
2.1.3. F yapısındaki diarilpentanoid bileşikleri	30
2.1.4. G yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentezleri.....	31
2.1.5. H yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentezleri.....	32
2.1.6. I ve İ yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentezleri	33
2.2. Çalışmanın Amacı	35
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	38

3.1. 1,5-diaril-1-penten-3-on Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi	38
3.1.1. (E)-1,5-difenilpent-1-en-3-on (159)’un sentezi.....	39
3.1.2. (E)-1-(4-hidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (160)’nın sentezi.....	41
3.1.3. (E)-1-(4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (161)’in sentezi	42
3.1.4. (E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (162)’nin sentezi	44
3.1.5. (E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (163)’ün sentezi	45
3.1.6. (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (164)’ün sentezi.....	47
3.1.7. (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-fenilpent-1-en-3-on (165)’in sentezi.....	49
3.1.8. (E)-1,5-bis(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (39)’un sentezi	50
3.1.9. (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-(4-metoksifenil)pent-1-en-3-on (166)’nın sentezi ...	52
3.1.10. (E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (167)’nin sentezi	53
3.1.11. (E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (168)’in sentezi	55
3.1.12. (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (169)’un sentezi	57
3.1.13. 1,5-diaril-1-penten-3-on Bileşiklerinin Sentezlerinin ve NMR Spektrumlarının Genel Değerlendirilmesi.....	58
3.2. 1,5-diaril-2-penten-1-on Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi	66
3.2.1. (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol (181)’in sentezi	68
3.2.2. 3-Fenilpropan-1-ol (182)’nin sentezi	69
3.2.3. 3-Fenilpropanal (183)’ün sentezi	70
3.2.4. 2-Bromo-1-feniletan-1-on (185)’in sentezi	71
3.2.5. (2-Okso-2-feniletıl) trifenilfosfonyum bromür (186)’nın sentezi	72
3.2.6. Fosforan 187 ’nin sentezi	72
3.2.7. (E)-1,5-difenilpent-2-en-1-on (25)’in sentezi.....	73
3.2.8. (E)-3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (189)’un sentezi	74
3.2.9. 3-(4-Metoksi)propan-1-ol (190)’in sentezi	75
3.10. 3-(4-metoksifenil)propanal (191)’in sentezi	76
3.11. (E)-5-(4-metoksifenil)-1-fenilpent-2-en-1-on (170)’in sentezi	77
3.12. (E)-4-(3-hidroksi-1-en-1-il)-2-metoksifenol (193)’ün sentezi.....	79
3.13. 4-(3-Hidroksipropil)-2-metoksifenol (194)’ün sentezi	80

3.14. (E)-Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (197)’nin sentezi.....	81
3.15. Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)propanoat (198)’in sentezi	82
3.16. Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanoat (199)’un sentezi	83
3.17. (E)-Metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (202)’nin sentezi.....	85
3.18. Metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (203)’ün sentezi	86
3.19. Metil 3-(4-(<i>tert</i> -bütil difenilsililoksi)fenil)propanoat (204)’ün sentezi.....	87
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	89
4.1. Saflaştırma.....	89
4.2. Kromotografik Ayrımlar	89
4.2.1. Kolon kromatografisi	89
4.3. Spektrumlar	89
4.3.1. ¹ H-NMR spektrumları	89
4.3.2. ¹³ C-NMR spektrumları	89
4.3.3. IR spektrumu	90
4.3.4. Kütle ve Elementel analiz.....	90
4.4. Genel Reaksiyon Yöntemi.....	90
4.5. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları	90
4.6. Deneysel Kısım	90
4.6.1. 1,5-diaril-1-penten-3-on Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi ((<i>E</i>)-1,5- difenilpent-1-en-3-on (159)’un sentezi).....	90
4.6.2. (<i>E</i>)-1-(4-hidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (160)’nın sentezi.....	92
4.6.3. (<i>E</i>)-1-(4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (161)’in sentezi	93
4.6.4. (<i>E</i>)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (162)’nin sentezi	94
4.6.5. (<i>E</i>)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (163)’ün sentezi	96
4.6.6. (<i>E</i>)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (164)’ün sentezi.....	97
4.6.7. (<i>E</i>)-5-(4-hidroksifenil)-1-fenilpent-1-en-3-on (165)’in sentezi.....	98
4.6.8. (<i>E</i>)-1,5-bis(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (39)’un sentezi	99
4.6.9. (<i>E</i>)-5-(4-hidroksifenil)-1-(4-metoksifenil)pent-1-en-3-on (166)’nın sentezi .	101
4.6.10. (<i>E</i>)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (167)’nin sentezi	102
4.6.11. (<i>E</i>)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (168)’in sentezi	103

4.6.12. (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (169)’un sentezi	105
4.6.13. (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol (181)’in sentezi	106
4.6.14. 3-Fenilpropan-1-ol (182)’nin sentezi	107
4.6.15. 3-Fenilpropanal (183)’ün sentezi	108
4.6.16. 2-Bromo-1-feniletan-1-on (185)’in sentezi	109
4.6.17. (2-Okso-2-feniletıl) trifenilfosfonyum bromür (186)’nın sentezi	110
4.6.18. Fosforan 187 ’nin sentezi	110
4.6.19. 1,5-diarıl-2-penten-1-on Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi ((E)-1,5-difenilpent-2-en-1-on (25)’in sentezi)	111
4.6.20. (E)-3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (189)’un sentezi	112
4.6.21. 3-(4-metoksi)propan-1-ol (190)’ın sentezi	113
4.6.22. 3-(4-metoksifenil)propanal (191)’in sentezi	114
4.6.23. (E)-5-(4-metoksifenil)-1-fenilpent-2-en-1-on (170)’in sentezi	115
4.6.24. (E)-4-(3-hidroksiprop-1-en-1-il)-2-metoksifenol (193)’ün sentezi.....	116
4.6.25. 4-(3-Hidroksipropil)-2-metoksifenol (194)’ün sentezi	117
4.6.26. (E)-Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (197)’nin sentezi.....	118
4.6.27. Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)propanoat (198)’in sentezi	119
4.6.28. Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanoat (199)’un sentezi.....	120
4.6.29. (E)-Metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (202)’nin sentezi.....	121
4.6.30. Metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (203)’ün sentezi	122
4.6.31. Metil 3-(4-(<i>tert</i> -bütil difenilsililoksi)fenil)propanoat (204)’ün sentezi.....	123
4.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	124
4.7.1. 39, 159-169 bileşiklerinin sitotoksosite test sistemi.....	124
4.7.2. 39, 159-169 bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları.....	125
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	127
KAYNAKLAR	130
EKLER.....	137
EK 1.....	137
ÖZGEÇMİŞ	227

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AcOH	Asetik asit
B ₂ O ₃	Borik oksit
Bs	Geniş singlet
CD ₃ COCD ₃	Aseton-d ₆ (Dötero aseton)
CD ₃ OD	Dötero metanol
CDCl ₃	Dötero kloroform
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
DIBAL-H	Diizobütil alüminyum hidrür
DIC	N,N'-Diizopropilkarbodiimid
dm	Dubletin multipli
DMAP	N,N-Dimetil-4-aminopiridin
DMF	N,N-Dimetil formamit
dt	Dubletin tripleti
Et ₂ O	Dietil eter
Et ₃ SiH	Trietil silil hidrür
EtOAc	Etil asetat
FG	Fonksiyonel Grup
FRAP	Demir İndirgeyici Antioksidan
EtOH	Etanol
G.S.K.	Geri soğutucu altında kaynatma
IC ₅₀	%50 inhibisyon için gerekli derişim
İTK	İnce tabaka kromatografisi
<i>J</i>	Jiromanyetik etkileşim sabiti
m	Multipli
MeOH	MeOH
MOMCl	Metoksimetil klorür
p	pentet

PCC	Piridinyum klorokromat
PPh ₃	Trifenilfosfin
PTSA	<i>p</i> -Toluen sülfonik asit
s	Singlet
t	Triplet
TBDPSCl	<i>tert</i> -Bütildifenil silil klorür
THF	Tetrahidrofur
tm	Tripletin multipleti
TMSCl	Trimetil silil klorür

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Kurkumin (1)'in yapısı	1
Şekil 1.2. Diarilheptanoidlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması	2
Şekil 1.3. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlere ait bazı örnekler	3
Şekil 1.4. Fenolik lineer diarilheptanoidlere ait bazı örnekler	4
Şekil 1.5. Makrosiklik biarilheptanoidlere ait bazı örnekler	4
Şekil 1.6. Makrosiklik diaril eter heptanoidlere ait bazı örnekler	5
Şekil 1.7. C ₇ zinciri halkalaşmış olan diarilheptanoidlere ait bazı örnekler	5
Şekil 1.8. Kurkumin (1)'in keto-enol formu	6
Şekil 1.9. Hirsutenon (17)'nin yapısı	7
Şekil 1.10. Alnuston (5)'in yapısı	8
Şekil 1.11. (E)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (18)'in yapısı	9
Şekil 1.12. (E)-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)hept-4-en-3-on (6)'nin yapısı	9
Şekil 1.13. Sitotoksik aktivite gösteren 19 ve 20 bileşiklerinin yapısı	10
Şekil 1.14. Doğadan izole edilen diarilpentanoid bileşikleri	11
Şekil 1.15. Daphneolon (+)-(21)'in yapısı	13
Şekil 1.16. Wu ve grubu tarafından izolasyonu gerçekleştirilen (+)-21, (+)-31 ve (+)-32 bileşiklerinin yapısı	14
Şekil 1.17. İzolasyonu gerçekleştirilen (+)-21 ve 30 bileşiklerinin yapısı	14
Şekil 1.18. Huang ve grubu tarafından izolasyonu gerçekleştirilen (+)-21, 26, 29, 30 ve 38 bileşiklerinin yapısı	15
Şekil 1.19. İzolasyonu gerçekleştirilen (+)-21, 29 ve 30 bileşiklerinin yapısı	16
Şekil 1.20. İzolasyonu gerçekleştirilen 22, 23 ve 28 bileşiklerinin yapısı	16
Şekil 1.21. İzolasyonu gerçekleştirilen 24, 25, 26, (-)-33, (-)-34, (+)-34, (±)-35 ve (-)-erythro-40 bileşiklerinin yapısı	17
Şekil 1.22. İzolasyonu gerçekleştirilen 26 bileşiğinin yapısı	18
Şekil 1.23. İzolasyonu gerçekleştirilen 27 bileşiğinin yapısı	18
Şekil 1.24. İzolasyonu gerçekleştirilen 28 bileşiğinin yapısı	19
Şekil 1.25. İzolasyonu gerçekleştirilen 29, 30, (-)-36 ve (-)-37 bileşiklerinin yapısı	19
Şekil 1.26. İzolasyonu gerçekleştirilen 39 bileşiğinin yapısı	20

Şekil 1.27. İzolasyonu gerçekleştirilen (-)- <i>erythro</i> - 40 bileşiğinin yapısı	20
Şekil 1.28. Doğadan izole edilen diarilpentanoid bileşiklerinin yapıları, izolasyonları ve biyolojik aktiviteleri	21
Şekil 2.1. Lee ve arkadaşları tarafından sentezlenen A , B ve C yapısındaki diarilpentanoid bileşikleri	27
Şekil 2.2. Jantan ve arkadaşları tarafından sentezlenen A , B ve C yapısındaki diarilpentanoid bileşikleri	28
Şekil 2.3. Dai ve arkadaşları tarafından sentezlenen 92 bileşiğinin yapısı	29
Şekil 2.4. Sanabria-Rios ve arkadaşları tarafından sentezlenen D , E yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentez tasarımı	29
Şekil 2.5. Alves ve arkadaşları tarafından anti-leishmania aktiviteleri incelenen F yapısındaki diarilpentanoid bileşikleri	31
Şekil 2.6. Leong ve arkadaşları tarafından sentezlenen G yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentez tasarımı	32
Şekil 2.7. Roman ve arkadaşları tarafından sentezlenen H yapısındaki diarilpentanoid bileşikleri	33
Şekil 2.8. Molaverdi ve arkadaşları tarafından sentezlenen I ve İ yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentez tasarımı	34
Şekil 2.9. A Farmakofor grubu ve B farmakofor grubunun yapısı	35
Şekil 2.10. Tez kapsamında sentezi hedeflenen A farmakofor grubuna sahip bileşikler	36
Şekil 3.1. A farmakofor grubuna sahip bileşiklerin sentez stratejisi	38
Şekil 3.2. Itokawa ve arkadaşları tarafından sentezlenen O yapısındaki bileşiklerin sentez tasarımı	39
Şekil 3.3. Seçen ve grubu tarafından sentezlenen P yapısındaki bileşiklerin sentez tasarımı	39
Şekil 3.4. (<i>E</i>)-1,5-difenilpent-1-en-3-on (159)’un sentezi	39
Şekil 3.5. (<i>E</i>)-1-(4-hidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (160)’nın sentezi	41
Şekil 3.6. (<i>E</i>)-1-(4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (161)’in sentezi	42
Şekil 3.7. (<i>E</i>)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (162)’nin sentezi... 44	
Şekil 3.8. (<i>E</i>)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (163)’ün sentezi.... 45	
Şekil 3.9. (<i>E</i>)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (164)’ün sentezi..... 47	

Şekil 3.10. (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-fenilpent-1-en-3-on (165)'in sentezi.....	49
Şekil 3.11. (E)-1,5-bis(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (39)'un sentezi	50
Şekil 3.12. (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-(4-metoksifenil)pent-1-en-3-on (166)'nın sentezi.....	52
Şekil 3.13. (E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (167)'nin sentezi.....	53
Şekil 3.14. (E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (168)'in sentezi.....	55
Şekil 3.15. (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (169)'un sentezi.....	57
Şekil 3.16. B farmakofor grubuna sahip bileşiklerin sentez stratejisi	67
Şekil 3.17. (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol (181)'in sentezi	68
Şekil 3.18. 3-Fenilpropan-1-ol (182)'nin sentezi.....	69
Şekil 3.19. 3-Fenilpropanal (183)'ün sentezi.....	70
Şekil 3.20. 2-Bromo-1-feniletan-1-on (185)'in sentezi	71
Şekil 3.21. (2-Okso-2-feniletal) trifenilfosforyum bromür (186)'nın sentezi.....	72
Şekil 3.22. Fosforan 187'nin sentezi	72
Şekil 3.23. (E)-1,5-difenilpent-2-en-1-on (25)'in sentezi.....	73
Şekil 3.24. (E)-3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (189)'un sentezi	74
Şekil 3.25. 3-(4-Metoksi)propan-1-ol (190)'in sentezi.....	75
Şekil 3.26. 3-(4-metoksifenil)propanal (191)'in sentezi.....	76
Şekil 3.27. (E)-5-(4-metoksifenil)-1-fenilpent-2-en-1-on (170)'in sentezi	77
Şekil 3.28. (E)-4-(3-hidroksi-1-prop-1-en-1-il)-2-metoksifenol (193)'ün sentezi	79
Şekil 3.29. 4-(3-Hidroksi-1-propil)-2-metoksifenol (194)'ün sentezi.....	80
Şekil 3.30. (E)-Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (197)'nin sentezi.....	81
Şekil 3.31. Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)propanoat (198)'in sentezi.....	82
Şekil 3.32. Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanoat (199)'un sentezi	83
Şekil 3.33. (E)-Metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (202)'nin sentezi	85
Şekil 3.34. Metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (203)'ün sentezi.....	86
Şekil 3.35. Metil 3-(4-(tert-bütill difenilsililoksi)fenil)propanoat (204)'ün sentezi.....	87
Şekil 5.1. Sentezi hedeflenen 1,5-diaril-1-penten-3-on yapıları bileşikler	127
Şekil 5.2. 183 ve 191 nolu bileşiklerin eldesi	128

Şekil 5.3. Fosforan 187 'nin eldesi	128
Şekil 5.4. Sentezi hedeflenen 1,5-diaril-2-penten-1-on yapılı bileşikler	129



ÇİZELGELER DİZİNİ

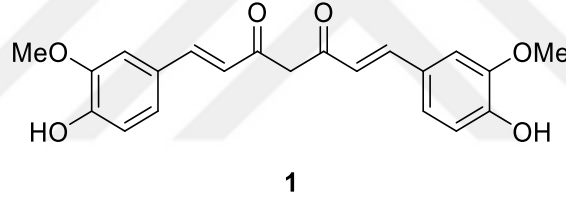
Çizelge 3.1. 39, 159-169 bileşiklerinin tepkime verimleri	59
Çizelge 3.2. 39, 159-169 bileşiklerinin ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (δ)	61
Çizelge 3.3. 39, 159-169 bileşiklerinin ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (δ)	64
Çizelge 4.1. Diarilpentanoid 39, 159-169 bileşiklerinin insan kanser hücreleri ve sağlıklı hücre üzerinde olan sitotoksik etkileri	126



1. GİRİŞ

1.1. Diarilheptanoidler

Diarilheptanoidler, iki aromatik halkanın birbirine yedili karbon zinciri ile bağlandığı bileşikler olup, doğal bitki metabolitlerinin bir türünü oluştururlar. Ar-C₇-Ar yapısına sahip bu bileşiklerin doğada yüzlerce farklı örnekleri bulunmaktadır (Claeson *et al.* 1994; Claeson *et al.* 2002). Bilinen diarilheptanoid yapıları ilk doğal ürün fenolik bir bileşik olan kurkumin (**1**)'dir. İlk kez 1815 yılında Vogel ve Pelletier tarafından *Curcuma longa*'dan (Zingiberaceae) izole edilmiştir (Claeson *et al.* 1994). Şekil 1.1'de kurkumin (**1**)'in açık yapısı görülmektedir.

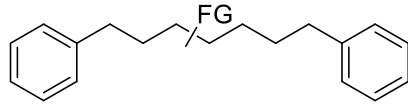


Şekil 1.1. Kurkumin (**1**)'in yapısı

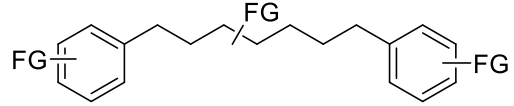
Diarilheptanoidler, Aceraceae, Betulaceae, Zingiberaceae, Leguminosae, Juglandaceae ve Myricaceae gibi bitki familyalarından izole edilirler (Zhu *et al.* 2009). Bu bitki familyalarından Zingiberaceae'nin *Curcuma*, *Zingiber* ve *Alpinia* cinslerinin Betulaceae'nin *Alnus* cinsinin Myricaceae'nin ise *Myrica* cinsinin çok sayıda sekonder metabolit olan diarilheptanoid bileşikleri içerdiği bilinmektedir (Lv and She 2012). Diarilheptanoid bileşiği içeren bu bitki familyaları biyolojik aktivite gösterdiklerinden dolayı geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılırlar. Zingiberaceae familyası ise üzerinde yoğun araştırmaların en fazla yapıldığı bitkiler arasında bulunmaktadır.

Diarilheptanoidler C₇ alkan zincirinin yapısına bağlı olarak lineer ya da siklik formlarda bulunabilirler. Kimyasal yapılarına göre ise; fenolik olmayan lineer diarilheptanoidler, fenolik lineer diarilheptanoidler, makrosiklik diarilheptanoidler, makrosiklik diaril eter

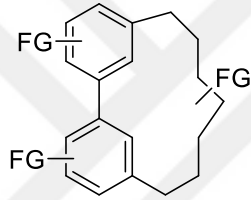
heptanoidler ve C_7 zinciri halkalaşmış diarilheptanoidler olarak sınıflandırılırlar (Claeson *et al.* 2002). Ayrıca son yıllarda Ar- C_7 -Ar zinciri içeren kompleks yapıli bileşikler de izole edilmiştir (Rüedi and Juch 1999). Şekil 1.2’de diailrilheptanoidlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması görölmektedir.



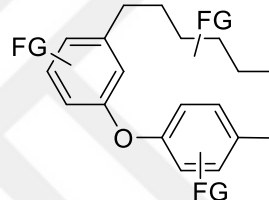
Fenolik olmayan lineer diailrilheptanoid



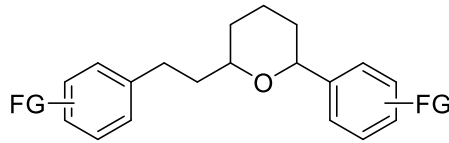
Fenolik lineer diailrilheptanoid



Makrosiklik diailrilheptanoid



Makrosiklik diailril eter heptanoid



C_7 zinciri halkalaşmış diailrilheptanoid

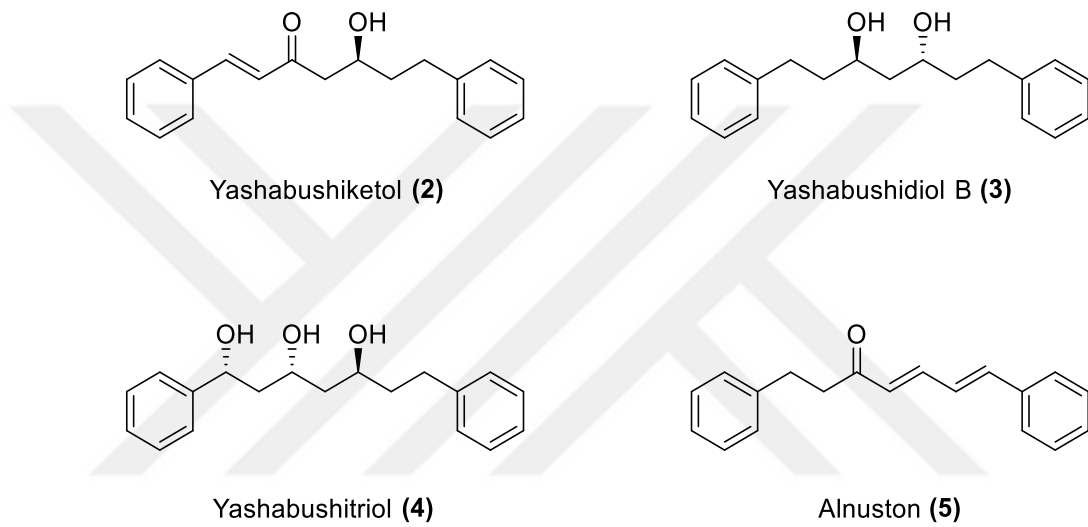
FG: Fonksiyonel Grup

Şekil 1.2. Diailrilheptanoidlerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

1.1.1. Fenolik olmayan lineer diailrilheptanoidler

Fenolik olmayan lineer diailrilheptanoidler, iki aromatik halkanın düz bir C_7 zinciriyle bağlandığı ve aromatik fenil halkalarında herhangi bir sübstitüentin bulunmadığı diailrilheptanoid sınıfıdır. Bu sınıfı oluşturan diailrilheptanoidlerin tümünde C_7 zincirinin 3 konumunda oksijen fonksiyonel grubu vardır. Ayrıca bazı fenolik olmayan lineer diailrilheptanoidlerin C_7 zincirinin 1 ve/veya 5 konumlarında da hidroksi, metoksi veya

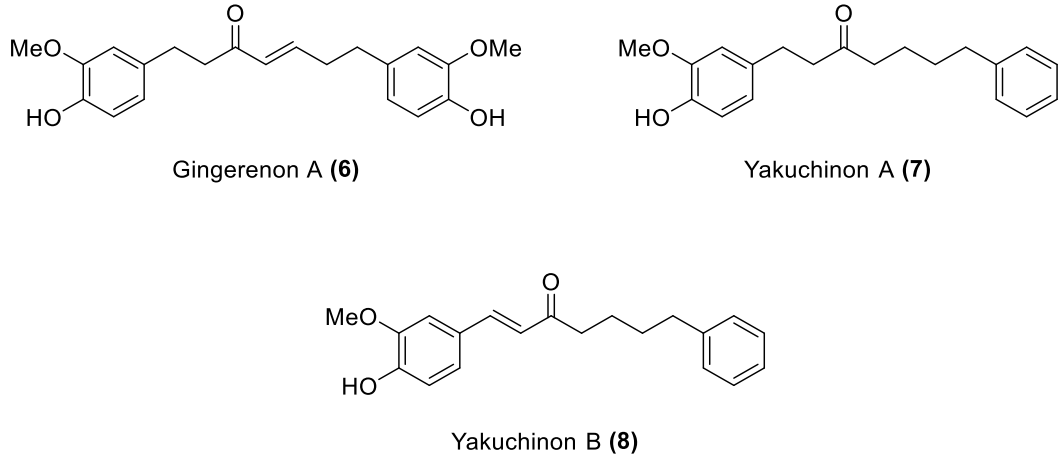
karbonil fonksiyonel grupları bulunabilir. C₇ zincirinin tamamı hidrokarbonlardan oluşabildiği gibi bazıları çift bağ da içerebilir. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlerin ilk örneği olan yashabushiketol **(2)** bileşiği 1969 yılında Asakawa ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir. Bu sınıfı oluşturan diarilheptanoidler Zingiberaceae ve Betulaceae familyalarından izole edilmişlerdir (Cleaseon *et al.* 1994). Şekil 1.3'te fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlere ait bazı örnekler görülmektedir.



Şekil 1.3. Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlere ait bazı örnekler

1.1.2. Fenolik lineer diarilheptanoidler

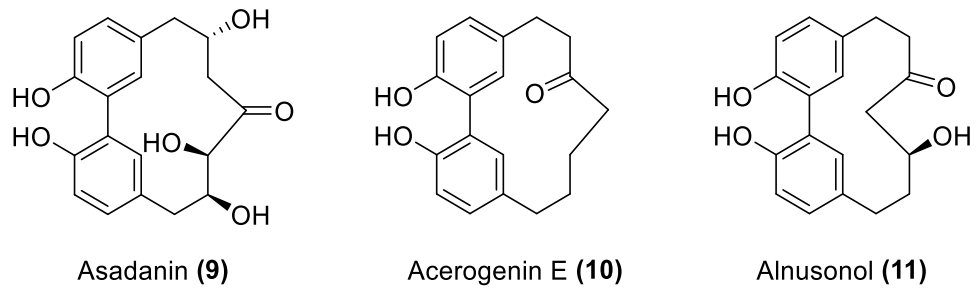
Fenolik olmayan lineer diarilheptanoidlerden farklı olarak aromatik halkalarından en az birinde *para* ve/veya *meta* pozisyonlarında -OH veya -OMe fonksiyonel gruplarının bulunduğu diarilheptanoid sınıfıdır. Kurkumin **(1)** fenolik lineer diarilheptanoidlerin bilinen ilk örneğidir. Bu sınıfı oluşturan diarilheptanoidler Zingiberaceae, Betulaceae, Fabaceae, Rhoipteleaceae, Pinaceae ve Aceraceae familyalarından izole edilmişlerdir (Cleaseon *et al.* 2002). Şekil 1.4'te fenolik lineer diarilheptanoidlerin bazı örnekleri görülmektedir.



Şekil 1.4. Fenolik lineer diarilheptanoidlere ait bazı örnekler

1.1.3. Makrosiklik biarilheptanoidler

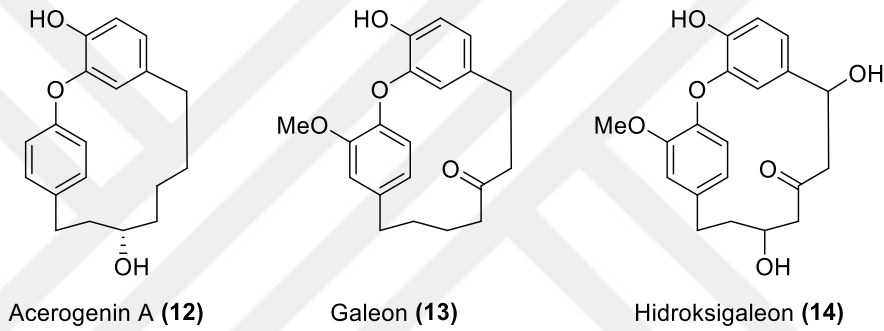
Makrosiklik biarilheptanoidler iki aromatik halkanın birbirine *meta/meta* köprüsüyle yedili karbon zinciriyle bağlandığı diarilheptanoid sınıfıdır. Bu sınıfın bilinen ilk örneği olan asadanin (**9**) bileşiği 1965 yılında Yasue tarafından izole edilmiştir. Bu sınıfı oluşturan diarilheptanoidler Aceraceae, Betulaceae, Myricaceae, Zingiberaceae ve Rhoipteleaceae familyalarından izole edilmişlerdir (Cleason *et al.* 2002). Şekil 1.5'te makrosiklik biarilheptanoidlere ait bazı örnekleri görülmektedir.



Şekil 1.5. Makrosiklik biarilheptanoidlere ait bazı örnekler

1.1.4. Makrosiklik diaril eter heptanoidler

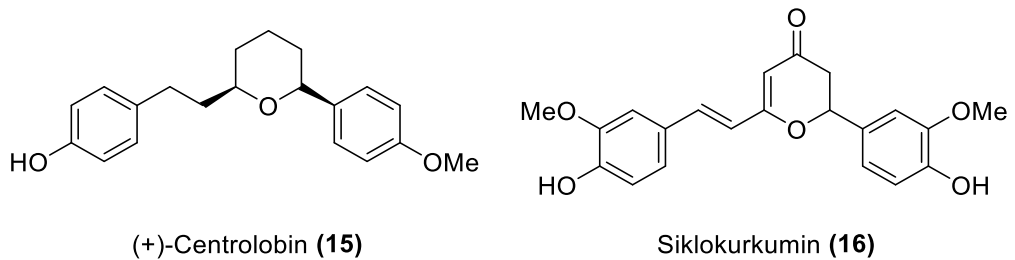
Makrosiklik diaril eter heptanoidler iki aromatik halkanın birbirine *meta/para* köprüsüyle yedili karbon zinciriyle bağlandığı diarilheptanoid sınıfıdır. Bu sınıfın bilinen ilk örnekleri acerogenin A (**12**), galeon (**13**) ve hidroksi galeon (**14**)'tür. Bu sınıfı oluşturan diarilheptanoidler Aceraceae, Betulaceae, Burseraceae, Myricaceae ve Juglandaceae familyalarından izole edilmişlerdir (Cleason *et al.* 2002). Şekil 1.6'da makrosiklik diaril eter heptanoidlere ait bazı örnekler görülmektedir.



Şekil 1.6. Makrosiklik diaril eter heptanoidlere ait bazı örnekler

1.1.5. C₇ zinciri halkalaşmış diarilheptanoidler

C₇ zinciri halkalaşmış olan diarilheptanoidlerin bilinen ilk örneği (+)-centrolobin (**15**) bileşiği 1964 yılında Galeffi ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir (Cleason *et al.* 1994). Sıra dışı diarilheptanoidler olarak da bilinen bu sınıf Fabaceae, Rhoipteleaceae ve Zingiberaceae familyalarından izole edilmişlerdir (Cleason *et al.* 2002). Şekil 1.7'de C₇ zinciri halkalaşmış diarilheptanoidlere ait bazı örnekler görülmektedir.



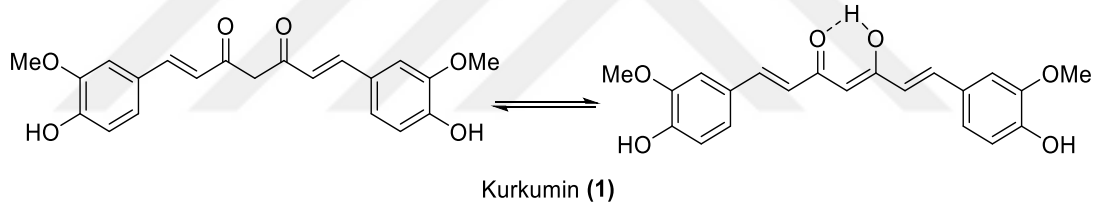
Şekil 1.7. C₇ zinciri halkalaşmış olan diarilheptanoidlere ait bazı örnekler

1.2. Diarilheptanoidlerin Biyolojik Aktiviteleri

Diarilheptanoidler; antienflamatuar, antikanser, antibakteriyel, antifungal, antiviral, anti-HIV, antioksidan, antihepatotoksik gibi çok çeşitli biyolojik aktivite göstermektedirler.

1.2.1. Kurkumin ve biyolojik aktiviteleri

Kurkumin (**1**) gıda renklendirici ve baharat olarak kullanılan zerdeçaldan izole edilen sarı renkli bir bileşiktir. Kurkumin (**1**) keto-enol formuna sahiptir. Keto formu; asit ve nötral çözeltilerde, enol formu; alkali çözeltilerde baskındır (Trujillo *et al.* 2014). Şekil 1.8’de kurkumin (**1**)’in keto-enol formu görülmektedir.



Şekil 1.8. Kurkumin (**1**)’in keto-enol formu

Kurkumin (**1**) ve türevleri antibakteriyel, antifungal, antiviral, anti-HIV, antioksidan, anti-Parkinson, anti-Alzheimer, antikanser gibi çok çeşitli farmakolojik aktivite gösterirler (Ahmad *et al.* 2014).

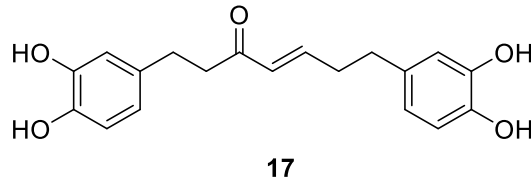
Anand ve arkadaşları tarafından kurkumin (**1**)’in lösemi-lenfoma, gastrointestinal, genitoüriner, meme, yumurtalık, baş-boyun, akciğer, melanoma ve nörolojik kanserlerde etkili olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (Anand *et al.* 2008).

Grinberg ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada kurkumin (**1**)’in antioksidan etkileri insan kırmızı kan hücreleri ve membranlarında ölçülerek oksidatif hasarı engelleyici etkisi bildirilmiştir (Grinberg *et al.* 1996).

Basile ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir klinik çalışmada ise kurkumin (**1**)'in kanser önleyici, antioksidan ve antitümör aktiviteleri tespit edilmiştir (Basile *et al.* 2009).

1.2.2. Hirsutenon ve biyolojik aktiviteleri

Alnus türlerinin kabuğu; iltihaplanma, deri hastalıkları, ishal ve ateşi de içeren patolojik durumların çoğunun tedavisi için geleneksel tıpta uzun süre kullanılmıştır (Kang *et al.* 2015). Hirsutenon (**17**)'nin ilk izolasyonu Terazawa ve arkadaşları tarafından *Alnus hirsuta*'dan (Betulaceae) gerçekleştirilmiştir (Terazawa *et al.* 1973). Ayrıca hirsutenon (**17**)'nin *Alnus japonica* (Kuroyanagi *et al.* 2005), *Alnus pendula* (Choi *et al.* 2012), *Alnus formosana* (Lai *et al.* 2012), *Alnus glutinosa* (Sati *et al.* 2011), *Alnus acuminata* (Aguilar *et al.* 2011), *Alnus firma* (Lee *et al.* 2010) ve *Alnus nepalensis*'den (Phan *et al.* 2010) de izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Şekil 1.9'da hirsutenon (**17**)'nin açık yapısı görülmektedir.



Şekil 1.9. Hirsutenon (**17**)'nin yapısı

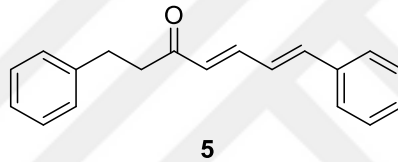
Hirsutenon (**17**) antioksidan (Tung *et al.* 2014), anti-inflamatuar (Lee *et al.* 2010) ve antikanser (Leon-Gonzalez *et al.* 2014) gibi önemli biyolojik aktivite sergiler.

Martin-Cordero ve arkadaşları tarafından *Viscum cruciatum*'dan izole edilen hirsutenon (**17**)'nin UACC-62 (melanoma), TK-10 (böbrek) ve MCF-7 (meme) kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktive gösterdiği rapor edilmiştir (Martin-Cordero *et al.* 2001).

Leon-Gonzalez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise *Alnus glutinosa* yapraklarından izole edilen hirsutenon (**17**)'nin HT-29 (kolon kanseri) hücrelerine karşı sitotoksik aktive gösterdiği bildirilmiştir (Leon-Gonzalez *et al.* 2014).

1.2.3. Alnuston ve biyolojik aktiviteleri

Alnuston (**5**)'in ilk izolasyonu Suga ve arkadaşları tarafından *Alnus pendula*'dan gerçekleştirilmiştir (Suga *et al.* 1972). Fenolik olmayan diarilheptanoid sınıfına giren bu bileşiğin *Alpinia katsumadai*, *Curcuma xanthorrhiza*'dan da izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Şekil 1.10'da alnuston (**5**)'in açık yapısı görülmektedir.



Şekil 1.10. Alnuston (**5**)'in yapısı

Alnuston (**5**) anti-inflamatuar (Claeson *et al.* 1993; Claeson *et al.* 1996), antihepatotoksik (Hikino *et al.* 1985), antiemetik (Yang *et al.* 2002), antibakteriyel (Huang *et al.* 2006) aktivite gibi özellikler gösterir.

Claeson ve arkadaşları *Curcuma xanthoriza*'dan izole ettikleri alnuston (**5**)'in anti-inflamatuar aktivitesini bildirilmişlerdir (Claeson *et al.* 1993).

Grienke ve grubu 2010 yılında yaptıkları çalışmada alnuston (**5**)'in nöraminidaz inhibe edici aktivite gösterdiği ve bu bileşiğin bir antiviral ajan olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Grienke *et al.* 2010).

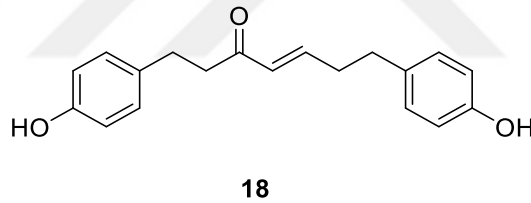
Li ve arkadaşları *Alpinia katsumadai*'den izole ettikleri bileşikler arasında alnuston (**5**)'in Bel-7402'ye (insan hepatoselüler karsinoma hücreleri) ve LO-2'ye (insan normal

karaciğer hücrelerine) karşı belirgin antitümör aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir (Li *et al.* 2010).

1.2.4. 1,7-diaril-4-hepten-3-on yapıları ve biyolojik aktiviteleri

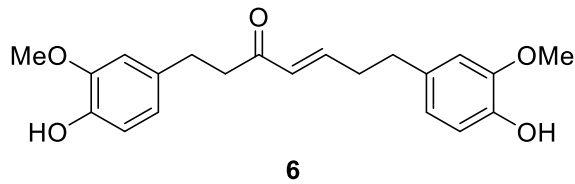
Farklı yapıdaki diarilheptanoidlerin biyolojik aktivitelerini bildiren çalışmalar literatürde mevcuttur.

Mshvildadzade ve arkadaşları tarafından Betula'nın farklı türlerinden izole edilen on farklı bileşiğin A-549 (akciğer) ve DLD-1 (kalın bağırsak) kanser hücre hatlarına karşı aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşikler arasında (*E*)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (**18**)'in A-549 ve DLD-1 hücre hatlarına karşı kanser ilacı 5-florourasil düzeyinde sitotoksik aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir (Şekil 1.11) (Mshvildadzade *et al.* 2007).



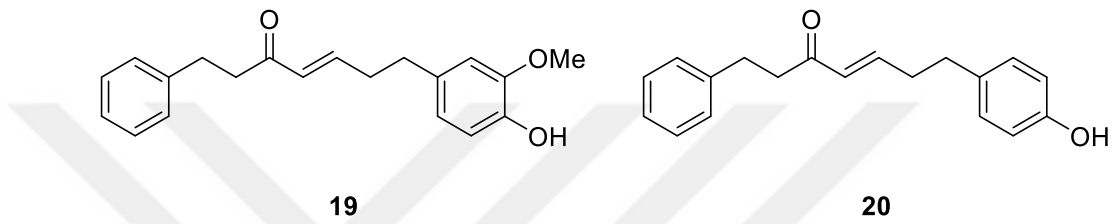
Şekil 1.11. (*E*)-1,7-bis(4-hidroksifenil)hept-4-en-3-on (**18**)'in yapısı

Ning ve grubu tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada ise on doğal ürün diarilheptanoid bileşiğinin sitotoksik aktivitesini HeLa hücre hatları ve MNK-45 hücre hatlarına karşı incelemişler, bu bileşikler içerisinde ise en yüksek aktiviteyi doğal ürün olan gingerenon A (**6**) bileşiğinin gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 1.12) (Ning *et al.* 2012).



Şekil 1.12. (*E*)-1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)hept-4-en-3-on (**6**)'nın yapısı

Sun ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada *Alpinia officinarum*'un rizomlarından on yedi diarilheptanoid bileşiğini izole etmişler ve bu bileşikler için standart olarak *cis*-Platin kullanılarak sitotoksik aktivitelerini IMR-32 insan sinir tümör hücrelerine karşı incelemişlerdir. Bu bileşikler içerisinde ise en yüksek aktiviteyi 1,7-diaril-4-hepten-3-on yapılı bileşik **19** gösterirken ve bileşik **20**'nin de orta düzeyde sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir (Şekil 1.13) (Sun *et al.* 2008).



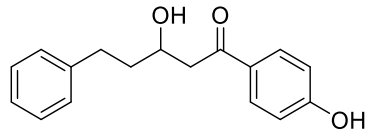
Şekil 1.13. Sitotoksik aktivite gösteren **19** ve **20** bileşiklerinin yapısı

1.3. Diarilpentanoidler

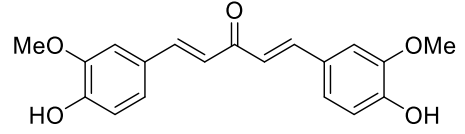
Diarilpentanoidler, 1 ve 5 numaralı karbonlarında aril grupları içeren Ar-C₅-Ar yapısındaki bileşikler olup, doğal ürünlerin son yıllarda keşfedilen yeni bir grubunu oluşturmaktadırlar. Diarilheptanoidlerin iki karbon eksik analogları olan bu bileşiklerin C5 zinciri üzerinde karbonil, hidroksil grupları ve alken ikili bağları bulunmaktadır.

Diarilpentanoidler, Thymelaeaceae, Zingiberaceae, Dioscoreaceae, Euphorbiaceae, Orchidaceae, Annonaceae, Solanaceae ve Rutaceae olmak üzere sekiz farklı bitki familyasında bulunmaktadır.

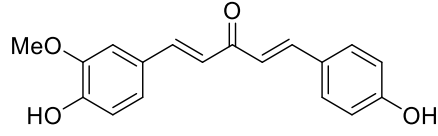
Günümüze kadar doğadan farklı yapılarda yirmi diarilpentanoid bileşiği izole edilmiş (Şekil 1.14), yapıları aydınlatılmış ve bazılarının biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır (Celebioglu *et al.* 2017). Ayrıca 100'ün üstünde doğal olmayan diarilpentanoid bileşiğinin sentezi yapılmış ve bileşiklerin antitümör, antienflamatuar, antioksidan, sitotoksik, antifedant gibi biyoaktivite özellikleri rapor edilmiştir.



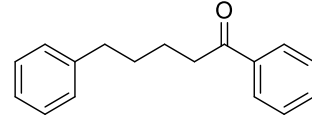
Daphneol ((+)-21)



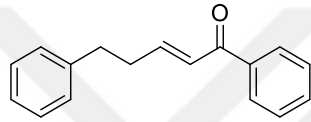
22



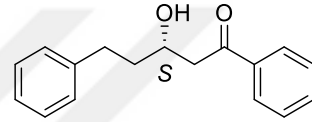
23



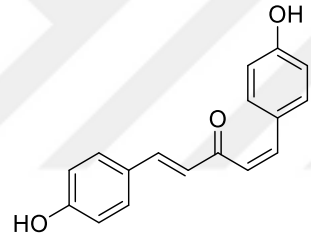
24



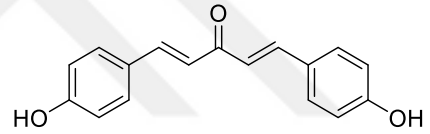
25



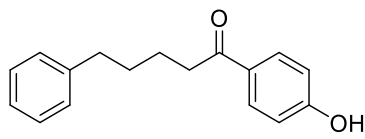
26



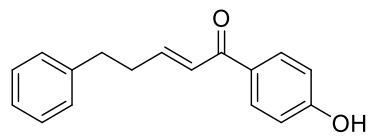
Kinsenon (27)



28

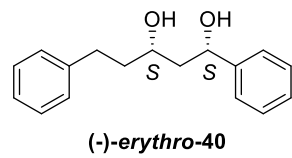
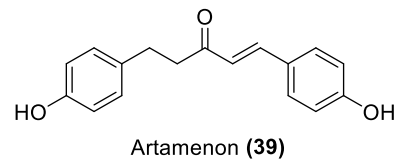
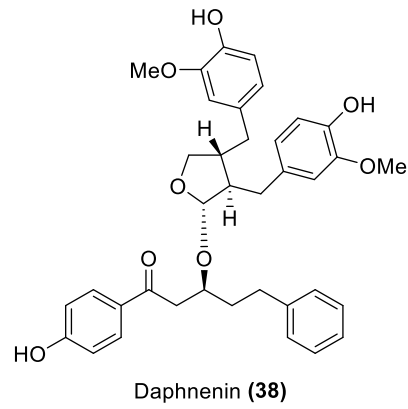
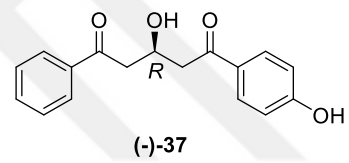
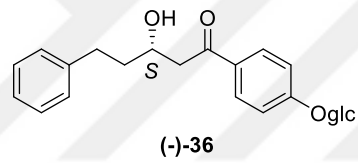
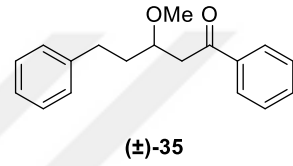
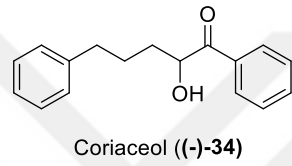
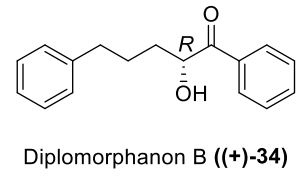
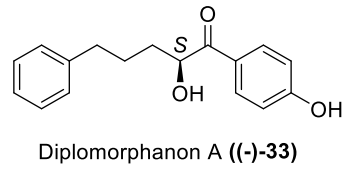
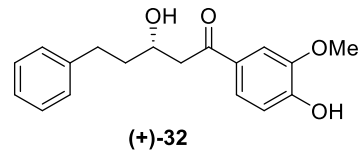
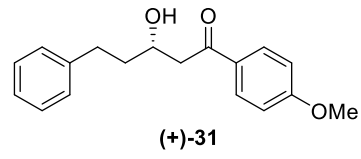


Daphneon veya Daphnolon (29)



Daphnenon (30)

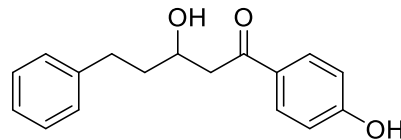
Şekil 1.14. Doğadan izole edilen diarilpentanoid bileşikleri



Şekil 1.14. (devam) Doğadan izole edilen diarilpentanoid bileşikleri

1.3.1. Doğadan İzole Edilen Diarilpentanoid Bileşikleri ve Biyolojik Aktiviteleri

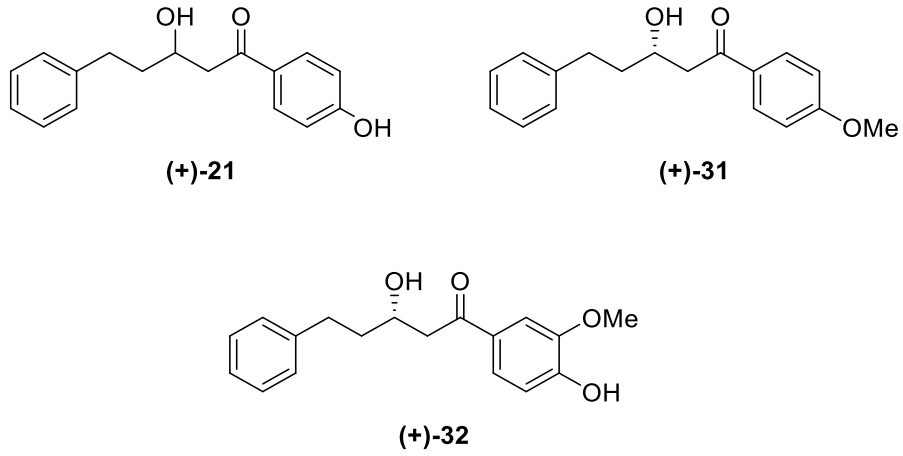
Daphneolon (+)-(21) Ar-C₅-Ar iskeletine sahip en yaygın bulunan doğal diarilpentanoid olup Kogiso ve arkadaşları tarafından 1974 yılında ilk kez *Daphne odora*'nın (Thymelaeaceae) köklerinden izole edilmiştir. Araştırmacılar (+)-(21)'in yapısını ¹H-NMR, UV, MS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatarak çevirme açısını $[\alpha]_D^{23} = +10^\circ$ (c 1.1, MeOH) olarak bildirmişlerdir (Kogiso *et al.* 1974). Bu bileşik Lin-gen ve arkadaşları tarafından *Daphne tangutica*'nın köklerinden de izole edilmiş ve çevirme açısının $[\alpha]_D^{23} = +9^\circ$ (c 1.01, MeOH) olduğunu bildirmişlerdir (Lin-gen *et al.* 1982). Kreher ve arkadaşları *Daphne mezereum*'un kabukları üzerine yaptıkları çalışmada HPLC metoduyla bitkinin bileşenlerini tayin etmişler ve bitkinin bileşenleri arasında daphneolon (+)-(21)'in de bulunduğunu tespit etmişlerdir (Kreher *et al.* 1990). Zhang ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada *Daphne odora* var. *atrocaulis*'den daphneolon (+)-(21)'in de bulunduğu altı ürünü izole etmişler ve bu ürünlerin bu bitkiden ilk defa izole edildiğini yayınlamışlardır (Zhang *et al.* 2005). Xu ve arkadaşları tarafından ise *Daphne pedunculata* bitkisinden daphneolon (+)-(21)'in de bulunduğu sekiz ürün izole edilmiştir (Şekil 1.15) (Xu *et al.* 2008).



Daphneolon (+)-(21)

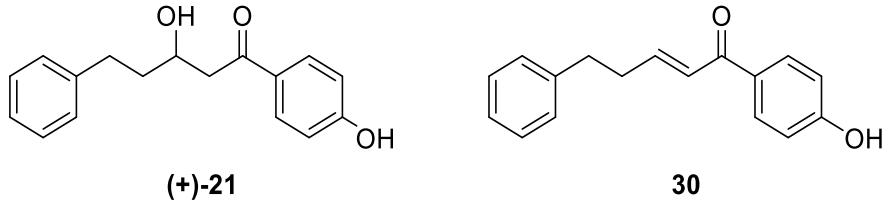
Şekil 1.15. Daphneolon (+)-(21)'in yapısı

Wu ve grubu *Daphne giraldii*'nin doku kültür hücrelerinden daha önce izolasyonu gerçekleştirilen (+)-21 bileşiği ile (+)-31 ($[\alpha]_D^{20} = +6.1^\circ$, c 0.12, MeOH), (+)-32 ($[\alpha]_D^{20} = +12.2^\circ$, c 0.13, MeOH) bileşiklerini ilk defa izole etmişler ve yapılarını spektroskopik yöntemlerle aydınlatmışlardır (Şekil 1.16) (Wu *et al.* 2009).



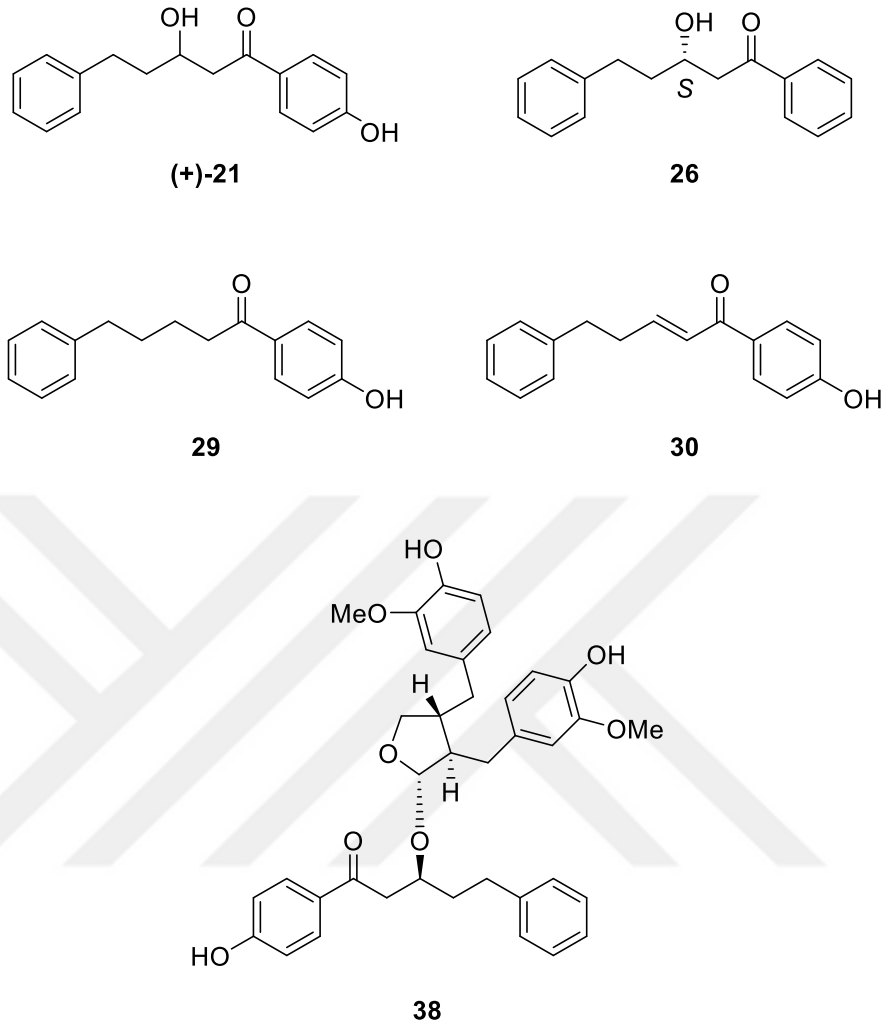
Şekil 1.16. Wu ve grubu tarafından izolasyonu gerçekleştirilen (+)-**21**, (+)-**31** ve (+)-**32** bileşiklerinin yapısı

Chen ve arkadaşları *Daphne bholua*'nın yaprakları üzerine yaptıkları fitokimyasal araştırmada aralarında (+)-**21** ve **30** bileşiklerinin bulunduğu sekiz bileşiği, Hu ve arkadaşları ise *Daphne retusa*'nın kabuk ve köklerinden (+)-**21** bileşiğini izole etmişlerdir (Şekil 1.17) (Chen *et al.* 2009; Hu *et al.* 2011).



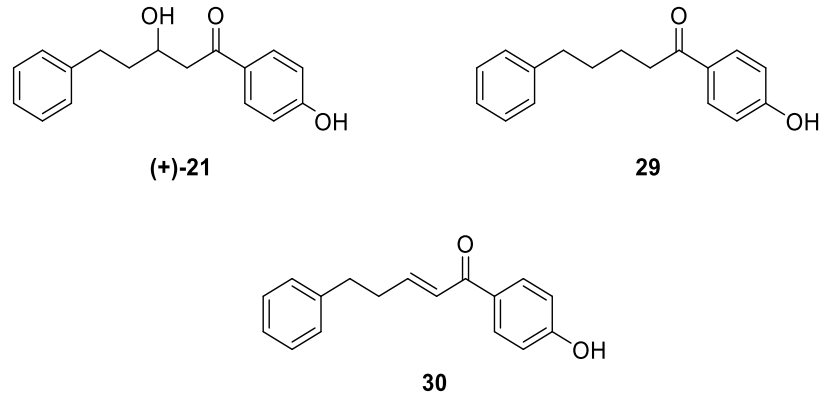
Şekil 1.17. İzolasyonu gerçekleştirilen (+)-**21** ve **30** bileşiklerinin yapısı

Huang ve grubu tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada *Daphne acutiloba*'dan (S,+)-**21** ($[\alpha]_D^{25} = +4.7^\circ$, c 1.23, MeOH), **26**, **29**, **30** bileşikleri ile ilk izolasyonunu gerçekleştirdikleri "daphnenin" olarak adlandırdıkları **38** bileşiği izole edilmiştir. Araştırmacılar (+)-**21**, **29** ve **38** bileşiklerinin anti-HIV aktivitelerini incelemişler ve bu bileşikler içerisinde **38**'in en yüksek anti-HIV aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir (Şekil 1.18) (Huang *et al.* 2012).



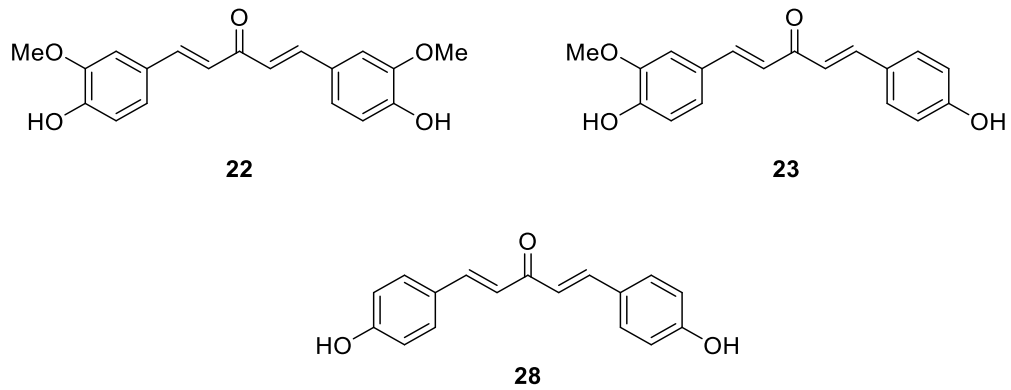
Şekil 1.18. Huang ve grubu tarafından izolasyonu gerçekleştirilen (+)-21, 26, 29, 30 ve 38 bileşiklerinin yapısı

(+)-21 ve 29 bileşikleri Kabbaj ve arkadaşları tarafından *Thymelaea lythroides*'in EtOAc ekstraktlarından izole edilmiştir (Kabbaj *et al.* 2013). Chen ve arkadaşları *Daphne genkwa*'nın çiçek tomurcuklarından aralarında daphneolon (+)-21 ve daphnenon (30)'un da bulunduğu yirmi üç bileşiği izole etmişlerdir (Chen *et al.* 2013). Zhuo ve arkadaşları, *Daphne acutiloba*'dan izole ettikleri (+)-21 ve 29 bileşiklerinin de aralarında bulunduğu dört doğal ürünün nematisidal aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Şekil 1.19) (Zhuo *et al.* 2015).



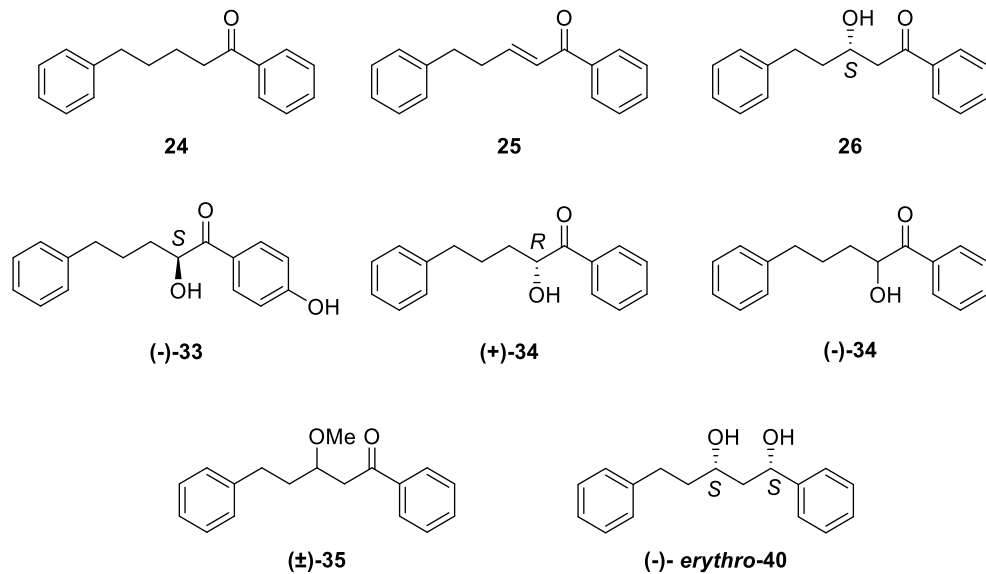
Şekil 1.19. İzolasyonu gerçekleştirilen (+)-21, 29 ve 30 bileşiklerinin yapısı

Doğal ürün 22 ve 23 bileşikleri Masuda ve arkadaşları tarafından *Curcuma domestica*'nın metanol ekstraktlarından izole edilmiştir. Araştırmacılar bileşiklerin güçlü antioksidan aktive ile anti-inflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Masuda *et al.* 1993). Xiao ve arkadaşları ise aynı bileşikler *Curcuma longa*'nın rizomundan izole etmişlerdir (Xiao *et al.* 2011). Ayrıca Li ve arkadaşları da 23 bileşiğini *Curcuma longa*'nın rizomundan izole etmişlerdir (Li *et al.* 2009). Wang ve grubu *Curcuma longa*'nın kök yumrularından diarilpentanoidler 22 ve 28 bileşiklerini izole etmişlerdir (Wang *et al.* 2008). 23 bileşiği Woo ve arkadaşları tarafından *Dioscorea nipponica*'nın (Dioscoreaceae) rizomlarından da izole edilmiş ve bileşiğin anti-nöroinflamatuvar etkisi bildirilmiştir (Woo *et al.* 2013). Park ve arkadaşları *Curcuma xanthorrhiza*'nın rizomlarından 22 ve 23 bileşiğini izole etmişler ve 22 bileşiğinin nitrik oksit üretimini inhibe edici aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 1.20) (Park *et al.* 2014).



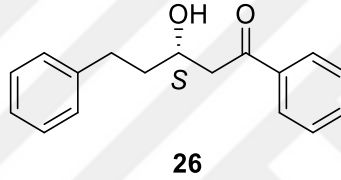
Şekil 1.20. İzolasyonu gerçekleştirilen 22, 23 ve 28 bileşiklerinin yapısı

Ping ve arkadaşları doğal ürünler **24** ve **25**'i *Stellera chamaejasme*'nin köklerinden izole etmişler ve bu iki bileşiğin temas etkisi ile iyi düzeyde anti-fedant etkiye sahip olduklarını göstermişlerdir (Ping *et al.* 2001). Feng ve arkadaşları aynı bitkinin toprak altı gövdesinden içlerinde **24** ve **25** bileşiklerinin de bulunduğu dört bileşiği izole etmişlerdir (Feng *et al.* 2001). Hou ve arkadaşları da *Stellera chamaejasme*'nin köklerinden **24** ve **25** bileşiklerini izole etmişler ve bu bileşiklerin afisit aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Hou *et al.* 2002). Devkota ve arkadaşları *Diplomorpha canescens*'den bileşik (-)-**33**'ün ($[\alpha]_D^{20} = -31.4^\circ$, c 0.74, CHCl_3) ilk izolasyonunu bildirmişler ayrıca *Diplomorpha ganpi*'den daha önce bilinen **24**, **25**, **26** ve (+)-**34** ($[\alpha]_D^{20} = +30.1^\circ$ (c 0.41, CHCl_3)) bileşiği ile ($\pm$)-**35** bileşiğini ilk defa izole etmişlerdir (Devkota *et al.* 2012). Ingert ve arkadaşları tarafından da **24**, **26** ve (-)-**34** bileşikleri *Wikstroemia coriacea*'nın gövde kabuğundan izole edilmiştir ve (-)-**34** bileşiğini "coriaceol" olarak adlandırmışlardır. Araştırma grubu (-)-**34**'ün bozunması nedeniyle C-2'nin stereokimyasını belirleyemediklerini bildirmişlerdir (Ingert *et al.* 2013). Ancak özgül çevirme açısının $[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$ (c 0.02, CHCl_3) olması coriaceol bileşiğinin (+)-**34**'ün enantiyomeri olabileceği kanaatini güçlendirmektedir. Devkota ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada *Diplomorpha sikokiana*'nın köklerinden **24**, **25**, **26** ve (-)-**erythro-40** bileşiklerini izole etmişlerdir (Şekil 1.21) (Devkota *et al.* 2016).



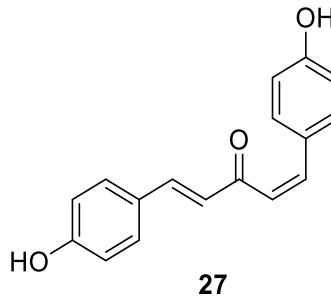
Şekil 1.21. İzolasyonu gerçekleştirilen **24**, **25**, **26**, (-)-**33**, (-)-**34**, (+)-**34**, ($\pm$)-**35** ve (-)-**erythro-40** bileşiklerinin yapısı

Xu ve arkadaşları **26** ($[\alpha]_D^{18} = +4^\circ$ (c 0.275, MeOH), (S) bileşiğini *Stellera chamaejasme*'nin köklerinden izole etmişler ve bu bileşiğin immünomodülatör ve antitümör aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Xu *et al.* 2001). Liu ve arkadaşları **26** bileşiğini aynı bitkiden izole ederek bu bileşiğin *Peries rapae*'ye karşı toksik aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Liu *et al.* 2008). Chen ve arkadaşları da **26** bileşiğini *Stellera chamaejasme*'nin köklerinden izole etmişlerdir (Chen *et al.* 2015). Yang ve arkadaşları ise *Euphorbia altotibetica*'dan (Euphorbiaceae) aralarında **26** bileşiğinin de bulunduğu yedi bileşiğin izolasyonunu gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.22) (Yang *et al.* 2012).



Şekil 1.22. İzolasyonu gerçekleştirilen **26** bileşiğinin yapısı

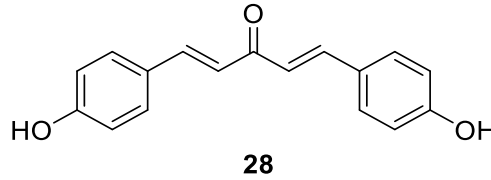
Wang ve grubu 2002 yılında yaptıkları çalışmada *Anoectochilus formosanus*'dan (Orchidaceae) "kinsenon" olarak adlandırdıkları **27** bileşiğini izole etmişler ve bu bileşiğin çok güçlü antioksidan aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. **27** bileşiğinde alken çift bağlarından birisinin *cis* diğerinin *trans* yapıda olması ve yapının $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ile doğrulanmasından dolayı konfigürasyonu (E, Z) olarak vermişlerdir (Şekil 1.23) (Wang *et al.* 2002).



Şekil 1.23. İzolasyonu gerçekleştirilen **27** bileşiğinin yapısı

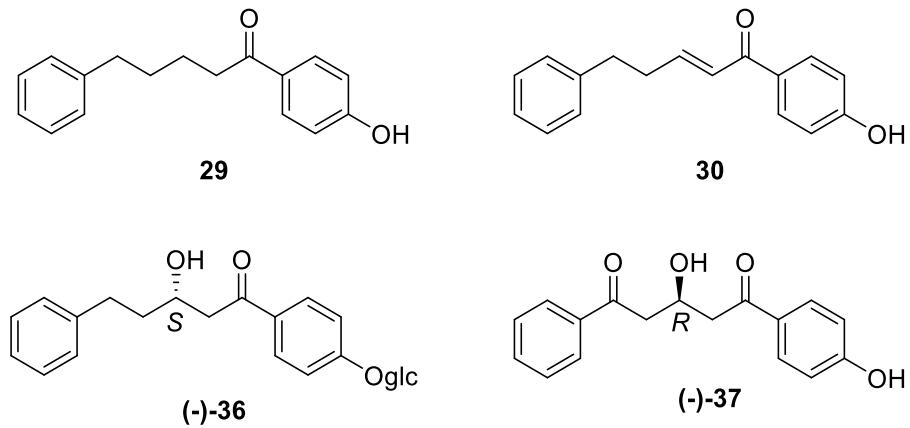
27 bileşiğinin diastereomeri olan ve yapısı (E, E) olan **28** bileşiğinin izolasyonu Dao ve

arkadaşları tarafından *Curcuma longa*'dan yapılmıştır. Bileşiğin influenza A'ya karşı antiviral aktivitesini bildirmişlerdir (Şekil 1.24) (Dao *et al.* 2012).



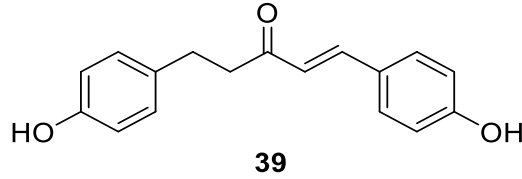
Şekil 1.24. İzolasyonu gerçekleştirilen **28** bileşiğinin yapısı

Doğal ürünler **29** ve **30** *Daphe odora* var. *marginata*'dan Zhang ve arkadaşları tarafından izole edilmiştir. Bu grubun yaptıkları biyolojik araştırmalarda **30** bileşiğinin K562, A549, MCF-7, LOVO ve HepG2'ye (insan tümör hücre hatları) karşı sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Zhang *et al.* 2006). Doğal ürün **29**'un izolasyonu Sun ve arkadaşları tarafından *Daphne giraldii*'nin kök kabuğundan da gerçekleştirilmiştir (Sun *et al.* 2006). Zhang ve arkadaşları **29** bileşiğine "daphneon" ismini verirken, Sun ve arkadaşları bu bileşiği "daphnolon" olarak adlandırmışlardır. *Daphne giraldii*'nin yaprak ve köklerinden izolasyonunu yapan Wang ve grubu ise **29** ve **30** bileşiklerinin yanısıra **36** $[\alpha]_D^{16} = -51.4^\circ$ (c 0.40, MeOH) (*S*) ve **37** $[\alpha]_D^{16} = -26.8^\circ$ (c 0.05, MeOH) (*R*) bileşiklerini de aynı bitkiden izole etmişler ve bu dört bileşiğin insan melanoma A375-S2'ye (tümör hücrelerine) karşı sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 1.25) (Wang *et al.* 2012).



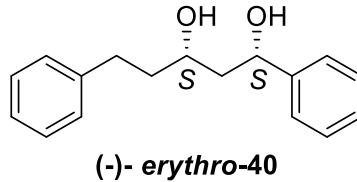
Şekil 1.25. İzolasyonu gerçekleştirilen **29**, **30**, **(-)-36** ve **(-)-37** bileşiklerinin yapısı

Nyandoro ve arkadaşları tarafından **39** bileşiği *Artabotrys modestus* ssp *macranthus*'un (Annonaceae) kök ile kök kabuklarından izole edilmiş ve "artamenon" olarak adlandırılmıştır (Nyandoro *et al.* 2013). Aynı bileşik Kai ve arkadaşları tarafından da *Lycium barbarum*'un meyvelerinden izole edilmiştir (Şekil 1.26) (Kai *et al.* 2014).



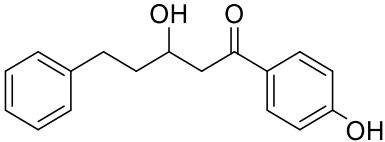
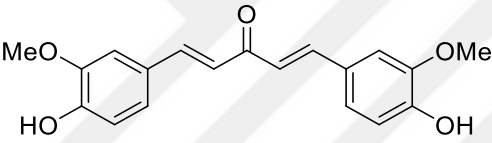
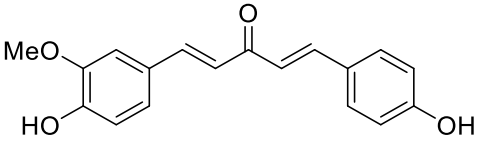
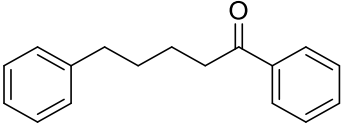
Şekil 1.26. İzolasyonu gerçekleştirilen **39** bileşiğinin yapısı

Breen ve arkadaşları tarafından 1962 yılında yapılan çalışmada (-)-*erythro-20* ($[\alpha]_D = -19.2$ (c 0.52, MeOH) bileşiği *Flindersia laevis* carpa'dan (Rutaceae) izole edilmiştir. Bu bileşik 1987 yılında Niwa ve grubu tarafından da *Wikstroemia sikokiana*'dan da izole edilerek mutlak konfigürasyonu **1(S)** ve **3(S)** olarak bildirilmiştir (Şekil 1.27).

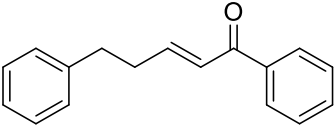
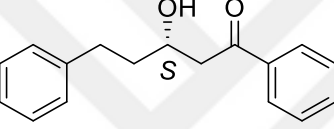
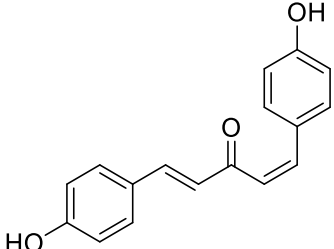
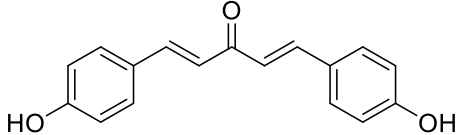


Şekil 1.27. İzolasyonu gerçekleştirilen (-)-*erythro-40* bileşiğinin yapısı

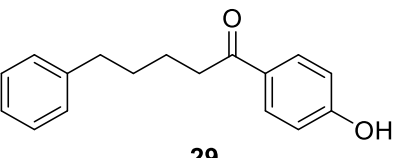
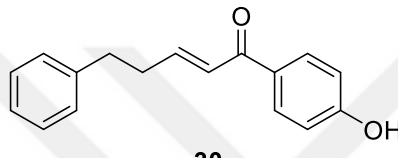
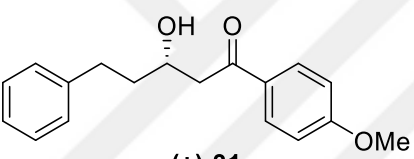
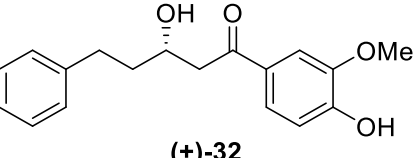
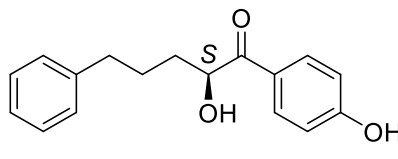
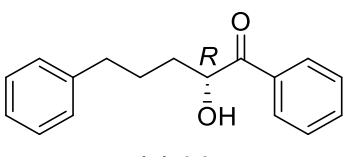
Şekil 1.28'de doğadan izole edilen diarilpentanoid bileşikler, bu bileşiklerin hangi bitki türlerinden izolasyonun gerçekleştiği, biyolojik aktiviteleri ve hangi yıllarda izole edildikleri görülmektedir.

DOĞAL ÜRÜN	KAYNAK	BİYOAKTİVİTE	REF.YILI
 (+)-21	<i>Daphne odora</i>		1974
	<i>Daphne tangutica</i>		1982
	<i>Daphne mezereum</i>		1990
	<i>Daphne odora</i> var. <i>atrocaulis</i>		2005
	<i>Daphne pedunculata</i>		2008
	<i>Daphne giraldii</i>		2009
	<i>Daphne bholua</i>		2009
	<i>Daphne retusa</i>		2011
	<i>Daphne acutiloba</i>		2012
	<i>Tyhmelaia lythroides</i>		2013
	<i>Daphne genkwa</i>		2013
 22	<i>Curcuma domestica</i>	Antioksidan, anti-inflamatuvar	1993
	<i>Curcuma longa</i>		2008
	<i>Curcuma longa</i>		2011
 23	<i>Curcuma domestica</i>	Antioksidan, anti-inflamatuvar	1993
	<i>Curcuma longa</i>		2009
	<i>Curcuma longa</i>		2011
	<i>Dioscorea nipponica</i>	Anti-nöroinflamatuvar	2013
	<i>Curcuma xanthorrhiza</i>		2014
 24	<i>Stellera chamaejasme</i>	Temas etkisi, anti-fedant etki	2001
	<i>Stellera chamaejasme</i>		2001
	<i>Stellera chamaejasme</i>	Afisit	2002
	<i>Diplomorpha ganpi</i>		2012
	<i>Wikstroemia coriacea</i>		2013

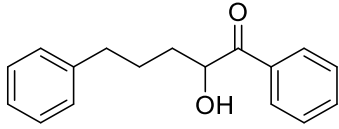
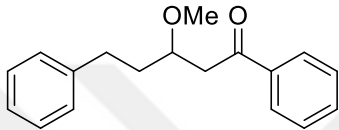
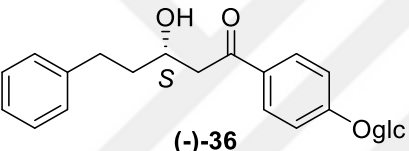
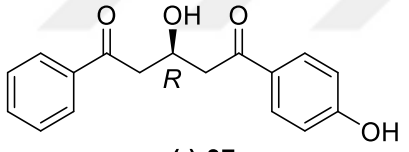
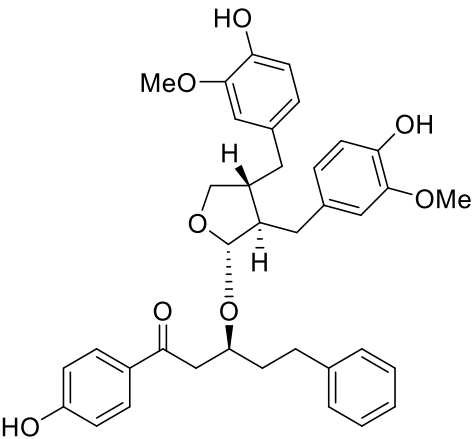
Şekil 1.28. Doğadan izole edilen diarilpentanoid bileşiklerinin yapıları, izolasyonları ve biyolojik aktiviteleri

DOĞAL ÜRÜN	KAYNAK	BİYOAKTİVİTE	REF.YILI
 25	<i>Stellera chamaejasme</i>	Temas etkisi, anti-fedant etki	2001
	<i>Stellera chamaejasme</i>		2001
	<i>Stellera chamaejasme</i>	Afisit	2002
	<i>Diplomorpha ganpi</i>		2012
 26	<i>Stellera chamaejasme</i>	İmmünomodülatör etki, antitümör	2001
	<i>Stellera chamaejasme</i>	Toksik aktivite	2008
	<i>Diplomorpha ganpi</i>		2012
	<i>Daphne acutiloba</i>		2012
	<i>Euphorbia altotibetica</i>		2012
	<i>Wikstroemia coriacea</i>		2013
	<i>Diplomorpha sikokiana</i>		2016
	<i>Stellera chamaejasme</i>		2015
 27	<i>Anoectochilus formosanus</i>	Antioksidan	2002
 28	<i>Curcuma longa</i>		2008
	<i>Curcuma longa</i>	Antiviral	2012

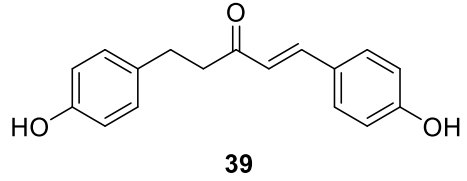
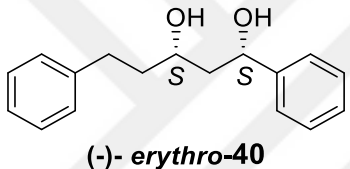
Şekil 1.28. (devam)

DOĞAL ÜRÜN	KAYNAK	BİYOAKTİVİTE	REF.YILI
 29	<i>Daphne odora</i> var. <i>marginata</i> <i>Daphne giraldii</i> <i>Daphne giraldii</i> <i>Daphne acutiloba</i> <i>Tyhmelaia lythroides</i>	Sitotoksisite	2006 2006 2012 2012 2013
 30	<i>Daphe odora</i> <i>Daphne bholua</i> <i>Daphne acutiloba</i> <i>Daphne giraldii</i>	Sitotoksisite Sitotoksisite	2006 2009 2012 2012
 (+)-31	<i>Daphne giraldii</i>		2009
 (+)-32	<i>Daphne giraldii</i>		2009
 (-)-33	<i>Diplomorpha canescens</i>		2012
 (+)-34	<i>Diplomorpha ganpi</i>		2012

Şekil 1.28. (devam)

DOĞAL ÜRÜN	KAYNAK	BİYOAKTİVİTE	REF.YILI
 (-)-34	<i>Wikstroemia coriacea</i>		2013
 (±)-35	<i>Diplomorpha ganpi</i>		2012
 (-)-36	<i>Daphne giraldii</i>	Sitotoksisite	2012
 (-)-37	<i>Daphne giraldii</i>	Sitotoksisite	2012
 38	<i>Daphne acutiloba</i>	Anti-HIV	2012

Şekil 1.28. (devam)

DOĞAL ÜRÜN	KAYNAK	BİYOAKTİVİTE	REF.YILI
 39	<i>A. modestus</i> Diels <i>ssp macranthus</i> <i>Lycium barbarum</i>		2013 2014
 (-)- erythro-40	<i>Flindersia laevicarpa</i> <i>Wikstroemia</i> <i>sikokiana</i> <i>Diplomorpha</i> <i>sikokiana</i>		1962 1987 2016

Şekil 1.28. (devam)

2. KAYNAK ÖZETLERİ

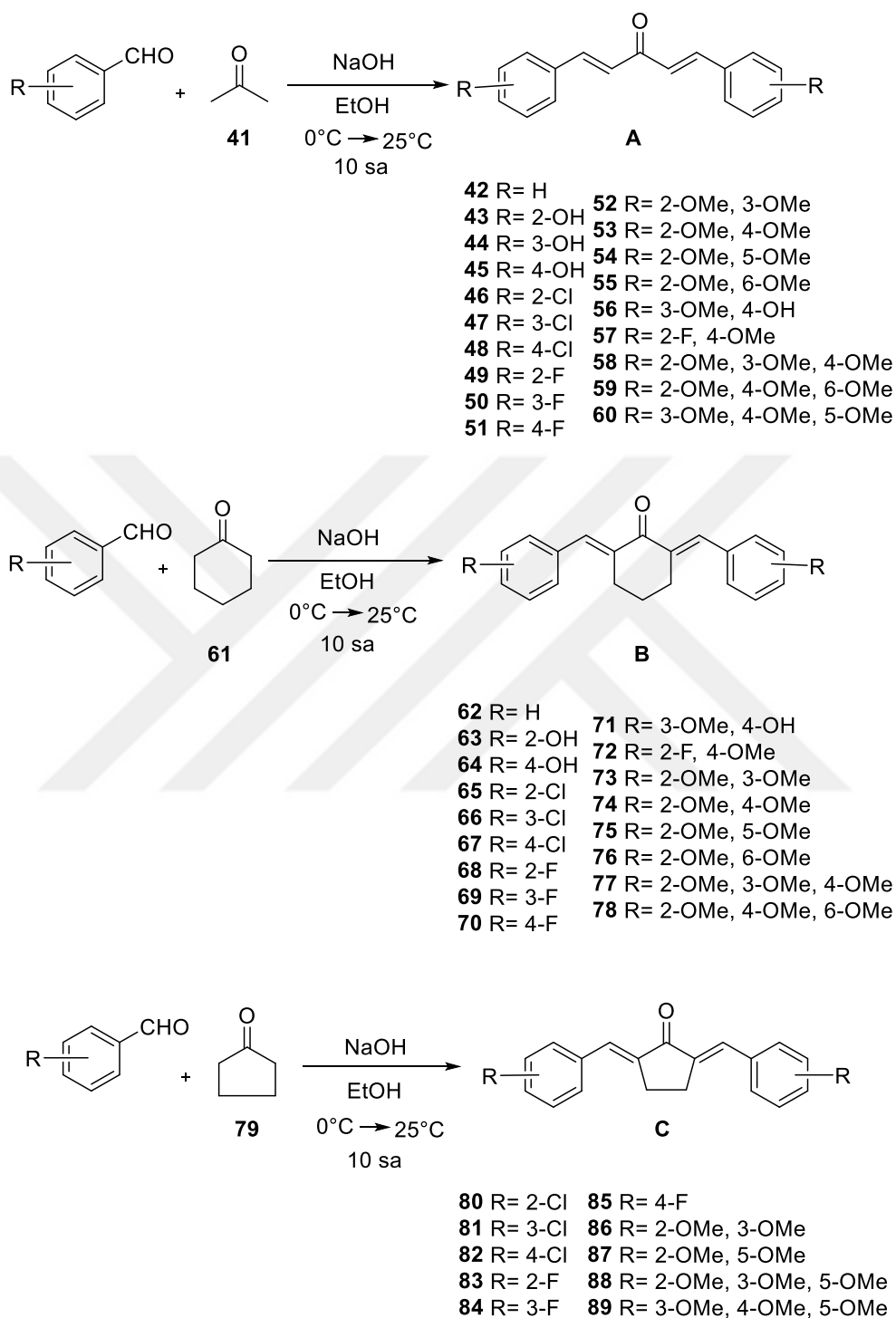
Bu bölümde doğal olmayan diarilpentanoidlerin genel sentez yöntemleri ve biyolojik aktiviteleri hakkında literatür bilgisi verilecektir.

2.1. Diarilpentanoid Bileşiklerinin Sentezi

Literatürde 100'ün üstünde diarilpentanoid bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiş olup bu bileşikler ketonların benzaldehitlerle Claisen-Schmidt kondenzasyonuna dayalı olarak sentezlenmişlerdir.

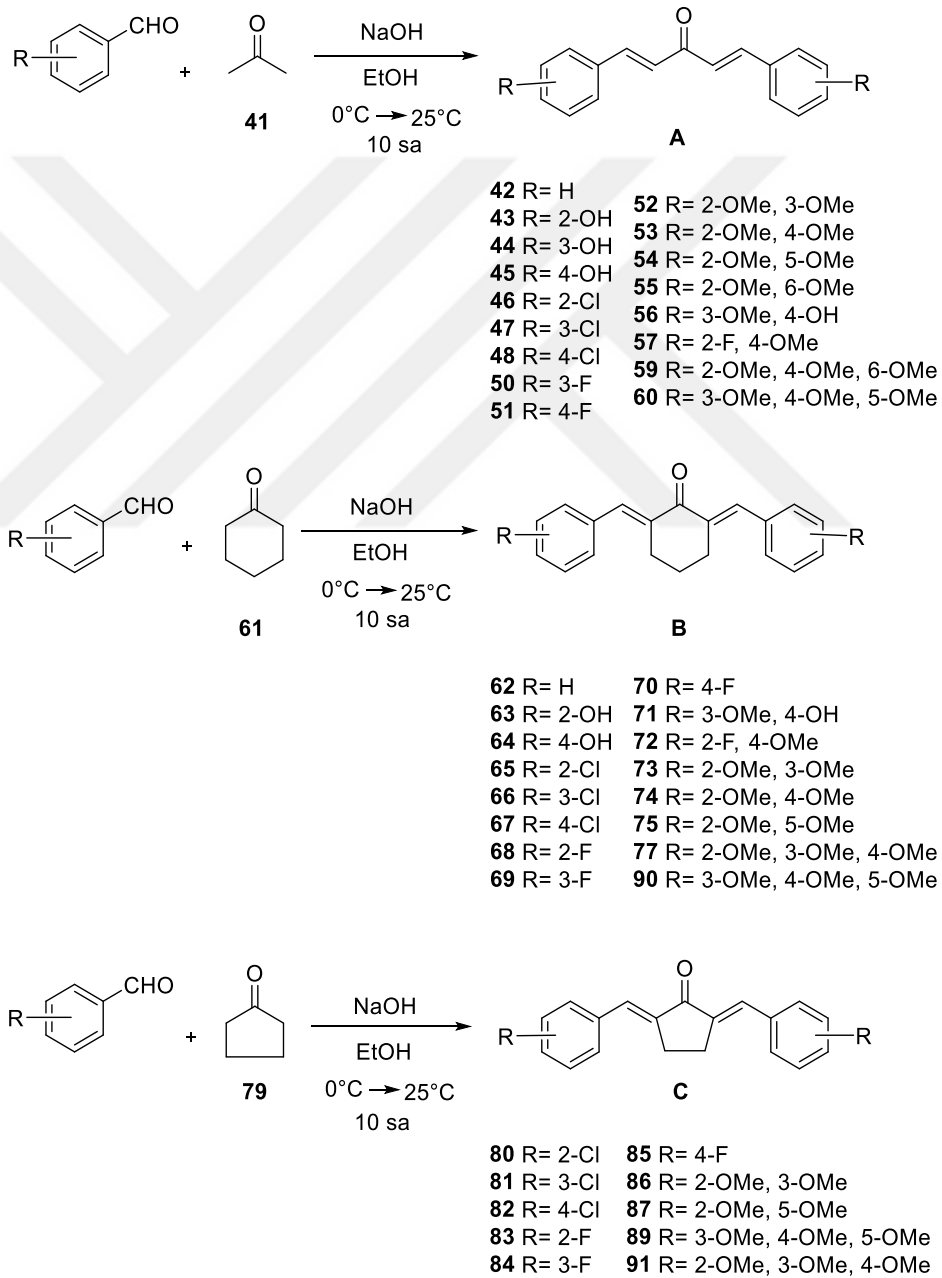
2.1.1. A, B ve C yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentezleri

Lee ve arkadaşları tarafından yapısal olarak kurkumine benzeyen **A**, **B** ve **C** yapısında kırk altı farklı diarilpentanoid bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.1). EtOH ve H₂O içerisinde NaOH katalizörlüğünde ayrı ayrı aseton (**41**), sikloheksanon (**61**) ve siklopentanon (**79**)'un benzaldehitlerle kondenzasyonu sonucu **A**, **B** ve **C** yapıları diarilpentanoidler elde edilmiştir. Araştırmacılar bu bileşiklerin antitirozinaz, antioksidan ve antienflamatuar etkilerini inceleyerek **43**, **54** ve **75** bileşiklerinin interferon-gamma/lipopolisakkarit-uyarılmış RAW 264.7 hücrelerinde güçlü NO inhibitör etkisi olduğunu bildirmişlerdir (Lee *et al.* 2009).



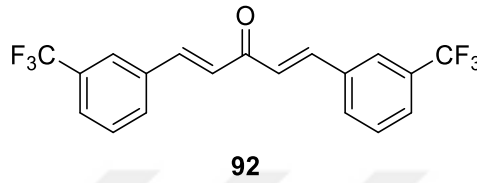
Şekil 2.1. Lee ve arkadaşları tarafından sentezlenen **A**, **B** ve **C** yapısındaki diarilpentanoid bileşikler

Jantan ve arkadaşları Şekil 2.1'deki diarilpentanoid serisini iki bileşik farklı olarak sentezlemişler ve *in vitro* koşullarda fagositlerin bu bileşikler üzerindeki kemilüminesans ve kemotaktik aktivitelerini inhibe edici etkisini inceleyerek **55**, **57**, **65**, **66** ve **90** bileşiklerinin polimorfonükleer nötrofillerin kemotaksi göçünde güçlü inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.2) (Jantan *et al.* 2011).



Şekil 2.2. Jantan ve arkadaşları tarafından sentezlenen **A**, **B** ve **C** yapısındaki diarilpentanoid bileşikleri

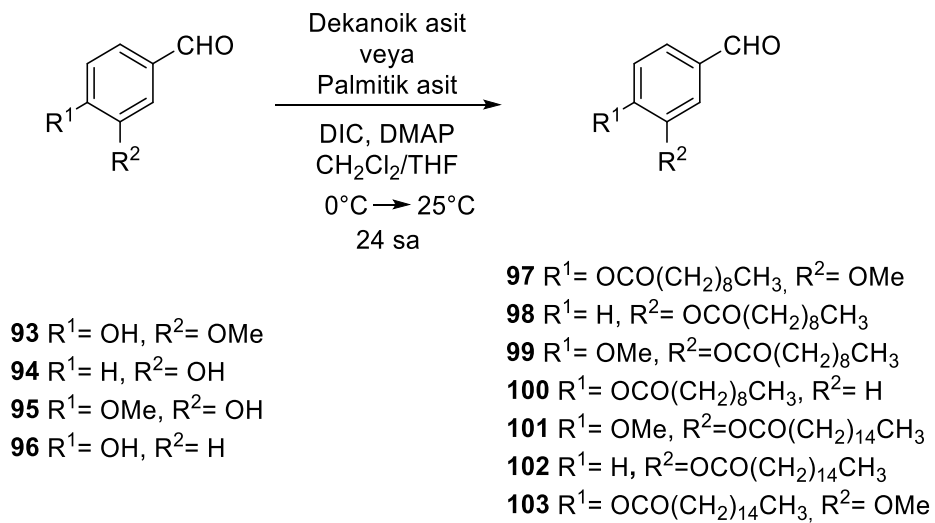
Dai ve arkadaşları, **A** yapısında bir seri diarilpentanoid bileşiğini sentezleyerek bu bileşiklerin A549 (insan akciğer kanser hücre hatlarına) karşı sitotoksik ve proapoptotik mekanizmalarını kimya ve biyolojik açıdan araştırmışlar ve **92** bileşiğinin sentezlenen diğer bileşiklere kıyasla önemli ölçüde sitotoksik ve proapoptotik aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.3) (Dai *et al.* 2015).



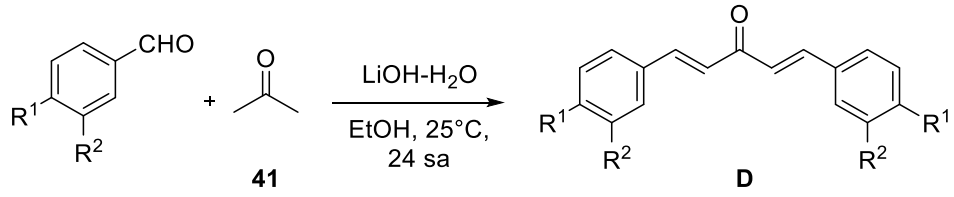
Şekil 2.3. Dai ve arkadaşları tarafından sentezlenen **92** bileşiğinin yapısı

2.1.2. D ve E yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentezleri

Sanabria-Rios ve arkadaşları benzaldehit türevlerinin aseton (**41**) ve sikloheksanon (**61**) ile kondenzasyonu sonucu **D** ve **E** yapısındaki on diarilpentanoid bileşiğini sentezleyerek serbest OH gruplarının esterleştirildiği türevlerine dönüştürmüşler ve dekanolik asit ile palmitik asit türevlerin CCL-229 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.4) (Sanabria-Rios *et al.* 2015).



Şekil 2.4. Sanabria-Rios ve arkadaşları tarafından sentezlenen **D**, **E** yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentez tasarımı



104 R¹ = OCO(CH₂)₈CH₃, R² = OMe

105 R¹ = H, R² = OCO(CH₂)₈CH₃

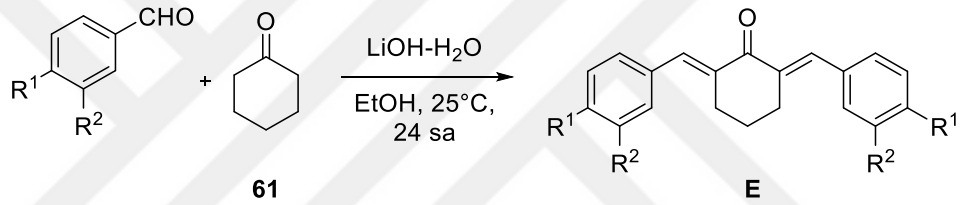
106 R¹ = OMe, R² = OCO(CH₂)₈CH₃

107 R¹ = OCO(CH₂)₈CH₃, R² = H

108 R¹ = OMe, R² = OCO(CH₂)₁₄CH₃

109 R¹ = H, R² = OCO(CH₂)₁₄CH₃

110 R¹ = OCO(CH₂)₁₄CH₃, R² = OMe



111 R¹ = OCO(CH₂)₁₄CH₃, R² = OMe

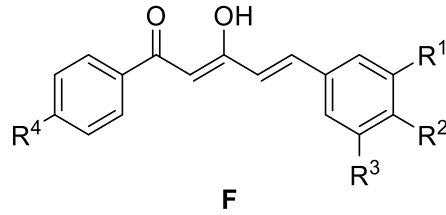
112 R¹ = OMe, R² = OCO(CH₂)₁₄CH₃

113 R¹ = H, R² = OCO(CH₂)₁₄CH₃

Şekil 2.4. (devam)

2.1.3. F yapısındaki diarilpentanoid bileşikleri

Alves ve arkadaşları **F** yapılı yedi farklı diarilpentanoid bileşiğinin *in vitro* koşullarda *Leishmania amazonensis*, *L. braziliensis* ve *L. chagasi* promastigotlarına karşı çok iyi düzeyde anti-leishmania aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.5) (Alves *et al.* 2003).



114 R¹= OH, R²= OMe, R³= H, R⁴= H

115 R¹= OMe, R²= OH, R³= H, R⁴= H

116 R¹= OMe, R²= OH, R³= OMe, R⁴= H

117 R¹= H, R²= OMe, R³= H, R⁴= H

118 R¹= OMe, R²= OMe, R³= H, R⁴= H

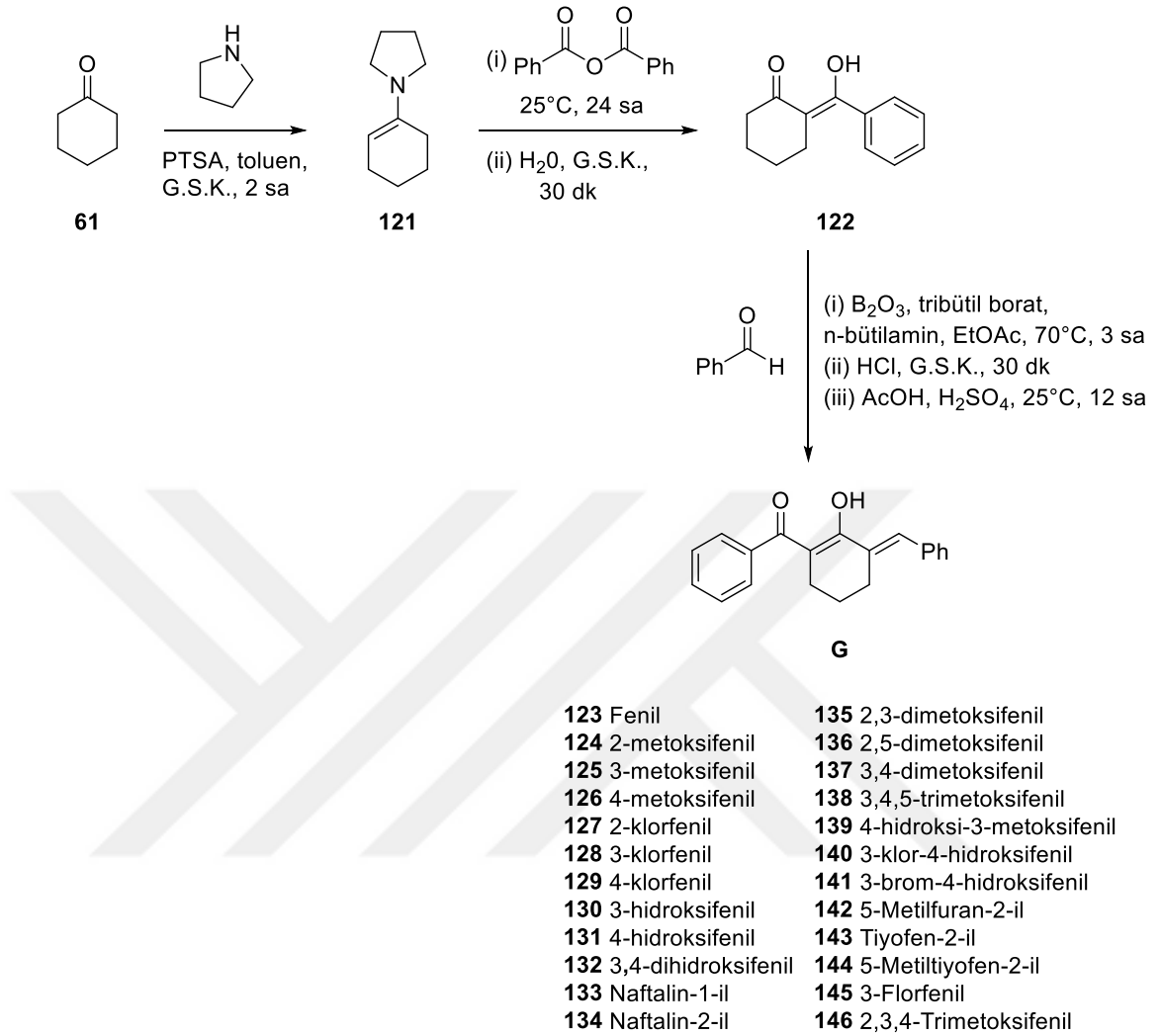
119 R¹= H, R²= OMe, R³= H, R⁴= OMe

120 R¹= H, R²= H, R³= H, R⁴= H

Şekil 2.5. Alves ve arkadaşları tarafından anti-leishmania aktiviteleri incelenen **F** yapısındaki diarilpentanoid bileşikler

2.1.4. G yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentezleri

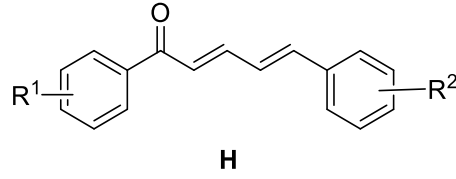
Leong ve arkadaşları **G** yapısını içeren yirmi dört diarilpentanoid türevi bileşik sentezlemişlerdir. Yazarlar siklohekzanon (**61**)'in pirrolidin ve *p*-Toluen sülfonik asit (PTSA) varlığında enaminasyonu sonucu **121** bileşiğini elde etmişlerdir. Enamin **121**'in benzoik anhidritle reaksiyonundan **122** bileşiğini, **122**'nin de benzaldehitlerle kondenzasyonundan **123-146** bileşikler elde edilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin nitrik oksit inhibisyonu ve antioksidan aktivitesini incelemişler ve bileşiklerden bazılarının interferon-gamma/lipopolisakkarit uyarılmış RAW 264.7 mikrofajlarında güçlü NO inhibitör etkisi olduğunu, **129** bileşiğinin en yüksek düzeyde inhibitör aktivite gösterdiğini ayrıca **129** ve **136** bileşiklerinin DPPH radikal söndürücü ile FRAP analizleri üzerine antioksidan aktivite sergilediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.6) (Leong *et al.* 2015).



Şekil 2.6. Leong ve arkadaşları tarafından sentezlenen **G** yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentez tasarımı

2.1.5. H yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentezleri

Roman ve arkadaşları asetofenonların bazık koşullarda sinnamaldehitlerle kondenzasyonuna dayalı olarak 1,5-diarilpenta-2,4-dien-1-on (**H**) yapılı sekiz diarilpentanoid bileşiğini sentezlemişler ve bileşiklerin güçlü sitotoksik aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.7) (Roman *et al.* 2015).

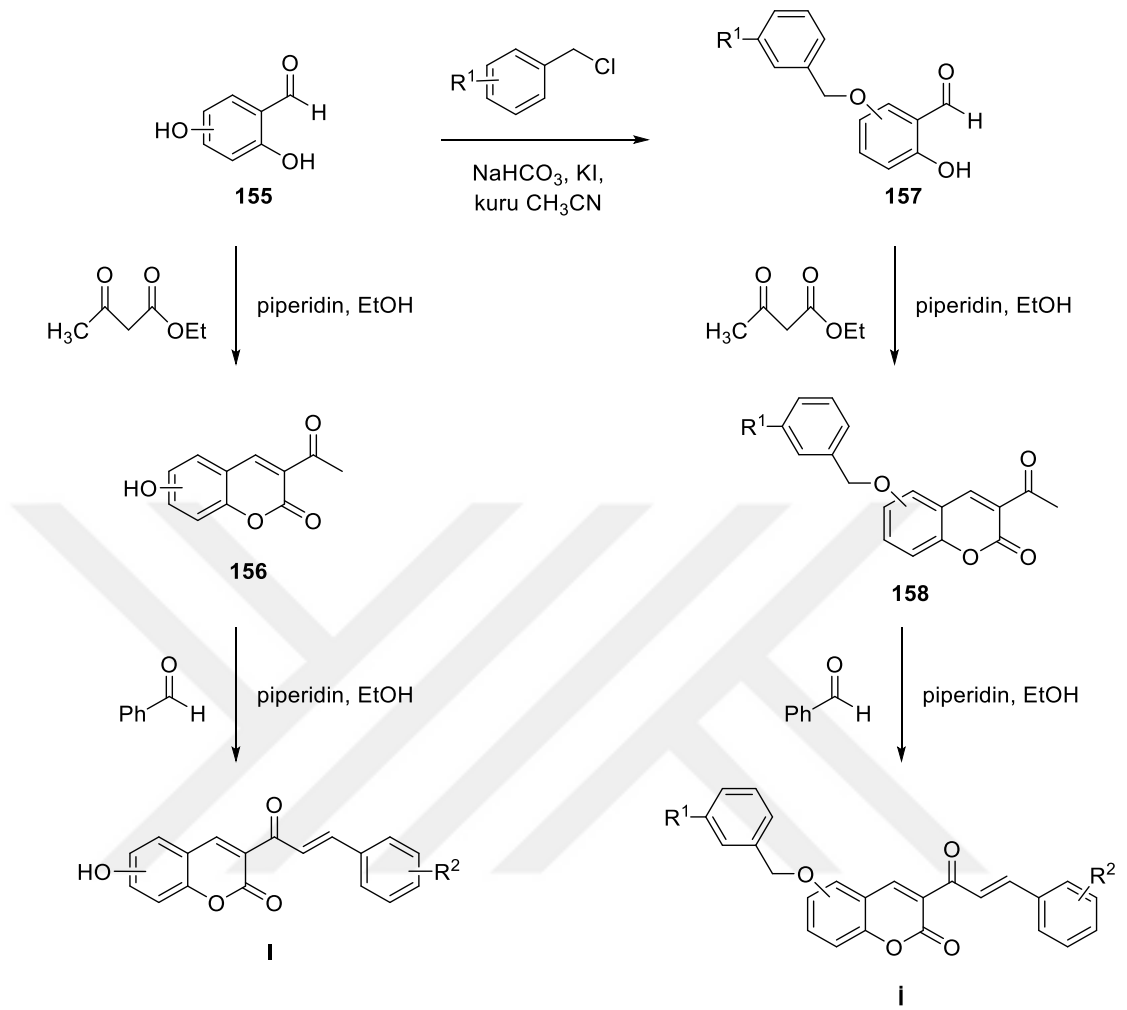


- 147** R¹= H, R²= H
148 R¹= 4-CH₃, R²=H
149 R¹= 4-OMe, R²= H
150 R¹= 4-Cl, R²= H
151 R¹= 4-F, R²= H
152 R¹= 4-NO₂, R²= H
153 R¹= 3,4,5-OMe, R²= H
154 R¹= 3,4,5-OMe, R²= F

Şekil 2.7. Roman ve arkadaşları tarafından sentezlenen **H** yapısındaki diarilpentanoid bileşikler

2.1.6. I ve İ yapısındaki diarilpentanoid bileşiklerinin sentezleri

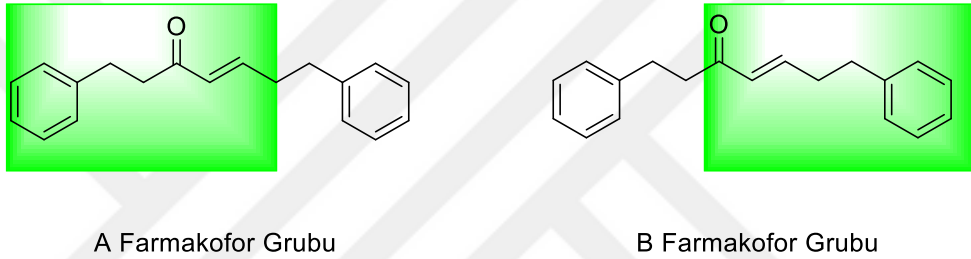
Molaverdi ve arkadaşları 2013 yılında polioksigenate sinnamoilkumarin yapılı **I** ve **İ** bir seri bileşiği sitotoksik diarilpentanoidlerin analogu olarak sentezlemişlerdir. Araştırmacılar, hidroksisalisilaldehit (**155**)'i etilasetoasetat ile katalitik miktarda piperidin kullanarak kumarin türevlerine (**156**) dönüştürmüşler ve sentezi gerçekleştirilen kumarin türevlerinin (**156**) benzaldehitlerle kondenzasyona tabi tutulması ile de **I** yapısında diarilpentanoid türevleri elde etmişlerdir. **İ** yapısına sahip diarilpentanoid türevlerinin sentezi için ise ilk aşamada **155** bileşiğinin benzil klorür ile alkilleme tepkimesini gerçekleştirerek **157** bileşiğini sentezlemişlerdir. **157** bileşiği ile etilasetoasetat ve katalitik miktarda piperidin kullanılarak kumarin türevi **158**'i elde etmişler ve **158**'in de benzaldehitlerle kondenzasyonu sonucu **İ** yapısında diarilpentanoid analoglarının sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu bileşiklerin sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.8) (Molaverdi *et al.* 2013).



Şekil 2.8. Molaverdi ve arkadaşları tarafından sentezlenen **I** ve **I'** yapısındaki diarilpentanoic bileşiklerinin sentez tasarımı

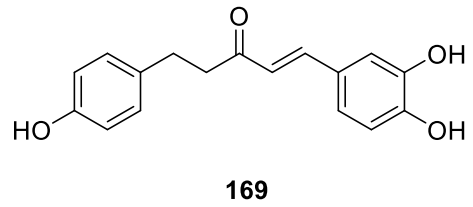
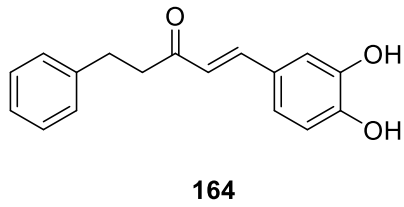
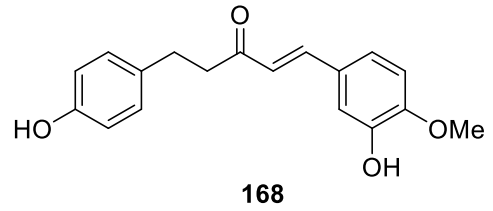
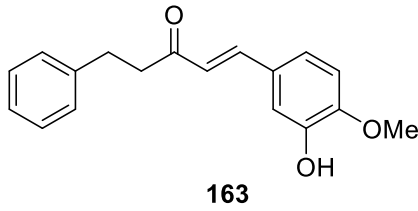
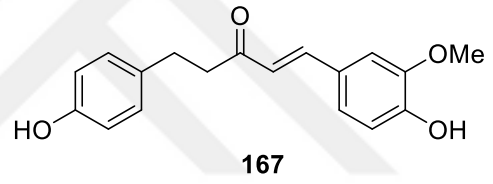
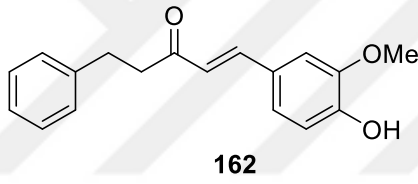
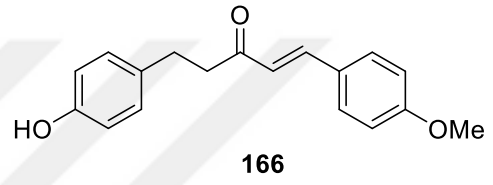
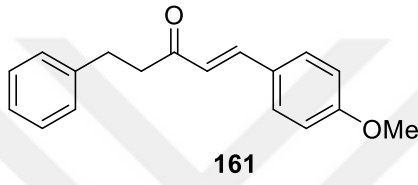
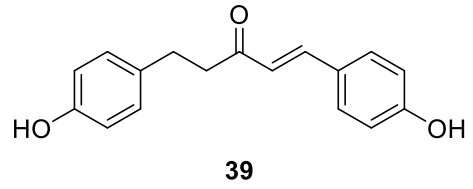
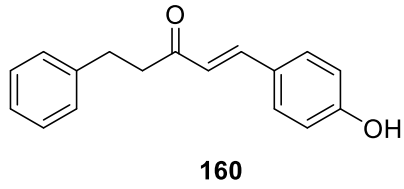
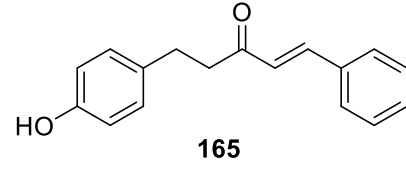
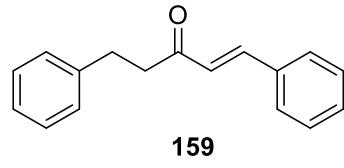
2.2. Çalışmanın Amacı

Hirsutenon (**17**) ve türevlerinin çok çeşitli biyolojik aktivite gösterdiği bilinmektedir. Bu bileşikler iki önemli farmakofor grup içermektedir. Bu gruplar; $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$ (A Farmakofor Grubu) ve $\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ (B Farmakofor Grubu)'dur (Şekil 2.9). Bu çalışmanın amacı A farmakofor grubu veya B farmakofor grubu içeren C5 zincirine sahip diarilpentanoid bileşiklerinin sentezleri için yöntem geliştirilmesi ve örnek bileşiklerin sentezlenmesidir.

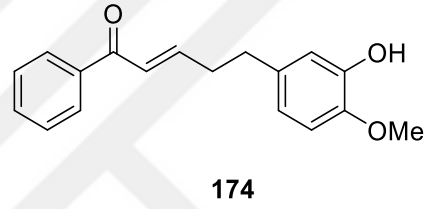
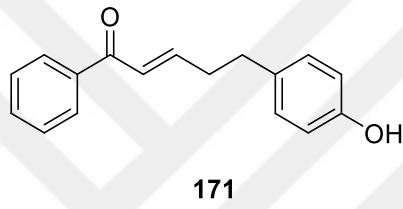
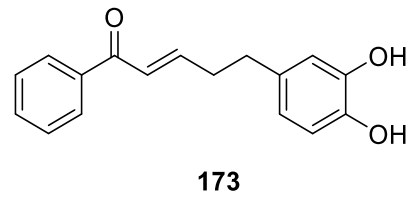
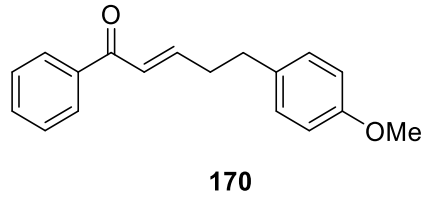
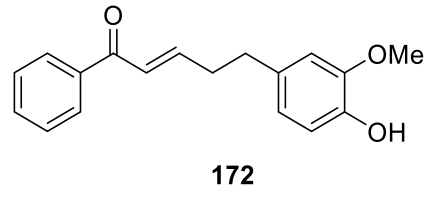
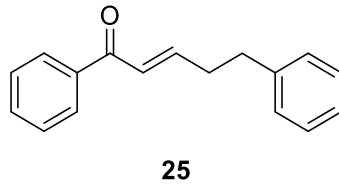


Şekil 2.9. A Farmakofor grubu ve B farmakofor grubunun yapısı

Dolayısıyla bu tez kapsamında uygun çıkış maddeleri ve etkin yöntemler kullanılarak on sekiz diarilpentanoid bileşiğinin sentezi ve antitümör aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu bileşiklerden on iki tanesi 1,5-diaril-1-penten-3-on (**39**, **159-169**) yapısına, altı tanesi de 1,5-diaril-2-penten-1-on (**25**, **170-174**) yapısına sahip moleküllerdir (Şekil 2.10). Sentezi hedeflenen **39** bileşiği A farmakofor grubunu; **25** bileşiği ise B farmakofor grubunu taşıyan diarilpentanoid yapıları doğal ürünlerdir. Bundan dolayı Şekil 2.10'da açık yapıları verilen sentezi hedeflenen bileşikler, bu iki bileşiğin analogudur.



Şekil 2.10. Tez kapsamında sentezi hedeflenen A farmakofor grubuna sahip bileşikler

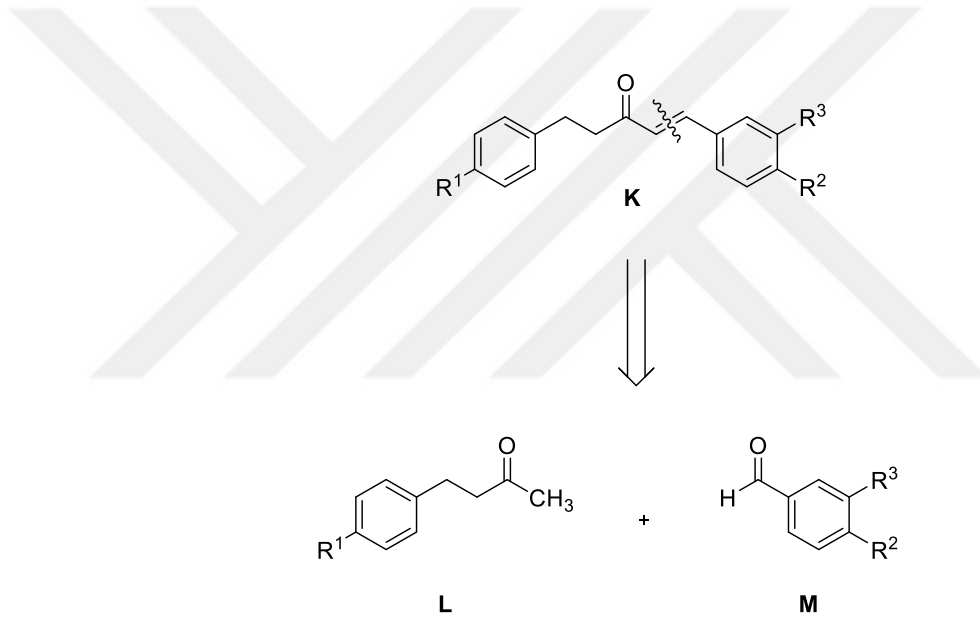


Şekil 2.10. (devam)

3. MATERİYAL ve YÖNTEM

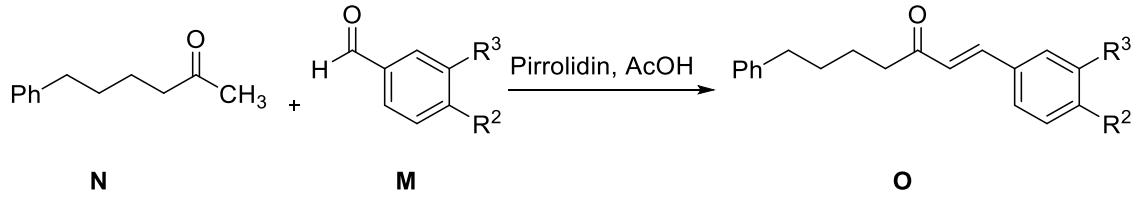
3.1. 1,5-diaril-1-penten-3-on Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

1,5-diaril-1-penten-3-on (**K**) yapılı bileşikler için yapılan sentez tasarımı Şekil 3.1’de verilmiştir. Retro analize göre bu yapıya sahip olan bileşiklerin 4-aril-2-bütanon bileşikleri (**L**) ile aril aldehytlerin (**M**) kondenzasyonuna dayalı olarak sentezlenebileceği görülmektedir.



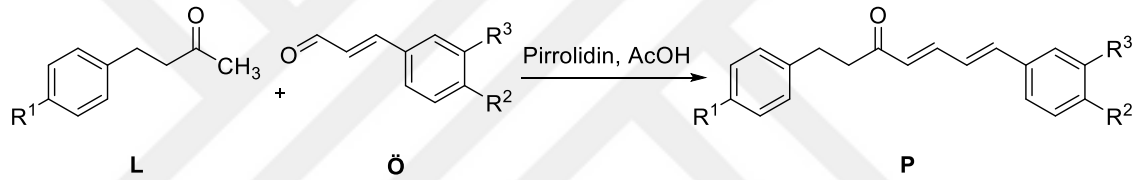
Şekil 3.1. A farmakofor grubuna sahip bileşiklerin sentez stratejisi

1,7-diaril-2-hepten-3-on (**O**) yapılı diarilheptanoidlerin sentezi literatürde ilk olarak 1983’de Itokawa ve arkadaşları tarafından *in-situ* enaminasyona dayalı olarak yapılmıştır. Bu amaçla araştırmacılar, bu bileşiklerin sentezi için 6-aril-2-hekzanonu pirrolidin/AcOH varlığında aromatik aldehytlerle kondenzasyona tabi tutmuşlardır. (Itokawa *et al.* 1983) (Şekil 3.2).



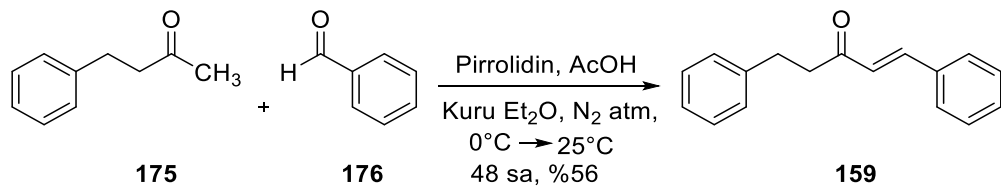
Şekil 3.2. Itokawa ve arkadaşları tarafından sentezlenen **O** yapısındaki bileşiklerin sentez tasarımı

Seçen ve grubu tarafından yapılan çalışmalarda ise 4-aril-2-bütanon (**L**) bileşikleri ile **Ö** yapılı sinnamaldehitlerin kondenzasyonu sonucu alnuston tipi diarilheptanoidler (**P**) elde edilmiştir (Burmaoğlu *et al.* 2009; Küçükoğlu *et al.* 2015) (Şekil 3.3).



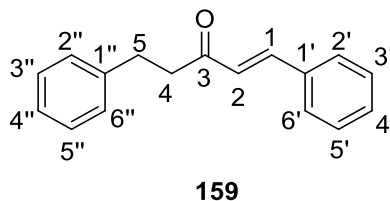
Şekil 3.3. Seçen ve grubu tarafından sentezlenen **P** yapısındaki bileşiklerin sentez tasarımı

3.1.1. (E)-1,5-difenilpent-1-en-3-on (159)'un sentezi



Şekil 3.4. (E)-1,5-difenilpent-1-en-3-on (**159**)'un sentezi

Şekil 3.1'de verilen sentez tasarımına uygun olarak 4-fenilbütan-2-on (**175**) 0 °C'de kuru Et₂O varlığında pirrolidin ve asetik asit ile muamele edilerek 30 dakika karıştırılmasının ardından benzaldehit (**176**) ilave edilerek karışım oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Gerekli ekstraksiyon işlemlerini takiben kolon kromatografisi ile saflaştırma neticesinde saf halde %56 verimle beyaz renkli, katı bir madde olan 1,5-difenilpent-1-en-3-on (**159**) sentezlendi (Şekil 3.4).



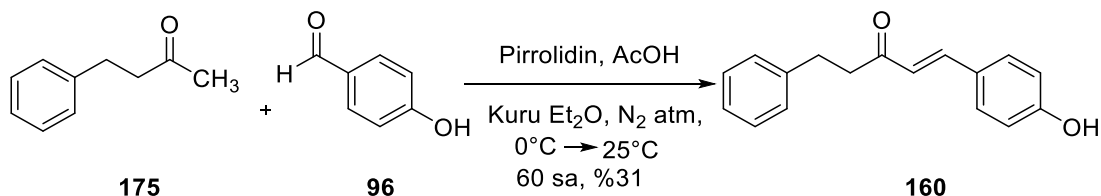
(*E*)-1,5-difenilpent-1-en-3-on (**159**)'un ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spktrumu **Ek 1.1** ve **Ek 1.2**'de verilmiştir C5 zincirindeki H-1 ve H-2 protonları AB sistemi verirken CH_2CH_2 grubu A_2B_2 sistemi vermektedir. AB sistemi veren H-1 protonu $\delta = 7.55$ ppm'de H-2 protonu ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.2$ Hz) dublet vermiştir. Aynı şekilde karbonil grubuna komşu olan H-2 protonu da $\delta = 6.74$ ppm'de H-1 ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.2$ Hz) dublete yarılmıştır. C-4 ve C-5'i oluşturan CH_2CH_2 grubu ise A_2B_2 sistemi vermekte ve sistem $\delta = 3.02$ ppm'de singlet olarak görülmektedir. Bileşik **159**'un ^1H -NMR spektrumunda aromatik halkada 10 proton olduğu görülmektedir. Aromatik halkaya bağlı olan H-2'/6' protonları $\delta = 7.55$ -7.52 ppm arasında H-3'/4'/5' protonları da $\delta = 7.41$ -7.39 ppm arasında multiplet vermişlerdir. Diğer halkaya bağlı olan H-2''/3''/4''/5''/6'' protonlarının ise $\delta = 7.33$ -7.22 ppm arasında multiplete yarıldıkları görülmektedir.

Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda yapıyla uyumlu olarak bir tane karbonil, on tane olefinik ve iki tane alifatik karbon vardır. Karbonil karbonu $\delta = 199.6$ ppm ($\text{C}=\text{O}$), (C-3), beta pozisyonundaki karbon $\delta = 143.0$ (C-1) ppm, aromatik halkaların ipso karbonları ise $\delta = 141.5$ (C-1''), 134.7 (C-1') ppm'de sinyal vermektedir. Diğer halka karbonlarının sinyalleri $\delta = 130.7$ (C-4^a), $\delta = 129.2$ (C-2'/6^b), $\delta = 128.8$ (C-3'/5^b), $\delta = 128.6$ (C-2''/6^b), $\delta = 128.5$ (C-3''/5^b), $\delta = 126.4$ (C-4''/2^a) ppm'de görülmektedir. C5 zincirindeki CH_2CH_2 karbonları $\delta = 42.7$ (C-4), $\delta = 30.4$ (C-5) ppm'de sinyal vermektedir. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Li and Wu 2015).

Bileşiğin IR spektrumunda 1686 cm^{-1} de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1613 cm^{-1} $\text{C}\equiv\text{C}$ gerilme titreşimini temsil etmektedir.

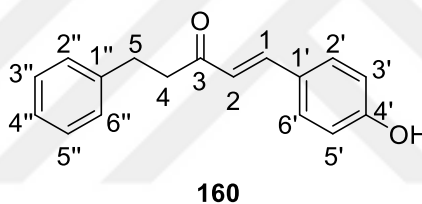
159 bileşiğinin HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}$ yapısıyla uyum içerisinde olduğu belirlendi.

3.1.2. (E)-1-(4-hidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (160)'nın sentezi



Şekil 3.5. (E)-1-(4-hidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**160**)'nın sentezi

3.1'de verilen yönteme göre 4-fenilbütan-2-on (**175**) ve 4-hidroksibenzaldehit (**96**)'nın kondenzasyonu sonucunda (E)-1-(4-hidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**160**) sarı renkli katı madde olarak %31 verimle elde edildi (Şekil 3.5).



(E)-1-(4-hidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**160**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde H-1 ve H-2 protonları AB sistemi verirken CH_2CH_2 grubu A_2B_2 sistemi verdiği görülmektedir. H-1 protonu $\delta = 7.51$ ppm'de H-2 protonu ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.1$ Hz) dublet vermiştir. Aynı şekilde H-2 protonu da $\delta = 6.62$ ppm'de H-1 ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.1$ Hz) dublete yarılmıştır. A_2B_2 sistemi veren CH_2CH_2 protonları ise $\delta = 3.01$ ppm'de geniş singlet olarak görülmektedir. Aromatik halkaya bağlı olan H-2'/6' protonları $\delta = 7.43$ ppm ($J = 8.8$ Hz), H-3'/5' protonları ise $\delta = 6.87$ ppm'de ($J = 8.8$ Hz) dublet vermektedir. Aromatik halkaya bağlı olan hidroksil grubu ise $\delta = 6.24$ ppm'de geniş singlet verirken, diğer halkaya bağlı olan H-2''/3''/4''/5''/6'' protonları $\delta = 7.32$ -7.18 ppm arasında multiplete yarıldıkları görülmektedir.

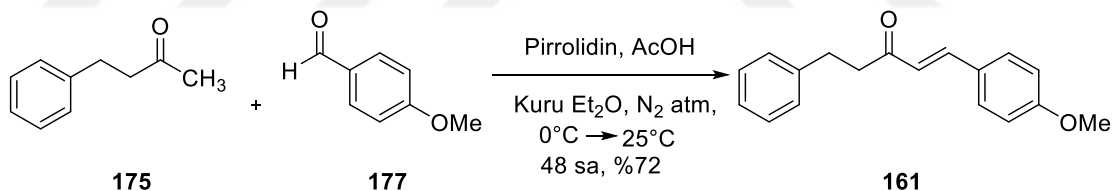
Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda $\delta = 200.5$ ppm'de karbonil piki ($\text{C}=\text{O}$) (C-3), aromatik halkada hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon 158.6 (C-4') ppm, alfa,beta-doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbon $\delta = 143.5$ (C-1) ppm, alfa pozisyonundaki

karbon ise 123.9 (C-2) ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaların ipso karbonları $\delta = 141.4$ (C-1''), 127.1 (C-1') ppm'de sinyalleri verirken diğer halka karbonları $\delta = 130.6$ (C-2'/6''), 128.8 (C-2''/6''), 128.6 (C-3''/5''), 126.4 (C-4''), 116.3 (C-3'/5') ppm'de sinyalleri görülmektedir. C5 zincirindeki CH₂CH₂ karbonlarının sinyalleri ise 42.5 (C-4), 30.6 (C-5) ppm'de görülmektedir.

Bileşiğin IR spektrumunda 3346 cm⁻¹ de gözlenen pik O-H gerilme titreşimine, 1639 cm⁻¹ de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1581 cm⁻¹ C≡C gerilme titreşimini temsil etmektedir.

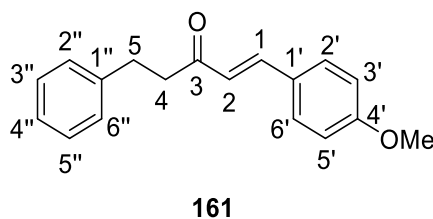
160 bileşiğinin HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da C₁₇H₁₆O₂ yapısıyla uyum içerisinde olduğu belirlendi.

3.1.3. (E)-1-(4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**161**)'in sentezi



Şekil 3.6. (E)-1-(4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**161**)'in sentezi

3.1'de verilen yöntem kullanılarak 4-fenilbütan-2-on (**175**) ve 4-metoksibenzaldehit (**177**)'nin reaksiyonu ve akabinde de saflaştırma işlemleri neticesinde (E)-1-(4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**161**) (beyaz katı) %72 verimle sentezlendi (Şekil 3.6).



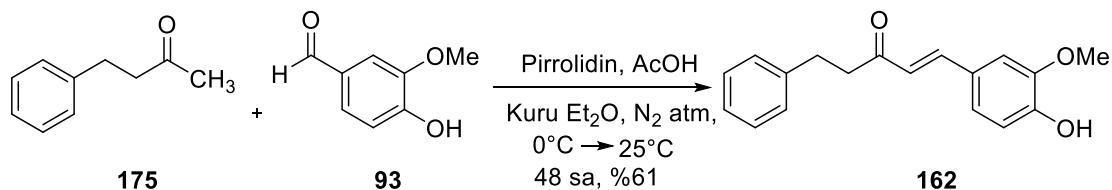
161 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda H-1 ve H-2 protonları AB sistemi vermektedir. H-1 protonunu $\delta = 7.51$ ppm'de H-2 protonu ile etkileşerek ($J_{1,2} = 15.5$ Hz) dublet vermiştir. Aynı şekilde H-2 protonu ise $\delta = 6.62$ ppm'de H-1 ile etkileşerek ($J_{1,2} = 15.5$ Hz) dublete ayrılmıştır. A_2B_2 sistemi veren CH_2CH_2 protonları ise $\delta = 3.00$ ppm'de geniş singlet olarak görülmektedir. Aromatik halkaya bağlı olan H-2'/6' protonları $\delta = 7.48$ ppm ($J = 8.4$ Hz), H-3'/5' protonları ise $\delta = 6.90$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz) dublet vermektedir. Metoksi grubu $\delta = 3.84$ ppm'de singlet vermiştir. Diğer halkaya bağlı olan H-2''/3''/4''/5''/6'' protonları ise $\delta = 7.30-7.20$ ppm arasında multiplete yarıldıkları görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise karbonil piki $\delta = 199.6$ ppm (C-3) ($\text{C}=\text{O}$), aromatik halkadaki metoksi grubunun bağlı olduğu karbon ise $\delta = 161.8$ (C-4') ppm'de rezonans olmaktadır. Alfa,beta-doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbon $\delta = 142.7$ (C-1) ppm, alfa pozisyonundaki karbon ise $\delta = 124.2$ (C-2) ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaların ipso karbonları sinyalleri $\delta = 141.6$ (C-1''), 127.3 (C-1') ppm'de, diğer halka karbonları sinyalleri ise $\delta = 130.2$ (C-2'/6'), 128.7 (C-2''/6''), 128.6 (C-3''/5''), 126.3 (C-4''), 114.6 (C-3'/5') ppm'de görülmektedir. Aromatik halkaya bağlı olan metoksi grubunun karbonu ise $\delta = 55.6$ (OCH_3) ppm'de rezonans olmaktadır. C5 zincirindeki CH_2CH_2 karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 42.6$ (C-4), 30.5 (C-5) ppm'de görülmektedir.

Bileşik **161**'in IR spektrumunda 1680 cm^{-1} de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1602 cm^{-1} $\text{C}\equiv\text{C}$ gerilme titreşimini, 1263 cm^{-1} ise C-O gerilme titreşimini temsil etmektedir.

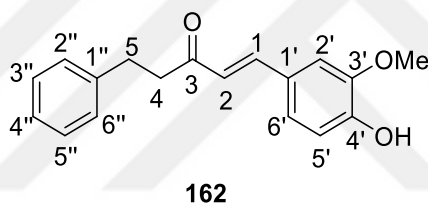
Bileşiğin HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$ yapısıyla uyum içerisinde olduğu belirlendi.

3.1.4. (E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (162)'nin sentezi



Şekil 3.7. (E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**162**)'nin sentezi

(E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**162**)'nin sentezi için 3.1'de verilen genel yöntem uygulandı ve saflaştırma işlemi sonrası **162** bileşiği (sarı katı) %61 verimle sentezlendi (Şekil 3.7).



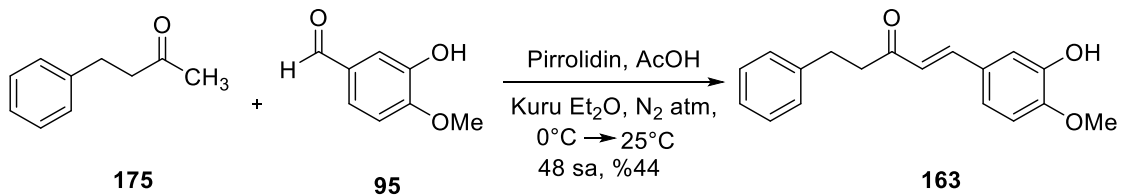
162 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde H-1 ve H-2 protonları AB sistemi verirken CH_2CH_2 grubu A_2B_2 sistemi verdiği görülmektedir. H-1 protonu $\delta = 7.48$ ppm'de ($J = 16.2$ Hz) H-2 protonu ile etkileşerek aynı şekilde H-2 protonu ise $\delta = 6.59$ ppm'de ($J = 16.2$ Hz) H-1 protonu ile etkileşerek dublet vermiştir. A_2B_2 sistemi veren CH_2CH_2 protonları $\delta = 3.00$ ppm'de geniş singlet olarak görülmüştür. H-2' protonu H-6' protonu ile etkileşerek $\delta = 7.03$ ppm'de ($J_{2',6'} = 2.0$ Hz) dublet vermiştir. Halkada hidroksil grubunun bağlı olduğu karbona komşu olan H-5' protonu $\delta = 6.92$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz) dublet olarak görülmektedir. H-6' protonu H-5' ve H-2' ile etkileşerek dubletin dubletine $\delta = 7.07$ ppm'de ($J_{5',6'} = 8.4$ Hz, $J_{2',6'} = 2.0$ Hz) yarılmıştır. Aromatik halkaya bağlı olan hidroksil grubu $\delta = 5.91$ (Ar-OH) ve metoksi grubu ise $\delta = 3.92$ (OCH_3) ppm'de singlet vermiştir. Aromatik halkaya bağlı olan H-2''/3''/4''/5''/6'' protonlarının $\delta = 7.32$ -7.18 ppm arasında multiplere yarıldıkları görülmektedir.

^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 199.6$ ppm'de karbonil piki (C-3) ($\text{C}=\text{O}$), aromatik halkadaki hidroksil ve metoksi gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta = 148.4$ (C-3^{ia}), 147.0 (C-4^{ia}) ppm'de rezonans olmuştur. Alfa,beta-doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbon $\delta = 143.2$ (C-1) ppm'de, alfa pozisyonundaki karbon ise $\delta = 123.7$ (C-2) ppm'de sinyal vermiştir. Aromatik halkaların ipso karbonlarının sinyalleri $\delta = 141.6$ (C-1ⁱⁱ), 127.2 (C-1') ppm'de görülmektedir. Diğer halka karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 128.7$ (C-2^{ib}), 128.6 (C-3^{ib}/5^{ib}), 126.3 (C-4ⁱⁱ), 124.2 (C-6ⁱⁱ), 115.0 (C-5ⁱ), 109.6 (C-2') ppm'de görülmektedir. Aromatik halkaya bağlı olan metoksi grubunun karbonu $\delta = 56.2$ (OCH₃) ppm'de rezonans olmuştur. C5 zincirindeki CH₂CH₂ karbonlarının sinyalleri de $\delta = 42.4$ (C-4), 30.5 (C-5) ppm'de görülmektedir. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Oh *et al.* 2006).

162 bileşiğinin IR spektrumunda 3373 cm⁻¹ de gözlenen pik O-H gerilme titreşimine, 1648 cm⁻¹ de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1587 cm⁻¹ C $\equiv$ C gerilme titreşimini, 1279 cm⁻¹ ise C-O gerilme titreşimini temsil etmektedir.

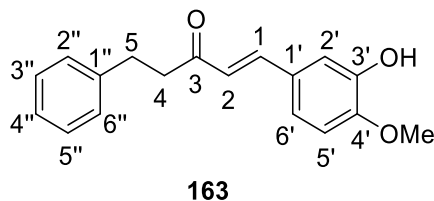
Bileşik **162**'nin HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da C₁₈H₁₈O₃ yapısıyla uyum içerisinde olduğu belirlendi.

3.1.5. (E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**163**)'ün sentezi



Şekil 3.8. (E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**163**)'ün sentezi

4-fenilbütan-2-on (**175**) bileşiğine yukarıda **3.1**'de verilen yöntemin uygulanması sonucu (E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**163**) (kahverengi katı) %44 verimle sentezlendi (Şekil 3.8).



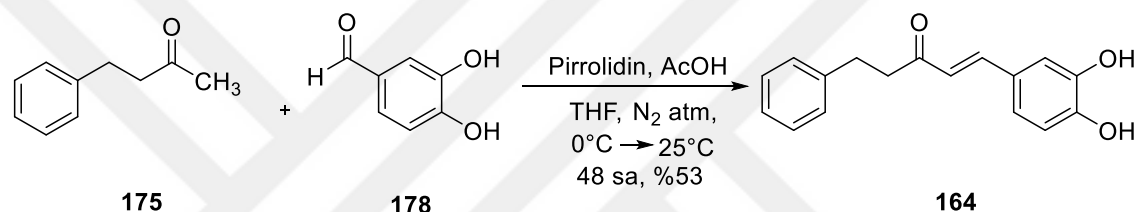
163 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde H-1 ve H-2 protonları AB sistemi verirken CH_2CH_2 grubunun A_2B_2 sistemi verdiği görülmektedir. H-1 protonu $\delta = 7.46$ ppm'de H-2 protonu ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.1$ Hz) dublet aynı şekilde H-2 protonu da $\delta = 6.60$ ppm'de H-1 protonu ile etkileşerek dublet ($J_{1,2} = 16.1$ Hz) vermiştir. A_2B_2 sistemi veren CH_2CH_2 protonları $\delta = 3.00\text{-}2.96$ ppm'de multipler olarak görülmektedir. H-2' protonu $\delta = 7.16$ ppm'de ($J = 2.0$ Hz) dublete ayrılmıştır. Halkadaki metoksi grubunun bağlı olduğu karbona komşu olan C-5' karbonunun protonu $\delta = 6.84$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz) dublet olarak görülmüştür. H-6' protonu H-5' ve H-2' protonları ile etkileşerek $\delta = 7.04$ ppm'de dubletin dubletini ($J_{5',6'} = 8.4$ Hz, $J_{2',6'} = 2.0$ Hz) vermiştir. Aromatik halkaya bağlı olan hidroksil grubu $\delta = 5.72$ (Ar-OH) ve metoksi grubu $\delta = 3.92$ (OCH_3) ppm'de singlet vermiştir. Aromatik halkaya bağlı olan H-2''/3''/4''/5''/6'' protonları $\delta = 7.32\text{-}7.18$ ppm arasında multipler olarak rezonans olmuştur.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda $\delta = 199.6$ ppm'de karbonil piki (C-3) ($\text{C}=\text{O}$), aromatik halkadaki hidroksil ve metoksi gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta = 149.0$ (C-3^{ia}), 146.1 (C-4^{ia}) ppm'de rezonans olmuştur. Alfa,beta-doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbon $\delta = 142.9$ (C-1) ppm'de, alfa pozisyonundaki karbon ise $\delta = 122.4$ (C-2^c) ppm'de sinyalleri görülmektedir. Aromatik halkaların ipso karbonları ise $\delta = 141.5$ (C-1^{ia}), 128.3 (C-1') ppm'de sinyal vermiştir. Diğer halka karbonlarının sinyalleri $\delta = 128.7$ (C-2''/6''^b), 128.6 (C-3''/5''^b), 126.3 (C-4''), 124.7 (C-6'^c), 113.3 (C-5'), 110.8 (C-2') ppm'de görülmektedir. Aromatik halkaya bağlı olan metoksi grubunun karbonu ise $\delta = 56.2$ (OCH_3) ppm'de rezonans olmuştur. C5 zincirindeki CH_2CH_2 karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 42.7$ (C-4), 30.5 (C-5) ppm'de görülmektedir.

163 bileşiğinin IR spektrumunda 3390 cm^{-1} de gözlenen pik O-H gerilme titreşimine, 1649 cm^{-1} de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1581 cm^{-1} $\text{C}\equiv\text{C}$ gerilme titreşimini, 1267 cm^{-1} ise C-O gerilme titreşimini temsil etmektedir.

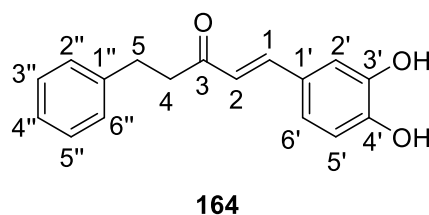
Bileşiğin HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ yapısıyla uyum içerisinde olduğu belirlendi.

3.1.6. (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**164**)'ün sentezi



Şekil 3.9. (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**164**)'ün sentezi

3.1'de verilen genel yöntemin 4-fenilbütan-2-on (**175**) ve 3,4-dihidroksibenzaldehyt (**178**)'e uygulanması sonucu kondenzasyon ürünü (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**164**)'ün (açık sarı katı) sentezi %53 verimle gerçekleştirildi (Şekil 3.9).



164 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde H-1 ve H-2 protonları AB sistemi verdiği görülmektedir. H-1 protonunu $\delta = 7.51\text{ ppm}$ 'de H-2 protonu ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.1\text{ Hz}$) dublet aynı şekilde H-2 protonu $\delta = 6.64\text{ ppm}$ 'de H-1 protonu ile etkileşerek dublet ($J_{1,2} = 16.1\text{ Hz}$) vermiştir. A_2B_2 sistemi veren CH_2CH_2 protonları ise $\delta = 3.00\text{-}2.90\text{ ppm}$ 'de multipler olarak görülmüştür. Aromatik halkaya bağlı olan

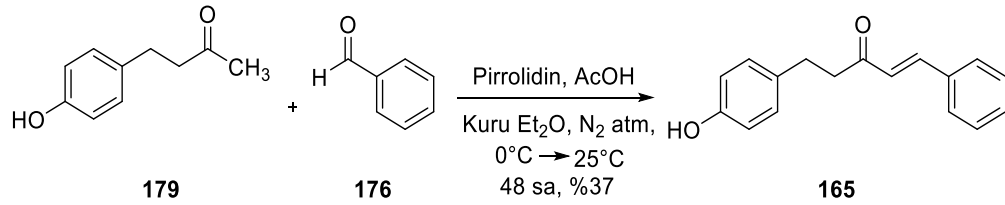
hidroksil gruplarının pikleri (bs, 1H, Ar-OH) δ = 8.46 ve δ = 8.17 ppm'de görülmektedir. H-2' protonu H-6' protonuyla etkileşerek δ = 7.18 ppm'de ($J_{2,6}$ = 2.0 Hz) dublete yarılmıştır. H-5' protonu da H-6' protonu ile etkileşerek δ = 6.87 ppm'de (J = 8.2 Hz) dublet olarak görülmüştür. H-6' protonu δ = 7.07 ppm'de H-5' ve H-2' protonları ile etkileşerek dubletin dubleti şeklinde ($J_{5,6}$ = 8.2, Hz, $J_{2,6}$ = 2.0 Hz) rezonans olmuştur. Aromatik halkaya bağlı olan H-2"/3"/5"/6" protonları δ = 7.32-7.24 ppm arasında multiplere yarılrken H-4" protonu δ = 7.17-7.14 ppm'de multipllet vermiştir.

^{13}C -NMR spektrumunda ise δ = 198.3 ppm'de karbonil piki (C-3) (C=O), aromatik halkadaki hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlar δ = 148.1 (C-3'rd), 145.6 (C-4'rd) ppm'de rezonans olmuştur. Alfa,beta-doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbon δ = 142.7 (C-1) ppm'de, alfa pozisyonundaki karbon ise δ = 123.8 (C-2) ppm'de sinyalleri görülmektedir. Aromatik halkaların ipso karbonları δ = 142.0 (C-1"), 127.3 (C-1') ppm'de, diğer halka karbonları δ = 128.6 (C-2"/6"^{nb}), 128.5 (C-3"/5"^{nb}), 126.0 (C-4"), 122.1 (C-6'), 115.7 (C-5'), 114.6 (C-2') ppm'de sinyal vermektedir. C5 zincirindeki CH₂CH₂ karbonlarının sinyalleri ise δ = 41.9 (C-4), 30.2 (C-5) ppm'de görülmektedir. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Doiron *et al.* 2016).

Bileşiğin IR spektrumunda 3170 cm⁻¹ de gözlenen pik O-H gerilme titreşimine, 1636 cm⁻¹ de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1593 cm⁻¹ C $\equiv$ C gerilme titreşimini temsil etmektedir.

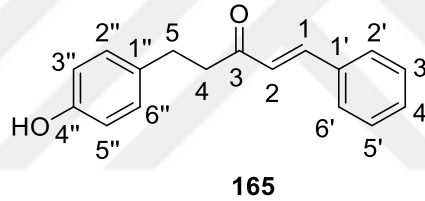
164 bileşiğinin HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da C₁₇H₁₆O₃ yapısıyla uyum içerisinde olduğu belirlendi.

3.1.7. (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-fenilpent-1-en-3-on (165)'in sentezi



Şekil 3.10. (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-fenilpent-1-en-3-on (165)'in sentezi

3.1'de verilen yöntem, **179** ve **176**'nın kondenzasyonu için uygulandı ve diarilpentanoid (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-fenilpent-1-en-3-on (**165**) (açık sarı katı) %37 verimle elde edildi (Şekil 3.10).



165 nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda H-1 ve H-2 protonları AB sistemi vermektedir. H-1 protonu $\delta = 7.54$ ppm'de H-2 protonu ile etkileşerek ($J = 16.4$ Hz) dublet vermiştir. Aynı şekil de H-2 protonu ise $\delta = 6.73$ ppm'de H-1 ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.4$ Hz) dublete yarılmıştır. A_2B_2 sistemi veren CH_2CH_2 grubu ise $\delta = 3.00\text{-}2.94$ ppm arasında multipler vermiştir. Aromatik halkaya bağlı olan H-2'/6' protonlarının $\delta = 7.53\text{-}7.51$ ppm'de, H-3'/4'/5' protonları ise $\delta = 7.40\text{-}7.38$ ppm arasında multipler yarıldıkları görülmektedir. H-2''/6'' protonları $\delta = 7.09$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz), H-3''/5'' protonları da $\delta = 6.77$ ($J = 8.4$ Hz) ppm'de komşu protonlarla etkileşerek dubletin multiplerine yarılmışlardır.

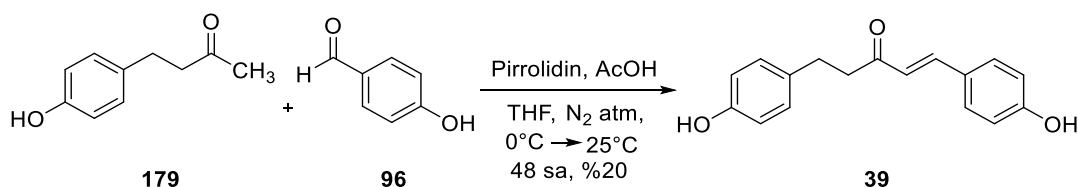
Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda yapıyla uyumlu olarak bir tane karbonil on iki tane olefinik ve iki tane alifatik karbon vardır. Karbonil piki (C-3) ($\text{C}=\text{O}$) $\delta = 200.3$ ppm'de, aromatik halkada hidroksil grubunun bağlı olduğu (C-4'') $\delta = 154.3$ ppm'de, alfa,beta-

doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbon (C-1) $\delta = 143.2$ ppm'de, alfa pozisyonundaki karbon ise $\delta = 126.3$ (C-2) ppm'de sinyalleri görülmektedir. Aromatik halkaların ipso karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 134.6$ (C-1^a), 133.2 (C-1^{aa}) ppm'de görülmektedir. Diğer halka karbonları $\delta = 130.8$ (C-4'), 129.7 (C-2''/6''), 129.2 (C-2'/6'), 128.5 (C-3'/5'), 115.6 (C-3''/5'') ppm'de sinyal vermiştirler. C5 zincirindeki CH₂CH₂ karbonlarının sinyalleri ise 42.9 (C-4), 29.6 (C-5) ppm'de görülmektedir.

165 bileşiğinin IR spektrumunda 3360 cm⁻¹ de gözlenen pik O-H gerilme titreşimine, 1644 cm⁻¹ de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1612 cm⁻¹ C $\equiv$ C gerilme titreşimini temsil etmektedir.

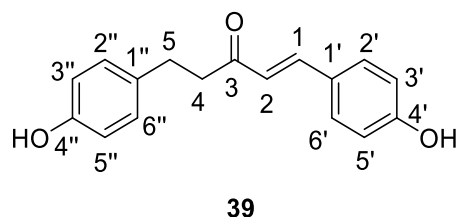
Bileşiğin HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da C₁₇H₁₆O₂ yapısıyla uyum içerisinde olduğu belirlendi.

3.1.8. (E)-1,5-bis(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (39)'un sentezi



Şekil 3.11. (E)-1,5-bis(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**39**)'un sentezi

Yukarıda **3.1**'de verilen genel yöntem 4-(4-hidroksifenil)bütan-2-on (**179**) ve 4-hidroksibenzaldehit (**96**)'ya uygulandı ve gerekli saflaştırma işlemlerinin ardından sarı renkli katı bir madde olarak %20 verimle (E)-1,5-bis(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**39**) elde edildi (Şekil 3.11).



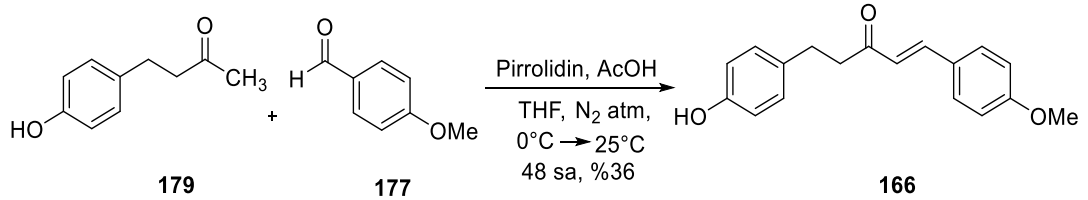
(*E*)-1,5-bis(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**39**) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde H-1 ve H-2 protonları AB sistemi verirken CH_2CH_2 grubu A_2B_2 sistemi verdiği görülmektedir. H-1 protonu $\delta = 7.56$ ppm'de H-2 protonu ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.1$ Hz) dublet vermiştir. Aynı şekilde karbonil grubuna komşu olan H-2 protonu ise $\delta = 6.68$ ppm'de H-1 ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.1$ Hz) dublete yarılmıştır. C5 zinciri üzerindeki CH_2CH_2 protonları ise A_2B_2 sistemi vermişlerdir. Bu sistemin A_2 kısmı $\delta = 2.94\text{-}2.90$ ppm, B_2 kısmı ise $\delta = 2.86\text{-}2.82$ ppm arasında multiplet olarak görülmektedir. Aromatik halkaya bağlı olan hidroksil grupları $\delta = 8.84$ ve $\delta = 8.04$ ppm'de singlet olarak görülmektedir. H-2''/6'' protonlarının $\delta = 7.08$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz), H-3''/5'' protonlarının ise $\delta = 6.74$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz) dubletin multipletine yarıldıkları görülmektedir. Aromatik halkaya bağlı olan H-2'/6' protonları $\delta = 7.55$ ppm ($J = 8.4$ Hz), H-3'/5' protonları ise $\delta = 6.88$ ($J = 8.4$ Hz) ppm'de dubletin multipletine yarıldıkları görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda $\delta = 198.6$ ppm'de karbonil piki (C-3) ($\text{C}=\text{O}$), aromatik halkada hidroksil gruplarının bağlı olduğu karbonlar $\delta = 159.9$ (C-4'), 155.8 (C-4'') ppm'de sinyal vermişlerdir. Alfa,beta-doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbon (C-1) $\delta = 142.2$ ppm, alfa pozisyonundaki karbon ise $\delta = 123.8$ (C-2) ppm'de sinyalleri görülmüştür. Aromatik halkaların ipso karbonlarının sinyalleri $\delta = 132.6$ (C-1''), 126.7 (C-1') ppm'de, diğer halka karbonlarının ise $\delta = 130.4$ (C-2'/6'^a), 129.5 (C-2''/6''^a), 116.0 (C-3'/5'^b), 115.3 (C-3''/5''^b) ppm'de görülmektedir. C5 zincirindeki CH_2CH_2 karbonlarının sinyalleri $\delta = 42.4$ (C-4), 29.4 (C-5) ppm'de görülmektedir.

Bileşiğin IR spektrumunda 3353 cm^{-1} de gözlenen pik O-H gerilme titreşimine, 1639 cm^{-1} de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1597 cm^{-1} $\text{C}\equiv\text{C}$ gerilme titreşimini temsil etmektedir.

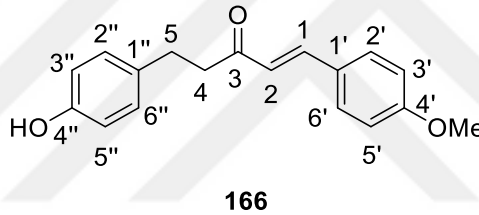
Bileşik **39**'un HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ yapısıyla uyum içerisinde olduğu belirlendi.

3.1.9. (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-(4-metoksifenil)pent-1-en-3-on (166)'nın sentezi



Şekil 3.12. (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-(4-metoksifenil)pent-1-en-3-on (**166**)'nın sentezi

3.1'de anlatılan yöntem kullanılarak 4-(4-hidroksifenil)bütan-2-on (**179**) ve 4-metoksibenzaldit (**177**)'nin kondenzasyonu sonucu diarilpentanoid **166** (açık sarı katı) %36 verimle sentezlendi (Şekil 3.12).



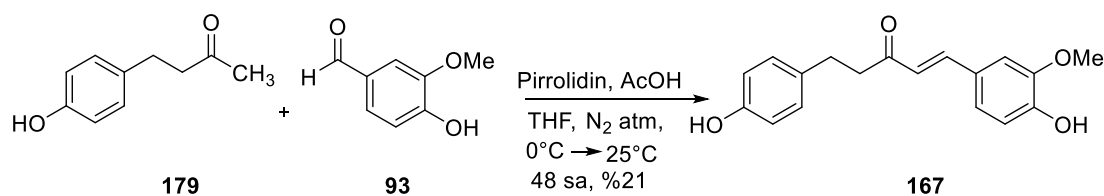
166 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde H-1 ve H-2 protonları AB sistemi verirken CH_2CH_2 gruplarının A_2B_2 sistemi verdiği görülmektedir. H-1 protonunu $\delta = 7.58$ ppm'de H-2 protonu ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.4$ Hz) dublet, H₂ protonu ise $\delta = 6.72$ ppm'de H-1 ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.4$ Hz) dublete yarılmıştır. C5 zinciri üzerindeki CH_2CH_2 protonları ise A_2B_2 sistemi vermişlerdir. Bu sistemin A₂ kısmı $\delta = 2.96\text{-}2.92$ ppm arasında, B₂ kısmı ise $\delta = 2.91\text{-}2.82$ ppm arasında multipler olarak görülmektedir. H-2''/6'' protonları $\delta = 7.08$ ppm'de ($J = 8.8$ Hz), H-3''/5'' protonları ise $\delta = 6.74$ ppm'de ($J = 8.8$ Hz) dubletin multiplerini vermişlerdir. Aromatik halkaya bağlı olan metoksi grubunun protonları da $\delta = 3.84$ ppm'de singlet olarak görülmektedir. H-2'/6' protonları $\delta = 7.63$ ppm'de ($J = 8.8$ Hz), H-3'/5' protonları ise $\delta = 6.98$ ppm'de ($J = 8.8$ Hz) dubletin multiplerini vermişlerdir. Aromatik halkaya bağlı olan hidroksil grubu $\delta = 8.07$ ppm'de singlet olarak görülmektedir.

^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 198.6$ ppm'de karbonil piki (C-3) ($\text{C}=\text{O}$), aromatik halkaya metoksi grubununun bağlı olduğu karbon $\delta = 161.9$ ppm, hidroksil grubunun bağlı olduğu olduğu karbon ise $\delta = 155.8$ ppm'de sinyal vermiştir. Alfa,beta-doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbonun $\delta = 141.9$ (C-1) ppm'de, alfa pozisyonundaki karbonun ise $\delta = 124.4$ (C-2) ppm'de sinyalleri görülmektedir. Aromatik halkaların ipso karbonları $\delta = 132.5$ (C-1"), 127.7 (C-1') ppm'de sinyal vermiştir. Diğer halka karbonlarının sinyalleri $\delta = 130.2$ (C-2'/6"^a), 129.5 (C-2"/6"^a), 115.3 (C-3'/5"^b), 114.6 (C-3"/5"^b) ppm'de görülmektedir. Metoksi karbonu da $\delta = 55.1$ ppm'de sinyal vermiştir. C5 zincirindeki CH_2CH_2 karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 42.4$ (C-4), 29.4 (C-5) ppm'de görülmektedir.

Bileşik **166**'nın IR spektrumunda 3353 cm^{-1} de gözlenen pik O-H gerilme titreşimine, 1639 cm^{-1} de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1597 cm^{-1} $\text{C}\equiv\text{C}$ gerilme titreşimini, 1226 cm^{-1} ise C-O gerilme titreşimini temsil etmektedir.

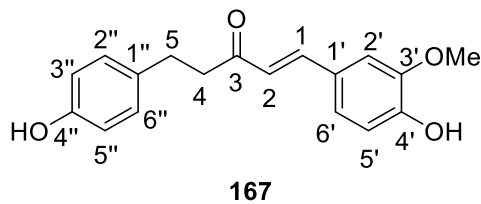
Bileşiğin HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ yapısıyla uyum içerisinde olduğu belirlendi.

3.1.10. (E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (167)'nin sentezi



Şekil 3.13. (E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (167)'nin sentezi

3.1'deki genel yöntemin 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (**93**)'e uygulanması sonucu hedef ürün olan **167**'nin (sarı katı) sentezi %21 verimle gerçekleştirildi (Şekil 3.13).



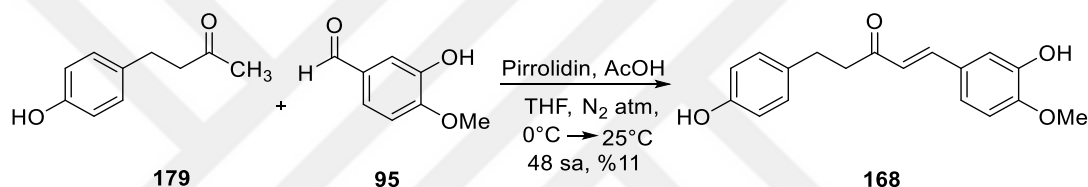
(*E*)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**167**) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda H-1 ve H-2 protonları AB sistemi verdiği görülmektedir. H-1 protonunu $\delta = 7.54$ ppm'de H-2 protonu ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.1$ Hz) dublet vermiştir. H-2 protonu ise $\delta = 6.71$ ppm'de H-1 ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.1$ Hz) dublete yarılmıştır. C5 zinciri üzerindeki CH_2CH_2 protonları A_2B_2 sistemi vermişlerdir. Bu sistemin A_2 kısmı $\delta = 2.94$ - 2.91 ppm arasında, B_2 kısmı ise $\delta = 2.90$ - 2.82 ppm arasında multiplet olarak görülmektedir. H-2' protonu $\delta = 7.31$ ppm'de ($J = 1.9$ Hz), H-5' protonu $\delta = 6.87$ ppm'de ($J = 8.2$ Hz) dublet verirken, H-6' protonun ise $\delta = 7.16$ ppm'de ($J = 8.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz) dubletin dubletine yarıldığı görülmektedir. Aromatik halkaya bağlı olan hidroksil grupları $\delta = 8.09$ ve $\delta = 8.03$ ppm'de singlet olarak görülmektedir. H-2''/6'' protonları $\delta = 7.08$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz), H-3''/5'' protonları ise $\delta = 6.75$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz) komşu protonlarla etkileşerek dubletin multipletini vermişlerdir. Aromatik halkaya bağlı olan metoksi grubunun protonları da $\delta = 3.90$ ppm'de singlet olarak görülmektedir.

^{13}C -NMR spektrumunda karbonil piki $\delta = 198.6$ ppm'de (C-3) ($\text{C}=\text{O}$), yan zincire bağlı olan aromatik halkadaki hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon $\delta = 155.8$ (C-4''), ana zincire bağlı olan aromatik halkadaki metoksi grubunun bağlı olduğu karbon $\delta = 149.4$ (C-3^a) ppm'de, hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon ise $\delta = 148.1$ (C-4^a) ppm'de sinyal vermiştir. Alfa,beta-doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbon (C-1) $\delta = 142.6$ ppm'de, alfa pozisyonundaki karbon ise $\delta = 124.0$ (C-2) ppm'de sinyalleri görülmektedir. Aromatik halkaların diğer ipso karbonları $\delta = 132.6$ (C-1''), 127.1 (C-1') ppm'de sinyal vermektedir. Diğer halka karbonlarının sinyalleri $\delta = 129.5$ (C-2''/6''), 123.3 (C-6'), 115.5 (C-5'), 115.3 (C-3''/5''), 110.8 (C-2') ppm'de görülmektedir. Metoksi karbonu $\delta = 55.7$ ppm'de sinyal vermiştir. C5 zincirindeki CH_2CH_2 karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 42.3$ (C-4), 29.4 (C-5) ppm'de görülmektedir.

Bileşiğinin IR spektrumunda 3352 cm^{-1} de gözlenen pik O-H gerilme titreşimine, 1638 cm^{-1} de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1599 cm^{-1} C $\equiv$ C gerilme titreşimini, 1254 cm^{-1} ise C-O gerilme titreşimini temsil etmektedir.

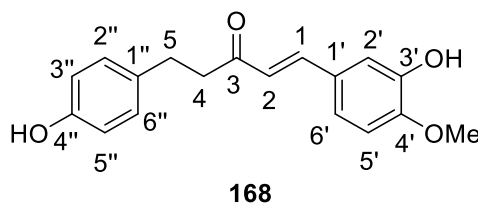
167 bileşiğinin HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ yapısıyla uyum içerisinde olduğu belirlendi.

3.1.11. (E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**168**)'in sentezi



Şekil 3.14. (E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**168**)'in sentezi

Yukarıda **3.1**'de verilen genel yöntem uygulanarak, **179** ve **95**'in kondenzasyonu sonucunda hedef ürün (E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**168**)'in (açık sarı katı) sentezi %11 verimle gerçekleştirildi (Şekil 3.14).



168 nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda H-1 ve H-2 protonları AB sistemi verirken CH_2CH_2 grubu A_2B_2 sistemi verdiği görülmektedir. H-1 protonu $\delta = 7.51\text{ ppm}$ 'de H-2 protonu ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.2\text{ Hz}$) dublet vermiştir. H-2 protonu ise $\delta = 6.69\text{ ppm}$ 'de H-1 ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.2\text{ Hz}$) dublete yarılmıştır. C5 zinciri üzerindeki CH_2CH_2 protonları ise A_2B_2 sistemi vermişlerdir. Bu sistemin A_2 kısmı (H-4) $\delta = 2.95\text{--}2.91\text{ ppm}$

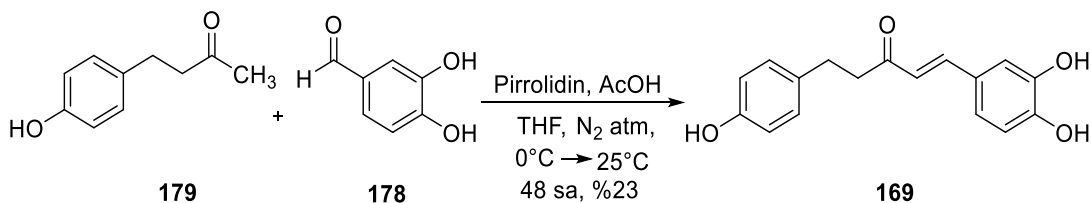
arasında, B₂ kısmı (H-5) ise $\delta = 2.87-2.82$ ppm arasında multipler olarak görülmektedir. H-2' protonu $\delta = 7.19$ ppm'de ($J = 2.0$ Hz), H-5' protonu $\delta = 6.99$ ppm'de ($J = 8.3$ Hz) dublete, H-6' protonu ise $\delta = 7.13$ ppm'de ($J = 8.3$ Hz, $J = 2.0$ Hz) dubletin dubletine rezonans olmuştur. Aromatik halkaya bağlı olan hidroksil grupları $\delta = 8.05$ ve $\delta = 7.79$ ppm'de singlet olarak görülmektedir. H-2''/6'' protonları $\delta = 7.09$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz), H-3''/5'' protonları $\delta = 6.75$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz) komşu protonlarla etkileşerek dubletin multiplerini vermişlerdir. Aromatik halkaya bağlı olan metoksi grubunun protonları $\delta = 3.88$ ppm'de singlet olarak görülmektedir.

Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda $\delta = 198.5$ ppm'de karbonil piki (C-3) (C=O), yan zincire bağlı olan aromatik halkadaki hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon $\delta = 155.8$ (C-4''), ana zincire bağlı olan aromatik halkadaki hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon $\delta = 150.0$ (C-3^{ia}) ppm'de, metoksi grubunun bağlı olduğu karbon ise $\delta = 147.1$ (C-4^{ia}) ppm'de sinyal vermiştir. Alfa,beta-doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbon $\delta = 142.3$ (C-1) ppm'de, alfa pozisyonundaki karbon ise $\delta = 124.5$ (C-2) ppm'de rezonans olmaktadır. Aromatik halkaların diğer ipso karbonları $\delta = 132.6$ (C-1'), 128.3 (C-1') ppm'de sinyalleri görülmektedir. Diğer halka karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 129.5$ (C-2''/6''), 121.8 (C-6'), 115.3 (C-5'), 113.9 (C-3''/5''), 111.6 (C-2') ppm'de görülmektedir. Metoksi karbonu da $\delta = 55.6$ ppm'de sinyal vermiştir. C5 zincirindeki CH₂CH₂ karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 42.5$ (C-4), 29.4 (C-5) ppm'de görülmektedir.

168 bileşiğinin IR spektrumunda 3378 cm^{-1} de gözlenen pik O-H gerilme titreşimine, 1636 cm^{-1} de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1596 cm^{-1} C $\equiv$ C gerilme titreşimini, 1266 cm^{-1} ise C-O gerilme titreşimini temsil etmektedir.

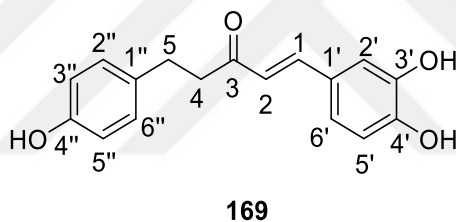
Bileşiğin HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da C₁₈H₁₈O₄ yapısıyla uyum içerisinde olduğu belirlendi.

3.1.12. (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (169)'un sentezi



Şekil 3.15. (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**169**)'un sentezi

Aldehit **178** bileşiğine 3.1'de verilen genel yöntemin uygulanması sonucu hedef ürün olan (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**169**) (sarı, katı) %23 verimle sentezlendi (Şekil 3.15).



^1H -NMR spektrumunda H-1 ve H-2 protonları AB sistemi vermektedir. H-1 protonu $\delta = 7.46$ ppm'de H-2 protonu ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.1$ Hz) dublet vermiştir. Aynı şekilde H-2 protonu $\delta = 6.56$ ppm'de H-1 ile etkileşerek ($J_{1,2} = 16.1$ Hz) dublete ayrılmıştır. C5 zinciri üzerindeki CH_2CH_2 grubu ise A_2B_2 sistemi vermektedir. Bu sistemin sinyalleri $\delta = 2.93$ - 2.90 ppm arasında multipler olarak görülmektedir. H-2' protonu $\delta = 7.05$ ppm'de ($J = 1.9$ Hz), H-5' protonu ise $\delta = 6.77$ ppm'de ($J = 8.2$ Hz) dubletine rezonans olmuştur. H-6' protonu da $\delta = 6.95$ ppm'de ($J = 8.2$ Hz, $J = 1.9$ Hz) dubletin dubletine ayrıldığı görülmektedir. H-2''/6'' protonları $\delta = 7.02$ ppm ($J = 8.4$ Hz), H-3''/5'' protonları ise $\delta = 6.68$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz) dubletin multiplerine rezonans olmuştur. Aromatik halkaya bağlı olan hidroksil grupları da $\delta = 4.87$ ppm'de singlet olarak görülmektedir.

Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil piki $\delta = 201.7$ ppm'de (C-3) ($\text{C}=\text{O}$), yan zincire bağı olan aromatik halkadaki hidroksil grubunun bağı olduğu karbon $\delta = 155.4$ ppm (C-4"), ana zincire bağı olan aromatik halkadaki hidroksil grubunun bağı olduğu karbonlar $\delta = 148.7$ (C-3^a) ve $\delta = 145.7$ (C-4^a) ppm'de sinyal vermektedir. Alfa,beta-doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbon sinyali $\delta = 144.5$ ppm'de (C-1), alfa pozisyonundaki karbon sinyali ise $\delta = 122.8$ (C-2) ppm'de görülmektedir. Aromatik halkaların diğ er ipso karbonlarının sinyalleri $\delta = 132.3$ (C-1"), 126.6 (C-1') ppm'de, diğ er halka karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 129.5$ (C-2"/6"), 122.4 (C-6'), 115.4 (C-5'), 115.0 (C-3"/5"), 114.2 (C-2') ppm'de görülmektedir. Metoksi karbonu $\delta = 55.6$ ppm'de sinyal vermiştir. C5 zincirindeki CH_2CH_2 karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 42.0$ (C-4), 29.7 (C-5) ppm'de görülmektedir.

Bileşik **169**'un IR spektrumunda 3422 cm^{-1} de gözlenen pik O-H gerilme titreşimine, 1624 cm^{-1} de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir.

Bileşiğin HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ yapısıyla uyum içerisinde olduğu belirlendi.

3.1.13. 1,5-diaril-1-penten-3-on Bileşiklerinin Sentezlerinin ve NMR Spektrumlarının Genel Değerlendirilmesi

Çalışmada 1,5 diaril-1-penten-3-on (**K**) yapılı on iki bileşik in situ enaminasyon yöntemine göre sentezlendi. Yöntem esasında aynı kalmakla beraber maddelerin çözünürlüğünden kaynaklanan nedenlerle bu tepkimelerin bazılarında çözücü olarak Et_2O yerine THF kullanıldı. Reaktivite farklılığından dolayı tepkime süresi 48-60 saat arasında değıştiğı görüldü.

$\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ olduğu durumda ortalama reaksiyon veriminin $\text{Ar}^2 = 4\text{OH-Ph}$ olduğu durumdaki ortalama reaksiyon verimine göre iki kat fazla olduğu görüldü (Çizelge 3.1). Tepkimelerin takibi İTK ile yapıldı ve tepkimeye giren 4-fenil-2-bütanon (**175**) ve 4-(4-

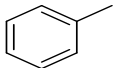
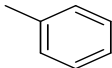
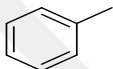
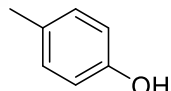
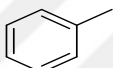
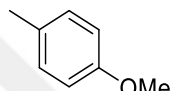
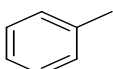
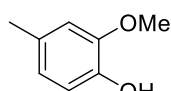
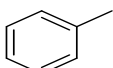
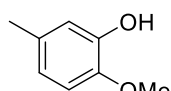
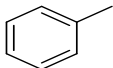
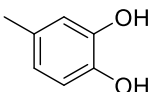
hidroksifenil)-2-bütanon (**179**) ile kullanılan benzaldehitlerin tepkime ortamında tükenmesi ile yapıldığı için tepkimeye giren maddelerin dönüştüğü varsayıldı. Bununla birlikte ürün verimlerinin $Ar^2 = 4OH-Ph$ olduğu durumda daha düşük olmasının nedeni reaktantların fenolik OH grubunun oluşan tepkimeyi muhtemelen in situ enamin ve benzaldehitlerle kondenzasyon yerine polimerik ürünler yönüne kaydıracağı olarak düşünüldü.

Çizelge 3.1. 39, 159-169 bileşiklerinin tepkime verimleri

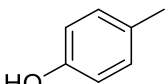
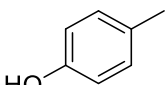
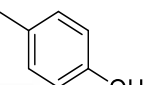
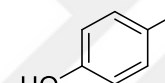
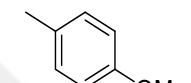
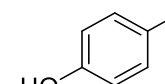
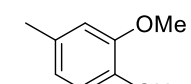
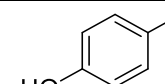
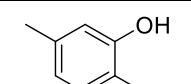
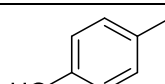
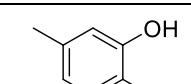
Bileşik numarası	Ar^2	Ar^1	Tepkime verimi	Ortalama tepkime verimi
159	Ph	Ph	%56	%53
160	Ph	4OH-Ph	%31	
161	Ph	4OMe-Ph	%72	
162	Ph	3OMe, 4OH-Ph	%61	
163	Ph	3OH, 4OMe-Ph	%44	
164	Ph	3OH, 4OH-Ph	%53	
165	4OH-Ph	Ph	%37	%25
39	4OH-Ph	4OH-Ph	%20	
166	4OH-Ph	4OMe-Ph	%36	
167	4OH-Ph	3OMe, 4OH-Ph	%21	
168	4OH-Ph	3OH, 4OMe-Ph	%11	
169	4OH-Ph	3OH, 4OH-Ph	%23	

Çizelge 3.2’de **39**, **159-169** bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ kimyasal kayma değerleri (δ) verilmektedir. H-1 ve H-2 protonları AB sistemi vermektedir. Alfa,beta-doymamış sistemlerde beta protonunu temsil eden H-1 protonun 7.51-7.46 ppm arasında dublet vermesi etkileşme sabitinin 15.5 ve 16.4 Hz arasında değişmesi H-1 ve H-2 protonlarının trans pozisyonunda olduğunu göstermektedir. H-2 protonun kimyasal kayması ise 6.74-6.56 ppm arasında değişmektedir. Bu durum alfa,beta-doymamış sistemler için beklenen bir durumdur. Karbonil grubu ile fenil arasındaki CH_2CH_2 grubu ise 2.90-3.02 ppm arasında bazı sistemlerde geniş singlet bazı sistemlerde multipler görünümünde A_2B_2 sistemi vermiştir. $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ olduğu durumda aromatik halka protonlarının 7.33-7.14 ppm arasında multipler olarak rezonans olduğu görülmektedir. $\text{Ar}^2 = 4\text{OH-Ph}$ olduğu durumda H-2"/H-6" protonları 7.09-7.02 ppm arasında dubletin multiplerini vermekte ve J değerleri 8.8-8.4 Hz arasında değişmektedir. H-3"/H-5" protonları ise 6.77-6.68 arasında dubletin multiplerine rezonans olmakta ve J değerleri 8.8-8.4 Hz arasında değişmektedir. $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$ olduğu zaman aromatik halkanın protonları multipler vermektedir. $\text{Ar}^1 = 4\text{OH-Ph}$ veya 4OMe-Ph olduğu durumda tipik bir AA'BB' sistemi, $\text{Ar}^1 = 3\text{OMe}$, 4OH-Ph , $\text{Ar}^1 = 3\text{OH}$, 4OMe-Ph veya $\text{Ar}^1 = 3\text{OH}$, 4OH-Ph olduğu durumlarda ise tipik bir ABX sistemi görülmektedir.

Çizelge 3.2. 39, 159-169 bileşiklerinin ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri (δ)

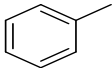
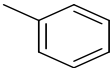
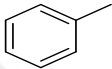
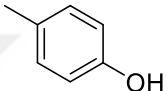
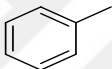
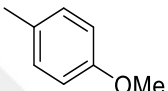
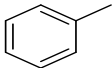
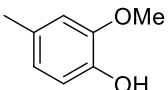
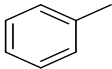
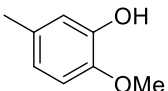
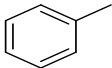
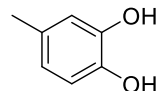
	Ar ²	CH ₂ CH ₂	H-1	H-2	Ar ¹
159	 7.33-7.22 (m, 5H)	3.02 (bs, 4H)	7.55 (d, 1H) (J= 16.2)	6.74 (d, 1H) (J= 16.2)	 7.55-7.52 (m, 2H) 7.41-7.39 (m, 3H)
160	 7.32-7.18 (m, 5H)	3.01 (bs, 4H)	7.51 (d, 1H) (J= 16.1)	6.62 (d, 1H) (J= 16.1)	 7.43 (d, 2H) (J= 8.8) 6.87 (d, 2H) (J= 8.8)
161	 7.30-7.20 (m, 5H)	3.00 (bs, 4H)	7.51 (d, 1H) (J= 15.5)	6.62 (d, 1H) (J= 15.5)	 7.48 (d, 2H) (J= 8.4) 6.90 (d, 2H) (J= 8.4)
162	 7.32-7.18 (m, 5H)	3.00 (bs, 4H)	7.48 (d, 1H) (J= 16.2)	6.59 (d, 1H) (J= 16.2)	 7.07 (dd, 1H) (J= 8.4, 2.0) 7.03 (d, 1H) (J= 2.0) 6.92 (d, 1H) (J= 8.4)
163	 7.32-7.18 (m, 5H)	3.00-2.96 (m, 4H)	7.46 (d, 1H) (J= 16.1)	6.60 (d, 1H) (J= 16.1)	 7.16 (d, 1H) (J= 2.0) 7.04 (dd, 1H) (J= 8.4, 2.0) 6.84 (d, 1H) (J= 8.4)
164	 7.32-7.24 (m, 4H) 7.17-7.14 (m, 1H)	3.00-2.90 (m, 4H)	7.51 (d, 1H) (J= 16.1)	6.64 (d, 1H) (J= 16.1)	 7.18 (d, 1H) (J= 2.0) 7.07 (dd, 1H) (J= 8.2, 2.0) 6.87 (d, 1H) (J= 8.2)

Çizelge 3.2. (devam)

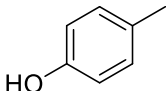
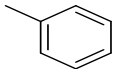
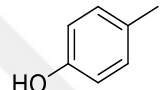
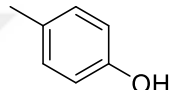
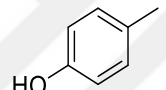
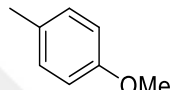
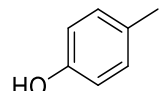
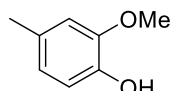
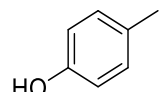
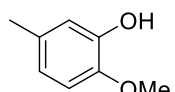
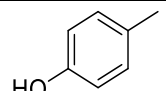
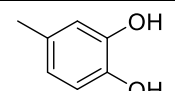
	Ar^z	CH_2CH_2	H-1	H-2	Ar^1
165	 7.09 (dm, 2H) (J= 8.4) 6.77 (dm, 2H) (J= 8.4)	3.00-2.94 (m, 4H)	7.54 (d, 1H) (J= 16.4)	6.73 (d, 1H) (J= 16.4)	 7.53-7.51 (m, 2H) 7.40-7.38 (m, 3H)
39	 7.08 (dm, 2H) (J= 8.4) 6.74 (dm, 2H) (J= 8.4)	A₂ kısmı 2.94-2.90 B₂ kısmı 2.86-2.82 (A₂B₂, 4H)	7.56 (d, 1H) (J= 16.1)	6.68 (d, 1H) (J= 16.1)	 7.55 (dm, 2H) (J= 8.4) 6.88 (dm, 2H) (J= 8.4)
166	 7.08 (dm, 2H) (J= 8.8) 6.74 (dm, 2H) (J= 8.8)	A₂ kısmı 2.96-2.92 B₂ kısmı 2.91-2.82 (A₂B₂, 4H)	7.58 (d, 1H) (J= 16.4)	6.72 (d, 1H) (J= 16.4)	 7.63 (dm, 2H) (J= 8.8) 6.98 (dm, 2H) (J= 8.8)
167	 7.08 (dm, 2H) (J= 8.4) 6.75 (dm, 2H) (J= 8.4)	A₂ kısmı 2.94-2.91 B₂ kısmı 2.90-2.82 (A₂B₂, 4H)	7.54 (d, 1H) (J= 16.1)	6.71 (d, 1H) (J= 16.1)	 7.31 (d, 1H) (J= 1.9) 7.16 (dd, 1H) (J= 8.2, 1.9) 6.87 (d, 1H) (J= 8.2)
168	 7.09 (dm, 2H) (J= 8.4) 6.75 (dm, 2H) (J= 8.4)	A₂ kısmı 2.95-2.91 B₂ kısmı 2.87-2.82 (A₂B₂, 4H)	7.51 (d, 1H) (J= 16.2)	6.69 (d, 1H) (J= 16.2)	 7.19(d, 1H) (J= 2.0) 7.13 (dd, 1H) (J= 8.3, 2.0) 6.99 (d, 1H) (J= 8.3)
169	 7.02 (dm, 2H) (J= 8.4) 6.68 (dm, 2H) (J= 8.4)	2.93-2.09 (m, 4H)	7.46 (d, 1H) (J= 16.1)	6.56 (d, 1H) (J= 16.1)	 7.05 (d, 1H) (J= 1.9) 6.95 (dd, 1H) (J= 8.2, 1.9) 6.77 (d, 1H) (J= 8.2)

Çizelge 3.3'de **39, 159-169** bileşiklerinin ^{13}C kimyasal kayma değerleri (δ) verilmektedir. C5 zinciri üzerinde bulunan alfa,beta-doymamış sistemlerin beta karbonları 144.5-141.9 ppm, alfa karbonları ise 126.4-122.4 ppm arasında sinyal vermektedir. Karbonil karbonuna ait sinyaller 200.5 ile 198.3 ppm aralığında değişmektedir. Bu zincire ait alifatik karbonlardan C-4 karbonun sinyalleri 42.9-42.0, C-5 karbonlarının sinyalleri ise 30.6-29.4 ppm arasında görülmektedir. $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ olduğu zaman aromatik halka karbonlarının sinyalleri sırasıyla C-1" karbonu için 142.0-141.4, C-2"/C-6" karbonları için 128.8-128.6, C-3"/C-5" karbonları için 128.5-128.6 ve C-4" karbonu için 126.4-126.0 ppm arasında görülmektedir. $\text{Ar}^2 = 4\text{OH-Ph}$ olduğu zaman ise aromatik halka karbonlarından C-1" 133.2-132.3, C-2"/C-6" 129.7-129.5, C-3"/C-5" 115.6-113.9.6 ve C-4" 159.9-154.3 ppm aralığında sinyal vermektedir. $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$ olduğu olduğu zaman aromatik halkanın karbonları C-1' için 134.7-134.6, C-2'/C-6' için 130.4-129.2, C-3'/C-5' için 128.8-128.5, C-4' için 130.8-130.7 ppm arasında sinyal verdikleri görülmektedir. $\text{Ar}^1 = 4\text{OH-Ph}$ veya 4OMe-Ph olduğu durumda C-1' karbonu için 127.7-126.7, C-2'/C-6' karbonları için 130.6-129.2, C-3'/C-5' karbonları için 116.3-114.6 ve C-4' karbonu için 161.8-148.1 ppm arasında $\text{Ar}^1 = 3\text{OMe}$, 4OH-Ph , $\text{Ar}^1 = 3\text{OH}$, 4OMe-Ph veya $\text{Ar}^1 = 3\text{OH}$, 4OH-Ph olduğu durumlarda ise C-1' karbonu için 128.3-126.6, C-2' karbonu için 114.6-109.6, C-3' karbonu için 150.0-148.1 ve C-4' karbonu için 148.1-145.7, C-5' 115.7-113.3, C-6' karbonu için 124.7-121.8 ppm arasında sinyaller görülmektedir.

Çizelge 3.3. 39, 159-169 bileşiklerinin ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (δ)

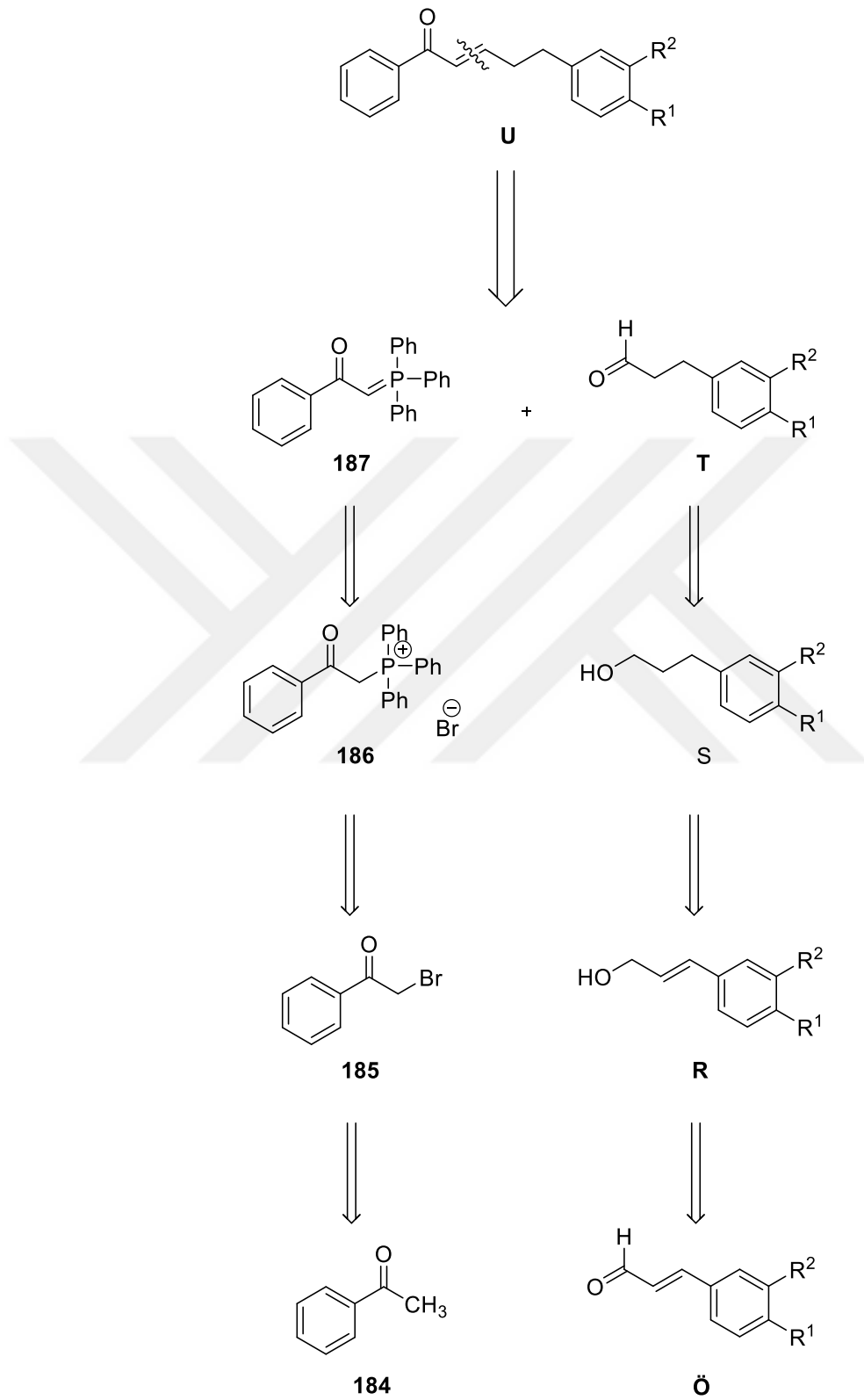
	Ar^2	C-5	C-4	C-3	C-2	C-1	Ar^1
159	 141.5 (C-1") 128.6 (C-2"/6") 128.5 (C-3"/5") 126.4 (C-4")	30.4	42.7	199.6	126.4	143.0	 134.7 (C-1') 129.2 (C-2'/6') 128.8 (C-3'/5') 130.7 (C-4')
160	 141.4 (C-1") 128.8 (C-2"/6") 128.6 (C-3"/5") 126.4 (C-4")	30.6	42.5	200.5	123.9	143.5	 127.1 (C-1') 130.6 (C-2'/6') 116.3 (C-3'/5') 158.6 (C-4')
161	 141.6 (C-1") 128.7 (C-2"/6") 128.6 (C-3"/5") 126.3 (C-4")	30.5	42.6	199.6	124.2	142.7	 127.1 (C-1') 130.2 (C-2'/6') 114.6 (C-3'/5') 161.8 (C-4')
162	 141.6 (C-1") 128.7 (C-2"/6") 128.6 (C-3"/5") 126.3 (C-4")	30.5	42.4	199.6	123.7	143.2	 127.2 (C-1'), 109.6 (C-2') 148.4 (C-3'), 147.0 (C-4') 115.0 (C-5'), 124.2 (C-6')
163	 141.5 (C-1") 128.7 (C-2"/6") 128.6 (C-3"/5") 126.3 (C-4")	30.5	42.7	199.6	122.4	142.9	 128.3 (C-1'), 110.8 (C-2') 149.0 (C-3'), 146.1 (C-4') 113.3 (C-5'), 124.7 (C-6')
164	 142.0 (C-1") 128.6 (C-2"/6") 128.5 (C-3"/5") 126.0 (C-4")	30.2	41.9	198.3	123.8	142.7	 127.3 (C-1'), 114.6 (C-2') 148.1 (C-3'), 148.1 (C-4') 115.7 (C-5'), 122.1 (C-6')

Çizelge 3.3. (devam)

	Ar²	C-5	C-4	C-3	C-2	C-1	Ar¹
165	 133.2 (C-1'') 129.7 (C-2''/6'') 115.6 (C-3''/5'') 154.3 (C-4'')	29.6	42.9	200.3	126.3	143.2	 134.6 (C-1') 129.2 (C-2'/6') 128.5 (C-3'/5') 130.8 (C-4')
39	 132.6 (C-1'') 129.5 (C-2''/6'') 115.3 (C-3''/5'') 155.8 (C-4'')	29.4	42.4	198.6	123.8	142.2	 126.7 (C-1') 130.4 (C-2'/6') 116.0 (C-3'/5') 159.9 (C-4')
166	 132.5 (C-1'') 129.5 (C-2''/6'') 114.6 (C-3''/5'') 155.8 (C-4'')	29.4	42.4	198.6	124.4	141.9	 127.7 (C-1') 130.2 (C-2'/6') 115.3 (C-3'/5') 148.1 (C-4')
167	 132.6 (C-1'') 129.5 (C-2''/6'') 115.3 (C-3''/5'') 155.8 (C-4'')	29.4	42.3	198.6	124.0	142.6	 127.1 (C-1'), 110.8 (C-2') 149.4 (C-3'), 148.1 (C-4') 115.5 (C-5'), 123.3 (C-6')
168	 132.6 (C-1'') 129.5 (C-2''/6'') 113.9 (C-3''/5'') 155.8 (C-4'')	29.4	42.5	198.5	124.5	142.3	 128.3 (C-1'), 111.6 (C-2') 150.0 (C-3'), 147.1 (C-4') 115.3 (C-5'), 121.8 (C-6')
169	 132.3 (C-1'') 129.5 (C-2''/6'') 115.0 (C-3''/5'') 159.9 (C-4'')	29.7	42.0	201.7	122.8	144.5	 126.6 (C-1'), 114.2 (C-2') 148.7 (C-3'), 145.7 (C-4') 115.4 (C-5'), 122.4 (C-6')

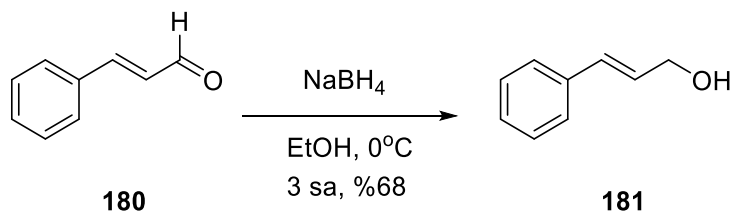
3.2. 1,5-diaril-2-penten-1-on Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

Çalışmamızda hedeflenen **25, 170-174** nolu diarilpentanoid bileşiklerinin sentezlenmesi için yaptığımız retro analiz çalışmasında bu moleküllerin çift bağ taşıyan 2-3 numaralı karbonlarındaki ikili bağın Wittig tepkimesiyle oluşturulabileceği düşünüldü. Wittig tepkimesi için uygun bileşikler olarak dört karbon zinciri taşıyan 2-aril-1-bütanonlar ile üç karbon zincirine sahip 3-aril-propanallar seçildi. Ancak bu parçaların oluşturulması sırasında ayrıca moleküller üzerindeki etkin OH gruplarının da korunması gerektiğinden dolayı her bir bileşik için farklı çıkış maddeleri ve farklı stratejiler takip edilmesine karar verildi (Şekil 3.16).



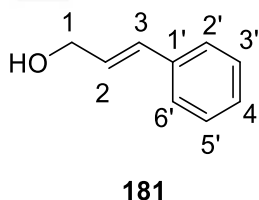
Şekil 3.16. B farmakofor grubuna sahip bileşiklerin sentez stratejisi

3.2.1. (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol (**181**)'in sentezi



Şekil 3.17. (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol (**181**)'in sentezi

Sinnamaldehit (**180**) bileşiği 0°C'de soğutularak EtOH içerisinde çözüldü daha sonra üzerine kontrollü bir şekilde azar azar NaBH₄ ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında manyetik olarak karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilerek 3 saat sonra durdurulan reaksiyon karışımının çözücüsü uzaklaştırıldı. Ekstraksiyon işlemleri sonrasında (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol (**181**) sıvı, açık sarı renkli bir madde olarak %68 verimle elde edildi (Şekil 3.17).

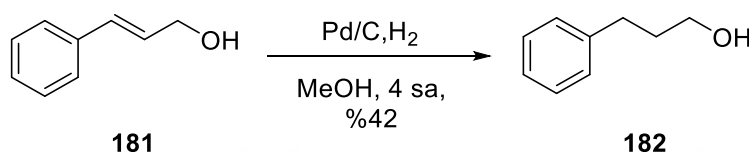


181 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda aldehit grubunun indirginmesi ile oluşan CH₂OH grubu δ= 4.31 ppm'de (J= 5.8 Hz) dublete ayrılmıştır. H-2 protonu dubletin tripletini δ= 6.36 ppm'de (J= 16.1 Hz J= 5.8 Hz) H-1 ve H-3 protonları ile etkileşerek vermiştir. Fenil halkasının protonları H-2'/6' δ= 7.39 ppm'de dublet (J= 7.3 Hz), H-3'/5' protonları δ= 7.32 ppm'de triplet (J= 7.7 Hz) ve H-4' protonu ise δ= 7.27-7.22 ppm arasında multiplet olarak görülmektedir.

Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon δ= 64.0 ppm'de (C-1) sinyal vermiştir. Çift bağa ait C-3 karbonu 136.9 ppm'de, C-2 karbonu ise 131.4 ppm'de sinyal vermiştir. Fenil halkasına ait karbonların sinyalleri δ= 128.8 (C-

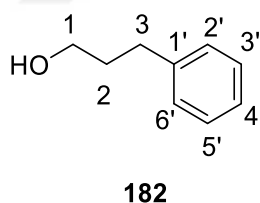
3'/5'), 128.7 (C-1'), 127.9 (C-4'), 126.7 (C-2'/C-6') ppm'de görülmektedir. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Peng *et al.* 2015).

3.2.2. 3-Fenilpropan-1-ol (182)'nin sentezi



Şekil 3.18. 3-Fenilpropan-1-ol (182)'nin sentezi

(*E*)-3-fenilprop-2-en-1-ol (**181**)'in alken çift bağı metanol içerisinde Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyon ile indirgendi. Alkol **182** kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve beyaz renkli, sıvı bir madde olarak %42 verimle sentezlendi (Şekil 3.18).



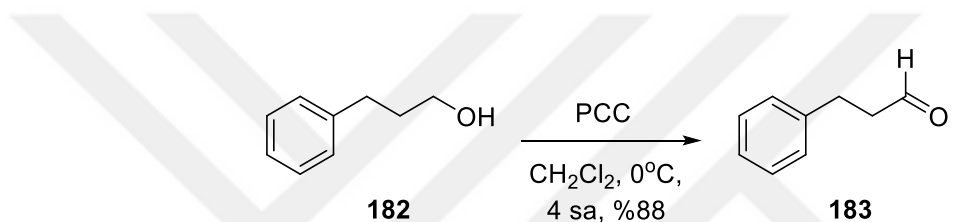
182 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda C-1 karbonuna bağlı olan hidroksil grubu $\delta = 2.03$ ppm'de singlet olarak görülmektedir. Alifatik protonlar sırasıyla H-1 $\delta = 3.67$ ppm'de triplet ($J = 6.6$ Hz), H-2 $\delta = 1.90$ ppm'de pentet, H-3 ise $\delta = 2.72$ ppm'de triplet ($J = 7.7$ Hz) vermiştir. Fenil halkasının protonları H-2'/6' $\delta = 7.31$ ppm'de triplet ($J = 7.7$ Hz), H-3'/4'/5' protonları ise $\delta = 7.23$ -7.19 ppm arasında multipler olarak görülmektedir.

Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon (C-1) $\delta = 64.0$ ppm'de sinyal vermektedir. Alifatik karbonların sinyalleri $\delta = 62.4$ (C-1), $\delta = 34.4$ (C-2), $\delta = 32.3$ (C-3) ppm'de görülmektedir. İpso karbonu ise $\delta = 142.1$ (C-1') ppm'de sinyal verirken fenil halkasının diğer karbonları $\delta = 128.7$ (C-3'/5'), 128.6 (C-2'/C-6'),

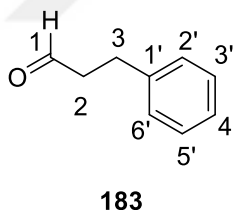
126.1 (C-4') ppm'de sinyal vermektedir. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Peng *et al.* 2015).

3.2.3. 3-Fenilpropanal (183)'ün sentezi

3-Fenilpropan-1-ol (**182**)'nin CH_2Cl_2 içerisinde ve 0°C 'de PCC ilavesi ile 4 saat karıştırılması sonucunda 3-fenilpropanal (**183**) beyaz renkli sıvı bir madde olarak %88 verimle sentezlendi (Şekil 3.19).



Şekil 3.19. 3-Fenilpropanal (**183**)'ün sentezi

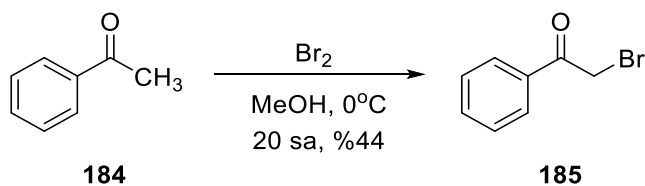


183 nolu bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde aldehit protunun $\delta = 9.82$ ppm'de geniş singlet verdiği görülmektedir. Alifatik protonlar H-2 $\delta = 2.97$ ppm'de ($J = 7.4$ Hz), H-3 $\delta = 2.76$ ppm'de ($J = 7.4$ Hz) triplet vermektedir. Fenil halka protonları ise H-2'/H-6' $\delta = 7.30$ ppm'de ($J = 7.1$ Hz), H-3'/H-4'/H-5' $\delta = 7.20$ ppm'de ($J = 7.5$ Hz) triplete rezonans olmaktadır.

Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil karbonu (C-1) $\delta = 201.8$ ppm'de sinyal vermiştir. Alifatik karbonların sinyalleri $\delta = 45.5$ (C-2), $\delta = 28.3$ (C-3) ppm'de, ipso karbonu $\delta = 140.5$ (C-1') ppm'de, fenil halkasının diğer karbonları da $\delta = 128.8$, 128.5 ,

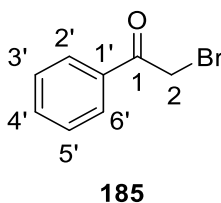
126.5 ppm'de sinyal vermektedir. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Liu *et al.* 2016).

3.2.4. 2-Bromo-1-feniletan-1-on (185)'in sentezi



Şekil 3.20. 2-Bromo-1-feniletan-1-on (**185**)'in sentezi

Zhang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada moleküler brom ile bromasetofenon **185** bileşiğini sentezlemişlerdir (Zhang *et al.* 2007). Literatür yöntemi takip edilerek asetofenon (**184**)'ün MeOH içerisinde ve 0°C 'de damla damla brom ilave edilerek 20 saat karıştırılması sonucunda 2-Brom-1-feniletan-1-on (**185**) beyaz renkli katı olarak %44 verimle elde edildi (Şekil 3.20).

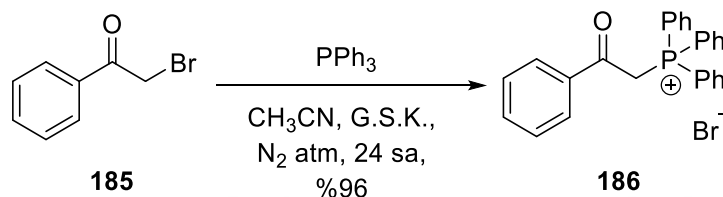


185 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumlarındaki 4.46 ppm'deki singlet CH_2Br grubunu göstermektedir. Fenil halka protonları ise H-2'/H-6' $\delta = 8.00$ ppm'de ($J = 7.3$ Hz) dublet, H-3'/H-5' $\delta = 7.50$ ppm'de ($J = 7.8$ Hz) triplet, H-4' ise $\delta = 7.62$ ppm'de ($J = 7.3$ Hz) triplet olarak rezonans olmaktadır.

^{13}C -NMR spektrumunda CH_2Br grubunun 31.1 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Karbonil piki $\delta = 191.5$ (C-1) ppm'de sinyal verirken fenil halka protonlarının sinyalleri $\delta = 134.2$ (C-1'), 134.1 (C-4'), 129.2 (C-2'/C-6'), 129.1 (C-3'/5') ppm'de görülmektedir.

Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Ye *et al.* 2016).

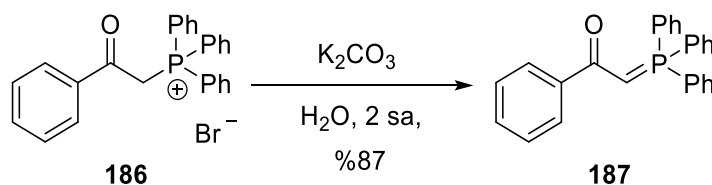
3.2.5. (2-Okso-2-feniletıl) trifenilfosfonyum bromür (186)'nın sentezi



Şekil 3.21. (2-Okso-2-feniletıl) trifenilfosfonyum bromür (186)'nın sentezi

2-Brom-1-feniletan-1-on (**185**) bileşiği asetonitril içerisinde PPh_3 ile azot atmosferi altında 24 saat geri soğutucu altında kaynatılarak fosfonyum tuzuna dönüştürüldü. Elde edilen tuz bir sonraki kademe için ileri bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın kullanıldı (Şekil 3.21).

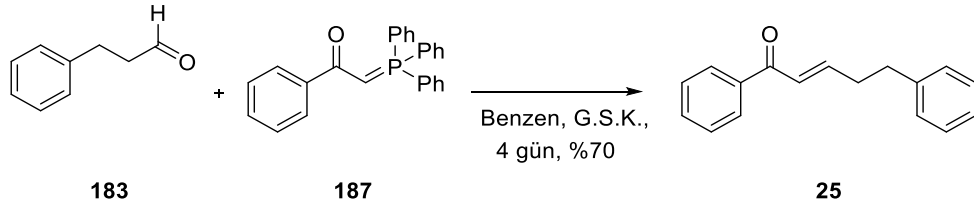
3.2.6. Fosforan 187'nin sentezi



Şekil 3.22. Fosforan **187**'nin sentezi

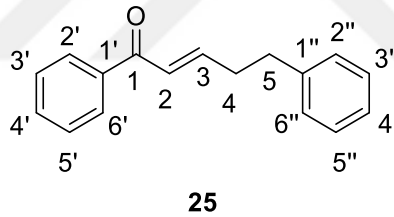
(2-Okso-2-feniletıl) trifenilfosfonyum bromür (**186**) sıcak su içerisinde çözüldü ve soğutuldu. Ardından bu karışımın üzerine K_2CO_3 ilave edilerek 2 saat süreyle karıştırılması sonucu fosforan (**187**) kantitatif bir verimle elde edildi (Şekil 3.22).

3.2.7. (E)-1,5-difenilpent-2-en-1-on (25)'in sentezi



Şekil 3.23. (E)-1,5-difenilpent-2-en-1-on (25)'in sentezi

Fosforan **187** benzen içerisinde çözülerek üzerine 25°C'de aldehit **183** ilave edilerek 4 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra gerekli saflaştırma işlemlerinin ardından (E)-1,5-difenilpent-2-en-1-on (**25**) açık sarı renkli, sıvı bir madde %70 verimle elde edildi (Şekil 3.23).



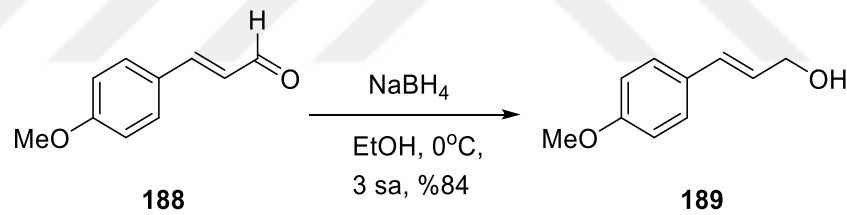
25 nolu bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda H-2 protonu $\delta = 6.86$ ppm'de ($J = 15.0$ Hz) dubletin multipletine yarılmıştır. H-3 protonu ise $\delta = 7.07$ ppm'de ($J = 15.0$ Hz $J = 7.0$ Hz) dubletin tripletine rezonans olmuştur. C5 zincirindeki H-4 protonları $\delta = 2.65$ ppm'de ($J = 7.7$ Hz), H-5 protonları ise $\delta = 2.85$ ppm'de triplet ($J = 7.7$ Hz) olarak görülmektedir. H-2'/6' protonları $\delta = 7.88$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz) komşu protonlarla etkileşerek dubletin multipletine rezonans olmuştur. H-4' protonunu $\delta = 7.55$ ppm'de H-3'/H-5' protonları ile etkileşerek tripletin multipleti ($J = 6.8$ Hz) vermektedir. H-3'/H-5' protonları ise $\delta = 7.45$ ppm'de ($J = 7.7$ Hz) tripletin multipleti verirken H-2''/3''/4''/5''/6'' protonları $\delta = 7.33-7.29$ ppm'ler arasında multiplere olarak görülmektedir.

Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda yapıyla uyumlu olarak bir tane karbonil, on tane olefinik ve iki tane de alifatik karbon vardır. Karbonil piki $\delta = 191.10$ ppm'de (C-1)

(C=O), alfa,beta-doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbon (C-3) $\delta = 148.6$ ppm'de, alfa pozisyonundaki karbon ise $\delta = 126.4$ (C-2^a) ppm'de sinyalleri görülmektedir. Aromatik halkaların ipso karbonları sinyallerini $\delta = 141.0$ (C-1'), 138.1 (C-1'') ppm'de vermektedir. Diğer halka karbonları sinyalleri ise $\delta = 132.8$ (C-4'), 128.8 (C-3'/C-5'), 128.7 (C-3''/C-5''), 128.7 (C-2'/C-6'), 128.6 (C-2''/C-6''), 126.8 (C-4''^a) ppm'de görülmektedir. C5 zincirindeki CH₂CH₂ karbonlarının sinyalleri de $\delta = 34.7$ (C-4/C-5) ppm'de görülmektedir. Bileşiğin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Bunce *et al.* 2010).

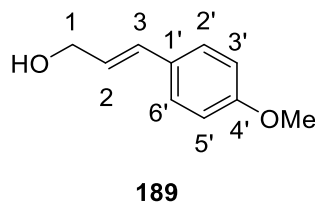
Bileşiğin IR spektrumunda 1669 cm⁻¹ de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1621 cm⁻¹ C $\equiv$ C gerilme titreşimini temsil etmektedir.

3.2.8. (E)-3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (189)'un sentezi



Şekil 3.24. (E)-3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (189)'un sentezi

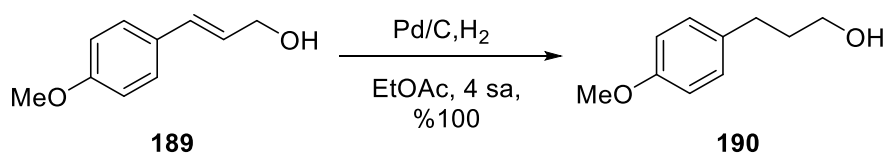
4-metoksisinnamaldehit (**188**) 0°C'de EtOH içerisinde çözülerek üzerine azar azar NaBH₄ ilave edildi ve reaksiyon 3 saat süreyle 0°C'de karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Gerekli saflaştırmalarının ardından (E)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-ol (**189**) katı, sarı renkli %84 verimle elde edildi (Şekil 3.24).



Bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde aldehit grubunun indirginmesi ile oluşan CH_2OH grubu $\delta = 4.30$ ppm'de ($J = 6.0$ Hz) dublet vermiştir. H-2 protonu $\delta = 6.23$ ppm'de H-1 ve H-3 protonları ile etkileşerek dubletin tripletini ($J = 16.1$ Hz $J = 6.0$ Hz) verirken H-3 protonu ise $\delta = 6.55$ ppm'de dublet ($J = 16.1$ Hz) vermektedir. Fenil halka protonlarının sinyalleri H-2'/6' $\delta = 7.32$ ppm'de ($J = 8.8$ Hz), H-3'/5' protonları $\delta = 6.85$ ppm'de ($J = 8.8$ Hz) dublet olarak rezonans olmuştur. Aromatik halkaya bağlı metoksi grubunun protonları $\delta = 3.80$ ppm'de singlet olarak görülmektedir.

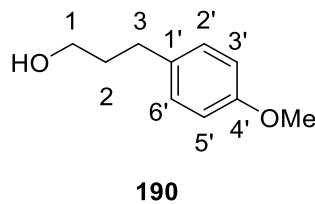
189 bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon $\delta = 64.1$ ppm'de (C-1) sinyal vermiştir. Çift bağlara ait C-3 karbonu $\delta = 131.2$ ppm'de, C-2 karbonu ise $\delta = 126.5$ ppm'de sinyal vermektedir. İpso karbonlarının sinyalleri $\delta = 159.5$ (C-4'), $\delta = 129.6$ (C-1') ppm'de görülmektedir. Fenil halkasının diğer karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 127.9$ (C-2'/C-6'), 114.2 (C-3'/C-5') rezonans olmuştur. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Bouziane *et al.* 2008).

3.2.9. 3-(4-Metoksi)propan-1-ol (190)'ın sentezi



Şekil 3.25. 3-(4-Metoksi)propan-1-ol (**190**)'ın sentezi

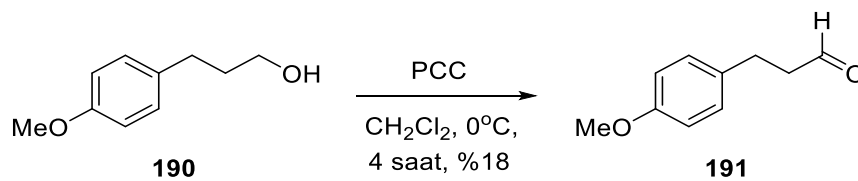
(*E*)-3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (**189**)'un EtOAc içinde Pd/C katalizörlüğünde hidrojenolizi sonucunda 3-(4-metoksi)propan-1-ol (**190**) koyu sarı renkli, sıvı bir madde olarak %100 verimle elde edildi (Şekil 3.25).



190 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda alifatik protonlar sırasıyla H-1 $\delta = 3.66$ ppm'de ($J = 6.4$ Hz) triplet, H-2 $\delta = 1.90-1.82$ ppm'de multipler, H-3 $\delta = 2.65$ ppm'de ($J = 7.7$ Hz) triplet vermektedir. Fenil halkasının protonları H-2'/H-6' $\delta = 7.11$ ppm'de ($J = 8.8$ Hz), H-3'/H-5' $\delta = 6.83$ ppm'de ($J = 8.8$ Hz) dublet vermektedir. Metoksi grubu $\delta = 3.79$ ppm'de singlet vermiştir.

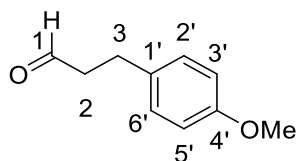
Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon (C-1) $\delta = 62.5$ ppm'de diğer alifatik karbonlar ise $\delta = 31.4$ (C-2), $\delta = 34.7$ (C-3) ppm'de sinyal vermiştir. İpso karbonlarının sinyalleri $\delta = 158.0$ (C-4'), $\delta = 142.1$ (C-1') ppm'de görülmektedir. Fenil halkasının karbonları $\delta = 129.5$ (C-2'/C-6'), 114.0 (C-3'/C-5') ppm'de rezonans olmaktadır. Metoksi karbonu ise $\delta = 55.1$ ppm'de sinyal vermektedir. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Duarte *et al.* 2004).

3.10. 3-(4-metoksifenil)propanal (**191**)'in sentezi



Şekil 3.26. 3-(4-metoksifenil)propanal (**191**)'in sentezi

3-(4-metoksi)propan-1-ol (**190**)'ın CH_2Cl_2 içerisinde ve 0°C 'de PCC ilavesi ile 4 saat karıştırılması sonucunda 3-(4-metoksifenil)propanal (**191**) sarı renkli sıvı bir madde olarak %18 verimle sentezlendi (Şekil 3.26).

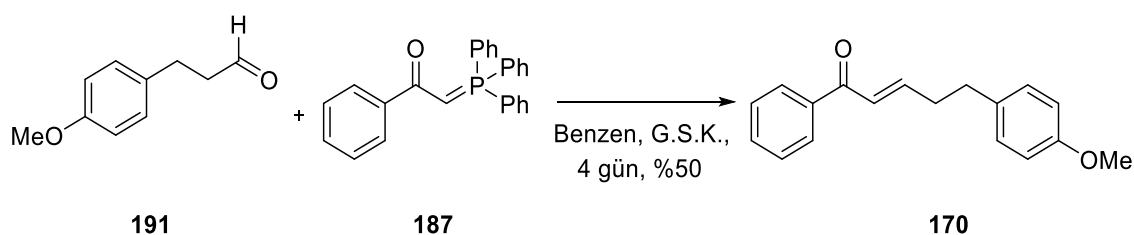


191

Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde aldehit protunun $\delta = 9.93$ ppm'de geniş singlet verdiği görülmektedir. Alifatik protonlar H-2 $\delta = 2.91$ ppm'de ($J = 7.4$ Hz), H-3 $\delta = 2.76$ ppm'de ($J = 7.4$ Hz) triplet vermektedir. Fenil halka protonları ise H-2'/H-6' $\delta = 7.14$ ppm'de ($J = 8.5$ Hz), H-3'/H-4'/H-5' $\delta = 6.88$ ppm'de ($J = 7.5$ Hz) dublete rezonans olmaktadır. Metoksi grubu ise $\delta = 3.76$ ppm'de singlet vermiştir.

Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil karbonu (C-1) $\delta = 202.0$ ppm'de sinyal vermektedir. Alifatik karbonların sinyalleri $\delta = 45.58$ (C-2), $\delta = 27.5$ (C-3) ppm'de görülmüştür. İpso karbonları ise $\delta = 132.5$ (C-1'), 158.3 (C-4') ppm'de sinyal vermektedir. Fenil halkasının diğer karbonları da $\delta = 129.4, 114.2$ ppm'de, metoksi karbonu ise $\delta = 55.5$ ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Duarte *et al.* 2004).

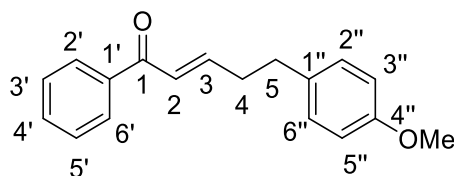
3.11. (E)-5-(4-metoksifenil)-1-fenilpent-2-en-1-on (170)'in sentezi



Şekil 3.27. (E)-5-(4-metoksifenil)-1-fenilpent-2-en-1-on (170)'in sentezi

Fosforan **187** benzen içerisinde çözülerek üzerine 25°C 'de aldehit **191** ilave edilerek, 4 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra gerekli saflaştırma

işlemlerinin ardından (*E*)-5-(4-metoksifenil)-1-fenilpent-2-en-1-on (**170**) beyaz renkli, katı bir madde olarak %50 elde edildi (Şekil 3.27).



170

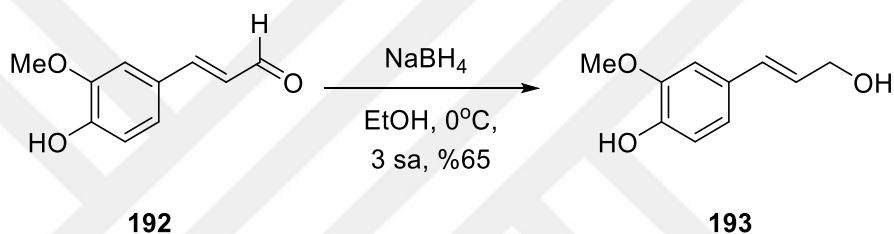
170 nolu bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda H-2 protonu $\delta = 6.86$ ppm'de ($J = 15.0$ Hz) dubletin multipletine yarılmıştır. H-3 protonları $\delta = 7.79$ ppm'de ($J = 15.0$ Hz $J = 7.0$ Hz) dubletin tripletine rezonans olmuştur. C5 zincirindeki H-5 protonları $\delta = 2.79$ ppm'de ($J = 7.68$ Hz) triplet, H-4 protonları da $\delta = 2.61$ - 2.59 ppm'de multipllet olarak görülmektedir. H-2'/6' protonları $\delta = 7.87$ ppm'de ($J = 7.0$ Hz) dubletin multipletine rezonans olmuştur. H-4' protonu $\delta = 7.55$ ppm'de H-3'/5' protonu ile etkileşerek ($J = 6.8$ Hz) tripletin multiplleti vermektedir. H-3'/H-5' protonları ise $\delta = 7.47$ - 7.43 ppm'de arasında multipllet verirken, yan zincire bağlı aromatik halkadaki protonlar (H-2''/6'') $\delta = 7.12$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz) dubletin multiplleti olarak görülmektedir. H-3''/5'' protonları $\delta = 6.84$ ppm'de ($J = 8.8$ Hz) dubletin multiplleti, aromatik halkaya bağlı metoksi grubunun protonları ise $\delta = 3.79$ ppm'de singlet olarak rezonans olmaktadır.

Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda karbonil piki $\delta = 191.14$ ppm (C-1) (C=O), metoksi grubunun bağlı olduğu karbon ise (C-4') $\delta = 158.2$ ppm'de sinyal vermiştir. Alfa,beta-doymamış sistemdeki beta pozisyonundaki karbon sinyalleri (C-3) $\delta = 148.9$ ppm'de, alfa pozisyonundaki karbon sinyalleri ise $\delta = 126.7$ (C-2) ppm'de görülmektedir. Aromatik halkaların ipso karbonlarının sinyalleri $\delta = 138.1$ (C-1') ve 133.1 (C-1'') ppm'de görülmüştür. Diğer halka karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 132.9$ (C-4'), 129.6 (C-2''/C-6'') 128.8 (C-3'/C-5'), 128.7 (C-2'/C-6'), 126.7 (C-2), 114.1 (C-3''/C-5'') ppm'de görülmektedir. Metoksi karbonu da $\delta = 55.5$ ppm'de sinyal vermiştir. C5 zincirindeki CH_2CH_2 karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 35.1$ (C-5), 33.8 (C-4) ppm'de görülmektedir.

Bileşik **170**'in IR spektrumunda 1668 cm^{-1} de gözlenen pik moleküldeki karbonil grubuna aittir. 1618 cm^{-1} C=C gerilme titreşimini, 1246 cm^{-1} ise C-O gerilme titreşimini temsil etmektedir.

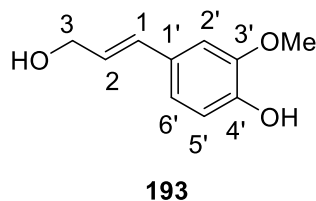
Bileşiğin HRMS ve elementel analiz sonuçlarının da $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$ yapısıyla uyum içinde olduğu belirlendi.

3.12. (*E*)-4-(3-hidroksiprop-1-en-1-il)-2-metoksifenol (**193**)'ün sentezi



Şekil 3.28. (*E*)-4-(3-hidroksiprop-1-en-1-il)-2-metoksifenol (**193**)'ün sentezi

(*E*)-3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)akrilaldehit (**192**) 0°C 'de EtOH içerisinde çözülerek üzerine NaBH_4 ilave edildi ve reaksiyon 0°C 'de 3 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durdurularak çözücü evaporatörden uzaklaştırıldı. Gerekli saflaştırmalarının ardından (*E*)-4-(3-hidroksiprop-1-en-1-il)-2-metoksifenol (**193**) katı, sarı renkli %65 verimle elde edildi (Şekil 3.28).

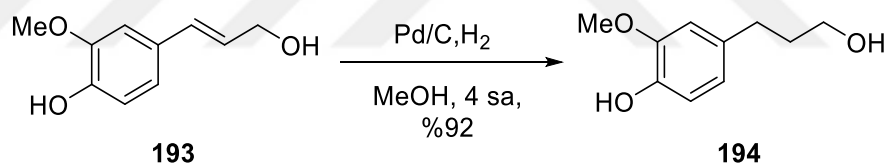


Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde aldehit grubunun indirginmesi ile oluşan CH_2OH grubu $\delta = 4.30\text{ ppm}$ 'de geniş singlet vermiştir. H-2 protonu $\delta = 6.22\text{ ppm}$ 'de dubletin tripletini ($J = 16.1\text{ Hz}$ $J = 6.0\text{ Hz}$) verirken H-1 protonu ise $\delta = 6.53\text{ ppm}$ 'de dublet ($J = 16.1\text{ Hz}$) vermektedir. Fenil halka protonlarının sinyalleri H-2'/6' $\delta = 6.87$

ppm'de ($J = 7.1$ Hz), H-5' protonu ise $\delta = 6.91$ ppm'de ($J = 4.4$ Hz) dublet olarak rezonans olmuştur. Aromatik halkaya bağlı metoksi grubunun protonları $\delta = 3.80$ ppm'de singlet olarak görülmektedir.

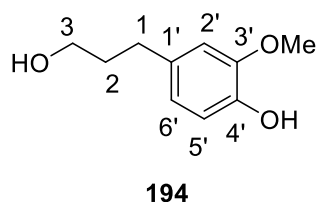
193 bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon $\delta = 64.1$ ppm'de (C-3) sinyal vermiştir. Çift bağlara ait C-1 karbonu $\delta = 131.6$ ppm'de, C-2 karbonu ise $\delta = 126.4$ ppm'de sinyal vermektedir. İpso karbonlarının sinyalleri $\delta = 129.4$ (C-1') ppm, $\delta = 146.8$ (C-3'), $\delta = 145.8$ (C-4') ppm'de görülmektedir. Fenil halkasının diğer karbonlarının sinyalleri ise $\delta = 108.5$ (C-2'), 114.7 (C-5'), 120.5 (C-6') ppm'de rezonans olmuştur. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Yang *et al.* 2009).

3.13. 4-(3-Hidroksipropil)-2-metoksifenol (**194**)'ün sentezi



Şekil 3.29. 4-(3-Hidroksipropil)-2-metoksifenol (**194**)'ün sentezi

(*E*)-4-(3-hidroksiprop-1-en-1-il)-2-metoksifenol (**193**)'ün MeOH içinde Pd/C katalizörlüğünde hidrojenolizi sonucunda **194** bileşiği koyu sarı renkli, sıvı bir madde olarak %92 verimle elde edildi (Şekil 3.29).

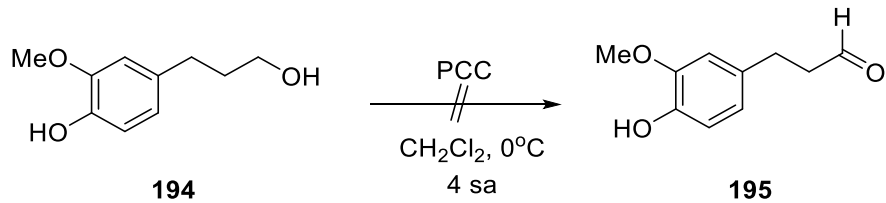


194 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumunda alifatik protonlar sırasıyla H-1 $\delta = 2.64$ ppm'de ($J = 7.5$ Hz) triplet, H-2 $\delta = 1.90$ - 1.83 ppm'de multipler, H-3 $\delta = 3.67$ ppm'de ($J = 6.2$ Hz)

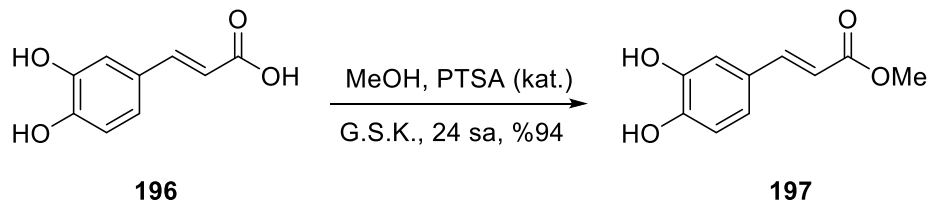
triplet vermektedir. Fenil halkasının protonları H-2'/H-6' $\delta = 6.68$ ppm'de ($J = 8.4$ Hz), H-5' $\delta = 6.83$ ppm'de ($J = 8.1$ Hz) dublet vermektedir. Metoksi grubu $\delta = 3.86$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur.

Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon (C-1) $\delta = 62.5$ ppm'de diğer alifatik karbonlar ise $\delta = 31.9$ (C-2), $\delta = 34.7$ (C-3) ppm'de sinyal vermiştir. İpso karbonlarının sinyalleri $\delta = 143.9$ (C-3'), $\delta = 146.6$ (C-4'), $\delta = 133.9$ (C-1') ppm'de görülmektedir. Fenil halkasının protonları $\delta = 121.1$ (C-2'), $\delta = 114.5$ (C-6'), $\delta = 111.2$ (C-5') ppm'de rezonans olmaktadır. Metoksi karbonu ise $\delta = 56.0$ ppm'de sinyal vermektedir. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Hemelaere *et al.* 2015).

Elde edilen **194** bileşiği bir sonraki kademe olan yükseltgenme tepkimesi için CH_2Cl_2 içerisinde çözüldükten sonra 0°C 'de PCC ilave edilerek 4 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra gerekli saflaştırma işlemi yapmak için madde gouch krozesinden süzüldü. Ancak bu aşamada maddenin süzüntüden alınması gerçekleştirilemedi.

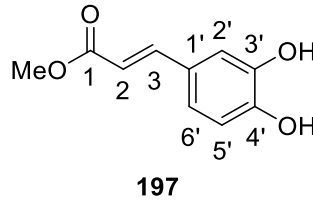


3.14. (E)-Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (**197**)'nin sentezi



Şekil 3.30. (E)-Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (**197**)'nin sentezi

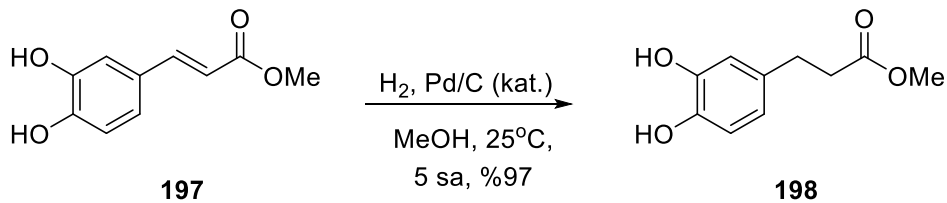
Kafeik asitin (**196**) MeOH içerisinde asit katalize esterleşme tepkimesini gerçekleştirmek için katalitik miktarda PTSA ilave edilerek 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Ester **197** bileşiği %94 verimle elde edildi (Şekil 3.29).



197 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde spesifik ester OCH_3 grubunun $\delta = 3.66$ ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir. H-2 protonu $\delta = 6.25$ ppm'de ($J = 16.0$ Hz), H-3 protonu ise $\delta = 7.46$ ppm'de ($J = 16.0$ Hz) dublet vermektedir. Fenil halkasının protonları H-2' $\delta = 7.03$ ppm'de ($J = 2.0$ Hz) dublet, H-5' $\delta = 6.73$ ppm'de ($J = 8.1$ Hz) dublet, H-6' ise $\delta = 6.98$ ppm'de ($J_{2',6'} = 2.0$ Hz $J_{5',6'} = 8.1$ Hz) H-2' ve H-5' protonlarıyla etkileşerek dubletin dubletine yarıldıkları görülmektedir. Metoksi grubu $\delta = 3.66$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur.

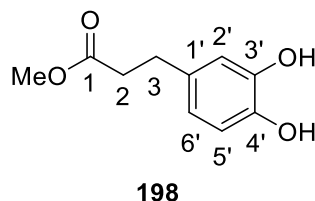
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise karbonil karbonu $\delta = 167.7$ ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Alken çift bağlarının bulunduğu C-2 karbonun sinyali $\delta = 116.4$ ppm, C-3 karbonun sinyali ise $\delta = 145.9$ ppm'de görülmektedir. Fenil halkasının karbonları ise $\delta = 126.1$ (C-1'), $\delta = 115.5$ (C-2'), $\delta = 146.2$ (C-3'), $\delta = 149.1$ (C-4'), $\delta = 114.3$ (C-5'), $\delta = 122.1$ (C-6') ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Van Dyck *et al.* 2000).

3.15. Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)propanoat (**198**)'in sentezi



Şekil 3.31. Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)propanoat (**198**)'in sentezi

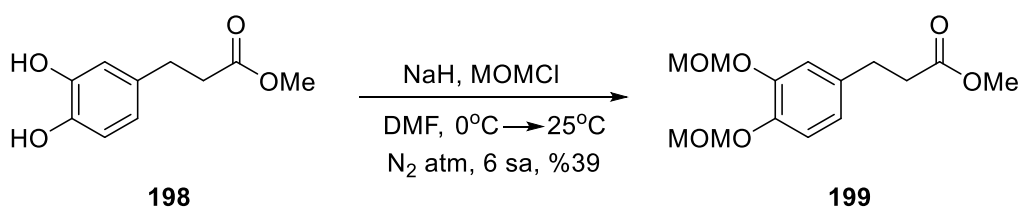
Elde edilen **197** bileşiğinin Pd-C katalizörlüğünde H₂ ile indirgenmesi sonucu %97 verimle **198** bileşiği sentezlendi (Şekil 3.30).



198 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde CH₂CH₂ grubunun δ= 2.84 ve 2.59 ppm'de A₂B₂ sistemi vererek triplet-triplet şeklinde rezonans olduğu görülmektedir. Fenil halkasının protonları H-2' δ= 6.69 ppm'de (*J*_{2',6'}= 1.8 Hz) H-6' protonu ile etkileşerek dublet, H-5' δ= 6.75 ppm'de (*J*_{5',6'}= 8.1 Hz) H-6' protonu ile etkileşerek dublet, H-6' ise δ= 6.59 ppm'de (*J*_{2',6'}= 1.8 Hz *J*_{5',6'}= 8.1 Hz) H-2' ve H-5' protonlarıyla etkileşerek dubletin dubletine yarıldıkları görülmektedir. Ester OCH₃ grubunun δ= 3.67 ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur.

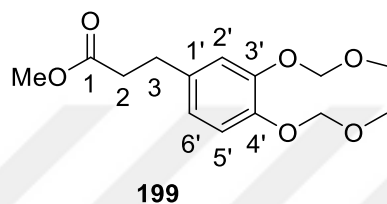
¹³C-NMR spektrumunda ise karbonil karbonu δ= 174.7 ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Alifatik karbonların sinyalleri C-2 δ= 36.2 ppm, C-3 ise δ= 30.5 ppm'de görülmektedir. Fenil halka karbonları δ= 133.4 (C-1'), δ= 115.6 (C-2'/C-5'), δ= 143.9 (C-3'), δ= 142.4 (C-4'), δ= 120.7 (C-6') ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşiğin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Percec *et al.* 2006).

3.16. Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanoat (**199**)'un sentezi



Şekil 3.32. Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanoat (**199**)'un sentezi

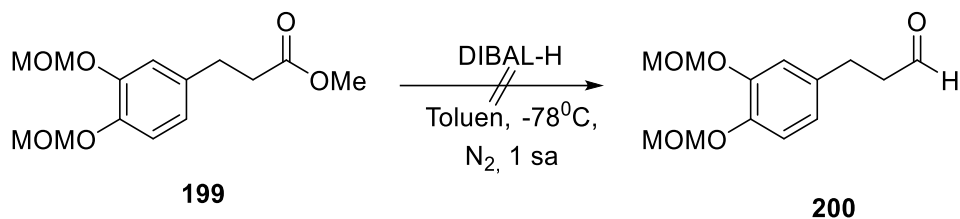
Sentetik yöntemin bir sonraki basamağı **198** bileşiğindeki asidik fenolik OH hidrojenlerinin korunmasıdır. Ester **198** bileşiğindeki her iki OH grubunu takip eden reaksiyonlarda bazik tepkime koşullarında koruyabilmek için koruyucu grup olarak metoksimetil klorür (MOMCl) seçildi. Bu amaçla ester **198** bileşiği NaH varlığında MOMCl ile reaksiyona tabi tutuldu. Gerekli saflaştırma işlemleri sonucunda bis MOM korunmuş ester **199** bileşiği %39 verimle elde edildi (Şekil 3.31).



Bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde metilen (OCH_2O) protonlarının ayrı ayrı gelerek $\delta = 5.20$ ve $\delta = 5.19$ ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görülmektedir. Ayrıca yine koruyucu gruba ait olan metil (OCH_3) protonlarının da $\delta = 3.50$ ve $\delta = 3.49$ ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görüldü. CH_2CH_2 grubunun sinyalleri ise $\delta = 2.87$ ve 2.59 ppm'de A_2B_2 sistemi vererek triplet-triplet şeklinde görülmektedir. Fenil halkasının protonları H-2' $\delta = 6.99$ ppm'de ($J_{2',6'} = 2.0$ Hz) H-6' protonu ile etkileşerek dublet, H-5' $\delta = 7.05$ ppm'de ($J_{5',6'} = 8.3$ Hz) H-6' protonu ile etkileşerek dublet, H-6' ise $\delta = 6.77$ ppm'de ($J_{2',6'} = 2.0$ Hz $J_{5',6'} = 8.3$ Hz) H-2' ve H-5' protonlarıyla etkileşerek dubletin dubletine yarıldıkları görülmektedir. Ester OCH_3 grubunun $\delta = 3.50$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur.

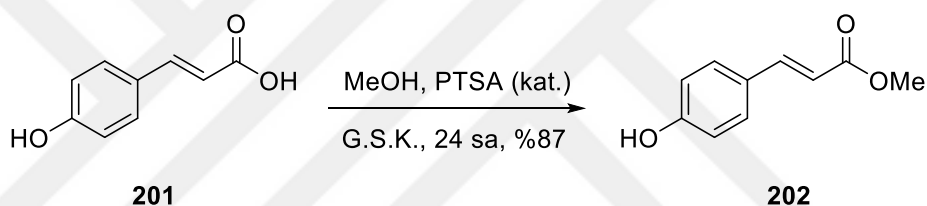
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise karbonil karbonu (C-1) $\delta = 173.6$ ppm'de alifatik karbonların sinyalleri ise C-2 $\delta = 36.1$ ppm, C-3 ise $\delta = 30.7$ ppm'de görülmektedir. Fenil halka karbonları $\delta = 135.2$ (C-1'), $\delta = 117.0$ (C-2'), $\delta = 147.4$ (C-3'), $\delta = 145.9$ (C-4'), $\delta = 117.1$ (C-5'), $\delta = 120.7$ (C-6') ppm'de rezonans olmaktadır.

Hedef ürün **173** bileşiğinin eldesi için bir sonraki kademe olan ester **200** bileşiğinin aldehitine indirgenmesi için -78°C 'de azot atmosferi altında DIBAL-H ile muamele edildi. Ancak **200** bileşiğinin indirgenme tepkimesi gerçekleşmedi.



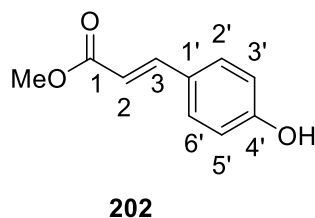
Çözücü tipi aynı kalmak şartıyla süre değişikliği yapılan denemelerde ve çözücü tipi ile birlikte süre değişikliği yapılan denemelerde de sonuç ürün **200**'ün eldesi gerçekleştirilemedi.

3.17. (E)-Metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (**202**)'nin sentezi



Şekil 3.33. (E)-Metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (**202**)'nin sentezi

p-Kumarik asit (**201**) MeOH içerisinde çözöldü ve katalitik miktarda *p*-toluen sülfonik asit (PTSA) ilave edilerek asit katalize esterleşme reaksiyonuna tabi tutuldu. Ester **202** bileşiği %84 verimle elde edildi (Şekil 3.31).

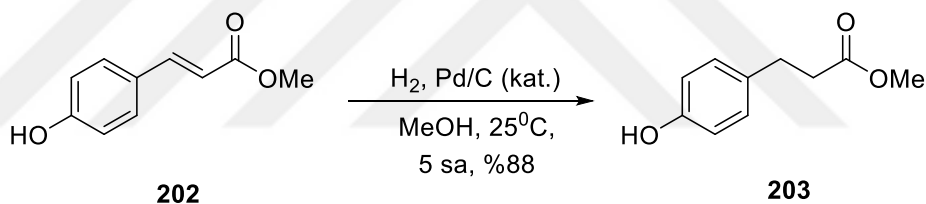


202 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde spesifik ester OCH_3 grubunun $\delta = 3.67$ ppm'de singlet olarak rezonans olduğu görölmektedir. H-2 protonu $\delta = 6.38$ ppm'de ($J_{2,3} = 15.9$) H-3 protonu ile etkileşerek dublet aynı şekilde H-3 protonu $\delta = 7.55$ ppm'de ($J_{2,3} = 15.9$) H-2 protonu ile etkileşerek dublete yarılmıştır. Fenil halkasının protonları sinyalleri ise H-2'/H-6' $\delta = 7.53$ ppm'de ($J = 8.8$ Hz) dublet, H-3'/5' $\delta =$

6.77 ppm'de ($J = 8.8$ Hz) dublet şeklinde görülmektedir. Metoksi grubu $\delta = 3.66$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur. Fenil halkasına bağlı hidroksil grubu ise $\delta = 10.0$ ppm'de singlet olarak görülmektedir.

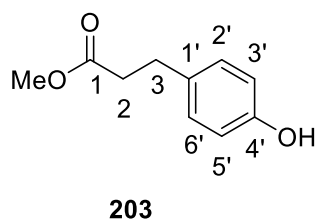
202 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda ise karbonil karbonu $\delta = 167.7$ ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Alken çift bağlarının bulunduğu C-2 karbonun sinyali $\delta = 114.6$ ppm, C-3 karbonun sinyali ise $\delta = 145.4$ ppm'de görülmektedir. Fenil halkasının karbonları ise $\delta = 125.7$ (C-1'), $\delta = 116.4$ (C-2'/C-6'), $\delta = 131.0$ (C-3'/C-5'), $\delta = 160.6$ (C-4') ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Galland *et al.* 2007).

3.18. Metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (**203**)'ün sentezi



Şekil 3.34. Metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (**203**)'ün sentezi

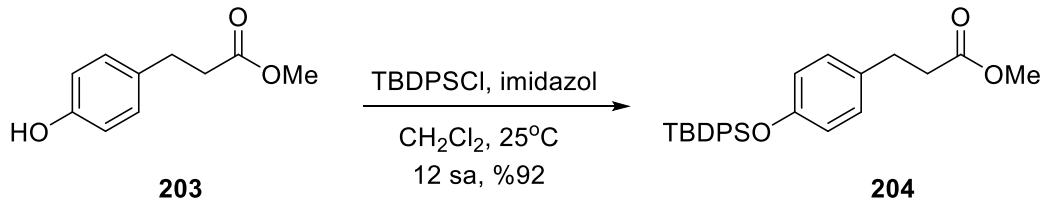
Percec ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (*E*)-metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (**203**)'ü Pd-C katalizörlüğünde H_2 ile indirgeyerek metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (**203**)'ün sentezini başarılı bir şekilde gerçekleştirmişlerdir. Aynı literatür yöntemi takip edilerek **202** bileşiğinin Pd-C katalizörlüğünde H_2 ile indirgenmesi sonucu %88 verimle **203** bileşiği elde edildi (Şekil 3.32).



203 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde CH_2CH_2 grubunun $\delta = 2.87$ ve 2.61 ppm'de A_2B_2 sistemi vererek triplet-triplet şeklinde rezonans olduğu görülmektedir. Fenil halkasının protonları H-2'/H-6' $\delta = 7.03$ ppm'de ($J_{2',3'} = 8.5$ Hz $J_{5',6'} = 8.5$ Hz) H-3' ve H-5' protonlarıyla etkileşerek dublet, H-3'/5' $\delta = 6.73$ ppm'de ($J_{2',3'} = 8.5$ Hz $J_{5',6'} = 8.5$ Hz) H-2' ve H-6' protonlarıyla etkileşerek dublete yarıldıkları görülmektedir. Ester OCH_3 grubunun $\delta = 3.67$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur. Aril halkasına bağlı hidroksil grubu ise $\delta = 5.98$ ppm'de geniş singlet olarak görülmektedir.

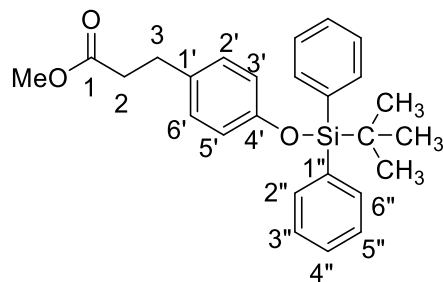
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise karbonil karbonu $\delta = 174.3$ ppm'de rezonans olduğu görülmektedir. Alifatik karbonların sinyalleri C-2 $\delta = 36.3$ ppm, C-3 ise $\delta = 30.3$ ppm'de görülmektedir. Fenil halka karbonları $\delta = 132.5$ (C-1'), $\delta = 129.6$ (C-2'/C-6'), $\delta = 115.6$ (C-3'/C-5'), $\delta = 154.5$ (C-4') ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Percec *et al.* 2006).

3.19. Metil 3-(4-(*tert*-bütil difenilsililoksi)fenil)propanoat (**204**)'ün sentezi



Şekil 3.35. Metil 3-(4-(*tert*-bütil difenilsililoksi)fenil)propanoat (**204**)'ün sentezi

203 bileşiğinin asidik karaktere sahip fenolik OH grubunun, bazik tepkime koşullarına karşı uygun bir koruyucu grup ile korunması için *tert*-bütil difenil silil klorür (TBDPSCl) seçildi. TBDPSCl grubunun karbanyonlara karşı en dayanıklı gruplardan biri olduğu bildirilmektedir (Kocienski 1994). Bu amaçla **203** bileşiği CH_2Cl_2 içerisinde çözülerek imidazol varlığında TBDPSCl ile muamele edildi. Reaksiyon sonucunda **204** %92 verimle sentezlendi (Şekil 3.33).

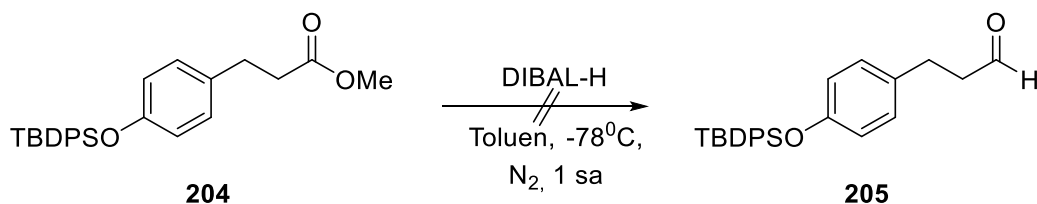


204

204 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde CH_2CH_2 grubunun $\delta = 2.81$ ve 2.54 ppm'de A_2B_2 sistemi vererek triplet-triplet şeklinde rezonans olduğu görülmektedir. Koruyucu gruplar bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 7.74 ve 7.35 ppm arasında görülmektedir. Fenil halkasının protonları koruyucu grupların etkisi ile biraz daha yukarı alana kaydığı görülmektedir (H-2'/6' 7.03 ppm'den 6.91 ppm'e, H-3'/5' 6.73 ppm'den 6.69 ppm'e). Ester OCH_3 grubunun $\delta = 3.64$ ppm'de singlet olarak rezonans olmuştur.

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise karbonil karbonu $\delta = 173.7$ ppm'de rezonans olurken alifatik karbonların sinyalleri C-2 $\delta = 36.1$ ppm, C-3 ise $\delta = 30.4$ ppm'de görülmektedir. Fenil halka karbonları $\delta = 133.1$ (C-1'), $\delta = 130.1$ (C-2'/C-6'), $\delta = 119.8$ (C-3'/C-5'), $\delta = 154.2$ (C-4') ppm'de rezonans olmaktadır. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verilerinin literatürle uyum içinde olduğu görüldü (Seçen *et al.* 2013).

205 bileşiğinin eldesi için bir sonraki kademe olan ester **205** bileşiğinin aldehitine indirgenmesi için -78°C 'de azot atmosferi altında DIBAL-H ile muamele edildi. Ancak **204** bileşiğinin indirgenme tepkimesi gerçekleşmediğinden dolayı bir sonraki kademe olan Wittig tepkimesi gerçekleştirilemedi.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde açıklanan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklandığı gibi yapıldı (Furniss *et al.* 2005).

4.2. Kromatograf Ayrımlar

4.2.1. Kolon kromatografisi

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

4.3. Spektrumlar

4.3.1. ^1H -NMR spektrumları

^1H NMR Varian 400 MHz Spektrometre

^1H NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

4.3.2. ^{13}C -NMR spektrumları

^{13}C NMR Varian 100 MHz Spektrometre

^{13}C NMR Bruker 100 MHz Spektrometre

^{13}C spektrumlarında karbon atamaları yapılırken kendi aralarında yer değiştirebilecek olan karbonlar aynı harflerle gösterildi (a', b', c').

4.3.3. IR spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

4.3.4. Kütle ve Elementel analiz

Elementel: Leco CHNS-932 (Michigan, USA)

HRMS: LC-MS TOF elektrosprey iyonizasyon tekniği (1200/6210, Agilent)

4.4. Genel Reaksiyon Yöntemi

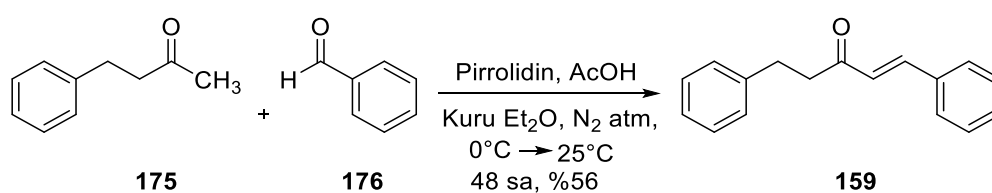
Organik bileşiklerin havaya karşı duyarlı bütün reaksiyonları azot atmosferi altında standart teknikler kullanılarak yapıldı. Yapılan bütün reaksiyonlar İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) ve NMR spektroskopisi ile takip edilerek durduruldu. Ayrıca çözücüler, döner buharlaştırıcıda 25 mmHg ve 40°C’de uzaklaştırıldı.

4.5. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

Sitotoksik aktivite çalışmaları Erzurum Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü laboratuvarında yaptırılmıştır (Erzurum).

4.6. Deneysel Kısım

4.6.1. 1,5-diaril-1-penten-3-on Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi ((E)-1,5-difenilpent-1-en-3-on (159)’un sentezi)



4-fenilbütan-2-on (**175**) (2.04 g, 13.74 mmol) bileşiği 5 mL kuru Et₂O içerisinde 0°C'de azot atmosferi altında çözüldü. Karıştırılan tepkime ortamına aynı reaksiyon şartlarında pirrolidin (1.07 g, 1.25 mL, 15.11 mmol) ve asetik asit (0.90 g, 0.86 mL, 15.11 mmol) 5 mL kuru Et₂O içerisindeki çözeltisi 10 dakika boyunca damla damla ilave edildi. 30 dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyonun sıcaklığı 0°C ye düşürülerek tepkime ortamına benzaldehyt (**176**) (1.45 g, 13.74 mmol) 5 mL Et₂O içinde çözülüp 30 dakika boyunca damla damla ilave edildi. 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon İTK ile kontrol edilerek durduruldu. Tepkime ortamına 1 M'lık HCl çözeltisi ilave edildi. Ham ürün 2x50 mL Et₂O ile ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. Birleştirilen organik fazlar 2x30 mL H₂O ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %6 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sonra EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek (*E*)-1,5-difenilpent-1-en-3-on (**159**) beyaz, katı bir madde olarak elde edildi (1.81 g, %56). R_f: 0.6 (1:9 EtOAc-hekzan). Bileşik **159**'un ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS spektrumu ve IR spektrumu **Ek 1.1**, **Ek 1.2** **Ek 1.3** ve **Ek 1.4**'te görülmektedir.

Erime Noktası: 56-57°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, 1H, H-1, *J*_{1,2}= 16.2 Hz), 7.55-7.52 (m, 2H, H-2'/6'), 7.41-7.39 (m, 3H, H-3'/4'/5'), 7.33-7.22 (m, 5H, H-2"/3"/4"/5"/6"), 6.74 (d, 1H, H-2, *J*_{1,2}= 16.2 Hz), 3.02 (bs, A₂B₂, 4H, CH₂CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ 199.6 (C-3), 143.0 (C-1), 141.5 (C-1"), 134.7 (C-1'), 130.7 (C-4"^a), 129.2 (C-2'/6"^b), 128.8 (C-3'/5"^b), 128.6 (C-2"/6"^b), 128.5 (C-3"/5"^b), 126.4 (C-4"/2"^a), 42.7 (C-4), 30.4 (C-5).

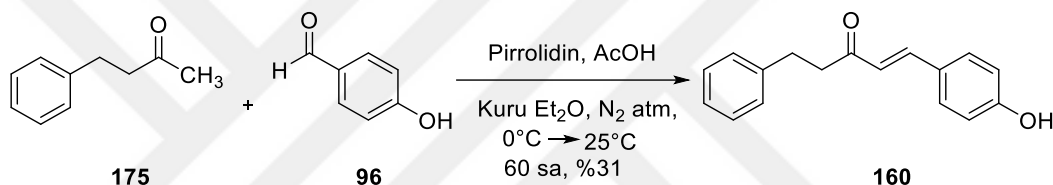
IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3058, 3027, 2927, 1686, 1661, 1613, 1576, 1495, 1450, 1365, 1328, 1173, 1095, 1072, 976, 745, 698.

Elementel Analiz: C₁₇H₁₆O için hesaplanan; C, 86.40; H, 6.82, bulunan: C, 86.01; H, 6.90.

HRMS (APCI): Hesaplanan: C₁₇H₁₆O (M⁺ + H): 237.1279; Deneyisel: 237.1295.

159 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Li and Wu 2015).

4.6.2. (E)-1-(4-hidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (160)'nın sentezi



4.6.1'deki yöntem kullanılarak 4-fenilbütan-2-on (**175**) (2.06 g, 13.92 mmol) bileşiğine pirrolidin (1.09 g, 1.26 mL, 15.31 mmol) ve asetik asit (0.92 g, 0.8 7mL, 15.31 mmol) ilavesi gerçekleştirildikten sonra 4-hidroksibenzaldehit (**96**) (1.70 g, 13.92 mmol) bileşiği ile kondenzasyon reaksiyonuna tabi tutuldu. Tepkime ortamı 60 saat karıştırıldı. Ekstraksiyon işlemleri ardından ham ürün silikajel kolondan %20 EtOAc-hekzan ile süzüldü. EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek açık sarı, katı **5** bileşiği elde edildi (1.08 g, %31). R_f: 0.8 (3:7 EtOAc-hekzan). Bileşik **160**'nın ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS spektrumu ve IR spektrumu **Ek 1.5**, **Ek 1.6** **Ek 1.7** ve **Ek 1.8**'de görülmektedir.

Erime Noktası: 136-137°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, 1H, H-1, J_{1,2}= 16.1 Hz), 7.43 (d, 2H, H-2'/6', J= 8.8 Hz), 7.32-7.18 (m, 5H, H-2''/3''/4''/5''/6''), 6.87 (d, 2H, H-3'/5', J= 8.8 Hz), 6.62 (d, 1H, H-2, J_{1,2}= 16.1 Hz), 6.24 (bs, 1H, Ar-OH), 3.01 (bs, A₂B₂, 4H, CH₂CH₂).

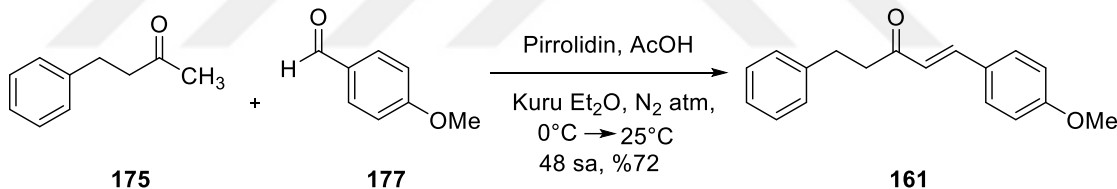
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.5 (C-3), 158.6 (C-4'), 143.5 (C-1), 141.4 (C-1''), 130.6 (C-2'/6'), 128.8 (C-2''/6''), 128.6 (C-3''/5''), 127.1 (C-1'), 126.4 (C-4''), 123.9 (C-2), 116.3 (C-3'/5'), 42.5 (C-4), 30.6 (C-5).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3346, 3064, 3030, 2929, 1639, 1599, 1581, 1513, 1229, 1168, 824, 697.

Elementel Analiz: C₁₇H₁₆O₂ için hesaplanan: C, 80.93, H, 6.39, bulunan: C, 80.79, H, 6.51.

HRMS (APCI): Hesaplanan: C₁₇H₁₆O₂ (M⁺ + H): 253.1228; Deneyisel: 253.1250.

4.6.3. (E)-1-(4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (161)'in sentezi



4.6.1'deki genel deneysel yöntemi 4-fenilbütan-2-on (**175**) ile 4-metoksibenzaldit (**177**)'e uygulandı. 4-fenilbütan-2-on (**175**)'e (2.00 g, 13.51 mmol) pirrolidin (1.06 g, 1.2 mL, 14.86 mmol) ve asetik asit (0.89 g, 0.8 mL, 14.86 mmol) Et₂O içerisindeki çözeltisi ilave edilmesinden sonra 4-metoksibenzaldehit (**177**) (1.84 g, 13.51 mmol) ile kondenzasyona tabi tutuldu. Tepkime ortamı 48 saat karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde Et₂O ile ekstraksiyon yapıldı ve ardından ham ürün silikajel kolonda %4 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sonra EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek (E)-1-(4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**161**) beyaz, katı bir madde olarak elde edildi (2.61 g, %72). R_f: 0.6 (1:19 EtOAc-hekzan). Bileşik **161**'in ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS spektrumu ve IR spektrumu **Ek 1.9**, **Ek 1.10** ve **Ek 1.11** ve **Ek 1.12**'de görülmektedir.

Erime Noktası: 95-96°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, 1H, H-1, $J_{1,2}$ = 15.5 Hz), 7.48 (d, 2H, H-2'/6', J = 8.4 Hz), 7.30-7.20 (m, 5H, H-2'/3'/4'/5'/6'), 6.90 (d, 2H, H-3'/5', J = 8.4 Hz), 6.62 (d, 1H, H-2, $J_{1,2}$ = 15.5 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.00 (bs, A₂B₂, 4H, CH₂CH₂).

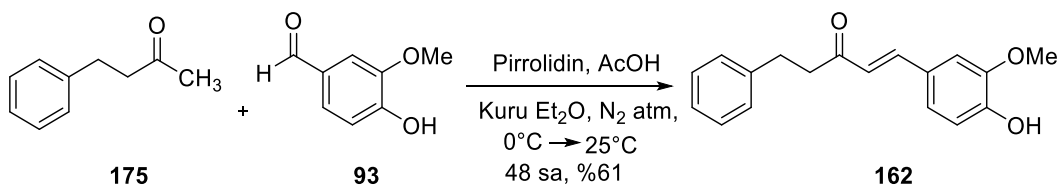
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 199.6 (C-3), 161.8 (C-4'), 142.7 (C-1), 141.6 (C-1''), 130.2 (C-2'/6'), 128.7 (C-2''/6''), 128.6 (C-3''/5''), 127.3 (C-1'), 126.3 (C-4''), 124.2 (C-2), 114.6 (C-3'/5'), 55.6 (OCH₃), 42.6 (C-4), 30.5 (C-5).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3063, 3026, 2950, 2844, 1680, 1602, 1512, 1495, 1452, 1402, 1367, 1263, 1029, 985, 822, 745, 700.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₈O₂ için hesaplanan: C, 81.17, H, 6.81, bulunan: C, 81.10, H, 6.87.

HRMS (APCI): Hesaplanan: C₁₈H₁₈O₂ (M⁺ + H): 267.1385; Deneysel: 267.1398.

4.6.4. (E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (162)'nin sentezi



4.6.1'de verilen genel yöntemin 4-fenilbütan-2-on (**175**) (2.01 g, 13.59 mmol) bileşiğine ve 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehyd (**93**) (2.06 g, 13.59 mmol) bileşiğine uygulanarak kondenzasyon gerçekleştirildi. **175** bileşiğine pirrolidin (1.06 g 1.2 mL, 14.95 mmol) ve asetik asit (0.90 g, 0.8 mL, 14.95 mmol) ilavesinden sonra **93** bileşiği ilave edildi. Tepkime ortamı 48 saat karıştırıldı. Ekstraksiyon işlemlerinin ardından ham ürün

silikajel kolondan %20 EtOAc-hekzan ile süzöldü. EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek sarı, katı **162** bileşigi elde edildi (2.33 g, %61). Rf:0.7 (3:7 EtOAc-hekzan). Bileşik **162**'nin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS spektrumu ve IR spekturumu **Ek 1.13**, **Ek 1.14**, **Ek 1.15** ve **Ek 1.16**'da görölmektedir.

Erime Noktası: 89-90°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (d, 1H, H-1, $J_{1,2}$ = 16.2 Hz), 7.32-7.18 (m, 5H, H-2"/3"/4"/5"/6"), 7.07 (dd, 1H, H-6', $J_{5,6}$ = 8.4 Hz, $J_{2,6}$ = 2 Hz), 7.03 (d, 1H, H-2', $J_{2,6}$ = 2 Hz), 6.92 (d, 1H, H-5', J = 8.2 Hz), 6.59 (d, 1H, H-2, J = 16.2 Hz), 5.91 (s, 1H, Ar-OH), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.00 (bs, A_2B_2 , 4H, CH_2CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 199.6 (C-3), 148.4 (C-3^{ia}), 147.0 (C-4^{ia}), 143.2 (C-1), 141.6 (C-1"), 128.7 (C-2"/6"), 128.6 (C-3"/5"), 127.2 (C-1'), 126.3 (C-4"), 124.2 (C-6'), 123.7 (C-2), 115.0 (C-5'), 109.6 (C-2'), 56.2 ($-\text{OCH}_3$), 42.4 (C-4), 30.5 (C-5).

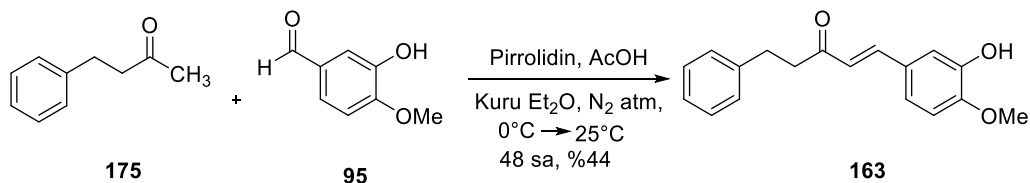
IR (cm^{-1} , CH_2Cl_2): 3373, 3061, 3026, 2937, 1647, 1587, 1514, 1464, 1453, 1429, 1279, 1236, 1207, 1175, 1123, 1098, 1031, 700.

Elementel Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ için hesaplanan: C, 76.57, H, 6.43, bulunan: C, 76.11, H, 6.57.

HRMS (APCI): Hesaplanan: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 283.1334; Deneyssel: 283.1353.

162 bileşiginin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ değeriinin literatürde verilen değeriilerle uyumlu olduğu göröldü (Oh *et al.* 2006).

4.6.5. (E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (163)'ün sentezi



4.6.1'deki yöntemi uygulamak suretiyle 4-fenilbütan-2-on (175)'e (2.13 g, 14.37 mmol) pirrolidin (1.12 g, 1.5 mL, 15.81 mmol) ve asetik asit (0.95 g, 0.8 mL, 15.81 mmol) kuru Et₂O içerisindeki çözeltisi ilave edilmesinden sonra tepkime ortamına 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehyd (95) (2.19 g, 14.37 mmol) ilave edildi. Tepkime ortamı 48 saat karıştırıldı. Ekstraksiyon işlemlerinin ardından ham ürün silikajel kolonda %20 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sonra EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek (E)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (163) kahverengi, katı bir madde olarak elde edildi (1.80 g, %44). R_f: 0.6 (3:7 EtOAc-hekzan). Bileşik 163'ün ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS spektrumu ve IR spektrumu Ek 1.17, Ek 1.18, Ek 1.19 ve Ek 1.20'de görülmektedir.

Erime Noktası: 94-95°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, 1H, H-1, *J*_{1,2}= 16.1 Hz), 7.32-7.18 (m, 5H, H-2"/3"/4"/5"/6"), 7.16 (d, 1H, H-2', *J*= 2.0 Hz), 7.04 (dd, 1H, H-6', *J*_{5,6}= 8.4 Hz, *J*_{2',6'}= 2.0 Hz), 6.84 (d, 1H, H-5', *J*_{5,6}= 8.4 Hz), 6.60 (d, 1H, H-2, *J*_{1,2}= 16.1 Hz), 5.72 (s, 1H, Ar-OH), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.00-2.96 (m, A₂B₂, 4H, CH₂CH₂).

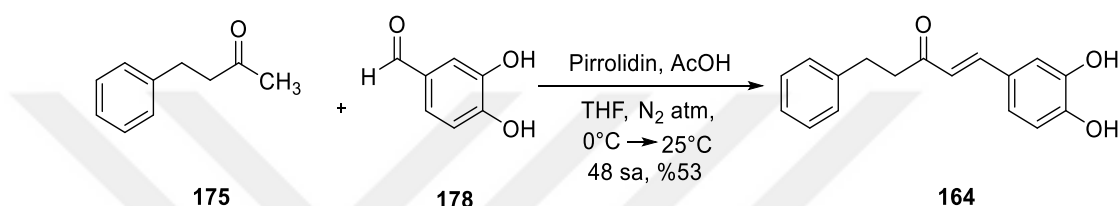
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 199.6 (C-3), 149.0 (C-3^{ia}), 146.1 (C-4^{ia}), 142.9 (C-1), 141.5 (C-1^{ia}), 128.7 (C-2"/6"^{ib}), 128.6 (C-3"/5"^{ib}), 128.3 (C-1'), 126.3 (C-4"), 124.7 (C-6^c), 122.4 (C-2^c), 113.3 (C-5'), 110.8 (C-2'), 56.2 (OCH₃), 42.7 (C-4), 30.5 (C-5).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3390, 3026, 2934, 2841, 1649, 1601, 1581, 1510, 1454, 1440, 1267, 1172, 1129, 1097, 1026, 976, 802, 700.

Elementel Analiz: $C_{18}H_{18}O_3$ için hesaplanan: C, 76.57, H, 6.43, bulunan: C, 76.77, H, 6.42.

HRMS (APCI): Hesaplanan: $C_{18}H_{18}O_3$ ($M^+ + H$): 283.1334; Deneysel: 283.1354.

4.6.6. (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**164**)'ün sentezi



4.6.1'de verilen 1,5-diaril-1-penten-3-on bileşiklerinin genel sentez yöntemi kullanılarak 4-fenilbütan-2-on (**175**) (1.50 g, 10.12 mmol) bileşiği ile 3,4-dihidroksibenzaldehit (**178**) (1.40 g, 10.12 mmol) THF içerisinde reaksiyona tabi tutuldu. Tepkime ortamı 48 saat karıştırıldı. Ekstraksiyon işlemlerinin ardından kondenzasyon ürünü silikajel kolonda %30 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sonra EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-fenilpent-1-en-3-on (**164**) açık sarı, katı bir madde olarak elde edildi (1.45 g, %53). R_f : 0.6 (4:6 EtOAc-hekzan). Bileşik **164**'ün ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HRMS spektrumu ve IR spektrumu **Ek 1.21**, **Ek 1.22** ve **Ek 1.23** ve **Ek 1.24**'te görülmektedir.

Erime Noktası: 167-168°C.

^1H -NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.46 (bs, 1H, Ar-OH), 8.17 (bs, 1H, Ar-OH), 7.51 (d, 1H, H-1, $J_{1,2}$ = 16.1 Hz), 7.32-7.24 (m, 4H, H-2'/3'/5'/6'), 7.18 (d, 1H, H-2', $J_{2',6'}$ = 2.0 Hz), 7.17-7.14 (m, 1H, H-4'), 7.07 (dd, 1H, H-6', $J_{5',6'}$ = 8.2 Hz, $J_{2',6'}$ = 2.0 Hz), 6.87 (d, 1H, H-5', $J_{5',6'}$ = 8.2 Hz), 6.64 (d, 1H, H-2, $J_{1,2}$ = 16.1 Hz), 3.00-2.90 (m, A_2B_2 , 4H, CH_2CH_2).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃): δ 198.3 (C-3), 148.1 (C-3^{ia}), 145.6 (C-4^{ia}), 142.7 (C-1), 142.0 (C-1^{''}), 128.6 (C-2^{''/6^{''b}}), 128.5 (C-3^{''/5^{''b}}), 127.3 (C-1[']), 126.0 (C-4^{''}), 123.8 (C-2), 122.1 (C-6[']), 115.7 (C-5[']), 114.6 (C-2[']), 41.9 (C-4), 30.2 (C-5).

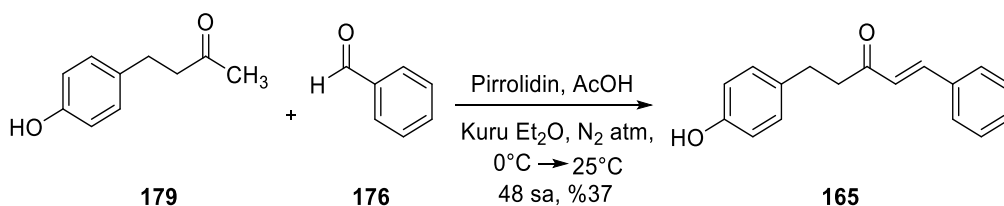
IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3462, 3170, 2916, 2845, 1636, 1593, 1510, 1404, 1283, 1166, 1116.

Elementel Analiz: C₁₇H₁₆O₃ için hesaplanan: C, 76.10, H, 6.01, bulunan: C, 75.99, H, 6.17.

HRMS (APCI): Hesaplanan: C₁₇H₁₆O₃ (M⁺ + H): 269.1177; Deneyisel: 269.1193.

164 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Doiron *et al.* 2016).

4.6.7. (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-fenilpent-1-en-3-on (165)'in sentezi



Yukarıda **4.6.1**'de verilen genel yöntem 4-(4-hidroksifenil)bütan-2-on (**179**) (1.50 g, 9.13 mmol) ve benzaldehit (**176**)'ya (0.96 g, 9.13 mmol) uygulandı. Tepkime ortamı 48 saat karıştırıldı. Ekstraksiyon ve %15 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sonra EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-fenilpent-1-en-3-on (**165**) açık sarı, katı bir madde olarak elde edildi (0.86 g, % 37). R_f: 0.6 (2:8 EtOAc-hekzan). Bileşik **165**'in ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS spektrumu ve IR spektrumu **Ek 1.25**, **Ek 1.26**, **Ek 1.27** ve **Ek 1.28**'de görülmektedir.

Erime Noktası: 96-97°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (d, 1H, H-1, *J* = 16.4 Hz), 7.53-7.51 (m, 2H, H-2'/6'), 7.40-7.38 (m, 3H, H-3'/4'/5'), 7.09 (dm, 2H, H-2''/6'', *J* = 8.4 Hz), 6.77 (dm, 2H, H-3''/5'', *J* = 8.4 Hz), 6.73 (d, 1H, H-2, *J* = 16.4 Hz); 3.00-2.94 (m, A₂B₂, 4H, CH₂CH₂).

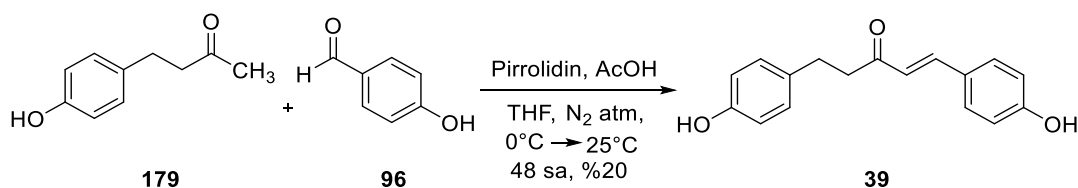
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.3 (C-3), 154.3 (C-4''), 143.2 (C-1), 134.6 (C-1'^a), 133.2 (C-1''^a), 130.8 (C-4'), 129.7 (C-2''/6''), 129.2 (C-2'/6'), 128.5 (C-3'/5'), 126.3 (C-2), 115.6 (C-3''/5''), 42.9 (C-4), 29.6 (C-5).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3360, 3053, 3025, 2927, 1644, 1612, 1515, 1449, 1366, 1338, 1262, 1226, 1174, 1095, 975, 825, 751, 689, 564, 540.

Elementel Analiz: C₁₇H₁₆O₂ için hesaplanan: C, 80.93, H, 6.39, bulunan: C, 81.23, H, 6.54.

HRMS (APCI): Hesaplanan: C₁₇H₁₆O₂ (M⁺ + H): 253.1228; Deneyisel: 253.1243.

4.6.8. (E)-1,5-bis(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (39)'un sentezi



4.6.1'de kullanılan yöntemdeki çözücü sistemi değiştirilerek 4-(4-hidroksifenil)bütan-2-on (179) ve 4-hidroksibenzaldehit (96) için uygulandı. 4-(4-hidroksifenil)bütan-2-on (179) (2.0 g, 12.18 mmol) bileşiği 10 mL destile THF içerisinde 0°C'de azot atmosferi altında çözüldü. Karıştırılan tepkime ortamına aynı reaksiyon şartlarında pirrolidin (0.95 g, 1.10 mL, 13.39 mmol) ve asetik asit (0.80 g, 0.76 mL, 13.39 mmol) 10 mL destile

THF içerisindeki çözeltisi 10 dakika boyunca damla damla ilave edildi. 30 dakika karıştırıldıktan sonra reaksiyonun sıcaklığı 0°C ye düşürülerek tepkime ortamına 4-hidroksibenzaldehit (**96**) (1.48 g, 12.18 mmol) 20 mL THF içinde çözülüp 30 dakika boyunca damla damla ilave edildi. 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon İTK ile kontrol edilerek durduruldu. Tepkime ortamından THF uzaklaştırılarak ortama 1 M'lık HCl çözeltisi ilave edildi. Ham ürün 2x50 mL Et₂O ile ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. Birleştirilen organik fazlar 2x30 mL H₂O ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %25 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sonra EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek (*E*)-1,5-bis(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**39**) sarı, katı bir madde olarak elde edildi (0.64 g, %20). R_f: 0.46 (3:7 EtOAc-hekzan). Bileşik **39**'un ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS spektrumu ve IR spektrumu **Ek 1.29**, **Ek 1.30**, **Ek 1.31** ve **Ek 1.32**'de görülmektedir.

Erime Noktası: 146-147°C.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): δ 8.84 (s, 1H, OH), 8.04 (s, 1H, OH), 7.56 (d, 1H, H-1, *J*= 16.1 Hz), 7.55 (dm, 2H, H-2'/6', *J*= 8.4 Hz), 7.08 (dm, 2H, H-2''/6'', *J*= 8.4 Hz), 6.88 (dm, 2H, H-3'/5', *J*= 8.4 Hz), 6.74 (dm, 2H, H-3''/5'', *J*= 8.4 Hz), 6.68 (d, 1H, H-2, *J*= 16.1 Hz), 2.94-2.90 (A₂ part of A₂B₂, m, 2H, H-4), 2.86-2.82 (B₂ part of A₂B₂, m, 2H, H-5).

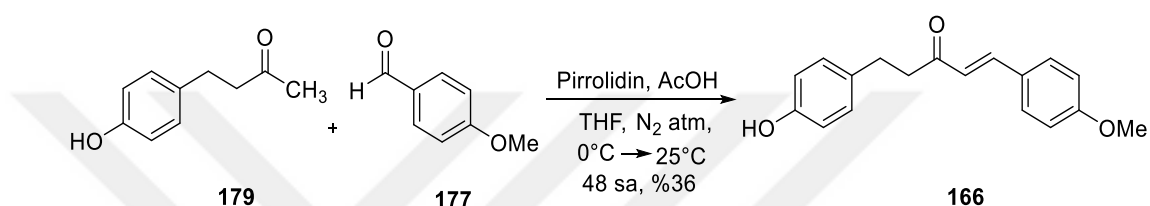
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃): δ 198.6 (C-3), 159.9 (C-4'), 155.8 (C-4''), 142.2 (C-1), 132.6 (C-1''), 130.4 (C-2'/6'^a), 129.5 (C-2''/6''^a), 126.7 (C-1'), 123.8 (C-2), 116.0 (C-3'/5'^b), 115.3 (C-3''/5''^b), 42.4 (C-4), 29.4 (C-5).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3353, 3025, 2913, 2845, 1639, 1597, 1514, 1449, 1365 1226, 1090, 976, 825, 741, 688.

Elementel Analiz: $C_{17}H_{16}O_3$ için hesaplanan: C, 76.10, H, 6.01, bulunan: C, 76.00, H, 6.19.

HRMS (APCI): Hesaplanan: $C_{17}H_{16}O_3$ ($M^+ + H$): 269.1177; Deneysel: 269.1175.

4.6.9. (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-(4-metoksifenil)pent-1-en-3-on (166)'nın sentezi



4.6.1'deki yöntem THF içerisindeki 4-(4-hidroksifenil)bütan-2-on (**179**) (2 g, 12.18 mmol) ve 4-metoksibenzaldehit (**177**) (1.65 g, 12.18 mmol) için uygulandı. Tepkime ortamı 48 saat karıştırıldı. Ekstraksiyon ve %20 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Sonra CH_2Cl_2 -hekzan ile kristallendirilerek (E)-5-(4-hidroksifenil)-1-(4-metoksifenil)pent-1-en-3-on (**166**) açık sarı, katı bir madde olarak elde edildi (1.24 g, %36). R_f : 0.6 (3:7 EtOAc-hekzan). Bileşik **166**'nın ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HRMS spektrumu ve IR spektrumu **Ek 1.33**, **Ek 1.34**, **Ek 1.35** ve **Ek 1.36**'da görülmektedir.

Erime Noktası: 83-84°C.

^1H -NMR (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.07 (s, 1H, OH), 7.63 (dm, 2H, H-2'/6', $J = 8.8$ Hz), 7.58 (d, 1H, H-1, $J = 16.4$ Hz), 7.08 (dm, 2H, H-2''/6'', $J = 8.8$ Hz), 6.98 (dm, 2H, H-3'/5', $J = 8.8$ Hz), 6.74 (dm, 2H, H-3''/5'', $J = 8.8$ Hz), 6.72 (d, 1H, H-2, $J = 16.4$ Hz), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.96-2.92 (A_2 part of A_2B_2 , m, 2H, H-4), 2.91-2.82 (B_2 part of A_2B_2 , m, 2H, H-5).

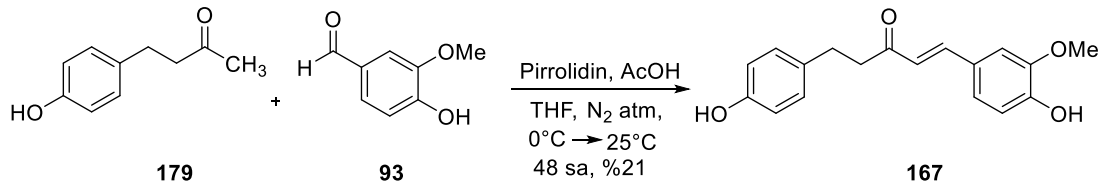
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃): δ 198.6 (C-3), 161.9 (C-4'), 155.8 (C-4''), 141.9 (C-1), 132.5 (C-1''), 130.2 (C-2'/6'^a), 129.5 (C-2''/6''^a), 127.7 (C-1'), 124.4 (C-2), 115.3 (C-3'/5'^b), 114.6 (C-3''/5''^b), 55.1 (-OCH₃), 42.4 (C-4), 29.4 (C-5).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3352, 3016, 2933, 2838, 1638, 1599, 1572, 1512, 1443, 1423, 1366, 1307, 1254, 1172, 1092, 1029, 978, 827, 560.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₈O₃·0.4 H₂O için hesaplanan: C, 74.6, H, 6.59, bulunan: C, 74.11; H, 6.42.

HRMS (APCI): Hesaplanan: C₁₈H₁₈O₃ (M⁺ + H): 283.1334; Deneyisel: 283.1350.

4.6.10. (E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (167)'nin sentezi



Yukarıda 4.6.1'de verilen sentez yöntemine göre 4-(4-hidroksifenil)bütan-2-on (**179**) (2.0 g, 12.18 mmol) bileşiği destile THF içerisinde çözülerek pirolidin (0.95 g, 1.10 mL, 13.39 mmol) ve asetik asit (0.80 g, 0.76 mL, 13.39 mmol) ilave edildi. 30 dakika karıştırıldıktan sonra tepkime ortamına THF içinde çözülmüş 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehyd (**93**) ilave edildi. Tepkime ortamı 48 saat karıştırıldı. Ekstraksiyon işlemlerinin ardından ham ürün silikajel kolonda %30 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sonra EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek (E)-1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**167**) sarı, katı bir madde olarak elde edildi (0.77 g, %21). R_f: 0.75 (4:6 EtOAc-hekzan). Bileşik **167**'nin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS spektrumu ve IR spektrumu Ek 1.37, Ek 1.38, Ek 1.39 ve Ek 1.40'da görülmektedir.

Erime Noktası: 131-132°C.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃COCD₃): δ 8.09 (s, 1H, OH), 8.03 (s, 1H, OH), 7.54 (d, 1H, H-1, *J* = 16.1 Hz), 7.31 (d, 1H, H-2', *J* = 1.9 Hz), 7.16 (dd, 1H, H-6', *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.9 Hz), 7.08 (dm, 2H, H-2''/6'', *J* = 8.4 Hz), 6.87 (d, 1H, H-5', *J* = 8.2 Hz), 6.75 (dm, 2H, H-3''/5'', *J* = 8.4 Hz), 6.71 (d, 1H, H-2, *J* = 16.1 Hz), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 2.94-2.91 (A₂ part of A₂B₂, m, 2H, H-4), 2.90-2.82 (B₂ part of A₂B₂, m, 2H, H-5).

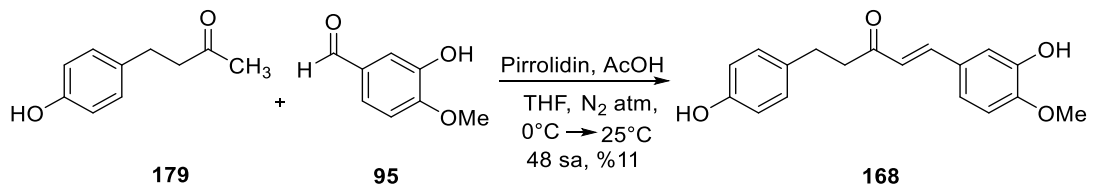
¹³C-NMR (100 MHz, CD₃COCD₃): δ 198.6 (C-3), 155.8 (C-4''), 149.4 (C-3'rd), 148.1 (C-4'rd), 142.6 (C-1), 132.6 (C-1''), 129.5 (C-2''/6''), 127.1 (C-1'), 124.0 (C-2), 123.3 (C-6'), 115.5 (C-5'), 115.3 (C-3''/5''), 110.8 (C-2'), 55.7 (-OCH₃), 42.3 (C-4), 29.4 (C-5).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3352, 2918, 1587, 1514, 1446, 1429, 1379, 1267, 1233, 1205, 1170, 1092, 1032, 976, 826, 735, 616.

Elementel Analiz: C₁₈H₁₈O₄ için hesaplanan: C, 72.47, H, 6.08, bulunan: C, 72.06, H, 6.08.

HRMS (APCI): Hesaplanan: C₁₈H₁₈O₄ (M⁺ + H): 299.1283; Deneyisel: 299.1303.

4.6.11. (*E*)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (168)'in sentezi



4.6.1'deki yöntemde THF kullanılarak 4-(4-hidroksifenil)bütan-2-on (**179**) (2.0 g, 12.18 mmol) bileşiğine pirrolidin (0.95 g, 1.10 mL, 13.39 mmol) ve asetik asit (0.80 g, 0.76

mL, 13.39 mmol) ilave edildi. Sonrasında tepkime ortamına 3-hidroksi-4-metoksibenzaldehit (**95**) (1.85 g, 12.18 mmol) ilave edilerek kondenzasyona tabi tutuldu. Tepkime ortamı 48 saat karıştırıldı. Ekstraksiyon işlemlerinden sonra ham ürün %30 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sonra EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek (*E*)-1-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**168**) açık sarı, katı bir madde olarak elde edildi (0.40 g, %11). R_f : 0.7 (4:6 EtOAc-hekzan). Bileşik **168**'in $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS spektrumu ve IR spektrumu **Ek 1.41**, **Ek 1.42**, **Ek 1.43** ve **Ek 1.44**'te görülmektedir.

Erime Noktası: 130-131°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3COCD_3): δ 8.05 (s, 1H, OH), 7.79 (s, 1H, OH), 7.51 (d, 1H, H-1, J = 16.2 Hz), 7.19 (d, 1H, H-2', J = 2.0 Hz), 7.13 (dd, 1H, H-6', J = 8.3 Hz, J = 2.0 Hz), 7.09 (dm, 2H, H-2''/6'', J = 8.4 Hz), 6.99 (d, 1H, H-5', J = 8.3 Hz), 6.75 (dm, 2H, H-3''/5'', J = 8.4 Hz), 6.69 (d, 1H, H-2, J = 16.2 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 2.95-2.91 (A_2 part of A_2B_2 , m, 2H, H-4), 2.87-2.82 (B_2 part of A_2B_2 , m, 2H, H-5).

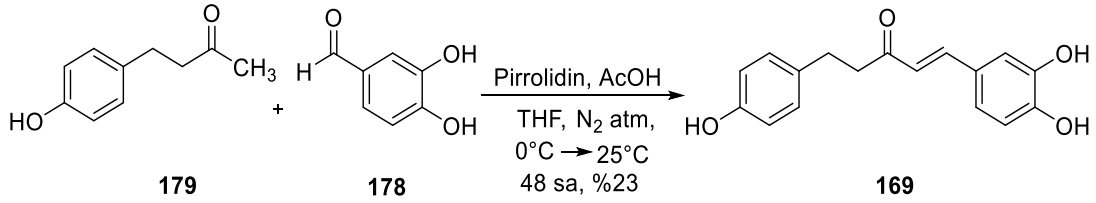
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3COCD_3): δ 198.5 (C-3), 155.8 (C-4''), 150.0 (C-3'^a), 147.1 (C-4'^a), 142.3 (C-1), 132.6 (C-1'), 129.5 (C-2''/6''), 128.3 (C-1'), 124.5 (C-2), 121.8 (C-6), 115.3 (C-5'), 113.9 (C-3''/5''), 111.6 (C-2'), 55.6 ($-\text{OCH}_3$), 42.5 (C-4), 29.4 (C-5).

IR (cm^{-1} , CH_2Cl_2): 3378, 3014, 2934, 2845, 1636, 1596, 1513, 1440, 1357, 1266, 1172, 1128, 1092, 1025, 975, 826, 802, 762, 735, 609.

Elementel Analiz: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ için hesaplanan: C, 72.47, H, 6.08, bulunan: C, 72.42, H, 5.89.

HRMS (APCI): Hesaplanan: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 299.1283; Deneyisel: 299.1264.

4.6.12. (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (169)'un sentezi



4.6.1'deki yöntemi uygulamak suretiyle çözücü sistemi THF olarak değiştirilerek 4-(4-hidroksifenil)bütan-2-on (**179**) (2.0 g, 12.18 mmol) ve 3,4-dihidroksibenzaldehit (**178**) (1.68 g, 12.18 mmol) kondenzasyona tabi tutuldu. Tepkime ortamı 48 saat karıştırıldı. Ekstraksiyon işlemlerinin ardından ham ürün %40 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sonra EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek (E)-1-(3,4-dihidroksifenil)-5-(4-hidroksifenil)pent-1-en-3-on (**169**) sarı, katı bir madde olarak elde edildi (0.8 g, %23). R_f : 0.5 (5:5 EtOAc-hekzan). Bileşik **169**'un $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS spektrumu ve IR spektrumu **Ek 1.45**, **Ek 1.46**, **Ek 1.47** ve **Ek 1.48**'de görülmektedir.

Erime Noktası: 202-203°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.46 (d, 1H, H-1, J = 16.1 Hz), 7.05 (d, 1H, H-2', J = 1.9 Hz), 7.02 (dm, 2H, H-2''/6'', J = 8.4 Hz), 6.95 (dd, 1H, H-6', J = 8.2 Hz, J = 1.9 Hz), 6.77 (d, 1H, H-5', J = 8.2 Hz), 6.68 (dm, 2H, H-3''/5'', J = 8.4 Hz), 6.56 (d, 1H, H-2, J = 16.1 Hz), 4.87 (s, 2H, OH), 2.93-2.90 (A_2B_2 , CH_2CH_2).

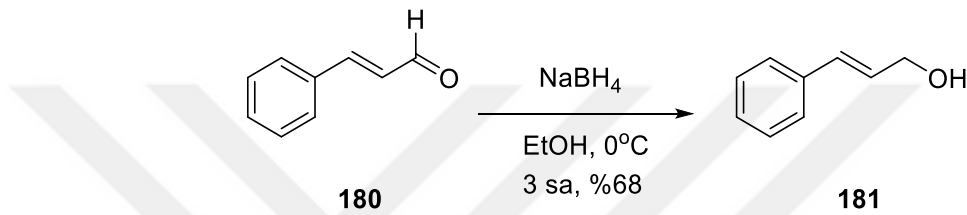
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ 201.7 (C-3), 155.4 (C-4''), 148.7 (C-3'^{ia}), 145.7 (C-4'^{ia}), 144.5 (C-1), 132.3 (C-1''), 129.5 (C-2''/6''), 126.6 (C-1'), 122.8 (C-2), 122.4 (C-6'), 115.4 (C-5'), 115.0 (C-3''/5''), 114.2 (C-2'), 42.0 (C-4), 29.7 (C-5).

IR (cm^{-1} , CH_2Cl_2): 3422, 2918, 2851, 1624, 1513, 1384, 1267, 1124, 1096, 735.

Elementel Analiz: $C_{17}H_{16}O_4$ için hesaplanan: C, 71.82, H, 5.67, bulunan: C, 71.52, H, 5.99.

HRMS (APCI): Hesaplanan: $C_{17}H_{16}O_4 (M^+ + H)$: 285.1126; Deneyisel: 285.1140.

4.6.13. (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol (**181**)'in sentezi



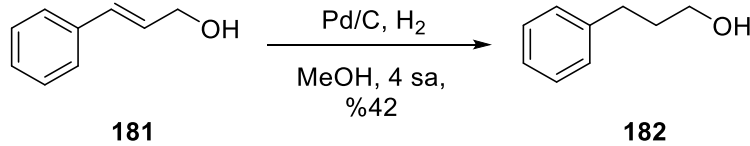
Sinnamaldehit (**180**) (5.00 g, 37.83 mmol) $0^\circ C$ 'de 80 mL mutlak EtOH içerisinde çözülerek üzerine $NaBH_4$ (1.71 g, 45.39 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 3 saat süreyle $0^\circ C$ 'de karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı EtOAc içerisinde çözüldükten sonra tepkime ortamı $0^\circ C$ 'de doymun NH_4Cl çözeltisi (10 mL) ile söndürüldükten sonra 3x50 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %20 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (E)-3-fenilprop-2-en-1-ol (**181**) sıvı, açık sarı renkli bir madde olarak elde edildi (3.43 g, %68). Bileşik **181**'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.49** ve **Ek 1.50**'de görülmektedir.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (d, 2H, H-2'/6', J = 7.3 Hz), 7.32 (t, 2H, H-3'/5', J = 7.7 Hz), 7.27-7.22 (m, 1H, H-4'), 6.62 (d, 1H, H-3, J = 16.1 Hz), 6.36 (dt, 1H, H-2, J = 16.1 Hz J = 5.8 Hz), 4.31 (d, 2H, H-1, J = 5.8 Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 136.9 (C-3), 131.4 (C-2), 128.8 (C-3'/5'), 128.7 (C-1'), 127.9 (C-4'), 126.7 (C-2'/C-6'), 64.0 (C-1).

181 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Peng *et al.* 2015).

4.6.14. 3-Fenilpropan-1-ol (**182**)'nin sentezi



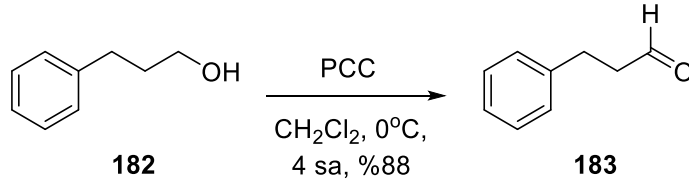
İki boyunlu bir balona 0.469 g Pd/C konuldu ve üzerine 0°C 'ye soğutulmuş 50 mL MeOH ilave edildi. Karışım üzerine (*E*)-3-fenilprop-2-en-1-ol (**181**) (4.69 g, 44.10 mmol) 20 mL MeOH içinde çözülüp ilave edildi. Reaksiyon düzeneği 3 L'lik bir hidrojen balonuna bağlandı. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığında karıştırılırken balon içerisinden bir miktar H_2 gazı geçirildi ve vakuma tabi tutuldu. Bu işlem iki defa daha tekrarlanarak reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H_2 gazı atmosferi altında oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu, süzülde ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolondan %20 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve 3-Fenilpropan-1-ol (**182**) beyaz renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (1.99 g, %42). R_f : 0.5 (5:5 EtOAc-hekzan). Bileşik **182**'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.51** ve **Ek 1.52**'de görülmektedir.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (t, 2H, H-2'/6', J = 7.7 Hz); 7.23-7.19 (m, 3H, H-3'/4'/5'), 3.67 (t, 2H, H-1, J = 6.6 Hz), 2.72 (t, 2H, H-3, J = 7.7 Hz), 2.03 (s, 1H, OH), 1.90 (p, 2H, H-2).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 142.1 (C-1'), 128.7 (C-3'/5'), 128.6 (C-2'/C-6'), 126.1 (C-4'), 62.4 (C-1), 34.4 (C-2), 32.3 (C-3).

182 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Peng *et al.* 2015).

4.6.15. 3-Fenilpropanal (**183**)'ün sentezi



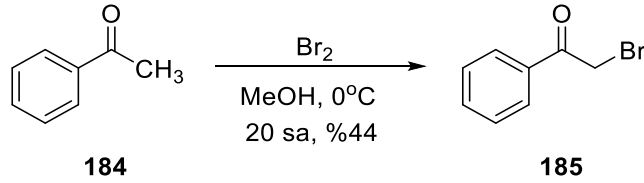
3-Fenilpropan-1-ol (**182**) (0.76 g, 5.58 mmol) 15 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Karışım 0°C 'ye soğutularak üzerine 40 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş olan PCC (1.69 g, 7.82 mmol) bir damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buz banyosu içerisinde 3 saat boyunca karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu, ham ürün içerisinde celite bulunan gouch krozesi yardımıyla süzüldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak 3-fenilpropanal (**183**) beyaz renkli sıvı bir madde olarak elde edildi (0.66 g, %88). Bileşik **183**'ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.53** ve **Ek 1.54**'te görülmektedir.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.82 (bs, 1H, H-1), 7.30 (t, 2H, H-2'/H-6', J = 7.1 Hz), 7.20 (t, 3H, H-3'/H-4'/H-5', J = 7.5 Hz), 2.97 (t, 2H, H-2, J = 7.4 Hz), 2.76 (t, 2H, H-3, J = 7.4 Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 201.8 (C-1), 140.5 (C-1'), 128.8 (C-3'/5'), 128.5 (C-2'/C-6'), 126.5 (C-4'), 45.5 (C-2), 28.3 (C-3).

183 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Liu *et al.* 2016).

4.6.16. 2-Bromo-1-feniletan-1-on (185)'in sentezi



Asetofenon (**184**) (4.0 g, 33.29 mmol) 300 mL MeOH içerisinde çözüldü. Karışım 0°C'ye soğutulurak üzerine 200 mL MeOH içerisinde çözülmüş olan brom (Br₂) (5.32 g, 1.71 mL, 33.29 mmol) bir damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon ortamına 2 saat süreyle damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında bromun rengi kayboluncaya kadar karıştırıldı. Bromun rengi tamamen kaybolduktan sonra reaksiyon ortamına 75 mL H₂O ilave edilerek 12 saat karıştırıldı. MeOH evaporatörde uzaklaştırıldı ve H₂O içinde kalan organik ürün 100 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülerek CH₂Cl₂ (2x75 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün 200 mL hekzan içerisinde çözülerek -10°C'de kristallendirildi. Ürün -10°C'de adi süzgeç kağıdından süzülerek ve 2-Bromo-1-feniletan-1-on (**185**) beyaz renkli, katı bir madde olarak elde edildi (2.94 g, %44). Bileşik **185**'in ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.55** ve **Ek 1.56**'da görülmektedir.

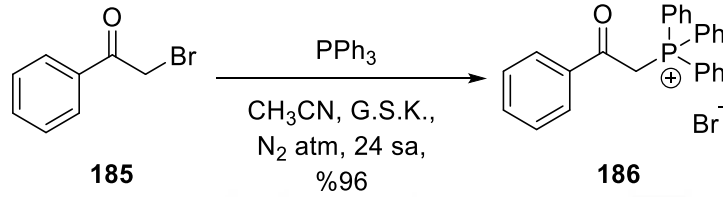
Erime Noktası: 50-51°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (d, 2H, H-2'/6', J= 7.3 Hz), 7.62 (t, 1H, H-4', J= 7.3 Hz), 7.50 (t, 2H, H-3'/5', J= 7.8 Hz), 4.46 (s, 2H, H-2).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.5 (C-1), 134.2 (C-1'), 134.1 (C-4'), 129.2 (C-2'/C-6'), 129.1 (C-3'/5'), 31.1 (C-2).

185 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Ye *et al.* 2016).

4.6.17. (2-Okso-2-feniletıl) trifenilfosfonyum bromür (**186**)'nın sentezi

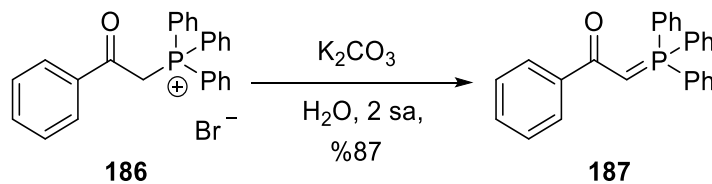


2-Brom-1-feniletan-1-on (**185**) (2.91 g, 14.64 mmol) 80 mL asetonitril içerisinde çözüldü ve üzerine PPh_3 (6.06 g, 23.13 mmol) ilave edilerek azot atmosferi altında reaksiyon karışımı 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün evaporatörde uzaklaştırılması ile fosfonyum tuzu **186** katı, beyaz renkli ürün olarak elde edildi (6.50 g, %96). Ürün ileri bir saflaştırma işlemi yapmaksızın bir sonraki kademe için kullanıldı. Bileşik **186**'nın ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları Ek 1.57 ve Ek 1.58'de görülmektedir.

Erime Noktası: 269-270°C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (d, 2H, H H-2'/6', J = 7.3 Hz), 7.95-7.90 (m, 1H, H-4'), 7.75-7.19 (m, 2H, H-3'/5'), 7.66-7.56 (m, 1H, H-4''), 7.52-7.44 (m, 2H, H-3''/5''), 7.38 (d, 2H, H-2''/6'', J = 4.2 Hz), 6.35 (d, 2H, H-2, $J_{\text{CH}_2\text{-P}}$ = 8.78 Hz).

4.6.18. Fosforan **187**'nin sentezi

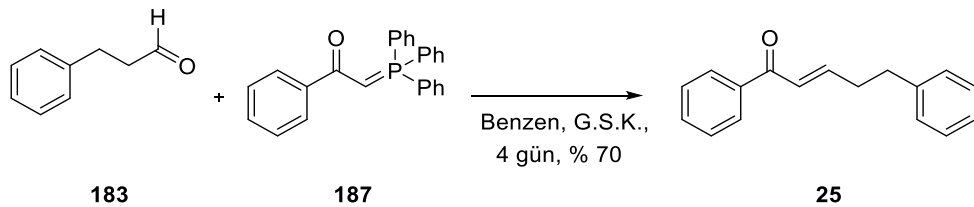


(2-Okso-2-feniletıl) trifenilfosfonyum bromür (**186**) (8.61 g, 18.67 mmol) 500 mL sıcak H₂O içerisinde çözüldü ve soğutulan karışımın üzerine K₂CO₃ (7.87 g, 56.94 mmol) ilave edilerek 1 saat süreyle karıştırıldı. Mavi bantlı süzgeç kağıdı ile süzülerek katı kısımlar alındı ve süzöntü soğuk su ile yıkandı. Süzme işlemi sonrası elde edilen açık sarı renkli, katı madde 3 gün süreyle açık havada, oda sıcaklığında Skurutuldu. Kurutma sonrasında fosforan (**187**) kantitatif bir verimle elde edildi (6.21 g, %87). Bileşik **187**'nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.59** ve **Ek 1.60**'da görölmektedir.

Erime Noktası: 187-188°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00-7.94 (m, 2H, H H-2'/6'), 7.33 (ddd, 3H, H-3''/4''/5'', J= 12.6 Hz, J= 8.3 Hz, J= 1.2 Hz), 7.60-7.53 (m, 1H, H-4'), 7.51-7.43 (m, 2H, H-2''/6''), 7.38-7.33 (m, 2H, H-3'/5'), 4.42 (d, 1H, H-2, J_{CH2-P}= 24.5 Hz).

4.6.19. 1,5-diarıl-2-penten-1-on Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi ((E)-1,5-difenilpent-2-en-1-on (**25**)'in sentezi)



Fosforan **187** (1.76 g, 4.62 mmol) 120 mL benzen içerisinde çözümlerek üzerine 25°C'de aldehit **183** (0.46 g, 3.48 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 gün geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Benzen evaporatörde uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün silikajel kolonda %2 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (E)-1,5-difenilpent-2-en-1-on (**25**) açık sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (0.57 g, %70). Bileşik **25**'in ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS spektrumu ve IR spekturumu **Ek 1.61**, **Ek 1.62**, **Ek 1.63** ve **Ek 1.64** görölmektedir.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (dm, 2H, H-2'/6', J = 8.4 Hz), 7.55 (tm, 1H, H-4', J = 6.8 Hz), 7.45 (tm, 2H, H-3'/H-5', J = 7.7 Hz), 7.33-7.29 (m, 5H, 2''/3''/4''/5''/6''), 7.07 (dt, 1H, H-3, J = 15.0 Hz J = 7.0 Hz), 6.86 (dm, 1H, H-2, J = 15.0), 2.85 (t, 2H, H-5, J = 7.7 Hz), 2.65 (t, 2H, H-4, J = 7.7 Hz).

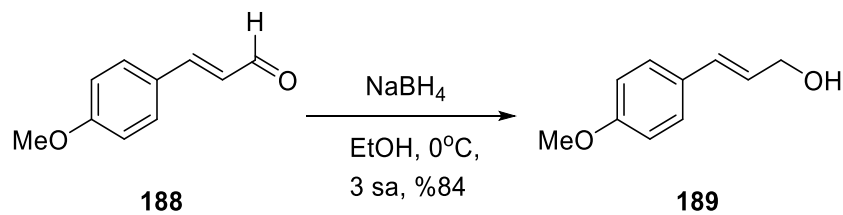
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.10 (C-1), 148.6 (C-3), 141.0 (C-1'), 138.1 (C-1''), 132.8 (C-4'), 128.8 (C-3'/C-5'), 128.7 (C-3''/C-5''), 128.7 (C-2'/C-6'), 128.6 (C-2''/C-6''), 126.8 (C-4''^a), 126.4 (C-2^a), 34.7 (C-4/C-5).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3430, 3062, 3027, 2924, 2852, 1668, 1621, 1496, 1448, 1334, 1284, 1223, 1179, 1075, 981, 820, 773, 747, 696.

HRMS (APCI): Hesaplanan: C₁₇H₁₆O (M⁺ + H): 237.1279; Deneysel: 237.1291.

25 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Bunce *et al.* 2010).

4.6.20. (E)-3-(4-Metoksifenil)prop-2-en-1-ol (189)'un sentezi



4-metoksisinnamaldehyt (**188**) (5.00 g, 30.82 mmol) 0°C'de 80 mL mutlak EtOH içerisinde çözülerek üzerine NaBH₄ (1.40 g, 37.00 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 3 saat süreyle 0°C'de karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı EtOAc içerisinde çözüldükten sonra tepkime ortamı 0°C'de doygun NH₄Cl çözeltisi (10 mL) ile söndürüldükten sonra 3x50 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü

evaporatörde uzaklaştırıldı. Sonra EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek (*E*)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-ol (**189**) sarı renkli bir madde olarak elde edildi (4.27 g, %84). Bileşik **189**'un ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.65** ve **Ek 1.66**'da görülmektedir.

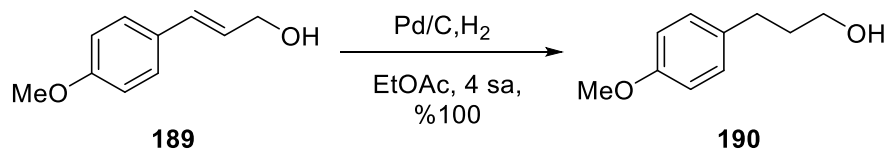
Erime Noktası: 78-80°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (d, 2H, H-2'/H-6', J = 8.8), 6.85 (d, 2H, H-3'/H-5', J = 8.8), 6.55 (d, 1H, H-3, J = 16.1 Hz), 6.23 (dt, 1H, H-2, J = 16.1 Hz J = 6.0 Hz), 4.30 (d, 2H, H-1, J = 6.0 Hz), 3.80 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.5 (C-4'), 131.2 (C-3), 129.6 (C-1'), 127.9 (C-2'/C-6'), 126.5 (C-2), 114.2 (C-3'/C-5'), 64.1 (C-1), 55.5 (OCH_3).

189 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Bouziane *et al.* 2008).

4.6.21. 3-(4-metoksi)propan-1-ol (**190**)'ın sentezi



İki boyunlu bir balona 0.427 g Pd/C konuldu ve üzerine 0°C'ye soğutulmuş 50 mL EtOAc ilave edildi. Karışım üzerine (*E*)-3-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-ol (**189**) (4.27 g, 26.04 mmol) 20 mL EtOAc içinde çözülüp ilave edildi. Reaksiyon düzeneği 3 L'lik bir hidrojen balonuna bağlandı. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığında karıştırılırken balon içerisinden bir miktar H_2 gazı geçirildi ve vakuma tabi tutuldu. Bu işlem iki defa daha tekrarlanarak reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H_2 gazı atmosferi altında oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen

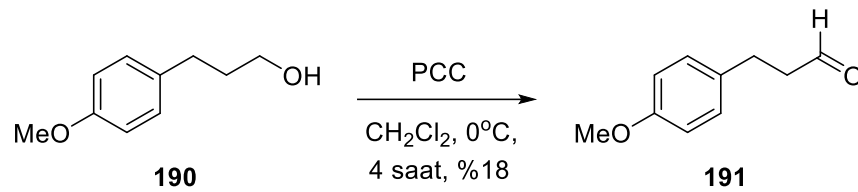
reaksiyon durduruldu, süzöldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılarak 3-(4-metoksi)propan-1-ol (**190**) koyu sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi. Ürün ileri bir saflaştırma işlemi yapmaksızın bir sonraki kademe için kullanıldı (4.35 g, %100). Bileşik **190**'ın ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.67** ve **Ek 1.68**'de görölmektedir.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.11 (d, 2H, H-2'/H-6', J = 8.8 Hz), 6.83 (d, 2H, H-3'/H-5', J = 8.8 Hz), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (t, 2H, H-1, J = 6.4 Hz), 2.65 (t, 2H, H-3, J = 7.7 Hz), 1.90-1.82 (m, 2H, H-2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158.0 (C-4'), 134.1 (C-1'), 129.5 (C-2'/C-6'), 114.0 (C-3'/C-5'), 62.5 (C-1), 55.5 (OCH_3), 34.7 (C-3), 31.4 (C-2).

190 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değeriinin literatürde verilen değeriilerle uyumlu olduğı göröldü (Duarte *et al.* 2004).

4.6.22. 3-(4-metoksifenil)propanal (**191**)'in sentezi



3-(4-metoksi)propan-1-ol (**190**) (4.35 g; 26.17 mmol) 15 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Karışım 0°C 'ye soğutularak üzerine 40 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş olan PCC (7.09 g, 36.68 mmol) bir damlatma hunisi yardımıyla reaksiyon ortamına damla damla ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buz banyosu içerisinde 3 saat boyunca karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu, ham ürün içerisinde selit bulunan gouch krozesi yardımıyla süzöldü. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak 3-(4-metoksifenil)propanal (**191**) sarı renkli sıvı bir madde olarak elde

4.6.19'daki belirtilen yönteme göre fosforan **187** (2.37 g, 6.24 mmol) benzen içersinde    z lerek üzerine 25 C'de aldehyt **191** (0.77 g, 4.68 mmol) ilave edildi. Reaksiyon kar      4 gün süreyle geri so  utucu altında kaynat ld . İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Benzen evaporatörde uzakla tır ld ktan sonra ham ürün silikajel kolonda %5 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromotografisi ile safla tır ld . (*E*)-5-(4-metoksifenil)-1-fenilpent-2-en-1-on (**170**) beyaz renkli, kat  bir madde olarak elde edildi (0.63 g, %50). R_f: 0.59 (1:4 EtOAc/hekzan). B leş k **170**'in ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS spektrumu ve IR spektrumu **Ek 1.71**, **Ek 1.72**, **Ek 1.73** ve **Ek 1.74** görülmektedir.

Erime Noktası: 64-66°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (dm, 2H, H-2'/6', *J* = 7.0 Hz), 7.55 (tm, 1H, H-4', *J* = 6.8 Hz), 7.47-7.43 (m, 2H, H-3'/H-5'), 7.12 (dm, 2H, H-2''/6'', *J* = 8.4 Hz), 7.79 (dt, 1H, H-3, *J* = 15.0 Hz *J* = 7.0 Hz), 6.84 (dm, 2H, H-3''/5'', *J* = 8.8 Hz), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.79 (t, 2H, H-5, *J* = 7.68 Hz), 2.61-2.59 (m, 2H, H-4).

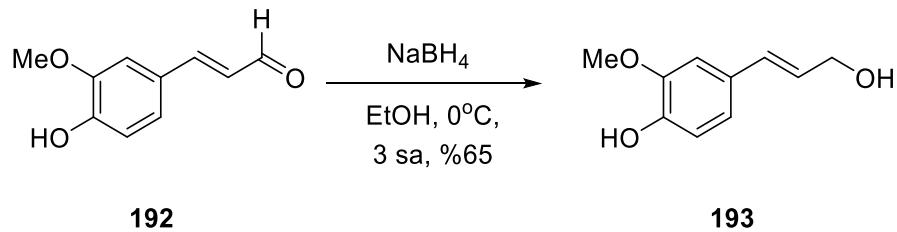
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.14 (C-1), 158.2 (C-4'), 148.9 (C-3), 138.1 (C-1'), 133.1 (C-1''), 132.9 (C-4''), 129.6 (C-3'/C-5'), 128.8 (C-2'/C-6'), 128.7 (C-2''/C-6''), 126.7 (C-2), 114.1 (C-3''/C-5''), 55.5 (OCH₃), 35.1 (C-4^c), 33.8 (C-5^c).

IR (cm⁻¹, CH₂Cl₂): 3054, 2994, 2917, 2840, 1668, 1618, 1577, 1512, 1447, 1300, 1246, 1177, 1034, 826, 692.

Elementel Analiz: C₁₇H₁₈O₂ için hesaplanan: C, 81.17, H, 6.81, bulunan: C, 81.17, H, 6.81.

HRMS (APCI): Hesaplanan: C₁₈H₁₈O₂ (M⁺ + H): 267.1385; Deneyisel: 267.1399.

4.6.24. (E)-4-(3-hidroksiprop-1-en-1-il)-2-metoksifenol (193)'ün sentezi



(E)-3-(4-hidroksi-3-metoksifenil)akrilaldehit (**192**) (2.00 g, 11.22 mmol) 0°C'de 80 mL mutlak EtOH içerisinde çözülerek üzerine NaBH₄ (0.51 g, 13.47 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 3 saat süreyle 0°C'de karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon

durduruldu ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ekstraksiyon işlemi ardından kalıntı EtOAc içerisinde çözüldükten sonra tepkime ortamı 0°C’de 10 mL doymuş NH₄Cl çözeltisi ile söndürüldükten sonra 3x50 mL EtOAc ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutularak çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Sonra EtOAc-hekzan ile kristallendirilerek (*E*)-4-(3-hidroksiprop-1-en-1-il)-2-metoksifenol (**193**) sarı renkli bir madde olarak elde edildi (1.31 g, %65). Bileşik **193**’ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.75** ve **Ek 1.76**’da görülmektedir.

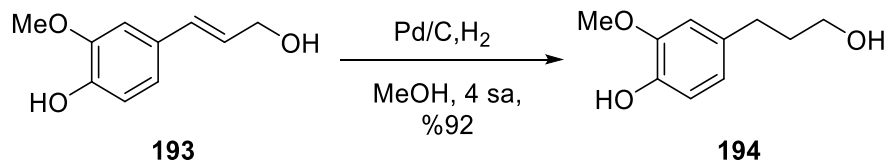
Erime Noktası: 72-74°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.91 (d, 1H, H-5' *J*= 4.4), 6.87 (d, 2H, H-2'/H-6', *J*= 7.1), 6.53 (d, 1H, H-1, *J*= 16.1 Hz), 6.22 (dt, 1H, H-2, *J*= 16.1 Hz *J*= 6.4 Hz), 5.65 (s, 1H, OH), 4.30 (bs, 2H, H-3), 3.90 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146.8 (C-3'), 145.8 (C-4'), 131.6 (C-1), 129.4 (C-1'), 126.4 (C-2), 120.5 (C-6'), 114.7 (C-5'), 108.5 (C-2'), 64.1 (C-3), 56.1 (OCH₃).

194 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Yang *et al.* 2009).

4.6.25. 4-(3-Hidroksipropil)-2-metoksifenol (**194**)’ün sentezi



İki boyunlu bir balona 0.162 g Pd/C konuldu ve üzerine 0°C’ye soğutulmuş 30 mL MeOH ilave edildi. Karışım üzerine (*E*)-4-(3-hidroksiprop-1-en-1-il)-2-metoksifenol (**193**) (1.62 g, 9.00 mmol) 20 mL MeOH içinde çözülüp ilave edildi. Reaksiyon düzeneği 3 L’lik bir hidrojen balonuna bağlandı. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığında

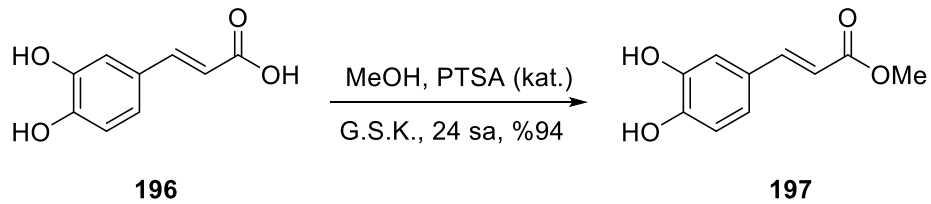
karıştırılırken balon içerisinde bir miktar H₂ gazı geçirildi ve vakuma tabi tutuldu. Bu işlem iki defa daha tekrarlanarak reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H₂ gazı atmosferi altında oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu, süzüldü ve çözücüsü evaporatörde uzaklaştırılarak 4-(3-hidroksipropil)-2-metoksifenol (**194**) koyu sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi. Ürün ileri bir saflaştırma işlemi yapmaksızın bir sonraki kademe için kullanıldı (1.51 g, %92). Bileşik **194**'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Ek 1.77 ve Ek 1.78'de görülmektedir.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.83 (d, 1H, H-5', *J*= 8.1 Hz), 6.68 (d, 2H, H-2'/H-6', *J*= 8.4 Hz), 5.55 (s, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (t, 2H, H-3, *J*= 6.2 Hz), 2.64 (t, 2H, H-1, *J*= 7.5 Hz), 1.90-1.83 (m, 2H, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146.6 (C-4'), 143.9 (C-3'), 133.9 (C-1'), 121.1 (C-2'), 114.5 (C-6'), 111.2 (C-5') 62.5 (C-1), 56.0 (OCH₃), 34.7 (C-3), 31.4 (C-2).

194 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Hemelaere *et al.* 2015).

4.6.26. (E)-Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (**197**)'nin sentezi



Kafeik asit (**197**) (5.0 g, 27.7 mmol) 70 mL MeOH içerisinde çözülerek 100 mL'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine katalitik miktarda (1.6 g) PTSA ilave edip karışım, 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. Çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen ham ürün 80 mL etil asetatla çözülüp ayırma hunisine aktarılarak

doğru Na_2CO_3 'ın sulu çözeltisi ile (3x8 mL) yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup çözücünün uzaklaştırılması ile (*E*)-metil 3-(3,4-dihidroksifenil)akrilat (**197**) açık kahverengi renkli, katı bir madde olarak elde edildi (5.09 g, %94). Bileşik **197**'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.79** ve **Ek 1.80**'de görülmektedir.

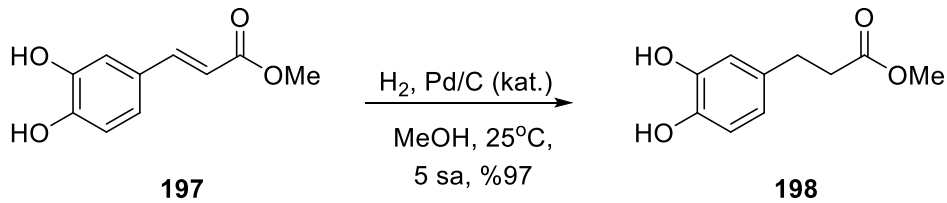
Erime Noktası: 157-159°C.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.60 (s, 1H, ArOH), 9.17 (s, 1H, ArOH), 7.46 (d, 1H, H-3, $J_{2,3}$ = 16.0 Hz), 7.03 (d, 1H, H-2' J = 2.0 Hz), 6.98 (dd, 1H, H-6', $J_{5,6'}$ = 8.1 Hz, $J_{2',6'}$ = 2.0 Hz), 6.73 (d, 1H, H-5', $J_{5,6'}$ = 8.1 Hz), 6.25 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 16.0 Hz), 3.66 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 167.7 (C-1), 149.1 (C-4'), 146.2 (C-3'), 145.9 (C-3), 126.1 (C-1'), 122.1 (C-6'), 116.4 (C-2), 115.5 (C-2'), 114.3 (C-5'), 51.9 (OCH_3).

197 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Van Dyck *et al.* 2000).

4.6.27. Metil 3-(3,4-dihidroksifenil)propanoat (**198**)'in sentezi



İki boyunlu bir balona 0.474 g Pd/C konuldu ve üzerine 0°C'ye soğutulmuş 50 mL MeOH ilave edildi. Karışım üzerine (*E*)-metil 3-(3,4-hidroksifenil)akrilat (**197**) (4.75 g, 24.4 mmol) 20 mL MeOH içinde çözülüp ilave edildi. Reaksiyon düzeneği 3 L'lik bir hidrojen balonuna bağlandı. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığında karıştırılırken balon içerisinde bir miktar H_2 gazı geçirildi ve vakuma tabi tutuldu. Bu işlem iki defa daha

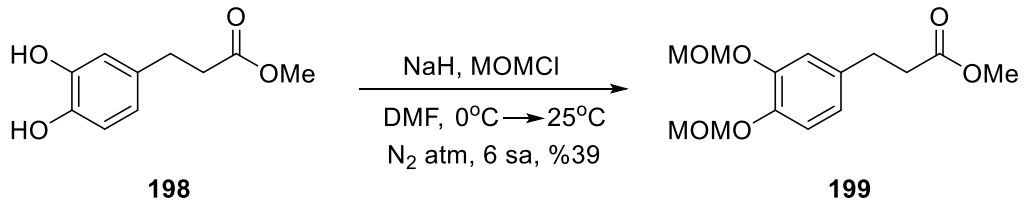
tekrarlanarak reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H_2 gazı atmosferi altında oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra metil 3-(3,4-hidroksifenil)propanoat (**199**) sarı renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (4.7 g, %97). Bileşik **198**'in ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.81** ve **Ek 1.82**'de görülmektedir.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.75 (bd, 1H, H-5', $J_{5,6'} = 8.1$ Hz), 6.69 (d, 1H, H-2', $J_{2,6'} = 1.8$ Hz), 6.59 (dd, 1H, H-6', $J_{2,6'} = 1.8$ Hz $J_{5,6'} = 8.1$ Hz), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 2.84 (t, 2H, H-2, $J = 7.7$ Hz), 2.59 (t, 2H, H-3, $J = 7.7$ Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.7 (C-1), 143.9 (C-3'), 142.4 (C-4'), 133.4 (C-1'), 120.7 (C-6'), 115.6 (C-2'/C-5'), 52.2 (OCH_3), 36.2 (C-2), 30.5 (C-3).

198 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Percec *et al.* 2006).

4.6.28. Metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanoat (**199**)'un sentezi



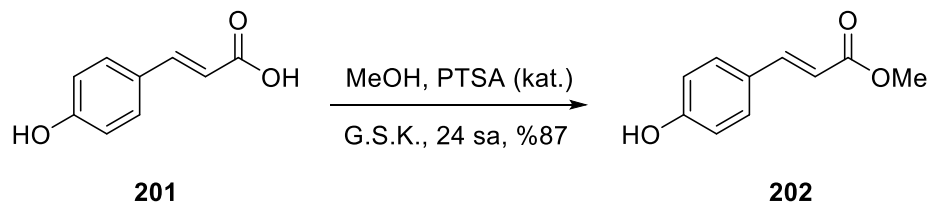
100 mL'lik tek boyunlu bir balona NaH (%60) (2.17 g, 90.4 mmol) konuldu ve 0°C 'de azot atmosferi altında 6 mL kuru DMF (N,N-dimetilformamit) içerisinde çözüldü. Aynı reaksiyon şartlarında 10 mL kuru DMF'de çözülen metil 3-(3,4-hidroksifenil)propanoat (**198**) (4.87 g, 24.8 mmol) reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca 0°C 'de karıştırıldı ve daha sonra üzerine (4.38 g, 4.13 mL, 54.4 mmol) metoksimetil klorür (MOMCl) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 5 saat süreyle karıştırıldı ve İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu.

Tepkime ortamı doymuş NH_4Cl (10 mL) çözeltisi ile protonlandı. Ham ürün 3x70 mL EtOAc ile ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi. Birleştirilen organik fazlar 3x50 mL H_2O ile yıkandı ve Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %15 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılarak metil 3-(3,4-bis(metoksimetoksi)fenil)propanoat (**199**) renksiz, sıvı bir madde olarak elde edildi (2.73 g, %39). R_f : 0.20 (1:4 EtOAc/hekzan). Bileşik **199**'ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.83** ve **Ek 1.84**'te görülmektedir.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.05 (d, 1H, H-5', $J_{5,6'} = 8.3$ Hz), 6.99 (d, 1H, H-2', $J_{2,6'} = 2.0$ Hz), 6.77 (dd, 1H, H-6', $J_{5,6'} = 8.3$ Hz, $J_{2,6'} = 2.0$ Hz), 5.20 (s, 2H, OCH_2), 5.19 (s, 2H, OCH_2), 3.66 (s, 3H, OCH_3 ester), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 2.87 (t, 2H, H-2, $J = 7.3$ Hz), 2.59 (t, 2H, H-3, $J = 7.3$ Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.6 (C-1), 147.4 (C-3'), 145.9 (C-4'), 135.2 (C-1'), 122.3 (C-6'), 117.1 (C-5'), 117.0 (C-2'), 95.73 (OCH_2), 95.67 (OCH_2), 56.41 (OCH_3), 56.40 (OCH_3), 51.9 (OCH_3 ester), 36.1 (C-2), 30.7 (C-3).

4.6.29. (E)-Metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (**202**)'nin sentezi



p-Kumarik asit (**202**) (5.0 g, 30.3 mmol) 30 mL MeOH içerisinde çözülerek 100 mL'lik bir balon içerisine konuldu. Üzerine katalitik miktarda 1.27 g PTSA ilave edilerek karışım 24 saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durdurularak çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün 50 mL EtOAc içerisinde çözülüp ayırma hunisine aktarılarak doymuş Na_2CO_3 'ün sulu çözeltisi ile (3x8 mL) yıkandı. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutulup çözücünün uzaklaştırılması ile (E)-metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (**203**) beyaz renkli, katı bir

madde olarak elde edildi (4.71 g, %87). Bileşik **202**'nin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.85** ve **Ek 1.86**'da görülmektedir.

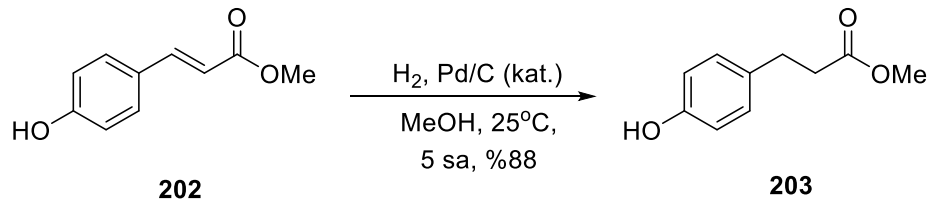
Erime Noktası: 139-140°C.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.00 (s, 1H, ArOH), 7.55 (d, 1H, H-3, $J_{2,3}$ = 15.9 Hz), 7.53 (d, 2H, H-2'/H-6', $J_{2',3'}= 8.8$ Hz $J_{5',6'}= 8.8$ Hz), 6.77 (d, 2H, H-3'/H-5', $J_{2',3'}= 8.8$ Hz $J_{5',6'}= 8.8$ Hz), 6.38 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ = 15.9 Hz), 3.67 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 167.7 (C-1), 160.6 (C-4'), 145.4 (C-3), 131.0 (C-3'/C-5'), 125.7 (C-1'), 116.4 (C-2'/C-6'), 114.6 (C-2), 51.9 (OCH₃).

202 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Galland *et al.* 2007).

4.6.30. Metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (**203**)'ün sentezi



İki boyunlu bir balona 0.469 g Pd/C konuldu ve üzerine 0°C'ye soğutulmuş 30 mL MeOH ilave edildi. Karışım üzerine (*E*)-metil 3-(4-hidroksifenil)akrilat (**202**) (4.69 g, 2.63 mmol) 20 mL MeOH içinde çözülüp ilave edildi. Reaksiyon düzeneği 3 L'lik bir hidrojen balonuna bağlandı. Reaksiyon ortamı oda sıcaklığında karıştırılırken balon içerisinden bir miktar H₂ gazı geçirildi ve vakuma tabi tutuldu. Bu işlem iki defa daha tekrarlanarak reaksiyon ortamından oksijen uzaklaştırıldıktan sonra reaksiyon karışımı H₂ gazı atmosferi altında oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (**203**) açık sarı

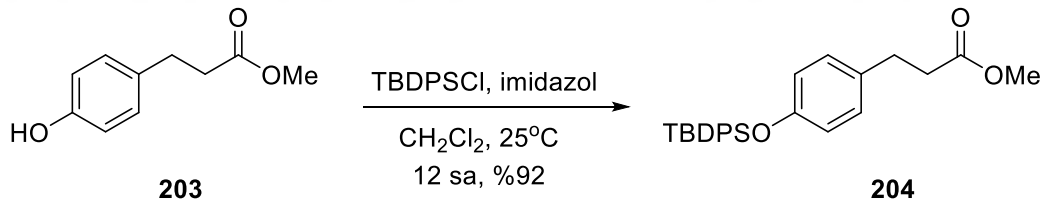
renkli, sıvı bir madde olarak elde edildi (4.20 g, %88). Bileşik **204**'ün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları **Ek 1.87** ve **Ek 1.88**'de görülmektedir.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.03 (d, 2H, H-2'/H-6', $J_{2',3'} = 8.5$ Hz $J_{5,6} = 8.5$ Hz), 6.73 (d, 2H, H-3'/H-5', $J_{2',3'} = 8.5$ Hz $J_{5,6} = 8.5$ Hz), 5.98 (bs, 1H, ArOH), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 2.87 (t, 2H, H-3, $J = 7.7$ Hz), 2.61 (t, 2H, H-2, $J = 7.7$ Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.3 (C-1), 154.5 (C-4'), 132.5 (C-1'), 129.6 (C-2'/C-6'), 115.6 (C-3'/C-5'), 52.0 (OCH_3), 36.3 (C-2), 30.3 (C-3).

204 bileşiğinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Percec *et al.* 2006).

4.6.31. Metil 3-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil)propanoat (**204**)'ün sentezi



40 mL CH_2Cl_2 içerisinde çözülmüş olan metil 3-(4-hidroksifenil)propanoat (**203**)'ün (4.20 g, 1.66 mmol) üzerine (3.17 g; 3.32 mmol) imidazol ilave edildi ve reaksiyon karışımı 15 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra üzerine (5.12 g, 4.84 mL, 1.58 mmol) *tert*-bütildifenil silil klorür (TBDPSCl) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 12 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyon durduruldu. Ham ürün 3x75 mL CH_2Cl_2 ve 20 mL H_2O ile ekstrakte edildi ve organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silikajel kolonda %4 EtOAc-hekzan kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılarak metil 3-(4-(*tert*-bütildifenilsililoksi)fenil)propanoat (**204**) beyaz renkli, katı bir madde olarak

elde edildi (2.51 g, %92). R_f: 0.76 (1:4 EtOAc/hekzan). Bileşik **204**'ün ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları **Ek 1.89** ve **Ek 1.90**'da görülmektedir.

Erime Noktası: 64-65°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74-7.70 (m, 4H, PhH), 7.43-7.35 (m, 6H, PhH), 6.91 (d, 2H, H-2'/H-6', J_{2',3'} = 8.4 Hz J_{5',6'} = 8.4 Hz), 6.69 (d, 2H, H-3'/H-5', J_{2',3'} = 8.4 Hz J_{5',6'} = 8.4 Hz), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 2.81 (t, 2H, H-3, J = 7.9 Hz), 2.54 (t, 2H, H-2, J = 7.9 Hz), 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.7 (C-1), 154.2 (C-4'), 135.8 (2xC-3''/2xC-5''), 133.3 (2xC-1''), 133.1 (C-1'), 130.1 (C-2'/C-6'), 129.2 (2xC-4'), 128.0 (2xC-2''/2xC-6''), 119.8 (C-3'/C-5'), 51.8 (OCH₃), 36.1 (C-2), 30.4 (C-3), 26.8 (C(CH₃)₃), 19.7 (C(CH₃)₃).

204 bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR değerlerinin literatürde verilen değerlerle uyumlu olduğu görüldü (Seçen *et al.* 2013).

4.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

4.7.1. 39, 159-169 bileşiklerinin sitotoksikite test sistemi

39, 159-169 bileşiklerinin sitotoksikite test sisteminde glioblastoma (U87-MG), meme kanseri (MCF-7), prostat karsinoma (PC-3) ve akciğer epiteli (HPAEpiC) hücre hatları kullanıldı. Hücreler flasklarda tek katman olacak şekilde %10 FBS (Fetal Bovine Serum), %1 penisilin/streptomisin, %1 L-glutamin içeren uygun besiyeri içinde 37°C'de, pH dengesinin korunması için %5 CO₂ içeren ortamda büyütüldü. %70-80 konfluense ulaşan hücreler deneylere dahil edildi.

MTT yöntemi, hücre canlılığının kolorimetrik ve kantitatif olarak saptanabilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Yöntem, canlı hücreler tarafından sarı renkli MTT (3-(4,5-

dimetiltiazolil-2)-2,5-difeniltetrazoliumbromid) boyasının tetrazolium halkasının parçalanması ile koyu mavi-mor renkli formazan bileşiğinin oluşması ilkesine dayanmaktadır.

Hücreler 96'lık plakanın her bir kuyusunda 2×10^4 hücre bulunacak şekilde ekim yapılarak, 12 farklı bileşiğin altı farklı konsantrasyonu (3,125; 6,25; 12,5; 25; 50 ve 100 mg/L) ile muamele edildi. Plakalar CO₂ etüvünde 37°C'de 48 saat süre inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda her bir kuyuya pipet aracılığı ile 10 µL MTT karışımı eklendi. Dairesel karıştırıcıda 1 dakika hafifçe karıştırıldı. Hücreler CO₂ etüvünde 3-4 saat 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonucunda oluşan formazan kuyuların dibinde koyu kristaller halinde görüldü. Kültür besiyeri hücre tabakasını dağıtmadan dikkatli bir şekilde her bir kuyudan aspire edildi. Her bir kuyuya 100 µl dimetilsülfoksit (DMSO) eklendi ve formazan kristallerinin çözünmesi amacıyla orbital karıştırıcıda hafifçe karıştırıldı. Her bir örnek spektrofotometrede 570 nm dalga boyunda okutularak absorbans değerleri elde edildi. Referans dalga boyu olarak 630 nm dalga boyu kullanıldı.

Uygulanan her doz için formüle göre yüzde canlılık ve sitotoksosite değerleri hesaplandı.

$$\% \text{ Canlılık} = (\text{absorbans örnek} / \text{absorbans kontrol}) \times 100$$

$$\% \text{ Sitotoksosite} = [1 - (\text{absorbans örnek} / \text{absorbans control})] \times 100$$

Hücre proliferasyonunda %50 azalmaya neden olan inhibitör konsantrasyonun yani IC₅₀ dozunun hesaplanmasında Excel Regresyon analizi kullanıldı.

4.7.2. 39, 159-169 bileşiklerinin sitotoksosite sonuçları

Çizelge 4.1'de 39, 159-169 diarilpentanoidlerin glioblastoma (U87-MG), meme kanseri (MCF-7) ve prostat karsinoma (PC-3) kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri görülmektedir.

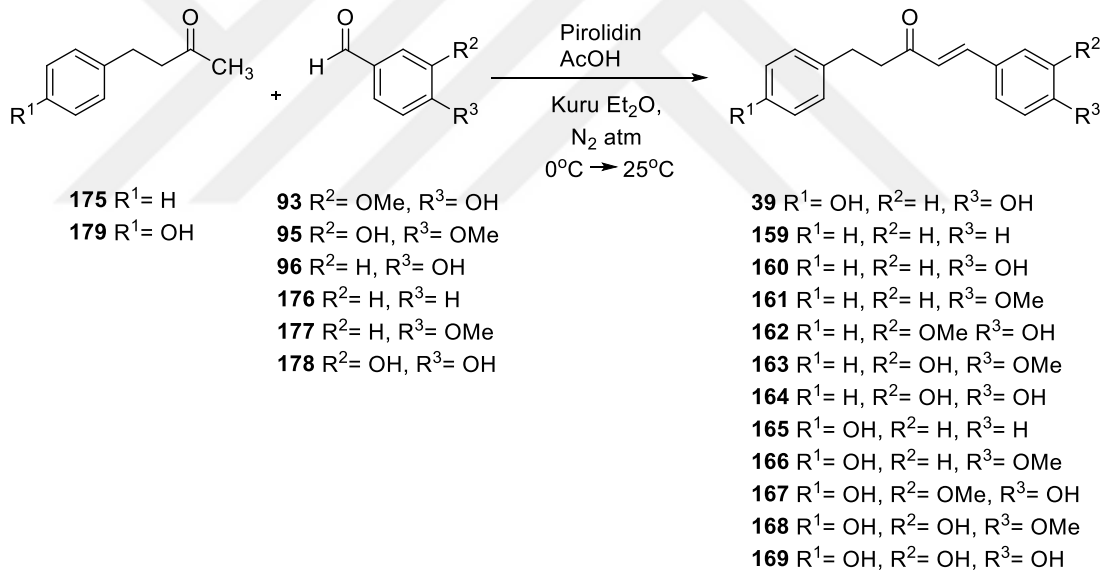
Çizelge 4.1. Diarilpentanoid **39**, **159-169** bileşiklerinin insan kanser hücreleri ve sağlıklı hücre üzerinde olan sitotoksik etkileri

Bileşik No	IC ₅₀ değeri (µg/mL)			
	U87-MG (Glioblastoma)	MCF-7 (Meme kanseri)	PC-3 (Prostat karsinoma)	HPAEpiC (Akciğer Epiteli)
Doksorubisin Kontrol (+)	5.19±0.46	8.54±0.40	3.92±0.23	37.37±2.44
159	25,40±2.94	2,69±0.24	11,85±1.26	20,03±2.12
160	17,88±2.39	2,41±0.33	5,56±0.43	1,39±0.72
161	58,62±4.78	13,37± 1.87	116,84±14.60	24,57±2.65
162	9,01±0.77	7,85±0.67	5,89±.0.62	4,07±0.53
163	37,65±3.26	6,16±0,84	27,05±2.50	7,44±0.58
164	8,96±1.05	146,06±15.21	26,16±2.65	11,57±1.32
165	32,23±2.70	4,08±0.38	73,39±8.22	5,33±0.63
39	96,03±8.75	7,17±0.93	117,16±9.67	13,79±1.80
166	65,87± 5.33	1,67± 0.66	2,75±0.33	4,21±0.35
167	22,59±1.95	10,44±0.92	9,61±2.68	27,87±3.96
168	15,68±2.08	60,47±5.49	13,46±2.44	20,68±2.81
169	81,49±6.44	90,13±7.71	52,51± 6.03	112,58±13.45

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

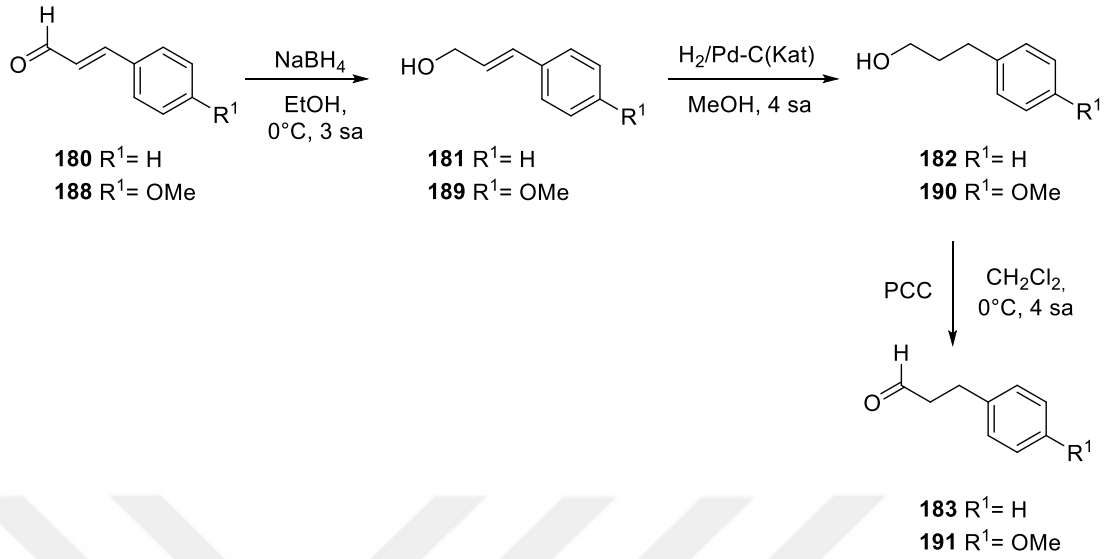
Bu tez çalışması kapsamında 1,5-diaril-1-penten-3-on (**39**, **159-169**) ve 1,5-diaril-2-penten-1-on (**25** ve **170**) yapılarına sahip diarilpentanoid yapılı toplam on dört bileşiğin sentezi gerçekleştirildi.

1,5-diaril-1-penten-3-on yapılı bileşikler elde etmek için, iki farklı 4-aril-2-bütanon bileşiği **175** ve **179** ile altı farklı benzaldehit bileşiği (**93**, **95**, **96**, **176**, **177**, **178**) kondenzasyona tabi tutuldu ve 1,5-diaril-1-penten-3-on yapılı diarilpentanoid türevi **39**, **159-169** bileşikler elde edildi (Şekil 5.1).



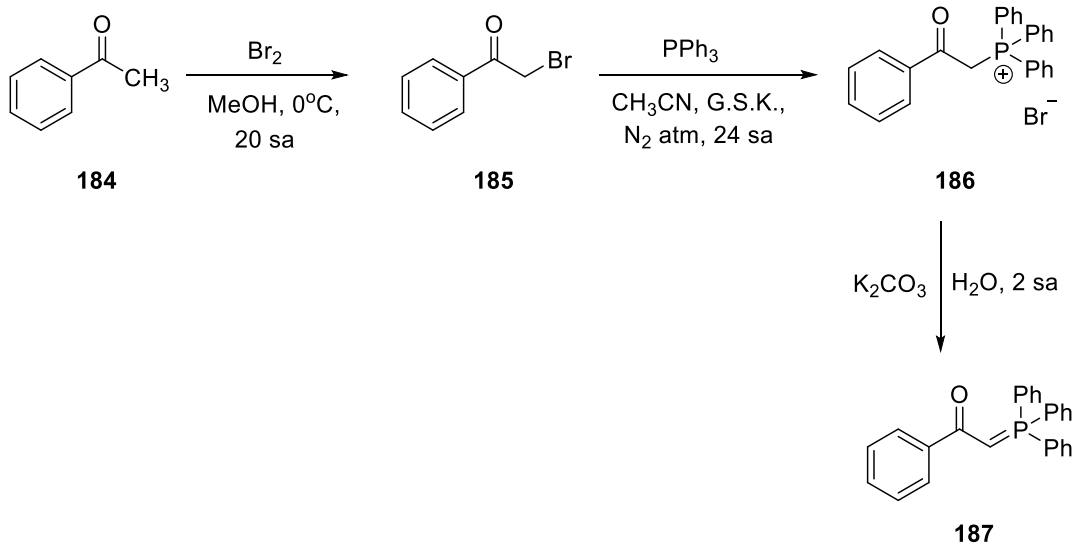
Şekil 5.1. Sentezi hedeflenen 1,5-diaril-1-penten-3-on yapılı bileşikler

1,5-diaril-2-penten-1-on yapılı bileşiklerin eldesi Wittig reaksiyonuyla gerçekleştirildi. Bu amaçla ilk adımda **180** ve **188** nolu aldehytlar EtOH içinde NaBH₄ ile indirgenmeye tabi tutularak sinnamil alkoller **181** ve **189** elde edildi. Elde edilen **181** ve **189** bileşiklerinin Pd/C katalizörlüğünde hidrojenasyonu ile 3-aril-1-propanoller **182** ve **190** elde edildi. Bu iki bileşiğin PCC ile yükseltgenmesiyle de Wittig tepkimesi için gerekli olan 3-arilpropanallar **183** ve **191** elde edildi (Şekil 5.2).



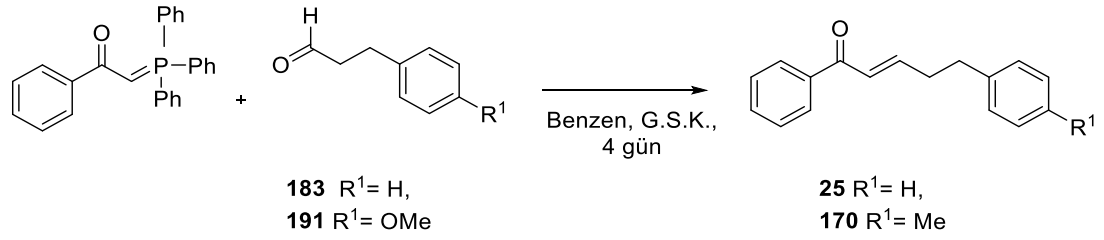
Şekil 5.2. 183 ve 191 nolu bileşiklerin eldesi

Sentezin ikinci adımında **184** bileşiği Br_2 ile bromlanarak **185** bileşiği, ardından asetonitril içerisinde PPh_3 ile muamele edilerek fosfonyum tuzu **186** ve bu bileşiğin de K_2CO_3 ile tepkimesinden Wittig reaktifi fosforan **187** elde edildi (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. Fosforan **187**'nin eldesi

Elde edilen fosforan **187** ile 3-fenilpropanal **183** ve 4-metoksifenilpropanal **191**'in Wittig tepkimesi sonucunda diarilpentanoid **25** ve **170** bileşikleri elde edildi (Şekil 5.4).



Şekil 5.4. Sentezi hedeflenen 1,5-diaril-2-penten-1-on yapıları bileşikler

1,5-diaril-1-penten-3-on yapıları on iki bileşik (**39**, **159-169**) U87-MG, MCF-7 ve PC-3 kanser hücre hatlarına karşı test edildi. **159**, **160**, **162** ve **167** bileşiklerinin IC_{50} değerlerinin üç kanser hücre hattına karşı $30 \mu\text{g/mL}$ 'nin altında aktivite göstermesi bu moleküllerin geniş spektrumlu antitümör maddeler olarak değerlendirilebileceklerini göstermektedir. İncelenen on iki bileşik içerisinde altı tanesi (**159**, **160**, **162**, **164**, **167**, **168**) U87-MG hücre hatlarına karşı, dokuz tanesi (**39**, **159**, **160**, **161**, **162**, **163**, **165**, **166**, **167**) MCF-7 hücre hatlarına karşı ve sekiz tanesi de (**159**, **160**, **162**, **163**, **164**, **166**, **167**, **168**) PC-3 hücre hatlarına karşı $IC_{50} < 30 \mu\text{g/mL}$ derişiminin altında aktivite göstermiştir. Kontrol olarak kullanılan Doksorubisinle karşılaştırıldıklarında U87-MG aktivitesi yönünden bütün bileşiklerin daha az etkin oldukları görülmektedir. Ancak MCF-7 hücre hatlarına karşı bileşiklerden yedi tanesi Doksorubisin'den daha düşük IC_{50} değeri göstermiştir; bu da maddelerin MCF-7 hücre hattına karşı ilaca göre daha sitotoksik olduklarını göstermektedir. PC-3 hücre hatlarına karşı ise ilaçla karşılaştırıldığında sadece bir maddenin (**166**) daha yüksek aktivite gösterdiği görülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma kapsamında 1,5-diaril-1-penten-3-on yapıları on iki bileşik ve 1,5-diaril-2-penten-1-on yapıları iki bileşik için sentez yöntemi geliştirildi. **25** ve **39** bileşikleri doğal ürün olmaları nedeniyle bu bileşikler için tanımlanan sentez yöntemleri toplam sentez niteliğindedir. 1,5-diaril-1-penten-3-on yapıları bileşiklerin özellikle MCF-7 hücre hattına karşı geniş spektrumlu antitümör aktivite gösterdiği belirlendi. Çalışma bu yönüyle daha ileri araştırmalara öncülük edebilecek özelliktedir.

KAYNAKLAR

- Aguilar, I. M., Roveló, R., Verjan, G. J., Illescas, O., Baeza, E. A., Fuente, L. D. M., Avila, I., Navarrete, A., 2011. Anti-inflammatory activities, triterpenoids, and diarylheptanoids of *Alnus acuminata* ssp. *arguta*. *Pharm. Biol.*, 49, 1052–1057.
- Ahmad, W., Kumolosasi, E., Jantan, I., Bukhari, A. N. S., Jasamai, M., 2014. Effects of novel diarylpentanoid analogues of curcumin on secretory phospholipase A₂, cyclooxygenases, lipo-oxygenase, and microsomal prostaglandin E synthase-1. *Chem. Biol. Drug.*, 83, 670-681.
- Alves, V. L., Canto-Cavaleiro, D. M. M., Cysne-Finkelstein, L., Leon, L., 2003. *In vitro* antiproliferative effects of several diaryl derivatives on *Leishmania* spp. *Biol. Pharm. Bull.*, 26, 453-456.
- Anand, P., Sundaram, C., Jhurani, S., Kunnumakkara, B. A., Aggarwal, B. B., 2008. Curcumin and cancer: an “old-age” disease with an “age-old” solution. *Cancer Letters*, 267, 133–164.
- Basile, V., Ferrari, E., Lazzori, S., Belluti, S., Pignedoli, F., Imbriano, C., 2009. Curcumin derivatives: Molecular basis of their anti-cancer activity. *Biochem. Pharmacol.*, 78, 1305-1315.
- Bouziiane, A., Helou, M., Carboni, B., Carreaux, F., Demerseman, B., Bruneau, C., Renaud, J. L., 2008. Ruthenium-catalyzed synthesis of allylic alcohols: boronic acid as a hydroxide source. *Chem. Eur. J.*, 14, 5630-5637.
- Breen, G.J.W., Ritchie, E., Taylor, W.C., 1962. The chemical constituents of australian flindersia species. XVI. The constituents of the wood of *Flindersia laevicarpa* C.T. White and Francis. *Aust. J. Chem.*, 15, 819-823.
- Bunce, R. A., Lee, E. J., 2010. Ester-and ketone-substitued ($\pm$)-1-alkyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolines by a tandem SNSr-Michael reaction. *J. Heterocycl. Chem.*, 47, 1176-1182.
- Burmaoğlu, S., Çelik H., Göksu, S., Maraş, A., Altundaş, R., Seçen, H., 2009. Synthesis of two alnustone-like natural diarylheptanoids via 4+3 strategy. *Synt. Commun.*, 39, 1549-1562.
- Celebioglu, N., Ozgen, U., Secen, H., 2017. Naturally occurring 1,5-diarylpentanoids: A Review. *Org. Commun.*, 10, 250-258.
- Chen, H., Zhang, W., Su, J., Chen, Y., Shen, Y., 2009. Phenols constituents in stem and leaf of *Daphne bholua*. *Zhongcaoyao*, 40, 1033-1035.; (*Chem. Abstr.* 2010, 154:405145).
- Chen, W., Luo, XH., Wang, Z., Zhang, YY., Liu, LP., Wang, HB., 2015. A new biflavone glucoside from the roots of *Stellera chamaejasme*. *Chin. J. Nat. Med.*, 13, 550-553.
- Chen, YY., Duan, JA., Tang, YP., Guo, S., 2013. Chemical constituents from flower buds of *Daphne genkwa*. *Zhongcaoyao*, 44, 397-402; (*Chem. Abstr.* 2013, 160:317277).
- Choi, S. E., Park, K. H., Kim, M. H., Song, J. H., Jin, H. Y., Lee, M. W., 2012. Diarylheptanoids from the bark of *Alnus pendula* Matsumura. *Nat. Prod. Sci.*, 18, 106–110; (*Chem. Abstr.* 2010, 158:555860).
- Claeson, P., Claeson, U.P., Tuchinda, P., Reutrakul, V., 2002. Occurrence, structure,

- and bioactivity of 1,7-diarylheptanoids. *Stud. Nat. Prod. Chem.*, 26, 881–908.
- Claeson, P., Panthong, A., Tuchinda, P., Reutrakul, V., Kanjanapothi, D., Taylor, C. W., Santisuk, T., 1993. Three nonphenolic diarylheptanoids with antiinflammatory activity from *Curcuma xanthorrhiza*. *Planta Med.*, 59, 451–454.
- Claeson, P., Pongprayoon, U., Sematong, T., Tuchinda, P., Reutrakul, V., Soontornsaratune, P., Taylor, C. W., 1996. Non-phenolic linear diarylheptanoids from *Curcuma xanthorrhiza*: A novel type of topical anti-inflammatory agents: Structure–activity relationship. *Planta Med.*, 62, 236–240.
- Claeson, P., Tuchinda, P., Reutrakul, V., 1994. Naturally occurring 1,7-diaryheptanoids. *J. Indian Chem. Soc.*, 71, 509–521.
- Dai, F., Liu, GY., Li, Y., Yan, WJ., Wang, Q. Yang, J., Lu, DL., Ding, DJ., Lin, D, Zhou, B., 2015. Insights into the importance for designing curcumin-inspired anticancer agents by a prooxidant strategy: The case of diarylpentanoids. *Free Radical Biol. Med.*, 85, 127-137.
- Dao, T. T., Nguyen, H. P., Won, K. H., Kim, H. E., Park, J., Won, Y. B., Oh, K. W., 2012. Curcuminoids from *Curcuma longa* and their inhibitory activities on influenza A neuraminidases. *Food Chem.*, 134, 21-28.
- Devkota, P. H., Joshi, R. K., Watanabe, T., Yahara, S., 2016. Chemical constituents from the roots, stems, and leaves of *Diplomorpha sikokiana*. *Nat. Prod. Commun.*, 11, 475-476.
- Devkota, P. H., Watanabe, M., Watanabe, T., Yahara, S., 2012. Diarylpentanoids from *Diplomorpha canescens* and *Diplomorpha ganpi*. *Phytochem. Lett.*, 5, 284-286.
- Doiron, J. A., Leblanc L. M., Hebert, M. J. G., Levesque, N. A., Pare, A. F., Jen-Francois, J., Cormier, M., Surette, M. E., Touaibia, M. 2017. Structure-activity relationship of caffeic acid phenethyl ester analogs as new 5-lipoxygenase inhibitors. *Chem. Biol. Drug. Des.*, 89, 514-528.
- Duarte, C. G., Verli, H., Araujo-Junior, J. X., de Medeiros, I. A., Barreiro, E. J., Fraga, C. A. M., 2004. New optimized piperamide analogues with potent in vivo hypotensive properties. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 23, 363-369.
- Feng, B., Pei, Y., Hua, H., 2001. Structure determination of constituents from *Stellera chamaejasme*. *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi*, 11, 112-114; (*Chem. Abstr.* 2001, 136:147802).
- Furniss, S. B., Hannaford, J. A., Smith, G. W. P., Tatchell, R. A., 1989. Solvents and reagents. Vogel's textbook of practical organic chemistry, 5th. India, Bangladesh, 395-413.
- Galland, S., Mora, N., Abert-Vian, M., Rakotomanomana, N., Dangles., O., 2007. Chemical synthesis of hydroxycinnamic acid glucosides and evaluation of their ability to stabilize natural colors via anthocyanin copigmentation. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 7573-7579.
- Gao, K., Tang, HF., Lu, YY., Wang, XY., Zhang, W., Ma, N., 2014. Chemical constituents in fruits of *Lycium barbarum* L. *Zhongnan Yaowu*, 12, 324-327; (*Chem. Abstr.* 2014, 162:143724).
- Grienke, U., Schmidtke, M., Kirchmair, J., Pfarr, K., Wutzler, P., Duřrrwald, R., Wolber, G., Liedl, R. K., Stuppner, H., Rollinger, M. J., 2010. Antiviral potential and molecular insight into neuraminidase inhibiting diarylheptanoids from *Alpinia katsumadai*. *J. Med. Chem.*, 53, 778–786.

- Grinberg, L. N., Shalev, O., Tonnesen, H. H., Rachmilewitz, E. A. 1996. Studies on curcumin and curcuminoids: XXVI. antioksidant effects of curcumin on the red blood cell membrane. *Int. J. Pharm.*, 132, 251-257.
- Hemelaere, R., Carreaux, F., Carboni, B., 2015. A diastereoselective route to trans-2-Aryl-2,3-dihydrobenzofurans through sequential cross-metathesis/isomerization /allylboration reactions: synthesis of bioactive neolignans. *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 2470-2481.
- Hikino, H., Kiso, Y., Kato, N., Hamada, Y., Shioiri, T., Aiyama, R., Itokawa, H., Kiuchi, F., Sankawa, U., 1985. Antihepatotoxic actions of gingerols and diarylheptanoids. *J. Ethnopharmacol.*, 14, 31–39.
- Hou, TP., Ciu, Q., Chen, SH., Hou, RT., Liu, SG., 2002. New compounds against aphides from *Stellera chamaejasme* L. *Youji Huaxue*, 22, 67-70; (Chem. Abstr. 2002, 136:180679).
- Hu, X., Jin, H., Yan, L., Zhang, W., 2011. Chemical constituents of *Daphne retusa*. *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa*, 23, 20-24; (Chem. Abstr. 2011, 156:431236).
- Huang, W., Dai, X., Liu, Y., Zhang, C., Zhang, M., Wang, Z., 2006. Studies on antibacterial activity of flavonoids and diarylheptanoids from *Alpinia katsumadai*. *Zhiwu Ziyuan Yu Huanjing Xuebao*, 15, 37–40; (Chem. Abstr. 2007, 147:124822).
- Huang, Z. S., Zhang, J. X., Li, Y. X., Jiang, Z. H., Ma, Y. Q., Wang, C. P., Liu, Q. Y., Hu, M. J., Zheng, T. Y., Zhou, J., Zhao, X. Y., 2012. Phenols with anti-HIV activity from *Daphne acutiloba*. *Planta Med.*, 78, 182-185.
- Inger, N., Bombarda, I., Herbette, G., Faure, R., Moretti, C., Raharivelomanana, P., 2013. Oleodaphnoic acid and coriaceol, two new natural products from the stem bark of *Wikstroemia coriacea*. *Molecules*, 18, 2988-2996.
- Itokawa, H., Aiyama, R., Ikuta, A., 1983. Synthesis of diarylheptanoids and assesment of their pungency. *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 2491-2496.
- Jantan, I., Bukhari, A. N. S., Lajis, H. N., Abas, F., Wai, K. L., Jasami, M., 2011. Effects of diarylpentanoid analogues of curcumin on chemiluminescence and chemotactic activities of phagocytes. *J. Pharm. Pharmacol.*, 64, 404-412.
- Kabbaj, Z. F., Lai, D., Meddah, B., Altenbach, HJ., Cherrah, Y., Proksch, P., Faouzi, A. E. M., Debbab, A., 2013. Chemical constituents from aerial parts of *Thymelaea lythroides*. *Biochem. Syst. Ecol.*, 51, 153-155.
- Kang, S., Kim, JE., Li, Y., Jung, K. S., Song, R. N., Thimmegowda, R. N., Kim, Y. B., Lee, J. H., Bode, M. A., Dong, Z., Lee, W. K., 2015. Hirsutenone in *Alnus* extract inhibits activity and suppresses prostate cancer cell proliferation. *Mol. Carcinog.*, 28, 1354-1362.
- Kogiso, S., Hosozawa, S., Wada, K., Munakata, K., 1973. Daphneolone in roots of *Daphne odora*. *Phytochemistry*, 13, 2332-2334.
- Kreher, B., Neszmelyi, A., Wagner, H., 1990. Triumbellin, a tricoumarin rhamnopyranoside from *Daphne mezereum*. *Advances in the elegance of chemistry in designing dendrimers. Phytochemistry*, 29, 3633-3637.
- Kuroyanagi, M., Shimomae, M., Nagashima, Y., Muto, N., Okuda, T., Kawahara, N., Nakane, T., Sano, T., 2005. New diarylheptanoids from *Alnus japonica* and their antioxidative activity. *Chem. Pham. Bull.*, 53, 1519–1523.
- Küçüköğlu, K., Seçinti, H., Özgür A., Seçen, H., Tutar, Y., 2015. Synthesis, molecular docking, and antitumoral activity of alnustone-like compounds

- againsts estrogen receptor alpha-positive human breast cancer. *Turk. J. Chem.*, 39, 179-193.
- Lai, YC., Chen, CK., Lin, WW., Lee, SS., 2012. A comprehensive investigation of anti-inflammatory diarylheptanoids from the leaves of *Alnus formosana*. *Phytochemistry*, 73, 84–94.
- Lee, A. M., Lee, K. H., Kim, H. S., Kim, C. Y., Sung, H. S., 2010. Chemical constituents of *Alnus firma* and their inhibitory activity on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglia. *Planta Med.*, 76, 1007–1010.
- Lee, C. S., Jang, E. R., Kim, Y. J., Lee, M. S., Seo, S. J., Lee, M. W., 2010. Hirsutenone inhibits lipopolysaccharide-activated NF- κ B-induced inflammatory mediator production by suppressing Toll-like receptor 4 and ERK activation. *Int. Immunopharmacol.* 10, 520–525.
- Lee, KH., Aziz, Ab. H. F., Syahida, A., Abas, F., Shaari, K., Israf, A. D., Lajis, H. N., 2009. Synthesis and biological evaluation of curcumin-like diarylpentanoid analogues for anti-inflammatory, antioxidant and anti-tyrosinase activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 3195-3200.
- Leong, W. S., Faudzi, M. M. S., Abas, F., Aluwi, M. F. F. M., Rullah, K., Lam, W. K., Bahari, A. N. M., Ahmad, S., Tham, L.C., 2015. Nitric oxide inhibitory activity and antioxidant evaluations of 2-benzoyl-6-benzylidenecyclohexanone analogs, a novel series of curcuminoid and diarylpentanoid derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, 3330-3337.
- Leon-Gonzalez, J. A., Acero, N., Munoz-Mingarro, D., López-Lázaro, M., Martín-Cordero, C., 2014. Cytotoxic activity of hirsutanone, a diarylheptanoid isolated from *Alnus glutinosa* leaves. *Phytomedicine*, 21, 866–870.
- Li, W., Wang, S., Feng, J., Xiao Y., Xue, X., Zhang, H., Wang, Y., Liang, X., 2009. Structure elucidation and NMR assignments for curcuminoids from the rhizomes of *Curcuma longa*. *Magn. Reson. Chem.*, 47, 902-908.
- Li, W., Wu, X. F., 2015. Ruthenium-Catalyzed conjugate hydrogenation of α,β -enones by in situ generated dihydrogen paraformaldehyde and water. *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 331-335.
- Li, Y., Yang, L., Wang, C., Chou, G., Wang, Z., 2010. Chemical constituents from seeds of *Alpinia katsumadai* Hayata and their anti-tumor activity. *Shang Hai Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao*, 24, 72–75; (*Chem. Abstr.* 2010, 153:183940).
- Lin-gen, Z., Seligmann, O., Jurcic, K., Wagner, H., 1982. Constituents of *Daphne tangutica*. *Planta Med.*, 45, 172-176.
- Liu, Q., Jia, H., Xiao, B., Chen, L., Zhou, B., Hou, T. P., 2008. A new compound against *Peries rapae* from *Stellera chamaejasme*. *Nat. Prod. Res.*, 22, 348-352.
- Liu, T., Zeng, Y., Zhang, H., Wei, T., Wu, X., Li, N., 2016. Facile Pd-catalyzed chemoselective transfer hydrogenation of olefins using formic acid in water. *Tetrahedron Lett.*, 43, 4845-4849.
- Lv, H., She, G., 2012. Naturally occurring diarylheptanoids-a supplementary version. *Records Nat. Prod.*, 6, 321-333.
- Martín-Cordero, C., Lopez-Lazaro, M., Agudo, A. M., Navarro, E., Trujillo, J., Ayuso, J. M., 2001. A cytotoxic diarylheptanoid from *Viscum Cruciatum*. *Phytochemistry*, 58, 567-569.

- Masuda, T., Jitoe, A., Isobe, J., Nakatani, N., Yonemori, S., 1993. Anti-Oxidative and anti-Inflammatory curcumin-related phenolics from rhizomes of *Curcuma domestica*. *Phytochemistry*, 32, 1557-1560.
- Molaverdi, F., Khoobi, M., Emami, S., Alipour, M., Firuzi, O., Foroumadi, A., Dehghan, G., Miri, R., Shaki, F., Jafarpour, F., Shafiee, A., 2013. Poyoxgenated cinnamoylcoumarins as conformationally constrained analogs of cytotoxic diarylpentanoids: Synthesis and biological activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 68, 103-110.
- Mshvildadze, V., Legault, J., Lavoie, S., Gauthier, C., Pichette, A., 2007. Anticancer diarylheptanoid glycosides from the inner bark of *Betula papyrifera*. *Phytochemistry*, 68, 2531-2536.
- Ning, L., Lingyu, W., Lingbo, Z., Kaijin, W., Lei, D., Zhi, W., 2012. Antioxidant and cytotoxic diarylheptanoids isolated from *Zingiber officinale* rhizomes. *Chin. J. Chem.*, 30, 1351-1355.
- Niwa, M., Jiang, P.F., Hirata, Y., 1987. Constituents of *Wikstroemia sikokiana* II Absolute configurations of 1,5-diphenylpentane-1,3-diols. *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 108-111.
- Nyandoro, S. S., Joseph, C. C., Nkunya, H. H. M., Hosea, M. M. K., 2013. New antimicrobial, mosquito larvicidal and other metabolites from two *Artabotrys* species. *Nat. Prod. Res.*, 27, 1450-1458.
- Oh, S., Jang, S., Kim, D., Han, I. O., Jung, J. C., 2006. Synthesis and evaluation of biological properties of benzylideneacetophenone derivatives. *Arch. Pharmacol. Res.*, 29, 469-475.
- Park, J.H., Jung, Y.J., Shrestha, S., Lee, M. S., Lee, H. T., Lee, C.H., Han, D., Kim, J., Baek, N.I., 2014. Inhibition of NO Production in LPS-Stimulated RAW264.7 Macrophage cells with curcuminoids and xanthorrhizol from the rhizome of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. and quantitative analysis using HPLC. *J. Korean. Soc. Appl. Biol. Chem.*, 57, 407-412.
- Percec, V., Peterca, M., Sienkowska, M.J., Ilies, M.A., Aqad, E., Smidrkal, J., Heiney, P.A., 2006. Synthesis and retrosynthetic analysis of libraries of AB₃ and constitutional isomeric AB₂ phenylpropyl ether-based supramolecular dendrimers. *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 3324-3334.
- Phan, G. M., Truong, C. T. T., Phan, S. T., Matsunami, K., Otsuka, H., 2010. Mangiferonic acid, 22-hydroxyhopan-3-one, and physcion as specific chemical markers for *Alnus nepalensis*. *Biochem. Syst. Ecol.*, 38, 1065-1068.
- Ping, G., Taiping, H., Rong, G., Qiu, C., Shigui, L., 2001. Activity of the botanical aphicides 1,5-diphenyl-1-pentanone and 1,5-diphenyl-2-penten-1-one on two species of Aphididae. *Pest. Manag. Sci.*, 57, 307-310.
- Roman, I. B., Ryck, D. T., Verhasselt, S., Bracke, E. M., Stevens, V. C., 2015. Further studies on anti-invasive chemotypes: An excursion from chalcones to curcuminoids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, 1021-1025.
- Rüedi, P.; Juch, M., 1999. Chemistry and biological activities of long-chain alkyloxy-catechols of the [n]-gingerol-type. *Curr. Org. Chem.*, 3, 623-646.
- Sanabria-Rios, J. D., Rivera-Torres, Y., Rosario, J., Rios, C., Gutierrez, R., Carballeira, M. N., Velez, C., Zayas, B., Alvarez-Colon, F., Ortiz-Soto, G., Serrano, V., Altieri-Rivera, J., Rios-Olivares, E., Rodriguez, W. J., 2015. Synthesis of novel

- C5-curcuminoid-fatty acid conjugates and mechanistic investigation of their anticancer activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, 2174-2180.
- Sati, C. S., Sati, N., Sati, P. O., 2011. Bioactive constituents and medicinal importance of genus *Alnus*. *Phcog. Rev.*, 5, 174-183.
- Seçen, H., Seçinti, H., Tuncay, S., 2013. Fitoostrojenik, antifungal, antiviral, antienflamatuar ve sitotoksik aktiviteli doğal ürün dört diarilheptanoidin ilk total sentezi. TÜBİTAK Projesi Sonuç Raporu (Proje No: 110T669), Erzurum.
- Suga, T., Iwata, N., Asakawa, Y., 1972. Chemical constituents of the male flower of *Alnus pendula* (Betulaceae). *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 45, 2058-2060.
- Sun, WX., Zhang, Q., Jiang, JQ., 2006. Chemical constituents of *Daphne giraldii* Nitsche. *J. Integrative Plant Biol.*, 48, 1498-1501.
- Sun, Y., Tabata, K., Matsubara, H., Kitanaka, S., Suzuki, T., Yasukawa, K., 2008. New cytotoxic diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum*. *Planta Med.*, 74, 427-431.
- Terazawa, M., Okuyama, H., Miyake, M., 1973. Isolation of hirsutanonol and hirsutenone, two new diarylheptanoids from the green bark of Keyamahannoki, *Alnus hirsuta*. *Mokuzai Gakkaishi*, 19, 45-47; (*Chem. Abstr.* 1973, 78:84730).
- Trujillo, J., Granados-Castrol, F. L., Zazueta, C., Romero-Andrica, C. A., Chirino, I. Y., Pedraza-Chaverri, J., 2014. Mitochondria as a target in the therapeutic properties of curcumin. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 347, 1-12.
- Tung, H. N., Kim, K. S., Ra, C. J., Zhao, YZ., Sohn, H. D., Kim, H. Y., 2010. Antioxidative and hepatoprotective diarylheptanoids from the bark of *Alnus japonica*. *Planta Med.*, 76, 626-629.
- Van Dyck, S.M.O., Lemiere, G.L.F., Jonckers, T.H.M., Dommissse, R., 2000. Synthesis of 4-o-methylcedrusin. Selective protection of catechols with diphenyl carbonate. *Molecules*, 5, 153-161.
- Wang, LB., Dong, NW., Wu, ZH., Wu, LJ., 2012. Two new compounds with cytotoxic activity on the human melanoma A375-S2 cells from *Daphne giraldii* callus cells. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 14, 1020-1026.
- Wang, LY., Zhang, M., Zhang, CF., Wang, ZT., 2008. Diaryl derivatives from the root tuber of *Curcuma longa*. *Biochem. Syst. Ecol.*, 36, 476-480.
- Wang, SY., Kuo, YH., Chang, HN., Kang, PL., Tsay, HS., Lin, KF., Yang, NS., Shyur, LF., 2002. Profiling and characterization antioxidant activities in *Anoectochilus formosanus* Hayata. *J. Agric. Food. Chem.*, 50, 1859-1865.
- Woo, W. K., Moon, E., Kwon, W. O., Lee, O. S., Kim, Y. S., Choi, Z. S., Son, W. M., Lee, R. K., 2013. Anti-neuroinflammatory diarylheptanoids from the rhizomes of *Dioscorea nipponica*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 3806-3809.
- Wu, H. Z., Wang, B. L., Gao, Y. H., Huang, J., Sun, H. B., Li, H. S., Wu, J. L., 2009. The chemical constituents of the tissue culture cells of *Daphne giraldii* callus. *Chin. Chem. Lett.*, 20, 1335-1338.
- Xiao, C. Y., Xie, J., Yu, M., Liu, M., Ran, J., Xi, Z., Li, W., Huang, J., 2011. Bisabocurcumin, a new skeleton curcuminoid from the rhizomes of *Curcuma longa* L. *Chin. Chem. Lett.*, 22, 1457-1460.
- Xu, W., Jin, H., Zhang, W., Fu, J., Hu, X., Zhang, W., Yan, S., Shen, Y., 2008. Studies on the chemical constituents of *Daphne pedunculata*. *Chem. Nat. Compd.*, 44, 771-772.

- Xu, ZH., Qin, GW., Xu, RS., 2001. A new bicoumarin from *Stellera chamaejasme* L. J. Asian Nat. Prod. Res., 3, 335-340.
- Yang, AM., Liu, JL., Sun, J., Han, H., Li, H., Shi, XL., 2012. Chemical constituents from *Euphorbia altotibetica*. Zhongyiyao Xuebao, 40, 71-73; (*Chem. Abstr.* 2012, 157:571287).
- Yang, L. X., Huang, K. X., Li, H. B., Gong, J. X., Wang, F., Feng, Y. B., Tao, Q. F., Wu, Y. H., Li, X. K., Wu, X. M., Zeng, S., Spencer, S., Zhao, Y., Qu, J., 2009. Design, synthesis, and examination of neuron protective properties of alkenylated and amidated dehydro-silybin derivatives. J. Med. Chem., 52, 7732-7752.
- 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.
- Ye, M., Wen, Y., Li, H., Fu, Y., Wang, Q., 2016. Metal-free hydration of aromatic haloalkynes to α -halomethyl ketones. Tetrahedron Lett., 57, 4983-4986.
- Zhang, W., Zhang, D. W., Liu, H. R., Shen, H, Y., Zhang, C., Cheng, S. H., Fu, P., Shan, L., 2006. Two new chemical constituents from *Daphne odora* Thunb. var. *marginata*. Nat. Prod. Res., 20, 1290-1294.
- Zhang, W., Zhang, W., Li, T., Liu, R., Fu, P., Li, H., 2005. Phenolic constituents from *Daphne odora* var. *atrocaulis*. Chanwu Yanjiu Yu Kaifa, 17, 26-28; (*Chem. Abstr.* 2006, 146:138831).
- Zhang, CR., Wang, L., Ge, YL., Ju, XL., 2007. Synthesis of oxazole benzoxazole and 1,3,4-oxadiazole sulfur ethers and determination of their antitumor activity. Youji Huaxue, 27, 1432-1437.
- Zhu, J., Islas-Gonzalez, G., Bois-Choussy, M., 2009. Recent progress in isolation, bioactivity evaluation and total synthesis of diarylheptanoids. Org. Prep. Proced. Int., 32, 505-546.
- Zhuo, S. H., Ni, H. H., Yun, Q. M., He, M. M., Liang, M. Z., Fu, H. D., Ping, Y. J., Hai, Q. W., Xing, Y. Z., 2015. The phytochemicals with antagonistic activities toward pathogens of a disease complex caused by *Meloidogyne incognita* and *Ralstonia solanacearum*. J. Pure. Appl. Microbiol., 9, 209-213.

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Tokat'ta doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimini Tokat'ta tamamladı. 2003 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünden 2007 yılında mezun oldu. 2007 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya dalında yüksek lisans eğitime başladı. 2011 yılında yüksek lisans eğitimi tamamladı. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda doktora eğitime başladı.

Mail adres: ncelebioglu@atauni.edu.tr