T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ KUMARİN TEMELLİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE POTANSİYEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Büşra ARVAS

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman

Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Şubat, 2024

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ KUMARİN TEMELLİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE POTANSİYEL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Büşra ARVAS tarafından hazırlanan tez çalışması 08.02.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr. Feray AYDOĞAN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. Tülay YILDIZ, Üye
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa _____

Prof. Dr. Zühal TURGUT, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Doç. Dr. İrem KULU, Üye
Gebze Teknik Üniversitesi _____

Danışmanım Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN sorumluluğunda tarafımca hazırlanan "Yeni Kumarin Temelli Bileşiklerin Sentezi ve Potansiyel Özelliklerinin İncelenmesi" başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Büşra ARVAS

İmza

Bu çalışma, “Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü’nün FDK-2021-4263” numaralı projesi ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Öncelikle doktora süresince benden emeklerini, öz verisini eksik etmeyen, çalışmamda bana yol gösteren ve hep destekleyen hocam Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN'a danışmanlığı için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Lisansüstü öğrenim hayatımın zorlu laboratuvar günlerinde tecrübeleri ile sıkıntılı süreçleri atlatmamı sağlayan ve pozitif yaklaşımlarıyla akademik hayatı sevdiren Prof. Dr. Zühal TURGUT, Prof. Dr. Feray Aydoğan ve Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA hocalarıma ve Dr. Öznur EYİLCİM' e teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte ortak çalışmalar yapma fırsatı bulduğum, akademik çalışmalarımızla bana büyük katkılar sunan yolumun kesiştiği tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Araştırma laboratuvarında birlikte çalışıp, vakit geçirdiğim arkadaşlarıma ve öğrencilerime teşekkürlerimi sunarım.

Doktora çalışmalarım sırasında güzel dostluklarıyla, manevi destekleriyle her daim yanımda olan, hayatı daha anlamlı kılan canım arkadaşlarım Öykü BAYRAKAÇAN, Özge BAYRAKAÇAN ve Zeynep KUZU' ya teşekkürlerimi sunarım.

Beni maddi ve manevi olarak daima destekleyen, her an yanımda olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Tüm olumsuzluklara, yaşanan güçlüklere rağmen cesaretli ve dayanıklı kalmamı sağlayan, başarısızlıklarımla mücadele etmemi sağlayıp beni ayakta tutan, destekleyen bana inanan gönlümün huzuru yol arkadaşım Koray ERTÜRK' e teşekkürlerimi sunarım.

Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (Proje No: FDK-2021-4263) sağladığı destekten dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Büşra ARVAS

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR **iv**
KISALTMA LİSTESİ **xi**
ŞEKİL LİSTESİ **xii**
TABLO LİSTESİ **xxiii**
ÖZET **xxiv**
ABSTRACT **xxvi**
1 GİRİŞ **1**
1.1 Literatür Özeti 28
1.2 Tezin Amacı 38
2 KUMARİNLER VE HİBRİDİZASYON **14**
2.1 Kumarin 41
2.1.1 Kumarinin Keşfi ve Doğal Oluşumu 14
2.1.2 Kumarinlerin Sentezi 15
2.1.3 Kumarinlerin Biyosentezi 19
2.1.4 Kumarinlerin Metabolizması 20
2.1.5 Kumarinlerin Sınıflandırılması 21
2.1.6 Kumarinlerin Türevlerinin Önemi 24
2.2 Click Kimyası 71
2.2.1 Click Kimyası ve Önemi 45
2.2.2 Click Reaksiyonlarının Sınıflandırılması 45
2.3 1,2,3-Triazol Bileşikleri 75
2.3.1 1,2,3-Triazollerin Fizikokimyasal Özellikleri 50
2.3.2 1,2,3-Triazollerin İlaç Keşfi Alanındaki Uygulamaları 50
3 DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR **54**
3.1 Materyal ve Yöntem 80
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler 54
3.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler 56
3.2 Kumarin İskeletlerinin Sentezi 83
3.2.1 7-Hidroksi-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, $C_{10}H_8O_3$) 57
3.2.2 3-Hidroksi-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, $C_{13}H_{12}O_3$) 59

3.2.3 7-Hidroksi-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, $C_{15}H_{10}O_3$) 61

3.2.4 7-Hidroksi-4-(triflorometil)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, $C_{10}H_5F_3O_3$) 62

3.3 Kumarin İskeletlerinin C-8 pozisyonundan Formillendirilmesi 90

3.3.1 7-Hidroksi-4-metil-2-okso-2*H*-kromen-8-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, $C_{11}H_8O_4$) 65

3.3.2 3-Hidroksi-6-okso-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-4-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, $C_{14}H_{12}O_4$) 66

3.3.3 7-Hidroksi-2-okso-4-fenil-2*H*-kromen-8-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, $C_{16}H_{10}O_4$) 68

3.3.4 7-Hidroksi-2-okso-4-(triflorometil)-2*H*-kromen-8-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 8, $C_{11}H_5F_3O_4$) 69

3.4 Kumarin Temelli İmin Bileşiklerinin Sentezi 96

3.4.1 (*S*)-Metil 2-(((7-hidroksi-4-metil-2-okso-2*H*-kromen-8-il)metilen)amino)-3-fenilpropanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, $C_{21}H_{19}NO_5$) 71

3.4.2 (*S*)-3-Hidroksi-4-(((1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)imino)metil)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, $C_{23}H_{23}NO_4$) 74

3.4.3 (*S*)-7-Hidroksi-8-(((1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)imino)metil)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 11, $C_{25}H_{21}NO_4$) 77

3.4.4 8-((((1*S*,2*S*)-1,3-dihidroksi-1-fenilpropan-2-il)imino)metil)-7-hidroksi-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 12, $C_{25}H_{21}NO_5$) 80

3.4.5 Metil (*S*)-2-(((7-hidroksi-2-okso-4-fenil-2*H*-kromen-8-il)metilen)amino)-3-(1*H*-indol-3-il)propanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 13, $C_{28}H_{22}N_2O_5$) 83

3.4.6 Etil (*S*)-2-(((7-hidroksi-2-okso-4-fenil-2*H*-kromen-8-il)metilen)amino)-3-(4-hidroksifenil)propanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 14, $C_{27}H_{23}NO_6$) 86

3.4.7 (*S*)-7-Hidroksi-8-(((1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)imino)metil)-4-(triflorometil)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 15, $C_{20}H_{16}F_3NO_4$) 89

3.4.8 8-((((1*S*,2*S*)-1,3-Dihidroksi-1-fenilpropan-2-il)imino)metil)-7-hidroksi-4-(triflorometil)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 16, $C_{20}H_{16}F_3NO_5$) 92

3.5 Kumarin İskeletinin 7-Pozisyonundan Alkilasyonu Reaksiyonları 121

3.5.1 7-(4-Bromobütoksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 17, $C_{14}H_{15}BrO_3$) 96

3.5.2 7-(6-Bromoheksiloksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 18, $C_{16}H_{19}BrO_3$) 99

3.5.3 3-(4-Bromobütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 19, $C_{17}H_{19}BrO_3$) 102

3.5.4 3-(6-Bromoheksiloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 20, $C_{19}H_{23}BrO_3$) 105

3.5.5 7-(4-Bromobütoksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 21, $C_{19}H_{17}BrO_3$) 108

3.5.6 7-(6-Bromoheksiloksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 22, $C_{21}H_{21}BrO_3$) 111

3.6 Azido Kumarin Sentezleri 140

3.6.1 7-(4-Azidobütoksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 23, $C_{14}H_{15}N_3O_3$) 115

3.6.2 7-(6-Azidoheksiloksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 24, $C_{16}H_{19}N_3O_3$) 118

3.6.3 3-(4-Azidobütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 25, $C_{17}H_{19}N_3O_3$) 121

3.6.4 3-(6-Azidoheksiloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 26, $C_{19}H_{23}N_3O_3$) 124

3.6.5 7-(4-Azidobütoksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 27, $C_{19}H_{17}N_3O_3$) 127

3.6.6 7-(6-Azidoheksiloksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 28, $C_{21}H_{21}N_3O_3$) 130

3.7 1,2,3-Triazol Halkasının 'Click' Reaksiyonu ile Sentezi 159

3.7.1 4-Metil-7-(4-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 29, $C_{22}H_{21}N_3O_3$) 134

3.7.2 4-Metil-7-((6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 30, $C_{24}H_{25}N_3O_3$) 137

3.7.3 3-(4-(4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 31, $C_{25}H_{25}N_3O_3$) 140

3.7.4 3-((6-(4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c] kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 32, $C_{27}H_{29}N_3O_3$) 143

3.7.5 4-Fenil-7-(4-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 33, $C_{27}H_{23}N_3O_3$) 146

3.7.6 4-Fenil-7-((6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 34, $C_{29}H_{27}N_3O_3$) 149

3.8 Dipolarofil Sentezleri 178

3.8.1 2-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 35, $C_{11}H_{14}N_4$) 153

3.8.2 1-(2,3-Diklorofenil)-4-(prop-2-in-1-il)piperazin Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 36, $C_{13}H_{14}Cl_2N_2$) 155

3.8.3 1-Fenil-4-(prop-2-in-1-il)piperazin Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 37, $C_{13}H_{16}N_2$) 157

3.8.4 1-(2-Klorofenil)-4-(prop-2-in-1-il)piperazin Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 38, $C_{13}H_{15}ClN_2$) 159

3.8.5 Furan-2-il(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)metanon Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 39, $C_{12}H_{14}N_2O_2$) 161

3.9 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu ile Piperazin Bağlı Triazol–Kumarin Hibrit Bileşiklerinin Sentezi 189

3.9.1 4-Metil-7-(4-(4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 40, $C_{25}H_{29}N_7O_3$) 164

3.9.2 7-(4-(4-((4-(2,3-Diklorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 41, $C_{27}H_{29}Cl_2N_5O_3$) 167

3.9.3 4-Metil-7-(4-(4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 42, $C_{27}H_{31}N_5O_3$) 170

3.9.4 7-(4-(4-((4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 43, $C_{27}H_{30}ClN_5O_3$) 173

3.9.5 7-(4-(4-((4-(Furan-2-karbonil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 44, $C_{26}H_{29}N_5O_5$) 176

3.9.6 4-Metil-7-((6-(4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 45, $C_{27}H_{33}N_7O_3$) 179

3.9.7 7-((6-(4-((4-(2,3-Diklorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 46, $C_{29}H_{33}Cl_2N_5O_3$) 182

3.9.8 4-Metil-7-((6-(4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 47, $C_{29}H_{35}N_5O_3$) 185

3.9.9 7-((6-(4-((4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 48, $C_{29}H_{34}ClN_5O_3$) 188

3.9.10 7-((6-(4-((4-(Furan-2-karbonil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 49, $C_{28}H_{33}N_5O_5$) 191

3.9.11 3-(4-(4-((4-(Pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 50, $C_{28}H_{33}N_7O_3$) 194

3.9.12 3-(4-(4-((4-(2,3-Diklorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 51, $C_{30}H_{33}Cl_2N_5O_3$) 197

3.9.13 3-(4-(4-((4-Fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 52, $C_{30}H_{35}N_5O_3$) 200

3.9.14 3-(4-(4-((4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 53, $C_{30}H_{34}ClN_5O_3$)..... 203

3.9.15 3-(4-(4-((4-(Furan-2-karbonil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 54, $C_{29}H_{33}N_5O_5$)..... 206

3.9.16 3-((6-(4-((4-(Pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 55, $C_{30}H_{37}N_7O_3$)..... 209

3.9.17 3-((6-(4-((4-(2,3-Diklorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 56, $C_{32}H_{37}Cl_2N_5O_3$)..... 212

3.9.18 3-((6-(4-((4-Fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 57, $C_{32}H_{39}N_5O_3$)..... 215

3.9.19 3-((6-(4-((4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 58, $C_{32}H_{38}ClN_5O_3$) 218

3.9.20 3-((6-(4-((4-(Furan-2-karbonil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 59, $C_{31}H_{37}N_5O_5$)..... 221

3.9.21 4-Fenil-7-(4-(4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 60 $C_{30}H_{31}N_7O_3$) 224

3.9.22 7-(4-(4-((4-(2,3-Diklorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 61 $C_{32}H_{31}Cl_2N_5O_3$) 227

3.9.23 4-Fenil-7-(4-(4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 62 $C_{32}H_{33}N_5O_3$) 230

3.9.24 7-(4-(4-((4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 63 $C_{32}H_{32}ClN_5O_3$) 233

3.9.25 7-(4-(4-((4-(Furan-2-karbonil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 64 $C_{31}H_{31}N_5O_5$) 236

3.9.26 4-Fenil-7-((6-(4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 65 $C_{32}H_{35}N_7O_3$) 239

3.9.27 7-((6-(4-((4-(2,3-Diklorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 66, $C_{34}H_{35}Cl_2N_5O_3$) 242

3.9.28 4-Fenil-7-((6-(4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 67, $C_{34}H_{37}N_5O_3$) 245

3.9.29 7-((6-(4-((4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 68, $C_{34}H_{36}ClN_5O_3$) 248

3.9.30 7-((6-(4-((4-(Furan-2-karbonil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 69, $C_{33}H_{35}N_5O_5$) 251

4 SONUÇ **254**

KAYNAKÇA **293**

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **308**

KISALTMA LİSTESİ

APT	Attached Proton Test
FTIR	Fourier Transformu Kırmızı Ötesi Spektroskopisi
IC_{50}	%50 İnhibisyon Konsantrasyonu
LC-MS	Likid Kromatografisi- Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
Q-TOF	Quadrupole Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 Kumarin bileşiğinin yapısı **1**

Şekil 1.2 Farklı biyolojik aktivite gösteren doğal kumarin bileşikleri **2**

Şekil 1.3 Farklı biyolojik aktiviteler gösteren sentetik kumarin bileşikleri **4**

Şekil 1.4 FDA onaylı piperazin içeren bazı ilaçlar **5**

Şekil 1.5 Azid ve alkin arasında 1,3-dipolar siklokatılma **6**

Şekil 1.6 1,2,3-Triazol yapı birimi içeren ilaçlar **7**

Şekil 1.7 Etil-7-((1-(benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat bileşiklerinin yapısı **9**

Şekil 1.8 Koparde ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen kumarin-piperazin türevi bileşiklerin yapısı **9**

Şekil 1.9 Cu^{2+} ve CN^- için (E)-*N*'-((7-(dietilamino)-2-okso-2*H*-kromen-3-il)metilen)pikolinhidrazid (1) bileşiğinin önerilen algılama mekanizması **11**

Şekil 2.1 *F. suvelutina*'dan izole edilen kumarin türevi **14**

Şekil 2.2 Pechmann kondenzasyonu ile kumarin türevlerinin sentezinde meydana gelecek mekanik yollar **16**

Şekil 2.3 Nişasta sülfürik asit varlığında kumarin türevlerinin sentezi **17**

Şekil 2.4 Mikrodalga ışınları altında 4-metilkumarinlerin çözücüsüz sentezi **17**

Şekil 2.5 Selüloz nanokristal destekli paladyum nanopartiküllerinin varlığında kumarin türevlerinin çözücüsüz Pechmann kondenzasyonu **18**

Şekil 2.6 Fe_3O_4@Boehmite-NH_2-Co^{II} NP'lerin varlığında kumarin türevlerinin sentezi **18**

Şekil 2.7 Pechmann kondenzasyonuyla 4-metilkumarin türevlerinin sentezi **19**

Şekil 2.8 Fenolik bileşikler ve β-ketoesterler arasındaki alümina sülfürik asit katalizli reaksiyon **19**

Şekil 2.9 Temel metabolit 4'-kumaroil-S-CoA'nın eldesi **20**

Şekil 2.10 4'-Kumaroil-S-CoA temel metabolitinden 7-hidroksikumarinin önerilen radikal mekanizma ile biyosentezi **20**

Şekil 2.11 Kumarin metabolizması **21**

Şekil 2.12 Bileşik 1 ve Bileşik 2'nin yapıları **25**

Şekil 2.13 Belma ve ekibi tarafından tasarlanan bileşiklerin yapıları **26**

Şekil 2.14 Bileşik 6'nın yapısı **26**

Şekil 2.15 Bileşik 7'nin yapısı **27**

Şekil 2.16 Bileşik 8 ve Bileşik 9'un yapıları **28**

Şekil 2.17 Aliya ve çalışma arkadaşları tarafından hazırlanan Bileşik 10'un yapısı **28**

Şekil 2.18 Bileşik 11 ve Bileşik 12'nin yapıları **29**

Şekil 2.19 Piperazin bileşiği **29**

Şekil 2.20 1998'de Santana'nın grubu tarafından sentezlenen kumarin türevleri **31**

Şekil 2.21 7-(4-(4-(6-Florobenzo[d]izoksazol-3-il)-piperidin-1-il)bütoksi)-4-metil -8-kloro-2*H*-kromen-2-on bileşiğinin yapısı **32**

Şekil 2.22 2013 Yılında Modh ve grubu tarafından sentezlenen kumarin türevi **33**

Şekil 2.23 Razavi grubu tarafından sentezlenen kumarin türevi **33**

Şekil 2.24 Bileşik 20'nin yapısı **35**

Şekil 2.25 Patel grubu tarafından sentezlenen kumarin türevleri **36**

Şekil 2.26 2-Hidroksipropil ve 2-oksoetoksil bağlayıcıları içeren 4-sübstitüekumarin türevleri **37**

Şekil 2.27 Sentezlenen triazolilkromenonların yapıları **38**

Şekil 2.28 Siyanür tespiti için tasarlanmış probun yapısı, algılama süreci ve HeLa hücrelerinde CN^- tespitindeki floresan mikroskobik görüntülemesi **40**

Şekil 2.29 Cu^{2+} için PC'nin ve PPi tespiti için PCCu'nun tasarımı ve önerilen algılama mekanizması **41**

Şekil 2.30 Bileşik 28'in Mg^{2+}'yı algılama mekanizması ve bağlanma modu **43**

Şekil 2.31 Zn^{2+}/EDTA, F^- ve UV/vis ışığının varlığında 1-(3,5-dimetil-4-izoksazolil)-2-{2-metil-5-[4-hidroksil-3-(2-metilenaminokumarin)-fenil]-3-tienil}perflorosiklopenten bileşiğinin fotokromizm, renk ve floresans değişiklikleri **44**

Şekil 2.32 Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu için önerilen mekanizma. (Ligandlar "L" ile gösterilmiştir.) **49**

Şekil 2.33 1,2,3-Triazol bileşiği **50**

Şekil 2.34 Bileşik 29'un yapısı **51**

Şekil 2.35 Bileşik 30 ve Bileşik 31'in yapıları **52**

Şekil 2.36 Hibrit türev 32'nin yapısı **52**

Şekil 2.37 Bileşik 33 ve Bileşik 34'ün yapıları **53**

Şekil 3.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu **58**

Şekil 3.2 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu **60**

Şekil 3.3 Bileşik 2'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu **60**

Şekil 3.4 Bileşik 3'ün FTIR Spektrumu **61**

Şekil 3.5 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu **63**

Şekil 3.6 Bileşik 4'ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu **63**

Şekil 3.7 Bileşik 5'in FTIR spektrumu **65**

Şekil 3.8 Bileşik 6'nın FTIR Spektrumu **67**

Şekil 3.9 Bileşik 6'nın LC-MS (Q-TOF) spektrumu **67**
Şekil 3.10 Bileşik 7'nin FTIR Spektrumu **68**
Şekil 3.11 Bileşik 8'in FTIR spektrumu **69**
Şekil 3.12 Bileşik 9'un FTIR spektrumu **72**
Şekil 3.13 Bileşik 9'un LC-MS (Q-TOF) Spektrumu **72**
Şekil 3.14 Bileşik 9'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **73**
Şekil 3.15 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) **73**
Şekil 3.16 Bileşik 10'un FTIR spektrumu **75**
Şekil 3.17 Bileşik 10'un LC-MS (Q-TOF) spektrumu **75**
Şekil 3.18 Bileşik 10'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **76**
Şekil 3.19 Bileşik 10'un ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **76**
Şekil 3.20 Bileşik 11'in FTIR spektrumu **78**
Şekil 3.21 Bileşik 11'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu **78**
Şekil 3.22 Bileşik 11'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **79**
Şekil 3.23 Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) **79**
Şekil 3.24 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu **81**
Şekil 3.25 Bileşik 12'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu **81**
Şekil 3.26 Bileşik 12'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **82**
Şekil 3.27 Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCI_3$) **82**
Şekil 3.28 Bileşik 13'ün FTIR spektrumu **84**
Şekil 3.29 Bileşik 13'ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu **84**
Şekil 3.30 Bileşik 13'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **85**
Şekil 3.31 Bileşik 13'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) **85**
Şekil 3.32 Bileşik 14'ün FTIR spektrumu **87**
Şekil 3.33 Bileşik 14'ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu **87**
Şekil 3.34 Bileşik 14'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **88**
Şekil 3.35 Bileşik 14'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) **88**
Şekil 3.36 Bileşik 15'in FTIR spektrumu **90**
Şekil 3.37 Bileşik 15'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu **90**
Şekil 3.38 Bileşik 15'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **91**
Şekil 3.39 Bileşik 15'in ^{13}C NMR spektumu ($CDCl_3$) **91**
Şekil 3.40 Bileşik 16'nın FTIR spektrumu **93**
Şekil 3.41 Bileşik 16'nın LC-MS (Q-TOF) spektrumu **93**
Şekil 3.42 Bileşik 16'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **94**
Şekil 3.43 Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektumu ($CDCl_3$) **94**

Şekil 3.44 Bileşik 17'nin FTIR spektrumu.....**97**
Şekil 3.45 Bileşik 17'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....**97**
Şekil 3.46 Bileşik 17'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**98**
Şekil 3.47 Bileşik 17'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**98**
Şekil 3.48 Bileşik 18'in FTIR spektrumu.....**100**
Şekil 3.49 Bileşik 18'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....**100**
Şekil 3.50 Bileşik 18'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**101**
Şekil 3.51 Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**101**
Şekil 3.52 Bileşik 19'un FTIR spektrumu.....**103**
Şekil 3.53 Bileşik 19'un LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....**103**
Şekil 3.54 Bileşik 19'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**104**
Şekil 3.55 Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**104**
Şekil 3.56 Bileşik 20'nin FTIR spektrumu.....**106**
Şekil 3.57 Bileşik 20'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....**106**
Şekil 3.58 Bileşik 20'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**107**
Şekil 3.59 Bileşik 20'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **107**
Şekil 3.60 Bileşik 21'in FTIR Spektrumu.....**109**
Şekil 3.61 Bileşik 21'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....**109**
Şekil 3.62 Bileşik 21'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**110**
Şekil 3.63 Bileşik 21' in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**110**
Şekil 3.64 Bileşik 22'nin FTIR Spektrumu.....**112**
Şekil 3.65 Bileşik 22'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....**112**
Şekil 3.66 Bileşik 22'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**113**
Şekil 3.67 Bileşik 22' nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **113**
Şekil 3.68 Bileşik 23'ün FTIR spektrumu.....**116**
Şekil 3.69 Bileşik 23'ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....**116**
Şekil 3.70 Bileşik 23'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**117**
Şekil 3.71 Bileşik 23'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**117**
Şekil 3.72 Bileşik 24'ün FTIR spektrumu.....**119**
Şekil 3.73 Bileşik 24'ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....**119**
Şekil 3.74 Bileşik 24'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**120**
Şekil 3.75 Bileşik 24'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**120**
Şekil 3.76 Bileşik 25'in FTIR spektrumu.....**122**
Şekil 3.77 Bileşik 25'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....**122**
Şekil 3.78 Bileşik 25'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$).....**123**

Şekil 3.79 Bileşik 25'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **123**
Şekil 3.80 Bileşik 26'nın FTIR spektrumu..... **125**
Şekil 3.81 Bileşik 26'nın LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **125**
Şekil 3.82 Bileşik 26'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **126**
Şekil 3.83 Bileşik 26'nın ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **126**
Şekil 3.84 Bileşik 27'nin FTIR spektrumu..... **128**
Şekil 3.85 Bileşik 27'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **128**
Şekil 3.86 Bileşik 27'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **129**
Şekil 3.87 Bileşik 27'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **129**
Şekil 3.88 Bileşik 28'in FTIR spektrumu..... **131**
Şekil 3.89 Bileşik 28'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **131**
Şekil 3.90 Bileşik 28'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **132**
Şekil 3.91 Bileşik 28' in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **132**
Şekil 3.92 Bileşik 29'un FTIR spektrumu..... **135**
Şekil 3.93 Bileşik 29'un LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **135**
Şekil 3.94 Bileşik 29'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **136**
Şekil 3.95 Bileşik 29'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **136**
Şekil 3.96 Bileşik 30'un FTIR spektrumu..... **138**
Şekil 3.97 Bileşik 30'un LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **138**
Şekil 3.98 Bileşik 30'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **139**
Şekil 3.99 Bileşik 30'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **139**
Şekil 3.100 Bileşik 31'in FTIR spektrumu..... **141**
Şekil 3.101 Bileşik 31' in LC-MS (Q-TOF)..... **141**
Şekil 3.102 Bileşik 31'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **142**
Şekil 3.103 Bileşik 31'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **142**
Şekil 3.104 Bileşik 32'nin FTIR spektrumu..... **144**
Şekil 3.105 Bileşik 32'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **144**
Şekil 3.106 Bileşik 32'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **145**
Şekil 3.107 Bileşik 32'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **145**
Şekil 3.108 Bileşik 33'ün FTIR spektrumu..... **147**
Şekil 3.109 Bileşik 33' ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **147**
Şekil 3.110 Bileşik 33'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **148**
Şekil 3.111 Bileşik 33'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **148**
Şekil 3.112 Bileşik 34'ün FTIR spektrumu..... **150**
Şekil 3.113 Bileşik 34'ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **150**

Şekil 3.114 Bileşik 34'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **151**
Şekil 3.115 Bileşik 34' ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **151**
Şekil 3.116 Bileşik 35'in FTIR spektrumu..... **154**
Şekil 3.117 Bileşik 35'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **154**
Şekil 3.118 Bileşik 36'nın FTIR spektrumu..... **156**
Şekil 3.119 Bileşik 36'nın LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **156**
Şekil 3.120 Bileşik 37'nin FTIR spektrumu..... **158**
Şekil 3.121 Bileşik 37'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **158**
Şekil 3.122 Bileşik 38'in FTIR spektrumu..... **160**
Şekil 3.123 Bileşik 38'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **160**
Şekil 3.124 Bileşik 39'un FTIR spektrumu..... **162**
Şekil 3.125 Bileşik 39'un LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **162**
Şekil 3.126 Bileşik 40'ın FTIR spektrumu..... **165**
Şekil 3.127 Bileşik 40'ın LC-MS (ESI) spektrumu **165**
Şekil 3.128 Bileşik 40'ın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **166**
Şekil 3.129 Bileşik 40'ın ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **166**
Şekil 3.130 Bileşik 41'in FTIR spektrumu..... **168**
Şekil 3.131 Bileşik 41'in LC-MS (ESI) spektrumu **168**
Şekil 3.132 Bileşik 41'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **169**
Şekil 3.133 Bileşik 41'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **169**
Şekil 3.134 Bileşik 42'nin FTIR spektrumu..... **171**
Şekil 3.135 Bileşik 42'nin LC-MS (ESI) spektrumu **171**
Şekil 3.136 Bileşik 42'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **172**
Şekil 3.137 Bileşik 42'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **172**
Şekil 3.138 Bileşik 43'ün FTIR spektrumu..... **174**
Şekil 3.139 Bileşik 43'ün LC-MS (ESI) spektrumu..... **174**
Şekil 3.140 Bileşik 43'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **175**
Şekil 3.141 Bileşik 43'ün ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **175**
Şekil 3.142 Bileşik 44'ün FTIR spektrumu..... **177**
Şekil 3.143 Bileşik 44'ün LC-MS (ESI) spektrumu..... **177**
Şekil 3.144 Bileşik 44'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **178**
Şekil 3.145 Bileşik 44'ün ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **178**
Şekil 3.146 Bileşik 45'in FTIR spektrumu..... **180**
Şekil 3.147 Bileşik 45'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **180**
Şekil 3.148 Bileşik 45'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **181**

Şekil 3.149 Bileşik 45'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **181**
Şekil 3.150 Bileşik 46'nın FTIR spektrumu..... **183**
Şekil 3.151 Bileşik 46'nın LC-MS (Q-TOF) spektrumu..... **183**
Şekil 3.152 Bileşik 46'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **184**
Şekil 3.153 Bileşik 46'nın ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **184**
Şekil 3.154 Bileşik 47'nin FTIR spektrumu..... **186**
Şekil 3.155 Bileşik 47'nin LC-MS (ESI) spektrumu **186**
Şekil 3.156 Bileşik 47'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **187**
Şekil 3.157 Bileşik 47'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)..... **187**
Şekil 3.158 Bileşik 48'in FTIR spektrumu..... **189**
Şekil 3.159 Bileşik 48'in LC-MS (ESI) spektrumu **189**
Şekil 3.160 Bileşik 48'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **190**
Şekil 3.161 Bileşik 48'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)..... **190**
Şekil 3.162 Bileşik 49'un FTIR spektrumu..... **192**
Şekil 3.163 Bileşik 49'un LC-MS (ESI) spektrumu..... **192**
Şekil 3.164 Bileşik 49'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **193**
Şekil 3.165 Bileşik 49'un ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)..... **193**
Şekil 3.166 Bileşik 50'nin FTIR spektrumu..... **195**
Şekil 3.167 Bileşik 50'nin LC-MS (ESI) spektrumu **195**
Şekil 3.168 Bileşik 50'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **196**
Şekil 3.169 Bileşik 50'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)..... **196**
Şekil 3.170 Bileşik 51'in FTIR spektrumu..... **198**
Şekil 3.171 Bileşik 51'in LC-MS (ESI) spektrumu **198**
Şekil 3.172 Bileşik 51'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **199**
Şekil 3.173 Bileşik 51'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)..... **199**
Şekil 3.174 Bileşik 52'nin FTIR spektrumu..... **201**
Şekil 3.175 Bileşik 52'nin LC-MS (ESI) spektrumu **201**
Şekil 3.176 Bileşik 52'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **202**
Şekil 3.177 Bileşik 52'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)..... **202**
Şekil 3.178 Bileşik 53'ün FTIR spektrumu..... **204**
Şekil 3.179 Bileşik 53'ün LC-MS (ESI) spektrumu..... **204**
Şekil 3.180 Bileşik 53'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)..... **205**
Şekil 3.181 Bileşik 53'ün ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)..... **205**
Şekil 3. 182 Bileşik 54'ün FTIR spektrumu..... **207**
Şekil 3.183 Bileşik 54'ün LC-MS (ESI) spektrumu..... **207**

Şekil 3.184 Bileşik 54'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **208**
Şekil 3.185 Bileşik 54'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$) **208**
Şekil 3.186 Bileşik 55'in FTIR spektrumu **210**
Şekil 3.187 Bileşik 55'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu **210**
Şekil 3.188 Bileşik 55'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **211**
Şekil 3.189 Bileşik 55'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **211**
Şekil 3.190 Bileşik 56'nın FTIR spektrumu **213**
Şekil 3.191 Bileşik 56'nın LC-MS (Q-TOF) spektrumu **213**
Şekil 3.192 Bileşik 56'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **214**
Şekil 3.193 Bileşik 56'nın ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **214**
Şekil 3.194 Bileşik 57'nin FTIR spektrumu **216**
Şekil 3.195 Bileşik 57'nin LC-MS (ESI) spektrumu **216**
Şekil 3.196 Bileşik 57'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **217**
Şekil 3.197 Bileşik 57'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **217**
Şekil 3.198 Bileşik 58'in FTIR spektrumu **219**
Şekil 3.199 Bileşik 58'in LC-MS (ESI) spektrumu **219**
Şekil 3.200 Bileşik 58'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **220**
Şekil 3.201 Bileşik 58'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **220**
Şekil 3.202 Bileşik 59'un FTIR spektrumu **222**
Şekil 3.203 Bileşik 59'un LC-MS (ESI) spektrumu **222**
Şekil 3.204 Bileşik 59'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **223**
Şekil 3.205 Bileşik 59'un ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **223**
Şekil 3.206 Bileşik 60'ın FTIR spektrumu **225**
Şekil 3.207 Bileşik 60'ın LC-MS (ESI) spektrumu **225**
Şekil 3.208 Bileşik 60'ın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **226**
Şekil 3.209 Bileşik 60'ın ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **226**
Şekil 3.210 Bileşik 61'in FTIR spektrumu **228**
Şekil 3.211 Bileşik 61'in LC-MS (ESI) spektrumu **228**
Şekil 3.212 Bileşik 61'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **229**
Şekil 3.213 Bileşik 61'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **229**
Şekil 3.214 Bileşik 62'nin FTIR spektrumu **231**
Şekil 3.215 Bileşik 62'nin LC-MS (ESI) spektrumu **231**
Şekil 3.216 Bileşik 62'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **232**
Şekil 3.217 Bileşik 62'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **232**
Şekil 3.218 Bileşik 63'ün FTIR spektrumu **234**

Şekil 3.219 Bileşik 63'ün LC-MS (ESI) spektrumu **234**
Şekil 3.220 Bileşik 63'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **235**
Şekil 3.221 Bileşik 63'ün ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **235**
Şekil 3.222 Bileşik 64'ün FTIR spektrumu **237**
Şekil 3.223 Bileşik 64'ün LC-MS (ESI) spektrumu **237**
Şekil 3.224 Bileşik 64'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **238**
Şekil 3.225 Bileşik 64'ün ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **238**
Şekil 3.226 Bileşik 65'in FTIR spektrumu **240**
Şekil 3.227 Bileşik 65'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu **240**
Şekil 3.228 Bileşik 65'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **241**
Şekil 3.229 Bileşik 65'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **241**
Şekil 3.230 Bileşik 66'nın FTIR spektrumu **243**
Şekil 3.231 Bileşik 66'nın LC-MS (ESI) spektrumu **243**
Şekil 3.232 Bileşik 66'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **244**
Şekil 3.233 Bileşik 66'nın ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **244**
Şekil 3.234 Bileşik 67'nin FTIR spektrumu **246**
Şekil 3.235 Bileşik 67'nin LC-MS (ESI) spektrumu **246**
Şekil 3.236 Bileşik 67'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **247**
Şekil 3.237 Bileşik 67'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **247**
Şekil 3.238 Bileşik 68'in FTIR spektrumu **249**
Şekil 3.239 Bileşik 68'in LC-MS (ESI) spektrumu **249**
Şekil 3.240 Bileşik 68'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **250**
Şekil 3.241 Bileşik 68'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **250**
Şekil 3.242 Bileşik 69'un FTIR spektrumu **252**
Şekil 3.243 Bileşik 69'un LC-MS (ESI) spektrumu **252**
Şekil 3.244 Bileşik 69'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$) **253**
Şekil 3.245 Bileşik 69'un ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$) **253**
Şekil 4.1 Klinik olarak kullanılan kumarin türevlerinin örnekleri **256**
Şekil 4.2 2008–2018 Yılları arasında Scopus veritabanındaki her bir azol ile ilgili rapor sayısını gösteren grafik **257**
Şekil 4.3 Bileşik 35, Bileşik 36, Bileşik 37 ve Bileşik 38'in yapıları **260**
Şekil 4.4 4-(4-((4-Florofenoksi)metil)-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoksikumarin bileşiğinin yapısı **261**
Şekil 4.5 Bileşik 40'ın yapısı **261**
Şekil 4.6 Kumarin türevi imin-metal komplekslerinin önemli biyolojik aktiviteleri **262**

Şekil 4.7 Bileşik 9'un yapısı **263**

Şekil 4.8 Farklı konsantrasyonlarda Bileşik **9**'un değişen floresans yoğunluğu **263**

Şekil 4.9 Çeşitli metal iyonlarının varlığında Bileşik 9'un floresans spektrumundaki değişiklikler **264**

Şekil 4.10 İkili metaller ve tüm metal karışımının varlığında Bileşik 9'un floresans spektrumundaki değişiklikler **265**

Şekil 4.11 Bileşik 9'un düşük konsantrasyonlu Zn^{2+}'ya karşı floresans yoğunluğu değişiklikleri (Stern-Volmer grafiği) **265**

Şekil 4.12 Bileşik 9-$ZnCl_2$ kompleksinin ESI-MS spektrumu **266**

Şekil 4.13 Bileşik 9 ve Bileşik 9- Zn^{2+}'nın floresans yoğunluğunun farklı pH değerlerinde değişimi **266**

Şekil 4.14 Aşırı EDTA ile işlemden önce ve sonra Zn^{2+} iyonu varlığında Bileşik 9'un floresans spektrumları **267**

Şekil 4.15 Bileşik 9 varlığında 37°C'de 24 saat boyunca kültürlenen L929 hücrelerinin MTT testi **268**

Şekil 4.16 L929 hücrelerinin parlak alan görüntüleri (a), sırasıyla Bileşik 9 ve Bileşik 9- Zn^{2+} ile inkübasyondan sonra L929 hücrelerinin floresans görüntüleri (b, c) **268**

Şekil 4.17 Bileşik 13'ün yapısı **269**

Şekil 4.18 Farklı konsantrasyonlarda CT-DNA varlığında bileşiğin absorpsiyon spektrumları **270**

Şekil 4.19 Bileşik 13'ün MCF-7 ve A549 hücre hatlarında hücre canlılığı sonuçları **270**

Şekil 4.20 Polikaprolakton nanopartiküllerinden Bileşik 13'ün in vitro salınımı **271**

Şekil 4.21 Bileşik 13 yüklü polikaprolakton nanopartiküllerinin MCF-7 ve A549 hücre hatlarına karşı hücre canlılığı sonuçları **272**

Şekil 4.22 Bileşik 13'ün B-DNA ile etkileşimini gösteren en iyi pozu **272**

Şekil 4.23 Bileşik 13 ve B-DNA arasındaki hidrojen bağı etkileşimleri **273**

Şekil 4.24 Bileşik 15'in yapısı **273**

Şekil 4.25 Artan miktarlarda CT-DNA varlığında ve CT-DNA yokluğunda Bileşik 15'in absorpsiyon spektrumu **274**

Şekil 4.26 Bileşik 15'in S. typhimurium TA98 ve S. typhimurium TA100 üzerindeki mutajenite sonuçları **274**

Şekil 4.27 Bileşik 15'in antioksidan aktivitesi **275**

Şekil 4.28 Bileşik 15 için sınır moleküler yörüngeler ve bant aralığı enerjileri **275**

Şekil 4.29 En iyi yerleştirilmiş poz ve Bileşik 15 ile B-DNA arasındaki yakın etkileşim **276**

Şekill4.30 Bileşik 15 ve B-DNA arasındaki tercih edilen hidrojen bağı etkileşimleri **276**

Şekil 4.31 Bileşik 15'in farklı konsantrasyonlarının 24 ve 48 saat sonrasında MCF-7, HeLa ve MAT-Lylu hücre hatlarının canlılığı üzerindeki etkisi..... **277**

Şekil 4.32 Bileşik 12'nin yapısı..... **278**

Şekil 4.33 Tasarlanan püskürtme aparatı..... **278**

Şekil 4.34 Bakır ekstraksiyonuna pH'ın etkisi..... **279**

Şekil 4.35 Bakır ekstraksiyonunda ekstraksiyon solventinin etkisi **280**

Şekil 4.36 Karanfil ekstraktı örneklerinden elde edilen bakır geri kazanım sonuçları **280**

Şekil 4.37 Bileşik 14'ün yapısı..... **281**

Şekil 4.38 Bileşik 3, Bileşik 11, Bileşik 14'ün yapıları **282**

Şekil 4.39 PEDOT, SE1, SE3 ve SE4 elektrotlarının XRD modeli **283**

Şekil 4.40 PEDOT ve Bileşik 14'ün olası şematik mekanizması **284**

Şekil 4.41 Süper kapasitör elektrotların termal stabilite testi..... **285**

Şekil 4.42 A) ve B) SE4'ün SEM, C) ve D) PEDOT'un SEM görüntüleridir. **286**

Şekil 4.43 PEDOT, SE1, SE3 ve SE4 elektrotlarının 100 mVs^{-1}'de döngüsel voltamogramları..... **287**

Şekil 4.44 SE4'ün 100 mVs^{-1}'deki farklı konsantrasyonlarının döngüsel voltamogramları..... **287**

Şekil 4.45 5 ile 100 mVs^{-1} arasında farklı tarama hızlarında CV'ler..... **288**

Şekil 4.46 PEDOT, SE1, SE3 ve SE4 elektrotlarının EIS Nyquist grafikleri **288**

Şekil 4.47 6 $mA.cm^{-2}$ akım yoğunluğunda PEDOT, SE1, SE3 ve SE4 elektrotların GCD eğrileri..... **289**

Şekil 4.48 Farklı açılardan bükülmüş SK'nın dijital fotoğrafı..... **290**

Şekil 4.49 Farklı açılarda bükülmüş esnek SE4'ün CV ölçümleri..... **290**

Şekil 4.50 Süper kapasitör elektrotunun fotoğrafı..... **291**

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Kumarinlerin sınıflandırılması özet tablo **22**
Tablo 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler **54**

ÖZET

Yeni Kumarin Temelli Bileşiklerin Sentezi ve Potansiyel Özelliklerinin İncelenmesi

Büşra ARVAS

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Doktora Tezi

Danışman: Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Değerli farmakolojik özelliklere sahip kumarinler; benzopiron kimyasal sınıfında yer alan önemli heterosiklik yapılardır. Antidepresan, antikoagülan, antitrombotik, antimikrobiyal, antibakteriyal, antikanser, antialzheimer ve anti-HIV aktiviteleri gibi çeşitli biyolojik aktiviteler sergileyen kumarin bileşikleri aynı zamanda gıda ve kozmetik katkıları, optik parlatma ajanları, floresan yayıcılar ve lazer boyalar, insektisitlerin hazırlanmasını içeren farklı kimya uygulamalarında yer almaktadırlar. Biyokimya, çevre koruma ve hastalıkların önlenmesinde yaygın olarak kullanılan kumarin floresan probları son yılların en sıcak konularından biridir. 1,2,3-Triazoller, akademik çalışmalarda ve endüstride büyük ilgi gören ayrıcalıklı yapı motifleridir. Metabolik bozunmaya göreceli esnekliği ve çözünürlüğü artırabilen hidrojen bağları oluşturma kabiliyetleri nedeniyle, 1,2,3-triazol bileşiklerinin önemi, özellikle ilaç keşfinde giderek artmaktadır. Click kimyası, heteroatomlar aracılığıyla küçük birimlerin bir araya getirilmesi sonucu, kompleks bileşiklerin üretilmesi olarak tanımlamıştır. Click kimyası reaksiyonları ulaşılması kolay, basit reaktiflerle gerçekleştirilen, kolay, hızlı ve güvenilir

yöntemler olmasının yanısıra, oksijen ve suya karşı duyarsız olup ılımlı reaksiyon koşulları gerektirmektedir. Son yıllarda, tek bir moleküler çerçevede kovalent olarak birbirine bağlı iki veya daha fazla farmakofor grubu içeren hibrit moleküller kavramı ortaya atılmıştır. Bu tür bileşiklerin iki veya daha fazla geleneksel hedefi aynı anda inhibe edebildiği öne sürülmüştür. Bu çoklu hedef stratejisi, bir dizi biyoaktif hibrit molekülün geliştirilmesine yol açmıştır. Kumarinin yapısına çeşitli grupların eklenebilmesi, araştırmacıların daha karmaşık ve çeşitli kumarin türevlerini büyük bir uygulama değeri ve performansıyla sentezlemelerine olanak sağlamaktadır. Bu özellikler kumarini farmakokimya alanında ayırt edici bir heterosiklik grup haline getirmektedir. Bu bağlamda tez kapsamında yapılan çalışmada, yeni kumarin temelli imin bileşiklerinin ve biyolojik aktiviteye sahip olabilecek çeşitli sübstitüe triazol-kumarin hibrid türevlerinin tasarımı ve sentezleri gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bazı moleküllerin, floresans prob özellikleri, antikanser aktiviteleri, DNA bağlanma, in siliko çalışmaları ve yine bazı türevlerin PEDOT polimeri ile oluşturduğu kompozit elektrot malzemelerinin süperkapasitör uygulamalarında enerji depolama özellikleri araştırılmış etkin sonuçlar elde edilmiştir. Tüm yeni moleküllerin yapıları FTIR, ^{1}HNMR, ^{13}CNMR, LC-MS (Q-TOF) spektral verilerine dayandırılarak aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kumarinler, 1,2,3-triazoller, click kimyası, hibridizasyon, biyolojik aktivite.

ABSTRACT

Synthesis of New Coumarin-Based Compounds and Investigation of Their Potential Properties

Büşra ARVAS

Department of Organic Chemistry

Doctor of Philosophy Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Coumarins having valuable pharmacological properties, are important heterocyclic structures in the benzopyron chemical class. Coumarin compounds, which exhibit various biological activities such as antidepressant, anticoagulant, antithrombotic, antimicrobial, antibacterial, anticancer, antialzheimer and anti-HIV activities, are also involved in different chemical applications including food and cosmetic additives, optical brightening agents, fluorescent emitters and laser dyes, and the preparation of insecticides. Coumarin fluorescent probes which are widely used in biochemistry, environmental protection and disease prevention are one of the hottest topics in recent years. 1,2,3-Triazoles are privileged structural motifs that attract great attention in academic studies and industry. Due to their relative flexibility to metabolic degradation and ability to form hydrogen bonds that can increase solubility, the importance of 1,2,3-triazole compounds is growing, especially in drug discovery. Click Chemistry is defined as the production of complex compounds as a result of combining of small units through heteroatoms. Click chemistry reactions are easy, fast and reliable methods which are carried out with easily accessible simple reagents. They are also insensitive to oxygen and

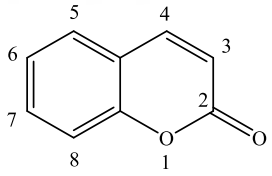
water and requires mild reaction conditions. In recent years, the concept of hybrid molecules containing two or more groups of pharmacophores covalently linked together in a single molecular framework has been introduced. It has been suggested that such compounds can simultaneously inhibit two or more conventional targets. This multiple target strategy has led to the development of a number of bioactive hybrid molecules. The ability to add various groups to the structure of coumarin allows researchers to synthesize more complex and diverse coumarin derivatives with great application value and performance. These properties make coumarin a distinctive heterocyclic group in the field of pharmacochemistry. In this context, in the study carried out within the scope of the thesis, the design and synthesis of new coumarin-based imine compounds and various substituted triazole-coumarin hybrid derivatives that may have biological activity were carried out. Fluorescence probe properties, anticancer activities, DNA binding, in silico studies of some synthesized molecules, and also energy storage properties of composite electrode materials formed by some derivatives with PEDOT polymer in supercapacitor applications were investigated and effective results were obtained. The structures of all new molecules were elucidated based on FTIR, ^{1}HNMR, ^{13}CNMR, LC-MS (Q-TOF) spectral data.

Keywords: Coumarins, 1,2,3-triazoles, click chemistry, hybridization, biological activity.

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

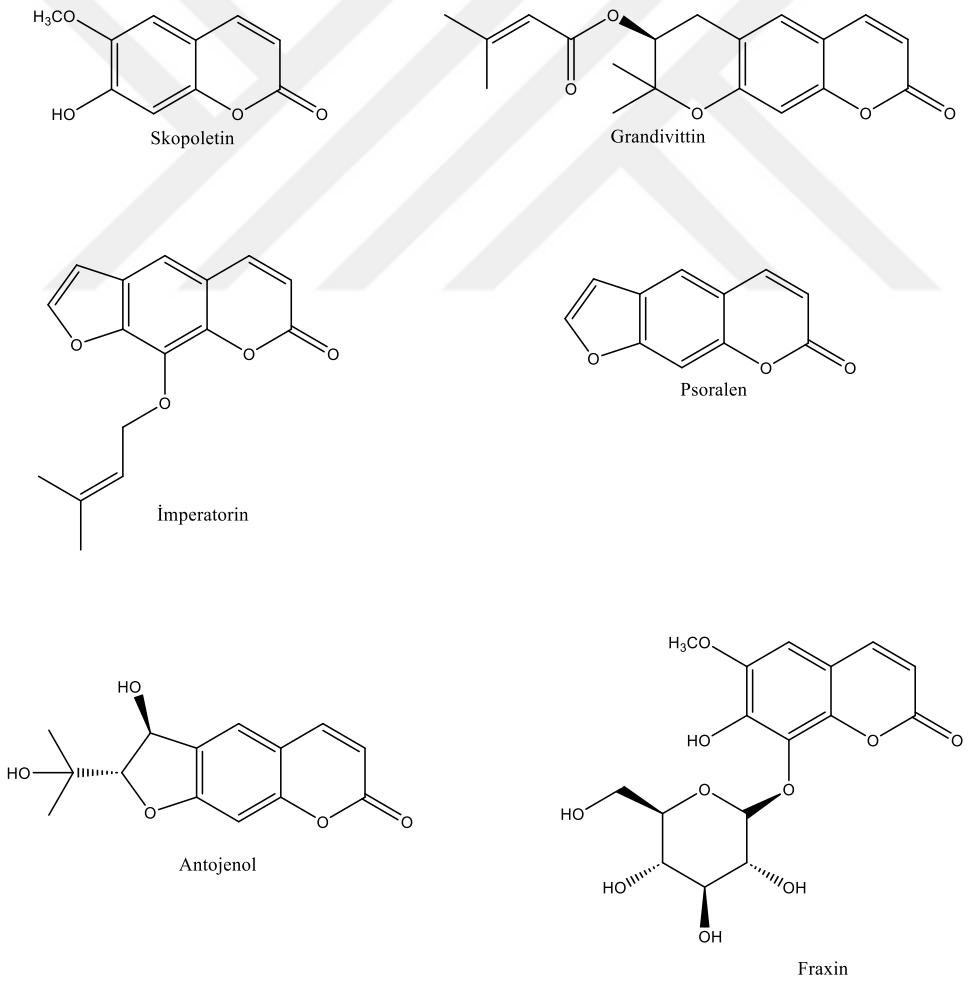
Kumarin bileşiği 19. yüzyılda *Dipteryx odorata* (genellikle "cumaru" veya "kumaru" olarak bilinir) ağacının tohumlarından izole edilmiştir. Doğada kumarin yapısal motifine sahip çok sayıda bileşik vardır ve bunlar turunçgiller, sebzeler (domates, brokoli, kırmızı biber, kereviz), baklagiller, tarçın, nane, yeşil çay, selam otu, fındık ve kahvede bulunmaktadırlar. Çeşitli sübstitüentleri taşıyan kumarinler, ikincil metabolitlerdir ve çok sayıda uygulamaya sahiptirler [1]. Kumarin ilk kez 1868 yılında W. H. Perkin tarafından salisilaldehitin sodyum tuzunun asetik asitle ısıtılmasıyla kimyasal olarak sentezlenmiş ve bu aynı zamanda Perkin reaksiyonuna yol açan çalışmayı da başlatmıştır [2]. Strecker, Fittig ve Tiemann tarafından önerilen 1-benzopiran-2-on olarak sunulan kumarinin yapısı (Şekil 1.1), 1872'den bu yana evrensel olarak doğru kabul edilmektedir. Kumarinin kristal yapısı ilk olarak 1941'de Rama Swamy tarafından incelenmiştir [3].



Şekil 1.1 Kumarin bileşiğinin yapısı

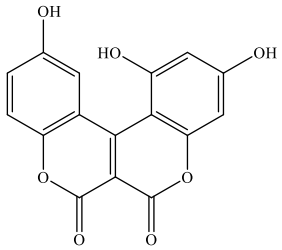
Tarihsel açıdan bakıldığında kumarin türevlerine yönelik bilimsel ilgi 1900'lerin başlarında başlamıştır, ancak antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuar, antiaritmik, spazmolitik ve antiviral aktivite dahil olmak üzere çeşitli biyolojik etkilerinin keşfedilmesi, 1950'li yıllarda bu konuyla ilgili yayınların hızlı bir şekilde artmasına neden olmuştur. PubMed veri tabanında şu anda kumarinlerle ilgili on bir binden fazla yayın bulunduğundan, bu gerçek istatistiksel verilerle desteklenmektedir [4].

Hem doğal hem de sentetik kumarin türevleri bir çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır [5]. *Polygala sabulosa* bitkisinden izole edilen Skopoletin ve *Psoralea corylifolia* tohumlarından izole edilen Psoralen gibi doğal kumarinler, seronerjik nörotransmisyon ve dopaminerjik reseptörlerin aktivasyonunun bir sonucu olan antidepresan aktiviteye sahiptirler [6, 7]. *Ferulago campestris* köklerinden izole edilen piranokumarin türü örneği olan Grandivittin bileşiği antibakteriyel aktivite göstermektedir [8]. *Glehnia littoralis*'in köklerinden izole edilen Imperatorin bileşiği anti-inflamatuar aktiviteye sahiptir [9]. *Aegle marmelos*'un yeşil meyvelerinden elde edilen bir başka kumarin bileşiği Antojenol *Enterococcus*'a karşı antibakteriyel aktivite göstermektedir [10]. *Weigela florida* yapraklarından ekstrakte edilen Fraxin, hücreleri oksidatif strese karşı korumaktadır (Şekil 1.2) [11].

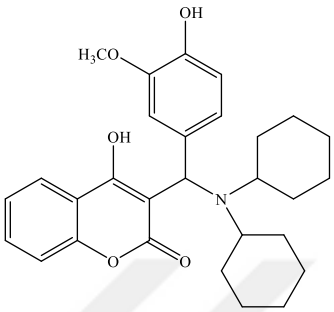


Şekil 1.2 Farklı biyolojik aktivite gösteren doğal kumarin bileşikleri

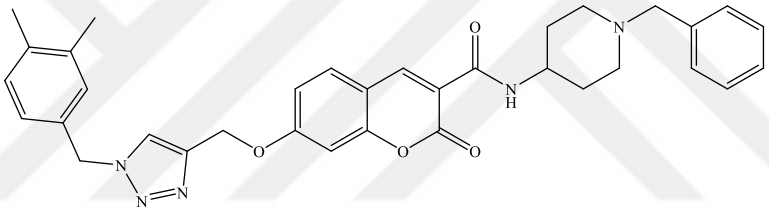
Gao ve Zai, sentezlemiş oldukları kaynaşmış kumarin bileşiklerinden 1,3,11-trihidroksikromeno[3,4-c]kromen-6,7-dion bileşiğinin antioksidan özellik gösterdiğini bildirmişlerdir [12]. Tiwari ve çalışma arkadaşları, tasarlayıp, sentezledikleri bir seri kumarin bileşikleri üzerine yaptıkları antibakteriyel ve antifungal çalışmaların sonucunda bileşiklerden 3-((disikloheksilamino)(4-hidroksi-3-metoksifenil)metil)-4-hidroksi-2*H*-kromen-2-on bileşiğinin en güçlü antifungal ajan olduğunu bildirmişlerdir [13]. Rastegari ve ekibi, sentezledikleri bir dizi 1,2,3-triazol-kromenon karboksamid bileşiğini kolinesteraz inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Bu bileşikler arasında, *N*-(1-benzilpiperidin-4-il)-7-((1-(3,4-dimetilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksamid, en iyi asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesini IC_{50} = 1,80 μM değeriyle göstermiştir (Şekil 1.3) [14].



1,3,11-Trihidroksikromeno[3,4-c]kromen-6,7-dion



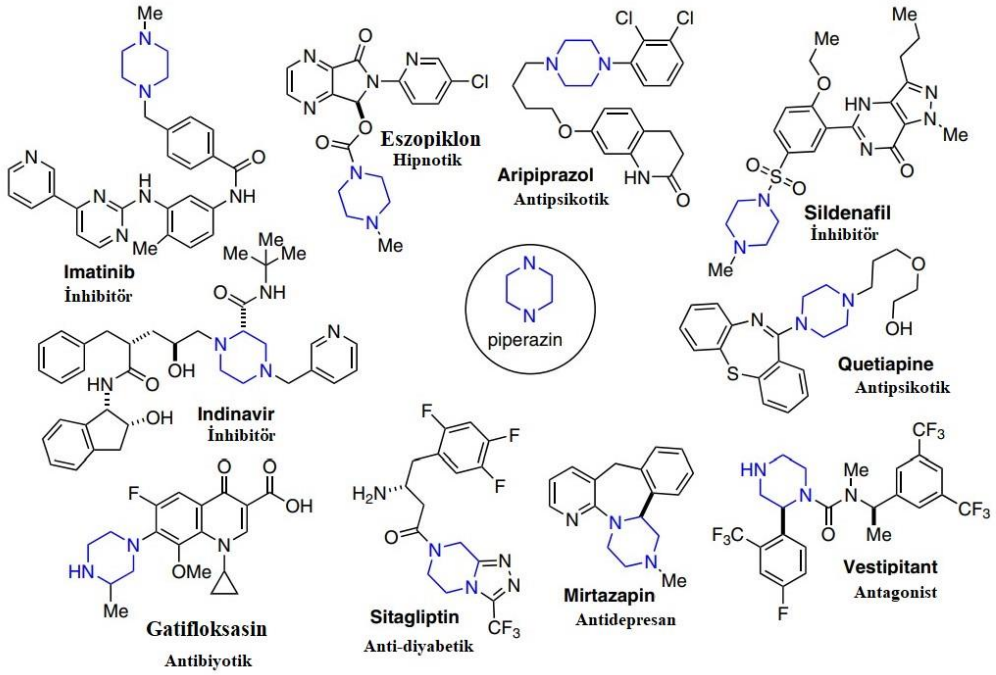
3-((Disikloheksilamino)(4-hidroksi-3-metoksifenil)metil)-4-hidroksi-2*H*-kromen-2-on



N-(1-Benzilpiperidin-4-il)-7-((1-(3,4-dimetilbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksamid

Şekil 1.3 Farklı biyolojik aktiviteler gösteren sentetik kumarin bileşikleri

Piperazin birimi, ilaç keşfinde ayrıcalıklı bir yapısal motif olarak sınıflandırılmıştır ve hayat kurtaran ilaç moleküllerinde giderek artan bir ilgiye sahip olmaya devam etmektedir. Piperazin içeren küçük moleküllü ilaçların çoğu hem iki azot atomunda, hem de tek bir azot atomunda sübstitüentlere sahiptir. Piperazin birimleri iki aktif molekül arasında bağlayıcı veya köprü olarak kullanılır. Piperazin, ilaç benzeri bazı moleküllerin suda çözünürlüğünü artırmak için gerekli olan azot atomunun konumu nedeniyle biyoyararlılıkta çok önemli bir rol oynar [15]. Piyasada bulunan bir çok ilaç, yapının ayrılmaz bir parçası olarak piperazinil halkası içerir [4]. Şekil 1.4'te FDA onaylı piperazin içeren bazı ilaç örnekleri verilmiştir [16].



Şekil 1.4 FDA onaylı piperazin içeren bazı ilaçlar

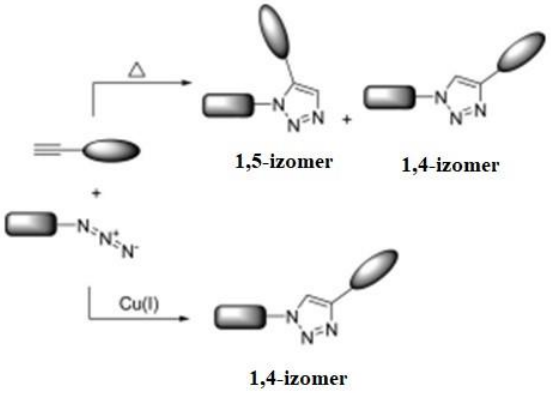
Bilim insanları sentez ve saflaştırma süreçlerinde her zaman oldukça farklı zorluklarla karşılaşmışlardır. Çok sayıda analoğun sentezi için yeni ve etkili strateji arayışları, click kimyasının büyük ilgi görmesini sağlamıştır. İlk kez Sharpless ve Meldal tarafından tanıtıldığından bu yana click kimyası, organik kimya, biyokonjugasyon, ilaç keşfi, polimer ve malzeme bilimleri dahil olmak üzere çok çeşitli araştırma alanlarına uygulanmıştır [17, 18, 19].

Click kimyası, küçük birimleri heteroatom bağlantıları (C-X-C) aracılığıyla bir araya getirerek maddeleri hızlı ve güvenilir bir şekilde üretmek için bir dizi güçlü, oldukça güvenilir ve seçici reaksiyonları tanımlamaktadır [20].

Click kimyasında reaksiyon “modüler ve geniş kapsamlı olmalı, çeşitli başlangıç malzemeleriyle çok yüksek verimler vermeli, reaksiyonda oluşan yan ürünler kromatografik yöntemler gerektirmeden kolayca uzaklaştırılmalı ve stereospesifik olmalıdır”, kriterlerini karşılayan çok sayıda reaksiyon olsa da, Huisgen'in ‘alkin-azid 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu’ Click kimyasında en bilinen ve tercih edilen reaksiyon olmuştur. 1,3-Dipolar siklokatılma, etkili bir sentetik araç olarak çok fazla araştırmaya konu olmuştur. Bunun temel nedeni, oran ve bölgesel seçicilik açısından sağladığı önemli gelişmedir. Devrim niteliğindeki fikir, 2002

yılında Sharpless ve Mendal grupları tarafından bağımsız olarak ‘’Click Kimyası’’ olarak adlandırılan Cu(I) katalizinin tanıtılmasıyla ortaya atılmıştır. Bakır kataizli azid-alkin siklokatılması (CuAAC), bir terminal alkin ile bir alifatik azid arasında 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazollerin oluşumuna dayanan bir Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma türüdür [21,22].

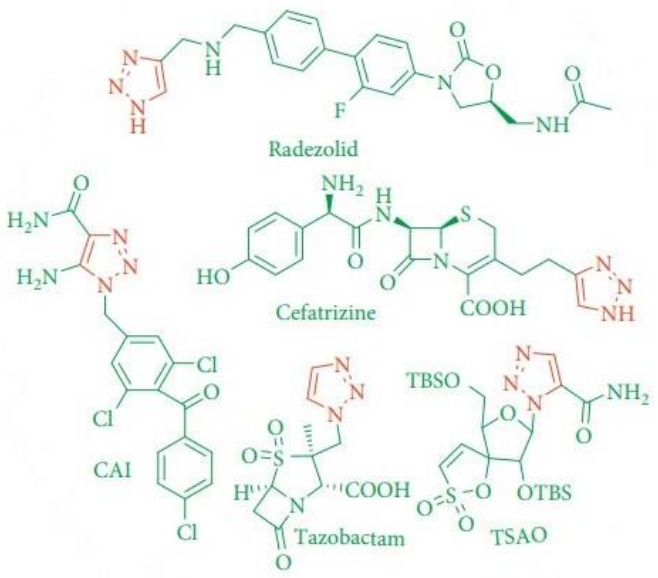
Azidler ve alkinler arasında gerçekleşen bakır(I) katalizörlü reaksiyonlar verimliliği, özgünlüğü ve biyouyumluluğu sebebiyle click kimyasının standartı haline gelmiştir. Klasikleşmiş 1,3-dipolar Huisgen siklokatılması yüksek sıcaklıklarda reaksiyon vermesi ile bilinirken CuAAC reaksiyonları daha düşük sıcaklıklarda ve su, etanol veya tert-bütil alkol gibi çözücülerde gerçekleştirilmektedir. Ayrıca, Huisgen 1,3-dipolar reaksiyonunda 1,4- ve 1,5-sübstitüe iki farklı ürün oluşurken CuACC reaksiyonunda 1,4- sübstitüe tek ürün oluşmaktadır (Şekil 1.5). Bu özelliklerinin yanı sıra hidrojen bağı ve dipol etkileşimleri sayesinde biyolojik faaliyetlerin tüm yönlerinde giderek daha fazla yer edinmeye başlamıştır [23].



Şekil 1.5 Azid ve alkin arasında 1,3-dipolar siklokatılma

Heterosiklik bileşikler, günlük yaşamımızda hayati bir rol oynadığı bulunan önemli ve çok geniş bir organik molekül sınıfını oluşturmaktadır. Doğal ürünlerde çeşitli heterosiklik çevrelerin (birimlerin) varlığı ve bunların malzeme bilimi, tıbbi kimya, tarım kimyasalları gibi alanlardaki yaygın uygulamaları, bunların çeşitli alanlardaki olağanüstü önemini vurgulamaktadır. Bu heterosiklik birimler arasında yapısal olarak çeşitli azollerin son derece önemli rol oynadığı bulunmuştur [24].

Azot içeren heterosiklikler arasında azoller, çeşitli biyolojik aktif doğal ürünlerde temel yapısal parçalar olan beş üyeli heterosiklik kısımlardır. Azoller ve türevleri, güçlü antibakteriyel, antifungal aktivite de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik etkiler göstermektedirler. Triazoller, çok geniş uygulama alanına sahip ve özellikle çeşitli ilaç yapılarında potansiyel bir heterosiklik bileşen olarak bulunmuştur. 1,2,3-Triazol, kendisine aromatik karakter veren, 6π delokalize elektron sistemine sahip, doymamış, beş üyeli bir heterosikliktir [25]. 1,2,3-Triazol halkası, benzersiz yapısal özellikleri, sentetik çok yönlülüğü ve onu kritik bir birim haline getiren farmakolojik potansiyeli nedeniyle tıbbi kimyada önemli bir yer kaplamaktadır. Piyasada veya klinik deneylerinin son aşamasında olan 1,2,3-triazol içeren ilaçlar bulunmaktadır. Tazobactam/Ceftolozane, Radezolid, Cefatrizine, ter-Bütildimetilsililspiroaminooksatiyoldioksit (TSAO), Karboksiamidotriazol (CAI) pazardaki 1,2,3-triazol yapı birimi içeren ilaç örnekleridir (Şekil 1.6) [26].



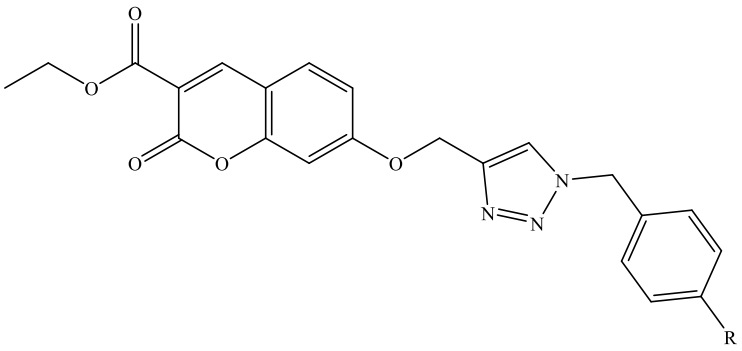
Şekil 1.6 1,2,3-Triazol yapı birimi içeren ilaçlar

Son birkaç yılda, moleküler hibridizasyon stratejisi, çok işlevli moleküller geliştirmek için iki veya daha fazla farmakoforun tek bir moleküler yapı iskelesinde bir araya getirilmesini içeren yeni bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Tıbbi kimya alanındaki son hedefler, geleneksel 'tek molekül-tek hedef-tek hastalık' yaklaşımından bir değişiklik önermektedir [27]. Farklı farmakoforların moleküler

bir çerçeveye dahil edilmesi enzimler ve reseptörlerle etki bölgelerini arttırmak için faydalıdır [28]. Elde edilen hibrit bileşik, çoklu biyolojik aktivitelere, değiştirilmiş seçicilik profiline, farklı veya ikili etki modlarına ve/veya farmakoforların bir molekülde karıştırılmasından dolayı azaltılmış istenmeyen yan etkilere sahiptir. Bu tür moleküller ayrıca uygun farmakokinetik ve oral biyoyararlanım sergileyecek şekilde modifiye edilebilmektedir [29]. Bu nedenle çok sayıda multifaktöriyel hastalığın tedavisine yönelik yeni moleküllerin geliştirilmesinde moleküler hibridizasyon yaklaşımı önemli bir rol oynamaktadır. Farklı kumarin türevlerinin resveratrol, maleimid sülfonamidler, pirazolin, kalkon, triazoller ve α-lipoik asit gibi çeşitli biyoaktif moleküllerle hibridizasyonu veya birleştirilmesi, trombosit anti-agreganlaştırıcı, antikanser, monoaminoksidaz-B (MAO-B) inhibitör, antimikrobiyal, antioksidan ve antiinflamatuar özelliklere sahip yeni hibrit moleküllerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur [30].

Doğal ürün bazlı hibrit moleküllerin geliştirilmesi, çeşitli bakteri ve mantar türlerinin neden olduğu ilaç direnciyle mücadelede çoklu ilaç tedavisine süper bir alternatiftir. Shaikha ve ekip arkadaşları, Click kimyasını kullanarak bir dizi yeni etil-7-((1-(benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat bileşiklerini sentezlemişlerdir ve bileşiklerin antifungal aktivitesini, *Candida albicans, Fusarium oxysporum, Aspergillus flavus, Aspergillus niger* ve *Cryptococcus neoformans* gibi beş insan patojenik mantar suşunda araştırmışlardır.

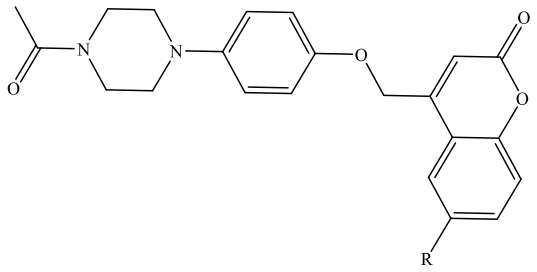
Etil-7-((1-(4-florobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilatın mikonazol ile karşılaştırıldığında iki kat daha aktif ve Candida albicans'a karşı flukonazol gibi eş etkili olduğu bulunmuştur. Etil-7-((1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat bileşiğinin ise standart ilaç BHT ile karşılaştırıldığında göstermiş olduğu IC_{50}=15,20 µg/mL değeriyle güçlü antioksidan özelliği bulunmuştur (Şekil 1.7) [31].



R: F Etil 7-((1-(4-florobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat
R: NO_2 Etil 7-((1-(4-nitrobenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat

Şekil 1.7 Etil-7-((1-(benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat bileşiklerinin yapısı

Koparde ve çalışma arkadaşları, bir dizi yeni kumarin-piperazin türevi sentezlemiş ve sentezlenen tüm bileşikler in vitro anti-inflamatuar ve anti-mikrobiyal aktivite açısından test edilmiştir. Şekil 1.8' de yapısı verilen dört bileşiğin, 37,15-61,93 µg/mL aralığındaki IC_{50} değerleriyle güçlü anti-inflamatuar aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur [32].



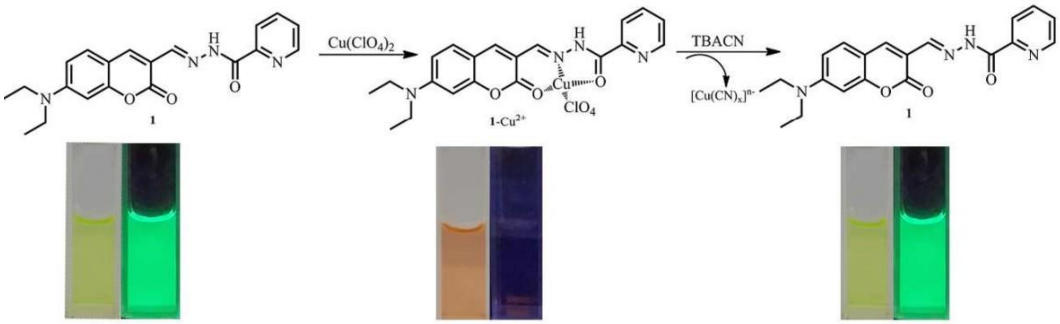
R= CH_3, OCH_3, Cl, *tert*-bütil

Şekil 1.8 Koparde ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen kumarin-piperazin türevi bileşiklerin yapısı

Kumarinler sadece biyolojik açıdan değil, farklı uygulama alanlarında da kullanılan dikkat çekici yapılar olmuşlardır. Bazı kumarin türevleri parfümeride, lazer boyalar, floresan göstergeler, doğrusal olmayan optik kromoforlar, floresan beyazlatıcılar, optik kayıt malzemesi ve güneş enerjisi toplayıcıları olarak uygulama alanı bulmuştur [33].

İminler, karbon-azot çift bağı (C=N) içeren bileşiklerdir. Tipik olarak bir karbonil bileşiğinin amonyak veya bir aminle kondenzasyon reaksiyonundan elde edilirler. Amonyak ile oluşturulan imin bileşikleri kararlı değilken, aminlerle oluşturulanlar, (özellikle azot sübstitüent olarak aromatik bir halkaya bağlı olduğunda) kararlıdır ve bunlar Schiff bazları olarak bilinirler [34]. Bu bileşiklerin sentezlenmesi kolaydır ve uygun kompleksleri oluşturmak için neredeyse tüm metal iyonlarıyla bağlanabilirler; azometin azotu metal iyonları ile koordinasyondan sorumludur. Schiff bazlarının kompleksleri stabiliteleri, elektron verme kapasiteleri, optik doğrusal olmamaları, katalitik, fotokromik ve biyolojik aktiviteleri nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Bu pratik etkinliklerin tümü, Schiff bazlarının metal iyonlarıyla koordinasyonuna dayanmaktadır. Önemli ligand türlerinden biri olan Schiff bazları, yapısında metal iyonlarının diğer ligandlarla farklı geometriler yansıtması için gerekli donör merkezlerini içerir ve liganddaki metal iyonlarının hareket ettirilmesiyle çok sayıda kompleks oluşturur. Schiff bazları katalitik reaksiyonlardan, malzeme kimyasına ve endüstrideki ilginç uygulamalara kadar kimyanın çeşitli alanlarında önemli ölçüde araştırılmıştır. Bu ligandların azot-oksijen donör atomlarıyla kenetleme aktivitesi kendilerine kinetik ve termodinamik stabilite kazandırır ve araştırmalar için ilgi çekici hale gelirler [35, 36].

Wang ve ekibi tarafından, siyanür iyonu için terminal grubu piridin veya tiyofen olan iki yeni dietilaminkumarin Schiff bazlı kemosensör sentezlenmiştir. Sensörlerin siyanür anyonlarını tanıma özelliklerinin yanı sıra fotofiziksel özellikleri de incelenmiştir. Sentezlenen her iki bileşiğin de tüm solventlerde güçlü yeşil floresans sergilediği tespit edilmiştir. Her iki bileşiğin de, bileşikler ve bakır iyonları arasındaki koordinasyondan dolayı floresans sönümleme tepkisi ile Cu^{2+}'yi tanıyabildiği ve bakır kompleksi topluluğu yer değiştirme mekanizmasına dayalı olarak floresansı geri kazanma tepkisi ile daha sonra siyanür anyonlarını tanıyabildiği tespit edilmiştir (Şekil 1.9). Kemosensörlerin bir dereceye kadar tekrarlanabilirlik sergilediği ve siyanür anyonlarını birkaç kez tanımak için tekrar tekrar kullanılabilir olduğu da tespit edilmiştir [37].



Şekil 1.9 Cu^{2+} ve CN^- için (E)-*N*'-((7-(dietilamino)-2-okso-2*H*-kromen-3-il)metilen)pikolinhidrazid (1) bileşiğinin önerilen algılama mekanizması

1.2 Tezin Amacı

Doğal ve sentetik kökenli türevlerin kullanımı, insan hastalıklarına karşı tedavi edici etkilerinden dolayı dikkat çekmektedir. Mantarlar, bitkiler ve hayvanlar gibi doğal kaynaklardan elde edilen bileşiklerin tıbbi kullanımı, insanlık tarihinden belki de binlerce yıl önce eski bir gelenek olarak belgelenmiştir. Bu bileşikler, insan vücudu üzerindeki biyolojik etkileri ve olası etkileşimleri incelememize olanak tanıyan modern moleküler biyoloji, biyokimya ve kimya araçları sayesinde ilaç keşfi ve ilaç geliştirmede önemli bir rol oynayan hastalıkları ve yaralanmaları tedavi etmek için sıklıkla kullanılmaktadır. İnsan sağlığında en çok araştırılan bileşikler arasında doğal ve sentetik kökenli moleküler bileşikler olan kumarinler yer almaktadır. Kumarin türevleri, kimyasal özelliklerinin benzersiz doğası ve basit sentetik kimyasal dönüşüm yoluyla çok çeşitli işlevselleştirilmiş kumarin iskelelerine erişim sağlayan esnek tasarım sistemi nedeniyle akademisyenler ve biyo-ilaç endüstrileri için son derece değerli lakton bazlı organik moleküllerdir. Çoğunlukla yeşil bitkiler, mantarlar ve bakterilerdeki ikincil metabolitlerden elde edilen 1300'den fazla kumarin türevi tanımlanmıştır. Bu, dünya çapındaki araştırmacıların bu molekülün doğasını ve tanımlanmasını araştırmasına yol açmıştır. C-3, C-4 ve C-7 pozisyonlarında bir tür farmakoforik gruba sahip birçok sentetik kumarin, farklı biyolojik özellikler açısından yoğun bir şekilde taranmıştır. Son yıllarda kumarinlerin anti-HIV, antikanser, anti-mikrobiyal, anti-tümör, antioksidan, anti-Alzheimer, anti-tüberküloz, anti-trombosit aktivitesi, COX inhibitörleri, anti-inflamatuar, anti-astım, anti-viral ve DNA giraz inhibitörleri açısından test edildiğine dair önemli sayıda araştırma yapılmıştır.

Son yıllarda iminler biyolojik açıdan önemli moleküllerin elde edilmesinde çok amaçlı yapı birimleri olarak kullanılmaktadır. Bunlar, antibakteriyel, antifungal ve antitümör aktiviteleri içeren çeşitli biyolojik uygulamalara sahip, tıbbi ve farmasötik kimyada önemli bir bileşik sınıfıdır. Özellikle metalle komplekslenen iminler daha da arttırılmış biyolojik aktiviteye sahip olmaktadırlar. İminlerin kumarinler gibi farmakolojik açıdan önemli moleküllerle kombinasyonu ideal ilaç adaylarını elde etmek için önemli tıbbi kimya stratejilerinden biridir.

Çeşitli analitik yöntemler arasında floresans tespiti, yüksek seçiciliği, kısa yanıt süresi ve canlı hücre görüntüleme için büyük potansiyeli nedeniyle daha fazla ilgi çekmektedir. Güçlü floresans emisyonu, verimli hücre geçirgenliği, büyük Stokes kayması ve kolayca değiştirilebilen yapısı nedeniyle kumarin çekici bir başlangıç malzemesidir. Kumarin bazlı imin türevleri; hem geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olmaları nedeniyle çeşitli ilaçların tasarlanmasında ve hem de metal iyonları için yüksek seçici ve duyarlıktaki fluoresan probların geliştirilmesinde büyük ilgi görmektedir.

Moleküler hibridizasyon (MH), yeni hedef bileşiklerin tasarımı ve geliştirilmesi için tıbbi kimyagerler tarafından yaygın olarak kullanılan ilaç tasarım stratejilerinden biridir. Bu yaklaşım, benzersiz moleküler etkileşimler yoluyla birden fazla bölgeyle etkileşime girebilen yeni moleküller üretilmesine olanak sağlamaktadır. Ek olarak MH, değiştirilmiş farmakokinetik profillere, seçiciliğe, ikili ve/veya farklı etki mekanizmalarına ve ayrıca daha büyük biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin üretilmesine yol açmaktadır. Ayrıca, üretilen moleküler hibritler, hedefle etkili etkileşime sahip rigid yapı iskeleleridir.

Farmasötik kimya, bileşiklerin tasarımını, sentezini ve değerlendirilmesini kapsamaktadır. Bilim insanları sentez ve saflaştırma süreçlerinde her zaman her türlü zorlukla karşılaşırlar. Çok sayıda analoğun sentezi için yeni ve etkili stratejiler arayışı, 'Click' kimyasının büyük ilgi görmesini sağlamıştır. Click kimyası, küçük birimleri heteroatom bağlantıları (C--X--C) aracılığıyla bir araya getirerek maddeleri hızlı ve güvenilir bir şekilde üretmek için bir dizi güçlü, oldukça güvenilir ve seçici reaksiyonları tanımlamaktadır. Click kimyasında reaksiyon "modüler olmalı, kapsamı geniş olmalı, çeşitli başlangıç malzemeleriyle çok yüksek verimler vermeli; yan ürün, kromatografik yöntemler gerektirmeden

kolayca uzaklaştırılmalı ve stereospesifik olmalıdır" paradigmaları mevcuttur. Kriterleri karşılayan çok sayıda reaksiyon mevcut olsa da, azitlerin ve terminal alkinlerin Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu öncü olarak ortaya çıkmıştır. Oluşan 1,2,3-triazol kısımları pasif bağlayıcılardan daha olumlu fizikokimyasal özelliklere sahiptirler. 1,2,3-Triazol çekirdeği, fenil halkası gibi aromatik halkalarla π-π etkileşimi oluşturabilir ve 1,2,3-triazol halkası da büyük bir dipol momentine sahiptir. Substitue 1,2,3-triazoller, tıbbi kimyadan malzeme bilimine kadar geniş bir uygulama yelpazesi sergileyen önemli heterosiklik bileşiklerdir. 1,2,3-Triazol türevleri, antibiyotik, antiviral, antikanser, antikonvülsan, antiproliferatif ve antiparaziter aktiviteler gibi çeşitli biyoaktif özelliklere sahip olması nedeniyle oldukça ilgi çekmektedirler.

Bu bağlamda tez çalışmasında, yeni kumarin temelli imin bileşiklerinin ve çeşitli sübstitüe triazol-kumarin hibrid türevlerinin tasarımı, sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması, çeşitli potansiyel aktivitelerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2
KUMARİNLER VE HİBRİDİZASYON

2.1 Kumarin

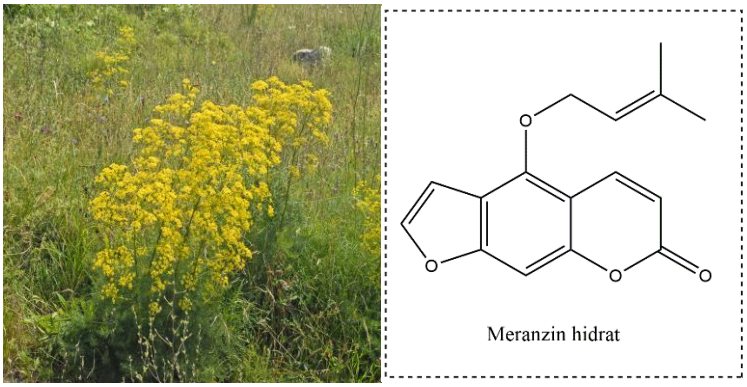
2.1.1 Kumarinin Keşfi ve Doğal Oluşumu

Kimyasal olarak kumarinler (2*H*-1-benzopiran-2-on) laktonların alt grubuna ait bileşiklerdir [38]. İlk izole kumarin, 1820 yılında Vogel tarafından tonka fasulyesinden (*Dipteryx odorata*) elde edilmiştir [39]. Kumarinlerin adı, tonka fasulyesinin karşılığı olan Fransızca "Coumarou" kelimesinden gelmektedir [40, 41].

Kumarinler yaygın olarak doğada ve birçok bitkinin kökünde, çiçeklerinde, yapraklarında, kabuklarında, tohumlarında ve meyvelerinde ikincil metabolitler olarak bulunabilir. Seo ve ekip arkadaşları ile Bai ve çalışma arkadaşları iyileştirici özelliklere sahip olan *Angelica dahurica*'nın köklerinden yirmiden fazla kumarin türevi izole etmişlerdir [42, 43].

Peng ve ekibi *Clausena excavata*'nın köklerinden iki yeni kumarin türevi izole ettiklerini bildirirken, Iranshahi ve ekibi *Ferula flabelliloba* köklerinden üç kumarin izole etmişlerdir [44, 45].

Birçok kumarin, farklı *Ferulago* türlerinde, özellikle de köklerinde dağılmıştır. *Ferulago suvelutina*'dan altı kumarin ekstrakte edilmiş ve orta düzeyde antioksidan aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.1) [46].



Şekil 2.1 *F. suvelutina*'dan izole edilen kumarin türevi

Joselin ve çalışma arkadaşları *Apocynaceae* familyasının çiçeklerinde fitokimyasal bileşenlerin varlığını araştırmıştır. İncelenen dört tür arasında (*Allamanda cathartica*, *Allamanda violacea*, *Wrightia tinctoria* ve *Nerium zakkum*), tüm çiçek ekstraktlarında kumarinler tespit edilmiştir [47].

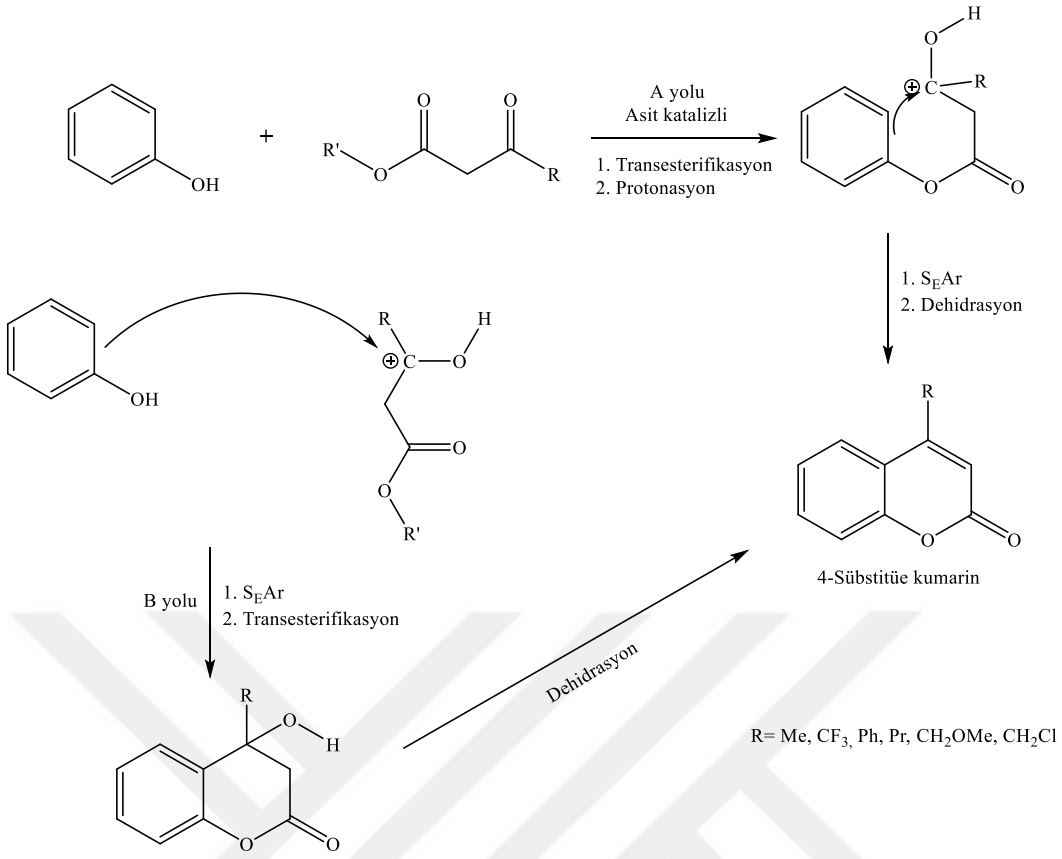
Bitki yaprakları aynı zamanda çok sayıda çalışmayı destekleyecek iyi kumarin türevleri kaynaklarıdır. Wang ve ekibi on bir bambu türünün yapraklarını ekstrakte ederek 12 kumarin türevi belirlemişlerdir [48].

Yukarıda bahsedilen bitkiler kumarin açısından zengin bitki türlerinin sadece küçük bir kısmıdır. Ekstrakte edilen kumarinlerin çoğu biyolojik aktiviteye sahiptir ve bitkilerden ekstraksiyon zaman alıcı ve kârsız olduğundan (nihai ürüne ulaşmak için çok fazla işlem adımı olması) kumarin türevlerinin sentezine olan ilgi giderek artmaktadır [49].

2.1.2 Kumarinlerin Sentezi

Kumarinler, Perkin reaksiyonu, Knoevenagel kondenzasyonu, Pechmann kondenzasyonu, Wittig reaksiyonu, Baylis-Hillman reaksiyonu, Claisen düzenlenmesi, Vilsmeier-Haack ve Suzuki kenetlenme reaksiyonu gibi birçok farklı yöntemle sentezlenebilmektedir [50, 51].

4-Sübstitüe kumarin türevlerinin hazırlanmasında en yaygın kullanılan sentetik yol, basit substratları kullanan ve yüksek ürün verimi sunan Pechmann kondenzasyonudur. Bu yönteme göre, uygun sübstitüentleri bulunduran fenol ve β-ketoester, katalizör (konsantre H_2SO_4, trifloroasetik asit, $ZrCl_2$, $TiCl_4$, $AlCl_3$, vb.) varlığında reaksiyona girmektedir. İlk basamakta transesterifikasyon ile, β-keto grubu protonlanmış bir aril ester (A yolu Şekil 2.2) üretildiği varsayılmaktadır. Daha sonra bu ara ürün, molekül içi kondenzasyon (S_EAr tipi reaksiyon) ve ardından dehidrasyon yoluyla hızla halkalaşmaya uğrar [52]. Ancak olayların sırasının farklı olduğu sonucuna varan NMR çalışmaları da vardır; kondenzasyon β-keto grubunun aktivasyonuyla başlar (protonasyon veya bir Lewis asidi ile kompleks oluşturma, B yolu), ardından elektrofilik aromatik sübstitüsyon, siklizasyon ve sonra dehidrasyon gelir [53].



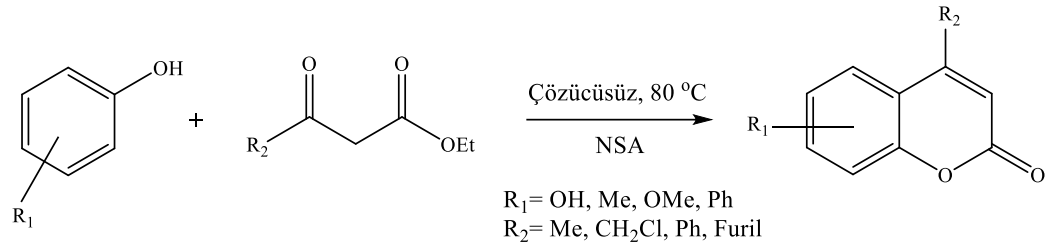
Şekil 2.2 Pechmann kondenzasyonu ile kumarin türevlerinin sentezinde meydana gelecek mekanik yollar

Ayrıca, Pechmann kondenzasyonu ile kumarinlerin sentez reaksiyonlarının sadece homojen katalizörler tarafından değil, aynı zamanda uygun yeniden kullanılabilir veya manyetik olarak geri kazanılabilir parçacıklar veya proton ya da Lewis asitleri taşıyan iyonik sıvılar tarafından da desteklenebileceği bulunmuştur.

Pechmann kondenzasyonuyla kumarin sentezinde mikrodalga ışınları uygulandığında, ev tipi bir mikrodalga fırında bile reaksiyonun önemli ölçüde hızlandığı ve verimlerin arttığı (24 saat yerine 2 ila 10 dakika, %60 ila %80 verim) gözlemlenmiştir [33]. Kumarin sentezinde ultrasonik ışınların kullanılması da aynı zamanda sentezleri hızlandırır ve ürünlerin iyi verimle elde edilmesini sağlar [54].

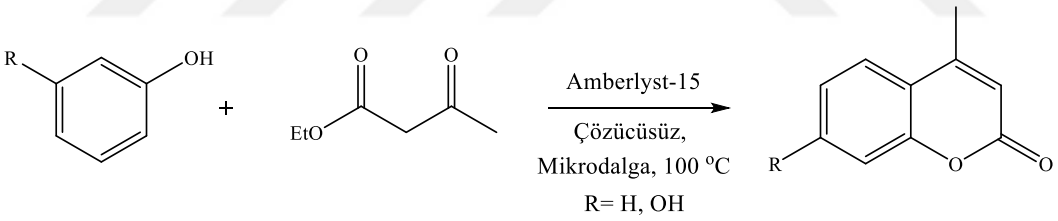
Son zamanlarda bildirilen Pechmann kondenzasyonu ile kumarin türevlerinin sentezinde farklı bileşenlerin kullanıldığı bazı örnekler de bulunmaktadır.

Rezaei ve ekibi, katalizör olarak nişasta sülfürik asit (NSA) kullanarak fenollerin β-ketoesterlerle Pechmann kondenzasyonundan kumarin türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.3) [55].



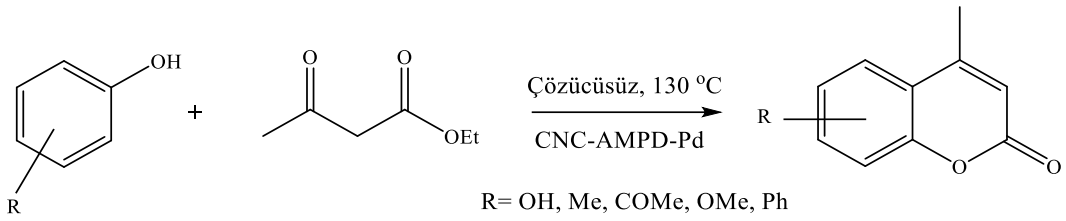
Şekil 2.3 Nişasta sülfürik asit varlığında kumarin türevlerinin sentezi

Bouasla ve ekibi farklı katalizörlerle (Amberlyst-15, zeolit β ve sülfonik asit fonksiyonalize silika) mikrodalga ışınları altında 7-hidroksi-4-metilkumarin ve 4-metilkumarinin çözücüsüz sentezini geliştirmişlerdir. Pechmann kondenzasyonuyla rezorsinol ve etil asetoasetat arasındaki model reaksiyonda Amberlyst-15'in %97 verim veren en iyi katalizör olduğu bu çalışmada kanıtlanmıştır. 4-Metilkumarin, Amberlyst-15 varlığında fenol ve etil asetoasetatın reaksiyonuyla %43'lük verimle sentezlenmiştir (Şekil 2.4) [56].



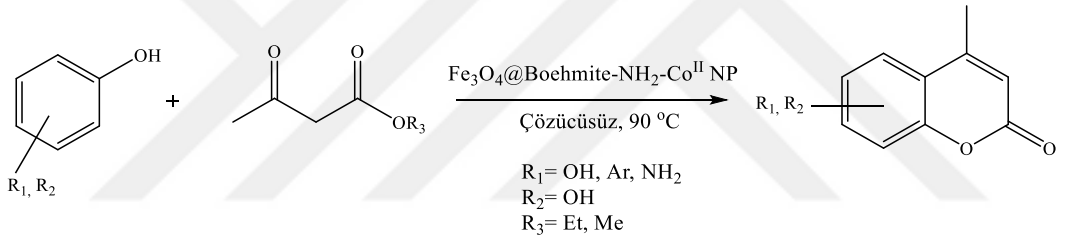
Şekil 2.4 Mikrodalga ışınları altında 4-metilkumarinlerin çözücüsüz sentezi

Selüloz nanokristal destekli paladyum nanopartiküllerinin (CNC-AMPD-Pd) varlığında kumarin türevlerinin çözücüsüz ortamda Pechmann kondenzasyonuyla sentezi Mirosanloo ve ekip arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Rezorsinol ve etil asetoasetat reaksiyonu, model reaksiyon olarak seçilmiştir. En iyi reaksiyon koşullarını elde etmek için farklı çözücüler ve sıcaklıklar uygulanmıştır. %96 ile en yüksek verim 130°C'de çözücüsüz reaksiyonda elde edilmiştir (Şekil 2.5) [57].



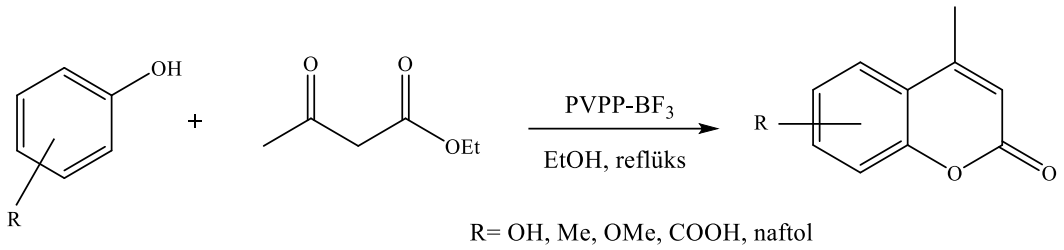
Şekil 2.5 Selüloz nanokristal destekli paladyum nanopartiküllerinin varlığında kumarin türevlerinin çözücüsüz Pechmann kondenzasyonu

Fe_3O_4@Boehmite-NH_2-Co^{II} NP'lerin varlığında kumarin türevlerinin sentezi Pakdel ve çalışma ekibi tarafından rapor edilmiştir. Pechmann kondenzasyonunun reaksiyon koşulları, rezorsinol ve etil asetoasetat arasındaki reaksiyon üzerinde incelenmiştir. Optimum reaksiyon koşullarını elde etmek için katalizör miktarı, çözücü ve sıcaklık değiştirilmiştir. Çeşitli çözücülerin (MeOH, EtOH, DMF, MeCN ve H_2O) kaynama sıcaklıklarında reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.6) [58].



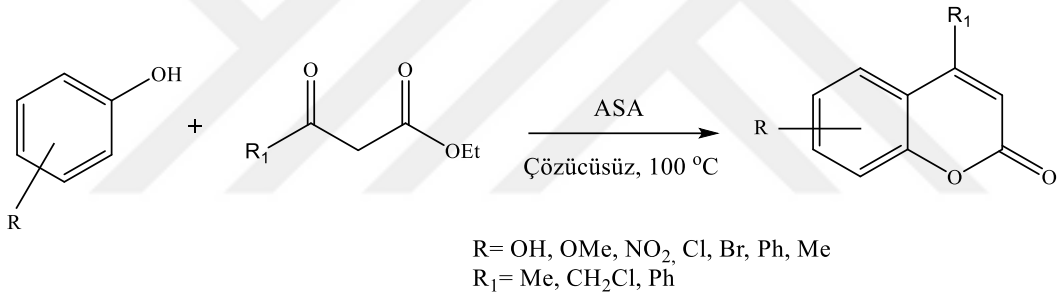
Şekil 2.6 Fe_3O_4@Boehmite-NH_2-Co^{II} NP'lerin varlığında kumarin türevlerinin sentezi

4-Metilkumarinler, polivinilpolipirolidon bağlı bor triflorürün (PVPP-BF_3) varlığında Pechmann kondenzasyonuyla sentezlenmiştir. Fenollerin ve etil asetoasetatın reaksiyonu, katalizör olarak PVPP-BF_3 kullanılarak EtOH içerisinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.7). Saf kumarin kristalleri %72-96 verimle elde edilmiştir [59].



Şekil 2.7 Pechmann kondenzasyonuyla 4-metilkumarin türevlerinin sentezi

Amoozadeh ve ekibi yeniden kullanılabilir katalizör olan alümina sülfürik asiti (ASA) kullanarak kumarin türevlerinin sentezi için çözücüsüz Pechmann kondenzasyonunu bildirmişlerdir. Rezorsinol ve etil asetoasetatın model reaksiyonunu farklı alümina ve alümina destekli asitlerin varlığında gerçekleştirmişlerdir (en iyi verimi ASA katalizli reaksiyonda elde etmişlerdir). Ayrıca, farklı fenolik bileşikler ve β-ketoesterler arasındaki reaksiyonla verimi %25-99 aralığında çeşitli kumarin türevleri hazırlamışlardır (Şekil 2.8) [60].

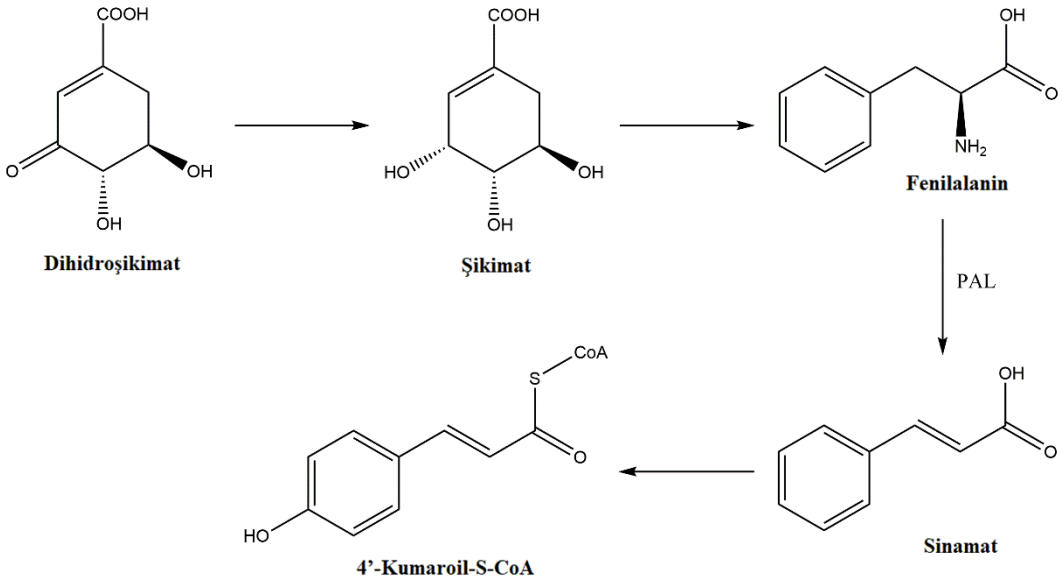


Şekil 2.8 Fenolik bileşikler ve β-ketoesterler arasındaki alümina sülfürik asit katalizli reaksiyon

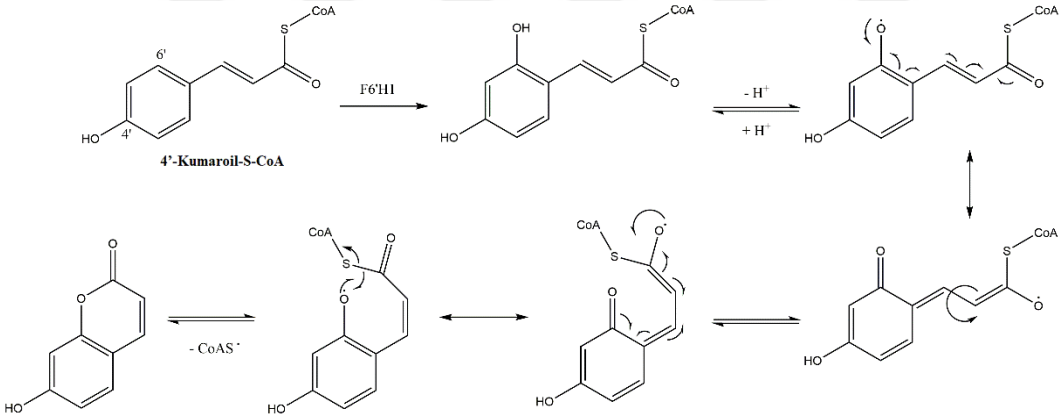
2.1.3 Kumarinlerin Biyosentezi

Doğal olarak oluşan kumarinler, Şekil 2.10'da gösterildiği gibi genel biyosentetik yolla sentezlenir [61]. Şikimat biyosentetik yoluyla oluşturulan fenilalanin, Fenilalanin amonyum liyaz (PAL) tarafından trans-sinnamik asite dönüştürülür ve bu da temel metabolit 4'-Kumaroil-S-CoA'nın kaynağıdır (Şekil 2.9). 4'-Kumaroil-S-CoA temel metabolitinden kumarinin biyosentezi, 6'-hidroksilasyon, ekzosiklik çift bağın *trans* < *cis* izomerizasyonu ve son olarak laktonizasyon/siklizasyon reaksiyonu yoluyla gerçekleşir. Biyosentezin ilk ve önemli adımlarından biri, 2-oksoglutarata bağlı dioksijenaz F6'H1 tarafından katalize edilen 6' (orto)

hidroksilasyondur. Şekil 2.10'da gösterilen izomerizasyon ve laktonizasyon reaksiyonlarının radikal mekanizması Kai ve ekibi tarafından 2008 yılında önerilmiştir [62].



Şekil 2.9 Temel metabolit 4'-kumaroil-S-CoA'nın eldesi

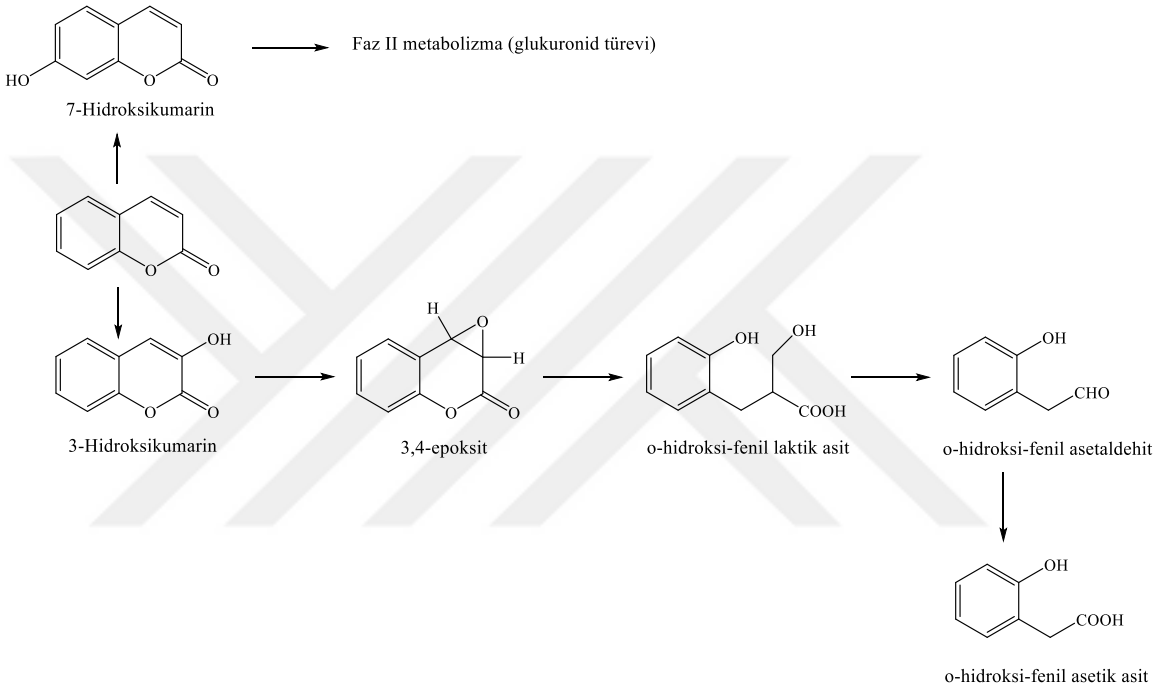


Şekil 2.10 4'-Kumaroil-S-CoA temel metabolitinden 7-hidroksikumarinin önerilen radikal mekanizma ile biyosentezi

2.1.4 Kumarinlerin Metabolizması

Kumarin, karaciğer mikrozomlarında sitokrom P450'ye bağlı monooksigenaz enzimi (CYP2A6) sistemi tarafından metabolize edilir ve bu da hidroksilasyona yol açar; daha sonra hidroksillenmiş metabolit, faz II konjugasyon reaksiyonlarını takip eder. Kumarin potansiyel olarak altı olası pozisyonun hepsinde hidroksile

edilebilmesine rağmen, 7-hidroksikumarin ve 3-hidroksikumarin ana metabolitlerdir. 7-Hidroksikumarin, glukuronid türeviyle sonuçlanan faz II konjugasyon reaksiyonuyla karşı karşıyadır, 3-hidroksikumarin ise, o-hidroksifenillaktik asit ve o-hidroksifenilasetik asit olmak üzere iki ürün oluşturmak üzere halka bölünmesiyle daha da metabolize edilebilir (Şekil 2.11). Genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak CYP2A6'nın ekspresyonu bireyler arasında farklılık gösterdiğinden, kumarin ilaçlarının metabolizmasında da bireyler arası farklılıklar mümkündür [45, 47].

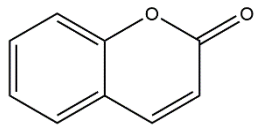
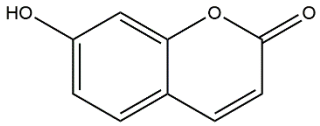
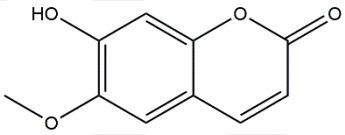
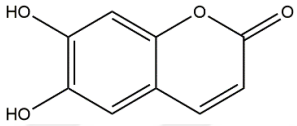
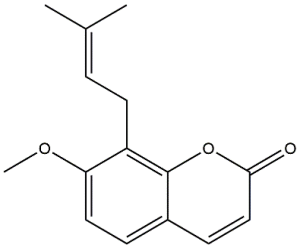
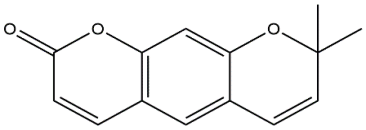


Şekil 2.11 Kumarin metabolizması

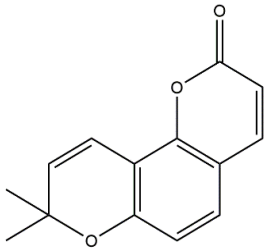
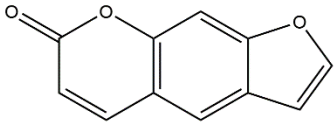
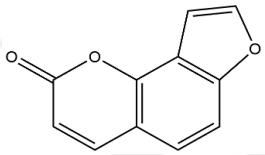
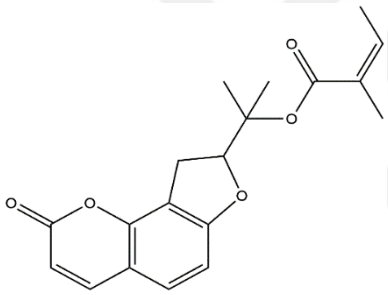
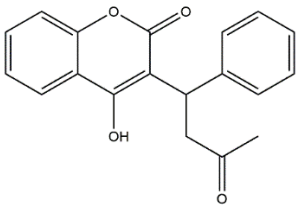
2.1.5 Kumarinlerin Sınıflandırılması

Kumarinler farklı şekilde sınıflandırılabilirler. Örneğin kumarinler; basit kumarinler, furanokumarinler, piranokumarinler ve piron-sübstitüe kumarinler olarak dört tür şeklinde sınıflandırılabilir. Hidroksi-kumarinler ve 6,7-dihidroksi-kumarinler gibi kumarin türevleri basit kumarinler olarak kategorize edilir. Furan halkasının kumarinlere bağlanması furanokumarinlerin karakteristiğidir. Altı üyeli bir halka olan piran halkasını içeren kumarinler ise piranokumarinler olarak adlandırılır. Tablo 2.1'de bazı kumarin bileşikleri genel ve IUPAC adlarıyla birlikte listelenmektedir [66, 67].

Tablo 2.1 Kumarinlerin sınıflandırılması özet tablo

Kimyasal Yapısı	Genel Adı (IUPAC Adı)	Türü
	Kumarin (2*H*-1-benzopiran-2-on)	
	Umbelliferon (7-Hidroksikumarin)	Basit kumarin
	Skopoletin (7-Hidroksi-6-metoksikumarin)	Basit kumarin
	Eskuletin (6,7-Dihidroksikumarin)	Basit kumarin
	Osthol (7-Metoksi-8-(3-metilbüt-2-enil)-2-kromenon)	Basit kumarin
	Ksantiletin (2,2-Dimetilpirano[3,2-g]kromen-8-on)	Piranokumarin

Tablo 2.2 Kumarinlerin sınıflandırılması özet tablo (devamı)

	Seselin (8,8-dimetilpirano[2,3-f]kromen-2-on)	Piranokumarin
	Psoralen (7*H*-furo[3,2-g]kromen-7-on)	Furanokumarin
	Angelisin (2*H*-furo[2,3-h]kromen-2-on)	Furanokumarin
	Columbianedin ((S,Z)-2-(2-okso-8,9-dihidro-2*H*-furo[2,3-h]kromen-8-il)propan-2-il-2-metilbüt-2-enoat)	Furanokumarin
	Warfarin (4-Hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütil)kromen-2-on)	Piron sübstitüe kumarin

2.1.6 Kumarinlerin Türevlerinin Önemi

2.1.6.1 Kumarin ve Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Kumarinler, düşük moleküler ağırlık, basit yapı, yüksek biyoyararlanım, çoğu organik çözücüde yüksek çözünürlük ve düşük toksisite gibi birçok çekici özelliğe sahip olup, çok yönlü biyolojik aktiviteleri ile ilaç araştırma ve geliştirmede öncü bileşikler olarak öne çıkan bir rol üstlenmektedirler [1, 68].

Kumarinler ve kumarin bazlı hibritler, antikanser, antiinflamatuar, antioksidan, antiviral, antimikrobiyal, antifungal, antitüberküloz, antikoagülan, antispazmodik, antihiperglisemik, antitübülin, immünsüpresif, hepatoprotektif ve nöroprotektif aktiviteler dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik özellik göstermişlerdir [69].

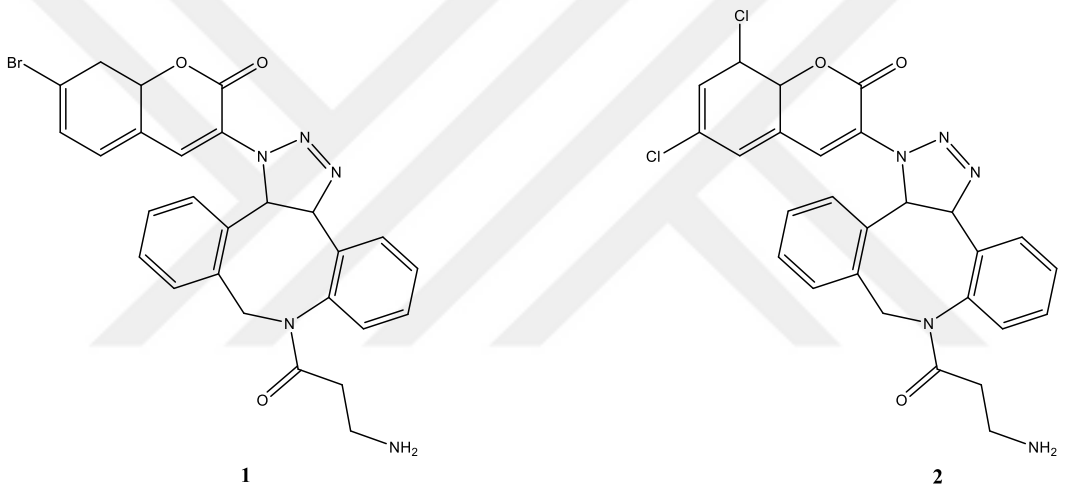
Kanser ölümcül bir hastalıktır ve her yıl dünya çapında milyonlarca ölümden sorumludur. Son IARC (Uluslararası Kanser Araştırma Birliği) raporlarına göre 2020 yılında dünya genelinde toplam 19,3 milyon vaka ve 10 milyon ölüm meydana gelmiştir [70]. Ayrıca, DSÖ'nün ana sayfası, 2018 yılında küresel çapta yaklaşık 9,6 milyon ölümden kanserin sorumlu olduğunu ve her altı ölümden birinin bununla ilgili olduğunu bildirmiştir [71].

Kanser, vücutta anormal hücrelerin kontrolsüz büyümesi olarak tanımlanır. Vücutta kanser geliştiğinde, eski hücreler ölmez ve bunun yerine kontrolsüz bir şekilde büyüyerek yeni, anormal hücreler oluşturur. Bu anormal hücreler hızlı DNA replikasyonuna neden olur ve normal hücrelerin protein salgılanmasını engeller. Akciğer kanseri, meme kanseri, rahim ağzı kanseri ve prostat kanseri gibi bazı kanserler dünya çapında en yaygın gözlenen kanser türleridir. Son araştırmalar, akciğer kanseri ve meme kanserlerinin sırasıyla 1,8 ve 0,6 milyon ölümden sorumlu olduğunu ortaya koymaktadır. Çeşitli kanser türleri arasında kadın meme kanseri, kadınlarda ölümlerin en önde gelen nedenidir ve her dört kadından biri bu ölümcül hastalıktan muzdariptir [72]. Kanser tedavilerinde önemli ölçüde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedaviler mevcuttur ancak bunlar normal hücrelere zarar verebilmektedir [73].

Kumarinler, bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan oksijenli heterosiklik polifenolik bileşiklerdir. Bu moleküller kanser tedavilerinde ilgi çekici bir rol oynamaktadır. Kumarin türevleri, çeşitli kanser hücrelerinde, anjiyogenez

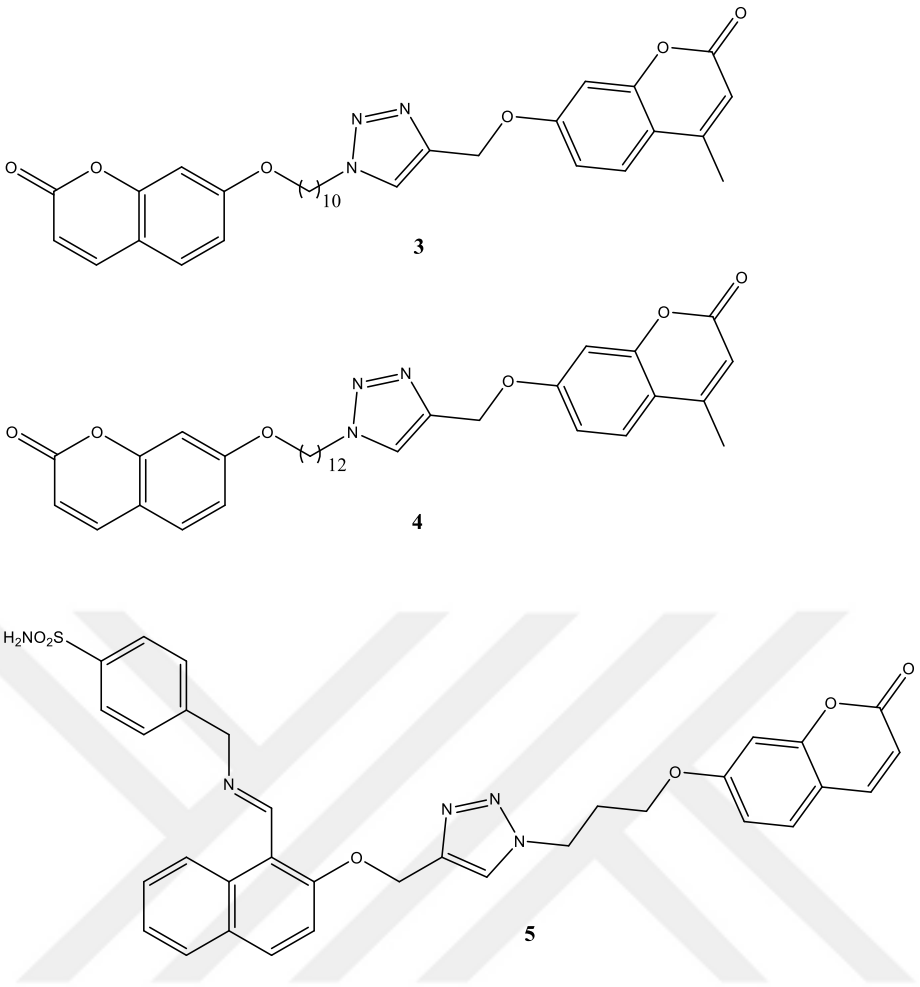
inhibisyonunu, kinaz inhibisyonunu, telomeraz inhibisyonunu, karbonik anhidraz inhibisyonunu ve hücre döngüsünün durdurulmasını tetikleyebilmektedir. Kumarin çekirdeğindeki sübtitüentler, terapötik uygulamalarını ve farmakolojik özelliklerini yönetmektedir. Son yıllarda, birçok çalışma yeni antikanser moleküllerinin gelişimini ve bunların ayrıntılı yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışmalarını içermektedir. Bu çalışmalar arasında kumarin-triazol hibritlerin antikanser aktivitesi üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır [74].

MCF-7 ve HeLa kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteyi değerlendirmek üzere Sohini ve ekibi triazolil-kumarin bazlı floresan problar tasarlamıştır ve bu bileşiklerden Bileşik 1 ve Bileşik 2'nin (Şekil 2.12) (MTT sitotoksisitesi) en güçlü olduğu ortaya çıkmıştır [75].



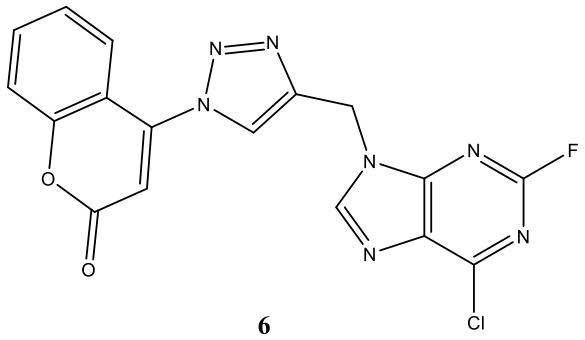
Şekil 2.12 Bileşik 1 ve Bileşik 2'nin yapıları

CA (karbonik anhidraz) izoformları birçok hastalığın mekanizmasında aktif rol oynamakta ve CA ile ilişkili proteinlerin aşırı ekspresyonu hipokside tümör gelişimine neden olmaktadır. Belma ve ekip arkadaşları, sırasıyla hCA XII ve IX'a karşı en yüksek inhibitörler olarak Bileşik 3 ve Bileşik 4 (Şekil 2.13) (MTT tahlili) moleküllerini tasarlamışlardır. Docking çalışmaları sonucun da sentezledikleri Bileşik 5'in (Şekil 2.13) ise hCA IX ve hCA XII ekspresyonunu etkili bir şekilde sınırladığını ortaya çıkarmışlardır. Özetle tasarlanan bu hibritler, hedeflenen proteinlerle hidrofobik etkileşimler oluşturarak CA ekspresyonlarını inhibe etmektedirler [76].



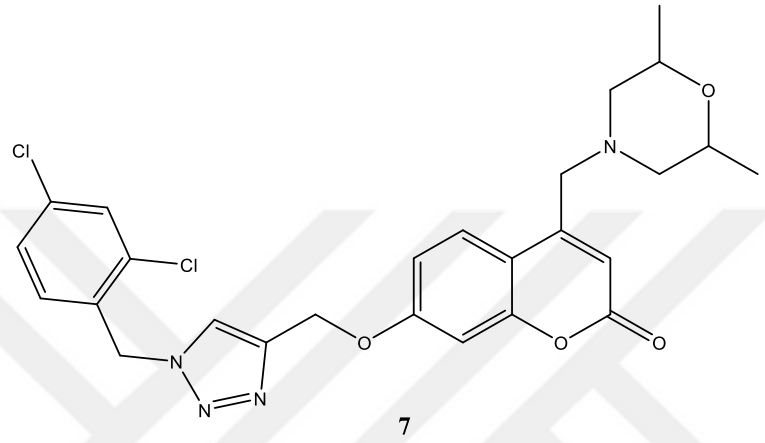
Şekil 2.13 Belma ve ekibi tarafından tasarlanan bileşiklerin yapıları

Birçok rapor, triazol nükleobazların çözünürlüğü arttırdığını ve sinerjistik aktiviteler ürettiğini vurgulamaktadır. Jian ve ekip arkadaşları tarafından sentezlenen Bileşik 6 (in-vitro antiproliferatif aktivite), umut verici bir aktivite sunmuş ve TGF β1'i regüle etmiştir (Şekil 2.14) [77].



Şekil 2.14 Bileşik 6'nın yapısı

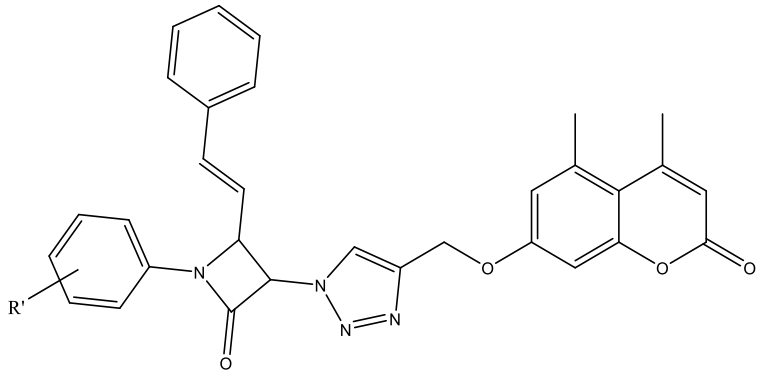
Nerella ve çalışma arkadaşları tarafından bir dizi yeni morfolin bağlı kumarin-triazol hibriti sentezlenmiş ve beş insan kanser hücre hattından (kemik (MG-63), akciğer (A549), meme (MDA-MB-231), kolon (HCT-15) ve karaciğer (HepG2)) oluşan bir panelde anti-proliferatif potansiyelleri açısından MTT analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Hibritler arasında Bileşik 7 (Şekil 2.15), 0,80 ± 0,22 μM IC_{50} değeriyle MG-63 hücrelerine karşı önemli büyüme inhibisyonu göstermiştir [78].



7

Şekil 2.15 Bileşik 7'nin yapısı

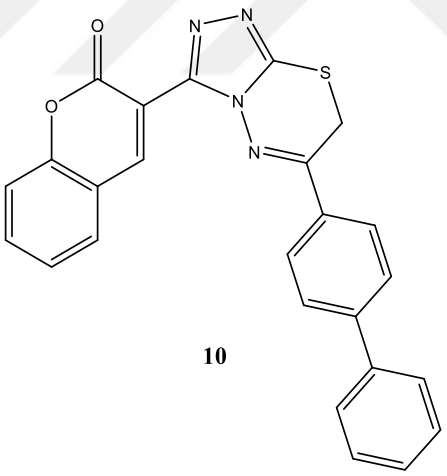
Kumarin etiketli β-laktum triazol hibritleri, DNA replikasyonuna yardımcı olmuştur ve DNA hasarını kontrol etmiştir. Sanjeev ve ekibinin yaptığı SAR çalışmaları, fenil üzerinde C-3 pozisyonunda nitro- ve kloro- grubunun varlığının antikanser (MCF-7 hücre hattında, Plumbagin kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak yapılan çalışma ile) aktiviteyi desteklediğini ve sonuç olarak Bileşik 8 ve Bileşik 9'un (Şekil 2.16) önemli aktivite sergilediğini bildirmişlerdir [79].



8: R'= 3-NO_2
9: R'= 3-Cl

Şekil 2.16 Bileşik 8 ve Bileşik 9'un yapıları

Moleküler hibridizasyon tekniği kullanılarak bir dizi yeni kumarin-triazolotiadiazin hibrid bileşiği tasarlayıp, sentezleyen Aliya ve çalışma arkadaşları hazırladıkları bileşikleri alkalin fosfataza (ALP) karşı değerlendirmişlerdir. Bileşik 10 (Şekil 2.17), 1,01 ± 0,12 μM IC_{50} değeriyle akciğer karsinomu kanser hücrelerine (H-157) karşı sisplatin ile karşılaştırıldığında apikal bir inhibisyon ve sitotoksisite sergilemiştir [80].

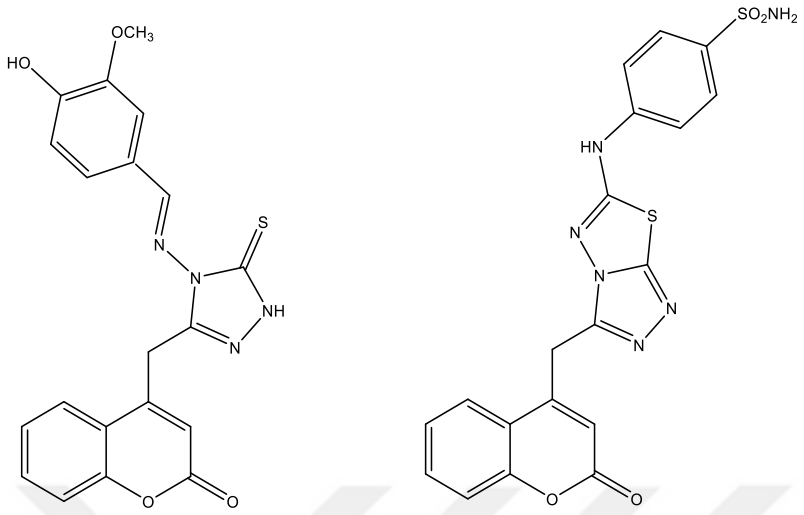


10

Şekil 2.17 Aliya ve çalışma arkadaşları tarafından hazırlanan Bileşik 10'un yapısı

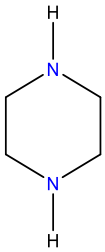
Lamya ve ekibi sentezlemiş oldukları bir dizi triazol-kumarin bileşiğinin, tirozin kinaz (CDK2) ile uygun etkileşiminin moleküler Docking analizini ve bununla birlikte prezentabl sitotoksisite profilini önermişlerdir. H-bağının boyutu ve iyi elektrostatik etkileşimin, Bileşik 11 ve Bileşik 12'nin (Şekil 2.18) HCT116

antikanser hücre hattında aktivitesini geliştirerek test kontrolüne (Doksorubisin) eşdeğer en yüksek sitotoksik aktiviteyi sağladığını bildirmişlerdir [81].



Şekil 2.18 Bileşik 11 ve Bileşik 12'nin yapıları

Piperazin (heksahidropirazin dietilendiamin), C-1 ve C-4 pozisyonlarında iki azot heteroatomu içeren altı üyeli bir halkaya sahip organik, heterosiklik bir bileşiktir (Şekil 2.19).



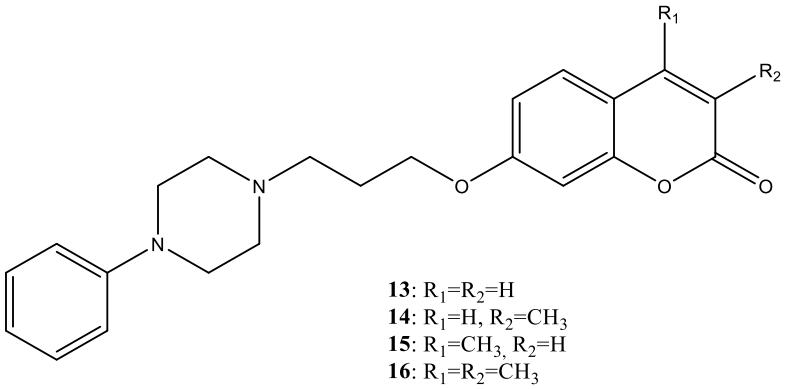
Şekil 2.19 Piperazin bileşiği

Bilimsel literatür, piperazinin çeşitli heterosiklik bileşiklerle kombinasyonlarının örnekleriyle doludur. Piperazin birimi birçok biyolojik aktif bileşikte bulunur ve piperazin türevleri, önemli farmakolojik özelliklere sahip çok geniş bir kimyasal bileşik sınıfına aittir. Günümüzde, antianjinaller (ranolazin), antidepresanlar (buspiron), antihistaminikler (hidroksizin), antiserotonerjikler (EGIS-7625), antipsikotikler (flupentiksol) veya ürolojik (sildenafil) piyasa ilaçlarında, piperazinil- halkası yapının ayrılmaz bir parçası olarak yer almaktadır [82]. Altı

üyeli bir halkaya yerleştirilmiş iki karşıt azot atomu ile piperazin, geniş bir polar yüzey alanına, göreceli yapısal sertliğe, ek hidrojen bağı alıcılarına ve donörlerine sahiptir ve bunlar da piperazin bileşiğinin hedef afinitesinin, özgüllüğünün, suda çözünürlüğünün, oral biyoyararlılığının ve ADME (emilim, dağıtım, metabolizma ve atılım) özelliklerinin artmasına yol açar. Piperazin içeren birçok ilaç en çok satan 100 farmasötik ürün arasında yer almaktadır. Son istatistiksel çalışmalar, piperazinin küçük moleküllü farmasötiklerde en yaygın olarak kullanılan üçüncü N-heterosiklik olduğunu (piperidin ve piridin'in hemen arkasında yer aldığını) göstermiştir [83]. Sübstitüe olmayan kumarin bileşiklerine nazaran, kumarini piperazin parçasıyla birleştirmek biyolojik özellikler açısından ciddi bir iyileştirme sunar [82].

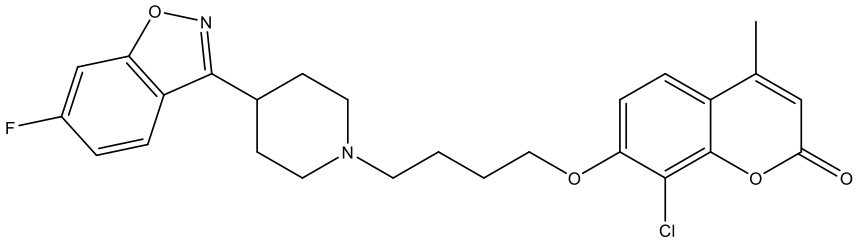
Kumarinlere olan tıbbi ilgi, bunların merkezi sinir sistemi, özellikle de serotonerjik ve dopaminerjik sistemler üzerindeki etkileriyle de ilgilidir. Serotonin (5-HT) ve dopamin (DA) reseptörlerinin birçok nörolojik ve psikiyatrik bozukluğun mekanizmalarında rol oynaması nedeniyle, bu sistemleri etkileyen kimyasalların araştırılması ilaç kimyasının çok büyük bir dalıdır [84].

Santana ve ekibi 1998'de yayınladıkları çalışmada serotonerjik ve/veya dopaminerjik afinite ve seçiciliği belirleyen yapısal faktörler hakkında daha fazla veri toplamak için bir propoksi zinciriyle kumarin çekirdeğine bağlanmış fenilpiperazin içeren bir dizi Bileşik (13-16) (Şekil 2.20) sentezlemişlerdir. Hazırlanan bu bileşiklerin 5-HT_{1A} ve D_{2A}, D_3 reseptörlerine afiniteleri, referans bileşikleri olarak sırasıyla [3H]-OH-DPAT ve [3H]-rakloprid kullanılarak değerlendirilmiş ve Bileşik 15, 5-HT_{1A} reseptörleri için her iki referans bileşiğinden de daha güçlü afiniteyi göstermiştir [85].



Şekil 2.20 1998'de Santana'nın grubu tarafından sentezlenen kumarin türevleri

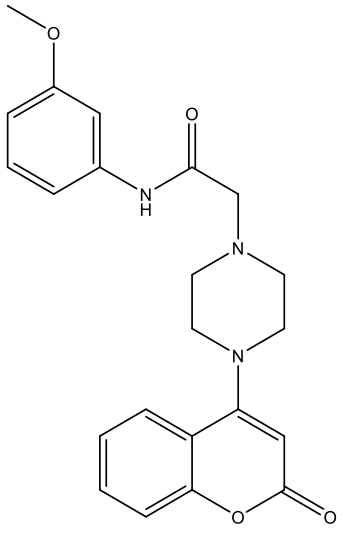
Şizofreni, nüfusun %1'ini etkileyen kronik ve ciddi bir akıl hastalığıdır [86]. Tipik antipsikotikler (örneğin, klorpromazin ve haloperidol) pozitif semptomları azaltmada etkili olmalarına rağmen, hastalıkla ilişkili negatif semptomları ve bilişsel bozuklukları yönetmede başarısızdırlar. Ayrıca, tipik antipsikotikler önemli yan etkilere sahiptirler. Atipik antipsikotiklerin (örneğin, klozapin, ziprasidon ve risperidon) geliştirilmesinin ardındansa şizofreni hastalarına yönelik farmakoterapide bir atılım meydana gelmiştir. Atipik antipsikotikler, serotonin 5-HT_{2A} ve dopamin D_2 reseptörleri için güçlü antagonizmaya sahiptirler. Bununla birlikte, birçok atipik antipsikotikle ilgili önemli sorun, aşırı kilo alımı ve QT aralığı uzaması da dahil olmak üzere çok sayıda yan etkiye sahip olmasıdır. Bu nedenle, geliştirilmiş etkinliğe ve olumlu yan etki profillerine sahip yenilikçi ilaçların keşfi önem arz etmektedir. Yin ve çalışma arkadaşları D_2, D_3, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerine yüksek afinite gösteren, yeni ve güçlü antipsikotikler olarak bir dizi kumarin türevinin sentezini gerçekleştirmiş ve davranışsal araştırmasını rapor etmişlerdir. Hazırlanan türevler arasından D_2, D_3, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} reseptörleri için seçici bir antagonist olan 7-(4-(4-(6-florobenzo[d]izoksazol-3-il)-piperidin-1-il)bütoksi)-4-metil-8-kloro-2*H*-kromen-2-on (Bileşik 17) (Şekil 2.21) bileşiği daha ileri biyolojik araştırmalar için seçilmiştir [87].



17

Şekil 2.21 7-(4-(4-(6-Florobenzo[d]izoksazol-3-il)-piperidin-1-il)bütoksi)-4-metil-8-kloro-2*H*-kromen-2-on bileşiğinin yapısı

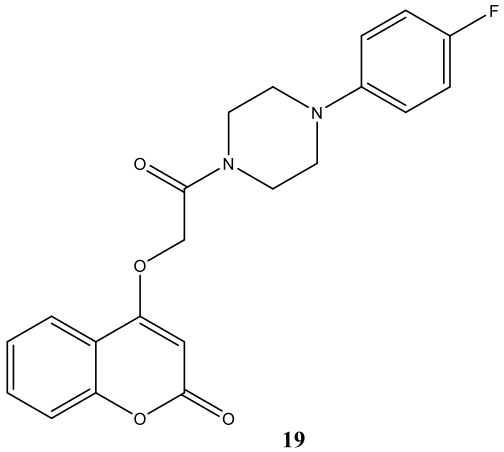
En yaygın ilerleyici ve yıkıcı beyin dejeneratif hastalığı olan Alzheimer hastalığının, yaşlı insanları etkileyen demansın en genel nedeni olduğuna inanılmaktadır. Alzheimer hastalığı patogenezinde çeşitli tedaviler olmasına rağmen, tedavi için kullanılan mevcut ilaçlar yalnızca hastalığın ilerlemesini geciktirmektedir [88]. Asetilkolinesteraz (AChE), Alzheimer hastalığı gibi kronik ve ilerleyici nörodegradatif problemlerde β-amiloid peptitlerin toplanmasının ve liflerde birikmesinin hızlandırılmasında önemli bir rol oynar. Alzheimer hastalığının tedavisinde; AChE inhibisyonu, kolinerjik nörotransmisyonun arttırılması ve β-amiloid peptid oluşumunun inhibisyonu etkili bir strateji olarak kabul edilmektedir [89]. 2013 Yılında, yeni bir dizi kumarin-piperazin (çeşitli aromatik asetamidlerle sübstitüe olmuş) türevi tasarlanmış ve bileşiklerin AChE enzim inhibitör gücü test edilmiştir. Bileşikler, referans bileşik olan ensakulinin etki seviyesinden biraz daha düşük, orta derecede aktivite göstermiştir. En aktif türev, piperazindeki fenil halkasının *meta* pozisyonunda bir metoksi grubuna sahip olan kumarin-piperazin bileşiği (Bileşik 18) (Şekil 2.22) olmuştur [90].



18

Şekil 2.22 2013 Yılında Modh ve grubu tarafından sentezlenen kumarin türevi

Razavi ve ekibi 4-hidroksikumarin türevlerinin yüksek AChE inhibisyonu sergilemesinin temel koşulunun, alkil yan zincirinde bir amin fonksiyonel grubunun varlığı olduğunu belirlemiş ve bu bilgi ışığında tasarlayıp, sentezledikleri bileşiklerden, fenil halkasının C-4 pozisyonunda flor sübstitüenti taşıyan piperazini içeren 4-(2-(4-(4-Florofenil)piperazin-1-il)-2-oksoetoksi)kumarin bileşiğinin (Bileşik 19) (Şekil 2.23) AChE için en yüksek afinite (IC_{50} = 2,1 μM) ve iyi seçicilik gösterdiğini bildirmişlerdir [91].

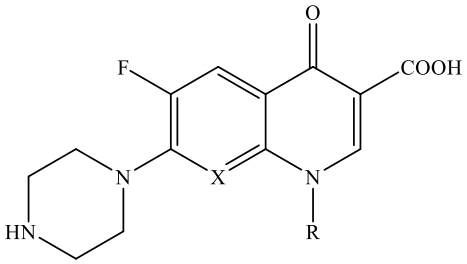


19

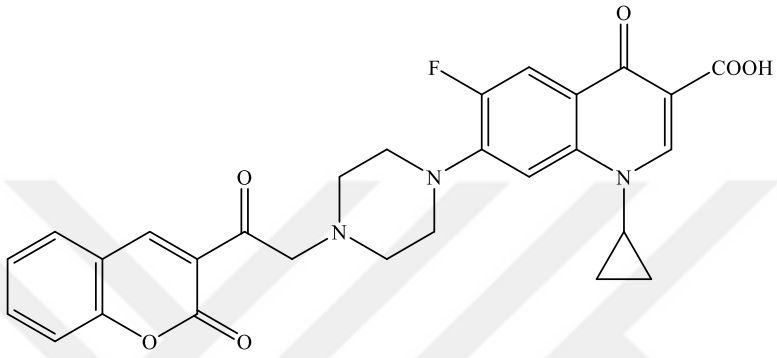
Şekil 2.23 Razavi grubu tarafından sentezlenen kumarin türevi

Staphylococcus aureus (Metisiline dirençli) gibi çoklu ilaca dirençli gram pozitif bakterilerin ortaya çıkışı, bulaşıcı hastalıkların tedavisini zorlaştırmış ve ciddi bir

tıbbi sorun haline gelmiştir. Patojenik bakteriler halihazırda kullanılan antibakteriyellere karşı direnç mekanizmalarını sürekli olarak geliştirdiğinden, yeni ve güçlü antibakteriyel ilaçların keşfi, bakteriyel direncin üstesinden gelmenin ve etkili tedaviler geliştirmenin en iyi yoludur [92]. Nalidiksik asite yapıca benzeyen kinolonlar antibakteriyel aktiviteleri araştırılmak için oldukça fazla sentezi gerçekleştirilen yapılar olmuştur. Böylece kinolonlar, geniş bir yelpazedeki önemli bakteriyel patojenlere karşı güçlü aktiviteye sahip moleküllere dönüşmüştür [93]. Emami'in grubu *N*-[2-(kumarin-3-il)etil]piperazinil kinolon türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu türevleri Metisiline dirençli Staphylococcus aureus dahil olmak üzere gram pozitif ve gram negatif bakterilerden oluşan bir panele karşı antibakteriyel aktiviteleri açısından incelemişlerdir. Minimum inhibitör konsantrasyon değerlerini karşılaştırılmak için, referans ilaçlar olan norfloksasin, siprofloksasin ve enoksasin ana kinolonlarını kullanmışlardır. *N*-[2-(kumarin-3-il)etil]piperazinil kinolon türevlerinin karşılaştırmalı olarak antibakteriyel değerlendirmesinin sonucunda, *N*-[2-(Kumarin-3-il)-2-oksoetil]siprofloksasin türevinin (Bileşik 20) (Şekil 2.24), test suşlarına karşı referans ilaçlarla kıyaslanabilir veya daha güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [94].



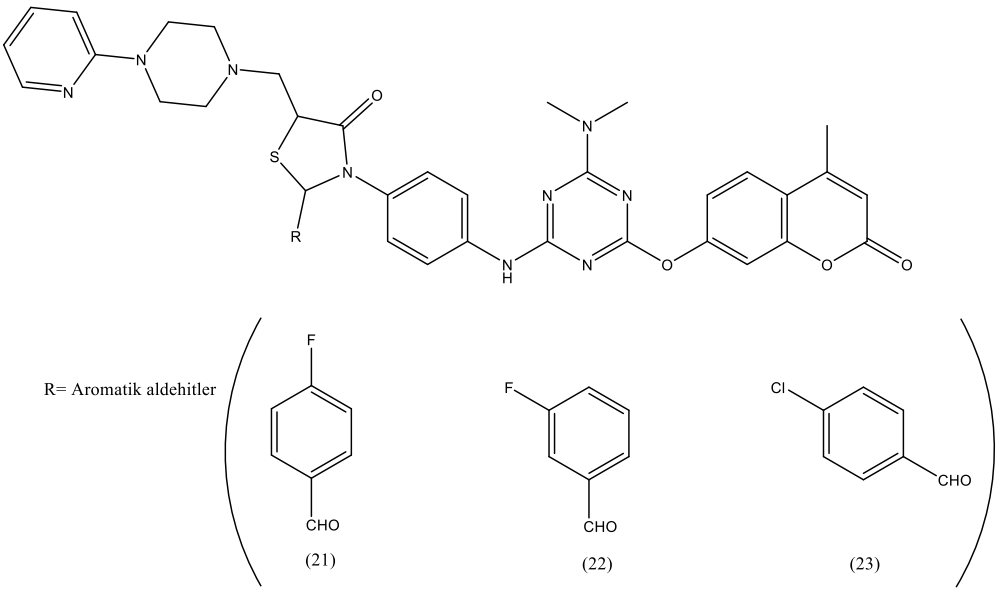
Norfloksasin; R=Etil, X=CH
Siprofloksasin; R=Siklopropil, X=CH
Enoksasin; R=Etil, X=N
"Referans ilaçlar"



20

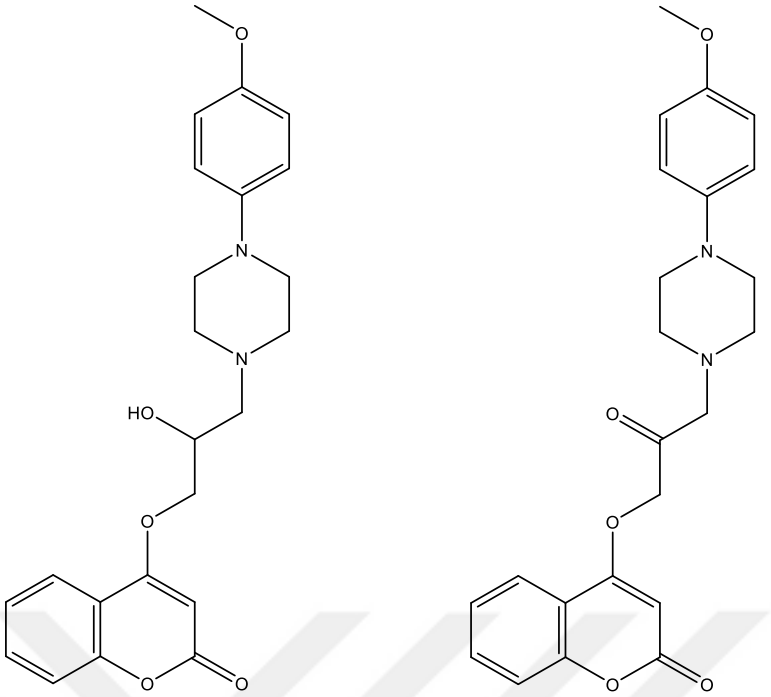
Şekil 2.24 Bileşik 20'nin yapısı

Patel ve ekibi kumarin-tiazolidinon (1-piridin-2-il-piperazin sübstitüe) türevlerini sentezlemiş ve çeşitli gram pozitif, gram negatif bakterilere ve mantar türlerine karşı in vitro antibakteriyel ve antifungal aktivite açısından değerlendirmişlerdir. Referans ilaç siprofloksasine göre gram pozitif (S. aureus ve B. cereus) ve gram negatif bakterilere (E. coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae, S. typhi, P. vulgaris ve S. flexneria) karşı en yüksek aktivite, tiazolidinon grubundaki aril halkası üzerinde elektron çeken (kloro veya floro) kısımlar içeren bileşiklerin (Bileşik 21-23) (Şekil 2.25) gösterdiğini ve Bileşik 21'in A. niger, A. fumigatus, A. clavatus ve C. albicans suşlarına karşı referans bileşiği olarak kullanılan ketokonazol seviyesinde antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [95].



Şekil 2.25 Patel grubu tarafından sentezlenen kumarin türevleri

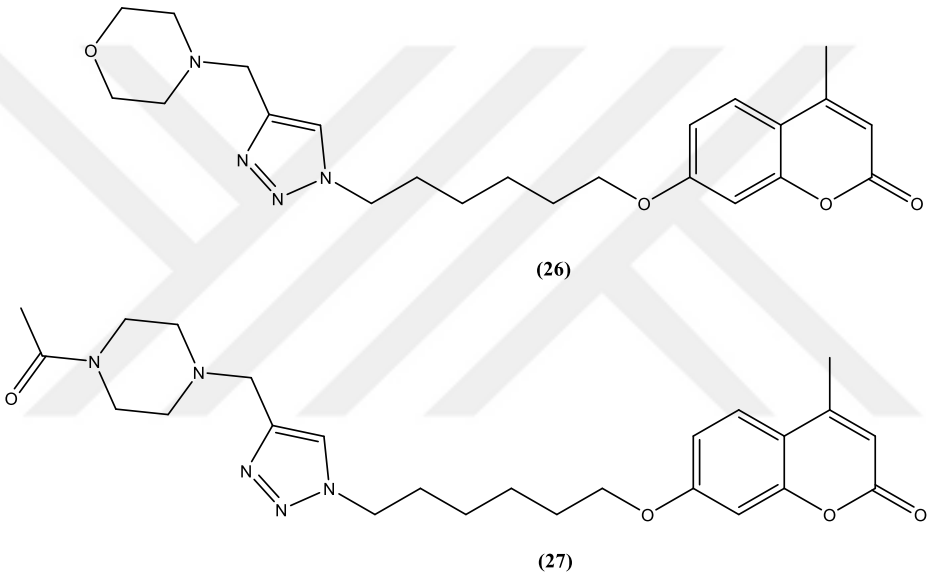
Wang ve ekibi daha güçlü antibakteriyel ilaçlar bulmak için, kumarin ve piperazinil grupları arasında 2-hidroksipropil ve 2-oksoetoksil bağlayıcılar kullanarak bir dizi 4-sübstitüekumarin türevi tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Bileşiklerin Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus subtilis ve Staphylococcus aureus'a karşı antibakteriyel aktiviteleri test edilmiştir. Şekil 2.26'da yapıları verilen Bileşik 24 ve Bileşik 25'in, Bacillus subtilis ve S.aureus'a karşı penisilin G seviyesinde güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir [96].



Şekil 2.26 2-Hidroksipropil ve 2-oksoetoksil bağlayıcıları içeren 4-sübstitüekumarin türevleri

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, kumarinin azetidin, tiazolidin, tiyazol ve oksadiazol gibi azot içeren bazı heterosiklik kısımlarla birleştiğinde sadece antimikrobiyal etkinliği önemli ölçüde arttırmakla kalmayıp aynı zamanda antimikrobiyal spektrumlarını da genişlettiğini göstermiştir [97]. Kushwaha ve çalışma arkadaşları, 1,2,3-triazol, heterosiklik aminler ve kumarinin lipofilik bir bileşenle birlikte tek bir moleküler çerçeveye dahil edilmesinin potansiyel antimikrobiyal aktivitelere sahip bileşiklerle sonuçlanabileceğini düşünerek, 1,2,3-triazol süsbtitüe bir dizi yeni 2*H*-kromen-2-on türevini, azidoalkiloksi-2*H*-kromen-2-onların farklı propargilaminlerle click reaksiyonu kullanarak sentezlemişlerdir. Yeni sentezlenen bileşikler, dört mantara (Aspergillus niger, Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus ve Candida albicans) karşı antifungal aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca, üç Gram pozitif bakteriye (Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis ve Staphylococcus epidermis) ve dört Gram negatif bakteriye (Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhi ve Klebsiella pneumoniae) karşı antibakteriyel çalışmalar yapılmıştır. İn vitro biyoanaliz

sonuçları, sentezlenen tüm bileşiklerin Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus ve Candida albicans mantar suşlarına karşı mükemmel aktivite sergilediğini göstermiştir. Tüm bileşikler Aspergillus fumigatus'a karşı referans ilaç mikonazolden bile daha üstün aktivite göstermiştir. Morfolin ve *N*-asetil piperazini içeren 26 ve 27 bileşikleri (Şekil 2.27), çeşitli bakteri türlerine karşı umut verici aktivite göstermiştir. Bileşik 27'nin Pseudomonas aeruginosa'ya karşı en aktif olduğu bulunmuştur. Siliko farmakokinetik çalışmalarına dayanarak, sentezlenen 2*H*-kromen-2-on türevleri, OECD kılavuzlarına göre daha düşük toksisiteleri, yüksek ilaç puanı değerleri ve iyi oral biyoyararlanımları nedeniyle gelecekteki araştırmalar için öncü bileşikler olarak tanımlanmışlardır [98].



Şekil 2.27 Sentezlenen triazolilkromenonların yapıları

2.1.6.2 Kumarinlerin Floresans Özellikleri

Kumarinin yapısı, toplam altı periferik C−H bölgesi, bir C=O ve bir C=C birimine sahip bir piron halkasıyla kaynaşmış bir fenil grubundan oluşan iki halkalı bir sistemdir. C=C Bağı cis-konformasyonunda sabitlenir, böylece vinilik bileşiklerdeki normal C=C bağlarının trans-cis dönüşümünü önlemeye yardımcı olur ve kumarinlerin güçlü floresans emisyonuna ve iyi fotostabilitesine katkıda bulunur. Ana kumarin sıfır veya çok zayıf floresans sergilemesine rağmen, birçok uygun şekilde sübstitüe edilmiş kumarin türevi görünür ışık aralığında yeterli floresans sağlamaktadır [99]. 1980'li Yıllardan itibaren kumarin boyaları üzerine

araştırmalar yapılmıştır ve istenilen dalga boyunda yüksek kalıcı verimlilik için çaba sarf edilmiştir. Kumarin bazlı boyaların fotofiziksel özelliklerini incelemek, anlamak ve optimize etmek için çok sayıda kapsamlı çalışma yapılmıştır [100].

Yüzlerce kumarin boyası, optik parlatıcılarda, dağınık floresan boyalarda ve lazer boyalarda aktif bileşenler olarak geliştirilmiştir. Çünkü birçok kumarin, yüksek floresan kuantum verimlerine, ayarlanabilir emisyon dalga boylarına sahiptir ve mikro ortamlarının polaritesine duyarlıdır. Günümüzde, lazer boya olarak etiketlenen onlarca kumarinden çok azı ticari olarak kullanılmaktadır [101].

Floresan kumarinlerin fotofiziksel özellikleri üzerine geçmişte yapılan kapsamlı çalışmalar, floresan kemosensörlerin tasarımına da rehberlik etmiştir. Kumarin üzerindeki sübstitüentler mavi veya kırmızıya kayan floresansla sonuçlanmıştır. 6- veya 7-pozisyonundaki elektron donör gruplarıyla 3- veya 4-pozisyonundaki elektron çeken grupların tümü, batokromik emisyon göstermiştir. Kumarinden türetilen floresan kemosensörlerin çoğu, kumarin ile diğer fonksiyonel reseptörlerin birleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Çoğu zaman, 7-pozisyonundaki bir amino grubu veya hidroksil ve 3-pozisyonundaki bir asetil grubu yük aktarımını sağladıkları için, florofor iskelesi olarak benimsenmiştir. Bazı kemosensörler, ışıkla indüklenen elektron transferi (PET) işlemi, izomerizasyon ve diğer etkiler gibi söndürme etkilerinden dolayı zayıf floroforlardır ama analitleriyle etkileşimden sonra bu söndürücü etkiler engellenir ve güçlü bir floresans elde edilir. Kemodozimetre alt sınıfının diğer kemosensörleri, kimyasal bağ bölünmesine, güçlü bir floresan bileşiğin serbest bırakılmasına veya bunun tersine dalga boyu değişiklikleriyle sonuçlanan yeni kimyasal bağların yaratılmasına dayanmaktadır [3].

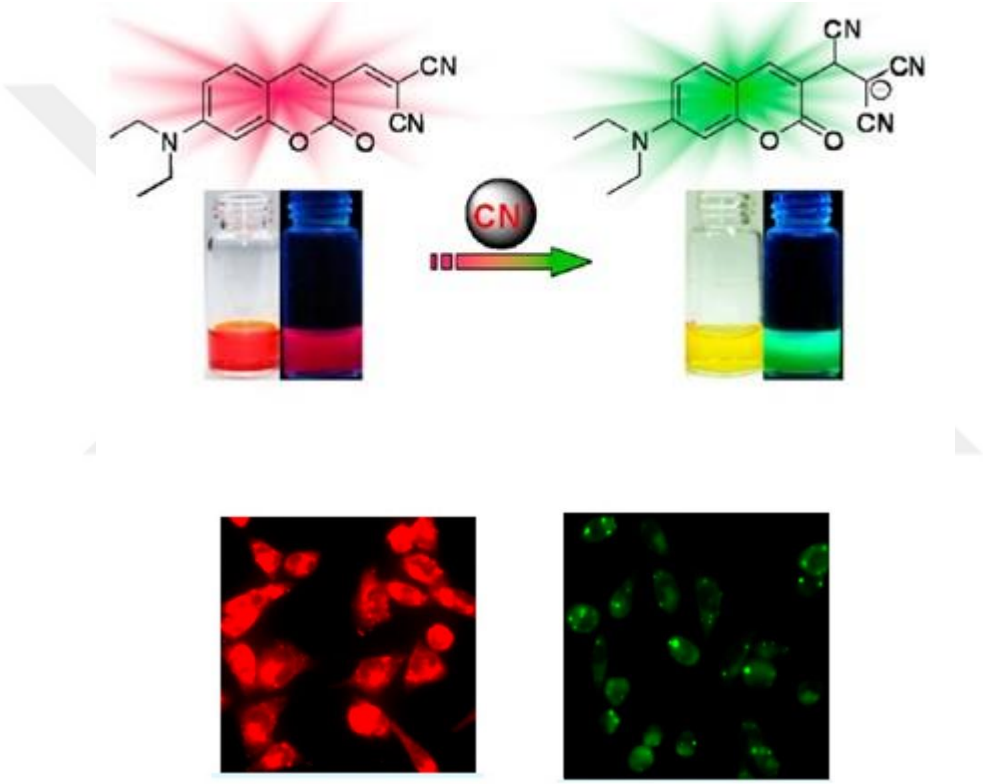
Siyanür (CN^-), florür (F^-), pirofosfat (PPi), fosfat (Pi) ve klor (Cl^-) anyonlarını içeren anyonlar çevre bilimi, tıp bilimi ve biyolojide önem arz eder [102].

Cu^+, Cu^{2+}, Mg^{2+}, Al^{3+}, Fe^{3+}, Zn^{2+} gibi metal iyonları organizmalarda önemli rol oynar ve aşırı ya da yetersiz miktarları hastalıklara yol açabilir [103].

Siyanürün fizyolojik sistemlerdeki aşırı toksisitesi ve bunun yanı sıra yaygın endüstriyel kullanımının neden olduğu devam eden çevresel kaygılar nedeniyle hassas ve seçici tespiti giderek artan bir talep haline gelmektedir. Siyanürü analiz etmek için, özellikle yüksek hassasiyetleri, özgüllükleri, uygulama basitlikleri ve

hızlı yanıt süreleriyle diğer yöntemlere nazaran avantajlara sahip olan çeşitli floresan ve kolorimetrik problar rapor edilmiştir. Ancak canlı hücrelerde siyanür için biyogörüntüleme uygulamalarına ilişkin raporlar hala çok azdır [104], [105].

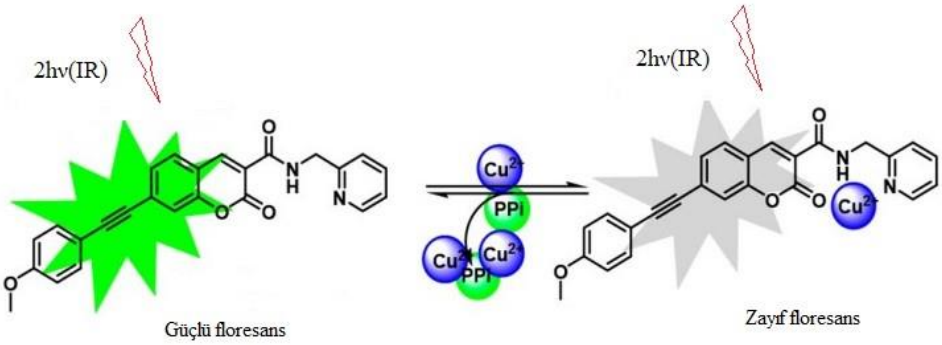
Zhen ve çalışma arkadaşları siyanüre yönelik yeni bir oranmetrik floresan ve kolorimetrik probu (Şekil 2.28), disiyano-vinil grubunun α-pozisyonuna siyanürün nükleofilik eklenmesini sağlayacak şekilde tasarlamışlardır. Prob, CN^- için iyi hassasiyet ve yüksek seçicilik, sulu ortamda nispeten iyi çözünürlük, iyi oranmetrik yanıt ve ayrıca biyogörüntülemede başarılı uygulama gibi bazı avantajlar göstermiştir [106].



Şekil 2.28 Siyanür tespiti için tasarlanmış probun yapısı, algılama süreci ve HeLa hücrelerinde CN^- tespitindeki floresan mikroskobik görüntülemesi

Pirofosfat ($P_2O_7^{4-}$, PPi), hücresel ATP hidrolizi, DNA ve RNA polimerizasyonları ve diğer metabolik faaliyetler gibi birçok hücresel süreç için önemli bir anyondur. Anormal PPi seviyeleri, ciddi tıbbi durumlarla sonuçlanan vasküler kalsifikasyona yol açabilir. Bu nedenle PPi'nin sulu çözeltilerde, özellikle biyolojik dokularda seçici olarak saptanması büyük önem taşımaktadır [107]. Yüksek hassasiyete ve

gerçek zamanlı tespit yeteneğine sahip floresan prob, iyonlar/anyon, proteinler ve küçük sinyal molekülleri gibi biyolojik türleri tespit etmek için en umut verici araçlardan biri olarak kabul edilmiştir. Son zamanlarda, iki foton mikroskobu (TPM), tek foton mikroskobuna (OPM) göre lokal uyarılma, azaltılmış ışıkla ağartma ve fotohasar gibi avantajları nedeniyle biyolojik araştırmalarda önde gelen görüntüleme teknolojisi haline gelmiştir [108]. Biyolojik Cu(II) ve pirofosfatın (PPi) seçici olarak saptanmasına yönelik ilk iki fotonlu floresan probu (PC), Mengmeng ve çalışma arkadaşları, 7-sübstitüe kumarine dayalı olarak geliştirmişlerdir. Prob, sulu çözeltide Cu(II) /PPi için mükemmel seçici iki fotonlu "açık-kapalı-açık" algılama sinyali sunmuştur (Şekil 2.29) ve ayrıca düşük sitotoksisite ve iyi biyouyumluluk göstererek, iki foton uyarımı altında canlı hücrelerde Cu(II)/PPi'nin görüntülenmesi için uygulanabilirliği tespit edilmiştir [109].

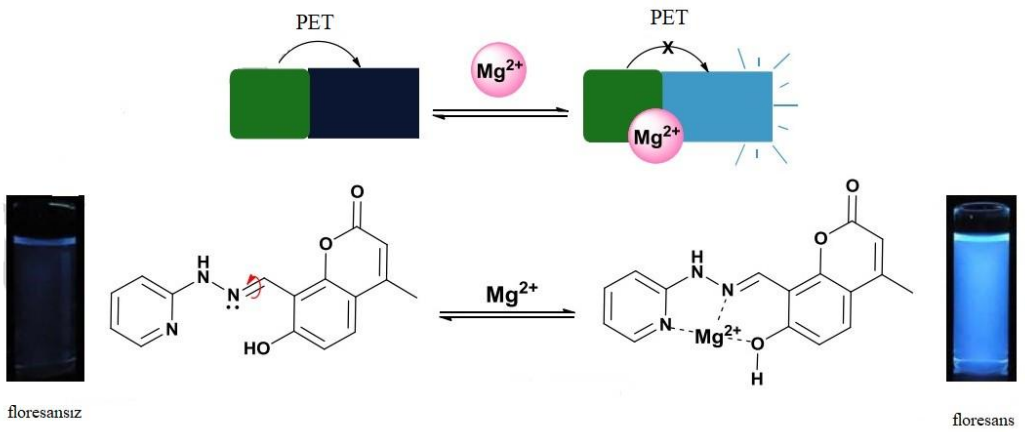


Şekil 2.29 Cu^{2+} için PC'nin ve PPi tespiti için PCCu'nun tasarımı ve önerilen algılama mekanizması

Bir imin, R'RC=NR" genel formülüne sahiptir; burada R, R' ve R" hidrojen atomları, alkil grupları veya aril grupları olabilir. Eğer R" alkil veya aril grubu (hidrojen değil) ise, imin "Schiff bazı" olarak bilinir ve adını onları 1864'te keşfeden Hugo Schiff'ten alır. İminler, çeşitli biyolojik aktif N-heterosiklik bileşiklerin sentezinde ve endüstriyel sentetik işlemlerde yer alan önemli ara ürünlerdir. İminler, termodinamik kontrol altında belirli reaksiyon koşullarında aminler ve aldehitlerle geri dönüşümlü olarak reaksiyona girer, böylece başlangıçta oluşan kinetik olarak rekabetçi ara ürünler, zamanla termodinamik olarak stabil ürünlerle değiştirilir. Bu temel nedenden dolayı, dinamik bir kovalent imin bağının oluşumu

(dinamik kovalent bağ, reaktif substratların, reaktiflerin ve belirli reaksiyon koşullarının etkisini ifade eder), çeşitli uygulamalara sahip, yeni ortaya çıkan ve çok yönlü bir yöntemdir. İminlerin oluşumu, rotaksanlar, katenanlar vb. gibi egzotik moleküllerin ve genişletilmiş yapıların eldesinde yaygın olarak kullanılan, dinamik kovalent kimya olarak bilinen bir disiplinin temelini oluşturur. İminler, indirgeme, katılma, kondenzasyon ve siklokatılmalar dahil olmak üzere bir dizi reaksiyonda elektrofiller gibi davranabilir. İmin grubunun azot atomunda ortaklaşmamış elektron çiftinin bulunması, çok sayıda metal ile koordinasyonunu sağlar. Bu tür moleküller, homojen katalizde ligandlar olarak ilginç uygulamalar için kullanılırlar [110, 111].

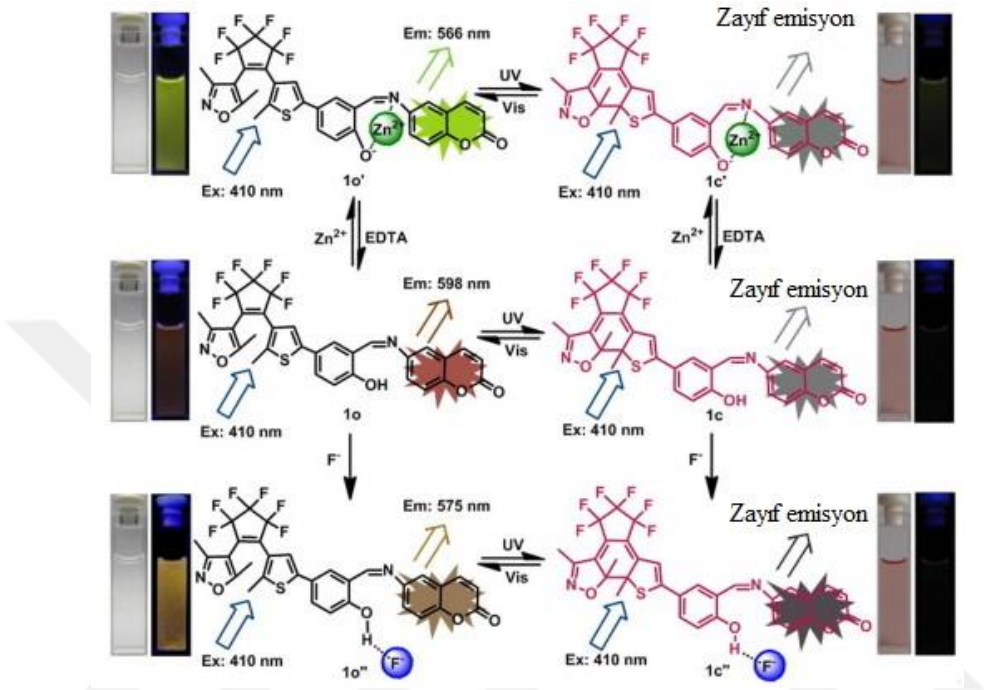
Günümüzde, metal iyonlarının algılanması için özel olarak tasarlanmış seçici floresan kemosensörlerin geliştirilmesinde en yaygın kullanılan stratejilerden biri, Schiff bazlarının ve kumarin türevlerinin sentezini içerir [112]. Schiff bazı ligandları, çeşitli metal iyonlarıyla koordine olabilen ve stabil kompleksler oluşturabilen C=N donör sistemine sahiptir. Ayrıca Schiff bazlarının hazırlanması kolay ve ucuzdur [113]. Florofor olarak kumarinler, yüksek floresans kuantum verimi, büyük Stokes kayması, mükemmel ışık stabilitesi ve düşük toksisite dahil olmak üzere birçok avantaj sunar. Biyolojik sistemlerde magnezyum iyonu, DNA sentezinde ve protein fosforilasyonunda kofaktör olarak önemli bir rol oynar. Ayrıca, insan vücudunda birçok kardiyovasküler ve nörolojik süreç için gereklidir. Anormal magnezyum konsantrasyonlarının diyabet, hipertansiyon, epilepsi ve Alzheimer gibi hastalıklarla ilişkisi vardır [114]. Bu nedenlerden dolayı basit ve etkili analitik tekniklerle magnezyumun hücre içi tespiti ve görüntülenmesi büyük ilgi görmektedir. Jaime ve ekibi, Mg^{2+}'nın seçici tespiti için 2-piridilhidrazon ve 7-hidroksikumarin parçalarını taşıyan yeni bir kemosensör (Bileşik 28) (Şekil 2.30) sentezlemiş ve karakterize etmiştir. Bu kemosensörün etanol-su çözeltisindeki 105 nmol L^{-1} kadar düşük Mg^{2+} konsantrasyonlarına karşı duyarlı olduğu tespit edilmiş ve ayrıntılı spektroskopik çalışmalar, Bileşik 28 ile Mg^{2+} arasındaki 1:1 kompleksin oluştuğunu ortaya çıkarmıştır [115].



Şekil 2.30 Bileşik 28'in Mg^{2+}'yı algılama mekanizması ve bağlanma modu

Metal katyonlarının ve anyonlarının floresan kemosensörleri; ekolojik, biyolojik ve klinik uygulamalarda önemli potansiyele sahip bir araştırma alanıdır [116]. Zn^{2+} nörotransmisyon, sinyal iletimi ve gen ekspresyonu gibi çeşitli biyolojik sistemlerde önemli roller oynar. Ancak bu iyonun kısa süreliğine de olsa yüksek düzeyde birikmesi hücresel süreçlerde dengesizliğe yol açarak Wilson hastalığı, prostat kanseri ve diyabet gibi birçok patolojik duruma neden olabilir. Ayrıca, Zn^{2+} özellikle su kirliliği başta olmak üzere çevre açısından da zararlı bir kirleticidir [117]. Florür, çevresel ve biyolojik sistemlerde önemli bir rol oynar. Osteoporoz tedavisinde, diş bakımında ve hatta kimyasal savaş ajanlarında önemli rolü nedeniyle birçok teknolojik gelişmede florür giderek daha popüler hale gelmektedir. Yüksek F^- seviyeleri iskelet florozisine, dişlerde beneklenmelere, tiroid, karaciğer ve diğer organ hasarlarına yol açabilir [118]. Bu nedenle Zn^{2+} ve F^- tespiti için etkili kemosensörlerin geliştirilmesi çok önemlidir. Kumarin türevleri, çeşitli floresan probları oluşturmak için ideal bir iskelet yapısına sahiptir çünkü büyük Stokes kayması, görünür uyarım ve emisyon dalga boyları gibi arzu edilen fotofiziksel özelliklere sahiptir. 2016 Yılında yapılan bir çalışmada kumarin ünitesine sahip yeni bir diariletilen türevi sentezlenmiş ve çok fonksiyonlu floresan değişim davranışları araştırılmıştır. Sentezlenen 1-(3,5-Dimetil-4-izoksazolil)-2-{2-metil-5-[4-hidroksil-3-(2-metilenaminokumarin)-fenil]-3-tienil}perflorosiklopenten bileşiği çıplak gözle gözlemlenebilen belirgin floresans renk değişimiyle Zn^{2+} ve F^-'nin seçici ve hassas tespitini sağlamıştır (Şekil 2.31). Ortama Zn^{2+} eklenmesi üzerine, donuk kırmızıdan yeşile bir floresans renk

değişiminin eşlik ettiği 1:1 metal/ligand kompleksinin oluşması nedeniyle diariletilen türevi bileşiğin emisyon piki 32 nm kadar maviye kaymış ve emisyon yoğunluğu 57 kat artmıştır. Ayrıca, ortama F^- eklenmesiyle diariletilen türevinin, floresans renginin donuk kırmızıdan sarıya değişimi F^-'ye karşı seçiciliğini de göstermiştir [119].



Şekil 2.31 Zn^{2+}/EDTA, F^- ve UV/vis ışığının varlığında 1-(3,5-dimetil-4-izoksazolil)-2-{2-metil-5-[4-hidroksil-3-(2-metilenaminokumarin)-fenil]-3-tienil}perflorosiklopenten bileşiğinin fotokromizm, renk ve floresans değişiklikleri

2.2 Click Kimyası

2.2.1 Click Kimyası ve Önemi

Doğadaki moleküller incelendiğinde, karbon-karbon bağları yerine karbon-heteroatom bağlarının genel olarak tercih edildiği görülmektedir; örneğin nükleik asitler, proteinler ve polisakkaritler, karbon-heteroatom bağları aracılığıyla bağlanan alt birimlerden meydana gelmiş polimerlerdir. Nispeten basit yapı taşlarından büyük oligomerler üretmeye yönelik bu strateji, doğanın kombinatoryal kimyayı olağanüstü modülerlik ve çeşitlilikle gerçekleştirme yolu olarak tanımlanabilir.

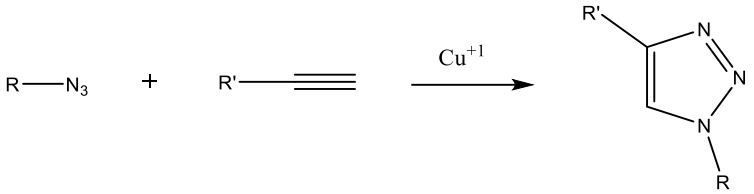
Click kimyası kavramının popülaritesi her geçen gün artmaktatır. Bu konuyla ilgili çok sayıda literatür (inceleme makaleleri de dahil) mevcuttur [120]. Bilim insanları sentez ve saflaştırma süreçlerinde her zaman oldukça farklı zorluklarla karşılaşmışlardır. Çok sayıda analoğun sentezi için yeni ve etkili stratejilerin arayışı, click kimyasının büyük ilgi görmesini sağlamıştır. İlk kez Sharpless ve Meldal tarafından tanıtıldığından bu yana click kimyası, organik kimya, biyokonjugasyon, ilaç keşfi, polimer ve malzeme bilimleri dahil olmak üzere çok çeşitli araştırma alanlarına uygulanmıştır [121, 122].

Click kimyası, küçük birimleri heteroatom bağlantıları (C-X-C) aracılığıyla bir araya getirerek maddeleri hızlı ve güvenilir bir şekilde üretmek için bir dizi güçlü, oldukça güvenilir ve seçici reaksiyonları tanımlar. Click kimyasında reaksiyon "modüler ve geniş kapsamlı olmalı, çeşitli başlangıç malzemeleriyle çok yüksek verimler vermeli, reaksiyonda oluşan yan ürünler kromatografik yöntemler gerektirmeden kolayca uzaklaştırılmalı ve stereospesifik olmalıdır" argumanlarına dayanmaktadır [20].

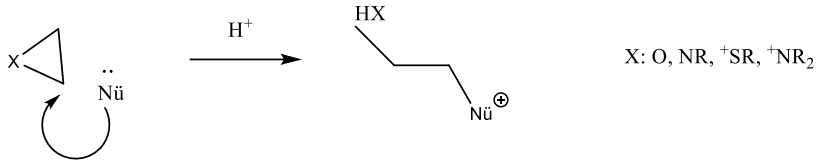
2.2.2 Click Reaksiyonlarının Sınıflandırılması

Click kimyasında karbon-heteroatom bağı oluşturma reaksiyonları, aşağıdaki kimyasal dönüşüm sınıfları da dahil olmak üzere dört grupta özetlenebilir:

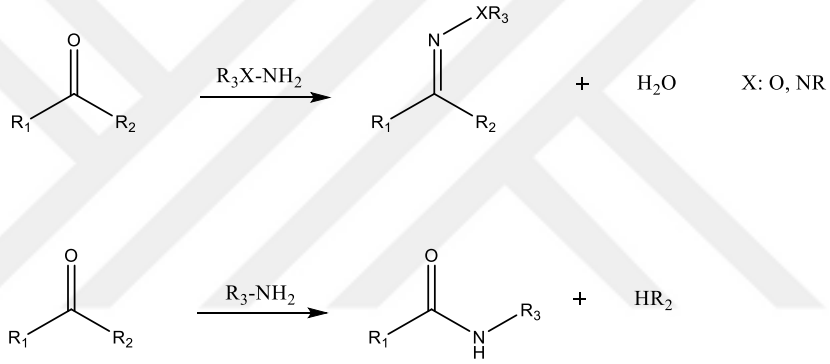
1. Doymamış türlerin siklokatılmaları, özellikle 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları;



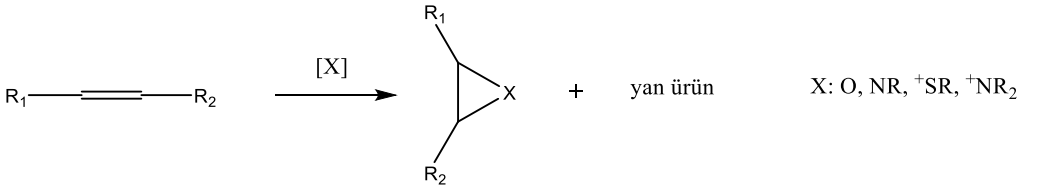
2. Nükleofilik sübstitüsyon kimyası, özellikle asepoksitler, aziridinler, aziridinyum iyonları ve episülfonyum iyonları gibi gergin heterosiklik elektrofillerin halka açılma reaksiyonları;

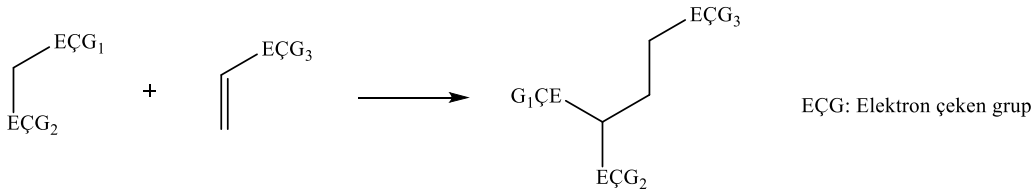


3. Üreler, tiyoüreler, aromatik heterosiklikler, oksimeterler, hidrazonlar ve amidlerin oluşumu gibi aldol olmayan tipte karbonil kimyası;



4. Karbon-karbon çoklu bağlarına katılmalar, özellikle epoksidasyon, dihidroksilasyon, azridinasyon ve sülfenil halojenür ilavesi gibi oksidatif durumlar ve aynı zamanda Nu-H reaktanlarının Michael katılmaları [123].





Click kimyasının kriterlerini karşılayan çok sayıda reaksiyon olsa da, Huisgen'in ‘alkin-azit 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu’ Click kimyasında en bilinen ve tercih edilen reaksiyondur. Bu, 1,3-dipolar siklokatılma, etkili bir sentetik yoldur ve çok fazla araştırmaya konu olmuştur. Huisgen reaksiyonu sonucunda 1,2,3-triazol bileşikleri elde edilir [22].

2.2.2.1 Bakır(I) Katalizli Azit-Uç Alkin Huisgen 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu

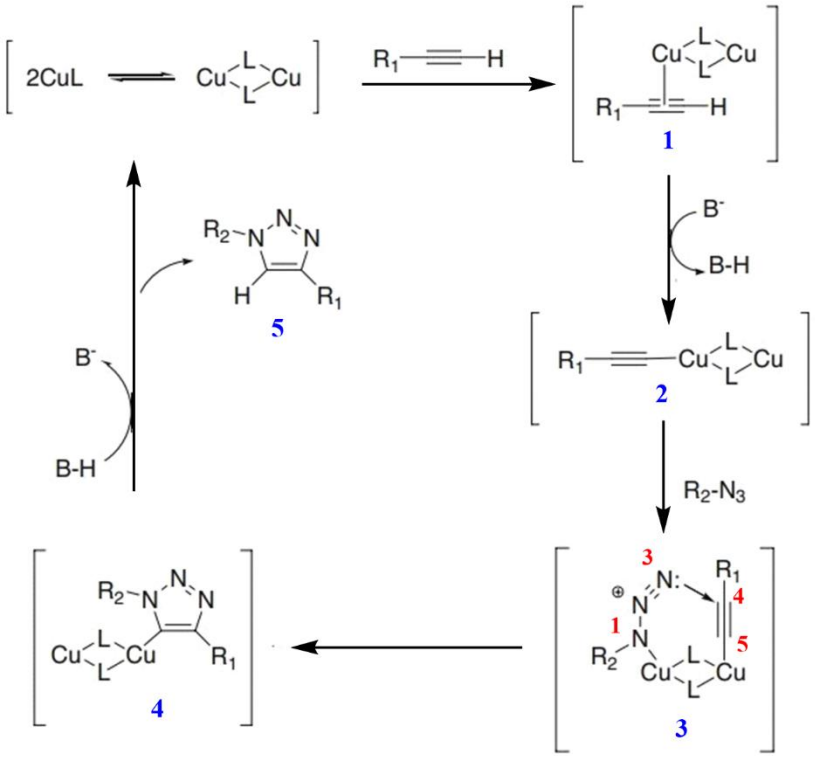
1,2,3-Triazolleri oluşturmak için azitlerin ve terminal alkinlerin Cu(I) katalizli Huisgen 1,3-dipolar siklokatılması, bir click reaksiyonunun model örneğidir. Bu model ne kadar subjektif olursa olsun, click kimyasının tüm kriterlerini mükemmel bir şekilde karşılar ve bu nedenle son derece güvenilir ve kullanımı kolaydır. Reaksiyon sonucunda yalnızca 1,4-sübstitüe ürünler oluşur, reaksiyon regioselektiftir. Tipik olarak sıcaklık artışı gerektirmez ancak geniş bir sıcaklık aralığında (0-160°C), çeşitli çözücülerde (su dahil) ve geniş bir pH değeri aralığında (5 ila 12) gerçekleştirilebilir. Bakır(I) katalizli azid-uç alkin Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu katalizlenmemiş versiyonuna göre 107 kat daha hızlı ilerler ve reaksiyon sonucunda oluşan ürünün saflaştırılması esas olarak ürünün filtrelenmesinden oluşur. Ayrıca, sterik faktörlerden etkilenmez. Çeşitli sübstitüe birincil, ikincil, üçüncül ve aromatik azidler bu dönüşüme kolaylıkla katılır. Asetilen bileşenindeki değişikliklere karşı toleransı da mükemmeldir. Bu özelliklerin tümü, click reaksiyonları arasında bu siklokatılma reaksiyonunu popüler kılmaktadır. Azidlerin ve uç alkinlerin eldelerinin oldukça kolay olması ve standart koşullarda son derece kararlı olmaları popülariteyi artıran iki ek nedendir. Her iki bileşen de oksijeni, suyu, ortak organik sentez koşullarını, biyolojik molekülleri, çok çeşitli çözücüleri, pH'ları ve canlı sistemlerin reaksiyon koşullarını (indirgeyici ortam, hidroliz vb.) tolere edebilir. Alifatik azidlerin ayrışması termodinamik olarak tercih edilse de yukarıda belirtilen koşullarda kararlı olmalarını sağlayan kinetik bir bariyer mevcuttur.

Genel olarak siklokatılma reaksiyonları uyumlu bir mekanizma yoluyla ilerler. Bununla birlikte, Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu üzerinde gerçekleştirilen deneysel kinetik veriler ve moleküler modelleme sonuçları, adım adım bir reaksiyon yolunu tercih ettiğini göstermektedir. Katalizlenmiş uyumlu

Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu için aktivasyon bariyerinin aslında katalize edilmemiş uyumlu reaksiyondan daha büyük olduğu hesaplanmıştır (yoğunluk fonksiyonel teorisi hesaplamaları kullanılarak belirli bir reaksiyonda 27,8 kcal/mol'e karşı 26 kcal/mol) [124, 125].

2.2.2.2 Bakır(I) Katalizli Huisgen 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonunun Mekanizması

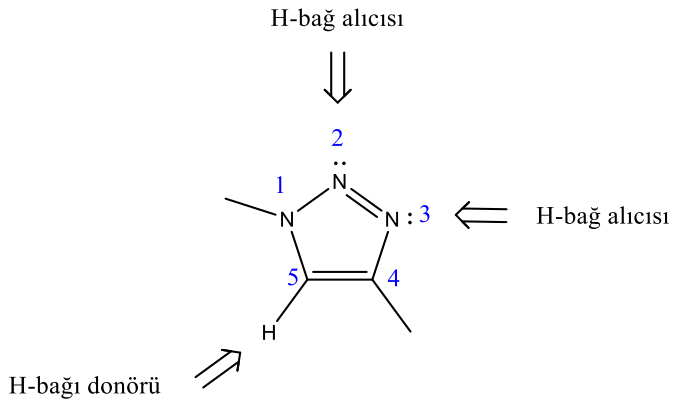
Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyon mekanizması incelendiğinde (Şekil 2.32) deneysel kanıtlara ve Cu(I)'in kendisini terminal alkinlere kolaylıkla ekleyebildiği gerçeğine dayanarak [Sonogashira eşleşmesi], reaksiyonun ilk adımının bir Cu(I) dimerinin alkinle π kompleksleşmesini içerdiği öngörülmektedir (**1** ara ürünü oluşur). Daha sonra, bir Cu-asetilid (**2**) oluşturmak üzere terminal hidrojenin uzaklaştırılması meydana gelir. Cu(I)'in π kompleksi, uç alkinin pKa'sını 9,8 pH birimi kadar düşürür, bu da sulu bir solvent içinde bir baz eklenmeden deprotonlanmanın meydana gelmesine izin verir (Asetonitril gibi bazik olmayan bir çözücü kullanılacaksa, 2,6-lutidin veya *N*,*N'*-diizopropiletilamin (DIPEA) gibi bir bazın eklenmesi gerekir). Bir sonraki adımda, N(1), Cu-asetilid kompleksindeki ikinci Cu'nun ligandlarından biri olur ve **3**'ü oluşturur. Bu da nükleofilik saldırı için azidi "aktive eder". Yakınlık ve elektronik faktörler nedeniyle, N(3) artık alkinin C(4)'üne kolayca saldırabilir ve **4** oluşur, **4** ise son bir protonasyonla, farklı substratlarla ikinci bir katalitik döngüye girmek üzere Cu(I) katalizörünü serbest bırakır ve 1,2,3-triazol ürünü **5** elde edilir [126].



Şekil 2.32 Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu için önerilen mekanizma. (Ligandlar "L" ile gösterilmiştir.)

2.3 1,2,3-Triazol Bileşikleri

1,2,3-Triazol kısımları bir çok olumlu fizikokimyasal özelliklere sahip bağlayıcılardır. 1,2,3-Triazol çekirdeği, fenil halkası gibi aromatik halkalarla π- π etkileşimi oluşturabilir ve buna ek olarak 1,2,3-triazol halkası da büyük bir dipol momente sahiptir. İki azot atomu, N-2 ve N-3, hidrojen bağı donörleriyle hidrojen bağları oluşturabilir veya metal iyonlarıyla koordine olabilir (Şekil 2.33). Ayrıca, amidler veya benzenoidler ve ilgili aromatik halkalardan farklı olarak 1,2,3-triazoller, fizyolojik koşullar altında çok stabildir [127].



Şekil 2.33 1,2,3-Triazol bileşiği

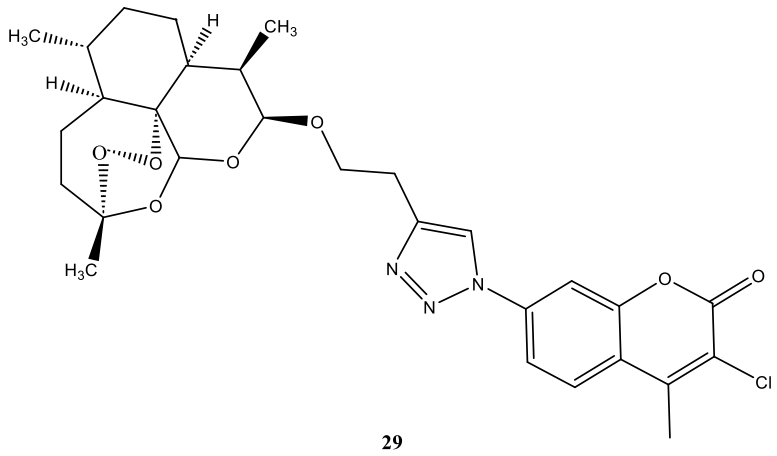
2.3.1 1,2,3-Triazollerin Fizikokimyasal Özellikleri

1,2,3-Triazoller doymamış bileşikler olup, hem bazik hem de asidik özellik sergilerler. Zayıf bazik özellik gösterdiklerinden 1,2,3-triazol halkası fizyolojik pH'ta protonlanmamaktadır. Ayrıca, güçlü bir dipol momente, aromatik bir karaktere ve iyi hidrojen bağı oluşturma yeteneğine sahiptirler. Hem metabolik hem de kimyasal bozunmalara karşı oldukça stabildirler; yüksek sıcaklıklarda bile ciddi hidrolitik, oksitleyici ve indirgeyici koşullara karşı dayanıklıdırlar. Bu avantajlar 1,2,3-triazol parçasını uygun bir bağlayıcı yapmamaktadır [22].

2.3.2 1,2,3-Triazollerin İlaç Keşfi Alanındaki Uygulamaları

Sentetik 1,2,3-triazoller antikanser, antifungal ve antibakteriyel, antitüberküloz ve antivirüs gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterir. 1,2,3-Triazol halkası biyoizoster ve bağlayıcı olarak potansiyel kullanımları ile tıbbi kimyagerler için ilgi odaklarıdır [22].

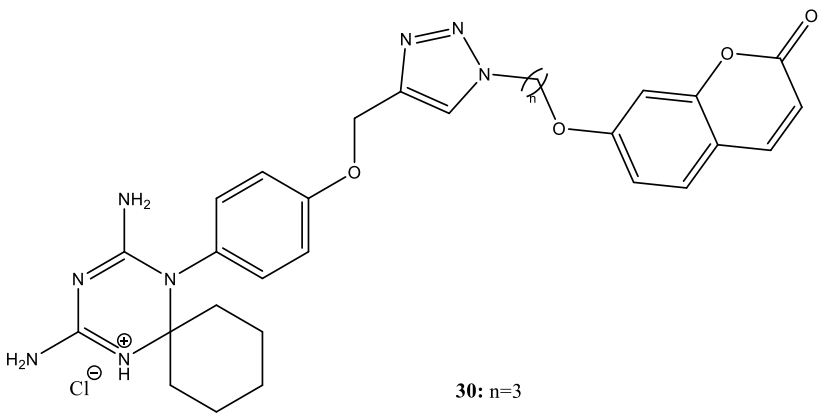
Yu ve çalışma arkadaşları, bir dizi 1,2,3-triazol-dihidroartemisinin-kumarin hibritini sentezlemiş ve iki tip kanser hücresindeki antikanser potansiyellerini araştırmışlardır. Bu hibritler, özellikle hipoksik koşullar altında HT-29 ve MDA-MB-231 hücre hatlarına karşı orta düzeyde sitotoksisite sergilemiştir. Bileşik 29'un (Şekil 2.34), HT-29 üzerinde MDA-MB-231 hücresinden daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu hibrit, HT-29 hücrelerini G0/G1 fazında durdurmuş, tümör hücrelerinin göçünü inhibe etmiş ve mitokondriyal membran kapasitesinde büyük bir azalmaya neden olarak HT-29 hücrelerinin apoptozuna yol açmıştır [128].



29

Şekil 2.34 Bileşik 29'un yapısı

Triazoller anti-tüberküloz özellikleri açısından nadiren değerlendirilmiştir. 2018 Yılında yapılan bir çalışmada çeşitli heterosiklik yapılara konjuge edilen 1,2,3-triazollerin potansiyel anti-tüberküloz özellikler gösterdiği bildirilmiştir. 1,3,5-Triazaspiro[5.5]undeka-2,4-dien ve kumarin kısmını içeren 1,2,3-triazoller, anti-mikobakteriyel aktivite ve mikobakteriyel dihidrofolat redüktaz (Mtb DHFR) inhibisyonu açısından test edilmiştir. Bunlar arasında 30 ve 31 bileşikleri (Şekil 2.35), *Mycobacterium bovis* BCG üzerinde sentezlenen diğer analoglara kıyasla güçlü anti-mikobakteriyel etki (MIC_{50}: 0,01–0,2μM) sergilemişlerdir. Her iki bileşik de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı 0,01 ve 0,025 μM MIC_{50} değerleriyle anti-tüberküloz aktivite göstermiştir. Bu iki numunenin sitotoksisitesi HepG2 hücre hattında incelenirken, düşük hemolitik aktivite kırmızı kan hücreleri (100 μM'ye kadar) kullanılarak doğrulanmıştır. Daha ileri çalışmalarda, Bileşik 31'in Mtb DHFR'ye, insan DHFR'sinden daha yüksek bağlanma afinitesi sergilediği tespit edilmiştir [129].

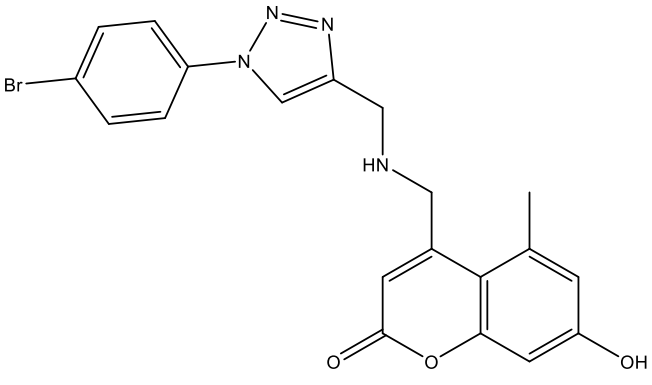


30: n=3

31: n=4

Şekil 2.35 Bileşik 30 ve Bileşik 31'in yapıları

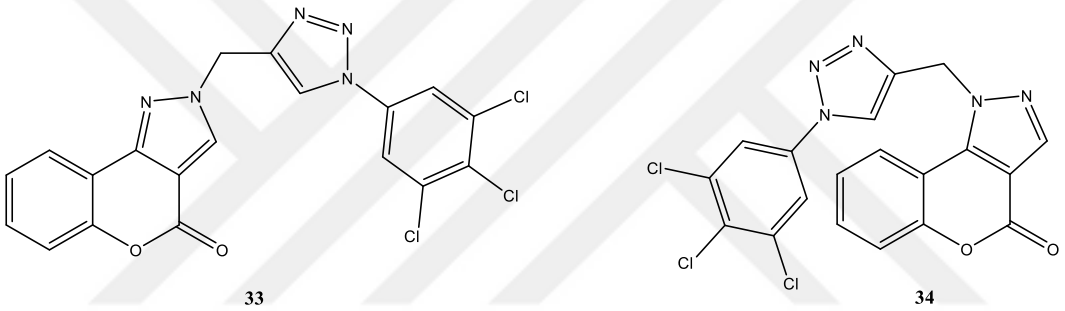
Boddu ve ekip arkadaşları, 7-pozisyonunda HO- ve fenil-sülfonat sübstitüenti taşıyan 1,2,3-triazol-kumarin hibritleri sentezlemiş ve bu bileşikler anti-inflamatuar özelliklerini, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış U937 hücre hattında tümör nekroz faktörü (TNF)-α gibi proinflamatuar sitokinlerin analizine odaklanarak incelemişlerdir. Bileşik 32 (Şekil 2.36), TNF-α'yı 10 μM'da (%62) güçlü bir şekilde bastırmıştır ve LPS ile uyarılan U937 hücrelerindeki IC_{50} değeri 8,01 μM çıkmıştır. Ayrıca, Bileşik 32, RAW 264.7 hücrelerinde TNFSF11'in neden olduğu osteoklastogenez üzerindeki inhibitör aktivitesi açısından değerlendirilmiştir. Etki mekanizması çalışmaları, Bileşik 32'nin, NF-kB yolunu baskılayarak TNFSF11'in indüklediği osteoklastogenezin doza bağlı inhibisyonunu gerçekleştirdiğini göstermiştir [130].



32

Şekil 2.36 Hibrit türev 32'nin yapısı

Bir dizi 1,2,3-triazol içeren kumarino-pirazol bileşiği sentezlenmiş ve AChE, anti-tirozinaz, anti-5–5-LOX ve antikanser potansiyelleri açısından değerlendirilmiştir. 1,4-Disübstitüe triazol regioizomerleri Bileşik 33 ve Bileşik 34 (Şekil 2.37), tüm hedef biyoanalizlerde tatmin edici aktiviteler göstermiştir. Anti-BChE aktivite sonuçları, tri-klor bağlı Bileşik 33 (29,0 μM) ve Bileşik 34'ün (18,0 μM), sentezlenen diğer siklo ürünlerden daha aktif olduğunu gösterirken, anti-5-LOX aktivite testi de 33 ve 34 bileşikleri için, sırasıyla 24,0 ve 21,0 μM IC_{50} değerleriyle güçlü aktivite sergilemiştir. Bu iki siklo ürünün anti-tirozinaz aktivite analizlerinin ise, sırasıyla %58 ve %72 olduğu, yani diğer numunelere göre daha az aktif olduğu tespit edilmiştir. Ancak, Bileşik 34 (IC_{50}=6,0 μM), değerlendirilen tüm 1,2,3-triazol bağlı kumarinpirazol konjugatları arasında HCT-116 hücrelerine karşı en yüksek sitotoksisiteyi göstermiştir [131].



Şekil 2.37 Bileşik 33 ve Bileşik 34'ün yapıları

3
DENEYSEL ÇALIŞMA VE BULGULAR

3.1 Materyal ve Yöntem

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Madde Adı	**Firma Adı**	**Katalog No**
Aseton	Sigma-Aldrich	179124
(1*S*, 2*S*)-2-Amino-1-fenil-1,3-propandiol	Sigma-Aldrich	186546
(*S*)-(-)-2-Amino-3-fenil-1-propanol	Sigma-Aldrich	190438
Bakır(I) iyodür	Sigma-Aldrich	03140
Bakır(II) sülfat pentahidrat	Sigma-Aldrich	203165
Benzoik asit	Sigma-Aldrich	242381
1,4-Dibromobütan	Sigma-Aldrich	803275
1,6-Dibromohekzan	Sigma-Aldrich	802921
Dietil eter	Merck	100930
1-(2,3-Diklorofenil)piperazin	Sigma-Aldrich	679135
Diklorometan	Merck	06050
N,*N*-Dimetilformamid	Sigma-Aldrich	227056
Etanol	Merck	00983
Etil asetat	Merck	100864
Etil asetoasetat	Sigma-Aldrich	537349
Etil benzoilasetat	Sigma-Aldrich	W242306
Etil 2-oksosiklohekzankarboksilat	Sigma-Aldrich	E20004
Etil 4,4,4-trifloroasetotasetat	Sigma-Aldrich	E50205
L-Fenilalanin metil ester	Sigma-Aldrich	P17202
Fenil asetilen	Sigma-Aldrich	117706
1-Fenilpiperazin	Sigma-Aldrich	P30004
Furan-2-il-piperazin-1-il-metanon	Sigma-Aldrich	R267716

Tablo 3.2 Kullanılan kimyasal maddeler (devamı)

Glasiyal asetik asit	Merck	100063
Hekzametilentetramin	Merck	818712
n-Hekzan	Merck	104368
Hidroklorik asit	Merck	100317
1-(2-Klorofenil)piperazin hidroklorür	Sigma-Aldrich	C67605
d-Kloroform ($CDCl_3$)	Merck	03296
Magnezyum sülfat	Merck	106067
Metanol	Merck	105012
d-Metanol (CD_3OD)	Merck	422878
Petrol eteri	Merck	101769
1-(2-Pirimidil)piperazin	Sigma-Aldrich	421235
Potasyum karbonat	Sigma-Aldrich	590681
Rezorsinol	Sigma-Aldrich	398047
Silikajel 60 (70-230 mesh)	Merck	107734
Silikajel 60 F254 TLC Tabaka	Merck	5554
Sodyum askorbat	Merck	134032
Sodyum azid	Sigma-Aldrich	769320
tert-Bütanol	Merck	822264
Tetrahidrofuran	Merck	108110
Trietilamin	Merck	121448
Trifloroasetik asit	Sigma-Aldrich	T6508
L-Triptofan metilester hidroklorür	Sigma-Aldrich	364517
L-Tirozin etil ester hidroklorür	Sigma-Aldrich	T4879

3.1.2 Kullanılan Cihaz ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemi sırasında çözücülerin geri kazanılmasında "Heidolph" marka "Laborota 4000" model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumu (^{1}H NMR ve ^{13}C NMR), Yıldız Teknik Üniversitesi Nükleer Magnetik Rezonans Laboratuvarında 'Bruker AVANCE 3 500 MHz NMR' cihazı, Gebze Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü Nükleer Magnetik Rezonans Laboratuvarında 'Varian UNITY INOVA 500 MHz NMR' cihazı, İTÜ NMR laboratuvarı 'Agilent VNMRS 500 MHz NMR Spektrometresi' ve Bezm-i Alem Üniversitesi İlaç Uygulama ve Araştırma merkezinde 'Bruker Avance NEO NMR Spectrometer 500 MHz' cihazı ile $CDCl_3$ ve CD_3OD çözücüleri içerisinde TMS standartına karşı alındı.

Infrared spektrumları (FTIR) ATR başlığı ile "Thermo Scientific NICOLET IS10" cihazıyla, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı'nda alındı.

Ultrasonik titreşimler ile gerçekleşen reaksiyonlar için "İntersonik" marka ultrasonik banyo kullanıldı.

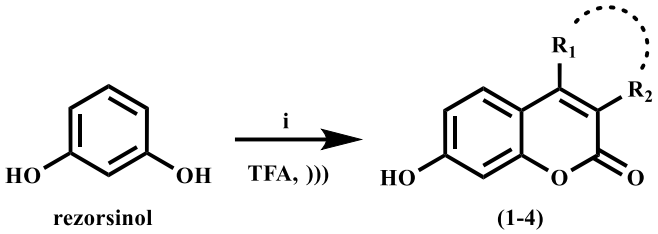
Kolon kromatografisinde Merck Silikajel 60 (70-230 mesh), ince tabaka kromotografisinde fluoresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ve UVP 254/366 nm lambası kullanıldı.

LC-MS (QTOF) spektrumları Yıldız Teknik Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Agilent G6530B cihazı ile ölçüldü.

Sıvı kromatografisi ve kütle spektrometrisi (LC-MS) spektrumları, İstanbul Medipol Üniversitesi İlaç Keşif ve Geliştirme Laboratuvarı'nda Shimadzu LC-MS 2040C cihazı ile ölçüldü.

3.2 Kumarin İskeletlerinin Sentezi

Bileşik (**1-4**) sentezi için genel prosedür:

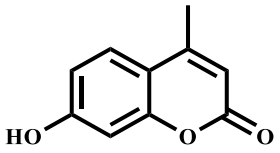


rezorsinol (1-4)

1 i: etil asetoasetat R_1: CH_3 , R_2: H
2 i: etil 2-oksosiklohekzakarboksilat R_1, R_2: $-CH_2-(CH_2)_4-CH_2-$
3 i: etil benzoilasetat R_1: Ph , R_2: H
4 i: etil 4,4,4-trifloroasetotasetat R_1: CF_3 , R_2: H

C-8 ve C-7 substitue yeni kumarin türevlerinin sentezlerinde başlangıç maddesi olarak kullanılacak kumarin iskeletleri olan Bileşik (**1-4**)'ün sentezi, oda sıcaklığında ultrasonik dalga etkileşimiyle trifloroasetik asit içerisinde rezorsinol (1.0 mmol) ve farklı β-ketoesterlerle (1.0 mmol) [132], Pechmann kondenzasyonuyla gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucu elde edilen ham ürünler kristalizasyon tekniğiyle saflaştırıldı.

3.2.1 7-Hidroksi-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, $C_{10}H_8O_3$)



(1)

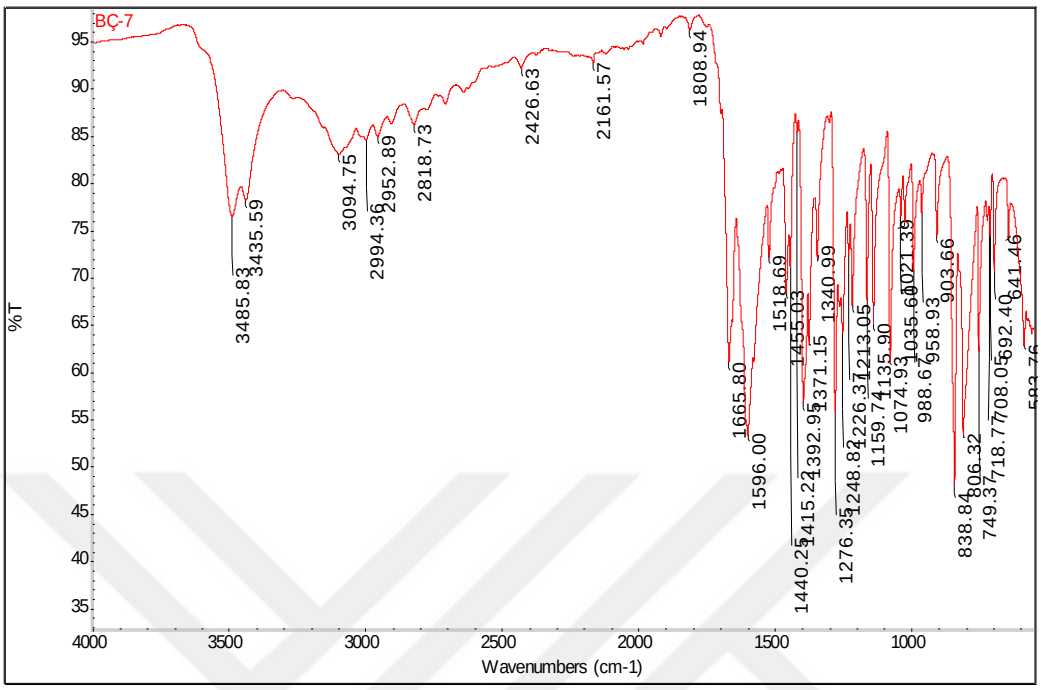
Bileşik **1**, rezorsinol ve etil asetoasetat başlangıç maddeleri ile genel prosedür kullanılarak sentezlendi. TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 5 saatte sonlandırıldı ve elde edilen ham ürün metanolden kristallendirildi.

Beyaz katı, %98, e.n. 187-188 ^oC, R_f: 0.48 (15:1 diklorometan/metanol), (e.n. 188-190 ^oC, [133]).

3.2.1.1 Bileşik 1'in Spektral Verileri

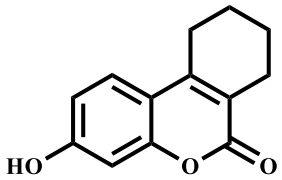
FTIR (ATR): ν = 3435 (OH gerilimi), 3094 (aromatik, CH gerilimi), 2994, 2952 ve 2818 (alifatik, CH gerilimleri), 1665 (C=O gerilimi), 1596 (aromatik C=C

gerilimi), 1455 ve 1392 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1276 (C-O gerilimi) cm^{-1}.



Şekil 3.1 Bileşik 1'in FTIR spektrumu

3.2.2 3-Hidroksi-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, $C_{13}H_{12}O_3$)



(2)

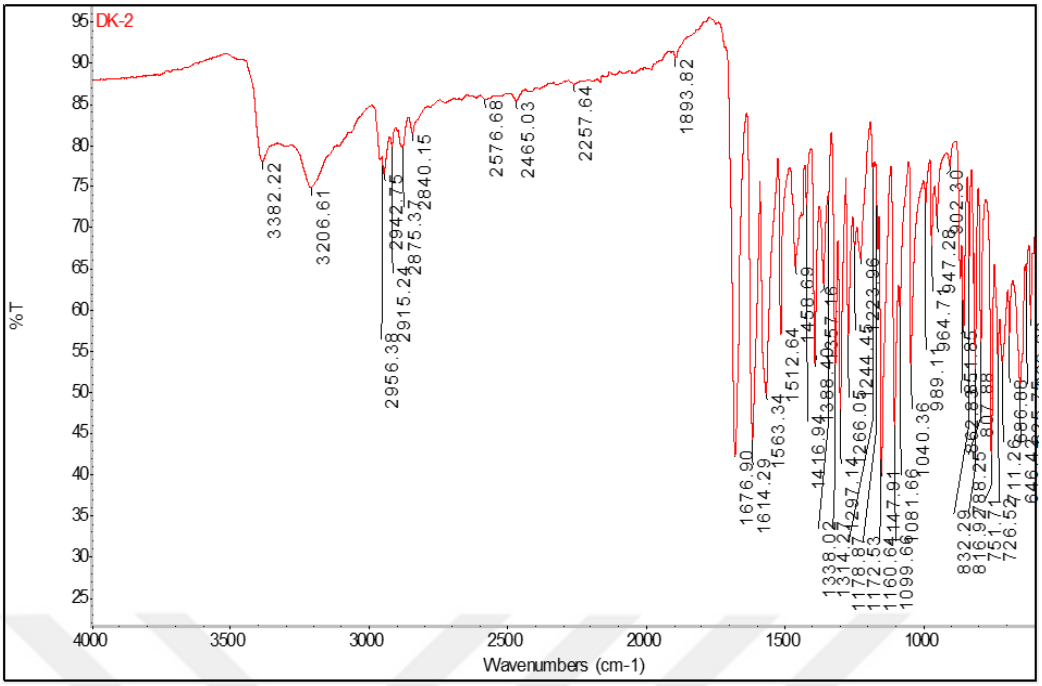
Bileşik **2**, rezorsinol ve etil 2-oksosiklohekzan karboksilat başlangıç maddeleri ile genel prosedür kullanılarak sentezlendi. TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 6 saatte sonlandırıldı ve elde edilen ham ürün metanolden kristallendirildi.

Beyaz katı, %95, e.n. 203-204ºC, R_f: 0.63 (10:1 diklorometan/metanol), (e.n. 200-202 ºC, [133]).

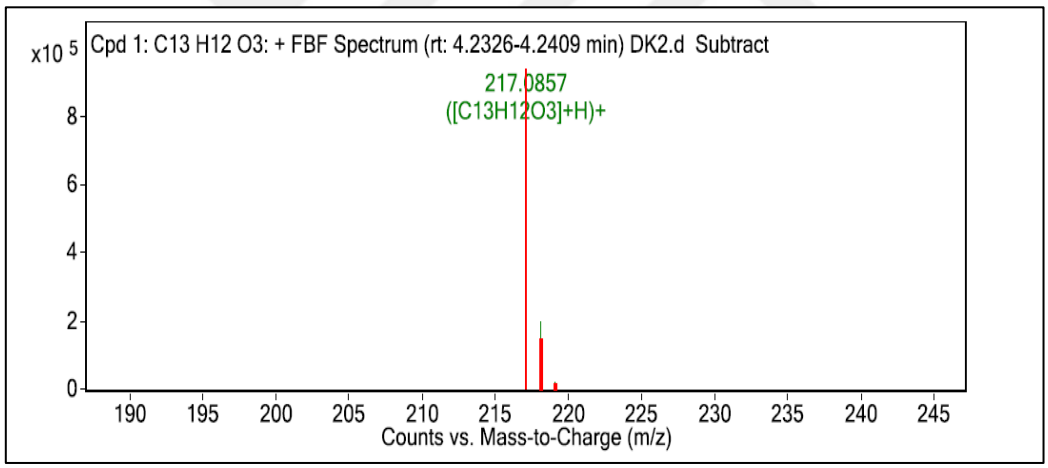
3.2.2.1 Bileşik 2'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3206 (OH gerilimi), 2956, 2915 ve 2875 (alifatik, CH gerilimleri), 1676 (C=O gerilimi), 1614 ve 1563 (aromatik C=C gerilimleri), 1450 ve 1388 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1160 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{13}H_{12}O_3$ için hesaplanan 217.0865, bulunan 217.0857.

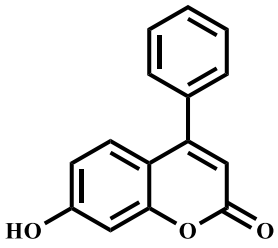


Şekil 3.2 Bileşik 2'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.3 Bileşik 2'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu

3.2.3 7-Hidroksi-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, $C_{15}H_{10}O_3$)



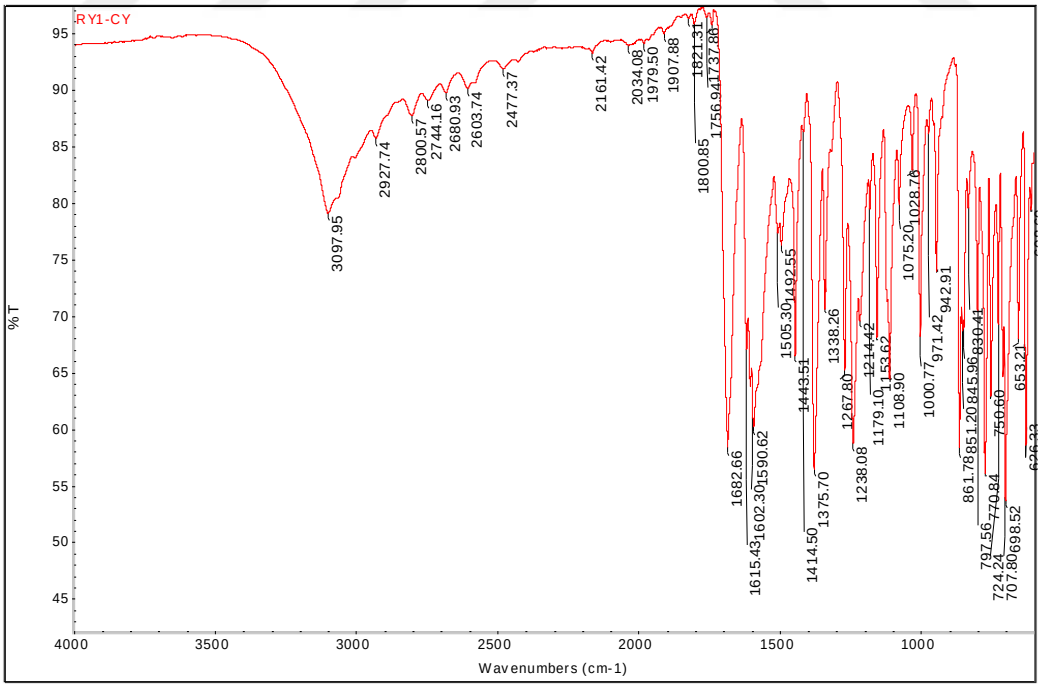
(3)

Bileşik **3**, rezorsinol ve etilbenzoil asetat başlangıç maddeleri ile genel prosedür kullanılarak sentezlendi. TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 5 saatte sonlandırıldı ve elde edilen ham ürün metanolden kristallendirildi.

Beyaz katı, %92, e.n. 247-248ºC, R_f: 0.47 (20:1 diklorometan/metanol), (e.n. 242-244 ºC, [133]).

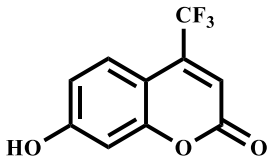
3.2.3.1 Bileşik 3'ün Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3097 (aromatik, CH gerilimi), 1682 (C=O gerilimi), 1590 (aromatik C=C gerilimi), 1153 (C-O gerilimi), 845 ve 770 (C-H eğilimleri) cm^{-1}.



Şekil 3.4 Bileşik 3'ün FTIR Spektrumu

3.2.4 7-Hidroksi-4-(triflorometil)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, $C_{10}H_5F_3O_3$)



(4)

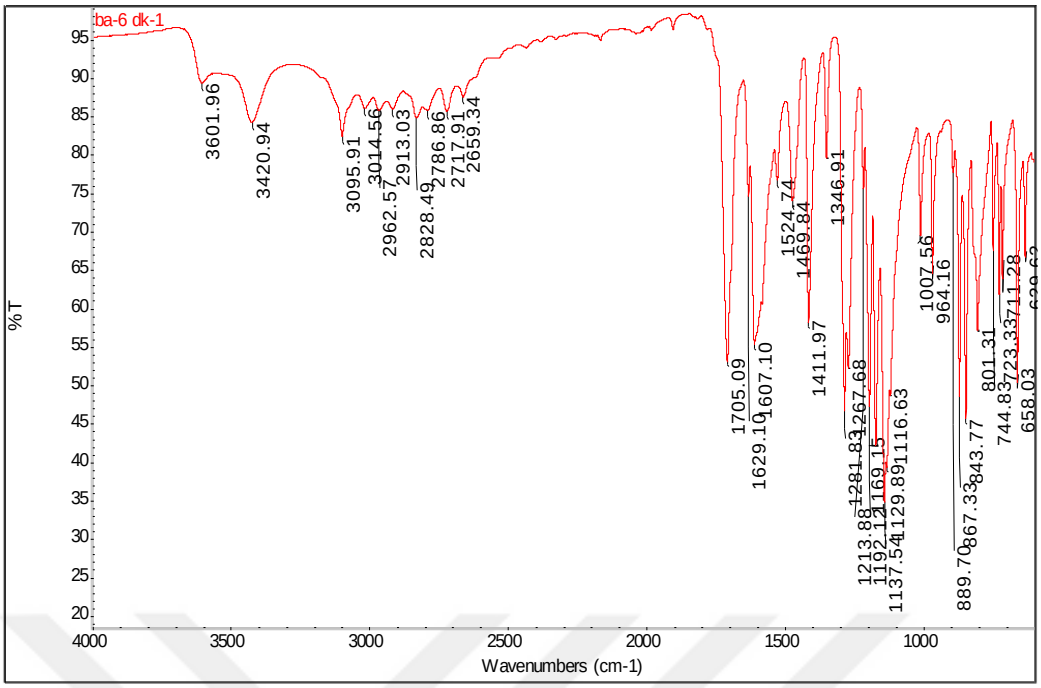
Bileşik **4**, rezorsinol ve etil 4,4,4-trifloroasetotasetat başlangıç maddeleri ile genel prosedür kullanılarak sentezlendi. TLC kontrolleri sonucu reaksiyon 5 saatte sonlandırıldı ve elde edilen ham ürünü saflaştırmak için reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi, parçalanmış buza dökülerek karıştırıldı. Katı ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı ve etanolden tekrar kristallendirildi.

Pembe katı, %83, e.n. 184-185^{o}C, R_f: 0.8 (1:1 etil asetat/*n*-hekzan), (e.n. 183-184 ^{o}C, [133]).

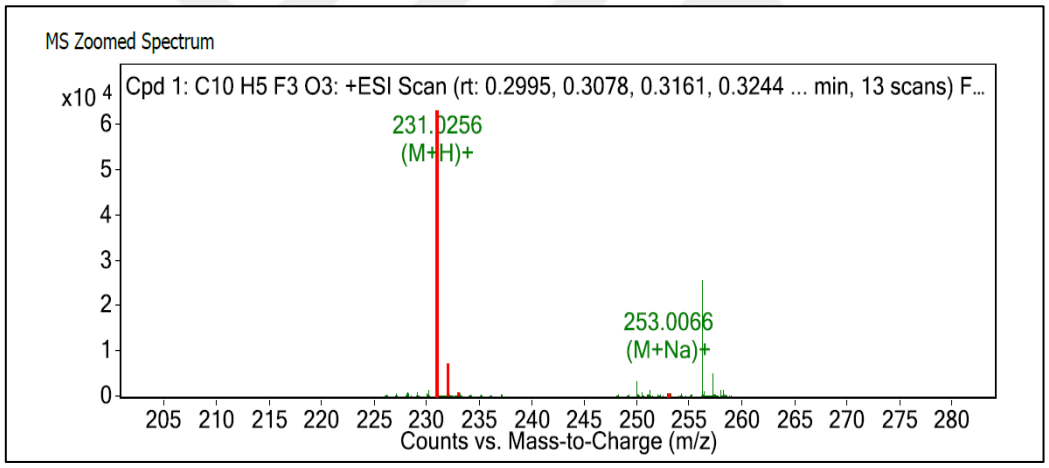
3.2.4.1 Bileşik 4'ün Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3420 (OH gerilimi), 3095 (aromatik, CH gerilimi), 2962, 2913 ve 2828 (alifatik, CH gerilimleri), 1705 (C=O gerilimi), 1607 ve 1524 (aromatik C=C gerilimleri), 1411 ve 1346 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1281 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{10}H_5F_3O_3$ için hesaplanan 231.0269, bulunan 231.0256.



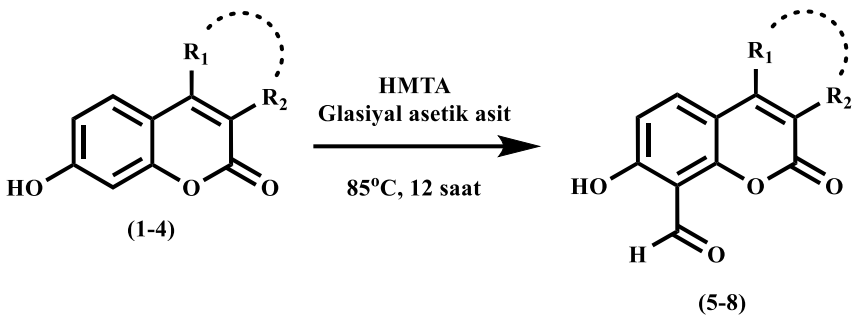
Şekil 3.5 Bileşik 4'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.6 Bileşik 4'ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu

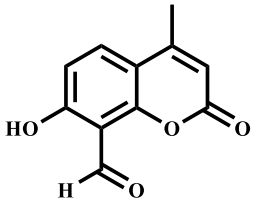
3.3 Kumarin İskeletlerinin C-8 pozisyonundan Formillendirilmesi

Bileşik (**5-8**) sentezi için genel prosedür:



Bileşik **(5-8)** serisinin sentezleri için; kumarin iskeletleri olan **(1-4)** bileşikleri (0.03 mmol) hekzametilentetramin (0.07 mmol) varlığında, glasial asetik asit (50 ml) içerisinde 85ºC' de bir gece boyunca ısıtıldı [134, 135]. Daha sonra karışıma, %20'lik HCl (75 ml) çözeltisi eklenerek 45 dk daha ısıtıldı. Çözelti, 20-25°C' ye soğutulup eter ile ekstrakte edildi. Eter uçuruldu. Elde edilen ürünler saflaştırma işlemine tabii tutulmadan kumarin temelli imin bileşiklerinin sentezinde kullanıldı.

3.3.1 7-Hidroksi-4-metil-2-okso-2*H*-kromen-8-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, $C_{11}H_8O_4$)



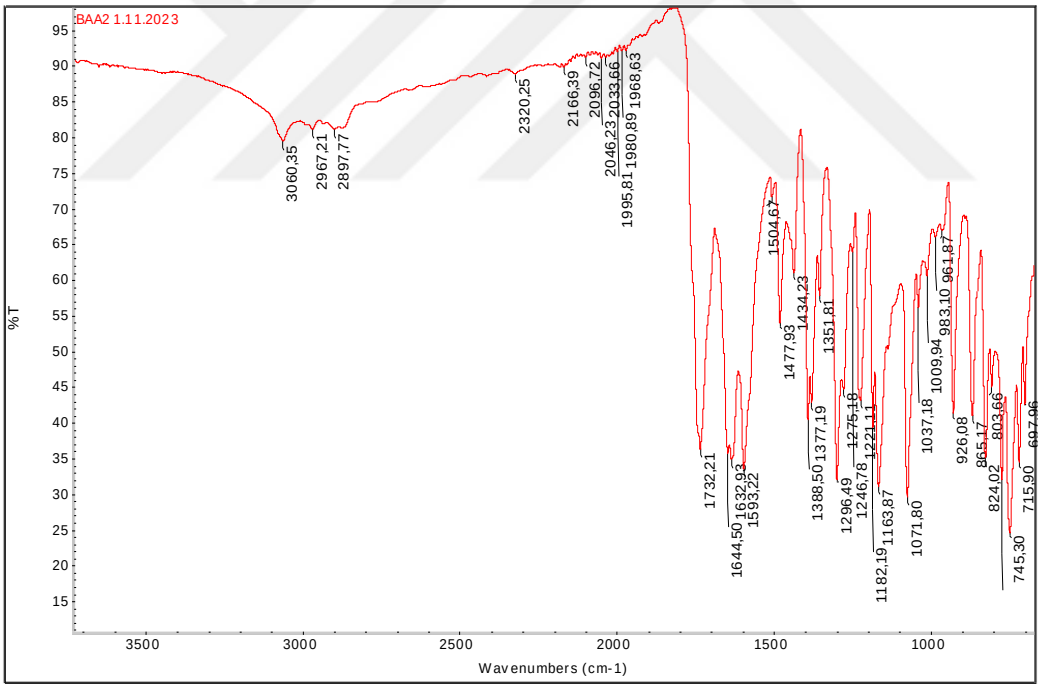
(5)

Bileşik **5**, genel prosedüre göre sentezlendi.

Krem renkli viskoz yağ, %32, R_f: 0.61 (2:3 etil asetat/*n*-hekzan) [134].

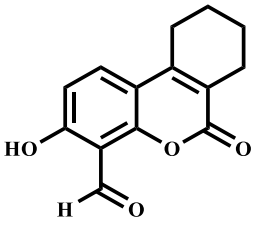
3.3.1.1 Bileşik 5'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3060 (aromatik, CH gerilimi), 2967 ve 2897 (alifatik, CH gerilimleri), 1732 ve 1645 (C=O gerilimleri), 1593 (aromatik C=C gerilimi), 1477 ve 1389 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1246 (C-O gerilimi) cm^{-1}.



Şekil 3.7 Bileşik 5'in FTIR spektrumu

3.3.2 3-Hidroksi-6-okso-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-4-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, $C_{14}H_{12}O_4$)



(6)

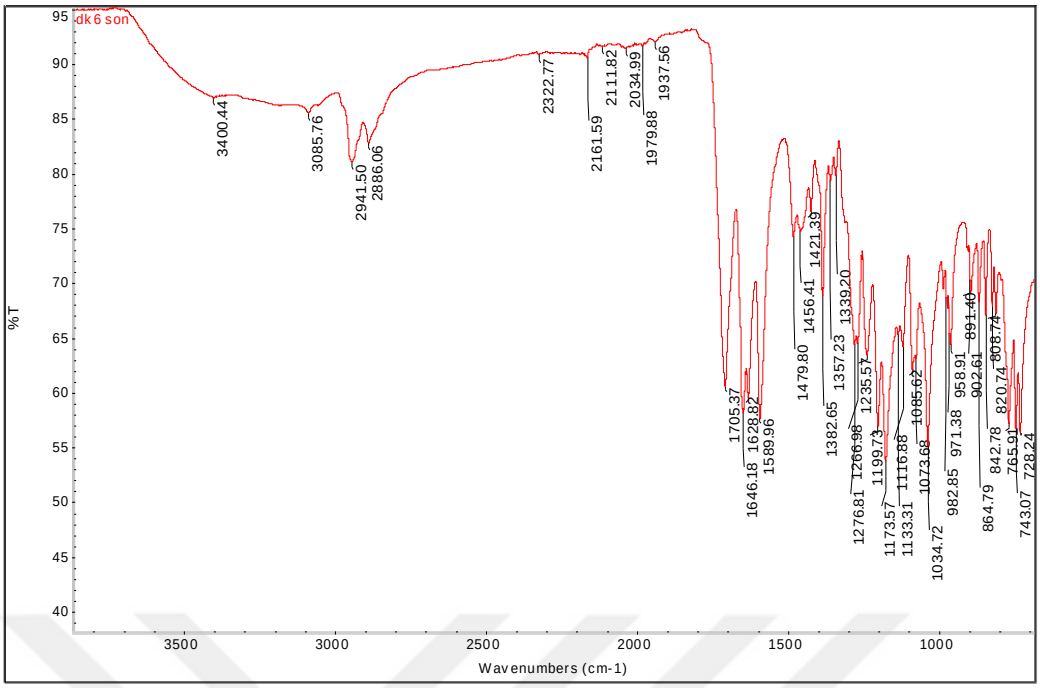
Bileşik **6**, genel prosedüre göre sentezlendi.

Sarı katı, %53, e.n. 137-138°C, R_f: 0.24 (10:1 diklorometan/metanol) [136].

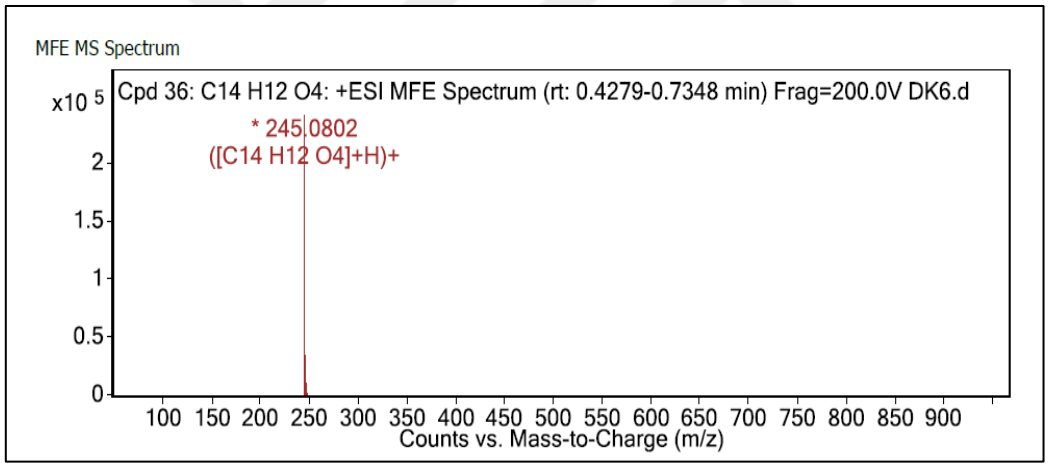
3.3.2.1 Bileşik 6'nın Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3400 (OH gerilimi), 3085 (aromatik, CH gerilimi), 2941 ve 2886 (alifatik, CH gerilimleri), 1705 ve 1646 (C=O gerilimleri), 1628 ve 1589 (aromatik C=C gerilimi), 1479 ve 1382 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1073 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{14}H_{12}O_4$ için hesaplanan 245.0814, bulunan 245.0802.

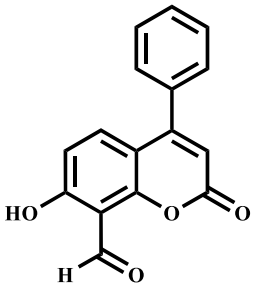


Şekil 3.8 Bileşik 6'nın FTIR Spektrumu



Şekil 3.9 Bileşik 6'nın LC-MS (Q-TOF) spektrumu

3.3.3 7-Hidroksi-2-okso-4-fenil-2*H*-kromen-8-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, $C_{16}H_{10}O_4$)



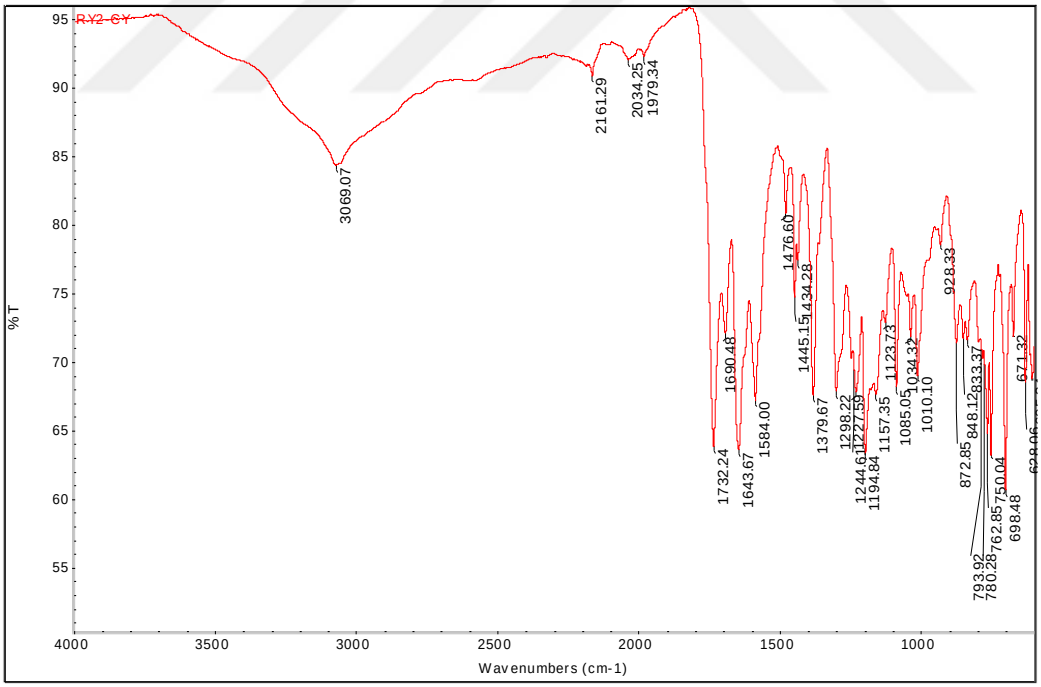
(7)

Bileşik **7**, genel prosedüre göre sentezlendi.

Sarı viskoz yağ, %48, R_f: 0.91 (10:1 diklorometan/metanol) [137].

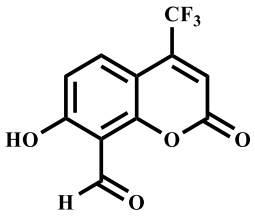
3.3.3.1 Bileşik 7'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3069 (aromatik, CH gerilimi), 1732 ve 1690 (C=O gerilimleri), 1584 (aromatik C=C gerilimi), 1476, 1445 ve 1379 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1085 (C-O gerilimi) cm^{-1}.



Şekil 3.10 Bileşik 7'nin FTIR Spektrumu

3.3.4 7-Hidroksi-2-okso-4-(triflorometil)-2*H*-kromen-8-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 8, $C_{11}H_5F_3O_4$)



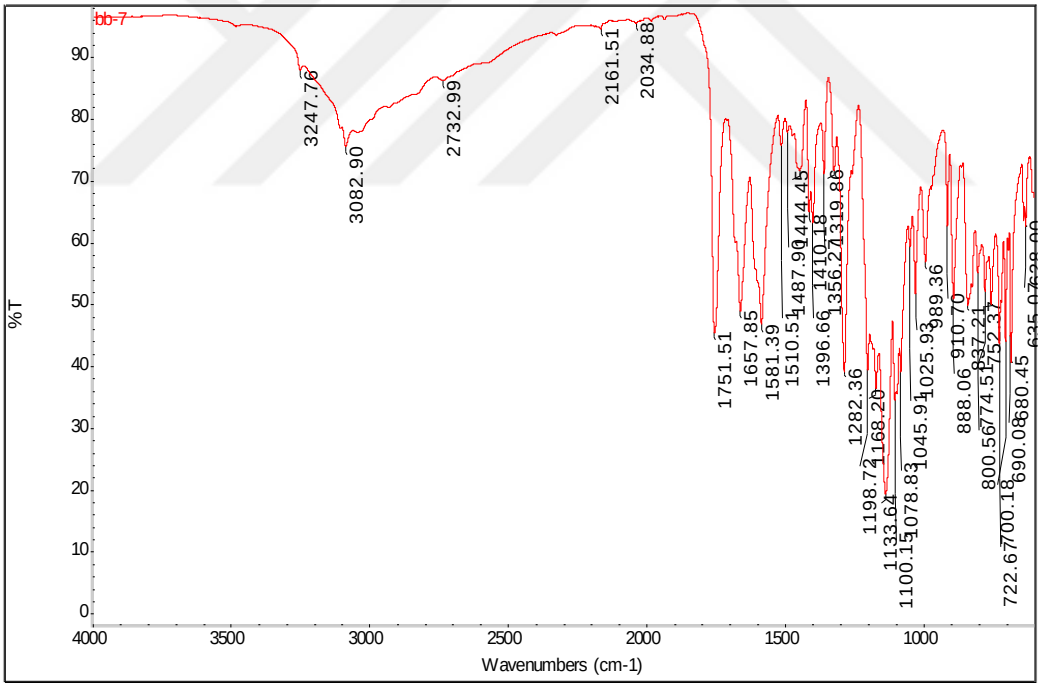
(8)

Bileşik **8**, genel prosedüre göre sentezlendi.

Pembe katı, %48, e.n. 122-123°C, R_f: 0.86 (5:1 etil asetat/*n*-hekzan) [138].

3.3.4.1 Bileşik 8'in Spektral Verileri

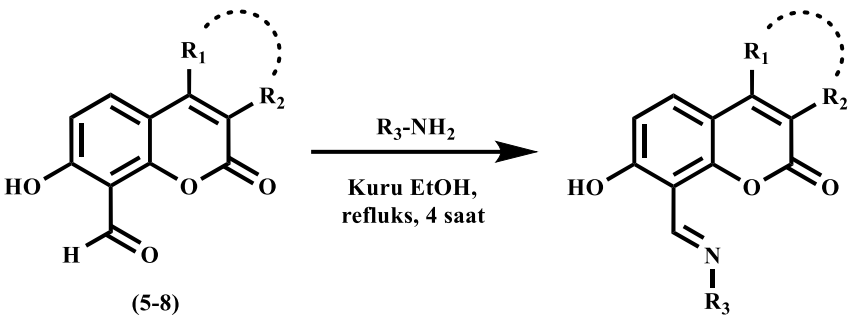
FTIR (ATR): ν = 3247 (OH gerilimi), 3082 (aromatik, CH gerilimi), 1751 ve 1657 (C=O gerilimleri), 1581 ve 1510 (aromatik C=C gerilimleri), 1487 ve 1396 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1282 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

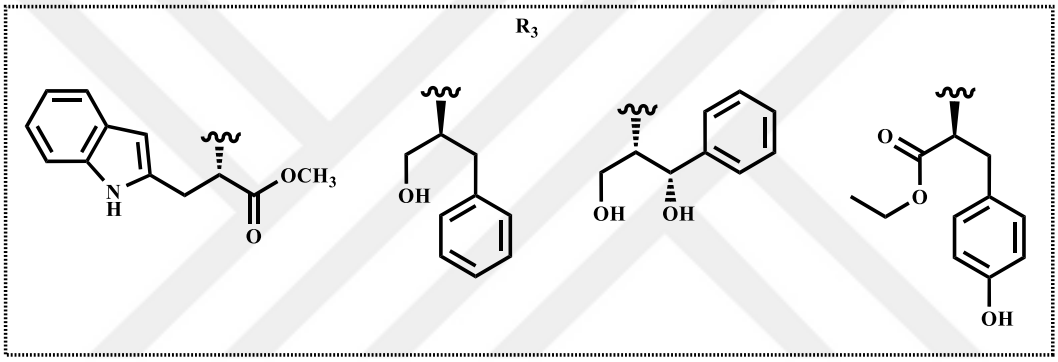


Şekil 3.11 Bileşik 8'in FTIR spektrumu

3.4 Kumarin Temelli İmin Bileşiklerinin Sentezi

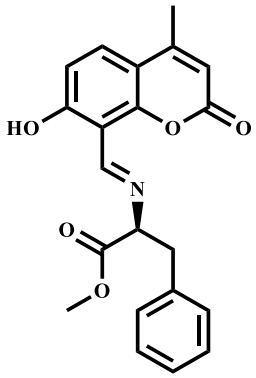
Bileşik (**9-16**) sentezi için genel prosedür:





Bileşik **(5-8)**'in (1.0 mmol), çeşitli kiral amino alkol ve amino asit esterleri (1.0 mmol) (Amino asit ester bileşikleri HCl tuzu olması halinde trietilamin (0.5 mL) ile oda sıcaklığında bir saat karıştırılarak serbest hale getirildikten sonra reaksiyona tabii tutuldu) ile azot atmosferinde kuru EtOH içerisinde 78 ºC' de kondenzasyon reaksiyonları sonucu literatürde yer almayan bir seri kumarin-imin türevinin sentezi gerçekleştirildi. Reaksiyonların ilerleyişi ince tabaka kromotografisi ile takip edildi. Etanol uçurulduktan sonra, ham ürünler uygun çözücü sistemlerinden kolon kromotografisi ile saflaştırıldı.

3.4.1 (*S*)-Metil 2-(((7-hidroksi-4-metil-2-okso-2*H*-kromen-8-il)metilen)amino)-3-fenilpropanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, $C_{21}H_{19}NO_5$)



(9)

Bileşik **9,** Bileşik **5** ve *L*-fenilalanin metil ester maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. TLC kontrolleri sonucu reaksiyonun 2 saatte tamamlandığı belirlendi. Ham ürün 2:3 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden flash kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %68, R_f: 0.5 (2:3 etil asetat/*n*-hekzan).

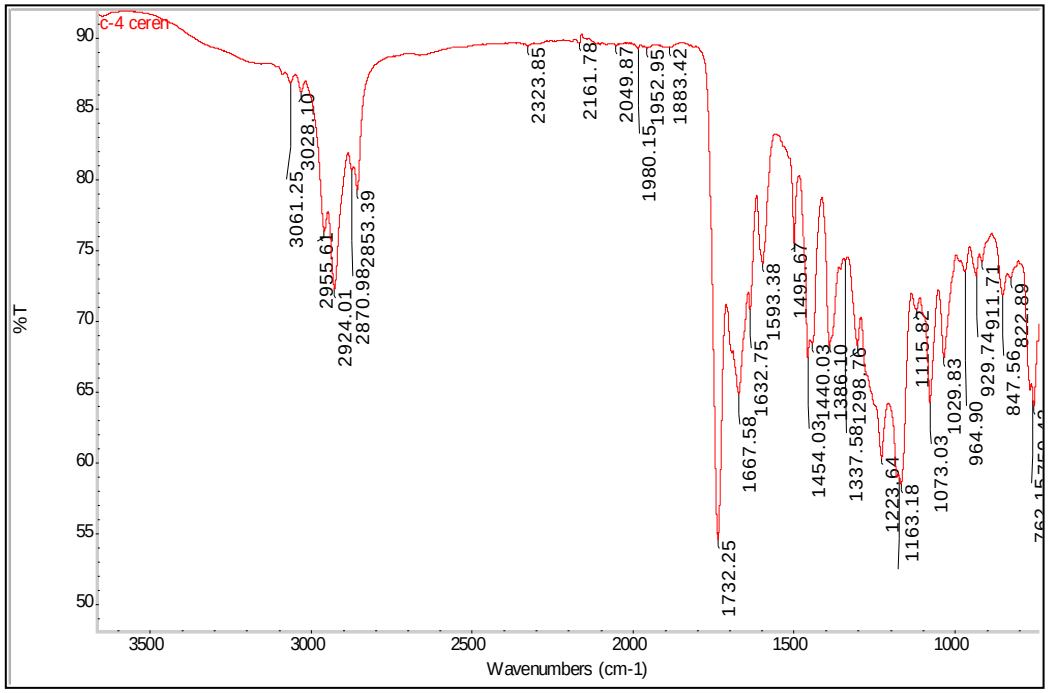
3.4.1.1 Bileşik 9'un Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3317 (OH gerilimi), 3086, 3061 ve 3028 (aromatik, CH gerilimleri), 2955 ve 2924 (alifatik, CH gerilimleri), 1732 ve 1667 (C=O gerilimleri), 1632 (C=N gerilimi), 1593 (aromatik C=C gerilimi), 1495, 1454 ve 1387 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1163 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

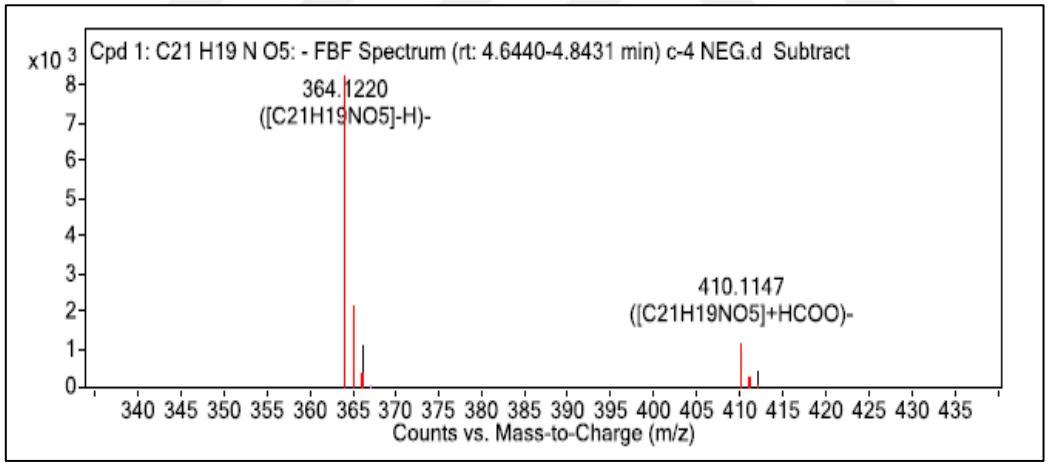
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M-H]^-$, $C_{21}H_{19}NO_5$ için hesaplanan 364.1190, bulunan 364.1220.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 2.37 (s, 3H, CH_3), 3.15-3.19 (m, 1H, CH_2Ph), 3.36-3.41 (m, 1H, CH_2Ph), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.27-4.31 (m, 1H, CH), 6.07 (s, 1H, =CH), 6.85 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, ArH), 7.15-7.21 (m, 3H, ArH), 7.25-7.28 (m, 2H, ArH), 7.51 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, ArH), 8.74 (s, 1H, CH=N) ppm.

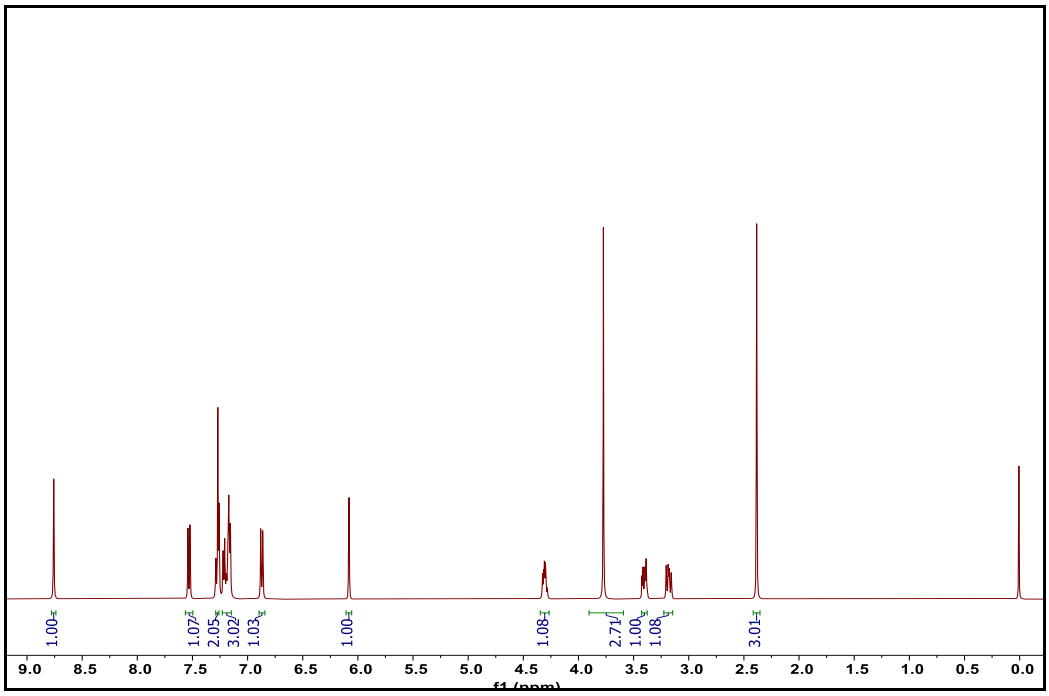
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.9 (CH_3), 40.0 (CH_2Ph), 61.7 (OCH_3), 72.0 (CH), 105.9 (C-3), 110.6 (C_{aro}), 110.7 ($C_{aro}H$), 115.1 ($C_{aro}H$), 127.1 ($C_{aro}H$), 128.6 ($C_{aro}H$), 129.1 ($C_{aro}H$), 129.4 (C_{aro}), 136.1 (C_{aro}), 153.2 (C-4), 154.2 (C_{aro}), 160.2 (C_{aro}), 161.4 (C=N), 167.0 (C=O), 170.6 (C=O) ppm.



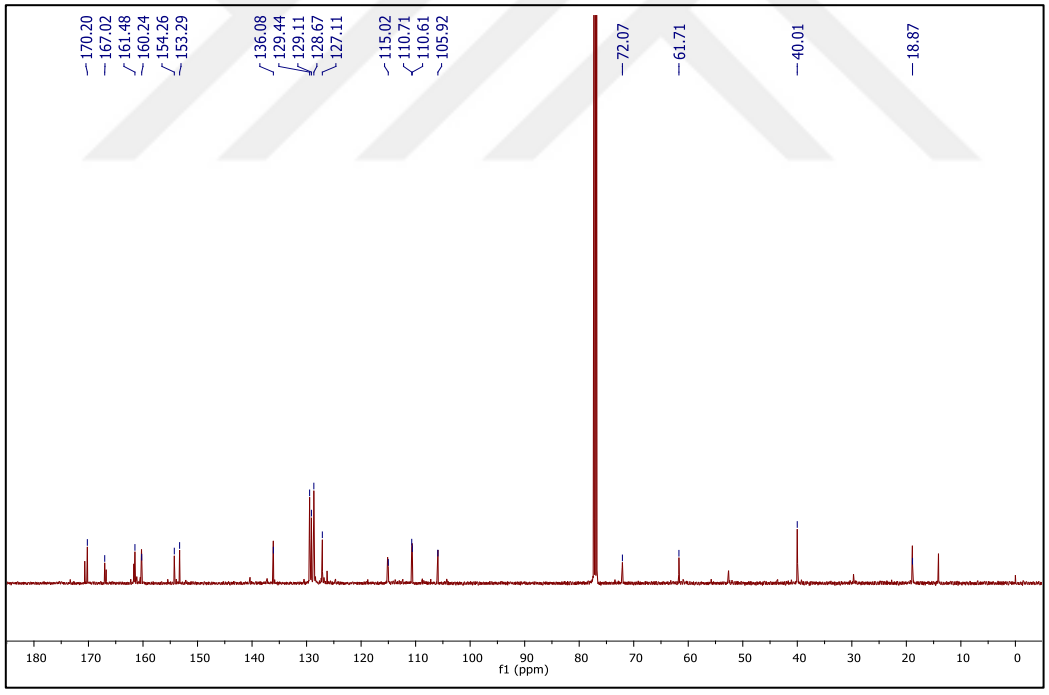
Şekil 3.12 Bileşik 9'un FTIR spektrumu



Şekil 3.13 Bileşik 9'un LC-MS (Q-TOF) Spektrumu

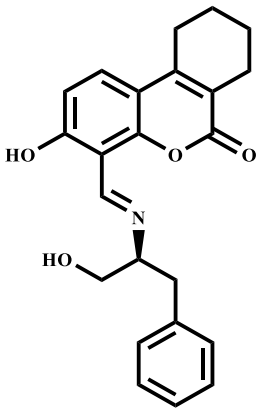


Şekil 3.14 Bileşik 9'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.15 Bileşik 9'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.4.2 (*S*)-3-Hidroksi-4-(((1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)imino)metil)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, $C_{23}H_{23}NO_4$)



(10)

Bileşik **10,** Bileşik **6** ve (*S*)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. TLC kontrolleri sonucu reaksiyonun 4 saatte tamamlandığı belirlendi. Ham ürün 2:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden flash kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı katı, %64, e.n. 164-165°C, R_f: 0.53 (2:1 etil asetat/*n*-hekzan).

3.4.2.1 Bileşik 10'un Spektral Verileri

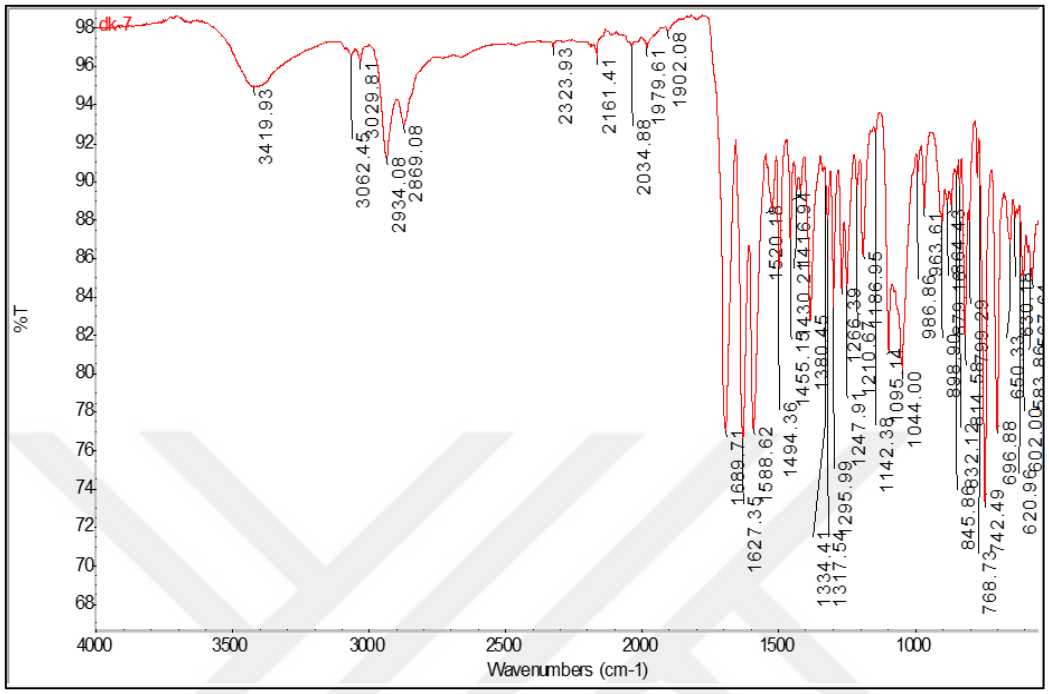
FTIR (ATR): ν = 3419 (OH gerilimi), 3062 ve 3029 (aromatik, CH gerilimleri), 2934 ve 2869 (alifatik, CH gerilimleri), 1689 (C=O gerilimi), 1627 (C=N gerilimi), 1588 (aromatik C=C gerilimi), 1494 ve 1380 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1247 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{23}H_{23}NO_4$ için hesaplanan 378.1705, bulunan 378.1703.

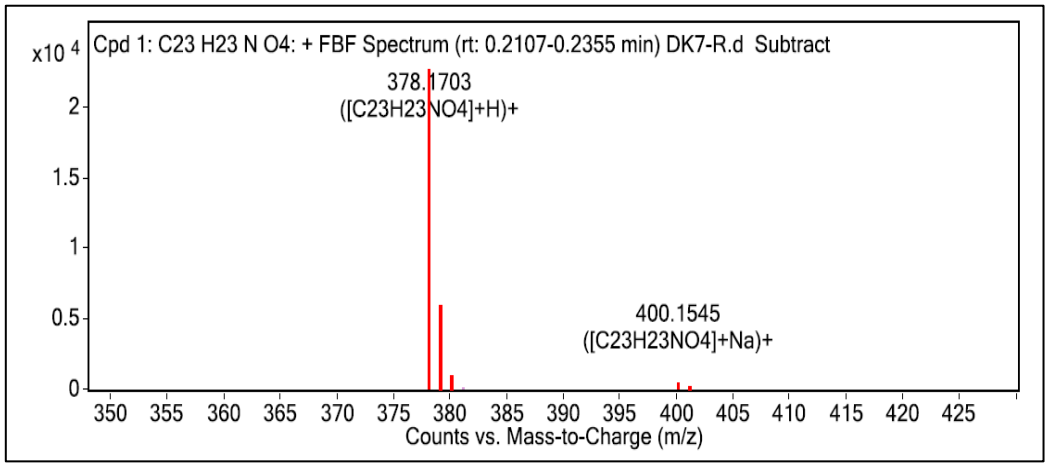
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.71-1.81 (m, 4H, CH_2), 2.37-2.44 (m, 2H, CH_2), 2.53-2.58 (m, 2H, CH_2), 2.92 (dd, *J*=14.0 Hz, 8.5 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.03 (dd, *J*=14.0 Hz, 5.0 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.72-3.77 (m, 1H, CH), 3.85 (dd, *J*=12.0 Hz, 8.0 Hz, 1H, CH_2OH), 3.94 (dd, *J*=12.0 Hz, 3.0 Hz, 1H, CH_2OH), 6.55 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, aromatik), 7.16-7.20 (m, 4H, aromatik), 7.25 (m, 1H, aromatik), 7.28 (bd, *J*=2.5 Hz, 1H, aromatik), 8.49 (s, 1H, CH=N) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.26 (CH_2), 21.51 (CH_2), 23.55 (CH_2), 25.25 (CH_2), 38.48 (CH_2Ph), 64.94 (CH_2OH), 70.26 (CH), 104.11 (C_{aro}), 107.87 (C_{aro}),

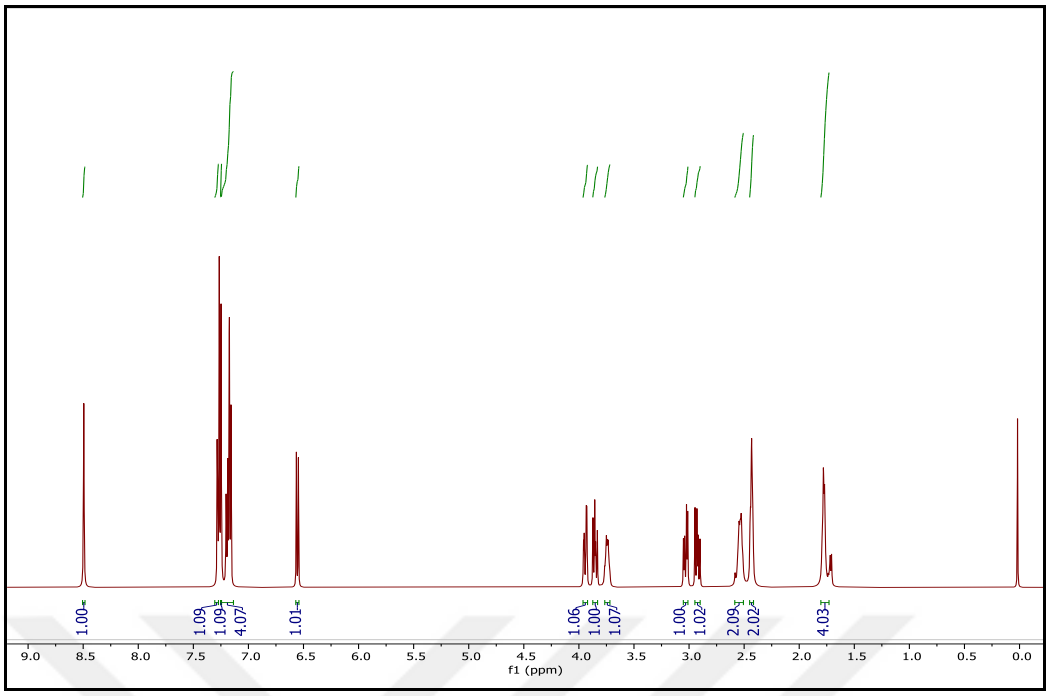
117.40 ($C_{aro}H$), 117.45 (C_{aro}), 126.88 ($C_{aro}H$), 128.72 (2x$C_{aro}H$), 128.96 ($C_{aro}H$), 129.27 (2x$C_{aro}H$), 136.66 (2xC_{aro}), 148.34 (2xC_{aro}), 152.61 (C=N), 161.28 (C=O) ppm.



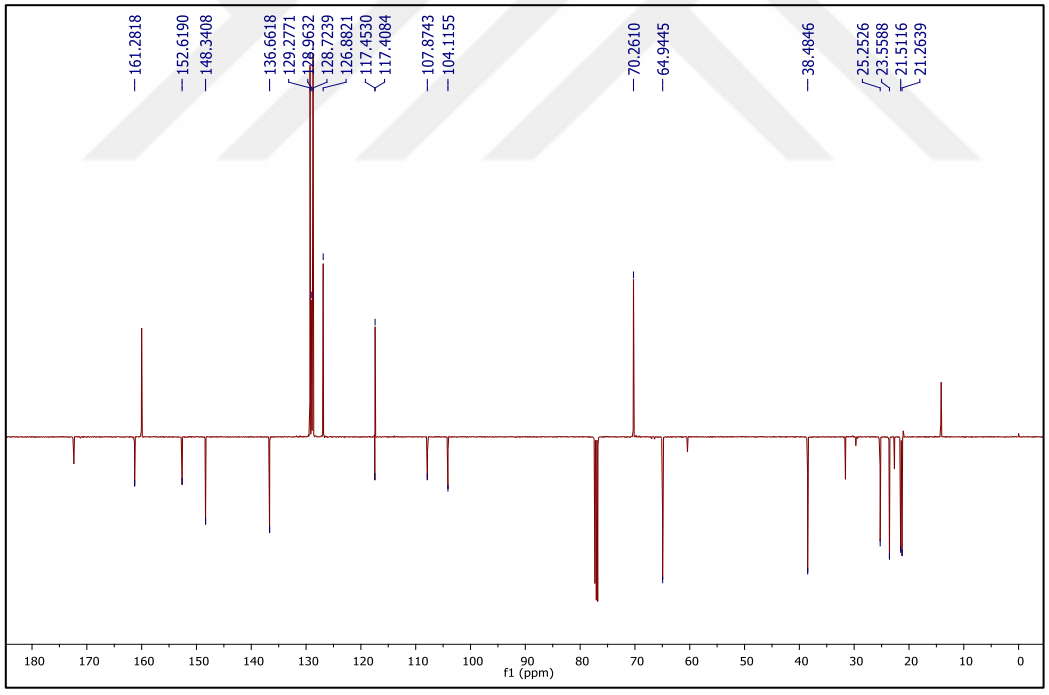
Şekil 3.16 Bileşik 10'un FTIR spektrumu



Şekil 3.17 Bileşik 10'un LC-MS (Q-TOF) spektrumu

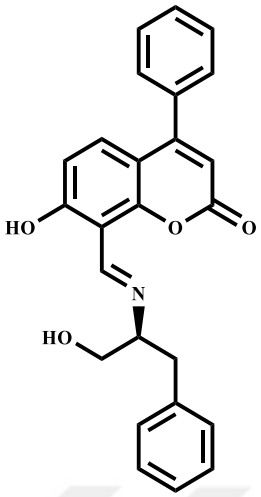


Şekil 3.18 Bileşik 10'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.19 Bileşik 10'un ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.4.3 (*S*)-7-Hidroksi-8-(((1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)imino)metil)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 11, $C_{25}H_{21}NO_4$)



(11)

Bileşik **11,** Bileşik **7** ve (*S*)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. TLC kontrolleri sonucu reaksiyonun 4 saatte tamamlandığı belirlendi. Ham ürün 2:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %85, R_f: 0.32 (2:1 etil asetat/*n*-hekzan).

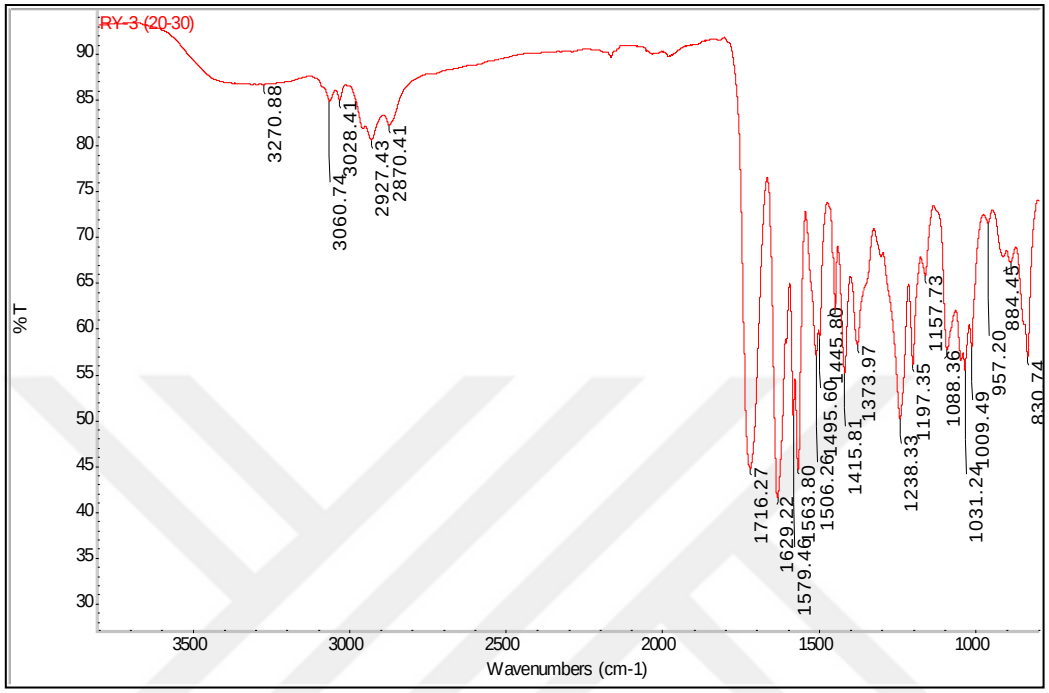
3.4.3.1 Bileşik 11'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3270 (OH gerilimi), 3067 ve 3028 (aromatik, CH gerilimleri), 2927 ve 2870 (alifatik, CH gerilimleri), 1716 (C=O gerilimi), 1629 (C=N gerilimi), 1579 ve 1563 (aromatik C=C gerilimleri), 1495 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1238 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

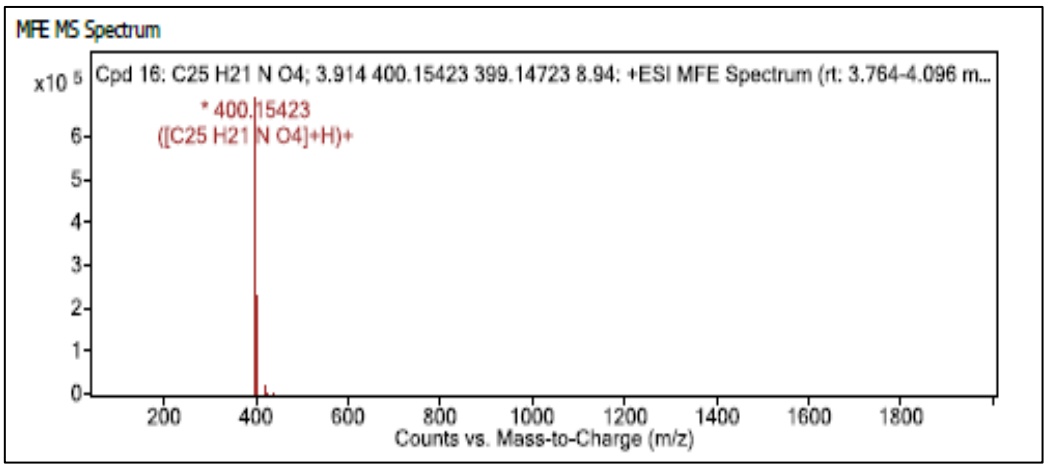
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{25}H_{21}NO_4$ için hesaplanan 400.15488, bulunan 400.15423.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 2.88 (dd, *J*=14.0 Hz, 7.5 Hz, 1H, CH_2Ph), 2.99 (dd, *J*=14.0 Hz, 5.0 Hz, 1H, CH_2Ph), 3.70-3.75 (m, 2H, CH_2OH), 3.85-3.87 (m, 1H, CH), 5.88 (s, 1H, =CH), 6.44 (d, *J*=9.5 Hz, 1H, aromatik), 7.09-7.14 (m, 4H, aromatik), 7.17-7.22 (m, 4H, aromatik), 7.38-7.40 (m, 3H, aromatik), 8.58 (s, 1H, CH=N) ppm.

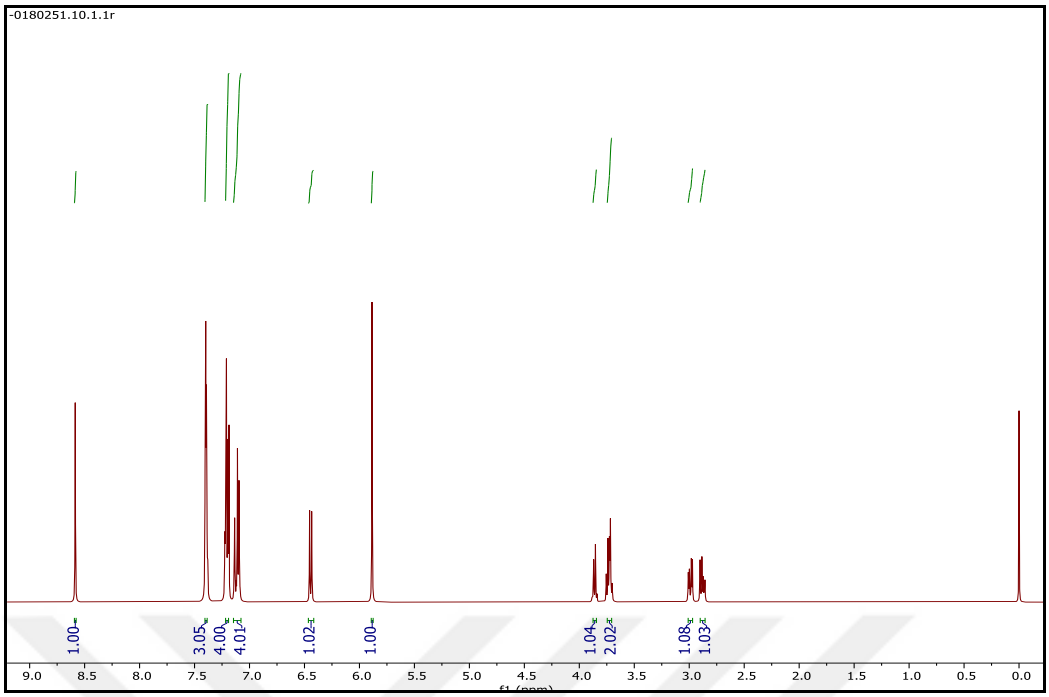
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 37.2 (CH_2Ph), 63.5 (CH_2OH), 68.3 (CH), 103.5 (=CH), 105.6 (C_{aro}), 107.6 ($C_{aro}H$), 117.2 ($C_{aro}H$), 126.0 ($C_{aro}H$), 127.2 ($C_{aro}H$), 127.8 ($C_{aro}H$), 128.2 ($C_{aro}H$), 128.6 ($C_{aro}H$), 131.4 (C_{aro}), 134.3 (C_{aro}), 135.4 (C_{aro}), 155.0 (C_q), 155.8 (C_{aro}), 159.2 (C=N), 159.4 (C=O) ppm.



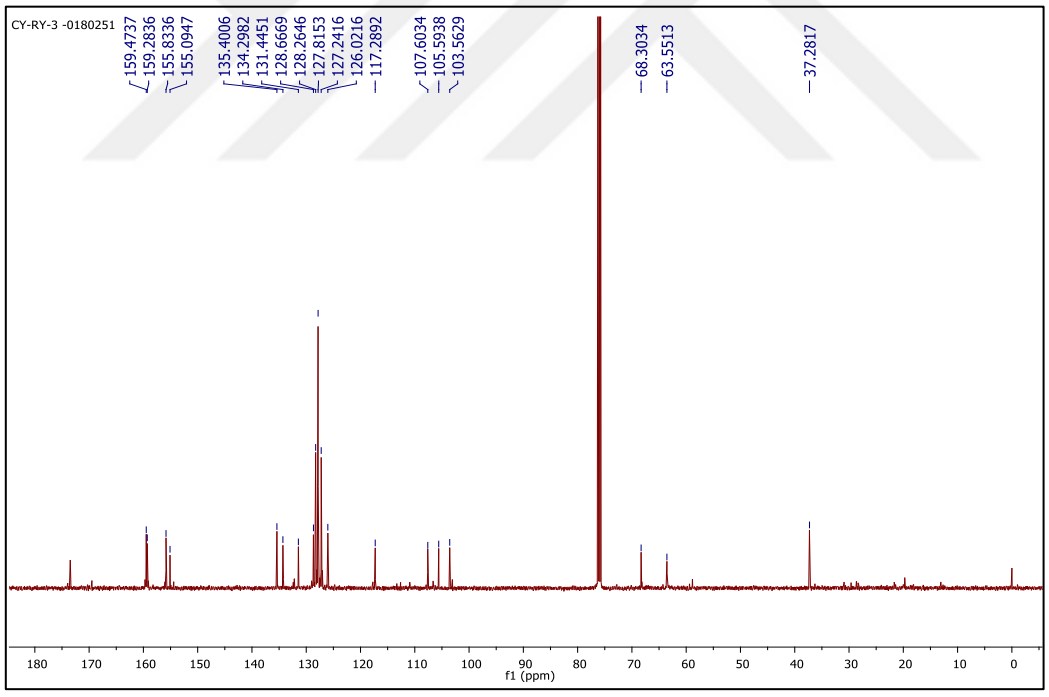
Şekil 3.20 Bileşik 11'in FTIR spektrumu



Şekil 3.21 Bileşik 11'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu

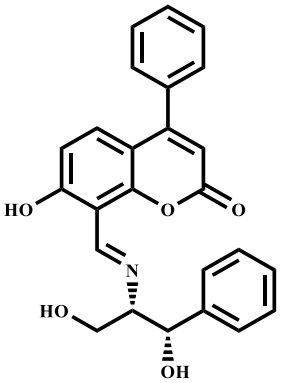


Şekil 3.22 Bileşik 11'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.23 Bileşik 11'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.4.4 8-((((1*S*,2*S*)-1,3-dihidroksi-1-fenilpropan-2-il)imino)metil)-7-hidroksi-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 12, $C_{25}H_{21}NO_5$)



(12)

Bileşik **12,** Bileşik **7** ve (1*S*, 2*S*)-2-amino-1-fenil-1,3-propandiol maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. TLC kontrolleri sonucu reaksiyonun 4 saatte tamamlandığı belirlendi. Ham ürün 2:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %51, R_f: 0.22 (3:1 etil asetat/*n*-hekzan).

3.4.4.1 Bileşik 12'nin Spektral Verileri

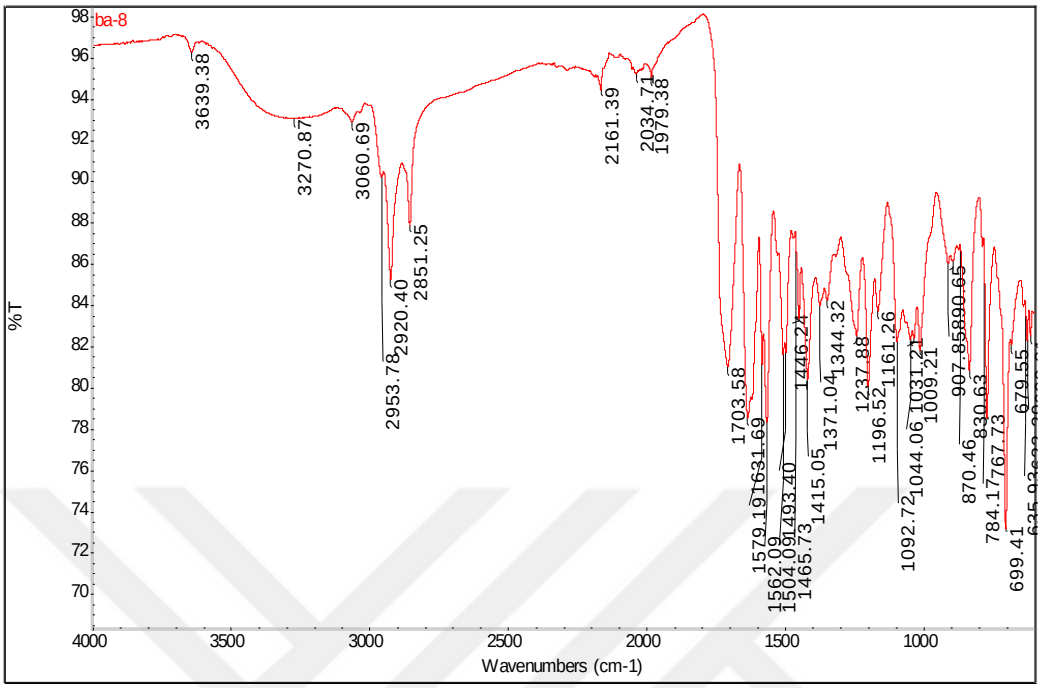
FTIR (ATR): ν = 3639 ve 3270 (OH gerilimleri), 3060 (aromatik, CH gerilimi), 2953, 2920 ve 2851 (alifatik, CH gerilimleri), 1703 (C=O gerilimi), 1631 (C=N gerilimi), 1579 (aromatik C=C gerilimi), 1465 ve 1371 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1196 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M-H]^-$, $C_{25}H_{21}NO_5$ için hesaplanan 414.130, bulunan 414.1368.

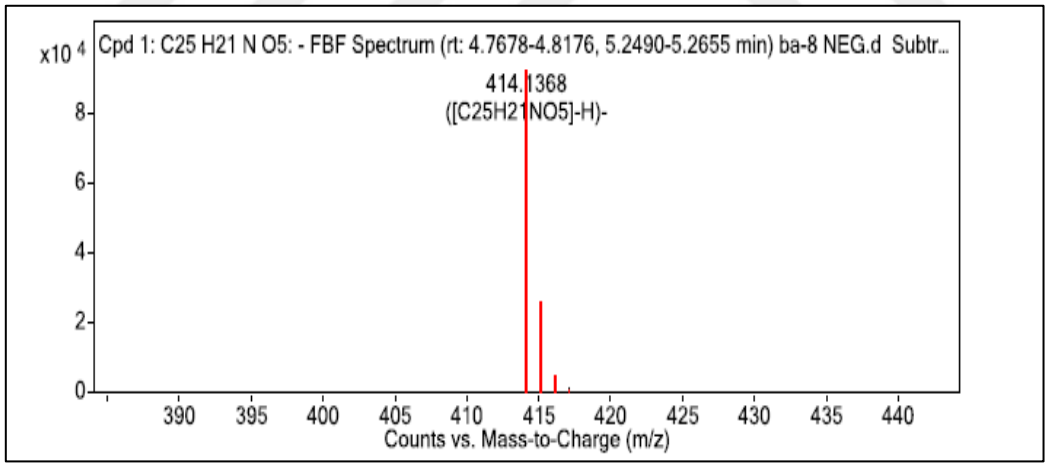
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 3.74-3.77 (m, 1H, CH_2OH), 3.90-3.95 (m, 2H, CH_2OH ve CH), 5.05 (bd, *J*=5.0 Hz, 1H, CH), 5.86 (s, 1H, =CH), 6.32 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H, aromatik), 7.11 (d, *J*= 9.5 Hz, 1H, aromatik), 7.18-7.22 (m, 3H, aromatik), 7.24-7.26 (m, 2H, aromatik), 7.34-7.36 (m, 2H, aromatik), 7.41-7.47 (m, 3H, aromatik), 8.69 (s, 1H, CH=N) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 62.5 (CH_2OH), 71.2 (CH), 72.6 (PhCHOH), 104.2 (=CH), 105.4 ($C_{aro}H$), 107.8 (C_{aro}), 119.7 ($C_{aro}H$), 126.2 ($C_{aro}H$), 128.2 ($C_{aro}H$),

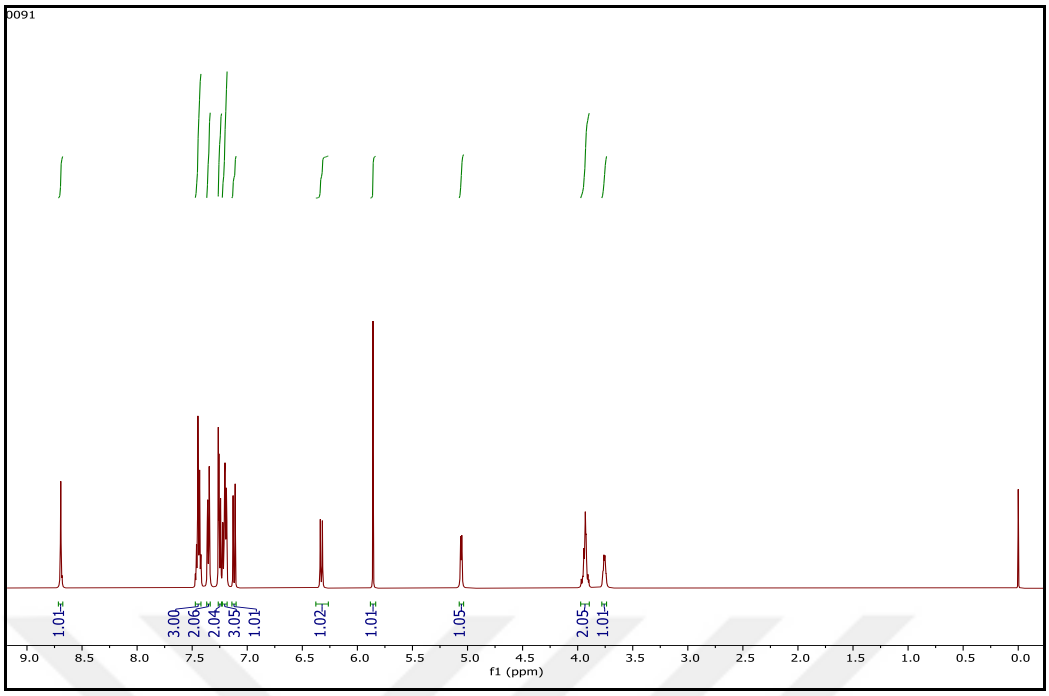
128.7 ($C_{aro}H$), 128.9 ($C_{aro}H$), 129.6 ($C_{aro}H$), 133.0 (C_{aro}), 135.2 (C_{aro}), 140.4 (C_{aro}), 156.7 (C_q), 157.0 (C_{aro}), 160.7 (C_{aro}), 161.1 (C=N), 177.3 (C=O) ppm.



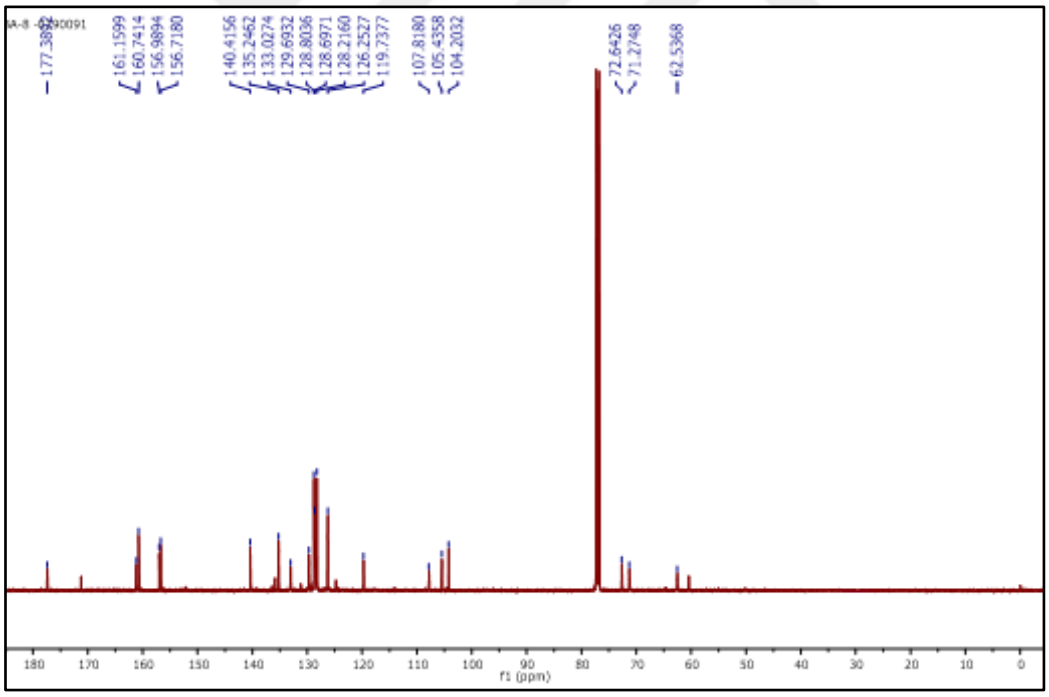
Şekil 3.24 Bileşik 12'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.25 Bileşik 12'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu

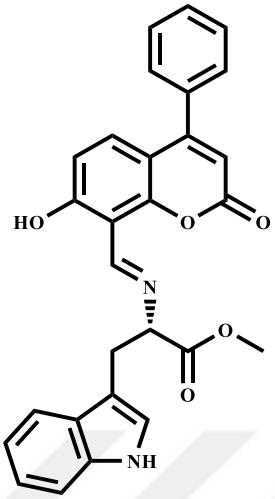


Şekil 3.26 Bileşik 12'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.27 Bileşik 12'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCI_3$)

3.4.5 Metil (*S*)-2-(((7-hidroksi-2-okso-4-fenil-2*H*-kromen-8-il)metilen)amino)-3-(1*H*-indol-3-il)propanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 13, $C_{28}H_{22}N_2O_5$)



(13)

Bileşik **13,** Bileşik **7** ve *L*-triptofan metilester hidroklorür maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. TLC kontrolleri sonucu reaksiyonun 4 saatte tamamlandığı belirlendi. Ham ürün 2:3 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %40, R_f: 0.36 (1:2 etil asetat/*n*-hekzan).

3.4.5.1 Bileşik 13'ün Spektral Verileri

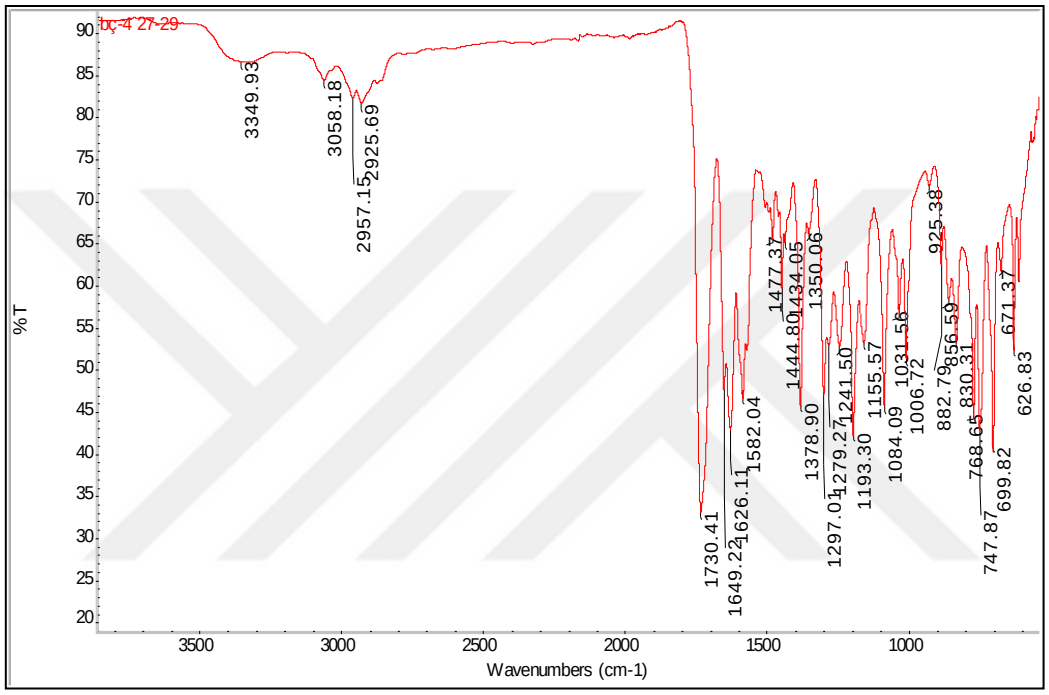
FTIR (ATR): ν = 3349 (OH ve NH gerilimi), 3058 (aromatik, CH gerilimi), 2957 ve 2925 (alifatik, CH gerilimleri), 1730 ve 1649 (C=O gerilimleri), 1626 (C=N gerilimi), 1582 (aromatik C=C gerilimi), 1477 ve 1378 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1193 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{28}H_{22}N_2O_5$ için hesaplanan 467.1617, bulunan 467.1598.

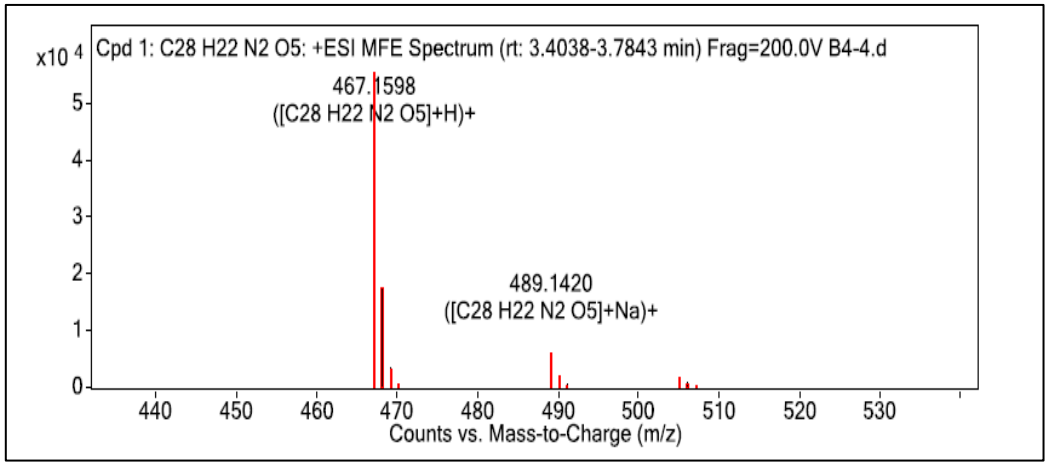
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 3.34 (dd, 1H, *J*=14.5, 9.0 Hz, CH_2), 3.59 (dd, 1H, *J*=15.0 Hz, 5.0 Hz, CH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3), 4.39-4.42 (m, 1H, CH), 6.10 (s, 1H, =CH), 6.74 (d, 1H, *J*= 9.5 Hz, aromatik), 7.05 (bd, 1H, *J*= 3.0 Hz, aromatik), 7.07-7.10 (m, 1H, aromatik), 7.14-7.17 (m, 1H, aromatik), 7.34 (bd, 1H, *J*=7.5 Hz, aromatik), 7.38-7.40 (m, 2H, aromatik), 7.50-7.52 (m, 3H, aromatik), 7.53-7.55

(m, 1H, aromatik), 7.59 (bd, 1H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 8.66 (s, 1H, CH=N), 10.6 (bs, 1H, NH) ppm.

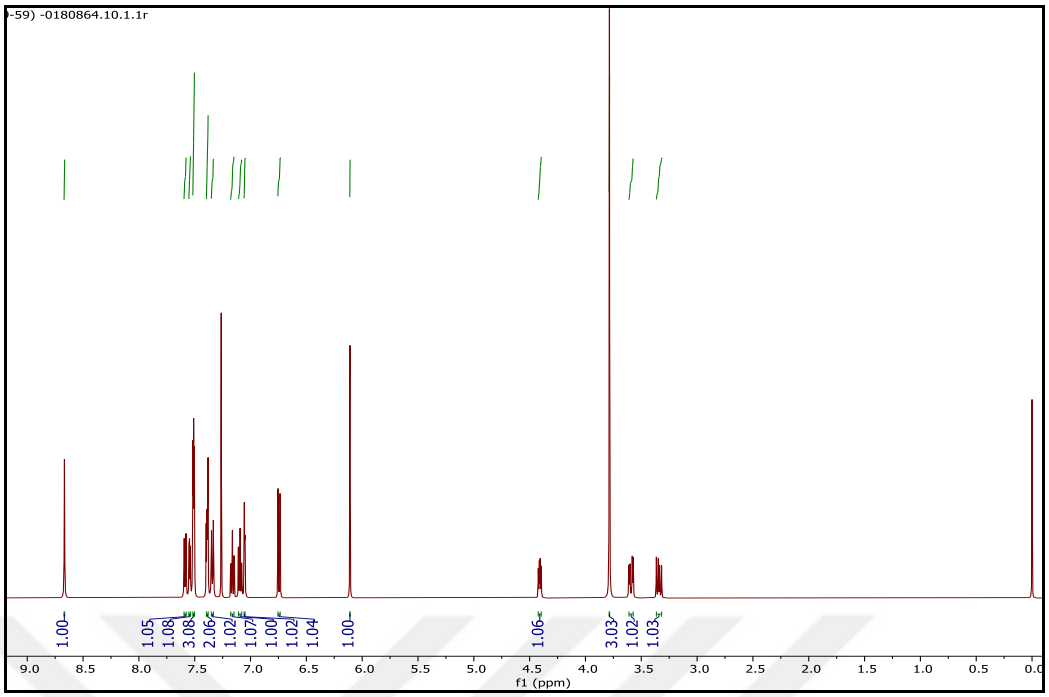
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 29.8 (CH_2), 52.6 (OCH_3), 70.2 (CH), 106.0 (=CH), 109.0 (C_{aro}), 110.1 (C_{aro}), 111.3 ($C_{aro}H$), 111.9 ($C_{aro}H$), 115.7 ($C_{aro}H$), 118.4 ($C_{aro}H$), 119.7 ($C_{aro}H$), 122.3 ($C_{aro}H$), 123.2 ($C_{aro}H$), 127.0 (C_{aro}), 128.0 ($C_{aro}H$), 128.2 ($C_{aro}H$), 129.0 ($C_{aro}H$), 129.6 ($C_{aro}H$), 131.5 (C_{aro}), 135.4 (C_{aro}), 136.2 (C_{aro}), 155.2 (C_q), 156.5 (C_{aro}), 161.0 (C=N), 168.5 (C=O), 170.8 (C=O) ppm.



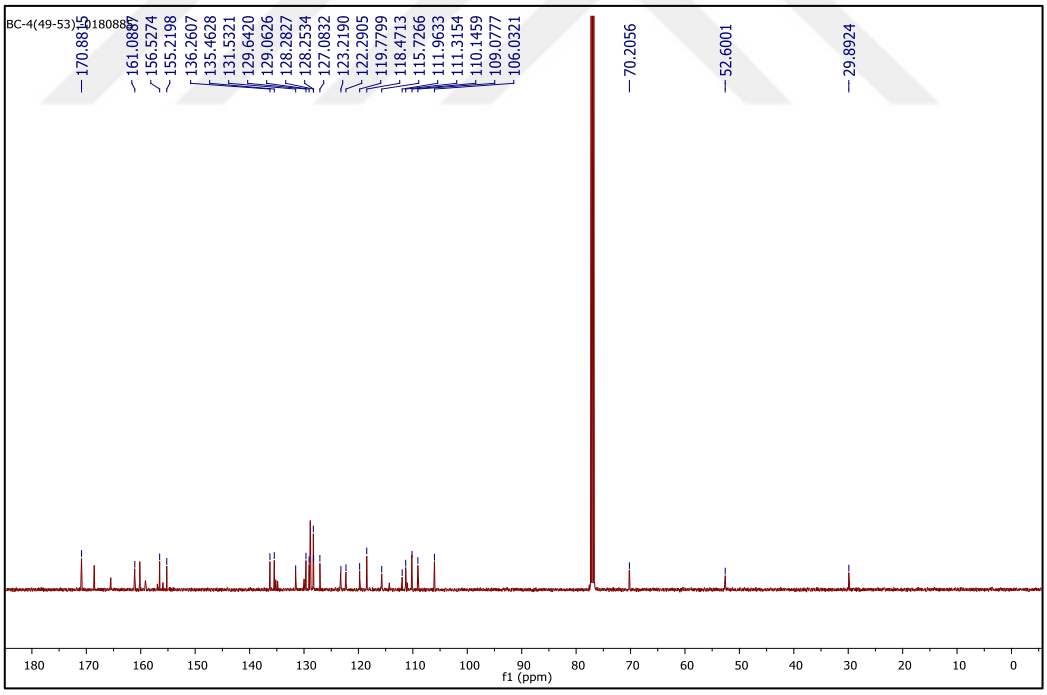
Şekil 3.28 Bileşik 13'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.29 Bileşik 13'ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu

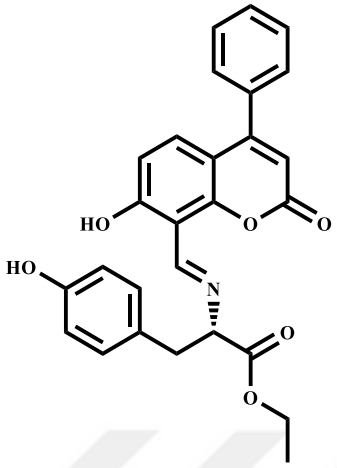


Şekil 3.30 Bileşik 13'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.31 Bileşik 13'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.4.6 Etil (*S*)-2-(((7-hidroksi-2-okso-4-fenil-2*H*-kromen-8-il)metilen)amino)-3-(4-hidroksifenil)propanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 14, $C_{27}H_{23}NO_6$)



(14)

Bileşik **14,** Bileşik **7** ve *L*-tirozin etil ester hidroklorür maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. TLC kontrolleri sonucu reaksiyonun 2 saatte tamamlandığı belirlendi. Ham ürün 1:2 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %63, R_f: 0.52 (1:1 etil asetat/*n*-hekzan).

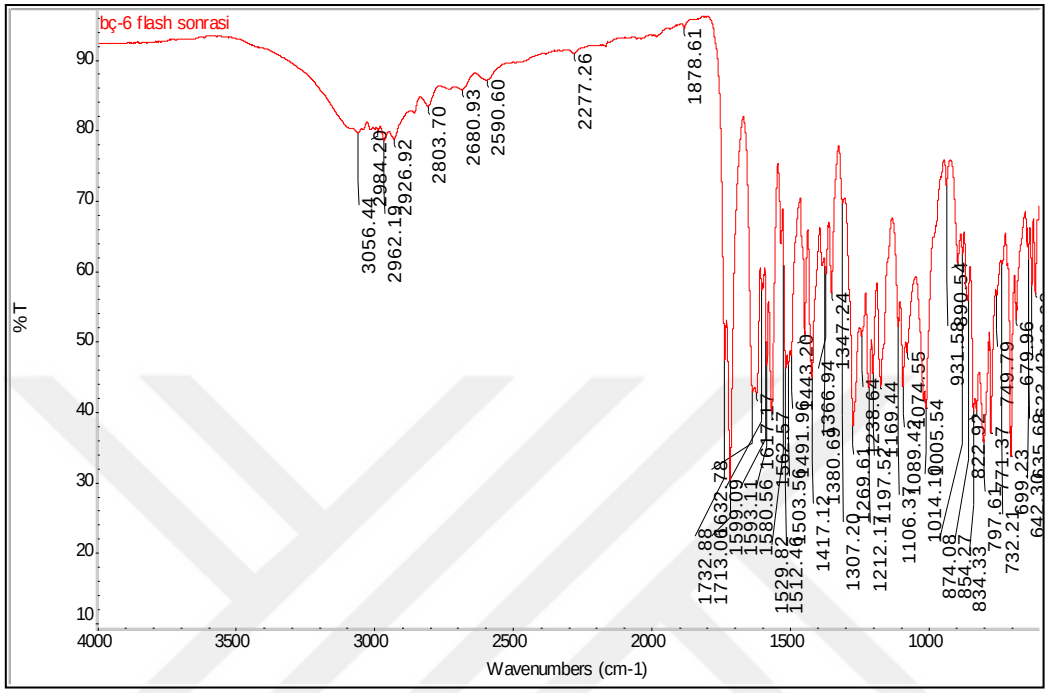
3.4.6.1 Bileşik 14'ün Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3056 (aromatik, CH gerilimi), 2984, 2962 ve 2803 (alifatik, CH gerilimleri), 1732 ve 1713 (C=O gerilimleri), 1632 (C=N gerilimi), 1593 (aromatik C=C gerilimi), 1491 ve 1366 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1074 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

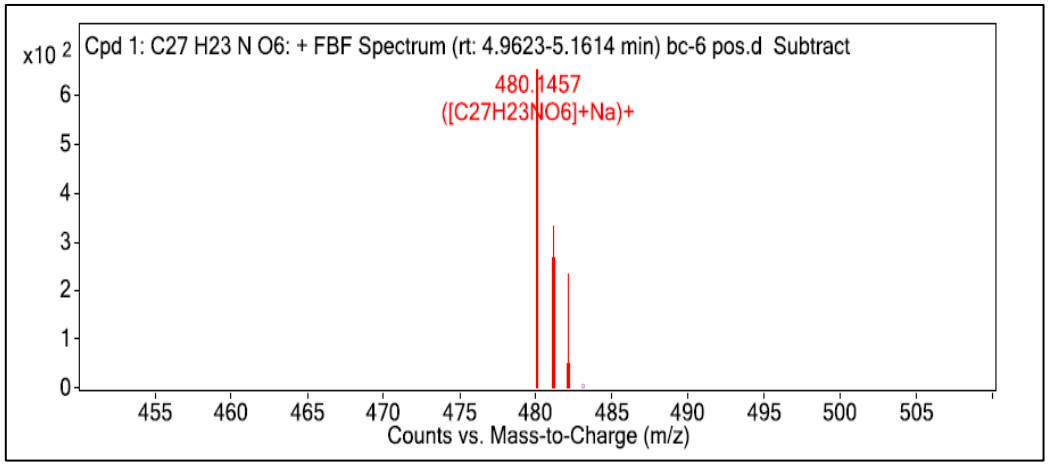
LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M+Na]^+$, $C_{27}H_{23}NNaO_6$ için hesaplanan 480.1423, bulunan 480.1457.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.21 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H, CH_3), 3.03 (dd, *J*=14 Hz, 8.5 Hz, 1H, CH_2), 3.23 (dd, *J*=14.25 Hz, 5.0 Hz, 1H, CH_2), 4.15-4.19 (q, *J*= 7.5 Hz, 2H, OCH_2), 4.23-4.26 (m, 1H, CH), 6.04 (s, 1H, =CH), 6.64 (d, *J*=9.5 Hz, 1H, aromatik), 6.68 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, aromatik), 6.92 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, aromatik), 7.29-7.31 (m, 3H, aromatik), 7.41-7.43 (m, 3H, aromatik), 8.60 (s, 1H, CH=N) ppm.

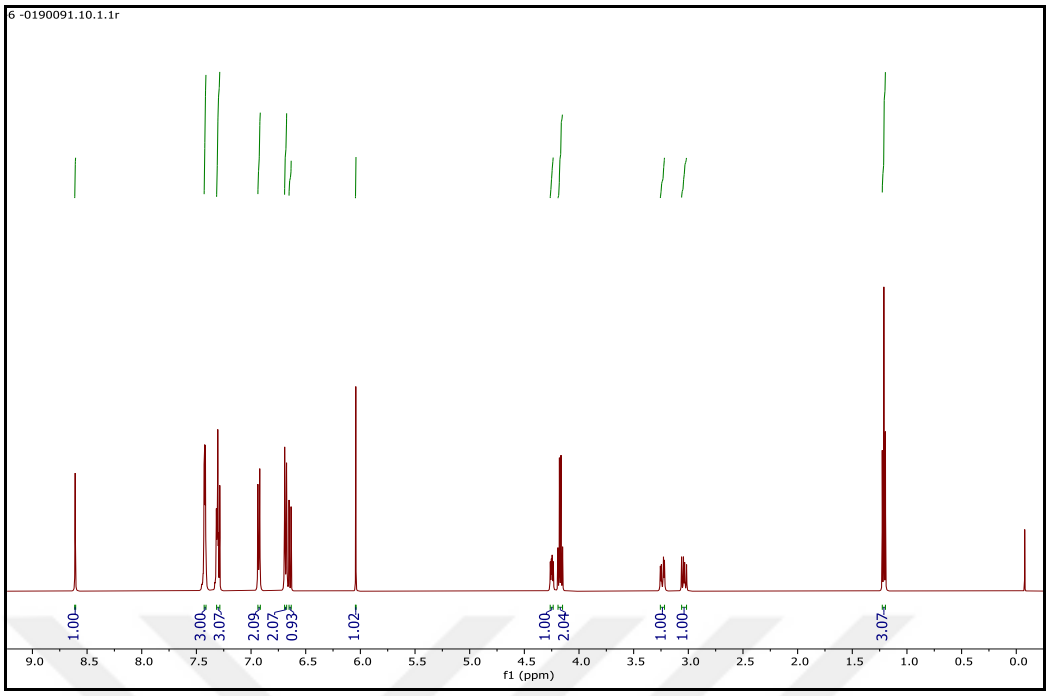
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 13.1 (CH_3), 38.0 (CH_2), 60.9 (OCH_2), 69.3 (CH), 104.5 (=CH), 107.4 (C_{aro}), 108.7 (C_{aro}), 114.8 ($C_{aro}H$), 115.7 ($C_{aro}H$), 125.6 ($C_{aro}H$), 127.2 ($C_{aro}H$), 128.7 ($C_{aro}H$), 129.5 ($C_{aro}H$), 131.2 (C_{aro}), 134.3 (C_{aro}), 154.5 (C_{aro}), 154.7 (C_q), 155.9 (C_{aro}), 159.7 (C_{aro}), 160.0 (C=N), 168.8 (C=O), 169,6 (C=O) ppm.



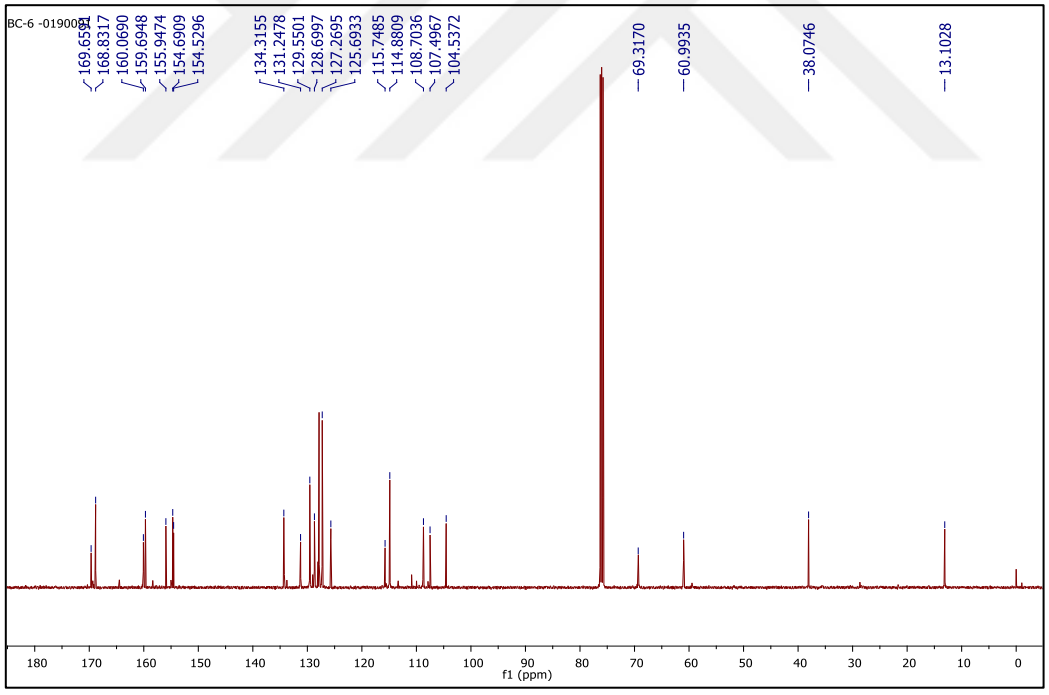
Şekil 3.32 Bileşik 14'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.33 Bileşik 14'ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu

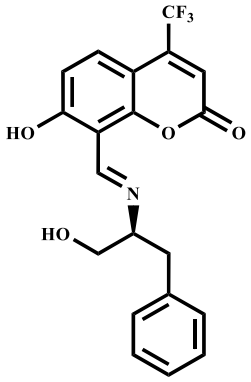


Şekil 3.34 Bileşik 14'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.35 Bileşik 14'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.4.7 (*S*)-7-Hidroksi-8-(((1-hidroksi-3-fenilpropan-2-il)imino)metil)-4-(triflorometil)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 15, $C_{20}H_{16}F_3NO_4$)



(15)

Bileşik **15,** Bileşik **8** ve (*S*)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. TLC kontrolleri sonucu reaksiyonun 4 saatte tamamlandığı belirlendi. Ham ürün 1:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden flash kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı katı, %92, e.n. 194-195°C, R_f: 0.54 (2:1 etil asetat/*n*-hekzan).

3.4.7.1 Bileşik 15'in Spektral Verileri

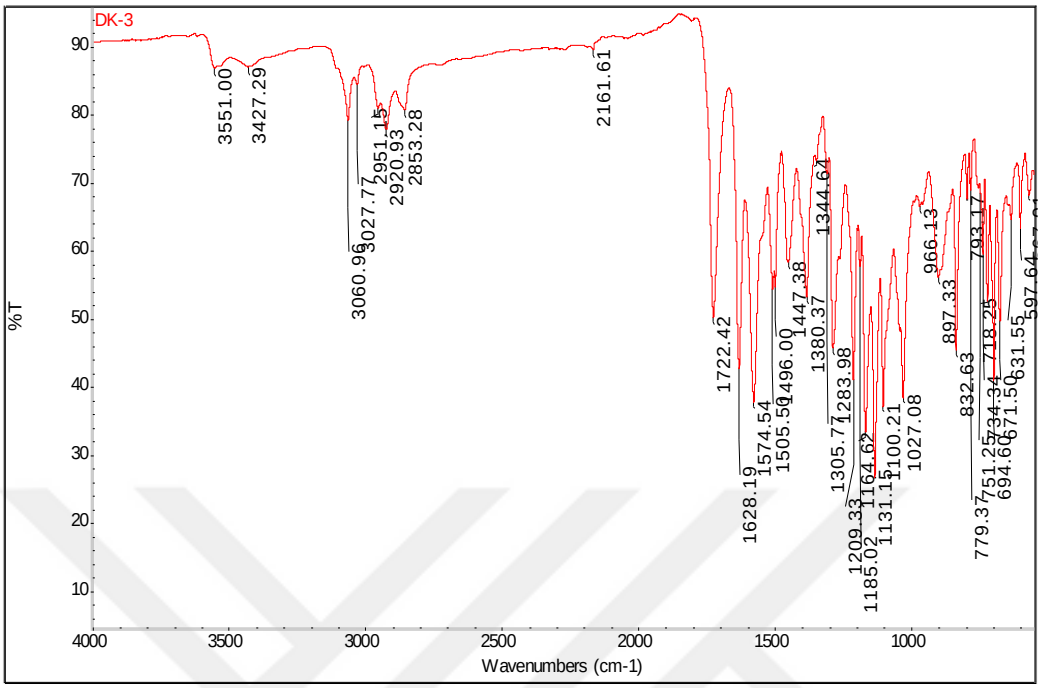
FTIR (ATR): ν = 3551 ve 3427 (OH gerilimleri), 3060 ve 3022 (aromatik, CH gerilimleri), 2951, 2920 ve 2853 (alifatik, CH gerilimleri), 1722 (C=O gerilimi), 1628 (C=N gerilimi), 1574 (aromatik C=C gerilimi), 1496 ve 1380 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1283 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M-H]^-$, $C_{20}H_{16}F_3NO_4$ için hesaplanan 390.0953, bulunan 390.0977.

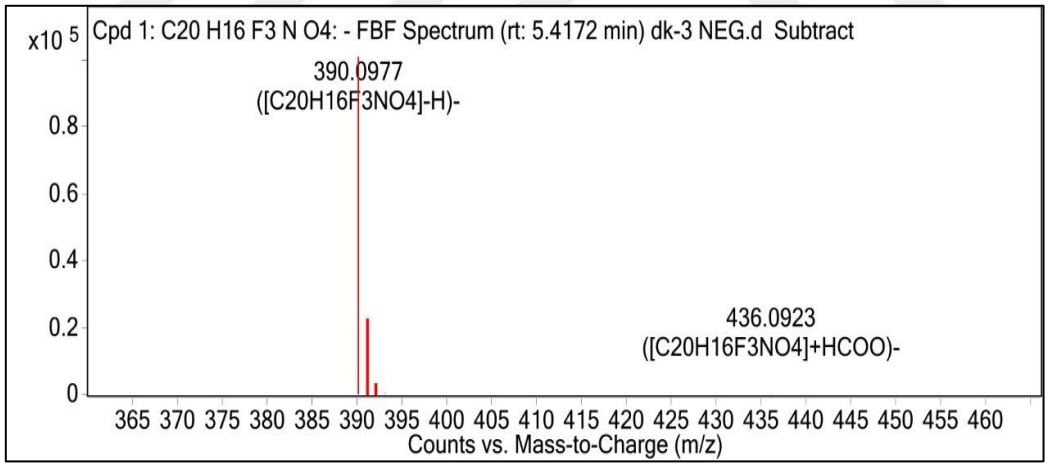
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 2.92 (dd, 1H, *J*=13.7 Hz, 8.5 Hz, CH_2Ph), 3.05 (dd, 1H, *J*=13.5 Hz, 5.0 Hz, CH_2Ph), 3.72 (dd, 1H, *J*=11.5 Hz, 8.0 Hz, CH_2OH), 3.78-3.80 (m, 1H, CH), 3.94 (ddgörünümlü, 1H, *J*=11.5 Hz, 2.5 Hz, CH_2OH), 4.72 (bs, 1H, OH), 6.32 (s, 1H, =CH), 6.50 (d, 1H, *J*=9.5 Hz, aromatik), 7.15 (d, 2H, *J*=6.5 Hz, aromatik), 7.21-7.24 (m, 1H, aromatik), 7.28-7.32 (m, 3H, aromatik), 8.50 (s, 1H, CH=N) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 37.9 (CH_2Ph), 64.4 (OCH_2), 68.9 (CH), 100.7 (=CH), 104.1 ($C_{aro}H$), 108.1 (C_{aro}), 120.0 ($C_{aro}H$), 122.4 ($C_{aro}H$), 127.2 ($C_{aro}H$),

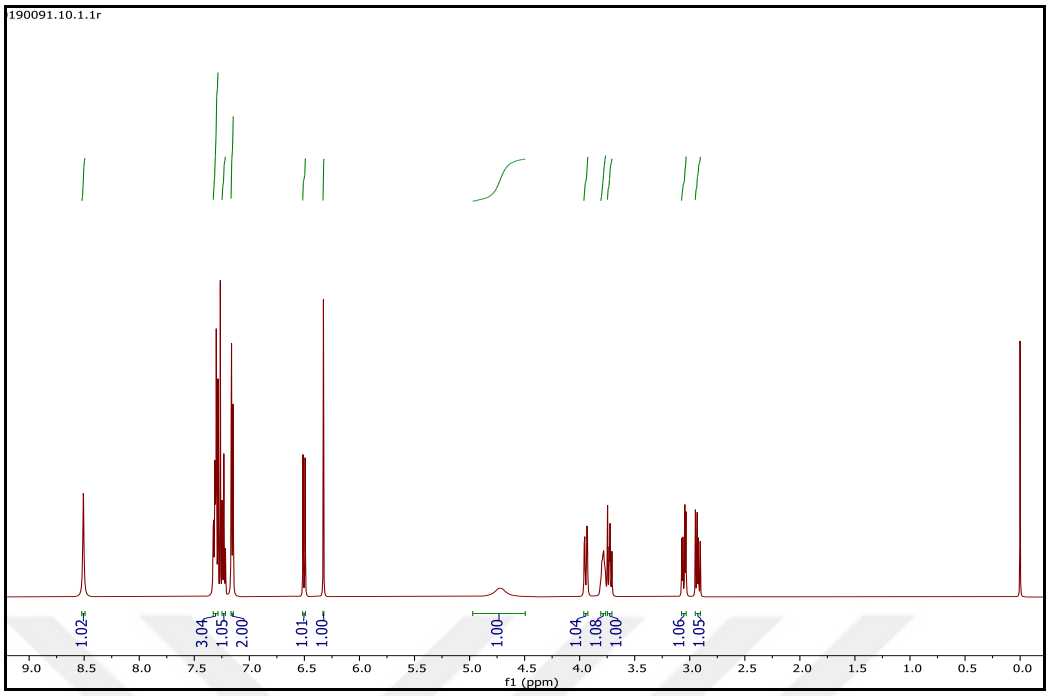
128.9 ($C_{aro}H$), 129.2 (C_{aro}), 130.1 (C_{aro}), 135.8 (C_{aro}), 141.9 (Cq, *J*CF=130 Hz, CF_3), 157.0 (C_q), 158.6 (C_{aro}), 160.0 (C=N), 176.2 (C=O) ppm.



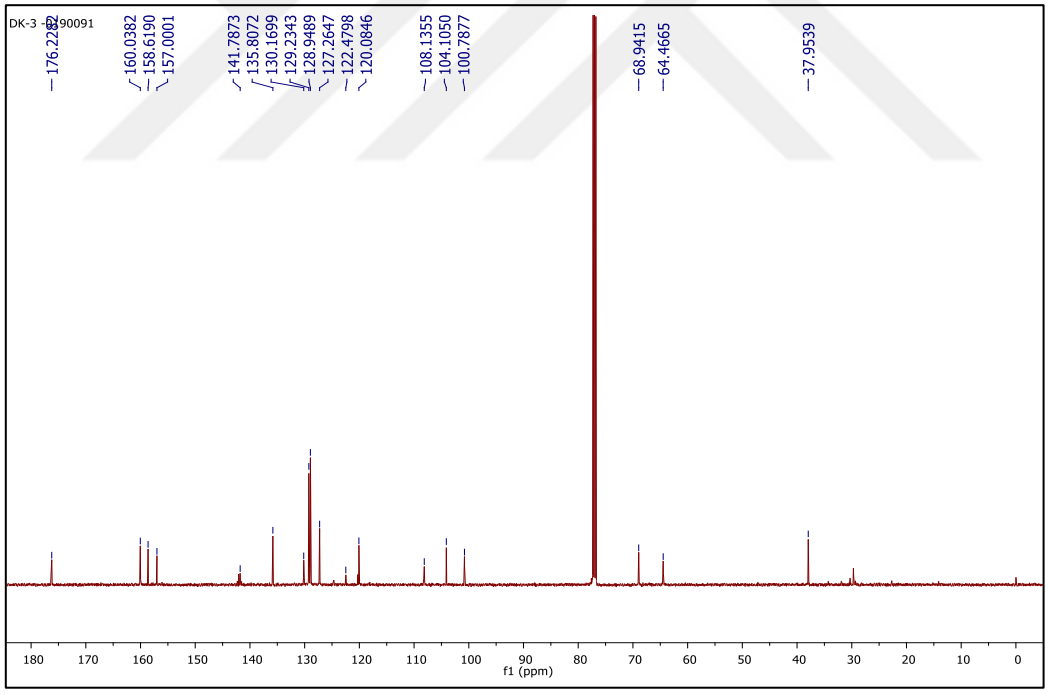
Şekil 3.36 Bileşik 15'in FTIR spektrumu



Şekil 3.37 Bileşik 15'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu

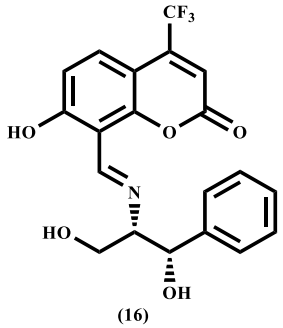


Şekil 3.38 Bileşik 15'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.39 Bileşik 15'in ^{13}C NMR spektumu ($CDCl_3$)

3.4.8 8-((((1*S*,2*S*)-1,3-Dihidroksi-1-fenilpropan-2-il)imino)metil)-7-hidroksi-4-(triflorometil)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 16, $C_{20}H_{16}F_3NO_5$)



(16)

Bileşik **16,** Bileşik **8** ve (1*S*, 2*S*)-2-amino-1-fenil-1,3-propandiol maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. TLC kontrolleri sonucu reaksiyonun 4 saatte tamamlandığı belirlendi. Ham ürün 2:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden flash kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı katı, %70, e.n. 224-225°C, R_f: 0.76 (5:1 etil asetat/*n*-hekzan).

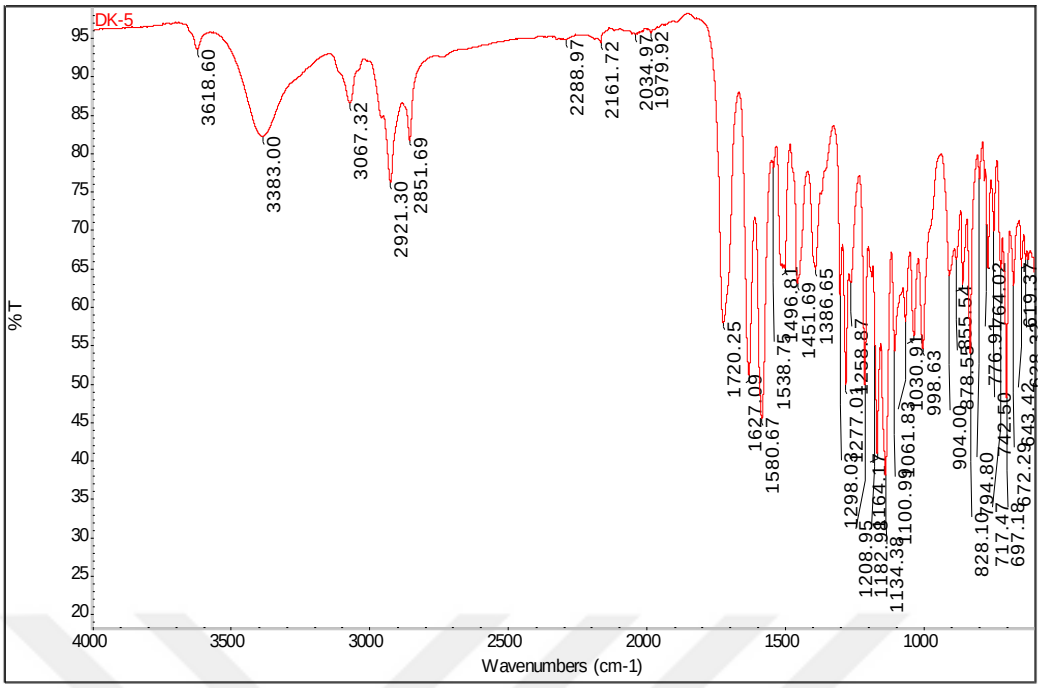
3.4.8.1 Bileşik 16'nın Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3618 ve 3383 (OH gerilimleri), 3067 (aromatik, CH gerilimi), 2921 ve 2851 (alifatik, CH gerilimleri), 1720 (C=O gerilimi), 1627 (C=N gerilimi), 1580 (aromatik C=C gerilimi), 1496 ve 1386 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1277 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

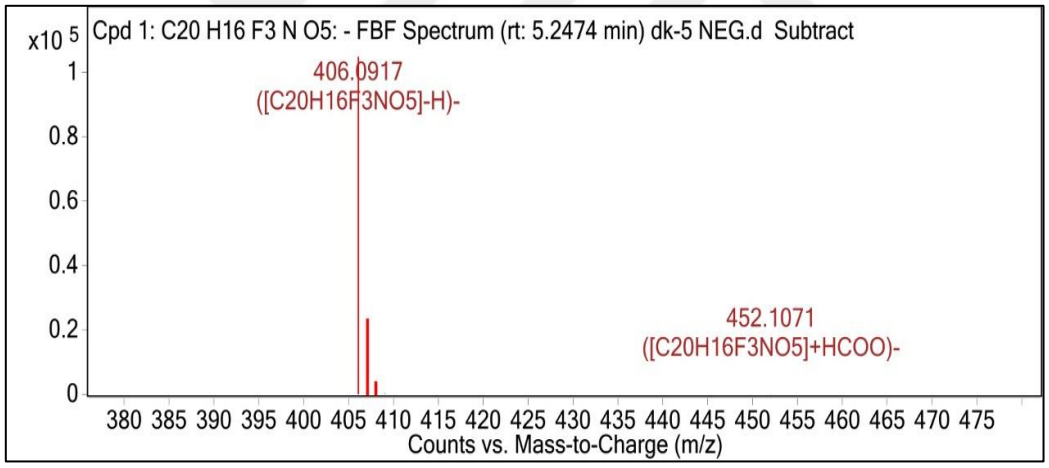
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M-H]^-$, $C_{20}H_{16}F_3NO_5$ için hesaplanan 406.0903, bulunan 406.0917.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 3.49 (s, 1H, OCHPh), 3.95 (s, 1H, CH), 4.07 (s, 2H, CH_2OH), 6.63 (s, 1H, =CH), 6.75-6.82 (m, 1H, aromatik), 7.46 (d, 1H, *J*=7.0 Hz, aromatik), 7.51-7.54 (m, 2H, aromatik), 7.62-7.65 (m, 2H, aromatik), 7.73 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, aromatik), 8.94 (s, 1H, CH=N) ppm.

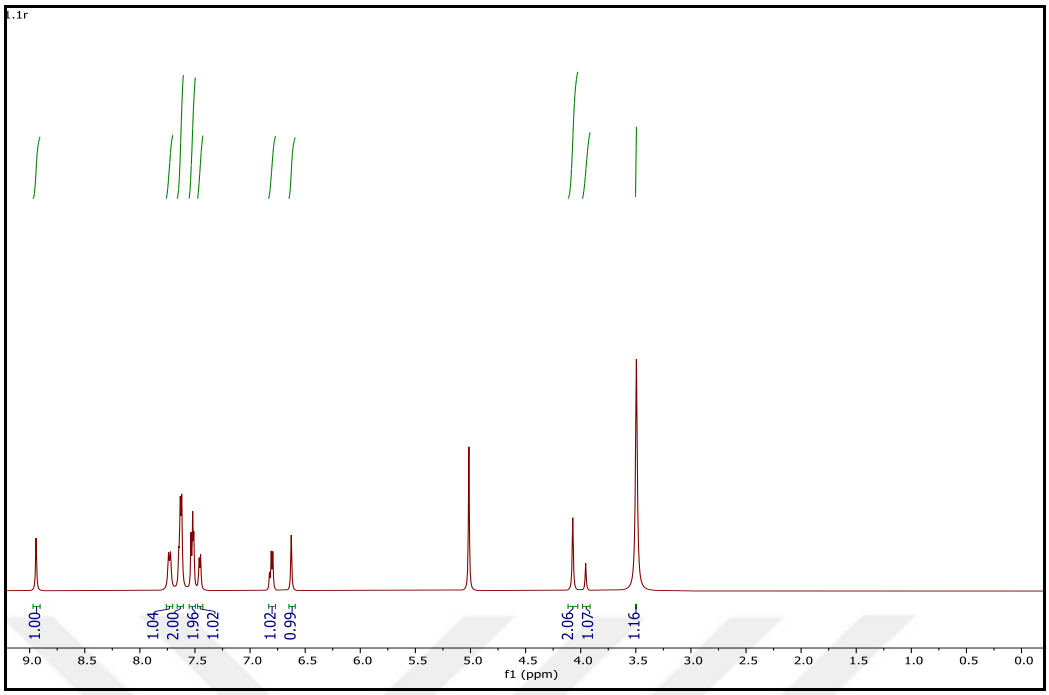
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 61.49 (OCH_2), 70.62 (CH), 71.58 (OCHPh), 100.01 (=CH), 104.03 ($C_{aro}H$), 107.28 (C_{aro}), 121.13 ($C_{aro}H$), 126.25 ($C_{aro}H$), 127.82 ($C_{aro}H$), 128.32 ($C_{aro}H$), 130.74 (C_{aro}), 141.51 (CF_3), 158.50 (C_q), 159.23 (C_{aro}), 161.28 (C=N), 179.04 (C=O) ppm.



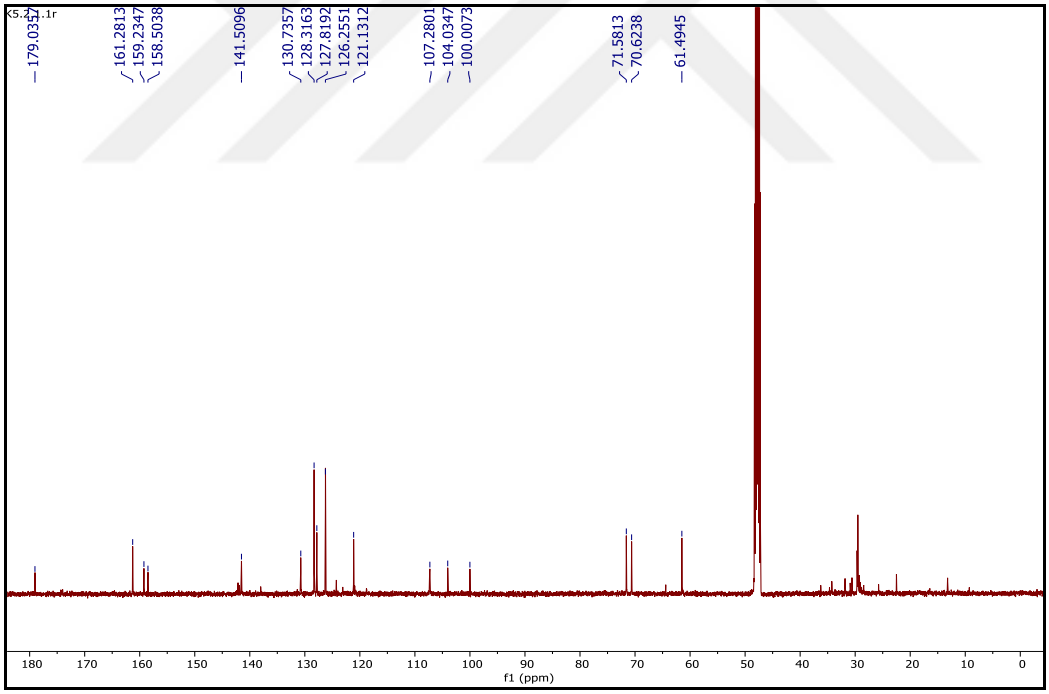
Şekil 3.40 Bileşik 16'nın FTIR spektrumu



Şekil 3.41 Bileşik 16'nın LC-MS (Q-TOF) spektrumu



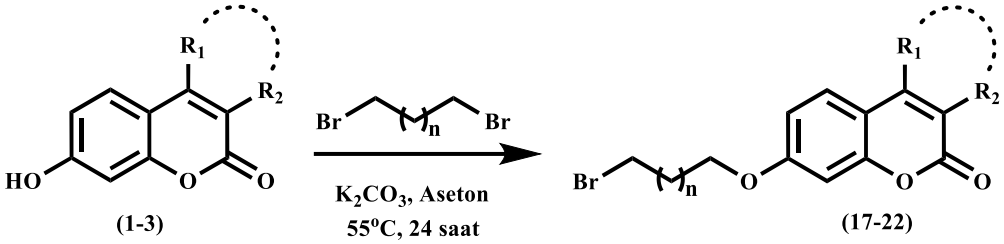
Şekil 3.42 Bileşik 16'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.43 Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektumu ($CDCl_3$)

3.5 Kumarin İskeletinin 7-Pozisyonundan Alkilasyonu Reaksiyonları

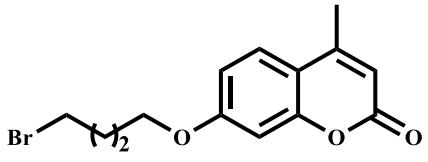
Bileşik (**17-22**) sentezi için genel prosedür:



17	**n: 2, R_1: CH_3, R_2: H**	**19**	**n: 2, R_1, R_2: $-CH_2-(CH_2)_4-CH_2-$**	**21**	**n: 2, R_1: Ph, R_2: H**
18	**n: 4, R_1: CH_3, R_2: H**	**20**	**n: 4, R_1, R_2: $-CH_2-(CH_2)_4-CH_2-$**	**22**	**n: 4, R_1: Ph, R_2: H**

Bileşik **(1-3)**'ün (1.0 mmol) 7-pozisyonundan alkillendirilmesi azot atmosferi altında sırasıyla 1,4-dibromobutan ve 1,6-dibromohekzan (2.0 mmol) ile aseton içerisinde gerçekleştirildi. İlk olarak kızdırılmış K_2CO_3 (3.0 mmol) varlığında bileşik **(1-3)** bir saat refluks edildi daha sonra ortama haloalkanların ilavesi gerçekleştirilerek bir gece boyunca reaksiyon devam ettirildi [98, 139, 140]. Reaksiyonların ilerleyişi ince tabaka kromotografisi ile takip edildi. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra K_2CO_3 süzülerek uzaklaştırıldı, aseton uçurulduktan sonra, ham ürünler uygun çözücü karışımlarından kolon kromotografisi ile saflaştırıldı.

3.5.1 7-(4-Bromobütoksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 17, $C_{14}H_{15}BrO_3$)



(17)

Bileşik **17,** genel prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün 1:2 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Renksiz viskoz yağ, %75.8, R_f: 0,4 (1:2 etil asetat/*n*-hekzan).

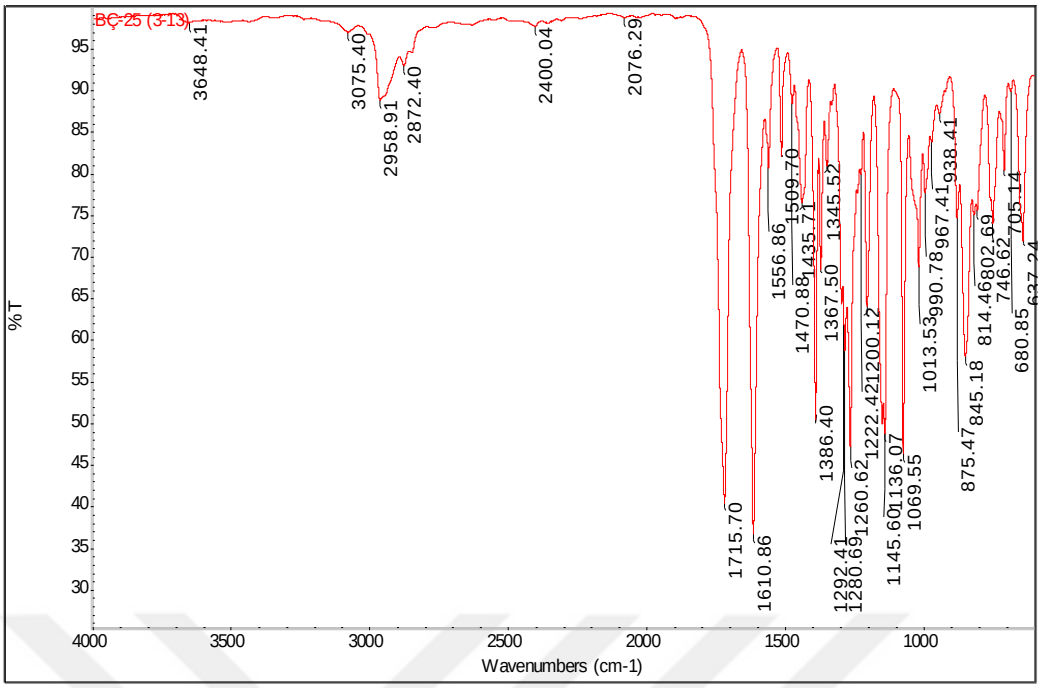
3.5.1.1 Bileşik 17'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3075 (aromatik, CH gerilimleri), 2958 ve 2872 (alifatik, CH gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1610 ve 1556 (aromatik C=C gerilimleri), 1435 ve 1386 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1145 (C-O gerilimi), 637 (C-Br gerilimi) cm^{-1}.

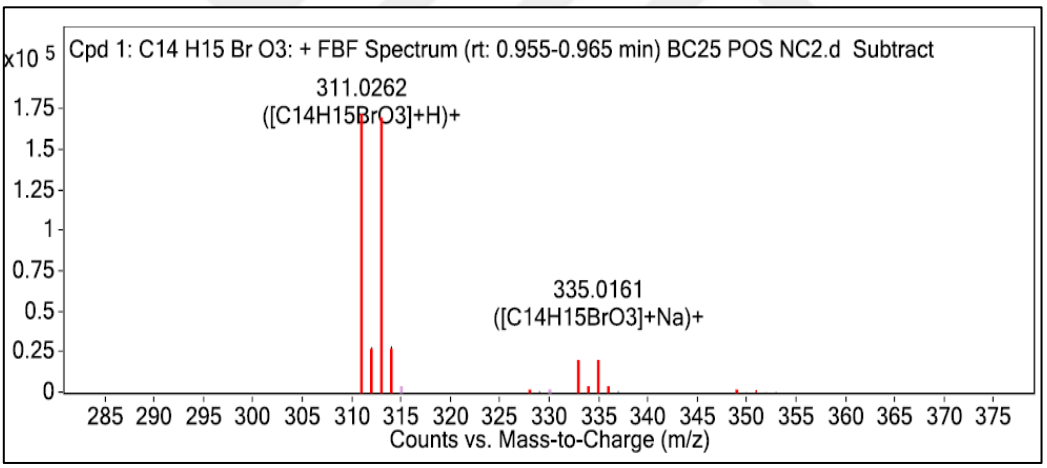
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{14}H_{15}BrO_3$ için hesaplanan 311.0300, bulunan 311.0262.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.95-2.02 (m, 2H, CH_2), 2.05-2.11 (m, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 3.50 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2Br), 4.06 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 6.13 (s, 1H, =CH), 6.79 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.85 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.49 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, aromatik) ppm.

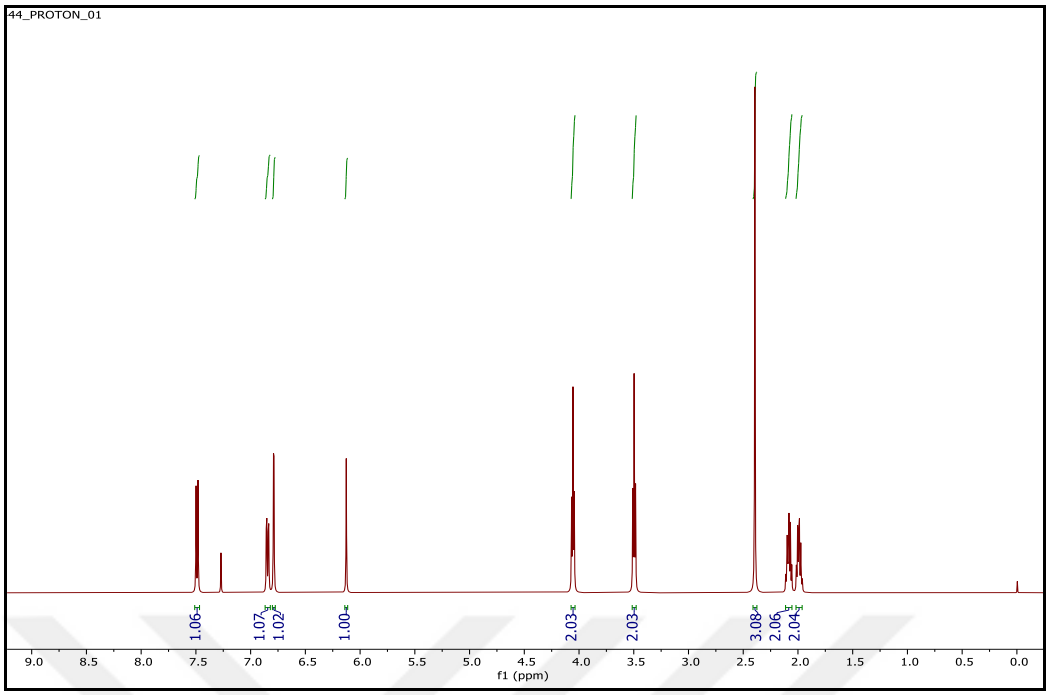
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.69 (CH_3), 27.66 (CH_2), 29.32 (CH_2), 33.25 (CH_2Br), 67.47 (OCH_2), 101.35 ($C_{aro}H$), 111.96 (C_{aro}), 112.54 (=CH), 113.61 ($C_{aro}H$), 125.57 ($C_{aro}H$), 152.57 (C_{aro}), 155.25 (C_q), 161.30 (C_{aro}), 161.88 (C=O) ppm.



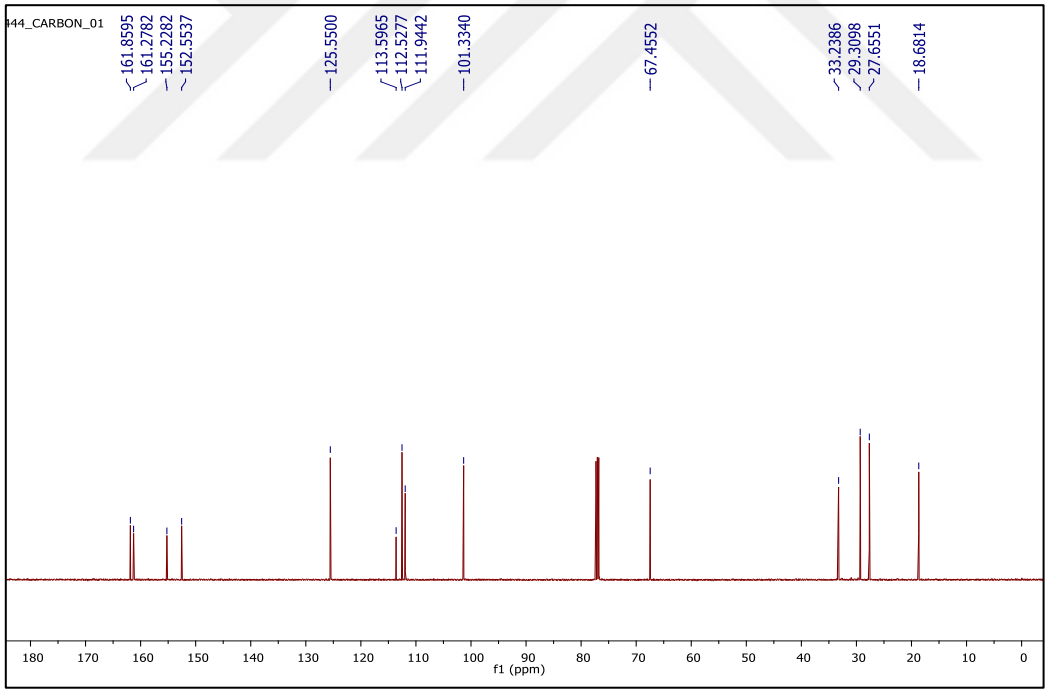
Şekil 3.44 Bileşik 17'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.45 Bileşik 17'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu

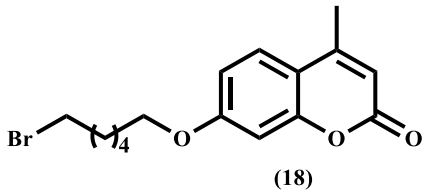


Şekil 3.46 Bileşik 17'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.47 Bileşik 17'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.5.2 7-(6-Bromoheksiloksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 18, $C_{16}H_{19}BrO_3$)



(18)

Bileşik **18,** genel prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün 1:4 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Beyaz katı, %73, e.n. 58-59 ^oC R_f: 0,4 (1:4 etil asetat/*n*-hekzan).

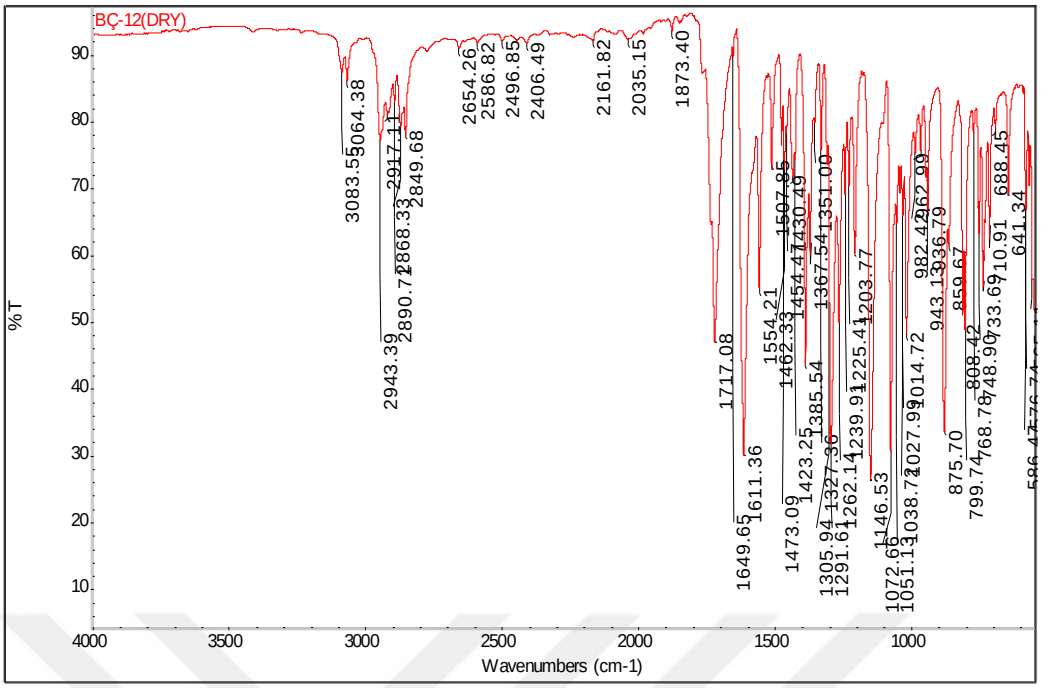
3.5.2.1 Bileşik 18'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3083 ve 3064 (aromatik, CH gerilimleri), 2943, 2868 ve 2849 (alifatik, CH gerilimleri), 1717 (C=O gerilimi), 1611 ve 1574 (aromatik C=C gerilimleri), 1423 ve 1327 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1146 (C-O gerilimi), 688 (C-Br gerilimi) cm^{-1}.

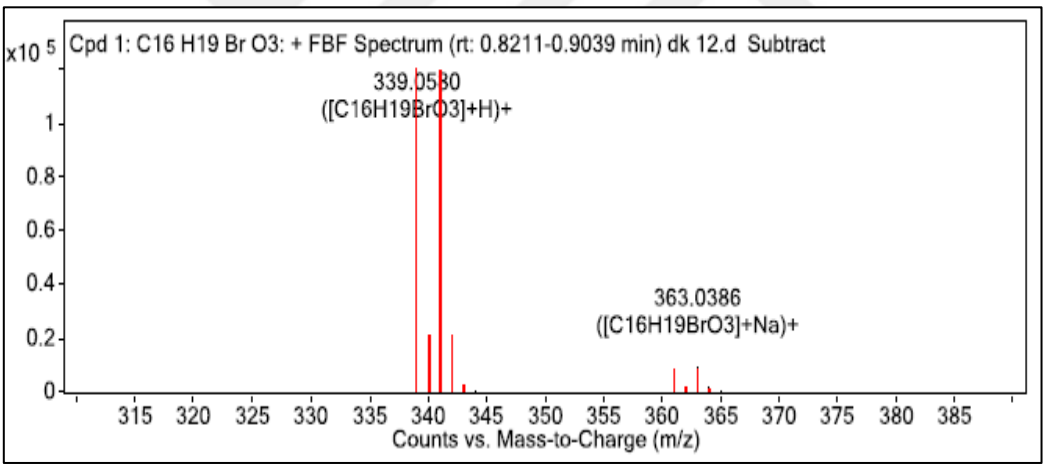
LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M+H]^+$, $C_{16}H_{19}BrO_3$ için hesaplanan 339.0590, bulunan 339.0580.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.52-1.54 (m, 4H, CH_2), 1.81-1.87 (m, 2H, CH_2), 1.88-1.94 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 3.43 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH_2Br), 4.02 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 6.13 (s, 1H, =CH), 6.80 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.85 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.49 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, aromatik) ppm.

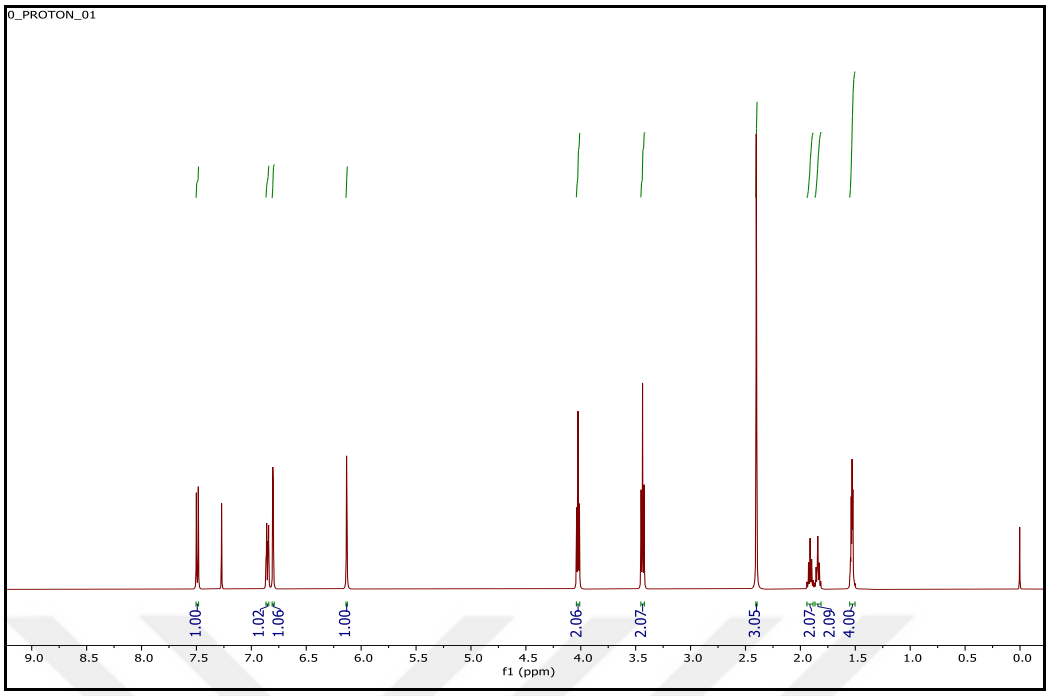
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.67 (CH_3), 25.22 (CH_2), 27.86 (CH_2), 28.81 (CH_2), 32.60 (CH_2), 33.72 (CH_2Br), 68.31 (OCH_2), 101.31 ($C_{aro}H$), 111.85 (C_{aro}), 112.62 (=CH), 113.46 ($C_{aro}H$), 125.48 ($C_{aro}H$), 152.55 (C_{aro}), 155.27 (C_q), 161.33 (C_{aro}), 162.10 (C=O) ppm.



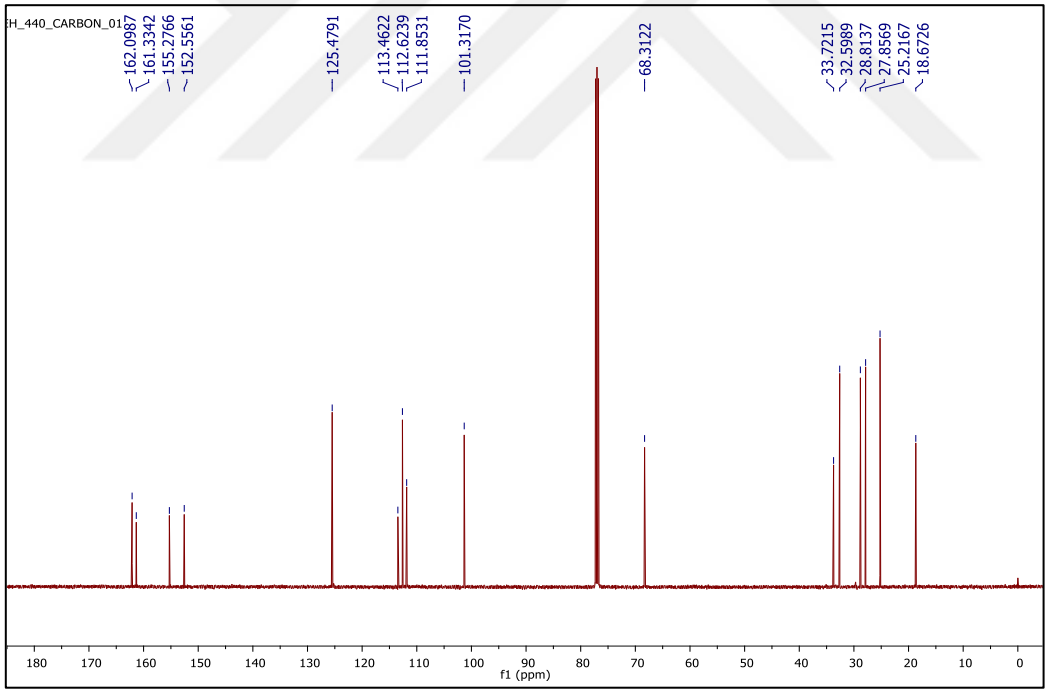
Şekil 3.48 Bileşik 18'in FTIR spektrumu



Şekil 3.49 Bileşik 18'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu

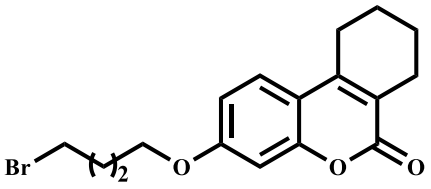


Şekil 3.50 Bileşik 18'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.51 Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.5.3 3-(4-Bromobütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 19, $C_{17}H_{19}BrO_3$)



(19)

Bileşik **19,** genel prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün 1:2 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Beyaz katı, %66, e.n. 99-100 ^oC, R_f: 0,66 (1:2 etil asetat/*n*-hekzan).

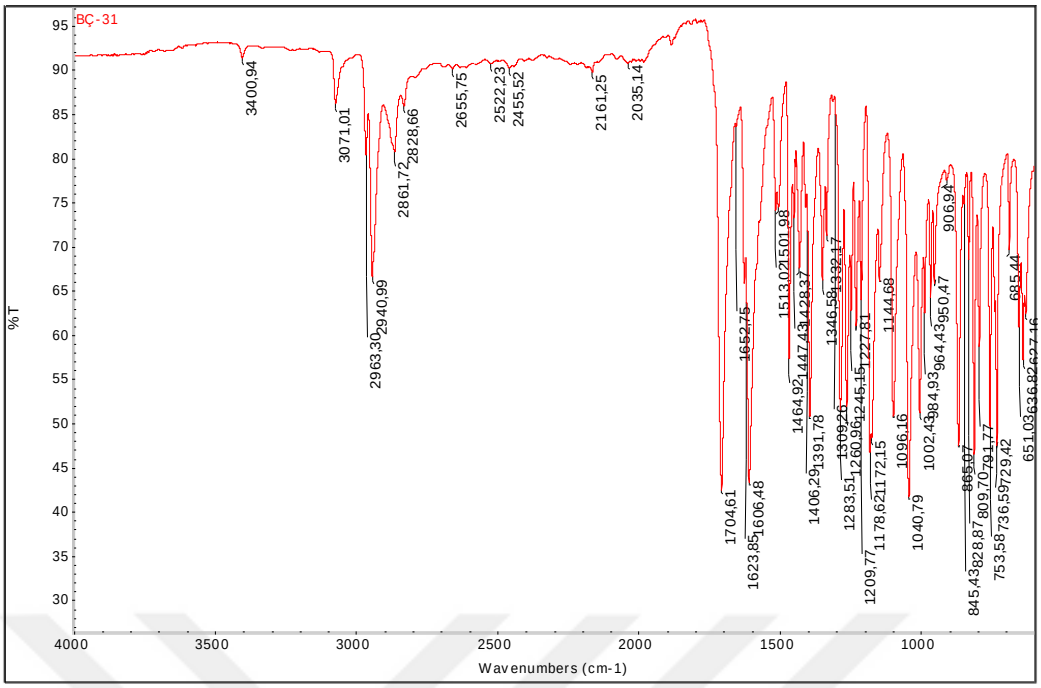
3.5.3.1 Bileşik 19'un Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3071 (aromatik, CH gerilimi), 2963, 2940 ve 2861 (alifatik, CH gerilimleri), 1704 (C=O gerilimi), 1606 ve 1501 (aromatik C=C gerilimleri), 1464, 1428 ve 1391 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1178 (C-O gerilimi), 636 (C-Br gerilimi) cm^{-1}.

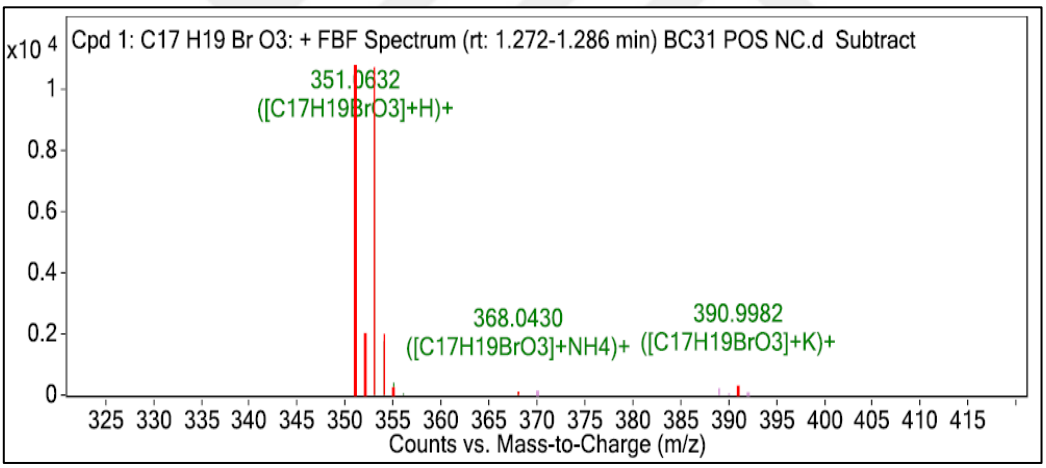
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$ $C_{17}H_{19}BrO_3$ için hesaplanan 351.0600, bulunan 351.0632.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.78-1.88 (m, 4H, CH_2), 1.95-2.01 (m, 2H, CH_2), 2.06-2.12 (m, 2H, CH_2), 2.57 (bs, 2H, CH_2), 2.76 (bs, 2H, CH_2), 3.50 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH_2Br), 4.05 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 6.79 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.83 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.46 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, aromatik) ppm.

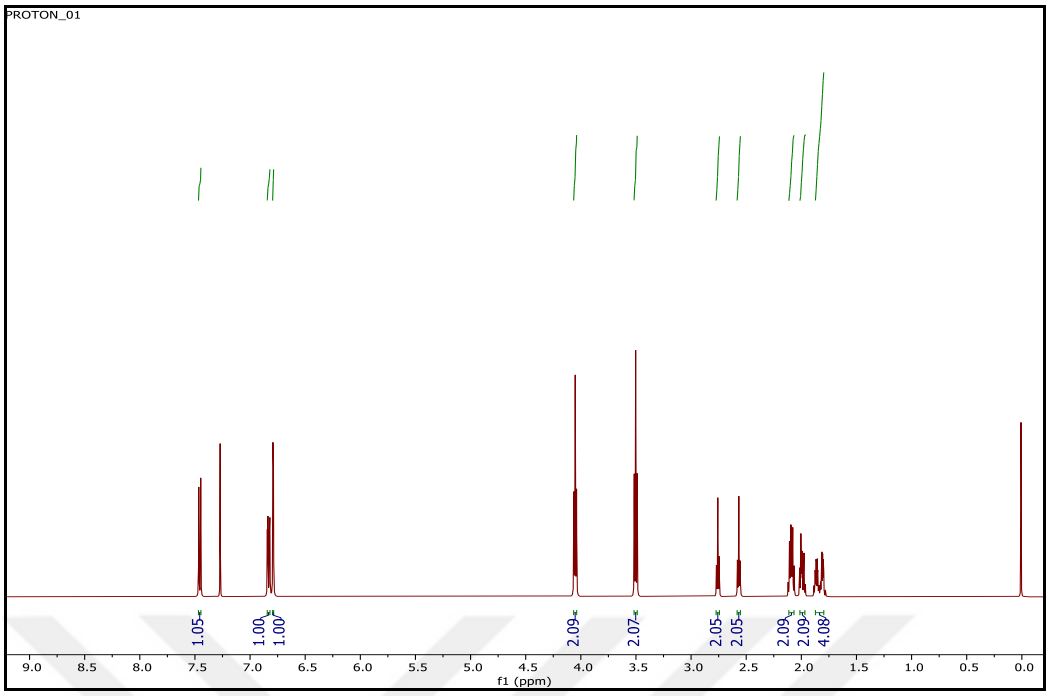
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.40 (CH_2), 21.70 (CH_2), 23.85 (CH_2), 25.23 (CH_2), 27.71 (CH_2), 31.93 (CH_2), 33.23 (CH_2Br), 67.34 (OCH_2), 101.14 ($C_{aro}H$), 112.24 (C_{aro}), 113.83 ($C_{aro}H$), 120.60 (C_q), 124.13 ($C_{aro}H$), 147.23 (C_{aro}), 153.51 (C_q), 160.66 (C_{aro}), 162.06 (C=O) ppm.



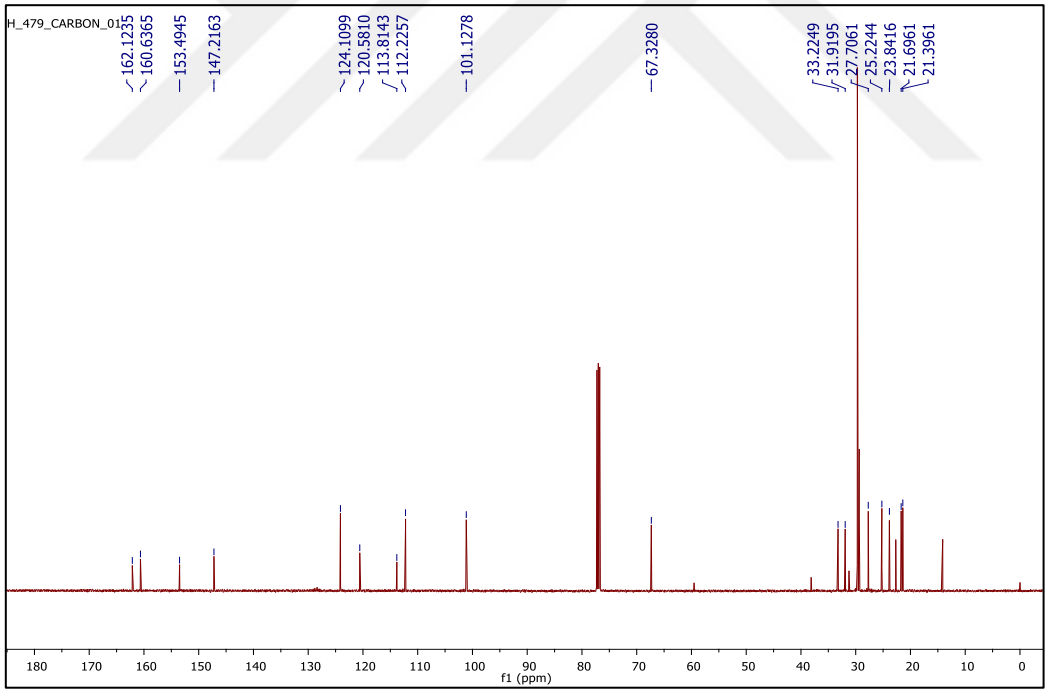
Şekil 3.52 Bileşik 19'un FTIR spektrumu



Şekil 3.53 Bileşik 19'un LC-MS (Q-TOF) spektrumu

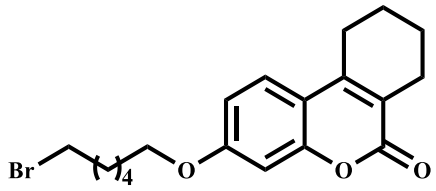


Şekil 3.54 Bileşik 19'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.55 Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.5.4 3-(6-Bromoheksiloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 20, $C_{19}H_{23}BrO_3$)



(20)

Bileşik **20,** genel prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün 1:2 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Beyaz katı, %70, e.n. 84-85 ^oC R_f: 0,39 (1:2 etil asetat/*n*-hekzan).

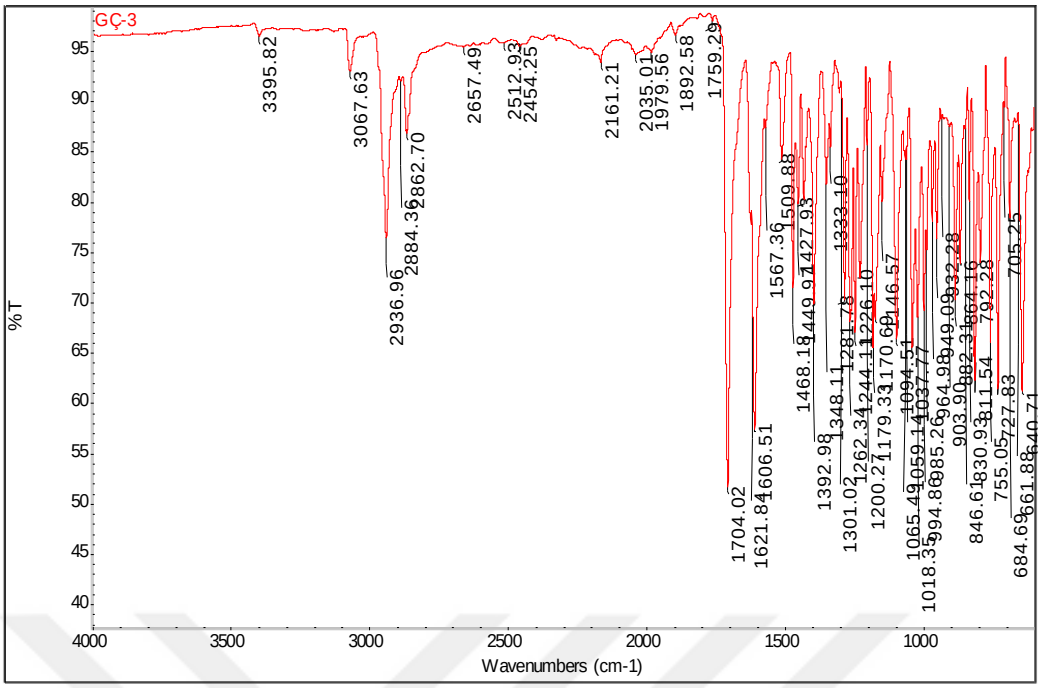
3.5.4.1 Bileşik 20'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3067 (aromatik, CH gerilimi), 2936, 2884 ve 2862 (alifatik, CH gerilimleri), 1704 (C=O gerilimi), 1606 ve 1500 (aromatik C=C gerilimleri), 1468, 1449 ve 1392 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1262 (C-O gerilimi), 640 (C-Br gerilimi) cm^{-1}.

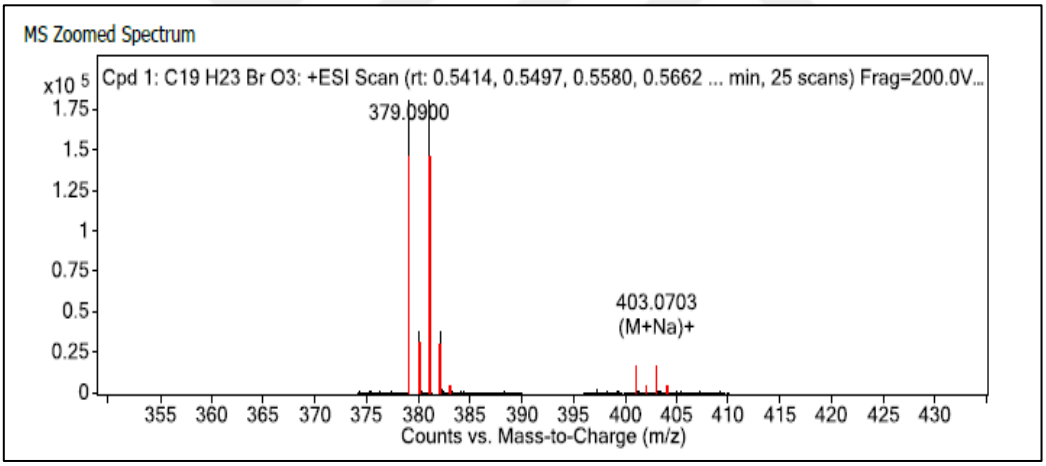
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{19}H_{23}BrO_3$ için hesaplanan 379.0903, bulunan 379.0900.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.52-1.54 (m, 4H, CH_2), 1.78-1.87 (m, 6H, CH_2), 1.88-1.94 (m, 2H, CH_2), 2.56 (bs, 2H, CH_2), 2.75 (bs, 2H, CH_2), 3.44 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH_2Br), 4.01 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 6.79 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.82 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz aromatik), 7.44 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, aromatik) ppm.

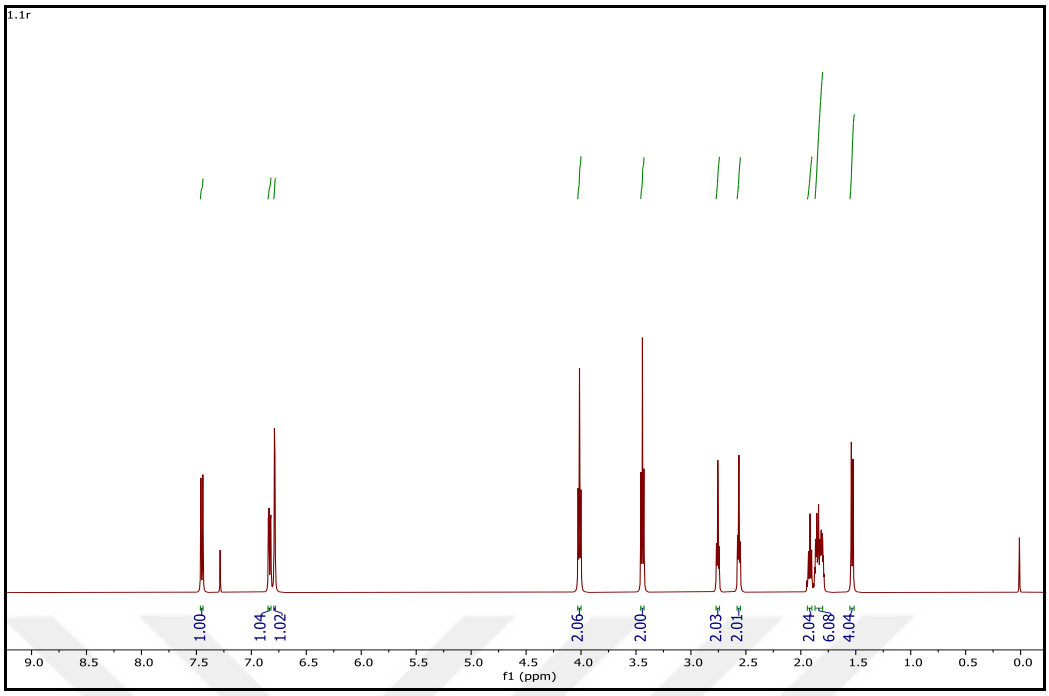
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.41 (CH_2), 21.71 (CH_2), 23.84 (CH_2), 25.23 (CH_2), 25.25 (CH_2), 27.89 (CH_2), 28.87 (CH_2), 32.63 (CH_2), 33.74 (CH_2Br), 68.20 (OCH_2), 101.11 ($C_{aro}H$), 112.31 ($C_{aro}H$), 113.66 (C_{aro}), 120.42 (C_q), 124.08 ($C_{aro}H$), 147.31 (C_{aro}), 153.51 (C_q), 160.88 (C_{aro}), 162.20 (C=O) ppm.



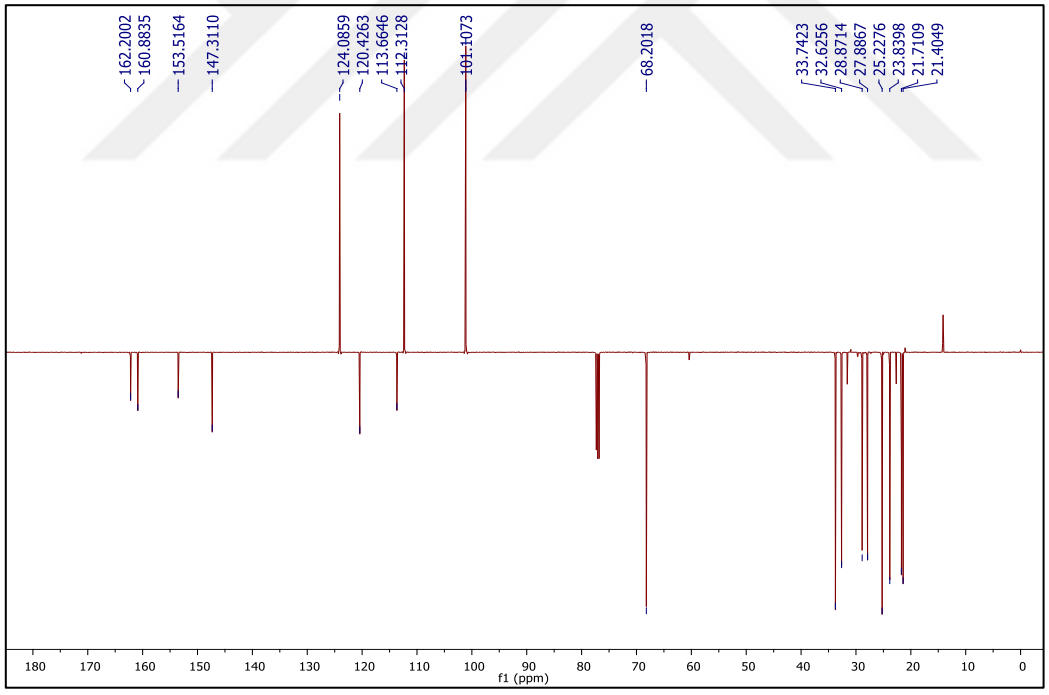
Şekil 3.56 Bileşik 20'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.57 Bileşik 20'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu

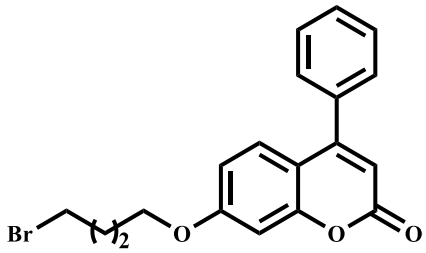


Şekil 3.58 Bileşik 20'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.59 Bileşik 20'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.5.5 7-(4-Bromobütoksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 21, $C_{19}H_{17}BrO_3$)



(21)

Bileşik **21,** genel prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün 1:2 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Beyaz katı, %56, e.n. 91-92 ^oC, R_f: 0,65 (1:2 etil asetat/*n*-hekzan).

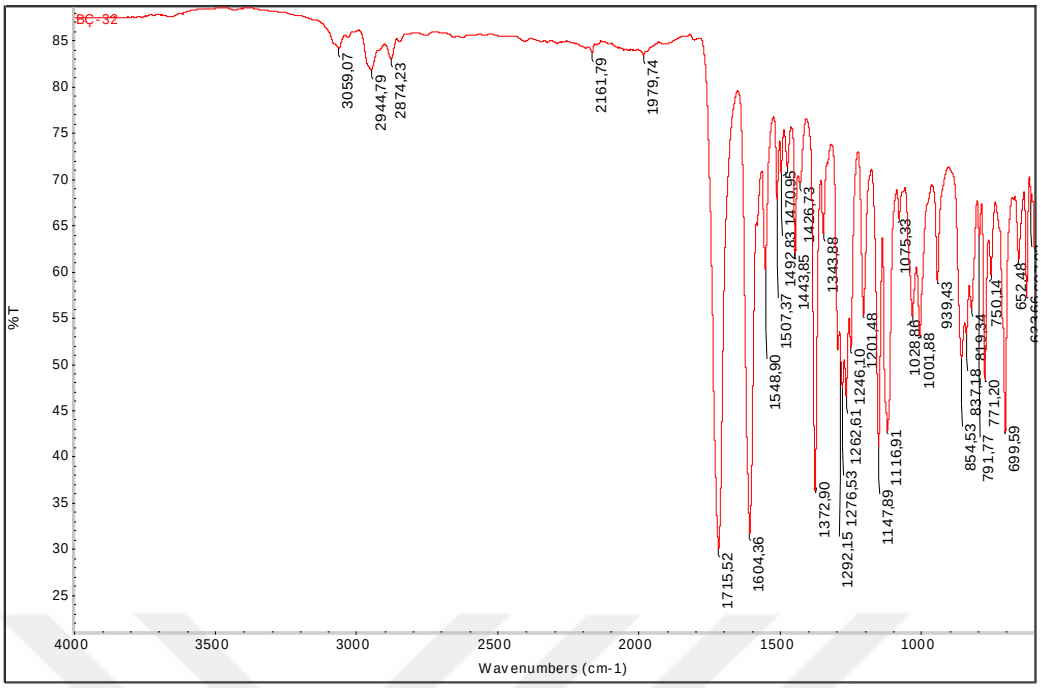
3.5.5.1 Bileşik 21'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3059 (aromatik, CH gerilimi), 2944 ve 2874 (alifatik, CH gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1604 ve 1548 (aromatik C=C gerilimleri), 1443, 1372 ve 1343 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1147 (C-O gerilimi), 699 (C-Br gerilimi) cm^{-1}.

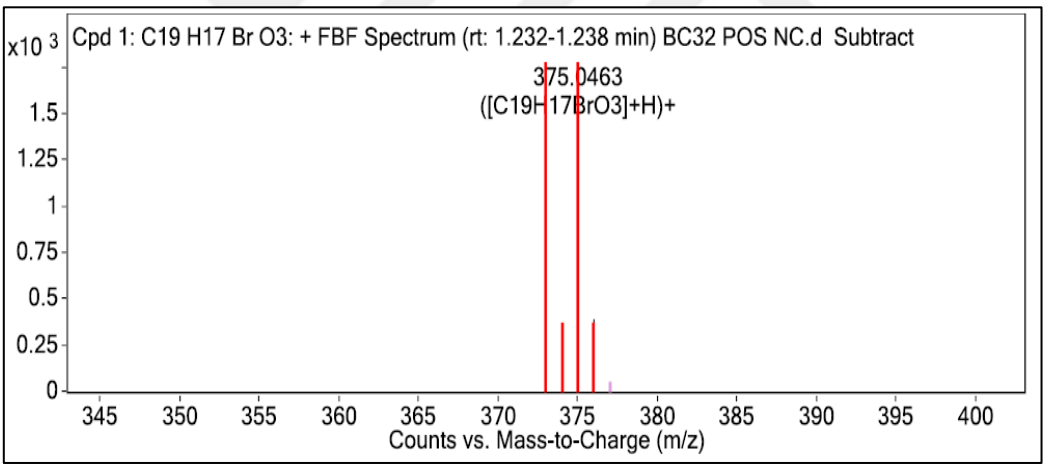
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{19}H_{17}BrO_3$ için hesaplanan 375.0419, bulunan 375.0463.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.97-2.04 (m, 2H, CH_2), 2.07-2.12 (m, 2H, CH_2), 3.50 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH_2Br), 4.08 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 6.22 (s, 1H, =CH), 6.79 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz aromatik), 6.89 (d, 1H, *J*=2.5 Hz, aromatik), 7.39 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, aromatik), 7.43-7.46 (m, 2H, aromatik), 7.51-7.53 (m, 3H, aromatik) ppm.

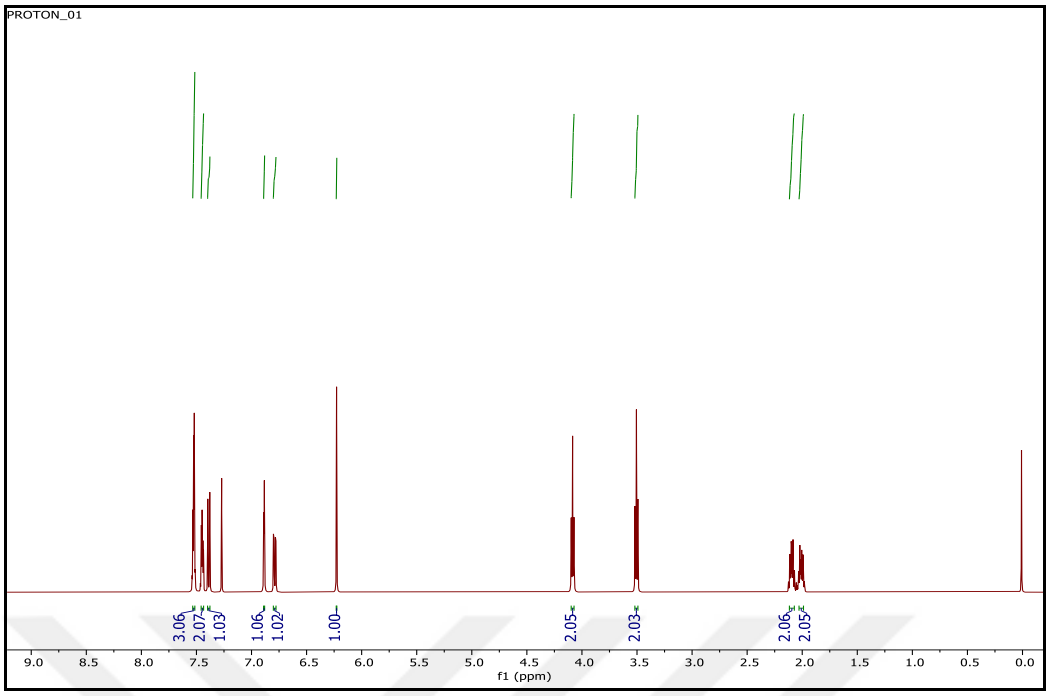
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 27.66 (CH_2), 29.30 (CH_2), 33.15 (CH_2Br), 67.53 (OCH_2), 101.60 ($C_{aro}H$), 111.92 (C_{aro}), 112.59 (=CH), 128.00 ($C_{aro}H$), 128.37 ($C_{aro}H$), 128.83 ($C_{aro}H$), 129.59 ($C_{aro}H$), 135.58 (C_{aro}), 155.79 (C_q), 156.00 (C_{aro}), 161.21 (C_{aro}), 162.03 (C=O) ppm.



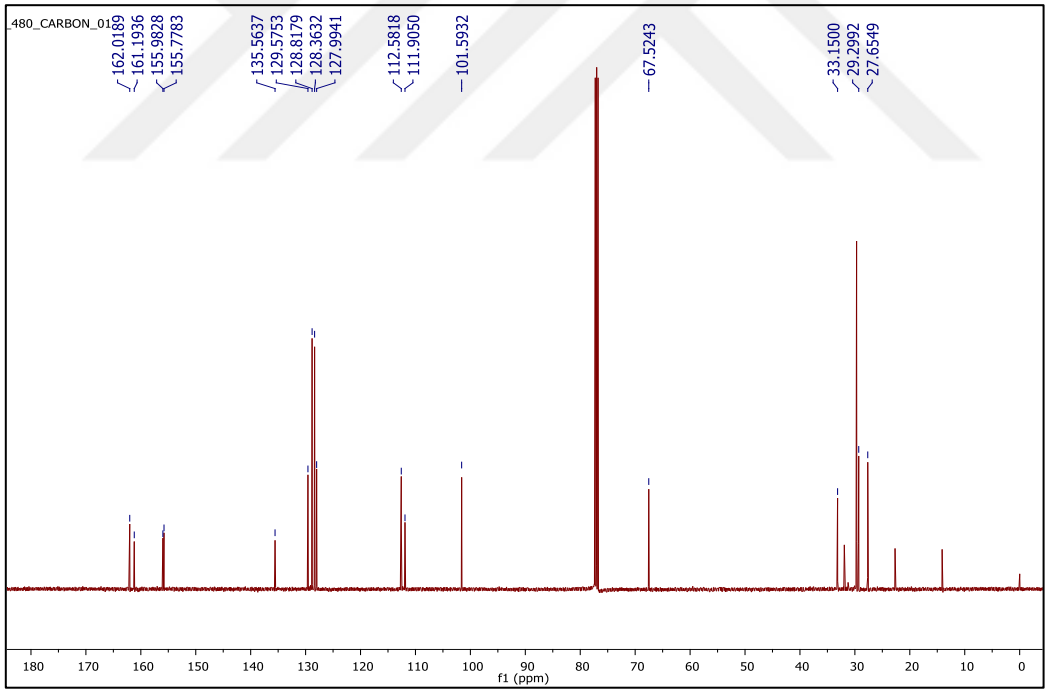
Şekil 3.60 Bileşik 21'in FTIR Spektrumu



Şekil 3.61 Bileşik 21'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu

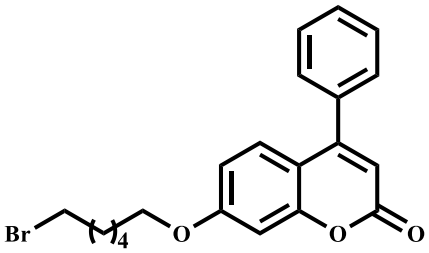


Şekil 3.62 Bileşik 21'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.63 Bileşik 21' in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.5.6 7-(6-Bromoheksiloksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 22, $C_{21}H_{21}BrO_3$)



(22)

Bileşik **22,** genel prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün 1:3 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Beyaz katı, %71, e.n. 70-71 ^oC R_f: 0,4 (1:3 etil asetat/*n*-hekzan).

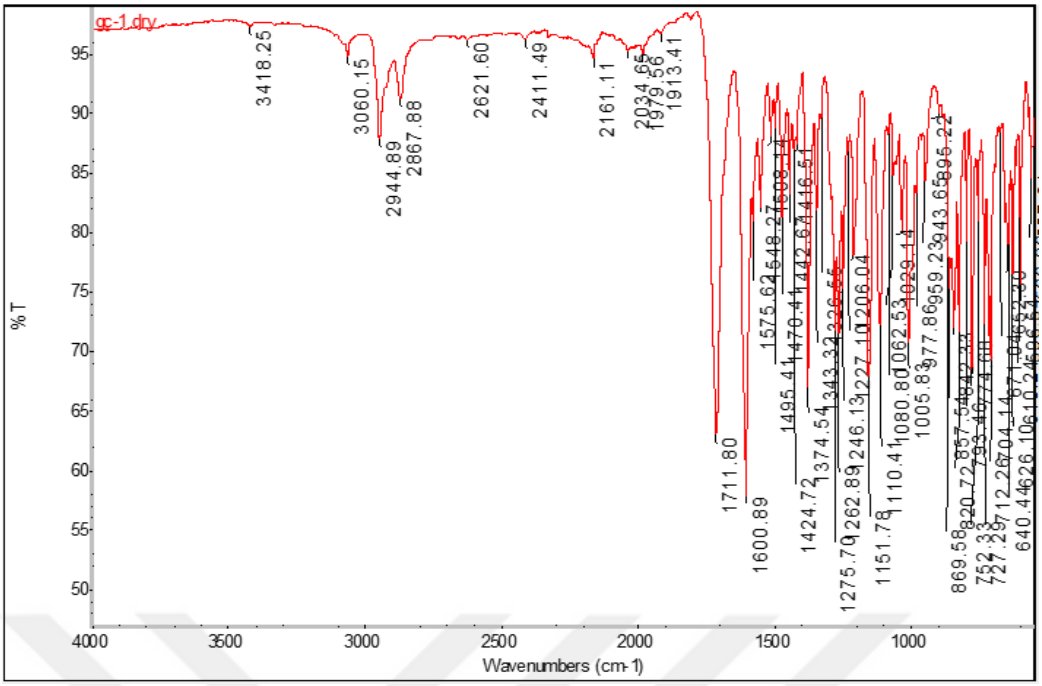
3.5.6.1 Bileşik 22'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3060 (aromatik, CH gerilimi), 2944 ve 2867 (alifatik, CH gerilimleri), 1711 (C=O gerilimi), 1600 ve 1548 (aromatik C=C gerilimleri), 1495, 1424 ve 1374 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1275 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

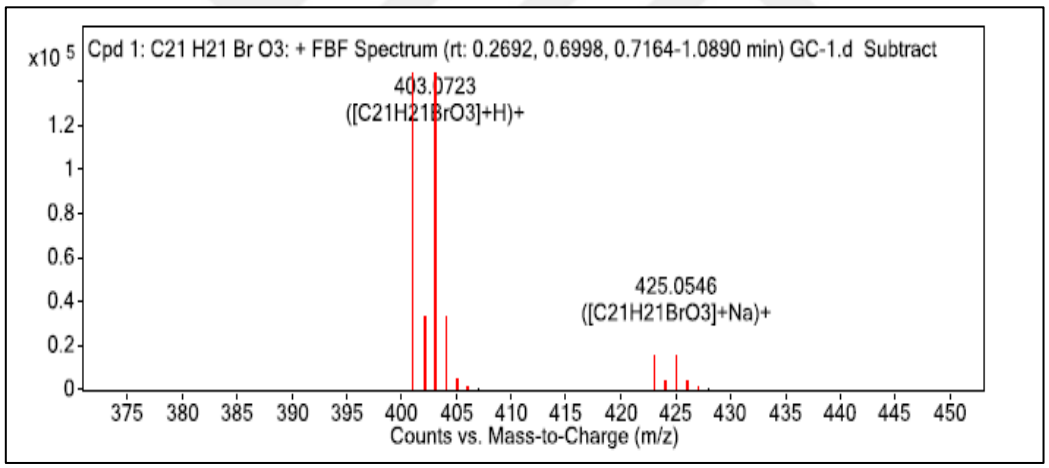
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{21}H_{21}BrO_3$ için hesaplanan 403.0726, bulunan 403.0723.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.54-1.56 (m, 4H, CH_2), 1.83-1.89 (m, 2H, CH_2), 1.90-1.96 (m, 2H, CH_2), 3.45 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH_2Br), 4.05 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 6.23 (s, 1H, =CH), 6.80 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz aromatik), 6.89 (d, 1H, *J*=2.5 Hz, aromatik), 7.40 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, aromatik), 7.44-7.45 (m, 2H, aromatik), 7.52-7.54 (m, 3H, aromatik) ppm.

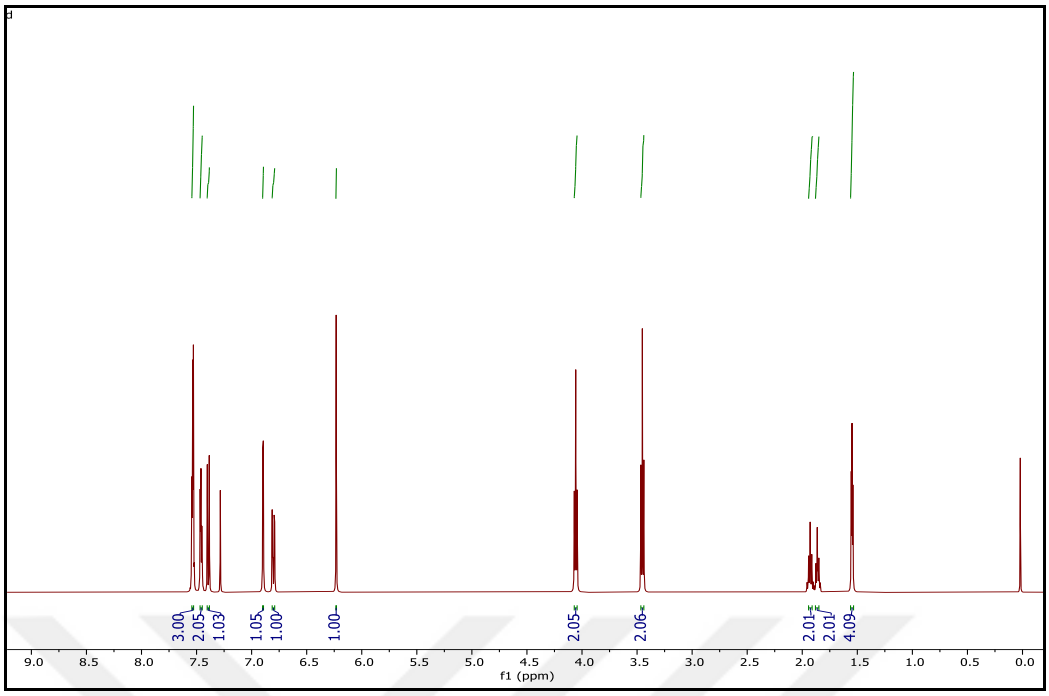
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 25.23 (CH_2), 27.87 (CH_2), 28.82 (CH_2), 32.61 (CH_2), 33.72 (CH_2Br), 68.40 (OCH_2), 101.57 ($C_{aro}H$), 111.79 ($C_{aro}H$), 112.43 (C_{aro}), 112.71 (=CH), 127.96 ($C_{aro}H$), 128.3 ($C_{aro}H$), 128.8 ($C_{aro}H$), 129.58 ($C_{aro}H$), 135.63 (C_{aro}), 155.86 (C_q), 156.03 (C_{aro}), 161.30 (C_{aro}), 162.28 (C=O) ppm.



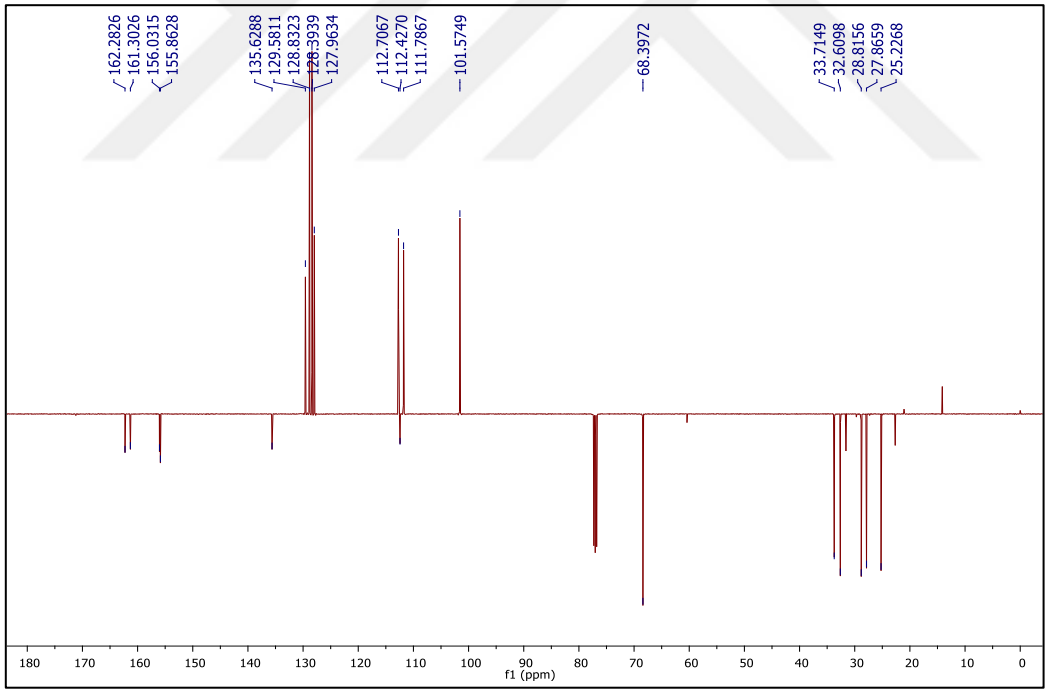
Şekil 3.64 Bileşik 22'nin FTIR Spektrumu



Şekil 3.65 Bileşik 22'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu



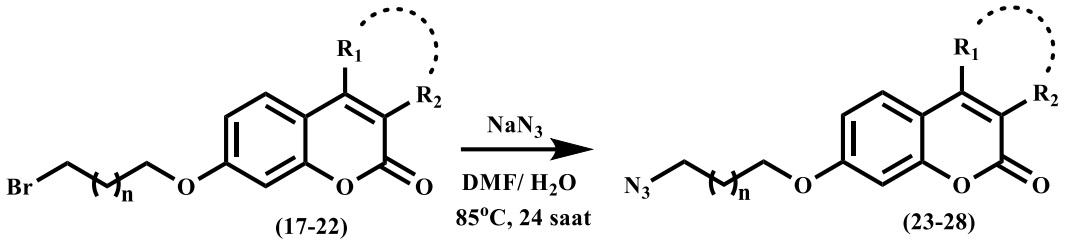
Şekil 3.66 Bileşik 22'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.67 Bileşik 22' nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

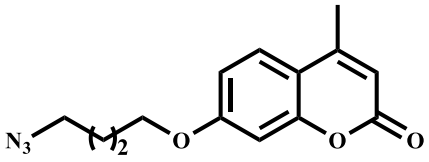
3.6 Azido Kumarin Sentezleri

Bileşik (**23-28**) sentezi için genel prosedür:



Bileşik **(17-22) (**0.5 mmol) iki boyunlu balona alınarak, DMF'te (3 mL) çözüldü. Reaksiyon sıcaklığı 120 ºC' ye geldikten sonra NaN_3 (1.50 mmol), destile su (3 mL) içerisinde çözülerek şırınga ile reaksiyon balonuna ilave edildi. Reaksiyon 85 ºC'de 24 saat boyunca karıştırıldı [98, 139]. TLC kontrolleri sonucunda başlangıç maddesinin sonlandığı gözlemlendi. Karışım soğuduktan sonra buzlu suya dökülerek eter-tuzlu su ile ekstrakte edildi. Organik faz alındı ve $MgSO_4$ ile kurutuldu, süzüldü, çözücü vakumdan uçuruldu. Elde edilen azid türevleri saflaştırma işlemine tabii tutulmadı.

3.6.1 7-(4-Azidobütoksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 23, $C_{14}H_{15}N_3O_3$)



(23)

Bileşik **23,** genel prosedüre göre sentezlendi.

Beyaz katı, %87, e.n. 64-65 ^oC, R_f: 0,46 (1:4 etil asetat/*n*-hekzan).

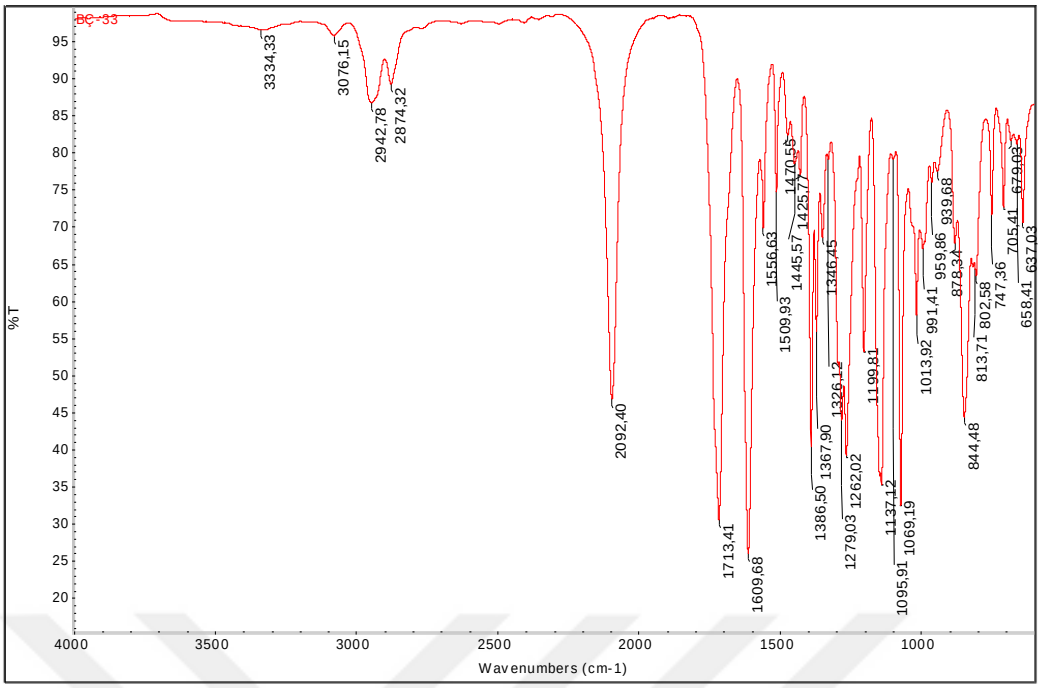
3.6.1.1 Bileşik 23'ün Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3076 (aromatik, CH gerilimi), 2942 ve 2874 (alifatik, CH gerilimleri), 2092 (N=N gerilimi), 1713 (C=O gerilimi), 1609 ve 1556 (aromatik C=C gerilimleri), 1470 ve 1386 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1199 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

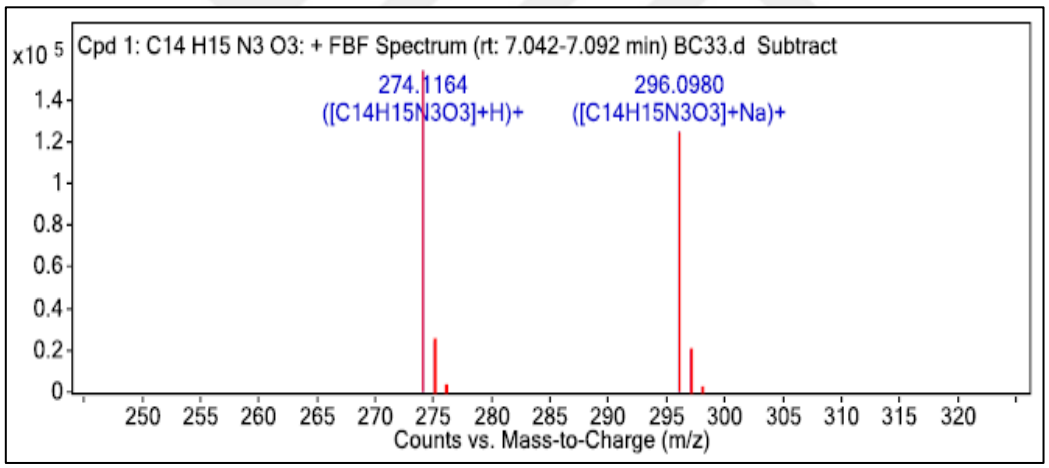
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{14}H_{15}N_3O_3$ için hesaplanan 274.1200, bulunan 274.1164.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.78-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.89-1.95 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 3.39 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH_2N_3), 4.06 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 6.14 (s, 1H, =CH), 6.80 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.86 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.50 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, aromatik) ppm.

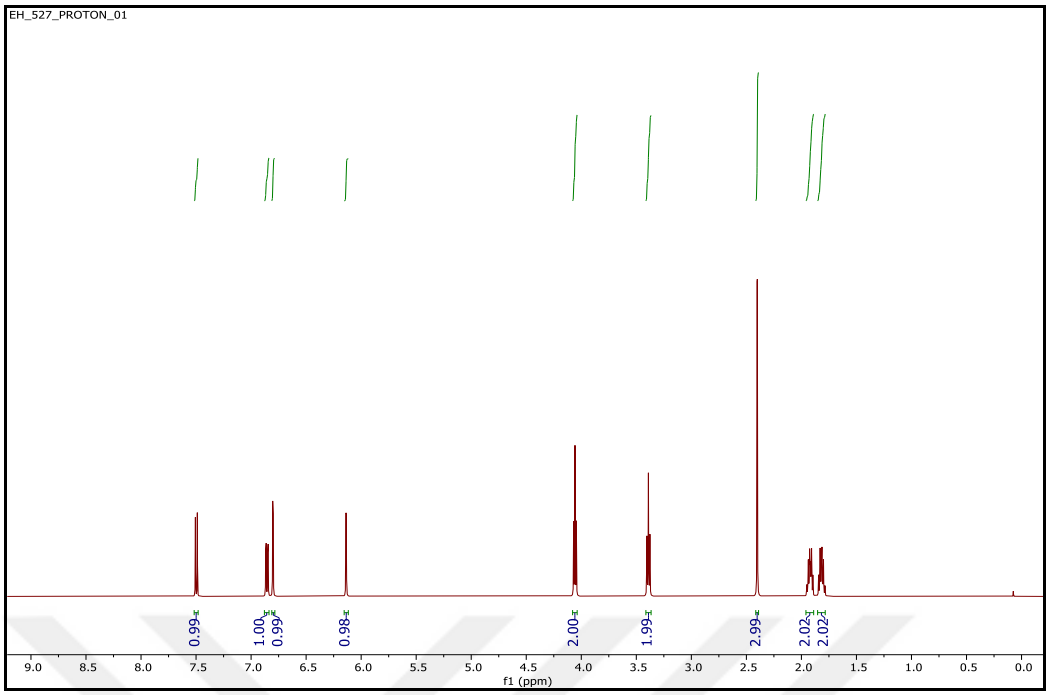
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.67 (CH_3), 25.66 (CH_2), 26.29 (CH_2), 51.11 (CH_2N_3), 67.77 (OCH_2), 101.33 ($C_{aro}H$), 111.97 ($C_{aro}H$), 112.58 (=CH), 113.61 (C_{aro}), 125.55 ($C_{aro}H$), 152.56 (C_{aro}), 155.26 (C_q), 161.30 (C_{aro}), 161.88 (C=O) ppm.



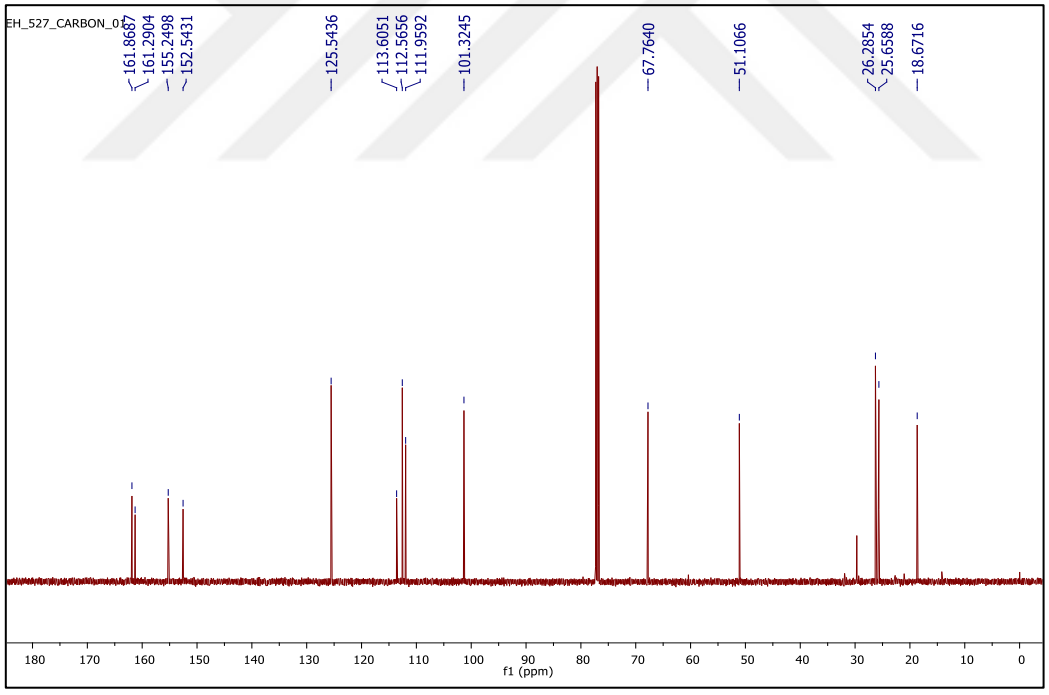
Şekil 3.68 Bileşik 23'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.69 Bileşik 23'ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu

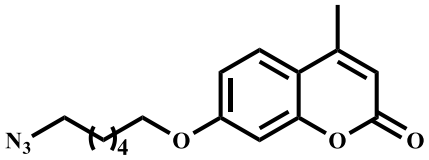


Şekil 3.70 Bileşik 23'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.71 Bileşik 23'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.6.2 7-(6-Azidoheksiloksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 24, $C_{16}H_{19}N_3O_3$)



(24)

Bileşik **24,** genel prosedüre göre sentezlendi.

Beyaz katı, %91, e.n. 40-41 ^{o}C, R_f: 0,28 (1:4 etil asetat/*n*-hekzan).

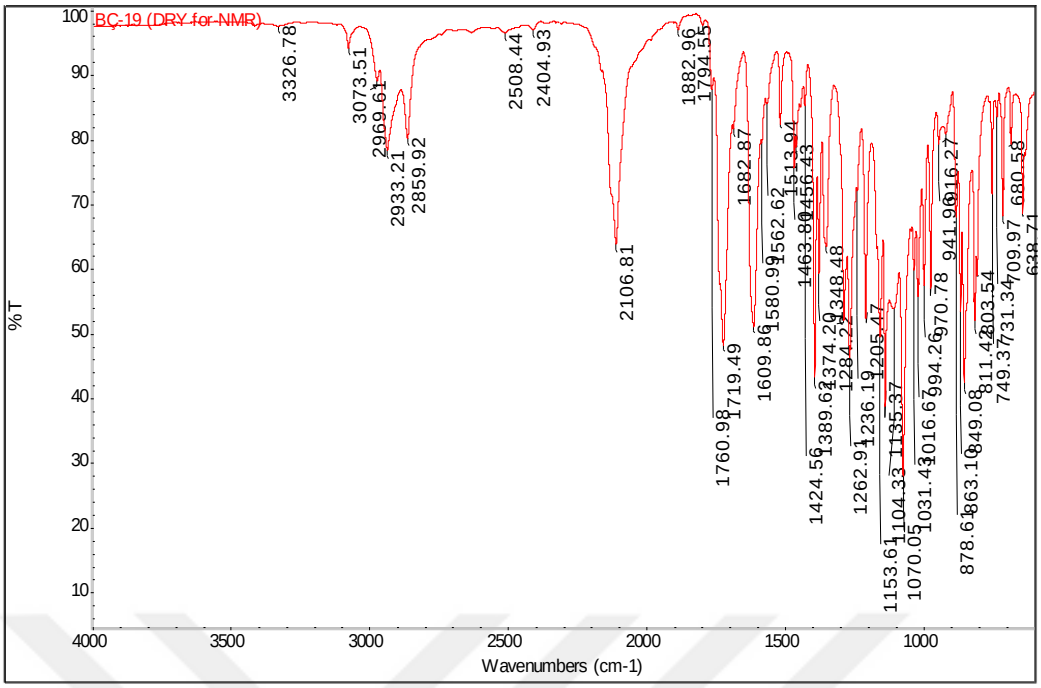
3.6.2.1 Bileşik 24'ün Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3073 (aromatik, CH gerilimi), 2969, 2933 ve 2859 (alifatik, CH gerilimleri), 2106 (N=N gerilimi), 1719 (C=O gerilimi), 1609 ve 1562 (aromatik C=C gerilimleri), 1463 ve 1389 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1104 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

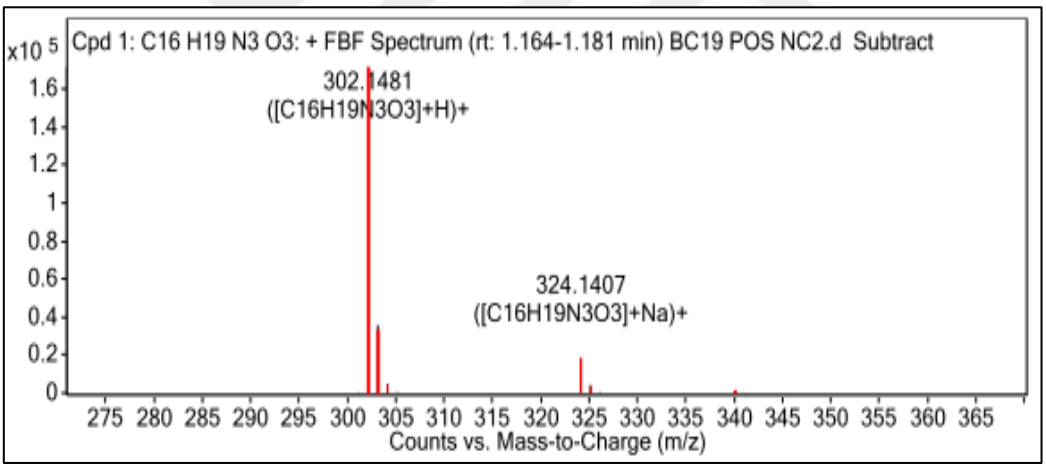
LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M+H]^+$, $C_{16}H_{19}N_3O_3$ için hesaplanan 302.1500, bulunan 302.1481.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.44-1.55 (m, 4H, CH_2), 1.62-1.68 (m, 2H, CH_2), 1.81-1.87 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 3.30 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, CH_2N_3), 4.02 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 6.13 (s, 1H, =CH), 6.80 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.85 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.49 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, aromatik) ppm.

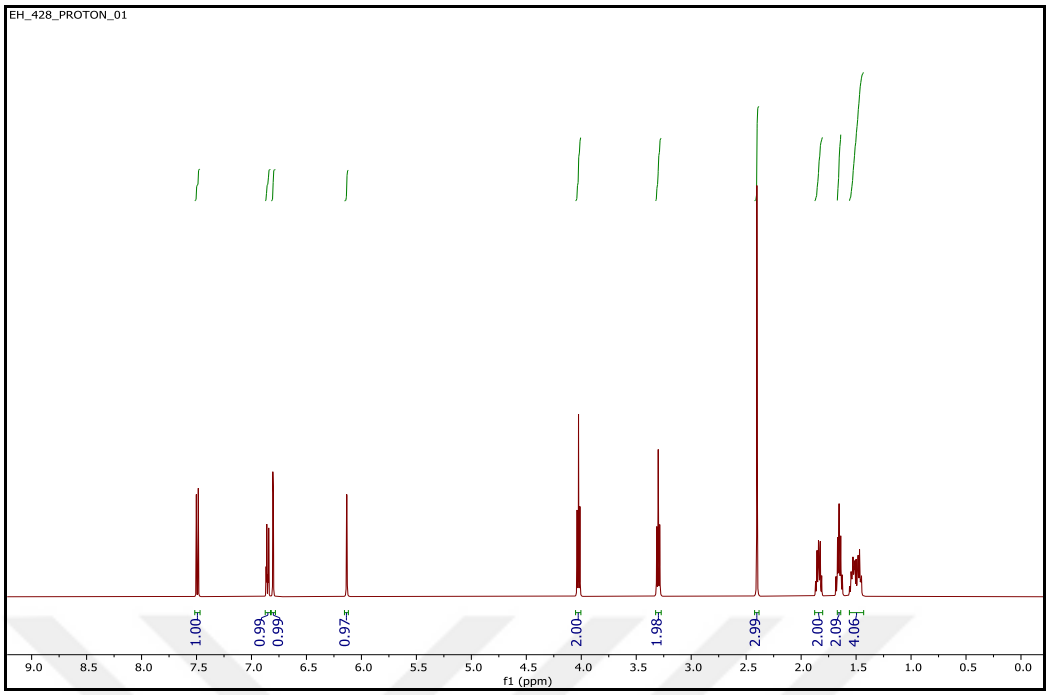
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.67 (CH_3), 25.61 (CH_2), 26.47 (CH_2), 28.77 (CH_2), 28.86 (CH_2), 51.34 (CH_2N_3), 68.31 (OCH_2), 101.31 ($C_{aro}H$), 111.85 (C_{aro}), 112.63 (=CH), 113.46 ($C_{aro}H$), 125.48 ($C_{aro}H$), 152.56 (C_{aro}), 155.28 (C_q), 161.34 (C_{aro}), 162.09 (C=O) ppm.



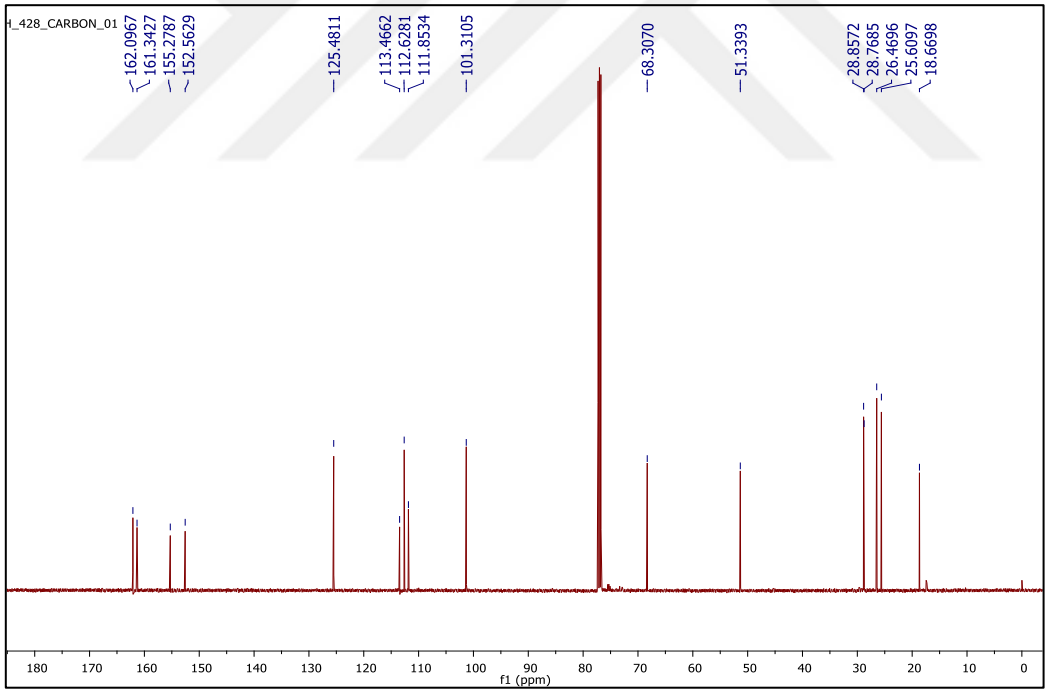
Şekil 3.72 Bileşik 24'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.73 Bileşik 24'ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu

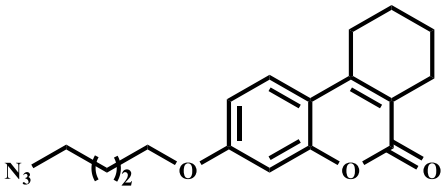


Şekil 3.74 Bileşik 24'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.75 Bileşik 24'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.6.3 3-(4-Azidobütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 25, $C_{17}H_{19}N_3O_3$)



(25)

Bileşik **25,** genel prosedüre göre sentezlendi.

Krem renkli katı, %75, e.n. 88-89 ºC, R_f: 0,32 (1:1 etil asetat/*n*-hekzan).

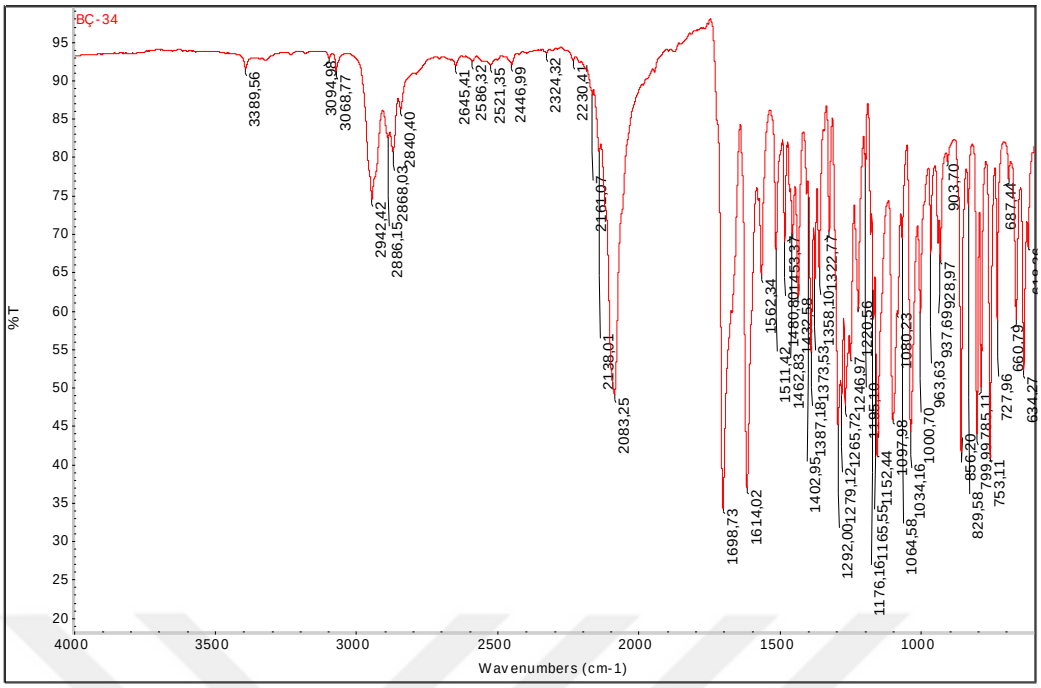
3.6.3.1 Bileşik 25'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3094 ve 3068 (aromatik, CH gerilimleri), 2942 ve 2886 (alifatik, CH gerilimleri), 2083 (N=N gerilimi), 1698 (C=O gerilimi), 1614 ve 1562 (aromatik C=C gerilimleri), 1480, 1462 ve 1387 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1292 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

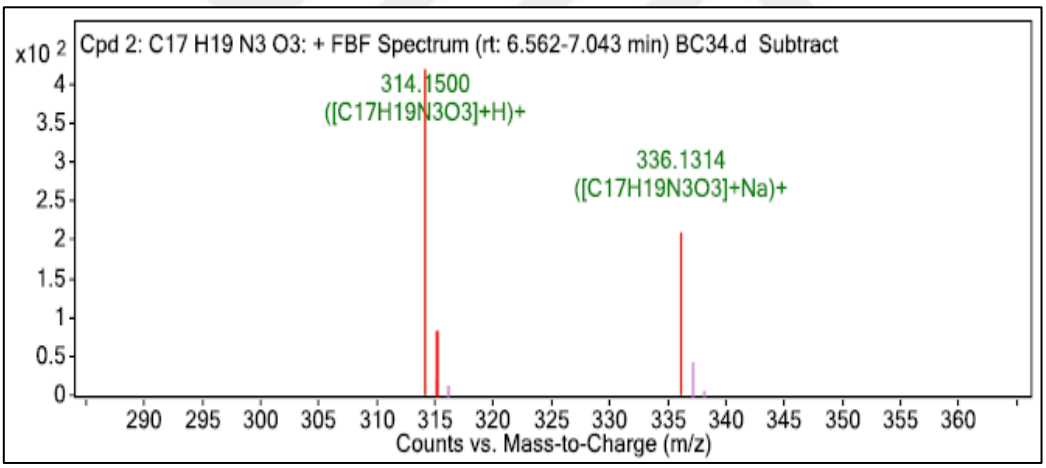
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$ $C_{17}H_{19}N_3O_3$ için hesaplanan 314.1505, bulunan 314.1500.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.79-1.86 (m, 6H, CH_2), 1.89-1.94 (m, 2H, CH_2), 2.57 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz CH_2), 2.76 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2), 3.39 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH_2N_3), 4.05 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 6.79 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.84 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.47 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, aromatik) ppm.

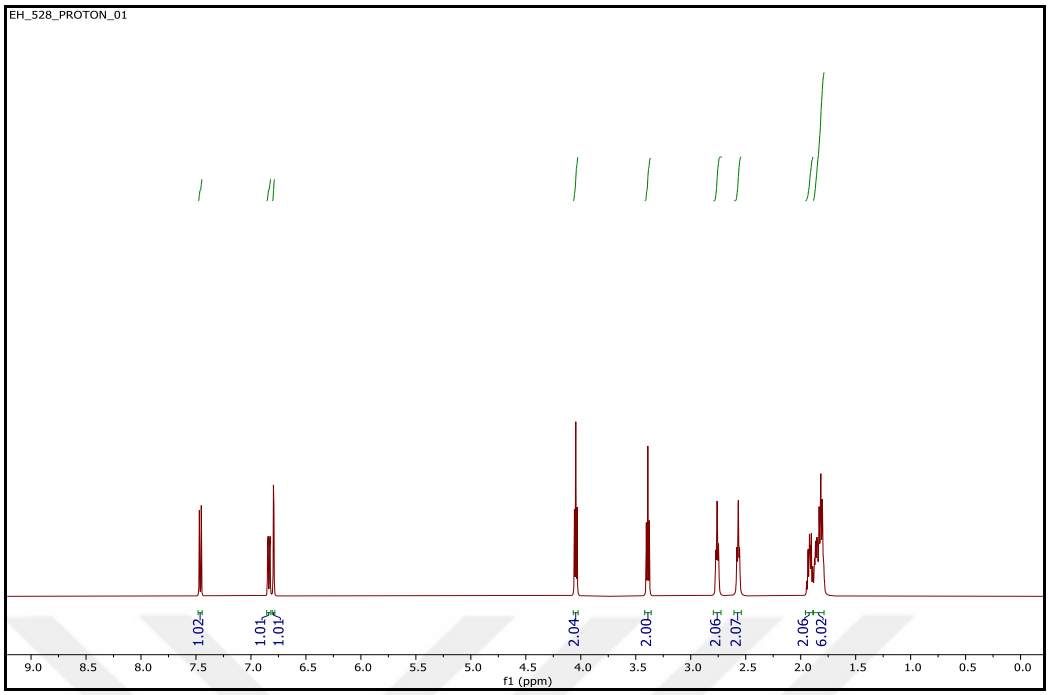
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.39 (CH_2), 21.69 (CH_2), 23.84 (CH_2), 25.23 (CH_2), 25.69 (CH_2), 26.33 (CH_2), 51.13 (CH_2N_3), 67.64 (OCH_2), 101.10 ($C_{aro}H$), 112.28 (C_{aro}), 113.82 ($C_{aro}H$), 120.58 (C_q), 124.14 ($C_{aro}H$), 147.28 (C_{aro}), 153.50 (C_q), 160.65 (C_{aro}), 162.18 (C=O) ppm.



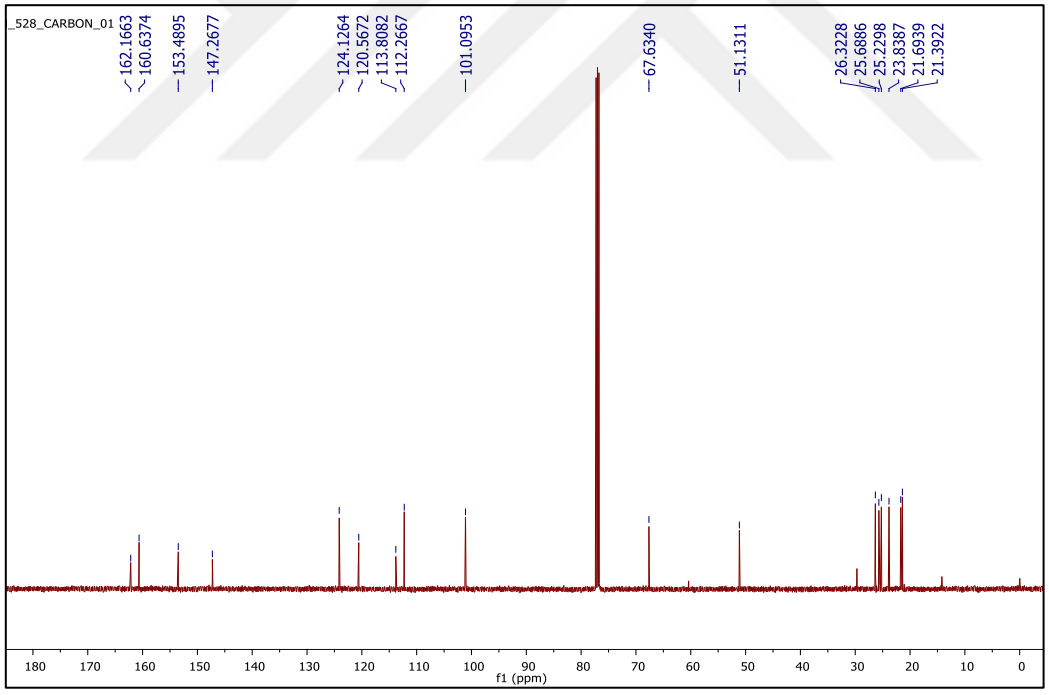
Şekil 3.76 Bileşik 25'in FTIR spektrumu



Şekil 3.77 Bileşik 25'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu

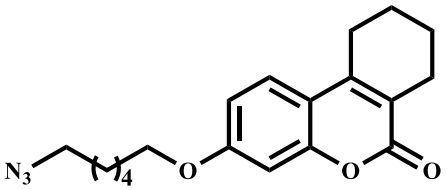


Şekil 3.78 Bileşik 25'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.79 Bileşik 25'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.6.4 3-(6-Azidoheksiloksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 26, $C_{19}H_{23}N_3O_3$)



(26)

Bileşik **26,** genel prosedüre göre sentezlendi.

Renksiz viskoz yağ, %90, R_f: 0,36 (1:4 etil asetat/*n*-hekzan).

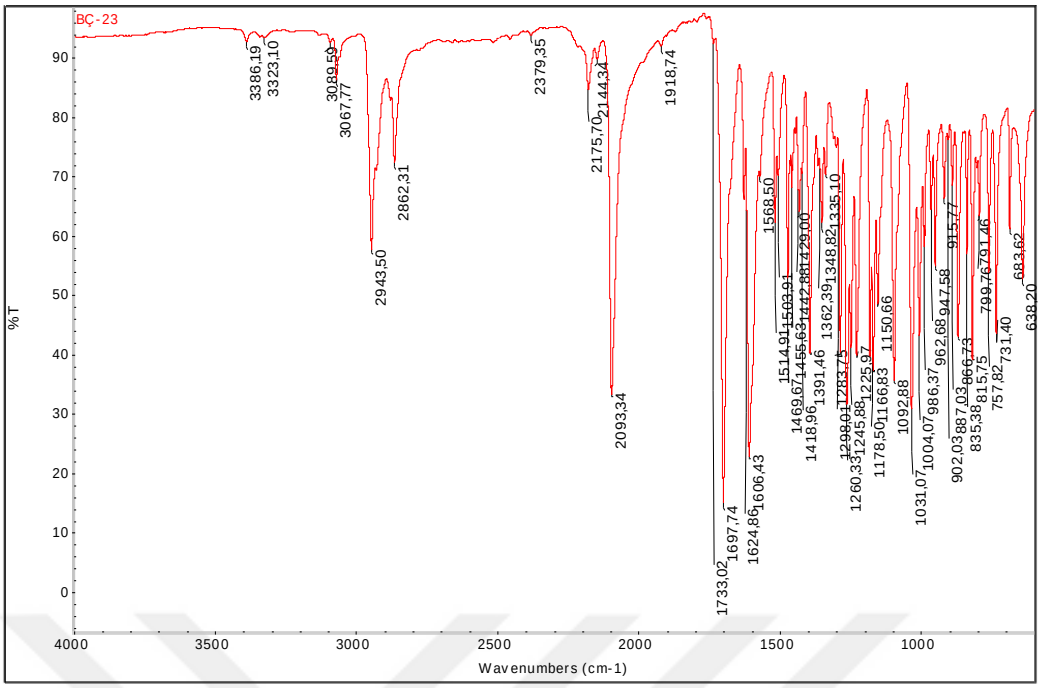
3.6.4.1 Bileşik 26'nın Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3089 ve 3067 (aromatik, CH gerilimleri), 2943 ve 2862 (alifatik, CH gerilimleri), 2093 (N=N gerilimi), 1697 (C=O gerilimi), 1606 ve 1568 (aromatik C=C gerilimleri), 1469, 1429 ve 1391 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1260 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

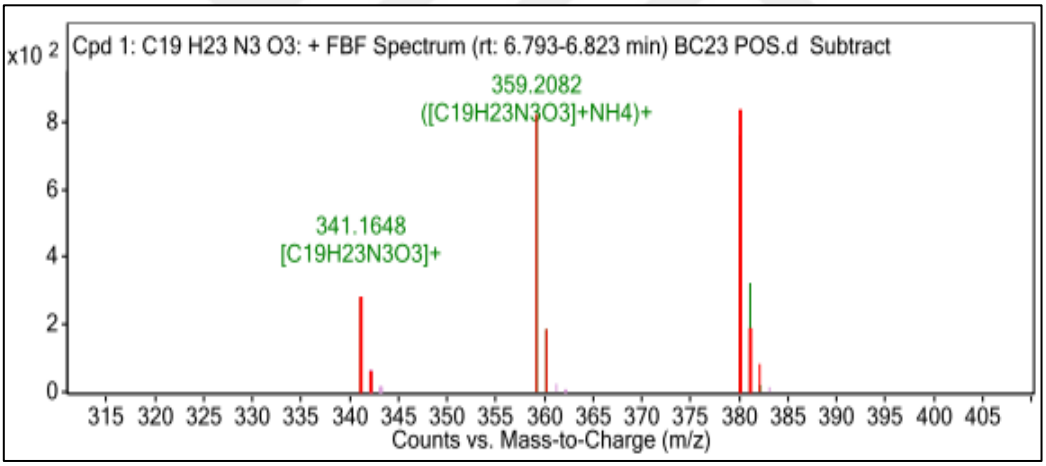
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+NH_4]^+$ $C_{19}H_{23}N_3O_3$ için hesaplanan 359.2100, bulunan 359.2082.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.45-1.56 (m, 4H, CH_2), 1.62-1.68 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.88 (m, 6H, CH_2), 2.56 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH_2), 2.75 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH_2), 3.30 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH_2N_3), 4.01 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 6.79 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.83 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.45 (d, 1H, *J*=9.0 Hz, aromatik) ppm.

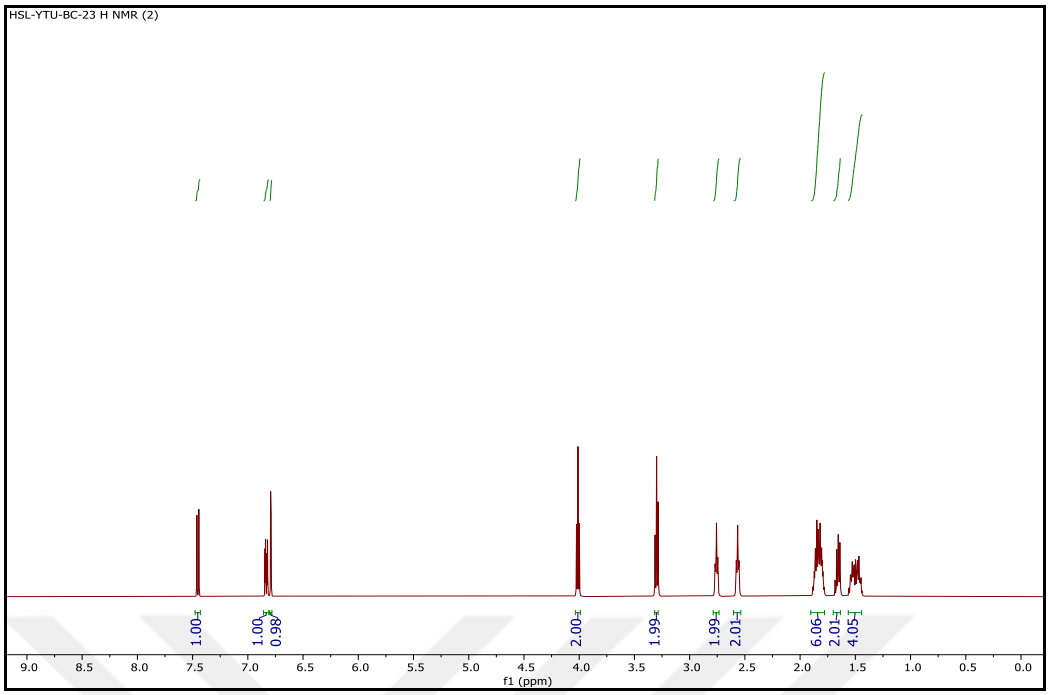
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.42 (CH_2), 21.73 (CH_2), 23.85 (CH_2), 25.25 (CH_2), 25.65 (CH_2), 26.50 (CH_2), 28.74 (CH_2), 28.92 (CH_2), 51.32 (CH_2N_3), 68.20 (OCH_2), 100.96 ($C_{aro}H$), 112.43 ($C_{aro}H$), 113.69 (C_{aro}), 120.47 (C_q), 124.13 ($C_{aro}H$), 147.31 (C_{aro}), 153.54 (C_q), 160.09 (C_{aro}), 162.22 (C=O) ppm.



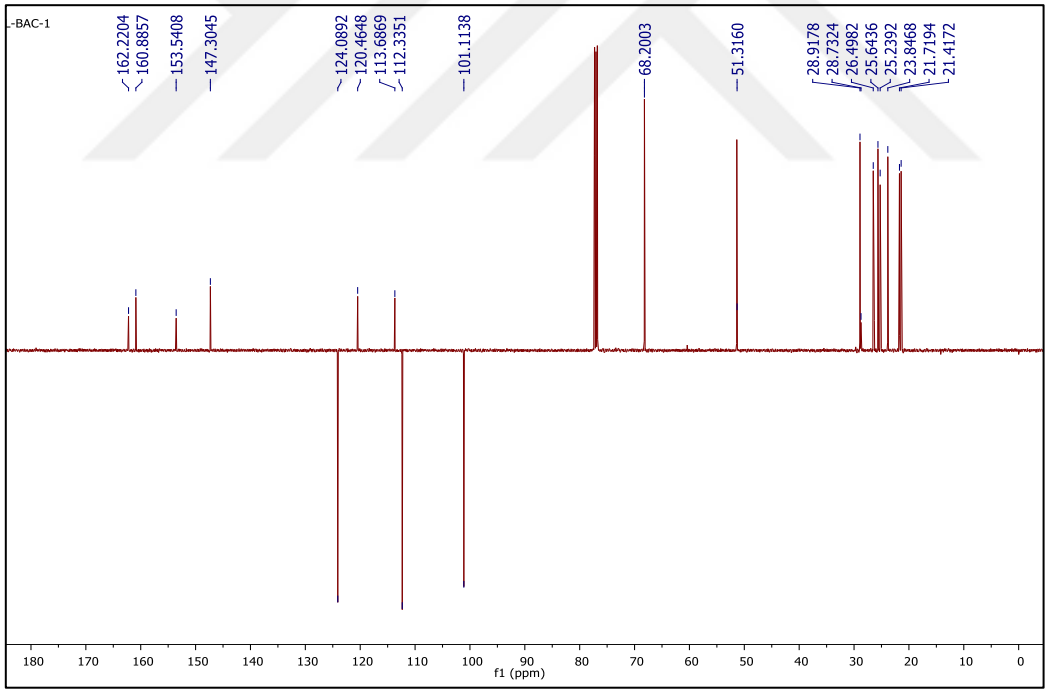
Şekil 3.80 Bileşik 26'nın FTIR spektrumu



Şekil 3.81 Bileşik 26'nın LC-MS (Q-TOF) spektrumu

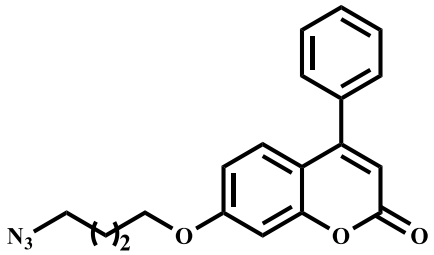


Şekil 3.82 Bileşik 26'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.83 Bileşik 26'nın ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.6.5 7-(4-Azidobütoksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 27, $C_{19}H_{17}N_3O_3$)



(27)

Bileşik **27,** genel prosedüre göre sentezlendi.

Renksiz katı, %87, e.n. 60-61 ^oC, R_f: 0,89 (1:1 etil asetat/*n*-hekzan).

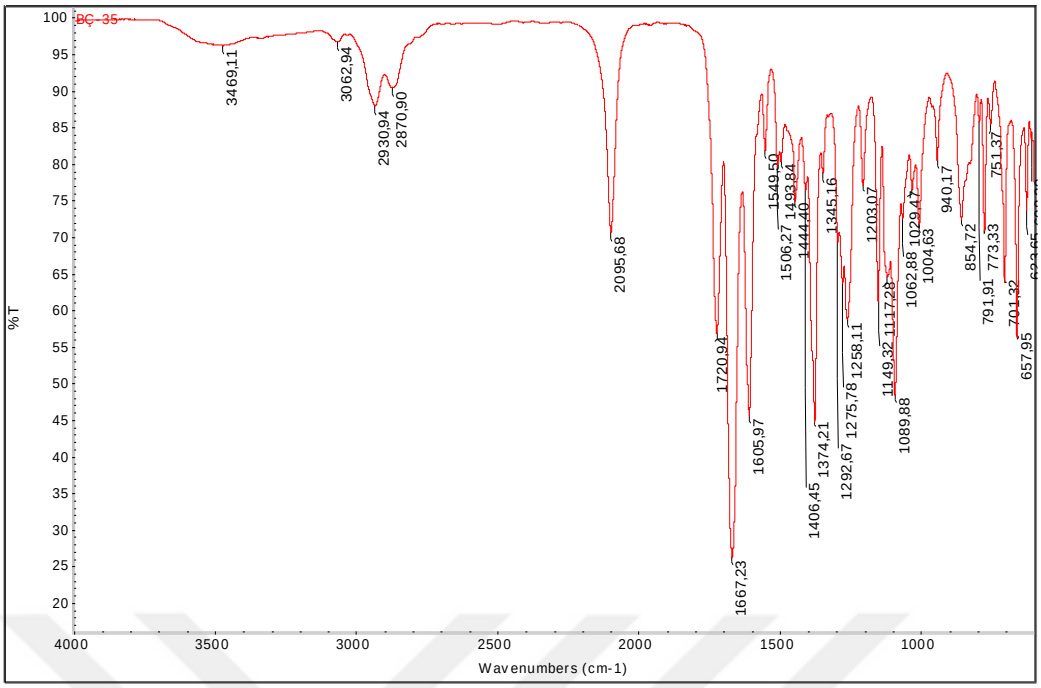
3.6.5.1 Bileşik 27'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3062 (aromatik, CH gerilimi), 2930 ve 2870 (alifatik, CH gerilimleri), 2095 (N=N gerilimi), 1720 (C=O gerilimi), 1667 ve 1605 (aromatik C=C gerilimleri), 1493, 1406 ve 1374 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1258 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

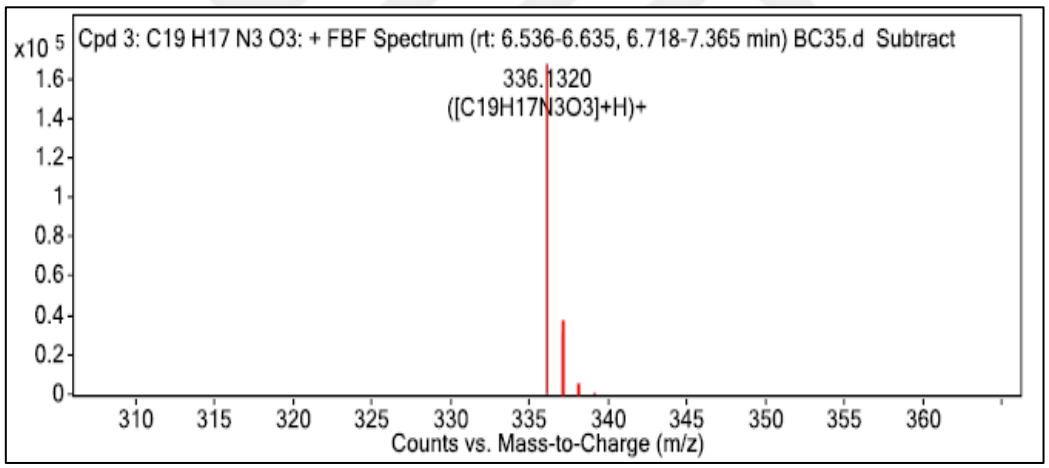
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{19}H_{17}N_3O_3$ için hesaplanan 336.1300, bulunan 336.1320.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.79-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.90-1.96 (m, 2H, CH_2), 3.39 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH_2N_3), 4.08 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 6.23 (s, 1H, =CH), 6.79 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz aromatik), 6.88 (d, 1H, *J*=2.5 Hz, aromatik), 7.39 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, aromatik), 7.43-7.46 (m, 2H, aromatik), 7.50-7.53 (m, 3H, aromatik) ppm.

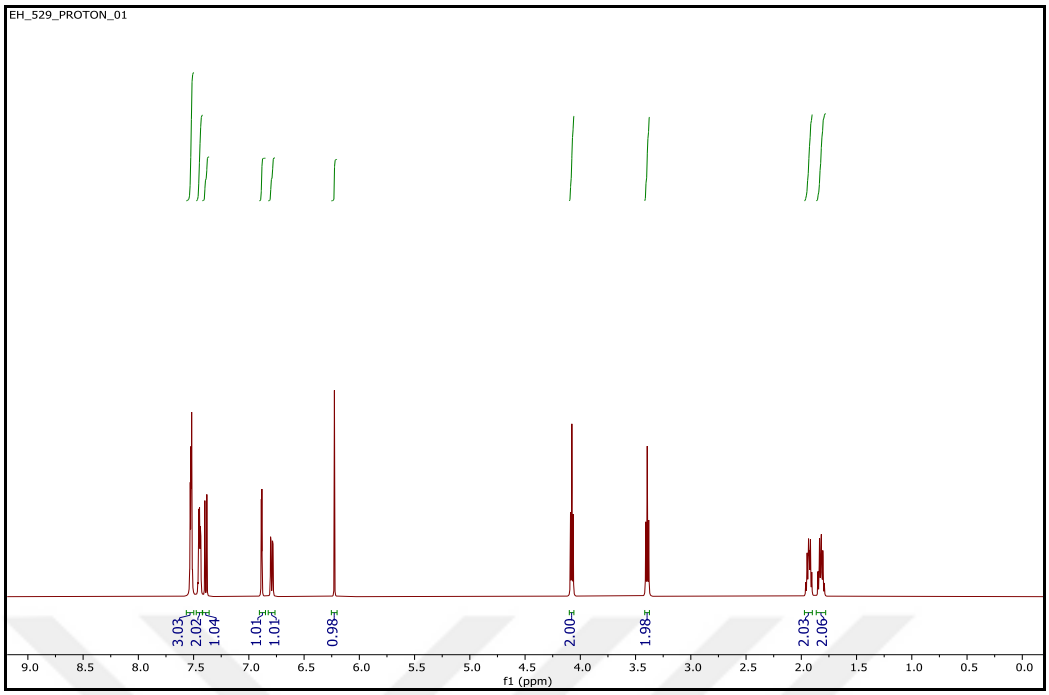
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 25.66 (CH_2), 26.28 (CH_2), 51.11 (CH_2N_3), 67.83 (OCH_2), 101.57 ($C_{aro}H$), 111.88 (C_{aro}), 112.63 (=CH), 128.02 ($C_{aro}H$), 128.38 ($C_{aro}H$), 128.83 ($C_{aro}H$), 129.60 ($C_{aro}H$), 135.56 (C_{aro}), 155.83 (C_q), 155.98 (C_{aro}), 161.25 (C_{aro}), 162.03 (C=O) ppm.



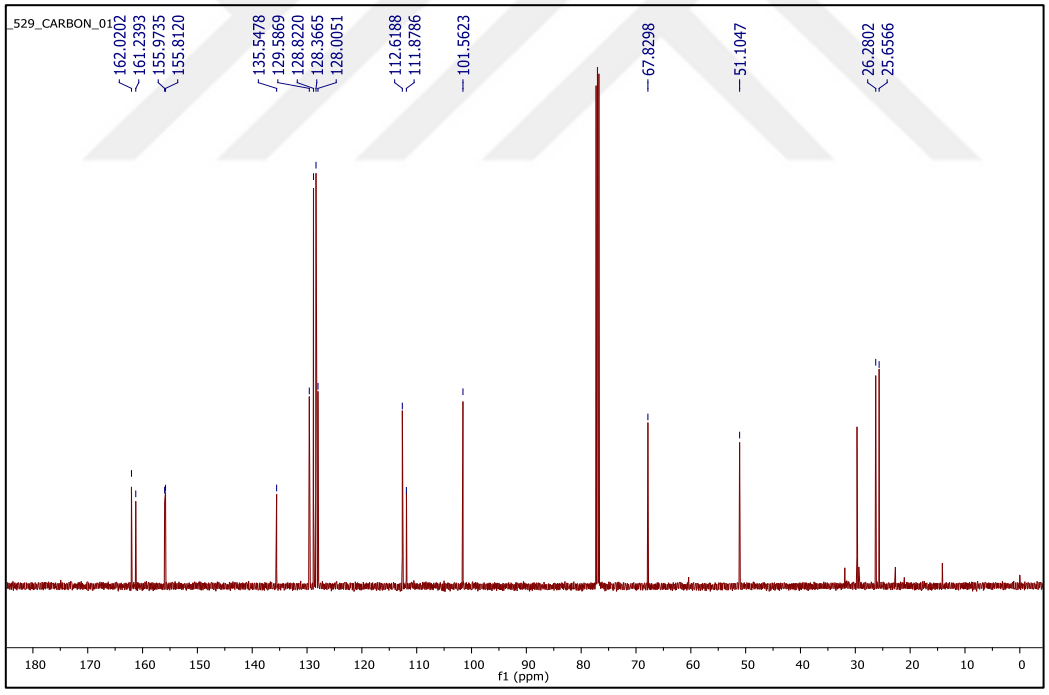
Şekil 3.84 Bileşik 27'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.85 Bileşik 27'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu

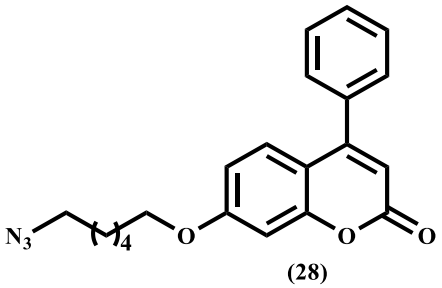


Şekil 3.86 Bileşik 27'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.87 Bileşik 27'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.6.6 7-(6-Azidoheksiloksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 28, $C_{21}H_{21}N_3O_3$)



(28)

Bileşik **28,** genel prosedüre göre sentezlendi.

Renksiz viskoz yağ, %86, R_f: 0,4 (1:4 etil asetat/*n*-hekzan).

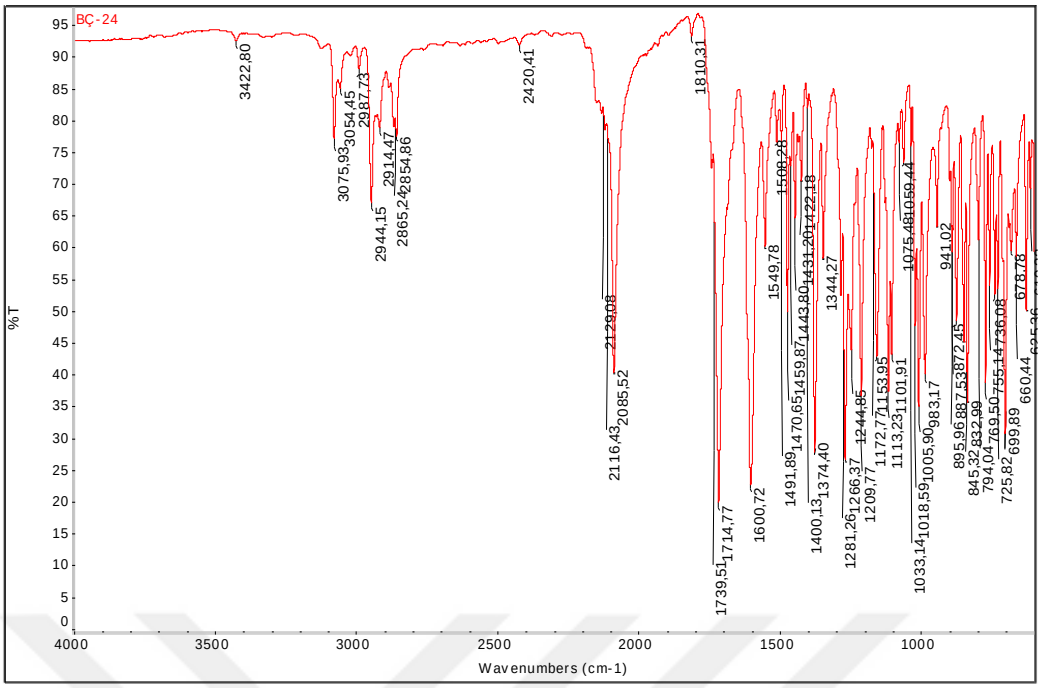
3.6.6.1 Bileşik 28'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3075 ve 3054 (aromatik, CH gerilimleri), 2944, 2914 ve 2865 (alifatik, CH gerilimleri), 2085 (N=N gerilimi), 1714 (C=O gerilimi), 1600 ve 1549 (aromatik C=C gerilimleri), 1491, 1422 ve 1374 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1266 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

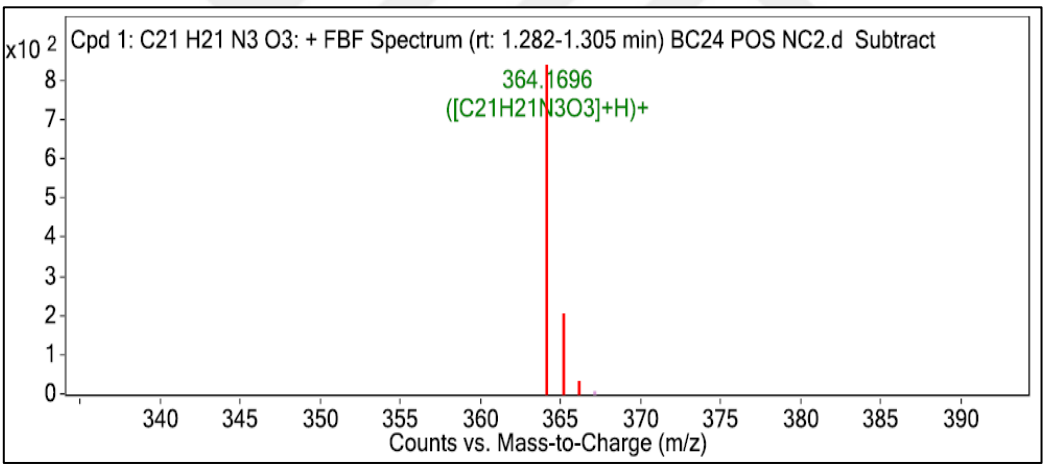
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{21}H_{21}N_3O_3$ için hesaplanan 364.1700, bulunan 364.1696.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.45-1.56 (m, 4H, CH_2), 1.62-1.68 (m, 2H, CH_2), 1.82-1.87 (m, 2H, CH_2), 3.30 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, CH_2N_3), 4.04 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 6.22 (s, 1H, =CH), 6.79 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz aromatik), 6.88 (d, 1H, *J*=2.5 Hz, aromatik), 7.38 (d, 1H, *J*=8.5 Hz, aromatik), 7.43-7.44 (m, 2H, aromatik), 7.50-7.53 (m, 3H, aromatik) ppm.

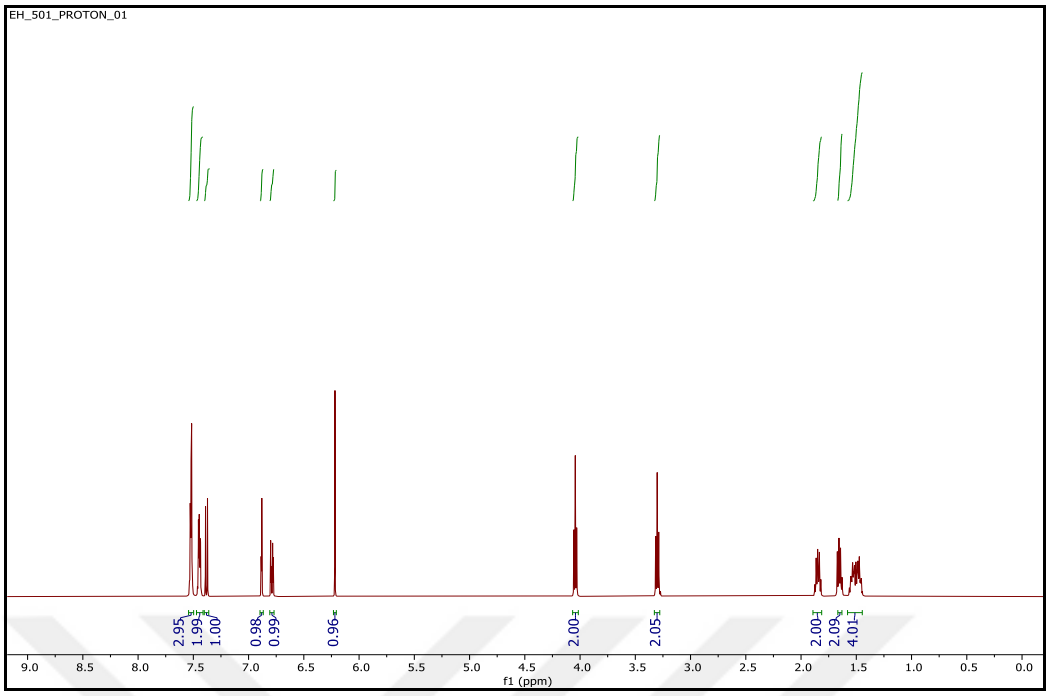
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 25.62 (CH_2), 26.49 (CH_2), 28.79 (CH_2), 28.86 (CH_2), 51.36 (CH_2N_3), 68.39 (OCH_2), 101.57 ($C_{aro}H$), 111.79 ($C_{aro}H$), 112.42 (C_{aro}), 112.69 (=CH), 127.96 ($C_{aro}H$), 128.39 ($C_{aro}H$), 128.83 ($C_{aro}H$), 129.58 ($C_{aro}H$), 135.63 (C_{aro}), 155.85 (C_q), 156.03 (C_{aro}), 161.28 (C_{aro}), 162.28 (C=O) ppm.



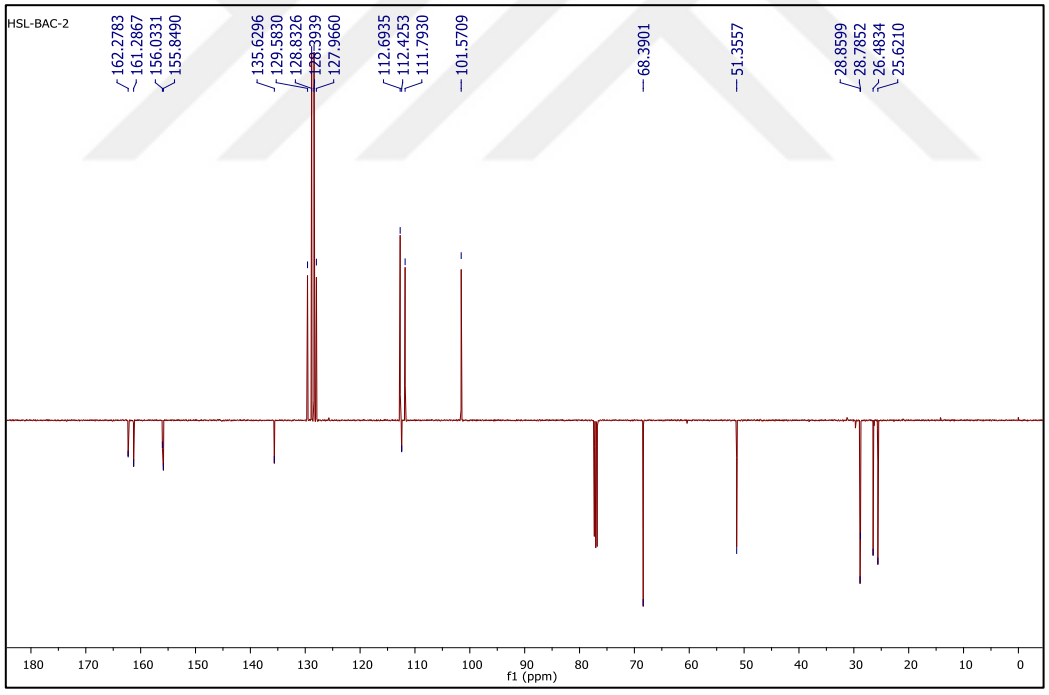
Şekil 3.88 Bileşik 28'in FTIR spektrumu



Şekil 3.89 Bileşik 28'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu



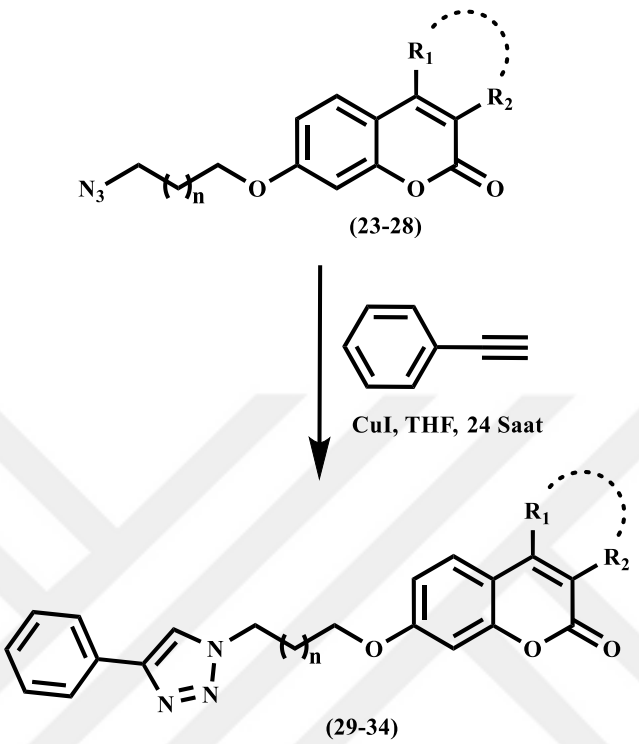
Şekil 3.90 Bileşik 28'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.91 Bileşik 28' in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

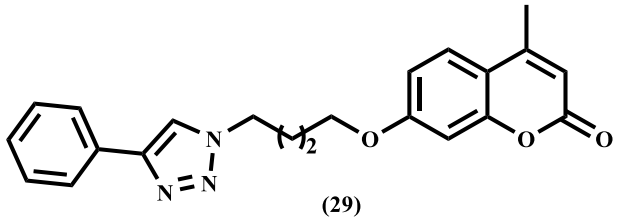
3.7 1,2,3-Triazol Halkasının ‘Click’ Reaksiyonu ile Sentezi

Bileşik (**29-34**) sentezi için genel prosedür:



Bileşik **(23-28)** (0.138 mmol), fenil asetilen (0.16 mmol) ve CuI (0.41 mmol), THF’te (5 mL) çözülerek reaksiyon balonuna alındı. Reaksiyon 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı ve TLC kontrolü yapılarak sonlandırıldı. Reaksiyon sonunda maddeler selitten süzüldü ve çözücü vakumla uzaklaştırıldı. Ham ürünler kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

3.7.1 4-Metil-7-(4-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 29, $C_{22}H_{21}N_3O_3$)



(29)

Bileşik **29,** genel prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün 2:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Beyaz katı, %60, e.n. 116-117 ^oC, R_f: 0,39 (2:1 etil asetat/*n*-hekzan).

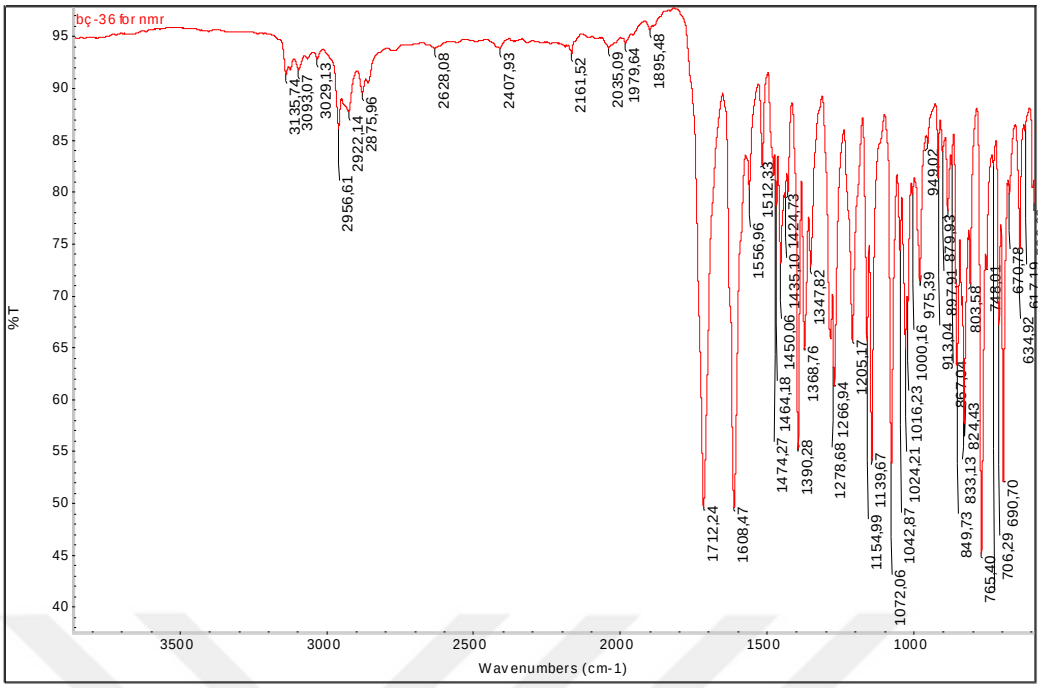
3.7.1.1 Bileşik 29'un Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3029 (aromatik, CH gerilimi), 2956, 2922 ve 2875 (alifatik, CH gerilimleri), 1712 (C=O gerilimi), 1608 ve 1556 (aromatik C=C gerilimleri), 1464, 1450 ve 1424 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1266 (C-N salınımı), 1072 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

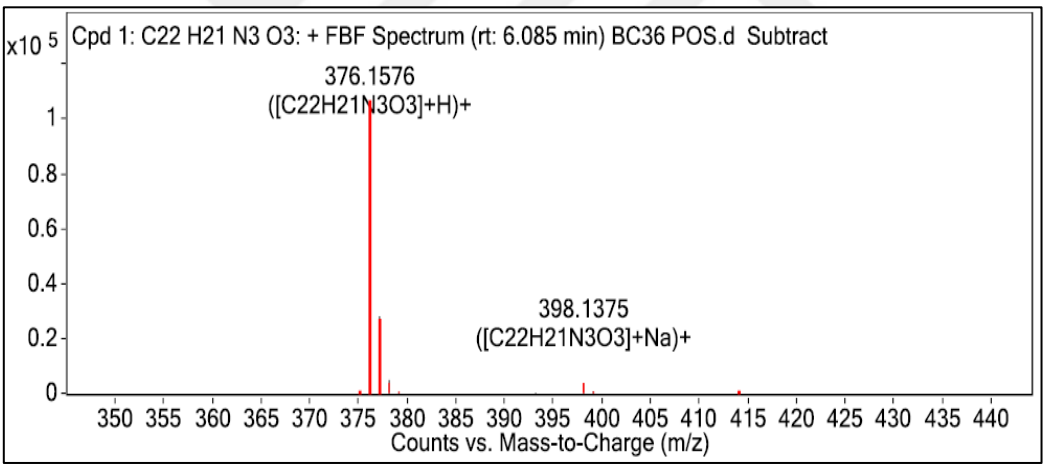
LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M+H]^+$, $C_{22}H_{21}N_3O_3$ için hesaplanan 376.1661, bulunan 376.1576.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.86-1.92 (m, 2H, CH_2), 2.16-2.22 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3), 4.04 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, NCH_2), 4.51 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 6.11 (s, 1H, =CH), 6.77 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.82 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.31-7.34 (m, 1H, aromatik), 7.42 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, aromatik), 7.47 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.80 (s, 1H, aromatik), 7.81-7.83 (m, 2H, aromatik) ppm.

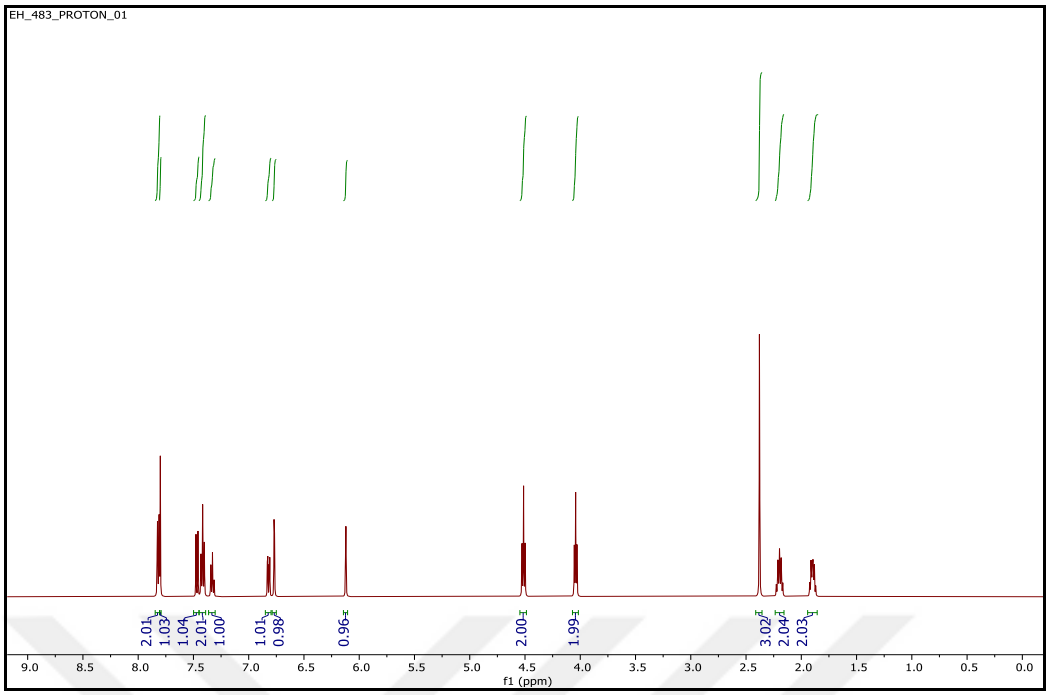
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.65 (CH_3), 26.05 (CH_2), 27.08 (CH_2), 49.98 (N-CH_2), 67.42 (OCH_2), 101.45 ($C_{aro}H$), 112.03 (C_{aro}), 112.35 (=CH), 113.71 ($C_{aro}H$), 119.51 ($C_{aro}H$), 125.62 ($C_{aro}H$), 125.65 ($C_{aro}H$), 128.17 ($C_{aro}H$), 128.83 ($C_{aro}H$), 130.55 (C_{aro}), 147.91 (C_{aro}), 152.22 (C_{aro}), 152.52 (C_q), 161.23 (C_{aro}), 161.69 (C=O) ppm.



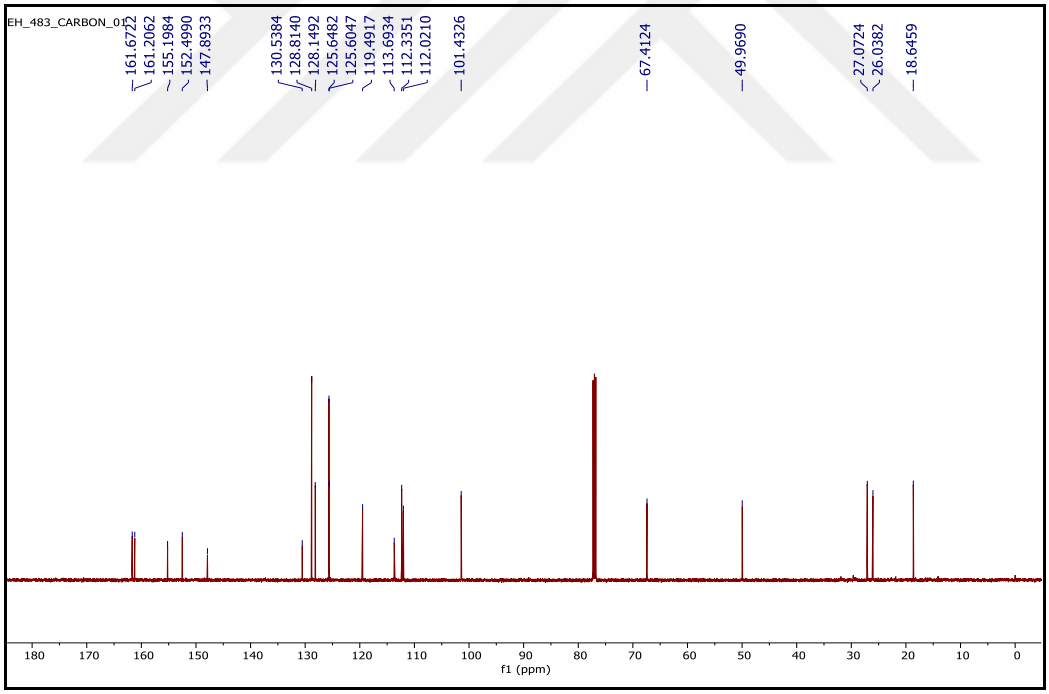
Şekil 3.92 Bileşik 29'un FTIR spektrumu



Şekil 3.93 Bileşik 29'un LC-MS (Q-TOF) spektrumu

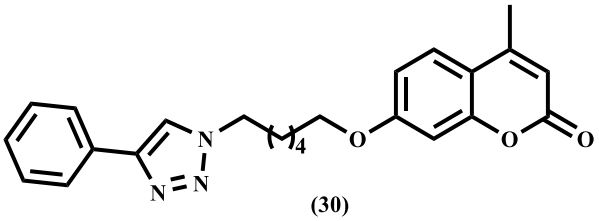


Şekil 3.94 Bileşik 29'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.95 Bileşik 29'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.7.2 4-Metil-7-((6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 30, $C_{24}H_{25}N_3O_3$)



(30)

Bileşik **30,** genel prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün 1:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Krem rengi katı, %85.5, e.n. 114-115 ^{o}C, R_f: 0,31 (1:1 etil asetat/*n*-hekzan).

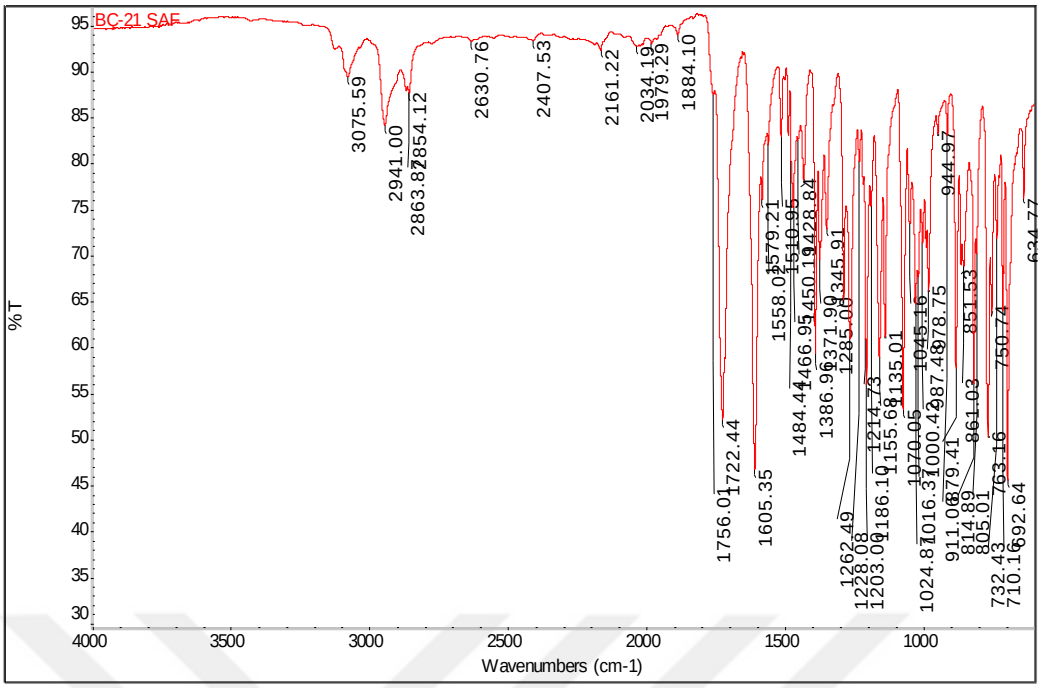
3.7.2.1 Bileşik 30'un Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3075 (aromatik, CH gerilimi), 2941, 2863 ve 2854 (alifatik, CH gerilimleri), 1722 (C=O gerilimi), 1605 ve 1558 (aromatik C=C gerilimleri), 1466, 1450 ve 1428 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1262 (C-N salınımı), 1070 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

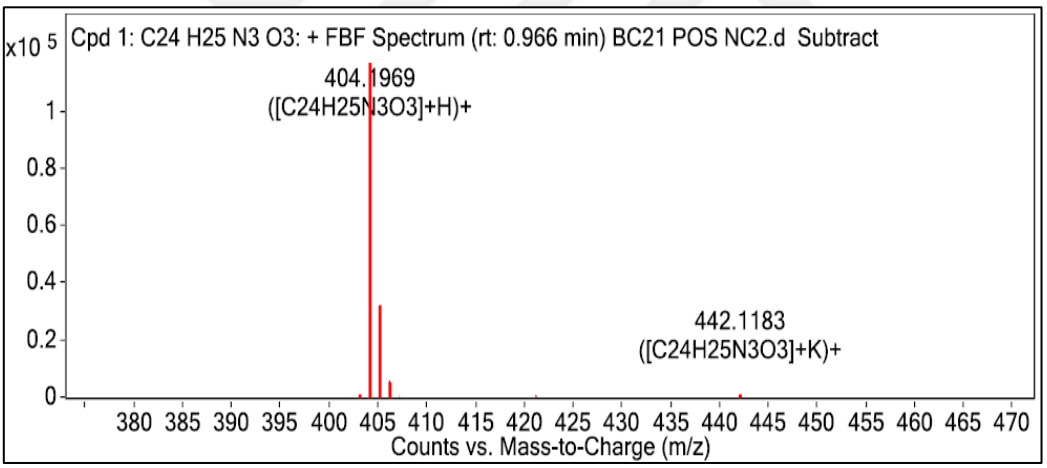
LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M+H]^+$, $C_{24}H_{25}N_3O_3$ için hesaplanan 404.1929, bulunan 404.1969.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.42-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.53-1.59 (m, 2H, CH_2), 1.79-1.85 (m, 2H, CH_2), 1.98-2.04 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3), 4.00 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 4.43 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.12 (s, 1H, =CH), 6.77 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.82 (dd, 1H, *J*= 8.5 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.32-7.35 (m, 1H, aromatik), 7.41-7.47 (m, 3H, aromatik), 7.76 (bs, 1H, aromatik), 7.83 (bd, 2H, *J*=7.0 Hz, aromatik) ppm.

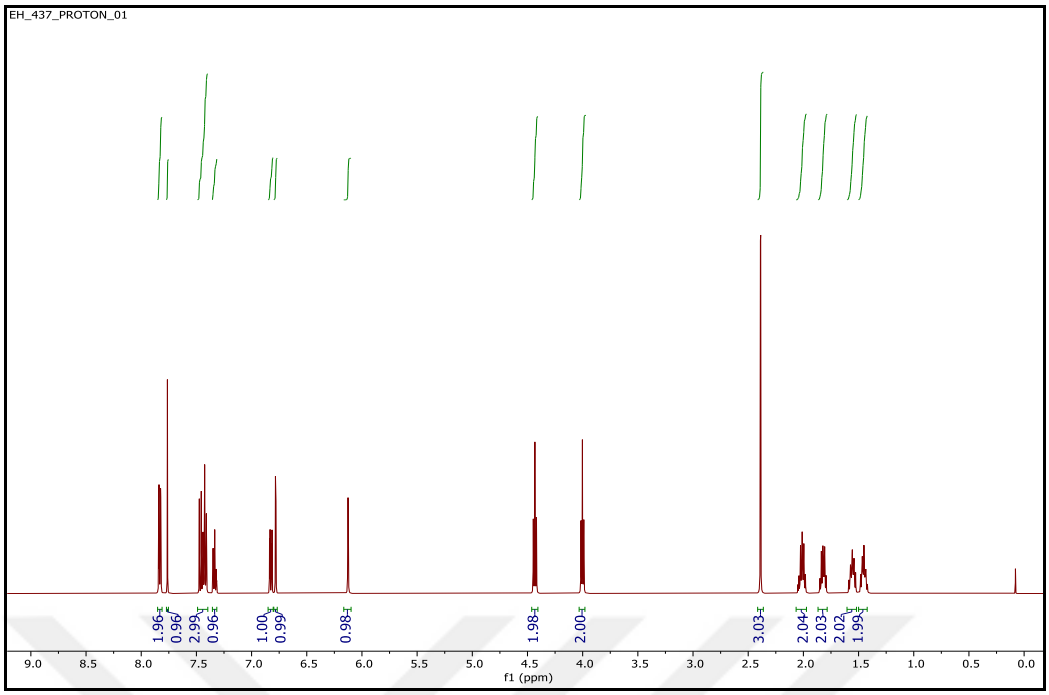
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.67 (CH_3), 25.52 (CH_2), 26.21 (CH_2), 28.73 (CH_2), 30.24 (CH_2), 50.26 (N-CH_2), 68.20 (OCH_2), 101.32 ($C_{aro}H$), 111.86 (C_{aro}), 112.58 (=CH), 113.49 ($C_{aro}H$), 119.41 ($C_{aro}H$), 125.51 ($C_{aro}H$), 125.66 ($C_{aro}H$), 128.11 ($C_{aro}H$), 128.82 ($C_{aro}H$), 130.63 (C_{aro}), 147.78 (C_{aro}), 152.58 (C_{aro}), 155.25 (C_q), 161.33 (C_{aro}), 162.02 (C=O) ppm.



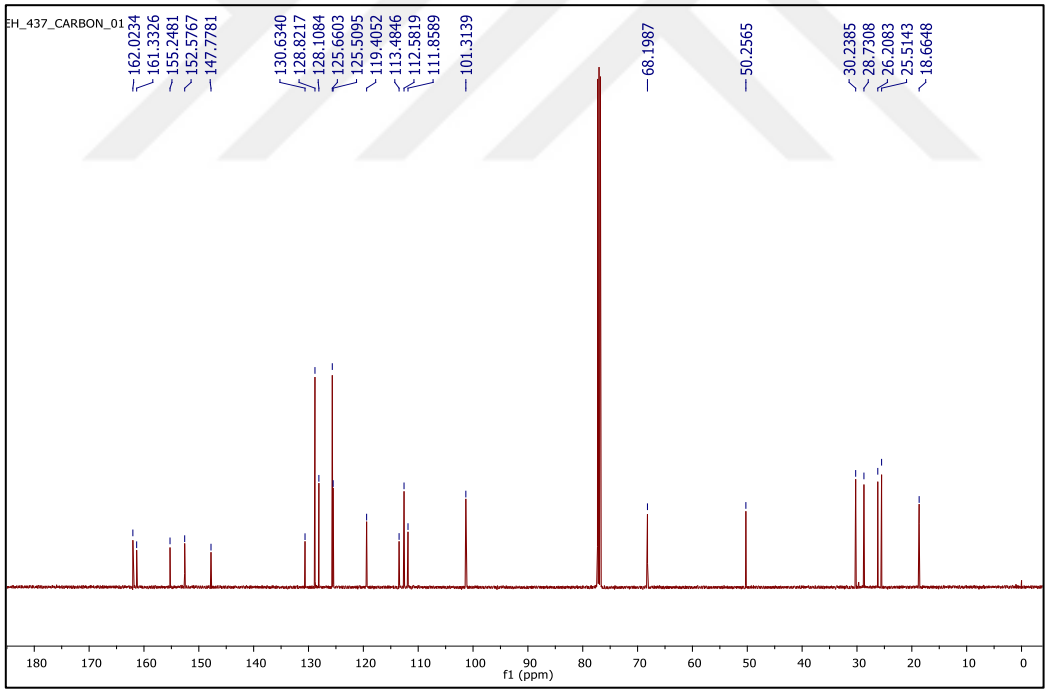
Şekil 3.96 Bileşik 30'un FTIR spektrumu



Şekil 3.97 Bileşik 30'un LC-MS (Q-TOF) spektrumu

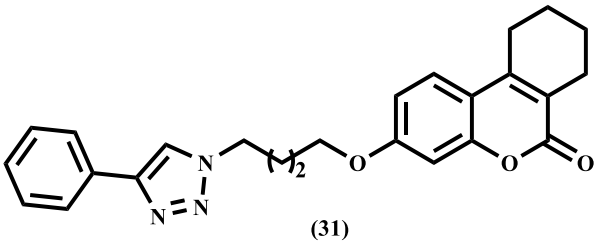


Şekil 3.98 Bileşik 30'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.99 Bileşik 30'un ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.7.3 3-(4-(4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 31, $C_{25}H_{25}N_3O_3$)



(31)

Bileşik **31**, genel prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün 2:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Beyaz katı, %65, e.n. 149-150 ^oC, R_f: 0,56 (2:1 etil asetat/*n*-hekzan).

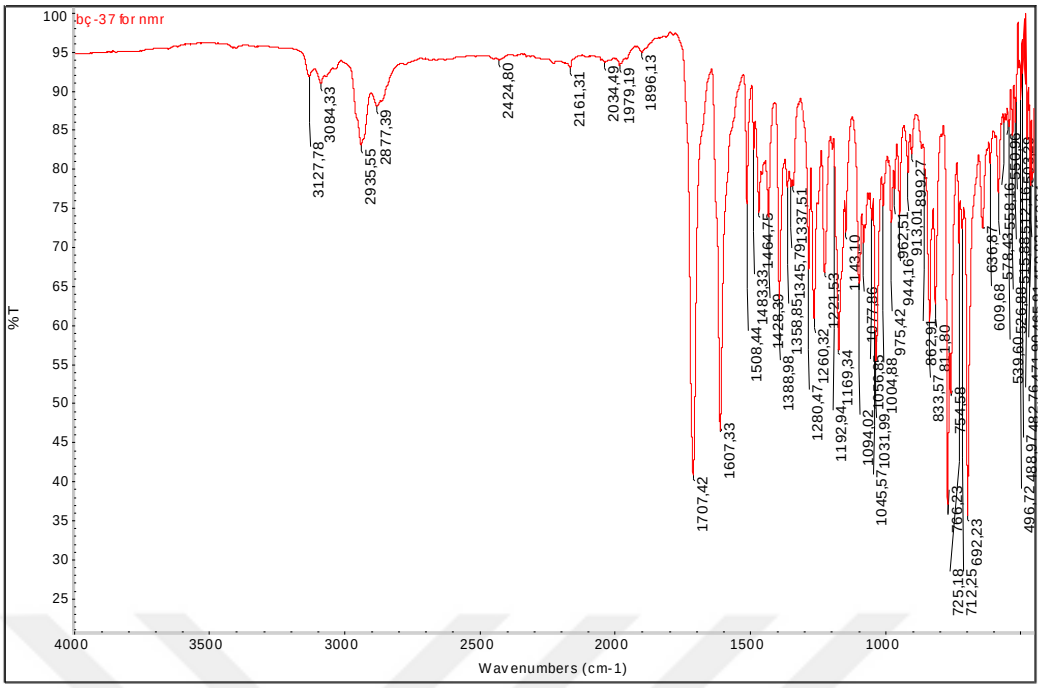
3.7.3.1 Bileşik 31'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3127 ve 3084 (aromatik, CH gerilimleri), 2935 ve 2877 (alifatik, CH gerilimleri), 1707 (C=O gerilimi), 1607 ve 1508 (aromatik C=C gerilimleri), 1464, 1428 ve 1388 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1260 (C-N salınımı), 1056 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

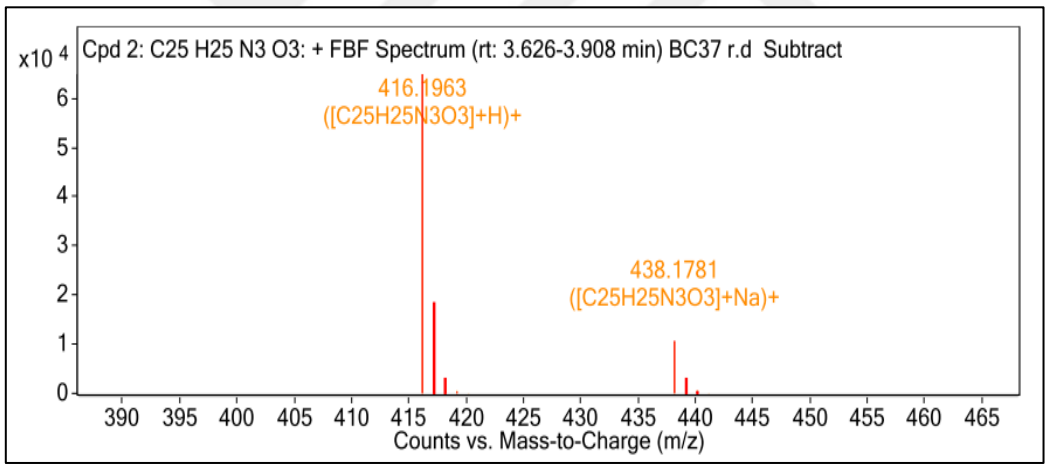
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$ $C_{25}H_{25}N_3O_3$ için hesaplanan 416.1974, bulunan 416.1963.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.77-1.92 (m, 6H, CH_2), 2.16-2.22 (m, 2H, CH_2) 2.55 (bs, 2H, CH_2), 2.75 (bs, 2H, CH_2), 4.03 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2) 4.51 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, N-CH_2), 6.76 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.80 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.31-7.34 (m, 1H, aromatik), 7.40-7.43 (m, 3H, aromatik), 7.79 (s, 1H, aromatik), 7.81-7.83 (m, 2H, aromatik) ppm.

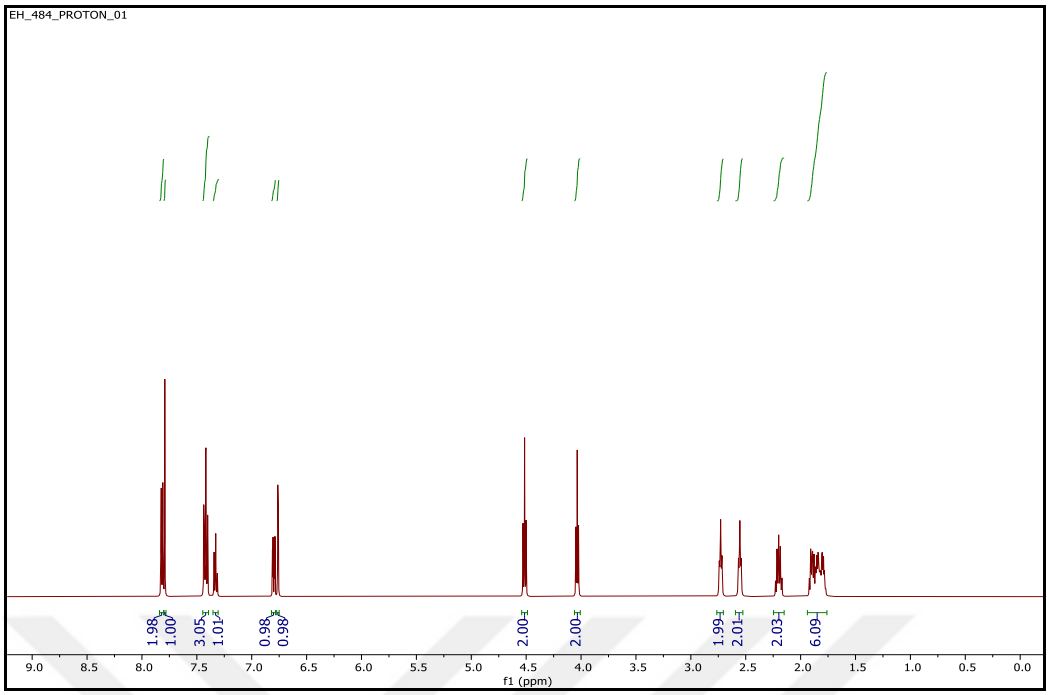
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.38 (CH_2), 21.68 (CH_2), 23.85 (CH_2), 25.20 (CH_2), 26.07 (CH_2), 27.12 (CH_2), 51.01 (NCH_2), 67.30 (OCH_2), 101.22 ($C_{aro}H$), 112.03 (C_{aro}), 113.92 ($C_{aro}H$), 119.48 ($C_{aro}H$), 120.54 (C_q), 124.20 ($C_{aro}H$), 125.67 ($C_{aro}H$), 128.13 ($C_{aro}H$), 128.82 ($C_{aro}H$), 130.56 (C_{aro}), 147.22 (C_{aro}), 147.90 (C_{aro}), 153.46 (C_q), 160.45 (C_{aro}), 162.10 (C=O) ppm.



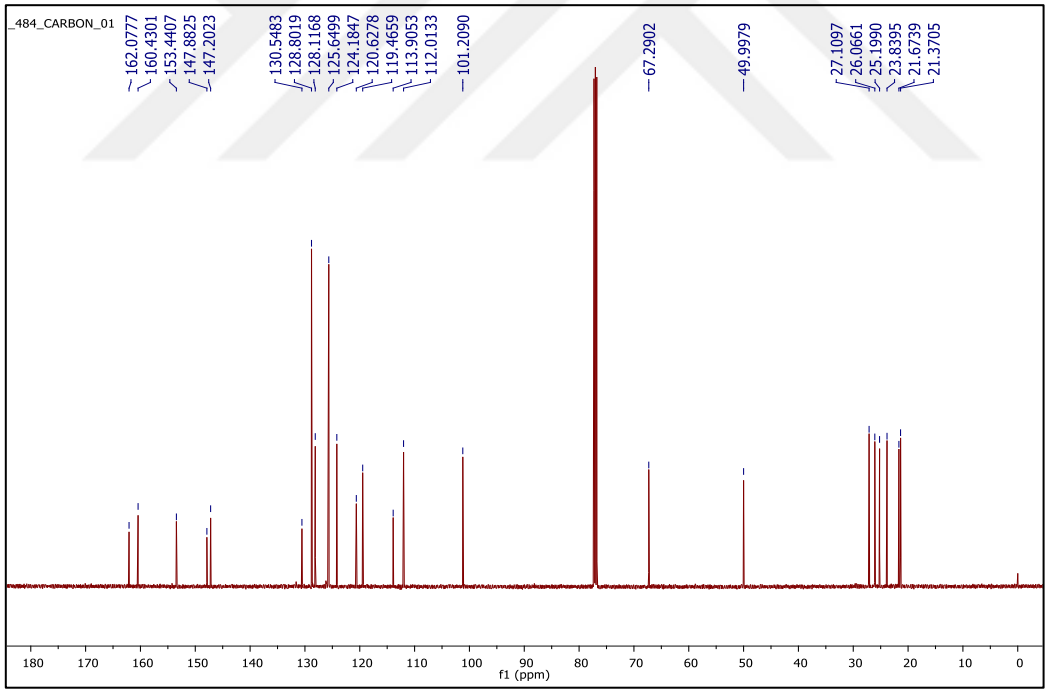
Şekil 3.100 Bileşik 31'in FTIR spektrumu



Şekil 3.101 Bileşik 31' in LC-MS (Q-TOF)

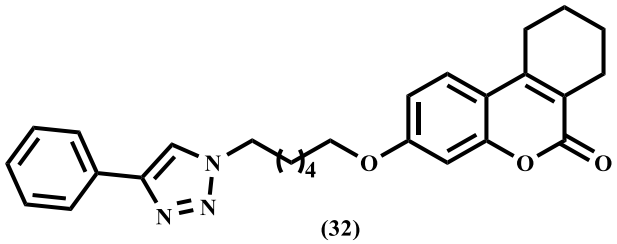


Şekil 3.102 Bileşik 31'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.103 Bileşik 31'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.7.4 3-((6-(4-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c] kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 32, $C_{27}H_{29}N_3O_3$)



(32)

Bileşik **32**, genel prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün 1:2 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Beyaz katı, %80, e.n. 140-141 ^{o}C R_f: 0,16 (1:2 etil asetat/*n*-hekzan).

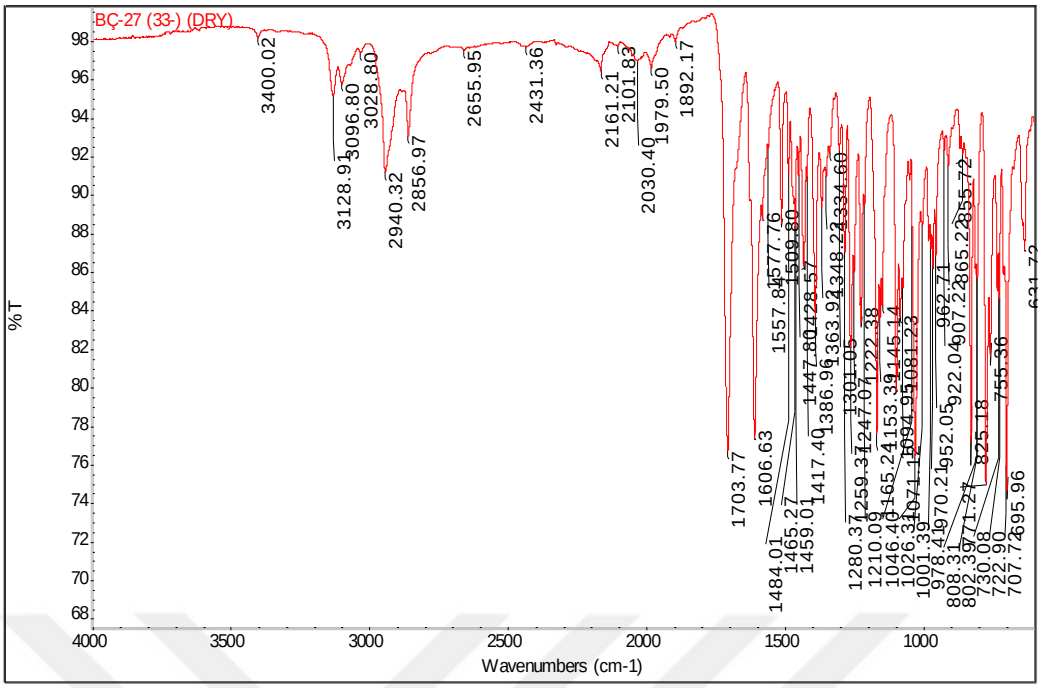
3.7.4.1 Bileşik 32'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3128, 3096 ve 3028 (aromatik, CH gerilimleri), 2940 ve 2856 (alifatik, CH gerilimleri), 1703 (C=O gerilimi), 1606 ve 1509 (aromatik C=C gerilimleri), 1447, 1386 ve 1301 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1259 (C-N salınımı), 1094 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

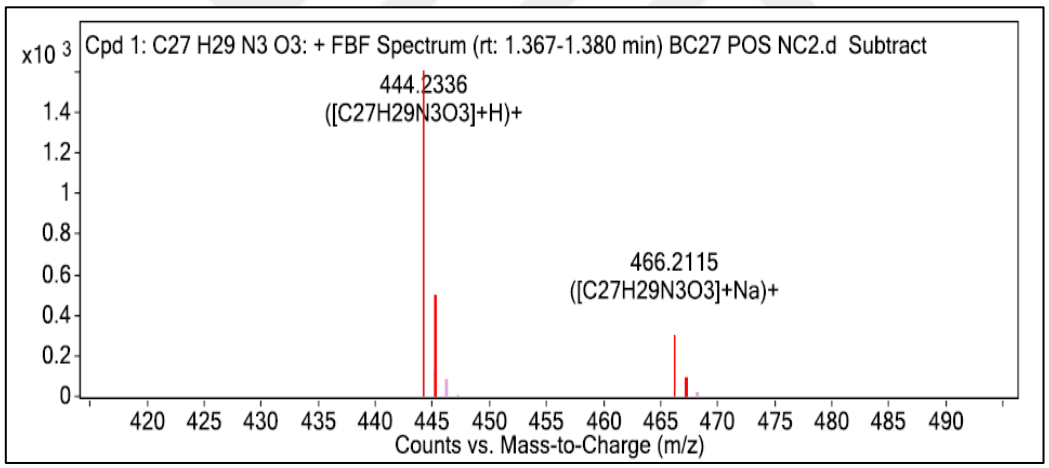
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$ $C_{27}H_{29}N_3O_3$ için hesaplanan 444.2200, bulunan 444.2336.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.42-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.52-1.59 (m, 2H, CH_2) 1.78-1.88 (m, 6H, CH_2) 1.98-2.05 (m, 2H, CH_2), 2.56 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2), 2.75 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2), 3.99 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2) 4.44 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, N-CH_2), 6.77 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.81 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.32-7.35 (m, 1H, aromatik), 7.41-7.44 (m, 3H, aromatik), 7.76 (s, 1H, aromatik), 7.82-7.84 (m, 2H, aromatik) ppm.

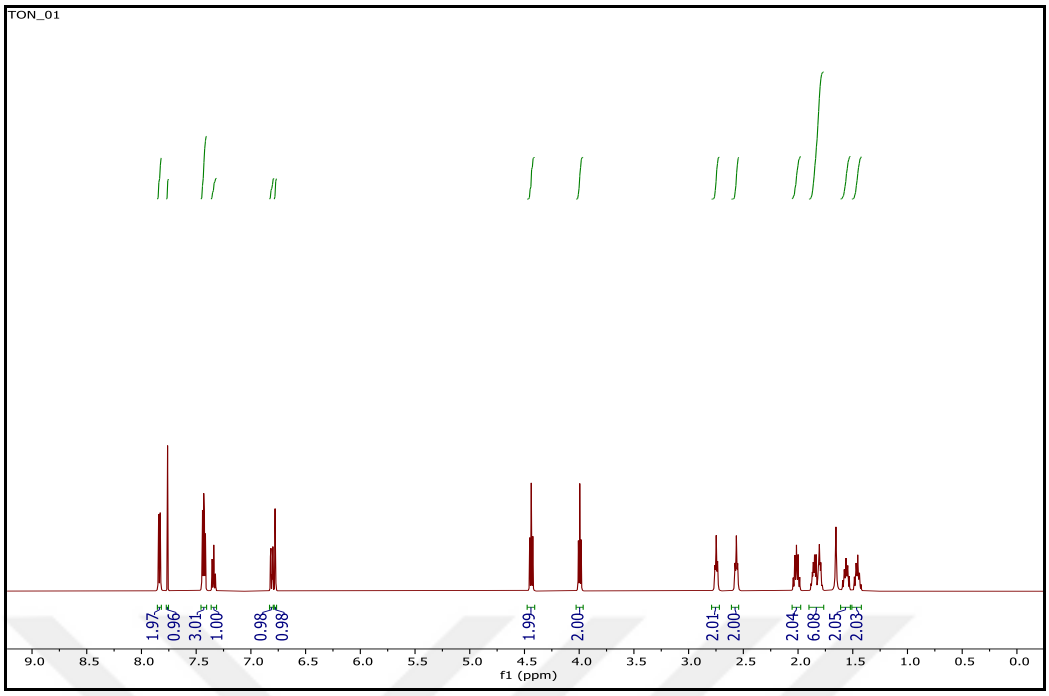
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.40 (CH_2), 21.70 (CH_2), 23.84 (CH_2), 25.23 (CH_2), 25.54 (CH_2), 26.23 (CH_2), 28.78 (CH_2), 30.27 (CH_2) 50.28 (NCH_2), 68.07 (OCH_2), 101.09 ($C_{aro}H$), 112.29 (C_{aro}), 113.69 ($C_{aro}H$), 119.40 ($C_{aro}H$), 120.46 (C_q), 124.12 ($C_{aro}H$), 125.68 ($C_{aro}H$), 128.12 ($C_{aro}H$), 128.84 ($C_{aro}H$), 130.63 (C_{aro}), 147.33 (C_{aro}), 147.79 (C_{aro}), 153.49 (C_q), 160.79 (C_{aro}), 162.23 (C=O) ppm.



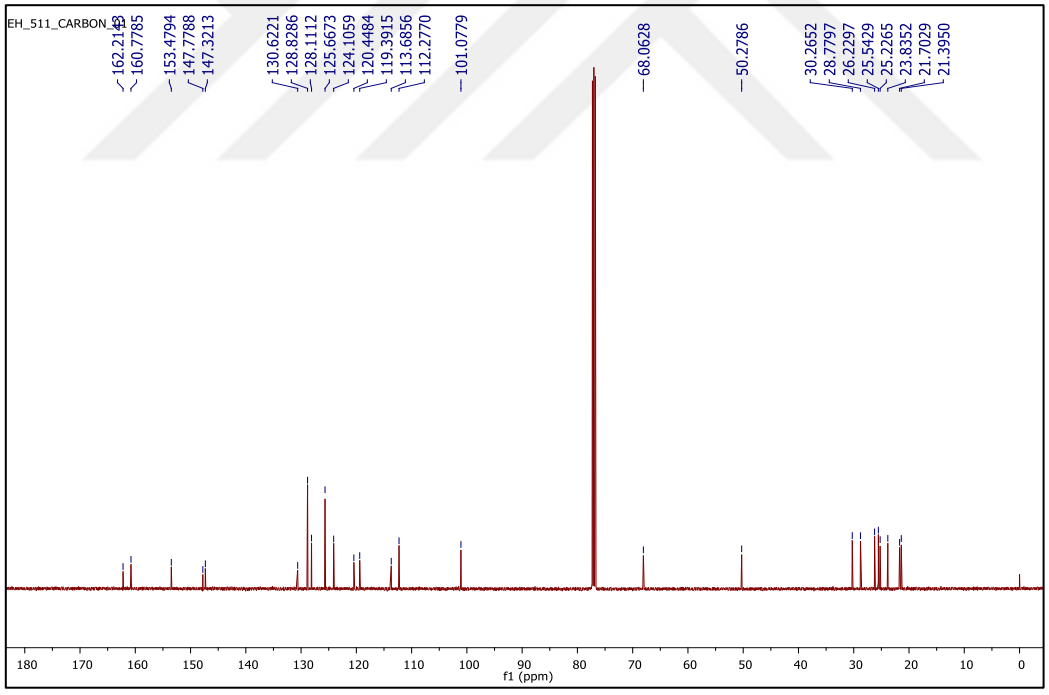
Şekil 3.104 Bileşik 32'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.105 Bileşik 32'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu

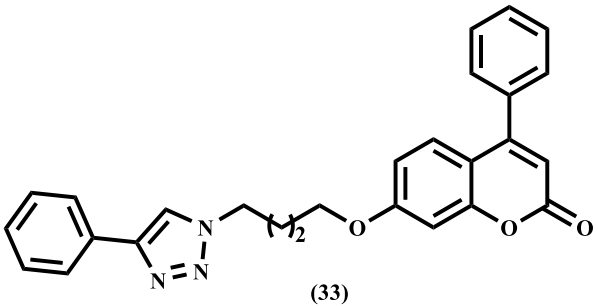


Şekil 3.106 Bileşik 32'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.107 Bileşik 32'nin ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.7.5 4-Fenil-7-(4-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 33, $C_{27}H_{23}N_3O_3$)



(33)

Bileşik **33**, genel prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün 4:1 etil asetat/petrol eteri sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Beyaz katı, %68, e.n. 121-122 ^{o}C, R_f: 0,62 (4:1 etil asetat/petrol eteri).

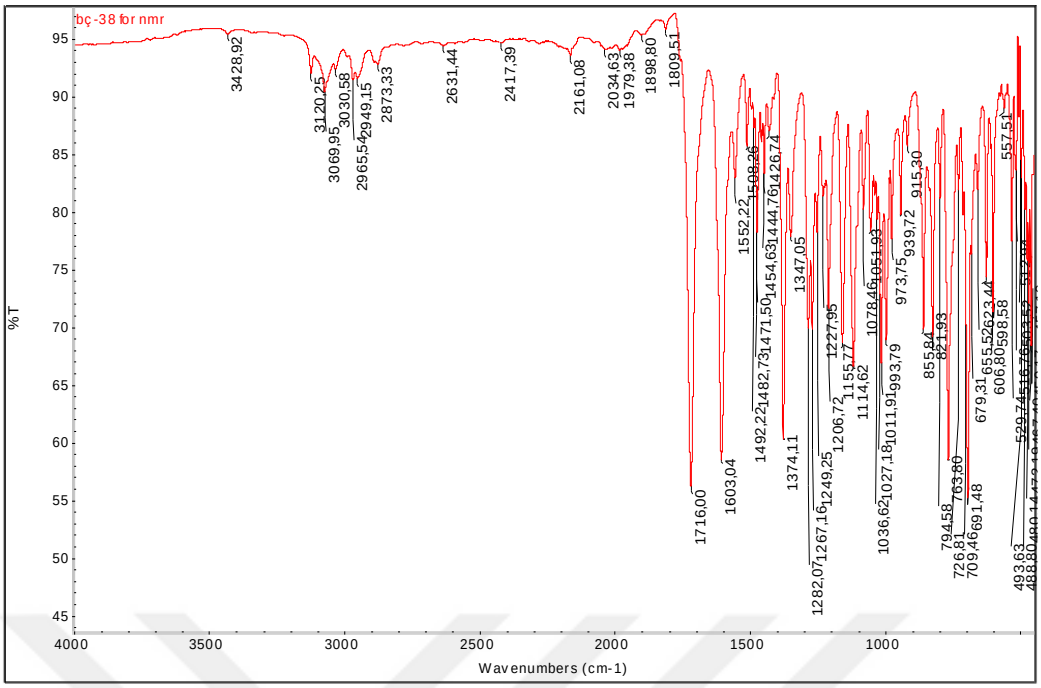
3.7.5.1 Bileşik 33'ün Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3120 ve 3069 (aromatik, CH gerilimleri), 2965, 2949 ve 2873 (alifatik, CH gerilimleri), 1716 (C=O gerilimi), 1603 ve 1552 (aromatik C=C gerilimleri), 1471, 1426 ve 1374 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1206 (C-N salınımı), 1114 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

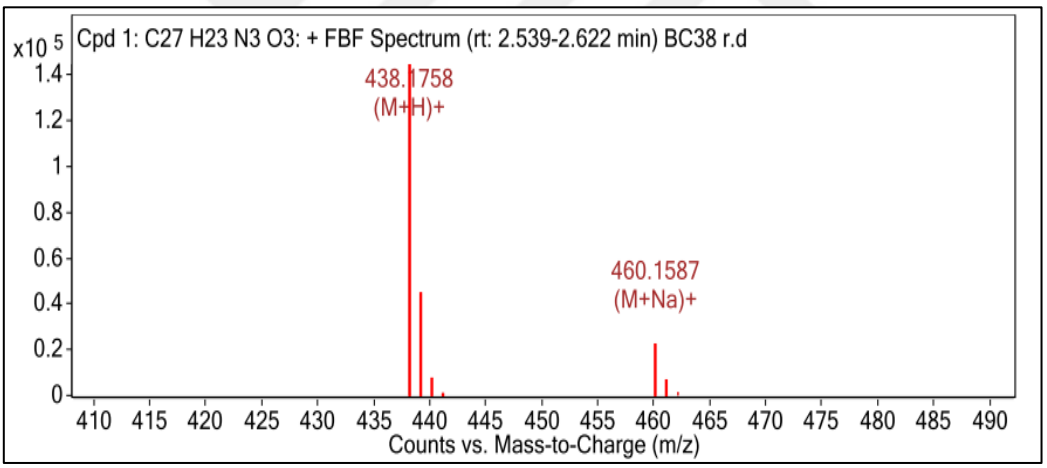
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{27}H_{23}N_3O_3$ için hesaplanan 438.1818, bulunan 438.1758.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.87-1.93 (m, 2H, CH_2), 2.17-2.23 (m, 2H, CH_2), 4.06 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, N-CH_2), 4.52 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz OCH_2), 6.21 (s, 1H, =CH), 6.76 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.86 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 7.31-7.37 (m, 2H, aromatik), 7.40-7.43 (m, 4H, aromatik), 7.50-7.53 (m, 3H, aromatik), 7.80 (s, 1H, aromatik), 7.81-7.83 (m, 2H, aromatik) ppm.

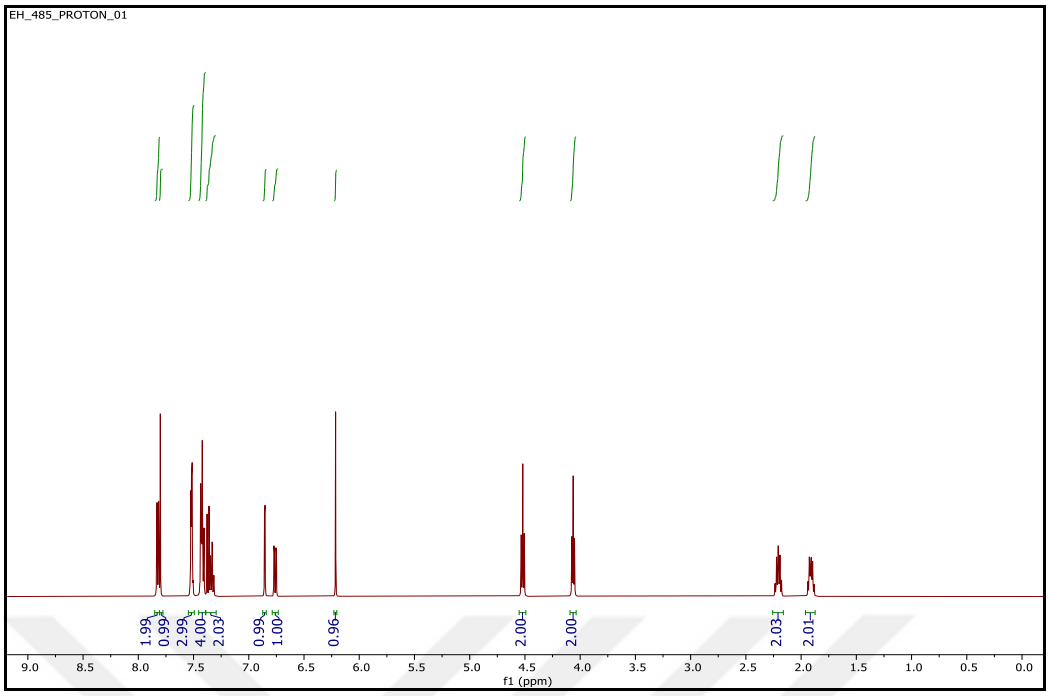
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 26.06 (CH_2), 27.08 (CH_2), 49.98 (NCH_2), 67.48 (OCH_2), 101.69 ($C_{aro}H$), 111.96 (C_{aro}), 112.39 (=CH), 112.66 ($C_{aro}H$), 119.48 ($C_{aro}H$), 125.67 ($C_{aro}H$), 128.08 ($C_{aro}H$), 128.18 ($C_{aro}H$), 128.37 ($C_{aro}H$), 128.84 ($C_{aro}H$), 129.61 ($C_{aro}H$), 130.55 (C_{aro}), 135.52 (C_{aro}), 147.93 (C_{aro}), 155.77 (C_q), 155.95 (C_{aro}), 161.17 (C_{aro}), 161.84 (C=O) ppm.



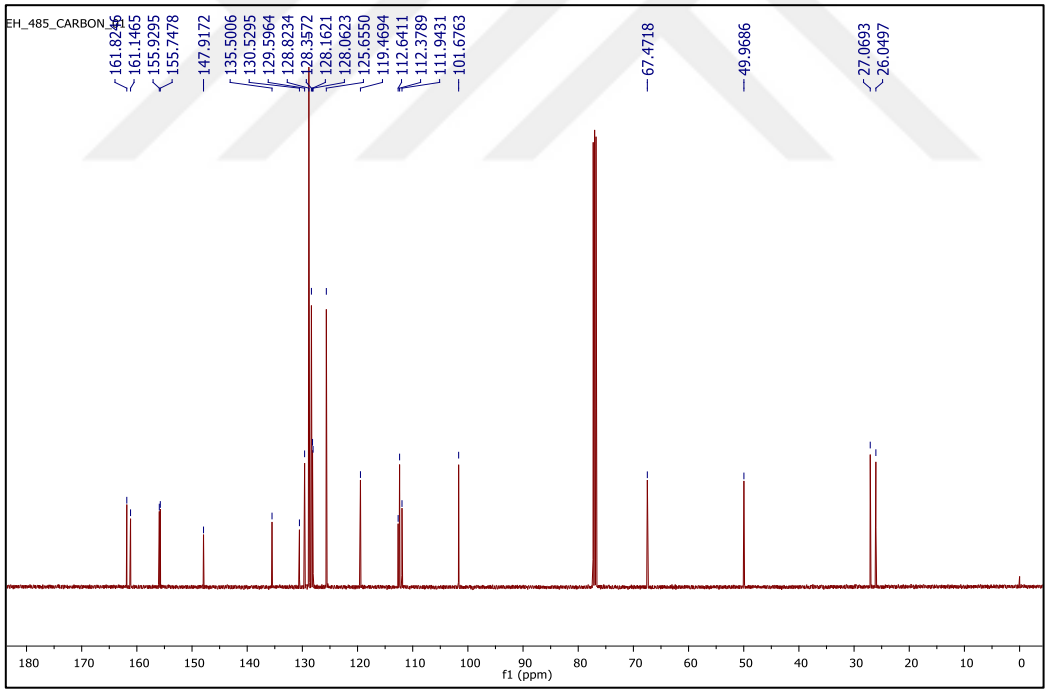
Şekil 3.108 Bileşik 33'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.109 Bileşik 33' ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu

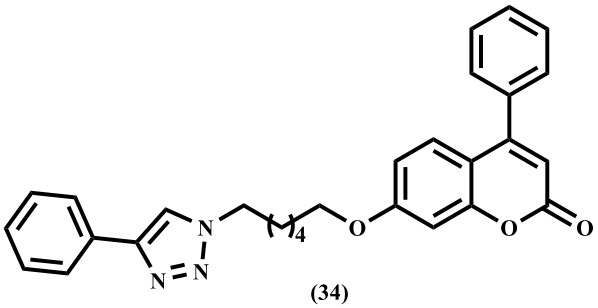


Şekil 3.110 Bileşik 33'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.111 Bileşik 33'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.7.6 4-Fenil-7-((6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 34, $C_{29}H_{27}N_3O_3$)



(34)

Bileşik **34**, genel prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün 1:2 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Renksiz viskoz yağ, %77, R_f: 0,27 (1:2 etil asetat/*n*-hekzan).

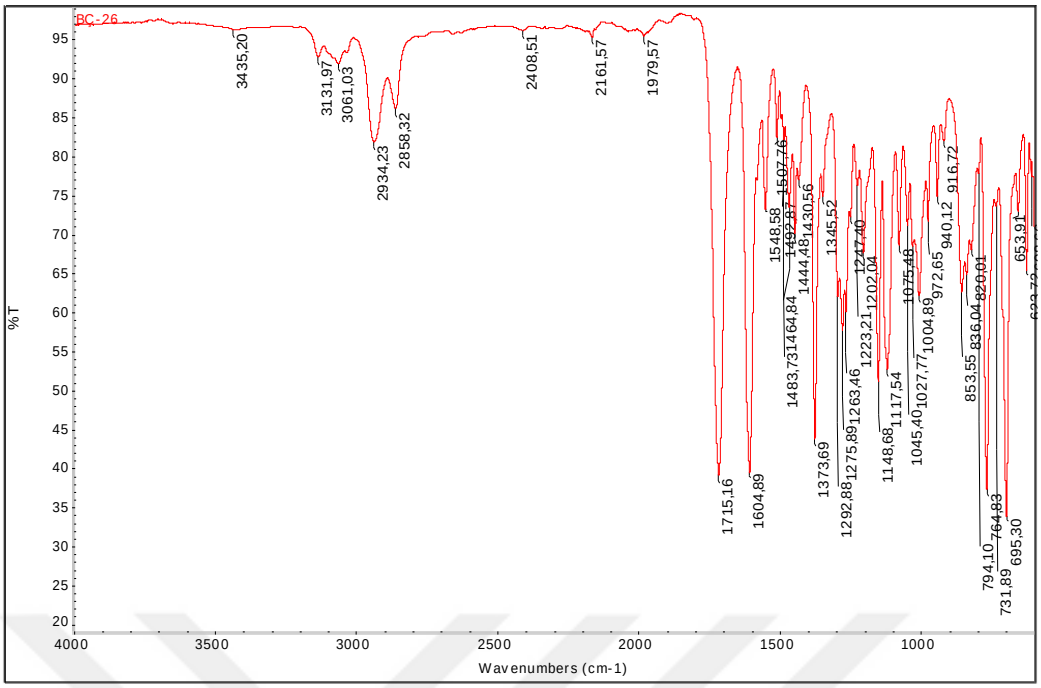
3.7.6.1 Bileşik 34'ün Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3131 ve 3061 (aromatik, CH gerilimleri), 2934 ve 2858 (alifatik, CH gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1604 ve 1548 (aromatik C=C gerilimleri), 1483, 1430 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1275 (C-N salınımı), 1117 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

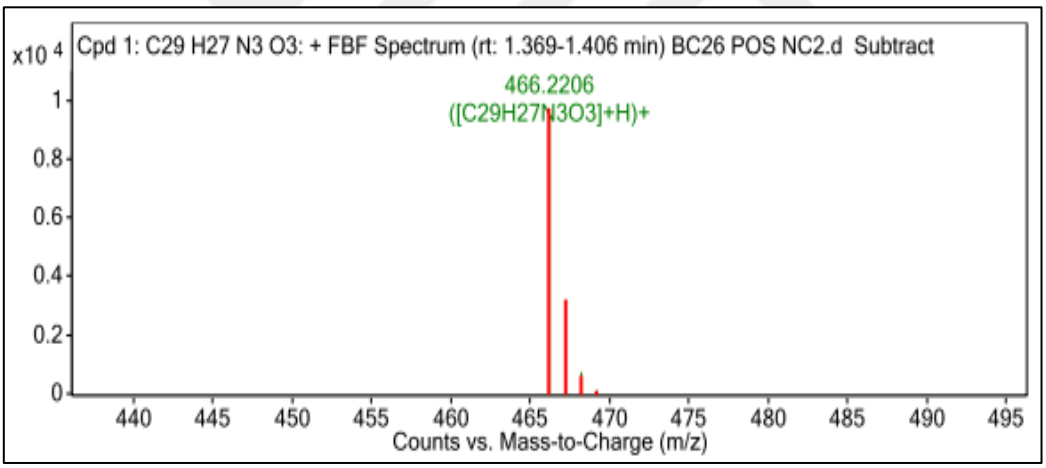
LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{29}H_{27}N_3O_3$ için hesaplanan 466.2200, bulunan 466.2206.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.42-1.48 (m, 2H, CH_2), 1.53-1.60 (m, 2H, CH_2), 1.80-1.86 (m, 2H, CH_2), 1.99-2.05 (m, 2H, CH_2), 4.03 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 4.44 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, N-CH_2), 6.21 (s, 1H, =CH), 6.77 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.87 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 7.32-7.37 (m, 2H, aromatik), 7.41-7.44 (m, 4H, aromatik), 7.51-7.54 (m, 3H, aromatik), 7.76 (s, 1H, aromatik), 7.83 (bd, 2H, *J*=7.0 Hz, aromatik) ppm.

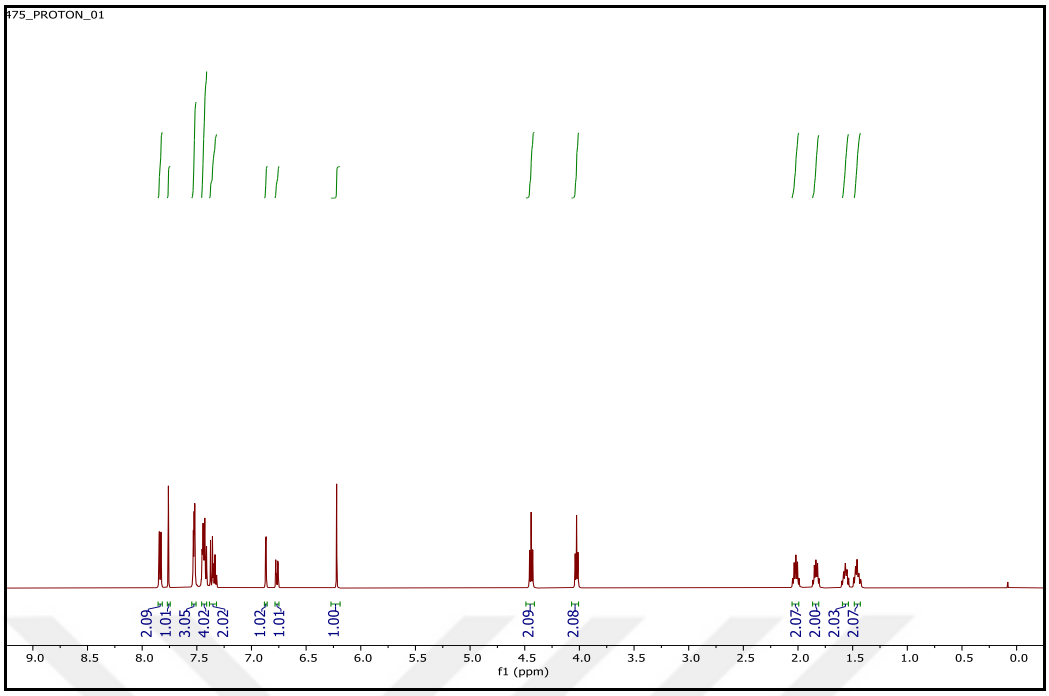
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 25.52 (CH_2), 26.22 (CH_2), 28.74 (CH_2), 30.26 (CH_2), 50.26 (N-CH_2), 68.27 (OCH_2), 101.56 ($C_{aro}H$), 111.80 (C_{aro}), 112.44 (=CH), 112.65 ($C_{aro}H$), 119.39 ($C_{aro}H$), 125.68 ($C_{aro}H$), 127.98 ($C_{aro}H$), 128.13 ($C_{aro}H$), 128.38 ($C_{aro}H$), 128.82 ($C_{aro}H$), 128.84 ($C_{aro}H$), 129.57 ($C_{aro}H$), 130.64 (C_{aro}), 135.59 (C_{aro}), 147.82 (C_{aro}), 155.84 (C_q), 156.00 (C_{aro}), 161.28 (C_{aro}), 162.19 (C=O) ppm.



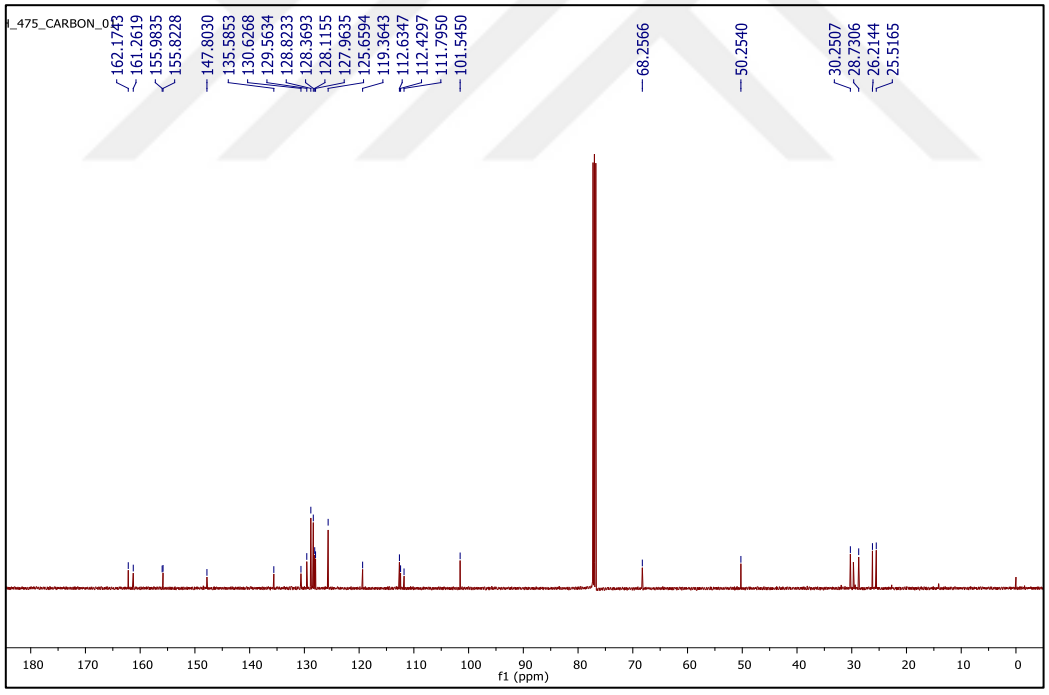
Şekil 3.112 Bileşik 34'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.113 Bileşik 34'ün LC-MS (Q-TOF) spektrumu



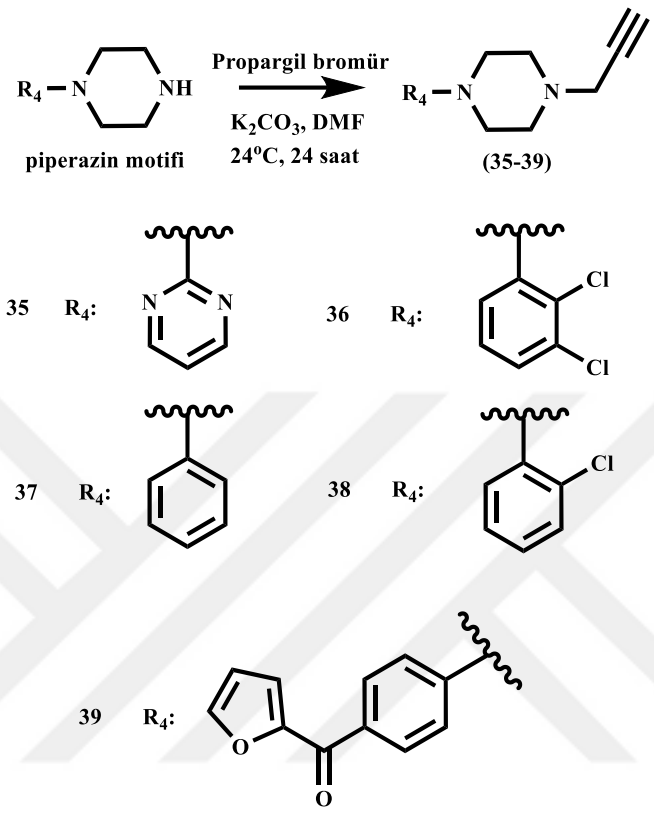
Şekil 3.114 Bileşik 34'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.115 Bileşik 34' ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

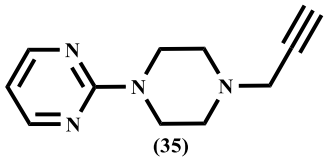
3.8 Dipolarofil Sentezleri

Bileşik (**35-39**) sentezi için genel prosedür:



Piperazin türevi (1.0 mmol) (Piperazin bileşikleri HCl tuzu olması halinde trietilamin (2 mmol) ile oda sıcaklığında bir saat karıştırılarak serbest hale getirildikten sonra reaksiyona tabii tutuldu.) iki boyunlu balona alındı ve DMF (3 mL) içerisinde çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K_2CO_3 (1.2 mmol) çözeltinin üzerine eklendi. Reaksiyon oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon balonuna propargil bromür (1.2 mmol) yavaş yavaş ilave edildi [98]. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlendi. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra ham ürün buzlu suya dökülerek etil asetat-tuzlu su ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon sonucu organik faz alındı, $MgSO_4$ ile kurutuldu, süzüldü, çözücü vakumdan uçuruldu ve ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.8.1 2-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)pirimidin Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 35, $C_{11}H_{14}N_4$)



(35)

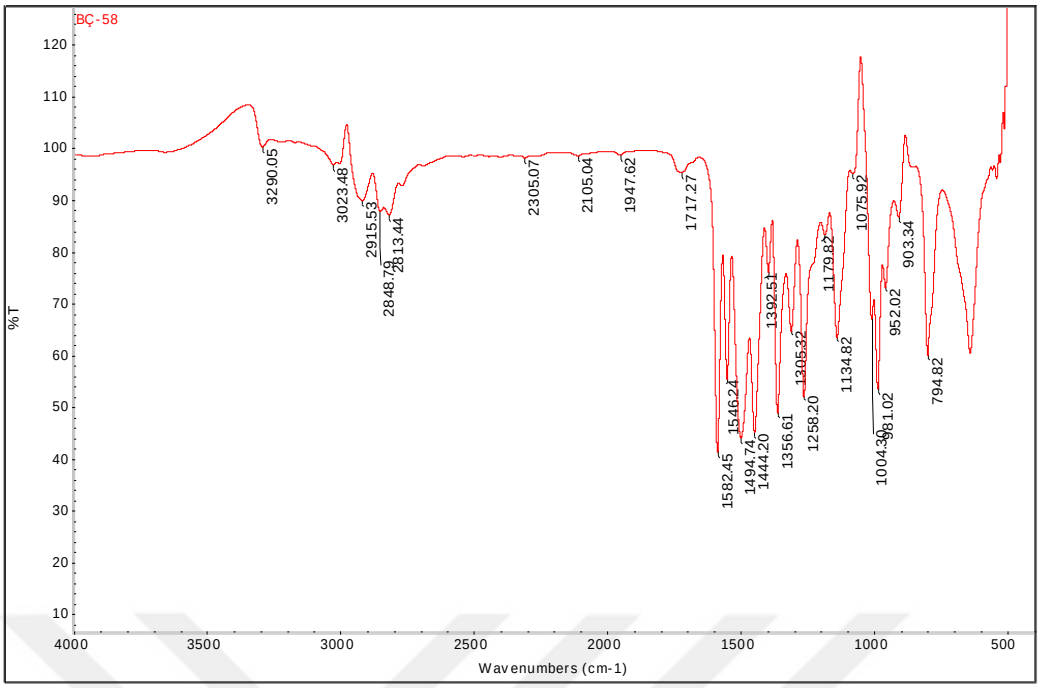
Bileşik **35**, 1-(2-pirimidil)piperazin maddesinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 1:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %58, R_f: 0,36 (1:1 etil asetat/*n*-hekzan).

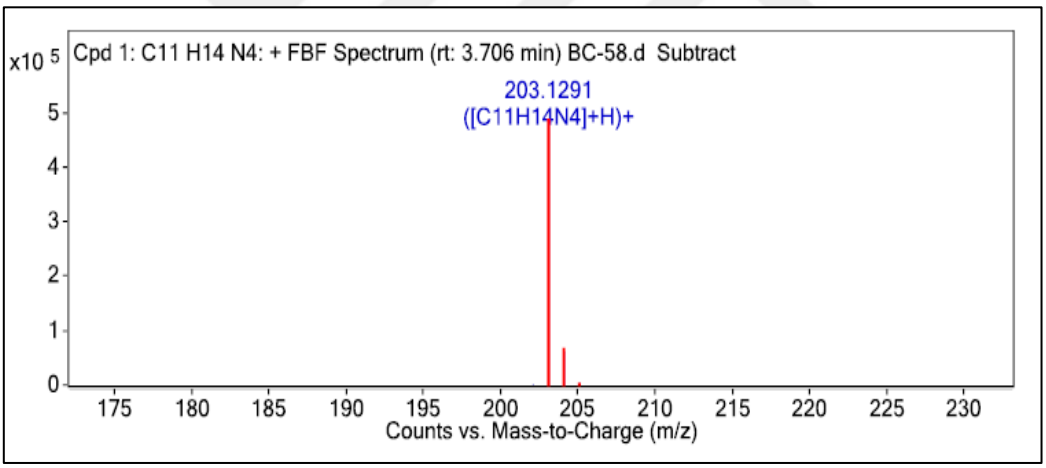
3.8.1.1 Bileşik 35'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3290 (≡CH gerilimi), 3023 (aromatik, CH gerilimi), 2915, 2848 ve 2813 (alifatik, CH gerilimleri), 2105 (C≡C gerilimi), 1582 (aromatik C=C gerilimi), 1444 ve 1356 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1258 (C-N salınımı) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M+H]^+$, $C_{11}H_{14}N_4$ için hesaplanan 203.1300, bulunan 203.1291.

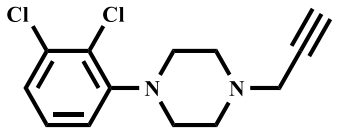


Şekil 3.116 Bileşik 35'in FTIR spektrumu



Şekil 3.117 Bileşik 35'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu

3.8.2 1-(2,3-Diklorofenil)-4-(prop-2-in-1-il)piperazin Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 36, $C_{13}H_{14}Cl_2N_2$)



(36)

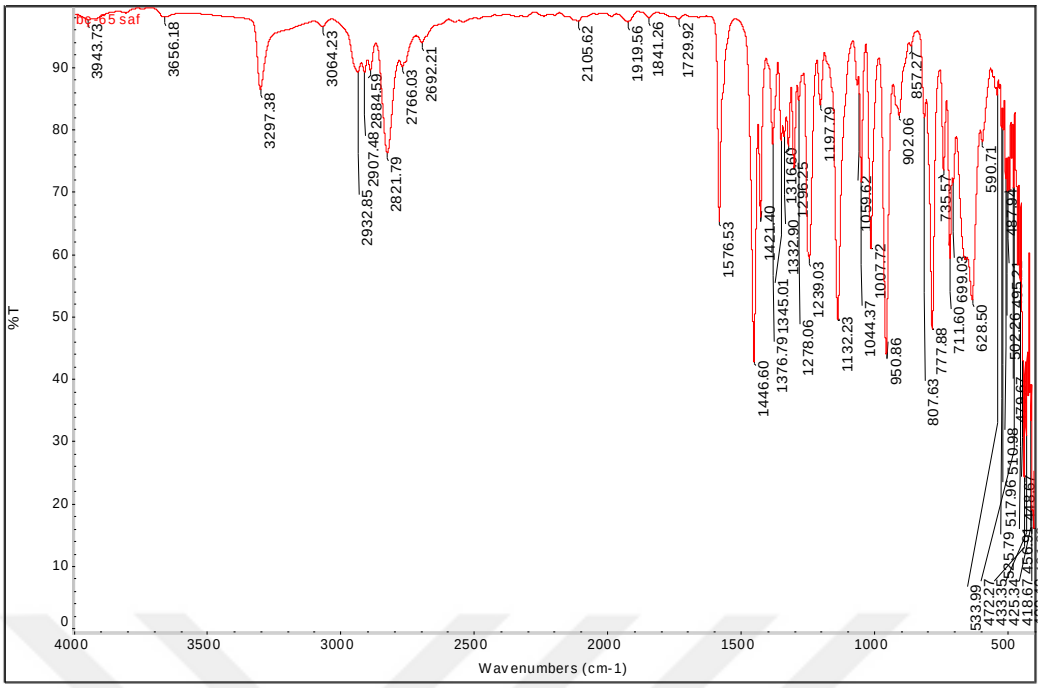
Bileşik **36**, 1-(2,3-diklorofenil)piperazin hidroklorür maddesinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 1:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %65, R_f: 0,38 (1:1 etil asetat/*n*-hekzan).

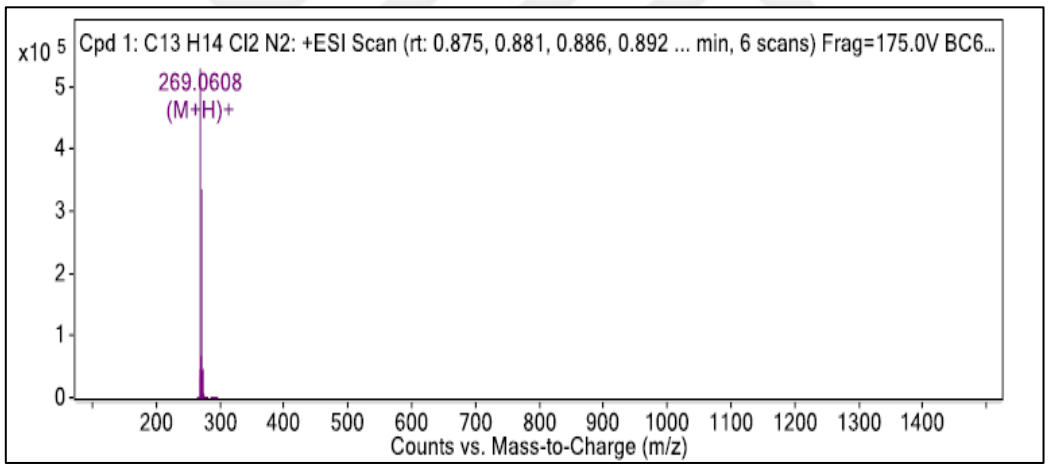
3.8.2.1 Bileşik 36'nın Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3297 (≡CH gerilimi), 3064 (aromatik, CH gerilimi), 2932, 2907, 2884 ve 2821 (alifatik, CH gerilimleri), 2105 (C≡C gerilimi), 1576 (aromatik C=C gerilimi), 1446 ve 1376 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1239 (C-N salınımı), 628 (≡CH eğilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M+H]^+$, $C_{13}H_{14}Cl_2N_2$ için hesaplanan 269.0600, bulunan 269.0608.

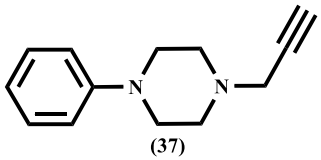


Şekil 3.118 Bileşik 36'nın FTIR spektrumu



Şekil 3.119 Bileşik 36'nın LC-MS (Q-TOF) spektrumu

3.8.3 1-Fenil-4-(prop-2-in-1-il)piperazin Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 37, $C_{13}H_{16}N_2$)



(37)

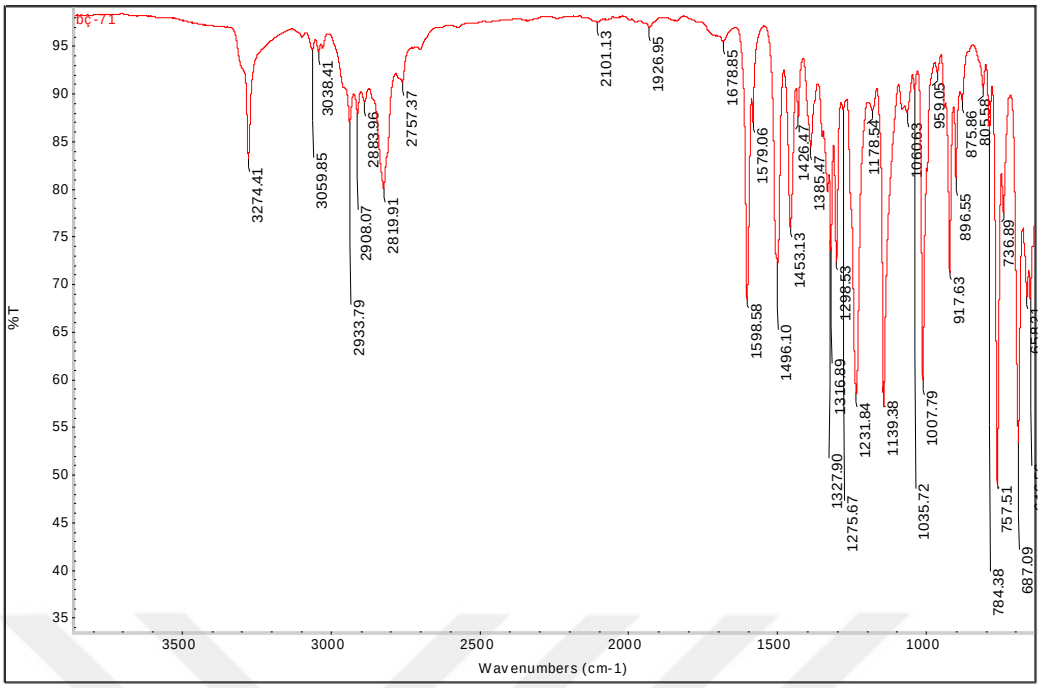
Bileşik **37**, 1-fenilpiperazin maddesinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 1:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %78.2, R_f: 0,54 (1:1 etil asetat/*n*-hekzan).

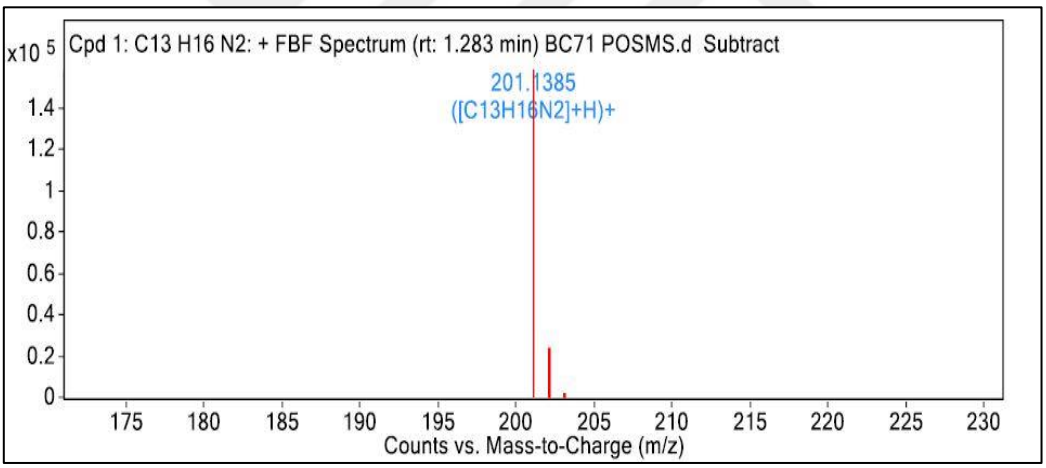
3.8.3.1 Bileşik 37'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3274 (≡CH gerilimi), 3059 ve 3038 (aromatik, CH gerilimi), 2933, 2908, 2883 ve 2819 (alifatik, CH gerilimleri), 2101 (C≡C gerilimi), 1598 ve 1579 (aromatik C=C gerilimi), 1453 ve 1385 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1231 (C-N salınımı) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M+H]^+$, $C_{13}H_{16}N_2$ için hesaplanan 201.1392, bulunan 201.1385.

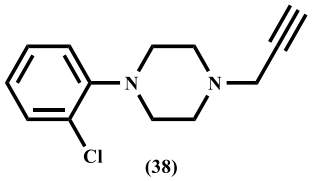


Şekil 3.120 Bileşik 37'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.121 Bileşik 37'nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu

3.8.4 1-(2-Klorofenil)-4-(prop-2-in-1-il)piperazin Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 38, $C_{13}H_{15}ClN_2$)



(38)

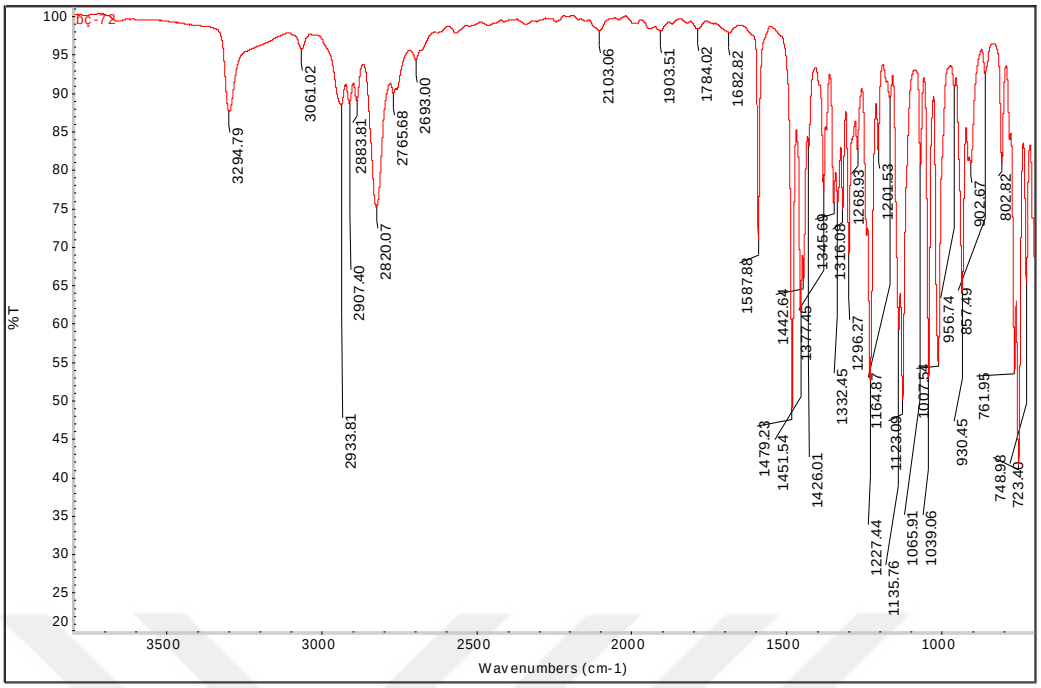
Bileşik **38**, 1-(2-klorofenil)piperazin hidroklorür maddesinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 1:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %84.4, R_f: 0,52 (1:1 etil asetat/*n*-hekzan).

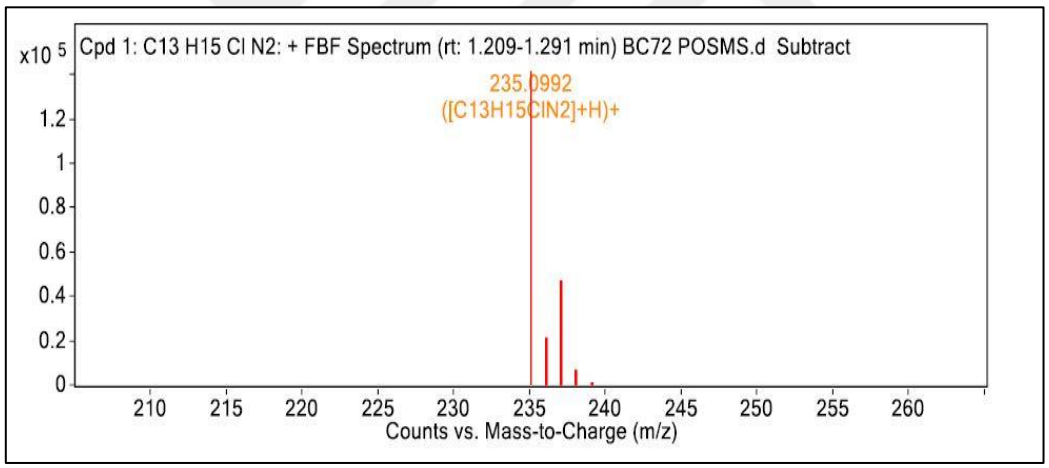
3.8.4.1 Bileşik 38'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3294 (≡CH gerilimi), 3061 (aromatik, CH gerilimi), 2933, 2907, 2883 ve 2820 (alifatik, CH gerilimleri), 2103 (C≡C gerilimi), 1587 (aromatik C=C gerilimi), 1442 ve 1377 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1227 (C-N salınımı) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M+H]^+$, $C_{13}H_{15}ClN_2$ için hesaplanan 235.1002, bulunan 235.0992.

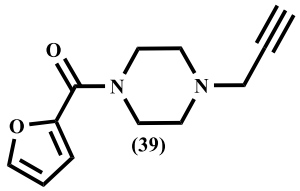


Şekil 3.122 Bileşik 38'in FTIR spektrumu



Şekil 3.123 Bileşik 38'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu

3.8.5 Furan-2-il(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)metanon Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 39, $C_{12}H_{14}N_2O_2$)



(39)

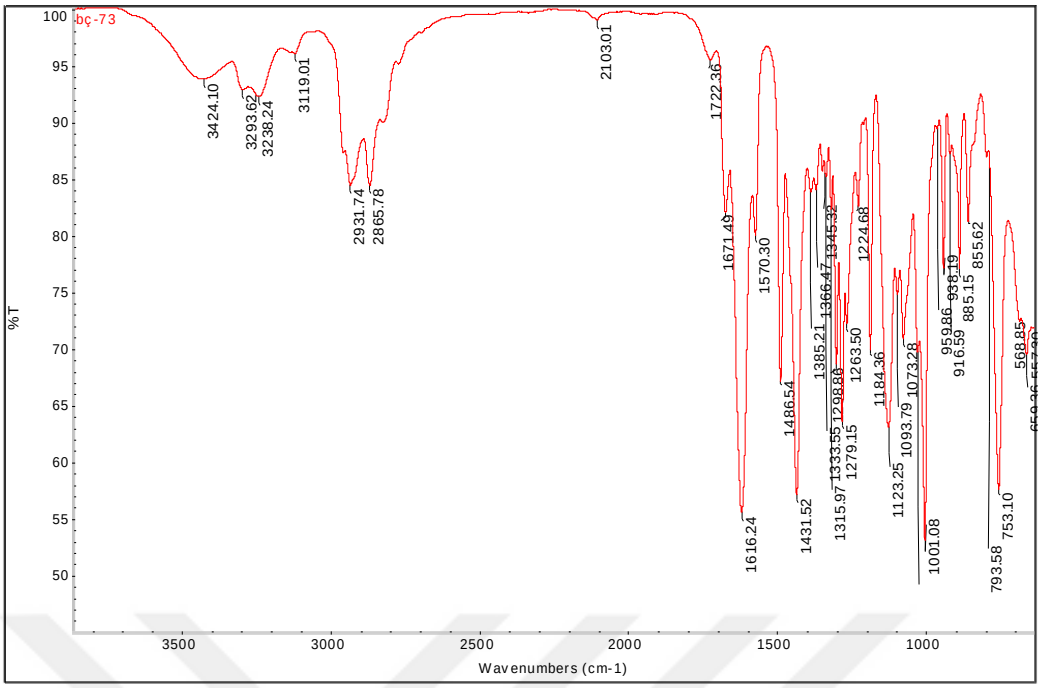
Bileşik **39**, furan-2-il-piperazin-1-il-metanon maddesinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 5:1 etil asetat/*n*-hekzan sisteminden kolon kromotografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %78.6, R_f: 0,31 (5:1 etil asetat/*n*-hekzan).

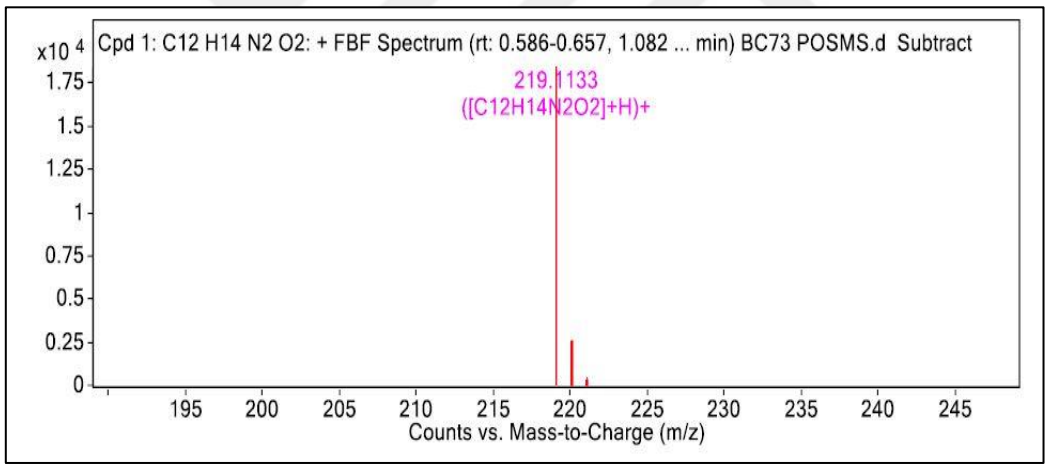
3.8.5.1 Bileşik 39'un Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3293 (≡CH gerilimi), 3119 (aromatik, CH gerilimi), 2931 ve 2865 (alifatik, CH gerilimleri), 2103 (C≡C gerilimi), 1616 ve 1570 (aromatik C=C gerilimi), 1431 ve 1385 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1184 (C-N salınımı) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M+H]^+$, $C_{12}H_{14}N_2O_2$ için hesaplanan 219.1100, bulunan 219.1133.



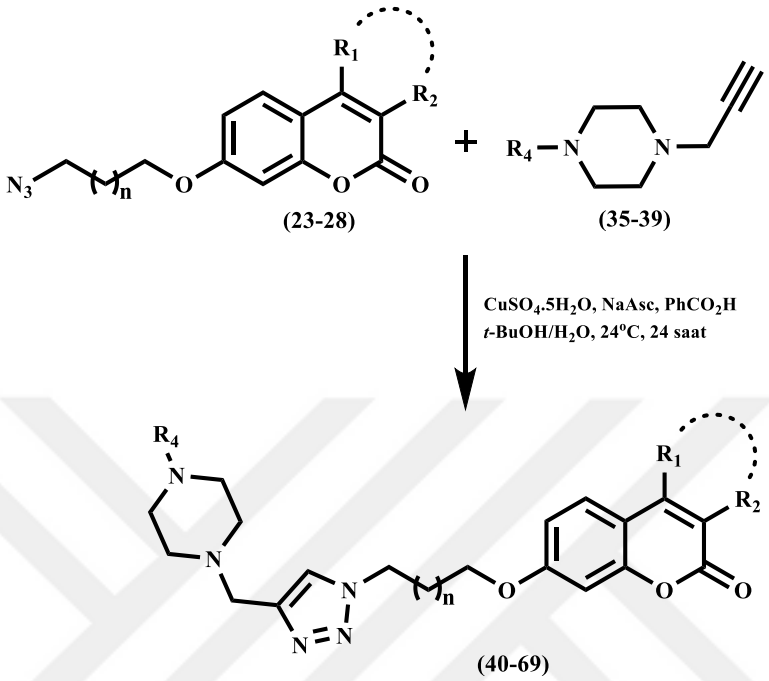
Şekil 3.124 Bileşik 39'un FTIR spektrumu



Şekil 3.125 Bileşik 39'un LC-MS (Q-TOF) spektrumu

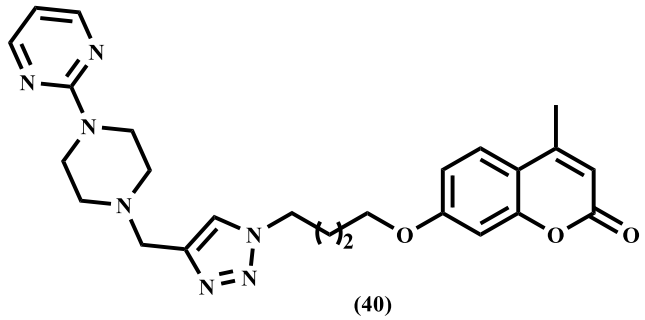
3.9 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu ile Piperazin Bağlı Triazol–Kumarin Hibrit Bileşiklerinin Sentezi

Bileşik (**40-69**) sentezi için genel prosedür:



$CuSO_4.5H_2O$ (0.02 mmol), sodyum askorbat (0.04 mmol) ve benzoik asit (0.2 mmol); t-BuOH/H_2O (1:2 v/v, 2.0 mL) karışımında çözülerek reaksiyon balonuna alındı. Daha sonra reaksiyon ortamına Bileşik (**23-28**) (2 mmol) ve Bileşik (**35-39**) (2.1 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında karıştırıldı [98, 141]. TLC kontrolleri sonucunda reaksiyonların 24 saatte tamamlandığı belirlendi. Karışım diklorometan-tuzlu su ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon sonucu organik faz alındı ve $MgSO_4$ ile kurutuldu, süzüldü, çözücü vakumdan uçuruldu. Ham ürün kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

3.9.1 4-Metil-7-(4-(4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 40, $C_{25}H_{29}N_7O_3$)



(40)

Bileşik **40,** Bileşik **23** ve Bileşik **35** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %84, R_f: 0,35 (7:3 etil asetat/metanol).

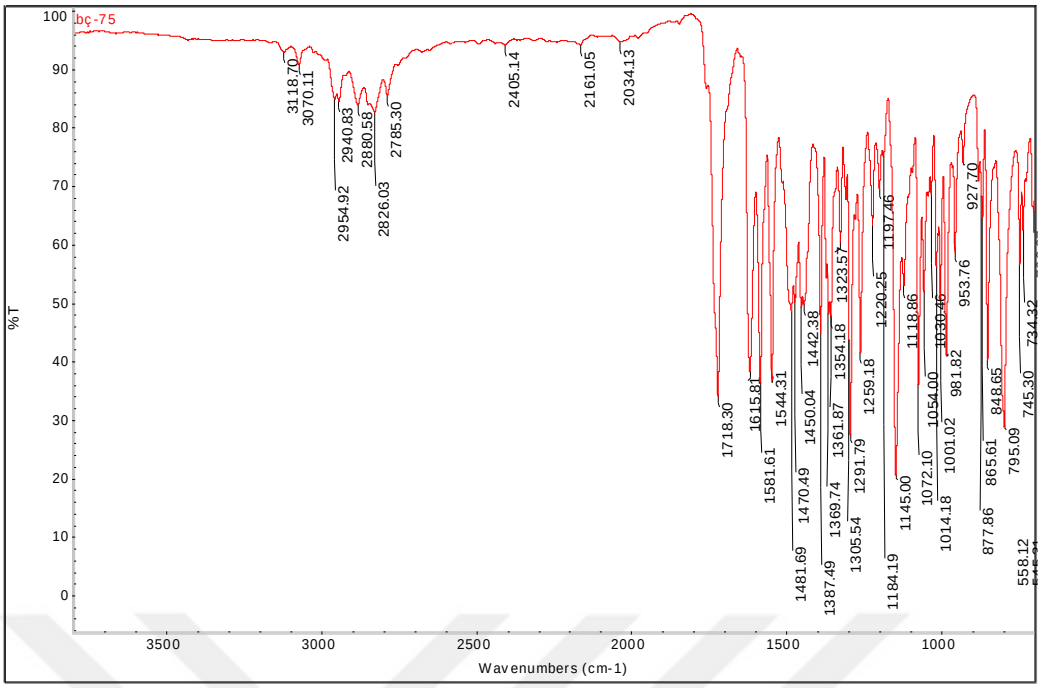
3.9.1.1 Bileşik 40'ın Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3118 ve 3070 (aromatik, CH gerilimleri), 2954, 2940, 2880, 2826 ve 2785 (alifatik, CH gerilimleri), 1718 (C=O gerilimi), 1615 ve 1581 (aromatik C=C gerilimleri), 1544, 1481 ve 1387 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1145 (C-N salınımı), 1072 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

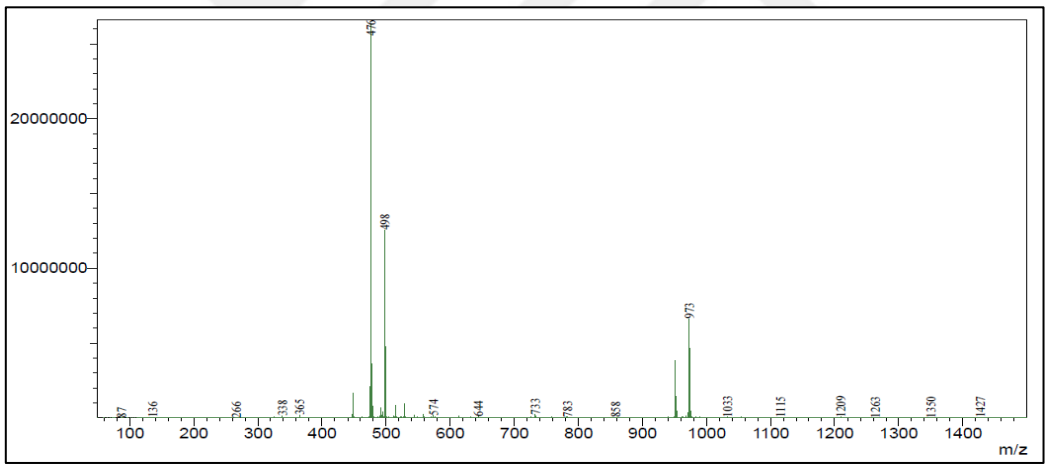
LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{25}H_{29}N_7O_3$ için hesaplanan 476.2410, bulunan 476.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.84-1.89 (m, 2H, CH_2), 2.13-2.19 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.59 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.74 (s, 2H, CH_2), 3.83 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 4.05 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.15 (s, 1H, =CH), 6.49 (t, 1H, *J*= 5.0 Hz, aromatik), 6.79 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.84 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.50 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.56 (s, 1H, aromatik), 8.30 (d, 2H, *J*= 5.0 Hz, aromatik) ppm.

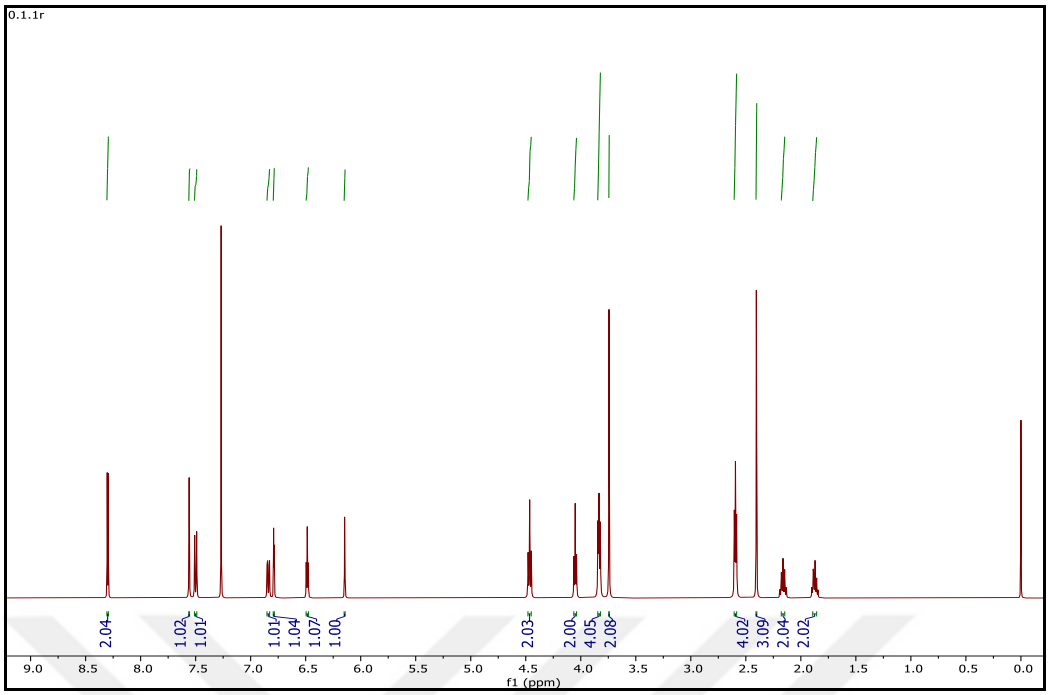
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.69 (CH_3), 26.08 (CH_2), 27.14 (CH_2), 43.48 (2xNCH_2), 49.91 (CH_2), 52.78 (2xNCH_2), 61.88 (NCH_2), 67.47 (OCH_2), 101.41 ($C_{aro}H$), 109.93 ($C_{aro}H$), 112.09 (=CH), 112.44 ($C_{aro}H$), 113.74 (C_{aro}), 122.61 ($C_{aro}H$), 125.63 ($C_{aro}H$), 144.33 (C_{aro}), 152.52 (C_{aro}), 155.26 (C_q), 157.71 (2x $C_{aro}H$), 161.27 (C_{aro}), 161.62 (C_{aro}), 162.71 (C=O) ppm.



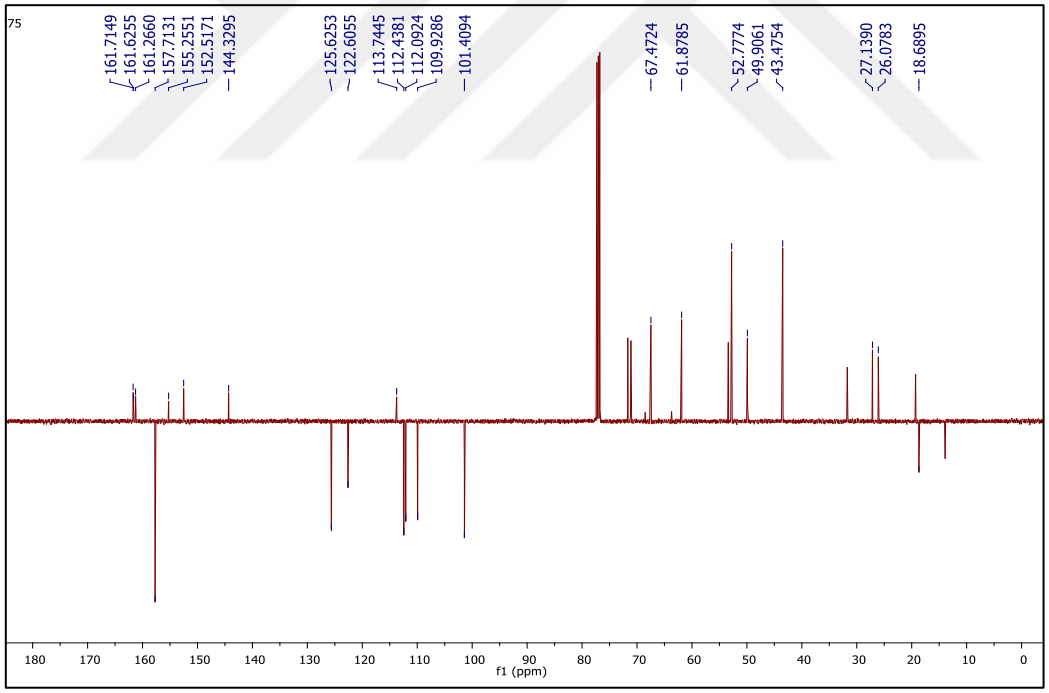
Şekil 3.126 Bileşik 40'ın FTIR spektrumu



Şekil 3.127 Bileşik 40'ın LC-MS (ESI) spektrumu

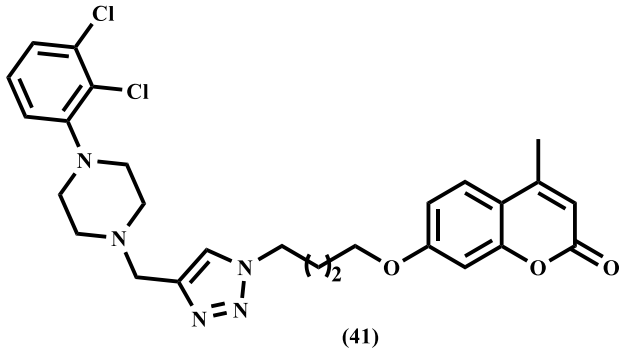


Şekil 3.128 Bileşik 40'ın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.129 Bileşik 40'ın ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.2 7-(4-(4-((4-(2,3-Diklorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 41, $C_{27}H_{29}Cl_2N_5O_3$)



(41)

Bileşik **41,** Bileşik **23** ve Bileşik **36** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve katı, %75, e.n. 98-99 ^oC, R_f: 0,48 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.2.1 Bileşik 41'in Spektral Verileri

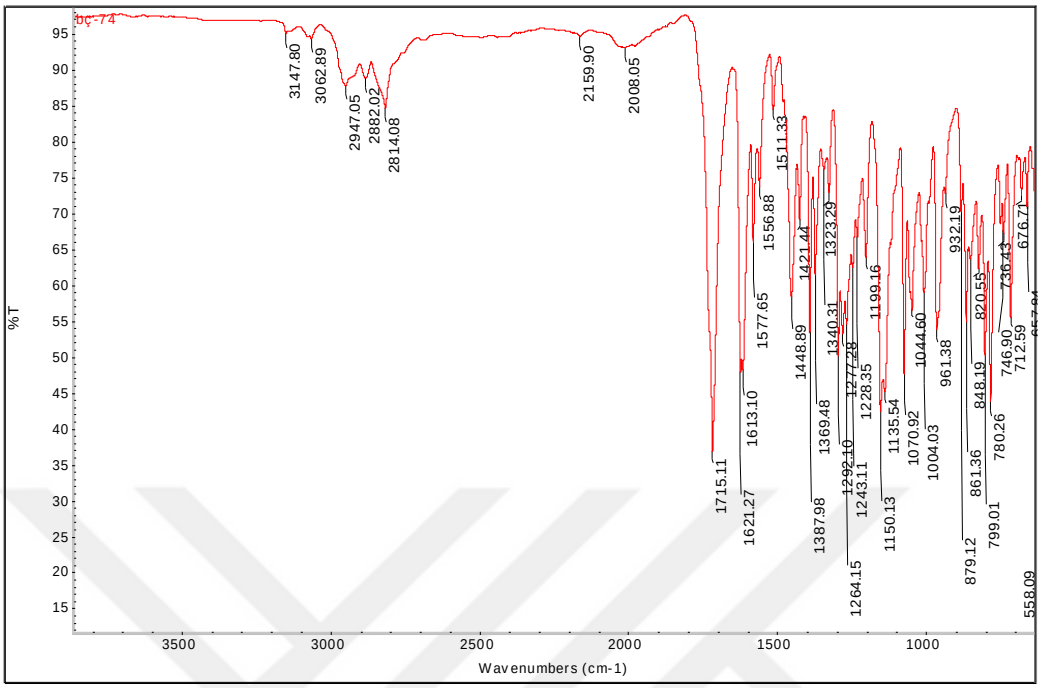
FTIR (ATR): ν = 3147 ve 3062 (aromatik, CH gerilimi), 2947, 2882 ve 2814 (alifatik, CH gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1621, 1613 ve 1577 (aromatik C=C gerilimleri), 1448 ve 1387 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1150 (C-N salınımı), 1070 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{27}H_{29}Cl_2N_5O_3$ için hesaplanan 542.1726, bulunan 543.

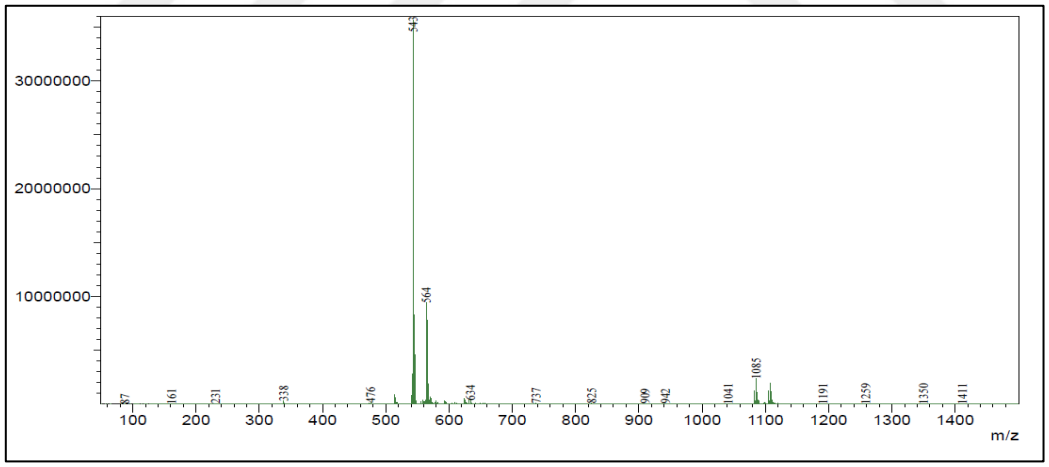
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.84-1.89 (m, 2H, CH_2), 2.13-2.19 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.79 (s, 4H, 2xNCH_2), 3.08 (s, 4H, 2xNCH_2), 3.84 (bd, 2H, *J*= 9.5 Hz, NCH_2), 4.05 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.47 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.14 (s, 1H, =CH), 6.78 (bt, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.84 (bdd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.0 Hz, aromatik), 6.94 (dd, 1H, *J*= 7.5 Hz, 2.0 Hz, aromatik), 7.11-7.17 (m, 2H, aromatik), 7.49 (bdd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 1.5 Hz, aromatik), 7.59-7.62 (m, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.68 (CH_3), 26.06 (CH_2), 27.12 (CH_2), 49.95 (CH_2), 50.64 (2xNCH_2), 52.66 (3xNCH_2), 67.47 (OCH_2), 101.41 ($C_{aro}H$), 112.08 ($C_{aro}H$), 112.43 (=CH), 113.74 (C_{aro}), 118.64 ($C_{aro}H$), 123.11 ($C_{aro}H$), 124.77

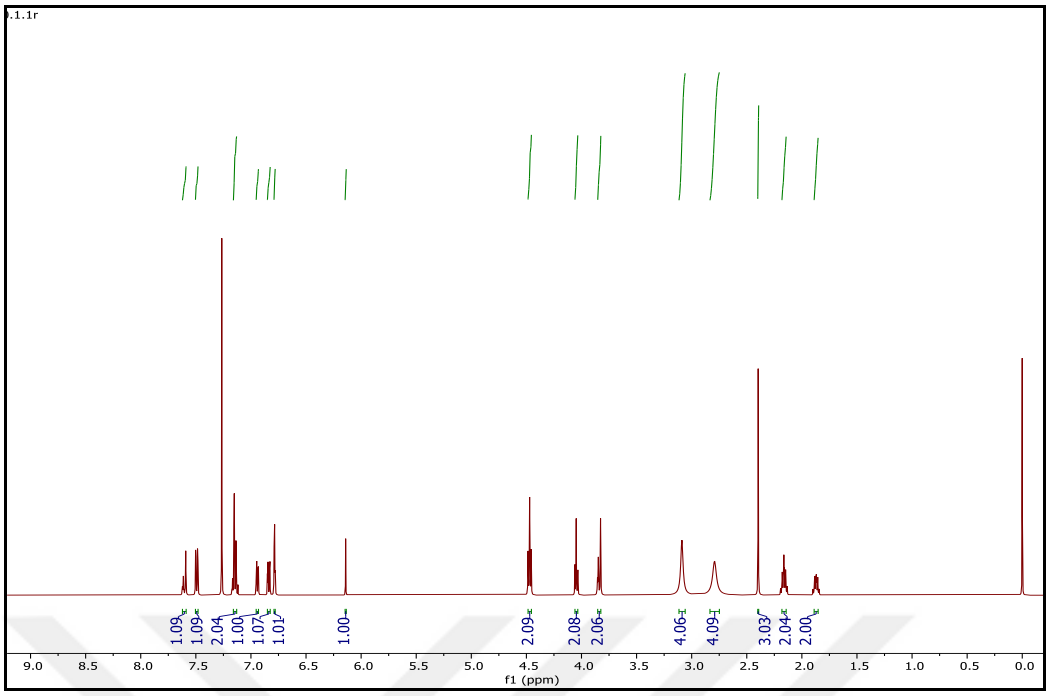
($C_{aro}H$), 125.63 ($C_{aro}H$), 127.48 (C_{aro}), 127.51 ($C_{aro}H$), 134.06 (C_{aro}), 143.25 (C_{aro}), 150.90 (C_{aro}), 152.54 (C_q), 155.24 (C_q), 161.28 (C_{aro}), 161.71 (C=O) ppm.



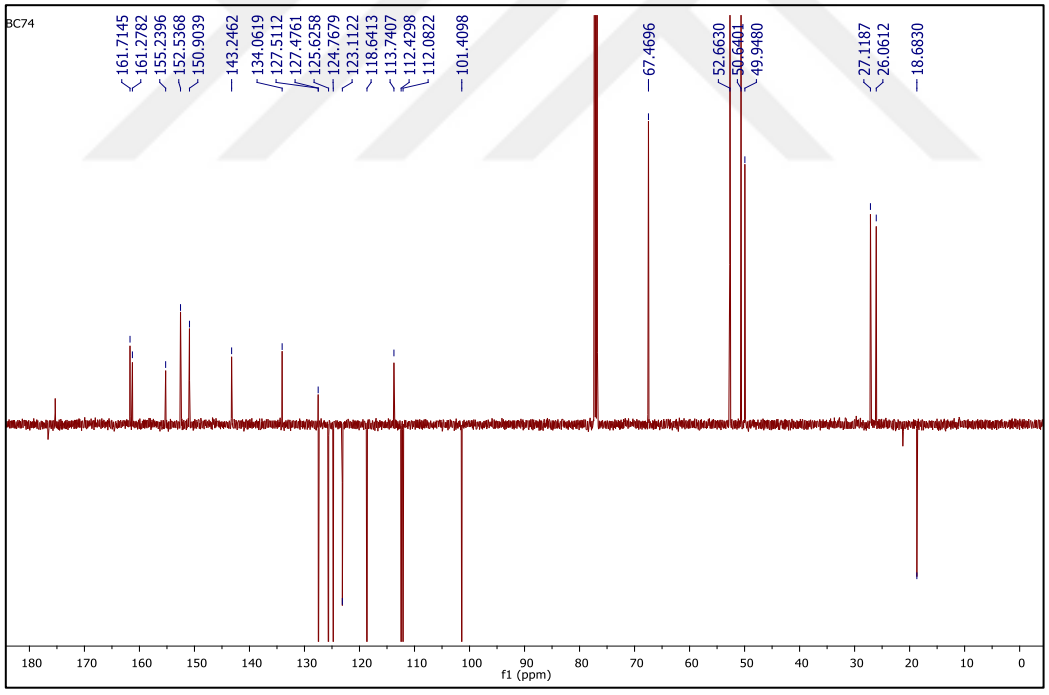
Şekil 3.130 Bileşik 41'in FTIR spektrumu



Şekil 3.131 Bileşik 41'in LC-MS (ESI) spektrumu

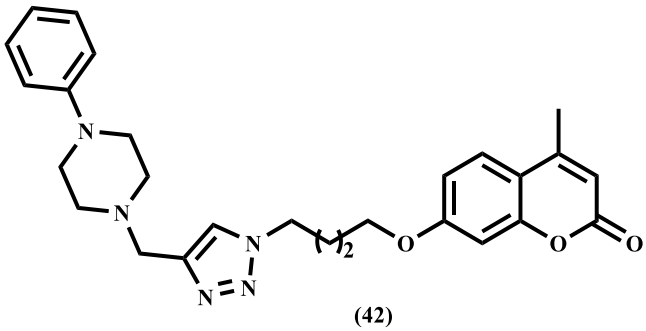


Şekil 3.132 Bileşik 41'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.133 Bileşik 41'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.3 4-Metil-7-(4-(4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 42, $C_{27}H_{31}N_5O_3$)



(42)

Bileşik **42,** Bileşik **23** ve Bileşik **37** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Pudra rengi katı, %77, e.n. 125-126 ^oC, R_f: 0,44 (7:3 etil asetat/metanol).

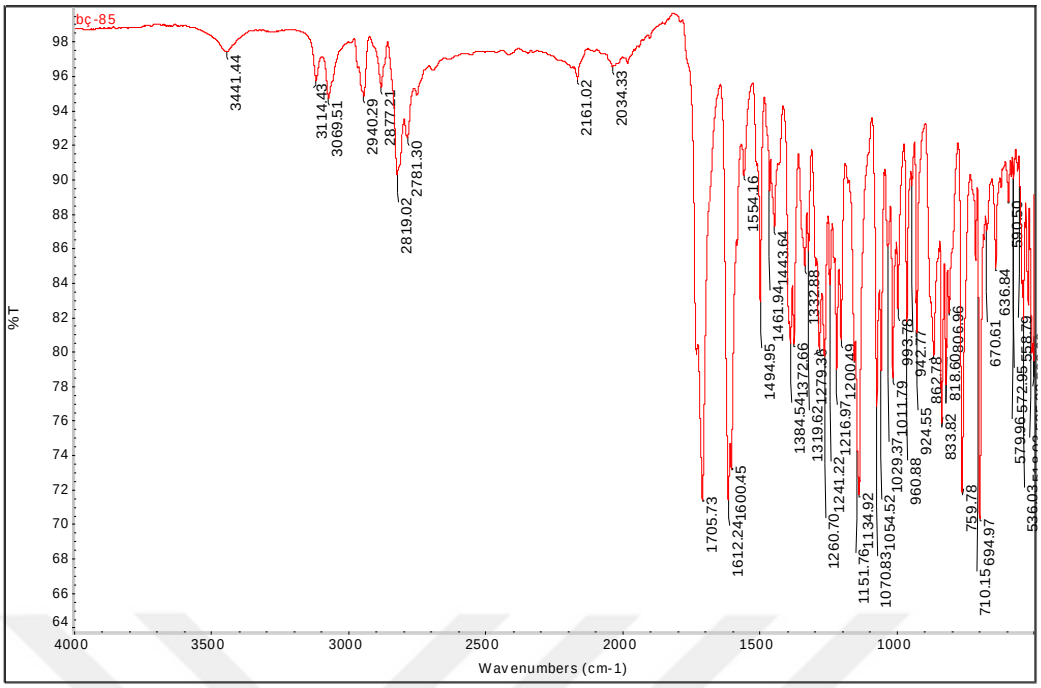
3.9.3.1 Bileşik 42'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3114 ve 3069 (aromatik, CH gerilimleri), 2940, 2877, 2819 ve 2781 (alifatik, CH gerilimleri), 1705 (C=O gerilimi), 1612, 1600 ve 1554 (aromatik C=C gerilimleri), 1494, 1443 ve 1384 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1134 (C-N salınımı), 1070 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

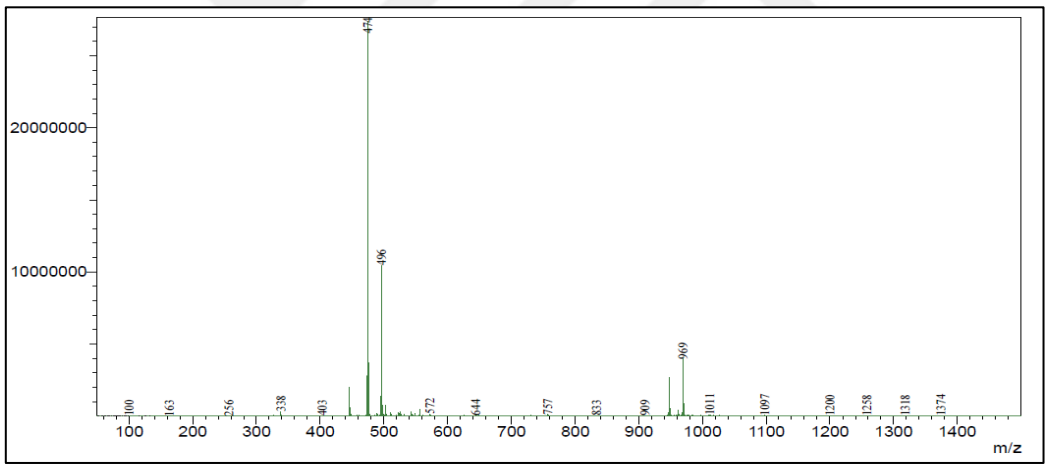
LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{27}H_{31}N_5O_3$ için hesaplanan 474.2505, bulunan 474.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.84-1.90 (m, 2H, CH_2), 2.13-2.19 (m, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.70 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.21 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.76 (s, 2H, CH_2), 4.04 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.14 (bs, 1H, =CH), 6.78 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.82-6.87 (m, 2H, aromatik), 6.92 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.24-7.27 (m, 2H, aromatik), 7.49 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik) 7.56 (s, 1H, aromatik) ppm.

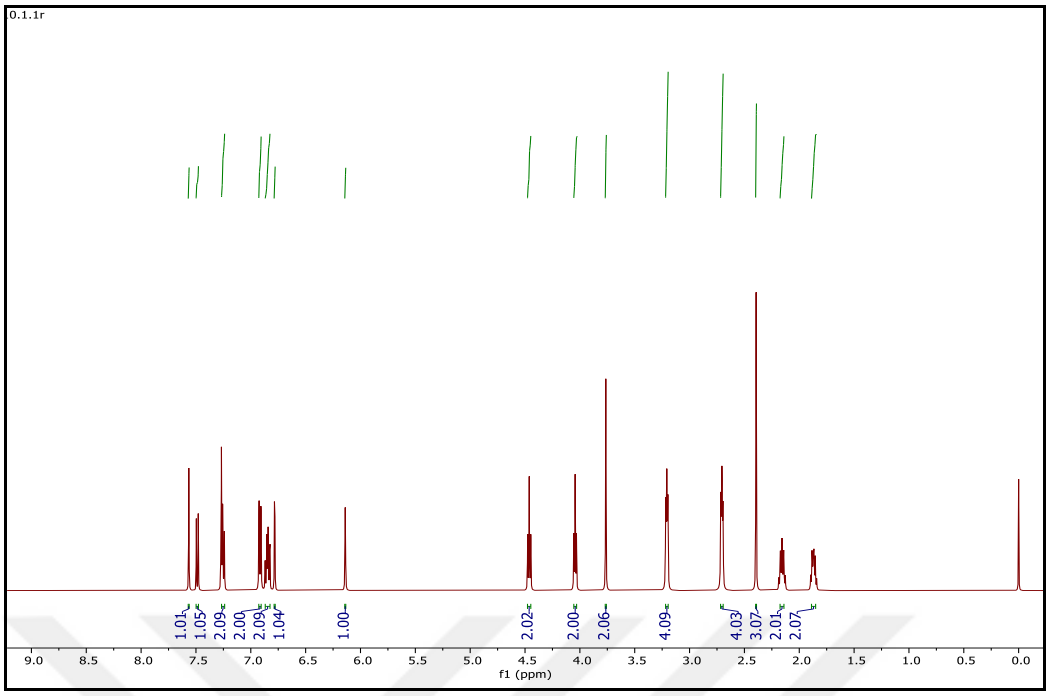
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.68 (CH_3), 26.08 (CH_2), 27.14 (CH_2), 49.01 (2xNCH_2), 49.90 (CH_2), 52.94 (2xNCH_2), 53.30 (NCH_2), 67.48 (OCH_2), 101.40 ($C_{aro}H$), 112.09 ($C_{aro}H$), 112.44 (=CH), 113.74 (C_{aro}), 116.09 (2x$C_{aro}H$), 119.79 ($C_{aro}H$), 122.61 ($C_{aro}H$), 125.63 ($C_{aro}H$), 129.12 (2x$C_{aro}H$), 144.34 (C_{aro}), 151.21 (C_{aro}), 152.52 (C_{aro}), 155.25 (C_q), 161.25 (C_{aro}), 161.72 (C=O) ppm.



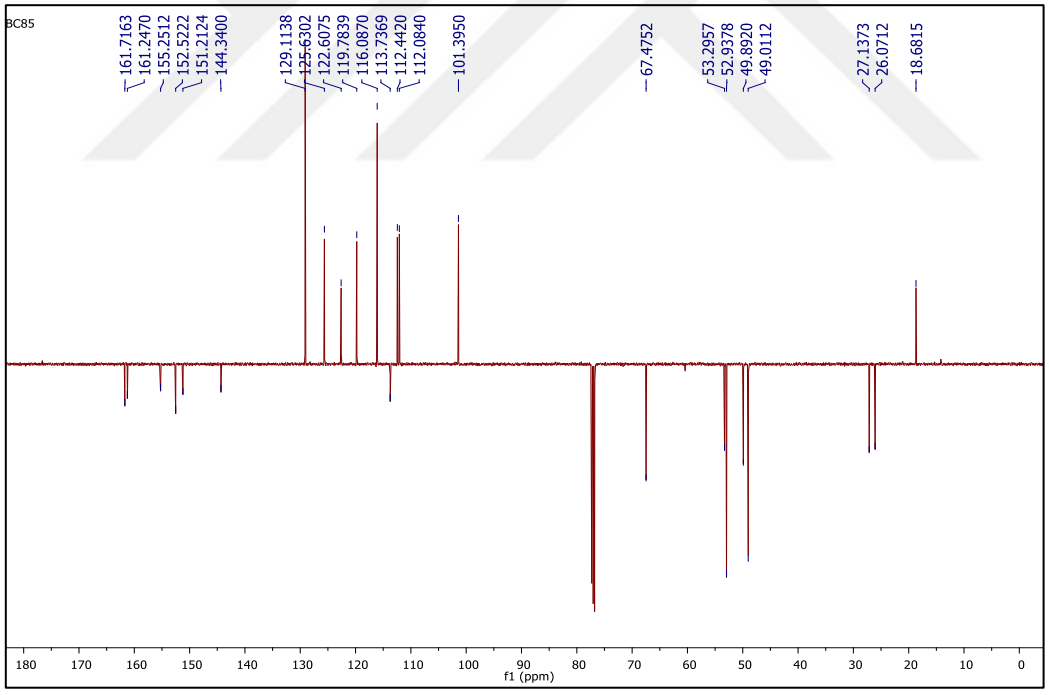
Şekil 3.134 Bileşik 42'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.135 Bileşik 42'nin LC-MS (ESI) spektrumu

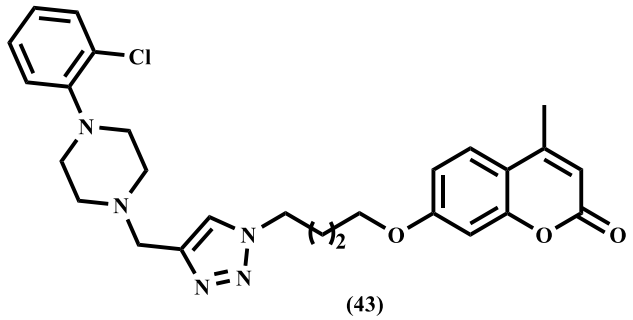


Şekil 3.136 Bileşik 42'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.137 Bileşik 42'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.4 7-(4-(4-((4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 43, $C_{27}H_{30}ClN_5O_3$)



(43)

Bileşik **43,** Bileşik **23** ve Bileşik **38** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %85, R_f: 0,45 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.4.1 Bileşik 43'ün Spektral Verileri

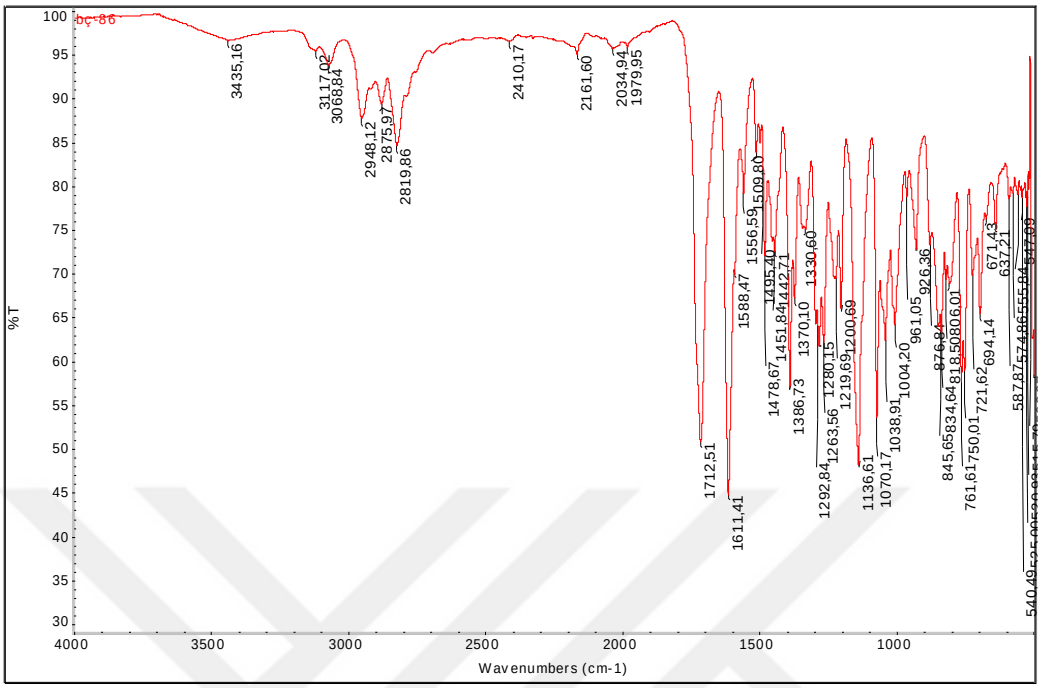
FTIR (ATR): ν = 3068 (aromatik, CH gerilimi), 2948, 2875 ve 2819 (alifatik, CH gerilimleri), 1712 (C=O gerilimi), 1611, 1556 ve 1509 (aromatik C=C gerilimleri), 1495, 1442 ve 1386 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1136 (C-N salınımı), 1070 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{27}H_{30}ClN_5O_3$ için hesaplanan 508.0200, bulunan 509.

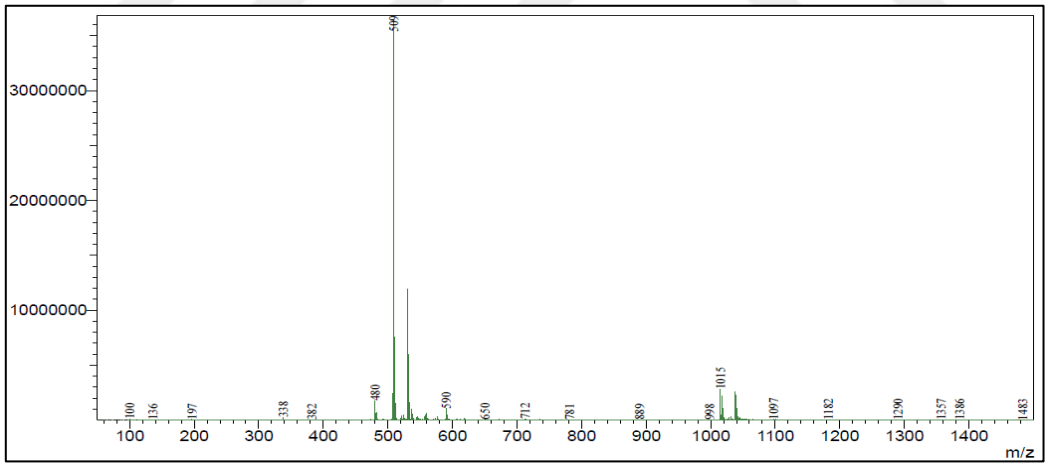
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.83-1.89 (m, 2H, CH_2), 2.12-2.18 (m, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.78 (bs, 4H, 2xNCH_2), 3.11 (bs, 4H, 2xNCH_2), 3.82 (s, 2H, CH_2), 4.03 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.14 (s, 1H, =CH), 6.78 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.83 (dd, 1H, *J*= 8.5 Hz, 2.0 Hz, aromatik), 6.96 (t, 1H, *J*= 6.5 Hz, aromatik), 7.03 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, aromatik), 7.21 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz aromatik), 7.35 (dd, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1.0 Hz, aromatik), 7.49 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.59 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.86 (CH_3), 26.06 (CH_2), 27.12 (CH_2), 49.91 (CH_2), 50.83 (2xNCH_2), 52.97 (2xNCH_2), 53.06 (NCH_2), 67.47 (OCH_2), 101.41 ($C_{aro}H$), 112.08 ($C_{aro}H$), 112.44 (=CH), 113.73 (C_{aro}), 120.38 ($C_{aro}H$), 122.83

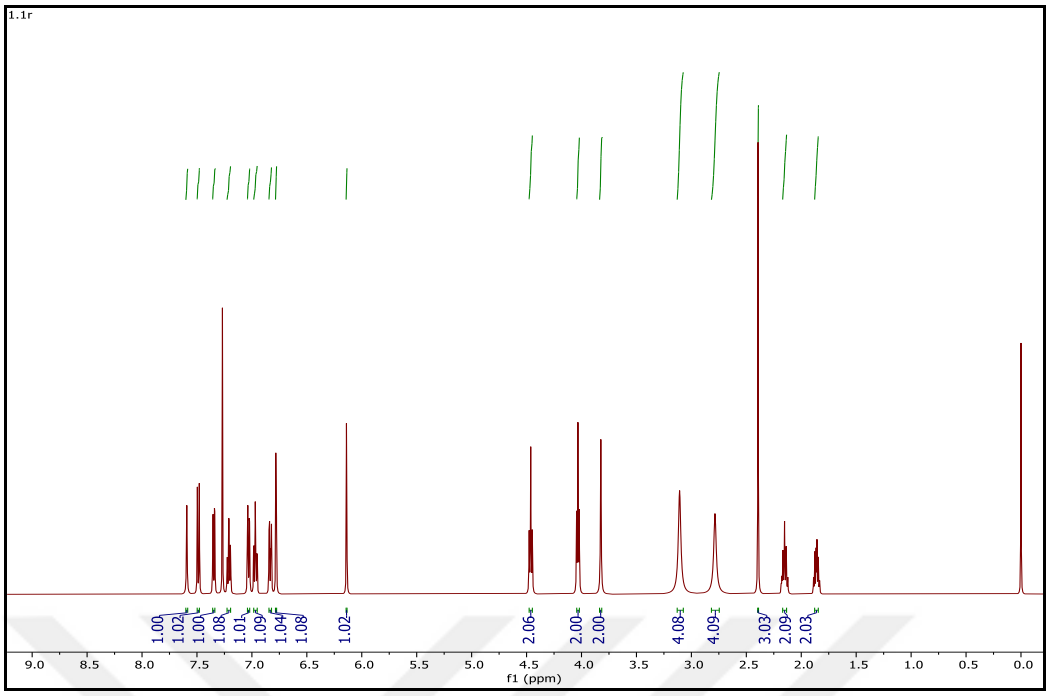
($C_{aro}H$), 123.78 ($C_{aro}H$), 125.62 ($C_{aro}H$), 127.60 ($C_{aro}H$), 128.76 (C_{aro}), 130.66 ($C_{aro}H$), 149.06 (C_{aro}), 152.52 (C_{aro}), 155.25 (C_q), 161.27 (C_{aro}), 161.72 (C=O) ppm.



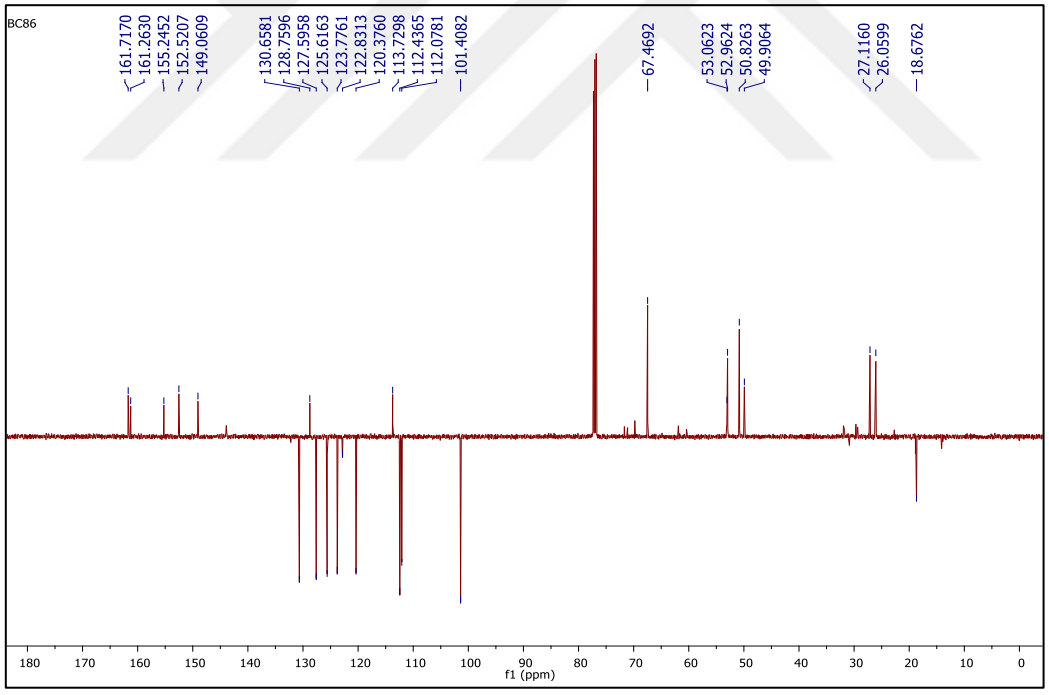
Şekil 3.138 Bileşik 43'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.139 Bileşik 43'ün LC-MS (ESI) spektrumu

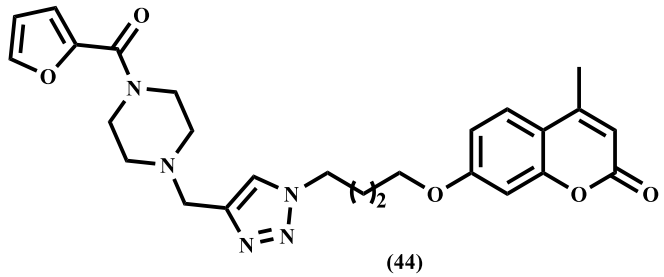


Şekil 3.140 Bileşik 43'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.141 Bileşik 43'ün ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.5 7-(4-(4-((4-(Furan-2-karbonil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 44, $C_{26}H_{29}N_5O_5$)



(44)

Bileşik **44**, Bileşik **23** ve Bileşik **39** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminde kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %78, R_f: 0,36 (7:3 EtOAc/ MeOH).

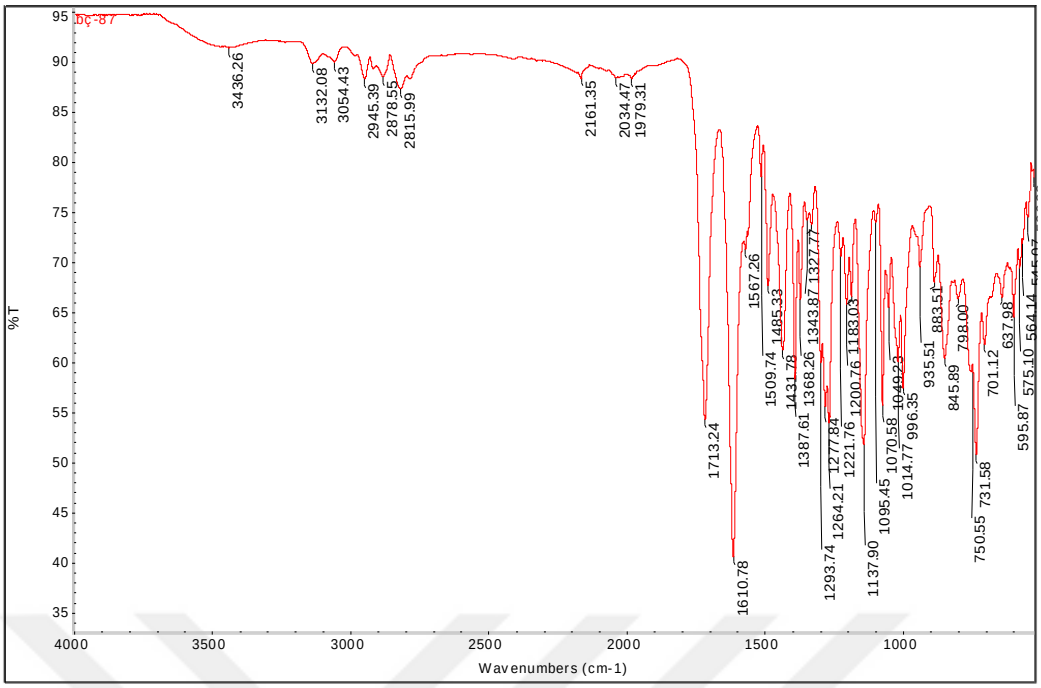
3.9.5.1 Bileşik 44'ün Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3132 ve 3054 (aromatik, CH gerilimleri), 2945, 2878 ve 2815 (alifatik, CH gerilimleri), 1713 (C=O gerilimi), 1610 ve 1567 (aromatik C=C gerilimleri), 1485, 1431 ve 1387 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1137 (C-N salınımı), 1070 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

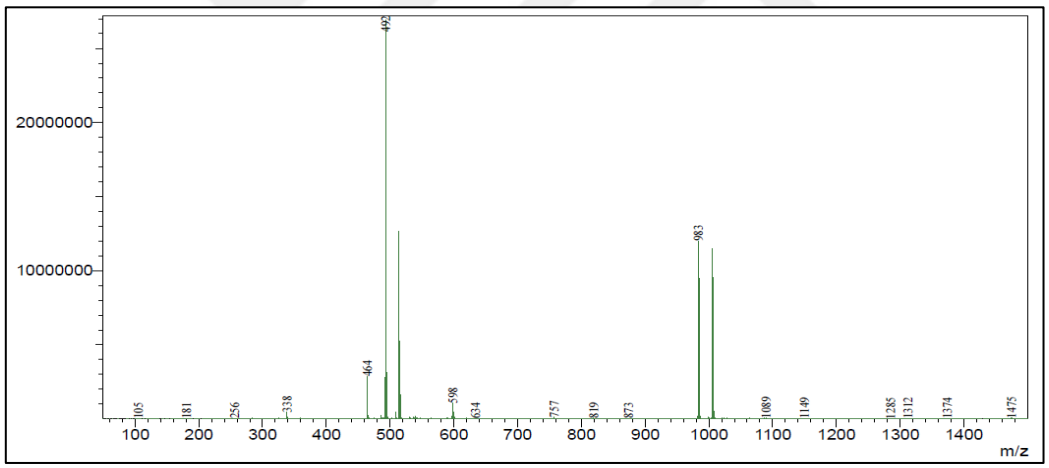
LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{26}H_{29}N_5O_5$ için hesaplanan 492.2247, bulunan 492.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.84-1.89 (m, 2H, CH_2), 2.13-2.18 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.59 (t, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.74 (s, 2H, CH_2), 3.82 (bs, 4H, 2xNCH_2), 4.05 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.14 (bd, 1H, *J*= 1.5 Hz, =CH), 6.47 (dd, 1H, *J*= 3.5 Hz, 2.0 Hz, aromatik), 6.79 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.84 (dd, 1H, *J*= 8.8 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.98 (d, 1H, *J*= 3.5 Hz, aromatik), 7.47 (bs, 1H, aromatik) 7.47 (bs, 1H, aromatik), 7.50 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.53 (s, 1H, aromatik) ppm.

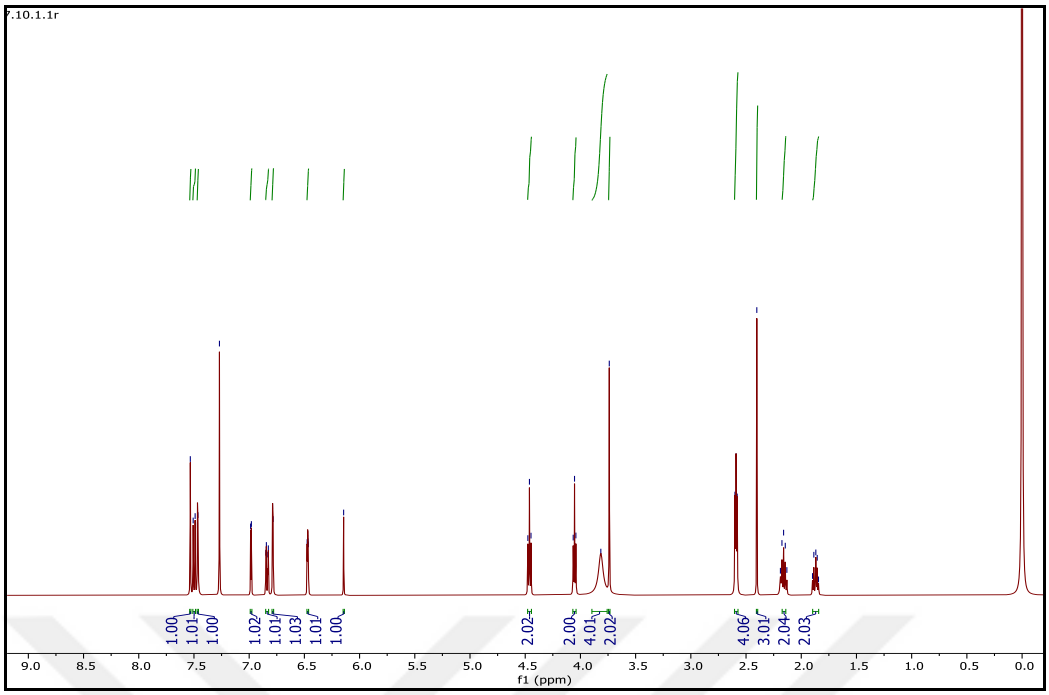
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.70 (CH_3), 26.07 (CH_2), 27.16 (CH_2), 49.93 (CH_2 ve NCH_2), 53.04 (4xNCH_2), 67.47 (OCH_2), 101.39 ($C_{aro}H$), 111.29 ($C_{aro}H$), 112.09 ($C_{aro}H$), 112.43 (=CH), 113.76 (C_{aro}), 116.44 ($C_{aro}H$), 122.62 ($C_{aro}H$), 125.65 ($C_{aro}H$), 143.69 ($C_{aro}H$), 143.89 (C_{aro}), 147.85 (C_{aro}), 152.55 (C_{aro}), 155.25 (C_q), 159.09 (C_{aro}), 161.26 (C=O), 161.70 (C=O) ppm.



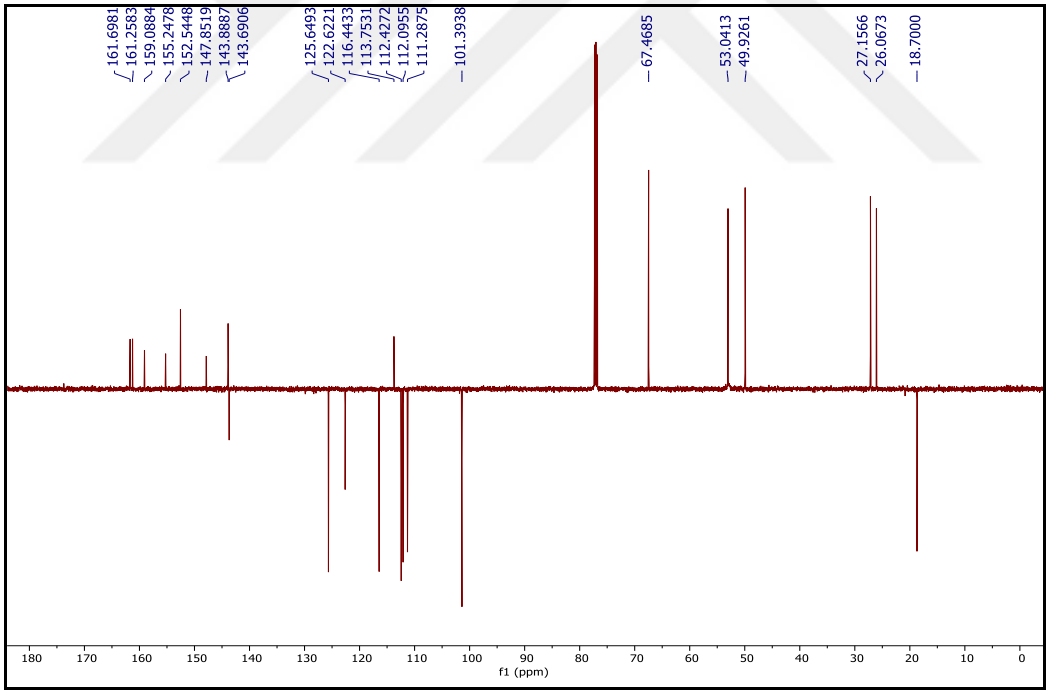
Şekil 3.142 Bileşik 44'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.143 Bileşik 44'ün LC-MS (ESI) spektrumu

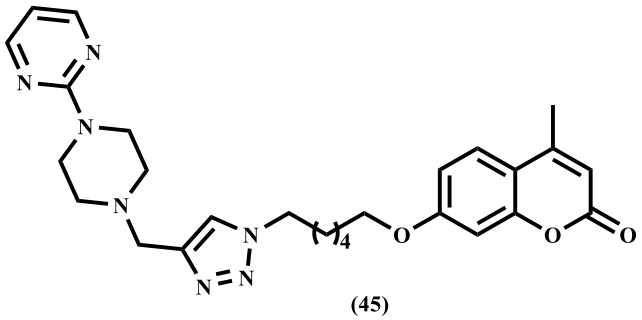


Şekil 3.144 Bileşik 44'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.145 Bileşik 44'ün ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.6 4-Metil-7-((6-(4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 45, $C_{27}H_{33}N_7O_3$)



(45)

Bileşik **45**, Bileşik **24** ve Bileşik **35** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve viskoz yağ, %70, R_f: 0,4 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.6.1 Bileşik 45'in Spektral Verileri

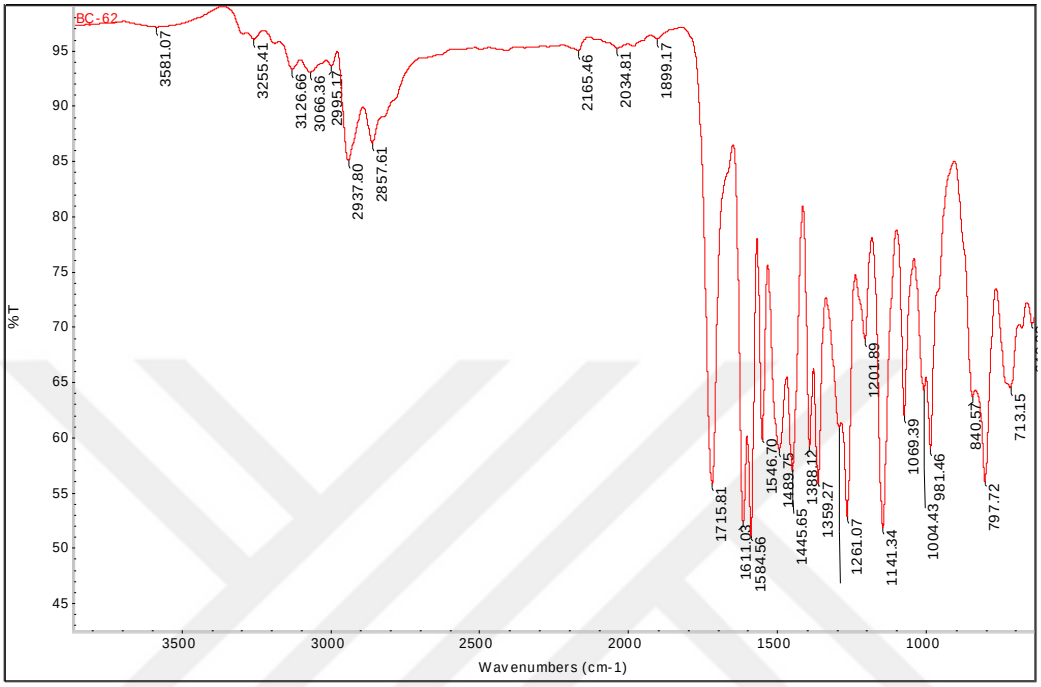
FTIR (ATR): ν = 3126 ve 3066 (aromatik, CH gerilimleri), 2937 ve 2857 (alifatik, CH gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1611 ve 1584 (aromatik C=C gerilimleri), 1546, 1489, 1445 ve 1359 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1261 (C-N salınımı), 1069 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{27}H_{33}N_7O_3$ için hesaplanan 504.2723, bulunan 504.2756.

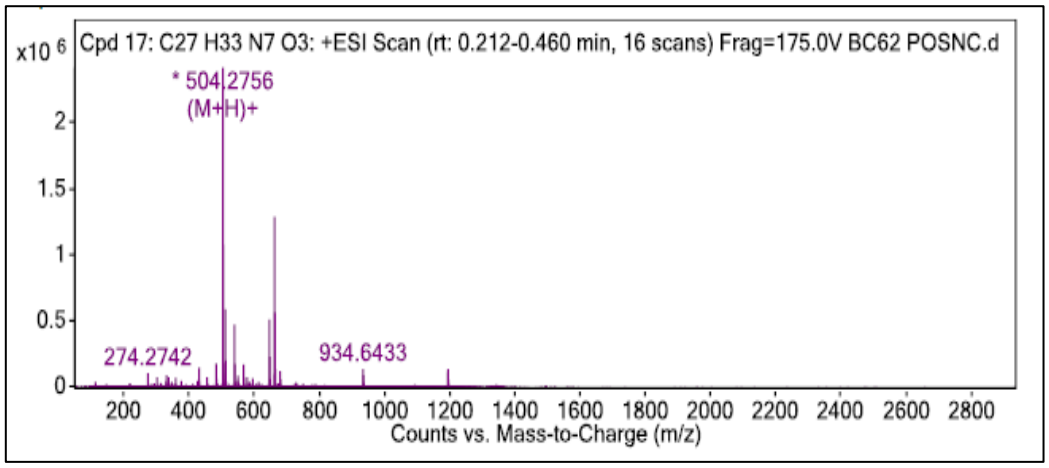
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.34-1.42 (m, 2H, CH_2), 1.48-1.59 (m, 2H, CH_2), 1.76-1.82 (m, 2H, CH_2), 1.91-197 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.61 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, NCH_2), 3.76 (s, 2H, CH_2), 3.84 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, NCH_2), 3.98 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 4.36 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.11 (bd, 1H, *J*= 1.0 Hz, =CH), 6.47 (t, 1H, *J*= 5.0 Hz, aromatik), 6.77 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.82 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.47 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, aromatik), 7.53 (s, 1H, aromatik), 8.28 (d, 2H, *J*= 5.0 Hz, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.67 (CH_3), 25.47 (CH_2), 26.24 (CH_2), 28.75 (CH_2), 30.17 (CH_2), 43.30 (2xNCH_2), 50.18 (CH_2), 52.63 (2xNCH_2), 53.21 (NCH_2), 68.18 (OCH_2), 101.32 ($C_{aro}H$), 109.96 (C_{aro}), 111.86 (=CH), 112.58

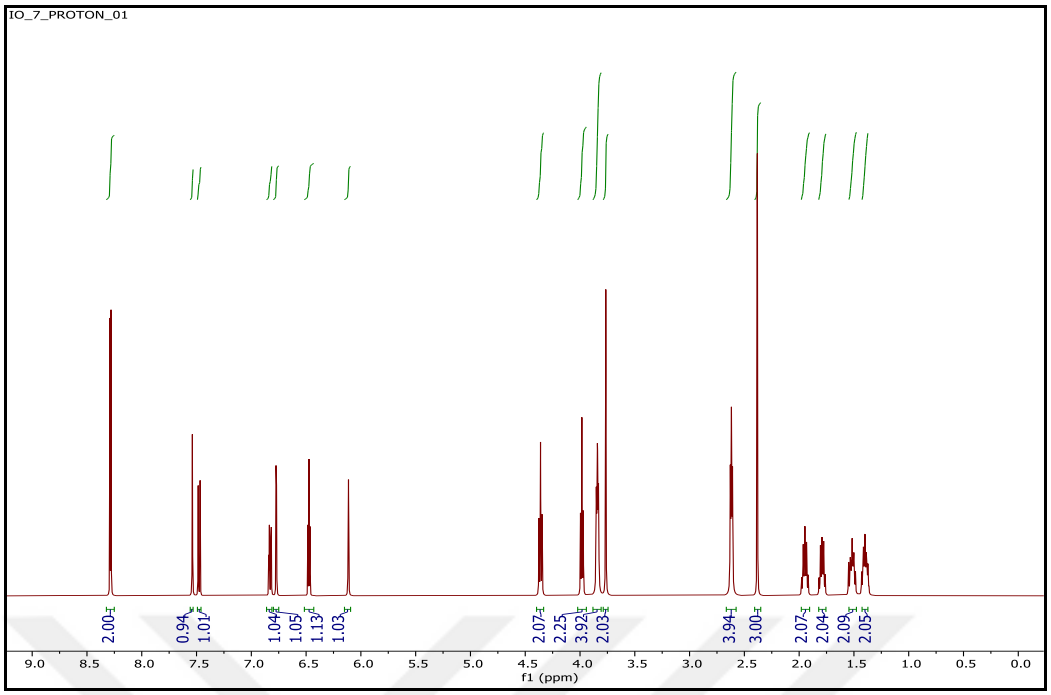
($C_{aro}H$), 113.39 ($C_{aro}H$), 122.77 ($C_{aro}H$), 125.52 ($C_{aro}H$), 143.76 (C_{aro}), 152.59 (C_{aro}), 155.26 (C_q), 157.69 (2x$C_{aro}H$), 161.33 (C_{aro}), 161.57 (C_{aro}), 162.04 (C=O) ppm.



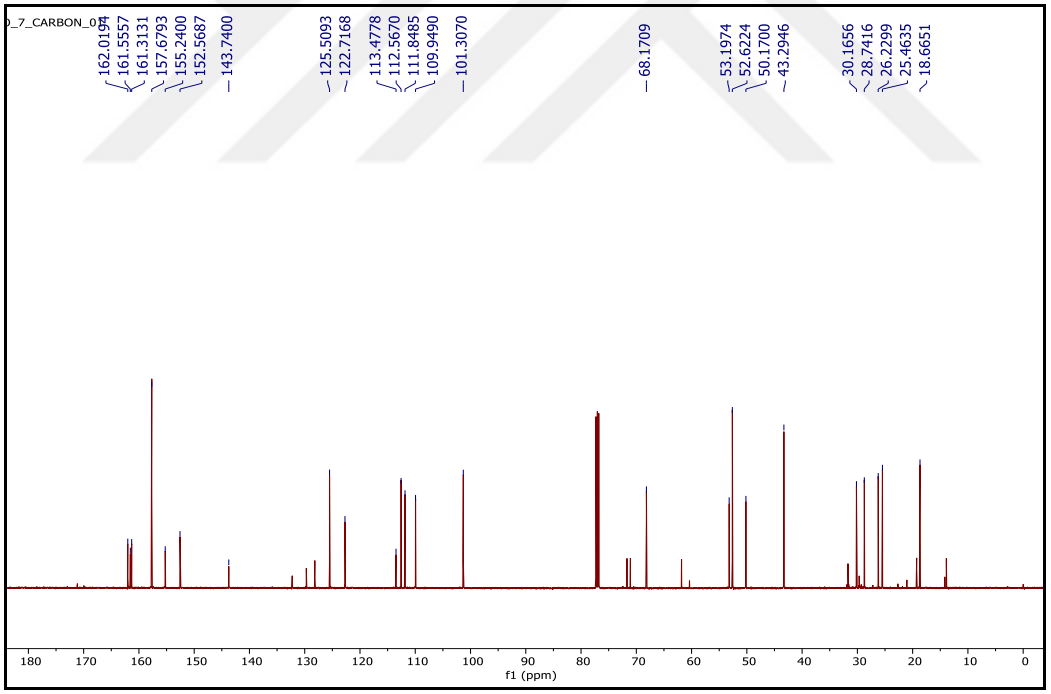
Şekil 3.146 Bileşik 45'in FTIR spektrumu



Şekil 3.147 Bileşik 45'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu

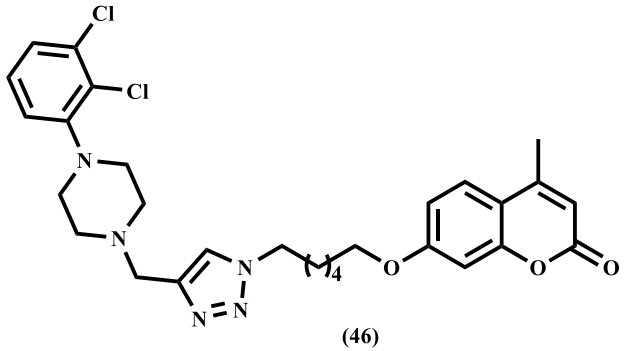


Şekil 3.148 Bileşik 45'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.149 Bileşik 45'in ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.7 7-((6-(4-((4-(2,3-Diklorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 46, $C_{29}H_{33}Cl_2N_5O_3$)



(46)

Bileşik **46,** Bileşik **24** ve Bileşik **36** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve katı, %60, e.n. 113-114 ^oC, R_f: 0,49 (7:1 etil asetat/metanol).

3.9.7.1 Bileşik 46'nın Spektral Verileri

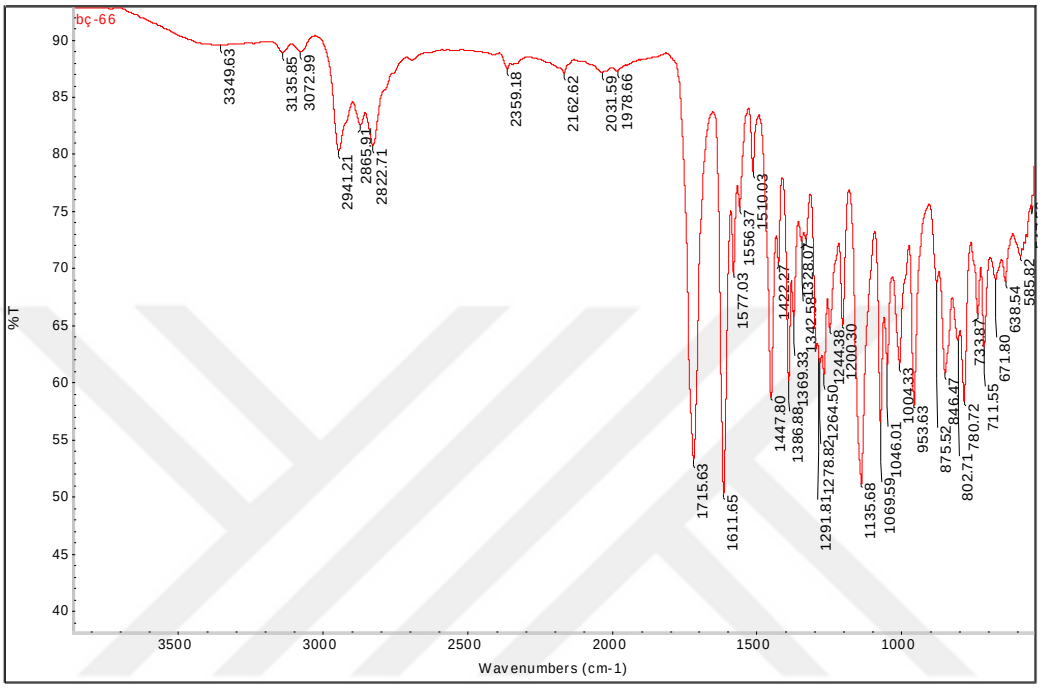
FTIR (ATR): ν = 3135 ve 3072 (aromatik, CH gerilimleri), 2941 ve 2865 (alifatik, CH gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1611 ve 1577 (aromatik C=C gerilimleri), 1447 ve 1386 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1264 (C-N salınımı), 1135 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{29}H_{33}Cl_2N_5O_3$ için hesaplanan 570.2039 $C_{29}H_{33}Cl_2N_5O_3$, bulunan 570.2034.

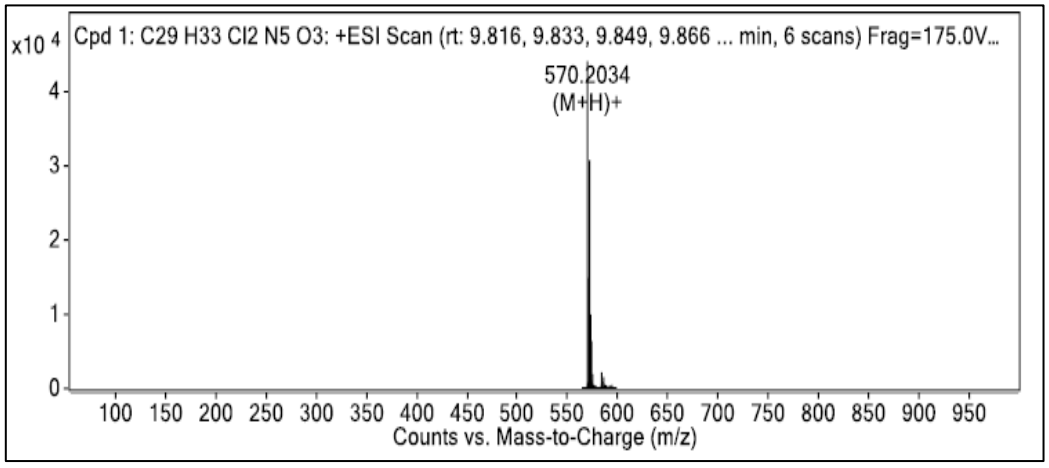
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.38-1.44 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.56 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.83 (m, 2H, CH_2), 1.93-199 (m, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.73 (s, 4H, NCH_2), 3.07 (s, 4H, NCH_2), 3.77 (s, 2H, CH_2), 3.99 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, OCH_2), 4.37 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, NCH_2), 6.12 (s, 1H, =CH), 6.78 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.83 (dd, 1H, *J*= 8.5 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.93 (dd, 1H, *J*= 7.5 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.10-7.15 (m, 2H, aromatik), 7.48 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.52 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.68 (CH_3), 25.49 (CH_2), 26.27 (CH_2), 28.78 (CH_2), 30.21 (CH_2), 50.19 (NCH_2), 51.09 (NCH_2), 52.99 (3xNCH_2), 53.22 (CH_2),

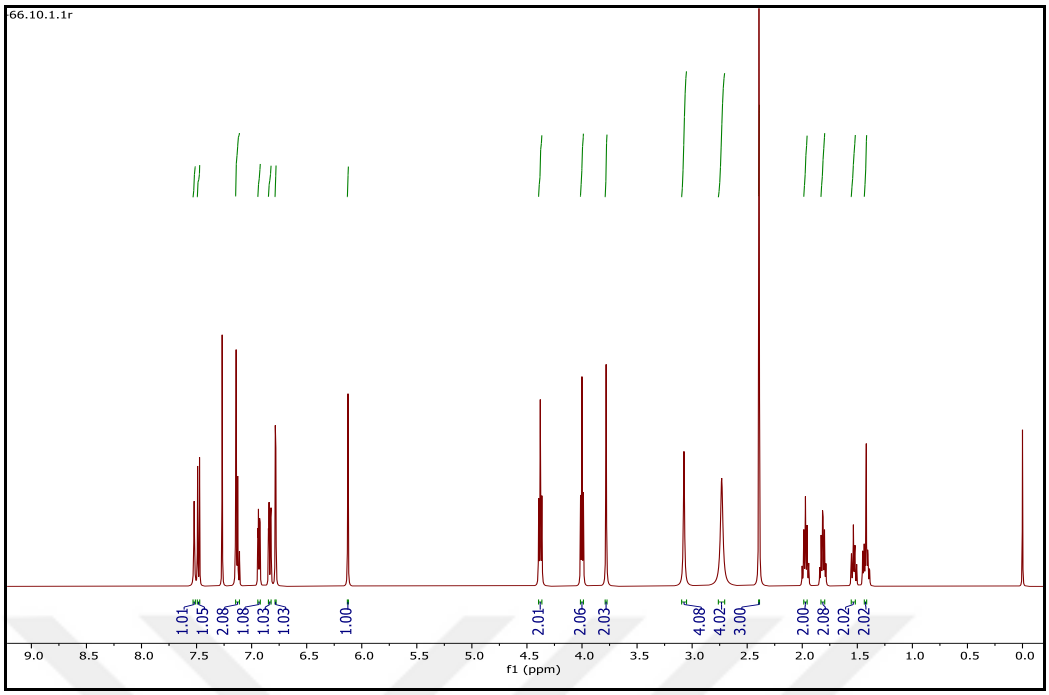
68.20 (OCH_2), 101.34 ($C_{aro}H$), 111.91 ($C_{aro}H$), 112.60 (=CH), 113.52 (C_{aro}), 118.60 ($C_{aro}H$), 122.58 ($C_{aro}H$), 124.63 ($C_{aro}H$), 125.54 (C_{aro}), 127.45 ($C_{aro}H$), 129.49 (C_{aro}), 134.04 (C_{aro}), 151.13 (C_{aro}), 152.59 (C_{aro}), 155.28 (C_q), 161.35 (C_{aro}), 162.05 (C=O) ppm.



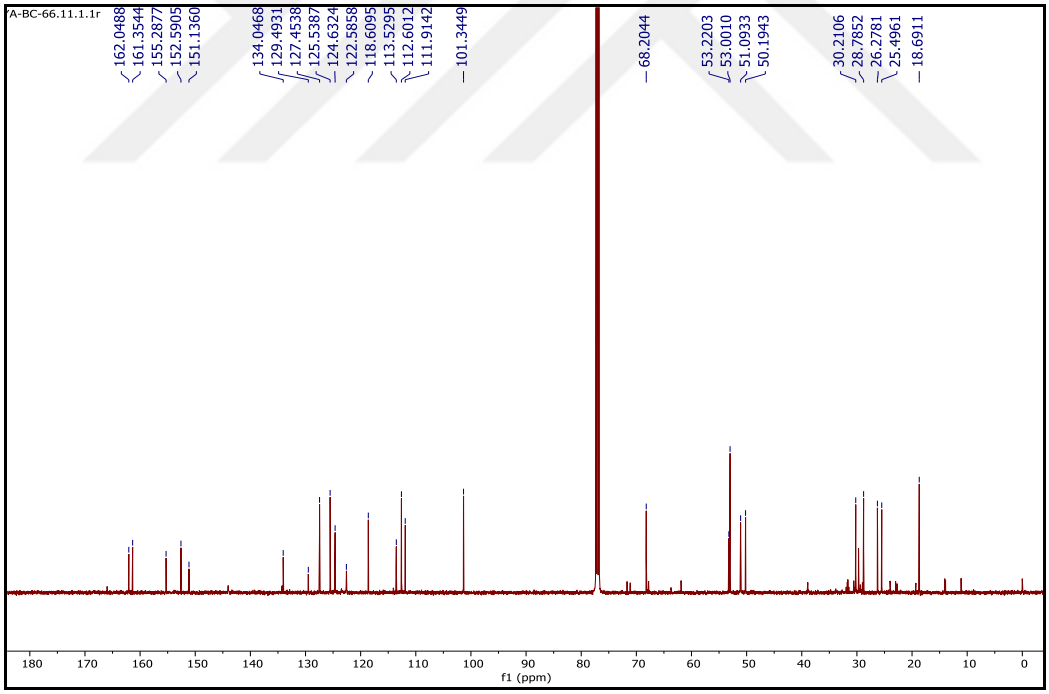
Şekil 3.150 Bileşik 46'nın FTIR spektrumu



Şekil 3.151 Bileşik 46'nın LC-MS (Q-TOF) spektrumu

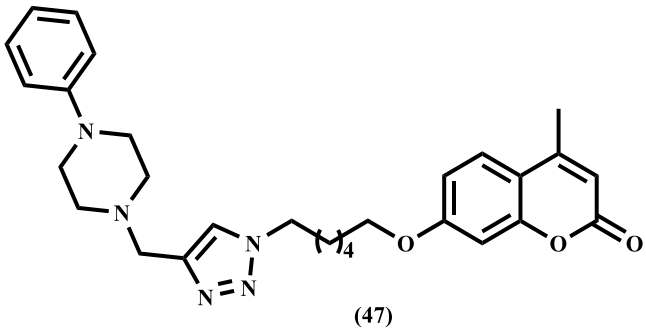


Şekil 3.152 Bileşik 46'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.153 Bileşik 46'nın ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.8 4-Metil-7-((6-(4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 47, $C_{29}H_{35}N_5O_3$)



(47)

Bileşik **47,** Bileşik **24** ve Bileşik **37** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve viskoz yağ, %90, R_f: 0,58 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.8.1 Bileşik 47'nin Spektral Verileri

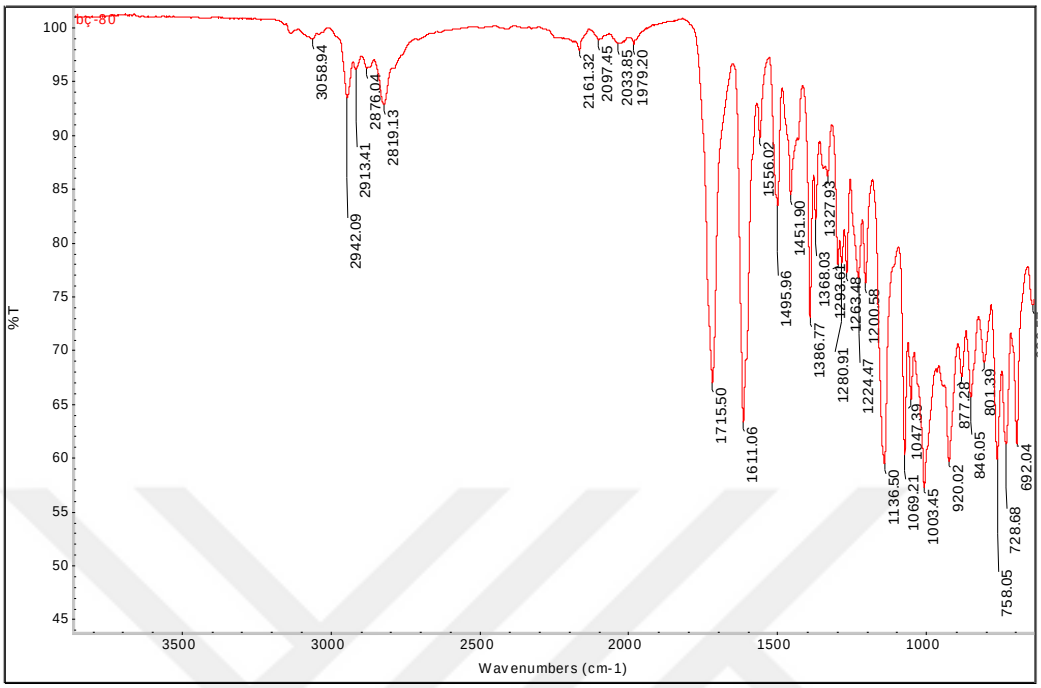
FTIR (ATR): ν = 3058 (aromatik, CH gerilimi), 2942, 2913, 2876 ve 2819 (alifatik, CH gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1611 ve 1556 (aromatik C=C gerilimleri), 1495, 1451 ve 1386 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1136 (C-N salınımı), 1069 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{29}H_{35}N_5O_3$ için hesaplanan 502.6390, bulunan 503.

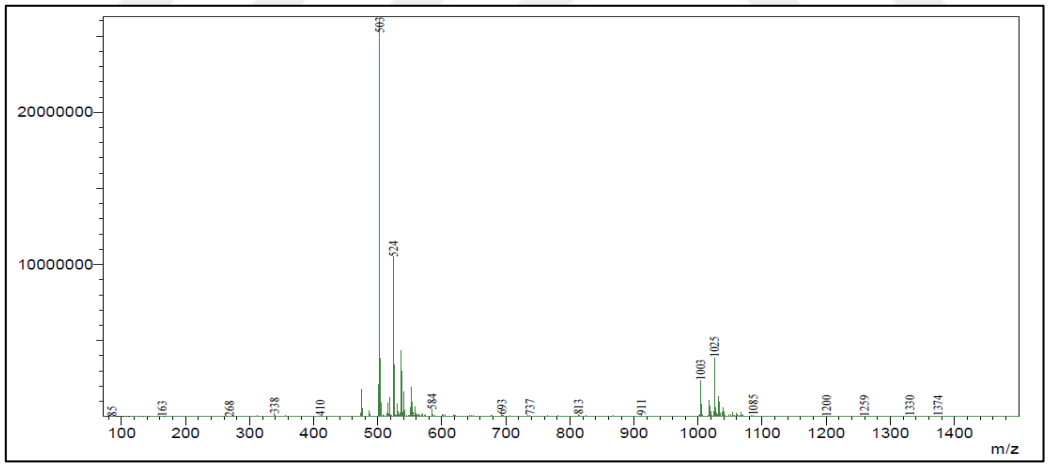
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.39-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.57 (m, 2H, CH_2), 1.79-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.94-2.00 (m, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.70 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.20 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.76 (s, 2H, CH_2), 4.00 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.38 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.13 (bs, 1H, =CH), 6.79 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.82-6.86 (m, 2H, aromatik), 6.91 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.27-7.28 (m, 2H, aromatik), 7.49 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.52 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.69 (CH_3), 25.51 (CH_2), 26.28 (CH_2), 28.78 (CH_2), 30.23 (CH_2), 49.01 (2xNCH_2), 50.18 (CH_2), 52.93 (2xNCH_2), 53.30 (NCH_2), 68.21 (OCH_2), 101.34 ($C_{aro}H$), 111.93 ($C_{aro}H$), 112.61 (=CH), 113.53

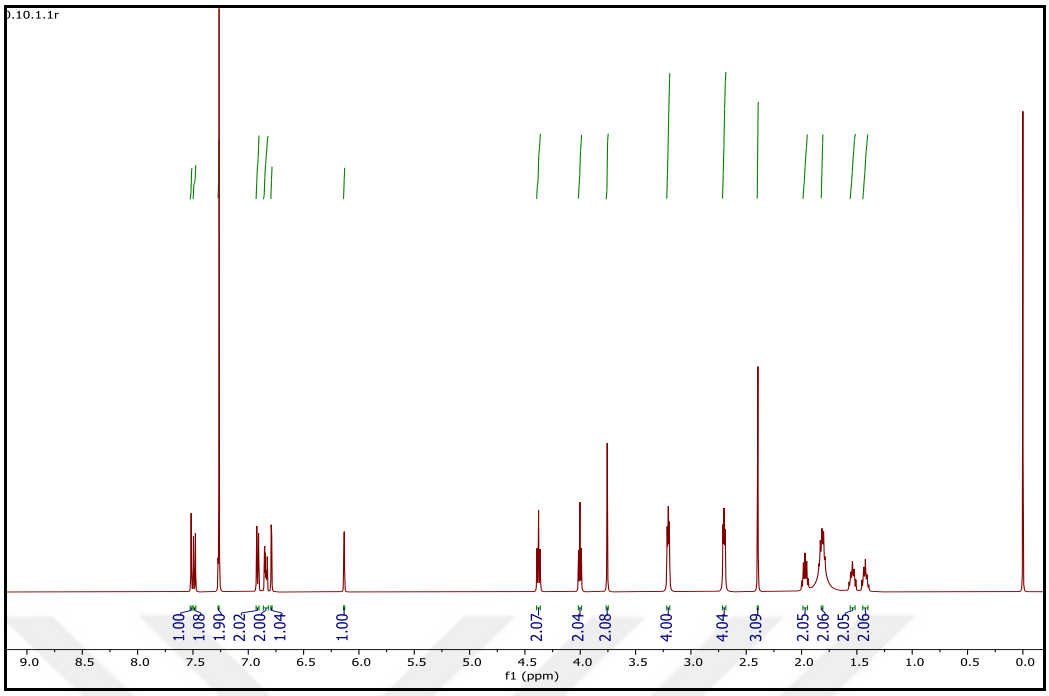
(C_{aro}), 116.09 ($C_{aro}H$), 119.78 ($C_{aro}H$), 122.49 ($C_{aro}H$), 125.53 ($C_{aro}H$), 129.11 ($C_{aro}H$), 151.23 (2xC_{aro}), 152.57 (C_{aro} ve C_q), 161.35 (C_{aro}), 162.05 (C=O) ppm.



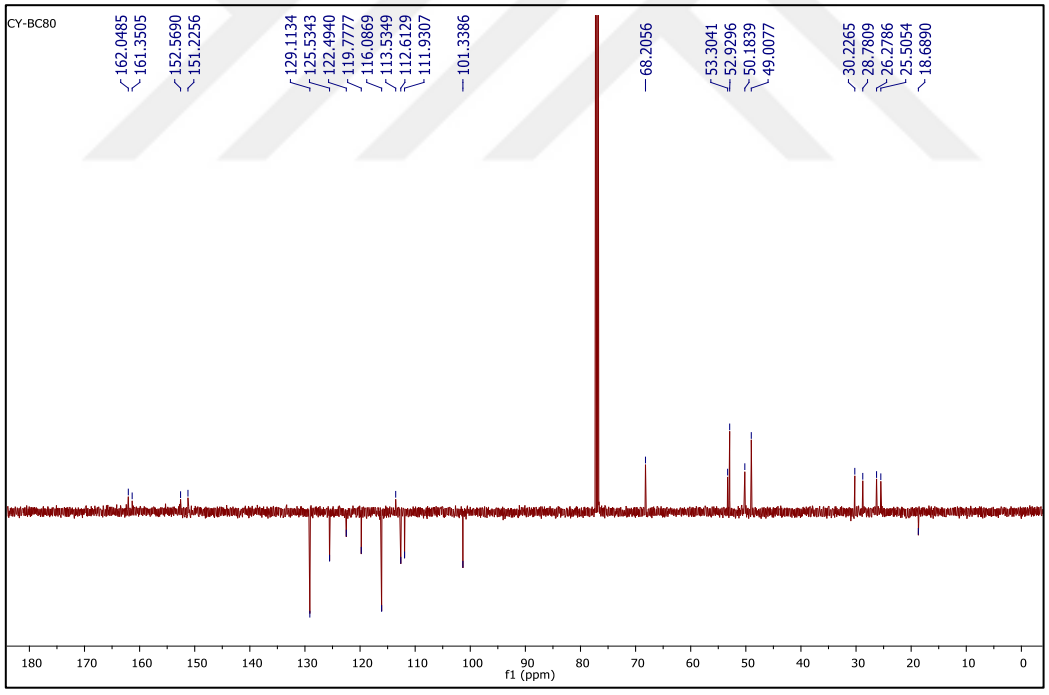
Şekil 3.154 Bileşik 47'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.155 Bileşik 47'nin LC-MS (ESI) spektrumu

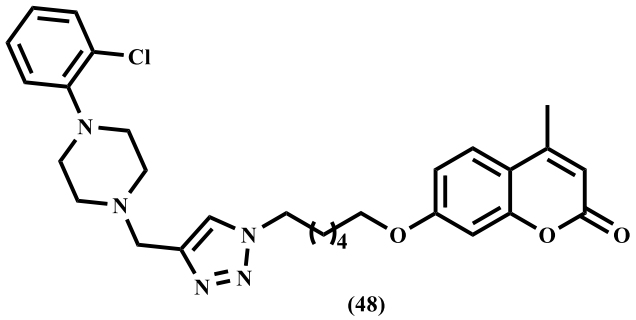


Şekil 3.156 Bileşik 47'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.157 Bileşik 47'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.9 7-((6-(4-((4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 48, $C_{29}H_{34}ClN_5O_3$)



(48)

Bileşik **48,** Bileşik **24** ve Bileşik **38** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve viskoz yağ, %83, R_f: 0,55 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.9.1 Bileşik 48'in Spektral Verileri

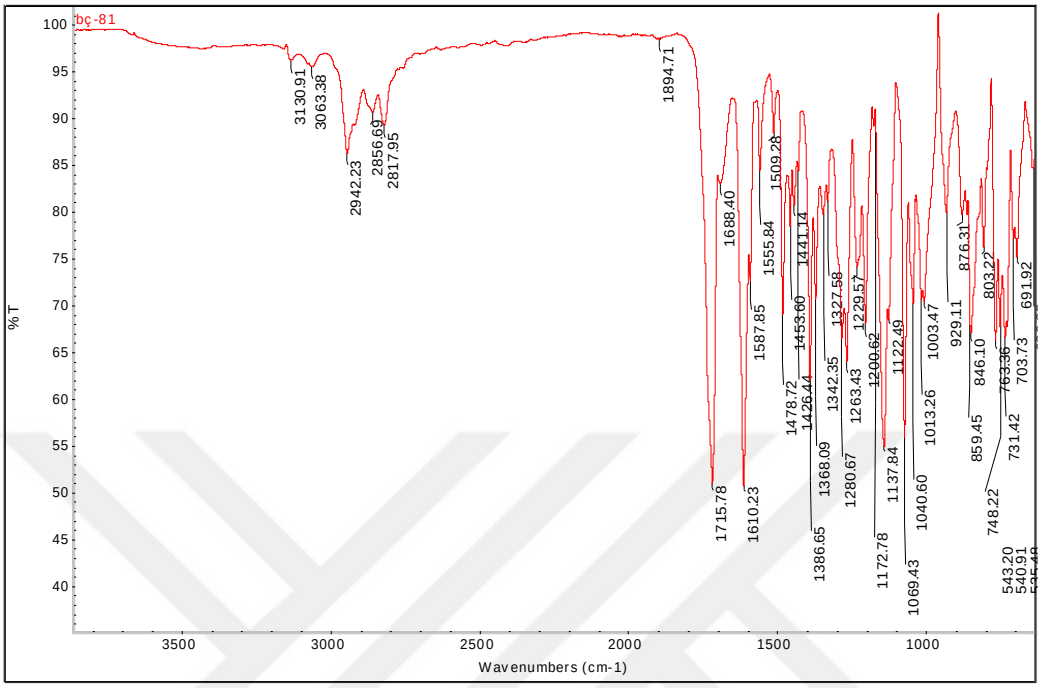
FTIR (ATR): ν = 3130 ve 3063 (aromatik, CH gerilimleri), 2942, 2856 ve 2817 (alifatik, CH gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1610 ve 1587 (aromatik C=C gerilimleri), 1478 ve 1386 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1137 (C-N salınımı), 1069 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{29}H_{34}ClN_5O_3$ için hesaplanan 536.2428, bulunan 537.

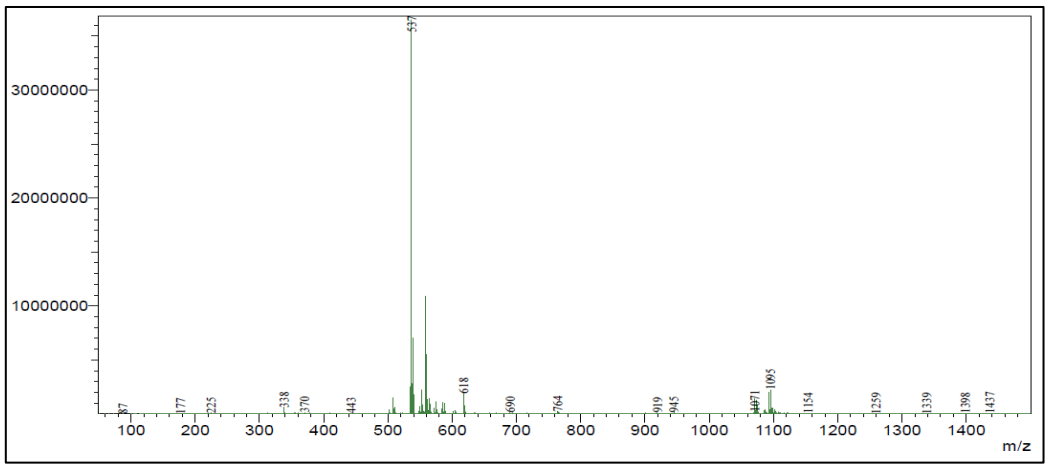
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.39-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.51-1.57 (m, 2H, CH_2), 1.79-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.94-2.00 (m, 2H, CH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.76 (bs, 4H, 2xNCH_2), 3.09 (bs, 4H, 2xNCH_2), 3.80 (s, 2H, CH_2), 4.00 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.38 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.13 (bd, 1H, *J*= 1.0 Hz, =CH), 6.79 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.84 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.96 (td, 1H, *J*= 7.5 Hz, 1.5 Hz, aromatik), 7.03 (dd, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1.5 Hz, aromatik), 7.21 (td, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1.5 Hz, aromatik), 7.34 (dd, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1.5 Hz, aromatik), 7.48 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.53 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.69 (CH_3), 25.50 (CH_2), 26.27 (CH_2), 28.78 (CH_2), 30.21 (CH_2), 50.19 (NCH_2), 50.86 (2xNCH_2), 52.95 (2xNCH_2), 53.09 (NCH_2), 68.21 (OCH_2), 101.35 ($C_{aro}H$), 111.91 ($C_{aro}H$), 112.60 (=CH), 113.52

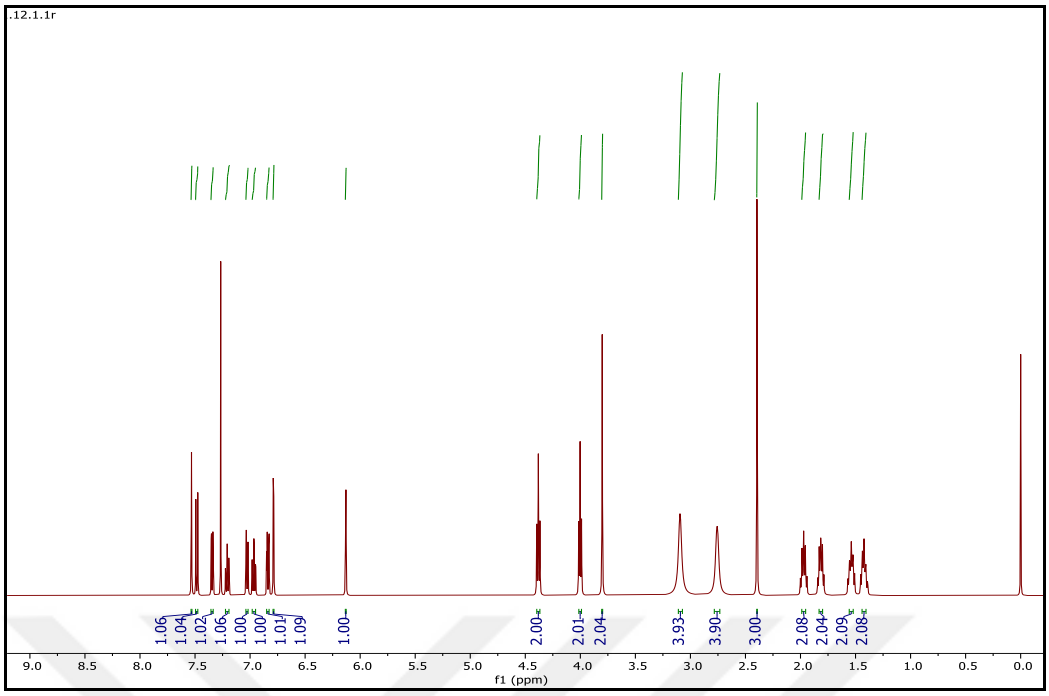
(C_{aro}), 120.37 ($C_{aro}H$), 122.65 ($C_{aro}H$), 123.74 ($C_{aro}H$), 125.53 ($C_{aro}H$), 127.58 ($C_{aro}H$), 128.76 (C_{aro}), 130.65 ($C_{aro}H$), 143.86 (C_{aro}), 149.11 (C_{aro}), 152.57 (C_{aro}), 155.29 (C_q), 161.35 (C_{aro}), 162.05 (C=O) ppm.



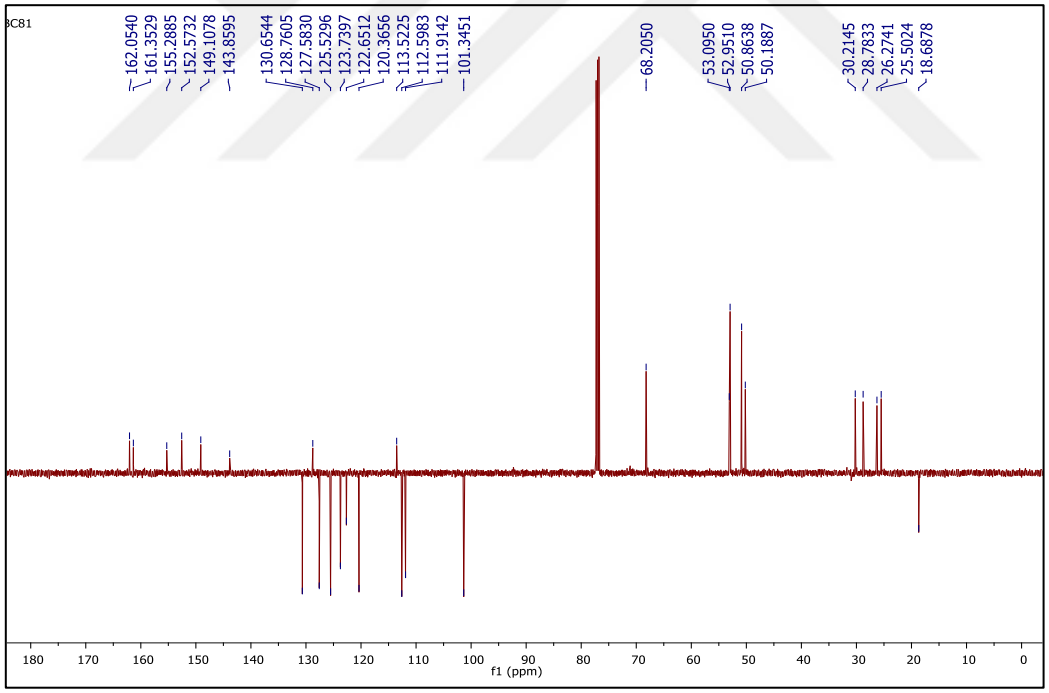
Şekil 3.158 Bileşik 48'in FTIR spektrumu



Şekil 3.159 Bileşik 48'in LC-MS (ESI) spektrumu

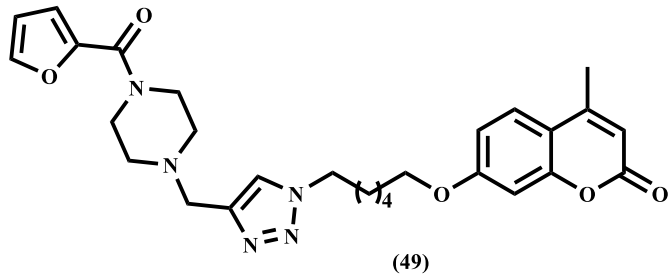


Şekil 3.160 Bileşik 48'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.161 Bileşik 48'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.10 7-((6-(4-((4-(Furan-2-karbonil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 49, $C_{28}H_{33}N_5O_5$)



(49)

Bileşik **49,** Bileşik **24** ve Bileşik **39** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve viskoz yağ, %72, R_f: 0,44 (7:3 etil asetat/metanol).

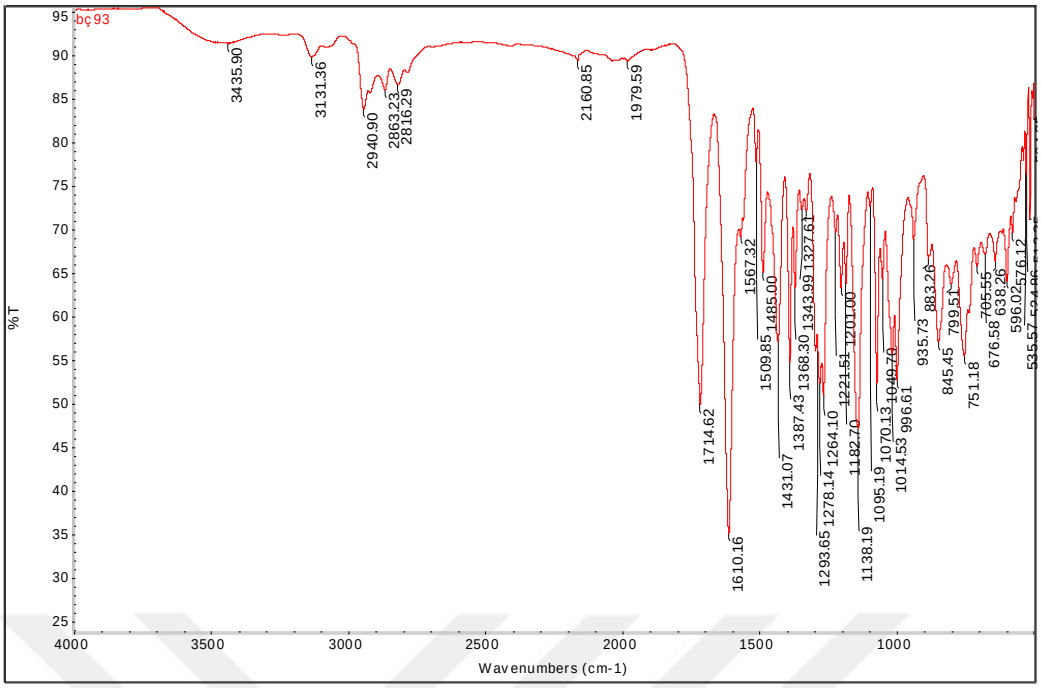
3.9.10.1 Bileşik 49'un Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3131 (aromatik, CH gerilimi), 2940, 2863 ve 2816 (alifatik, CH gerilimleri), 1714 (C=O gerilimi), 1610 ve 1567 (aromatik C=C gerilimleri), 1485 ve 1368 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1138 (C-N salınımı), 1070 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

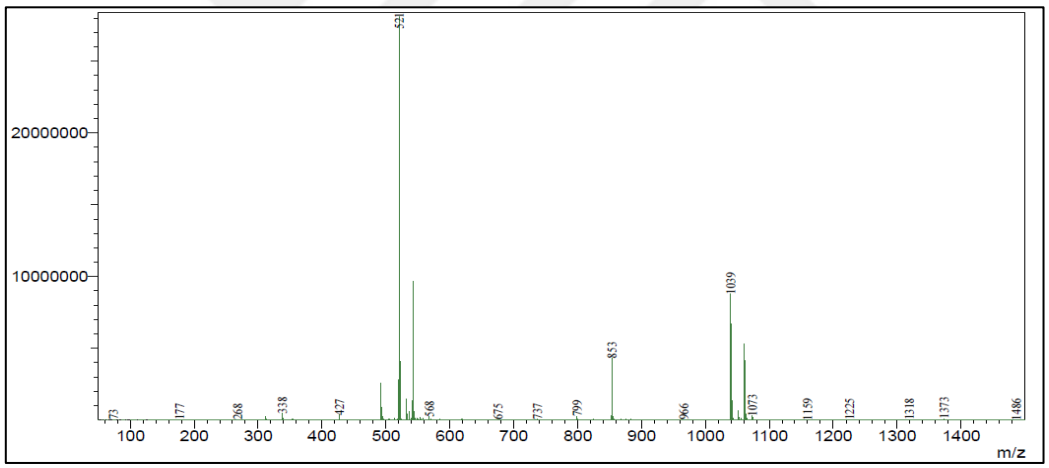
LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{28}H_{33}N_5O_5$ için hesaplanan 520.2560, bulunan 521.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.39-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.51-1.57 (m, 2H, CH_2), 1.79-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.94-2.00 (m, 2H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.58 (t, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.73 (s, 2H, CH_2), 3.82 (bs, 4H, 2xNCH_2), 4.00 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.38 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.13 (bd, 1H, *J*= 1.0 Hz, =CH), 6.47 (dd, 1H, *J*= 3.5 Hz, 2.0 Hz, aromatik), 6.79 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.84 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.98 (d, 1H, *J*= 3.5 Hz, aromatik), 7.47 (bd, 1H, *J*= 1.0 Hz aromatik) 7.49 (t, 2H, *J*= 4.5 Hz, aromatik) ppm.

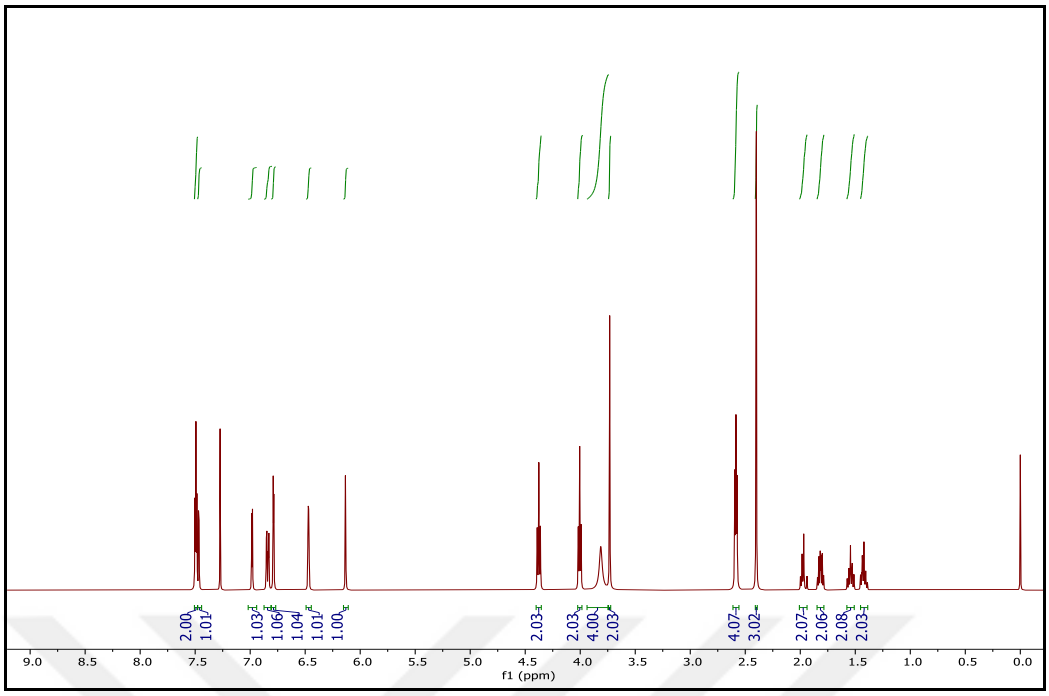
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 18.68 (CH_3), 25.49 (CH_2), 26.26 (CH_2), 28.76 (CH_2), 30.21 (CH_2), 50.20 (2xNCH_2), 53.06 (4xNCH_2), 68.19 (OCH_2), 101.34 ($C_{aro}H$), 111.27 ($C_{aro}H$), 111.91 ($C_{aro}H$), 112.60 (=CH), 113.53 (C_{aro}), 116.42 ($C_{aro}H$), 122.51 ($C_{aro}H$), 125.55 ($C_{aro}H$), 143.67 ($C_{aro}H$), 143.75 (C_{aro}), 147.86 (C_{aro}), 152.60 (C_{aro}), 155.28 (C_q), 159.08 (C_{aro}), 161.35 (C=O), 162.04 (C=O) ppm.



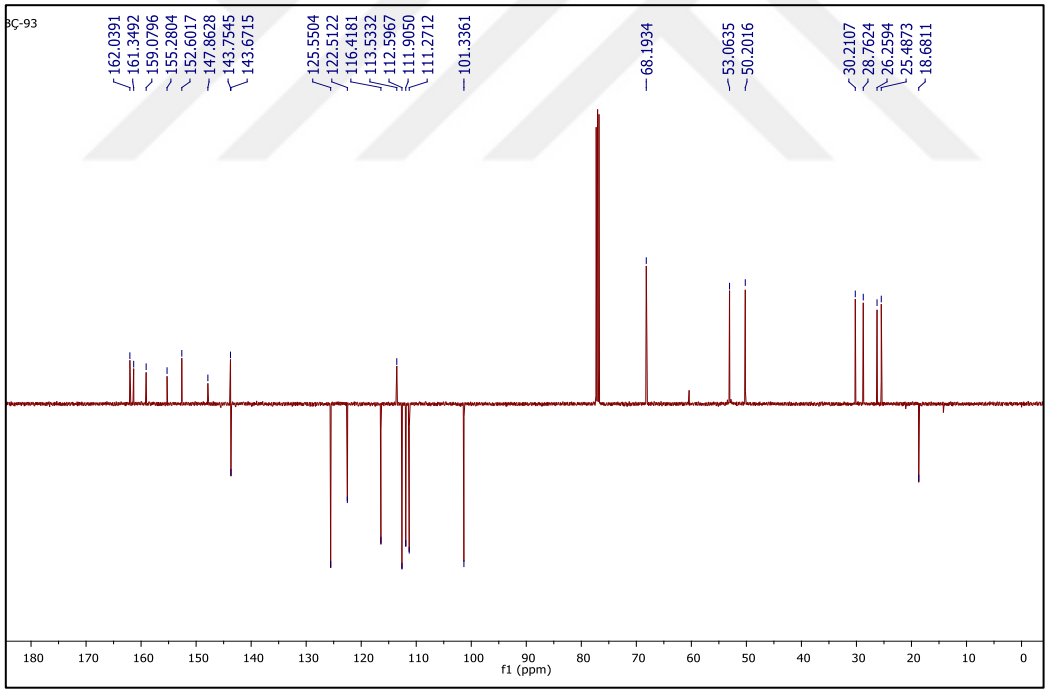
Şekil 3.162 Bileşik 49'un FTIR spektrumu



Şekil 3.163 Bileşik 49'un LC-MS (ESI) spektrumu

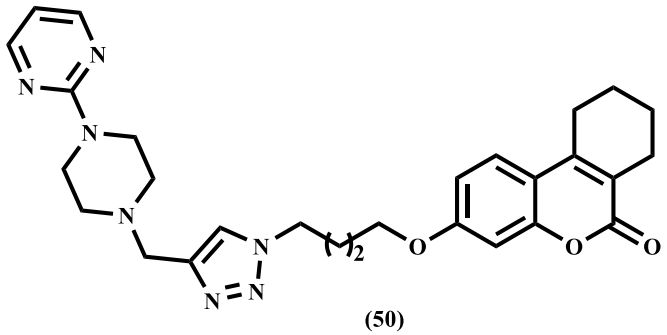


Şekil 3.164 Bileşik 49'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.165 Bileşik 49'un ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.11 3-(4-(4-((4-(Pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 50, $C_{28}H_{33}N_7O_3$)



(50)

Bileşik **50**, Bileşik **25** ve Bileşik **35** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Pudra rengi katı, %73, e.n. 149-150 ºC, R_f: 0,2 (7:3 etil asetat/metanol).

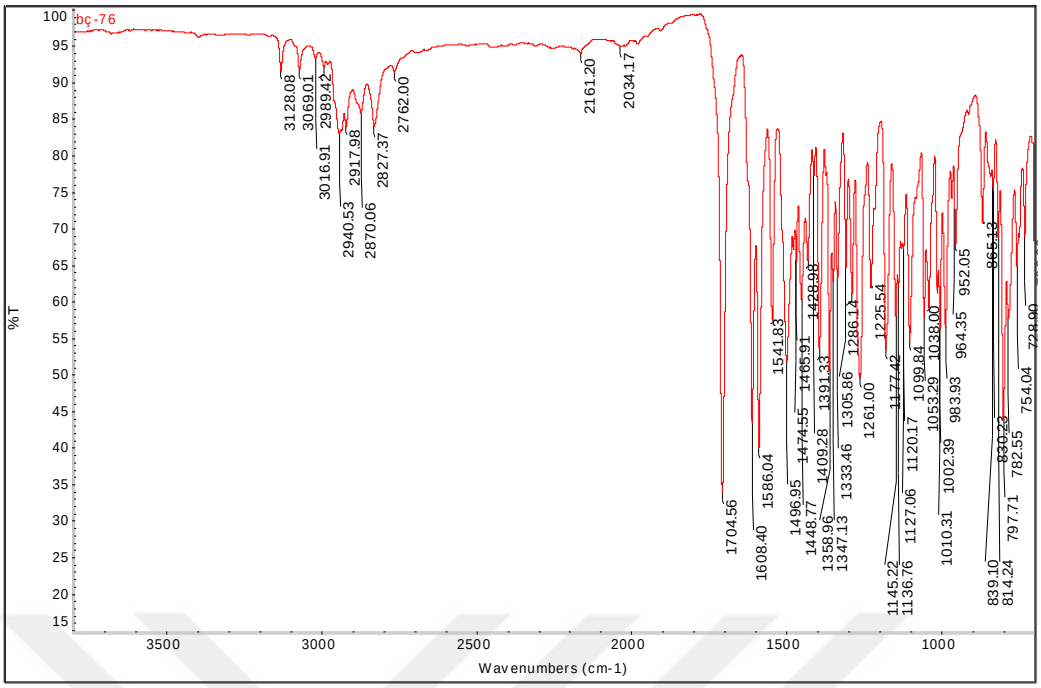
3.9.11.1 Bileşik 50'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3128, 3069 ve 3016 (aromatik, CH gerilimleri), 2940, 2917, 2870 ve 2827 (alifatik, CH gerilimleri), 1704 (C=O gerilimi), 1608 ve 1586 (aromatik C=C gerilimleri), 1496 ve 1391 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1177 (C-N salınımı), 1099 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

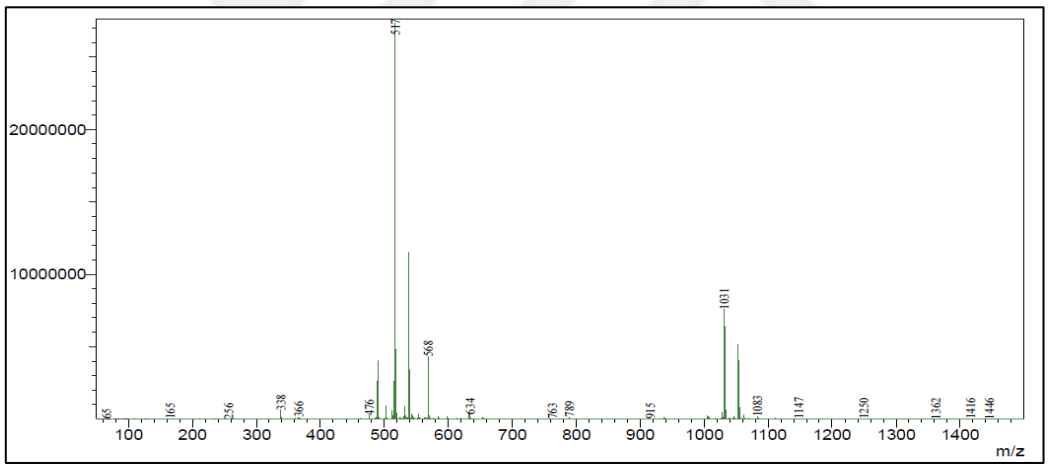
LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{28}H_{33}N_7O_3$ için hesaplanan 516.6260, bulunan 517.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.77-1.89 (m, 6H, CH_2), 2.13-2.18 (m, 2H, CH_2), 2.56 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2), 2.60 (t, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 2.75 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2), 3.74 (s, 2H, CH_2), 3.84 (s, 4H, 2xNCH_2), 4.03 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.48 (t, 1H, *J*= 5.0 Hz, aromatik), 6.77 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.81 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.46 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.58 (s, 1H, aromatik), 8.30 (d, 2H, *J*= 5.0 Hz, aromatik) ppm.

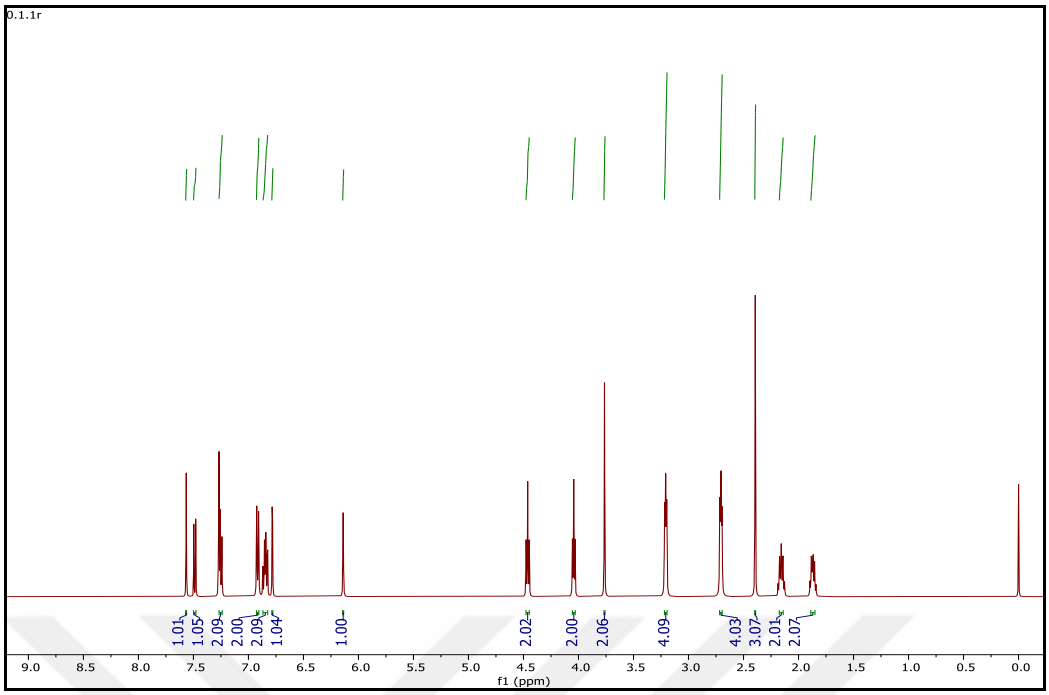
^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.38 (CH_2), 21.68 (CH_2), 23.84 (CH_2), 25.22 (CH_2), 26.10 (CH_2), 27.16 (CH_2), 43.45 (2xNCH_2), 49.93 (NCH_2), 52.79 (2xNCH_2), 53.41 (NCH_2), 67.35 (OCH_2), 101.16 ($C_{aro}H$), 109.94 ($C_{aro}H$), 112.11 ($C_{aro}H$), 113.92 (C_{aro}), 120.67 (C_q), 122.68 ($C_{aro}H$), 124.20 ($C_{aro}H$), 147.24 (C_{aro}), 153.47 (C_q), 157.70 (2x$C_{aro}H$), 160.48 (C_{aro}), 161.61 (C_{aro}), 162.12 (C=O) ppm.



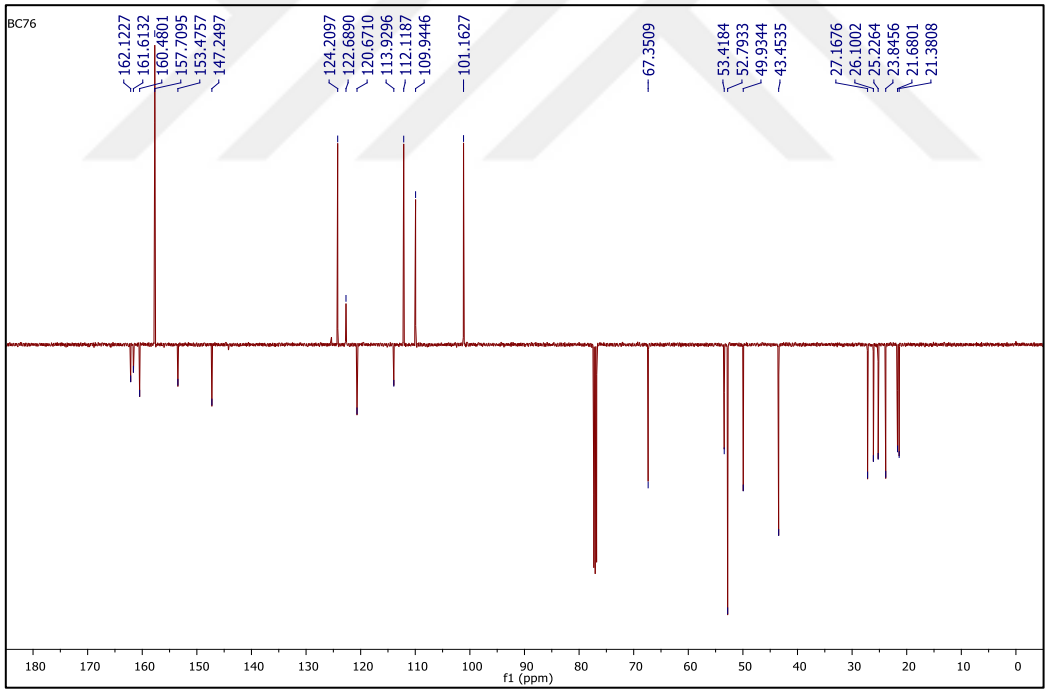
Şekil 3.166 Bileşik 50'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.167 Bileşik 50'nin LC-MS (ESI) spektrumu

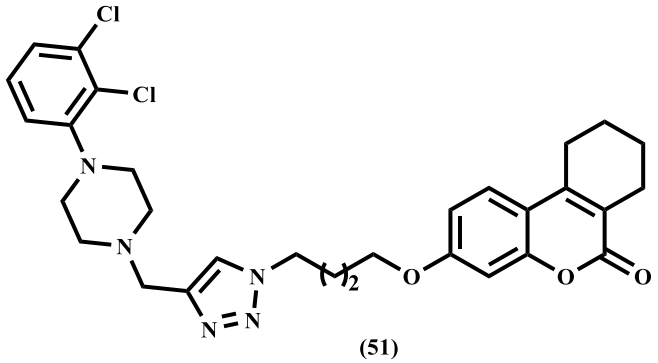


Şekil 3.168 Bileşik 50'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.169 Bileşik 50'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.12 3-(4-(4-((4-(2,3-Diklorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 51, $C_{30}H_{33}Cl_2N_5O_3$)



(51)

Bileşik **51**, Bileşik **25** ve Bileşik **36** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Beyaz katı, %80, e.n. 128-129 ^oC R_f: 0,44 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.12.1 Bileşik 51'in Spektral Verileri

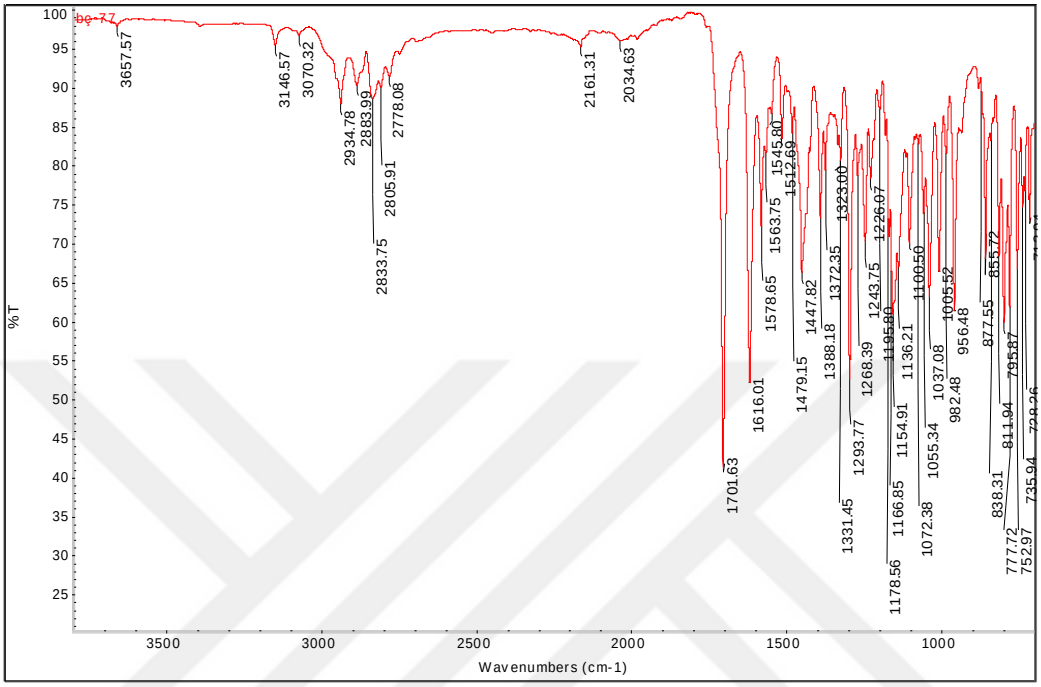
FTIR (ATR): ν = 3146 ve 3070 (aromatik, CH gerilimleri), 2934, 2883, 2833, 2805 ve 2778 (alifatik, CH gerilimleri), 1701 (C=O gerilimi), 1616 ve 1578 (aromatik C=C gerilimleri), 1447 ve 1388 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1178 (C-N salınımı), 1100 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{30}H_{33}Cl_2N_5O_3$ için hesaplanan 582.5340, bulunan 583.

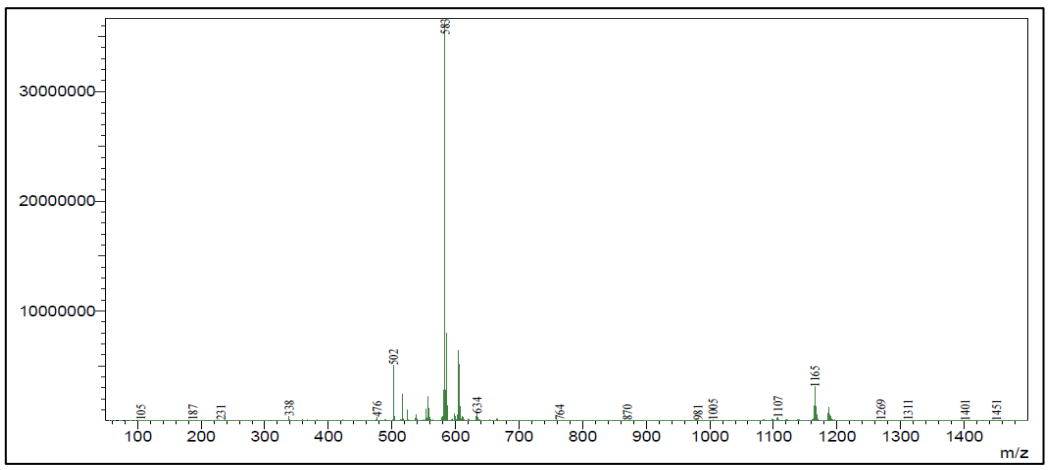
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.77-1.89 (m, 6H, CH_2), 2.13-2.19 (m, 2H, CH_2), 2.56 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2), 2.72-2.75 (m, 6H, 2xCH_2 ve 2xNCH_2), 3.06 (s, 4H, 2xNCH_2), 3.77 (s, 2H, CH_2), 4.03 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.47 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.77 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.81 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.94 (dd, 1H, *J*= 7.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.11-7.16 (m, 2H, aromatik), 7.45 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.55 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.38 (CH_2), 21.68 (CH_2), 23.84 (CH_2), 25.23 (CH_2), 26.11 (CH_2), 27.16 (CH_2), 49.91 (NCH_2), 51.17 (2xNCH_2), 53.04 (2xNCH_2), 53.27 (NCH_2), 67.35 (OCH_2), 101.19 ($C_{aro}H$), 112.08 ($C_{aro}H$), 113.94

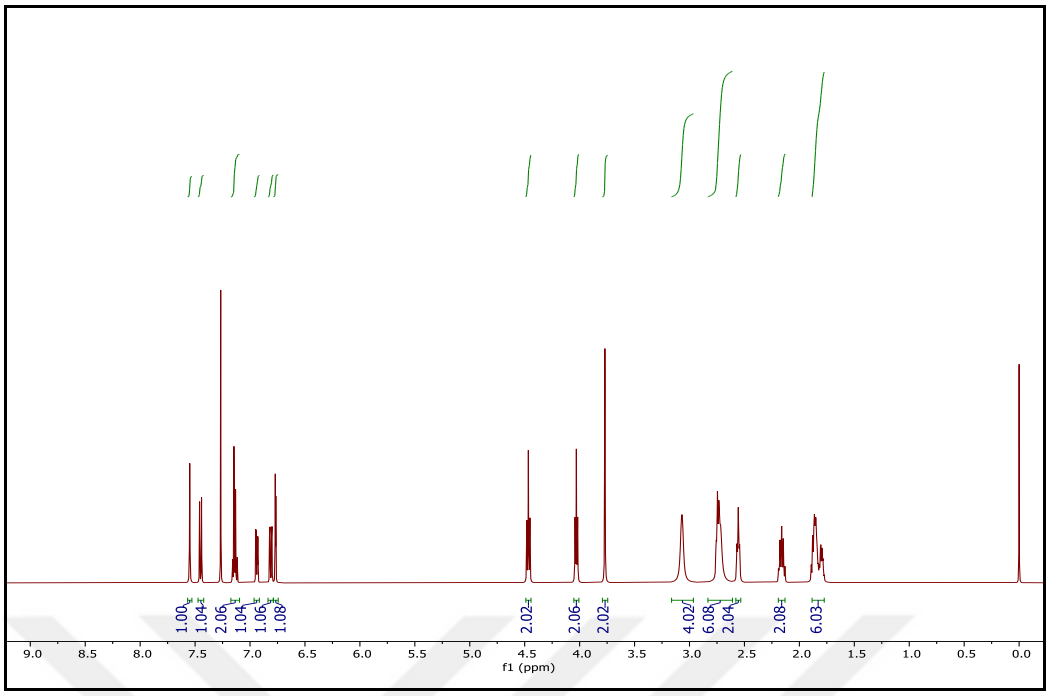
(C_{aro}), 118.59 ($C_{aro}H$), 120.69 (C_q), 122.53 ($C_{aro}H$), 124.21 ($C_{aro}H$), 124.58 ($C_{aro}H$), 127.44 ($C_{aro}H$), 127.49 (C_{aro}), 134.03 (C_{aro}), 144.38 (C_{aro}), 147.24 (C_q), 151.18 (C_{aro}), 153.48 (C_q), 160.47 (C_{aro}), 162.12 (C=O) ppm.



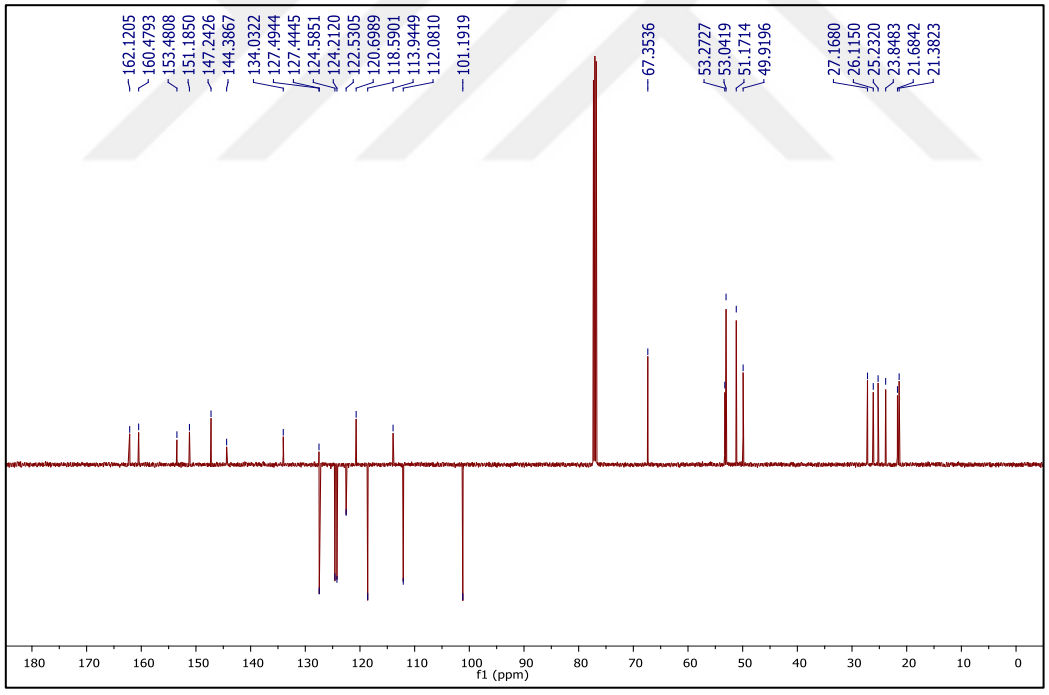
Şekil 3.170 Bileşik 51'in FTIR spektrumu



Şekil 3.171 Bileşik 51'in LC-MS (ESI) spektrumu

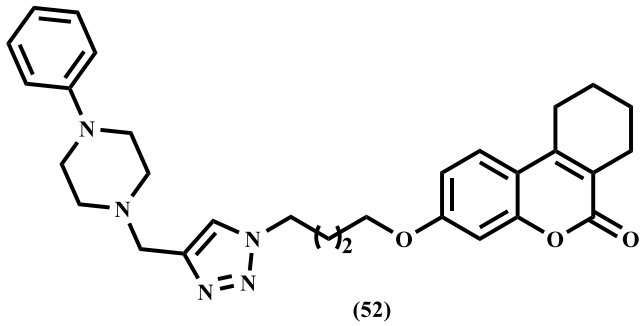


Şekil 3.172 Bileşik 51'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.173 Bileşik 51'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.13 3-(4-(4-((4-Fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 52, $C_{30}H_{35}N_5O_3$)



(52)

Bileşik **52**, Bileşik **25** ve Bileşik **37** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Kirli beyaz katı, %76, e.n. 151-152 ^oC R_f: 0,54 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.13.1 Bileşik 52'nin Spektral Verileri

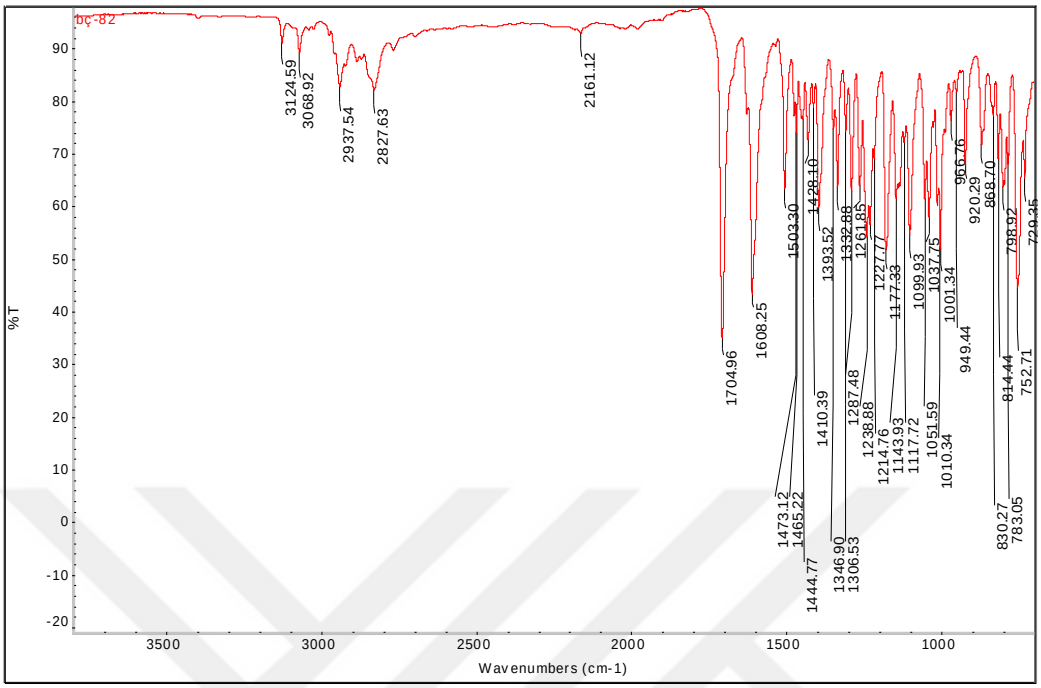
FTIR (ATR): ν = 3124 ve 3068 (aromatik, CH gerilimleri), 2937 ve 2827 (alifatik, CH gerilimleri), 1704 (C=O gerilimi), 1608 ve 1503 (aromatik C=C gerilimleri), 1444 ve 1393 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1177 (C-N salınımı), 1099 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{30}H_{35}N_5O_3$ için hesaplanan 514.2818, bulunan 514.

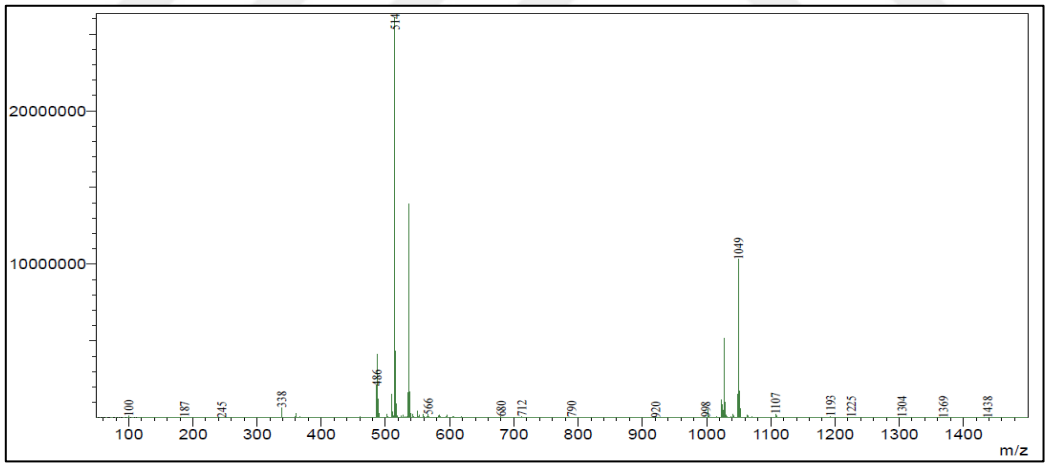
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.77-1.90 (m, 6H, CH_2), 2.12-2.18 (m, 2H, CH_2), 2.56 (bt, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2), 2.70 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 2.74 (bd, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2) 3.21 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.76 (s, 2H, CH_2), 4.03 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.77 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.81 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.85 (t, 1H, *J*= 7.0 Hz, aromatik), 6.92 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.24-7.27 (m, 2H, aromatik), 7.45 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.56 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.39 (CH_2), 21.69 (CH_2), 23.85 (CH_2), 25.24 (CH_2), 26.11 (CH_2), 27.18 (CH_2), 49.02 (2xNCH_2), 49.92 (NCH_2), 52.95 (2xNCH_2), 53.31 (NCH_2), 67.36 (OCH_2), 101.17 ($C_{aro}H$), 112.12 ($C_{aro}H$), 113.95 (C_{aro}), 116.09 ($C_{aro}H$), 119.77 ($C_{aro}H$), 120.70 (C_q), 122.59 ($C_{aro}H$), 124.22 ($C_{aro}H$),

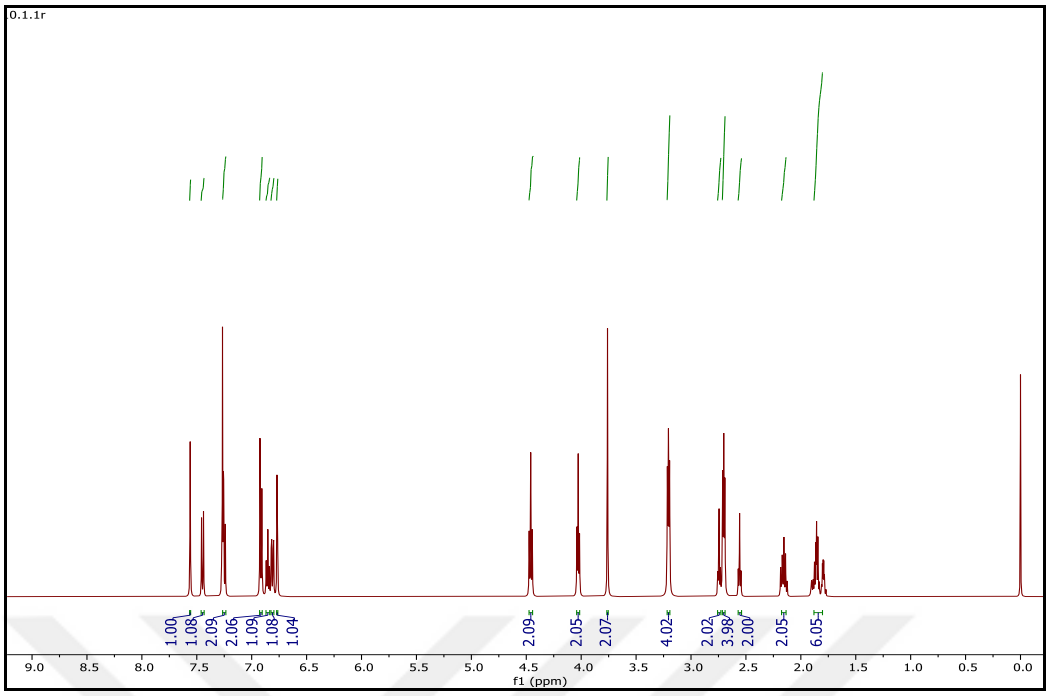
129.11 ($C_{aro}H$), 144.36 (C_{aro}), 147.25 (C_{aro}), 151.23 (C_{aro}), 153.49 (C_q), 160.48 (C_{aro}), 162.13 (C=O) ppm.



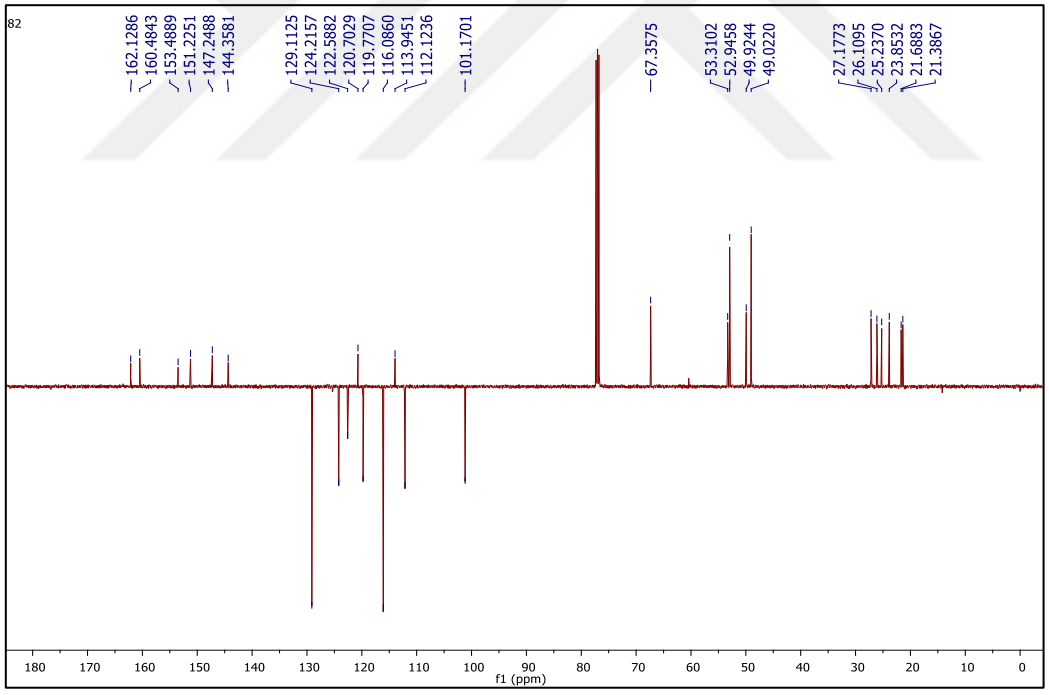
Şekil 3.174 Bileşik 52'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.175 Bileşik 52'nin LC-MS (ESI) spektrumu

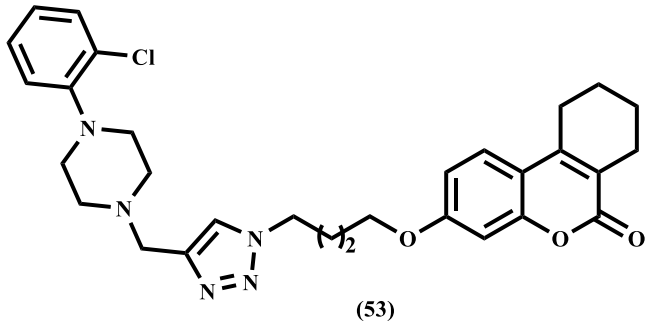


Şekil 3.176 Bileşik 52'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.177 Bileşik 52'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.14 3-(4-(4-((4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 53, $C_{30}H_{34}ClN_5O_3$)



(53)

Bileşik **53**, Bileşik **25** ve Bileşik **38** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Krem renkli katı, %87, e.n. 134-135 ^oC R_f: 0,56 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.14.1 Bileşik 53'ün Spektral Verileri

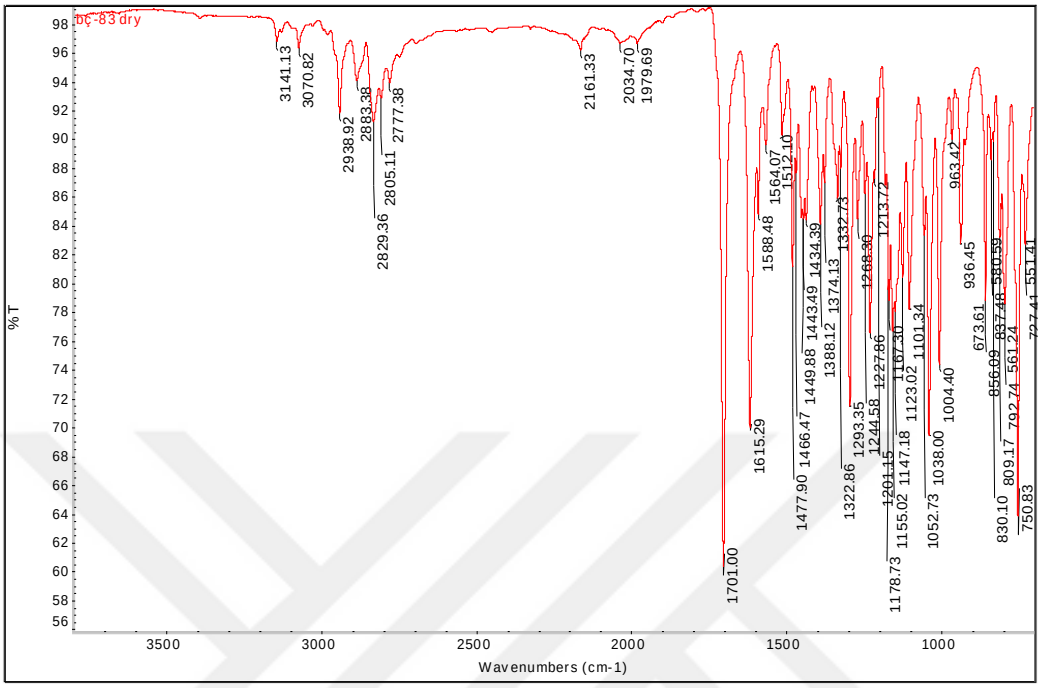
FTIR (ATR): ν = 3141 ve 3070 (aromatik, CH gerilimleri), 2938, 2883, 2829, 2805 ve 2777 (alifatik, CH gerilimleri), 1701 (C=O gerilimi), 1615 ve 1588 (aromatik C=C gerilimleri), 1477, 1449 ve 1293 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1167 (C-N salınımı), 1101 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{30}H_{34}ClN_5O_3$ için hesaplanan 548.2428, bulunan 549.

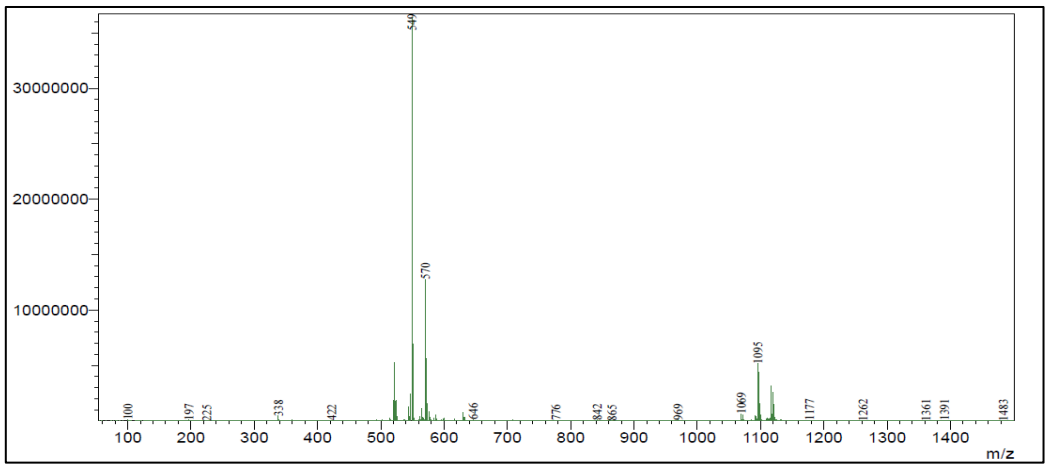
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.77-1.89 (m, 6H, CH_2), 2.13-2.18 (m, 2H, CH_2), 2.56 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2), 2.73-2.75 (m, 6H, CH_2 ve 2xNCH_2), 3.09 (s, 4H, 2xNCH_2), 3.80 (s, 2H, CH_2), 4.02 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.77 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.81 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.96 (t, 1H, *J*= 7.5 Hz, aromatik), 7.03 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.21 (t, 1H, *J*= 7.5 Hz, aromatik), 7.34 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.45 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.57 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.38 (CH_2), 21.69 (CH_2), 23.85 (CH_2), 25.23 (CH_2), 26.11 (CH_2), 27.16 (CH_2), 49.92 (NCH_2), 50.95 (2xNCH_2), 53.04 (2xNCH_2), 53.20 (NCH_2), 67.36 (OCH_2), 101.19 ($C_{aro}H$), 112.11 ($C_{aro}H$), 113.93

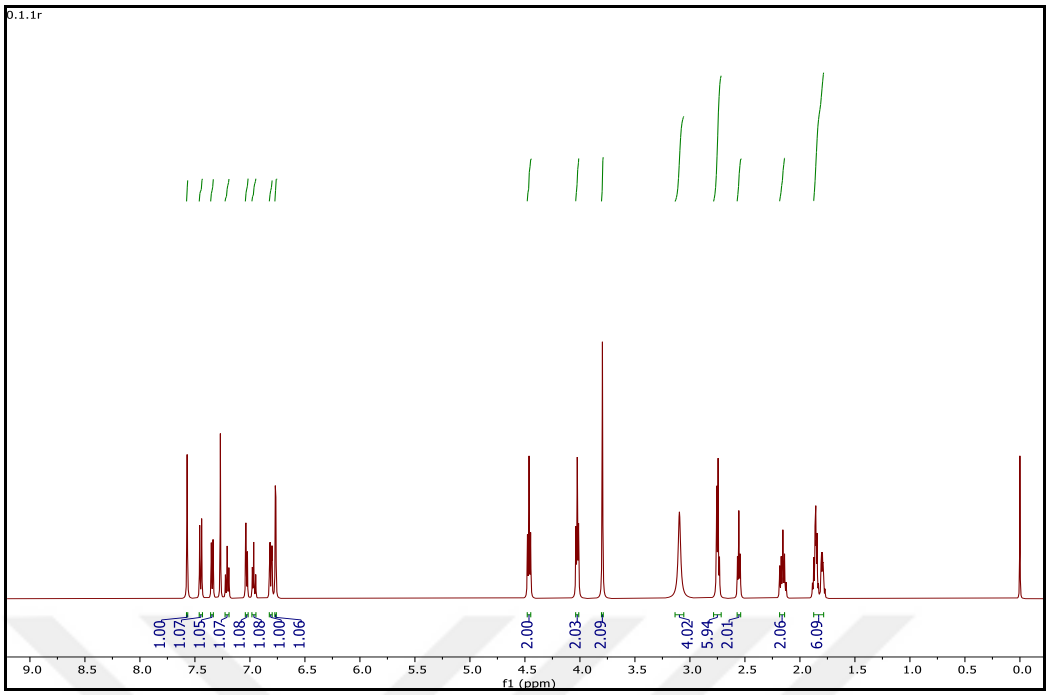
(C_{aro}), 120.37 ($C_{aro}H$), 120.69 (C_q), 122.68 ($C_{aro}H$), 123.72 ($C_{aro}H$), 124.21 ($C_{aro}H$), 127.58 ($C_{aro}H$), 128.76 (C_{aro}), 130.65 ($C_{aro}H$), 144.18 (C_{aro}), 147.25 (C_{aro}), 149.14 (C_{aro}), 153.48 (C_q), 160.49 (C_{aro}), 162.13 (C=O) ppm.



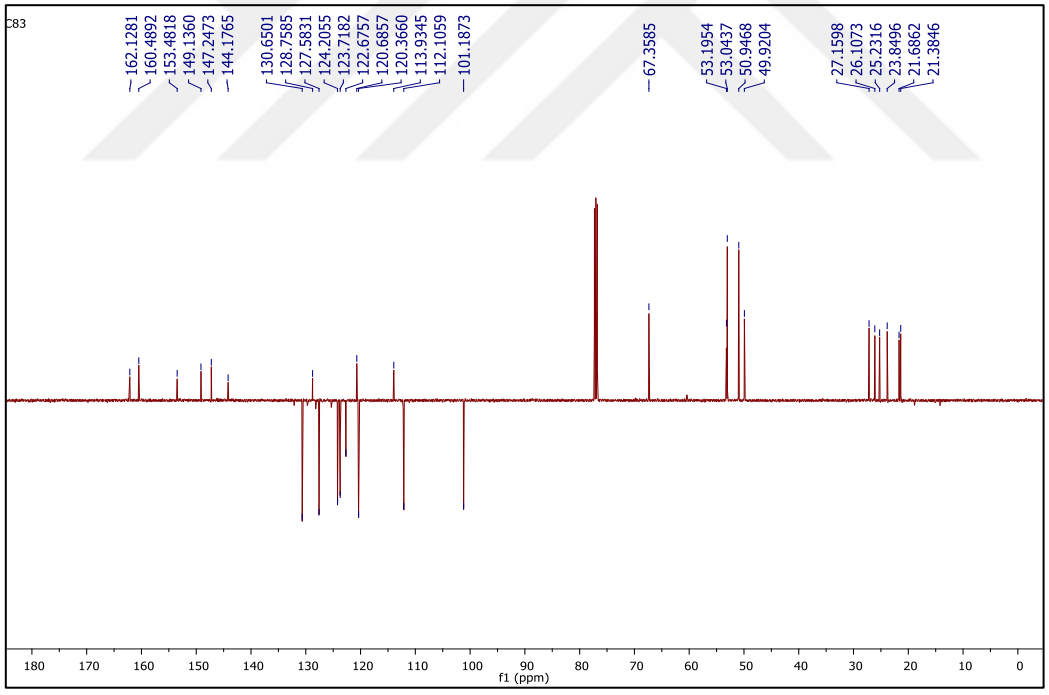
Şekil 3.178 Bileşik 53'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.179 Bileşik 53'ün LC-MS (ESI) spektrumu

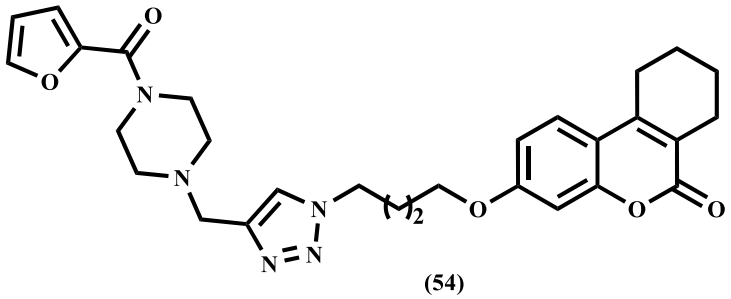


Şekil 3.180 Bileşik 53'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.181 Bileşik 53'ün ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.15 3-(4-(4-((4-(Furan-2-karbonil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[*c*]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 54, $C_{29}H_{33}N_5O_5$)



(54)

Bileşik **54**, Bileşik **25** ve Bileşik **39** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Pudra renkli katı madde, %70, e.n. 118-119 ^oC R_f: 0,34 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.15.1 Bileşik 54'ün Spektral Verileri

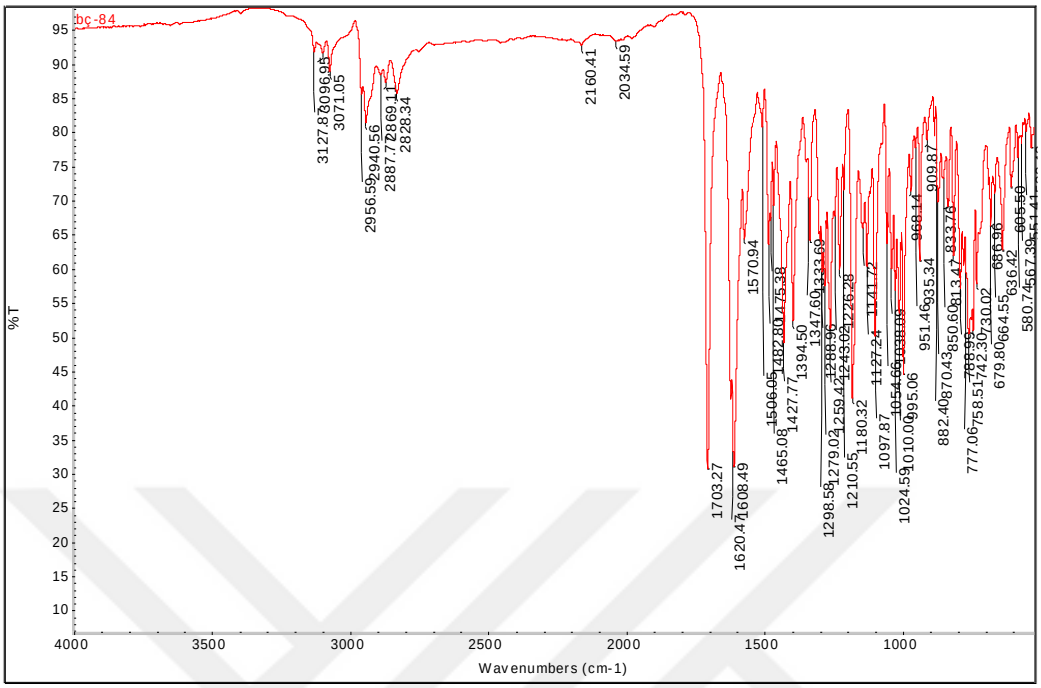
FTIR (ATR): ν = 3127, 3096 ve 3071 (aromatik, CH gerilimleri), 2956, 2940, 2887, 2869 ve 2828 (alifatik, CH gerilimleri), 1703 (C=O gerilimi), 1620 ve 1570 (aromatik C=C gerilimleri), 1465 ve 1394 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1180 (C-N salınımı), 1097 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{29}H_{33}N_5O_5$ için hesaplanan 532.6210, bulunan 533.

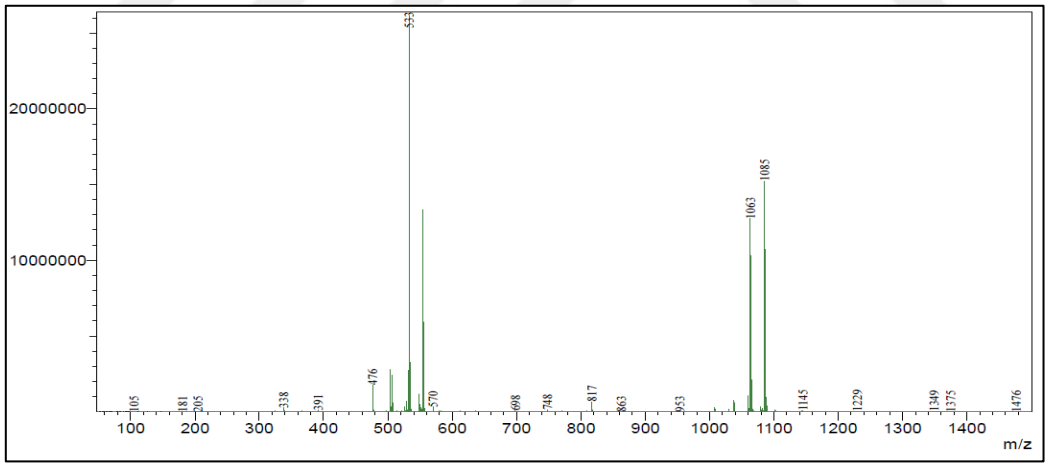
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.77-1.88 (m, 6H, CH_2), 2.12-2.18 (m, 2H, CH_2), 2.55 (t, 2H, *J*= 5.5 Hz, CH_2), 2.59 (t, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 2.73-2.76 (m, 2H, CH_2), 3.74 (s, 2H, CH_2), 3.82 (bs, 4H, 2xNCH_2), 4.03 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.46-6.47 (m, 1H, aromatik), 6.76 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.81 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.98 (d, 1H, *J*= 3.5 Hz, aromatik), 7.46 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.53 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.39 (CH_2), 21.70 (CH_2), 23.86 (CH_2), 25.25 (CH_2), 26.10 (CH_2), 27.20 (CH_2), 49.95 (CH_2 ve NCH_2), 53.07 (4xNCH_2), 67.36 (OCH_2), 101.16 ($C_{aro}H$), 111.28 ($C_{aro}H$), 112.11 ($C_{aro}H$), 113.96 (C_{aro}), 116.43 ($C_{aro}H$), 120.71 (C_q), 122.61 ($C_{aro}H$), 124.23 ($C_{aro}H$), 143.68 ($C_{aro}H$), 143.89 (C_{aro}),

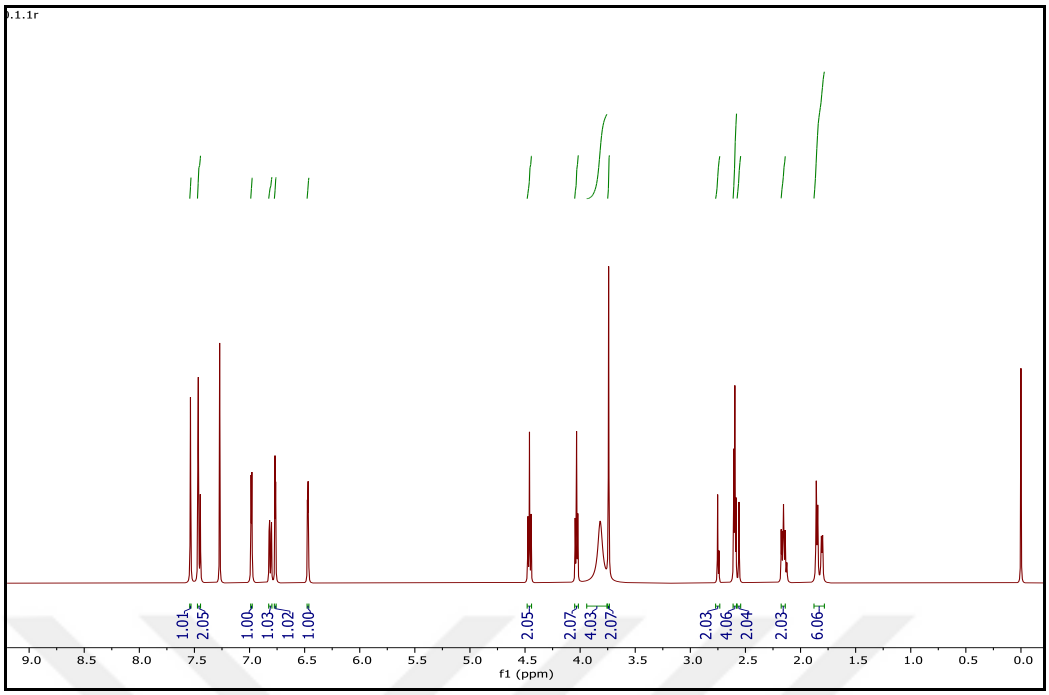
147.27 (C_{aro}), 147.87 (C_{aro}), 153.48 (C_q), 159.09 (C_{aro}), 160.47 (C=O), 162.14 (C=O) ppm.



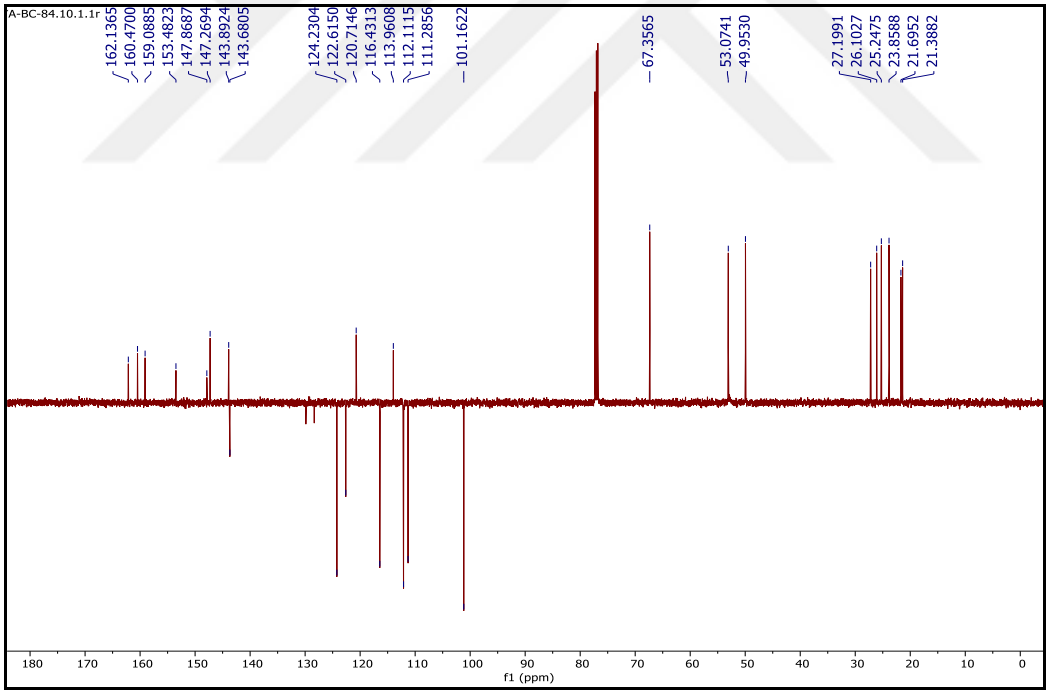
Şekil 3. 182 Bileşik 54'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.183 Bileşik 54'ün LC-MS (ESI) spektrumu

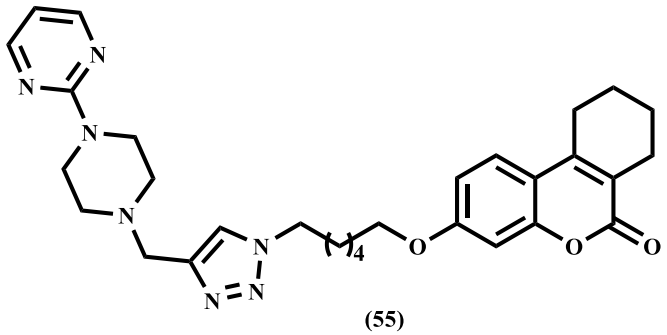


Şekil 3.184 Bileşik 54'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.185 Bileşik 54'ün ^{13}C NMR spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.16 3-((6-(4-((4-(Pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 55, $C_{30}H_{37}N_7O_3$)



(55)

Bileşik **55**, Bileşik **26** ve Bileşik **35** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Beyaz katı madde, %55, e.n. 137-138ºC R_f: 0,4 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.16.1 Bileşik 55'in Spektral Verileri

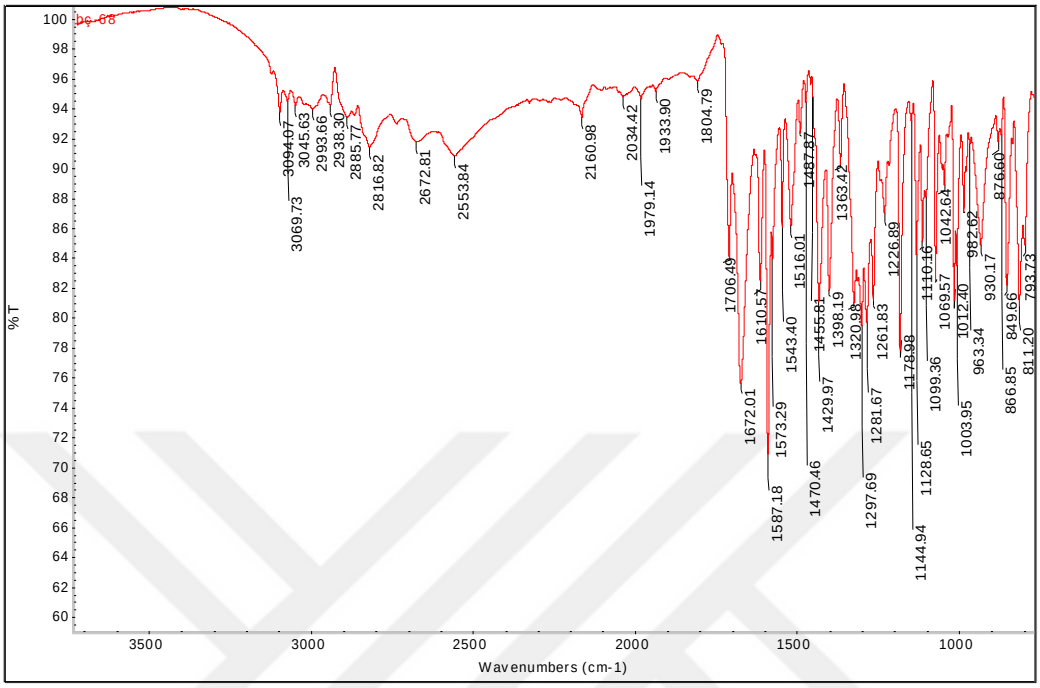
FTIR (ATR): ν = 3094, 3069 ve 3045 (aromatik, CH gerilimleri), 2938 ve 2885 (alifatik, CH gerilimleri), 1672 (C=O gerilimi), 1610 ve 1587 (aromatik C=C gerilimleri), 1455 ve 1363 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1261 (C-N salınımı), 1069 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{30}H_{37}N_7O_3$ için hesaplanan 544.3036 $C_{30}H_{37}N_7O_3$, bulunan 544.3043.

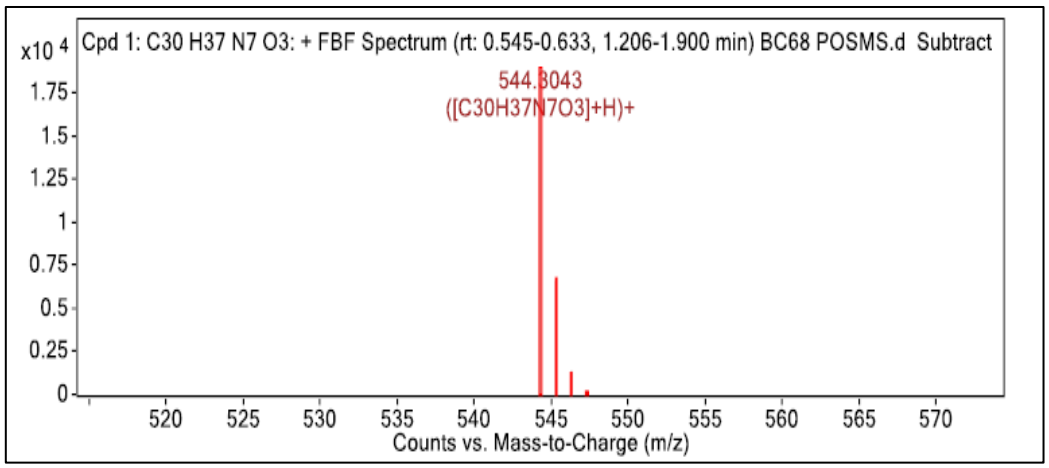
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.40-1.44 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.56 (m, 2H, CH_2), 1.77-1.87 (m, 6H, CH_2), 1.93-199 (m, 2H, CH_2), 2.55-2.58 (m, 6H, NCH_2), 2.74-2.77 (m, 2H, CH_2), 3.72 (s, 2H, CH_2), 3.81-3.83 (m, 4H, NCH_2), 3.98 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.37 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, NCH_2), 6.47 (t, 1H, *J*= 5.0 Hz, aromatik), 6.77 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.81 (dd, 1H, *J*= 8.5 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.44 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.50 (s, 1H, aromatik), 8.29 (d, 2H, *J*= 5.0 Hz, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.41 (CH_2), 21.71 (CH_2), 23.85 (CH_2), 25.24 (CH_2), 25.53 (CH_2), 26.29 (CH_2), 28.82 (CH_2), 30.23 (CH_2), 43.56 (2xNCH_2), 50.19 (CH_2), 52.85 (2xNCH_2), 53.51 (NCH_2), 68.07 (OCH_2), 101.12 ($C_{aro}H$),

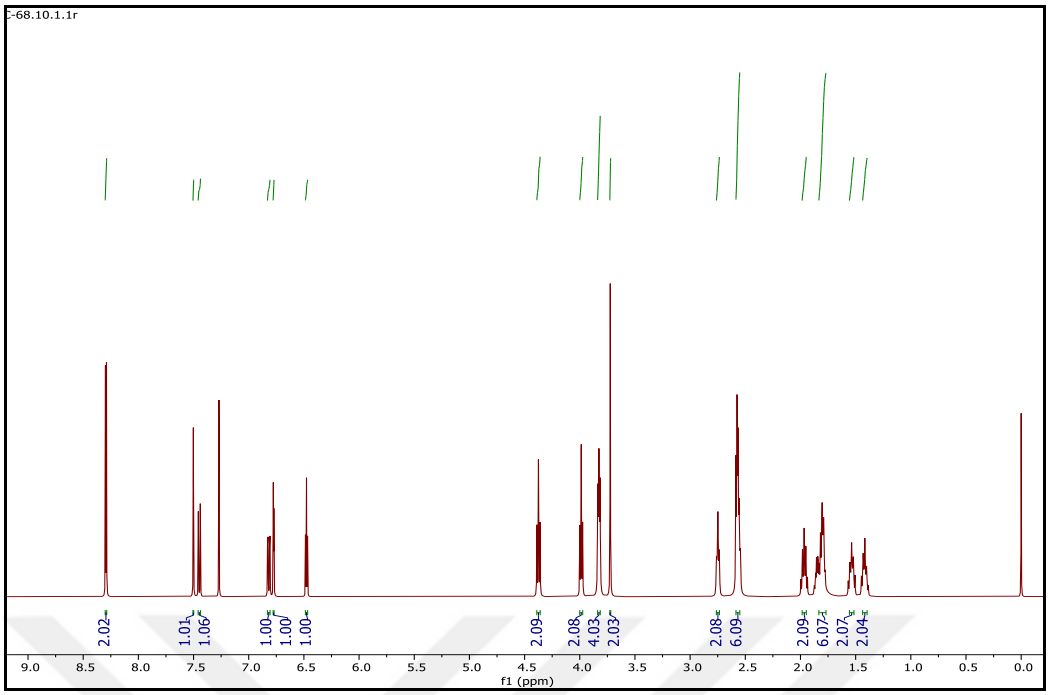
109.89 ($C_{aro}H$), 112.27 ($C_{aro}H$), 113.71 (C_{aro}), 120.48 (C_q), 122.41 ($C_{aro}H$), 124.11 ($C_{aro}H$), 144.35 (C_{aro}), 147.32 (C_{aro}), 153.51 (C_q), 157.69 ($2xC_{aro}H$), 160.81 (C_{aro}), 161.64 (C_{aro}), 162.21 (C=O) ppm.



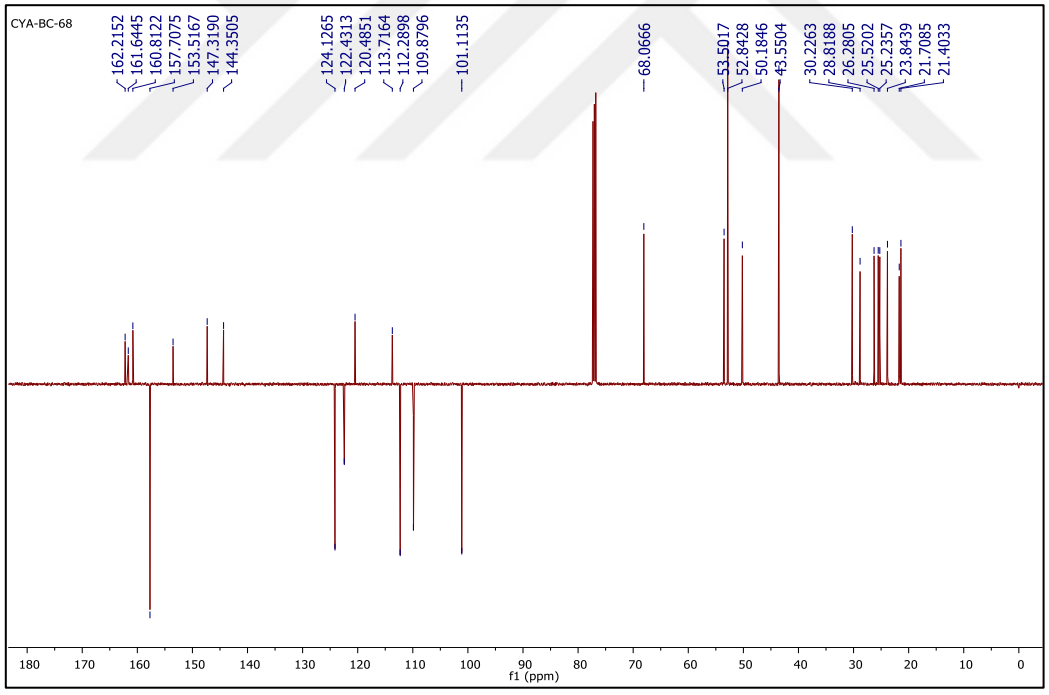
Şekil 3.186 Bileşik 55'in FTIR spektrumu



Şekil 3.187 Bileşik 55'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu

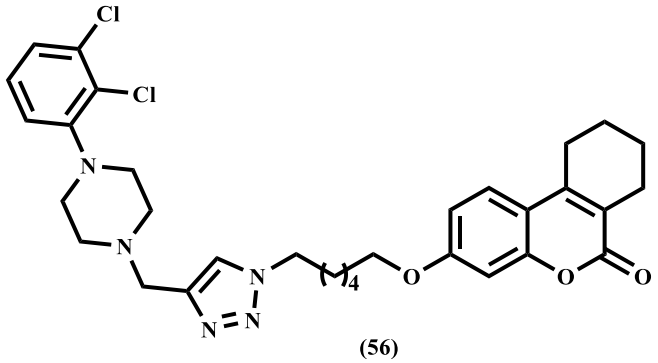


Şekil 3.188 Bileşik 55'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.189 Bileşik 55'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.17 3-((6-(4-((4-(2,3-Diklorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 56, $C_{32}H_{37}Cl_2N_5O_3$)



(56)

Bileşik **56**, Bileşik **26** ve Bileşik **36** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve viskoz yağ, %85, R_f: 0,45 (7:1 etil asetat/metanol).

3.9.17.1 Bileşik 56'nın Spektral Verileri

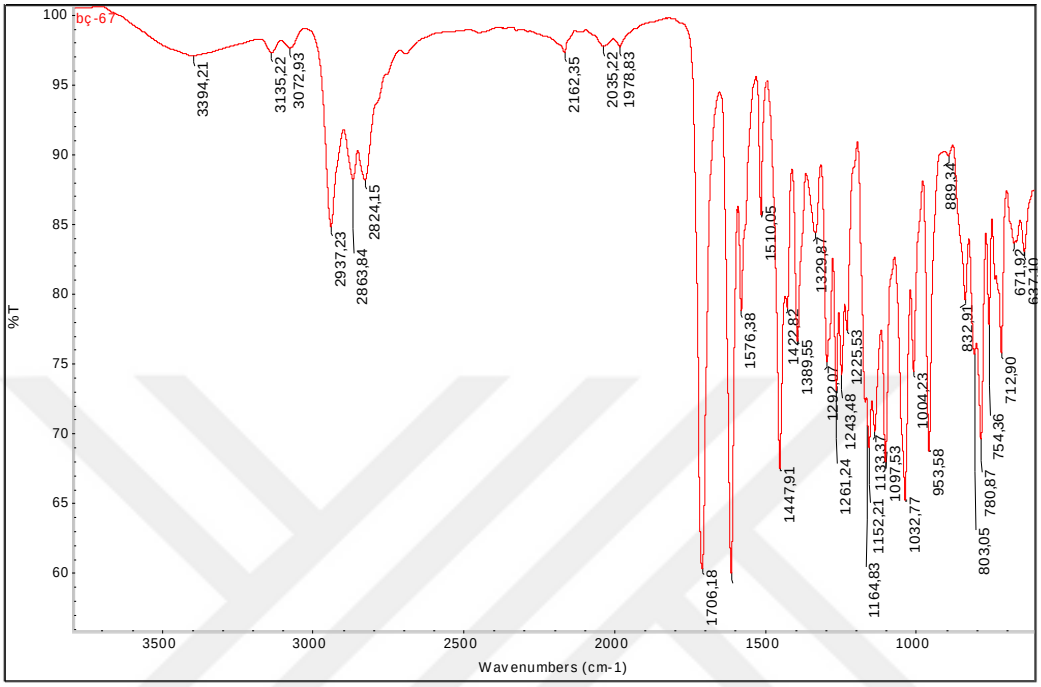
FTIR (ATR): ν = 3135 ve 3072 (aromatik, CH gerilimleri), 2907 ve 2863 (alifatik, CH gerilimleri), 1706 (C=O gerilimi), 1609 ve 1576 (aromatik C=C gerilimleri), 1447 ve 1389 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1261 (C-N salınımı), 1097 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{32}H_{37}Cl_2N_5O_3$ için hesaplanan 610.2352 $C_{30}H_{37}N_7O_3$, bulunan 610.2339.

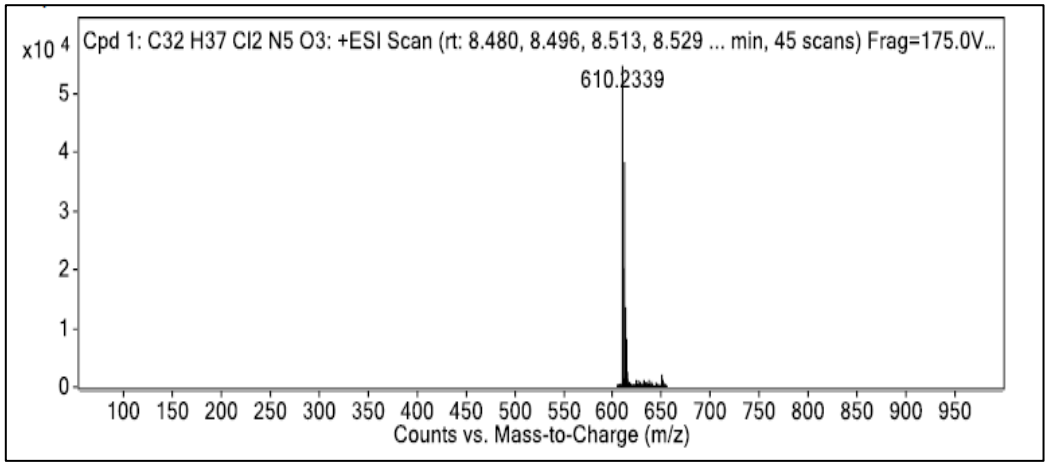
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.40-1.44 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.56 (m, 2H, CH_2), 1.77-1.87 (m, 6H, CH_2), 1.93-199 (m, 2H, CH_2), 2.55-2.56 (m, 2H, CH_2), 2.71-2.75 (m, 6H, CH_2 ve 2xNCH_2), 3.07 (bs, 4H, 2xNCH_2), 3.77 (bs, 2H, CH_2), 3.99 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.37 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.76 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.81 (dd, 1H, *J*= 8.5 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.93 (dd, 1H, *J*= 7.5 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.10-7.15 (m, 2H, aromatik),7.44 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, aromatik), 7.50 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.40 (CH_2), 21.71 (CH_2), 23.85 (CH_2), 25.24 (CH_2), 25.51 (CH_2), 26.28 (CH_2), 28.82 (CH_2), 30.21 (CH_2), 50.20 (NCH_2), 51.12

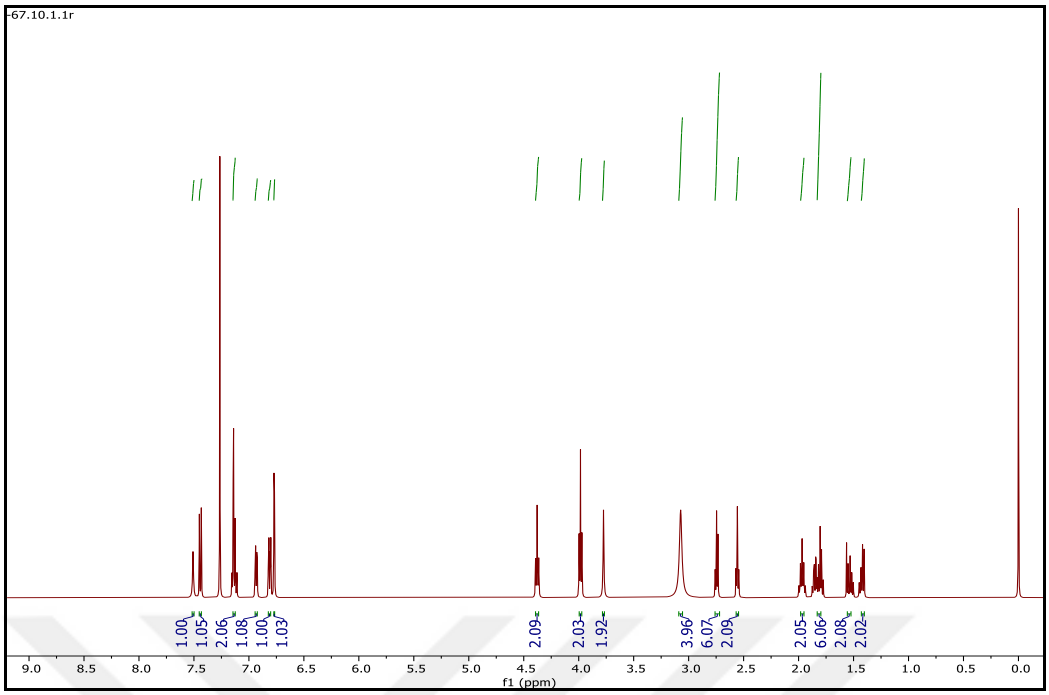
($2xNCH_2$), 53.00 ($2xNCH_2$), 53.22 (NCH_2), 68.07 (OCH_2), 101.12 ($C_{aro}H$), 112.28 ($C_{aro}H$), 113.73 (C_{aro}), 118.60 ($C_{aro}H$), 120.51 (C_q), 124.12 ($2xC_{aro}H$), 124.60 ($C_{aro}H$), 127.44 ($C_{aro}H$), 127.51 (C_{aro}), 134.04 (C_{aro}), 147.31 ($2xC_{aro}$), 151.17 (C_{aro}), 153.52 (C_q), 160.81 (C_{aro}), 162.21 (C=O) ppm.



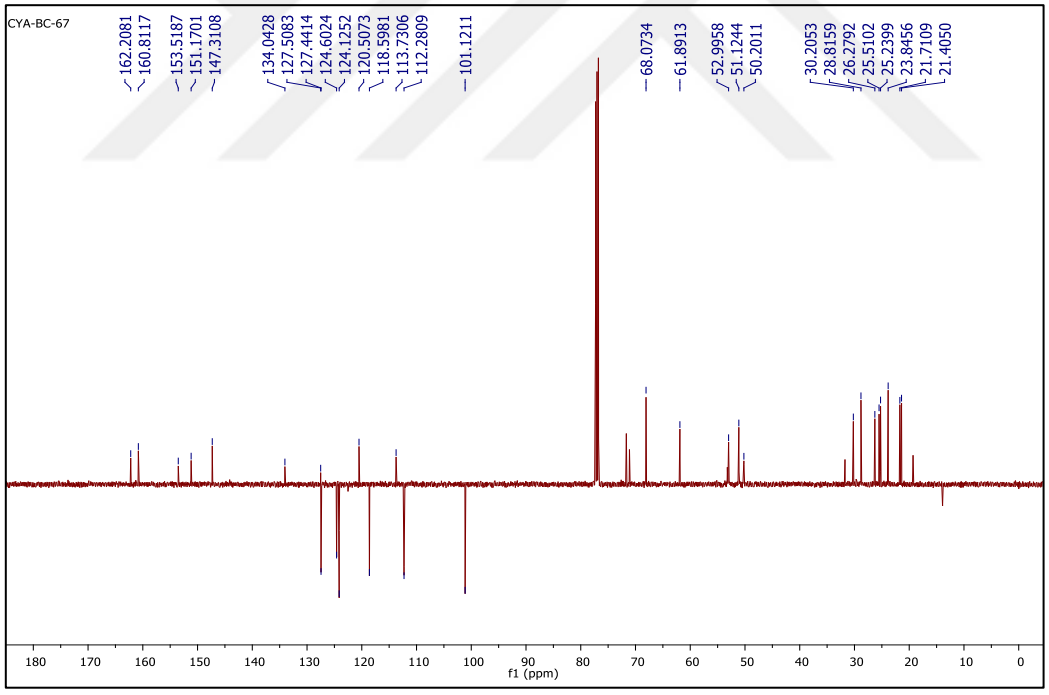
Şekil 3.190 Bileşik 56'nın FTIR spektrumu



Şekil 3.191 Bileşik 56'nın LC-MS (Q-TOF) spektrumu

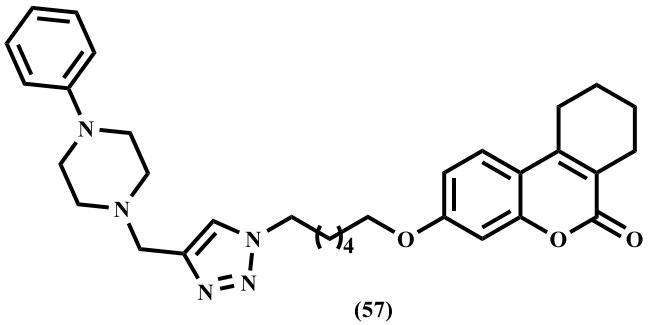


Şekil 3.192 Bileşik 56'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.193 Bileşik 56'nın ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.18 3-((6-(4-((4-Fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 57, $C_{32}H_{39}N_5O_3$)



(57)

Bileşik **57**, Bileşik **26** ve Bileşik **37** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve viskoz yağ, %88, R_f: 0,54 (7:1 etil asetat/metanol).

3.9.18.1 Bileşik 57'nin Spektral Verileri

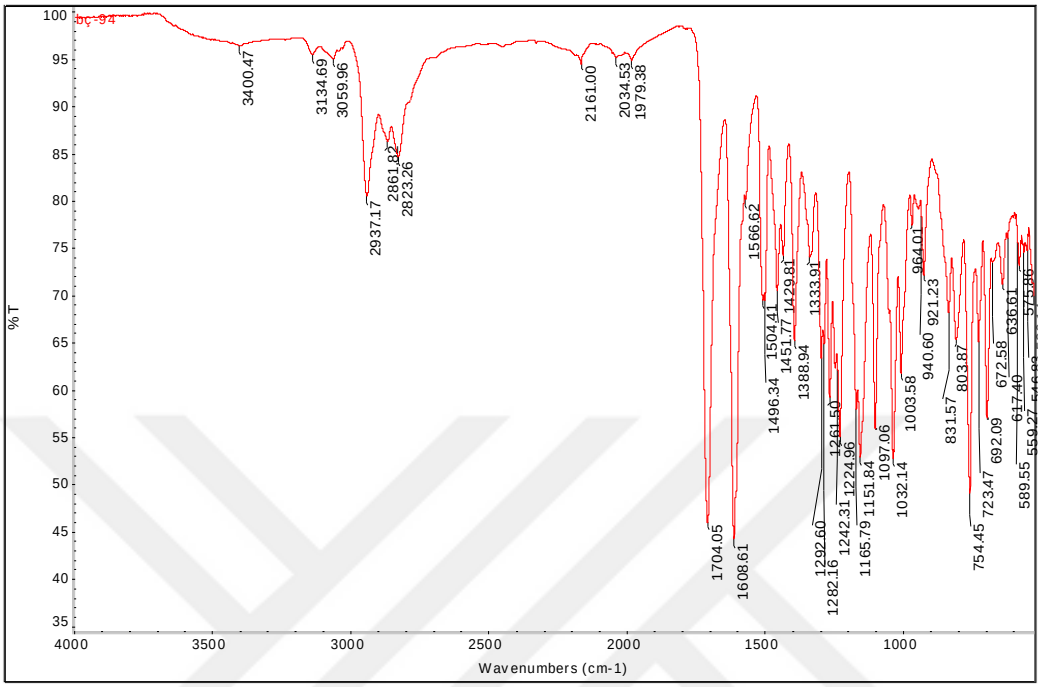
FTIR (ATR): ν = 3134 ve 3059 (aromatik, CH gerilimleri), 2937, 2861 ve 2823 (alifatik, CH gerilimleri), 1704 (C=O gerilimi), 1608, 1566 ve 1504 (aromatik C=C gerilimleri), 1496, 1451 ve 1388 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1151 (C-N salınımı), 1097 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{32}H_{39}N_5O_3$ için hesaplanan 542.7040, bulunan 543.

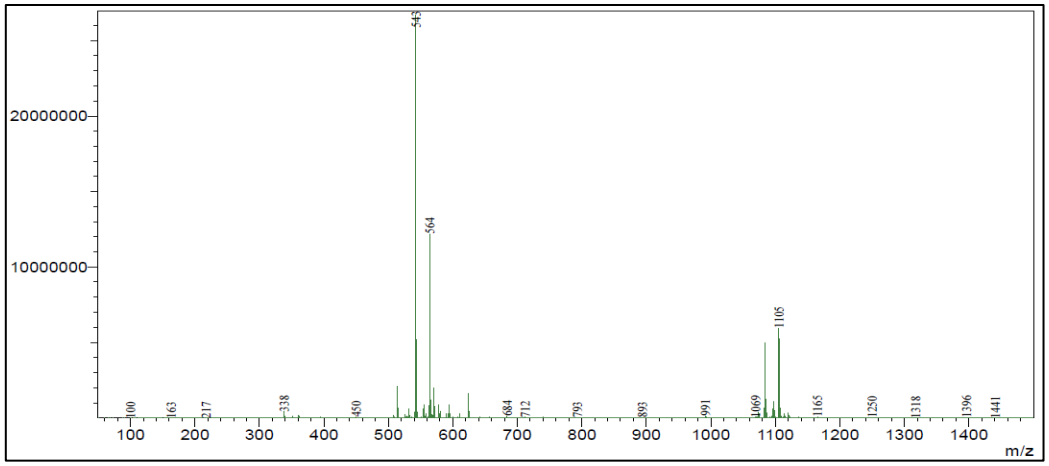
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.40-1.44 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.54 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.85 (m, 6H, CH_2), 1.93-1.97 (m, 2H, CH_2), 2.56 (d, 4H, *J*= 6.0 Hz, 2xNCH_2), 2.74 (d, 4H, *J*= 5.0 Hz, CH_2), 3.21 (d, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.79 (s, 2H, CH_2), 3.98 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.37 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, NCH_2), 6.77 (d, 1H, *J*= 3.0 Hz, aromatik), 6.80-6.83 (m, 1H, aromatik), 6.85 (t, 1H, *J*= 7.0 Hz, aromatik), 6.91 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.24-7.27 (m, 2H, aromatik), 7.44 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.54 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.40 (CH_2), 21.71 (CH_2), 23.84 (CH_2), 25.24 (CH_2), 25.51 (CH_2), 26.27 (CH_2), 28.80 (CH_2), 30.21 (CH_2), 48.88 (2xNCH_2), 50.21 (NCH_2), 52.81 (2xNCH_2), 53.14 (NCH_2), 68.07 (OCH_2), 101.10 ($C_{aro}H$), 112.29 ($C_{aro}H$), 113.72 (C_{aro}), 116.12 ($C_{aro}H$), 119.84 ($C_{aro}H$), 120.49 (C_q), 124.13

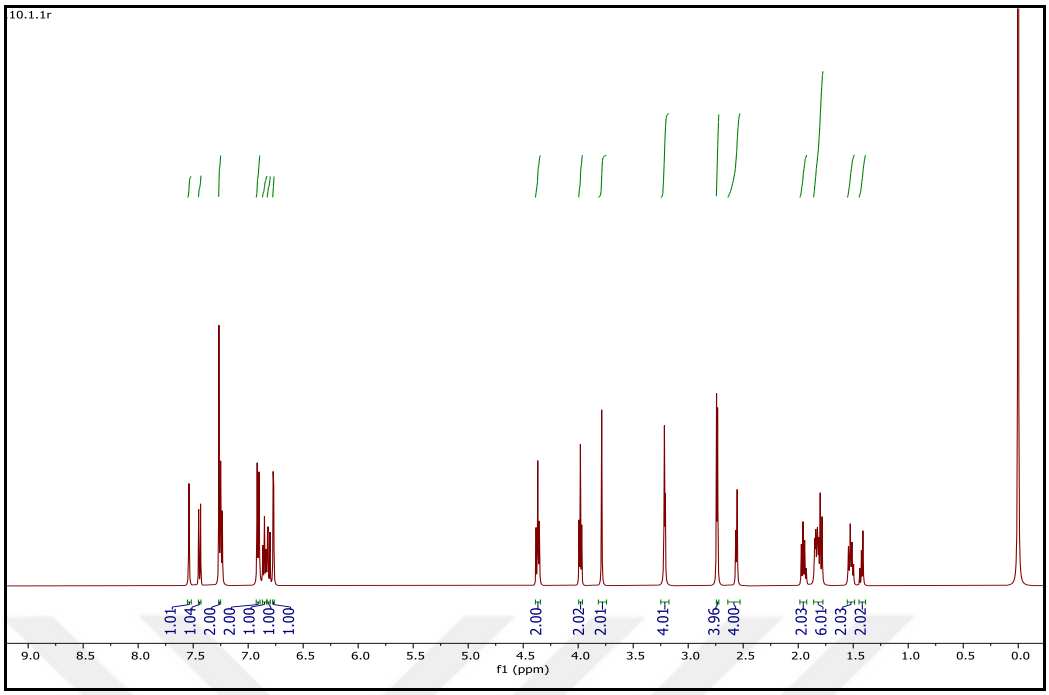
($C_{aro}H$), 129.12 ($C_{aro}H$), 143.84 (C_{aro}), 147.33 (C_{aro}), 151.15 (C_{aro}), 153.51 (C_q), 160.81 (C_{aro}), 162.22 (C=O) ppm.



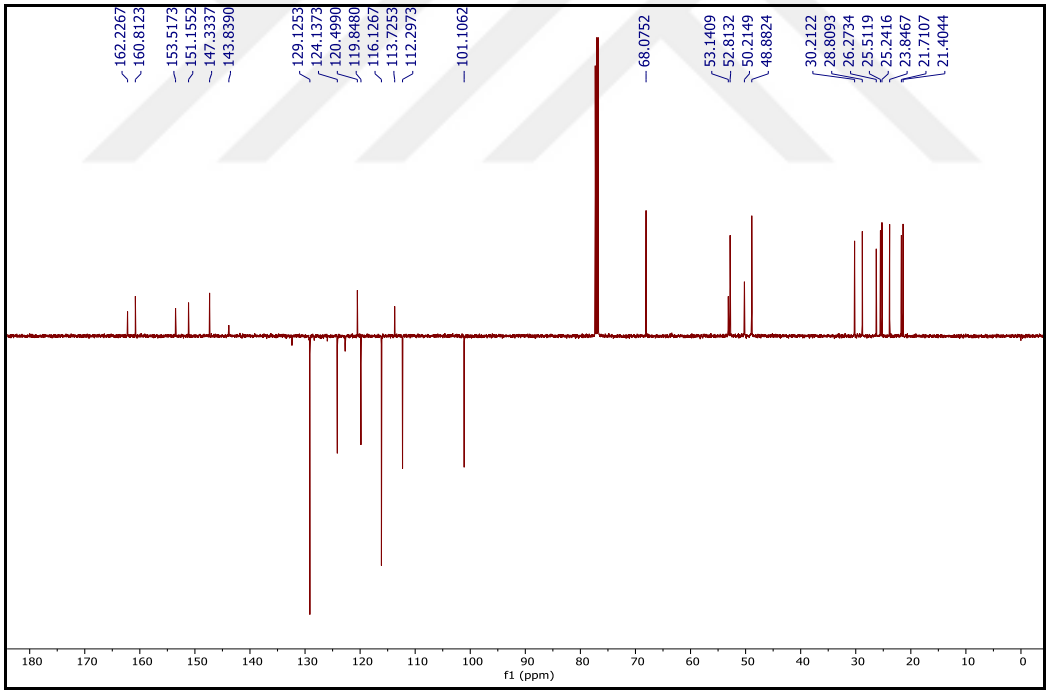
Şekil 3.194 Bileşik 57'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.195 Bileşik 57'nin LC-MS (ESI) spektrumu

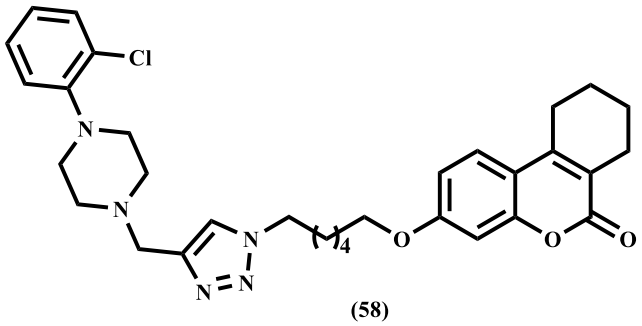


Şekil 3.196 Bileşik 57'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.197 Bileşik 57'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.19 3-((6-(4-((4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 58, $C_{32}H_{38}ClN_5O_3$)



(58)

Bileşik **58**, Bileşik **26** ve Bileşik **38** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve viskoz yağ, %75, R_f: 0,68 (7:1 etil asetat/metanol).

3.9.19.1 Bileşik 58'in Spektral Verileri

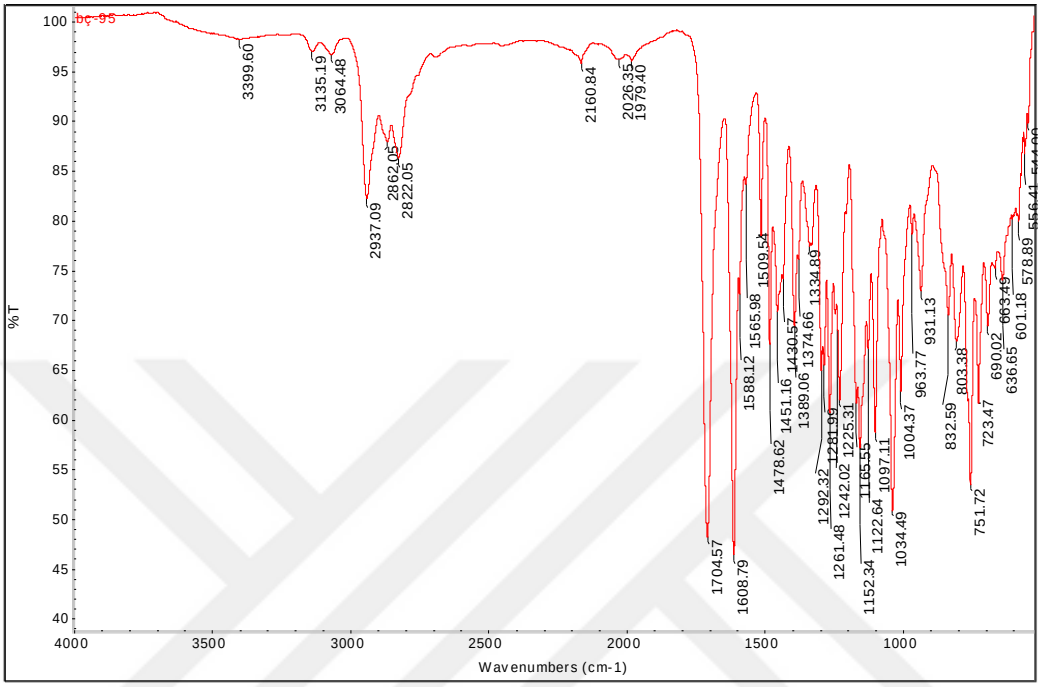
FTIR (ATR): ν = 3135 ve 3064 (aromatik, CH gerilimleri), 2937, 2862 ve 2822 (alifatik, CH gerilimleri), 1704 (C=O gerilimi), 1608 ve 1565 (aromatik C=C gerilimleri), 1451 ve 1398 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1165 (C-N salınımı), 1034 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{32}H_{38}ClN_5O_3$ için hesaplanan 577.1460, bulunan 577.

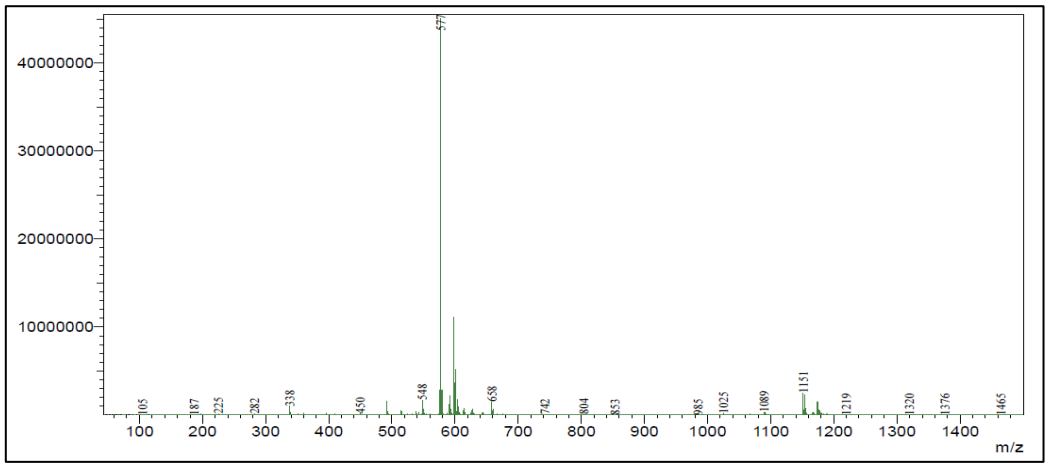
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.40-1.44 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.77-1.85 (m, 6H, CH_2), 1.93-1.99 (m, 2H, CH_2), 2.56 (bt, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2), 2.75 (bt, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2), 2.78 (bs, 4H, 2xNCH_2), 3.10 (bs, 4H, 2xNCH_2), 3.82 (s, 2H, CH_2), 3.98 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.37 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.77 (bd, 1H, *J*= 2.0 Hz, aromatik), 6.81 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.96 (td, 1H, *J*= 8.0 Hz, 2.0 Hz aromatik), 7.02 (bdd, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1.5 Hz, aromatik), 7.20 (td, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1.5 Hz, aromatik), 7.34 (dd, 1H, *J*= 8.0 Hz, 2.0 Hz, aromatik), 7.44 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.57 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.40 (CH_2), 21.71 (CH_2), 23.84 (CH_2), 25.24 (CH_2), 25.51 (CH_2), 26.27 (CH_2), 28.81 (CH_2), 30.20 (CH_2), 50.21 (NCH_2), 50.75 (2xNCH_2), 52.90 (2xNCH_2), 53.00 (NCH_2), 68.07 (OCH_2), 101.11 ($C_{aro}H$), 112.28

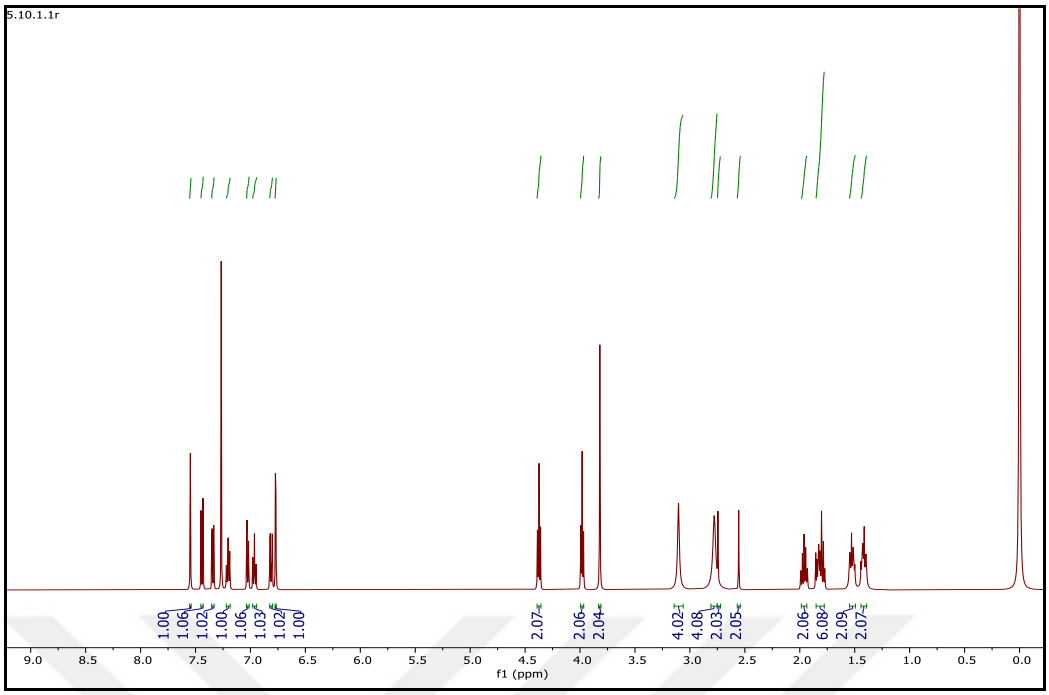
($C_{aro}H$), 113.71 (C_{aro}), 120.38 ($C_{aro}H$), 120.48 (C_q), 122.81 ($C_{aro}H$), 123.78 ($C_{aro}H$), 124.12 ($C_{aro}H$), 127.59 ($C_{aro}H$), 128.75 (C_{aro}), 130.65 ($C_{aro}H$), 143.50 (C_{aro}), 147.33 (C_{aro}), 149.03 (C_{aro}), 153.51 (C_q), 160.81 (C_{aro}), 162.22 (C=O) ppm.



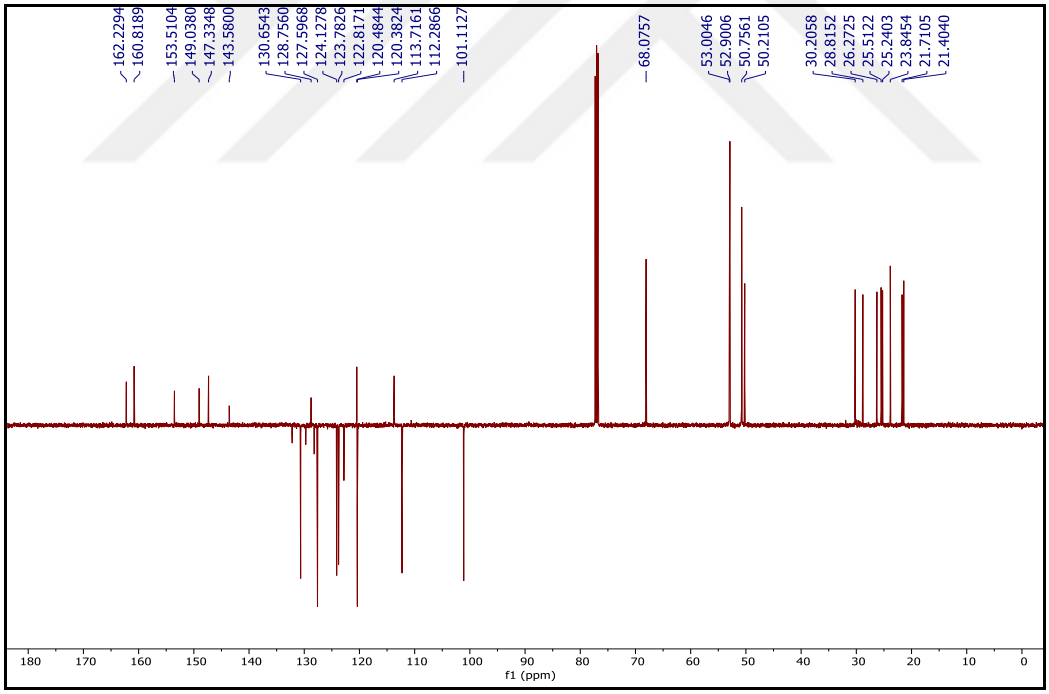
Şekil 3.198 Bileşik 58'in FTIR spektrumu



Şekil 3.199 Bileşik 58'in LC-MS (ESI) spektrumu

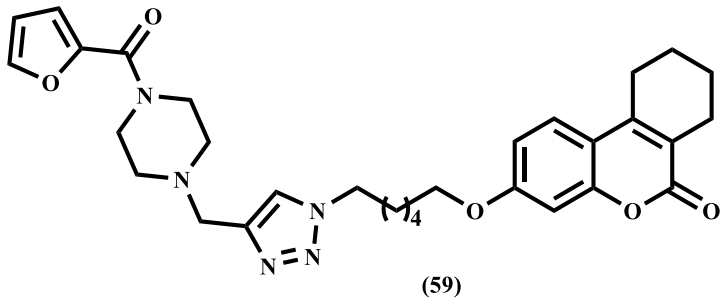


Şekil 3.200 Bileşik 58'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.201 Bileşik 58'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.20 3-((6-(4-((4-(Furan-2-karbonil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6*H*-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 59, $C_{31}H_{37}N_5O_5$)



(59)

Bileşik **59**, Bileşik **26** ve Bileşik **39** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve viskoz yağ, %68, R_f: 0,48 (7:1 etil asetat/metanol).

3.9.20.1 Bileşik 59'un Spektral Verileri

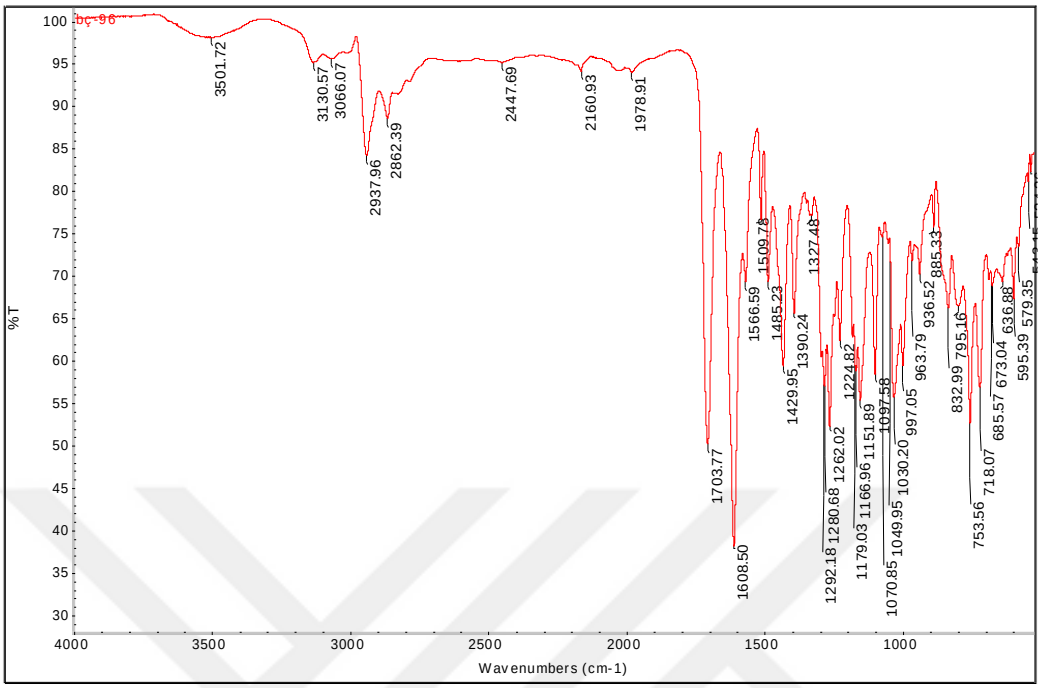
FTIR (ATR): ν = 3130 ve 3066 (aromatik, CH gerilimleri), 2937 ve 2862 (alifatik, CH gerilimleri), 1703 (C=O gerilimi), 1608 ve 1566 (aromatik C=C gerilimleri), 1485, 1429 ve 1390 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1151 (C-N salınımı), 1030 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{31}H_{37}N_5O_5$ için hesaplanan 560.6750, bulunan 561.

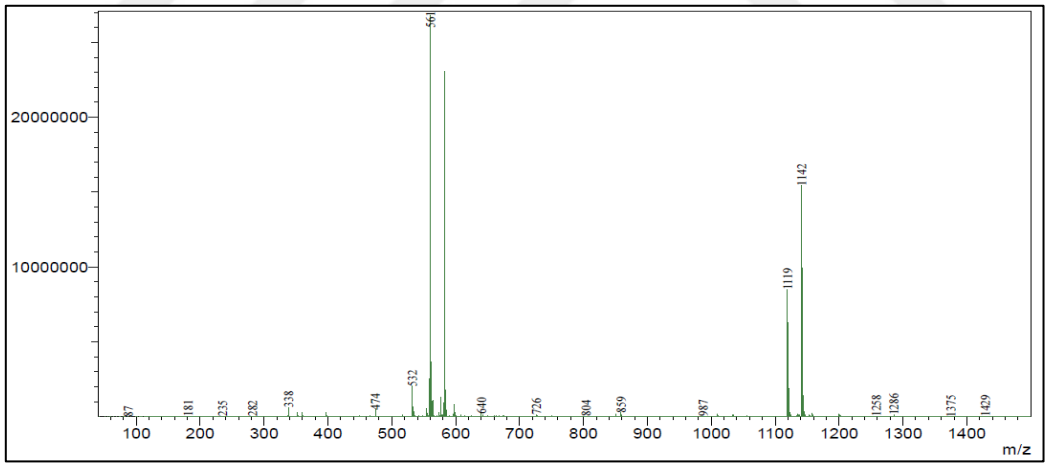
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.39-1.44 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.55 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.85 (m, 6H, CH_2), 1.94-1.97 (m, 2H, CH_2), 2.56 (bt, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2), 2.64 (t, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 2.75 (bt, 2H, *J*= 6.0 Hz, CH_2), 3.78 (s, 2H, CH_2), 3.84 (bs, 4H, 2xNCH_2), 3.98 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.37 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.46-6.47 (m, 1H, aromatik), 6.77 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.82 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.99 (d, 1H, *J*= 3.5 Hz, aromatik), 7.46 (bd, 2H, *J*= 3.0 Hz, aromatik), 7.52 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 21.39 (CH_2), 21.70 (CH_2), 23.84 (CH_2), 25.24 (CH_2), 25.49 (CH_2), 26.25 (CH_2), 28.79 (CH_2), 30.19 (CH_2), 50.25 (CH_2 ve NCH_2), 52.75 (4xNCH_2), 68.06 (OCH_2), 101.09 ($C_{aro}H$), 111.32 ($C_{aro}H$), 112.29 ($C_{aro}H$), 113.72 (C_{aro}), 116.61 ($C_{aro}H$), 120.49 (C_q), 122.87 ($C_{aro}H$), 143.07 (C_{aro}), 143.75

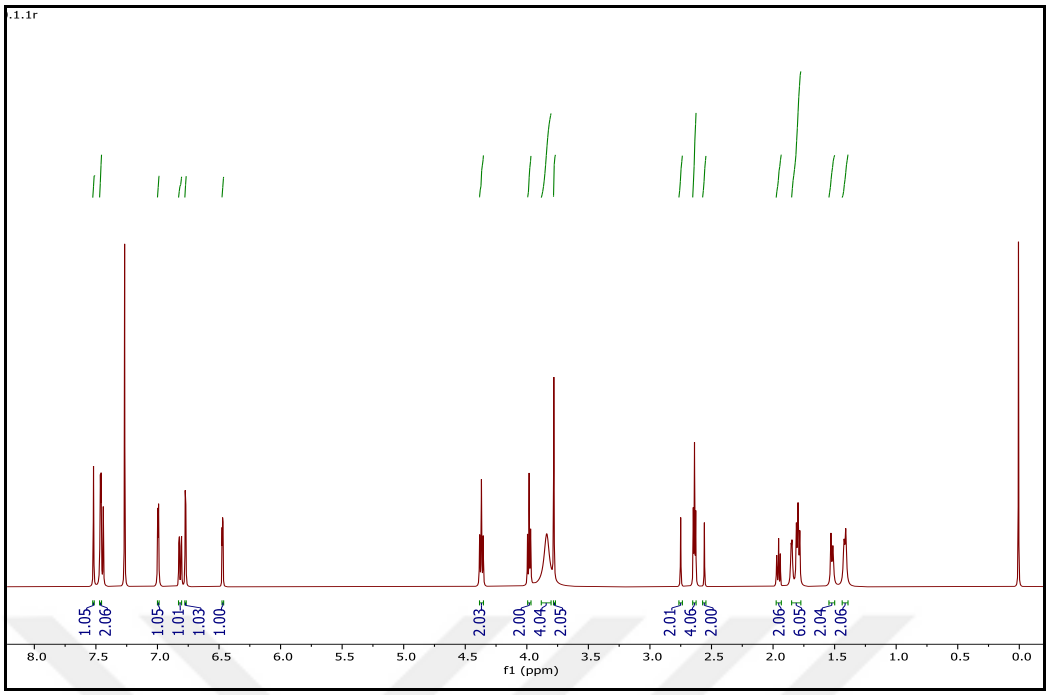
($C_{aro}H$), 147.36 (C_{aro}), 147.76 (C_{aro}) 153.50 (C_q), 159.07 (C_{aro}), 160.08 (C=O), 162.23 (C=O) ppm.



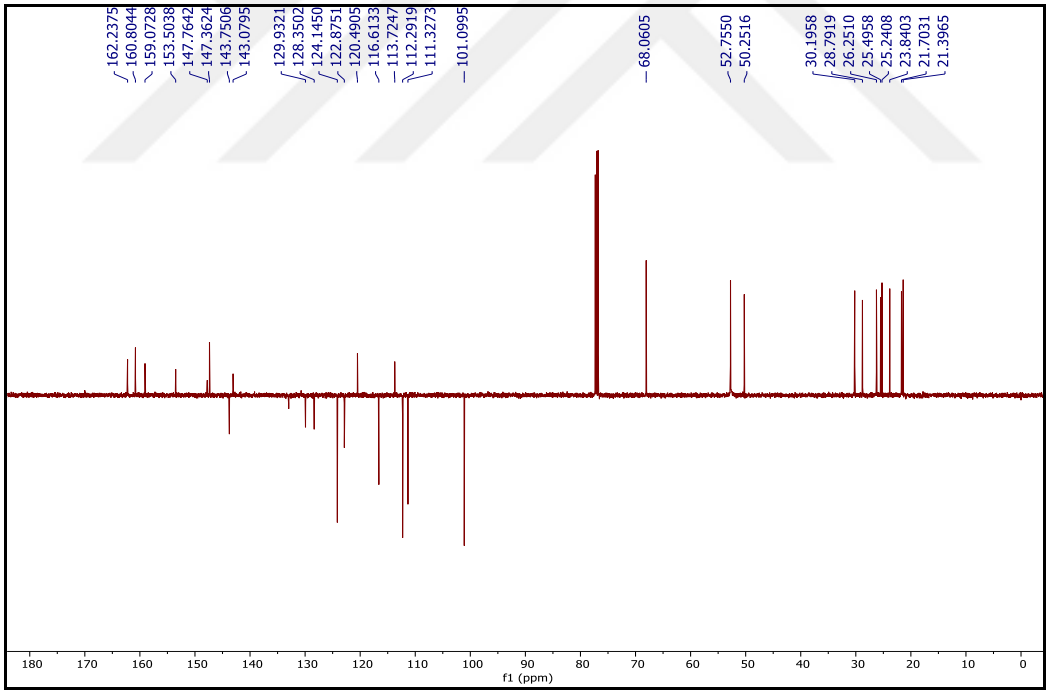
Şekil 3.202 Bileşik 59'un FTIR spektrumu



Şekil 3.203 Bileşik 59'un LC-MS (ESI) spektrumu

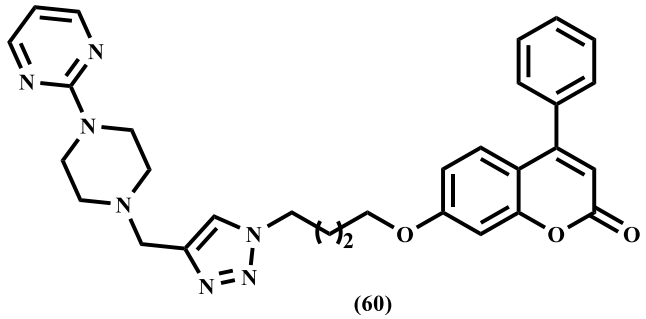


Şekil 3.204 Bileşik 59'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.205 Bileşik 59'un ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.21 4-Fenil-7-(4-(4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 60 $C_{30}H_{31}N_7O_3$)



(60)

Bileşik **60**, Bileşik **27** ve Bileşik **35** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Pudra rengi katı, %75, e.n. 109-110 ^oC, R_f: 0,52 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.21.1 Bileşik 60'ın Spektral Verileri

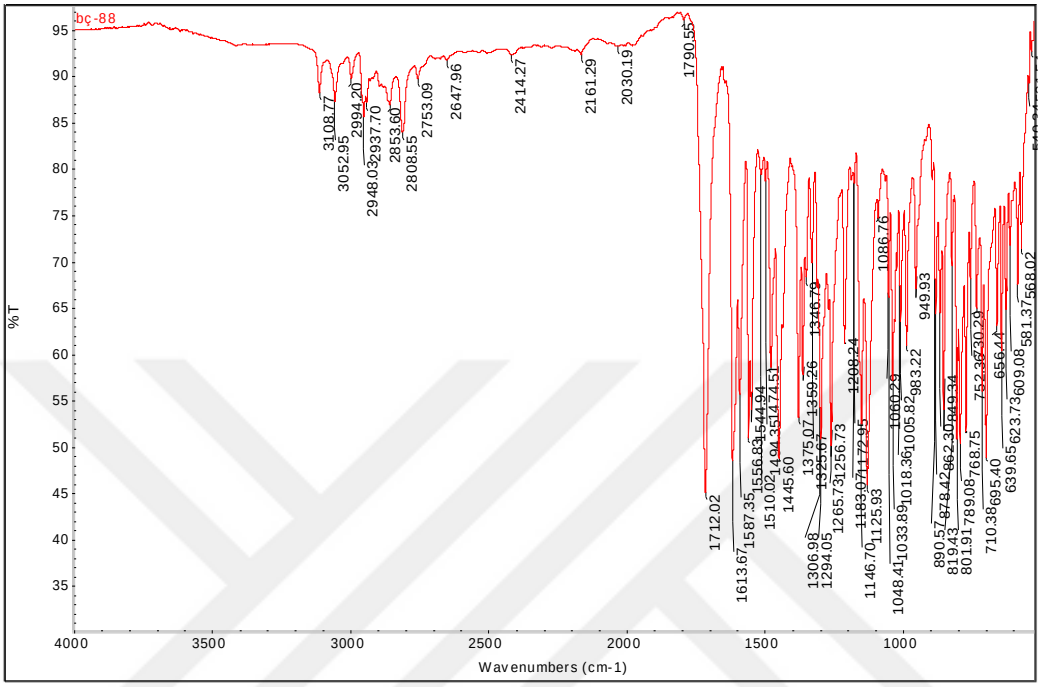
FTIR (ATR): ν = 3108 ve 3052 (aromatik, CH gerilimleri), 2994, 2948, 2937 ve 2853 (alifatik, CH gerilimleri), 1712 (C=O gerilimi), 1613 ve 1587 (aromatik C=C gerilimleri), 1474, 1445 ve 1375 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1146 (C-N salınımı), 1033 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{30}H_{31}N_7O_3$ için hesaplanan 538.6320, bulunan 539.

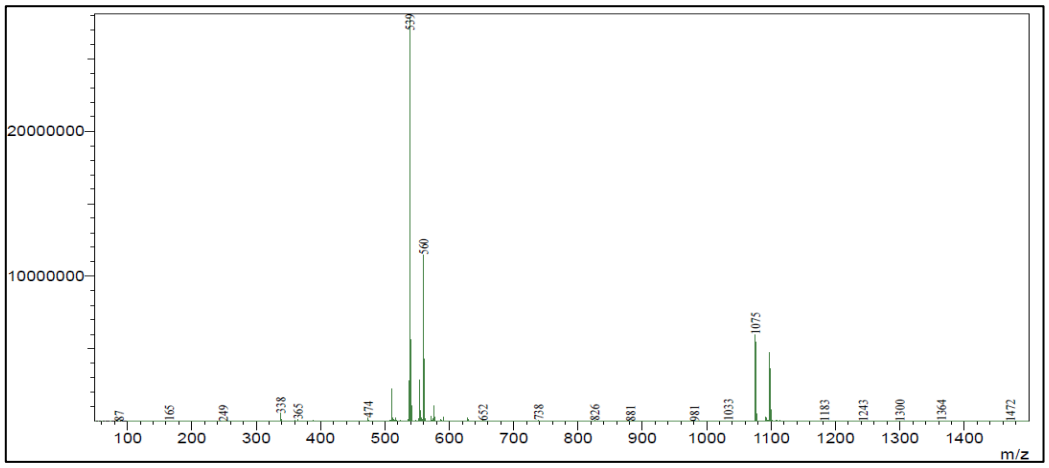
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.84-1.89 (m, 2H, CH_2), 2.12-2.18 (m, 2H, CH_2), 2.60-2.62 (m, 4H, 2xNCH_2), 3.76 (s, 2H, CH_2), 3.83-3.85 (m, 4H, 2xNCH_2), 4.05 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.45 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.22 (s, 1H, =CH), 6.48 (t, 1H, *J*= 5.0 Hz, aromatik), 6.76 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.86 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 7.38 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.42-7.44 (m, 2H, aromatik) 7.51-7.52 (m, 3H, aromatik), 7.57 (s, 1H, aromatik), 8.29 (d, 2H, *J*= 5.0 Hz, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 26.06 (CH_2), 27.13 (CH_2), 43.39 (2xNCH_2), 49.90 (CH_2), 52.72 (2xNCH_2), 53.29 (NCH_2), 67.53 (OCH_2), 101.62 ($C_{aro}H$), 109.98 ($C_{aro}H$), 111.99 ($C_{aro}H$), 112.49 (=CH), 112.69 (C_{aro}), 122.75 ($C_{aro}H$), 128.09

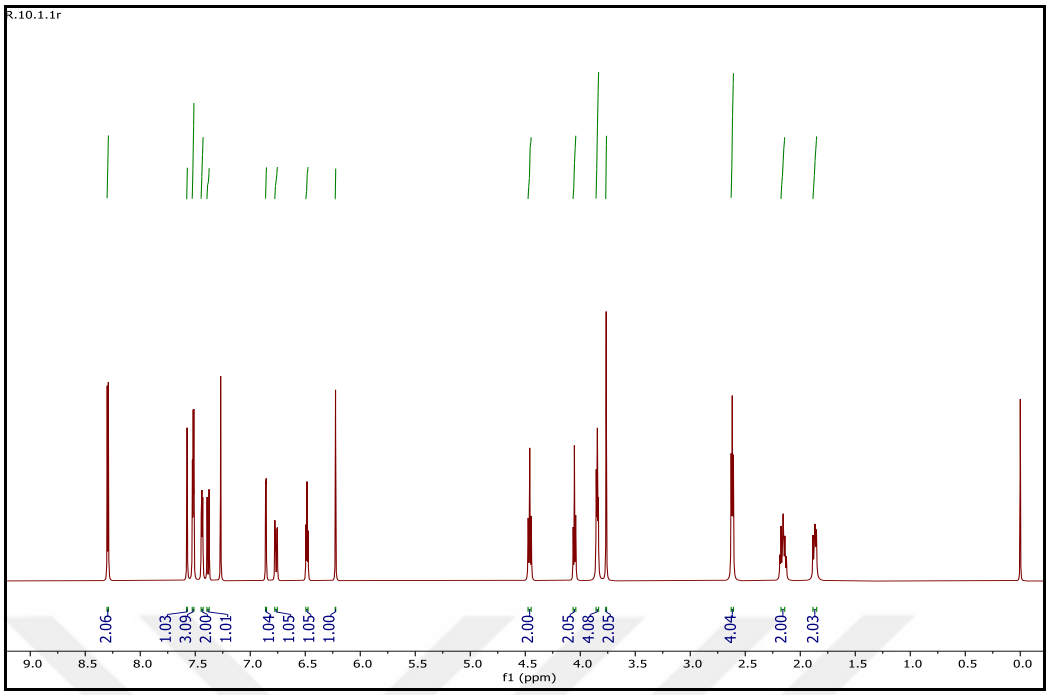
($C_{aro}H$), 128.39 ($C_{aro}H$), 128.86 ($C_{aro}H$), 129.64 ($C_{aro}H$), 135.53 (C_{aro}), 144.10 (C_{aro}), 155.80 (C_{aro}), 155.98 (C_q), 157.73 ($C_{aro}H$), 161.21 (C_{aro}), 161.61 (C_{aro}), 161.87 (C=O) ppm.



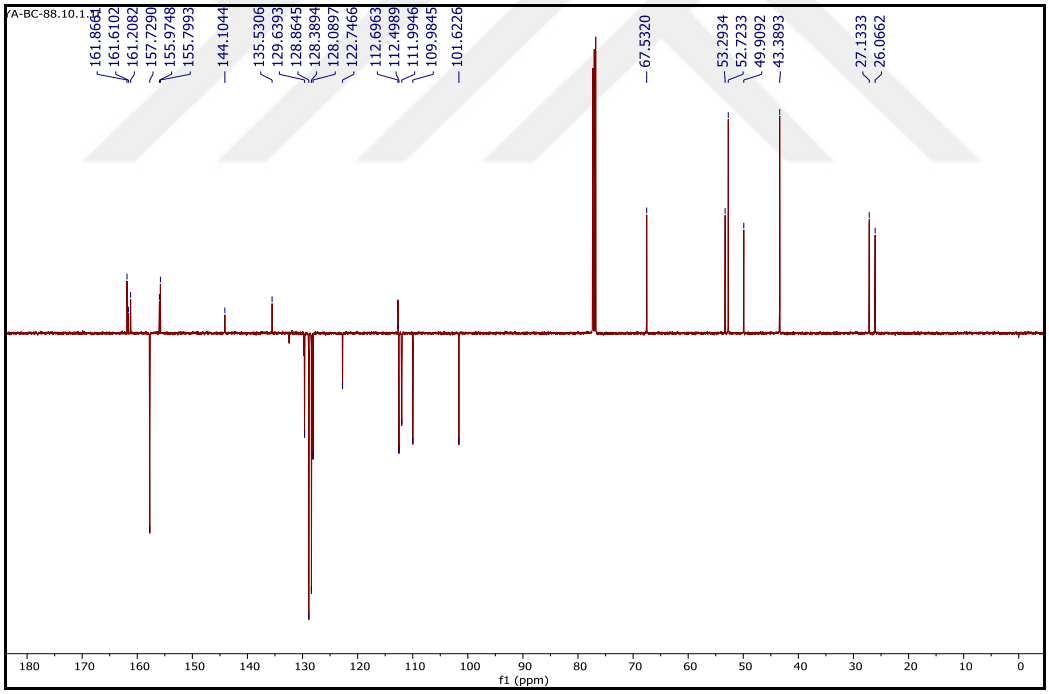
Şekil 3.206 Bileşik 60'ın FTIR spektrumu



Şekil 3.207 Bileşik 60'ın LC-MS (ESI) spektrumu

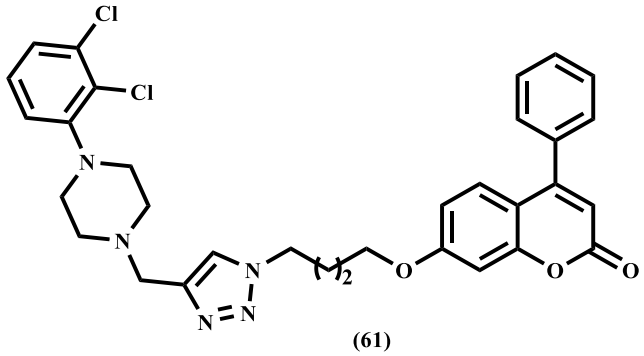


Şekil 3.208 Bileşik 60'ın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.209 Bileşik 60'ın ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.22 7-(4-(4-((4-(2,3-Diklorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 61 $C_{32}H_{31}Cl_2N_5O_3$)



(61)

Bileşik **61**, Bileşik **27** ve Bileşik **36** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %66, R_f: 0,61 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.22.1 Bileşik 61'in Spektral Verileri

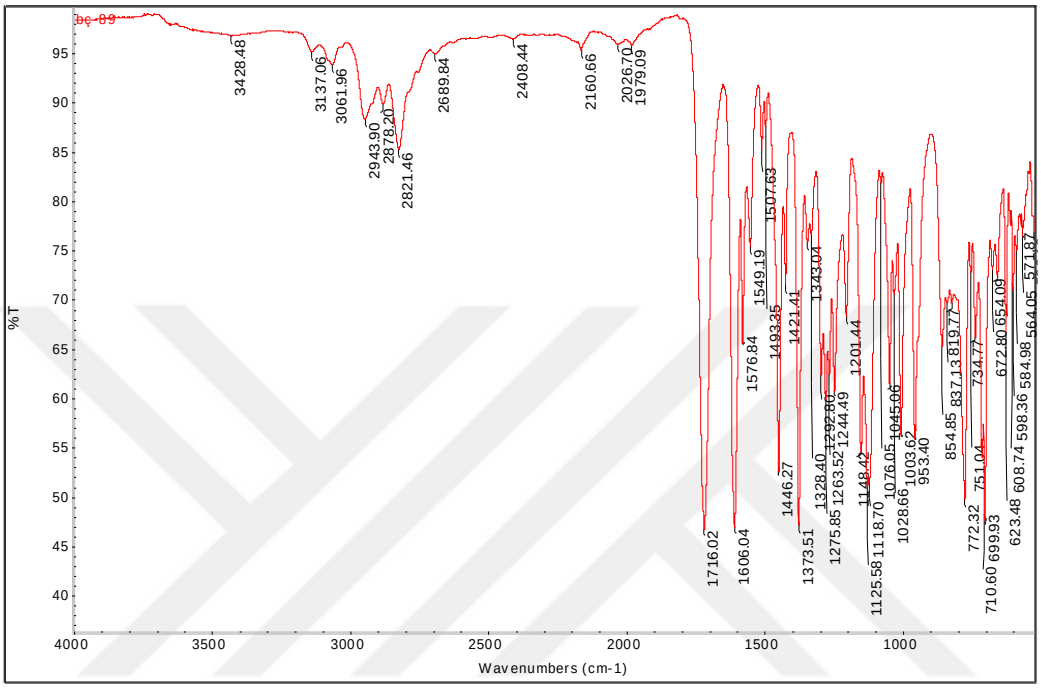
FTIR (ATR): ν = 3137 ve 3061 (aromatik, CH gerilimleri), 2943, 2878 ve 2821 (alifatik, CH gerilimleri), 1716 (C=O gerilimi), 1606 ve 1576 (aromatik C=C gerilimleri), 1549, 1446 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1148 (C-N salınımı), 1045 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{32}H_{31}Cl_2N_5O_3$ için hesaplanan 604.5400, bulunan 605.

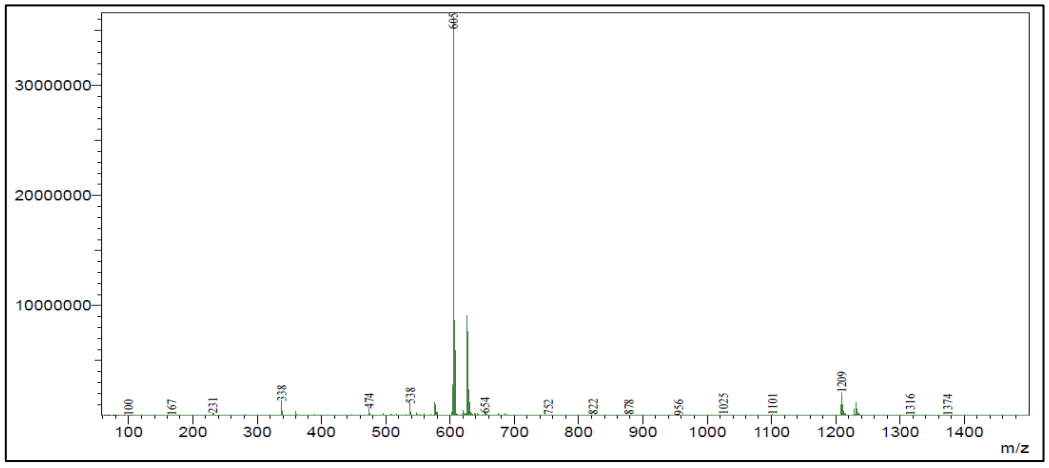
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.84-1.90 (m, 2H, CH_2), 2.13-2.18 (m, 2H, CH_2), 2.75 (bs, 4H, 2xNCH_2), 3.08 (bs, 4H, 2xNCH_2), 3.79 (s, 2H, CH_2), 4.06 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.22 (s, 1H, =CH), 6.76 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.86 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.94 (dd, 1H, *J*= 7.0 Hz, 2.0 Hz, aromatik), 7.13-7.15 (m, 2H, aromatik), 7.38 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.42-7.44 (m, 2H, aromatik), 7.51-7.52 (m, 3H, aromatik), 7.56 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 26.06 (CH_2), 27.13 (CH_2), 49.89 (CH_2), 51.06 (2xNCH_2), 52.98 (2xNCH_2), 53.15 (NCH_2), 67.53 (OCH_2), 101.64 ($C_{aro}H$), 112.00

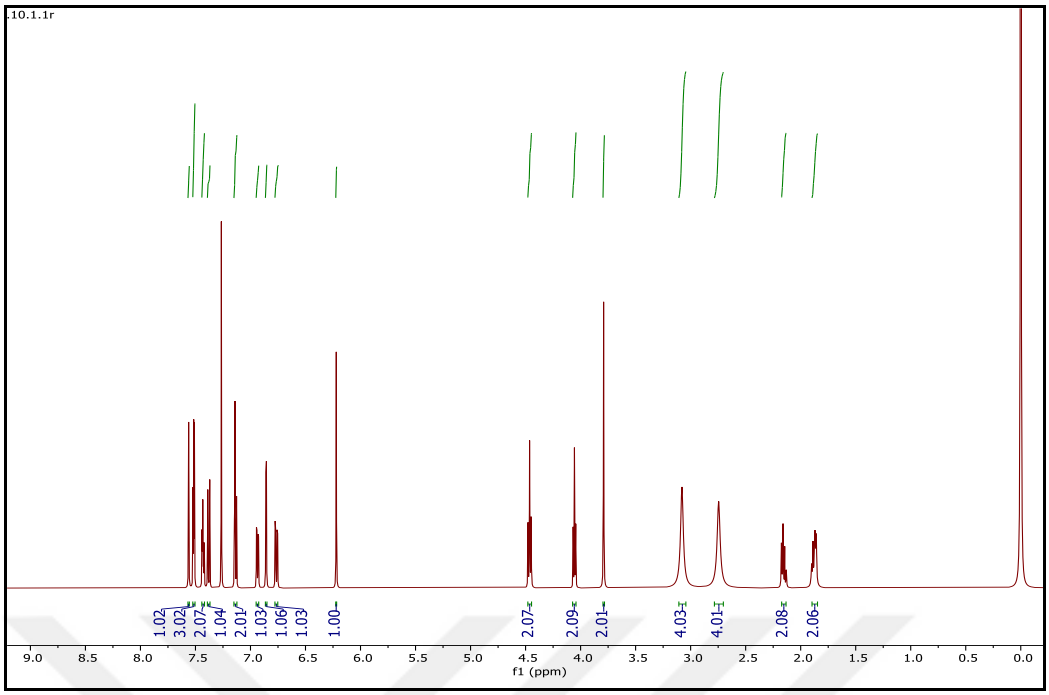
($C_{aro}H$), 112.47 ($C_{aro}H$), 112.68 (C_{aro}), 118.60 (=CH), 122.66 ($C_{aro}H$), 124.64 ($C_{aro}H$), 127.46 ($C_{aro}H$), 127.50 (C_{aro}), 128.09 ($C_{aro}H$), 128.39 ($C_{aro}H$), 128.86 ($C_{aro}H$), 129.64 ($C_{aro}H$), 134.05 (C_{aro}), 135.52 (C_{aro}), 144.17 (C_{aro}), 151.12 (C_{aro}), 155.79 (C_{aro}), 155.97 (C_q), 161.20 (C_{aro}), 161.86 (C=O) ppm.



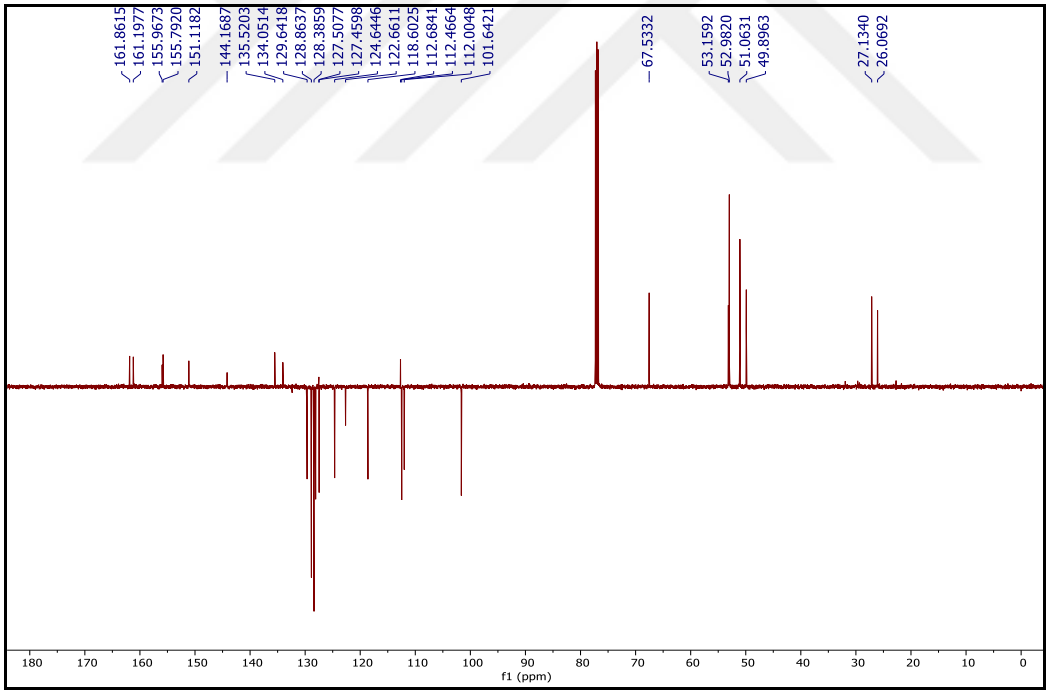
Şekil 3.210 Bileşik 61'in FTIR spektrumu



Şekil 3.211 Bileşik 61'in LC-MS (ESI) spektrumu

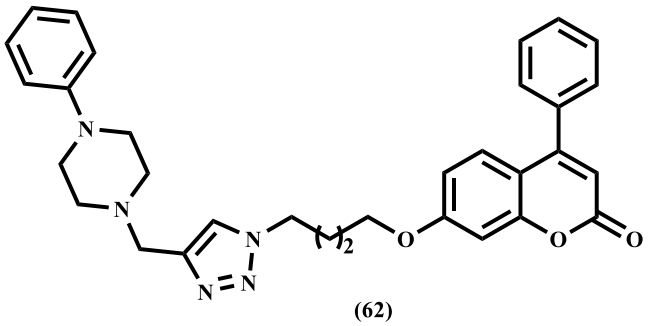


Şekil 3.212 Bileşik 61'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.213 Bileşik 61'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.23 4-Fenil-7-(4-(4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 62 $C_{32}H_{33}N_5O_3$)



(62)

Bileşik **62**, Bileşik **27** ve Bileşik **37** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %75, R_f: 0,55 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.23.1 Bileşik 62'nin Spektral Verileri

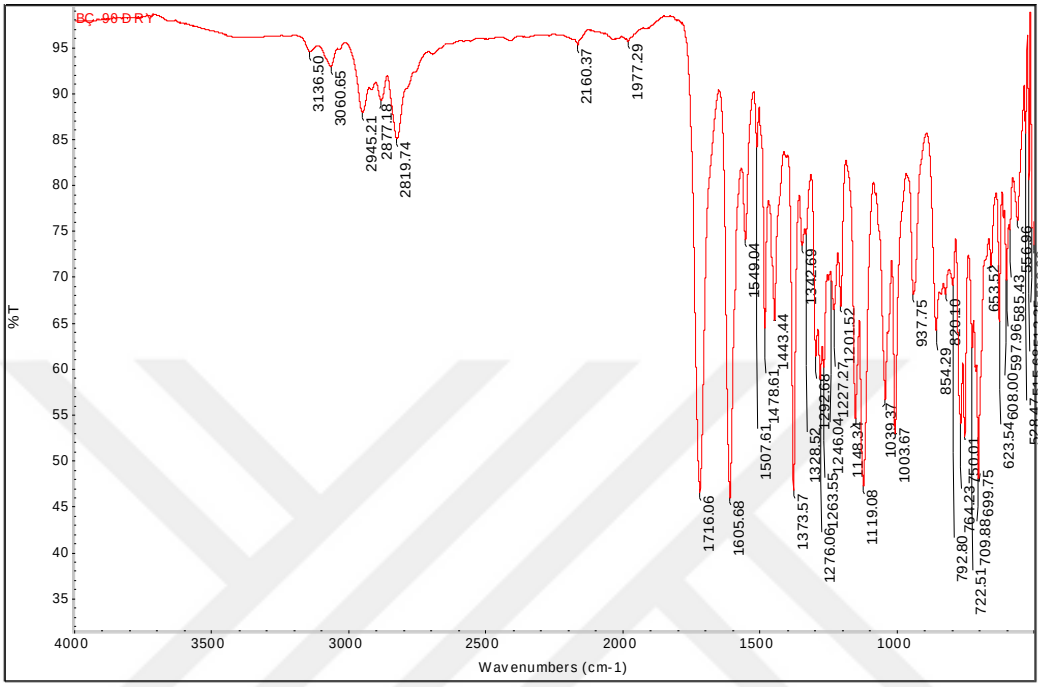
FTIR (ATR): ν = 3136 ve 3060 (aromatik, CH gerilimleri), 2945, 2877 ve 2819 (alifatik, CH gerilimleri), 1716 (C=O gerilimi), 1605 ve 1549 (aromatik C=C gerilimleri), 1478, 1443 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1119 (C-N salınımı), 1039 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{32}H_{33}N_5O_3$ için hesaplanan 536.2662, bulunan 537.

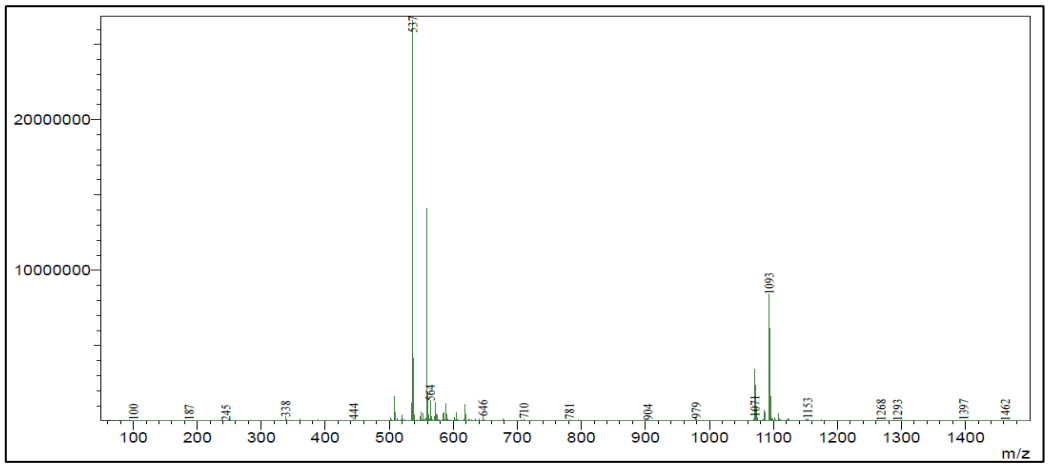
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.84-1.90 (m, 2H, CH_2), 2.13-2.19 (m, 2H, CH_2), 2.77 (s, 4H, 2xNCH_2), 3.10 (s, 4H, 2xNCH_2), 3.81 (s, 2H, CH_2), 4.05 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.1 Hz, NCH_2), 6.22 (s, 1H, =CH), 6.77 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.85 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.96 (td, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1.5 Hz, aromatik), 7.03 (dd, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1.0 Hz, aromatik), 7.19-7.22 (m, 1H, aromatik) 7.34 (dd, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1.5 Hz, aromatik), 7.38 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.42-7.44 (m, 2H, aromatik), 7.51-7.52 (m, 3H, aromatik), 7.58 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 26.05 (CH_2), 27.11 (CH_2), 49.88 (CH_2), 50.88 (2xNCH_2), 53.00 (2xNCH_2), 53.12 (NCH_2), 67.53 (OCH_2), 101.63 ($C_{aro}H$), 111.98 ($C_{aro}H$), 112.48 (=CH), 112.67 (C_{aro}), 120.37 ($C_{aro}H$), 122.75 ($C_{aro}H$), 123.75

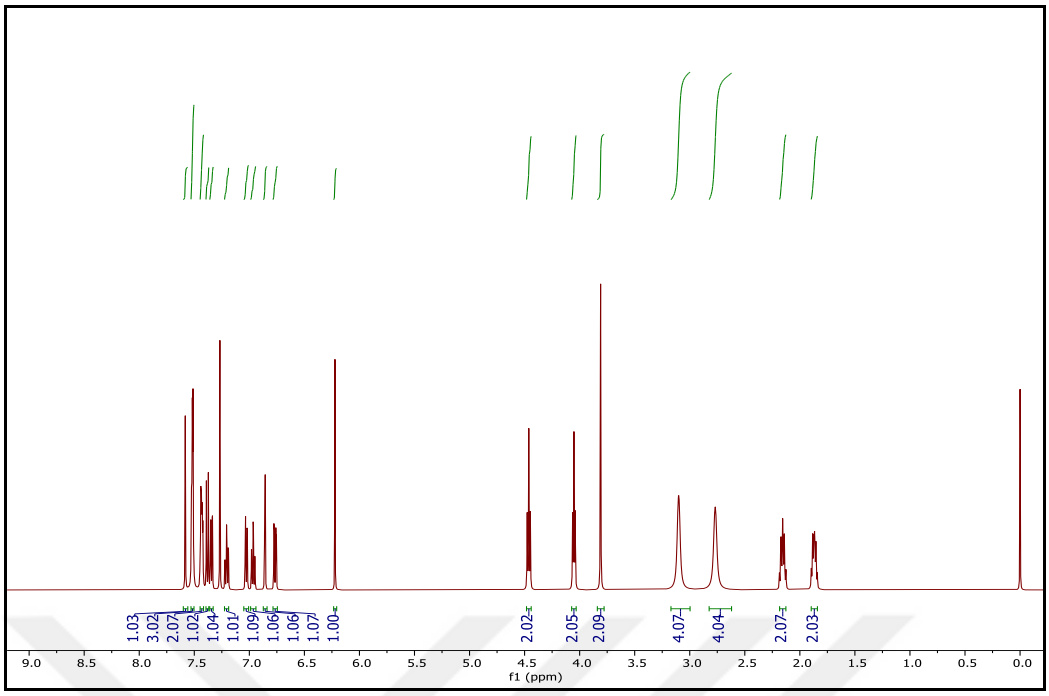
($C_{aro}H$), 127.59 ($C_{aro}H$), 128.08 ($C_{aro}H$), 128.37 ($2xC_{aro}H$), 128.75 (C_{aro}), 128.85 ($2xC_{aro}H$), 129.62 ($C_{aro}H$), 130.65 ($C_{aro}H$), 135.52 (C_{aro}), 144.05 (C_{aro}), 149.08 (C_{aro}), 155.79 (C_{aro}), 155.96 (C_q), 161.19 (C_{aro}), 161.86 (C=O) ppm.



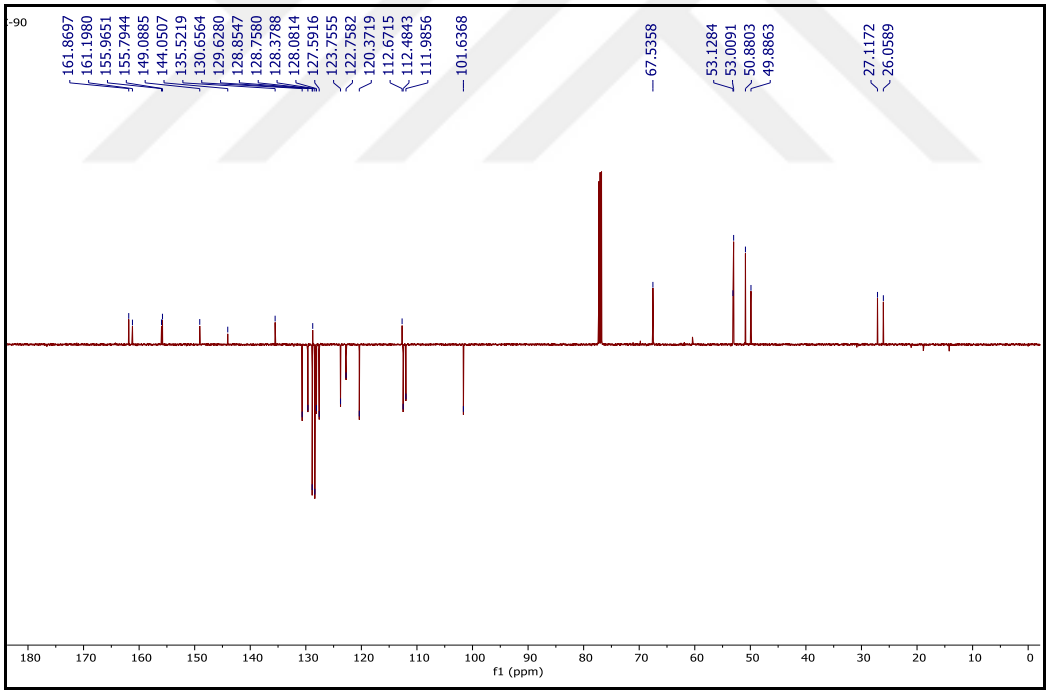
Şekil 3.214 Bileşik 62'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.215 Bileşik 62'nin LC-MS (ESI) spektrumu

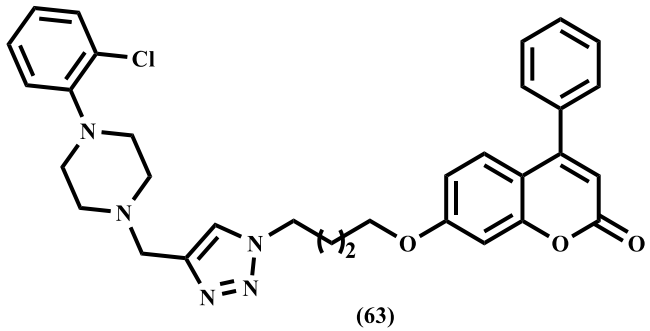


Şekil 3.216 Bileşik 62'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.217 Bileşik 62'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.24 7-(4-(4-((4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 63 $C_{32}H_{32}ClN_5O_3$)



(63)

Bileşik **63**, Bileşik **27** ve Bileşik **38** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve viskoz yağ, %73, R_f: 0,56 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.24.1 Bileşik 63'ün Spektral Verileri

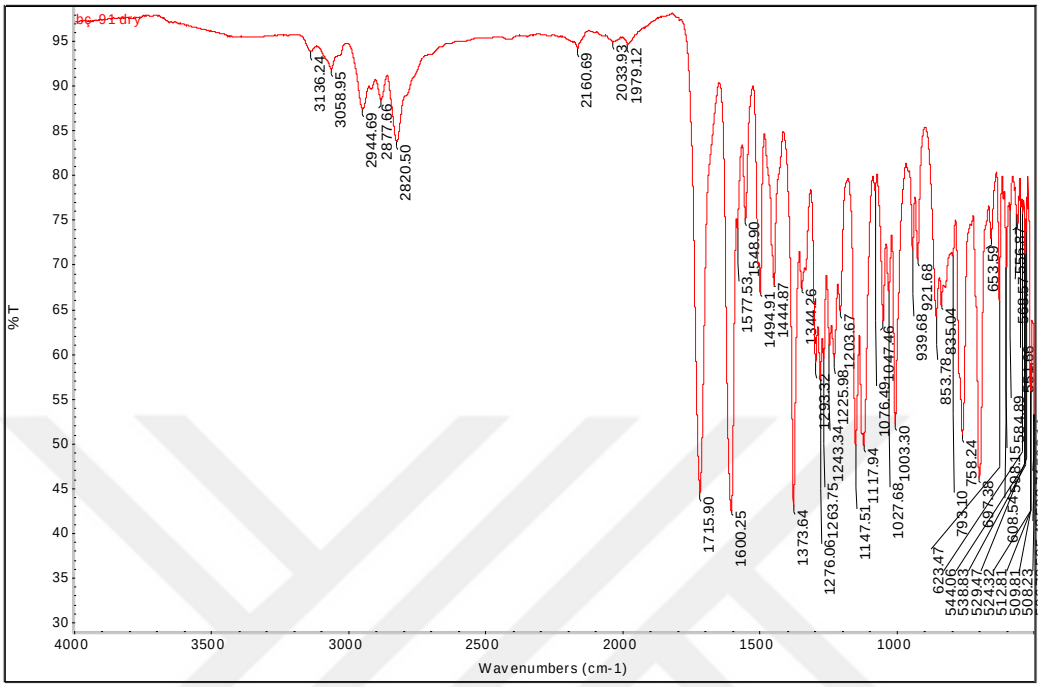
FTIR (ATR): ν = 3136 ve 3058 (aromatik, CH gerilimleri), 2944, 2877 ve 2820 (alifatik, CH gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1600, 1548 ve 1494 (aromatik C=C gerilimleri), 1444 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1147 (C-N salınımı), 1076 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{32}H_{32}ClN_5O_3$ için hesaplanan 570.2272, bulunan 571.

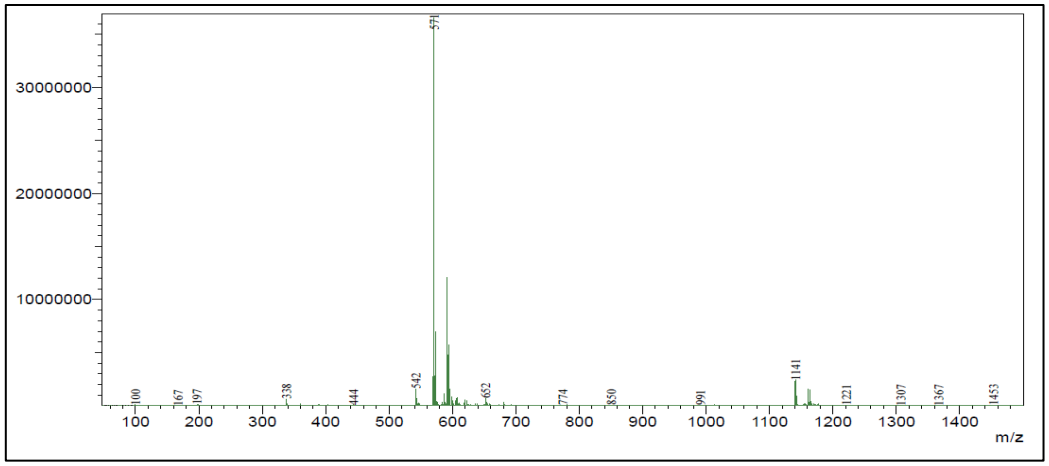
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.85-1.90 (m, 2H, CH_2), 2.13-2.19 (m, 2H, CH_2), 2.71 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.21 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.76 (s, 2H, CH_2), 4.06 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.22 (s, 1H, =CH), 6.77 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.84-6.86 (m, 2H, aromatik), 6.91 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.24-7.25 (m, 1H, aromatik), 7.38 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.42-7.44 (m, 2H, aromatik), 7.51-7.52 (m, 3H, aromatik), 7.57 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 26.07 (CH_2), 27.13 (CH_2), 49.00 (2xNCH_2), 49.89 (CH_2), 52.94 (2xNCH_2), 53.29 (NCH_2), 67.54 (OCH_2), 101.63 ($C_{aro}H$), 112.00 ($C_{aro}H$), 112.49 (=CH), 112.68 (C_{aro}), 116.10 ($C_{aro}H$), 119.80 ($C_{aro}H$), 122.63 ($C_{aro}H$), 128.09 ($C_{aro}H$), 128.38 (2x$C_{aro}H$), 128.86 ($C_{aro}H$), 129.12 ($C_{aro}H$), 129.63

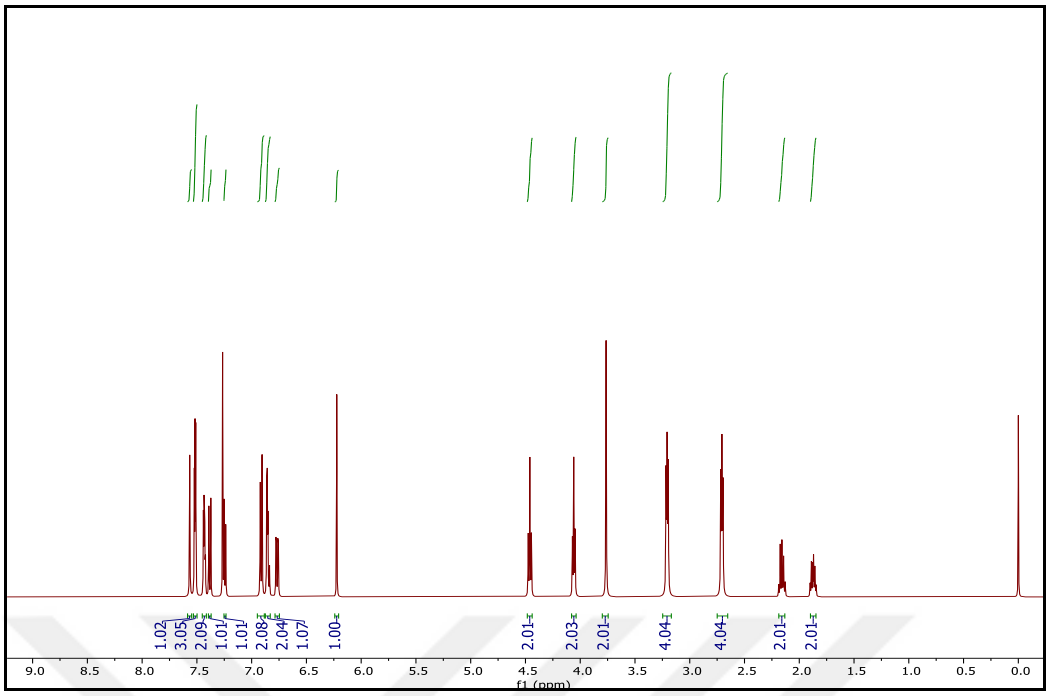
($C_{aro}H$), 135.52 (C_{aro}), 144.31 (C_{aro}), 151.20 (C_{aro}), 155.79 (C_{aro}), 155.99 (C_q), 161.19 (C_{aro}), 161.86 (C=O) ppm.



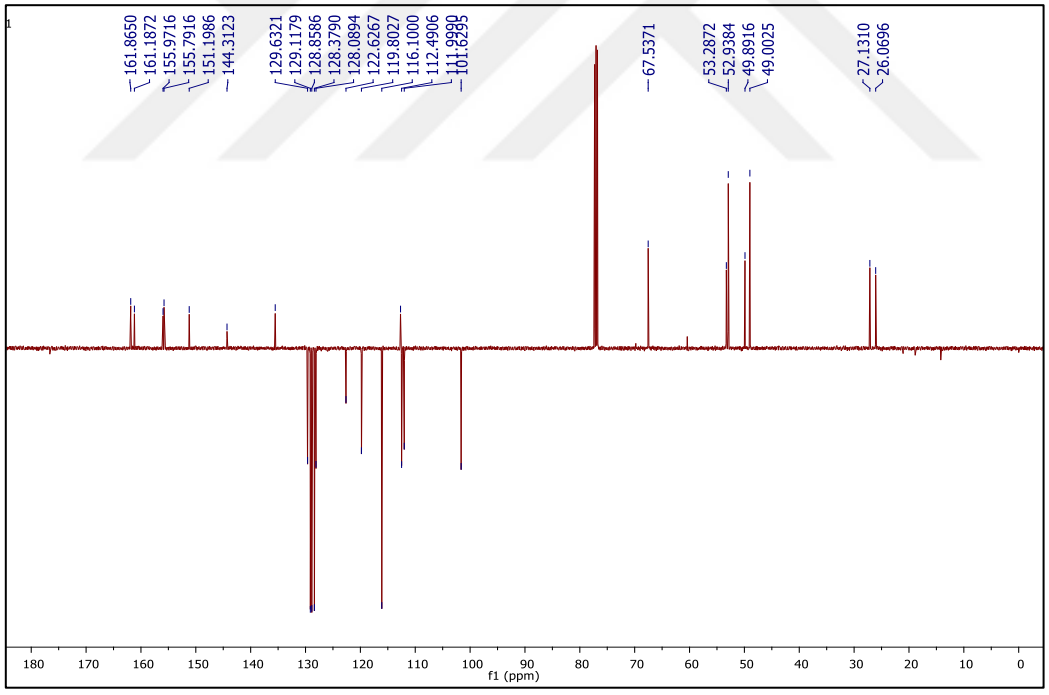
Şekil 3.218 Bileşik 63'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.219 Bileşik 63'ün LC-MS (ESI) spektrumu

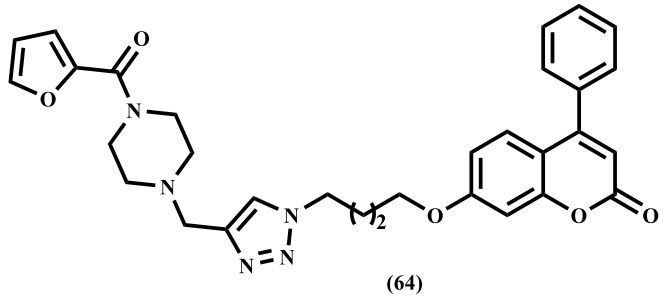


Şekil 3.220 Bileşik 63'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.221 Bileşik 63'ün ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.25 7-(4-(4-((4-(Furan-2-karbonil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)bütoksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 64 $C_{31}H_{31}N_5O_5$)



(64)

Bileşik **64**, Bileşik **27** ve Bileşik **39** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve viskoz yağ, %62, R_f: 0,46 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.25.1 Bileşik 64'ün Spektral Verileri

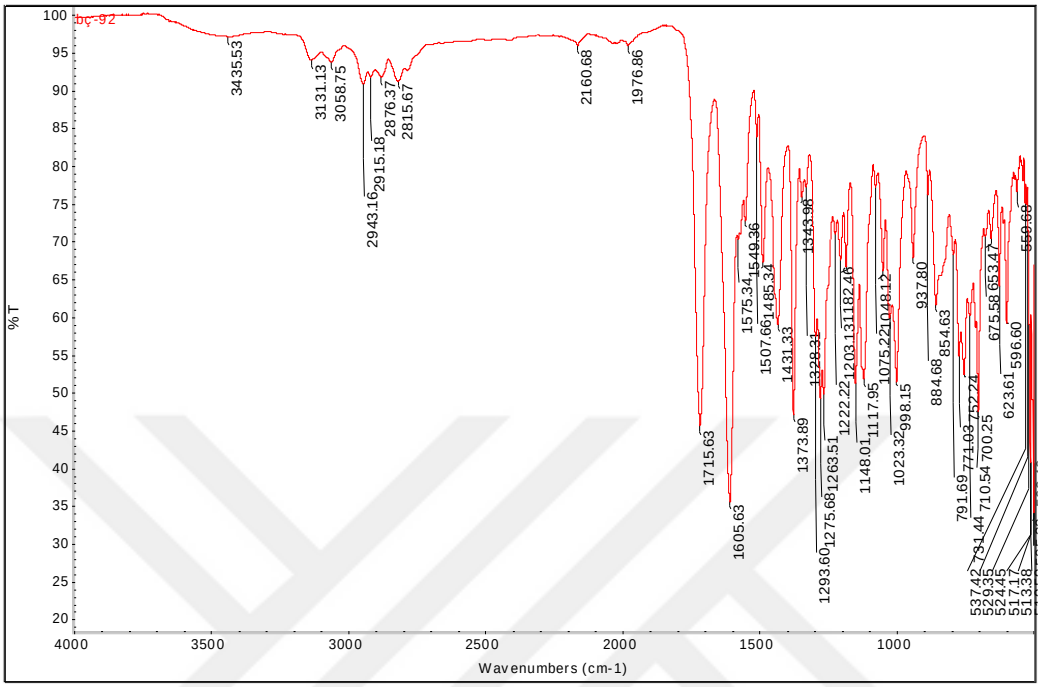
FTIR (ATR): ν = 3131 ve 3058 (aromatik, CH gerilimleri), 2943, 2915, 2876 ve 2815 (alifatik, CH gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1605 ve 1485 (aromatik C=C gerilimleri), 1431 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1148 (C-N salınımı), 1048 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{31}H_{31}N_5O_5$ için hesaplanan 553.2403, bulunan 554.

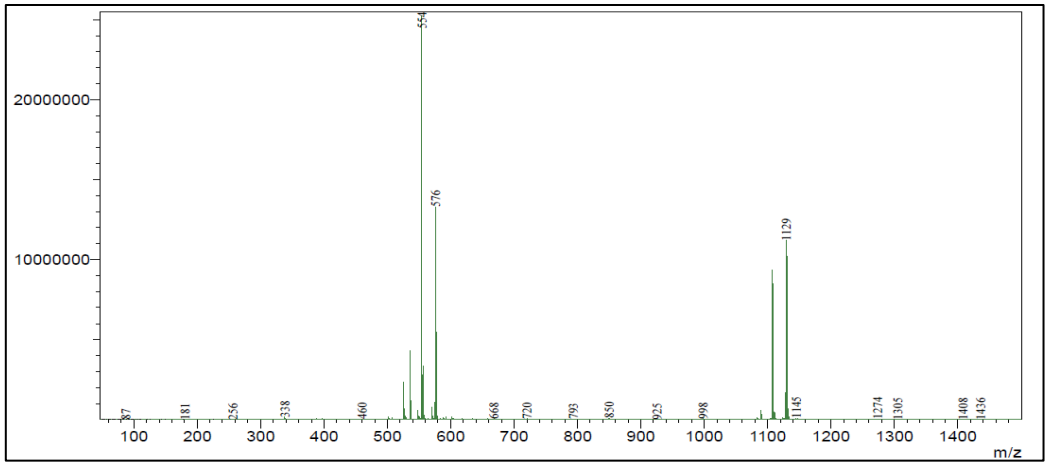
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.84-1.90 (m, 2H, CH_2), 2.13-2.19 (m, 2H, CH_2), 2.61 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.75 (s, 2H, CH_2), 3.83 (s, 4H, 2xNCH_2), 4.06 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.46 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.23 (s, 1H, =CH), 6.47 (dd, 1H, *J*= 3.5 Hz, 2.0 Hz, aromatik), 6.77 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.86 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.99 (d, 1H, *J*= 3.5 Hz, aromatik), 7.39 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.43-7.47 (m, 3H, aromatik), 7.51-7.53 (m, 3H, aromatik), 7.54 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 26.06 (CH_2), 27.14 (CH_2), 49.92 (CH_2 ve NCH_2), 52.96 (4xNCH_2), 67.53 (OCH_2), 101.62 ($C_{aro}H$), 111.29 ($C_{aro}H$), 112.00 ($C_{aro}H$), 112.47 (=CH), 112.69 (C_{aro}), 116.49 ($C_{aro}H$), 122.68 ($C_{aro}H$), 128.09 ($C_{aro}H$), 128.37 ($C_{aro}H$), 128.86 ($C_{aro}H$), 129.64 ($C_{aro}H$), 135.51 (C_{aro}), 143.69 ($C_{aro}H$),

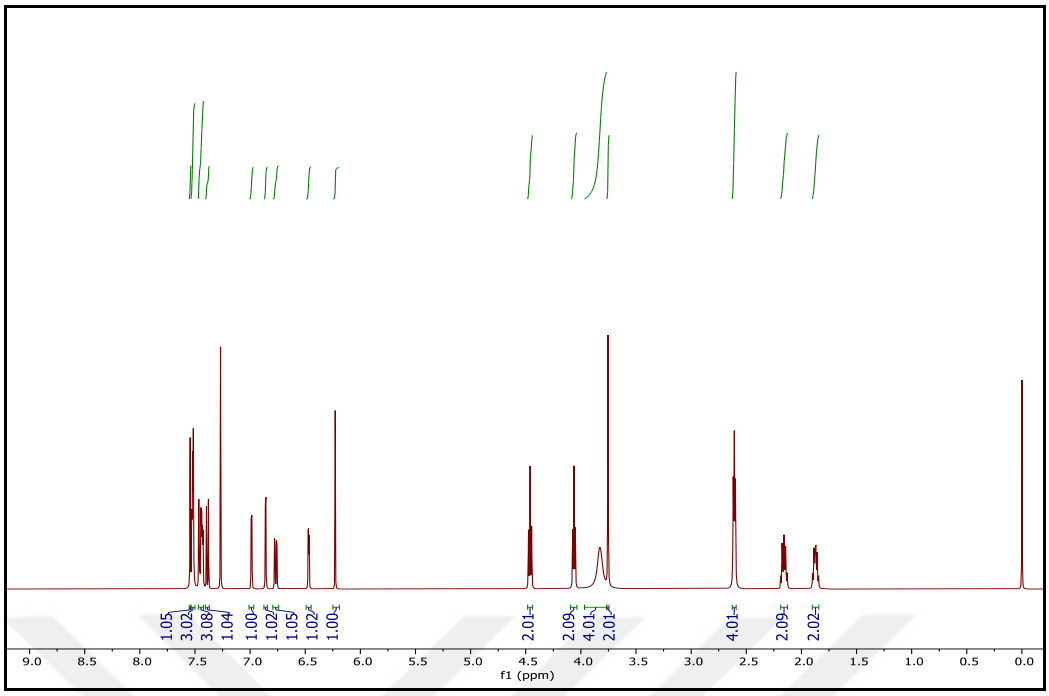
143.74 (C_{aro}), 147.84 (C_{aro}), 155.79 (C_q), 155.96 (C_{aro}), 159.08 (C_{aro}), 161.19 (C_{aro}), 161.84 (C=O) ppm.



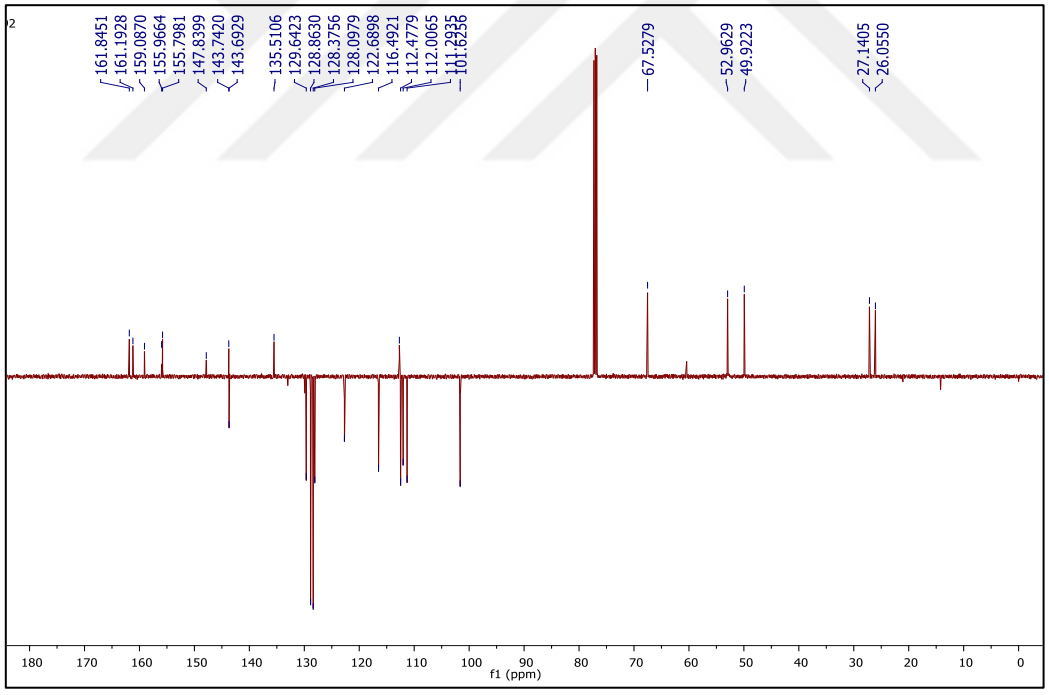
Şekil 3.222 Bileşik 64'ün FTIR spektrumu



Şekil 3.223 Bileşik 64'ün LC-MS (ESI) spektrumu

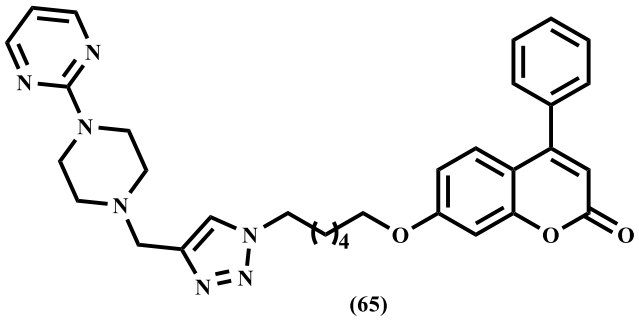


Şekil 3.224 Bileşik 64'ün ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.225 Bileşik 64'ün ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.26 4-Fenil-7-((6-(4-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 65 $C_{32}H_{35}N_7O_3$)



(65)

Bileşik **65**, Bileşik **28** ve Bileşik **35** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı-kahve viskoz yağ, %75, R_f: 0,44 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.26.1 Bileşik 65'in Spektral Verileri

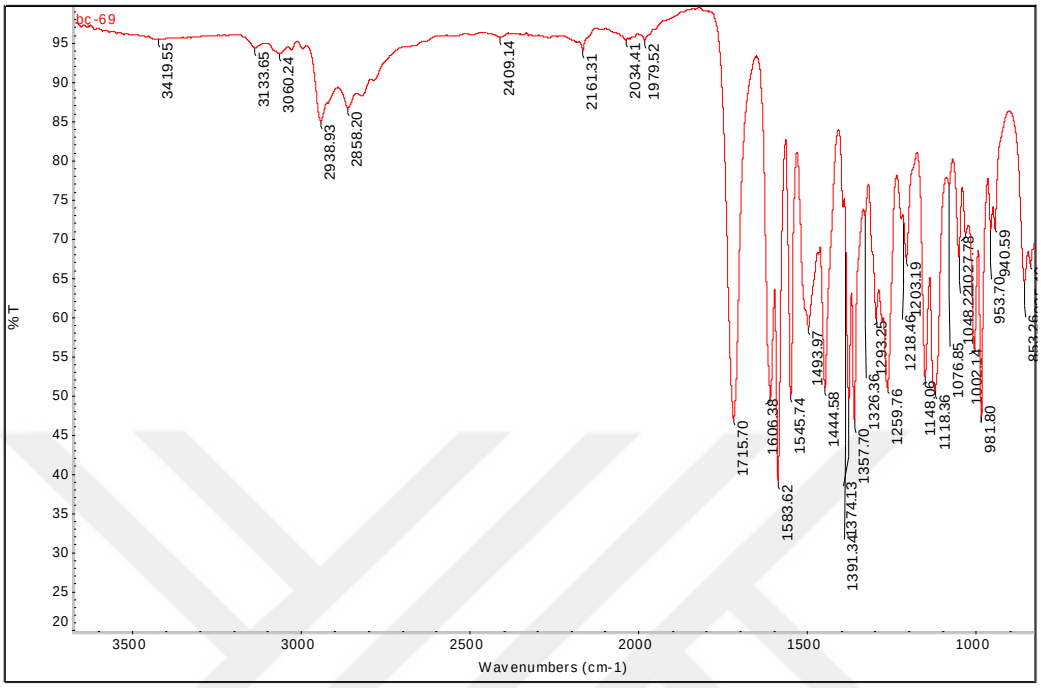
FTIR (ATR): ν = 3060 (aromatik, CH gerilimleri), 2938 ve 2858 (alifatik, CH gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1606 ve 1583 (aromatik C=C gerilimleri), 1545, 1493 ve 1357 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1259 (C-N salınımı), 1118 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{32}H_{35}N_7O_3$ için hesaplanan= 566.2880, bulunan= 566.2879.

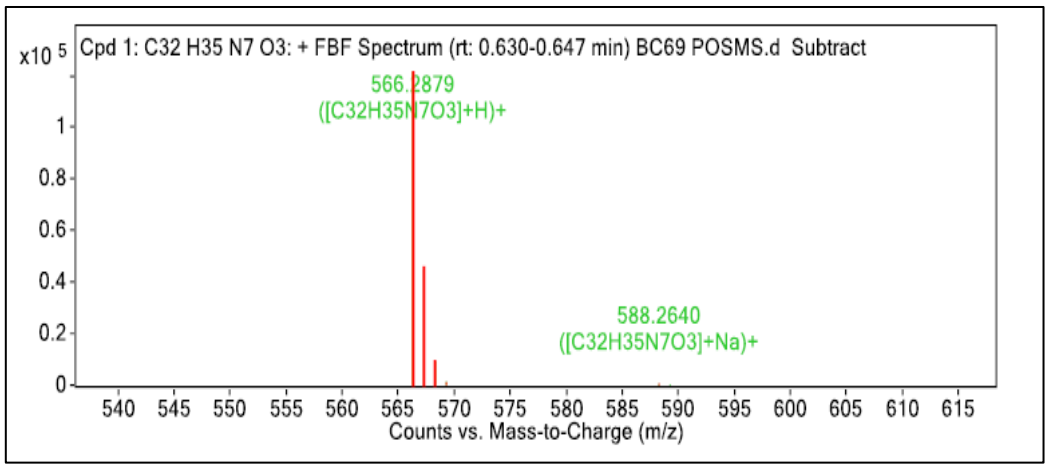
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.39-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.57 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.94-199 (m, 2H, CH_2), 2.58 (t, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.72 (s, 2H, CH_2), 3.81-3.83 (m, 4H, 2xNCH_2), 4.01 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.37 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, NCH_2), 6.21 (s, 1H, =CH), 6.47 (t, 1H, *J*= 5.0 Hz, aromatik), 6.77 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.86 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 7.37 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.42-7.44 (m, 2H, aromatik), 7.50-7.52 (m, 4H, aromatik), 8.28 (d, 2H, *J*= 5.0 Hz, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 25.50 (CH_2), 26.28 (CH_2), 28.77 (CH_2), 30.22 (CH_2), 43.54 (2xNCH_2), 50.19 (CH_2), 52.84 (2xNCH_2), 53.49 (NCH_2), 68.27 (OCH_2), 101.57 ($C_{aro}H$), 109.90 ($C_{aro}H$), 111.80 ($C_{aro}H$), 112.46 (C_{aro}), 112.66

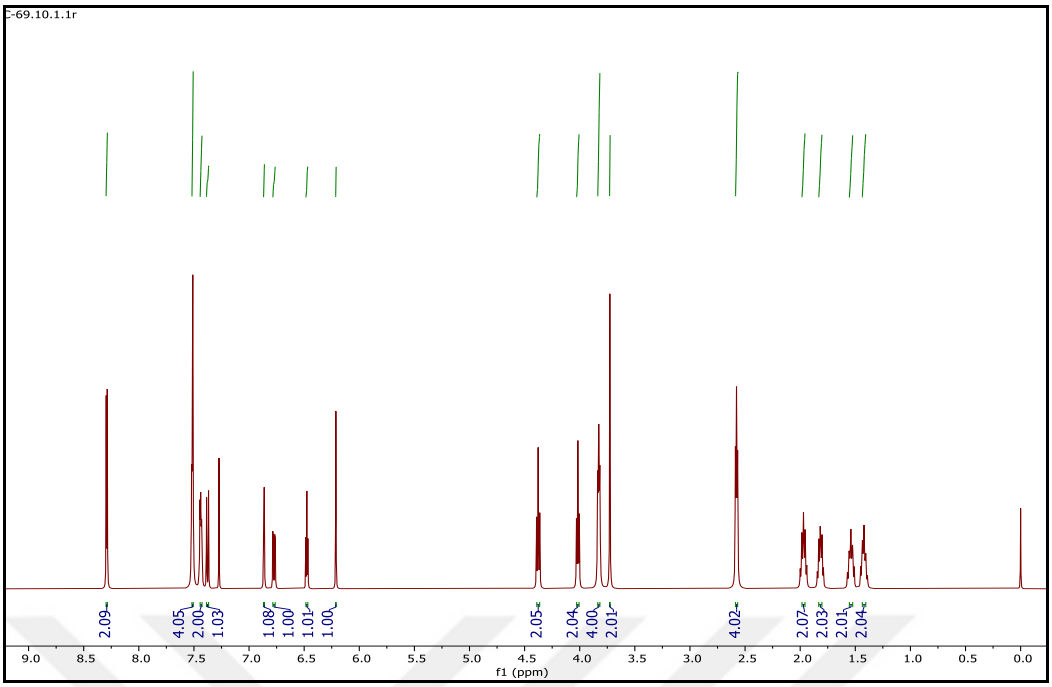
(=CH), 122.47 ($C_{aro}H$), 128.00 ($C_{aro}H$), 128.39 ($C_{aro}H$), 129.60 ($C_{aro}H$), 135.59 (C_{aro}), 144.32 (C_{aro}), 155.86 (C_q), 156.00 (C_{aro}), 157.70 (2x$C_{aro}H$), 161.29 (C_{aro}), 161.63 (C_{aro}), 162.20 (C=O) ppm.



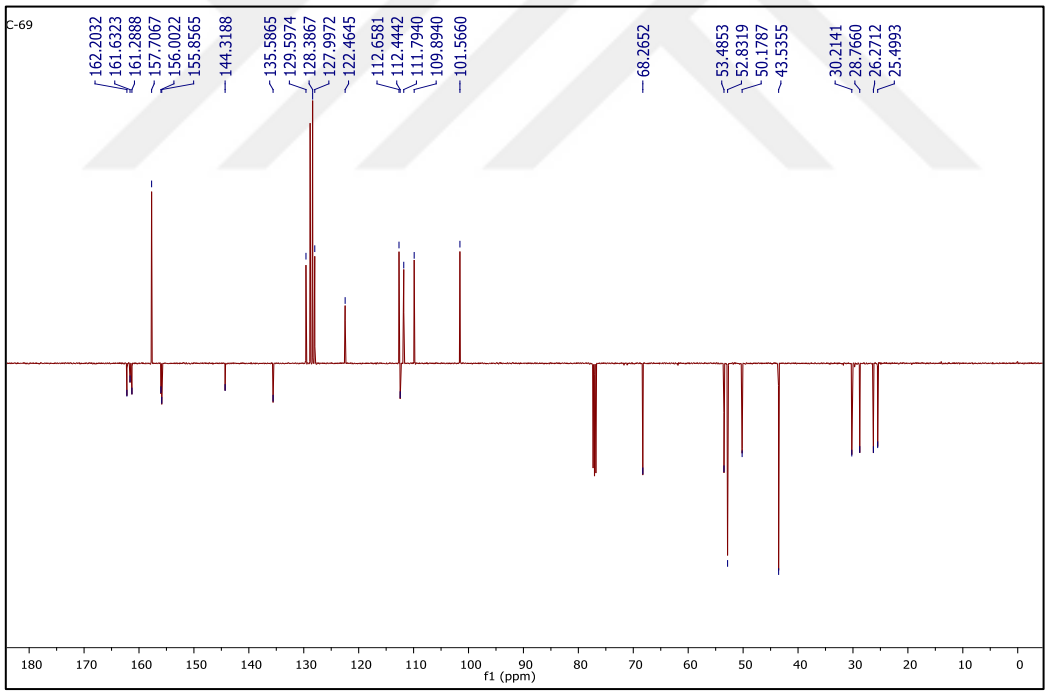
Şekil 3.226 Bileşik 65'in FTIR spektrumu



Şekil 3.227 Bileşik 65'in LC-MS (Q-TOF) spektrumu

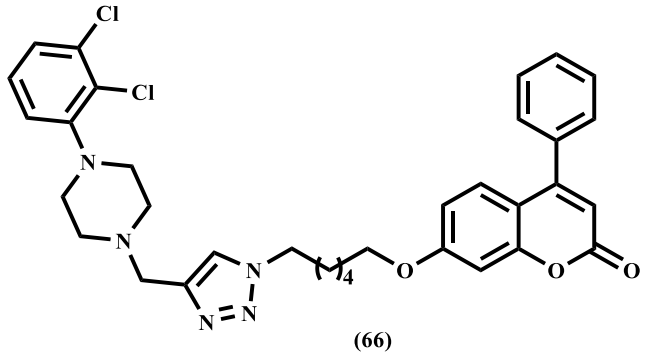


Şekil 3.228 Bileşik 65'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.229 Bileşik 65'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.27 7-((6-(4-((4-(2,3-Diklorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 66, $C_{34}H_{35}Cl_2N_5O_3$)



(66)

Bileşik **66**, Bileşik **28** ve Bileşik **36** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %76, R_f: 0,32 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.27.1 Bileşik 66'nın Spektral Verileri

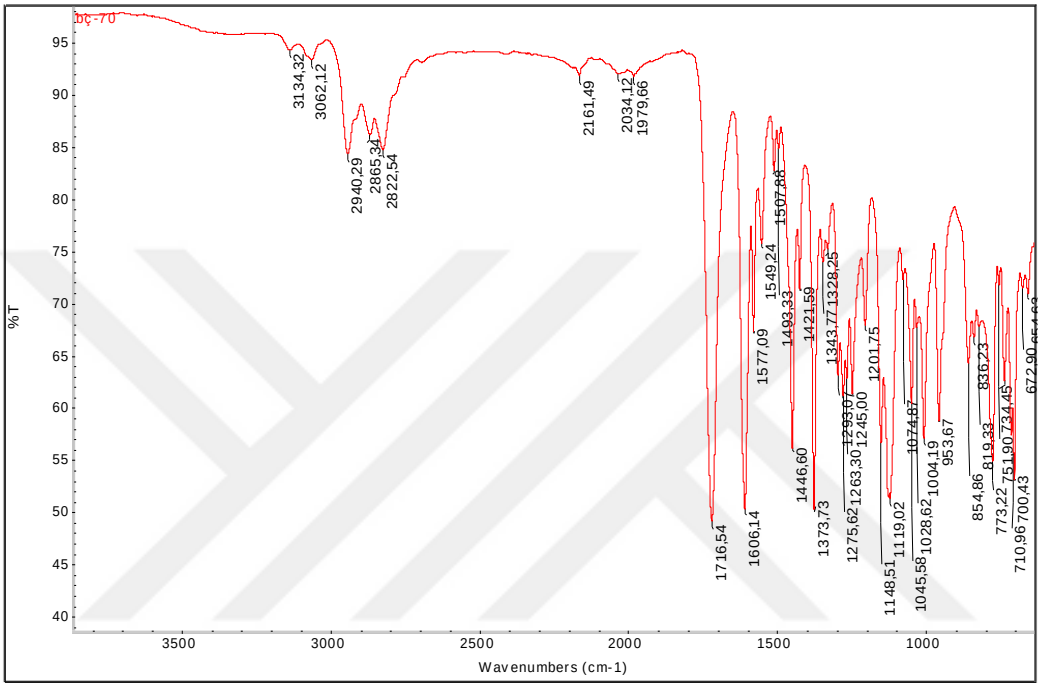
FTIR (ATR): ν = 3082 ve 3062 (aromatik, CH gerilimleri), 2940, 2886 ve 2822 (alifatik, CH gerilimleri), 1716 (C=O gerilimi), 1606 ve 1577 (aromatik C=C gerilimleri), 1446 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1119 (C-N salınımı), 1045 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{34}H_{35}Cl_2N_5O_3$ için hesaplanan 632.5940, bulunan 633.

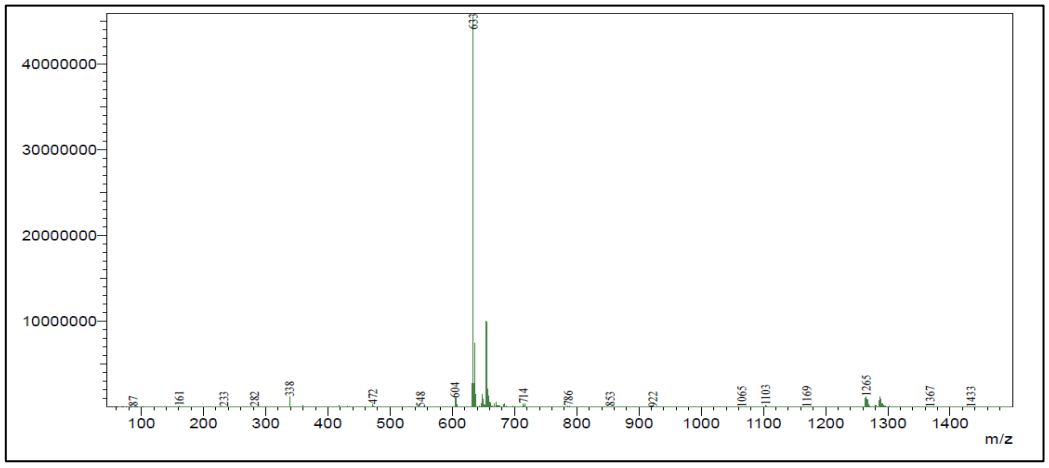
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.34-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.60 (m, 2H, CH_2), 1.79-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.94-1.99 (m, 2H, CH_2), 2.74 (s, 4H, 2xNCH_2), 3.07 (s, 4H, 2xNCH_2), 3.79 (bs, 2H, CH_2), 4.01 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.38 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.21 (s, 1H, =CH), 6.77 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.86 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.93 (dd, 1H, *J*= 7.0 Hz, 2.0 Hz, aromatik), 7.11-7.16 (m, 2H, aromatik), 7.37 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.42-7.45 (m, 2H, aromatik), 7.51-7.53 (m, 4H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 25.49 (CH_2), 26.26 (CH_2), 28.76 (CH_2), 30.20 (CH_2), 50.19 (CH_2), 50.97 (2xNCH_2), 52.88 (2xNCH_2), 53.06 (NCH_2), 68.26

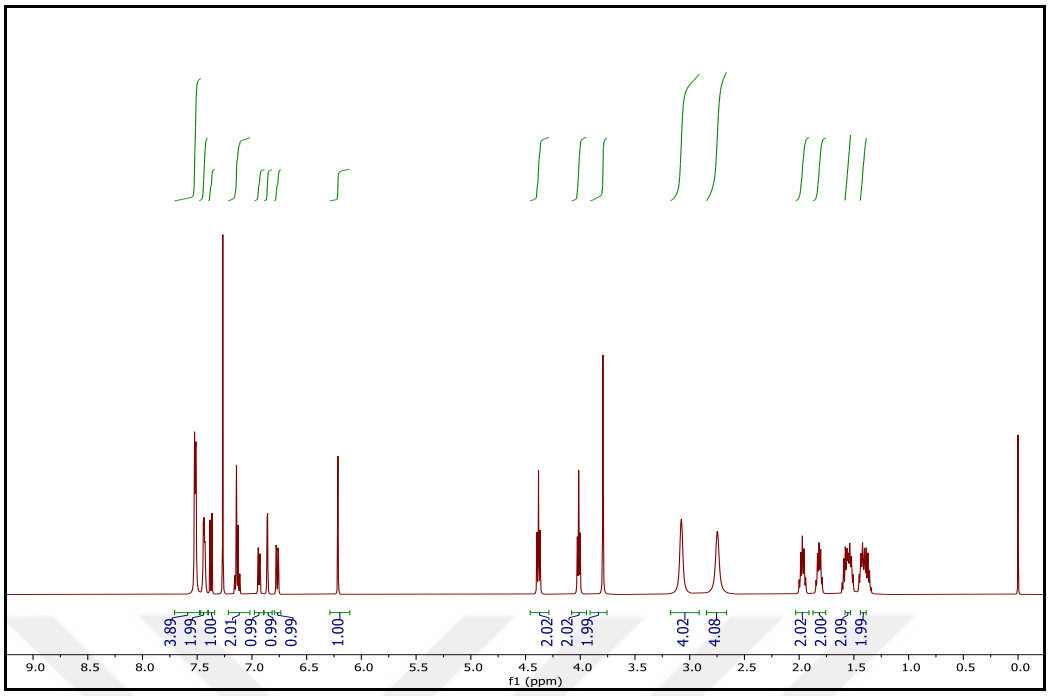
(OCH_2), 101.55 ($C_{aro}H$), 111.80 ($C_{aro}H$), 112.45 (C_{aro}), 112.65 (=CH), 118.60 ($C_{aro}H$), 122.66 ($C_{aro}H$), 124.64 ($C_{aro}H$), 127.45 ($C_{aro}H$), 127.49 (C_{aro}), 127.99 ($C_{aro}H$), 128.38 ($C_{aro}H$), 128.83 ($C_{aro}H$), 129.59 ($C_{aro}H$), 134.04 (C_{aro}), 135.58 (C_{aro}), 143.80 (C_{aro}), 151.08 (C_{aro}), 155.85 (C_{aro}), 155.99 (C_q), 161.25 (C_{aro}), 162.19 (C=O) ppm.



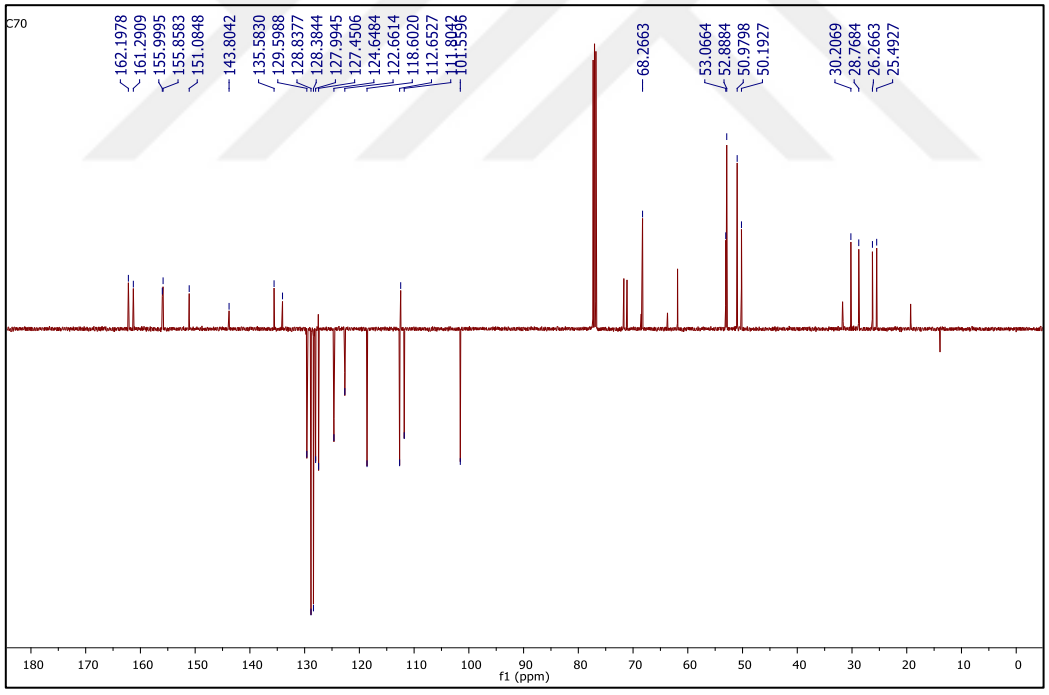
Şekil 3.230 Bileşik 66'nın FTIR spektrumu



Şekil 3.231 Bileşik 66'nın LC-MS (ESI) spektrumu

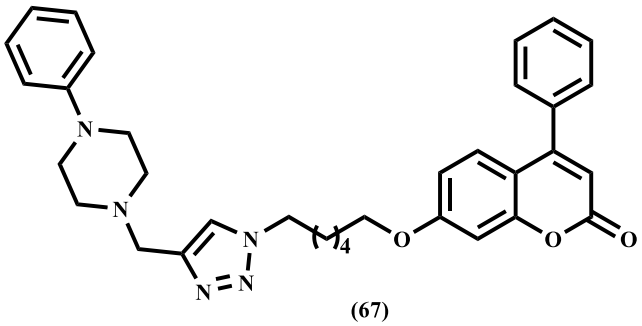


Şekil 3.232 Bileşik 66'nın ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.233 Bileşik 66'nın ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.28 4-Fenil-7-((6-(4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)hekzil)oksi)-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 67, $C_{34}H_{37}N_5O_3$)



(67)

Bileşik **67**, Bileşik **28** ve Bileşik **37** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %73, R_f: 0,56 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.28.1 Bileşik 67'nin Spektral Verileri

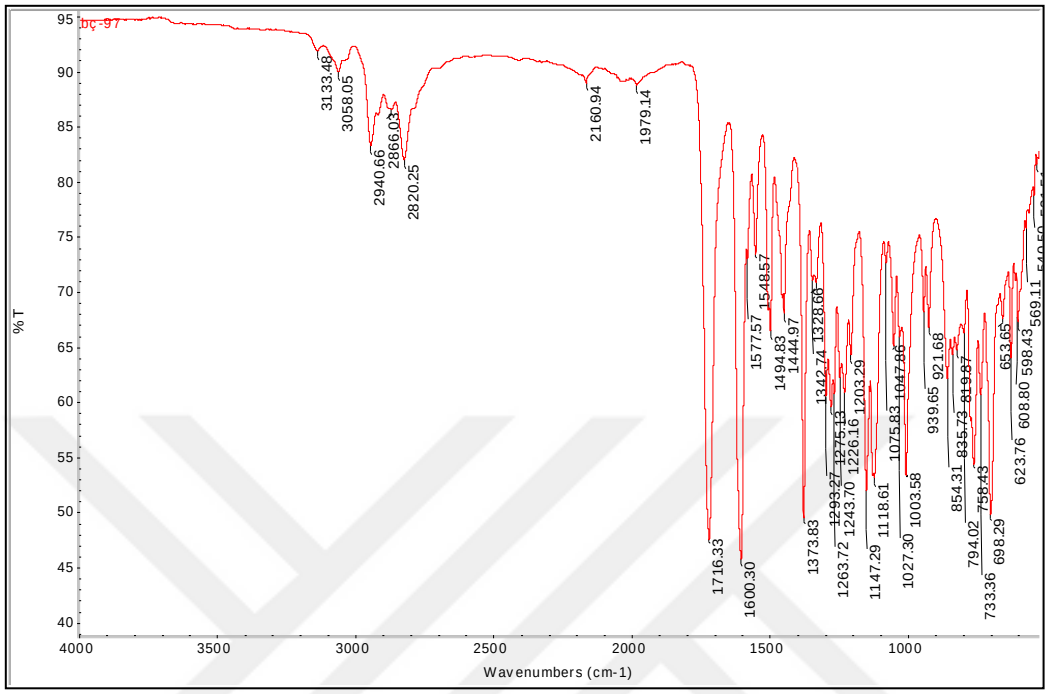
FTIR (ATR): ν = 3133 ve 3058 (aromatik, CH gerilimleri), 2940, 2866 ve 2820 (alifatik, CH gerilimleri), 1716 (C=O gerilimi), 1600 ve 1577 (aromatik C=C gerilimleri), 1494, 1444 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1147 (C-N salınımı), 1003 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{34}H_{37}N_5O_3$ için hesaplanan 564.7100, bulunan 565.

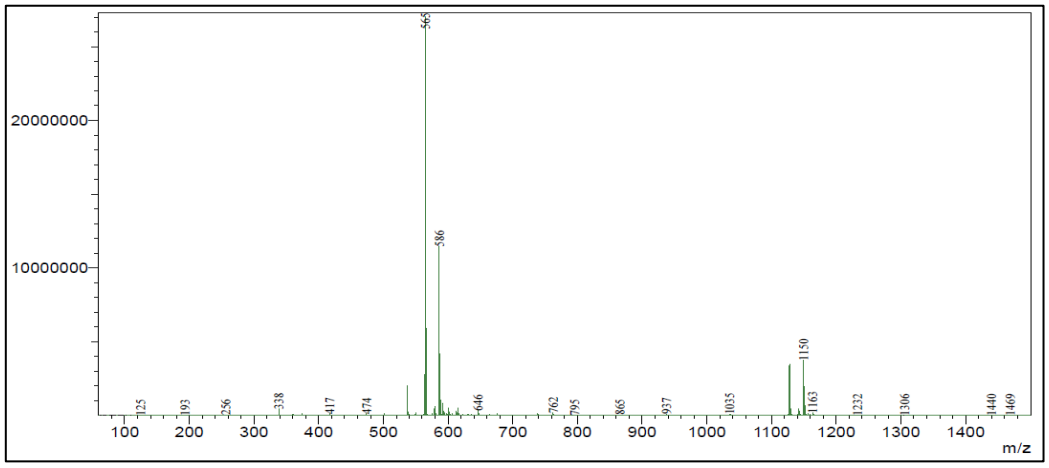
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.39-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.51-1.56 (m, 2H, CH_2), 1.79-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.93-1.99 (m, 2H, CH_2), 2.69 (bt, 4H, *J*= 5.5 Hz, 2xNCH_2), 3.20 (bt, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.74 (s, 2H, CH_2), 4.01 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.37 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.21 (s, 1H, =CH), 6.77 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.83-6.86 (m, 2H, aromatik), 6.91 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.23-7.26 (m, 2H, aromatik), 7.37 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.42-7.44 (m, 2H, aromatik) 7.51-7.52 (m, 4H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 25.50 (CH_2), 26.27 (CH_2), 28.77 (CH_2), 30.23 (CH_2), 49.05 (2xNCH_2), 50.17 (NCH_2), 52.98 (2xNCH_2), 53.37 (NCH_2), 68.27 (OCH_2), 101.56 ($C_{aro}H$), 111.82 ($C_{aro}H$), 112.46 (C_{aro}), 112.60 (=CH), 116.08 ($C_{aro}H$), 119.75 ($C_{aro}H$), 122.45 ($C_{aro}H$), 128.00 ($C_{aro}H$), 128.39 ($C_{aro}H$), 128.85

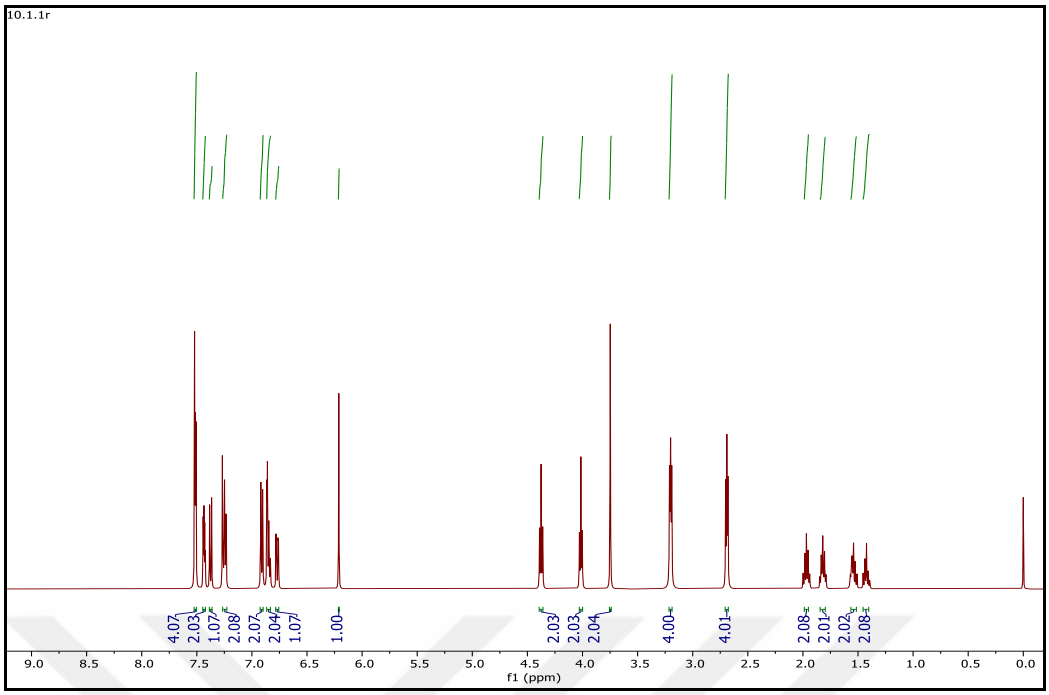
($C_{aro}H$), 129.11 ($C_{aro}H$), 129.60 ($C_{aro}H$), 135.59 (C_{aro}), 144.32 (C_{aro}), 151.24 (C_{aro}), 155.86 (C_q), 156.02 (C_{aro}), 161.29 (C_{aro}), 162.20 (C=O) ppm.



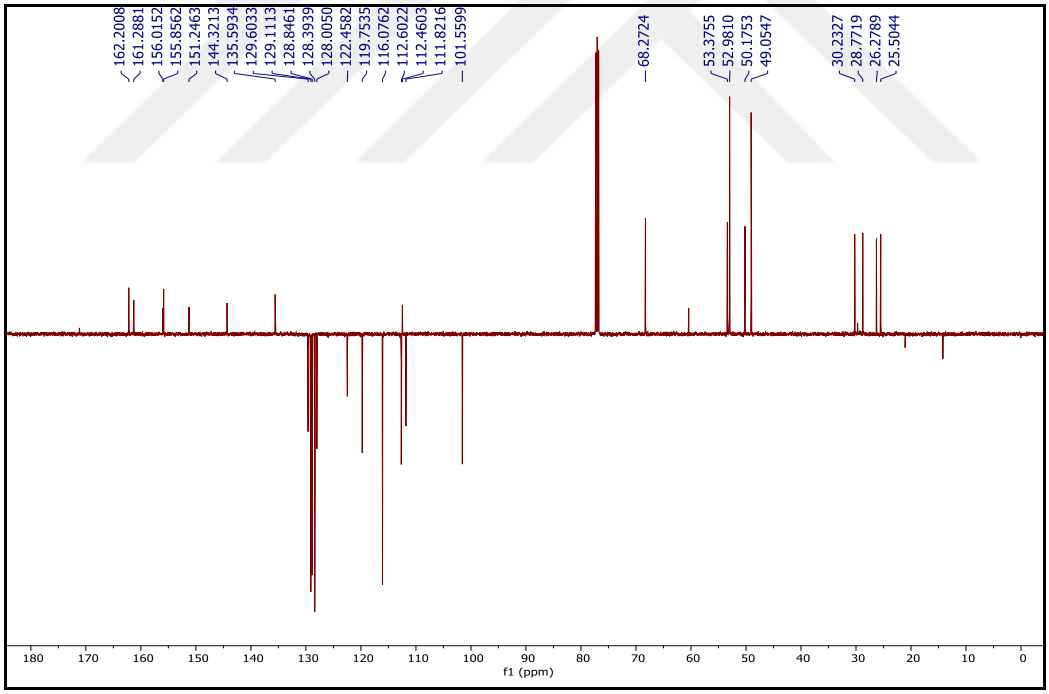
Şekil 3.234 Bileşik 67'nin FTIR spektrumu



Şekil 3.235 Bileşik 67'nin LC-MS (ESI) spektrumu

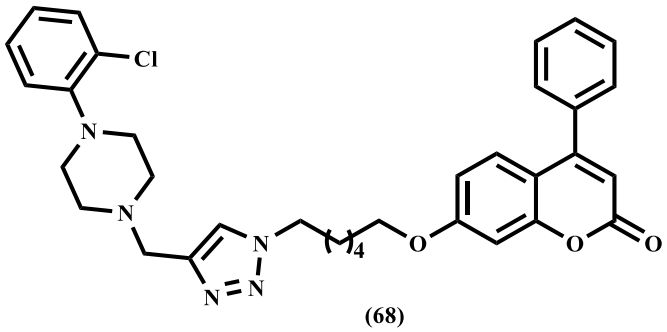


Şekil 3.236 Bileşik 67'nin ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.237 Bileşik 67'nin ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.29 7-((6-(4-((4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 68, $C_{34}H_{36}ClN_5O_3$)



(68)

Bileşik **68**, Bileşik **28** ve Bileşik **38** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %81, R_f: 0,62 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.29.1 Bileşik 68'in Spektral Verileri

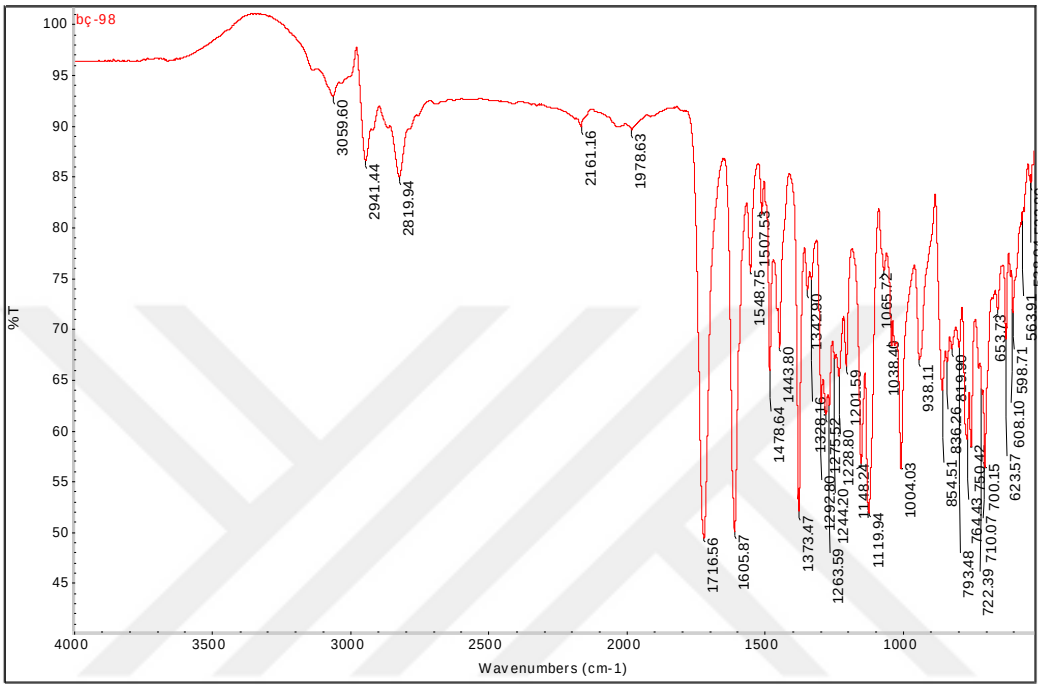
FTIR (ATR): ν = 3059 (aromatik, CH gerilimi), 2941 ve 2819 (alifatik, CH gerilimleri), 1716 (C=O gerilimi), 1605 ve 1548 (aromatik C=C gerilimleri), 1478, 1440 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1148 (C-N salınımı), 1004 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{34}H_{36}ClN_5O_3$ için hesaplanan 598.2585, bulunan 599.

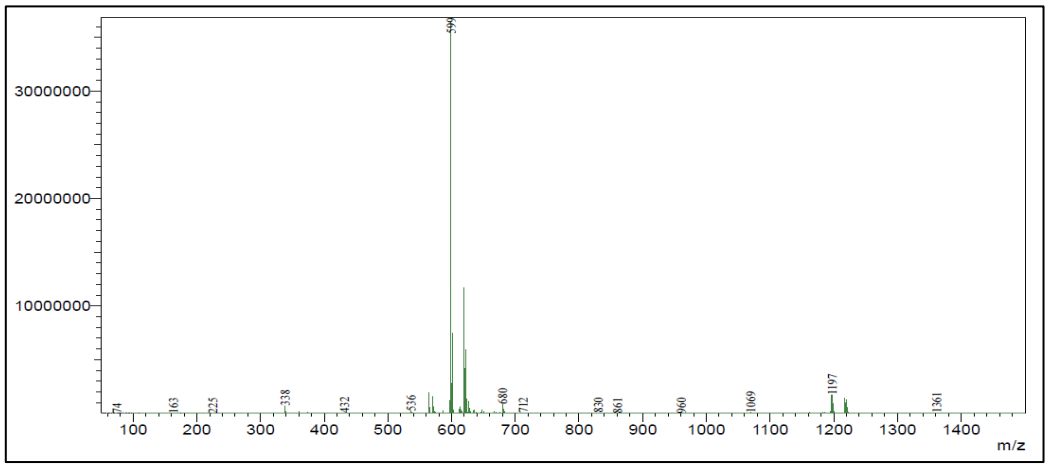
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.38-1.44 (m, 2H, CH_2), 1.50-1.56 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.84 (m, 2H, CH_2), 1.93-1.99 (m, 2H, CH_2), 2.78 (bs, 4H, 2xNCH_2), 3.11 (bs, 4H, 2xNCH_2), 3.82 (s, 2H, CH_2), 4.01 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.38 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.21 (s, 1H, =CH), 6.77 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.86 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, aromatik), 6.96 (td, 1H, *J*= 7.5 Hz, 1.0 Hz, aromatik), 7.02 (dd, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1.0 Hz, aromatik), 7.20 (td, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1.0 Hz, aromatik), 7.34 (dd, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1.0 Hz, aromatik), 7.37 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.43-7.44 (m, 2H, aromatik), 7.51-7.52 (m, 3H, aromatik), 7.55 (s, 1H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 25.49 (CH_2), 26.27 (CH_2), 28.76 (CH_2), 30.20 (CH_2), 50.18 (NCH_2), 50.86 (2xNCH_2), 52.96 (2xNCH_2), 53.11 (NCH_2), 68.27 (OCH_2), 101.56 ($C_{aro}H$), 111.81 ($C_{aro}H$), 112.45 (C_{aro}), 112.66 (=CH), 120.37

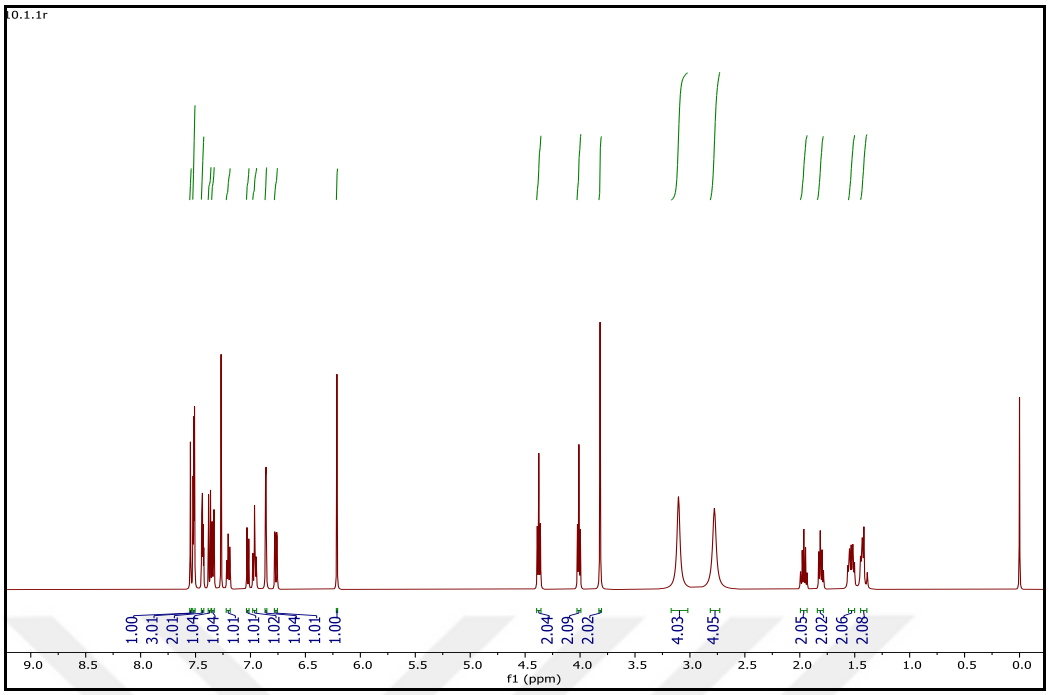
($C_{aro}H$), 122.69 ($C_{aro}H$), 123.75 ($C_{aro}H$), 127.59 ($C_{aro}H$), 127.99 ($C_{aro}H$), 128.39 ($C_{aro}H$), 128.75 (C_{aro}), 128.84 ($C_{aro}H$), 129.60 ($C_{aro}H$), 130.66 ($C_{aro}H$), 135.59 (C_{aro}), 143.83 (C_{aro}), 149.09 (C_{aro}), 155.86 (C_q), 156.00 (C_{aro}), 161.29 (C_{aro}), 162.20 (C=O) ppm.



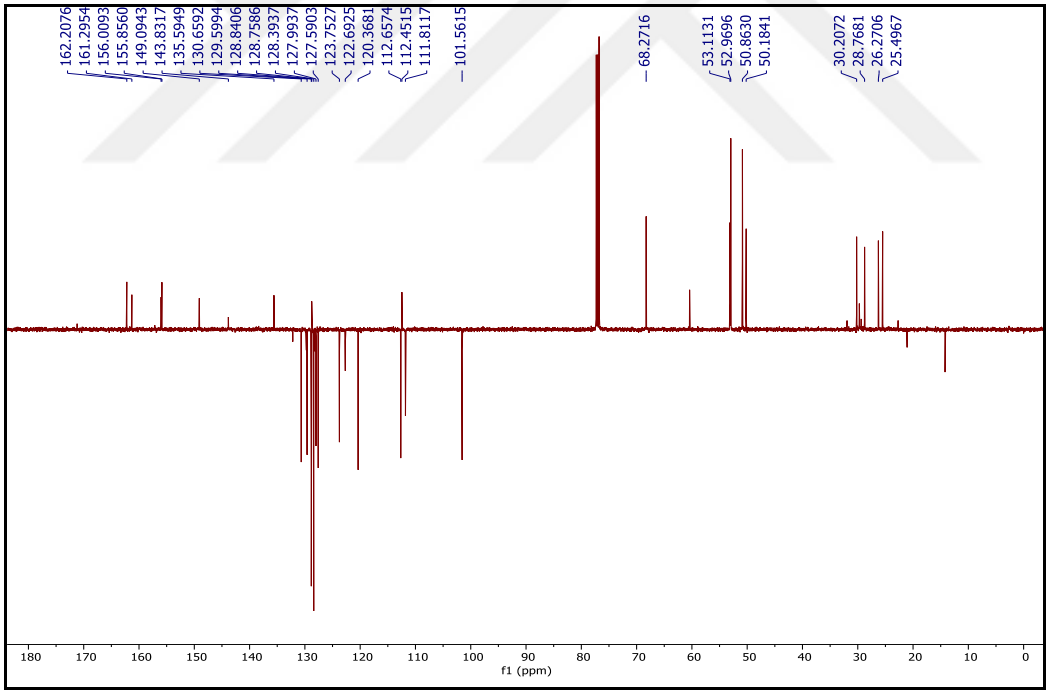
Şekil 3.238 Bileşik 68'in FTIR spektrumu



Şekil 3.239 Bileşik 68'in LC-MS (ESI) spektrumu

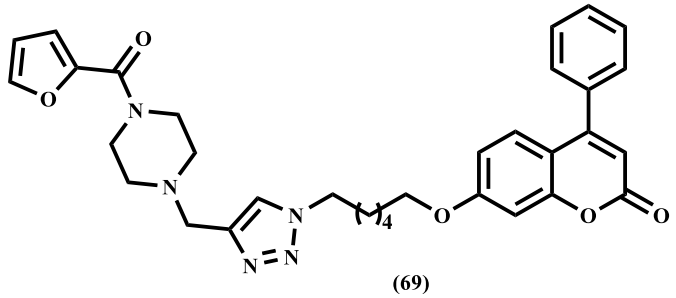


Şekil 3.240 Bileşik 68'in ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



Şekil 3.241 Bileşik 68'in ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

3.9.30 7-((6-(4-((4-(Furan-2-karbonil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)heksil)oksi)-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 69, $C_{33}H_{35}N_5O_5$)



(69)

Bileşik **69**, Bileşik **28** ve Bileşik **39** maddelerinden genel prosedür kullanılarak sentezlendi. Ham ürün 7:3 etil asetat/metanol sisteminden kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı.

Sarı viskoz yağ, %74, R_f: 0,62 (7:3 etil asetat/metanol).

3.9.30.1 Bileşik 69'un Spektral Verileri

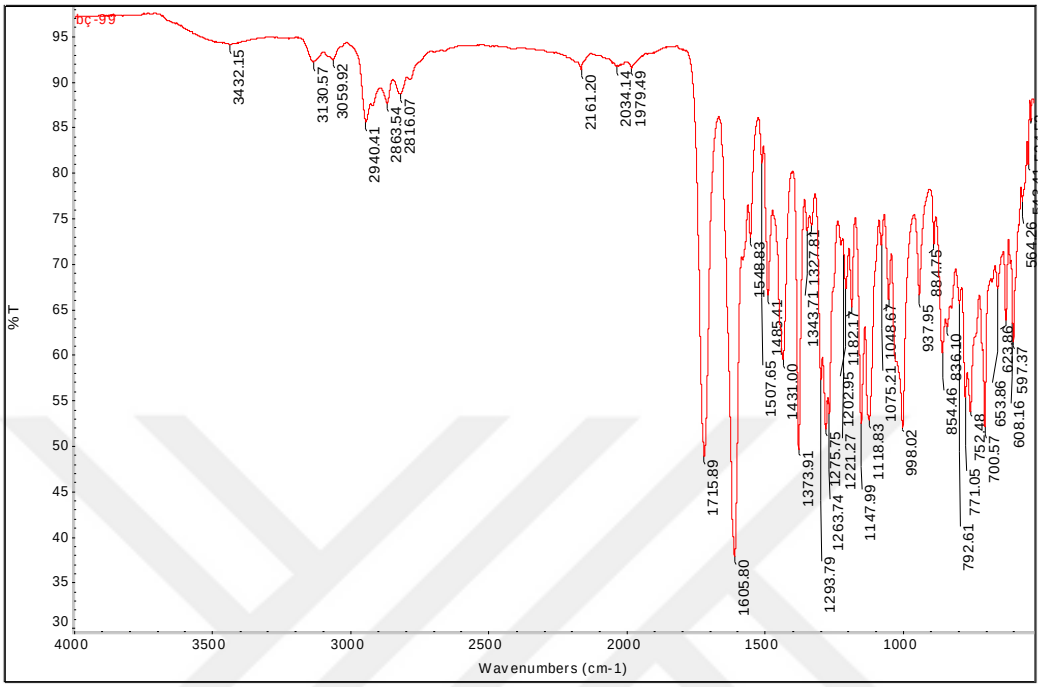
FTIR (ATR): ν = 3130 ve 3059 (aromatik, CH gerilimleri), 2940, 2863 ve 2816 (alifatik, CH gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1605 ve 1584 (aromatik C=C gerilimleri), 1485 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1147 (C-N salınımı), 1118 (C-O gerilimi) cm^{-1}.

LC-MS (ESI): *m/z* $[M+H]^+$, $C_{33}H_{35}N_5O_5$ için hesaplanan 581.6810, bulunan 582.

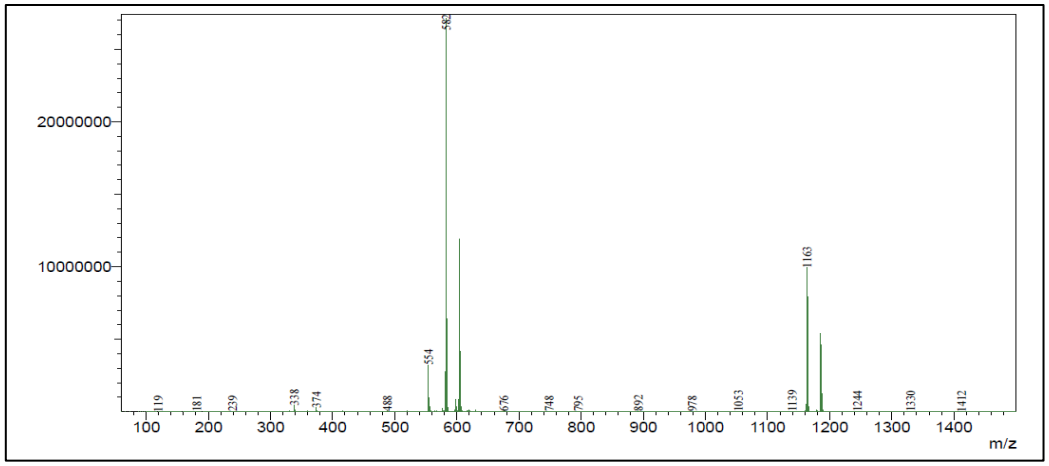
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.40-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.51-1.57 (m, 2H, CH_2), 1.79-1.85 (m, 2H, CH_2), 1.94-2.00 (m, 2H, CH_2), 2.58 (t, 4H, *J*= 5.0 Hz, 2xNCH_2), 3.73 (s, 2H, CH_2), 3.81 (bs, 4H, 2xNCH_2), 4.02 (t, 2H, *J*= 6.0 Hz, OCH_2), 4.37 (t, 2H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2), 6.22 (s, 1H, =CH), 6.46-6.47 (m, 2H, aromatik), 6.77 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.86 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, aromatik), 6.98 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 7.38 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.43-7.45 (m, 2H, aromatik), 7.46 (bs, 1H, aromatik) 7.51-7.52 (m, 3H, aromatik) ppm.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 25.49 (CH_2), 26.27 (CH_2), 28.75 (CH_2), 30.22 (CH_2), 50.20 (NCH_2 ve CH_2), 53.10 (4xNCH_2), 68.26 (OCH_2), 101.56 ($C_{aro}H$), 111.28 ($C_{aro}H$), 111.81 ($C_{aro}H$), 112.46 (C_{aro}), 112.66 (=CH), 116.41 ($C_{aro}H$), 122.50 ($C_{aro}H$), 128.01 ($C_{aro}H$), 128.39 ($C_{aro}H$), 128.85 ($C_{aro}H$), 129.61 ($C_{aro}H$),

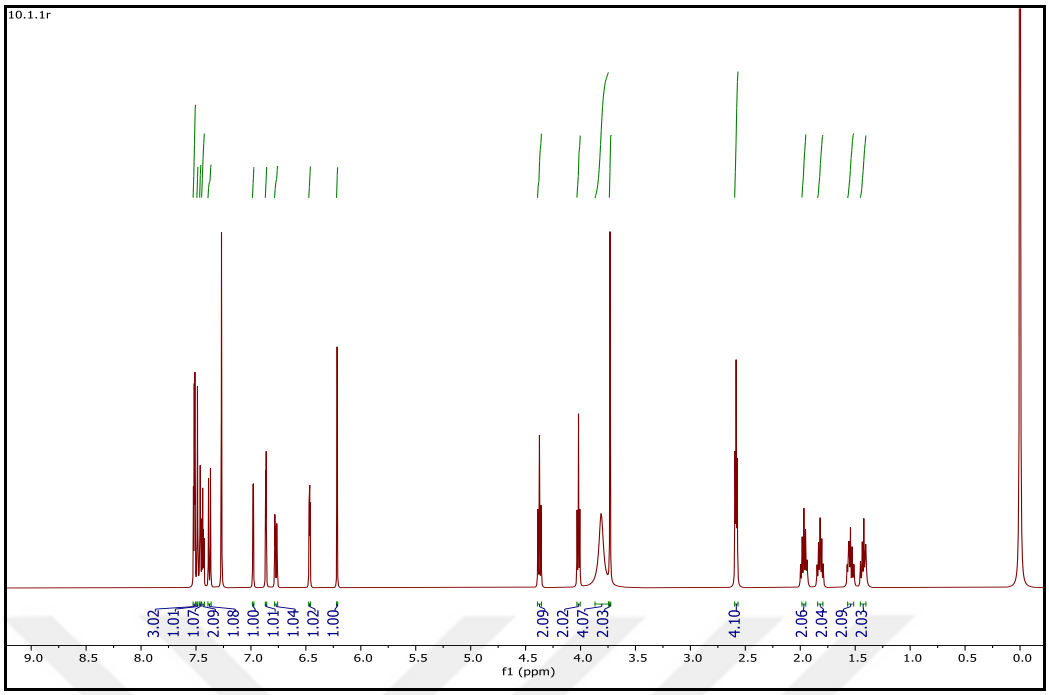
135.58 (C_{aro}), 143.67 ($C_{aro}H$), 143.80 (C_{aro}), 147.87 (C_{aro}), 155.86 (C_{aro}), 156.00 (C_q), 159.08 (C_{aro}), 161.29 (C=O), 162.19 (C=O) ppm.



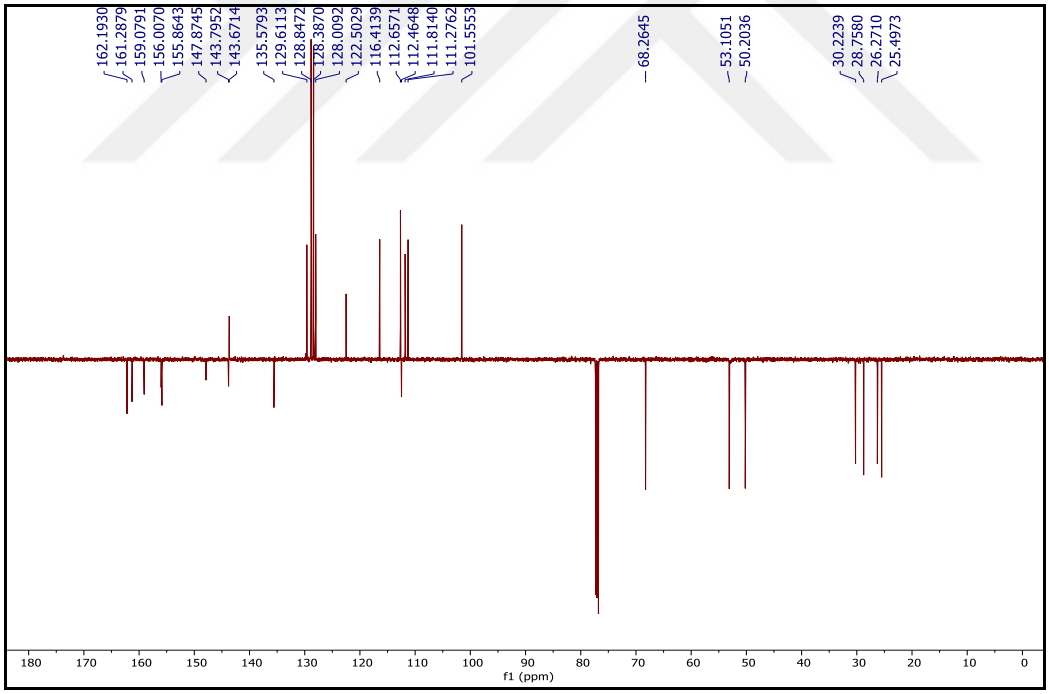
Şekil 3.242 Bileşik 69'un FTIR spektrumu



Şekil 3.243 Bileşik 69'un LC-MS (ESI) spektrumu



Şekil 3.244 Bileşik 69'un ^{1}H NMR spektrumu ($CDCl_3$)



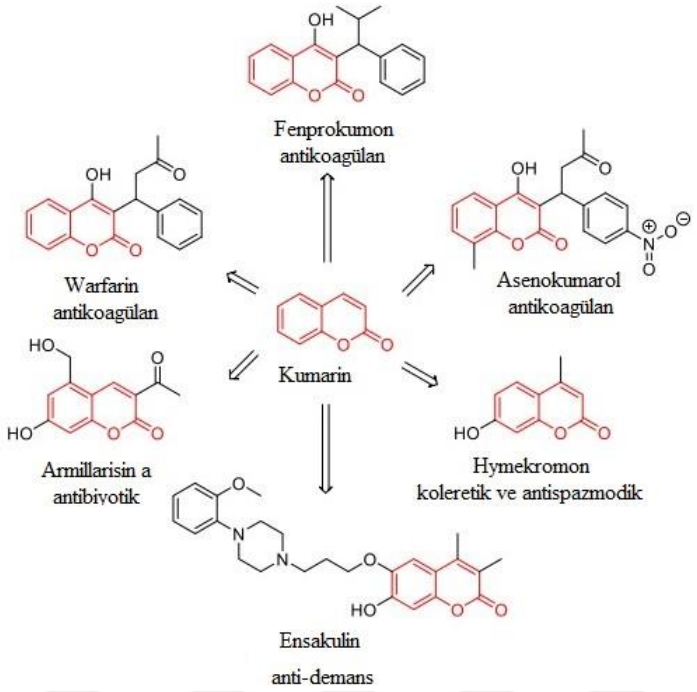
Şekil 3.245 Bileşik 69'un ^{13}C NMR (APT) spektrumu ($CDCl_3$)

4
SONUÇ

Heterosiklik bileşikler doğada yaygın olarak bulunurlar ve yüzyıllardır sentezlenmektedirler. Halka yapılarında bir veya daha fazla azot, oksijen veya kükürt gibi heteroatom içeren heterosiklik bileşikler benzersiz özellikleriyle farmasötik kimya, tarım kimyasalları ve malzeme bilimi gibi çeşitli alanlarda var olan oldukça önemli organik yapılardır [142]. Heterosiklik bileşiklerin bu eşsiz özellikleri, halka yapılarından ve heteroatomların varlığından kaynaklanmaktadır. Heteroatomlarıyla çeşitli kimyasal reaksiyonlara katılan heterosiklik yapılar daha karmaşık bileşiklerin sentezi için çok yönlü yapı taşları olarak bilinirler. Heteroatomlar bileşiklerin reaktivitesini ve stabilitesini etkilemektedirler. Örneğin, piridinler ve piroller gibi azot içeren heterosiklikler bazik olmalarıyla bilinir ve çok çeşitli kimyasal reaksiyonlara katılabilirler. Furanlar ve piranlar gibi oksijen içeren heterosiklikler benzersiz aromatik özellikler sergiler ve sıklıkla hidrojen bağları oluşturma yetenekleri nedeniyle kullanılırlar. Tiyofenler ve tiyazoller gibi kükürt içeren heterosiklikler, karbon benzerlerinden farklı elektronik özelliklere sahiptir ve bu da onları elektronik ve malzeme biliminde aranan moleküller haline getirmektedir. Sonuç olarak, heteroatomların bu şekilde yapıya dahil edilmesi, bu bileşiklere benzersiz kimyasal ve fiziksel özellikler kazandırır ve bu da onları farklı uygulamalarda oldukça çok yönlü ve değerli kılmaktadır. Heterosiklik bileşiklerin önemli bir uygulaması da ilaç endüstrisindedir. Örneğin, bir kinolin halkası içeren, sıtmayı tedavi etmek için kullanılan Kinin ilacı veya kumarin içeren, kalp ve damar sisteminde pıhtılaşmaya karşı kullanılan Warfarin ilacı heterosiklik bir bileşiktir [143, 144, 145]. Heterosiklik bileşiklerin ayrıca pestisit ve herbisit olarak tarım alanında da uygulamaları vardır. Birçok ilaç heterosiklik bileşiklerden türetilir veya bunları içermektedir. Bu bileşikler, biyolojik sistemlerle etkileşime girme ve spesifik enzimleri veya reseptörleri hedefleme yeteneklerinden dolayı sıklıkla ilaçlarda aktif madde olarak kullanılmaktadır. Heterosiklik bileşiklerin bir diğer önemli uygulaması malzeme bilimi alanındadır. Heterosiklik bileşikler, benzersiz özelliklere sahip çeşitli malzemeler üretmek için kullanılabilir. Örneğin bazı

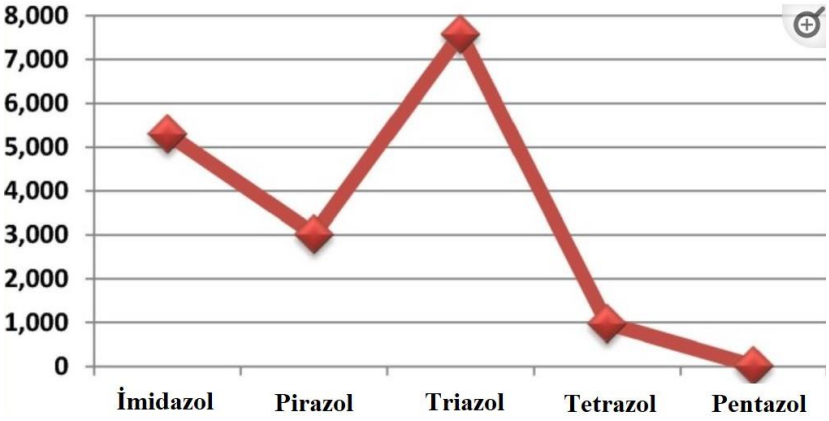
heterosiklik bileşikler, elektronik ve enerji depolama cihazlarında uygulamaları olan iletken polimerler oluşturmak üzere polimerize edilebilmektedirler. Ayrıca; boyaların, pigmentlerin ve kaplamaların üretiminde kullanılmaktadırlar. Bu bileşiklerin renk sağlama ve malzemelerin stabilitesini ve dayanıklılığını geliştirme yeteneği, bunları imalat endüstrisinde değerli kılmaktadır [146].

Hastalığa karşı etkili ve ucuz ilaçların geliştirilmesi veya keşfi, tıbbi kimya alanındaki araştırmacıların temel amaçlarından biridir. Antimikrobiyal, antiviral, antikanser, antioksidan, antiinflamatuar, antitüberküloz, anti-influenza, anti-alzheimer gibi çok çeşitli biyolojik özellikler sergileyen çok yönlü moleküller olan kumarin ve türevlerine yıllar geçtikçe büyük önem verilmiştir. Bu türevler çeşitli farmakolojik potansiyelleri ve normal hücrelere karşı daha az zararlı etkileri nedeniyle tıbbi kimyada sıcak bir nokta haline gelmiştir. Bu heterohalkanın belirli üyelerinin klinik uygulamaları kapsamlı bir şekilde rapor edilmiştir. Örneğin, Fenprokumon, Warfarin ve Asenokumarol güçlü antikoagülan ajanlar olarak kabul edilmiştir. Armillarisin A bir antibiyotiktir ve Hymekromon koleretik ve antispazmodik bir ajandır. Ensakulin aynı zamanda kabul edilebilir bir farmakodinamik profile sahip, nörotransmiter sistemi üzerinde değerli anti-demans aktiviteye sahip, kumarin bazlı, iyi bilinen bir yapıdır (Şekil 4.1). Kumarinlerin farmakolojik özelliklerinin ve terapötik uygulamalarının büyük ölçüde substitüent modeline bağlı olduğu literatür çalışmalarında belirtilmiştir [147].



Şekil 4.1 Klinik olarak kullanılan kumarin türevlerinin örnekleri

En umut verici heterosiklik bileşikler arasında, beş üyeli azot heterosiklikleri olan azoller oldukça önemlidir ve bu birimler halkadaki azot heteroatomlarının avantajını sunar ve bu, yapısal modifikasyonlar ve biyolojik etkileşimler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir [148]. Son on yılda azol türevlerinin kimyası ve biyolojisi çok popüler hale gelmiştir. Yayınlanan farklı raporları tanımlamak için azollerin her biri ("imidazol", "pirazol", "triazol", "tetrazol" ve "pentazol") anahtar kelimeler olarak kullanılıp Scopus veritabanında yapılan taramalar sonucu, triazol motiflerinin en sık çalışılan motifler (özellikle de 1,2,3-triazollerin) olduğu görülmektedir (Şekil 4.2) [149].



Şekil 4.2 2008–2018 Yılları arasında Scopus veritabanındaki her bir azol ile ilgili rapor sayısını gösteren grafik

1,2,3-Triazol birimleri, bir çok ilaçta polar etkileşimlerden sorumlu, çözünürlüğü ve biyomoleküler hedeflere bağlanma afinitesini artıran yaygın bir farmakofordur. 1,2,3-Triazol halkası düşük çoklu ilaç direncine, düşük toksisiteye, yüksek biyoyararlanıma, hem asidik ve hem de bazik koşullarda stabiliteye sahiptir [150].

Diğer taraftan, 1,2,3-triazoller büyük dipol momente sahiptirler ve çeşitli biyolojik hedeflerle bağlanmalarına izin veren H-bağı, dipol-dipol ve p istiflenme (p stacking) etkileşimleri yapma konusunda yetkindirler. Bağlanma bölgesindeki geliştirilmiş çözünürlük ve farmakokinetik özellikler nedeniyle, 1,2,3-triazol türevleri çeşitli tümör hücrelerine karşı artan sitotoksisite göstermekte ve hücre döngüsünün durdurulmasını ve apoptozo tetiklemektedirler [151].

Click kimyası en pratik ve güvenilir kimyasal dönüşümler için kullanan modern bir yaklaşımdır. Uygulamaları giderek artan bir şekilde ilaç keşfinin her alanında bulunmaktadır. 1,2,3-Triazolleri oluşturmak için kullanılan alkinlerin ve azitlerin bakır(I) katalizli 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu, click kimyasındaki en popüler reaksiyondur. Bu reaksiyon aynı zamanda yüksek derecede güvenilirlik ve tam spesifiklik nedeniyle sağlamlığı açısından da mükemmele yakındır. Bu reaksiyon ile oluşturulan 1,2,3-triazol hem biyoizoster hem de bağlayıcı görevi yaptığı için ilaç keşfinde sıkça kullanılmaktadır [123].

Piperazin birimleri, ilaç araştırmalarında biyolojik öneme sahiptir ve farmasötik kimyada mükemmel sonuçlar göstermektedir. Ayrıca, iki aktif molekül arasında bağlayıcı ve köprü olarak kullanılmaktadır. Piperazin, ilaç benzeri moleküllerin

suda çözünürlüğünü artırmak için gerekli olan azot atomunun konumu nedeniyle biyoyararlılıkta önemli rol oynamaktadır. Piperazin türevleri; antibakteriyel, antidiyabetik, anti-alzheimer, antipsikotik, antifungal ve antiinflamatuar gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Piperazin içeren kumarin türevlerinin, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi, aynı zamanda antiviral, antibakteriyel, antikanser ve antioksidan aktiviteleri rapor edilmiştir. Çoğunlukla piperazin, doğal ve sentetik antiproliferatif ajanların en önemli ve temel yapı çerçevelerinden biridir [15].

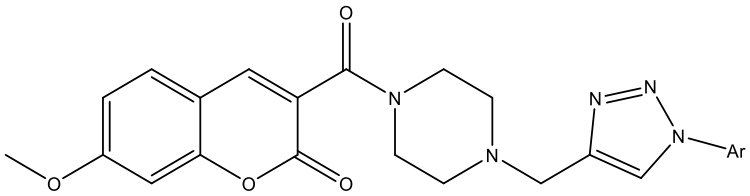
Hibrit moleküller, benzersiz özellikleri ve çok yönlülükleriyle çeşitli alanlarda önemli bir yere sahiptir. Bu moleküller, farklı türdeki atomların veya moleküllerin bir araya getirilmesiyle oluşmakta ve sonuçta her iki bileşenin özelliklerini gösteren hibrit bir yapı ortaya çıkmaktadır [152]. Hibrit moleküllerin bilimsel alanlardaki önemi malzeme bilimi, ilaç keşfi ve kataliz gibi alanlarda görülebilir. Malzeme biliminde hibrit moleküller, gelişmiş özelliklere sahip yeni malzemeler geliştirmek için kullanılır. Farklı türdeki atomları veya molekülleri birleştirerek gelişmiş güç, iletkenlik veya esneklik sergileyen malzemeler oluşturulabilmektedir. Malzemelerin özelliklerini hibridizasyon yoluyla değiştirebilmesi, çeşitli endüstriler için ileri malzemelerin geliştirilmesine de yeni olanaklar sağlamaktadır [153]. İlaç keşfinde, etkinliği arttırılmış ve yan etkileri azaltılmış yeni ilaçlar tasarlamak ve geliştirmek için hibrit moleküller kullanılmaktadır. Farklı farmakoforlar birleştirilerek, birden fazla biyolojik yolu hedef alan hibrit moleküller oluşturabilir ve karmaşık hastalıkların tedavisinde başarı şansı artırılabilir. Hibrit moleküller ayrıca ilaçların çözünürlük, stabilite veya biyoyararlanım gibi farmakokinetik özelliklerini geliştirmek için de tasarlanabilir. Bu da, sağlık hizmetleri alanında önemli etkiye sahip olabilecek daha etkin ve verimli ilaçların geliştirilmesine olanak tanır [154]. Katalitik, kimyasal reaksiyonları kolaylaştırmak için katalizör olarak hibrit moleküller kullanılabilir. Farklı katalizör türleri birleştirilerek, sinerjik etkiler sergileyen, gelişmiş reaksiyon hızlarına, seçiciliğe ve stabiliteye yol açan hibrit katalizörler oluşturulabilir [155]. Sonuç olarak hibrit moleküller, farklı bileşenlerin özelliklerini birleştirme ve eşsiz özelliklere sahip malzemeler oluşturma yetenekleri nedeniyle farklı bilim alanlarında büyük önem taşımaktadır [156].

Çağdaş tıbbi kimya araştırmaları, gelişmiş aktivitelere sahip yeni biyoaktif moleküller yapmak için farmakofor hibridizasyon yaklaşımının kullanılmasını içermektedir.

Daha fazla yüksek etkinlik ve klinik fayda elde etmek için, iki veya daha çok klinik ilacın kombinasyonu, ilaç keşfi çalışmalarında yeni normal haline gelmektedir. Bu sebeple kombinatoryal tedaviler, hastanın tedavi sürecinde hızlıca başarıya ulaşmak için klinik denemelerin çok önemli bir parçası olmaktadır. İlaç keşfi araştırmacıları, sinerjistik etkiler elde etmek veya ilaç adaylarının belirli farmakolojik etkilerini arttırmak için iki veya daha fazla ilaç işlevini tek bir molekülde birleştirmeyi planlamaktadır. Kumarin azol hibridleri, farmakolojik aktiviteyi artıran umut verici biyolojik ajanlardır. Hem kumarinlerin hem de triazollerin farmakolojik önemi göz önüne alındığında, tıbbi kimyagerler, daha etkili ilaçlar üretmek için kumarin ve triazol parçalarını birleştirerek yeni küçük moleküllü ilaçlar geliştirmeye çalışmaktadırlar [157].

Kumarin türevleri, çeşitli proteinler, enzimler ve reseptörler ile hidrojen bağları, şelasyon, hidrofobik etkileşimler ve Van der Waals kuvvetleri gibi çeşitli kovalent olmayan etkileşimler oluşturabilmektedir [158].

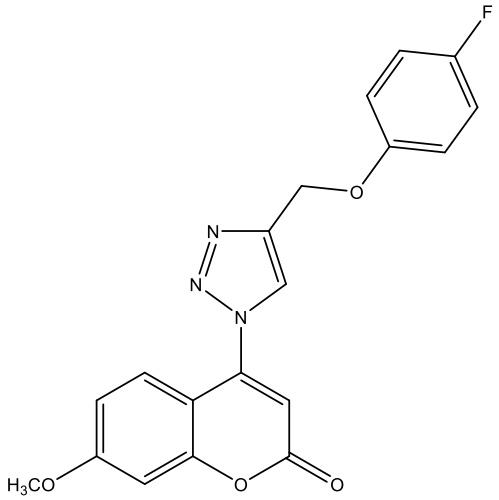
Gangadhar ve ekibi tarafından yeni bir dizi kumarin-piperazin 1,2,3-triazol hibriti sentezlenmiş ve bunların MCF-7, MDA-MB-468 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında in vitro anti-meme kanseri aktiviteleri araştırılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde, Şekil 4.3'de yapısı verilen Bileşik 35'in, 4,2 ile 9,4 mM arasında değişen IC_{50} değerleriyle tüm hücre hatlarına karşı standart ilaç 5-florourasilden (5-FU) daha üstün aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca Bileşikler 36, 37 ve 38 (Şekil 4.3), 12,1, 10,8 ve 7,7 IC_{50} (mM) değerleri ile MCF-7'ye karşı pozitif kontrolden daha üstün etki göstermişlerdir ve ek olarak 35 ve 37 bileşikleri, tirozin kinaz epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) inhibe etmede standart ilaç erlotinib'den daha yüksek potansiyel göstermiş olup, EGFR (PDB ID-4HJO) üzerindeki in silico moleküler docking çalışmaları, 35, 36, 37 ve 38 bileşiklerinin (Şekil 4.3) erlotinib ile karşılaştırıldığında iyi bağlanma enerjilerine ve inhibisyon sabitlerine sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır [151].



35; Ar= 4-Cl-3,5-diOMeC_6H_2 36; Ar= 3,5-diOMeC_6H_3 37; Ar= 4-ClC_6H_4 38; Ar= 3,5-diClC_6H_3

Şekil 4.3 Bileşik 35, Bileşik 36, Bileşik 37 ve Bileşik 38'in yapıları

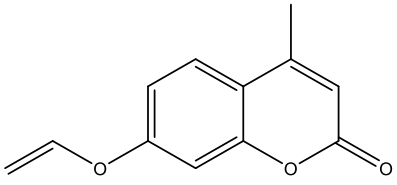
Başka bir araştırmada, 1,2,3-triazolün C-4 pozisyonuna ve kumarinin C-6, C-7 pozisyonlarına odaklanan yapısal optimizasyon dikkate alınarak, bir dizi 4-(1,2,3-triazol-1-il)kumarin konjugatı sentezlenmiş ve bunların antikanser aktiviteleri, kolon karsinomu SW480 hücresi, akciğer karsinomu A549 hücresi, insan meme karsinomu MCF-7 hücresi de dahil olmak üzere üç insan kanser hücre hattına karşı in vitro olarak değerlendirilmiştir. Bu bileşikler arasında Bileşik 39 (Şekil 4.4), MCF-7, SW480 ve A549'a karşı sırasıyla 5,89, 1,99 ve 0,52 μM IC_{50} değerleriyle in vitro geniş spektrumlu antikanser aktivitesi sergilemiştir. Mekanizma çalışmaları, Bileşik 39'un, apoptozu indükleyerek hücre döngüsünü G2/M fazında durdurup kanser hücrelerinin çoğalmasını açıkça engelleyebildiğini göstermiştir. Ek olarak, yapı aktivite ilişkisi çalışmaları, 1,2,3-triazol çekirdeğinin C-4 pozisyonundaki – CH_2–O– köprüsünün biyoaktivite için en iyi optimal olduğunu; fenil halkasının C-4 ve C-7 pozisyonunlarındaki hidrojen bağı alıcısının olmasının da aktivite gücüne olumlu katkı sağladığını ortaya çıkarmıştır [159].



39

Şekil 4.4 4-(4-((4-Florofenoksi)metil)-1,2,3-triazol-1-il)-7-metoksikumarin bileşiğinin yapısı

Kumarinler tıbbi kullanımlarının yanı sıra kozmetik endüstrisinde, zirai kimya endüstrisinde ve optik beyazlatıcı ajanlarda da kullanılmaktadır. Ayrıca kumarin türevleri, oldukça değişken boyutları, hidrofobiklikleri ve şelasyonları nedeniyle metal iyonları için floresan problar olarak da araştırılmaktadırlar. Kumarinin floresan prob olarak kullanımı 19. yüzyılda başlamıştır. Kumarin floresan probları çevre koruma ve tıp gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır [160]. Örneğin Jun-Wu Chen ve ekip arkadaşları sudaki Hg^{2+} konsantrasyonunu tespit etmek için florofor olarak kumarin ve tanıma birimi olarak vinil eter grubu içeren floresan prob 40 bileşiğini (Şekil 4.5) sentezlemişlerdir. Bu prob Hg^{2+} ile reaksiyona girerek (Hg^{2+} konsantrasyonu 2 ppm'den düşük olsa bile) güçlü bir floresans üretmiştir. Böylece su kirliliğini izlemek için kullanılabilir olduğu bildirilmiştir [161].

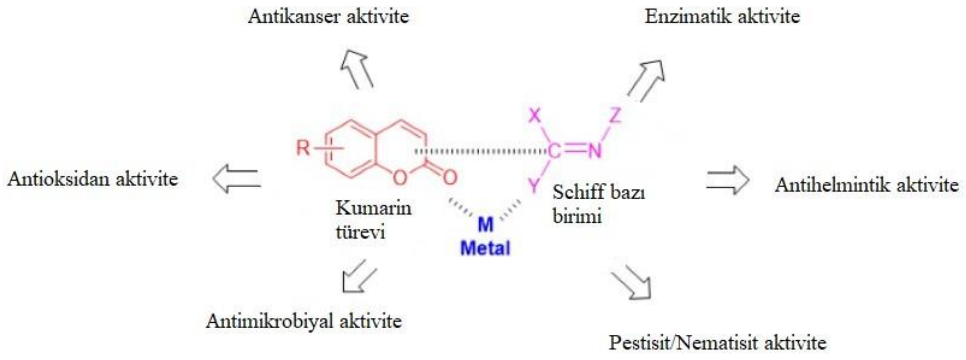


40

Şekil 4.5 Bileşik 40'ın yapısı

Kumarin halkası, iyi floresan kemosensörlerde bulunan yüksek kuantum verimi, büyük Stokes kayması, mükemmel ışık stabilitesi ve daha az toksisite gibi iyi özelliklere sahip, önemli ve ümit verici bir florofor grubudur. Bu nedenle birçok kumarin türevi sentezlenmiş ve çeşitli ortamlardaki farklı katyon ve anyonların tespiti için floresan kemosensör uygulamalarında başarıyla kullanılmıştır [162]. Kumarin halkası, kemosensör uygulamalarında duyarlılığını ve seçiciliğini artırmak için farklı florofor ve kromofor gruplarıyla farklı pozisyonlarından kolaylıkla fonksiyonlandırılabilir [163]. Hidroksi ve imin fonksiyonel gruplarına sahip kumarin halkası, metal iyonlarıyla koordine olacak azot ve oksijen atomlarına sahiptir. Bu kumarinler metal iyonları için floresans kemosensörleri olarak başarıyla kullanılabilirler [163].

Son yıllarda Schiff bazları biyolojik açıdan önemli moleküllerin elde edilmesinde çok amaçlı iskele olarak kullanılmaktadır. Özellikle metalle komplekslenen Schiff bazları daha da arttırılmış biyolojik aktiviteye sahip olmaktadır. Bu nedenle Schiff bazı birimlerinin kumarinler gibi farmakolojik açıdan önemli moleküllerle kombinasyonu ideal ilaç adaylarını elde etmek için önemli tıbbi kimya stratejilerinden biridir (Şekil 4.6) [164].

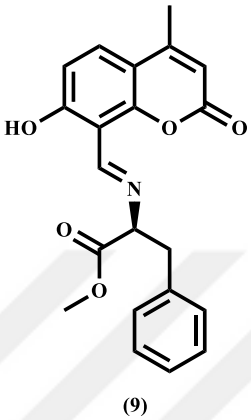


Şekil 4.6 Kumarin türevi imin-metal komplekslerinin önemli biyolojik aktiviteleri

Yapılan literatür çalışmaları sonucunda, tez çalışması kapsamında bir dizi yeni kumarin türevi bileşik sentezlenmiş ve sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları çeşitli

spektral verilere dayandırılarak aydınlatılmıştır. Bileşik **9**, Bileşik **12**, Bileşik **13**, Bileşik **14** ve Bileşik **15** aşağıda özetlenen makale çıktılarında kullanılmıştır.

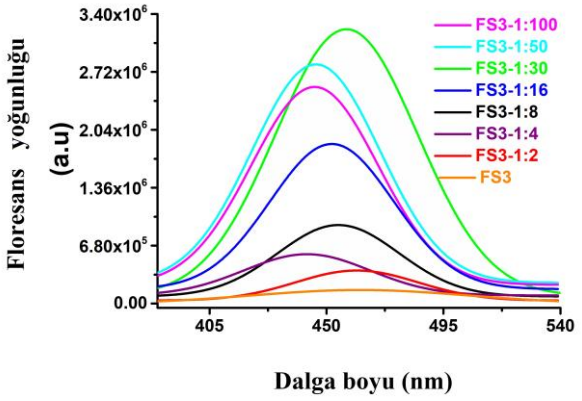
Bileşik **5** ve *L*-fenilalanin metil ester maddelerinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu kumarin temelli yeni bir Schiff bazı kemosensör '**FS3**' (Bileşik **9**) (Şekil 4.7) Zn^{2+} tespiti için tasarlanıp sentezlenmiş ve fotofiziksel özellikleri araştırılmıştır.



(9)

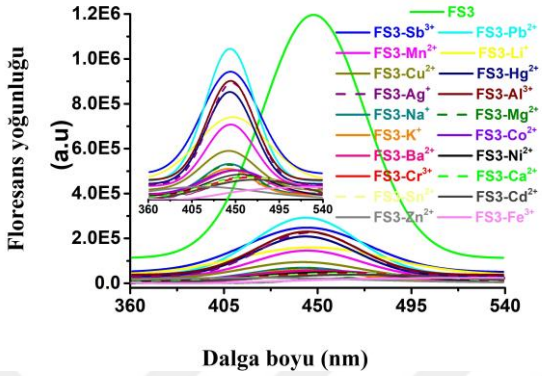
Şekil 4.7 Bileşik 9'un yapısı

Konsantrasyona bağlı sönümleme olmadan optimum seyreltme oranını belirlemek için Bileşik **9**'un farklı konsantrasyonlarında floresans ölçümleri yapılmış ve floresan söndürme olmadan optimal seyreltme oranının 1:30 olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.8).



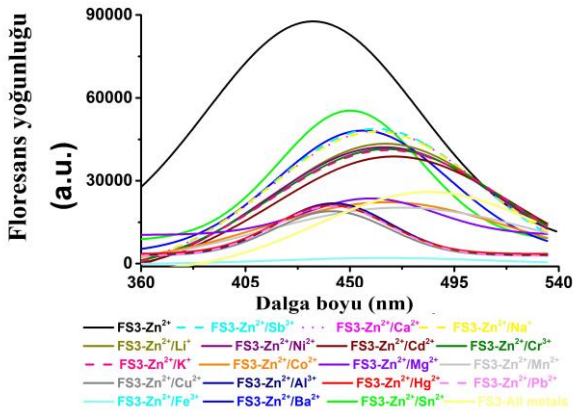
Şekil 4.8 Farklı konsantrasyonlarda Bileşik 9'un değişen floresans yoğunluğu

Bileşik **9**'un çeşitli metal iyonlarıyla bağlanma davranışı (Ag^{+}, Na^{+}, K^{+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Sn^{2+}, Cd^{2+}, Ni^{2+}, Ba^{2+}, Co^{2+}, Li^{+}, Cu^{2+}, Hg^{2+}, Sb^{3+}, Cr^{3+}, Fe^{3+}, Pb^{2+}, Al^{3+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}) floresans spektroskopisi ile incelenmiştir. Tüm metaller kısmi floresan sönmesine neden olurken, Zn^{2+} iyonunun Bileşik **9**'u söndürücü etkisi %100'e yakın olmuştur (Şekil 4.9).



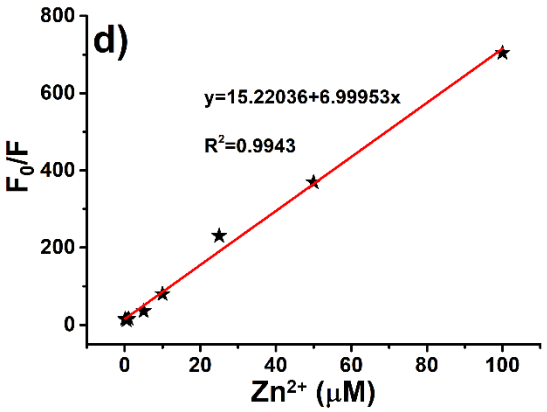
Şekil 4.9 Çeşitli metal iyonlarının varlığında Bileşik 9'un floresans spektrumundaki değişiklikler

Ayrıca, Bileşik **9**'un özgüllüğünü ve metallerin birbirine potansiyel girişim etkisini araştırmak için, ikili metallerin ve tüm metal karışımlarının floresans söndürme etkileri, Bileşik **9** çözeltisine Zn^{2+} ve diğer metaller eklenerek incelenmiştir (Şekil 4.10). Ag^{+} metal iyonu, AgCl tuzu formunda çöktüğü için ikili metal ölçümlerinin dışında bırakılmıştır. Fe^{3+}'nın ise ölçümlerde girişim etkisi görülmüş ancak bu bozucu etkisini ortadan kaldırmak amacıyla literatürde belirtildiği gibi EDTA-Fe^{3+} kompleksleşmesi pH 1'e ayarlanarak gerçekleştirilmiş ve Fe^{3+} metali numuneden kompleks halinde uzaklaştırılmıştır.



Şekil 4.10 İkili metaller ve tüm metal karışımının varlığında Bileşik 9'un floresans spektrumundaki değişiklikler

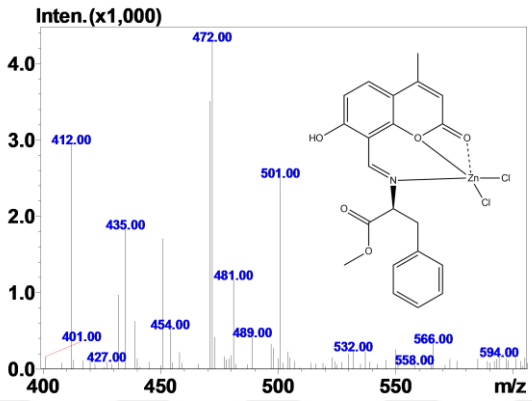
Zn^{2+}'nın Bileşik **9** ile belirlenmesinde kullanılan LOD değerinin bulunması için çeşitli Zn^{2+} konsantrasyonlarının floresans titrasyonları gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.11'de gösterildiği gibi, değişen miktarlarda Zn^{2+}'nın varlığında, Bileşik **9**'un emisyon yoğunluğuna bakılmıştır ve grafiğin doğrusallığı, Bileşik **9**-Zn^{2+} sistemi için söndürmenin statik olduğunu göstermiş olup Zn^{2+} tayini için LOD 3,43 · 109 M olarak bulunmuştur.



Şekil 4.11 Bileşik 9'un düşük konsantrasyonlu Zn^{2+}'ya karşı floresans yoğunluğu değişiklikleri (Stern-Volmer grafiği)

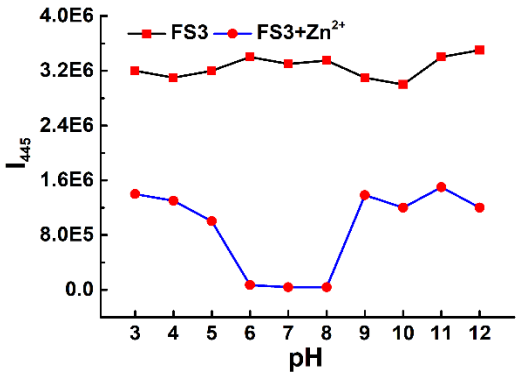
Bu değer WHO'nun (Dünya Sağlık Örgütü) biyolojik ve çevresel ürünlerde Zn^{2+} iyonunun tespiti için verdiği verilerle de tutarlıdır. Zn^{2+} iyonu Bileşik **9** ile çok kısa bir sürede (yaklaşık yarım dakika) etkileşime girerek floresansın sönmesine neden

olmuştur ve bu, literatürdeki çalışmalara göre çok hızlı bir tespit süresine karşılık gelmektedir. Bileşik **9** ve Zn^{2+}'nın arasındaki etkileşimin bağlanma sabitleri ve stokiyometrisi Benesi-Hildebrand yöntemi kullanılarak bulunmuştur. Bileşik **9** ve Zn^{2+}'nın 1:1 stokiyometri ile birleştiği teorik olarak bulunmuştur ve ESI-MS analizi ile de doğrulanmıştır (Şekil 4.12).



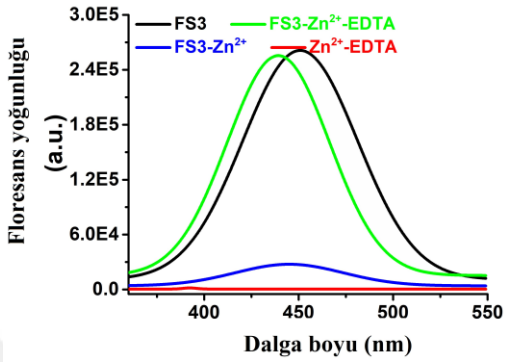
Şekil 4.12 Bileşik 9-$ZnCl_2$ kompleksinin ESI-MS spektrumu

pH etkisinin Zn^{2+} algılaması üzerindeki etkilerini değerlendirmek için 445 nm'de Bileşik **9** ve Bileşik **9**-Zn^{2+}'nın emisyon yoğunluğundaki değişim, ACN:H_2O'da 3-12 pH aralığında ölçülmüştür. Bileşik **9**'un, çeşitli pH koşullarında (hem asidik hem de alkali koşullarda) orijinal emisyon yoğunluğunu koruduğu, Bileşik **9** ile Zn^{2+} algılaması için optimal pH aralığının 6-8 olduğu tespit edilmiştir (maksimum floresan söndürme nedeniyle) (Şekil 4.13).



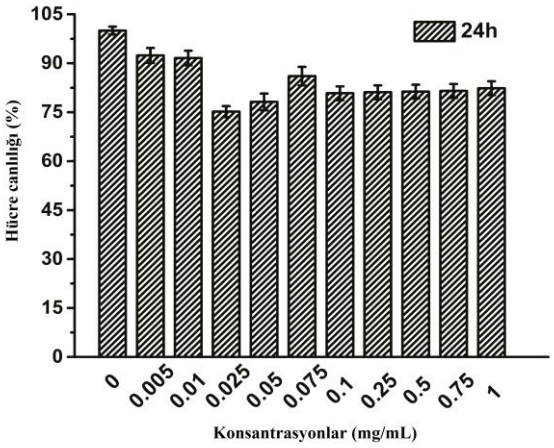
Şekil 4.13 Bileşik 9 ve Bileşik 9- Zn^{2+}'nın floresans yoğunluğunun farklı pH değerlerinde değişimi

Bir sensörün tersinirliği, yeni kemosensörlere yönelik talebi karşılamak için gerekli bir özelliktir. Bileşik **9** ile Zn^{2+} algılamasının tersine çevrilebilirliği EDTA kullanılarak incelenmiştir (Şekil 4.14). Bileşik **9**-$ZnCl_2$'ye EDTA'nın eklenmesinden sonra kompleksleşme bozulmuş ve Zn^{2+} iyonları Bileşik **9**'dan ayrılmıştır. Bu durumda tersinirlik çalışması, Bileşik **9**-$ZnCl_2$ kompleksinin oluşumunun yüksek oranda geri dönüşümlü olduğunu kanıtlamıştır.



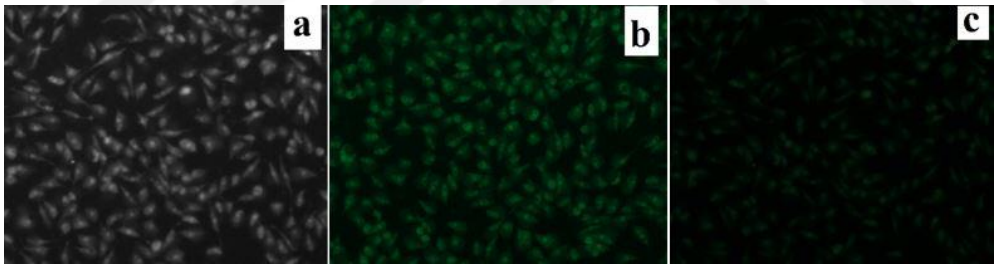
Şekil 4.14 Aşırı EDTA ile işlemden önce ve sonra Zn^{2+} iyonu varlığında Bileşik 9'un floresans spektrumları

Bileşik **9**'un gerçek örnek uygulaması, çinko bazlı bebek pişik kremi örneğinde incelenmiştir. Numunenin hazırlanması için sıvı-sıvı mikroekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmada üretilen floresan kumarin türevi ile 5,89 mmol olarak bildirilen Zn^{2+} miktarı 5,85 ± 0,073 mmol (% RSD 1,51) olarak belirlenmiştir. Bileşik **9** molekülünün gerçek örnekle test edilmesinin ardından molekülün sağlıklı hücre hattındaki sitotoksik etkisi, ileriki çalışmalarda Bileşik **9**'un doku ve kan örnekleri gibi biyolojik örneklerde uygulanabilirliği açısından incelenmiştir. Bu amaçla L929 hücre hattı üzerinde Bileşik **9** sitotoksisitesini değerlendirmek amacıyla MTT testi uygulanmış ve hücresel canlılık, 24 saat sonra %70'in üzerinde çıkmıştır; bu sonuç, Bileşik **9** molekülünün L929'a karşı düşük toksisiteye sahip olduğunu göstermiştir (Şekil 4.15).



Şekil 4.15 Bileşik 9 varlığında 37°C'de 24 saat boyunca kültürlenen L929 hücrelerinin MTT testi

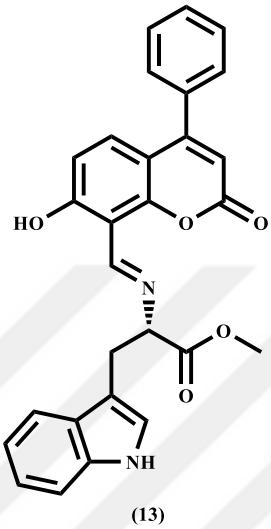
Ayrıca, Bileşik **9**'un hücre görüntüleme yeteneği incelenmiştir. Şekil 4.16'da gösterildiği gibi, Bileşik **9** ile tedavi edilen hücreler belirgin yeşil floresans sergilerken, Bileşik **9**-Zn^{2+} ile inkübasyonun ardından hücre içi floresans neredeyse yok olmuştur (Şekil 4.16). Bu çalışma sonucunda Bileşik **9**'un biyolojik örneklerde Zn^{2+} tayini için aday olabileceği düşünülmektedir [165].



Şekil 4.16 L929 hücrelerinin parlak alan görüntüleri (a), sırasıyla Bileşik 9 ve Bileşik 9- Zn^{2+} ile inkübasyondan sonra L929 hücrelerinin floresans görüntüleri (b, c)

Doğal ve sentetik kumarinler antikanser, antiviral, antibakteriyel, antifungal, antioksidan ve antiinflamatuar etkiler gibi önemli farmasötik özelliklere sahiptir [166]. Kanser tedavisindeki potansiyel uygulamaları nedeniyle, kumarin türevlerinin antikanser potansiyellerini geliştirmek için tasarımı, sentezi ve çeşitli insan tümör hücre dizileri üzerindeki antikanser etkilerinin araştırılması üzerine birçok çalışma rapor edilmiştir [167].

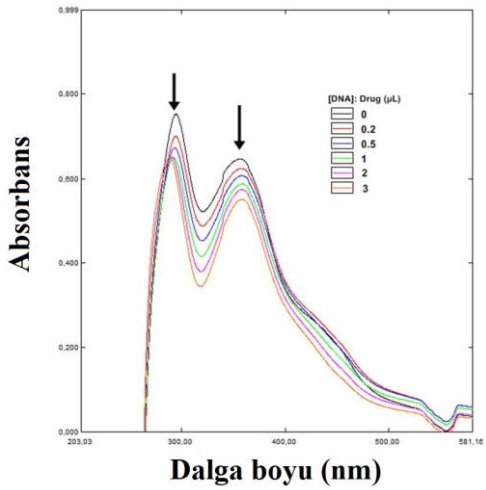
Kumarinlerin sulu çözeltilerdeki düşük çözünürlüklerinden dolayı biyolojik dağılımları düşüktür ve günümüzde çözünürlük sınırlamalarını aşmak için nanoformülasyonlar kullanılmaktadır. Bileşik **7** ve *L*-Triptofan metilester hidroklorür maddelerinden kumarin bazlı yeni bir bileşik 'ND3' (Bileşik **13**) (Şekil 4.17) sentezlenmiş ve bunun kanser tedavisine yönelik nanoilaç formülasyonunun tasarımı gerçekleştirilmiştir.



(13)

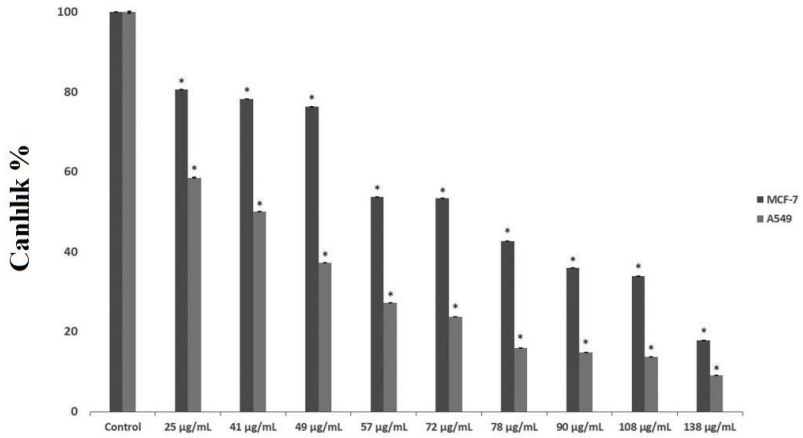
Şekil 4.17 Bileşik 13'ün yapısı

HOMO-LUMO enerji aralığı çalışması sonucunda sentezlenen bileşiğin küçük bir HOMO-LUMO enerji aralığına sahip olduğu gözlenmiş olup, Bileşik **13**' ün yüksek kimyasal reaktiviteye, düşük kinetik stabiliteye ve yüksek polarizasyon yeteneğine sahip yumuşak molekül özellikleri sergilediği tespit edilmiştir. Bileşik **13**'ün DNA ile etkileşiminin mekanizmasını anlamak için DNA bağlanma deneyi gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.18'de, farklı CT-DNA konsantrasyonlarının eklenmesiyle Bileşik **13**'ün elde edilen absorpsiyon spektrumları görülmekte olup, 295 ve 356 nm'de hipokromizm ile absorbans yoğunluğunda bir değişiklik belirlenmiştir.



Şekil 4.18 Farklı konsantrasyonlarda CT-DNA varlığında bileşiğin absorpsiyon spektrumları

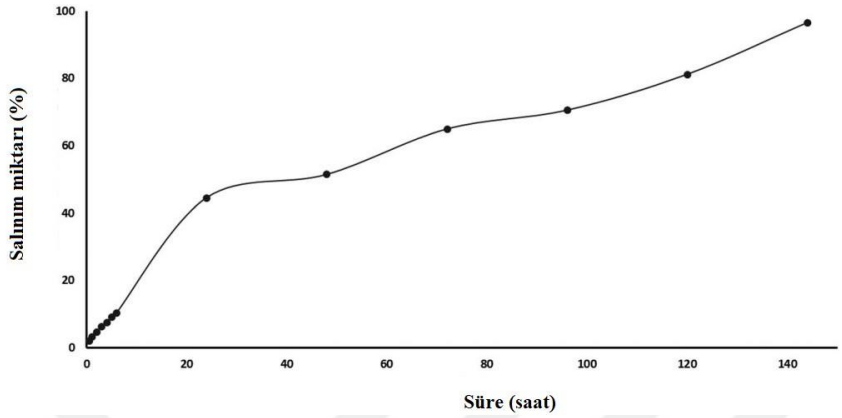
DNA bağlanma testi ve in siliko hesaplamalarının sonuçları dikkate alınarak, Bileşik **13**'ün antikanser etkinliği, in vitro hücre kültürü kullanılarak MCF-7 ve A549 hücre hatları üzerinde araştırılmıştır. Şekil 4.19'da görüldüğü gibi Bileşik **13**, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında her iki hücre hattında sitotoksisiteyi doza bağlı bir şekilde arttırmıştır.



Şekil 4.19 Bileşik 13'ün MCF-7 ve A549 hücre hatlarında hücre canlılığı sonuçları

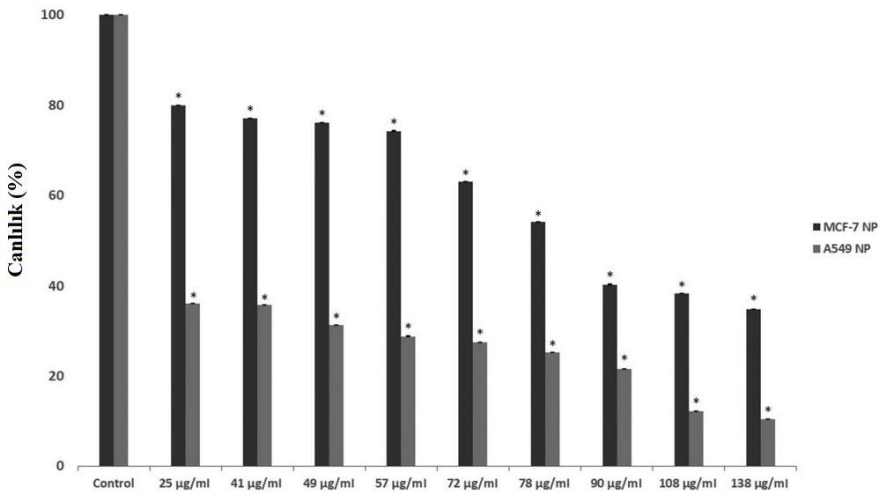
İn vitro hücre sonuçları dikkate alınarak kanser bölgesinde yavaş ve kontrollü salınımı sağlayacak Bileşik **13**'ün nanoformülasyonu üretilmiştir. Polikaprolakton nanopartiküllerden in vitro Bileşik **13** salınımı, fizyolojik pH'ı simüle etmek için

fosfat tamponlu bir çözeltide (PBS) pH 7.2'de incelenmiştir. Şekil 4.20'de görüldüğü üzere salım çalışması 144 saatte tamamlanmıştır ve Bileşik **13**'ün %96.6'sı salınmıştır.



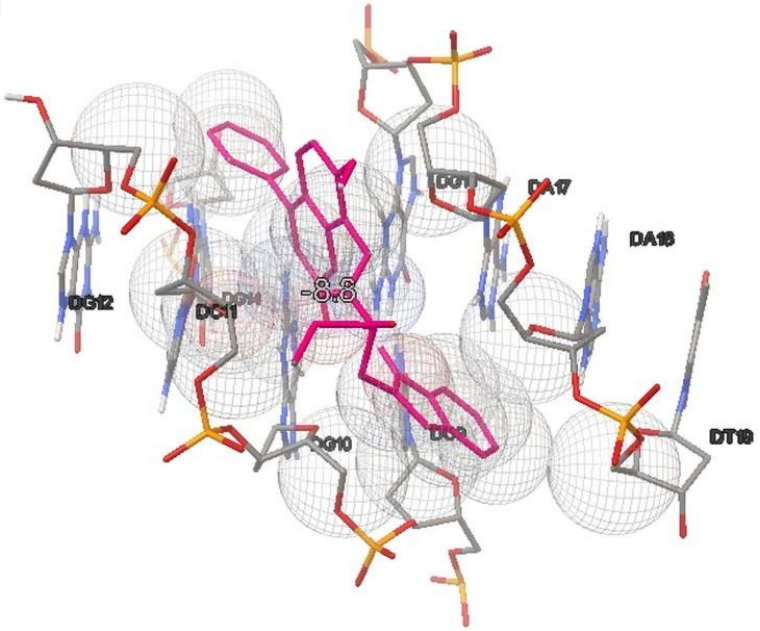
Şekil 4.20 Polikaprolakton nanopartiküllerinden Bileşik 13'ün in vitro salınımı

Bu çalışmada Bileşik **13**'ün Salmonella typhymurium TA100 ve TA98 suşları üzerindeki mutajenitesi Ames/Salmonella Mutajenite Testi ile belirlenmiştir. Bileşik **13**'ün beş farklı konsantrasyonu kullanılmıştır ve konsantrasyonların hiçbirinin baz çifti değişikliğine veya çerçeve kayması mutasyonuna ve DNA hasarına neden olmadığı bulunmuştur. Bileşik **13** yüklü PCL NP'lerin sitotoksik etkisi A549, MCF-7 hücre hatlarına karşı kontrol grubu kullanılarak araştırılmıştır. Bileşik **13** yüklü PCL NP'lerin her iki hücre hattı üzerinde toksik etkiye sahip olduğu Şekil 4.21'de de görüldüğü gibi bulunmuştur.



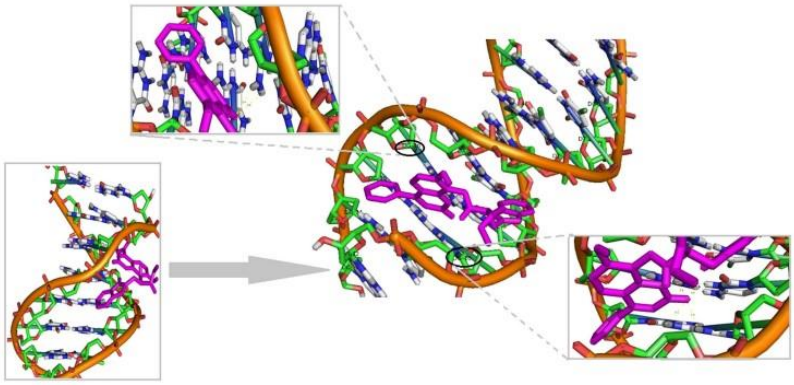
Şekil 4.21 Bileşik 13 yüklü polikaprolakton nanopartiküllerinin MCF-7 ve A549 hücre hatlarına karşı hücre canlılığı sonuçları

Moleküler yerleştirme analizi, DNA ile sentezlenen bileşik arasındaki yakın etkileşimlerin, deoksi guanozin (DG10, DG12, DG14 ve DG16) ve deoksi adenozin (DA17 ve DA18), deoksi sitozin (DC9 ve DC11) ve deoksi timin (DT19) bazı ile olduğunu göstermiştir (Şekil 4.22).



Şekil 4.22 Bileşik 13'ün B-DNA ile etkileşimini gösteren en iyi pozu

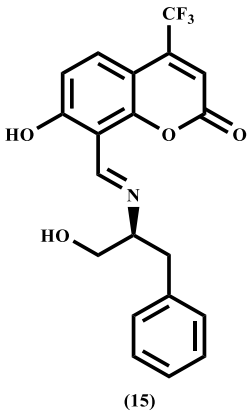
Sentezlenen ligandın oksijen atomu, DNA'nın guanin (DG10, DG16) kalıntılarıyla toplamda 4 hidrojen bağı oluşturarak stabil bir bağlanma pozisyonu oluşturmuştur (Şekil 4.23).



Şekil 4.23 Bileşik 13 ve B-DNA arasındaki hidrojen bağı etkileşimleri

Sentezlenen bileşiğin ilaç adayı olacak farmakokinetik parametrelerini tahmin etmek için in siliko yöntemi kullanılarak ADME profili de hesaplanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmanın nanotıp alanında yüksek ilaç yükleme kapasitesinin geliştirilmesi için yeni perspektifler sunduğu düşünülmektedir [168].

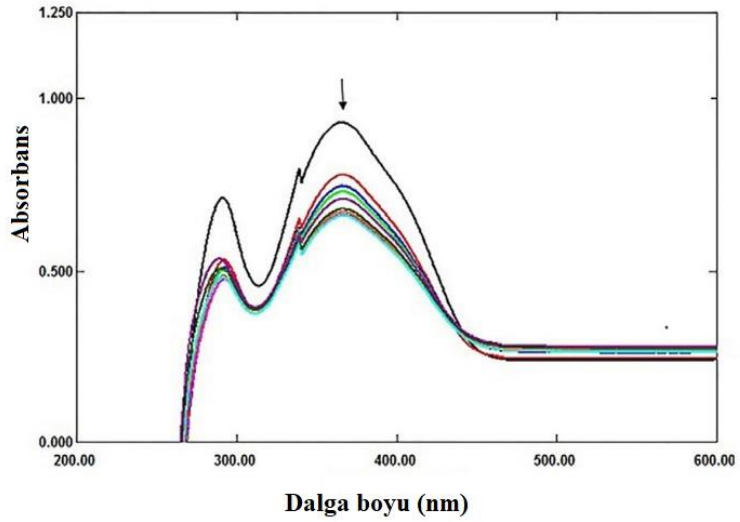
Bileşik **8** ve (*S*)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol maddelerinden yeni bir iminokumarin türevi 'D3' (Bileşik **15**) (Şekil 4.24) tasarlanmış, sentezlenmiş ve DNA bağlanma aktivitesi (DNA bağlanma analizleri ve Docking analiziyle) deneysel ve teorik olarak değerlendirilmiştir.



(15)

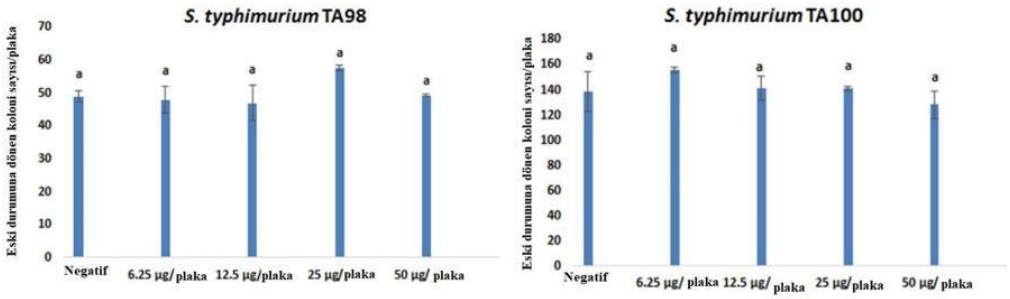
Şekil 4.24 Bileşik 15'in yapısı

CT-DNA varlığında ve yokluğunda Bileşik **15**'in absorpsiyon spektrumları Şekil 4.25'de verilmiş olup DNA bağlanma deneyi sonucunda Bileşik **15**'in 365 nm dalga boyunda %29.1 hipokromik etkisi ve 2 nm'lik batokromik (kırmızı) kayma değeriyle DNA'ya interkalasyon veya oluk bağlanma yoluyla bağlandığını tespit edilmiştir.



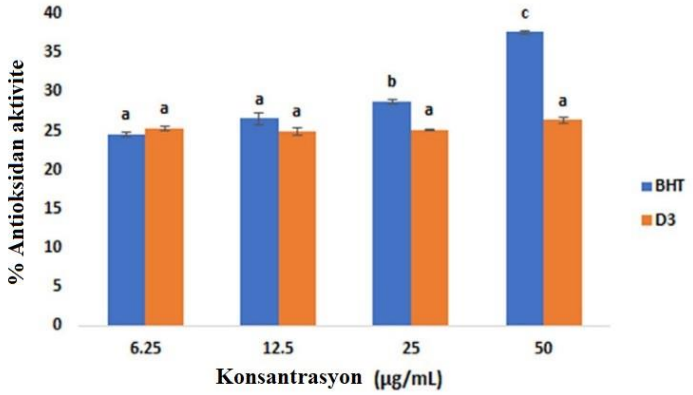
Şekil 4.25 Artan miktarlarda CT-DNA varlığında ve CT-DNA yokluğunda Bileşik 15'in absorpsiyon spektrumu

Bileşik **15**'in mutajenitesi S. typhimurium TA98 ve TA100 suşları kullanılarak belirlenmiştir (Şekil 4.26). Sonuçlar, çalışılan Bileşik **15** konsantrasyonlarının, mutajenik olmadığını göstermiştir ve elde edilen veriler literatürdeki kanser karşıtı ilaç adaylarının sonuçlarıyla örtüşmektedir.



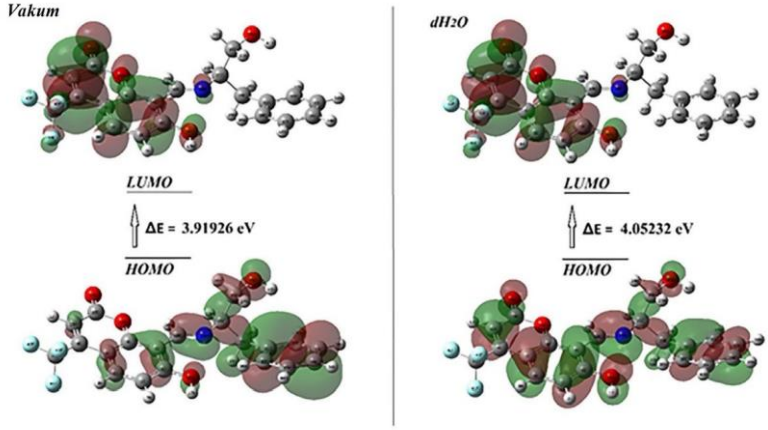
Şekil 4.26 Bileşik 15'in S. typhimurium TA98 ve S. typhimurium TA100 üzerindeki mutajenite sonuçları

2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) spektrofotometrik yöntemi Bileşik **15**'in antioksidan aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Bileşik **15**'in DPPH stabil serbest radikal temizleme aktivitesi grafiği Şekil 4.27'de görülmektedir. Bileşik **15**'in antioksidan aktivitesinin BHT'ye göre düşük olduğu ve antioksidan aktivitesinin konsantrasyona bağlı olarak artmadığı belirlenmiştir.



Şekil 4.27 Bileşik 15'in antioksidan aktivitesi

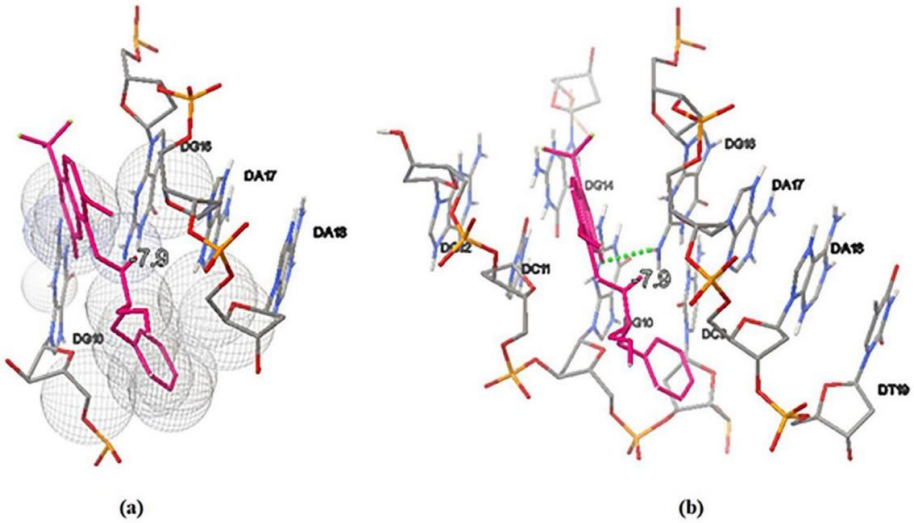
Bileşik **15**'in reaktivitesinin, optik ve elektronik özelliklerinin tanımlanması için farklı ortam koşullarına bağlı olarak (vakum ve su) Sınır Moleküler Orbitalleri HOMO ve LUMO enerji değerleri arasındaki farkın (E) belirlenmesi amacıyla yapılan analize ait sonuç Şekil 4.28'de görülmektedir.



Şekil 4.28 Bileşik 15 için sınır moleküler yörüngeler ve bant aralığı enerjileri

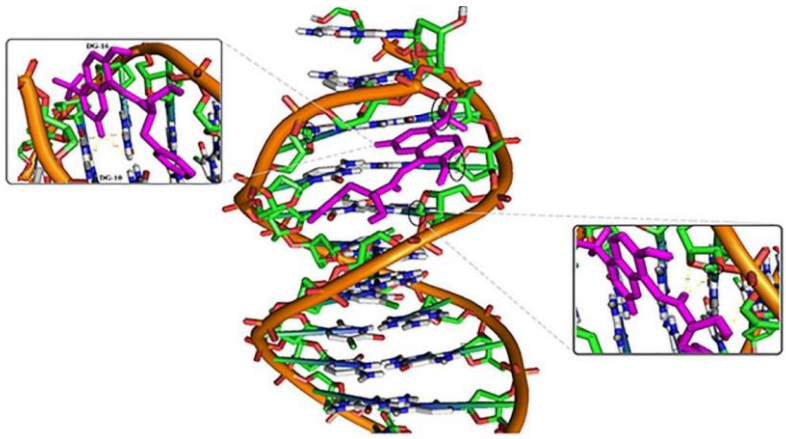
Bileşik **15**'in DNA ile etkileşimini ortaya koymak amacıyla, B-DNA dodekamer yapısına bağlanan bileşiğin 9 farklı konformasyonu belirlenmiş ve bunlar arasında

en stabil bağlanma pozu ve enerjisi Docking analizi ile belirlenmiştir. DNA'ya ait adenin ve guanin ile Bileşik **15**'in etkileşime girdiği gözlenmiştir (Şekil 4.29).



Şekil 4.29 En iyi yerleştirilmiş poz ve Bileşik 15 ile B-DNA arasındaki yakın etkileşim

Bileşik **15** ile yakın etkileşime sahip olan DG10, DG16 (deoksiguanozinler), DA17, DA18'in (deoksiadenozin) bileşik ile hidrojen bağı kurabildiği görülmüştür (Şekil 4.30).

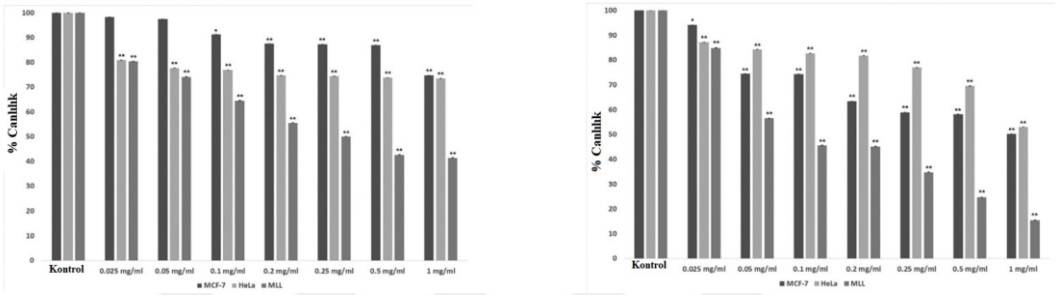


Şekil 4.30 Bileşik 15 ve B-DNA arasındaki tercih edilen hidrojen bağı etkileşimleri

Ayrıca, Bileşik **15**, hesaplanan yüksek gastrointestinal emilim değeri (GI), uygun PSA değeri, insan bağırsağı yüksek emilim değeri (HIA) ve plazma proteinlerine

bağlanma yüzdesinin yüksek olmasıyla, Lipinski kurallarına uyum göstermiş olup, umut verici farmakokinetik ve ADME özellikleri nedeniyle ilaç olma potansiyeline sahiptir.

Bileşik **15**'in antikanser aktivitesi, MCF-7, HeLa ve MAT-Lylu olmak üzere üç kanser hücre hattında incelenmiştir ve Bileşik **15**'in konsantrasyona ve zamana bağlı olarak hücre canlılığını azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, Bileşik **15**'in MAT-Lylu hücre hatlarında MCF-7 ve HeLa hücre hatlarına göre daha yüksek sitotoksisite gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 4.31).

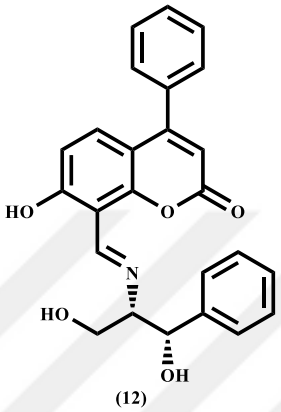


Şekil 4.31 Bileşik 15'in farklı konsantrasyonlarının 24 ve 48 saat sonrasında MCF-7, HeLa ve MAT-Lylu hücre hatlarının canlılığı üzerindeki etkisi

Tüm bu sonuçlar Bileşik **15**'in gelecekte antikanser ilacı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir [169].

Bakır, memeli yaşamı, bitkiler ve mikroorganizmalar için gerekli olan doğal olarak oluşan bir besin metalidir [170]. Farklı numune matrislerinde bakırın belirlenmesi oldukça önemlidir. Alevli atomik absorpsiyon spektrometrisi (FAAS), metal belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak eser konsantrasyonda metallerin varlığı ve matris etkileri FAAS'nin analitik yeteneklerini azaltabilir ve bu nedenle aletli ölçümden önce ön konsantrasyon olarak bilinen ek bir adım gerektirir [171]. Bakır tayini için esas olarak sıvı-sıvı ve katı-faz ekstraksiyon yöntemlerini içeren farklı ön konsantrasyon yöntemleri kullanılmıştır. Sıvı-sıvı ekstraksiyonu (LLE), seçilen bir analitin sulu bir numuneden suyla karışmayan başka bir çözücüye aktarılması olarak tanımlanır. LLE pahalı, zaman alıcı ve toksik organik çözücülerin kullanımı nedeniyle çevre dostu değildir. LLE'nin dezavantajlarının üstesinden gelmek için ekstraksiyon solventlerinin mikrolitre hacminin kullanımına dayanan sıvı faz mikroekstraksiyon yöntemi kullanılmaktadır [172]. Bu çalışmada,

karanfil ekstraktı örneğinde bakır tayini için eş zamanlı kompleksleştirme ve ekstraksiyon prosesi (SCE) sağlanarak dispersif sıvı-sıvı mikroekstraksiyonunun geliştirilmesi amaçlanmıştır. Analitin kompleksleştirilmesi için bileşik **7** ve (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1,3-propandiol maddelerinin kondenzasyonu sonucu oluşan '8-(((1*S*, 2*S*)-1,3-dihidroksi-1-fenilpropan-2-ilimino)metil)-7-hidroksi-4-fenil-2*H*-kromen-2-on bileşiği' (Bileşik **12**) (Şekil 4.32) ligand olarak kullanılmıştır.



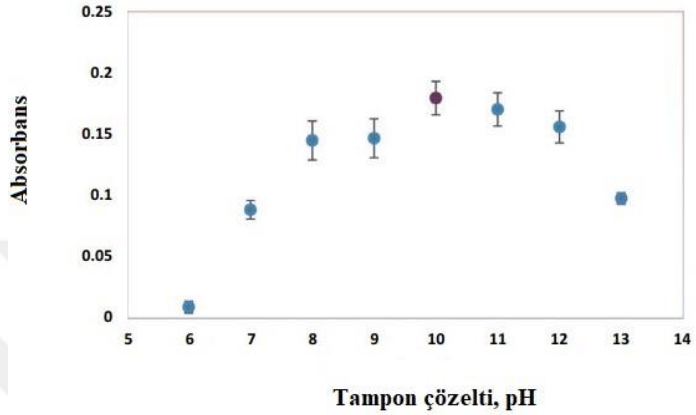
Şekil 4.32 Bileşik 12'nin yapısı

Geliştirilen yöntemde, dispersif solvent kullanılmamış olup ekstraksiyon solüsyonunun dispersiyonu püskürtme aparatı ile sağlanmıştır (Şekil 4.33).

Şekil 4.33 Tasarlanan püskürtme aparatı

pH'ın bakır ekstraksiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek için pH 6.0 ile 13 arasında test edilmiştir (Şekil 4.34). Bakırın ekstraksiyon verimliliğinin pH 6.0-10

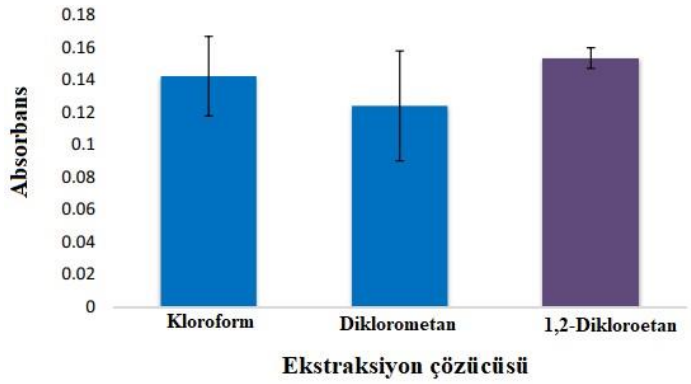
arasında arttığı ve daha sonra 10'dan yüksek pH değerleri ile azaldığı görülmektedir. Asidik ortamda ekstraksiyon verimliliği gerçekleştirilememiştir çünkü protonlar ve bakır iyonları arasındaki rekabet nedeniyle asidik pH'ta bakırın zayıf bir şekilde geri kazanıldığı bilinmektedir. Aksine, pH'ın 10'dan yüksek olması durumunda ekstraksiyon verimliliğindeki azalma, olası bakır hidroksit oluşumuyla açıklanmaktadır. Bu nedenle pH 10'da çalışmalar yapılmıştır.



Şekil 4.34 Bakır ekstraksiyonuna pH'ın etkisi

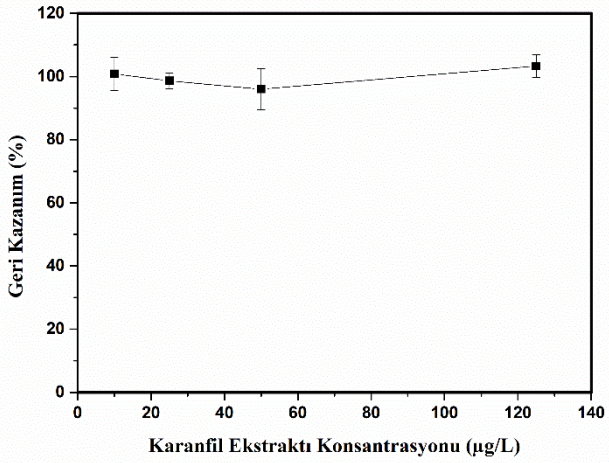
Tampon, ekstraksiyon işlemi sırasında önemli bir faktördür. Bu nedenle, en iyi ekstraksiyon verimliliğini elde etmek için optimize edilmesi kritik öneme sahiptir. Yapılan çalışmalar sonucunda, 1,50 mL tamponun (pH 10) eklenmesinden sonra ekstraksiyon verimliliğinde kademeli bir artış kaydedilmiştir.

Ekstraksiyon solventinin karakteristik özellikleri analit ekstraksiyonunda büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada üç farklı çözücü test edilmiştir: kloroform, dikloroetan ve 1,2-diklorometan. İlgili sonuçlar Şekil 4.35'te gösterilmektedir. Bakır ekstraksiyonunda en yüksek verimliliği 1,2-dikloroetan göstermiştir.



Şekil 4.35 Bakır ekstraksiyonunda ekstraksiyon solventinin etkisi

Geliştirilen yöntemin gerçek numunelerdeki eser miktardaki bakırın belirlenmesinde uygulanabilirliğinin araştırılması geri kazanım çalışmaları ile gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla karanfil ekstraktı örnekleri gerçek örnek olarak seçilmiştir. Geri kazanım çalışmaları (Şekil 4.36), önerilen yöntemin yüksek doğruluk ve hassasiyetle başarıyla uygulanabileceğini kanıtlamıştır. Elde edilen sonuçlar, %10'un altındaki standart sapma değerleriyle %96.0 ve %103.3'lük üstün geri kazanım yüzdesini göstermiştir.

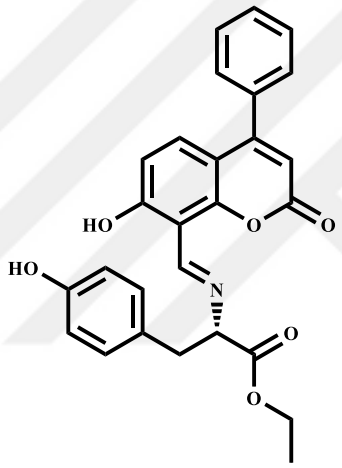


Şekil 4.36 Karanfil ekstraktı örneklerinden elde edilen bakır geri kazanım sonuçları

Çalışmada tespit gücünün daha da artırılması için SQT aparatı kullanılmıştır. Uygulanan yöntem, geleneksel FAAS'ye kıyasla nispeten düşük bir tespit limiti (2,6 μgL^{-1}) ve 33.8'lik bir geliştirme gücü sağlamıştır. Karanfil ekstraktı örneklerinde

yapılan geri kazanım çalışmaları hem uygulanabilirliği hem de doğruluğu yansıtmıştır [173].

Diğer bir çalışmada ise, şişelenmiş içme suyu örneklerinde eser miktarda kobalt tespiti için hızlı ve basit bir analitik strateji üzerinde çalışılmıştır. Çalışma öncesinde kobalt tayini için alevli atomik absorpsiyon spektrofotometrisi (FAAS) ölçümü sprey destekli ince damlacık oluşumu-sıvı faz mikroekstraksiyonu (SAFDFLPME) olarak adlandırılan yeşil, basit ve etkili bir zenginleştirme yöntemiyle geliştirilmiştir. Kobalt iyonlarının sulu çözeltiden ekstrakte edilmesi amacıyla bileşik **7** ve *L*-tirozin etil ester hidroklorür maddelerinden bir Schiff bazı (Bileşik **14**) (Şekil 4.37) sentezlenmiş ve Bileşik **14** ve kobalt arasında kompleks oluşturulmuştur.



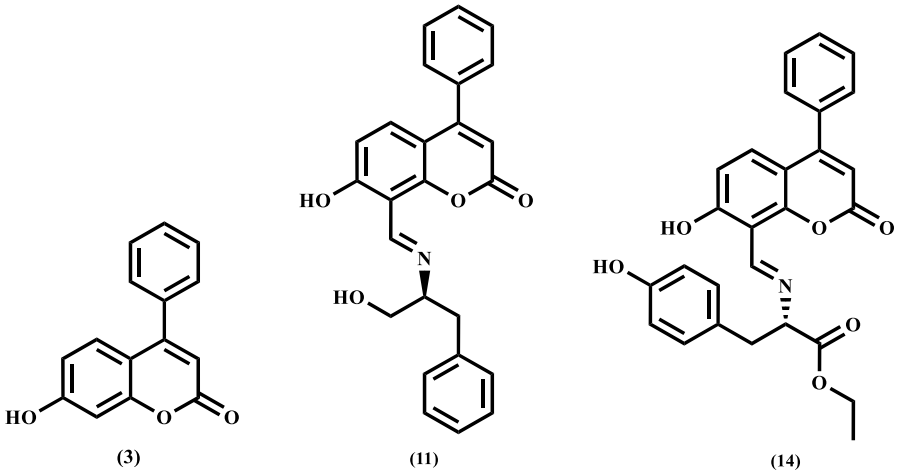
(14)

Şekil 4.37 Bileşik 14'ün yapısı

Kullanılan deneysel prosedürün pH türü ve tampon çözeltisinin hacmi, ekstraksiyon solventinin türü, püskürtme sayısı ve kobaltın ekstraksiyon verimliliğini doğrudan etkileyebilecek karıştırma süresi gibi değişkenleri, ekstraksiyon verimliliğini artırmak için kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiş ve optimize edilmiştir. 0,75 mL (pH 10) tampon çözeltisi, düşük standart sapma değeri ve en yüksek absorbans sinyaliyle optimum tampon hacmi olarak seçilmiştir. Kloroform, diğer çözücülerle karşılaştırıldığında standart sapma değerinin daha düşük olması nedeniyle kobalt ekstraksiyonunda en etkili çözücü olarak seçilmiştir. Fiji Adaları'ndan alınan şişelenmiş içme suyu numuneleri, gerçek numune matrislerinde eser kobaltın doğru

belirlenmesi için geliştirilen yöntemin uygulanabilirliğini göstermek amacıyla kullanılmıştır. %95.5 ile 88.5 arasında elde edilen yüzde geri kazanım sonuçları, geliştirilen yöntemin karmaşık numune matrislerinde bile eser seviyelerdeki kobaltın belirlenmesinde uygunluğunu göstermiştir. FAAS sisteminin analitik performans değerleri, çalışmada belirlenen yöntemin optimum deneysel koşullarında belirlenmiş olup, SAFDF-LPME-FAAS yönteminin tespit ve miktar limitleri sırasıyla 2,2 ve 7,4 ng/mL olarak bulunmuştur. Sunulan bu metodoloji ile birçok gerçek numune matrisinde eser miktarda kobalt seviyesinin belirlenmesinin mümkün olacağı öngörülmektedir [174].

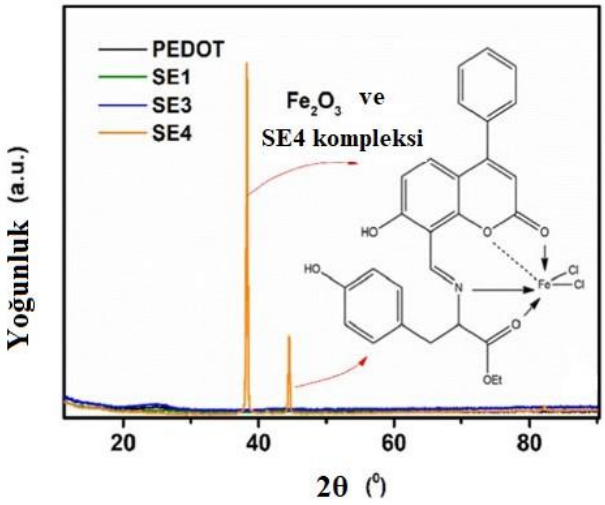
Gelişen teknolojiyle birlikte yeni nesil giyilebilir elektronik cihazlara olan ihtiyaç, yüksek enerji yoğunluğuna ve esnek enerji depolama özelliğine sahip cihazların araştırmalarını ön plana çıkarmaktadır. Giyilebilir teknolojiler ve akıllı tekstiller hastalık takibi, acil durum yönetimi, can güvenliği, ev enerji yönetimi, kişisel sağlık yönetimi gibi birçok alanda acil ihtiyaç olarak hizmet etmektedir. Bu bağlamda, literatürde elektrot aktif malzemesi olarak ilk kez kumarin bileşikleri ve türevlerinin (rezorsinol ve etilbenzoil asetatın reaksiyonu ile elde edilen (Bileşik **3**), Bileşik **7** ve (*S*)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanolün reaksiyonu ile elde edilen (Bileşik **11**), Bileşik **7** ve *L*-tirozin etil ester hidroklorürün reaksiyonu ile elde edilen (Bileşik **14**)) (Şekil 4.38) PEDOT polimeri ile oluşturduğu kompozit elektrot malzemelerinin (sırasıyla SE1, SE3 ve SE4) süperkapasitör uygulamalarında enerji depolama özellikleri araştırılmıştır.



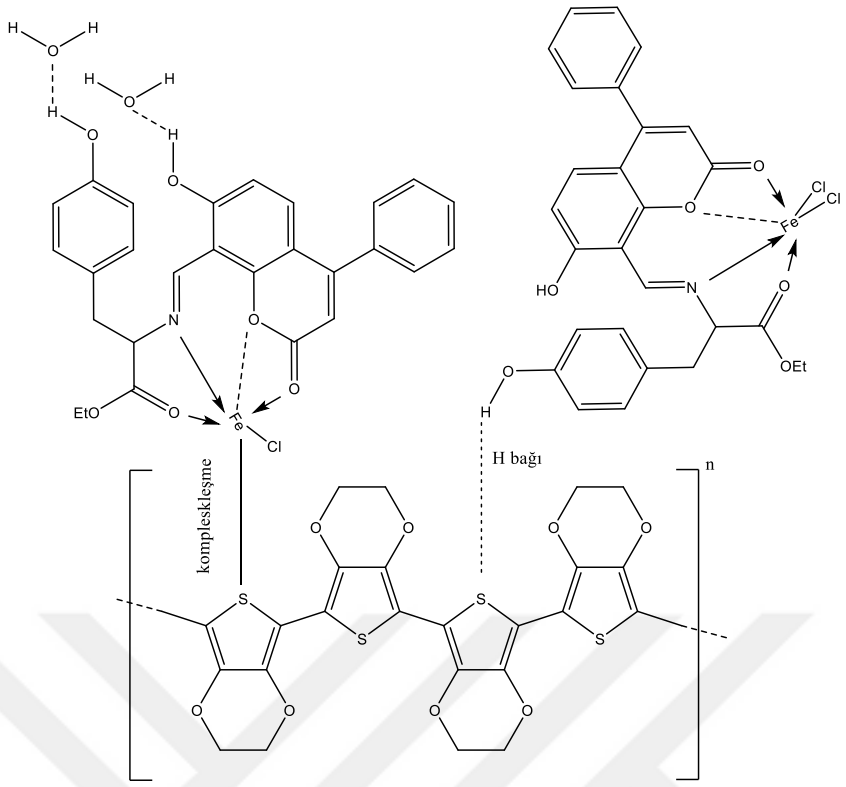
Şekil 4.38 Bileşik 3, Bileşik 11, Bileşik 14'ün yapıları

PEDOT bazlı elektrot polimerizasyonu, esnek bir karbon keçe elektrot üzerinde basit bir hidrotermal kaplama yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Oldukça esnek elektrotun elektrokimyasal, fiziksel ve kimyasal özellikleri ve süper kapasitör cihazlarının imalatına uygunluğu detaylı olarak araştırılmıştır.

SE4 kompozit elektrotunun hidrotermal yöntemle sentezi sırasında, sentez ortamındaki $FeCl_3.6H_2O$ oksitleyiciden gelen Fe^{3+} iyonları, yüksek sıcaklık ve basınç koşulları altında ortokromik yapıdaki Fe_2O_3 bileşiğine dönüşmüştür. Ayrıca Fe^{3+} iyonları, Bileşik **14**'ün ester ve imin kısımları ile bir kompleks oluşturmuştur. SE4 için elde edilen XRD modeli, SE4 elektrotunun kristal ve kompozit yapıya sahip bir elektrot malzemesi olduğunu doğrulamıştır (Şekil 4.39). Bileşik **14**'ün PEDOT ve demir iyonları ile olası etkileşimini gösteren yapı Şekil 4.40'ta verilmiştir.

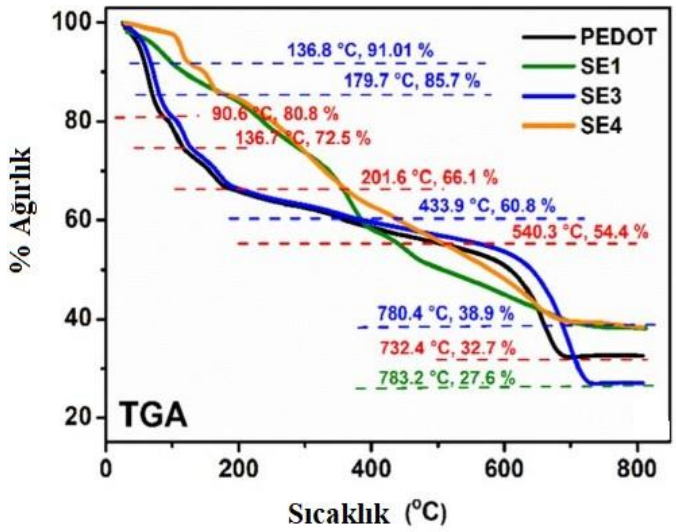


Şekil 4.39 PEDOT, SE1, SE3 ve SE4 elektrotlarının XRD modeli



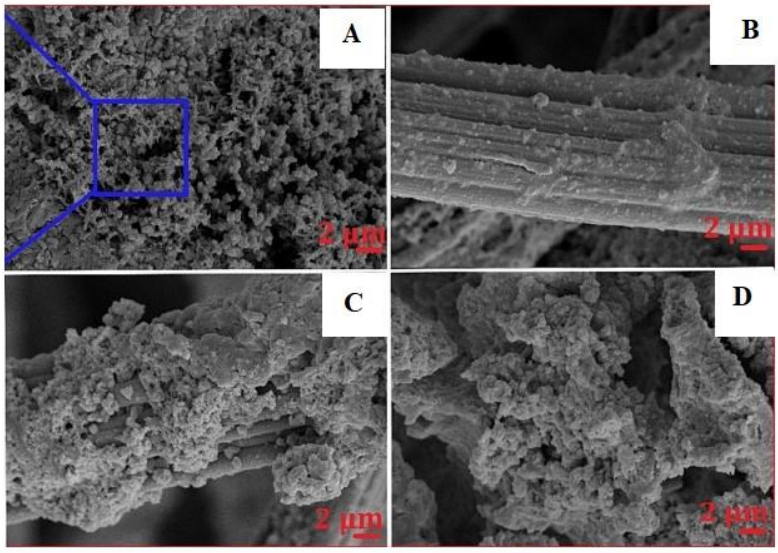
Şekil 4.40 PEDOT ve Bileşik 14'ün olası şematik mekanizması

Süperkapasitör elektrot malzemelerinin termal stabilite testi (termogravimetrik analizi), Şekil 4.41'de gösterildiği gibi N_2 atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Yüzeyinde farklı kumarin türevleri bulunan elektrotların başlangıç bozunma sıcaklıkları ölçülmüştür ve kumarin türevi içermeyen PEDOT'un 732 ˚C'deki verimi %32.7, aynı koşullar altında SE1 ve SE4 elektrot malzemelerinin 780.4 ˚C'deki verimi %38.9 iken, SE3 elektrodunun verimi 783.2 ˚C'de %27.6 olarak bulunmuştur. Daha düşük % verimlilik değerlerine sahip elektrot daha düşük termal stabiliteye sahiptir çünkü ortama eklenen molekül PEDOT'un polimerizasyonunu bozabilmektedir.



Şekil 4.41 Süper kapasitör elektrotların termal stabilite testi

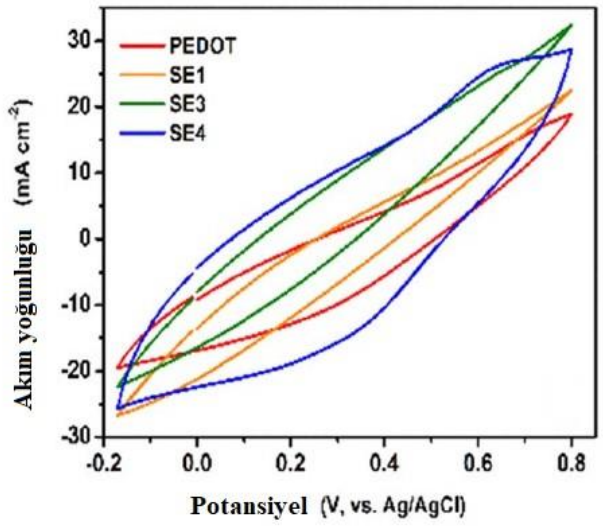
Süper kapasitör elektrotlarının yüzey morfolojisi de araştırılmıştır. SE4 ve PEDOT elektrot malzemelerinin TEM görüntüleri Şekil 4.42'de gösterilmiştir. SE4 ve PEDOT'un aynı yaklaşım oranındaki yüzeyi incelendiğinde SE4'ün yapısının çok daha pürüzlü ve gözenekli olduğu gözlemlenmiştir. Elektrot/elektrolit arayüzey etkileşimini arttıran birincil parametre artan yüzey alanı ve pürüzlülük ile ilgili olduğundan, yüzey alanı arttıkça performansın da artması beklenmektedir. Malzemeler dokuma karbon keçeli akım toplayıcının yüzeyine başarılı bir şekilde entegre edilmiştir. PEDOT malzemesinde topaklanma ve kırılmalar görülürken, SE4 elektrotunda bu gibi bir olay görülmemiştir.



Şekil 4.42 A) ve B) SE4'ün SEM, C) ve D) PEDOT'un SEM görüntüleridir

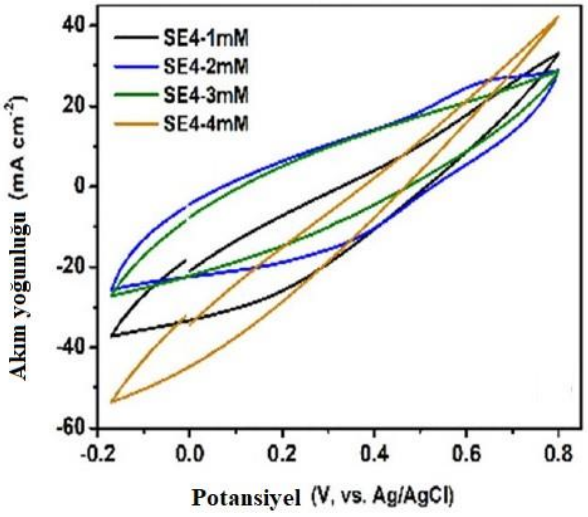
Spesifik yüzey alanı, hacim ve parçacık analizi incelendiğinde ise SE4 malzemesinin baskın bir gözenekli yapıya sahip olduğu bulunmuştur. Polimer zincirlerinin yüzey çevresi etrafında bulunarak polimere eklenen kumarin türevlerinin fonksiyonel gruplarının çeşitliliği, polimerin gözenek çaplarının değişmesine neden olmuştur. SE4 malzemesi incelendiğinde mezogözenek oluşumundaki artış, elektrotun enerji depolama performansındaki artışı desteklemiştir.

Hazırlanan elektrotların döngüsel voltametri (CV), galvanostatik şarj-deşarj (GCD) testi ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) ölçümleri yapılmıştır. Şekil 4.43, SE4 elektrodunun en büyük CV alanına sahip olduğunu göstermektedir.



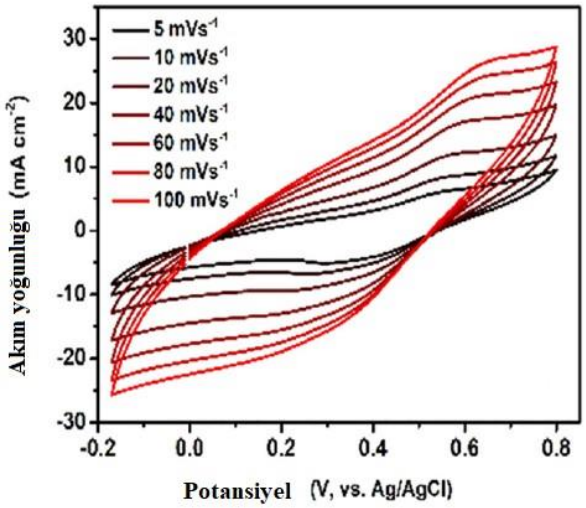
Şekil 4.43 PEDOT, SE1, SE3 ve SE4 elektrotlarının 100 mVs^{-1}'de döngüsel voltamogramları

Daha sonra Bileşik **14** konsantrasyonunun elektrot yük depolama performansı üzerindeki etkisini incelemek amacıyla 1 mM, 2 mM, 3 mM, 4 mM konsantrasyonlarında SE4 elektrotları hazırlanıp ve CV ölçümleri alınmıştır (Şekil 4.44). Spesifik kapasitans değeri en büyük olan elektrotun optimum konsantrasyon değeri 2,0 mM olarak belirlenmiştir.



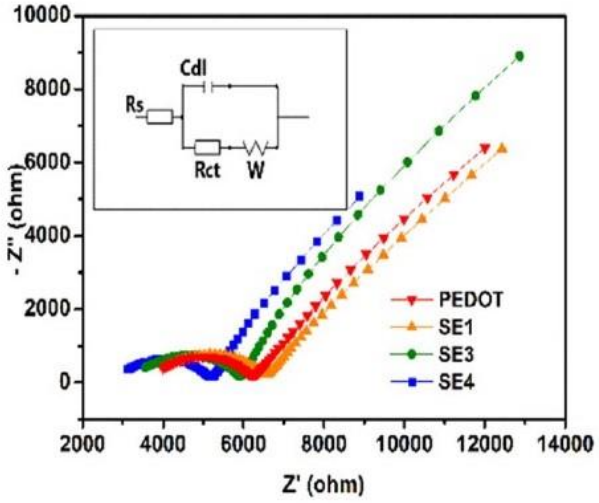
Şekil 4.44 SE4'ün 100 mVs^{-1}'deki farklı konsantrasyonlarının döngüsel voltamogramları

SE4 elektrodunun 5 ile 100 mVs^{-1} arasındaki CV ölçümleri kaydedilmiştir (Şekil 4.45).



Şekil 4.45 5 ile 100 mVs^{-1} arasında farklı tarama hızlarında CV'ler

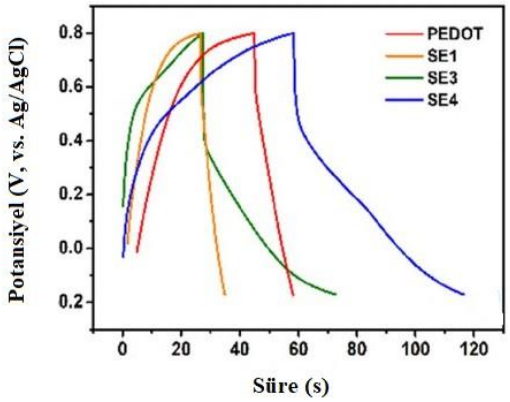
PEDOT, SE1, SE3 ve SE4 elektrotlarının karakterizasyonunda kullanılan bir diğer önemli yöntem olan EIS analizleri 3,0 M NaCl elektrolitte 0.005 V genlikte ve 0.1 Hz ila 10.000 Hz frekans aralığında gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.46'da gösterilen Nyquist eğrilerine göre, süperkapasitör elektrotlarının kapasitif davranışı, eğri açılarının yüksekliği ile desteklenmiştir.



Şekil 4.46 PEDOT, SE1, SE3 ve SE4 elektrotlarının EIS Nyquist grafikleri

Üç elektrot sistemi üzerinde Rs, Rct, Cdl ve W empedansları takılarak yapılan empedans testlerinde en düşük Rs ve Rct değeri SE4 elektroduna ait olup, SE4 elektrotunun düşük Rs ve Rct değerleri, diğer elektrotlar arasında daha iyi bir süperkapasitör elektrot adayı olabileceğini düşündürmektedir.

PEDOT, SE1, SE3 ve SE4 elektrotlarının kapasitif davranışını kanıtlamak amacıyla, galvanostatik şarj-deşarj (GCD) yöntemi kullanılmıştır (Şekil 4.47).



Şekil 4.47 6 mA.cm^{-2} akım yoğunluğunda PEDOT, SE1, SE3 ve SE4 elektrotların GCD eğrileri

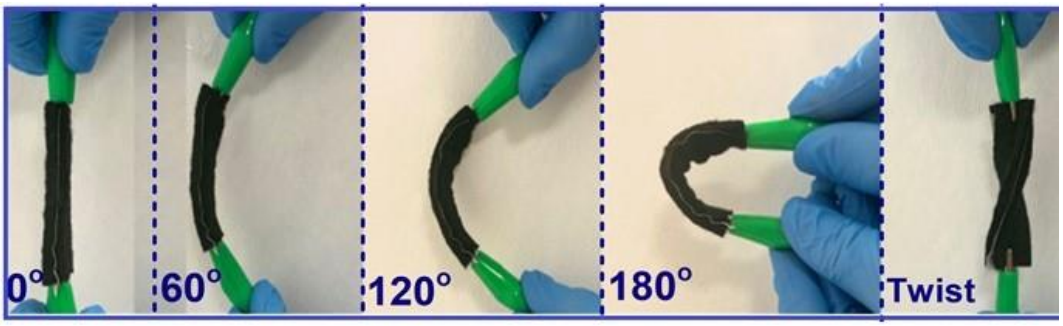
En yüksek Cs değeri 119.6 Fg^{-1} olarak SE4 elektrotuna aittir. CV ölçümleriyle uyumlu olarak SE4 elektrodu en yüksek performansı göstermiştir. PEDOT'a dayalı olarak sentezlenen elektrot malzemelerinde SE4 elektrotunun performansı, PEDOT'un teorik kapasitans değerinin ötesinde çok yüksek bir kapasitans sergilemiştir. SE4 elektrot, yapısındaki demir kompleksi ve Fe_2O_3'ün katkısıyla kapasitif davranışının yanı sıra, bu akım yoğunluğunda iyi bir deşarj süresi sergileyerek cihazın GCD testi ile izlenmesine olanak sağlamıştır.

Üretilip, farklı zamanlarda birçok kez test edilen SE4 elektrotun kapasitans değeri 5 mAcm^{-2}'de 2852 F g^{-1} olarak hesaplanmıştır. Aynı zamanda pillere benzer şekilde 5 mAcm^{-2}'de 2767 sn gibi uzun bir deşarj süresi vermiştir.

"Biyouyumluluk" terimi genellikle toksisitenin olmayışını ifade etmek için kullanılır. Literatürde, kültürleme sonrasında canlı hücre yüzdesi %70'in altındaysa numunenin sitotoksik özelliklere sahip olduğu, canlı hücre yüzdesi %70'in üzerindeyse sitotoksik olmadığı belirtilmektedir. Elektrotların toksisitesini ve

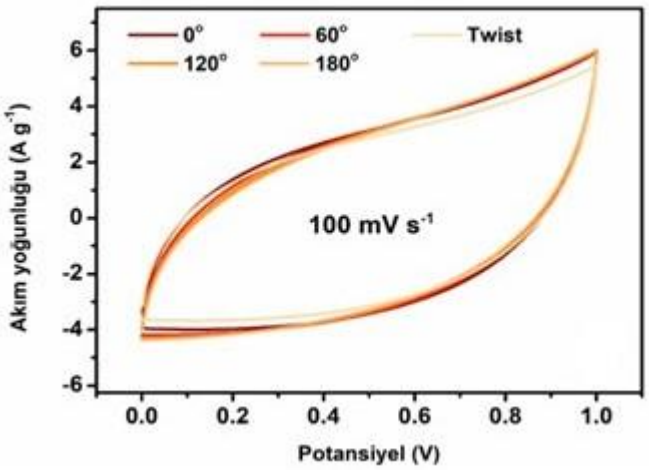
bunların hücre büyümesi ve çoğalması üzerindeki etkilerini fare fibroblast hücre dizisi L929 kullanılarak araştırılmıştır. SE4 elektrotlarını ekstraksiyon solüsyonlarıyla inkübe ettikten sonra elektrotlar %80'in üzerinde hücre canlılığı sergilemiştir.

Pratik giyilebilir uygulamalar için, cihazın esneklik testleri, Şekil 4.48'de gösterildiği gibi bükme, katlama ve bükme gibi çeşitli yönelimler yapılarak gerçekleştirilmiştir.



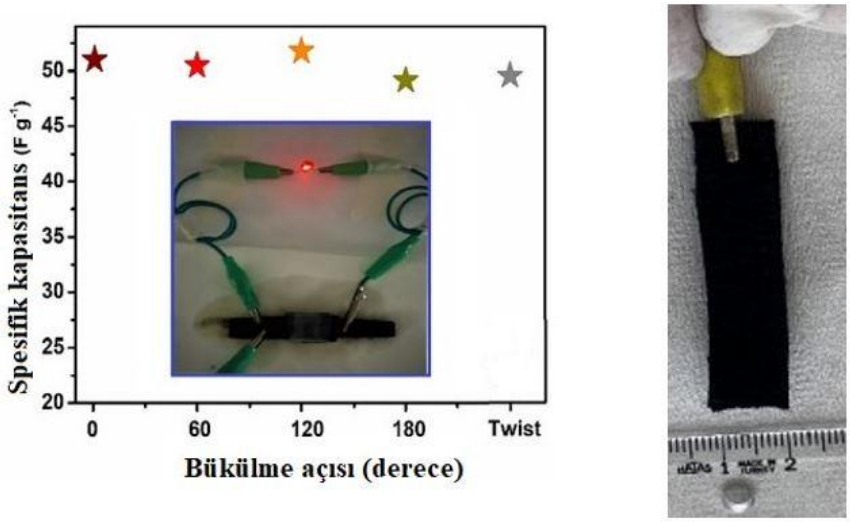
Şekil 4.48 Farklı açılardan bükülmüş SK'nın dijital fotoğrafı

Esneklik çalışması için cihazın kapasitif koruması farklı bükülme açılarında ve büküm modunda analiz edilmiştir. CV eğrileri çeşitli bükülme açılarında performanslarını neredeyse korumuştur, bu da yüksek esnekliğe sahip olduklarını göstermektedir (Şekil 4.49).



Şekil 4.49 Farklı açılarda bükülmüş esnek SE4'ün CV ölçümleri

Kırmızı ışık yayan diyotu (LED) başarıyla aydınlatan bu mükemmel esnekliğe sahip giyilebilir elektronik cihazla oluşturulan tek üniteli (1x1 cm^2) süper kapasitörün dijital fotoğrafı Şekil 4.50'de verilmiştir. Simetrik bir süper kapasitörün, esnek bir süper kapasitör cihazından gelen kırmızı LED ışığını, elektrokimyasal performansta önemli bir bozulma olmadan birçok açıdan çalıştırabildiği tespit edilmiştir.



Şekil 4.50 Süper kapasitör elektrotunun fotoğrafı

15.000 Kez çevrime tabi tutulan cihazın kullanım ömrü %113.6 olarak test edilmiştir. Esneklik ve biyouyumluluk özelliklerini başarıyla geçen SE4 malzemenin giyilebilir elektroniklerde kullanılabilecek, potansiyeli yüksek bir malzemedir. Neticede, Bileşik **14**'ün PEDOT bazlı elektrotun kapasitans özelliklerini geliştiren bir malzeme olduğu bulunmuştur [175].

Sonuç olarak, kumarinlerin mükemmel biyoaktivitesi ve diğer alanlarda kullanım kapasitesi, bilim insanlarını son yıllarda bu halka sistemini içeren araştırmaları yürütmeye yöneltmiştir.

Kumarinin farklı biyolojik aktivitelerden sorumlu çeşitli farmakofor gruplar/ ilaç benzeri moleküllerle konjugasyonu, çok hedefli davranışa ve gelişmiş farmakokinetik özelliklere sahip birçok yeni hibrid molekülün ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu strateji uygulanarak bu tez kapsamında çeşitli potansiyel özelliklere

sahip olabilecek yeni kumarin hibridleri tasarlanmış, sentezlenmiş, yapıları aydınlatılmıştır. Bazı türevlerin antikanser ve antioksidan aktiviteleri, DNA bağlanma özelliklerinin yanısıra, floresans prob özellikleri, in siliko çalışmaları ve yine bazı türevlerin PEDOT polimeri ile oluşturduğu kompozit elektrot malzemelerinin süperkapasitör uygulamalarında enerji depolama özellikleri araştırılmış ve önemli bulgular literatüre kazandırılmıştır.

KAYNAKÇA

[1] A. Stefanachi, F. Leonetti, L. Pisani, M. Catto, and A. Carotti, "Coumarin: A Natural, Privileged and Versatile Scaffold for Bioactive Compounds," *Molecules*, vol. 23, no. 2, p. 250, Jan. 2018, doi: 10.3390/molecules23020250.

[2] W. H. Perkin, "VI.—On the artificial production of coumarin and formation of its homologues," *J. Chem. Soc.*, vol. 21, pp. 53–63, 1868, doi: 10.1039/JS8682100053.

[3] D. Cao *et al.*, "Coumarin-Based Small-Molecule Fluorescent Chemosensors," *Chem. Rev.*, vol. 119, no. 18, pp. 10403–10519, Sep. 2019, doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00145.

[4] K. Ostrowska, "Coumarin-piperazine derivatives as biologically active compounds," *Saudi Pharm. J.*, vol. 28, no. 2, pp. 220–232, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.jsps.2019.11.025.

[5] J. Sharifi-Rad *et al.*, "Natural Coumarins: Exploring the Pharmacological Complexity and Underlying Molecular Mechanisms," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2021, pp. 1–19, Aug. 2021, doi: 10.1155/2021/6492346.

[6] J. C. Capra *et al.*, "Antidepressant-like effect of scopoletin, a coumarin isolated from Polygala sabulosa (Polygalaceae) in mice: Evidence for the involvement of monoaminergic systems," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 643, no. 2–3, pp. 232–238, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.ejphar.2010.06.043.

[7] Q. Xu *et al.*, "Antidepressant-Like Effects of Psoralen Isolated from the Seeds of Psoralea corylifolia in the Mouse Forced Swimming Test," *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 31, no. 6, pp. 1109–1114, 2008, doi: 10.1248/bpb.31.1109.

[8] A. Basile *et al.*, "Antimicrobial and Antioxidant Activities of Coumarins from the Roots of Ferulago campestris (Apiaceae)," *Molecules*, vol. 14, no. 3, pp. 939–952, Feb. 2009, doi: 10.3390/molecules14030939.

[9] G.-J. Huang *et al.*, "Inducible Nitric Oxide Synthase and Cyclooxygenase-2 Participate in Anti-inflammatory Activity of Imperatorin from Glehnia littoralis," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 60, no. 7, pp. 1673–1681, Feb. 2012, doi: 10.1021/jf204297e.

[10] K. N. Venugopala, V. Rashmi, and B. Odhav, "Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity," *Biomed Res. Int.*, vol. 2013, pp. 1–14, 2013, doi: 10.1155/2013/963248.

[11] A.-M. Hirsch, A. Longeon, and M. Guyot, "Fraxin and esculin: two coumarins specific to Actinidia chinensis and A. deliciosa (kiwifruit)," *Biochem. Syst. Ecol.*, vol. 30, no. 1, pp. 55–60, Jan. 2002, doi: 10.1016/S0305-1978(01)00064-3.

[12] G.-L. Xi and Z.-Q. Liu, "Coumarin-Fused Coumarin: Antioxidant Story from N , N -Dimethylamino and Hydroxyl Groups," *J. Agric. Food Chem.*, vol. 63, no. 13, pp. 3516–3523, Apr. 2015, doi: 10.1021/acs.jafc.5b00399.

[13] S. Tiwari, J. Seijas, M. Vazquez-Tato, A. Sarkate, K. Karnik, and A. Nikalje, “Facile Synthesis of Novel Coumarin Derivatives, Antimicrobial Analysis, Enzyme Assay, Docking Study, ADMET Prediction and Toxicity Study,” *Molecules*, vol. 22, no. 7, p. 1172, Jul. 2017, doi: 10.3390/molecules22071172.

[14] A. Rastegari *et al.*, “Design, synthesis and anti-Alzheimer’s activity of novel 1,2,3-triazole-chromenone carboxamide derivatives,” *Bioorg. Chem.*, vol. 83, pp. 391–401, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.bioorg.2018.10.065.

[15] K. B. Patel *et al.*, “Synthesis, docking, and biological investigations of new coumarin-piperazine hybrids as potential antibacterial and anticancer agents,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1276, p. 134755, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.134755.

[16] K. Gettys, Z. Ye, and M. Dai, “Recent Advances in Piperazine Synthesis,” *Synthesis (Stuttg).*, vol. 49, no. 12, pp. 2589–2604, Jun. 2017, doi: 10.1055/s-0036-1589491.

[17] K. Kacprzak, “Efficient One-Pot Synthesis of 1,2,3-Triazoles from Benzyl and Alkyl Halides,” *Synlett*, vol. 2005, no. 06, pp. 0943–0946, Mar. 2005, doi: 10.1055/s-2005-864809.

[18] Q. Wang, T. R. Chan, R. Hilgraf, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, and M. G. Finn, “Bioconjugation by Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne [3 + 2] Cycloaddition,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 125, no. 11, pp. 3192–3193, Mar. 2003, doi: 10.1021/ja021381e.

[19] F. Lenda, F. Guenoun, B. Tazi, N. Ben larbi, J. Martinez, and F. Lamaty, “Synthesis of new triazole substituted pyroaminoadipic and pipecolic acid derivatives,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 45, no. 48, pp. 8905–8907, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.tetlet.2004.09.166.

[20] H. C. Kolb, M. G. Finn, and K. B. Sharpless, “Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions,” *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 40, no. 11, pp. 2004–2021, Jun. 2001, doi: 10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5.

[21] M. S. Singh, S. Chowdhury, and S. Koley, “Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade,” *Tetrahedron*, vol. 72, no. 35, pp. 5257–5283, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.tet.2016.07.044.

[22] J. Hou, X. Liu, J. Shen, G. Zhao, and P. G. Wang, “The impact of click chemistry in medicinal chemistry,” *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 7, no. 6, pp. 489–501, Jun. 2012, doi: 10.1517/17460441.2012.682725.

[23] F. Amblard, J. H. Cho, and R. F. Schinazi, “Cu(I)-Catalyzed Huisgen Azide−Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction in Nucleoside, Nucleotide, and Oligonucleotide Chemistry,” *Chem. Rev.*, vol. 109, no. 9, pp. 4207–4220, Sep. 2009, doi: 10.1021/cr9001462.

[24] A. E. Kuznetsov, “Introductory Chapter: Azoles, Their Importance, and Applications,” in *Azoles - Synthesis, Properties, Applications and Perspectives*, IntechOpen, 2021. doi: 10.5772/intechopen.98426.

[25] D. P. Vala, R. M. Vala, and H. M. Patel, “Versatile Synthetic Platform for 1,2,3-Triazole Chemistry,” *ACS Omega*, vol. 7, no. 42, pp. 36945–36987, Oct. 2022, doi: 10.1021/acsomega.2c04883.

[26] M. Marzi, M. Farjam, Z. Kazeminejad, A. Shiroudi, A. Kouhpayeh, and E. Zarenezhad, “A Recent Overview of 1,2,3-Triazole-Containing Hybrids as Novel Antifungal Agents: Focusing on Synthesis, Mechanism of Action, and Structure-Activity Relationship (SAR),” *J. Chem.*, vol. 2022, pp. 1–50, Jan. 2022, doi: 10.1155/2022/7884316.

[27] H. Singh *et al.*, “Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for therapeutic coumarin hybrids,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 27, no. 16, pp. 3477–3510, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.bmc.2019.06.033.

[28] C. Zeng, S. R. Avula, J. Meng, and C. Zhou, “Synthesis and Biological Evaluation of Piperazine Hybridized Coumarin Indolylcyanoenones with Antibacterial Potential,” *Molecules*, vol. 28, no. 6, p. 2511, Mar. 2023, doi: 10.3390/molecules28062511.

[29] Y. Bansal and O. Silakari, “Multifunctional compounds: Smart molecules for multifactorial diseases,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 76, pp. 31–42, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.ejmech.2014.01.060.

[30] S. Vilar *et al.*, “Design, synthesis, and vasorelaxant and platelet antiaggregatory activities of coumarin–resveratrol hybrids,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 16, no. 2, pp. 257–261, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.bmcl.2005.10.013.

[31] M. H. Shaikh, D. D. Subhedar, F. A. K. Khan, J. N. Sangshetti, and B. B. Shingate, “1,2,3-Triazole incorporated coumarin derivatives as potential antifungal and antioxidant agents,” *Chinese Chem. Lett.*, vol. 27, no. 2, pp. 295–301, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.cclet.2015.11.003.

[32] S. Koparde, K. M. Hosamani, V. Kulkarni, and S. D. Joshi, “Synthesis of coumarin-piperazine derivatives as potent anti-microbial and anti-inflammatory agents, and molecular docking studies,” *Chem. Data Collect.*, vol. 15–16, pp. 197–206, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.cdc.2018.06.001.

[33] K. Kasperkiewicz, M. B. Ponczek, J. Owczarek, P. Guga, and E. Budzisz, “Antagonists of Vitamin K—Popular Coumarin Drugs and New Synthetic and Natural Coumarin Derivatives,” *Molecules*, vol. 25, no. 6, p. 1465, Mar. 2020, doi: 10.3390/molecules25061465.

[34] S. C. Moldoveanu, “Pyrolysis of Amines and Imines,” in *Pyrolysis of Organic Molecules*, Elsevier, 2019, pp. 327–347. doi: 10.1016/B978-0-444-64000-0.00008-1.

[35] A. Soroceanu and A. Bargan, “Advanced and Biomedical Applications of Schiff-Base Ligands and Their Metal Complexes: A Review,” *Crystals*, vol. 12, no. 10, p. 1436, Oct. 2022, doi: 10.3390/cryst12101436.

[36] H. Naeimi, J. Safari, and A. Heidarnezhad, “Synthesis of Schiff base ligands derived from condensation of salicylaldehyde derivatives and synthetic diamine,” *Dye. Pigment.*, vol. 73, no. 2, pp. 251–253, Jan. 2007, doi:

10.1016/j.dyepig.2005.12.009.

[37] K. Wang, L. Ma, G. Liu, D. Cao, R. Guan, and Z. Liu, “Two fluorescence turn-on coumarin Schiff’s base chemosensors for cyanide anions,” *Dye. Pigment.*, vol. 126, pp. 104–109, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.dyepig.2015.11.019.

[38] B. Nikhil, B. Shikha, P. Anil, and N. B. Prakash, “DIVERSE PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES OF 3 - SUBSTITUTED COUMARINS: A REVIEW,” 2012. [Online]. Available: https://api.semanticscholar.org/CorpusID:4656598

[39] C. Kontogiorgis, A. Detsi, and D. Hadjipavlou-Litina, “Coumarin-based drugs: a patent review (2008 – present),” *Expert Opin. Ther. Pat.*, vol. 22, no. 4, pp. 437–454, Apr. 2012, doi: 10.1517/13543776.2012.678835.

[40] S. H. Bairagi, P. P. Salaskar, S. D. Loke, N. N. Surve, D. V. Tandel, and M. D. Dusara, “Medicinal significance of coumarins: A review,” *Int. J. Pharm. Res.*, vol. 4, no. 2, pp. 16–19, 2012.

[41] A. Thakur, R. Singla, and V. Jaitak, “Coumarins as anticancer agents: A review on synthetic strategies, mechanism of action and SAR studies,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 101, pp. 476–495, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.ejmech.2015.07.010.

[42] W. D. Seo *et al.*, “Identification and characterisation of coumarins from the roots of Angelica dahurica and their inhibitory effects against cholinesterase,” *J. Funct. Foods*, vol. 5, no. 3, pp. 1421–1431, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.jff.2013.05.011.

[43] Y. Bai *et al.*, “Coumarins from the roots of Angelica dahurica with antioxidant and antiproliferative activities,” *J. Funct. Foods*, vol. 20, pp. 453–462, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.jff.2015.11.018.

[44] M. Iranshahi, F. Kalategi, A. Sahebkar, A. Sardashti, and B. Schneider, “New sesquiterpene coumarins from the roots of Ferula flabelliloba,” *Pharm. Biol.*, vol. 48, no. 2, pp. 217–220, Feb. 2010, doi: 10.3109/13880200903019226.

[45] W.-W. Peng, Y.-Q. Zheng, Y.-S. Chen, S.-M. Zhao, C.-J. Ji, and N.-H. Tan, “Coumarins from roots of Clausena excavata,” *J. Asian Nat. Prod. Res.*, vol. 15, no. 3, pp. 215–220, Mar. 2013, doi: 10.1080/10286020.2012.758635.

[46] M. Naseri, H. R. Monsef-Esfehani, S. Saeidnia, D. Dastan, and A. R. Gohari, “Antioxidative Coumarins from the Roots of Ferulago subvelutina,” *Asian J. Chem.*, vol. 25, no. 4, pp. 1875–1878, 2013, doi: 10.14233/ajchem.2013.13208.

[47] J. Joselin, T. S. S. Brintha, A. R. Florence, and S. Jeeva, “Screening of select ornamental flowers of the family Apocynaceae for phytochemical constituents,” *Asian Pacific J. Trop. Dis.*, vol. 2, pp. S260–S264, Jan. 2012, doi: 10.1016/S2222-1808(12)60162-5.

[48] S. Wang, F. Tang, Y. Yue, X. Yao, Q. Wei, and J. Yu, “Simultaneous Determination of 12 Coumarins in Bamboo Leaves by HPLC,” *J. AOAC Int.*,

vol. 96, no. 5, pp. 942–946, Sep. 2013, doi: 10.5740/jaoacint.12-441.

[49] S. Sasidharan, Y. Chen, D. Saravanan, K. Sundram, and L. Latha, "Extraction, Isolation And Characterization Of Bioactive Compounds From Plants' Extracts," *African J. Tradit. Complement. Altern. Med.*, vol. 8, no. 1, Oct. 2010, doi: 10.4314/ajtcam.v8i1.60483.

[50] R. H. Vekariya and H. D. Patel, "Recent Advances in the Synthesis of Coumarin Derivatives via Knoevenagel Condensation: A Review," *Synth. Commun.*, vol. 44, no. 19, pp. 2756–2788, Oct. 2014, doi: 10.1080/00397911.2014.926374.

[51] X. He *et al.*, "FeCl 3 -Catalyzed Cascade Reaction: An Efficient Approach to Functionalized Coumarin Derivatives," *Synth. Commun.*, vol. 44, no. 10, pp. 1507–1514, May 2014, doi: 10.1080/00397911.2013.862833.

[52] M. M. Heravi, S. Khaghaninejad, and M. Mostofi, "Pechmann Reaction in the Synthesis of Coumarin Derivatives," 2014, pp. 1–50. doi: 10.1016/B978-0-12-800171-4.00001-9.

[53] S. Tyndall, K. F. Wong, and M. A. VanAlstine-Parris, "Insight into the Mechanism of the Pechmann Condensation Reaction Using NMR," *J. Org. Chem.*, vol. 80, no. 18, pp. 8951–8953, Sep. 2015, doi: 10.1021/acs.joc.5b01802.

[54] S. Puri, B. Kaur, A. Parmar, and H. Kumar, "Ultrasound-promoted greener synthesis of 2H-chromen-2-ones catalyzed by copper perchlorate in solventless media," *Ultrason. Sonochem.*, vol. 16, no. 6, pp. 705–707, Aug. 2009, doi: 10.1016/j.ultsonch.2009.04.002.

[55] R. Rezaei, M. H. Farjam, and M. Farasat, "Coumarin synthesis via Pechmann condensation utilizing starch sulfuric acid as a green and efficient catalyst under solvent-free conditions," *Org. Chem. Indian J.*, vol. 10, no. 2, pp. 73–78, 2014, [Online]. Available: http://dx.doi.org/10.1039/d1qo00478f

[56] S. Bouasla *et al.*, "Coumarin Derivatives Solvent-Free Synthesis under Microwave Irradiation over Heterogeneous Solid Catalysts," *Molecules*, vol. 22, no. 12, p. 2072, Nov. 2017, doi: 10.3390/molecules22122072.

[57] A. Mirosanloo, D. Zareyee, and M. A. Khalilzadeh, "Recyclable cellulose nanocrystal supported Palladium nanoparticles as an efficient heterogeneous catalyst for the solvent-free synthesis of coumarin derivatives via von Pechmann condensation," *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 32, no. 12, Dec. 2018, doi: 10.1002/aoc.4546.

[58] S. Pakdel, B. Akhlaghinia, and A. Mohammadinezhad, "Fe3O4@Boehmite-NH2-CoII NPs: An Environment Friendly Nanocatalyst for Solvent Free Synthesis of Coumarin Derivatives Through Pechmann Condensation Reaction," *Chem. Africa*, vol. 2, no. 3, pp. 367–376, 2019, doi: 10.1007/s42250-019-00042-5.

[59] M. Mokhtary and F. Najafizadeh, "Polyvinylpolypyrrolidone-bound boron trifluoride (PVPP-BF 3); A mild and efficient catalyst for synthesis of 4-metyl coumarins via the Pechmann reaction," *Comptes Rendus Chim.*, vol. 15, no. 6, pp. 530–532, 2012, doi: 10.1016/j.crci.2012.03.004.

[60] A. Amoozadeh, M. Ahmadzadeh, and E. Kolvari, “Easy Access to Coumarin Derivatives Using Alumina Sulfuric Acid as an Efficient and Reusable Catalyst under Solvent-Free Conditions,” *J. Chem.*, vol. 2013, pp. 1–6, 2013, doi: 10.1155/2013/767825.

[61] T. Vogt, “Phenylpropanoid biosynthesis,” *Mol. Plant*, vol. 3, no. 1, pp. 2–20, 2010, doi: 10.1093/mp/ssp106.

[62] K. Kai *et al.*, “Scopoletin is biosynthesized via ortho -hydroxylation of feruloyl CoA by a 2-oxoglutarate-dependent dioxygenase in Arabidopsis thaliana,” *Plant J.*, vol. 55, no. 6, pp. 989–999, Sep. 2008, doi: 10.1111/j.1365-313X.2008.03568.x.

[63] K. P. Barot, S. V. Jain, L. Kremer, S. Singh, and M. D. Ghate, “Recent advances and therapeutic journey of coumarins: Current status and perspectives,” *Med. Chem. Res.*, vol. 24, no. 7, pp. 2771–2798, 2015, doi: 10.1007/s00044-015-1350-8.

[64] J. Zhu and J. Jiang, “Pharmacological and Nutritional Effects of Natural Coumarins and Their Structure–Activity Relationships,” *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 62, no. 14, Jul. 2018, doi: 10.1002/mnfr.201701073.

[65] F. Annunziata, C. Pinna, S. Dallavalle, L. Tamborini, and A. Pinto, “An overview of coumarin as a versatile and readily accessible scaffold with broad-ranging biological activities,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 13, pp. 1–83, 2020, doi: 10.3390/ijms21134618.

[66] S. S. Garg, J. Gupta, S. Sharma, and D. Sahu, “An insight into the therapeutic applications of coumarin compounds and their mechanisms of action,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 152, p. 105424, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.ejps.2020.105424.

[67] F. Annunziata, C. Pinna, S. Dallavalle, L. Tamborini, and A. Pinto, “An Overview of Coumarin as a Versatile and Readily Accessible Scaffold with Broad-Ranging Biological Activities,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 13, p. 4618, Jun. 2020, doi: 10.3390/ijms21134618.

[68] J. R. S. Hoult and M. Payá, “Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: Natural products with therapeutic potential,” *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.*, vol. 27, no. 4, pp. 713–722, Jun. 1996, doi: 10.1016/0306-3623(95)02112-4.

[69] Y. Zang, “Pharmacological Activities of Coumarin Compounds in Licorice: A Review,” *Nat. Prod. Commun.*, vol. 15, no. 9, p. 1934578X2095395, Sep. 2020, doi: 10.1177/1934578X20953954.

[70] X. Han *et al.*, “Synthesis and biological evaluation of novel 2,3-dihydrochromeno[3,4-d]imidazol-4(1H)-one derivatives as potent anticancer cell proliferation and migration agents,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 114, pp. 232–243, May 2016, doi: 10.1016/j.ejmech.2016.01.035.

[71] M. Imran, A. Bawadekji, and N. Nayeem, “Preparation and in Vitro Anticancer Activity Evaluation of Some Coumarin Derivatives,” *Pharmacophore*, vol. 10, no. 4, pp. 8–14, 2019.

[72] A. Rawat and A. Vijaya Bhaskar Reddy, “Recent advances on anticancer activity of coumarin derivatives,” *Eur. J. Med. Chem. Reports*, vol. 5, no. November 2021, p. 100038, 2022, doi: 10.1016/j.ejmcr.2022.100038.

[73] Y. Bai *et al.*, “Coumarins from the roots of Angelica dahurica with antioxidant and antiproliferative activities,” *J. Funct. Foods*, vol. 20, pp. 453–462, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.jff.2015.11.018.

[74] L. Zhang and Z. Xu, “Coumarin-containing hybrids and their anticancer activities,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 181, p. 111587, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111587.

[75] S. Sinha, A. P. Kumaran, D. Mishra, and P. Paira, “Synthesis and cytotoxicity study of novel 3-(triazolyl)coumarins based fluorescent scaffolds,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 26, no. 22, pp. 5557–5561, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.bmcl.2016.09.078.

[76] B. Z. Kurt *et al.*, “Synthesis, biological activity and multiscale molecular modeling studies of bis-coumarins as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors with effective cytotoxicity against hepatocellular carcinoma,” *Bioorg. Chem.*, vol. 87, pp. 838–850, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.bioorg.2019.03.003.

[77] J.-W. Zhao *et al.*, “Synthesis and anti-gastric cancer activity evaluation of novel triazole nucleobase analogues containing steroidal/coumarin/quinoline moieties,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 181, p. 111520, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.07.023.

[78] N. S. Goud *et al.*, “Synthesis and biological evaluation of morpholines linked coumarin–triazole hybrids as anticancer agents,” *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 94, no. 5, pp. 1919–1929, Nov. 2019, doi: 10.1111/cbdd.13578.

[79] S. Dhawan *et al.*, “Synthesis, Cytotoxicity and Antimicrobial Evaluation of New Coumarin-Tagged β -Lactam Triazole Hybrid,” *Chem. Biodivers.*, vol. 17, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1002/cbdv.201900462.

[80] A. Ibrar, S. Zaib, F. Jabeen, J. Iqbal, and A. Saeed, “Unraveling the Alkaline Phosphatase Inhibition, Anticancer, and Antileishmanial Potential of Coumarin-Triazolothiadiazine Hybrids: Design, Synthesis, and Molecular Docking Analysis,” *Arch. Pharm. (Weinheim).*, vol. 349, no. 7, pp. 553–565, Jul. 2016, doi: 10.1002/ardp.201500392.

[81] L. H. Al-Wahaibi, H. M. Abu-Melha, and D. A. Ibrahim, “Synthesis of Novel 1,2,4-Triazolyl Coumarin Derivatives as Potential Anticancer Agents,” *J. Chem.*, vol. 2018, pp. 1–8, Oct. 2018, doi: 10.1155/2018/5201374.

[82] R. J. Martin, “Modes of action of anthelmintic drugs,” *Vet. J.*, vol. 154, no. 1, pp. 11–34, Jul. 1997, doi: 10.1016/S1090-0233(05)80005-X.

[83] M. A. Walker, “Novel tactics for designing water-soluble molecules in drug discovery,” *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 9, no. 12, pp. 1421–1433, Dec. 2014, doi: 10.1517/17460441.2014.960839.

[84] S.-H. Lin, L.-T. Lee, and Y. K. Yang, “Serotonin and Mental Disorders: A Concise Review on Molecular Neuroimaging Evidence,” *Clin.*

Psychopharmacol. Neurosci., vol. 12, no. 3, pp. 196–202, Dec. 2014, doi: 10.9758/cpn.2014.12.3.196.

[85] C. Terán, L. Santana, E. Uriarte, Y. Fall, L. Unelius, and B.-R. Tolf, "Phenylpiperazine derivatives with strong affinity for 5HT1A, D2A and D3 receptors," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 8, no. 24, pp. 3567–3570, Dec. 1998, doi: 10.1016/S0960-894X(98)00646-5.

[86] H. M. Ibrahim and C. A. Tamminga, "Schizophrenia: Treatment Targets Beyond Monoamine Systems," *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 51, no. 1, pp. 189–209, Feb. 2011, doi: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105851.

[87] Y. Chen *et al.*, "Synthesis and Biological Investigation of Coumarin Piperazine (Piperidine) Derivatives as Potential Multireceptor Atypical Antipsychotics," *J. Med. Chem.*, vol. 56, no. 11, pp. 4671–4690, Jun. 2013, doi: 10.1021/jm400408r.

[88] V. N. Talesa, "Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease," *Mech. Ageing Dev.*, vol. 122, no. 16, pp. 1961–1969, Nov. 2001, doi: 10.1016/S0047-6374(01)00309-8.

[89] C. C. and M. L., "Recent Approaches to Novel Anti-Alzheimer Therapy," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 10, no. 25, pp. 3167–3175, Oct. 2004, doi: 10.2174/1381612043383421.

[90] R. P. Modh, S. P. Kumar, Y. T. Jasrai, and K. H. Chikhalia, "Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Coumarin-Piperazine Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors," *Arch. Pharm. (Weinheim).*, vol. 346, no. 11, pp. 793–804, Nov. 2013, doi: 10.1002/ardp.201300242.

[91] S. F. Razavi *et al.*, "Synthesis and evaluation of 4-substituted coumarins as novel acetylcholinesterase inhibitors," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 64, pp. 252–259, Jun. 2013, doi: 10.1016/j.ejmech.2013.03.021.

[92] K. Coleman, "Recent advances in the treatment of Gram-positive infections," *Drug Discov. Today Ther. Strateg.*, vol. 1, no. 4, pp. 455–460, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.ddstr.2004.08.015.

[93] P. Ball, "Quinolone generations: natural history or natural selection?," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 46, no. suppl_3, pp. 17–24, Jul. 2000, doi: 10.1093/oxfordjournals.jac.a020889.

[94] S. Emami, A. Foroumadi, M. A. Faramarzi, and N. Samadi, "Synthesis and Antibacterial Activity of Quinolone-Based Compounds Containing a Coumarin Moiety," *Arch. Pharm. (Weinheim).*, vol. 341, no. 1, pp. 42–48, Jan. 2008, doi: 10.1002/ardp.200700090.

[95] D. Patel, P. Kumari, and N. Patel, "Synthesis of 3-{4-[4-dimethylamino-6-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxy)-[1,3,5]triazin-2-ylamino]-phenyl}-2-phenyl-5-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-ylmethyl)-thiazolidin-4-one and their biological evaluation," *Med. Chem. Res.*, vol. 21, no. 10, pp. 2926–2944, Oct. 2012, doi: 10.1007/s00044-011-9822-y.

[96] S.-F. Wang *et al.*, "Synthesis, molecular docking and biological evaluation

of coumarin derivatives containing piperazine skeleton as potential antibacterial agents," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 22, no. 21, pp. 5727–5737, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.bmc.2014.09.048.

[97] M. A. Gouda, M. A. Berghot, E. A. Baz, and W. S. Hamama, "Synthesis, antitumor and antioxidant evaluation of some new thiazole and thiophene derivatives incorporated coumarin moiety," *Med. Chem. Res.*, vol. 21, no. 7, pp. 1062–1070, Jul. 2012, doi: 10.1007/s00044-011-9610-8.

[98] K. Kushwaha, N. Kaushik, Lata, and S. C. Jain, "Design and synthesis of novel 2H-chromen-2-one derivatives bearing 1,2,3-triazole moiety as lead antimicrobials," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 24, no. 7, pp. 1795–1801, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.bmcl.2014.02.027.

[99] D. Kang, K. Ahn, and S. Hong, "Site-Selective C−H Bond Functionalization of Chromones and Coumarins," *Asian J. Org. Chem.*, vol. 7, no. 7, pp. 1136–1150, Jul. 2018, doi: 10.1002/ajoc.201800128.

[100] S. Nad, M. Kumbhakar, and H. Pal, "Photophysical Properties of Coumarin-152 and Coumarin-481 Dyes: Unusual Behavior in Nonpolar and in Higher Polarity Solvents," *J. Phys. Chem. A*, vol. 107, no. 24, pp. 4808–4816, Jun. 2003, doi: 10.1021/jp021543t.

[101] G. A. Reynolds and K. H. Drexhage, "New coumarin dyes with rigidized structure for flashlamp-pumped dye lasers," *Opt. Commun.*, vol. 13, no. 3, pp. 222–225, Mar. 1975, doi: 10.1016/0030-4018(75)90085-1.

[102] Y. Ding, W.-H. Zhu, and Y. Xie, "Development of Ion Chemosensors Based on Porphyrin Analogues," *Chem. Rev.*, vol. 117, no. 4, pp. 2203–2256, Feb. 2017, doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00021.

[103] E. L. Que, D. W. Domaille, and C. J. Chang, "Metals in Neurobiology: Probing Their Chemistry and Biology with Molecular Imaging," *Chem. Rev.*, vol. 108, no. 5, pp. 1517–1549, May 2008, doi: 10.1021/cr078203u.

[104] Z. Xu, X. Chen, H. N. Kim, and J. Yoon, "Sensors for the optical detection ofcyanide ion," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 39, no. 1, pp. 127–137, 2010, doi: 10.1039/B907368J.

[105] H. J. Kim, K. C. Ko, J. H. Lee, J. Y. Lee, and J. S. Kim, "KCN sensor: unique chromogenic and 'turn-on' fluorescent chemodosimeter: rapid response and high selectivity," *Chem. Commun.*, vol. 47, no. 10, p. 2886, 2011, doi: 10.1039/c0cc05018k.

[106] X. Cheng, R. Tang, H. Jia, J. Feng, J. Qin, and Z. Li, "New Fluorescent and Colorimetric Probe for Cyanide: Direct Reactivity, High Selectivity, and Bioimaging Application," *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 4, no. 8, pp. 4387–4392, Aug. 2012, doi: 10.1021/am3010412.

[107] L. Hessle *et al.*, "Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 99, no. 14, pp. 9445–9449, Jul. 2002, doi: 10.1073/pnas.142063399.

[108] H. M. Kim and B. R. Cho, "Two-Photon Probes for Intracellular Free Metal

Ions, Acidic Vesicles, And Lipid Rafts in Live Tissues," *Acc. Chem. Res.*, vol. 42, no. 7, pp. 863–872, Jul. 2009, doi: 10.1021/ar800185u.

[109] M. Guo *et al.*, "A two-photon fluorescent probe for biological Cu (II) and PPi detection in aqueous solution and in vivo," *Biosens. Bioelectron.*, vol. 90, pp. 276–282, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.bios.2016.11.069.

[110] M. E. Belowich and J. F. Stoddart, "Dynamic imine chemistry," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 41, no. 6, p. 2003, 2012, doi: 10.1039/c2cs15305j.

[111] R. D. Patil and S. Adimurthy, "Catalytic Methods for Imine Synthesis," *Asian J. Org. Chem.*, vol. 2, no. 9, pp. 726–744, Sep. 2013, doi: 10.1002/ajoc.201300012.

[112] X. JIN *et al.*, "8-hydroxyquinoline-5-carbaldehyde-(benzotriazol-1'-acetyl)hydrazone as a potential Mg 2+ fluorescent chemosensor," *J. Coord. Chem.*, vol. 66, no. 2, pp. 300–305, Jan. 2013, doi: 10.1080/00958972.2012.756102.

[113] P. S. Hariharan and S. P. Anthony, "Selective fluorescence sensing of Mg 2+ ions by Schiff base chemosensor: effect of diamine structural rigidity and solvent," *RSC Adv.*, vol. 4, no. 78, pp. 41565–41571, 2014, doi: 10.1039/C4RA05827E.

[114] N.-E. L. Saris, E. Mervaala, H. Karppanen, J. A. Khawaja, and A. Lewenstam, "Magnesium," *Clin. Chim. Acta*, vol. 294, no. 1–2, pp. 1–26, Apr. 2000, doi: 10.1016/S0009-8981(99)00258-2.

[115] J. Orrego-Hernández, N. Nuñez-Dallos, and J. Portilla, "Recognition of Mg2+ by a new fluorescent 'turn-on' chemosensor based on pyridyl-hydrazono-coumarin," *Talanta*, vol. 152, pp. 432–437, May 2016, doi: 10.1016/j.talanta.2016.02.020.

[116] C. Bazzicalupi, A. Bencini, I. Matera, S. Puccioni, and B. Valtancoli, "Selective binding and fluorescence sensing of ZnII with acridine-based macrocycles," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 381, pp. 162–169, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.ica.2011.08.057.

[117] Q.-H. You *et al.*, "A quinolinyl antipyrine based fluorescence sensor for Zn2+ and its application in bioimaging," *RSC Adv.*, vol. 2, no. 29, p. 11078, 2012, doi: 10.1039/c2ra21736h.

[118] D. Udhayakumari and S. Velmathi, "Naphthalene thiourea derivative based colorimetric and fluorescent dual chemosensor for F − and Cu 2+ /Hg 2+ ions," *Supramol. Chem.*, vol. 27, no. 7–8, pp. 539–544, Aug. 2015, doi: 10.1080/10610278.2015.1025784.

[119] Z. Tian, S. Cui, and S. Pu, "A highly selective fluorescent sensor for dual detection of Zn2+ and F− based on a new diarylethene," *Tetrahedron Lett.*, vol. 57, no. 25, pp. 2703–2707, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.tetlet.2016.04.090.

[120] S. G. Agalave, S. R. Maujan, and V. S. Pore, "Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores," *Chem. – An Asian J.*, vol. 6, no. 10, pp. 2696–2718, Oct. 2011, doi: 10.1002/asia.201100432.

[121] Y.-M. Wu, J. Deng, Y. Li, and Q.-Y. Chen, "Regiospecific Synthesis of

1,4,5-Trisubstituted-1,2,3-triazole via One-Pot Reaction Promoted by Copper(I) Salt," *Synthesis (Stuttg).*, no. 8, pp. 1314–1318, 2005, doi: 10.1055/s-2005-861860.

[122] K. Sivakumar, F. Xie, B. M. Cash, S. Long, H. N. Barnhill, and Q. Wang, "A Fluorogenic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of 3-Azidocoumarins and Acetylenes," *Org. Lett.*, vol. 6, no. 24, pp. 4603–4606, Nov. 2004, doi: 10.1021/ol047955x.

[123] H. C. Kolb and K. B. Sharpless, "The growing impact of click chemistry on drug discovery," *Drug Discov. Today*, vol. 8, no. 24, pp. 1128–1137, Dec. 2003, doi: 10.1016/S1359-6446(03)02933-7.

[124] V. O. Rodionov, V. V. Fokin, and M. G. Finn, "Mechanism of the Ligand-Free Cu I -Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction," *Angew. Chemie*, vol. 117, no. 15, pp. 2250–2255, Apr. 2005, doi: 10.1002/ange.200461496.

[125] V. D. Bock, H. Hiemstra, and J. H. van Maarseveen, "Cu I -Catalyzed Alkyne–Azide 'Click' Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective," *European J. Org. Chem.*, vol. 2006, no. 1, pp. 51–68, Jan. 2006, doi: 10.1002/ejoc.200500483.

[126] W. H. Binder and R. Sachsenhofer, "'Click' Chemistry in Polymer and Material Science: An Update," *Macromol. Rapid Commun.*, vol. 29, no. 12–13, pp. 952–981, Jul. 2008, doi: 10.1002/marc.200800089.

[127] S. D. Roughley and A. M. Jordan, "The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates," *J. Med. Chem.*, vol. 54, no. 10, pp. 3451–3479, May 2011, doi: 10.1021/jm200187y.

[128] H. Yu, Z. Hou, Y. Tian, Y. Mou, and C. Guo, "Design, synthesis, cytotoxicity and mechanism of novel dihydroartemisinin-coumarin hybrids as potential anti-cancer agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 151, pp. 434–449, May 2018, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.04.005.

[129] X. Yang *et al.*, "1,3,5-triazaspiro[5.5]undeca-2,4-dienes as selective Mycobacterium tuberculosis dihydrofolate reductase inhibitors with potent whole cell activity," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 144, pp. 262–276, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.12.017.

[130] B. Rama Krishna, D. Thummuri, V. G. M. Naidu, S. Ramakrishna, and U. Venkata Mallavadhani, "Synthesis of some novel orcinol based coumarin triazole hybrids with capabilities to inhibit RANKL-induced osteoclastogenesis through NF-κB signaling pathway," *Bioorg. Chem.*, vol. 78, pp. 94–102, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.bioorg.2018.03.005.

[131] S. Chekir *et al.*, "Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,3-triazole linked coumarinopyrazole conjugates as potent anticholinesterase, anti-5-lipoxygenase, anti-tyrosinase and anti-cancer agents," *Bioorg. Chem.*, vol. 80, pp. 189–194, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.bioorg.2018.06.005.

[132] J. Zak, D. Ron, E. Riva, H. P. Harding, B. C. S. Cross, and I. R. Baxendale, "Establishing a Flow Process to Coumarin-8-Carbaldehydes as Important Synthetic Scaffolds," *Chem. - A Eur. J.*, vol. 18, no. 32, pp. 9901–9910, Aug.

2012, doi: 10.1002/chem.201201039.

[133] M. Katkevičs, A. Kontijevskis, I. Mutule, and E. Sūna, “Microwave-promoted automated synthesis of a coumarin library,” *Chem. Heterocycl. Compd.*, vol. 43, no. 2, pp. 151–159, Feb. 2007, doi: 10.1007/s10593-007-0025-x.

[134] D. M. Manidhar, K. U. M. Rao, N. B. Reddy, C. S. Sundar, and C. S. Reddy, “Synthesis of New 8-Formyl-4-methyl-7-hydroxy Coumarin Derivatives,” *J. Korean Chem. Soc.*, vol. 56, no. 4, pp. 459–463, Aug. 2012, doi: 10.5012/jkcs.2012.56.4.459.

[135] Y. Dong, X. Mao, X. Jiang, J. Hou, Y. Cheng, and C. Zhu, “l-Proline promoted fluorescent sensor for Mg2+ detection in a multicomponent sensory system,” *Chem. Commun.*, vol. 47, no. 33, p. 9450, 2011, doi: 10.1039/c1cc12957k.

[136] M. Parekh and K. Trivedi, “Studies in the synthesis of cyclohexenocoumarins. III. Some reactions of 3-Hydroxy-6-oxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran,” *Aust. J. Chem.*, vol. 23, no. 2, p. 407, 1970, doi: 10.1071/CH9700407.

[137] V. S. Moskvina and V. P. Khilya, “Synthesis of pyrano[2,3-f]chromen-2,8-diones and pyrano[3,2-g]chromen-2,8-diones based on o-hydroxyformyl(acyl)neoflavonoids,” *Chem. Nat. Compd.*, vol. 44, no. 1, pp. 16–23, Jan. 2008, doi: 10.1007/s10600-008-0006-z.

[138] Y. Xie, W. Cheng, B. Jin, C. Liang, Y. Ding, and W. Zhang, “Solvent directed selective and sensitive fluorescence detection of target ions using a coumarin–pyridine probe,” *Analyst*, vol. 143, no. 22, pp. 5583–5588, 2018, doi: 10.1039/C8AN01736K.

[139] S. W. Yee, B. Shah, and C. Simons, “Synthesis and antimycobacterial activity of 7- O -substituted-4-methyl-2 H -2-chromenone derivatives vs Mycobacterium tuberculosis,” *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 20, no. 2, pp. 109–113, Apr. 2005, doi: 10.1080/14756360400002015.

[140] N. Jiang *et al.*, “Design, synthesis and biological evaluation of new coumarin-dithiocarbamate hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer’s disease,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 146, pp. 287–298, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.055.

[141] C. Shao, X. Wang, J. Xu, J. Zhao, Q. Zhang, and Y. Hu, “Carboxylic Acid-Promoted Copper(I)-Catalyzed Azide−Alkyne Cycloaddition,” *J. Org. Chem.*, vol. 75, no. 20, pp. 7002–7005, Oct. 2010, doi: 10.1021/jo101495k.

[142] P. Arora, V. Arora, H. S. Lamba, and D. Wadhwa, “Importance of Heterocyclic Chemistry: a Review,” *Ijpsr*, vol. 3, no. 9, pp. 2947–2954, 2012, [Online]. Available: www.ijpsr.com

[143] T. Qadir, A. Amin, P. K. Sharma, I. Jeelani, and H. Abe, “A Review on Medicinally Important Heterocyclic Compounds,” *Open Med. Chem. J.*, vol. 16, no. 1, Apr. 2022, doi: 10.2174/18741045-v16-e2202280.

[144] Z. Hosseinzadeh, A. Ramazani, and N. Razzaghi-Asl, “Anti-cancer

Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds," *Curr. Org. Chem.*, vol. 22, no. 23, pp. 2256–2279, Dec. 2018, doi: 10.2174/1385272822666181008142138.

[145] R. S. Keri, S. B.S., B. M. Nagaraja, and M. A. Santos, "Recent progress in the drug development of coumarin derivatives as potent antituberculosis agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 100, pp. 257–269, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.ejmech.2015.06.017.

[146] B. Eftekhari-Sis, M. Zirak, and A. Akbari, "Arylglyoxals in Synthesis of Heterocyclic Compounds," *Chem. Rev.*, vol. 113, no. 5, pp. 2958–3043, May 2013, doi: 10.1021/cr300176g.

[147] F. Salehian *et al.*, "A review: Biologically active 3,4-heterocycle-fused coumarins," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 212, p. 113034, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.ejmech.2020.113034.

[148] A. Ayati, S. Emami, and A. Foroumadi, "The importance of triazole scaffold in the development of anticonvulsant agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 109, pp. 380–392, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.ejmech.2016.01.009.

[149] K. Bozorov, J. Zhao, and H. A. Aisa, "1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 27, no. 16, pp. 3511–3531, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.bmc.2019.07.005.

[150] S. A. Khan, M. J. Akhtar, U. Gogoi, D. U. Meenakshi, and A. Das, "An Overview of 1,2,3-triazole-Containing Hybrids and Their Potential Anticholinesterase Activities," *Pharmaceuticals*, vol. 16, no. 2, p. 179, Jan. 2023, doi: 10.3390/ph16020179.

[151] K. H. Gangadhar, V. Benarjee, and A. Ratnamala, "Coumarin-Piperazine Tethered 1,2,3-Triazoles: EGFR Targeting Anti-Breast Cancer Evaluation and Molecular Docking Studies," *Polycycl. Aromat. Compd.*, pp. 1–17, Oct. 2023, doi: 10.1080/10406638.2023.2265026.

[152] A. Müller-Schiffmann, H. Sticht, and C. Korth, "Hybrid Compounds," *BioDrugs*, vol. 26, no. 1, pp. 21–31, Feb. 2012, doi: 10.2165/11597630-000000000-00000.

[153] F. Paquin, J. Rivnay, A. Salleo, N. Stingelin, and C. Silva, "Multi-phase semicrystalline microstructures drive exciton dissociation in neat plastic semiconductors," *J. Mater. Chem. C*, vol. 3, pp. 10715–10722, 2015, doi: 10.1039/b000000x.

[154] A. H. Alkhzem, T. J. Woodman, and I. S. Blagbrough, "Design and synthesis of hybrid compounds as novel drugs and medicines," *RSC Adv.*, vol. 12, no. 30, pp. 19470–19484, 2022, doi: 10.1039/D2RA03281C.

[155] R. Ye, J. Zhao, B. B. Wickemeyer, F. D. Toste, and G. A. Somorjai, "Foundations and strategies of the construction of hybrid catalysts for optimized performances," *Nat. Catal.*, vol. 1, no. 5, pp. 318–325, Apr. 2018, doi: 10.1038/s41929-018-0052-2.

[156] B. Meunier, "Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream or Reality?," *Acc. Chem. Res.*, vol. 41, no. 1, pp. 69–77, Jan. 2008, doi:

10.1021/ar7000843.

[157] A. Rawat and A. Vijaya Bhaskar Reddy, “Recent advances on anticancer activity of coumarin derivatives,” *Eur. J. Med. Chem. Reports*, vol. 5, p. 100038, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.ejmcr.2022.100038.

[158] Z. Xu, Q. Chen, Y. Zhang, and C. Liang, “Coumarin-based derivatives with potential anti-HIV activity,” *Fitoterapia*, vol. 150, p. 104863, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.fitote.2021.104863.

[159] W. Zhang *et al.*, “Synthesis and biological evaluation of 4-(1,2,3-triazol-1-yl)coumarin derivatives as potential antitumor agents,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 24, no. 3, pp. 799–807, Feb. 2014, doi: 10.1016/j.bmcl.2013.12.095.

[160] X. Sun, T. Liu, J. Sun, and X. Wang, “Synthesis and application of coumarin fluorescence probes,” *RSC Adv.*, vol. 10, no. 18, pp. 10826–10847, 2020, doi: 10.1039/C9RA10290F.

[161] C. Wu, J. Wang, J. Shen, C. Bi, and H. Zhou, “Coumarin-based Hg2+ fluorescent probe: Synthesis and turn-on fluorescence detection in neat aqueous solution,” *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 243, pp. 678–683, May 2017, doi: 10.1016/j.snb.2016.12.046.

[162] G. He *et al.*, “The Synthesis of a Coumarin Carbohydrazide Dinuclear Copper Complex Based Fluorescence Probe and Its Detection of Thiols,” *PLoS One*, vol. 11, no. 2, p. e0148026, Feb. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0148026.

[163] W. Tan *et al.*, “A novel coumarin-based fluorescence enhancement and colorimetric probe for Cu2+ via selective hydrolysis reaction,” *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 324, pp. 81–86, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.jphotochem.2016.03.014.

[164] S. A. Patil *et al.*, “Comprehensive Review on Medicinal Applications of Coumarin-Derived Imine–Metal Complexes,” *Molecules*, vol. 27, no. 16, p. 5220, Aug. 2022, doi: 10.3390/molecules27165220.

[165] B. Arvas *et al.*, “A new coumarin based Schiff base fluorescence probe for zinc ion,” *Tetrahedron*, vol. 88, p. 132127, May 2021, doi: 10.1016/j.tet.2021.132127.

[166] N. Jalilzadeh *et al.*, “Novel nano-vehicle for delivery and efficiency of anticancer auraptene against colon cancer cells,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 1606, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-58527-0.

[167] E. A. Fayed, R. Sabour, M. F. Harras, and A. B. M. Mehany, “Design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling of new coumarin derivatives as potent anticancer agents,” *Med. Chem. Res.*, vol. 28, no. 8, pp. 1284–1297, Aug. 2019, doi: 10.1007/s00044-019-02373-x.

[168] Y. Budama-Kilinc *et al.*, “New nanodrug design for cancer therapy: Its synthesis, formulation, in vitro and in silico evaluations,” *Arch. Pharm. (Weinheim).*, vol. 353, no. 11, Nov. 2020, doi: 10.1002/ardp.202000137.

[169] S. Kecel-Gunduz *et al.*, “Computer-aided anticancer drug design: In vitro

and in silico studies of new iminocoumarin derivative," *J. Mol. Struct.*, vol. 1239, p. 130539, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130539.

[170] S. Ferreira, "Copper determination in natural water samples by using FAAS after preconcentration onto amberlite XAD-2 loaded with calmagite," *Talanta*, vol. 50, no. 6, pp. 1253–1259, Jan. 2000, doi: 10.1016/S0039-9140(99)00230-1.

[171] A. ANTHEMIDIS, "Automatic sequential injection liquid–liquid micro-extraction system for on-line flame atomic absorption spectrometric determination of trace metal in water samples," *Talanta*, vol. 77, no. 2, pp. 541–545, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.talanta.2008.04.017.

[172] Y. Yamini, M. Faraji, and M. Adeli, "Magnetic silica nanomaterials for solid-phase extraction combined with dispersive liquid-liquid microextraction of ultra-trace quantities of plasticizers," *Microchim. Acta*, vol. 182, no. 7–8, pp. 1491–1499, Jun. 2015, doi: 10.1007/s00604-015-1474-z.

[173] N. Bakaraki Turan, B. T. Zaman, B. Arvas, Ç. Yolaçan, and S. Bakirdere, "Implementation of a spraying-assisted fine droplet formation-based simultaneous liquid-phase microextraction method for the determination of copper in clove extract samples," *Chem. Pap.*, vol. 75, no. 6, pp. 2929–2935, Jun. 2021, doi: 10.1007/s11696-021-01538-6.

[174] O. Sağsöz, B. Arvas, B. T. Zaman, Ç. Yolaçan, and S. Bakırdere, "Determination of trace cobalt ions in bottled drinking water samples from Fiji Island by spray-assisted fine droplet formation-liquid phase microextraction based on simultaneous complexation and extraction before flame atomic absorption spectrometer measu," *Environ. Monit. Assess.*, vol. 195, no. 2, p. 313, Feb. 2023, doi: 10.1007/s10661-023-10943-1.

[175] S. Yazar, B. Arvas, M. B. Arvas, C. Yolacan, and Y. Sahin, "A biocompatible and flexible supercapacitor for wearable electronic devices," *J. Energy Storage*, vol. 74, p. 109400, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.est.2023.109400.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. Arvas, B., Aydoğan F., Yolaçan Ç. (2019, Mart). "Biologically Important New Chiral Coumarin Derivatives: Synthesis, Characterization and Investigation of Their Properties'' *7.International Drug Chemistry Conference*, Antalya.

2. Kandemir D., Arvas B., Aydoğan F., Erdoğmuş A., Yolaçan Ç. (2019, Eylül). "Kumarin Temelli Floresans Kemosensörler", *31.Ulusal Kimya Kongresi*, İstanbul.

3. Arvas B., Aydoğan F., Yolaçan Ç. (2019, Eylül). "Yeni Kumarin Türevlerinin Sentezi ve Floresans Özellikleri'', *31.Ulusal Kimya Kongresi*, İstanbul.

4. Arvas B., Aydoğan F., Yolaçan Ç. (2021, Mart). "New 1,2,3-Triazole-Coumarin Hybrids: Synthesis, Characterization and Investigation of Biological Activities'', *23rd JCF-Frühjahrssymposium*, Leipzig.

5. Arvas B., Aydoğan F., Yolaçan Ç., (2023, Mart). "Design and Synthesis of Novel Triazole-Tethered Piperazine Coumarin Hybrids'', *11.International Drug Chemistry Conference*, Antalya.

6. Arvas B., Uçar B., Acar T., Arvas M. B., Şahin Y., Aydoğan F., Yolaçan Ç., (2023, Mart). "A New Coumarin-Based Small-Molecule Fluorescent Probe for Zinc Ion'', *The Third Anatolian Conference on Organic Chemistry*, Antalya.

Makaleler

1. Y. Budama-Kilinc, S. Kecel-Gunduz, B. Ozdemir, B. Bicak, G. Akman, B. Arvas, F. Aydogan, C. Yolacan, "New nanodrug design for cancer therapy: Its synthesis, formulation, in vitro and in silico evaluations," *Arch. Pharm. (Weinheim).*, vol. 353, no. 11, Nov. 2020, doi: 10.1002/ardp.202000137.

2. B. Arvas, B. Ucar, T. Acar, M.B. Arvas, Y. Sahin, F. Aydogan, C. Yolacan, "A new coumarin based Schiff base fluorescence probe for zinc ion," *Tetrahedron*, vol. 88, p. 132127, May 2021, doi: 10.1016/j.tet.2021.132127.

3. S. Kecel-Gunduz, Y. Budama-Kilinc, B. Gok, B. Bicak, G. Akman, B. Arvas, F. Aydogan, C. Yolacan, "Computer-aided anticancer drug design: In vitro and in silico studies of new iminocoumarin derivative," *J. Mol. Struct.*, vol. 1239, p. 130539, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130539.

4. N. Bakaraki Turan, B. T. Zaman, B. Arvas, Ç. Yolaçan, and S. Bakirdere, "Implementation of a spraying-assisted fine droplet formation-based simultaneous liquid-phase microextraction method for the determination of copper in clove extract samples," *Chem. Pap.*, vol. 75, no. 6, pp. 2929–2935, Jun. 2021, doi: 10.1007/s11696-021-01538-6.

5. O. Sağsöz, B. Arvas, B. T. Zaman, Ç. Yolaçan, and S. Bakırdere, "Determination of trace cobalt ions in bottled drinking water samples from Fiji Island by spray-assisted fine droplet formation-liquid phase microextraction based on simultaneous complexation and extraction before flame atomic absorption spectrometer measu," *Environ. Monit. Assess.*, vol. 195, no. 2, p. 313, Feb. 2023, doi: 10.1007/s10661-023-10943-1.

6. S. Yazar, B. Arvas, M. B. Arvas, C. Yolacan, and Y. Sahin, "A biocompatible and flexible supercapacitor for wearable electronic devices," *J. Energy Storage*, vol. 74, p. 109400, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.est.2023.109400.