

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP OLABİLECEK
YENİ KUMARİN TÜREVLERİNİN TASARIMI

Burcu BELMEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman

Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Temmuz, 2021

T.C
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ETKİSİ

BİYOLOJİK AKTİVİTEYE SAHİP OLABİLECEK
YENİ KUMARİN TÜREVLERİNİN TASARIMI

Burcu BELMEN tarafından hazırlanan tez çalışması 30.06.2021 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı **YÜKSEK LİSANS 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. Hatice BAŞPINAR KÜÇÜK, Üye

Yıldız Teknik Üniversitesi

Danışmanım Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN sorumluluğunda tarafımca hazırlanan Biyolojik Aktiviteye Sahip Olabilecek Yeni Kumarin Türevlerinin Tasarımı isimli çalışmada kaynaklardan aldığım bilgileri referanslarda eksiksiz bir biçimde gösterdiğimi, araştırma veri ve sonuçlarında çarpıtma ve sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Burcu BELMEN

İmza



Bu çalışma, Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'nün FYL_2021_4077 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın başından beri bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bana yol gösteren ve yardımcı olan sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini ve değerli zamanını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan biricik hocam Sayın Prof. Dr. Feray AYDOĞAN' a teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım ve tez aşamasında bilgisinden ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Ömer Tahir GÜNKARA' ya ve Arş. Gör. Büşra ARVAS' a ve tez çalışmam boyunca bana destek olan değerli arkadaşlarım Selinnur YILDIZ ve Doğukan DİLSİZ' e teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım ve tez yazma sürecim boyunca destek olan, bana sabreden, manevi ve teknik desteklerini benden esirgemeyen Barış Can ÖZAKAY, Umut ÇALIŞ, Utku SEZEK ve Arda PAZARCIKCI' ya teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca desteğini gördüğüm, her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme teşekkür ederim.

Burcu BELMEN

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	xiv
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvii
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	18
1.3 Hipotez	19
2 KURAMSAL ÇERÇEVE	20
2.1 Kumarin ve Türevleri	20
2.2 Kumarinlerin Sentezi	23
2.2.1 Pechmann Kondenzasyonu	23
2.2.2 Perkin Reaksiyonu	24
2.2.3 Knoevenagel Kumarin Sentezi	25
2.2.4 Houben-Hoesch Kumarin Sentezi	25
2.2.5 Ponndorf Kumarin Sentezi	26
2.2.6 Reformatsky Kumarin Sentezi	26
2.2.7 Raschig Kumarin Sentezi	27
2.3 Kumarinlerin Genel Uygulama Alanları	27
2.4 Kumarinlerin Floresans Özellikleri	28
2.5 Kumarinlerin Biyolojik Aktiviteleri	31
2.5.1 Antikanser Aktivite	32
2.5.2 Antiinflatuar ve Anti-HIV Aktivite	35
2.5.3 Antikoagulan Aktivite	36
2.5.4 Antioksidan Aktivite	37
2.5.5 Antibakteriyel Aktivite	38
2.5.6 Antiproliferatif Aktivite	40
2.5.7 Antifungal Aktivite	40
2.5.8 Anti-Alzheimer Aktivite	42
3 DENEYSEL KISIM	45
3.1 DeneySEL Çalışmalar ve Bulgular	45
3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	45
3.1.2 Kullanılan Cihazlar ve Yardımcı Gereçler	46
3.1.3 Schlenk Sistemi	47

3.1.4 Susuz Aseton Hazırlanması	47
3.1.5 Renk Reaktifinin Hazırlanması	47
3.1.6 Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo, 3-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik b, C ₉ H ₉ NO ₂).....	48
3.2 7-Hidroksi-4-metil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C ₁₀ H ₈ O ₃) ..	52
3.2.1 Bileşik 1' in Spektral Verileri.....	52
3.3 7-((8-Bromooktil)oksi)-4-metil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2a, C ₁₈ H ₂₃ BrO ₃).....	54
3.3.1 Bileşik 2a' nın Spektral Verileri.....	54
3.4 7-((8-(4-Benzilpiperidin-1-il)oktil)oksi)-4-metil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, C ₃₀ H ₃₉ NO ₃)	57
3.4.1 Bileşik 3' ün Spektral Verileri.....	57
3.5 2-(8-((4-Metil-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-7-il)oksi)oktil)-3a, 4, 7, 7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4, 7-metanoisindol-1, 3 (2 <i>H</i>)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, C ₂₇ H ₃₁ NO ₅).....	60
3.5.1 Bileşik 4' ün Spektral Verileri.....	60
3.6 4-Metil-7-((8-morfolinoktil)oksi)-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C ₂₂ H ₃₁ NO ₄).....	63
3.6.1 Bileşik 5' in Spektral Verileri.....	63
3.7 7-Hidroksi-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, C ₁₅ H ₁₀ O ₃). 66	
3.7.1 Bileşik 6' nın Spektral Verileri.....	66
3.8 7-((8-Bromooktil)oksi)-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7a, C ₂₃ H ₂₅ BrO ₃).....	68
3.8.1 Bileşik 7a' nın Spektral Verileri.....	68
3.9 7-((8-(4-Benzilpiperidin-1-il)oktil)oksi)-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 8, C ₃₅ H ₄₁ NO ₃)	71
3.9.1 Bileşik 8' in Spektral Verileri.....	71
3.10 2-(8-((2-Okso-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-7-il)oksi)oktil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-metanoisindol-1, 3(2 <i>H</i>)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, C ₃₂ H ₃₃ NO ₅).....	74
3.10.1 Bileşik 9' un Spektral Verileri.....	74
3.11 7-((8-Morfolinoktil)oksi)-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, C ₂₇ H ₃₃ NO ₄).....	77
3.11.1 Bileşik 10' un Spektral Verileri.....	77
3.12 7-((8-(4-Metilpiperaziin-1-il)oktil)oksi)-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 11, C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₃).....	80
3.12.1 Bileşik 11' in Spektral Verileri.....	80
3.13 3-Hidroksi-7,8,9,10-tetrahidro-6 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 12, C ₁₃ H ₁₂ O ₃).....	83
3.13.1 Bileşik 12' nin Spektral Verileri.....	83
3.14 3-((8-Bromooktil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6 <i>H</i> -benzo[<i>c</i>]kromen -6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 13a, C ₂₁ H ₂₇ BrO ₃)	85

3.14.1 Bileşik 13a' nın Spektral Verileri.....	85
3.15 3-((8-(4-Benzilpiperidin-1-il)oktil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6 <i>H</i> benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 14, C ₃₃ H ₄₃ NO ₃)	88
3.15.1 Bileşik 14' ün Spektral Verileri.....	88
3.16 2-(8-((6-Okso-7,8,9,10-tetrahidro-6 <i>H</i> -benzo[c]kromen-3-il)oksi)oktil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-metanoizoindol-1,3(2 <i>H</i>)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 15, C ₃₀ H ₃₅ NO ₅).....	91
3.16.1 Bileşik 15' in Spektral Verileri.....	91
3.17 3-((8-Morfolinoktil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6 <i>H</i> -benzo [c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 16, C ₂₅ H ₃₅ NO ₄).....	94
3.17.1 Bileşik 16' nın Spektral Verileri.....	94
3.18 7-((6-Bromoheksil)oksi)-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2b, C ₁₆ H ₁₉ BrO ₃).....	97
3.18.1 Bileşik 2b' nin Spektral Verileri.....	97
3.19 7-((6-(4-Benzilpiperidin-1-il)heksil)oksi)-4-metil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 17, C ₂₈ H ₃₅ NO ₃)	100
3.19.1 Bileşik 17' nin Spektral Verileri.....	101
3.20 2-(6-((4-Metil-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-7-il)oksi)heksil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-metanoizoindol-1,3 (2 <i>H</i>)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 18, C ₂₅ H ₂₇ NO ₅).....	103
3.20.1 Bileşik 18' in Spektral Verileri.....	104
3.21 7-(6-Bromoheksiloksi)-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7b, C ₂₁ H ₂₁ BrO ₃).....	107
3.21.1 Bileşik 7b' nin Spektral Verileri.....	107
3.22 7-((6-(4-Benzilpiperidin-1-il)heksil)oksi)-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 19, C ₃₃ H ₃₇ NO ₃)	111
3.22.1 Bileşik 19' un Spektral Verileri.....	111
3.23 2-(6-((2-Okso-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-7-il)oksi)heksil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-metanoisoindol-1,3 (2 <i>H</i>)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 20, C ₃₀ H ₂₉ NO ₅).....	114
3.23.1 Bileşik 20' nin Spektral Verileri.....	114
3.24 3-((6-Bromoheksil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6 <i>H</i> -benzo [c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 13b, C ₁₉ H ₂₃ BrO ₃).....	117
2.24.1 Bileşik 13b' nin Spektral Verileri.....	117
3.25 3-((6-(4-Benzilpiperidin-1-il)heksil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6 <i>H</i> benzo [c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 21, C ₃₁ H ₃₉ NO ₃)	121
3.25.1 Bileşik 21' in Spektral Verileri.....	121
3.26 2-(6-((6-Okso-7,8,9,10-tetrahidro-6 <i>H</i> -benzo[c]kromen-3-il)oksi)heksil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1 <i>H</i> -4,7-metanoisoindol-1,3(2 <i>H</i>)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 22, C ₂₈ H ₃₁ NO ₅).....	124
3.26.1 Bileşik 22' nin Spektral Verileri.....	124
4 SONUÇ VE ÖNERİLER	127
KAYNAKÇA	135



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 1	Vinblastin, morfin ve reserpin moleküllerinin yapısı.....	1
Şekil 1. 2	Heterohalka içeren ilaç molekülleri	2
Şekil 1. 3	Doğal olarak oluşan bazı kumarin türevleri	4
Şekil 1. 4	Bileşik 20 ve 21' in yapıları	4
Şekil 1. 5	Çeşitli kumarin türevleri ve biyolojik aktiviteleri	6
Şekil 1. 6	Bileşik 33' ün yapısı.....	7
Şekil 1. 7	Bileşik 34' ün yapısı.....	8
Şekil 1. 8	Bileşik 35' in yapısı ve gün ışığı, uv altında floresans görünümü	9
Şekil 1. 9	Esculin (36)'in yapısı	10
Şekil 1. 10	Doksorubisin (37), 38 ve 39 numaralı bileşiklerin yapısı	10
Şekil 1. 11	Bileşik 40, 41, 42, 43' ün yapısı.....	11
Şekil 1. 12	Bileşik 44' ün yapısı.....	12
Şekil 1. 13	Anti-HIV ve anti-inflamatuar özellik gösteren kumarin türevi bileşiklerin yapıları	13
Şekil 1. 14	Mammein (57)' in yapısı.....	14
Şekil 1. 15	Kumermisin A1 (58)' in yapısı	14
Şekil 1. 16	Bergapten (59)' in yapısı.....	15
Şekil 1. 17	Buspiron (60) ve Trazodon (61)' un yapıları	16
Şekil 1. 18	Ensakulin (62)' in yapısı	16
Şekil 1. 19	Bileşik 63' ün yapısı.....	17
Şekil 1. 20	Bileşik 64 65 ve 66' nın yapıları	18
Şekil 2. 1	Fenol ve etil asetoasetat ile Pechmann kondenzasyonu	23
Şekil 2. 2	Malik asit ve rezorsinol ile Pechmann kondenzasyonu.....	24
Şekil 2. 3	Pechmann kondenzasyonunun mekanizması	24
Şekil 2. 4	Perkin reaksiyonu	24
Şekil 2. 5	Knoevenagel kumarin sentezi	25
Şekil 2. 6	Houben-Hoesch kumarin sentezi.....	25
Şekil 2. 7	Ponndorf kumarin sentezi.....	26
Şekil 2. 8	Reformatsky kumarin sentezi	26
Şekil 2. 9	Raschig kumarin sentezi.....	27
Şekil 2. 10	Bileşik 67 ve 68' in yapısı.....	29

Şekil 2. 11 Bileşik 69'un yapısı.....	29
Şekil 2. 12 Bileşik 70' in yapısı.....	30
Şekil 2. 13 Bileşik 71' in yapısı.....	30
Şekil 2. 14 Bileşik 72' nin yapısı.....	31
Şekil 2. 15 Bileşik 73' ün yapısı.....	31
Şekil 2. 16 Bileşik 74 ve 75' in yapısı.....	32
Şekil 2. 17 Bileşik 76 ve 77' nin yapısı.....	33
Şekil 2. 18 Bileşik 78' in yapısı.....	33
Şekil 2. 19 Bileşik 79' un yapısı.....	34
Şekil 2. 20 Bileşik 80' in yapısı.....	34
Şekil 2. 21 Bileşik 81' in yapısı.....	35
Şekil 2. 22 Bileşik 82' nin yapısı.....	35
Şekil 2. 23 Bileşik 83' ün yapısı.....	36
Şekil 2. 24 Bileşik 84' ün yapısı.....	36
Şekil 2. 25 Bileşik 85, 86 ve 87' nin yapıları	37
Şekil 2. 26 Wedelolakton (88)' un yapısı	37
Şekil 2. 27 Psoralidin (89)' in yapısı	38
Şekil 2. 28 Bileşik 90 ve 91' in yapısı.....	39
Şekil 2. 29 Bileşik 92 ve 93' ün yapısı.....	39
Şekil 2. 30 Bileşik 94' ün yapısı.....	40
Şekil 2. 31 Ostol (95)'ün yapısı.....	41
Şekil 2. 32 Bileşik 96, 97, 98, 99' un yapıları	41
Şekil 2. 33 Bileşik 100' ün yapısı.....	42
Şekil 2. 34 Bileşik 101' in yapısı.....	42
Şekil 2. 35 Bileşik 102 ve 103' ün yapıları	43
Şekil 2. 36 Kateşin (104)' in yapısı	44
Şekil 2. 37 Bileşik 105, 106, 107, 108' in yapıları	44
 Şekil 3. 1 Genel sentez şeması.....	 49
Şekil 3. 2 Genel sentez şeması.....	50
Şekil 3. 3 Genel sentez şeması.....	51
Şekil 3. 4 Bileşik 1' in FTIR spektrumu.....	53
Şekil 3. 5 Bileşik 2a' nın FTIR spektrumu.....	55

Şekil 3. 6 Bileşik 2a' nın ^1H -NMR spektrumu.....	56
Şekil 3. 7 Bileşik 2a' nın APT spektrumu.....	56
Şekil 3. 8 Bileşik 3' ün FTIR spektrumu.....	58
Şekil 3. 9 Bileşik 3' ün ^1H -NMR spektrumu.....	59
Şekil 3. 10 Bileşik 3' ün ^{13}C -NMR spektrumu.....	59
Şekil 3. 11 Bileşik 4' ün FTIR spektrumu.....	61
Şekil 3. 12 Bileşik 4' ün ^1H -NMR spektrumu.....	62
Şekil 3. 13 Bileşik 4' ün APT spektrumu.....	62
Şekil 3. 14 Bileşik 5' in FTIR spektrumu.....	64
Şekil 3. 15 Bileşik 5' in ^1H -NMR spektrumu.....	65
Şekil 3. 16 Bileşik 5' in ^{13}C -NMR spektrumu.....	65
Şekil 3. 17 Bileşik 6' nın FTIR spektrumu.....	67
Şekil 3. 18 Bileşik 7a' nın FTIR spektrumu.....	69
Şekil 3. 19 Bileşik 7a' nın ^1H -NMR spektrumu.....	70
Şekil 3. 20 Bileşik 7a' nın APT spektrumu.....	70
Şekil 3. 21 Bileşik 8' in FTIR spektrumu.....	72
Şekil 3. 22 Bileşik 8' in ^1H -NMR spektrumu.....	73
Şekil 3. 23 Bileşik 8' in ^{13}C -NMR spektrumu.....	73
Şekil 3. 24 Bileşik 9' un FTIR spektrumu.....	75
Şekil 3. 25 Bileşik 9' un ^1H -NMR spektrumu.....	76
Şekil 3. 26 Bileşik 9' un ^{13}C -NMR spektrumu.....	76
Şekil 3. 27 Bileşik 10' un FTIR spektrumu.....	78
Şekil 3. 28 Bileşik 10' un ^1H -NMR spektrumu.....	79
Şekil 3. 29 Bileşik 10' un ^{13}C -NMR spektrumu.....	79
Şekil 3. 30 Bileşik 11' in FTIR spektrumu.....	81
Şekil 3. 31 Bileşik 11' in ^1H -NMR spektrumu.....	82
Şekil 3. 32 Bileşik 11' in ^{13}C -NMR spektrumu.....	82
Şekil 3. 33 Bileşik 12' nin FTIR spektrumu.....	84
Şekil 3. 34 Bileşik 12' nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....	84
Şekil 3. 35 Bileşik 13a' nın FTIR spektrumu.....	86
Şekil 3. 36 Bileşik 13a' nın ^1H -NMR spektrumu.....	87
Şekil 3. 37 Bileşik 13a' nın ^{13}C -NMR spektrumu.....	87
Şekil 3. 38 Bileşik 14' ün FTIR spektrumu.....	89

Şekil 3. 39 Bileşik 14' ün ^1H -NMR spektrumu.....	90
Şekil 3. 40 Bileşik 14' ün ^{13}C -NMR spektrumu.....	90
Şekil 3. 41 Bileşik 15' in FTIR spektrumu.....	92
Şekil 3. 42 Bileşik 15' in ^1H -NMR spektrumu.....	93
Şekil 3. 43 Bileşik 15' in ^{13}C -NMR spektrumu.....	93
Şekil 3. 44 Bileşik 16' nin FTIR spektrumu.....	95
Şekil 3. 45 Bileşik 16' nin ^1H -NMR spektrumu.....	96
Şekil 3. 46 Bileşik 16' nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	96
Şekil 3. 47 Bileşik 2b' nin FTIR spektrumu.....	98
Şekil 3. 48 Bileşik 2b' nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....	99
Şekil 3. 49 Bileşik 2b' nin ^1H -NMR spektrumu.....	99
Şekil 3. 50 Bileşik 2b' nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	100
Şekil 3. 51 Bileşik 17' nin FTIR spektrumu.....	102
Şekil 3. 52 Bileşik 17' nin ^1H -NMR spektrumu.....	102
Şekil 3. 53 Bileşik 17' nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	103
Şekil 3. 54 Bileşik 18' in FTIR spektrumu.....	105
Şekil 3. 55 Bileşik 18' in ^1H -NMR spektrumu.....	106
Şekil 3. 56 Bileşik 18' in ^{13}C -NMR spektrumu.....	106
Şekil 3. 57 Bileşik 7b' nin FTIR spektrumu.....	109
Şekil 3. 58 Bileşik 7b' nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....	109
Şekil 3. 59 Bileşik 7b' nin ^1H -NMR spektrumu.....	110
Şekil 3. 60 Bileşik 7b' nin APT spektrumu.....	110
Şekil 3. 61 Bileşik 19' un FTIR spektrumu	112
Şekil 3. 62 Bileşik 19' un ^1H -NMR spektrumu.....	113
Şekil 3. 63 Bileşik 19' un ^{13}C -NMR spektrumu.....	113
Şekil 3. 64 Bileşik 20' nin FTIR spektrumu.....	115
Şekil 3. 65 Bileşik 20' nin ^1H -NMR spektrumu.....	116
Şekil 3. 66 Bileşik 20' nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	116
Şekil 3. 67 Bileşik 13b' nin FTIR spektrumu	119
Şekil 3. 68 Bileşik 13b' nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu.....	119
Şekil 3. 69 Bileşik 13b' nin ^1H -NMR spektrumu.....	120
Şekil 3. 70 Bileşik 13b' nin APT spektrumu.....	120
Şekil 3. 71 Bileşik 21' in FTIR spektrumu.....	122

Şekil 3. 72 Bileşik 21' in ^1H -NMR spektrumu.....	123
Şekil 3. 73 Bileşik 21' in ^{13}C -NMR spektrumu.....	123
Şekil 3. 74 Bileşik 22' nin FTIR spektrumu.....	125
Şekil 3. 75 Bileşik 22' nin ^1H -NMR spektrumu.....	126
Şekil 3. 76 Bileşik 22' nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	126
Şekil 4. 1 Kumarin bazlı terapötik ilaçlar.....	127
Şekil 4. 2 Bileşik 111' in yapısı.....	129
Şekil 4. 3 Morfolin grubu içeren kumarin türevi bileşik 112' nin yapısı	130
Şekil 4. 4 Kumarin iskeletlerinin sentezinin genel gösterimi	131
Şekil 4. 5 Sentezlenen alkilasyon ürünlerinin genel gösterimi.....	132
Şekil 4. 6 Sentezlenen heterosiklik kumarin hibrid türevlerinin genel gösterimi	133

TABLO LİSTESİ

Tablo 2. 1 Kumarinlerin sınıflandırılması..... 21

Tablo 3. 1 Kimyasal maddeler 45



Biyolojik Aktiviteye Sahip Olabilecek Yeni Kumarin Türevlerinin Tasarımı

Burcu BELMEN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Moleküler hibridizasyon yaklaşımı, biyolojik aktiviteye sahip yeni farmakoforlar tasarlamak için ilaç keşfinde ortaya çıkan bir araçtır. Moleküler hibridler, yeni molekül adayları hazırlamak amacıyla bilinen aktif yapısal motiflerin bir kombinasyonunu temsil etmektedir.

Kumarin ve türevleri, antiviral, anti-inflamatuar ve antitümör aktivite gibi çeşitli farmakolojik aktiviteleri nedeniyle çok dikkat çekmektedir. Ayrıca kumarinler, üstün fotostabilite, büyük Stokes kaymaları ve yüksek kuantum verimleri dahil olmak üzere olağanüstü optik özelliklerinden dolayı lazer boya, doğrusal olmayan optik kromoforlar, floresan prob, floresan beyazlatıcılar ve güneş enerjisi toplayıcıları olarak yaygın olarak kullanılmaktadır.

İki veya daha fazla heterohalka içeren bileşikler, doğal ve sentetik biyoaktif bileşiklerde hayati bir rol oynamaktadır. Farklı heterosiklik halka türevleriyle kaynaşmış veya bağlanmış kumarinlerin sentezine olan ilgi, bu tür bileşiklerin hem tıbbi hem de kimyasal araştırmalardaki önemini yansıtarak, son yıllarda önem kazanmaktadır.

Birçok sentetik kumarin heterosiklik türevleri, kinaz inhibitörleri, anti-bakteriyel, anti-inflamatuar ajanlar, anti-koagülanlar, insan karbonik anhidraz inhibitörleri, antipsikotik veya asetilkolinesteraz inhibitör, antitümör ve anti-HIV aktivite dahil olmak üzere faydalı ve çeşitli biyolojik aktiviteler sergilemektedirler.

Bu çalışmada, çeşitli heterohalkalı yapıların ve kumarin türevlerinin çeşitli farmakolojik özelliklerini göz önünde bulundurarak, yeni bir dizi heterohalkalı-kumarin moleküler hibritleri tasarlanmış ve sentezleri gerçekleştirilmiştir.

Literatürde yer almayan bileşiklerin yapıları, sırasıyla FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR (APT), LC-MS (Q-TOF) gibi spektral verilere dayanarak karakterize edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kumarin ve türevleri, biyolojik aktivite, floresans kemosensörler, kumarin-heterohalka hibridleri



YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Design of New Coumarin Derivatives That May Have Biological Activity

Burcu BELMEN

Department of Chemistry

Master of Science Thesis

Advisor: Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN

Molecular hybridization approach is a tool which arises to design new pharmacophores in drug discovery. Molecular hybrides represent a combination of known active structural motifs to prepare new molecule candidates.

Coumarin and its derivatives have attracted much attention because of their various pharmacological activities such as antiviral, anti-inflammatory and antitumor activity. Besides, coumarins are widely used as laser dyes, nonlinear optical chromophores, fluorescent probes, fluorescent whiteners and solar energy collectors, because of their exceptional optical properties as excellent photostability, large Stokes shifts and high quantum yields.

Compounds with two or more heterocyclic structure have a vital role in natural and synthetic bioactive compounds. Interest in the synthesis of coumarins fused- and linked to heterocyclic ring derivatives has been gained importance in recent years, reflecting the importance of such compounds in both medical and chemical research.

Miscellaneous synthetic coumarin heterocyclic derivatives exhibit various and valuable biological activities including kinase inhibitors, antibacterial and antiinflammatory agents, anticoagulants, human carbonic anhydrase inhibitors, antipsychotic, acetylcholinesteraz inhibitors and anti-HIV activity.

In this study, a serie of new coumarin molecular hybrides with heterocyclic ring have been designed and synthesized taking into account diverse pharmacological properties of various heterocyclic structures and coumarin derivatives.

The structures of the compounds unknown in the literature, have been characterized based on spectral data such as FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR (APT), LC-MS (Q-TOF), respectively.

Keywords: Coumarin and its derivatives, biological activity, fluorescence chemosensors, coumarin-heterocycle hybrides



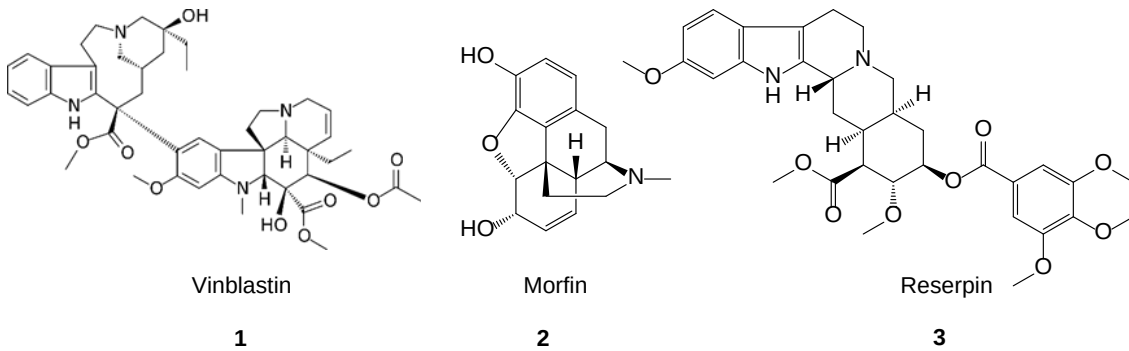
YILDIZ TECHNICAL UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF SCIENCE AND ENGINEERING

1.1 Literatür Özeti

Farmasötik bilimi alanında, araştırmacılar sürekli olarak spesifik özellikler sergileyen yeni moleküller ve yapılar araştırmaktadırlar. Heterosiklikler, son derece önemli bir bileşik sınıfını oluşturur. Aslında, bilinen tüm organik bileşiklerin yarısından fazlası heterosikliktir. Heterosiklik bileşikler, yaşamı mümkün kılan moleküller arasında merkezi bir konuma sahiptir. DNA ve RNA gibi biyolojik moleküller, klorofil, hemoglobin, vitaminler ve daha pek çoğu, ana iskelette heterosiklik halka içermektedir. Farmasötik açıdan önemli moleküller geliştirmek için birçok heterosiklik molekül araştırılmaktadır.

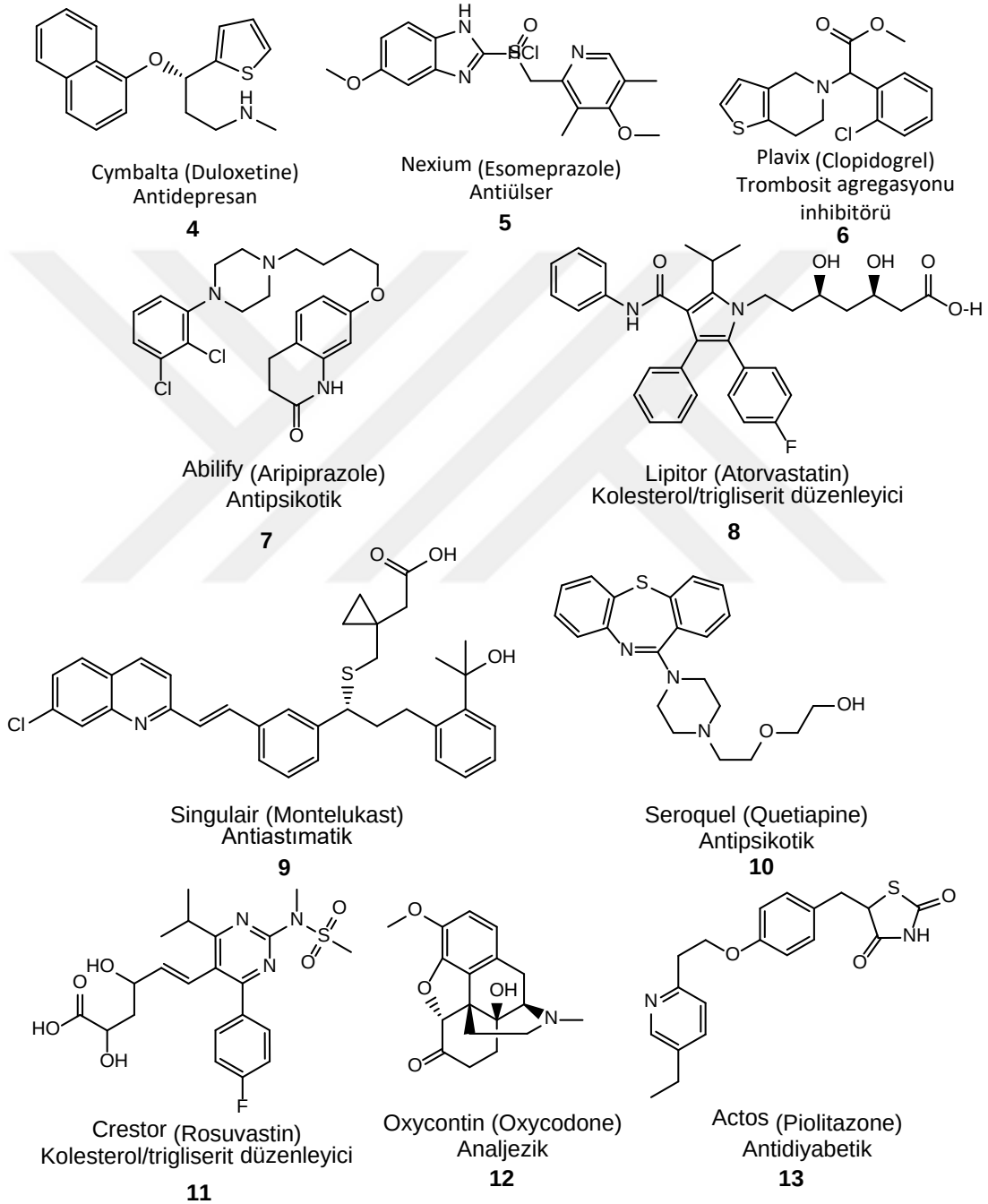
Hem doğal olarak hem de sentetik olarak üretilen heterosiklik bileşikler, genellikle önemli biyolojik aktivite gösterirler. Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC) veritabanında listelenen bileşiklerin %67' sinden fazlası heterosikliktir [1].

Biyolojik moleküllerin ve farmasötik ürünlerin birçoğunun temel iskeletleri doğada bulunmaktadır. Böylece, dünyanın her yerinden birçok kimyager motive olmuştur ve bu heterosikliklerin sentezi için farklı yöntemler geliştirmeye devam etmektedirler. Doğal ürünlerden bazıları örneğin penisilin, sefalosporin gibi antibiyotikler; vinblastin (**1**), morfin (**2**), reserpin (**3**) gibi alkaloidler heterosiklik kısma sahiptirler [2], [3], [4], [5], [6] [7], [8].



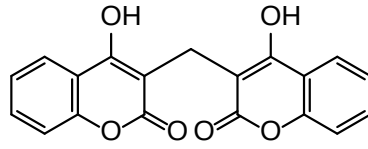
Şekil 1. 1 Vinblastin, morfin ve reserpin moleküllerinin yapısı

Günümüzde kullanılan birçok ilaç yapısında heterohalka bulundurmaktadır. Bunlara örnek olarak antidepresan özelliğe sahip Duloxetine (**4**), antiülser özelliğe sahip Esomeprazole (**5**), kolesterol düzenleyici etkiye sahip Atorvastatin (**8**) ve Rosuvastatin (**11**) verilebilir. 2010 yılında en yüksek satışlara sahip küçük molekülü 10 ilaç aşağıda verilmiştir.



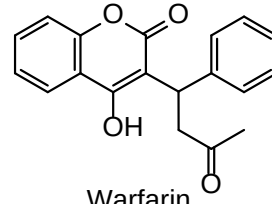
Şekil 1. 2 Heterohalka içeren ilaç molekülleri

Son yıllarda, organik kimya üzerine çalışan kimyagerler yeni metodolojilerin ve heterosiklik bileşiklerin sentezlerinin geliştirilmesine odaklanmışlardır. Heterosiklik bileşikler arasında kumarin türevleri, büyük farmakolojik özellikleri nedeniyle popüler hale gelmiştir. Kumarinler bitkilerden, özellikle de yeşil bitkilerden izole edilen ve oksijen içeren heterosiklik bileşiklerdendir. Farmakolojik açıdan flavanoid grubuna girerler. Kumarin türevleri özellikle biyolojik aktiviteye sahip oldukları için ilaç endüstrisinde anti-bakteriyel, antifungal, antimikrobiyal, antiviral antikoagülan madde olarak, antidepresanlar, antioksidan, anti-enflamatuarlar, anti-nosiseptif, anti-tümör ajanı, bunun yanında, optik beyazlatıcı madde olarak; floresans ve lazer boyar madde yapısında, hoş kokusu nedeniyle parfümlerde, sabunlarda, temizlik ürünlerinde ve gıda maddelerinde tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Kumarinler sahip oldukları bu gibi geniş farmakolojik aktiviteleri nedeniyle bilimsel olarak ilgi çekmektedir [9], [10], [11]. Kumarin motifleri dikumarol **(14)**, warfarin **(15)**, querecetin **(17)**, umbelliferon **(18)**, geiparvain **(19)** gibi çeşitli doğal ürün ve biyo-aktif moleküllerde bulunmakta, ayrıca organik ve doğal ürün sentezinde ara ürünler olarak kullanılmaktadır bu nedenlerden dolayı son yıllarda sentezleri oldukça önem kazanmıştır [12]. Örnek olarak dikumarol **(14)** ve warfarin **(15)** 4-hidroksi grubu içermekte ve antikoagülant etki göstermektedir. Fenprokumon **(16)** ise HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus) proteazı önemli derecede inhibe eder, anti-viral aktiviteye sahiptir [13], [14].



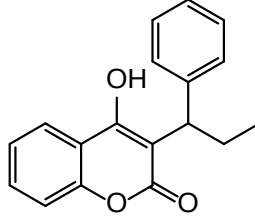
Dicoumarol

14



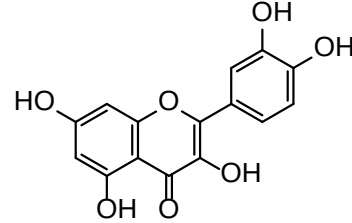
Warfarin

15



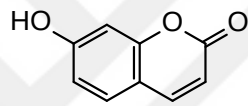
Fenpropakumone

16



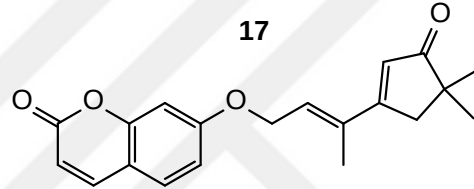
Quercetin

17



Umbelliferone

18

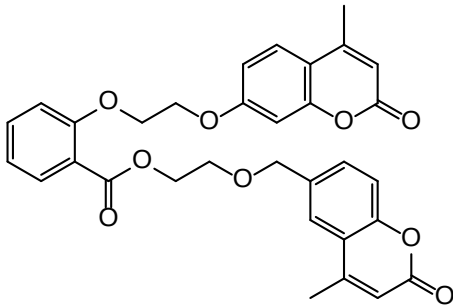


Geiparvin

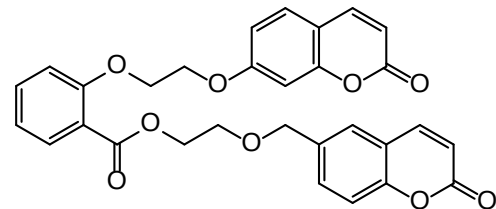
19

Şekil 1. 3 Doğal olarak oluşan bazı kumarin türevleri

Bang ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış oldukları çalışmalar sonucunda 7-(2-bromoetoksi)kumarin' den türetmiş oldukları bileşiklerin **(20)**, **(21)** warfarinden **(15)** 1,5 kat daha aktif oldukları bulunmuştur [15].



20

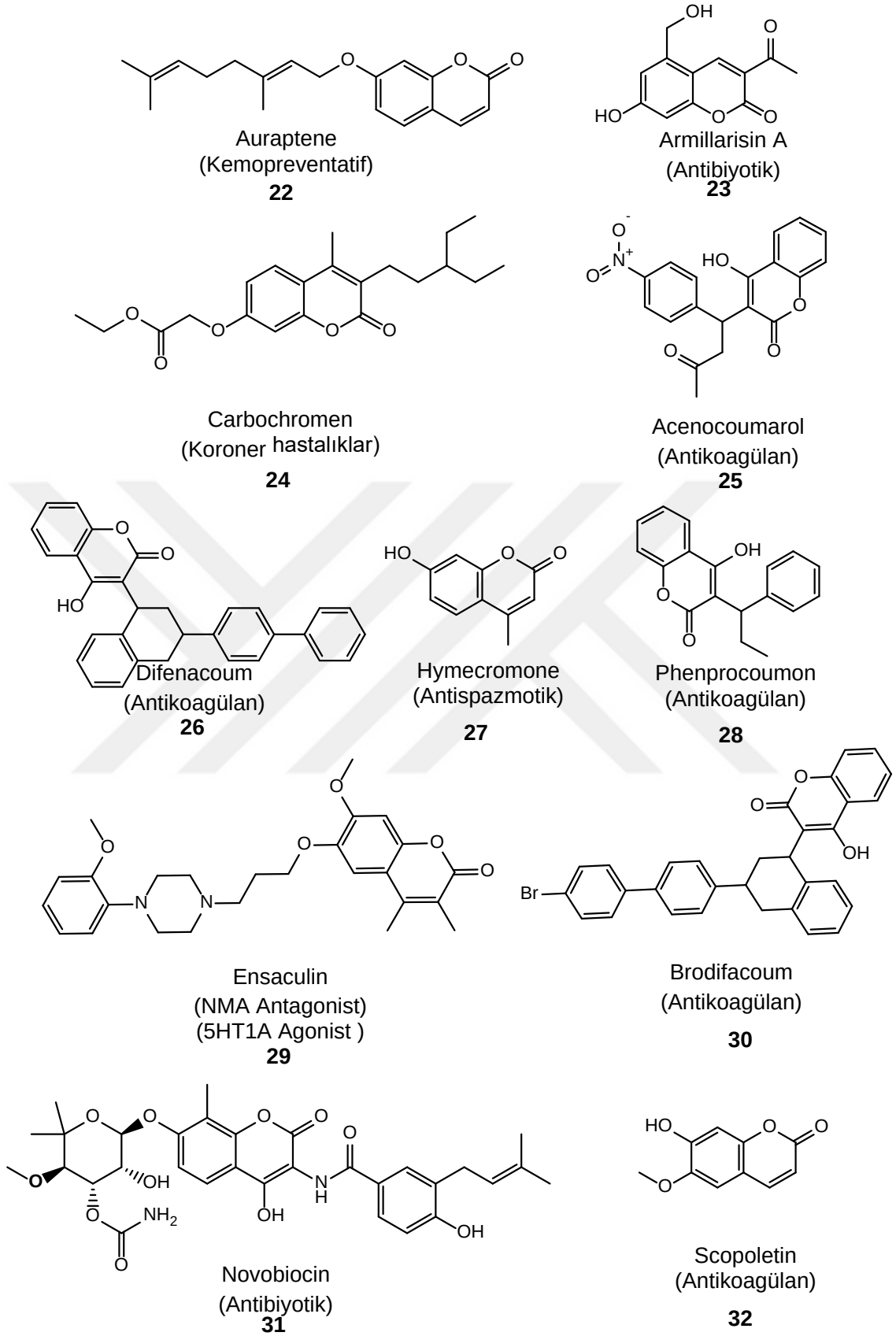


21

Şekil 1. 4 Bileşik 20 ve 21' in yapıları

Kumarin bileşikleri, tipik benzopiron çerçevesine sahip doğal olarak oluşan ve sentetik, oksijen içeren heterosikliklerin önemli bir türünü temsil eder. Bu tür özel benzopiron yapısı, türevlerinin, zayıf bağ etkileşimleri yoluyla organizmalardaki çeşitli enzimler ve reseptörlerle kolayca etkileşime girmesini sağlar, böylece tıbbi ilaçlar olarak geniş potansiyele sahiptir. Bugüne kadar kumarin içeren bileşikler farklı çalışma mekanizmaları ve antikanser aktiviteleri ile literatürde yer edinmiştir. Dahası çeşitli farmakoforlar ile kumarinlerin hibritleşmesi antioksidan, antitüberküloz, antiinflammatuar, antikolinesteraz, antiviral, antimikrobiyal, anti-bakteriyel, anti-HIV, anti-Alzheimer, aneljazik, anti-hiperlipidemik, antidepresan, anti-koagulan, anti-trombik, anti-noniseptif gibi çeşitli farmakolojik aktivitelerinin görülmesini sağlamıştır [16].

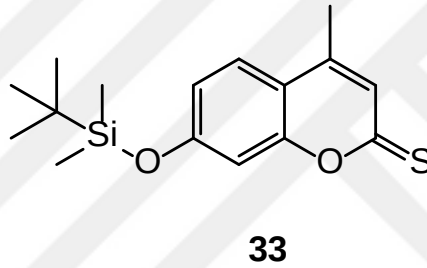




Şekil 1. 5 Çeşitli kumarin türevleri ve biyolojik aktiviteleri

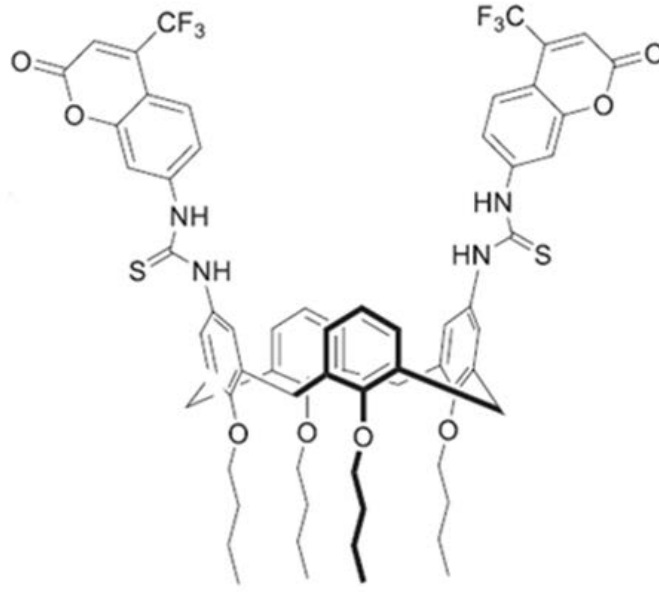
Farmasötik biliminde supramoleküler kimyanın yeni bir dalı olarak kumarin içeren supramoleküler tıbbi ajanlar da son yıllarda aktif olarak araştırılmıştır. Kumarinler biyolojik aktiviteleri dışında yüksek floresans özelliklere sahip bileşiklerdir. Temel yapı olarak kumarin yüksek floresans özellikler göstermese de yapıya bağlanan gruplar sayesinde yüksek floresans özellikler sergileyebilmektedir. Bu sayede kumarinler floresans özellikleri kullanılarak birçok kullanım alanı bulabilmektedir. Kumarin türevi yapay iyon reseptörleri, floresan problemleri ve biyolojik boyalar hızla artmaktadır. Böylece kumarin türevi bu yapılar enzim aktivitesinin, karmaşık biyolojik olayların yanı sıra doğru farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerin izlenmesinde ve çeşitli potansiyel uygulamalarda kendilerine yer bulmaktadır [17].

Bir kumarin türevi olan 7-(*ter*-butildimetilsililoksi)-4-metilkromen-2-tiyon (**33**)'un Hg^{2+} ve F^- için floresan ve kolorimetrik bir prob olarak işlev gördüğü bilinmektedir [18].



Şekil 1. 6 Bileşik 33' ün yapısı

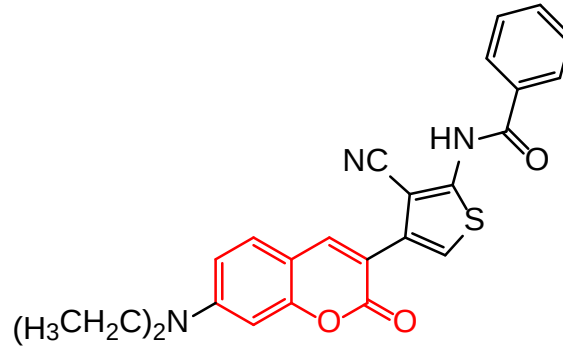
Diğer bir çalışmada ise, Kaliks[4]aren bazlı, kumarin ve tiyoüre grubu içeren bileşiğin (**34**), yüksek seçicilik ve hassasiyet ile F^- anyonuna hem floresan hem de kolorimetrik seçicilik sergilediği görülmüştür [19].



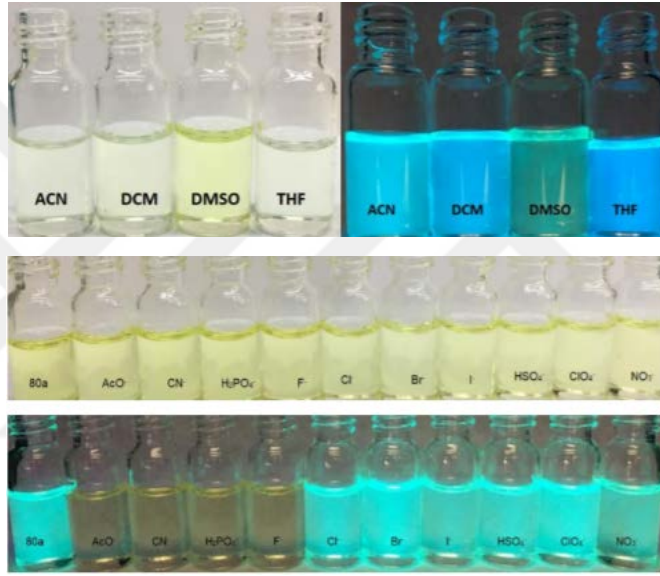
34

Şekil 1. 7 Bileşik 34' ün yapısı

Gülşen ve ekibi tarafından 2018 yılında sentezlenmiş olan kumarin türevi *N*-(3-siyano-4-(7-(diethylamino)-2-okso-2*H*-kromen-3-il)tiyofen-2-il)benzamid' in (35) UV-GB spektroskopisi ile izlenen ve çeşitli anyonlarla gerçekleştirilen titrasyonunda bileşiğin AcO^- , H_2PO_4^- , CN^- e karşı duyarlı olduğu görülmüştür. Bileşiğin (35) 400 nm' de görülen maksimum absorpsiyon dalga boyunun bu anyonlarla etkileşimi sonucu 393 nm' ye hipsokromik olarak kaydığı ve absorbans şiddetlerinin arttığı gözlemlenmiştir. Aynı anyonların eklenmesi bileşiğin gün ışığındaki rengini değiştirmemiş, UV ışığında ise floresans sönümlenmesine neden olmuştur. Diğer anyonlarda ise (Cl^- , Br^- , I^- , ClO_4^- , HSO_4^- , NO_3^-) absorpsiyon spektrumlarında ve renklerinde bir değişim olmamıştır. Bileşiğin absorpsiyon spektrumunda ve görsel sonuçlarında etkileştiği belirlenen anyonlar ile yapılan florimetrik titrasyonunda, AcO^- , H_2PO_4^- , CN^- , F^- anyonları ile floresans şiddetinin sönümlendiği görülmüştür [20].

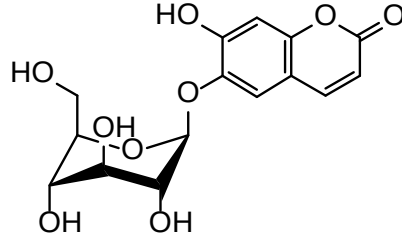


35



Şekil 1. 8 Bileşik 35' in yapısı ve gün ışığı, uv altında floresans görünümü

Esculin (**36**) yapısında kumarin içeren bir bileşiktir. Eskülin' in (**36**) ksantinoksidazı inhibe edebildiği, antioksidan aktiviteye ve antitümör aktiviteye sahip olduğu yapılan çalışmalar sonucunda kanıtlanmıştır [21].

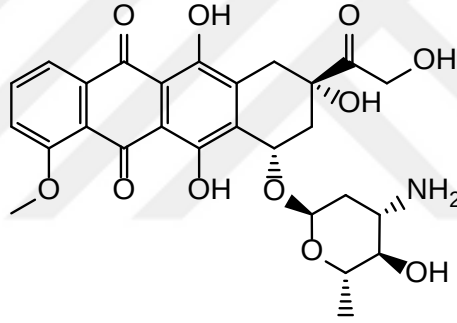


Esculin

36

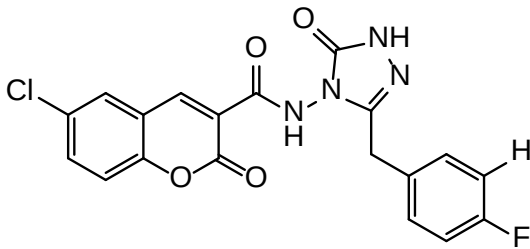
Şekil 1. 9 Esculin (36)'in yapısı

Kumarinlerin antikanser aktivitesi üzerine Menteşe ve ekibi tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen bileşiklerin **(38)**, **(39)** doksorubisin **(37)** adlı kemoterapi ilacına göre CCD34Lu (akciğer) adlı hücre hattında daha yüksek antitümör aktivite sergilediği gözlemlenmiştir [22].

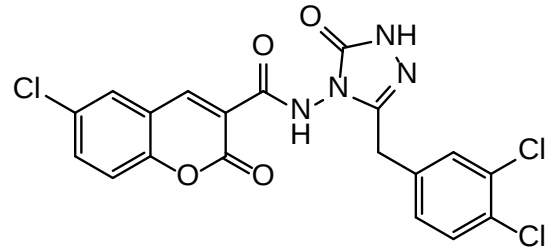


Doksorubisin

37



38

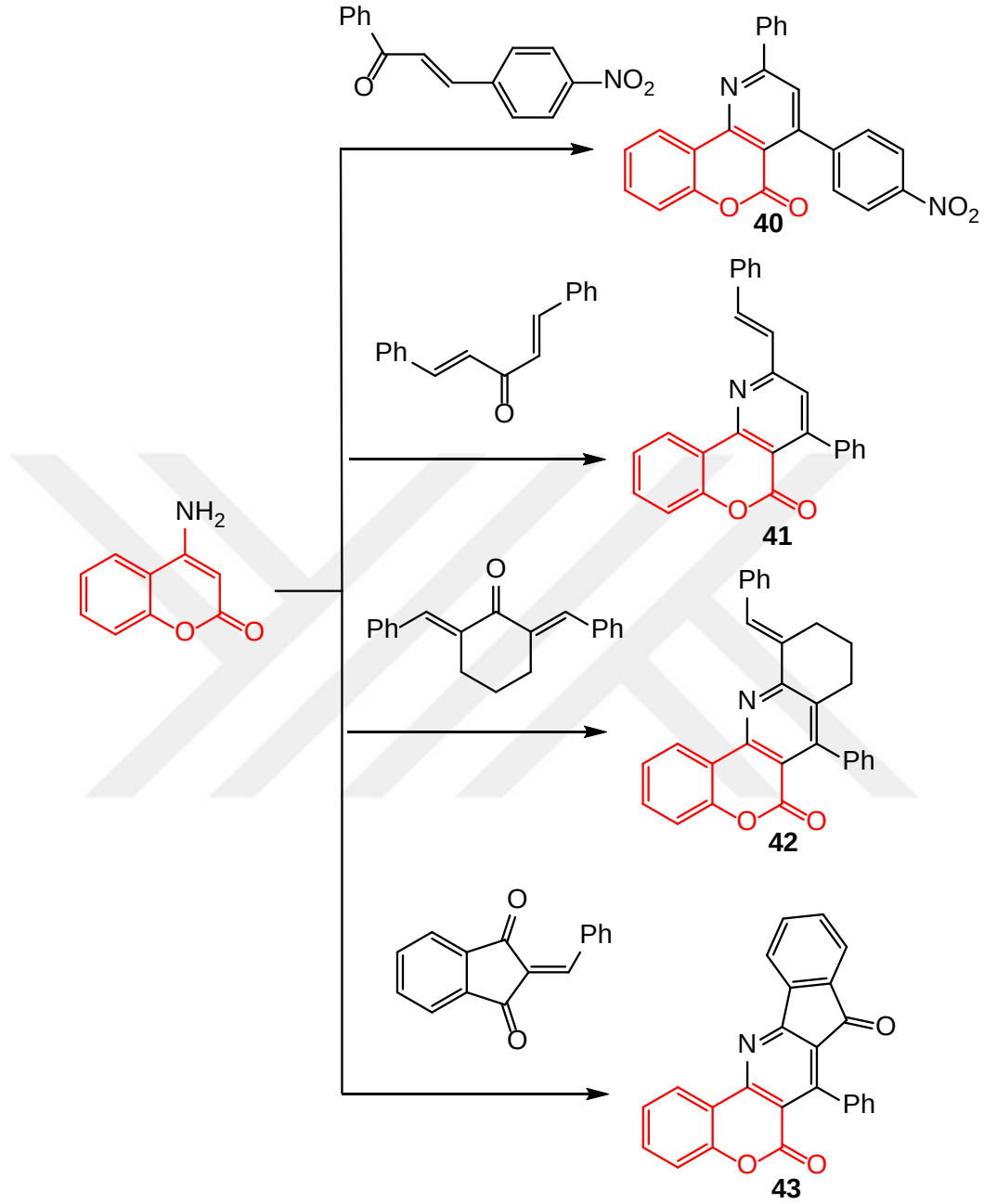


39

Şekil 1. 10 Doksorubisin (37), 38 ve 39 numaralı bileşiklerin yapısı

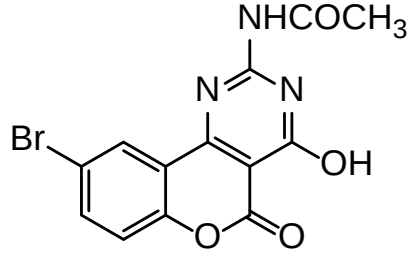
Hamama ve ekibi sentezlemiş oldukları **(40)**, **(41)**, **(42)**, **(43)** numaralı bileşiklerin antikanser aktivitelerini Ehrlich Ascites Carcinoma (EAC) hücrelerine karşı incelemiş ve

piridinokumarin türevi bu bileşiklerin EAC hücrelerine karşı standart ilaç olan 5-florürasilden daha yüksek antitümör aktivite sergilediğini gözlemlemiştir [23].



Şekil 1. 11 Bileşik 40, 41, 42, 43' ün yapısı

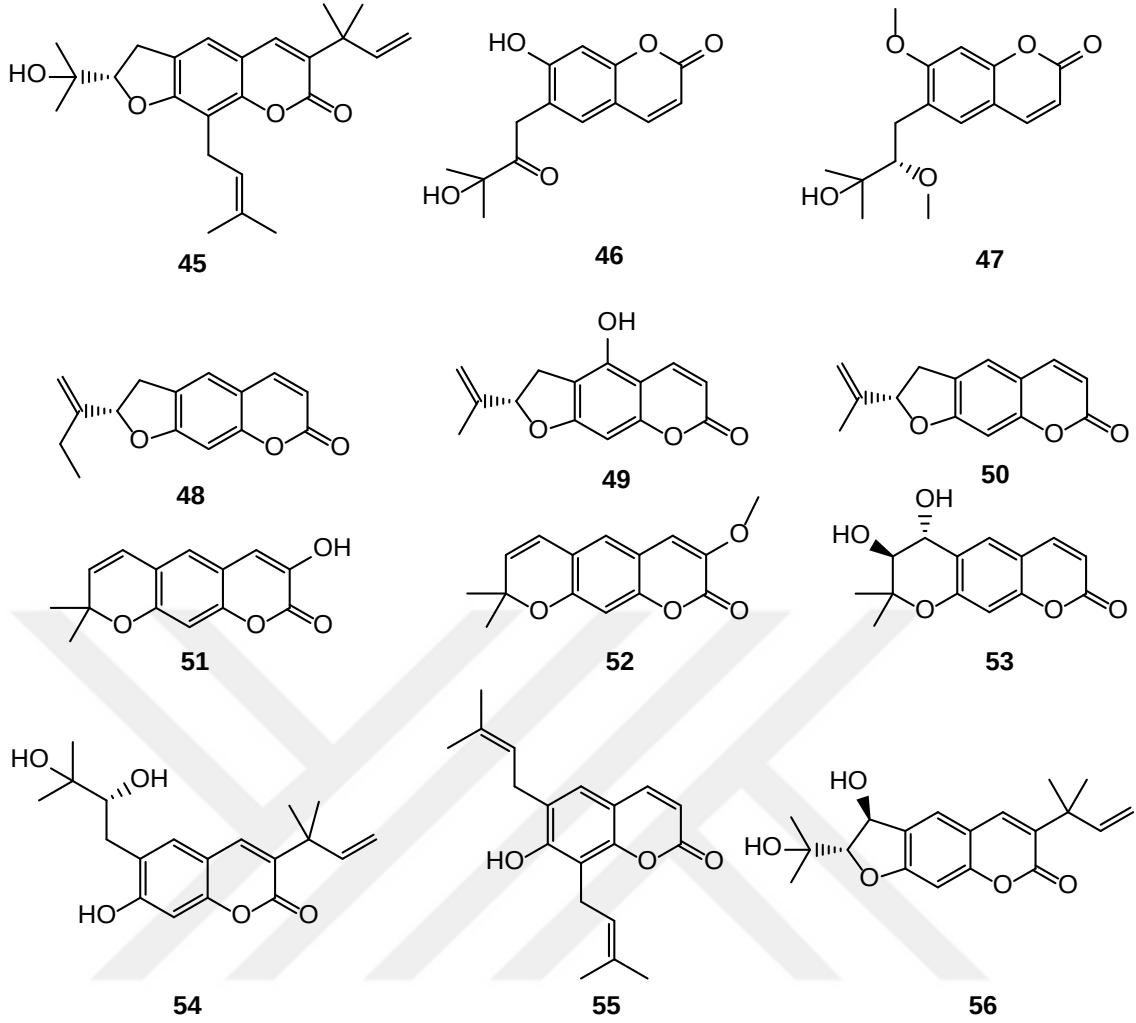
Wu ve arkadaşları kumarin türevi bileşik (**44**) sentezlemiş ve sentezlemiş oldukları bu bileşiğin (**44**) yüksek G-quadruplex bağlama özelliğine sahip bileşik olduğunu ve telomeraz inhibitörü olduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca bu bileşiğin K562 (lösemi) kanser hücre hattının yaşlanmasını hızlandırdığı da bulunmuştur [24].



44

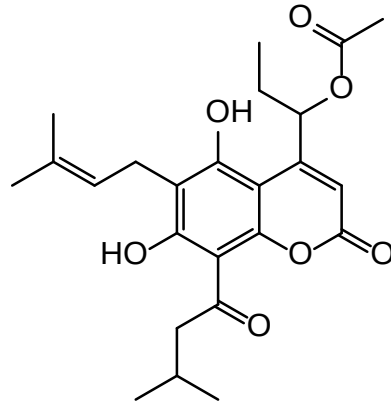
Şekil 1. 12 Bileşik 44' ün yapısı

2020 yılında Liu ve arkadaşlarının kumarin türevi bileşiklerin anti-inflamatuar ve anti-HIV özellikleri üzerine yaptıkları çalışmalar sonucunda elde etmiş oldukları prenil kumarin türevlerinin (45), (46), (47), (48), (49), (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56) tamamının anti-HIV ve anti-inflamatuar özellik gösterdiği gözlemlenmiştir [25].



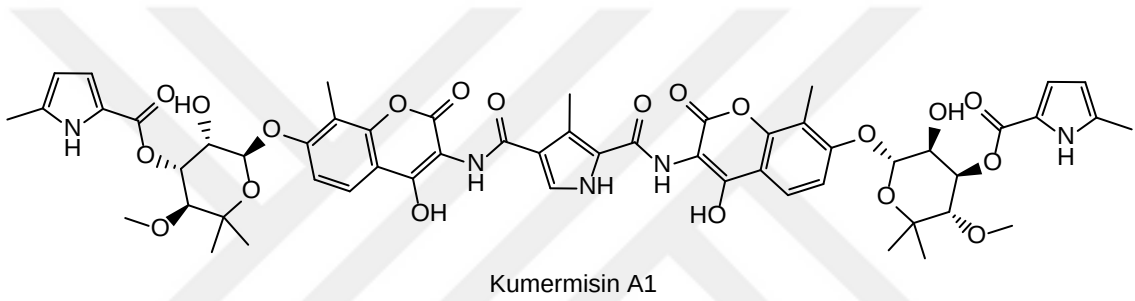
Şekil 1. 13 Anti-HIV ve anti-inflamatuar özellik gösteren kumarin türevi bileşiklerin yapıları

Kumarin bileşikleri yapıya bağlanan gruba ve grubun bağlandığı bölgeye göre farklı biyolojik aktiviteler sergilemektedir. 4-Hidroksikumarin türevi bileşikler genel olarak antibiyotik, anti-HIV ve anti-koagulan aktivite göstermektedir. 7-Hidroksikumarin türleri ise genel olarak antibiyotik ve anti-fungal aktivite sergilemektedir. 3-Fenilkumarinler östrojenik aktivite gösterirler. Ayrıca monomer ve dimer kumarinlerde, dimer kumarinlerde daha yüksek olarak, antikoagulan etki gözlemlenmiştir. Mammecin (**57**), geipavarin, mikromelin anti-kanser etkiye sahip kumarin türevi bileşiklerdir. Novobiosin (**31**) ve Kumermisin A1 (**58**) Streptomyces türlerinden elde edilir. 4-hidroksikumarin türevidirler [26].



57

Şekil 1. 14 Mammecin (57)' in yapısı



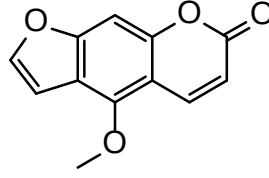
Kumermisin A1

58

Şekil 1. 15 Kumermisin A1 (58)' in yapısı

Doğrusal furanokumarinler (psoralenler) UVA ışınlama terapisi ile kombine edilerek sedef hastalığı ve vitiligo dahil olmak üzere otoimmün veya hiper-proliferatif cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır [27].

Pek çok şifalı bitkide bulunan ve kumarin türevi bir bileşik olan bergapten (**59**) doğrusal furanokumarin türüdür. Bergapten ışığa duyarlı hale getirme aktivitesi ile ünlüdür ve onlarca yıldır cilt fotokemoterapisinde UV radyasyonu ile kullanılmaktadır. Son yıllarda, bergapten çeşitli hücre tiplerinde, özellikle meme kanserine karşı antikanser aktivite göstermiştir [28].



Bergapten

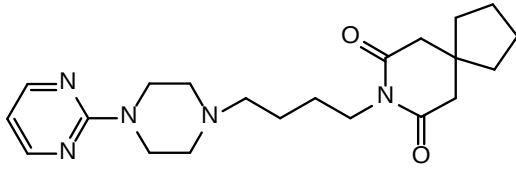
59

Şekil 1. 16 Bergapten (59)' in yapısı

Hibrit moleküller eşzamanlı olarak birden fazla hedefe bağlanarak kompleks hastalıkları hedefleyen küçük terapötik moleküllerin geliştirilmesinde kilit bir rol oynar. Kumarin hibritleri antikanser aktivitesi ya da Alzhemier hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklara karşı etkinliğiyle 2014' ten beri en çok odaklanılan, keşfedilmiş ilaçların yapısında bulunmaktadır [29].

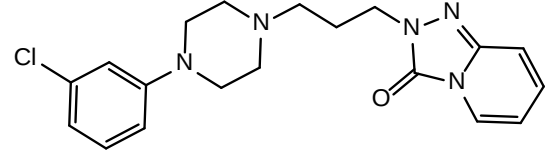
Heterosiklik bir yapının sübstituent olarak veya kaynaşmış bir bileşen olarak kumarin içine dahil edilmesi, ana materyalin özelliklerini değiştirir ve ortaya çıkan bileşikler, genellikle umut verici ve hatta benzeri görülmemiş biyolojik özellikler sergileyebilir [30].

Temel heterosiklik veya farklı heterosiklik yapı karışımlarını içeren çeşitli ilaçlar geçmişten günümüze kullanılmaktadır. Piperazin parçası, önemli heterosiklik çekirdeklere sahip bu aktif yapılardan biridir ve çeşitli farmakolojik aktiviteler sergiler. Piperazin türevlerinin antifungal, antioksidatif ve antitümör aktiviteleri ve kardiyovasküler hastalığın inhibisyonu, antidepresan, alfa adrenoseptör antagonisti ve 5-HT7 reseptör antagonisti aktiviteleri gibi kapsamlı farmakolojik aktiviteler sergilediği gözlemlenmiştir. Buspiron (**60**) (antianksiyete) ve trazodon (**61**) (antidepresan), yakın zamanda onaylanmış ilaç molekülleridir. Yapılarında sırasıyla pirimidinilpiperazin ve 3-klorofenilpiperazin içermektedirler [31].



Buspiron

60



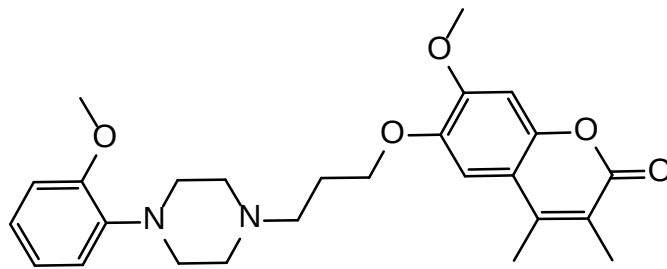
Trazodon

61

Şekil 1. 17 Buspiron (60) ve Trazodon (61)' un yapıları

Piperazin türevleri başlangıçta antelmintik olarak kullanılmıştır. Şu anda, dünya pazarındaki birçok ilaç; antianjinaller (ranolazin), antidepresanlar (buspiron **(60)**), antihistaminikler (heksoksizin), antiserotonerjikler (EGIS-7625), antipsikotikler (flupentiksol) veya ürolojik (sildenafil) bir piperazinil halkası içermektedir. Piperazin yapısındaki bir amino grubuyla kumarinin kombinasyonu biyolojik özelliklerde önemli bir artış ortaya çıkartmaktadır.

Piperazin sübstituentine sahip bir kumarin türevi olan ensaculin **(62)**, merkezi sinir sistemi üzerinde benzersiz bir farmakodinamik etki profiline sahip bir bileşik olarak tanımlanmıştır ve bunama tedavisinde potansiyel bir destek olarak kullanılabileceği kanıtlanmıştır [24].



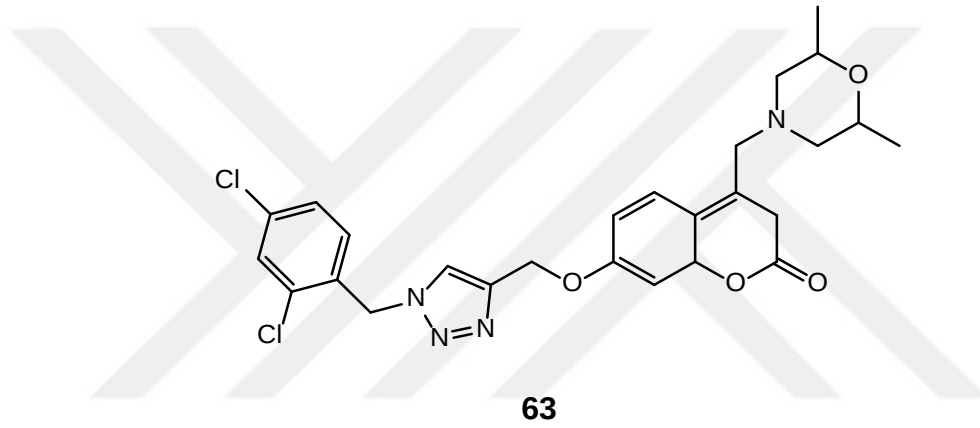
Ensaculin

62

Şekil 1. 18 Ensaculin (62)' in yapısı

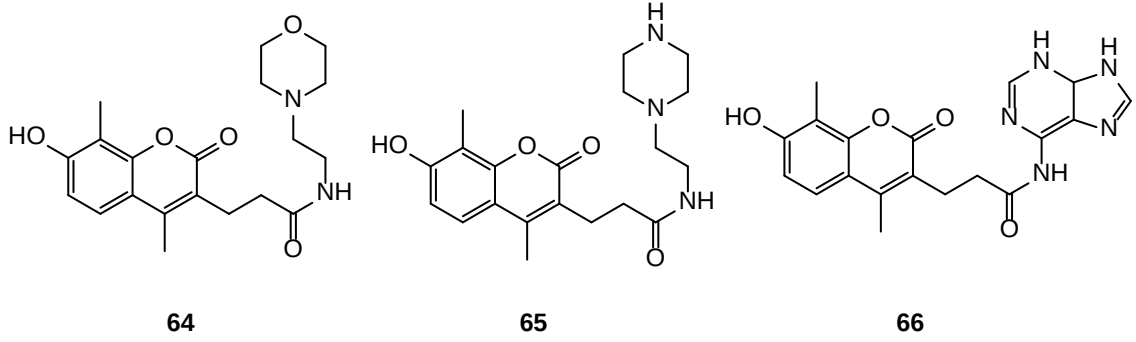
Morfolin türevleri çeşitli hastalıkların tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Morfolin çekirdeği olan heterosiklik halka sistemleri, çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle son yıllarda büyük ilgi uyandırmıştır. Morfolin türevlerinin antienflamatuar, analjezik, lokal anestezi, anti-HIV, antikanser, iştah baskılayıcı, antidepresan, antimikrobiyal aktivite gibi aktivitelerinin olduğu bilinmektedir [32].

Yapılan bir çalışmada Goud ve ekibi morfolin ve triazol halkası içeren kumarin türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin insan kanser hücrelerine etkilerini ve sitotoksitelerini incelemişlerdir. Yapısında morfolin, triazol halkası ve halojen bulunduran molekülün **(63)** kemik üzerinde Galectin-1 proteininin düzeyini düşürerek tümör büyümesini inhibe ettiği gözlemlenmiştir [33].



Şekil 1. 19 Bileşik 63' ün yapısı

Özdemir ve ekibi tarafından yapılan çalışmada sentezlenen sekonder amin sübstituenti içeren kumarin türevi bileşikler **(64)**, **(65)**, **(66)** koronavirüsü inhibe etmek için etkili anti viral ajanlar geliştirmek üzere tasarlanmıştır. Sentezlenen kumarin serisinin tüm reseptörler arasında NSP12' ye karşı spesifik olduğu bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin **(64)**, **(65)**, **(66)** NSP12-RNA' ya warfarin **(15)**, favipiravir ve hidroksiklorokininden daha yüksek ancak remdesivirinden daha düşük bağlanma afinitesine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Yine sentezlenen bu bileşiklerin **(64)**, **(65)**, **(66)** 7BV2' ye karşı aktif olduğu da bulunmuştur [34].



Şekil 1. 20 Bileşik 64 65 ve 66' nın yapıları

1.2 Tezin Amacı

Farmasötik bilimi alanında, araştırmacılar sürekli olarak spesifik özellikler sergileyen yeni moleküller ve yapılar araştırmaktadırlar. Heterosiklikler, son derece önemli bir bileşik sınıfını oluşturur. Aslında, bilinen tüm organik bileşiklerin yarısından fazlası heterosikliktir. Bunun yanı sıra, hem çok sayıda doğal ilaç ve hem de sentetik ilaçlar heterosiklik yapılar içermektedir. Heterosiklik bileşikler, yaşamı mümkün kılan moleküller arasında merkezi bir konuma sahiptir. Farmasötik açıdan önemli moleküller geliştirmek için birçok heterosiklik molekül araştırılmaktadır.

Kumarinler gibi doğal olarak da oluşan yapı iskeletleri, birden fazla hedefe etki ederek anti-kanser, antibiyotik, anti-diyabetik ve dahası gibi geniş bir farmakolojik aktivite yelpazesi sergilemektedir.

İki veya daha fazla farmakoforun birleştirilmesiyle oluşturulan hibrit moleküller, tıbbi kimya ve ilaç keşfi alanında son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, hibrit moleküllerin tek moleküllerden daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olduğu açıktır. Bu nedenle, bu sonuçlar araştırmacılara yeni potansiyel biyoaktif bileşiklerin sentezi için ilham vermektedir.

Doğal ve sentetik olarak türetilmiş hibrit moleküller, ikili veya çoklu etki modları, minimum yan etkileri veya sıfır yan etkileri, uygun farmakokinetikleri ve diğer avantajları nedeniyle terapötik ajan gelişimi için oldukça popüler yapılardır.

Heterosiklik halka bağlı kumarin hibridleri; hem ilaç araştırmalarındaki potansiyel uygulamalarından dolayı hem de geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olmaları nedeniyle çeşitli ilaçların tasarlanmasında büyük ilgi görmektedir. Değişik türevlerinin sentetik olarak elde edilmelerine yönelik artan çalışmalar, bizim de bu bileşiklere olan

ilgimizi arttırmıştır. Bu çalışmada, çeşitli biyolojik aktivite sergileyebilecek potansiyele sahip yeni kumarin-hetaril hibrid bileşiklerin sentezi hedeflenmiştir.

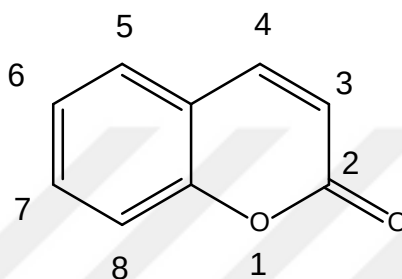
1.3 Hipotez

Kumarinler birçok biyolojik aktiviteye sahip olabilcek bileşiklerdir bu çalışmada 7-sübstitüe hetaril kumarin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir, sentezlenen bu bileşiklerin ileriki çalışmalarda farmakolojik olarak değerlendirilebileceği ve bu alanda aktivitelerinin yüksek olması beklenmektedir.



2.1 Kumarin ve Türevleri

Kumarinler, 1-benzopiran-2-on motifini içeren çok büyük ve kapsamlı olarak çalışılmış bileşiklerin bir ailesidir. Yapısal olarak, 2- pozisyonunda piron karbonil grubu ile kaynaşmış bir piron ve benzenden oluşur. Bu yapısal motif, uluslararası kimya birliğinin (IUPAC) terminolojisinin en son versiyonuna göre 2*H*-kromen-2-on olarak da bilinir.



Kumarinin kimyasının geçmişi neredeyse 200 yıl öncesine dayanmaktadır. Bu ilginç oksijen içeren heterosiklik bileşik ilk olarak 1820' de, tonka fasulyesi ve melilot veya tatlı yonca çiçeklerinden bağımsız olarak A. Vogel ve NJBG Guibourt tarafından izole edilmiştir.

Kumarin ilk olarak Tonka fasulyesinden elde edildiği için Tonka fasulyesinin Fransızca adı olan Coumarudan türetilerek adlandırılmıştır. Kumarin ilk olarak 1868 yılında Perkin tarafından salisilaldehitin sodyum tuzunun asetik asit ile ısıtılmasıyla kimyasal olarak sentezlenmiştir. Kumarinin kristal yapısı ilk kez 1941' de Rama Swamy tarafından araştırılmıştır [35]. Doğal kaynaklardan izole edilerek elde edilen kumarinler, benzen halkasında serbest veya glikozitlenmiş sübstituentleri halindedir. Bu bileşiklerin büyük bir bölümü laboratuvarında sentezlenebilmektedir.

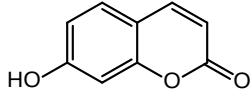
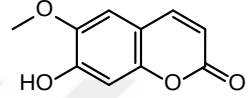
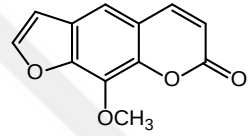
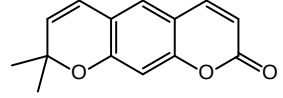
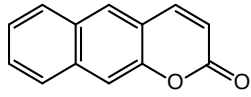
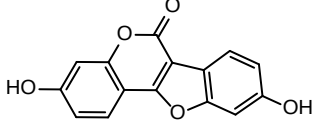
Kumarin iskeletinin basitliği ve çok yönlülüğü onu geniş bir uygulama yelpazesi için ilginç bir başlangıç noktası haline getirmektedir [36], [37].

Kumarinleri başlıca beş sınıfta toplayabiliriz:

- Sübstitüent taşımayan kumarinler (Basit kumarinler)
- Hidroksi, metoksi, metilendihidroksi ve glikozid içeren kumarinler
- Furanokumarinler

- Piranokumarinler
- 3,4-Benzokumarinler
- Kumestanlar

Tablo 2. 1 Kumarinlerin sınıflandırılması

Sınıflandırma	Özellikleri	Örnek
Basit Kumarin	Piron halkasına bağlı bir benzen halkası	 HO
Hidroksi, Metoksi, Metilendihidroksi ve Glikozid İçeren Kumarinler		 Scopoletin
Furano Kumarin	Benzen halkasına bağlı 5 üyeli furan halkası	 Ksantotoksin
Pirano Kumarin	Benzen halkasına bağlı 6 üyeli piron halkası	 Ksantiletin
Benzokumarin		 6,7- Benzokumarin
Kumestan		 Kumestrol

Kumarinler, üzerindeki farklı sübstituentlere dayanarak organizmalardaki birçok aktif bölge ile kovalent olmayan etkileşimler (hidrofobik ve elektrostatik etkileşimler, ayrıca hidrojen bağları, metal koordinasyonu, Van der Waals kuvveti, vb.) yapmakta ve

antikoagölan, antinörodejeneratif, antiinflamatuvar, antifungal, antioksidan, antiviral, antikanser ve antimikrobiyal aktiviteler göstermektedir. Son 50 yılda kumarinler, çeşitli klinik çalışmalarla desteklenen antikoagölan, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar ajanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [38], [39], [40], [41]. Kumarin türevleri ayrıca hücre döngüsü durdurma, anjiyogenez inhibisyonu, kinaz inhibisyonu, telomeraz inhibisyonu, antimitotik aktivite, monokarboksilat taşıyıcı inhibisyonu, karbonik anhidraz inhibisyonu, aromataz inhibisyonu gibi aktivitelere sahiptir. Bazı türevleri için hala laboratuvar çalışmaları devam etmektedir, bunlardan biri irosustattır. Irosustat çeşitli kanserlerin tedavisi için klinik deneyler altındadır, bu da kumarinin yeni antikanser ilaçların geliştirilmesi için oldukça ayrıcalıklı bir parça olduğunu göstermektedir [42], [43], [44].

Yapılan bazı çalışmalar sonucunda kumarinler ve kumarinlere bağlı gruplar için bazı sonuçlara ulaşılmıştır. Örneğin, fenolik hidroksil gruplarına sahip kumarinler, reaktif oksijen türlerini toplama kabiliyetine sahiptir ve bu nedenle, iltihap bastırmanın araşidonik yolunda 5-HETE ve HHT oluşumunu önleyebilir. Yapılan in vivo çalışmalar, kumarinin hepatotoksitesinin ve ayrıca sitokrom P450'nin tükenmesindeki rolünü ortaya çıkarmıştır. Benzer şekilde, kinolin alkaloidlerinin bir parçası olan 1-azakumarinler, çeşitli biyolojik aktiviteleriyle bilinirler. Son zamanlarda, 6-fonksiyonlu 1-azakumarin türevi, nanomolardaki farnezil protein inhibe edici aktivitesi nedeniyle oral olarak aktif bir antitümör ilaç olarak çalışılmaktadır.

Ayrıca, C-3, C-4 ve C-7 pozisyonlarında çeşitli farmakoforik gruplara sahip sentetik kumarinler, anti-mikrobiyal, anti-HIV, anti-kanser, lipid düşürme, antioksidan ve anti-koagölan faaliyetler göstermektedir.

Spesifik olarak, kumarin-3-sülfonamidlerin ve karboksamidlerin, memeli kanser hücre hatlarına karşı seçici sitotoksitesite sergilediği çalışmalar sonucunda bildirilmiştir.

Piridin ile kaynaşmış polisiklik kumarinler üzerinde yapılan fotobiyolojik çalışmalar, timin dimer fotosensitize ediciler olarak potansiyellerini vurgulamıştır. Hem kumarin hem de karbostirillerin yapısal olarak ilişkili bileşiklerinin, anti-bakteriyel aktivitelerinde DNA girras yoluyla etki ettikleri bulunmuştur [45].

2.2 Kumarinlerin Sentezi

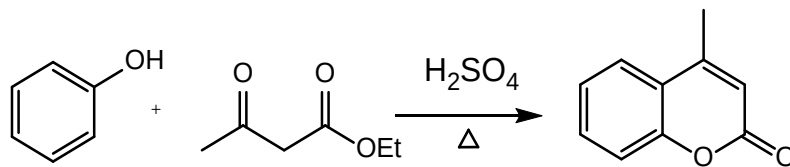
Kumarin ve türevlerinin sentezi hem organik kimyacıların hem de ilaç kimyacılarının araştırma ve geliştirme çalışmalarında büyük ilgi çekmektedir. Bu bileşiklerin hazırlanmasında günümüze kadar çok sayıda sentez stratejisi uygulanmıştır.

Kumarin sentezinde piron halkasının oluşumu önemlidir. Piron halkası oluşturulduktan sonra piron halkasına fonksiyonel gruplar bağlanması amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda iki yol izlenebilmektedir. Bunlardan ilki kumarinin sübstituentini içeren fenol hazırlayıp sonrasında piron halkasının oluşturulmasıdır. İkincisi ise sübstituent taşımayan kumarin çekirdeğinin sentezlenip ardından C- ya da O- alkilasyonunun yapılmasıdır.

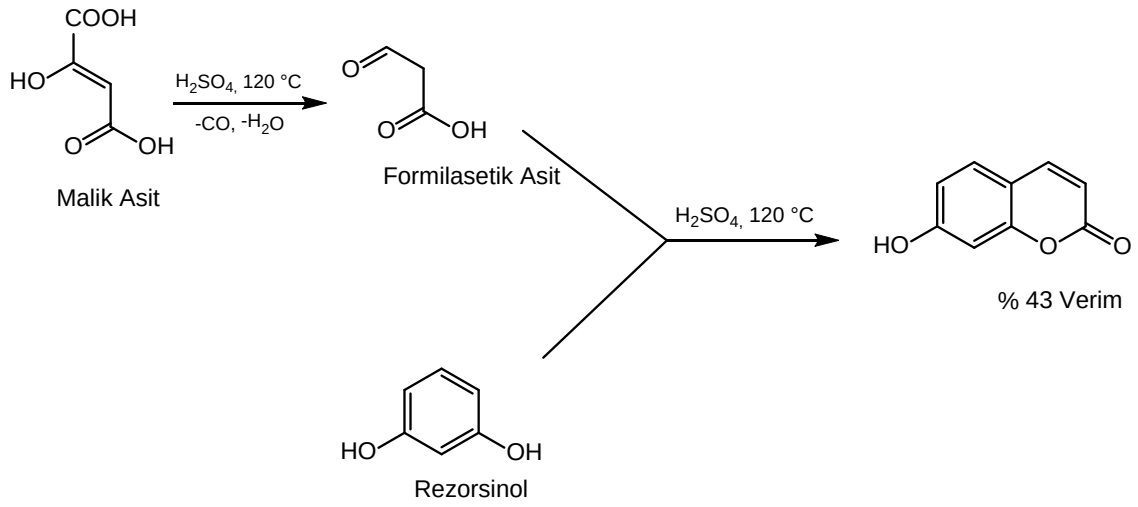
Önemli kumarin sentez yöntemleri olarak Pechmann, Perkin, Reformatsky, Knoevenagel, Houben-Hoesch, Ponndorf sayılabilir.

2.2.1 Pechmann Kondenzasyonu

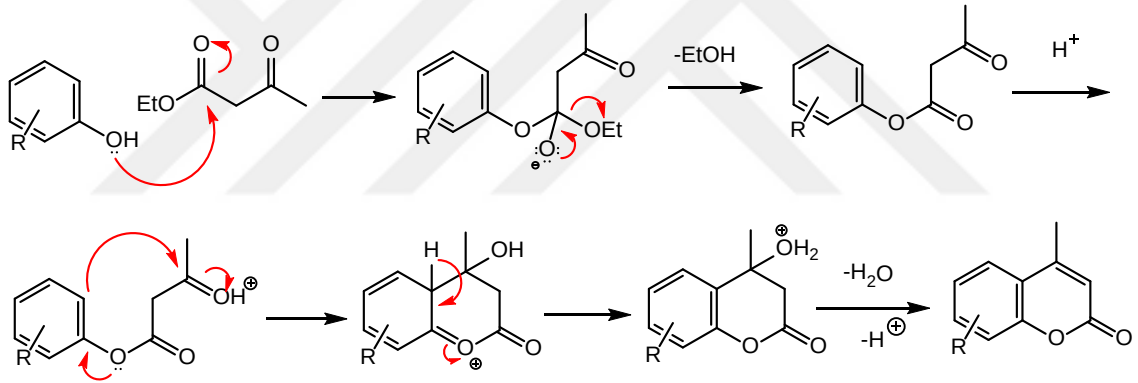
Pechmann Kondenzasyonu; bir fenol ve β -karbonil grubu içeren bir karboksilik asit veya esterden kumarin sentezi yapılan bir reaksiyondur. Reaksiyon, ketoester (malik asit, maleik asit veya fumarik asit) ile sübstitüe fenollerin asidik koşullar altında kondenzasyonu ile kumarin sentezlenmesi prensibine dayanmaktadır. 4-sübstitüe kumarinlerin verimli bir şekilde eldesi için kullanılan geleneksel eski bir yöntemdir [46].



Şekil 2. 1 Fenol ve etil asetoasetat ile Pechmann kondenzasyonu



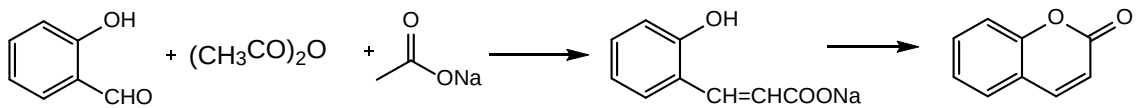
Şekil 2. 2 Malik asit ve rezorsinol ile Pechmann kondenzasyonu



Şekil 2. 3 Pechmann kondenzasyonunun mekanizması

2.2.2 Perkin Reaksiyonu

Kumarin ilk olarak Perkin tarafından asetik anhidrid ve susuz sodyum asetatın salisaldehit ile ısıtılmasıyla sentezlenmiştir.



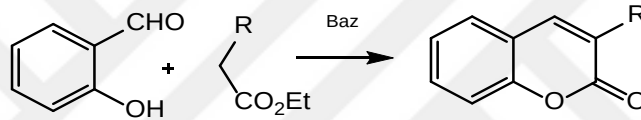
Şekil 2. 4 Perkin reaksiyonu

Metod ile o-hidroksi aldehyitlerin bazı fenollerden eldesi zordur. Ayrıca verimin düşük olduğu Perkin reaksiyonu ile piron halkasında sübstitüent olmayan kumarinlerin sentezi sağlanır ve verim düşüktür.

2.2.3 Knoevenagel Kumarin Sentezi

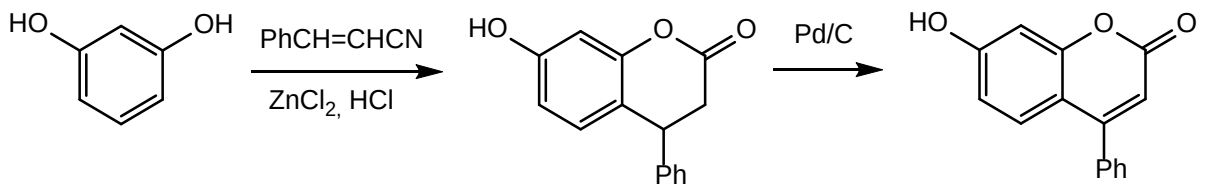
Knoevenagel sentezi ile piperidin, piridin ve diğ er organik bazların varlığında etil malonat, etil aseto asetat, etil siyano asetat gibi maddeler ile o-hidroksialdehyitlerin kondenzasyonu gerç ekleş ir.

Geleneksel Knoevenagel yönt emiyle kumarin sentezlerinin ç evre dostu ve daha yüksek verimle elde edilmesine yönelik ç alış malar mevcuttur. Mg-Al hidrotalsit, mikrodalga ış ını ve piperidinyum asetat bu amaçla Knoevenagel kumarin sentezinde kullanılmaktadır [47].



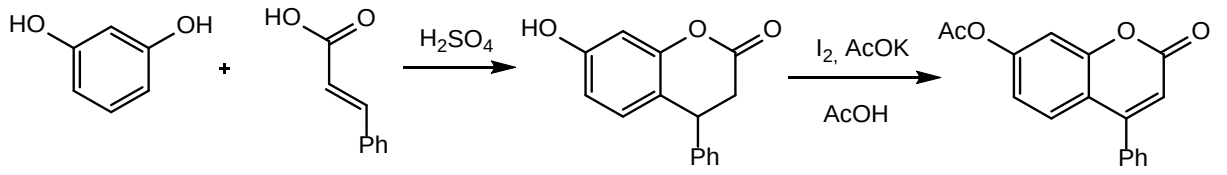
Ş ekil 2. 5 Knoevenagel kumarin sentezi

2.2.4 Houben-Hoesch Kumarin Sentezi



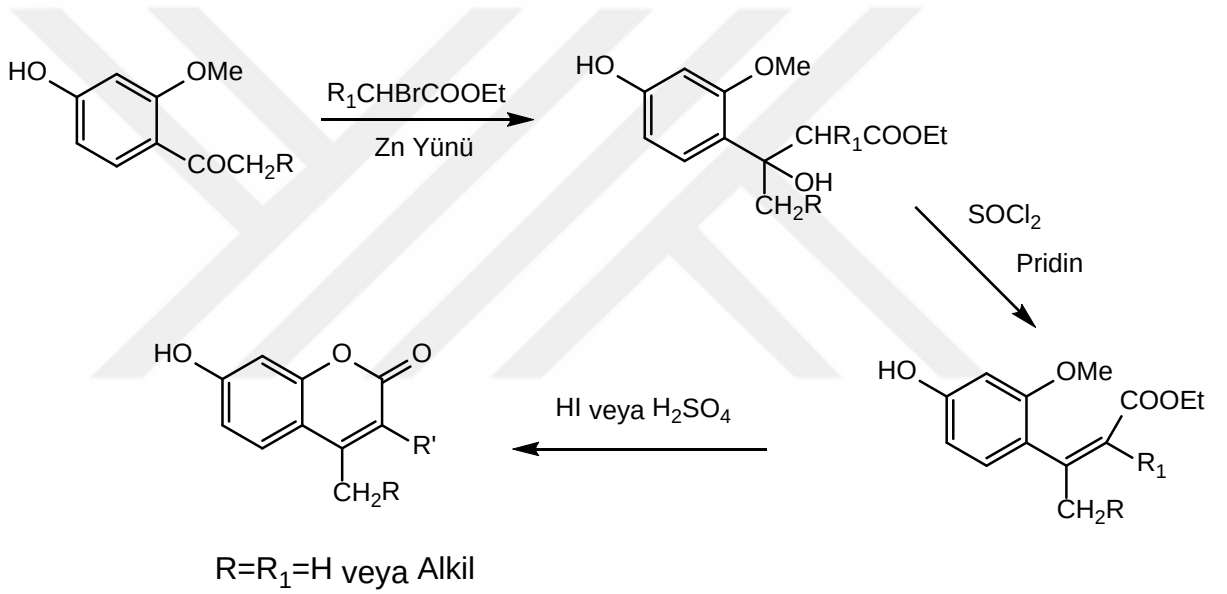
Ş ekil 2. 6 Houben-Hoesch kumarin sentezi

2.2.5 Ponndorf Kumarin Sentezi



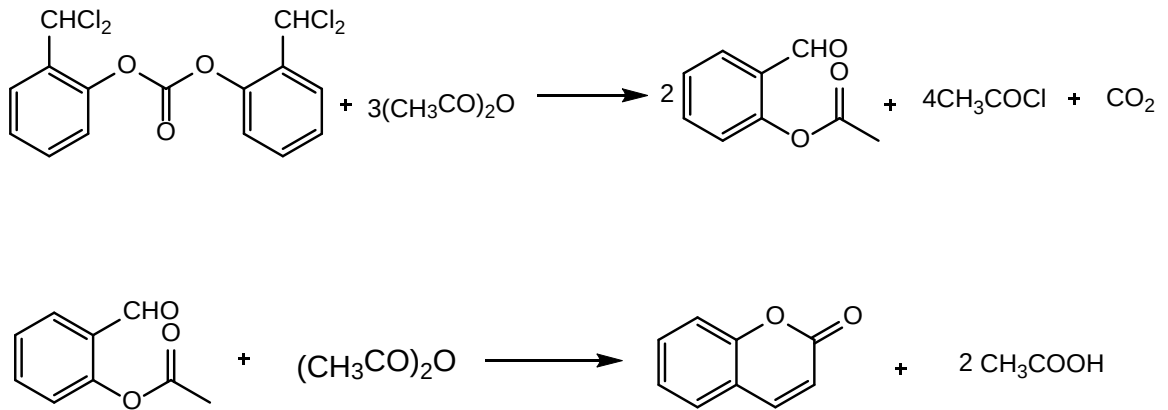
Şekil 2. 7 Ponndorf kumarin sentezi

2.2.6 Reformatsky Kumarin Sentezi



Şekil 2. 8 Reformatsky kumarin sentezi

2.2.7 Raschig Kumarin Sentezi



Şekil 2. 9 Raschig kumarin sentezi

2.3 Kumarinlerin Genel Uygulama Alanları

- o Yiyecek Katkı Maddesi
- o Koku Üretimi
- o Lazer Boya
- o Triplet duyarlaştırıcı
- o Serbest Radikal Yok Edici
- o Kromofor
- o Kozmetik Katkı Maddesi
- o Floresans Maddesi
- o Polimer ve Fotoreaktif Madde
- o İlaç ve Tarım İlacı [48]

Kumarin ve türevleri; parfüm, gıda, kozmetik ve ilaç endüstrisinde, böcek ilaçlarının ve optik parlatıcıların hazırlanmasında, floresans ışık saçan sistemlerde, lazer boyalarında, optoelektronik malzeme alanında, florimetrik ve kolorimetrik sensörler olarak çok geniş bir uygulama alanına sahiptir [49].

En kuvvetli floresan boyalar oksazol, ksanten, polimetin, akridin-akridindion, antrasen kumarin sınıflarına aittir. Kumarin boyalarının lazer performans ayarlama aralığı 400-600 nm arasındadır. Bu aralık, yapıya özel grupların bağlanmasıyla 700 nm'ye kadar

çıkabilir. En yaygın kumarin lazer boyaları 7- konumunda amino grupları içerir. 7-Hidroksikumarinler de oldukça etkili lazer boyalar olarak tanımlanır.

2.4 Kumarinlerin Floresans Özellikleri

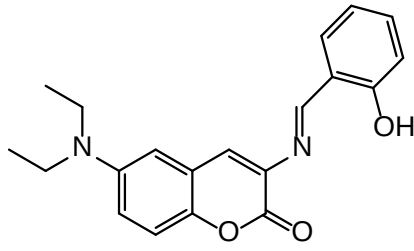
Kumarin çekirdeği sıfır veya çok zayıf floresans sergilemesine rağmen, uygun şekilde sübstitue edilmiş birçok kumarin türevi, görünür ışık aralığında yeterli floresan verir. Altı C-H bölgesinin ve C=C biriminin tümü işlev kazanmaya duyarlı olsada, fenil grubunun 6- veya 7- pozisyonuna vinil grubun 3- veya 4- pozisyonuna fonksiyonel grup eklenmesi daha çekici ve kimyasal olarak erişilebilirdir. İlginç bir şekilde, hemen hemen tüm doğal kumarinler 7- konumunda oksijenli bir gruba sahipken, en önemli floresan kumarinler 7- konumunda bir amino veya hidroksil grubuna sahiptir.

Kumarin bileşikler kısmen absorbands ve floresans ayarlanabilirliğine sahip bileşiklerdir. Bu nedenle 1940' dan beri fotofiziksel özellikleri üzerinde çalışılmaktadır. Kumarin ve türevleri üzerinde yapılan çalışmalarda, kumarinlerin lazer boyalarında ve organik ışık yayan diotlarda (LED) kullanılan görünür ışık aralığında etkili floresans özellik gösterdiği görülmüştür.

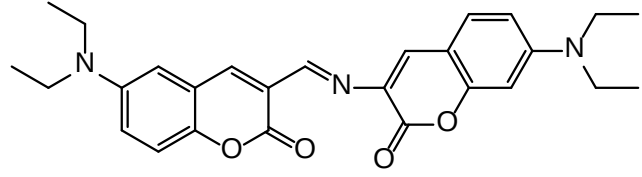
Wheelock tarafından kumarin halkasına bağlanan sübstituentlerin floresansta kaymaya neden olduğunu kanıtlamıştır. Floresansta kaymaya neden olan bir diğer etken pH' ır. Yapılan çalışmalarda pH arttırıldığında 7-hidroksi-4-metilkumarinin floresans şiddeti artmıştır [50].

1980' lerden başlayarak, kumarin boyaları üzerine yapılan araştırmalar, elde edilen dalga boyunda kumarin boyalarının yüksek lazer etkinliği sürdürebildiğini göstermiştir. Kumarin bazlı boyaların fotofiziksel özelliklerini incelemek, anlamak ve optimize etmek için çok sayıda kapsamlı çalışma yapılmıştır. Optik olmayan parlaticılar, floresan boyalar ve lazer boyalar aktif bileşen olarak kumarin kullanılarak yüzlerce kumarin boyası geliştirilmiştir, çünkü birçok kumarin yüksek floresan kuantum verimlerine, ayarlanabilir emisyon dalga boylarına sahiptir ve mikro ortamlarının polaritesine karşı duyarlıdır. Şimdiye kadar, lazer boyaları olarak etiketlenmiş onlarca kumarin hala ticari olarak mevcuttur [51].

Ray ve ekibi tarafından kumarin türevi boyalar (67), (68) sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşik (67)' nin Zn(II) varlığında ve bileşik (68)' in Mg(II) varlığında absorpsiyon ve emisyon sergilediği gözlemlenmiştir [52].



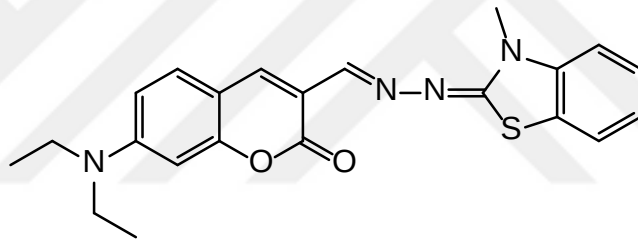
67



68

Şekil 2. 10 Bileşik 67 ve 68' in yapısı

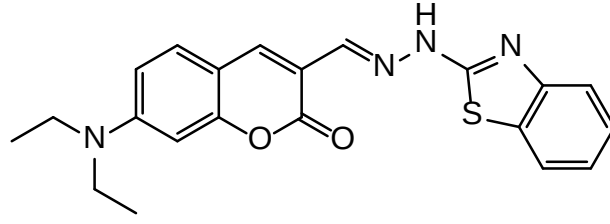
Jiaoa ve ekibi tarafından kumarin türevi bazlı floresan kemosensör bileşik (**69**) sentezlenmiştir. Sentezlenen floresan kemosensörün (**69**) Hg^{+2} iyonları ile etkileşime girdiğinde floresan yoğunluğunu ve absorbanası arttırdığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda bu kemosensör (**69**) diğer metallerin varlığında da Hg^{+2} metale karşı düşük konsantrasyonda bile seçicilik sergilemiştir [53].



69

Şekil 2. 11 Bileşik 69'un yapısı

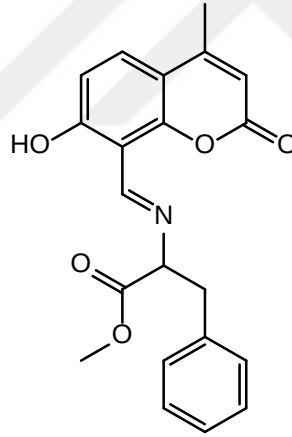
Feng ve ekibi 2019 yılında kumarin türevlerinin mükemmel optik özelliklerine dayanan yeni bir floresan sensör (**70**) tasarlamıştır ve bileşiğe (**70**) Cu^{2+} iyonlarının eklenmesi ile 540 nm' de önemli bir floresan sönümlenme sergilediği gözlemlenmiştir. Sensör (**70**), diğer önemli metal iyonlarının varlığında iyi ve hızlı tepki süresi vermiştir. Bileşik (**70**) Cu^{2+} iyonları için yüksek seçicilik sergilemiştir. Ek olarak, A549 (akciğer) ve MCF-7 (meme) hücre hatlarında Cu^{2+} iyonlarının canlı hücrede görüntülenmesi için sentezlenen floresan kemosensör (**70**) kullanılmış ve başarılı bir şekilde görüntülenme yapılmıştır [54].



70

Şekil 2. 12 Bileşik 70' in yapısı

Arvas ve ekibi tarafından yapılan çalışmada, Zn^{2+} floresans tespiti için yeni bir kumarin Schiff bazı probu (**71**) tasarlanmış, sentezlenmiş ve fotofiziksel özellikleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşik (**71**) Zn^{2+} iyonlarına duyarlılık göstermiştir. Ayrıca bileşik (**71**), EDTA şelatörü kullanılarak iyi bir geri dönüşüm sağlanmıştır. Yine sentezlenen bileşiğin (**71**) L929 (fare fibroblast) hücreleri üzerinde toksik etkisi olmadığı da gösterilmiş ve bu hücreler sentezlenen bileşik (**71**) kullanılarak floresans mikroskobu kullanılarak görüntülenmiştir [55].



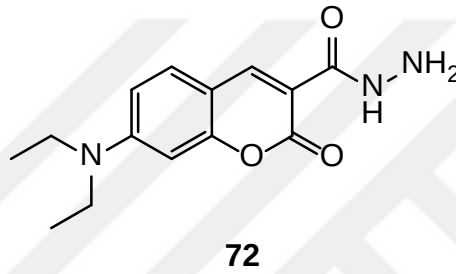
71

Şekil 2. 13 Bileşik 71' in yapısı

2.5 Kumarinlerin Biyolojik Aktiviteleri

Doğal ve sentetik kumarin türevlerinin antikoagülanlar ve antitrombotikler olarak çeşitli biyolojik aktiviteleri iyi bilinmektedir. Bazı kumarin türevlerinin ayrıca üçlü duyarlılaştırıcılar, anti-HIV ajanları, lipid düşürücü ajanlar ve antioksidanlar olarak da kullanılabileceği bulunmuştur [56].

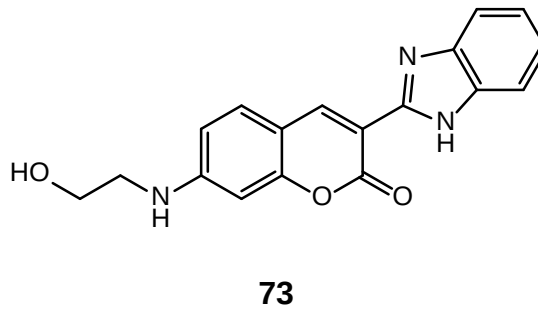
Ji ve arkadaşları kumarin türevi bileşik (**72**) sentezlemişler ve bu bileşiğin (**72**) monokarboksilat taşıyıcı-1 inhibitörü olarak hareket etme potansiyeli olduğu, laktat alımının inhibisyonu ile ispatlanmıştır. Yine bu çalışmada farmakolojik sonuçlar, yeni kumarin-3-karboksilik asit türevlerinin, kanser tedavisi için yeni reaktiflerin tasarımı ve keşfi adına ayrıcalıklı bir yapı motifi olduğu kanıtlanmıştır [57].



Şekil 2. 14 Bileşik 72' nin yapısı

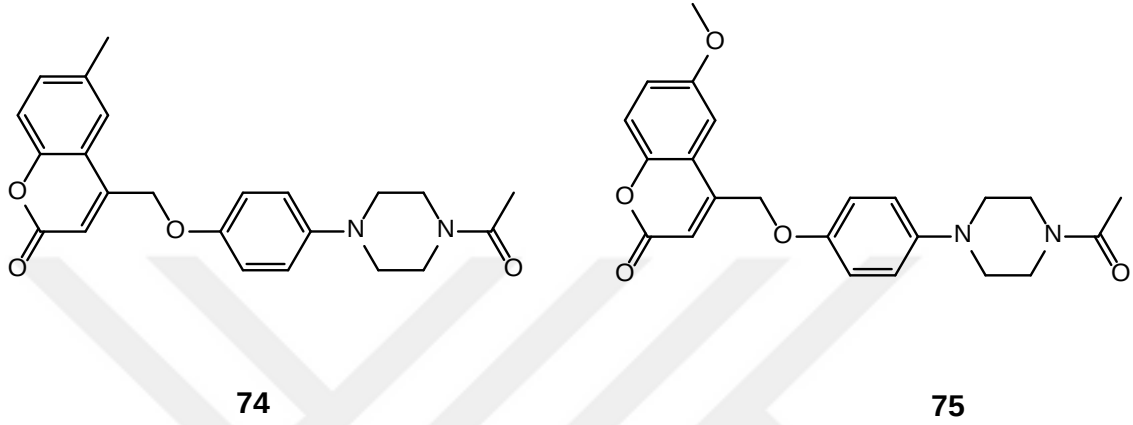
Hem doğal hem de sentetik kumarin türevlerinin, anti-inflamatuar, anti-kanser, anti-koagülan, anti-oksidan ayrıca anti-HIV ve anti-bakteriyel gibi geniş biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir [58], [59], [60], [61].

Paul ve arkadaşları 2013 yılında kumarin türevi bileşik (**73**) sentezlemişler ve bu bileşiğin lösemi hücreleri, meme kanseri hücreleri, melanom kanser hücresi ve prostat kanser hücresi için %50' den fazla inhibe etme özelliği olduğunu kanıtlamışlardır [62].



Şekil 2. 15 Bileşik 73' ün yapısı

Kopardea ve arkadaşları tarafından yeni kumarin-piperazin türevi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, anti-inflamatuar ve anti-mikrobiyal aktivite için test edilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre sentezlenen bileşik (74) ve bileşik (75) güçlü anti-inflamatuar aktivite sergilemiştir. Ayrıca, yine bu bileşiklerin anti-bakteriyel ve anti-fungal aktivite sergilediği de gözlemlenmiştir [63].



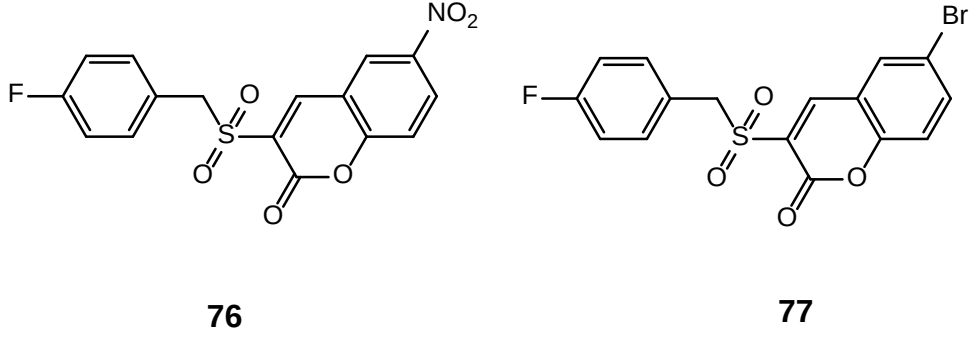
Şekil 2. 16 Bileşik 74 ve 75' in yapısı

2.5.1 Antikanser Aktivite

Kanser günümüzde dünyanın genelinde kendine yer edinmiş önemli bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütüne göre 2018 yılında 18,1 milyon yeni kanser vakası ortaya çıkmıştır. Kanser bu kadar yaygın bir hastalık haline geldiğinden bilim insanları kanser tedavisinde kullanılabilecek ve vücutta minimum hasara neden olacak ilaçlar geliştirme üzerine çalışmalar yapmaktadır.

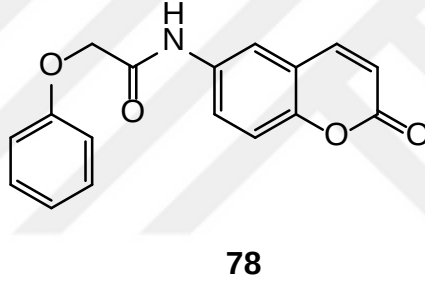
Kumarinlerin bilinen bir diğer özelliği antikanser aktiviteye sahip olmalarıdır.

Wang ve ekibi tarafından benzilsülfon kumarin türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin anti-tümör aktivite çalışmaları MTS analizi ile Hela, HepG2 (karaciğer), H1299 (akciğer), HCT-116 (kolon) ve MCF-7 (meme) tümör hücre hatları üzerinde in vitro olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar sonucunda bileşik (76) ve bileşik (77)'nin kanser tedavisi için umut verici PI3K (fosfoinositid 3-kinaz) inhibitörleri olabileceği gözlemlenmiştir [64].



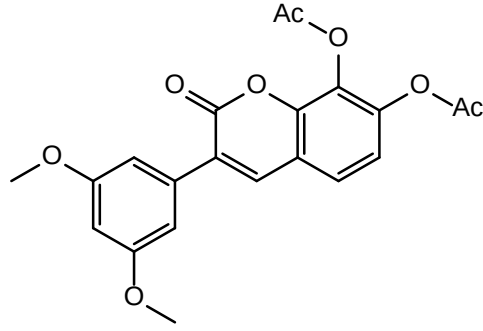
Şekil 2. 17 Bileşik 76 ve 77' nin yapısı

Amin ve arkadaşları tarafından yeni kumarin türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin anti-tümör aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşik **(78)**' in lösemi hücre hattına karşı önemli aktivite sergilediği bulunmuştur [65].



Şekil 2. 18 Bileşik 78' in yapısı

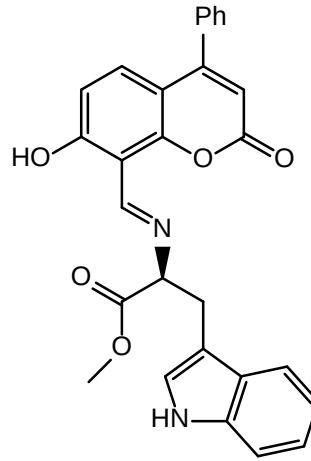
Xiao ve arkadaşları yeni kumarin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin anti-tümör aktivitelerini araştırmışlardır. Bileşik **(79)** KB (epitel) hücre hattına karşı anti-tümör aktivite göstermiştir [66].



79

Şekil 2. 19 Bileşik 79' un yapısı

Kılınç ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kumarin bazlı yeni bir bileşik (**80**) sentezlenmiş ve bunun nano ilaç formülünün kanser tedavisi için tasarımı gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiğin (**80**) A549 (akciğer) hücre hatları üzerinde antikanser etkisi olduğu ve mutajenik etkisi olmadığı bulunmuştur. Ayrıca, sentezlenen bileşiğin (**80**) bulunduğu ortamda ilaç yükleme kapasitesinin arttığı, iyi morfolojik özelliklere ve düşük polidispersite ile nano aralıkta partikül boyutu dağılımlarına sahip olduğu da gözlemlenmiştir [67].

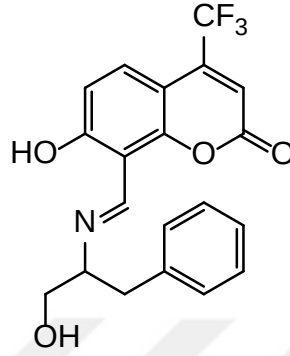


80

Şekil 2. 20 Bileşik 80' in yapısı

Gündüz ve ekibi tarafından yapılan çalışmada, yeni bir iminokumarin türevi (**81**) tasarlanmış ve yeni bir anti-kanser ilaç molekülü olarak sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiğin (**81**) DNA ile kendiliğinden etkileşime geçtiği ve DNA üzerinde adenin ve

guanin bazları ile daha fazla etkileştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiğin (**81**), konsantrasyona ve zamana bağlı olarak kanserli hücre canlılığını azalttığı bulunmuştur. Yine bileşiğin (**81**), MAT-Lyly (prostat) hücre hatlarında MCF-7 (meme) ve HeLa (rahim ağzı) hücre hatlarına göre daha yüksek sitoksisite gösterdiği belirlenmiştir [68].



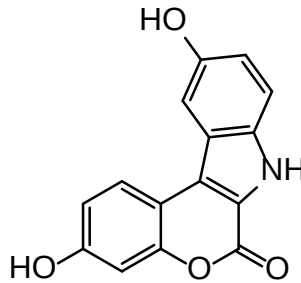
81

Şekil 2. 21 Bileşik 81' in yapısı

2.5.2 Antiinflamatuvar ve Anti-HIV Aktivite

AIDS ilk defa 1980' lerin başında Orta Güney Afrika' da görülmüş sağlık problemidir. Bir enfeksiyon hastalığı olan AIDS' in etkeninin HIV olduğu bilinmektedir. HIV, bağışıklık sistemindeki akyuvarların yapısını bozar ve sayısını azaltır, bunun sonucunda vücut enfeksiyonlara karşı direncini yitirir ve savunmasız kalır [69], [70].

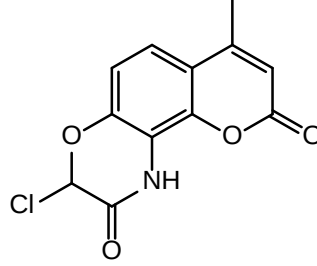
1999 yılında M.V.R. Reddy tarafından yapılan çalışmada sentezlenen bileşiğin (**82**) anti-HIV aktivite sergilediği gözlemlenmiştir [71].



82

Şekil 2. 22 Bileşik 82' nin yapısı

Sahoo ve ekibi tarafından sentezlenen bileşiğin (**83**) antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur [72].



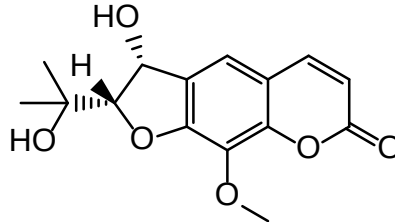
83

Şekil 2. 23 Bileşik 83' ün yapısı

2.5.3 Antikoagülan Aktivite

Günümüzde kullanılan birçok antikoagülan ilaç vardır. Bu ilaçlar kanın pıhtılaşmasını önlemektedir. Yaygın olarak kullanılan bu ilaçlara verilebilecek en güzel örnek warfarindir (**15**). Warfarin (**15**) K vitamini antagonisti, antikoagülan bir ilaçtır ve kumarin türevidir.

Lei ve ekibi tarafından yapılan çalışmada *Ainsliaea fragrans* Champ'dan yeni kumarin türevleri izole edilmiş ve antikoagülan özellikleri incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda bileşik (**84**)' ün hem in vivo hem de in vitro anti-koagülan aktivite sergilediği gözlemlenmiştir. Ayrıca bileşik (**84**)' ün warfarinden (**15**) daha az toksik olduğuda bulunmuştur. Bileşik (**84**) önemli karaciğer veya böbrek toksisitesi oluşturmamıştır [73].



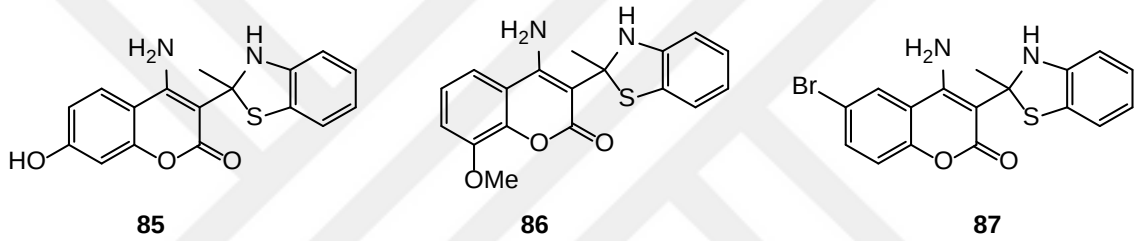
84

Şekil 2. 24 Bileşik 84' ün yapısı

2.5.4 Antioksidan Aktivite

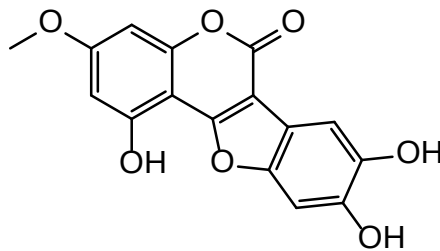
İnsan vücudunda normal hücre metabolizmasının toksik yan ürünü olarak serbest radikaller oluşabilmekte ve oluşan bu radikaller oksidatif strese neden olabilmektedir. Antioksidanlar serbest radikalleri temizleyebilecek ve hücrede radikaller nedeniyle oluşabilecek hasarı ortadan kaldıracabilecek yapılardır. Antioksidanlar insan vücudunda doğal olarak üretilbildiği gibi dışarıdan da alınabilmektedir. [74], [75].

Kumarinlerin sahip olduğu bir diğer özellik antioksidan madde görevi görebilmeleridir. Bu alanda Worachartcheewan ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmalar sonucunda sentezlemiş oldukları bileşiklerin **(85)**, **(86)**, **(87)** yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur [76].



Şekil 2. 25 Bileşik 85, 86 ve 87' nin yapıları

Wedelolactone **(88)**, güçlü bir kumestan antioksidandır.



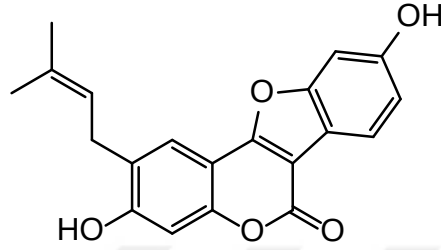
Wedelolactone
(Antioksidan)

88

Şekil 2. 26 Wedelolakton (88)' un yapısı

Psoralea corylifolia'dan (bir östrojenik bitki metaboliti) izole edilen Psoralidin (**89**), insülin sinyalleşmesinin düzenlenmesi, anti-bakteriyel, anti-oksidan, anti-inflamatuvar, anti-kanser ve antidepresan aktiviteleri gibi geniş bir biyolojik aktiviteye sahip bir benzofurokumarin türevidir.

Liu ve ekibi bu bileşiğin (**89**) güçlü bir östrojen reseptörü (ER) sinyal agonisti olduğunu göstermiştir [77].



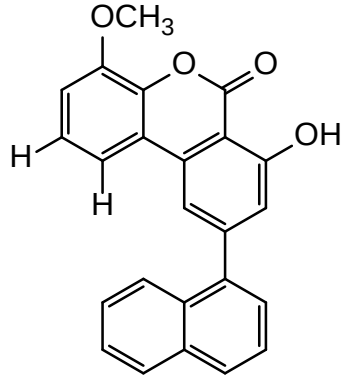
Psoralidin

89

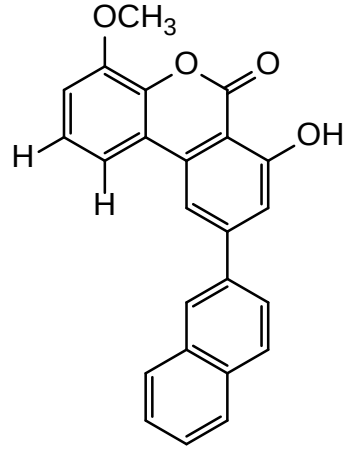
Şekil 2. 27 Psoralidin (89)' in yapısı

2.5.5 Antibakteriyel Aktivite

Kumarin türevi bileşikler üzerine yapılan anti-bakteriyel çalışmalarında 2019 yılında Patel ve ekibi tarafından sentezlenmiş olan bileşiklerin (**90**), (**91**) yüksek aktivite gösterdiği görülmüştür. Bu çalışmaları sonucunda 8- konumunda metoksi grubuna sahip olan kumarin bileşiklerinin aktivitelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur [78].



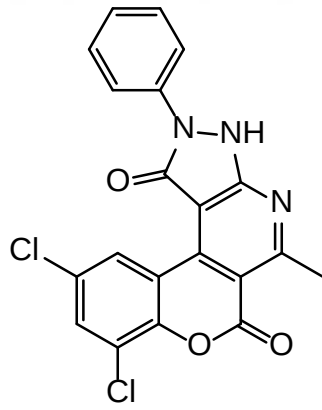
90



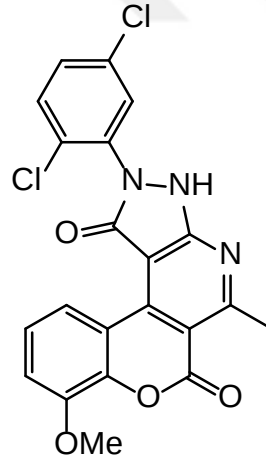
91

Şekil 2. 28 Bileşik 90 ve 91' in yapısı

Frolova ve arkadaşları 2011 yılında sentezlemiş oldukları bileşiğin **(92)** *S. Epidermis* ve metisiline karşı dirençli olduğunu ve *S. Aureus*'a karşı aktivite sergilediğini gözlemlemişlerdir. Yine bu çalışmada sentezlemiş oldukları bir diğer bileşiğin **(93)**, *S. epidermidis*'e karşı önemli anti-bakteriyel aktivite sergilediği gözlemlenmiştir [79].



92



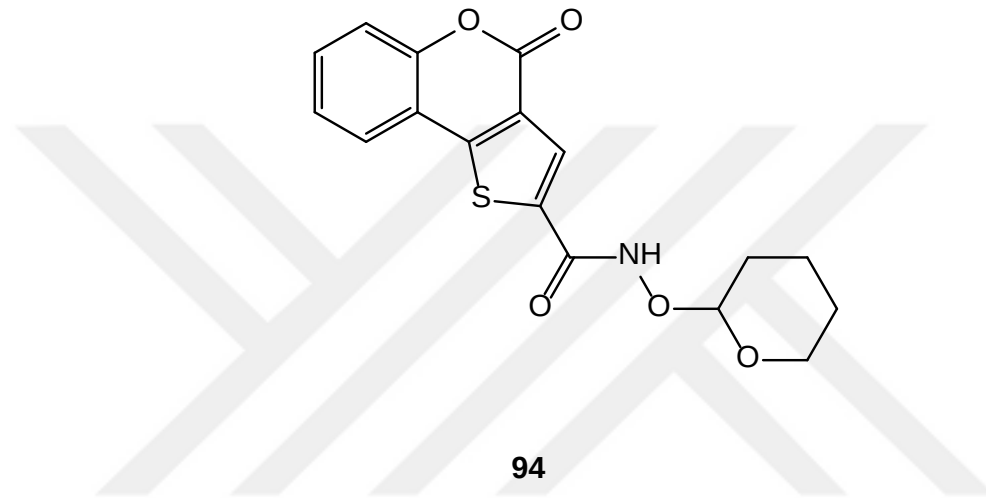
93

Şekil 2. 29 Bileşik 92 ve 93' ün yapısı

2.5.6 Antiproliferatif Aktivite

Antiproliferatif aktivite hücre büyümesini engelleyen ya da bu eğilimde olan anlamına gelmektedir.

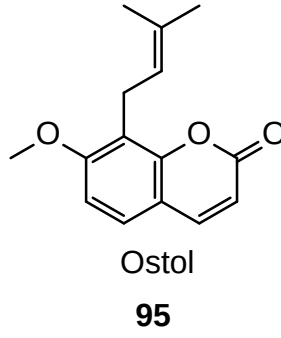
Wittine ve arkadaşlarının 2016 yılında sentezlemiş oldukları hidroksiamik asit türevi bileşik **(94)** pankreas karsinomu, göğüs epitelyaladeno karsinomdan türetilmiş metastatik dahil olmak üzere insan tümör hücre hatlarına karşı antiproliferatif bir ajan olarak test edilmiş ve bileşiğin **(94)** yüksek oranda antiproliferatif özellik gösterdiği bulunmuştur [80].



Şekil 2. 30 Bileşik 94' ün yapısı

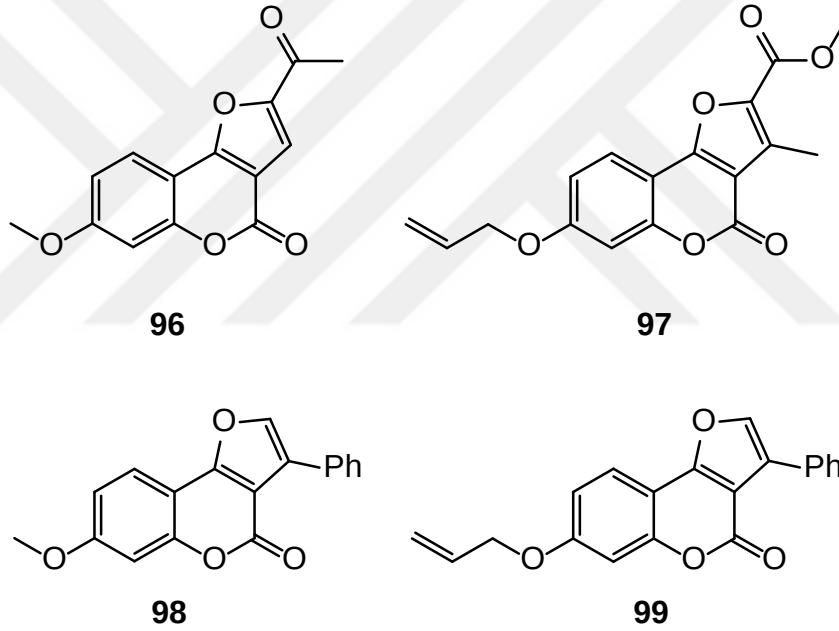
2.5.7 Antifungal Aktivite

Ostol **(95)** 7-metoksi-8-(3-metil-2-bütenil)-2*H*-1benzopiran-2-on, ilk olarak Cnidium bitkisinden elde edilen doğal bir kumarindir. Geleneksel Çin tıbbının klinik uygulamasında yaygın olarak uygulanan Cnidium monnieri'nin (Fructus Cnidii) olgun meyvesinde yüksek oranda bulunur. Ostolün en belirgin biyolojik aktivitesi anti-fungal olmasıdır [24].



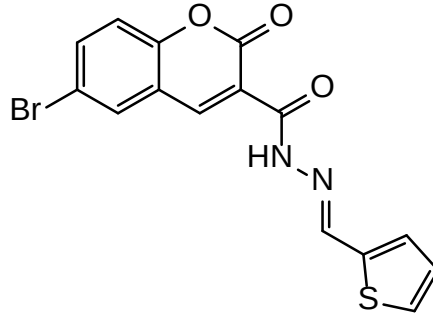
Şekil 2. 31 Ostol (95)'ün yapısı

Zhang ve ekibi sentezlemiş oldukları ostol türevi bileşiklerinin **(96)**, **(97)**, **(98)**, **(99)** anti-fungal aktivite sergilediğini gözlemlemişlerdir [81].



Şekil 2. 32 Bileşik 96, 97, 98, 99' un yapıları

Bondock ve ekibi tarafından sentezlenen bileşiğin **(100)** antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu ve ayrıca dirençli pankreas kanseri hücrelerinin yanı sıra hepatik kanser hücrelerinde çoklu sinyal yollarını düzenleyebildiği de gösterilmiştir [82].



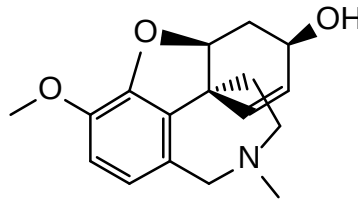
100

Şekil 2. 33 Bileşik 100' ün yapısı

2.5.8 Anti-Alzheimer Aktivite

Alzheimer hastalığı (AH) en yaygın demans türüdür ve demans vakalarının %60-70' ini oluşturabilir. Alzheimer tipik olarak başlangıçta ilerleyici bellek düşüşü olarak ortaya çıkar ve bunu görsel-uzamsal anormallikler, gezinme zorlukları, yürüme sorunları ve dil bozukluğu gibi diğer bilişsel işlev bozukluklarının eşlik ettiği veya izlediği görülür. Bu bilişsel bozukluklar günlük yaşam aktivitelerini daha da etkiler ve demansın davranışsal psikolojik semptomlarının çoğu genellikle hastalığın seyri sırasında ortaya çıkar [83].

Galantamin (**101**) Alzheimer tedavisinde kullanılan ilaç etken maddesidir [84].



101

Şekil 2. 34 Bileşik 101' in yapısı

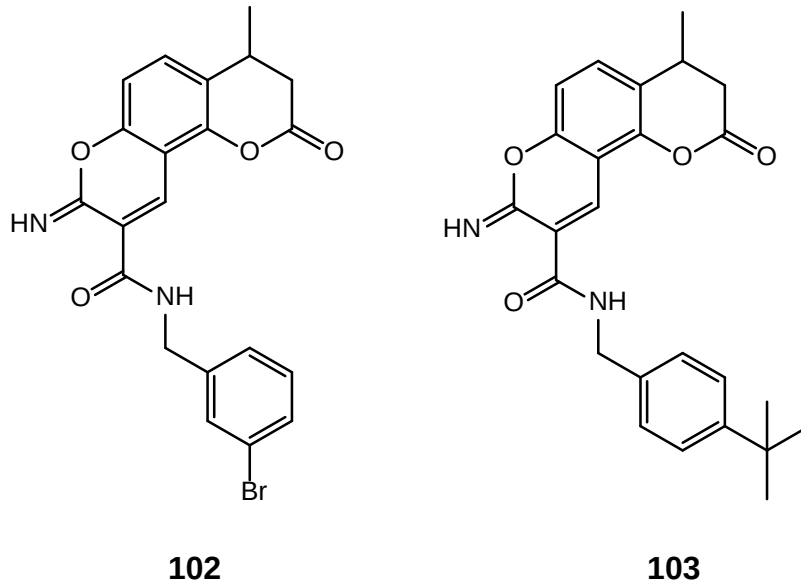
1906 yılında Dr. Alois Alzheimer merkezi sinir sisteminin (MSS) bazı bölgelerinde nöron ve sinaps kayıpları nedeniyle görülen çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklar ile karakterize progresif nörodejeneratif bir hastalık olan AH'yi (halk arasında bunama olarak bilinir) karakterize etmiştir. [80], [81], [82].

Alzheimer'ın dünya çapında 46 milyon kişide 2015 Dünya Alzheimer Raporunda belirtilmektedir. 2030 yılında bu sayının 74,4 milyon olabileceği düşünülmektedir [83].

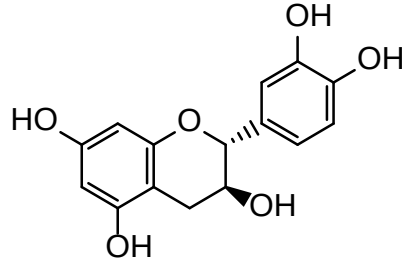
Beyindeki kolinerjik sistemin bozulması ile bellek arasındaki ilişkiye ve AChE (asetilkolinesteraz)'nin AH' nin diğer belirteçleriyle bağlantılı olduğunu gösteren bulgulara dayanılarak, AChE inhibitörler, antikolinesterazlar, AH tedavisinde en etkili ilaç grubu olarak kullanılmaktadır. Antikolinesteraz ilaçlar, AChE'yi geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz şekilde inhibe ederek, merkezi sinir sisteminin önemli bir nöromediyatörü olan asetilkolinin hidrolizini engeller ve reseptörler üzerinden artmış bir etkinin ortaya çıkmasına neden olurlar [85].

Shaik ve ekibi tarafından kumarin türevi bileşikler sentezlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda sentezlenen kumarin türevi bileşiğin (**102**) güçlü ABTS (2,2'-azino-bis (3- etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) radikal süpürme aktivitesi ile en güçlü AChE (asetilkolinesteraz) inhibitörü olduğu bulunmuştur. Bu bileşik (**102**) için yapılan in vivo beyin AChE aktivitesi çalışması, bileşiğin (**102**) muhtemelen kan beyin bariyerini geçeceğini göstermiştir.

Ayrıca sentezlenen benzil amido kısmının varlığında *ter*-butil grubuna sahip bir diğer bileşiğin (**103**) sentezlenen tüm bileşiklerin referans bileşiği olan kateşinden (**104**) daha güçlü bir nöro-koruyucu etki sergilediği kanıtlanmıştır [86].



Şekil 2. 35 Bileşik 102 ve 103' ün yapıları



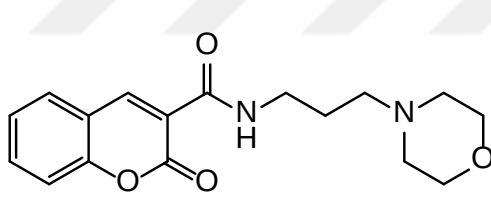
Kateşin

104

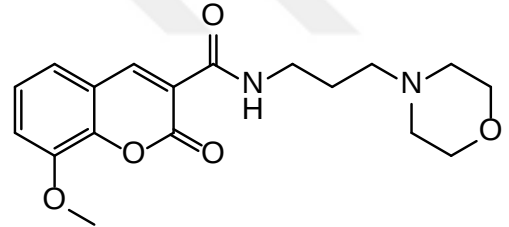
Şekil 2. 36 Kateşin (104)' in yapısı

Tehrani ve ekibi tarafından sentezlenen morfolin bağlı bir dizi yeni kumarin-3-karboksamid türevi sentezlenmiş ve AChE (asetilkolinesteraz) ve BuChE (bütirilkolinesteraz) inhibitör aktivitesi için değerlendirilmiştir.

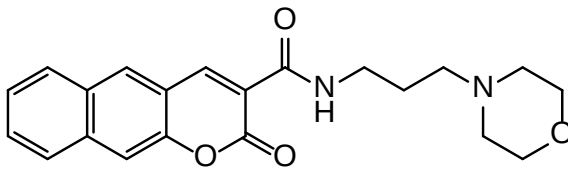
Sentezlenen bileşiklerin (105), (106), (107), (108) AChE' ye karşı standart ilaç rivastigmininden daha güçlü olduğu ve bileşik (108)' in BuChE' ye karşı inhibe edici aktivite gösterdiği bulunmuştur [87].



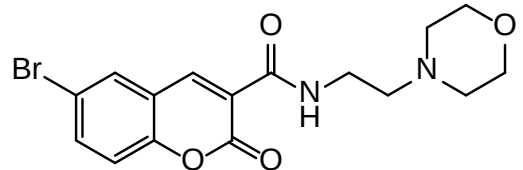
105



106



107



108

Şekil 2. 37 Bileşik 105, 106, 107, 108' in yapıları

3.1 Deneysel Çalışmalar ve Bulgular

3.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 3. 1 Kimyasal maddeler

Madde Adı	Firma Adı	Katolog No
Aseton	Sigma-Aldrich	179124
<i>N</i> -Benzilpiperidin	Sigma-Aldrich	866405643
1,6-Dibromohekzan	Sigma-Aldrich	802921
1,8-Dibromooktan	Sigma-Aldrich	4549320
Diklorometan	Merck	06050
<i>d</i> -dimetil sülfoksit (C_2D_6OS)	Merck	103591
Etanol	Merck	00983
Etil asetat	Merck	100864
Etil asetoasetat	Sigma-Aldrich	537349
Etil benzoilasetat	Sigma-Aldrich	W242306
Etil 2-oksosiklohekzan karboksilat	Sigma-Aldrich	E20004
<i>n</i> -Hekzan	Merck	104368
<i>d</i> -kloroform ($CDCl_3$)	Merck	03296
Kloroform	Merck	107024
Metanol	Merck	105012
<i>d</i> -metanol (CD_3OD)	Merck	422878

Tablo 3. 1 Kimyasal maddeler (devamı)

N-Metilpiperazin	Sigma-Aldrich	14549
Morfolin	Sigma-Aldrich	134236
Potasyum karbonat	Sigma-Aldrich	590681
Rezorsinol	Sigma-Aldrich	398047
Silikajel 60 (70-230 mesh)	Merck	107734
Silikajel 60 F254 TLC Tabaka	Merck	5554
Trifloroasetik asit	Sigma-Aldrich	T6508

3.1.2 Kullanılan Cihazlar ve Yardımcı Gereçler

Bileşiklerin elde edilmesi ve kolondan ayırma işlemleri sırasında çözücülerin uzaklaştırılmasında, “Heidolph” marka “Laborota 4000” model döner buharlaştırıcı kullanıldı.

Elde edilen saf maddelerin erime noktaları açık kapiler tüplerle "Gallenkamp" dijital termometreli erime noktası cihazında tayin edildi.

Flash kromatografisindeki ayırma işlemleri Isco CombiFlash RF 200 UV/VIS kromatografi cihazı kullanılarak yapıldı. Redisep Rf Silica Gel Gold kolon kullanıldı.

Nükleer magnetik rezonans spektrumları (^1H NMR ve ^{13}C NMR), Yıldız Teknik Üniversitesi Nükleer Magnetik Rezonans Laboratuvarında “Bruker AVANCE 3 500 MHz NMR”, İTÜ NMR laboratuvarı ‘Agilent VNMR5 500 MHz NMR Spektrometresi ve Bezm-i Alem Üniversitesi İlaç Uygulama ve Araştırma merkezinde ‘Bruker Avance NEO NMR Spectrometer 500 Mhz cihazı ile kloroform-d (CDCl_3) içerisinde TMS standartına karşı alındı.

Kolon kromatografisinde "Merck Silikajel 60" (70-230 mesh), fluoresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ile "Camag" (254/366 nm) UV lamba kullanıldı.

Infrared spektrumları ATR cihazı kullanılarak, Yıldız Teknik Üniversitesi Enstrümantel Analiz Laboratuvarı’nda "Perkin Elmer, FT-IR" spektrofotometresinde alındı.

LC-MS (Q-TOF) ölçümleri Yıldız Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'nda, Agilent 6200 series TOF/6500 series Q-TOF B.05.01 cihazı ile yapıldı.

3.1.3 Schlenk Sistemi

Tüm inert atmosfer gerektiren reaksiyonlar Schlenk sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.

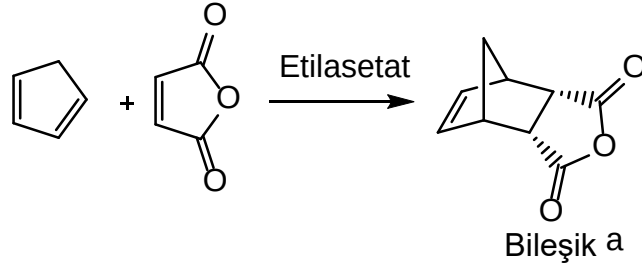
3.1.4 Susuz Aseton Hazırlanması

250 mL aseton CaH ile azot atmosferi altında kaynatılarak destillenir ve 4A moleküler sieve'de saklanır.

3.1.5 Renk Reaktifinin Hazırlanması

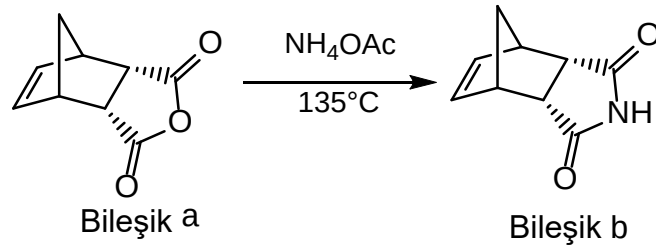
Sodyum karbonat (3.75 g) ve potasyum permanganat (0.75 g) 150 mL suda çözülerek kullanıldı.

3.1.6 Bisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-endo, 3-endo-dikarboksimid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik b, C₉H₉NO₂)

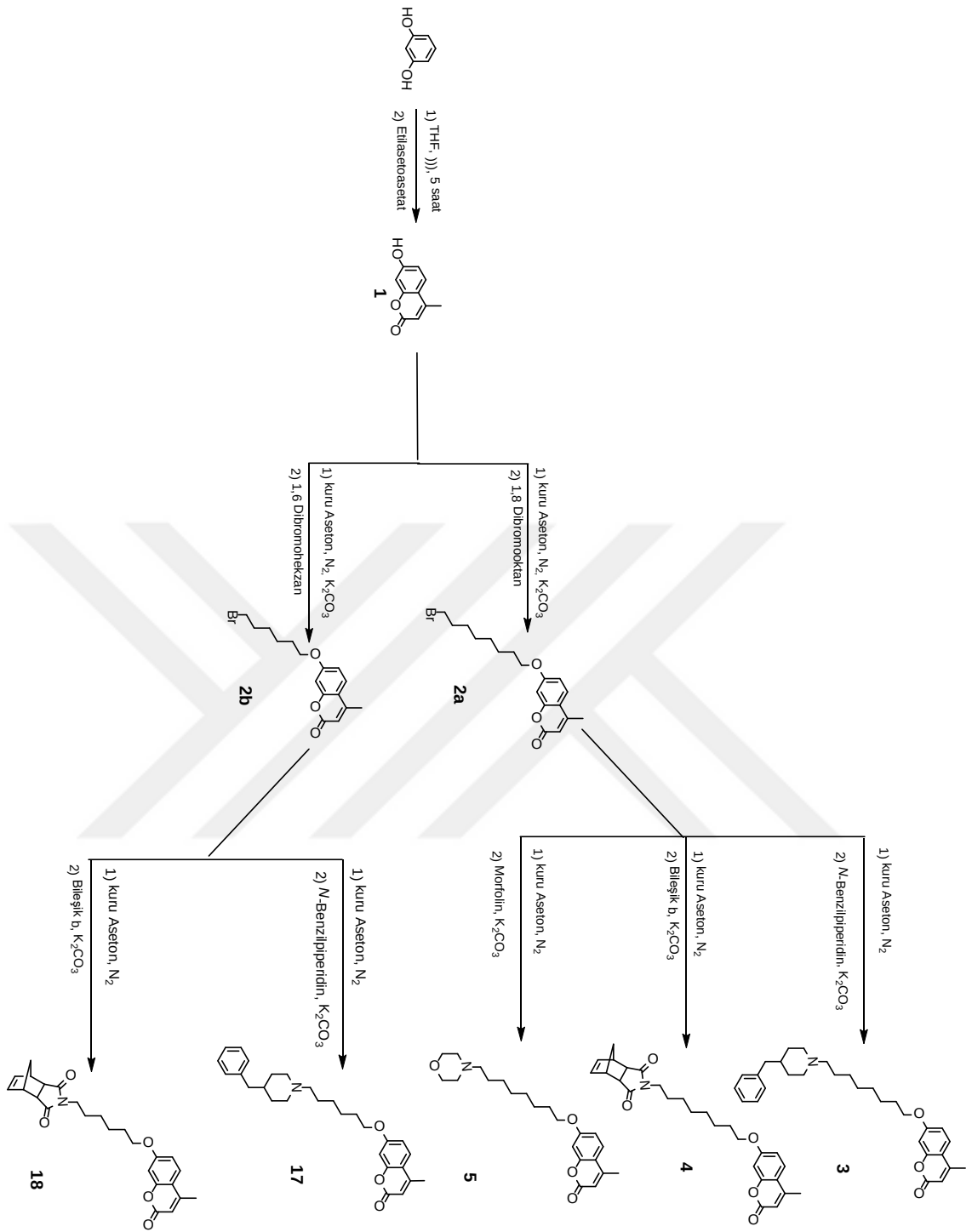


İki boyunlu balon içerisine maleik anhidrid konuldu. Çözücü olarak etil asetat (12.5 mL) ilave edildi. Maleik anhidrit çözünene kadar karışması sağlandı. Üzerine petrol eteri (5 mL) ilave edildi ve karıştırma işlemine devam edildi. Balon buz banyosuna yerleştirildi. Yeni destillenmiş siklopentadien (3 mL) enjektörle septumdan karıştırma sırasında ilave edildi ve beyaz katı oluştu. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat daha karıştırıldı. Elde edilen beyaz katı etil asetat/petrol eteri (1:1) sisteminden kristallendirildikten sonra **Bileşik a** beyaz kristaller şeklinde elde edildi.

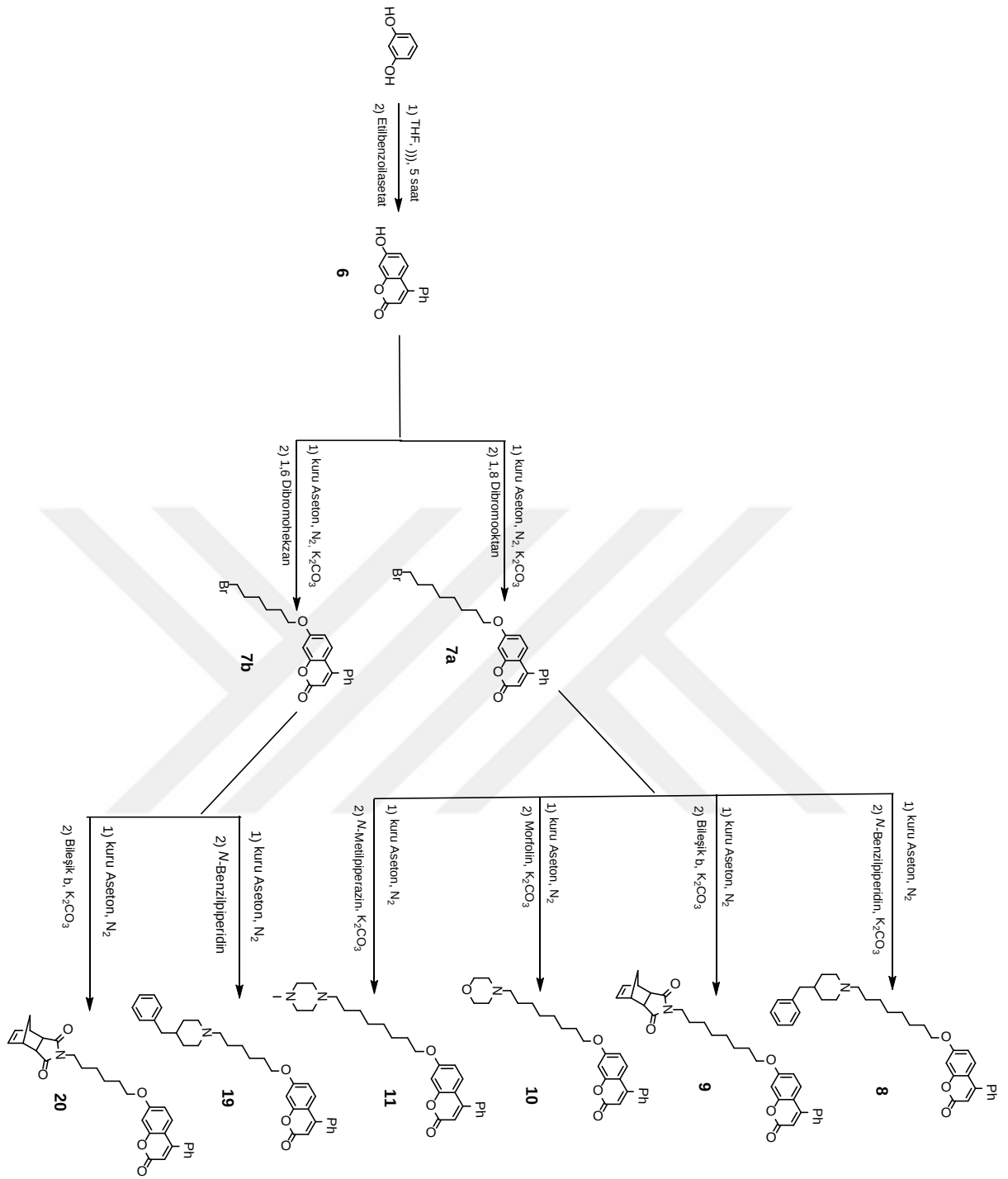
Beyaz renkli kristaller, %55 e.n. 166-167 °C [88]



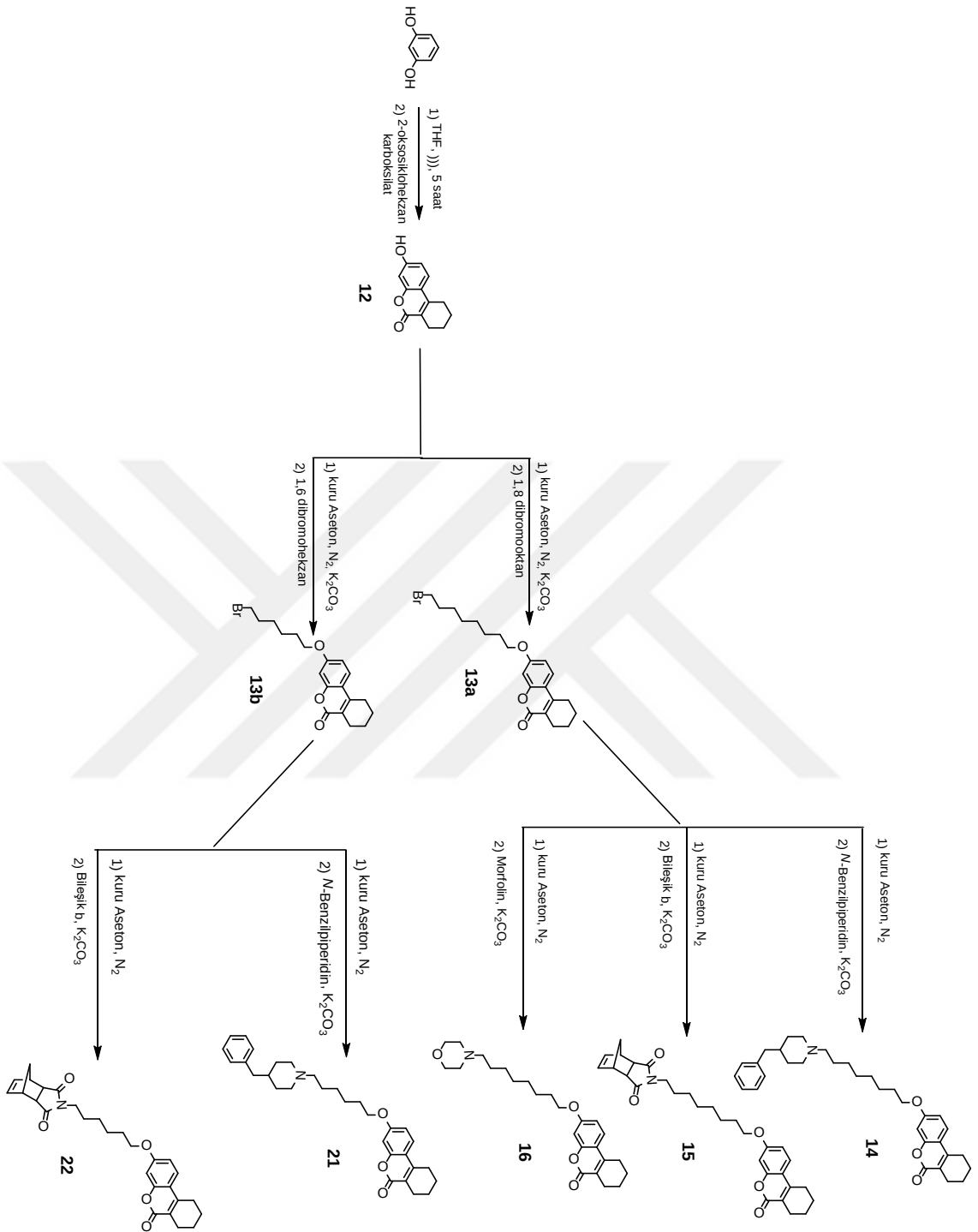
2.21 g **Bileşik a** (13.5 mmol) tartılarak tek boyunlu 50 mL'lik balona alındı ve üzerine 5.2 g amonyum asetat (67.5 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 135°C' ye ısıtıldı ve 15 saat boyunca bu sıcaklıkta karıştırıldı. TLC kontrollerine göre sonlandırılan reaksiyon üzerine etil asetat ve su eklendi. Ekstraksiyon işlemi uygulanarak organik faz ayrıldı, MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve organik faz vakum altında ortamdan uzaklaştırıldı. **Bileşik b** beyaz katı halde %100 verimle sentezlendi [89].



Şekil 3. 1 Genel sentez şeması (1)

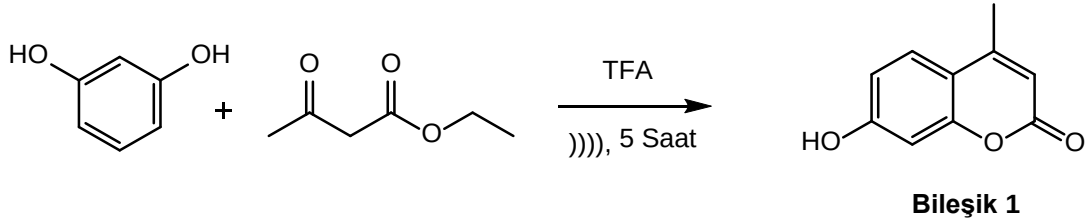


Şekil 3. 2 Genel sentez şeması (2)



Şekil 3. 3 Genel sentez şeması (3)

3.2 7-Hidroksi-4-metil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C₁₀H₈O₃)

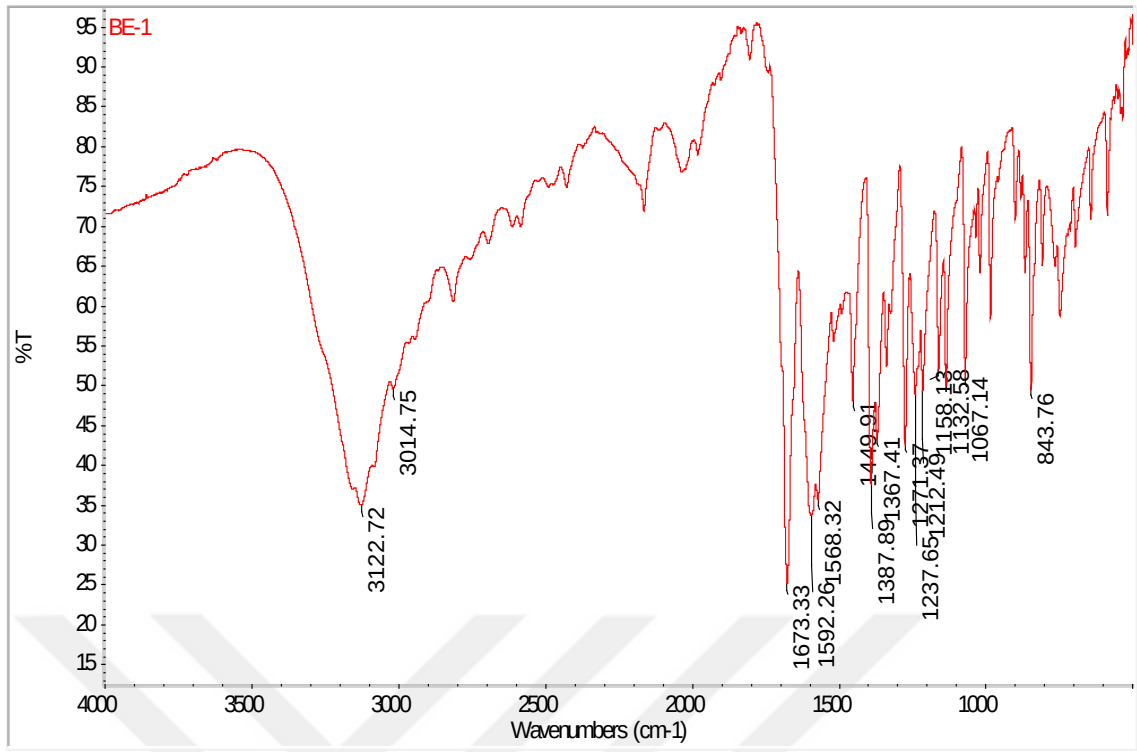


Rezorsinol (1.0 mmol) ve etil asetoasetat (1.0 mmol), çözücü ve katalizör olarak trifluoroasetik asit (20 mL, TFA) içerisinde ultrasonik banyoda ultrasonik dalgalarla etkileştirildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile diklorometan:metanol (20:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 5 saatte tamamlandığı belirlendi. TFA rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Oluşan katı metanolden kristallendirildi. **Bileşik 1** elde edildi.

Beyaz katı, %87, e.n. 184-187 °C (e.n. 180-182 [90])

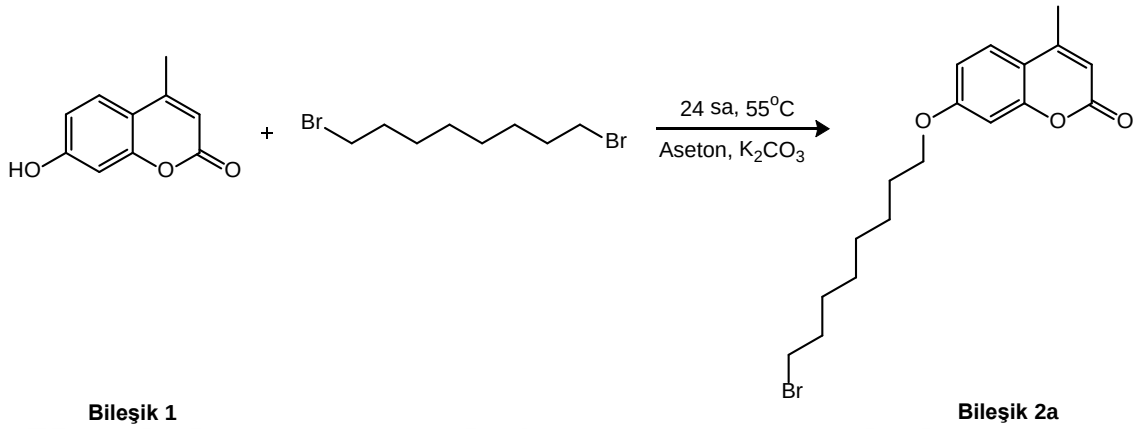
3.2.1 Bileşik 1' in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3122 (OH gerilimi), 3077 ve 3014 (aromatik, CH gerilimleri), 2959, 2934, 2874 (alifatik, CH gerilimleri), 1673 (C=O gerilimi), 1592 (aromatik C=C gerilimi), 1449 ve 1387 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1271 (C-O gerilimi) cm⁻¹.



Şekil 3. 4 Bileşik 1' in FTIR spektrumu

3.3 7-((8-Bromooktil)oksi)-4-metil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2a, C₁₈H₂₃BrO₃)



Bileşik 1 (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonunda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında, bir saat refluks edildi. Bir saat sonunda reaksiyon balonuna 1,8-dibromooktan (2.0 mmol) enjekte edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (1:2) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (1:2) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 2a** elde edildi.

Beyaz katı, %81, e.n. 40-43°C (e.n. 49-50 °C [91])

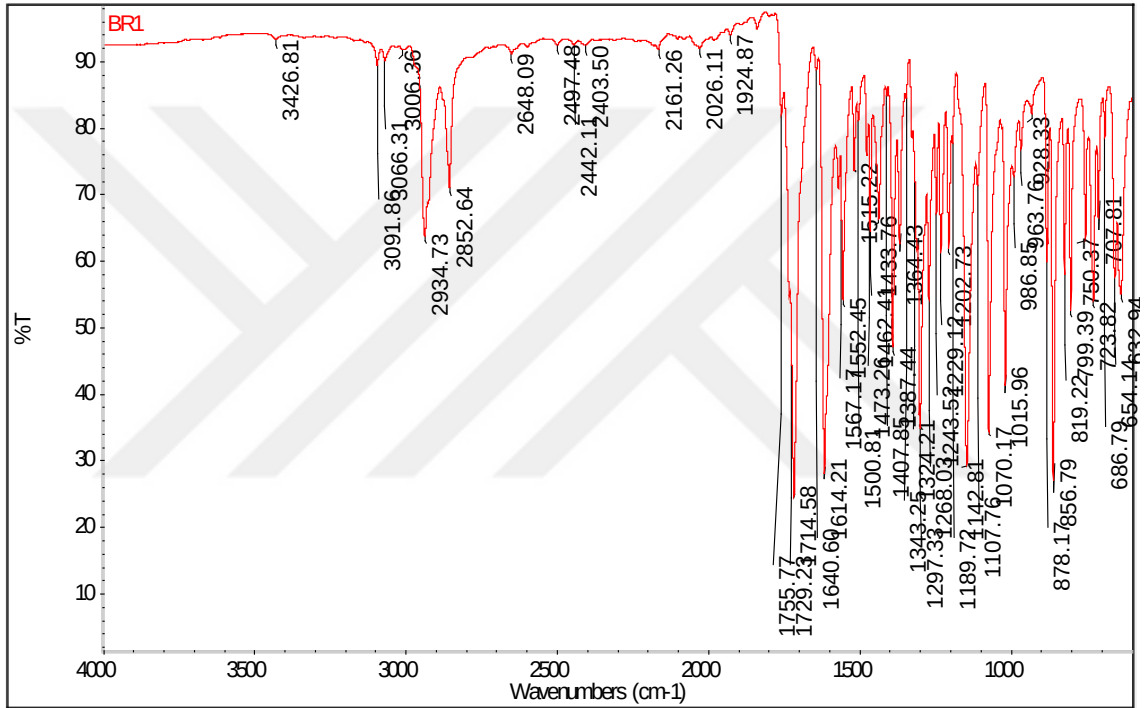
3.3.1 Bileşik 2a' nın Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3091, 3066 (aromatik, CH gerilimleri), 2934, 2852 (C-H gerilimleri), 1729 (C=O gerilimi), 1640 (C=C gerilimi), 1473 ve 1367 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri) 1104 (C-O gerilimi), 754 (C-Br gerilimi) cm⁻¹.

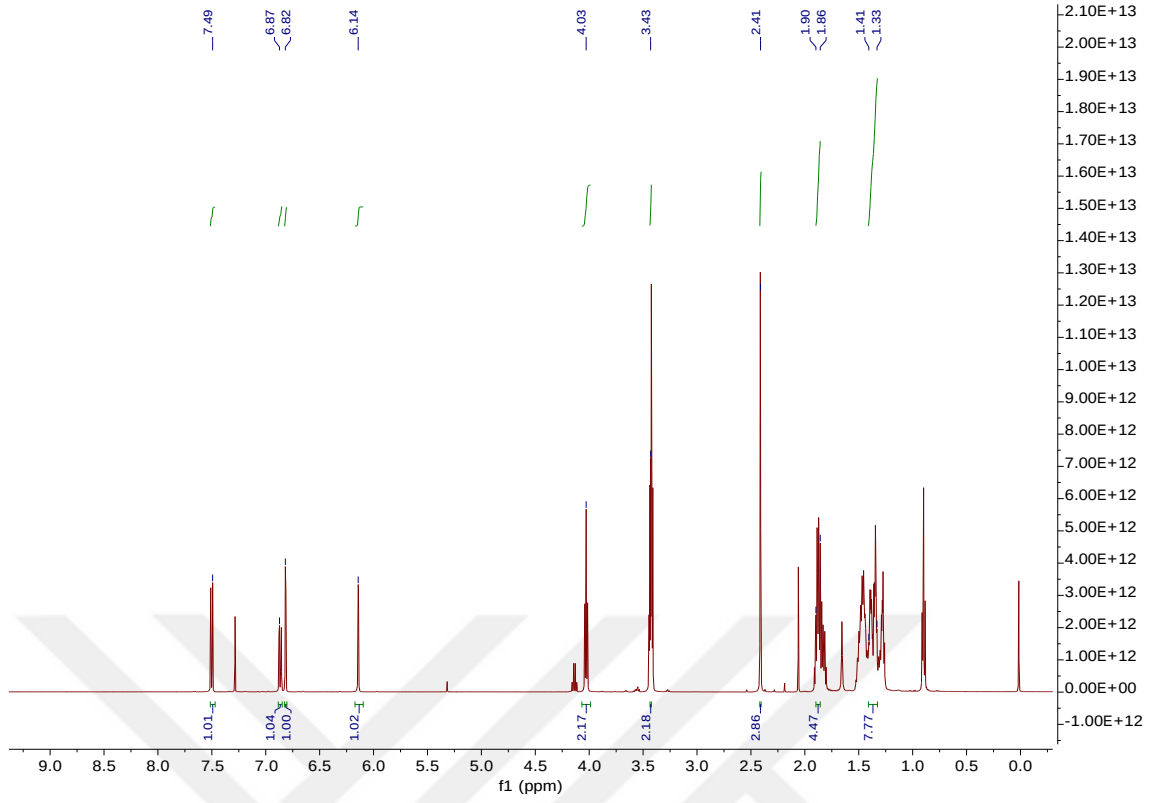
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.33-1.40 (m, 8H, CH₂) 1.85-1.89 (m, 4H, CH₂) 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.43 (t, 2H, J = 6.5 Hz, CH₂Br), 4.02 (t, 2H, J = 6.5 Hz, O-CH₂), 6.14 (s,

1H, =CH) 6.81 (bd, 1H, J = 2.5 Hz, aromatik), 6.87 (dd, 1H, J = 11.0 Hz, 2,5 Hz, aromatik)
7.50 (d, 1H, J = 8.5 Hz, aromatik) ppm.

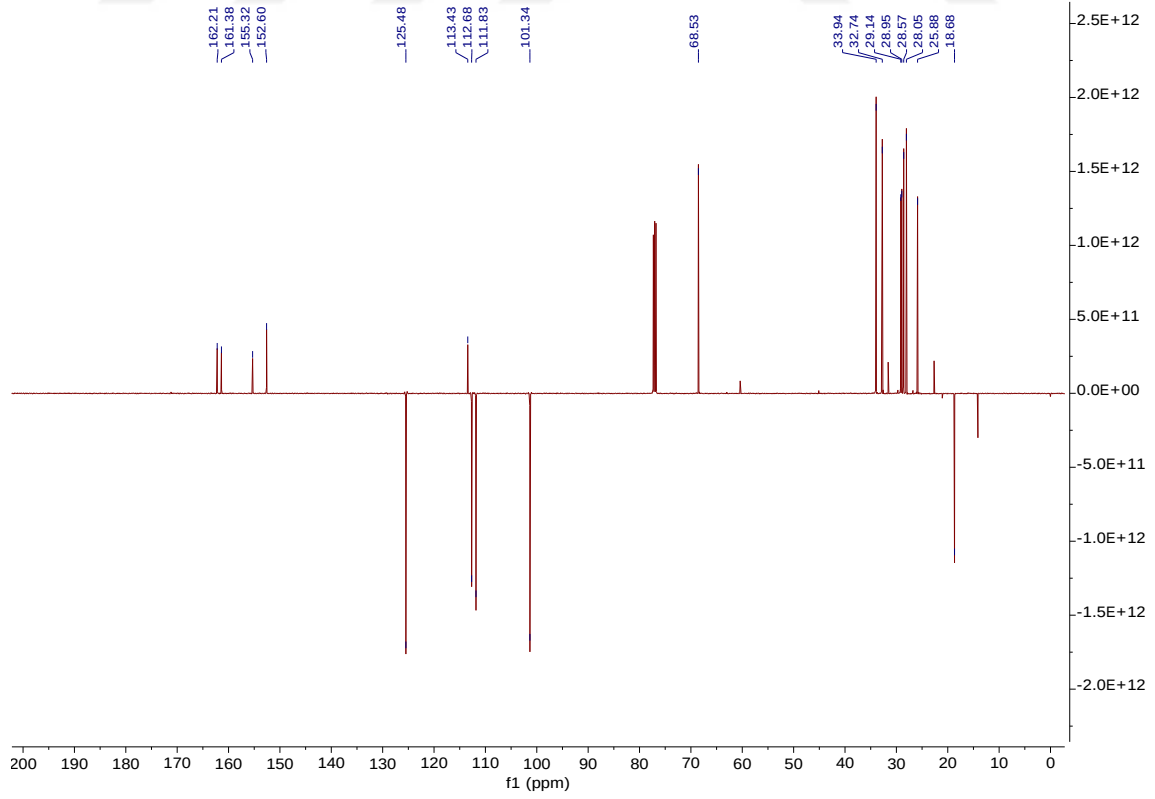
APT (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.68 (CH₃), 25.87 (CH₂), 28.04 (CH₂), 28.57 (CH₂), 28.94 (CH₂), 29.14 (CH₂), 32.74 (CH₂CH₂Br), 33.9 (CH₂Br), 68.53 (O-CH₂), 101.33 (C_{aro}H), 111.83 (C_{aro}H), 112.68 (C_{aro}), 113.43 (=CH), 125.48 (C_{aro}H), 152.59 (C_{aro}), 155.91 (C_{aro}), 161.38 (C_{aro}, C-O), 162.20 (C=O) ppm.



Şekil 3. 5 Bileşik 2a' nın FTIR spektrumu

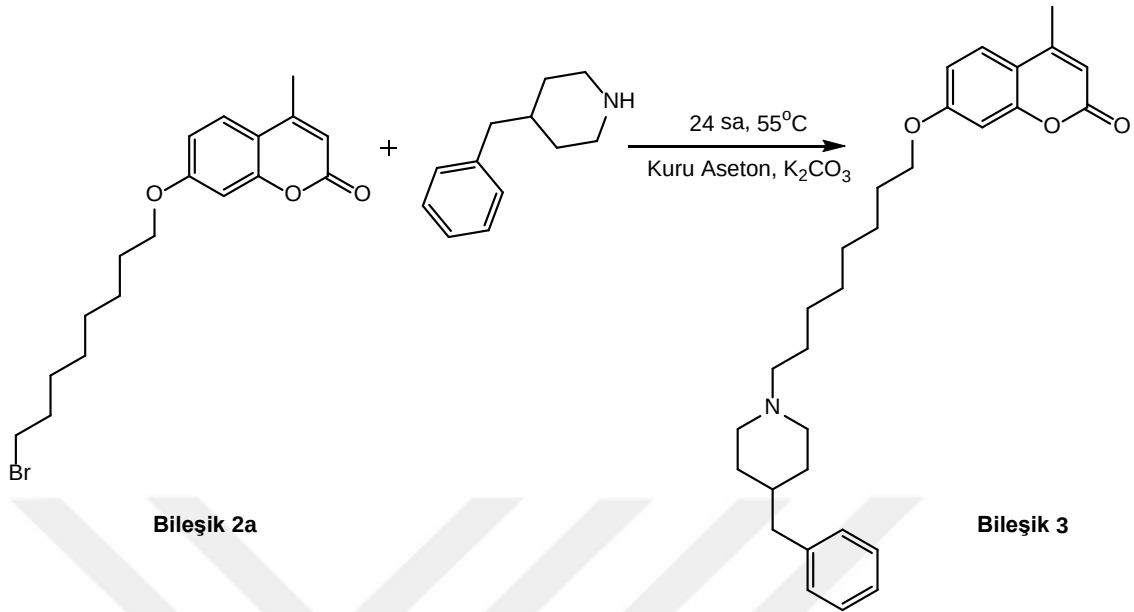


Şekil 3. 6 Bileşik 2a' nın ^1H -NMR (CDCl_3) spektrumu



Şekil 3. 7 Bileşik 2a' nın APT (CDCl_3) spektrumu

3.4 7-((8-(4-Benzilpiperidin-1-il)oktil)oksi)-4-metil-2H-kromen-2-on Bileşik 3, C₃₀H₃₉NO₃)



Bileşik 2a (1.0 mmol) ve *N*-benzilpiperidin (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (5:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (5:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 3** elde edildi.

Beyaz katı, %77, e.n. 60-64 °

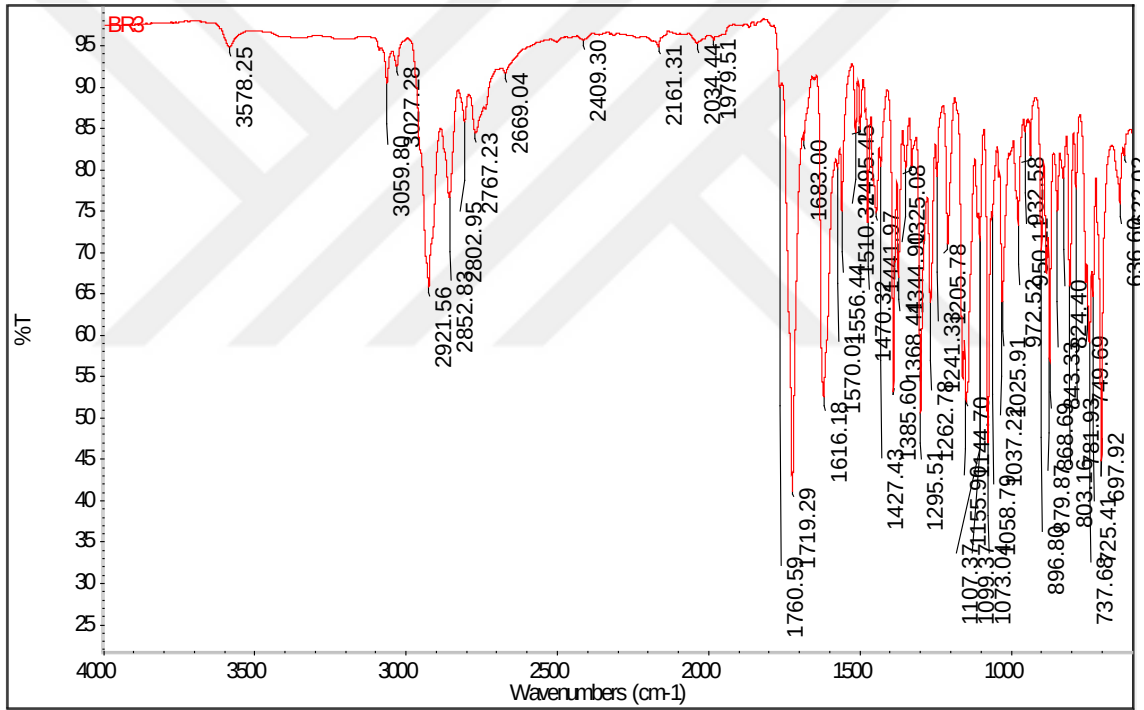
3.4.1 Bileşik 3' ün Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3059 (aromatik C-H gerilimi), 2921, 2852, 2802 (alifatik C-H gerilimleri), 1719 (C=O gerilimi), 1470 ve 1385 (alifatik C-H eğilimleri), 1262 (C-N salınımı), 1099 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

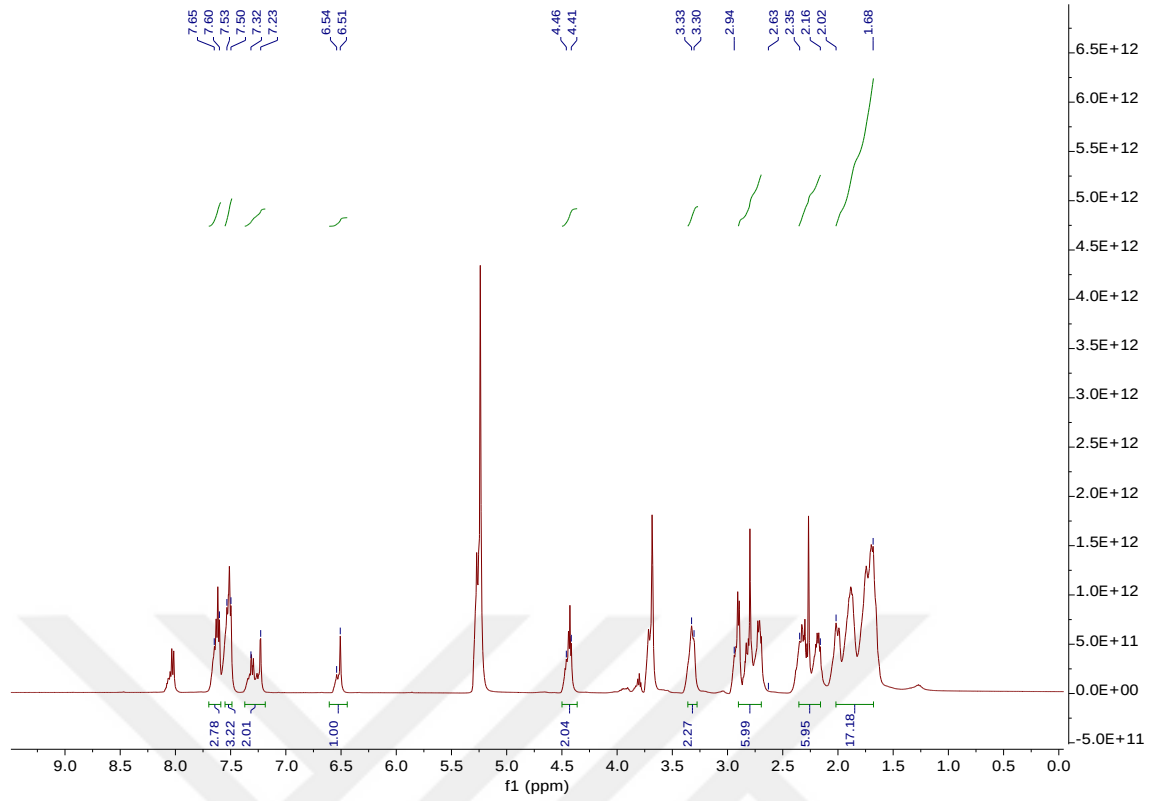
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.68-2.01 (m, 17H, CH₂, piperidin, CH₂, piperidin CH), 2.16-2.34 (m, 5H, CH₃, PhCH₂), 2.63-2.94 (m, 4H, piperidin, N-CH₂), 3.30-3.33

(bs, 2H, N-CH₂), 4.41-4.46 (m, 2H, O-CH₂), 6.50-6.54 (m, 1H, =CH₂), 7.22-7.31 (m, 2H, aromatik), 7.49-7.53 (m, 3H, aromatik), 7.60-7.65 (m, 3H, aromatik) ppm.

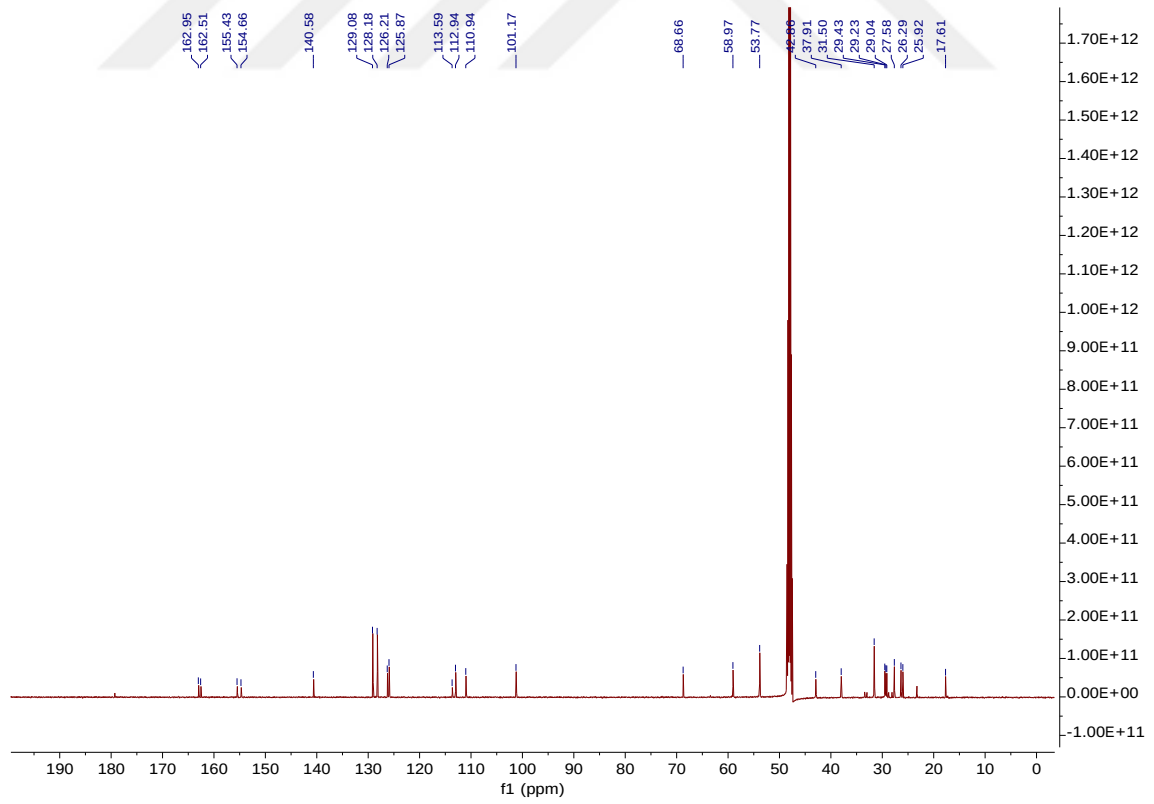
¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 17.61 (CH₃), 25.91 (CH₂), 26.28 (CH₂), 27.57 (CH₂), 29.04 (CH₂), 29.22 (CH₂), 29.43 (CH₂), 31.49 (2xCH₂), 37.9 (CH), 42.86 (CH₂, PhCH₂), 53.7 (2xN-CH₂), 58.7 (N-CH₂), 68.65 (O-CH₂), 101.16 (C_{aro}H), 110.93 (C_{aro}H), 112.9 (C_{aro}), 113.59 (=CH), 125.87 (C_{aro}H), 126.21 (C_{aro}H), 128.17 (C_{aro}H), 129.07 (C_{aro}H), 140.58 (C_{aro}), 154.66 (C_{aro}), 155.42 (C_{aro}), 162.50 (C_{aro}), 162.95 (C=O) ppm.



Şekil 3. 8 Bileşik 3' ün FTIR spektrumu

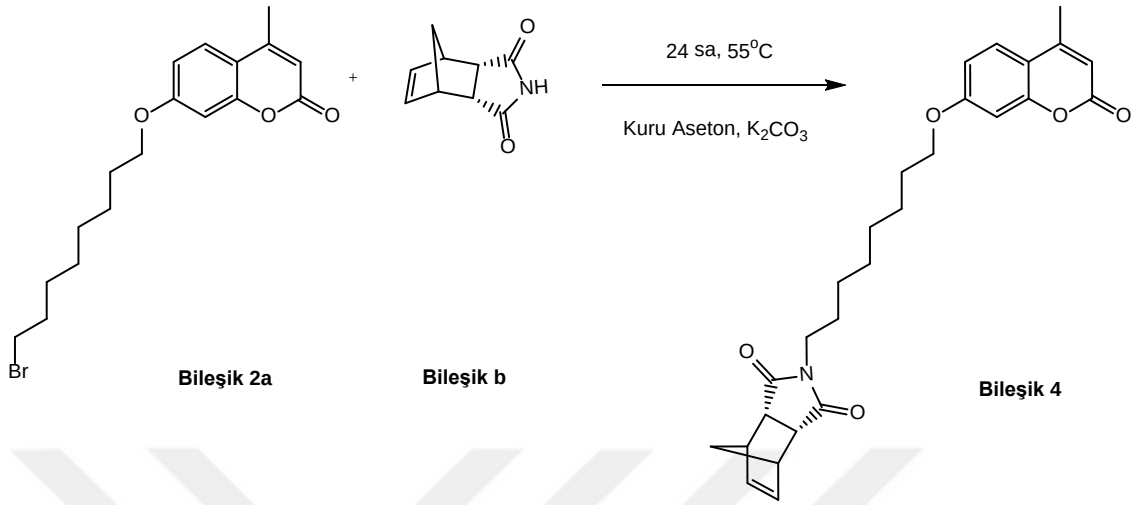


Şekil 3. 9 Bileşik 3' ün ¹H-NMR (CD₃OD) spektrumu



Şekil 3. 10 Bileşik 3' ün ¹³C-NMR (CD₃OD) spektrumu

3.5 2-(8-((4-Metil-2-okso-2H-kromen-7-il)oksi)oktil)-3a, 4, 7, 7a-tetrahidro-1H-4, 7-metanoisindol-1, 3 (2H)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, C₂₇H₃₁NO₅)



Bileşik 2a (1.0 mmol) ve **Bileşik b** (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (1:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (1:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 4** elde edildi.

Renksiz Yağ, %73

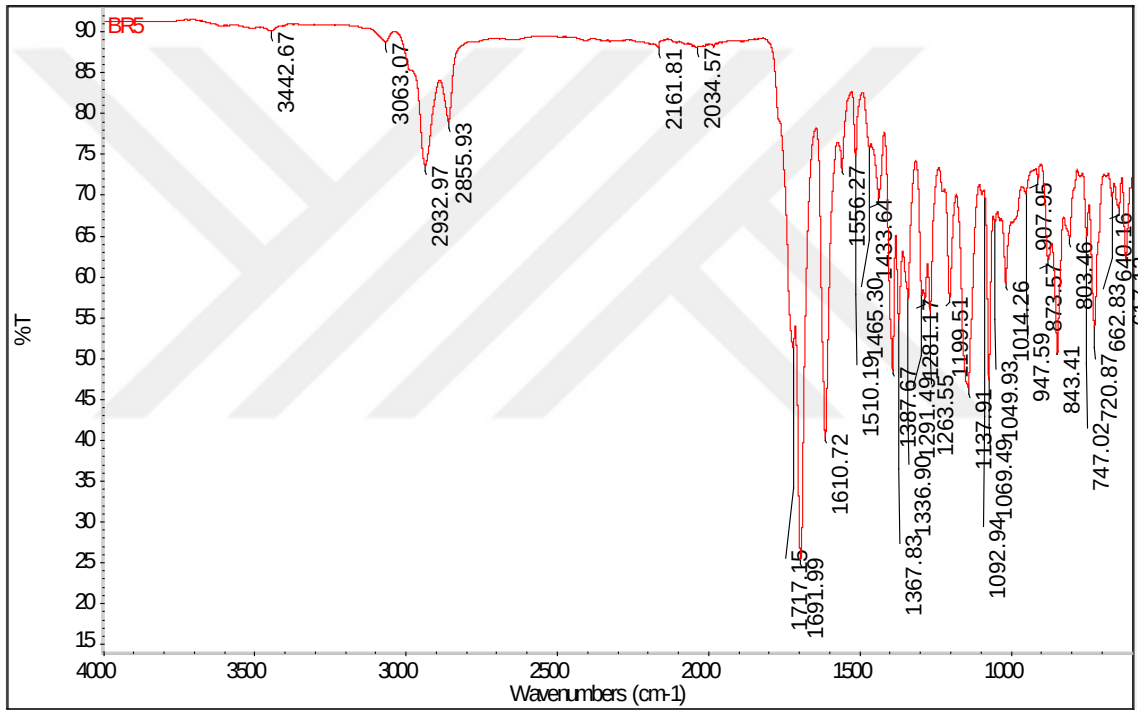
3.5.1 Bileşik 4' ün Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3063 (aromatik C-H gerilimi), 2932, 2855 (alifatik C-H gerilimleri), 1717, 1691 (C=O gerilimi), 1465 ve 1387 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1263 (C-N salınımı), 1092 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

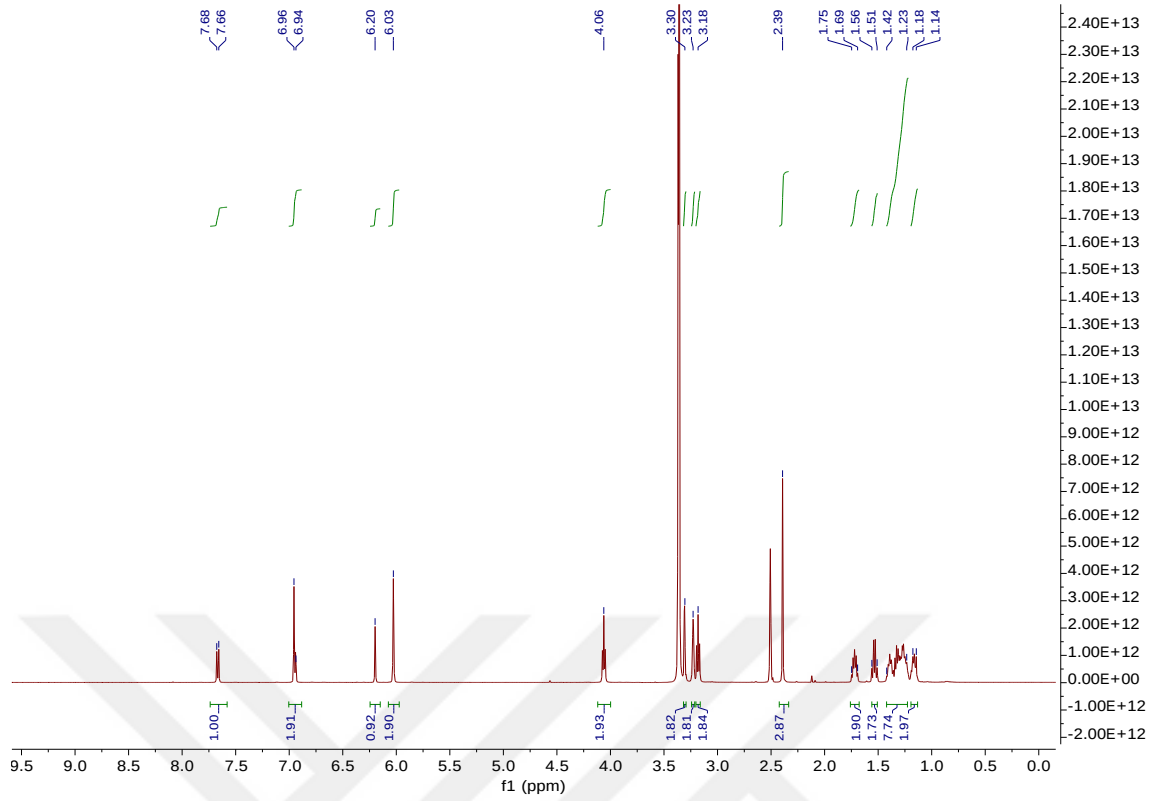
¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ = 1.14-1.17 (m, 2H, CH₂), 1.23-1.42 (m, 8H, CH₂), 1.51-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.69-1.74 (m, 2H, CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃), 3.18 (t, 2H, J = 7.5 Hz, N-CH₂), 3.22 (bs, 2H, 2xCH), 3.30 (bs, 2H, 2xCH, maleimid), 4.06 (t, 2H, J = 6.5 Hz, O-

CH₂), 6.02 (bs, 2H, HC=CH), 6.19 (bs, 1H, =CH), 6.93-6.95 (m, 2H, aromatik), 7.66 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz, aromatik) ppm.

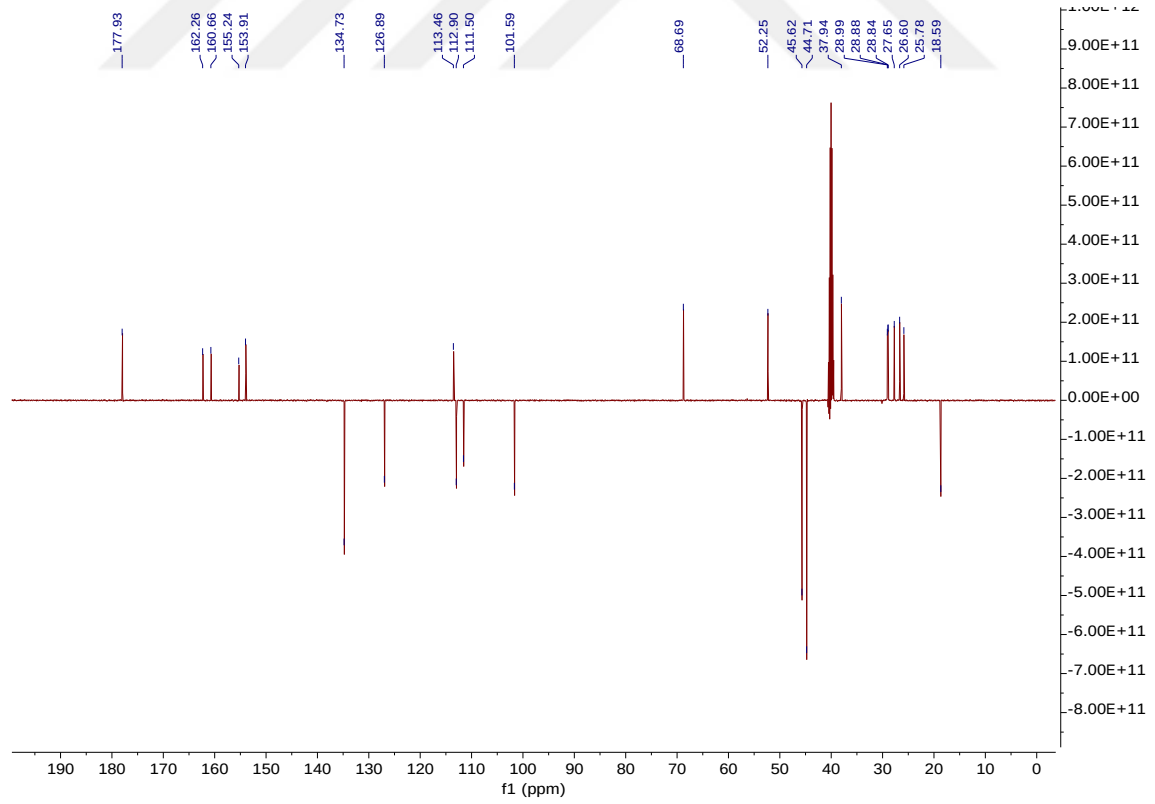
APT (125 MHz, DMSO): δ = 18.58 (CH₃), 25.77 (CH₂), 26.60 (CH₂), 27.64 (CH₂), 28.84 ve 28.87 (2xCH₂), 28.99 (CH₂), 37.94 (CH₂), 44.70 (2xCH), 45.61 (2xCH), 52.24 (N-CH₂), 68.69 (O-CH₂), 101.58 (C_{aro}H), 111.49 (C_{aro}), 112.90 (C_{aro}H), 113.45 (=CH), 126.89 (C_{aro}H), 134.73 (2x=CH), 153.91 (C_{aro}), 155.23 (C_{aro}), 160.66 (C_{aro}), 162.26 (C=O), 177.92 (C=O) ppm.



Şekil 3. 11 Bileşik 4' ün FTIR spektrumu

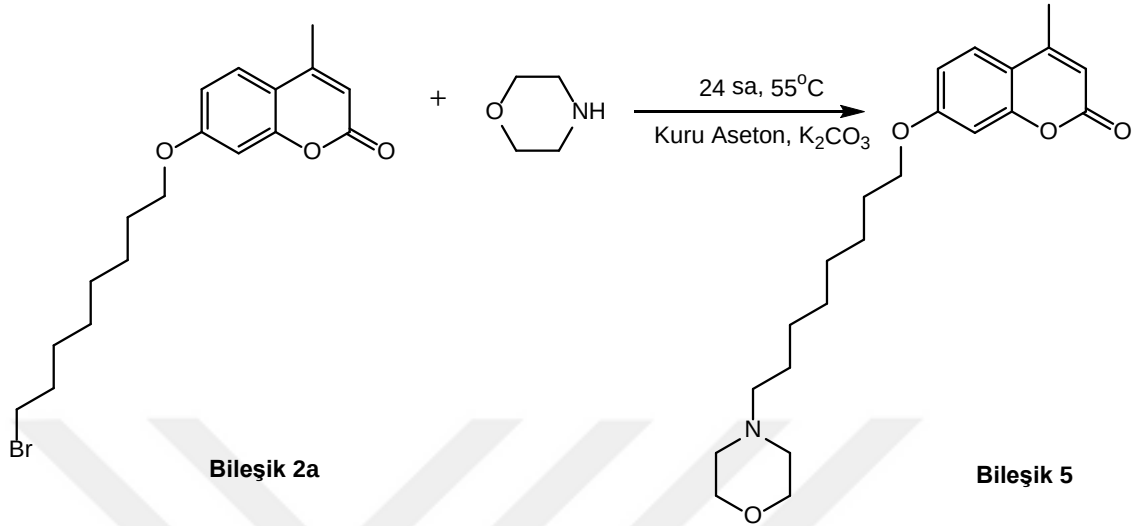


Şekil 3. 12 Bileşik 4' ün ^1H -NMR (DMSO) spektrumu



Şekil 3. 13 Bileşik 4' ün APT (DMSO) spektrumu

3.6 4-Metil-7-((8-morfolinoktil)oksi)-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C₂₂H₃₁NO₄)



Bileşik 2a (1.0 mmol) ve morfolin (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (8:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (8:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 5** elde edildi.

Beyaz Katı, %62.7, e.n. 60-65 °C

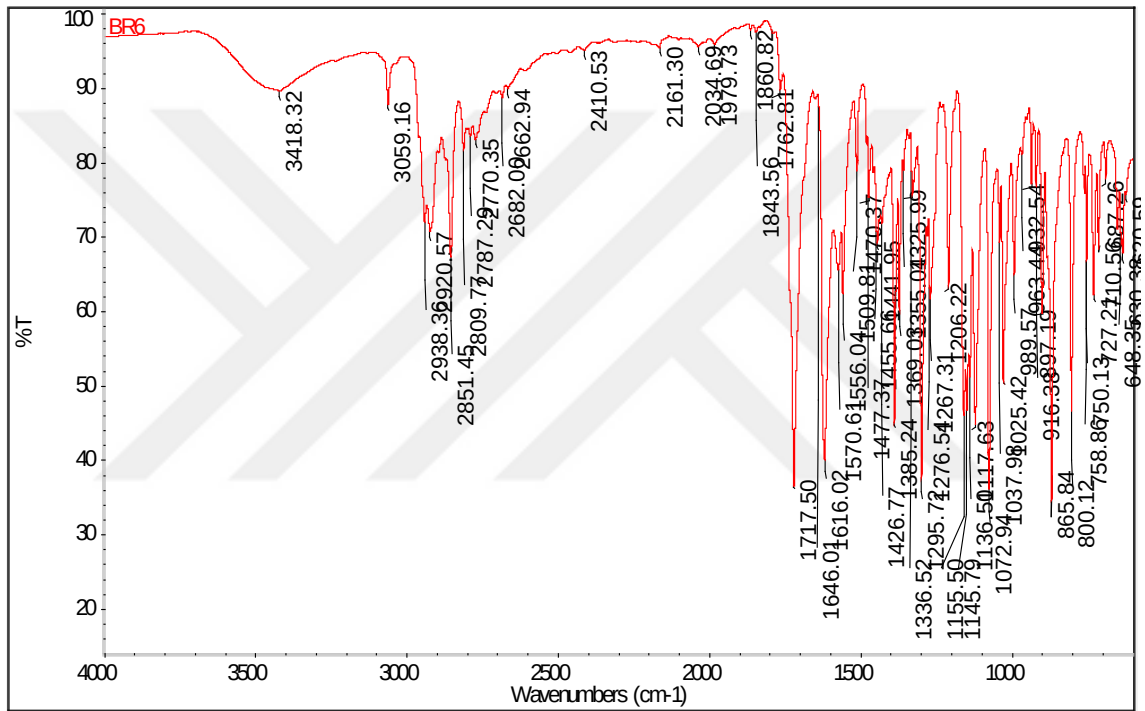
3.6.1 Bileşik 5' in Spektral Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3059$ (aromatik C-H gerilimi), 2938, 2851, 2809 (alifatik C-H gerilimleri), 1717 (C=O gerilimi), 1477 ve 1385 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1262 (C-N salınımı), 1072 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

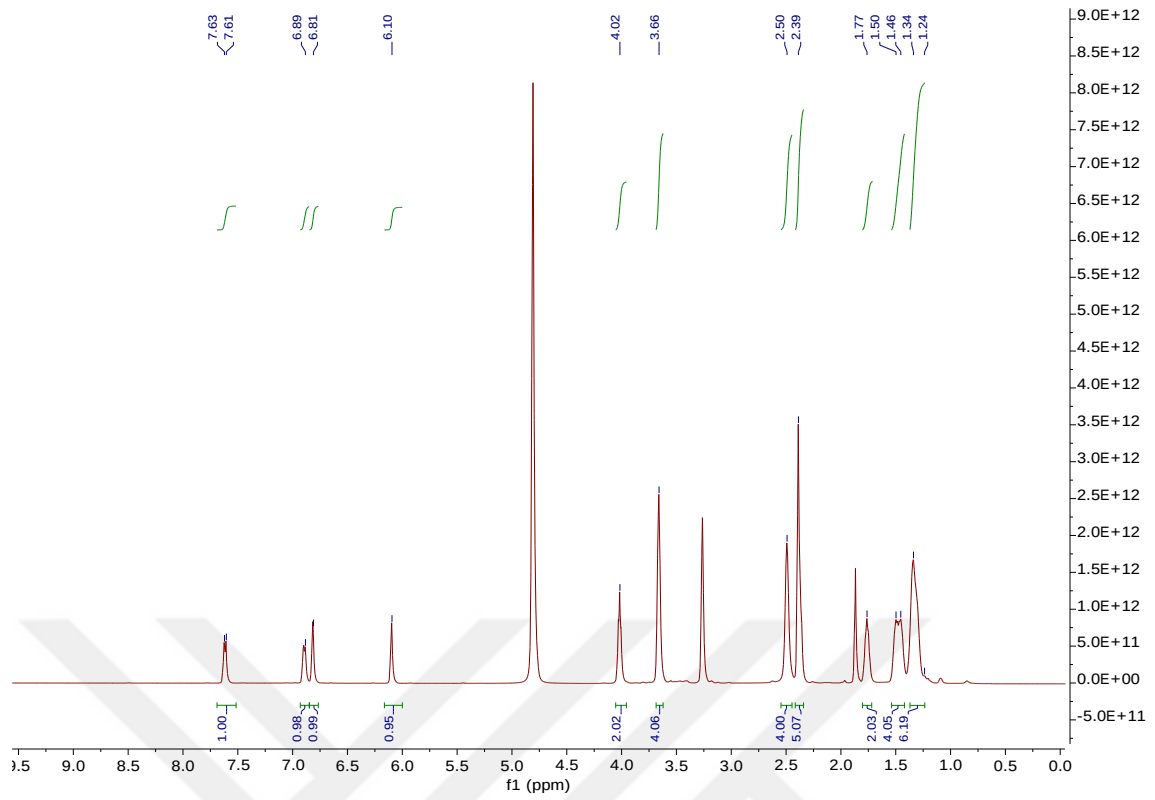
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.28-1.34$ (m, 6H, CH₂), 1.44-1.50 (m, 4H, CH₂), 1.72-1.78 (m, 2H, CH₂), 2.38 (bs, 5H, CH₃, N-CH₂), 2.49 (bs, 4H, N-CH₂), 3.66 (bs, 4H,

O-CH₂), 4.02 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, O-CH₂), 6.10 (bs, 1H, =CH), 6.81 (bs, 1H, aromatik), 6.89 (bs, 1H, aromatik), 7.60-7.62 (m, 1H, aromatik) ppm.

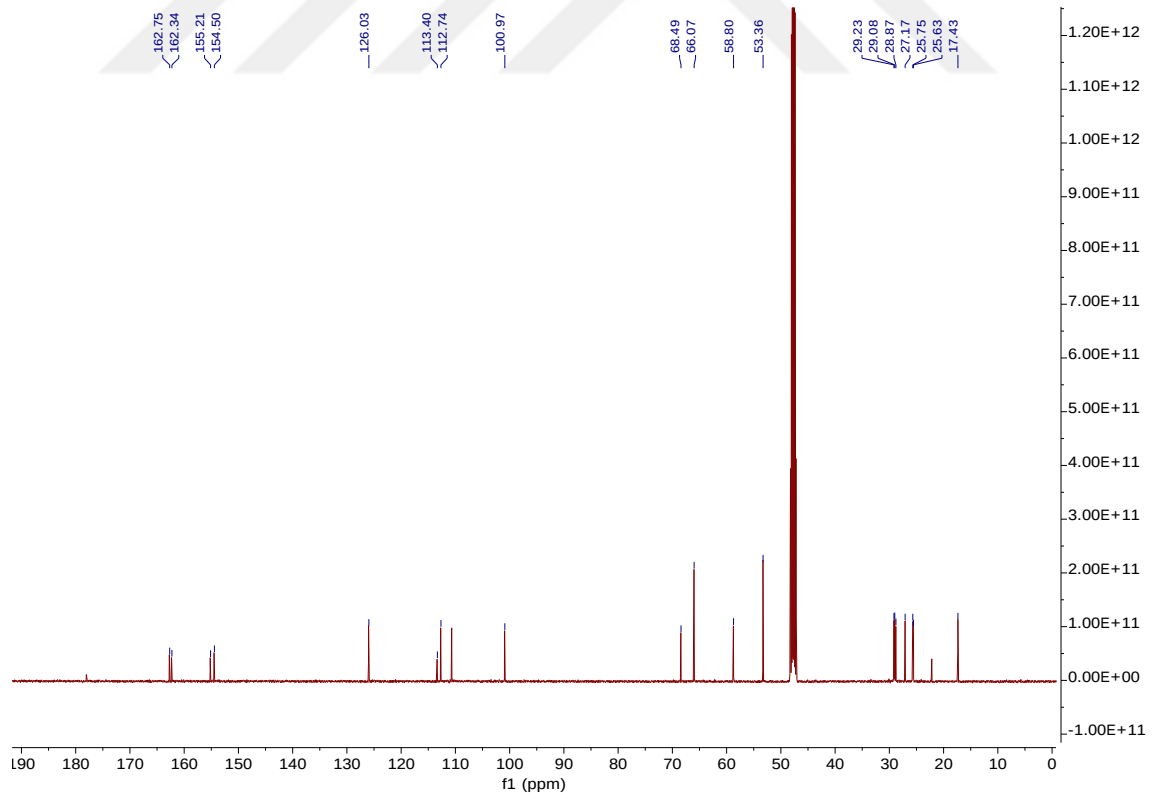
¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ= 17.43 (CH₃), 25.64 (CH₂), 25.76 (CH₂), 27.17 (CH₂), 29.07 (CH₂), 29.08 (CH₂), 29.23 (CH₂), 53.36 (2xN-CH₂), 58.01 (N-CH₂), 66.08 (2xO-CH₂), 68.49 (O-CH₂), 100.98 (C_{aro}H), 110.73 (C_{aro}), 112.75 (C_{aro}H), 113.41 (=CH), 126.04 (C_{aro}H), 154.52 (C_{aro}), 155.23 (C_{aro}), 162.36 (C_{aro}), 162.72 (C=O) ppm.



Şekil 3. 14 Bileşik 5' in FTIR spektrumu

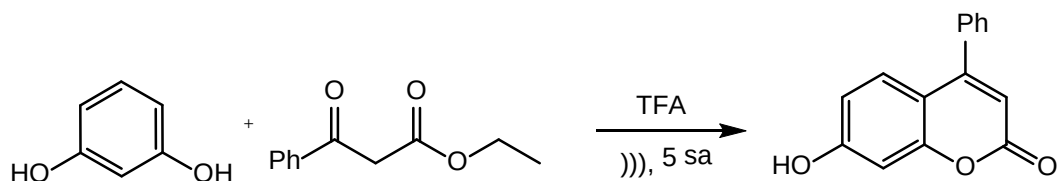


Şekil 3. 15 Bileşik 5' in ¹H-NMR (CD₃OD) spektrumu



Şekil 3. 16 Bileşik 5' in ¹³C-NMR (CD₃OD) spektrumu

3.7 7-Hidroksi-4-fenil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, C₁₅H₁₀O₃)



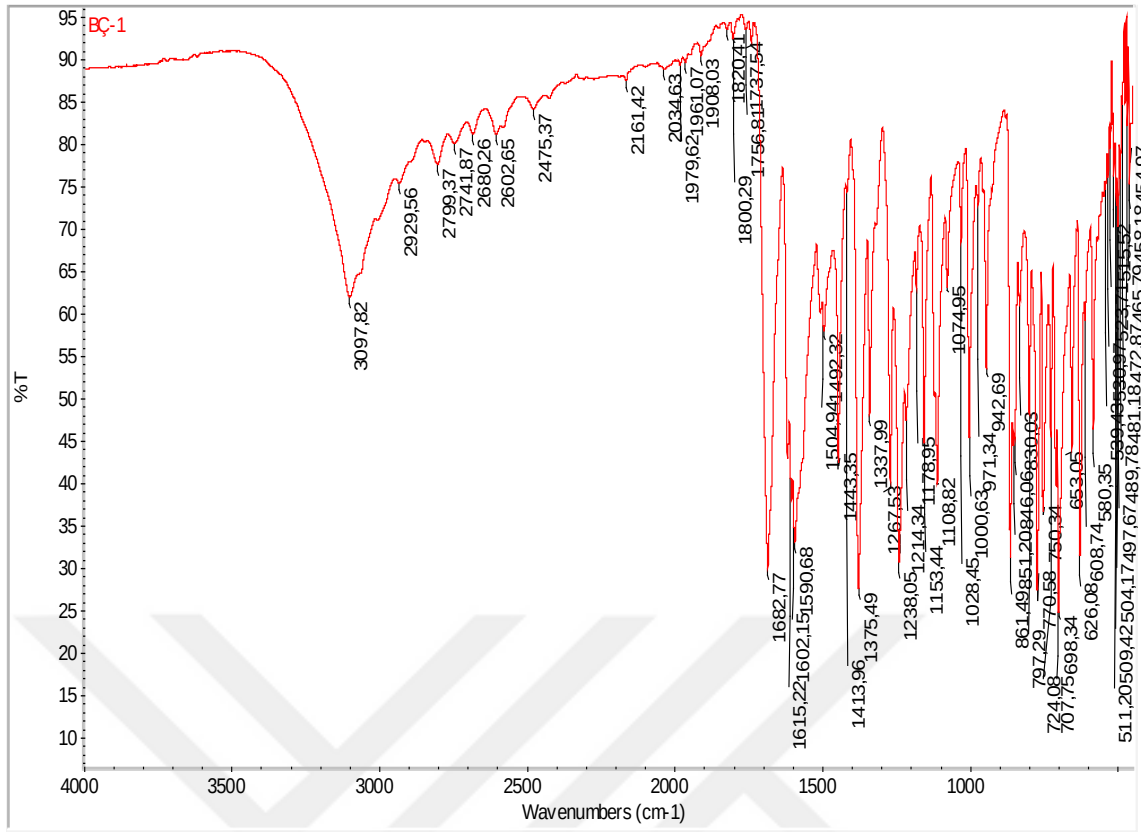
Bileşik 6

Rezorsinol (1.0 mmol) ve etil benzoilasetat (1.0 mmol) çözücü ve katalizör olarak trifluoroasetikasit (10 mL, TFA) içerisinde ultrasonik banyoda ultrasonik dalgalarla etkileştirildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile diklorometan:metanol (20:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 5 saatte tamamlandığı belirlendi. TFA rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Oluşan katı metanol ile kristallendirildi. Oluşan kristaller süzülüp kurutuldu. **Bileşik 6** elde edildi.

Beyaz katı, %89.7, e.n. 247-252°C (251-253°C [92])

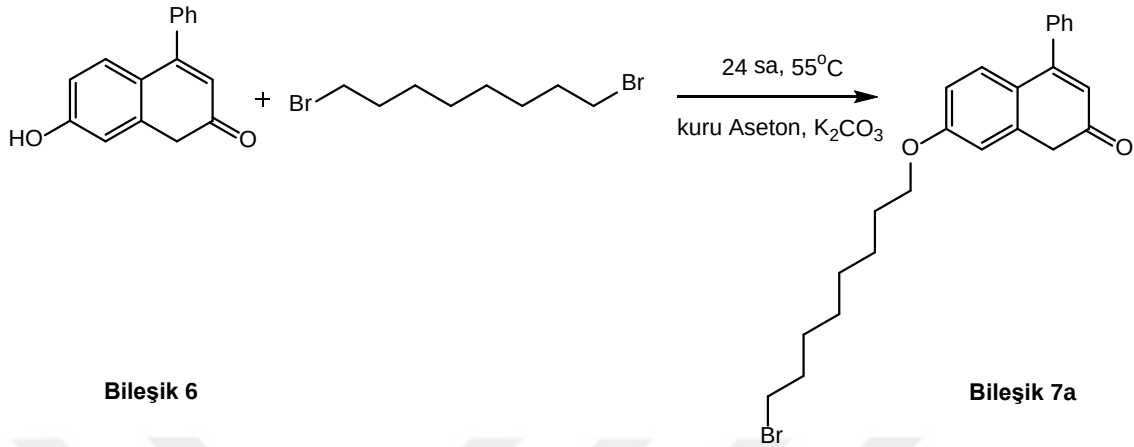
3.7.1 Bileşik 6' nın Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3098 (aromatik, CH gerilimi), 1682 (C=O gerilimi), 1601 (aromatik C=C gerilimi), 1153 (C-O gerilimi), 845 ve 720 (C-H eğilimleri) cm⁻¹.



Şekil 3. 17 Bileşik 6' nın FTIR spektrumu

3.8 7-((8-Bromooktil)oksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7a, C₂₃H₂₅BrO₃)



Bileşik 6 (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonunda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında, bir saat refluks edildi. Bir saat sonunda reaksiyon balonuna 1,8-dibromooktan (2.0 mmol) enjekte edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (1:3) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (1:3) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 7a** elde edildi.

Beyaz katı, %40, e.n. 85-90 °C

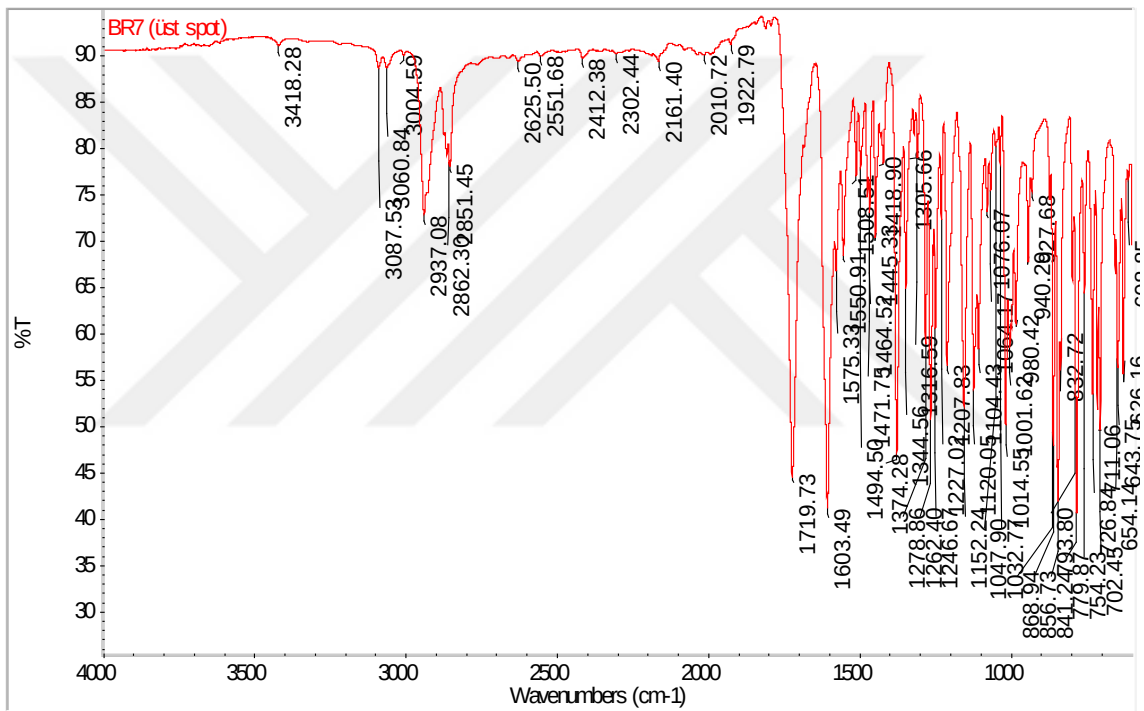
3.8.1 Bileşik 7a' nın Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3087 (aromatik, C-H gerilimi), 2937, 2862 (alifatik, C-H gerilimleri), 1719 (C=O gerilimi), 1603 (C=C gerilimi), 1494 ve 1374 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1104 (C-O gerilimi), 754 (C-Br gerilimi) cm⁻¹.

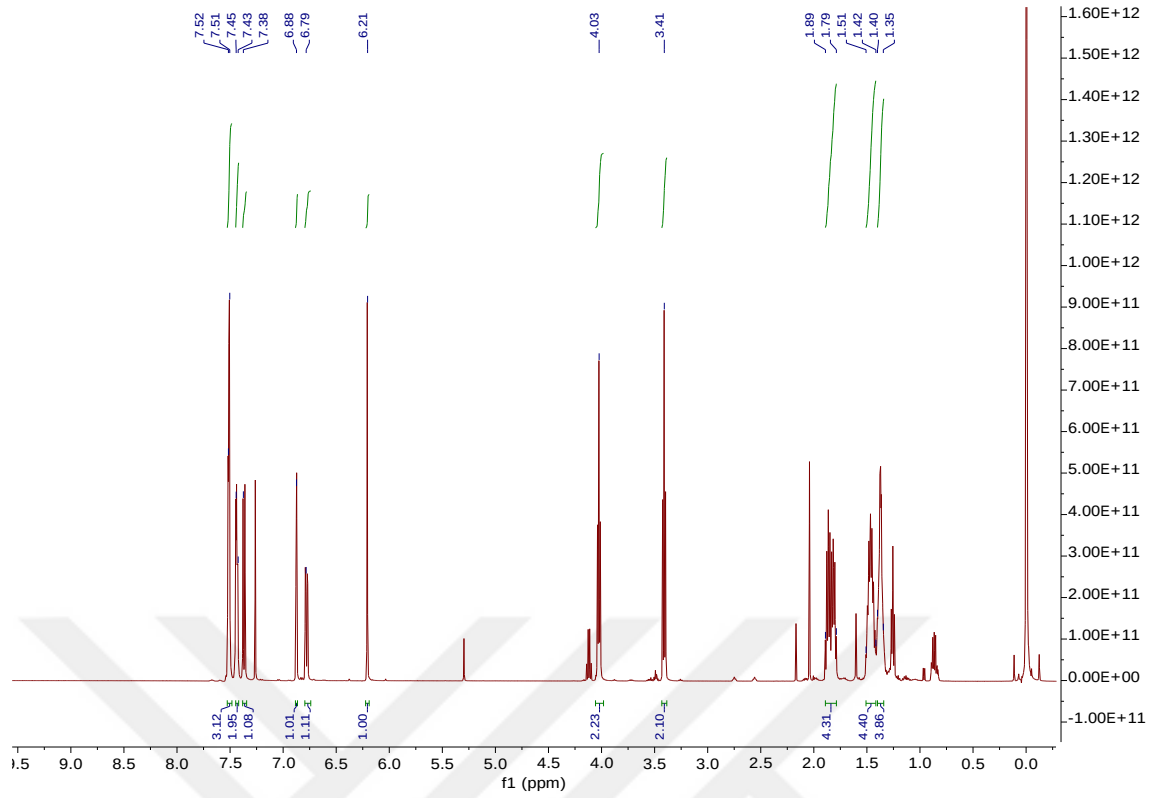
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.34-1.41 (m, 4H, CH₂), 1.42-1.51 (m, 4H, CH₂), 1.79-1.89 (m, 4H, CH₂), 3.41 (t, 2H, J = 6.5 Hz, CH₂Br), 4.03 (t, 2H, J = 6.5 Hz, O-CH₂), 6.21

(s, 1H, =CH), 6.78 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.88 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, aromatik), 7.37 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, aromatik), 7.42-7.44 (m, 2H, aromatik), 7.50-7.52 (m, 3H, aromatik) ppm.

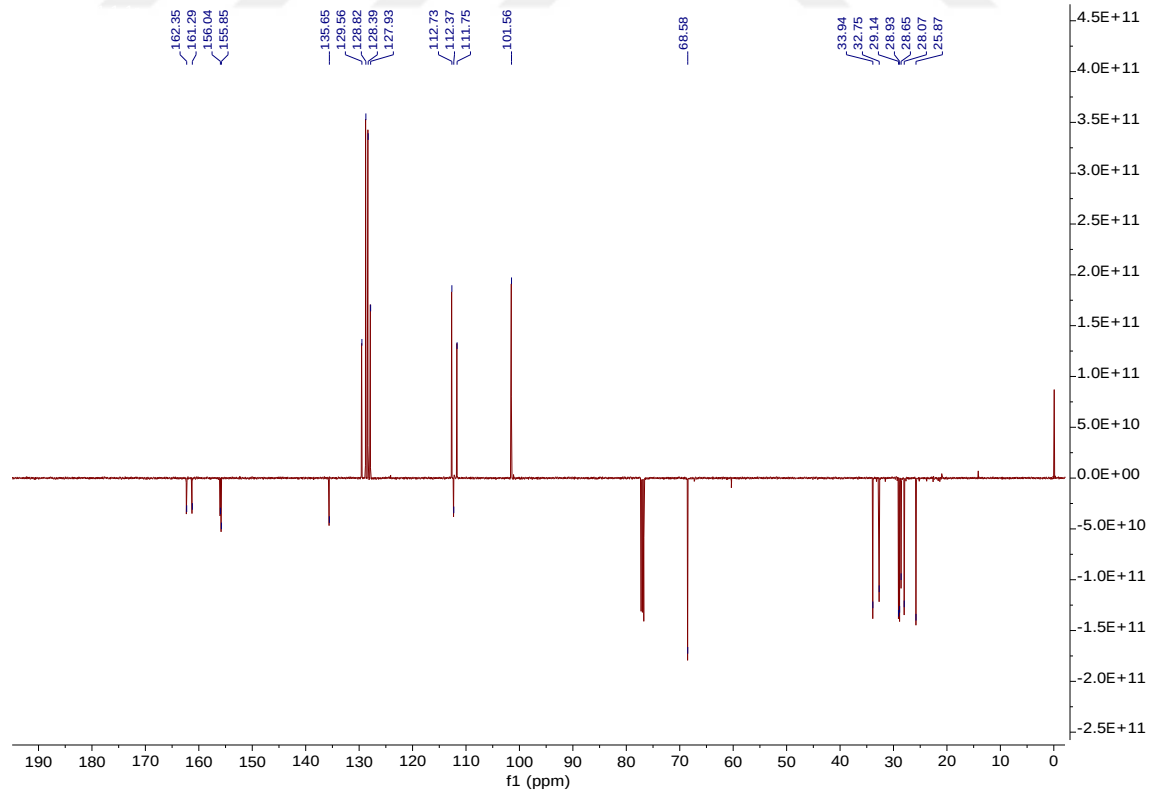
APT (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.87$ (CH₂), 28.07 (CH₂), 28.64 (CH₂), 28.92 (CH₂), 29.14 (CH₂), 32.75 (CH₂), 33.94 (CH₂Br), 68.60 (O-CH₂), 101.59 (C_{aro}H), 111.79 (C_{aro}H), 112.35 (C_{aro}), 112.74 (=CH), 127.91 (C_{aro}H), 128.38 (C_{aro}H), 128.82 (C_{aro}H), 129.56 (C_{aro}H), 135.64 (C_{aro}), 155.86 (C_{aro}), 156.03 (C_{aro}), 161.32 (C_{aro}), 162.36 (C=O) ppm.



Şekil 3. 18 Bileşik 7a' nın FTIR spektrumu

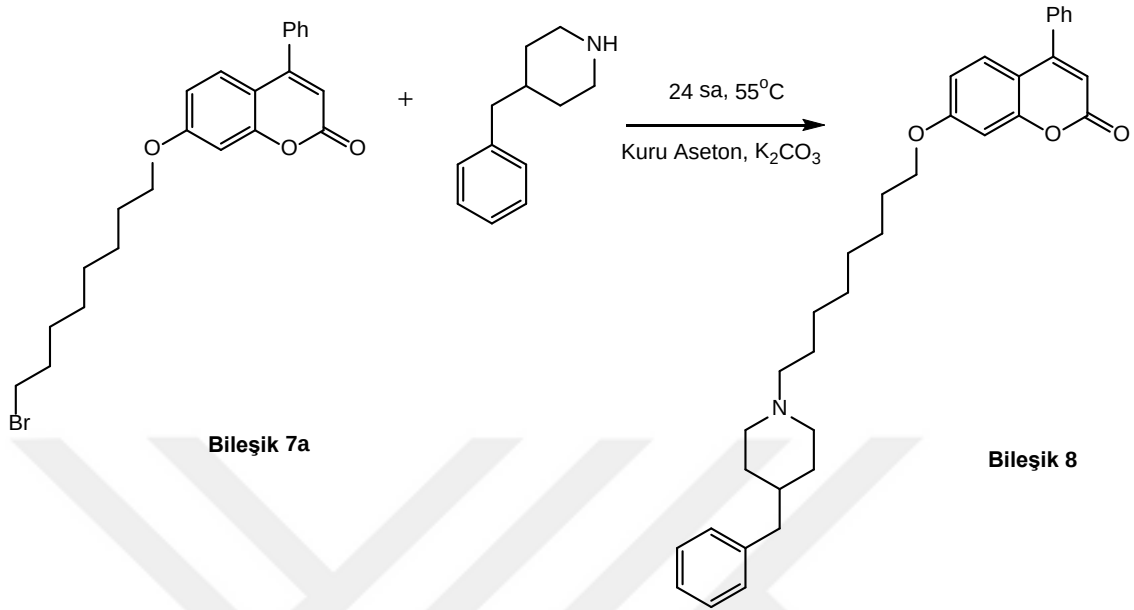


Şekil 3. 19 Bileşik 7a' nın ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu



Şekil 3. 20 Bileşik 7a' nın APT (CDCl₃) spektrumu

3.9 7-((8-(4-Benzilpiperidin-1-il)oktil)oksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Bileşinin Sentezi (Bileşik 8, C₃₅H₄₁NO₃)



Bileşik 7a (1.0 mmol) ve *N*-benzilpiperidin (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (5:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (5:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 8** elde edildi.

Sarı yağimsı, %33

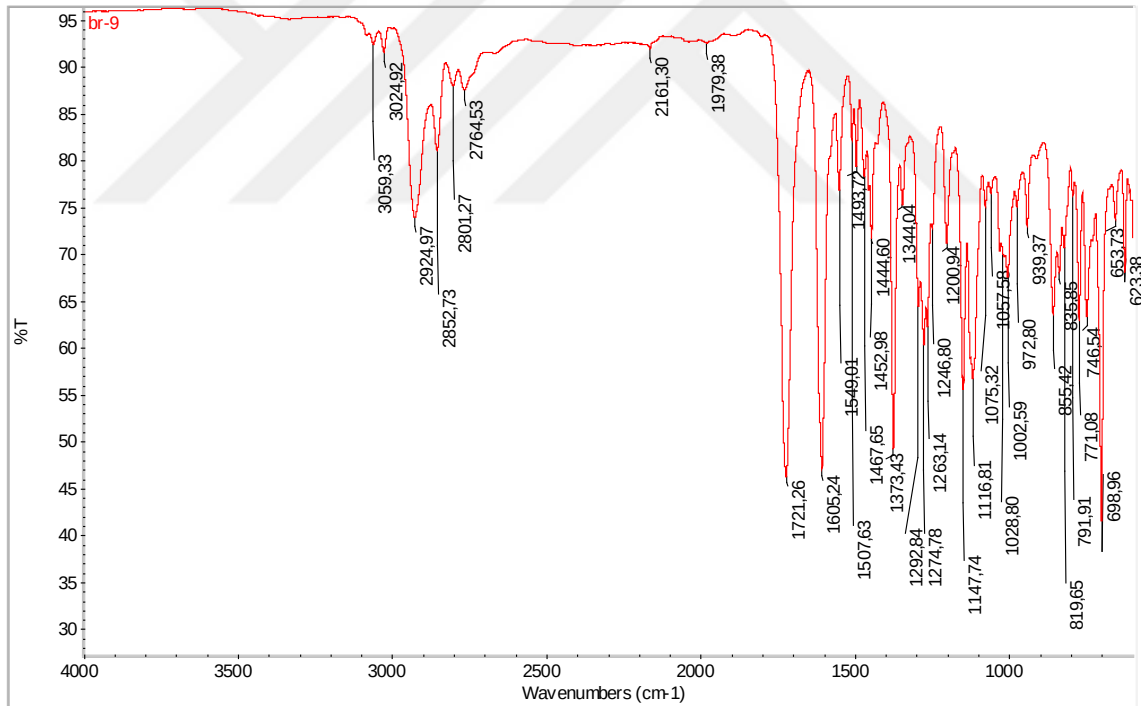
3.9.1 Bileşik 8' in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3059 (aromatik C-H gerilimi), 2924, 2852, 2801, 2764 (alifatik C-H gerilimleri), 1721 (C=O gerilimi), 1467 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1246 (C-N salınımı), 1116 (C-O gerilimi) cm⁻¹

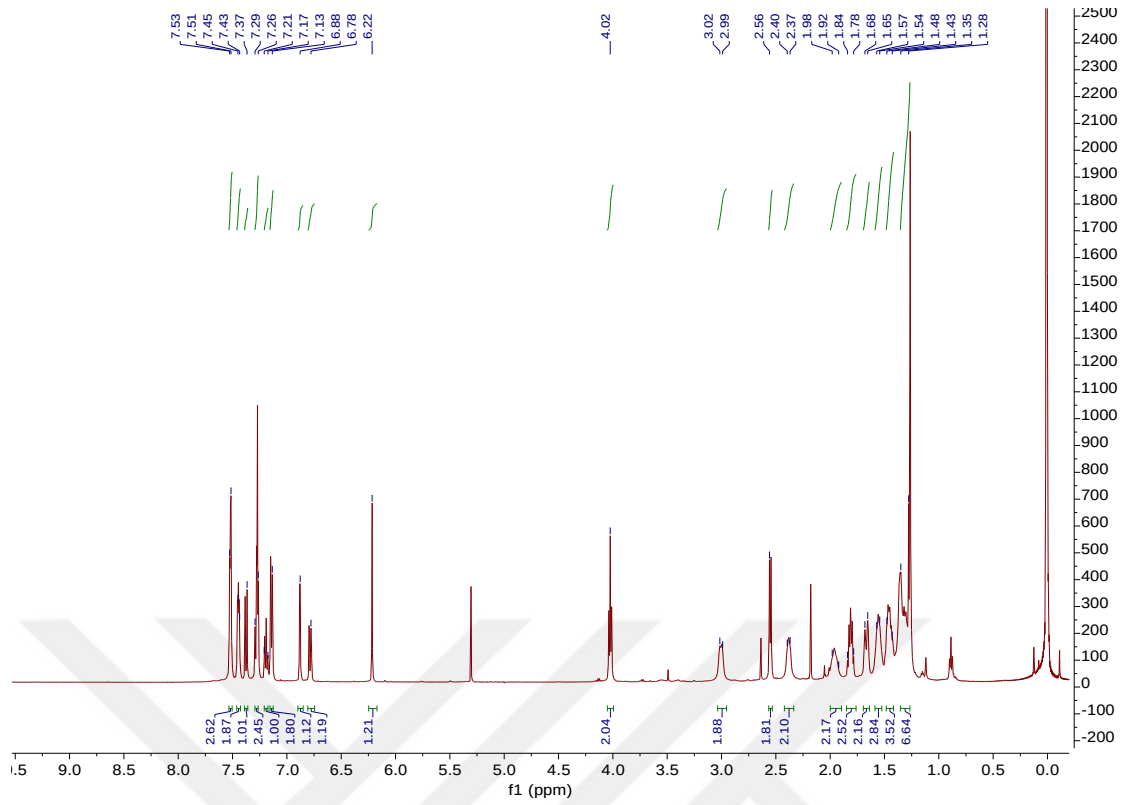
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.27-1.35 (m, 6H, CH₂), 1.42-1.47 (m, 4H, CH₂), 1.54-1.57 (m, 3H, CH₂ ve CH), 1.65-1.68 (m, 2H, CH₂), 1.78-1.84 (m, 2H, CH₂), 1.92-1.98

(m, 2H, CH₂Ph), 2.36-2.40 (m, 2H, N-CH₂), 2.55 (d, 2H, *J*= 7.0 Hz, N-CH₂), 2.99-3.02 (m, 2H, N-CH₂), 4.02 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, O-CH₂), 6.21 (s, 1H, =CH), 6.78 (dd, 1H, *J*= 8.5 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.87 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, aromatik), 7.13 (bd, 2H, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.17-7.20 (m, 1H, aromatik), 7.26-7.29 (m, 2H, aromatik), 7.37 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz, aromatik), 7.43-7.45 (m, 2H, aromatik), 7.51-7.53 (m, 3H, aromatik) ppm.

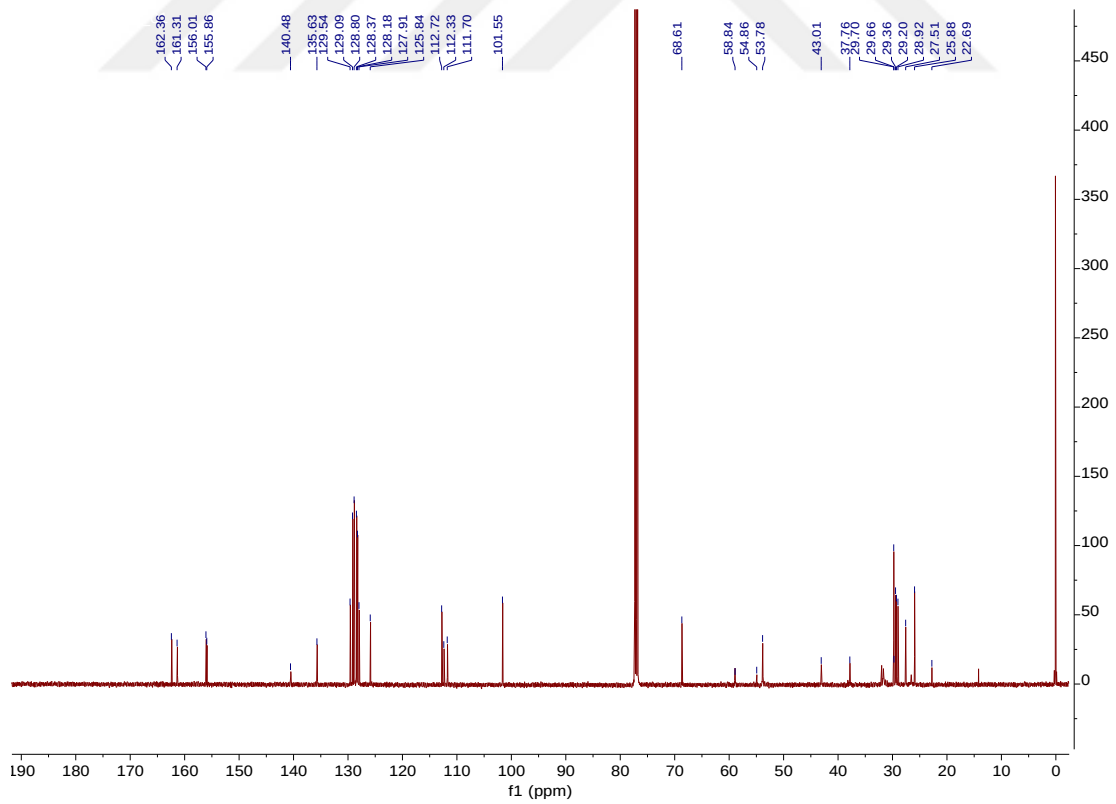
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ= 22.69 (CH₂), 25.87 (CH₂), 27.50 (CH₂), 28.92 (CH₂), 29.20 (CH₂), 29.36 (CH₂), 29.65 (CH₂), 29.70 (CH₂), 37.75 (CH₂), 43.01 (CH₂Ph), 53.78 (N-CH₂), 54.85 (N-CH₂), 58.83 (N-CH₂), 68.61 (O-CH₂), 101.55 (C_{aro}H), 111.69 (C_{aro}H), 112.32 (C_{aro}), 112.72 (=CH), 125.83 (C_{aro}H), 127.90 (C_{aro}H), 128.18 (C_{aro}H), 128.37 (C_{aro}H), 128.80 (C_{aro}H), 129.09 (C_{aro}H), 129.54 (C_{aro}H), 135.62 (C_{aro}), 140.48 (C_{aro}), 155.85 (C_{aro}), 156.01 (C_{aro}), 161.31 (C_{aro}), 162.35 (C=O) ppm.



Şekil 3. 21 Bileşik 8' in FTIR spektrumu

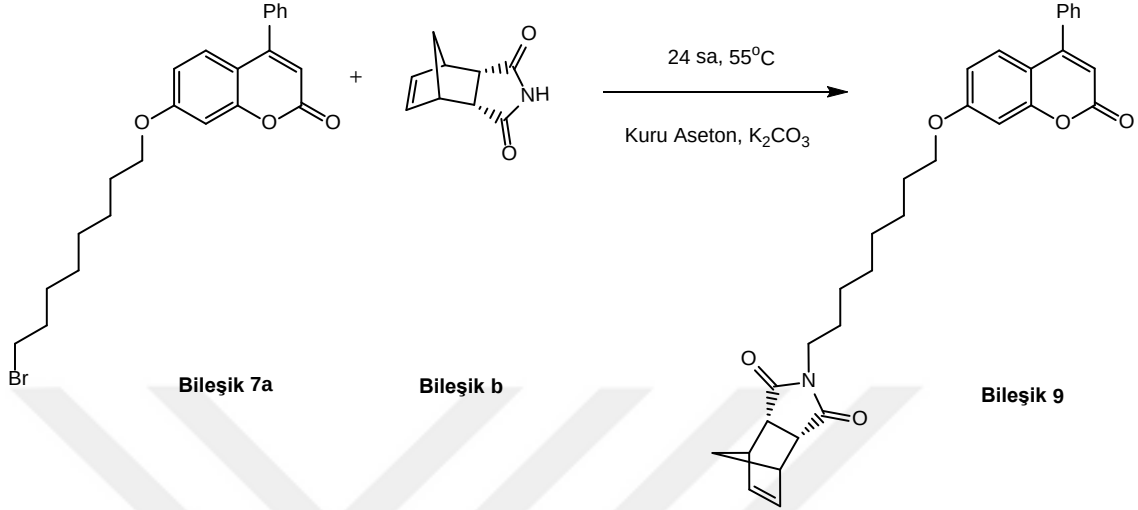


Şekil 3. 22 Bileşik 8' in ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu



Şekil 3. 23 Bileşik 8' in ¹³C-NMR (CDCl₃) spektrumu

3.10 2-(8-((2-Okso-4-fenil-2H-kromen-7-il)oksi)oktil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisindol-1, 3(2H)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, C₃₂H₃₃NO₅)



Bileşik 7a (1.0 mmol) ve **Bileşik b** (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonunda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (3:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (3:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 9** elde edildi.

Renksiz Yağ, %97

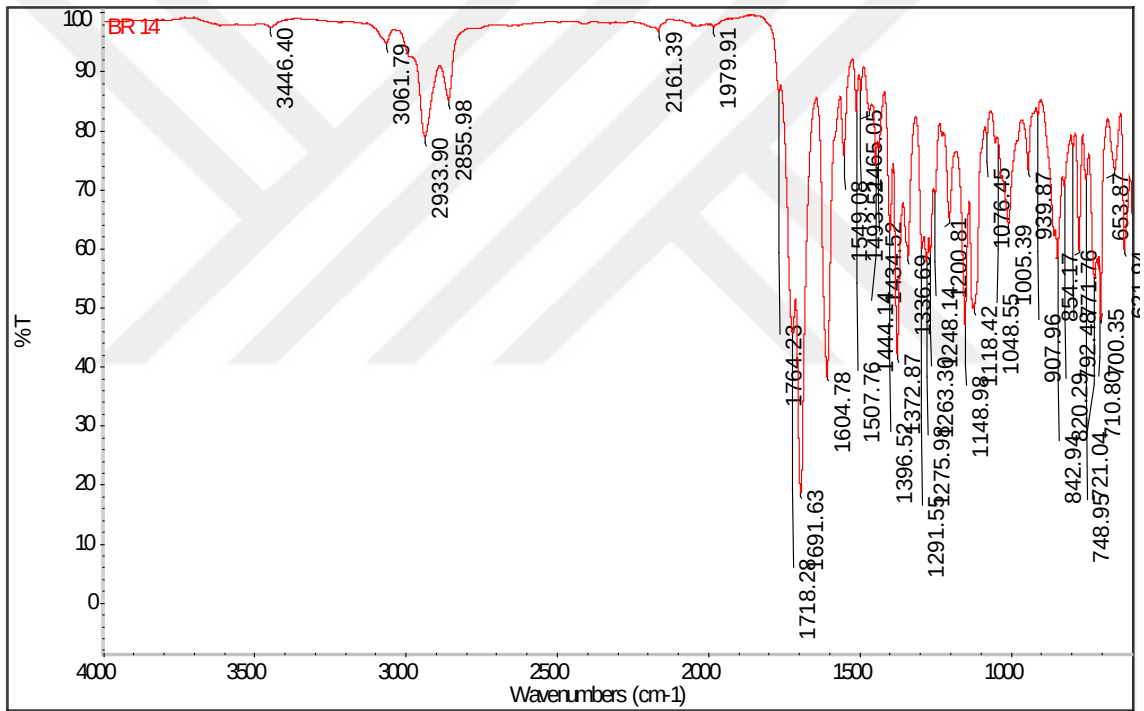
3.10.1 Bileşik 9' un Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3061 (aromatik C-H gerilimi), 2933, 2855 (alifatik C-H gerilimleri), 1764, 1718, 1691 (C=O gerilimleri), 1507 ve 1396 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1248 (C-N salınımı), cm⁻¹.

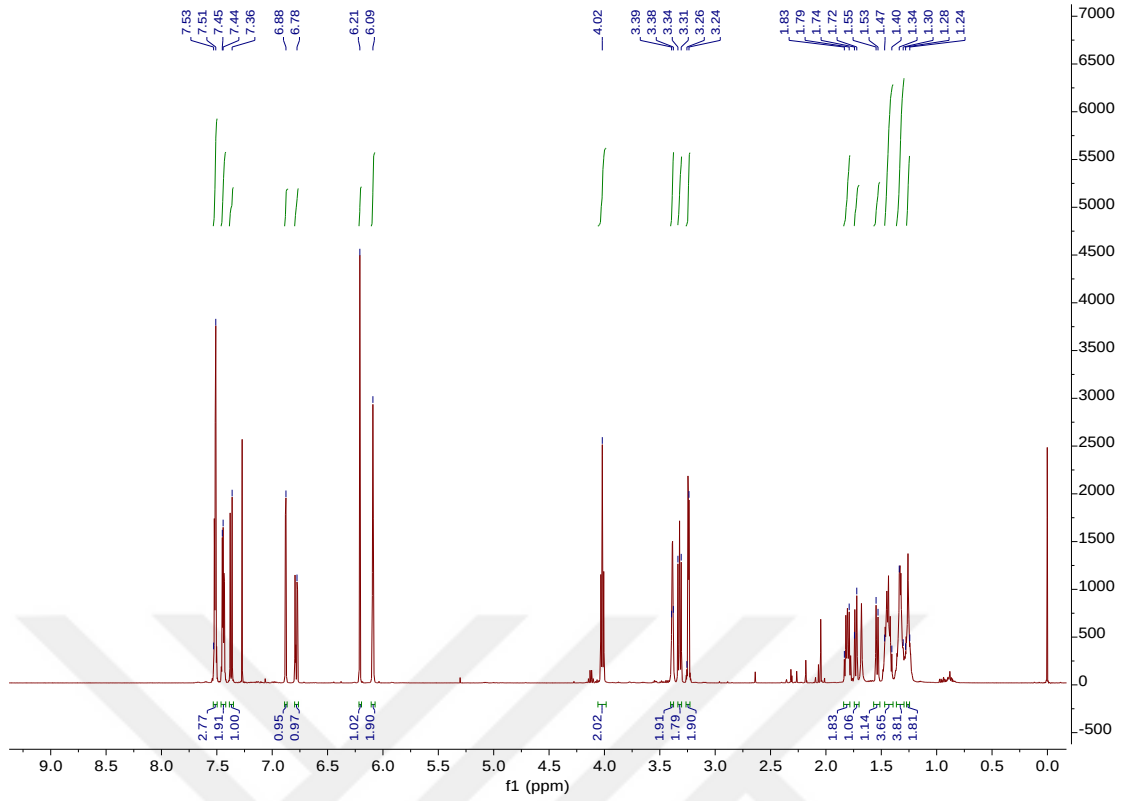
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.24-1.28 (m, 2H, CH₂), 1.30-1.33 (m, 4H, CH₂), 1.40-1.47 (m, 4H, CH₂), 1.53-1.55 (m, 1H, CH₂), 1.72-1.75 (m, 1H, CH₂), 1.79-1.83 (m, 2H, CH₂), 3.23-3.25 (m, 2H, N-CH₂), 3.30-3.33 (m, 2H, 2xCH), 3.37-3.39 (m, 2H, 2xCH),

4.02 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, O-CH₂), 6.09 (t, 2H, $J = 2.0$ Hz, 2x=CH), 6.21 (s, 1H, =CH), 6.78 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.87 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, aromatik), 7.37 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, aromatik), 7.43-7.45 (m, 2H, aromatik), 7.51-7.53 (m, 3H, aromatik) ppm.

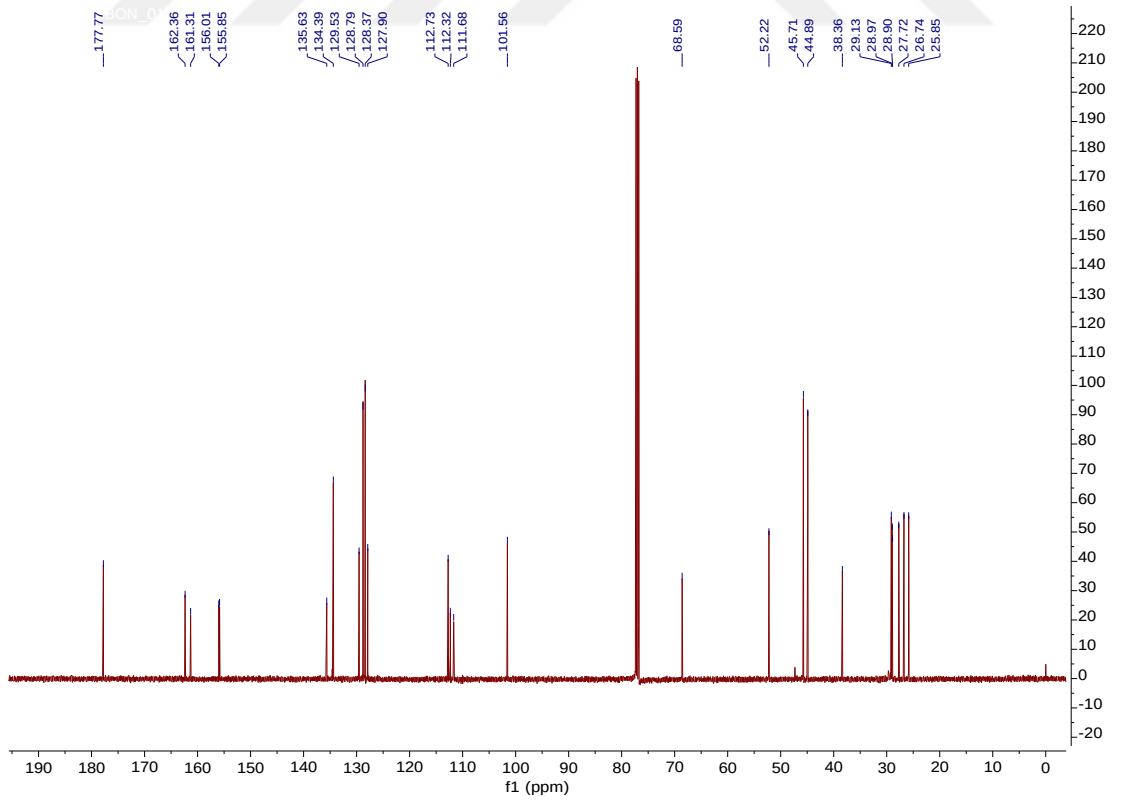
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta =$ 25.85 (CH₂), 26.74 (CH₂), 27.72 (CH₂), 28.90 (CH₂), 28.97 (CH₂), 29.13 (CH₂), 38.36 (CH₂), 44.89 (2xCH), 45.72 (2xCH), 52.22 (N-CH₂), 68.68 (O-CH₂), 101.56 (C_{aro}H), 111.68 (C_{aro}H), 112.32 (C_{aro}), 112.73 (=CH), 127.90 (C_{aro}H), 128.37 (C_{aro}H), 128.79 (C_{aro}H), 129.53 (C_{aro}H), 134.39 (2x=CH), 135.63 (C_{aro}), 155.85 (C_{aro}), 156.0 (C_{aro}), 161.31 (C_{aro}, C-O), 162.36 (C=O), 177.72 (C=O) ppm.



Şekil 3. 24 Bileşik 9' un FTIR spektrumu

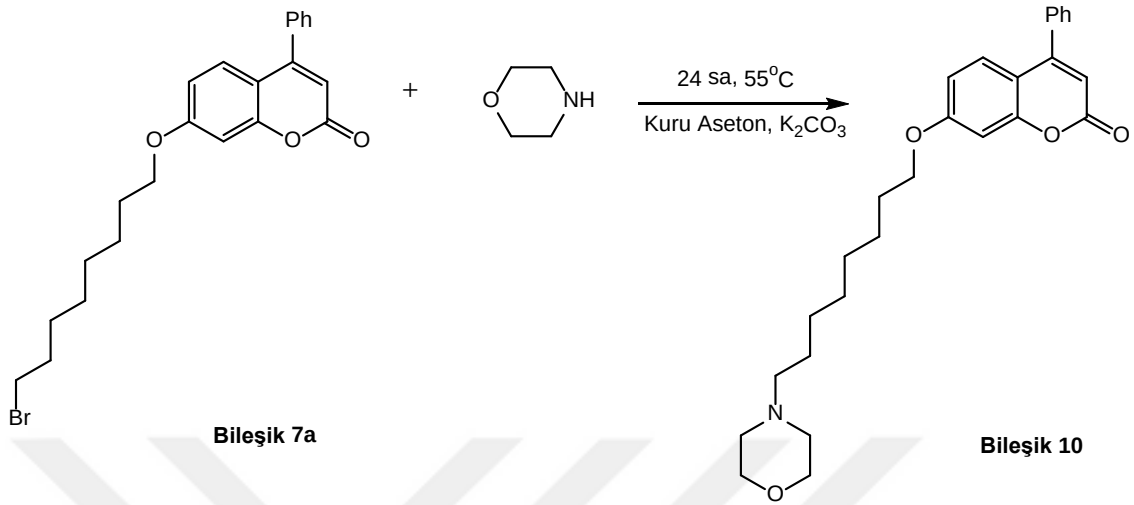


Şekil 3. 25 Bileşik 9' un ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu



Şekil 3. 26 Bileşik 9' un ¹³C-NMR (CDCl₃) spektrumu

3.11 7-((8-Morfolinoktil)oksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, C₂₇H₃₃NO₄)



Bileşik 7a (1.0 mmol) ve morfolin (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (2:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (2:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 10** elde edildi.

Beyaz Katı, %81, e.n. 72-77 °C

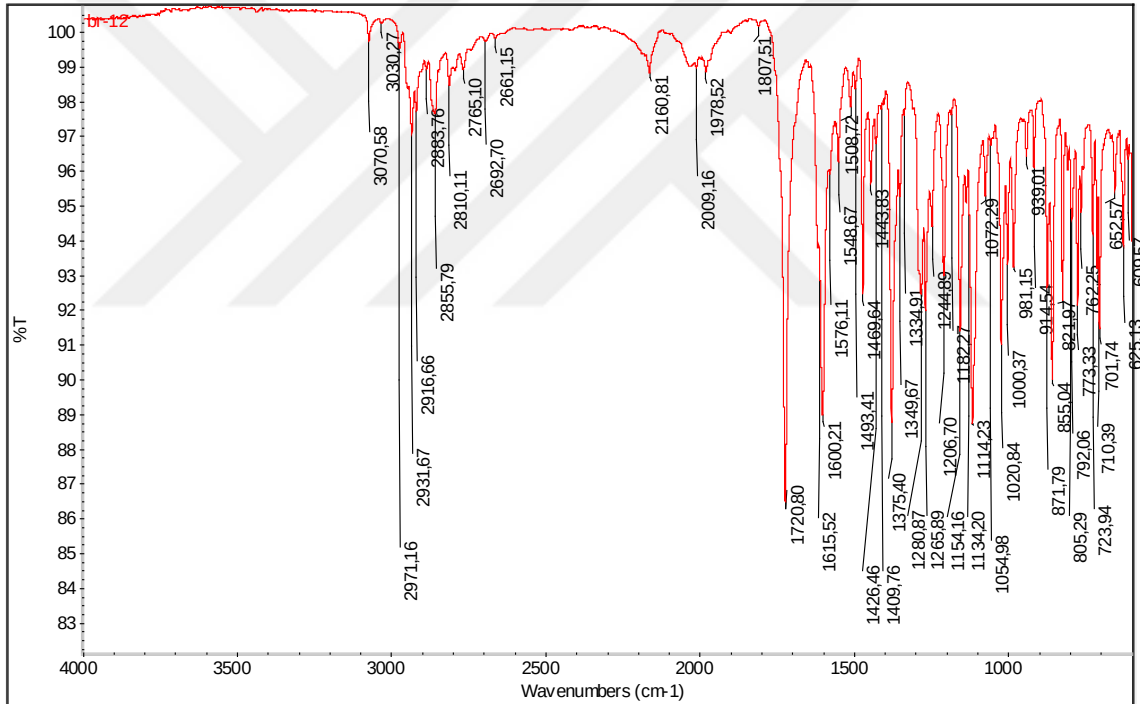
3.11.1 Bileşik 10' un Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3070 (aromatik C-H gerilimi), 2971, 2931, 2916, 2855 (alifatik C-H gerilimleri), 1720 (C=O gerilimi), 1493 ve 1375 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1244 (C-N salınımı), 1114 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

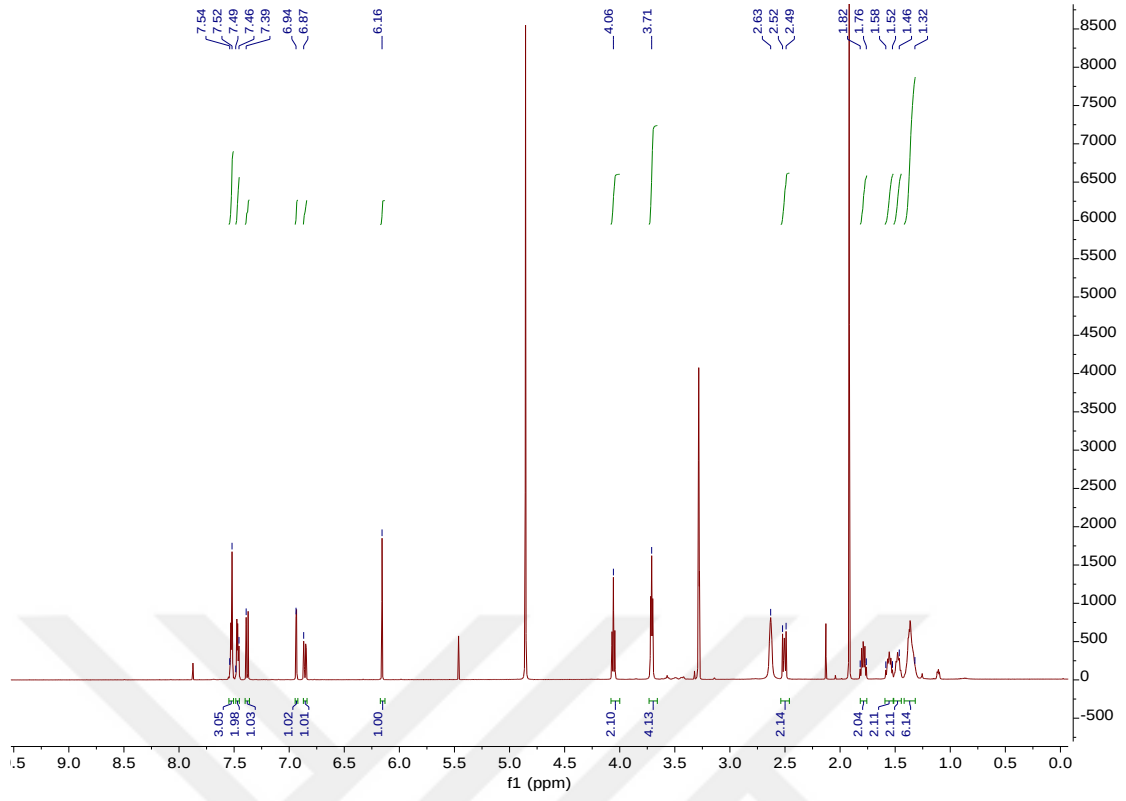
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.33-1.42 (m, 6H, CH₂), 1.46-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.53-1.6 (m, 2H, CH₂), 1.77-1.83 (m, 2H, CH₂), 2.50-2.53 (m, 2H, N-CH₂), 2.64 (bs, 4H,

N-CH₂), 3.72 (t, 4H, *J* = 5.0 Hz, O-CH₂, morfolin), 4.07 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, O-CH₂), 6.17 (s, 1H, =CH), 6.86 (dd, 1H, *J* = 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.94 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, aromatik), 7.39 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, aromatik), 7.46-7.49 (m, 2H, aromatik), 7.52-7.55 (m, 3H, aromatik) ppm.

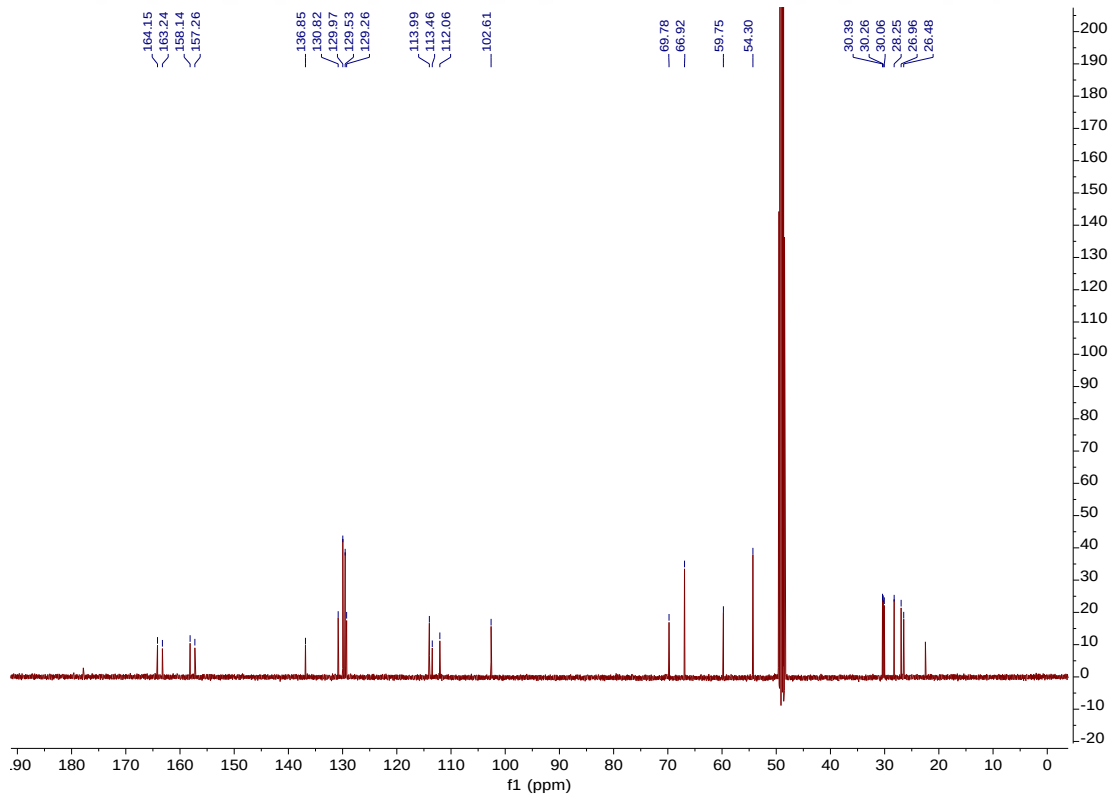
¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD): δ = 26.48 (CH₂), 26.96 (CH₂), 28.24 (CH₂), 30.06 (CH₂), 30.26 (CH₂), 30.40 (CH₂), 54.30 (2xN-CH₂), 59.74 (N-CH₂), 66.9 (2xO-CH₂), 69.7 (O-CH₂), 102.6 (C_{aro}H), 112.06 (C_{aro}H), 113.45 (=CH), 113.99 (C_{aro}), 129.26 (C_{aro}), 129.52 (C_{aro}H), 129.96 (C_{aro}H), 130.81 (C_{aro}H), 136.85 (C_{aro}), 157.25 (C_{aro}), 158.13 (C_{aro}), 163.24 (C_{aro}), 164.15 (C=O) ppm.



Şekil 3. 27 Bileşik 10' un FTIR spektrumu

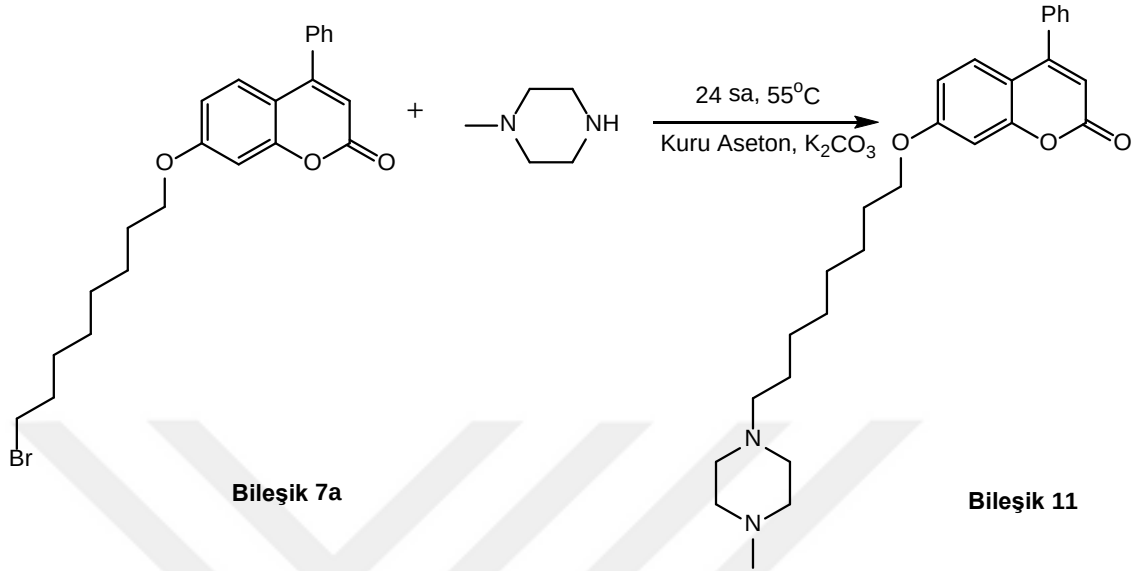


Şekil 3. 28 Bileşik 10' un ¹H-NMR (CD₃OD) spektrumu



Şekil 3. 29 Bileşik 10' un ¹³C-NMR (CD₃OD) spektrumu

3.12 7-((8-(4-Metilpiperaziin-1-il)oktil)oksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 11, C₂₈H₃₆N₂O₃)



Bileşik 7a (1.0 mmol) ve 1-metilpiperazin (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında gerçekleştirildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (1:2) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (1:2) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 11** elde edildi.

Renksiz Yağ, %96

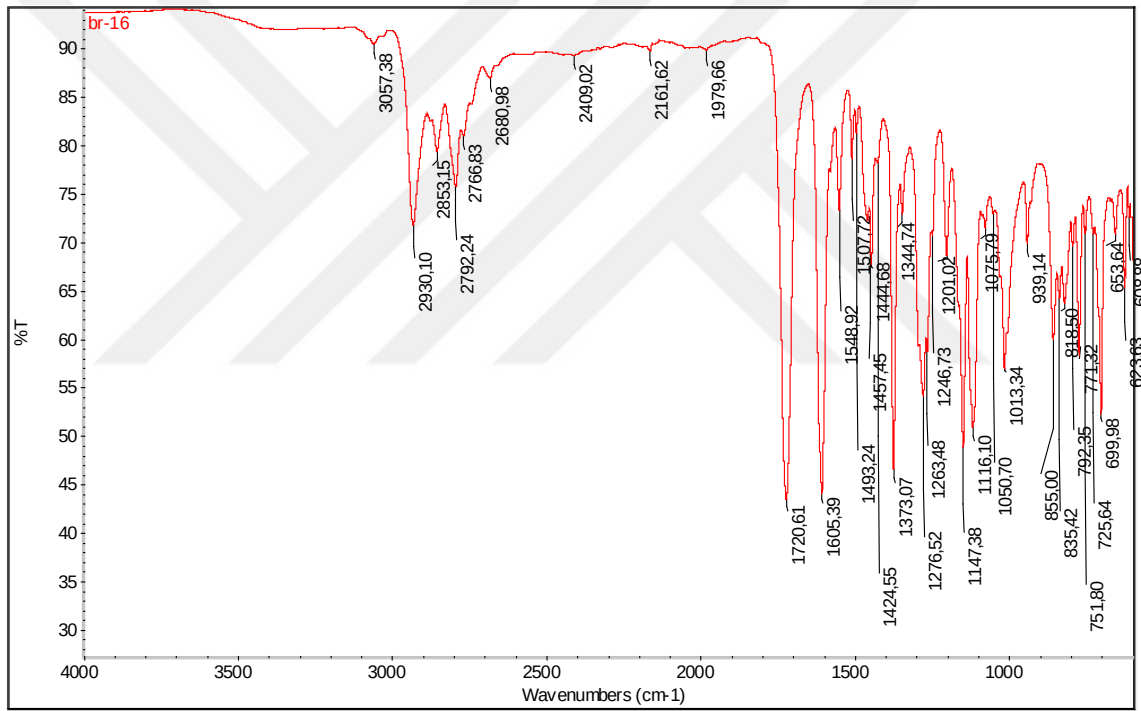
3.12.1 Bileşik 11' in Spektral Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3057$ (aromatik C-H gerilimi), 2930, 2853, 2792 (alifatik C-H gerilimleri), 1720 (C=O gerilimi), 1493 ve 1457 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1246 (C-N salınımı) cm⁻¹.

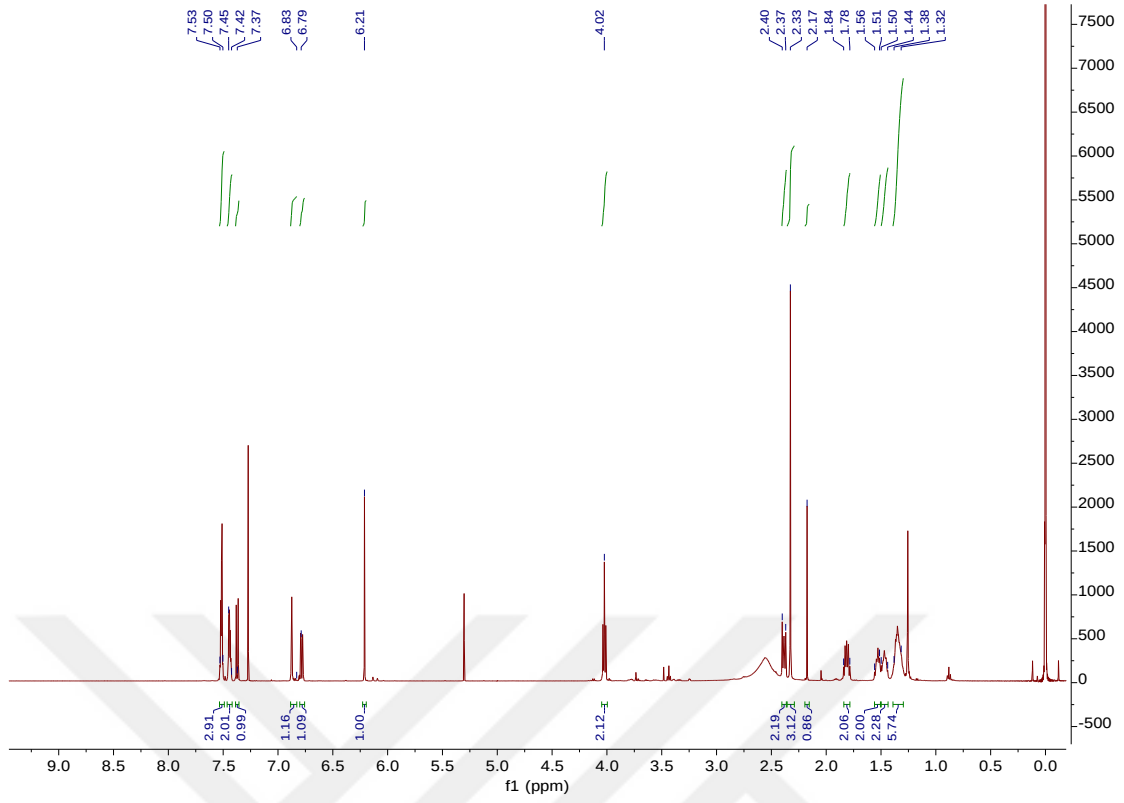
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.31$ -1.38 (m, 6H, CH₂), 1.43-1.49 (m, 2H, CH₂), 1.51-1.55 (m, 2H, CH₂), 1.78-1.84 (m, 2H, CH₂), 2.17 (s, 3H, N-CH₃), 2.32 (s, 8H, N-CH₂),

2.36-2.40 (m, 2H, N-CH₂), 4.02 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, O-CH₂), 6.21 (s, 1H, =CH), 6.78 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, aromatik), 6.83 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, aromatik), 7.37 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, aromatik), 7.42-7.45 (m, 2H, aromatik), 7.50-7.53 (m, 3H, aromatik) ppm.

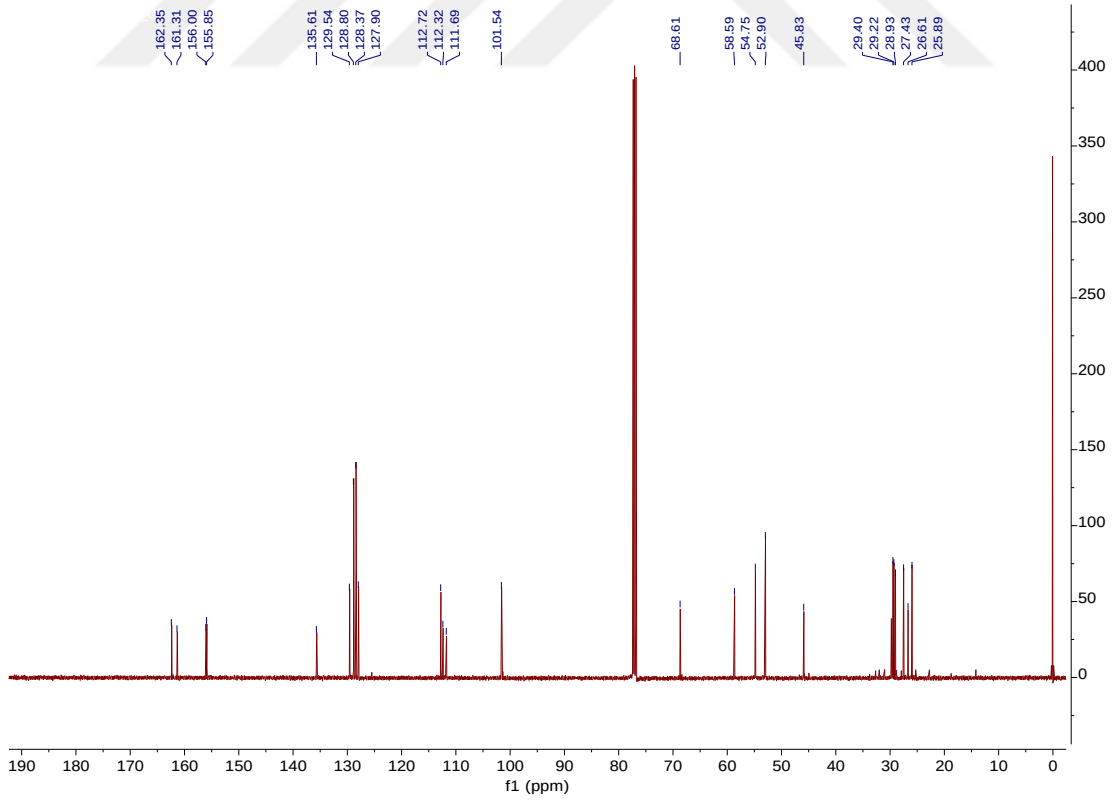
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 25.88 (CH₂), 26.61 (CH₂), 27.43 (CH₂), 28.92 (CH₂), 29.21 (CH₂), 29.39 (CH₂), 45.83 (N-CH₃), 52.89 (2xN-CH₂), 54.75 (2xN-CH₂), 58.59 (N-CH₂), 68.61 (O-CH₂), 101.53 (C_{aro}H), 111.69 (C_{aro}H), 112.32 (C_{aro}), 112.72 (=CH), 127.90 (C_{aro}H), 128.36 (C_{aro}H), 128.79 (C_{aro}H), 129.54 (C_{aro}H), 135.61 (C_{aro}), 155.85 (C_{aro}), 156.0 (C_{aro}), 161.30 (C_{aro}), 162.34 (C=O) ppm.



Şekil 3. 30 Bileşik 11' in FTIR spektrumu

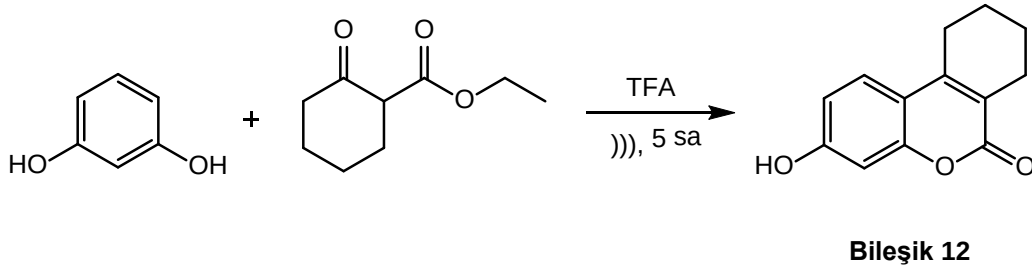


Şekil 3. 31 Bileşik 11' in ^1H -NMR (CDCl_3) spektrumu



Şekil 3. 32 Bileşik 11' in ^{13}C -NMR (CDCl_3) spektrumu

3.13 3-Hidroksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-benzo[c]kromen-6-on Bileşiminin Sentezi (Bileşik 12, C₁₃H₁₂O₃)



Rezorsinol (1.0 mmol) ve etil 2-oksosikloheksan karboksilat (1.0 mmol) çözücü ve katalizör olarak trifluoroasetik asit (10 mL, TFA) içerisinde ultrasonik banyoda ultrasonik dalgalarla etkileştirildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile diklorometan:metanol (10:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 6 saatte tamamlandığı gözlemlendi. TFA rotary evaporatörde uzaklaştırıldı. Oluşan katı metanol ile kristallendirildi. Oluşan kristaller süzülüp kurutuldu. **Bileşik 12** elde edildi.

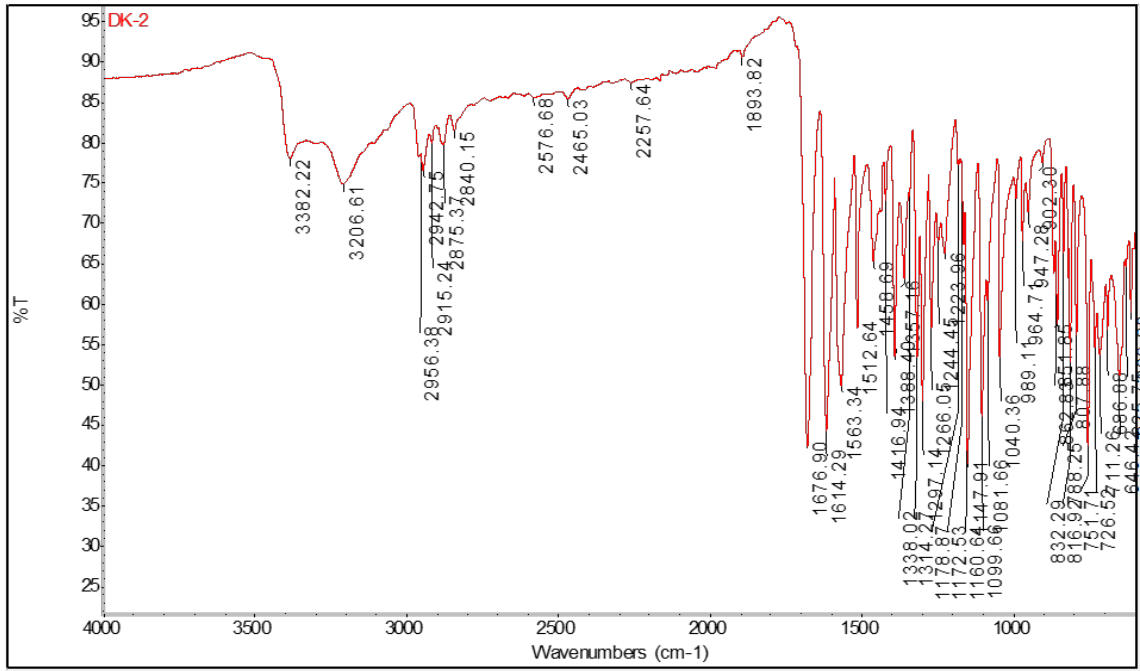
Beyaz katı, %85, e.n. 224-227°C (en. 223-225°C [93])

3.13.1 Bileşik 12' nin Spektral Verileri

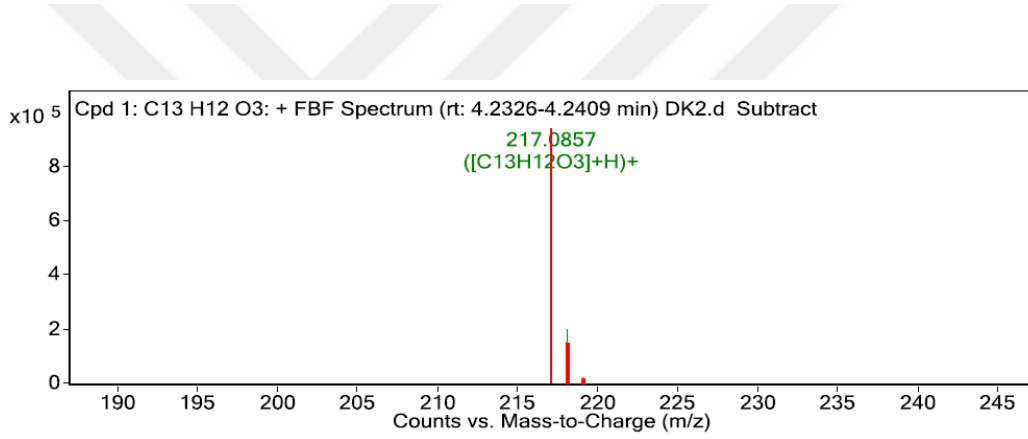
FTIR (ATR): ν = 3382 (OH gerilimi), 2956, 2915, 2875 (alifatik, CH gerilimleri), 1676 (C=O gerilimi), 1614, 1563 (aromatik C=C gerilimi), 1450, 1388 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1160 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺, Hesaplanan=217.0865. C₁₃H₁₂O₃,

Bulunan=217.0857.

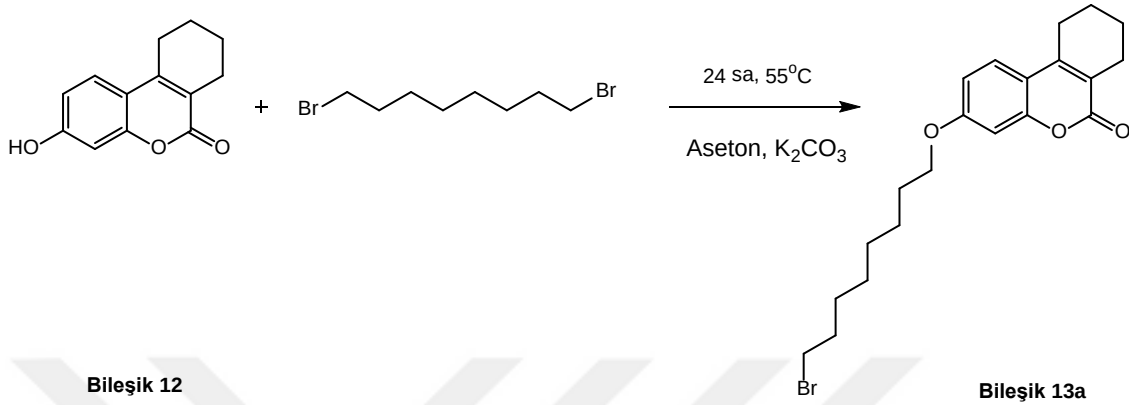


Şekil 3. 33 Bileşik 12' nin FTIR spektrumu



Şekil 3. 34 Bileşik 12' nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu

3.14 3-((8-Bromooktil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-benzo[c]kromen -6-on Bileşığının Sentezi (Bileşik 13a, C₂₁H₂₇BrO₃)



Bileşik 12 (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında, bir saat refluks edildi. Bir saat sonunda reaksiyon balonuna 1,8-dibromooktan (2.0 mmol) enjekte edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (1:5) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (1:5) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 13a** elde edildi.

Beyaz katı, %30, e.n. 80-83°C

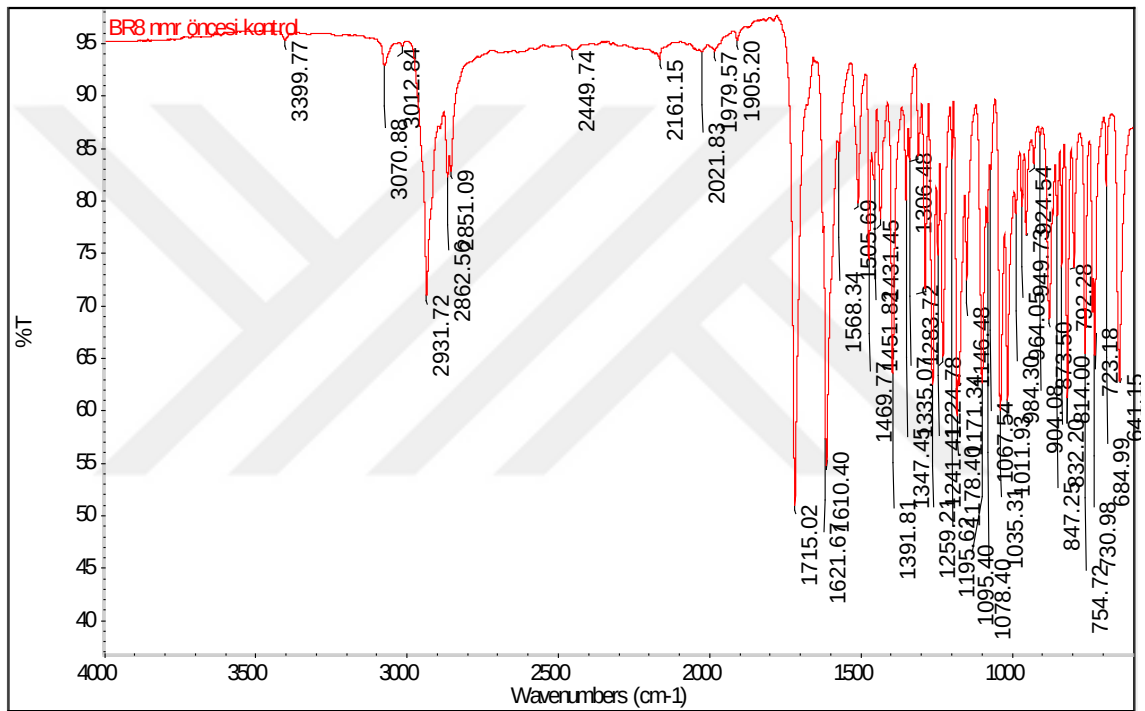
3.14.1 Bileşik 13a' nın Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3070 (aromatik, CH gerilimi), 2931, 2862 (C-H gerilimleri), 1715 (C=O gerilimi), 1621 (C=C gerilimi), 1469 ve 1391 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1095 (C-O gerilimi), 754 (C-Br gerilimi) cm⁻¹.

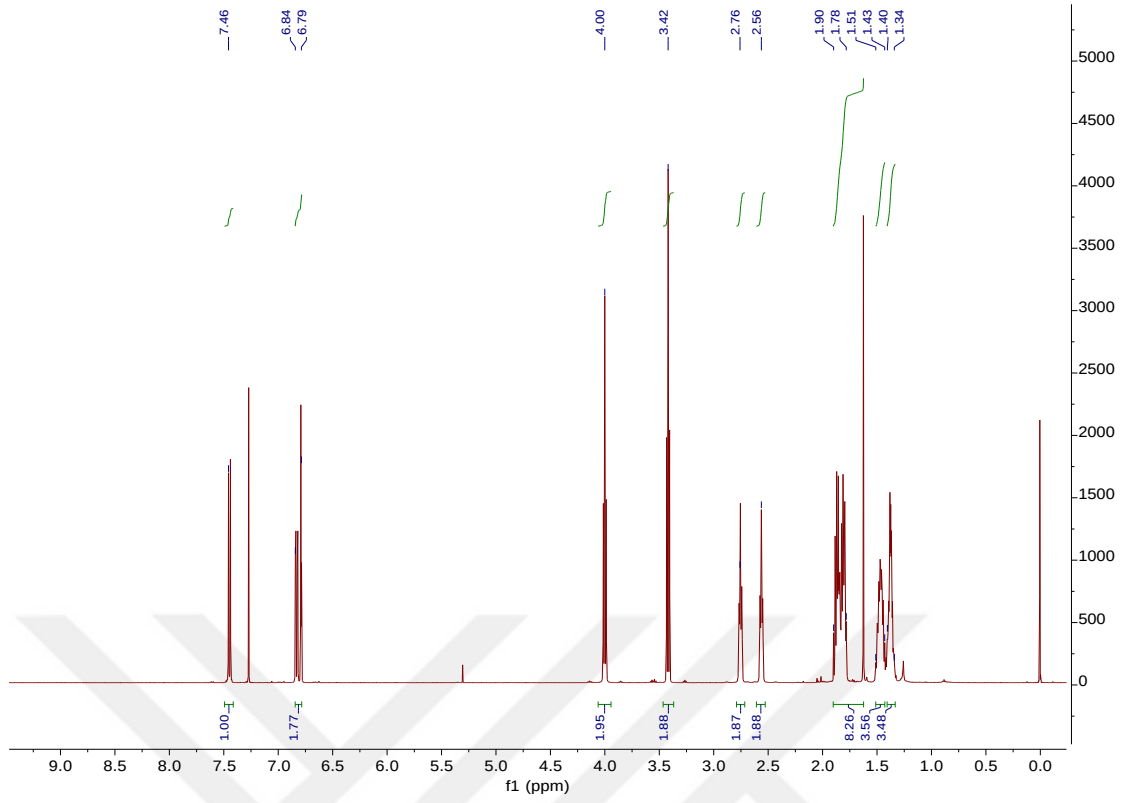
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.34-1.40 (m, 4H, CH₂), 1.42-1.51 (m, 4H, CH₂), 1.78-1.89 (m, 8H, CH₂), 2.56 (ddt, 2H, CH₂), 2.75 (ddt, 2H, CH₂), 3.42 (t, 2H, J = 6.5 Hz,

CH₂Br), 4.00 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, O-CH₂), 6.78-6.84 (m, 2H, aromatik), 7.45 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, aromatik) ppm.

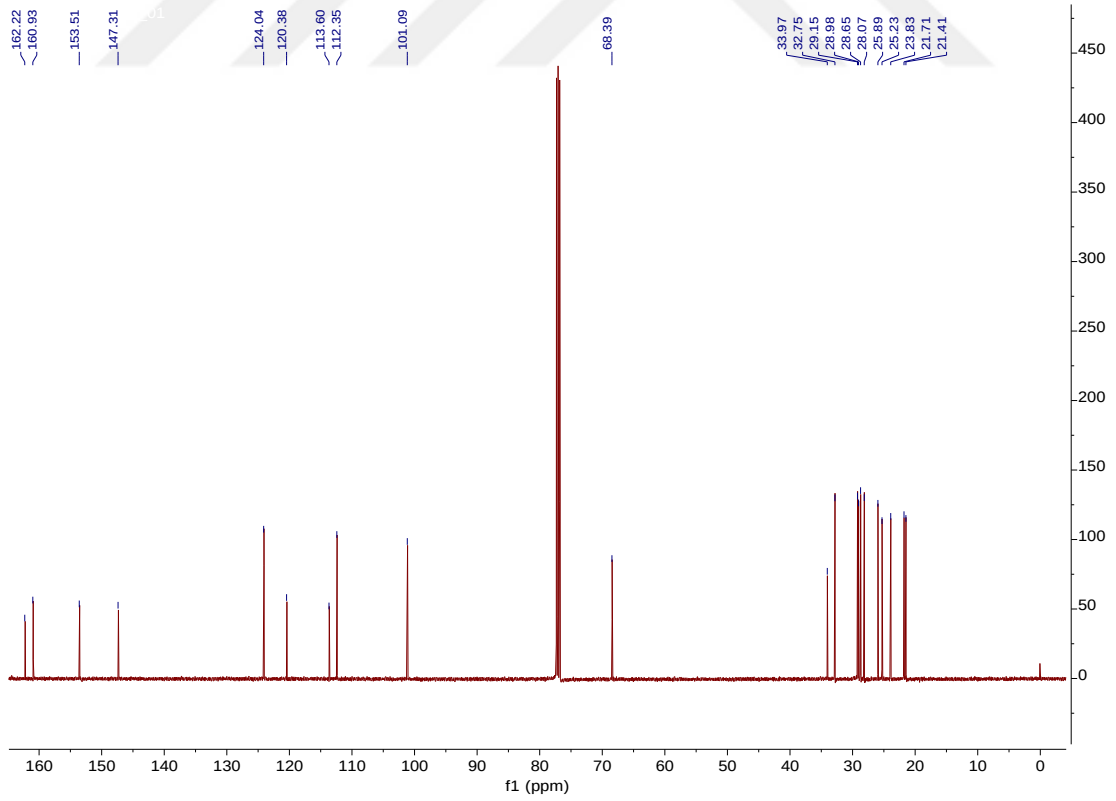
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.40 (CH₂), 21.71 (CH₂), 23.83 (CH₂), 25.22 (CH₂), 25.90 (CH₂), 28.07 (CH₂), 28.66 (CH₂), 28.99 (CH₂), 29.15 (CH₂), 32.75 (CH₂), 33.97 (CH₂Br), 68.39 (O-CH₂), 101.09 (C_{aro}), 112.34 (C_{aro}), 113.60 (C_{aro}H), 120.38 (C_{aro}H), 124.04 (C_{aro}H), 147.31 (C_{aro}), 153.51 (C_{aro}), 160.93 (C_{aro}), 162.22 (C=O) ppm.



Şekil 3. 35 Bileşik 13a' nın FTIR spektrumu

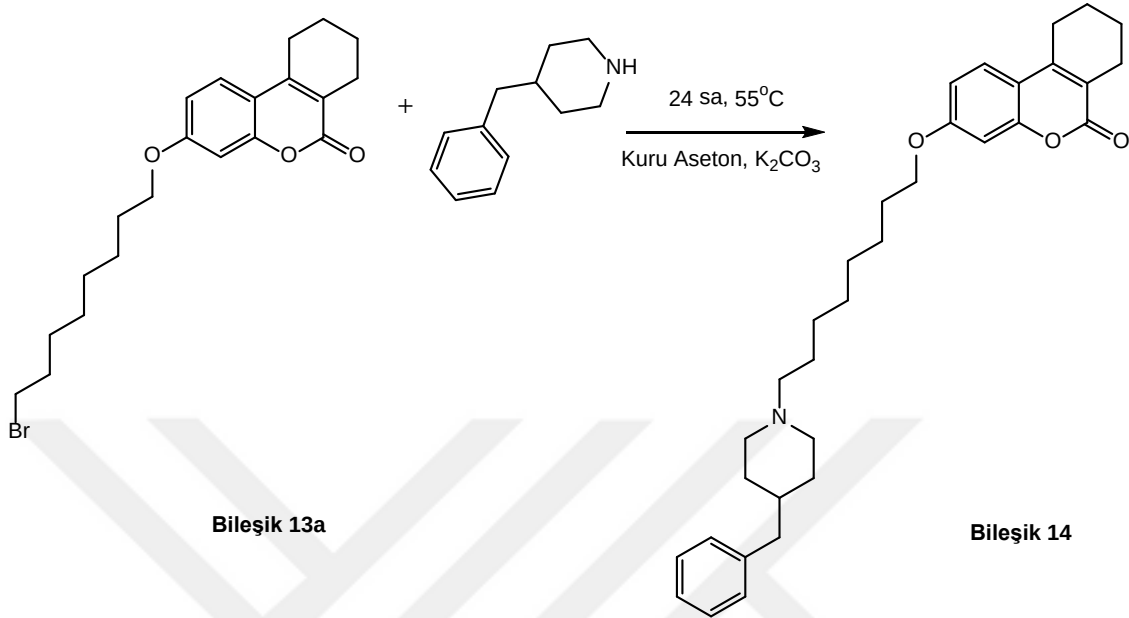


Şekil 3. 36 Bileşik 13a' nın ^1H -NMR (CDCl_3) spektrumu



Şekil 3. 37 Bileşik 13a' nın ^{13}C -NMR (CDCl_3) spektrumu

3.15 3-((8-(4-Benzilpiperidin-1-il)oktil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 14, C₃₃H₄₃NO₃)



Bileşik 13a (1.0 mmol) ve *N*-benzilpiperidin (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (5:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (5:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 14** elde edildi.

Renksiz Yağ, %84

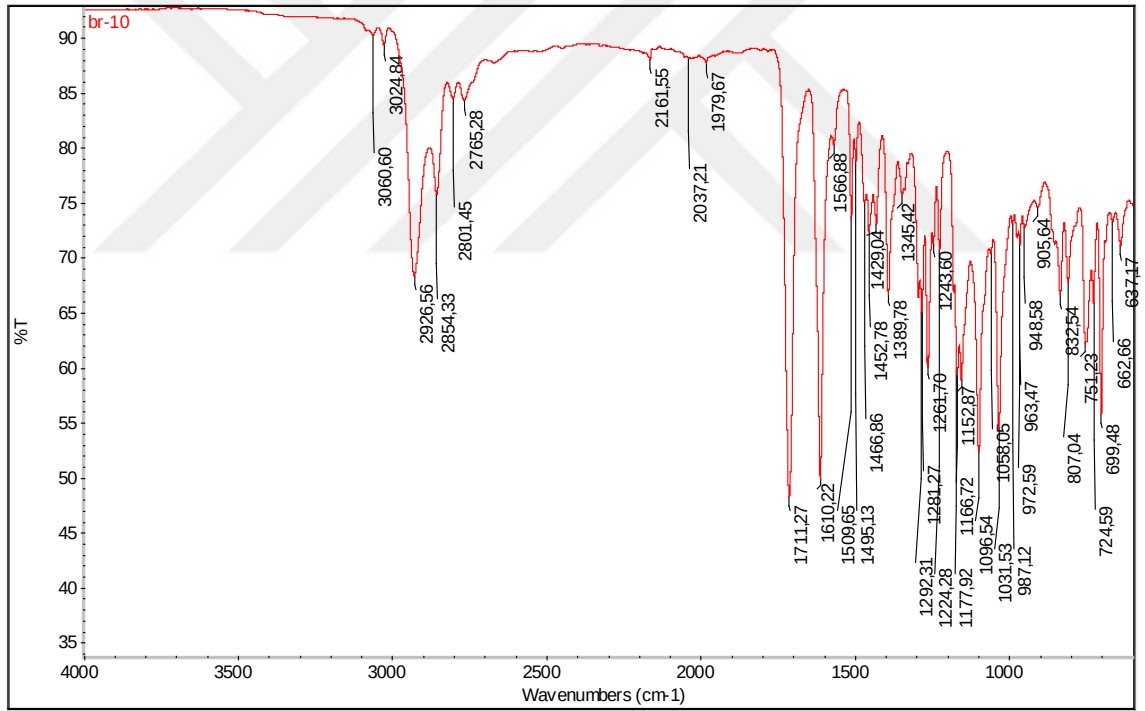
3.15.1 Bileşik 14' ün Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3060 (aromatik C-H gerilimi), 2926, 2854, 2801 (alifatik C-H gerilimleri), 1711 (C=O gerilimi), 1610 (C=C gerilimi), 1495 ve 1369 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1261 (C-N salınımı), 1096, 1152 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

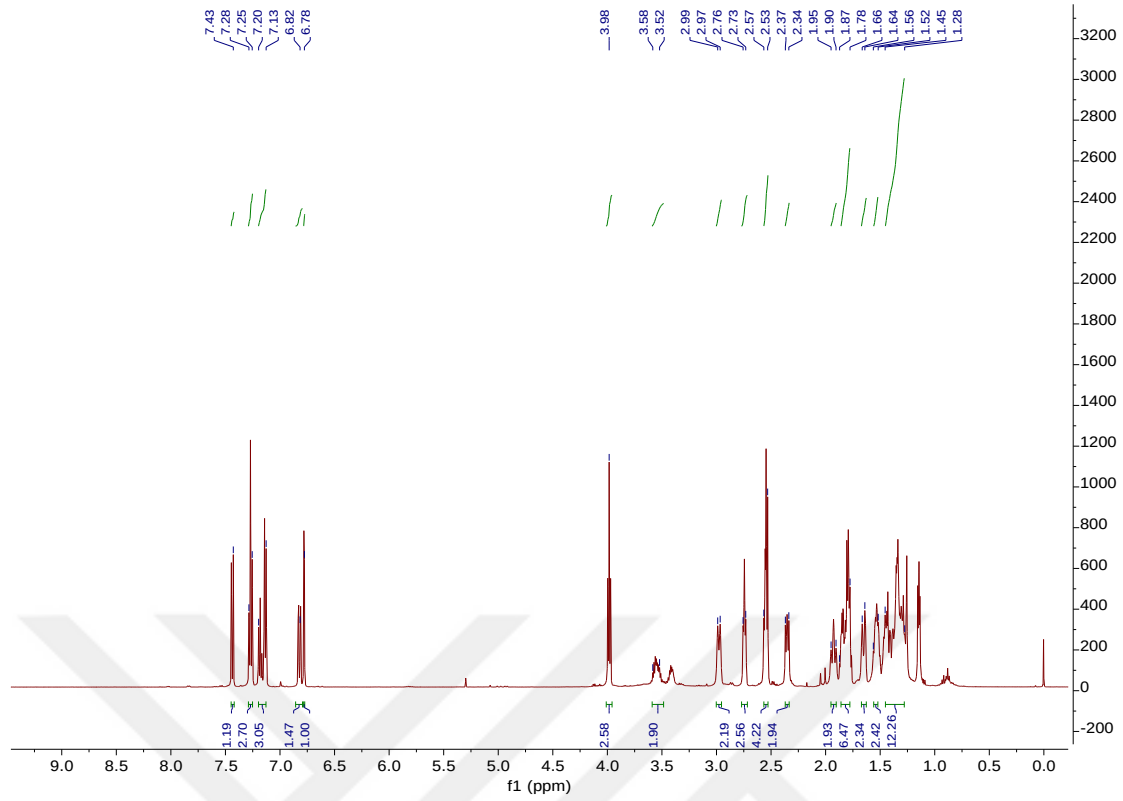
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.28-1.45 (m, 10H, CH₂), 1.51-1.56 (m, 2H, CH₂), 1.64-1.66 (m, 2H, CH₂), 1.77-1.87 (m, 5H, CH₂ ve CH), 1.90-1.95 (m, 2H, CH₂), 2.33-

2.36 (m, 2H, CH₂), 2.53-2.56 (m, 4H, CH₂ ve CH₂Ph), 2.73-2.76 (m, 2H, N-CH₂), 2.96-2.99 (m, 2H, N-CH₂), 3.52-3.58 (m, 2H, N-CH₂), 3.98 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, O-CH₂), 6.78 (bd, 1H, *J*= 2.5 Hz, aromatik), 6.82 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.12-7.19 (m, 3H, aromatik), 7.25-7.28 (m, 2H, aromatik), 7.43 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, aromatik) ppm.

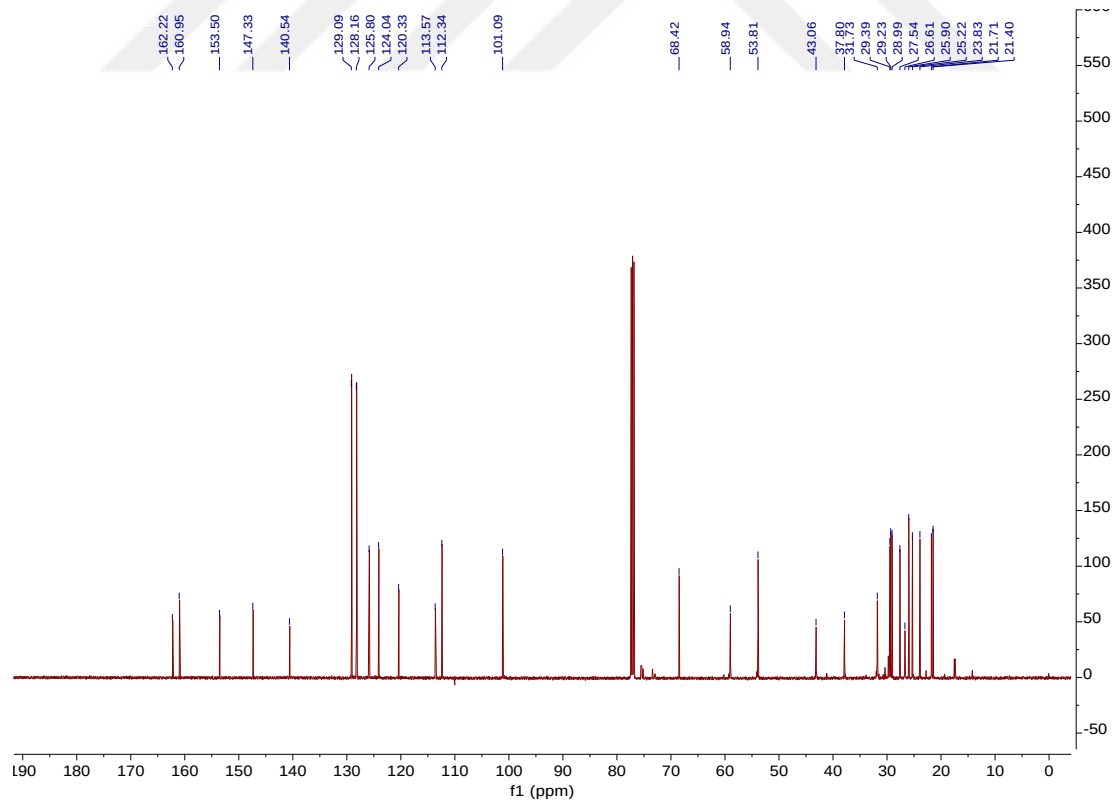
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ= 21.40 (CH₂), 21.71 (CH₂), 23.83 (CH₂), 25.22 (CH₂), 25.90 (CH₂), 26.61 (CH₂), 27.54 (CH₂), 28.99 (CH₂), 29.23 (CH₂), 29.39 (CH₂), 31.73 (CH₂), 37.80 (CH₂), 43.06 (CH₂Ph), 53.81 (2xNCH₂), 58.94 (N-CH₂), 68.42 (O-CH₂), 101.09 (C_{aro}), 112.34 (C_{aro}), 113.57 (C_{aro}H), 120.33 (C_{aro}H), 124.04 (C_{aro}H), 125.80 (C_{aro}H), 128.16 (C_{aro}H), 129.09 (C_{aro}H), 140.54 (C_{aro}), 147.33 (C_{aro}), 153.50 (C_{aro}), 160.95 (C_{aro}), 162.22 (C=O) ppm.



Şekil 3. 38 Bileşik 14' ün FTIR spektrumu

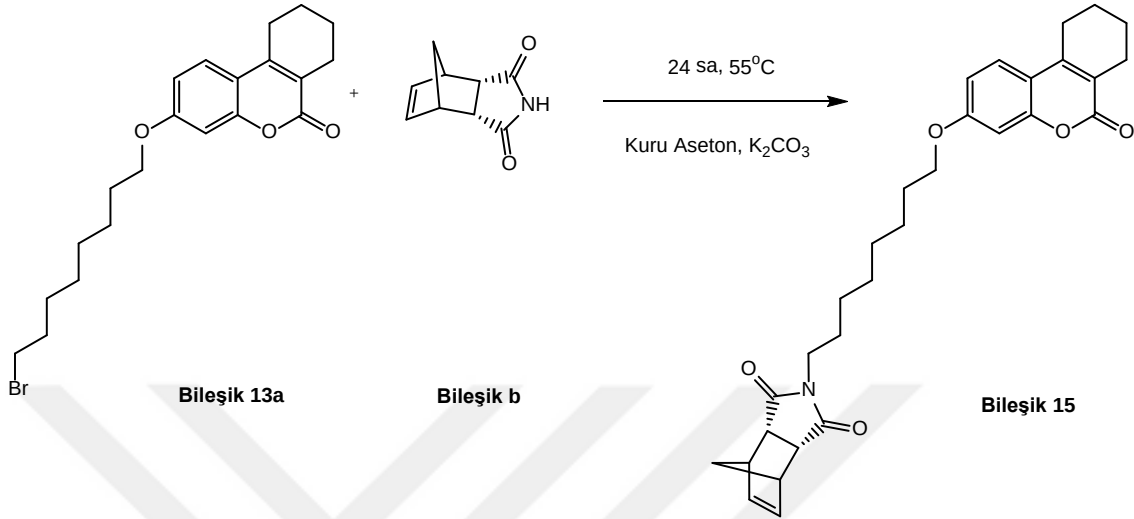


Şekil 3. 39 Bileşik 14' ün ^1H -NMR (CDCl_3) spektrumu



Şekil 3. 40 Bileşik 14' ün ^{13}C -NMR (CDCl_3) spektrumu

3.16 2-(8-((6-Okso-7,8,9,10-tetrahidro-6H-benzo[c]kromen-3-il)oksi)oktil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoizindol-1,3(2H)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 15, C₃₀H₃₅NO₅)



Bileşik 13a (1.0 mmol) ve **Bileşik b** (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonunda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (1:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (1:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 15** elde edildi.

Beyaz Katı, %52, e.n. 77-80°C

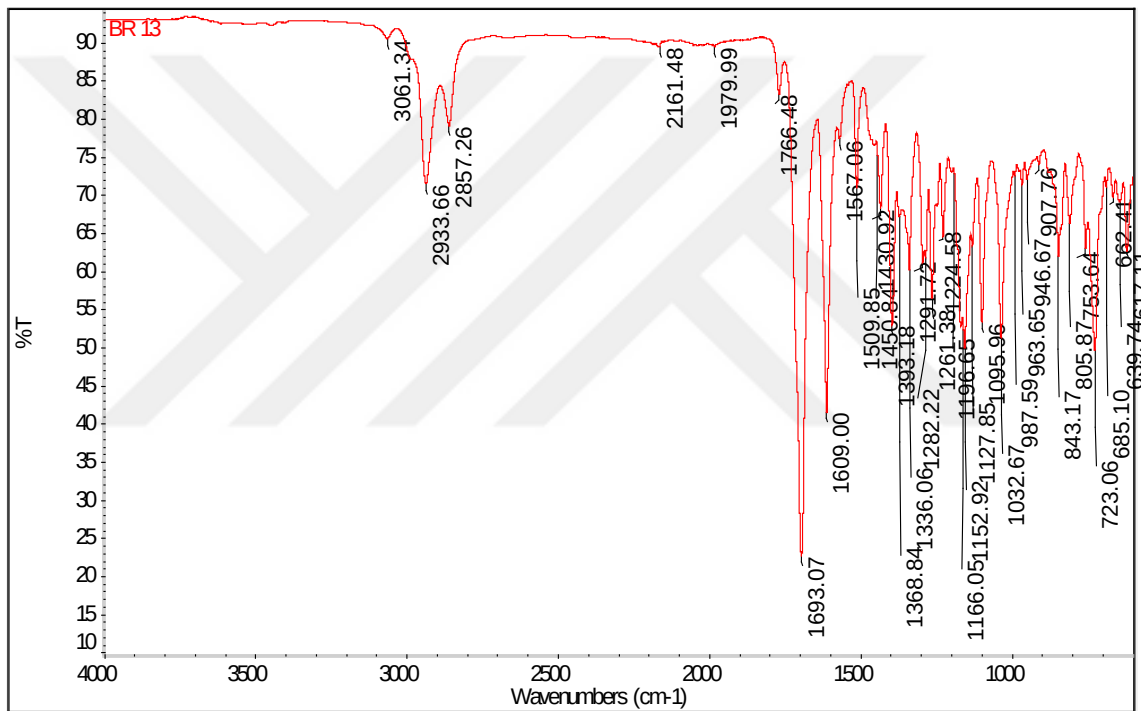
3.16.1 Bileşik 15' in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3061 (aromatik C-H gerilimi), 2933, 2857 (alifatik C-H gerilimleri), 1766, 1693 (C=O gerilimi), 1608 (C=C gerilimi), 1509 ve 1368 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1261 (C-N salınımı), 1095, 1127 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

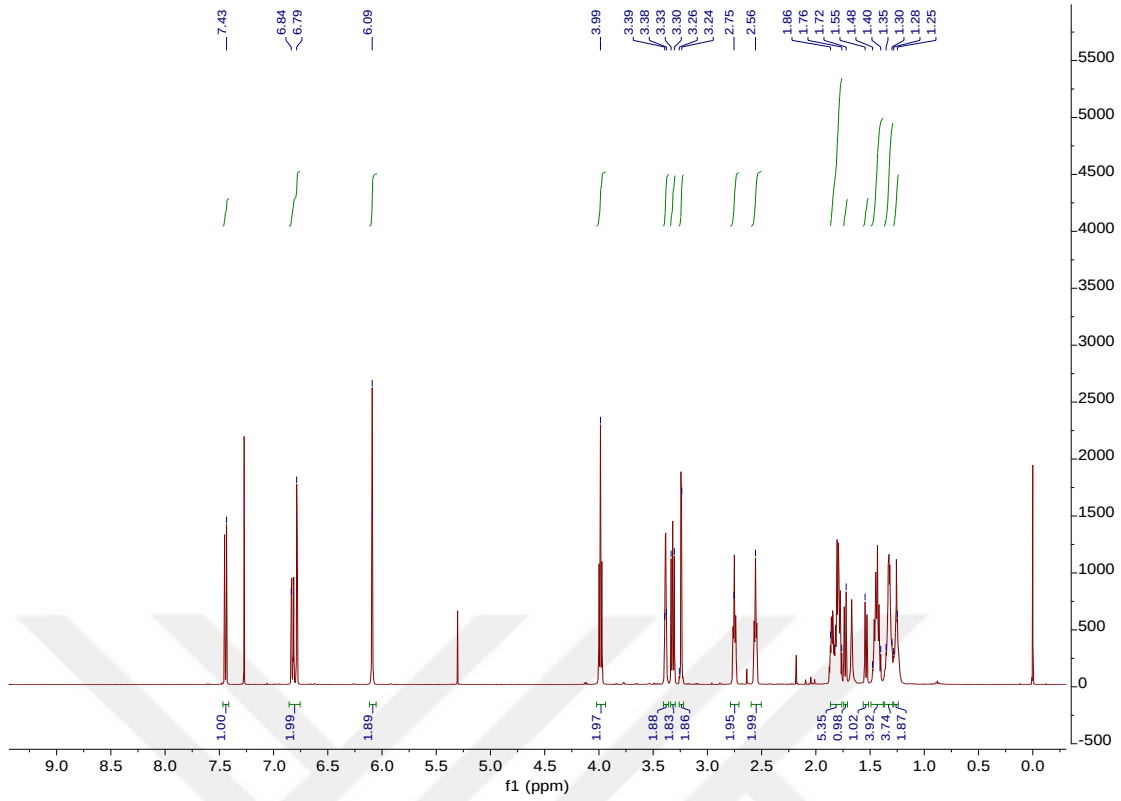
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.24- 1.28 (m, 2H, CH₂), 1.30-1.35 (m, 4H, CH₂), 1.40-1.47 (m, 4H, CH₂), 1.54 (dt, 1H, CH₂), 1.72 (dt, 1H, CH₂), 1.76-1.86 (m, 6H, CH₂), 2.56 (ddt, 2H, CH₂), 2.75 (ddt, 2H, CH₂), 3.24-3.26 (m, 2H, 2xCH), 3.30-3.33 (t, 2H, J = 7.5

Hz, N-CH₂), 3.37-3.39 (m, 2H, 2xCH), 3.99 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, O-CH₂), 6.09 (t, 2H, *J*= 2.0 Hz, 2x=CH), 6.78-6.83 (m, 2H, aromatik), 7.44 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, aromatik) ppm.

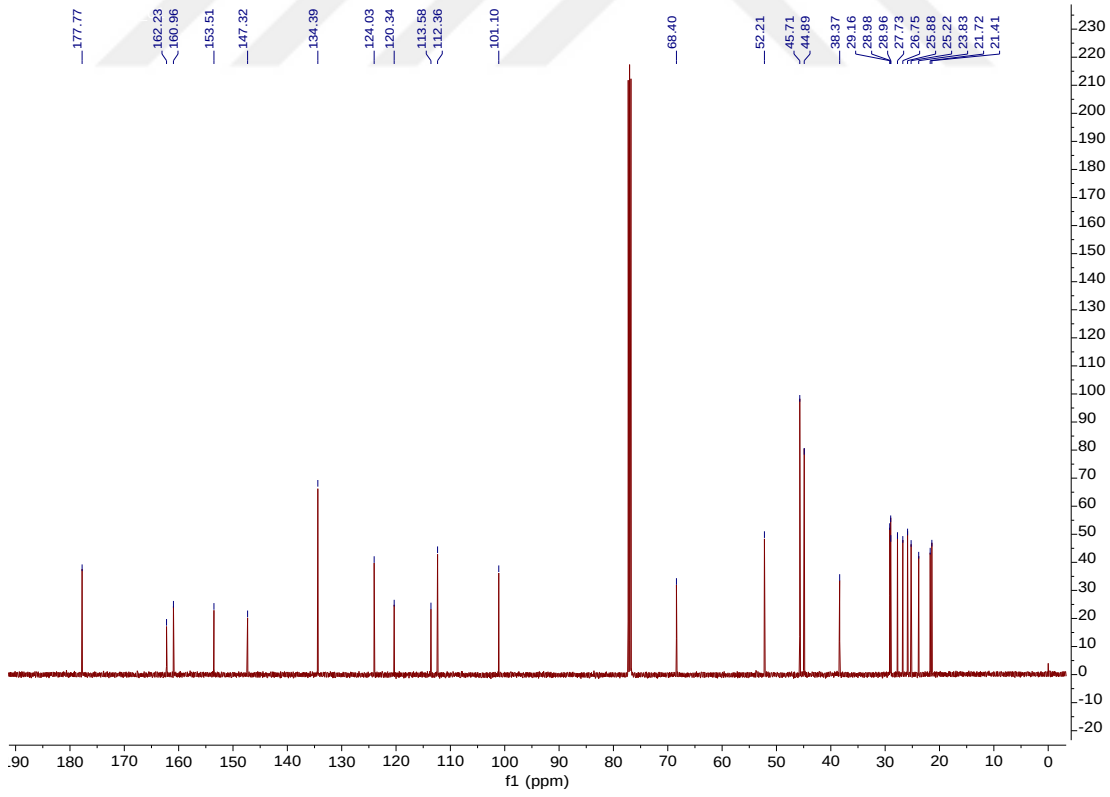
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ= 21.41 (CH₂), 21.71 (CH₂), 23.83 (CH₂), 25.22 (CH₂), 25.88 (CH₂), 26.75 (CH₂), 27.73 (CH₂), 28.96 (CH₂), 28.98 (CH₂), 29.16 (CH₂), 38.37 (CH₂), 44.89 (2xCH), 45.71 (2xCH), 52.21 (N-CH₂), 68.40 (O-CH₂), 101.10 (C_{aro}H), 112.36 (C_{aro}), 113.58 (C_{aro}H), 120.34 (C_{aro}), 124.03 (C_{aro}H), 134.39 (2x=CH), 147.32 (C_{aro}), 153.51 (C_{aro}), 160.96 (C_{aro}, C-O), 162.93 (C=O), 177.72 (C=O) ppm.



Şekil 3. 41 Bileşik 15' in FTIR spektrumu

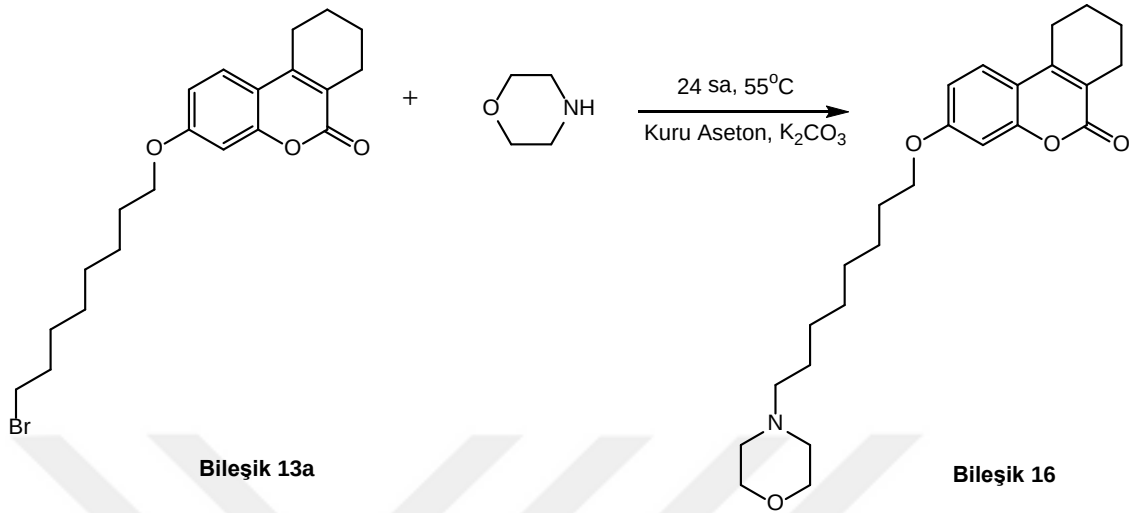


Şekil 3. 42 Bileşik 15' in ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu



Şekil 3. 43 Bileşik 15' in ¹³C-NMR (CDCl₃) spektrumu

3.17 3-((8-Morfolinoktil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-benzo [c]kromen-6-on Bileşığının Sentezi (Bileşik 16, C₂₅H₃₅NO₄)



Bileşik 13a (1.0 mmol) ve morfolin (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonunda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (5:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (5:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 16** elde edildi.

Açık sarı katı, %32, e.n. 65-70°C

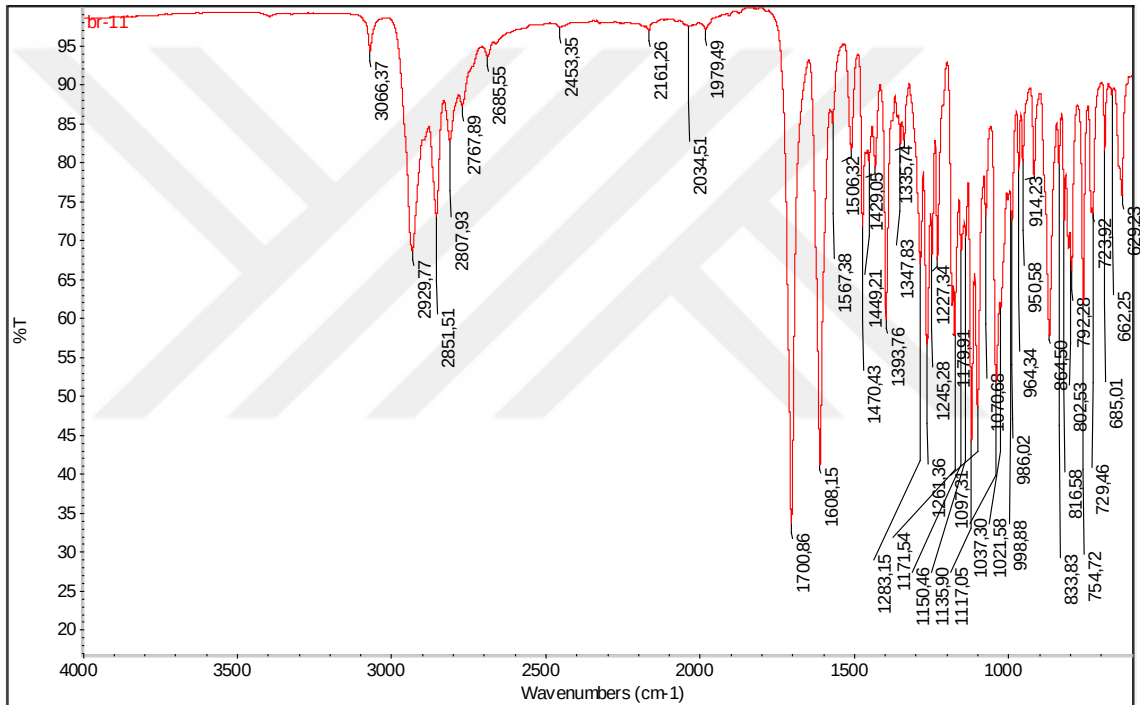
3.17.1 Bileşik 16' nın Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3066 (aromatik C-H gerilimi), 2929, 2851, 2807 (alifatik C-H gerilimleri), 1700 (C=O gerilimi), 1608 (C=C gerilimi), 1506, 1470 ve 1393 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1261 (C-N salınımı), 1097, 1070 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

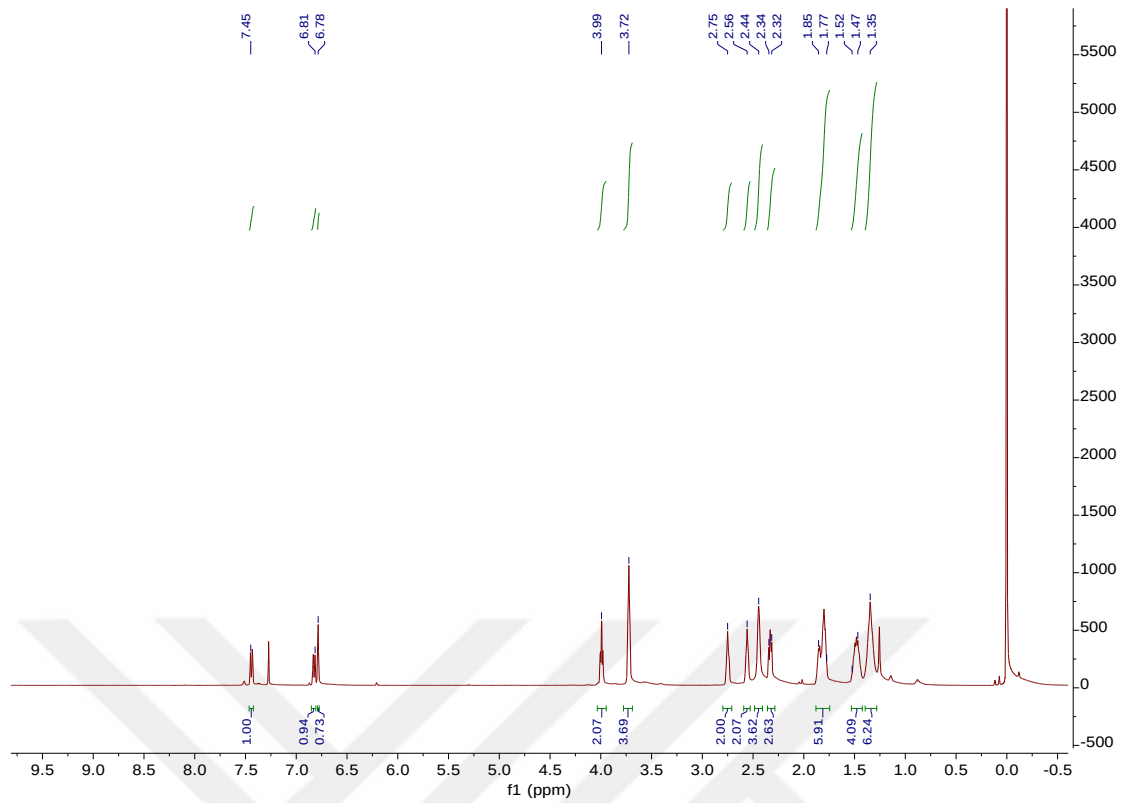
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.34-1.42 (m, 6H, CH₂), 1.46-1.52 (m, 4H, CH₂), 1.78-1.85 (m, 6H, CH₂), 2.30-2.33 (m, 2H, CH₂), 2.42-2.44 (m, 4H, CH₂, NCH₂), 2.54-2.57 (m, 2H, N-CH₂), 2.73-2.76 (m, 2H, N-CH₂), 3.72 (bs, 4H, O-CH₂, morfolin), 3.99 (t, 2H,

$J = 6.5$ Hz, O-CH₂), 6.78 (bs, 1H, aromatik), 6.82 (bd, 1H, $J = 8.5$ HZ, aromatik), 7.44 (bd, 1H, $J = 9.0$ Hz, aromatik) ppm.

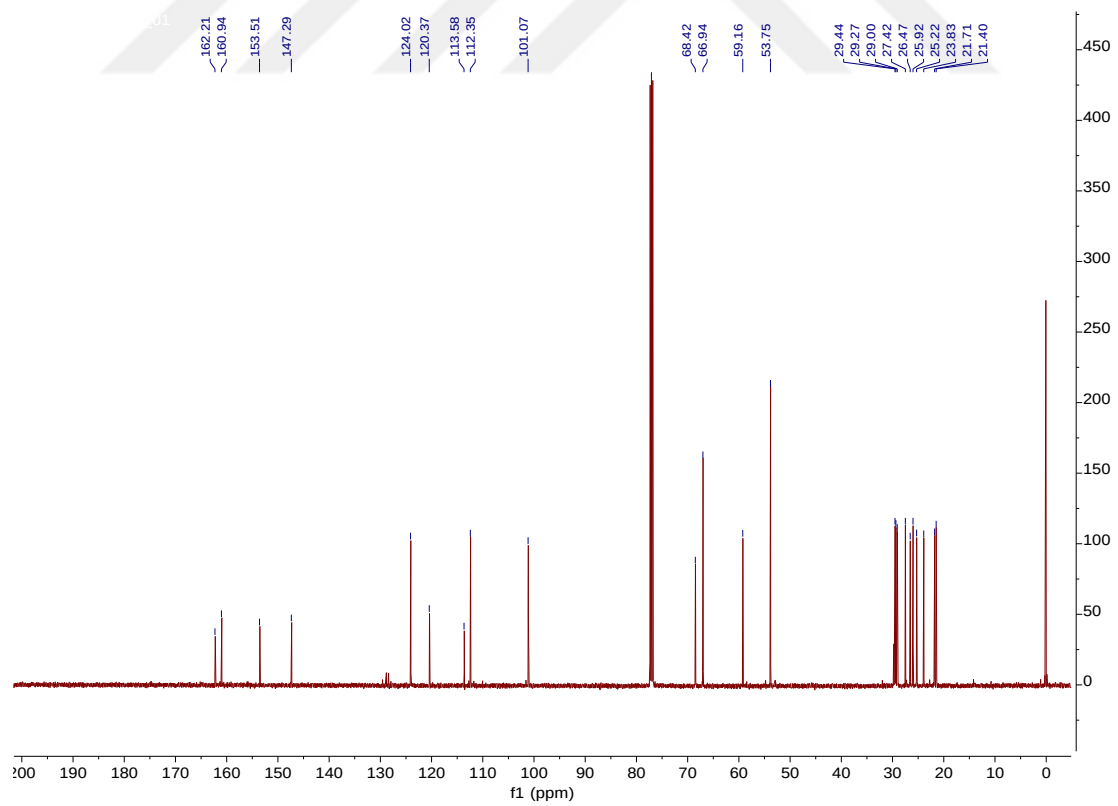
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta =$ 21.40 (CH₂), 21.70 (CH₂), 23.82 (CH₂), 25.22 (CH₂), 25.92 (CH₂), 26.47 (CH₂), 27.41 (CH₂), 28.99 (CH₂), 29.26 (CH₂), 29.43 (CH₂), 53.75 (2 N-CH₂) 59.16 (N-CH₂), 66.93 (2xO-CH₂), 68.42 (O-CH₂), 101.07 (C_{aro}H), 112.34 (C_{aro}H), 113.57 (C_{aro}), 120.36 (C_{aro}), 124.02 (C_{aro}H), 147.29 (C_{aro}), 153.50 (C_{aro}), 160.94 (C_{aro}), 162.20 (C=O) ppm.



Şekil 3. 44 Bileşik 16' nın FTIR spektrumu

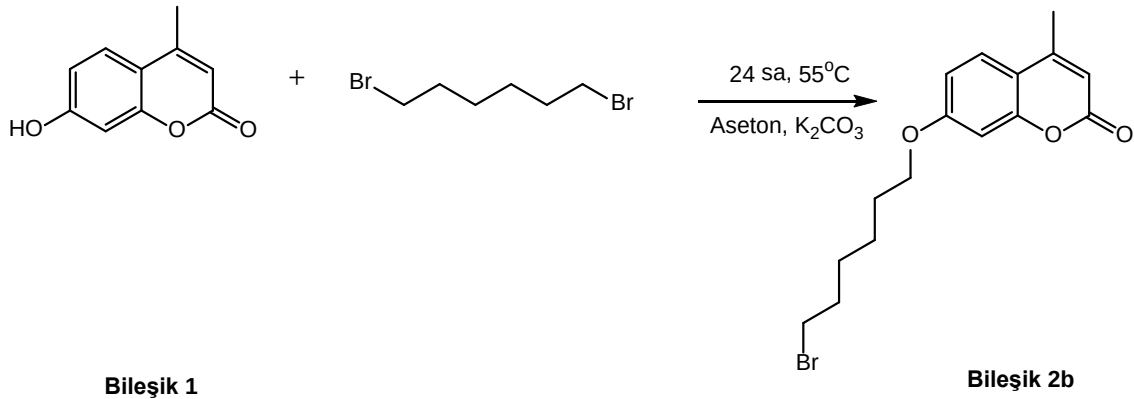


Şekil 3. 45 Bileşik 16' nın ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu



Şekil 3. 46 Bileşik 16' nın ¹³C-NMR (CDCl₃) spektrumu

3.18 7-((6-Bromoheksil)oksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2b, C₁₆H₁₉BrO₃)



Bileşik 1 (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında, yarım saat refluks edildi. İlk 30 dakika sonunda reaksiyon balonuna 1,6-dibromoheksan (2.0 mmol) enjekte edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (1:4) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (1:4) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 2b** elde edildi.

Beyaz katı, %91.9, e.n. 63-65 °C (e.n. 58-60°C [91])

3.18.1 Bileşik 2b' nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3084 ve 3064 (aromatik, CH gerilimleri), 2912, 2891, 2850 (alifatik, CH gerilimleri), 1717 (C=O gerilimi), 1611 ve 1574 (aromatik C=C gerilimleri), 1473 ve 1386 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1292 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

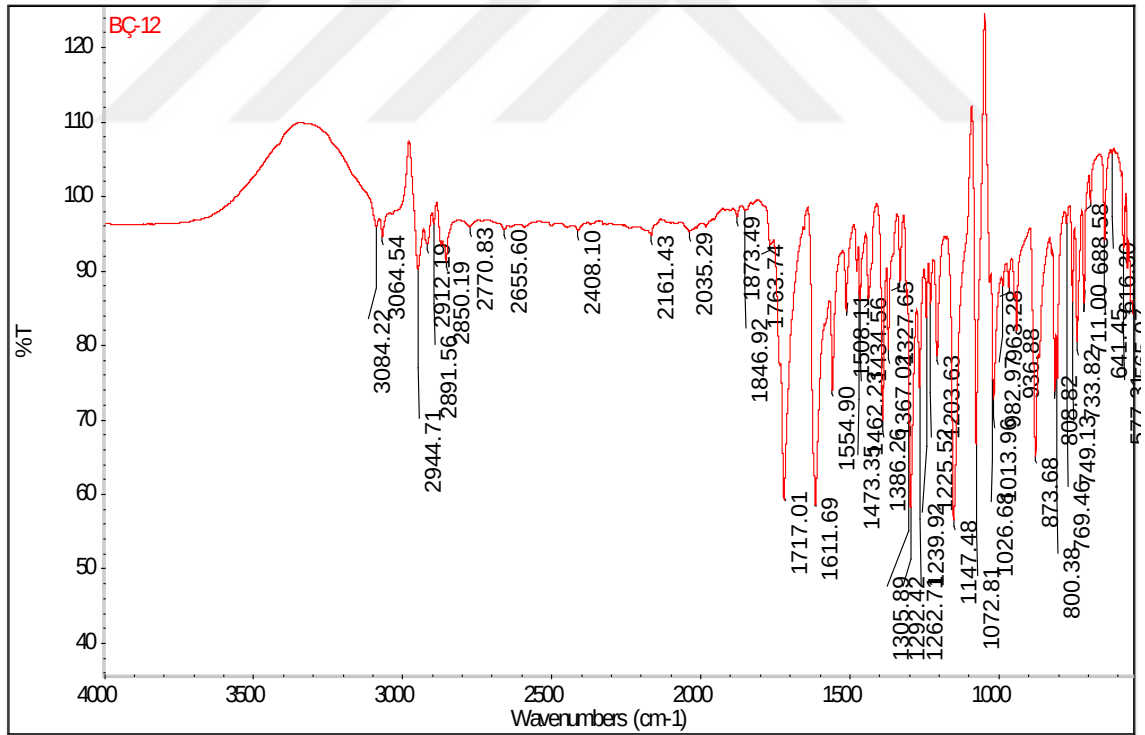
LC-MS (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺, Hesaplanan=339.0590 C₁₆H₁₉BrO₃,

Bulunan= 339.0580.

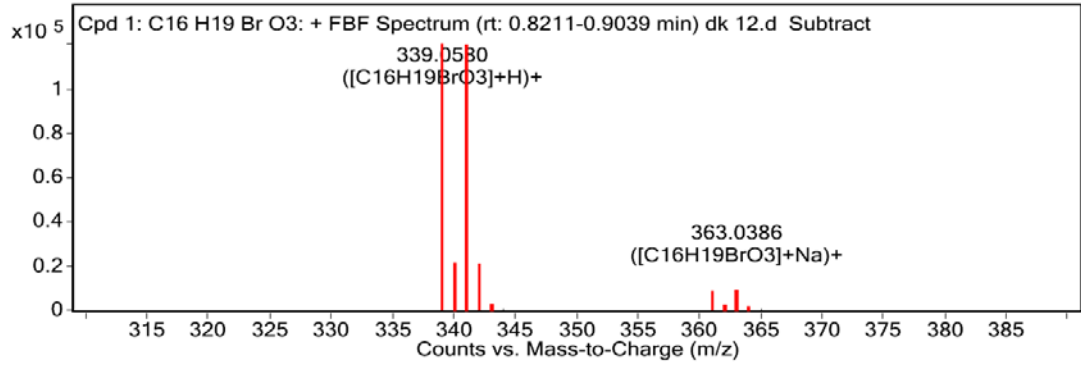
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.52-1.54 (m, 4H, CH₂), 1.81-1.87 (m, 2H, CH₂), 1.88-1.94 (m, 2H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.43 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂Br), 4.02 (t, 2H, *J* = 6.5

Hz, O-CH₂), 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.

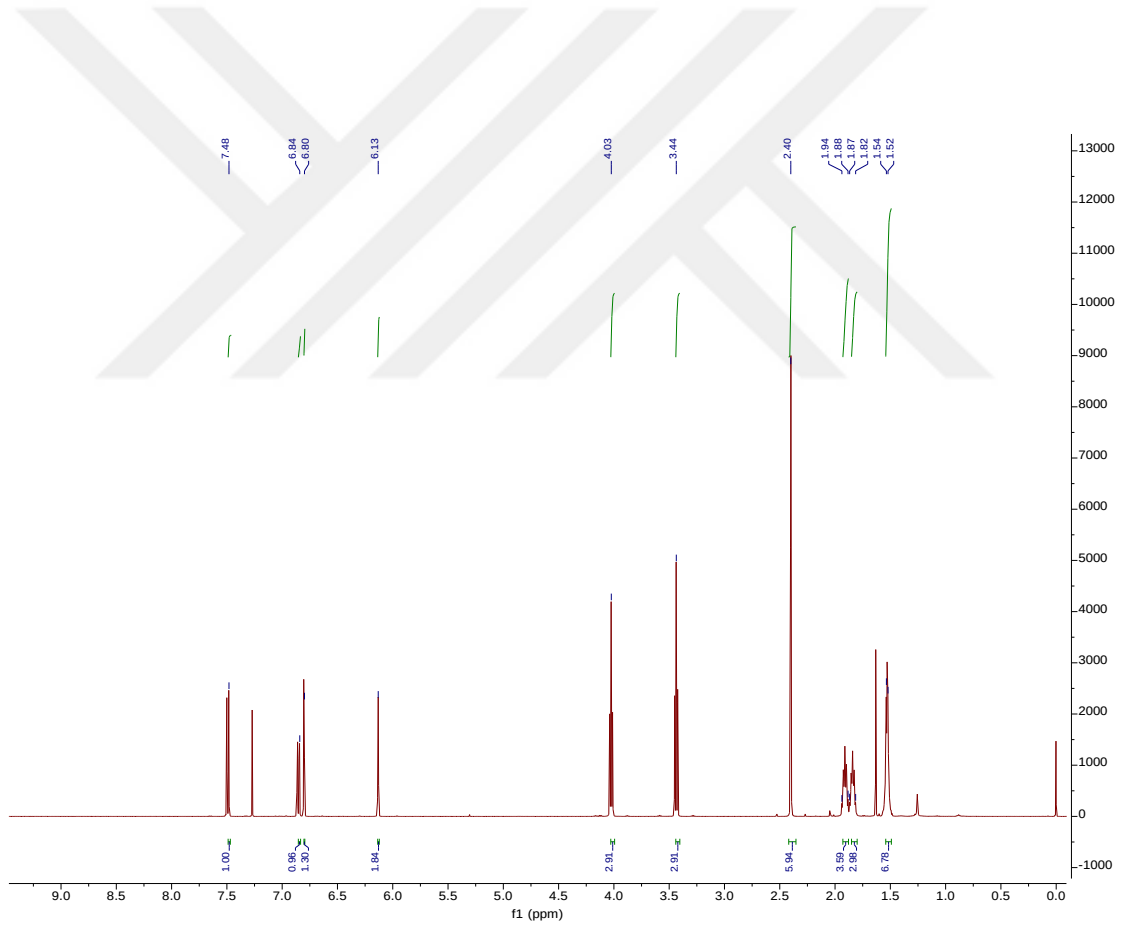
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.67 (CH₃), 25.22 (CH₂), 27.86 (CH₂), 28.81 (CH₂), 32.60 (CH₂), 33.72 (CH₂Br), 68.31 (O-CH₂), 101.31 (C_{aro}H), 111.85 (C_{aro}), 112.62 (=CH), 113.46 (C_{aro}H), 125.48 (C_{aro}H), 152.55 (C_{aro}H), 155.27 (C_{aro}), 161.33 (C_{aro}), 162.10 (C=O) ppm.



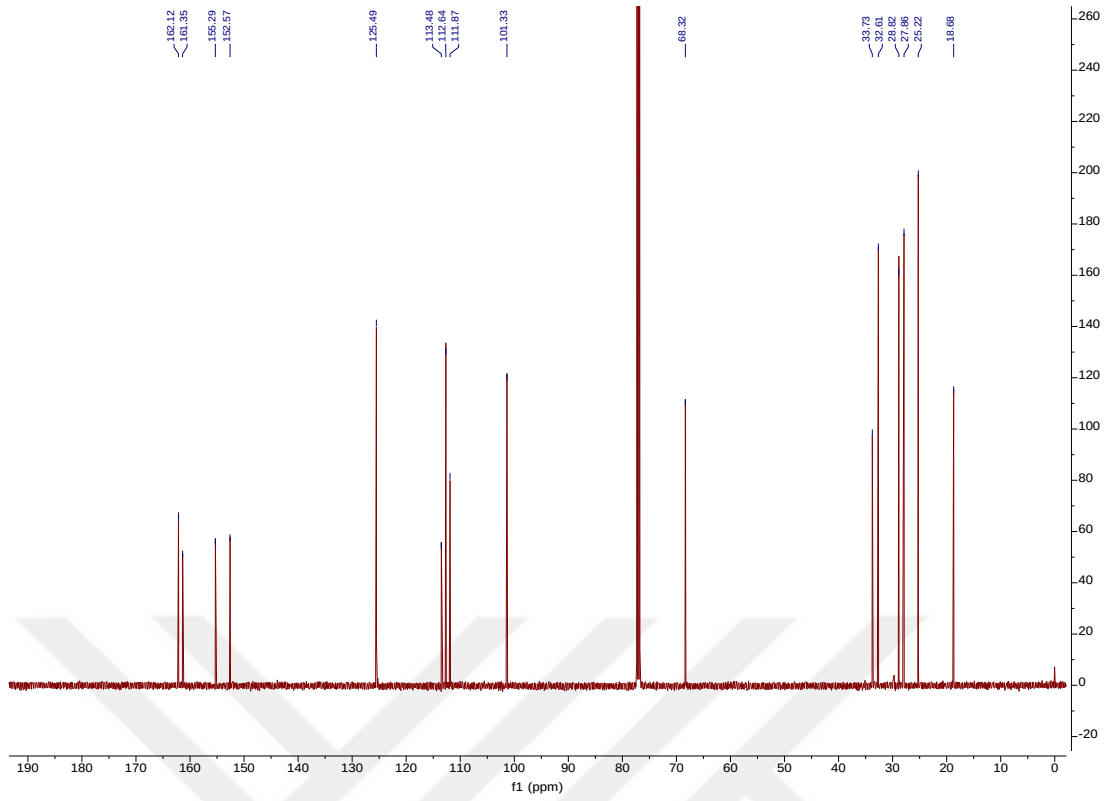
Şekil 3. 47 Bileşik 2b' nin FTIR spektrumu



Şekil 3. 48 Bileşik 2b' nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu

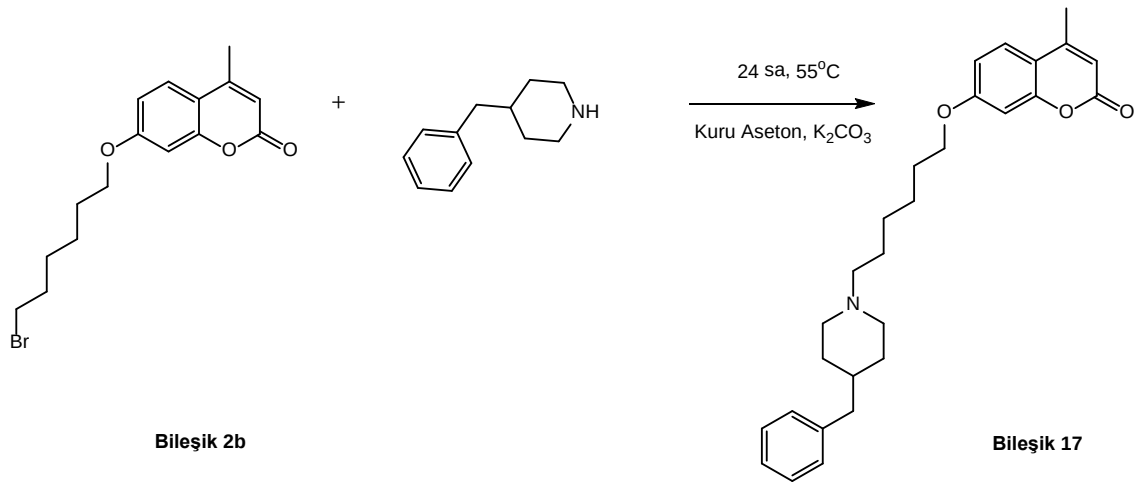


Şekil 3. 49 Bileşik 2b' nin ^1H -NMR ($CDCl_3$) spektrumu



Şekil 3. 50 Bileşik 2b' nin ^{13}C -NMR (CDCl_3) spektrumu

3.19 7-((6-(4-Benzilpiperidin-1-il)heksil)oksi)-4-metil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 17, $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_3$)



Bileşik 2b (1.0 mmol) ve *N*-benzilpiperidin (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonunda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K_2CO_3 (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot

atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan:metanol (8:1:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan:metanol (8:1:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 17** elde edildi.

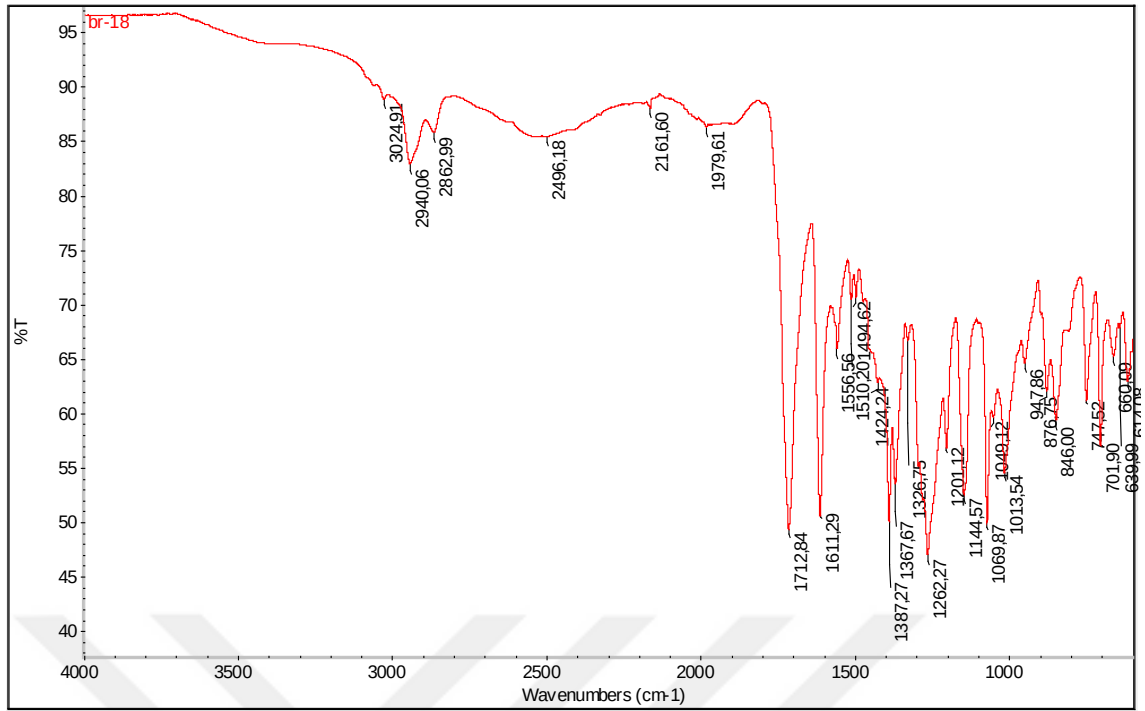
Sarı yağimsı, %90

3.19.1 Bileşik 17' nin Spektral Verileri

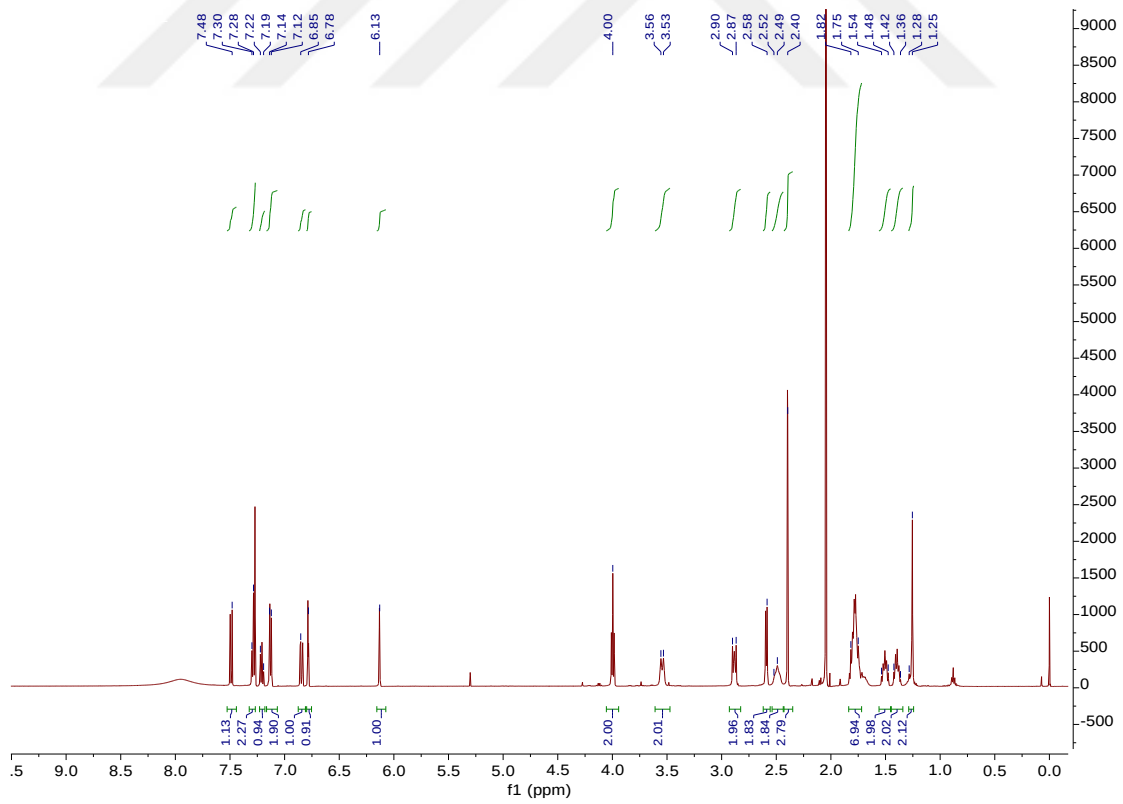
FTIR (ATR): ν = 3024 (aromatik C-H gerilimi), 2940, 2862 (alifatik C-H gerilimleri), 1712 (C=O gerilimi), 1611 (C=C gerilimi), 1494 ve 1387 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1262 (C-N salınımı), 1387, 1367 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1069 (C-O gerilimi) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.25-1.28 (m, 2H, CH_2), 1.36-1.42 (m, 2H, CH_2), 1.48-1.53 (m, 2H, CH_2), 1.75-1.82 (m, 7H, CH_2 ve CH), 2.39 (s, 3H, CH_3), 2.49-2.52 (m, 2H, N- CH_2), 2.59 (d, 2H, J = 6.5 Hz, CH_2Ph), 2.88-2.90 (m, 2H, N- CH_2), 3.53-3.55 (m, 2H, N- CH_2), 3.99 (t, 2H, J = 6.5 Hz, O- CH_2), 6.13 (bs, 1H, =CH), 6.77 (bd, 1H, J = 2.5 Hz, aromatik), 6.85 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz aromatik), 7.12-7.14 (m, 2H, aromatik), 7.19-7.22 (m, 1H, aromatik), 7.28-7.30 (m, 2H, aromatik), 7.49 (d, 1H, J = 9.0 Hz, aromatik) ppm.

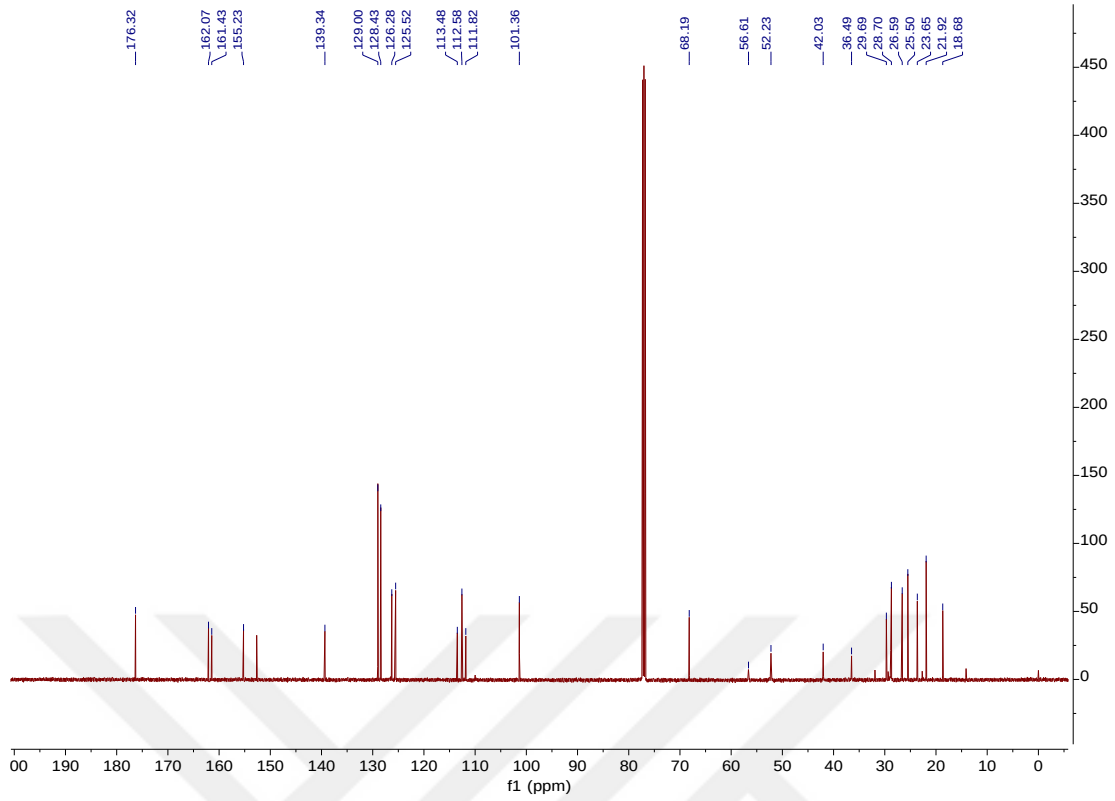
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 18.68 (CH_3), 21.92 (CH_2), 23.65 (CH_2), 25.50 (CH_2), 26.59 (CH_2), 28.70 (CH_2), 29.68 (CH_2), 36.49 (CH), 42.03 (CH_2Ph), 52.23 (2xN- CH_2), 56.62 (N- CH_2), 68.19 (O- CH_2), 101.36 (C_{aroH}), 111.82 (C_{aroH}), 112.58 (=CH), 113.47 (C_{aro}), 125.52 (C_{aro}), 126.28 (C_{aroH}), 128.43 (C_{aroH}), 129.00 (C_{aroH}), 139.34 (C_{aro}), 155.23 (C_{aro}), 161.44 (C_{aro}), 162.07 (C_{aro}), 176.32 (C=O) ppm.



Şekil 3. 51 Bileşik 17' nin FTIR spektrumu

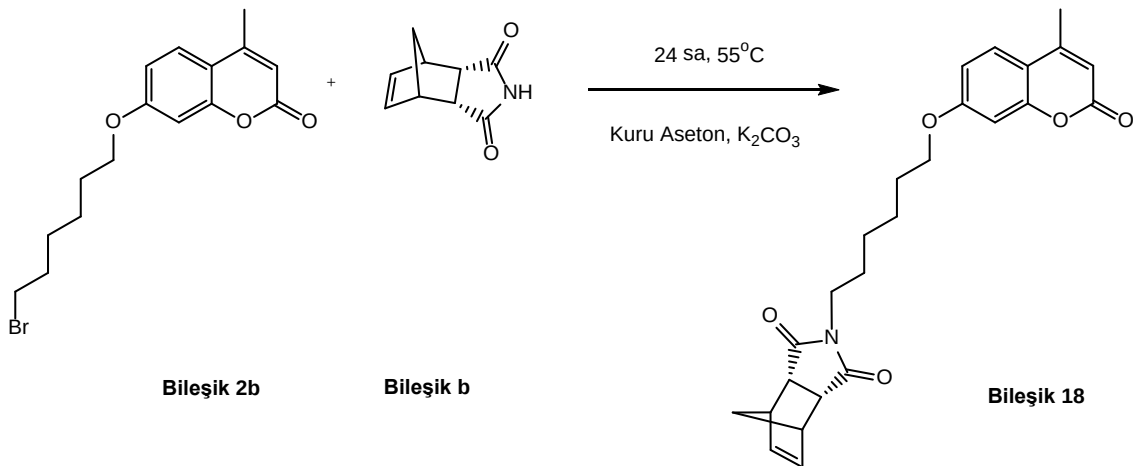


Şekil 3. 52 Bileşik 17' nin ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu



Şekil 3. 53 Bileşik 17' nin ^{13}C -NMR (CDCl_3) spektrumu

3.20 2-((4-Metil-2-okso-2*H*-kromen-7-il)oksi)heksil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-4,7-metanoizindol-1,3 (2*H*)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 18, $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_5$)



Bileşik 2b (1.0 mmol) **Bileşik b** (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K_2CO_3 (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi

altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan:metanol (8:1:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan:metanol (8:1:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 18** elde edildi.

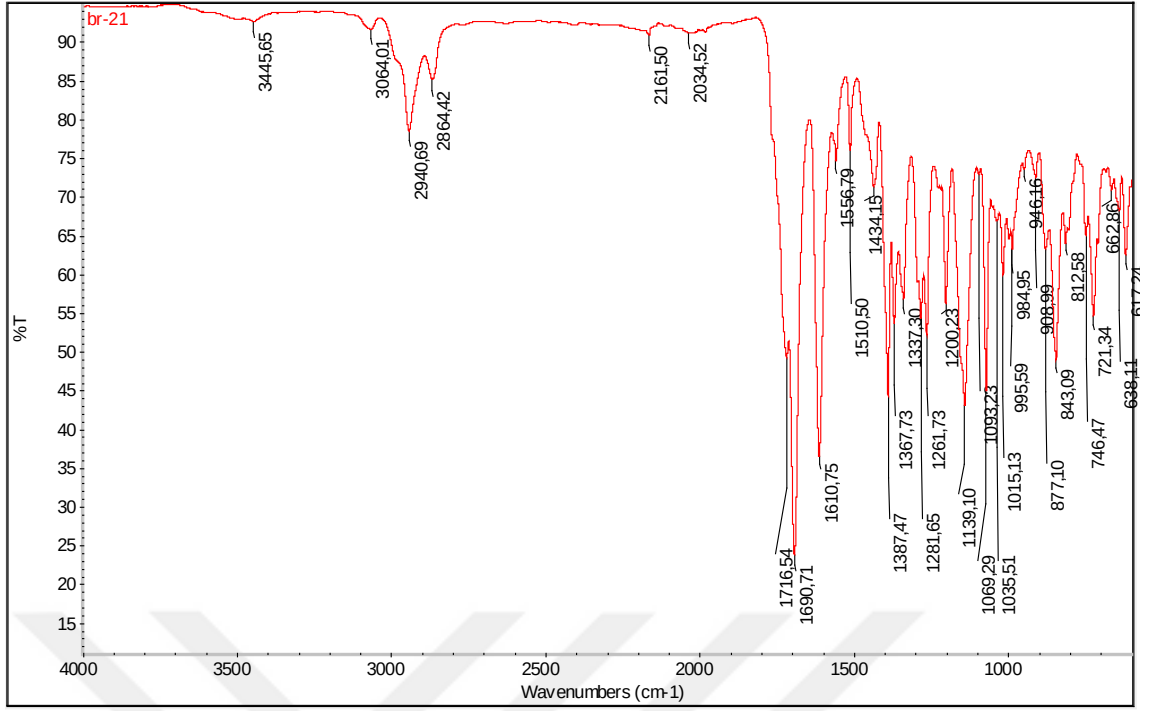
Sarı Yağimsı, %35

3.20.1 Bileşik 18' in Spektral Verileri

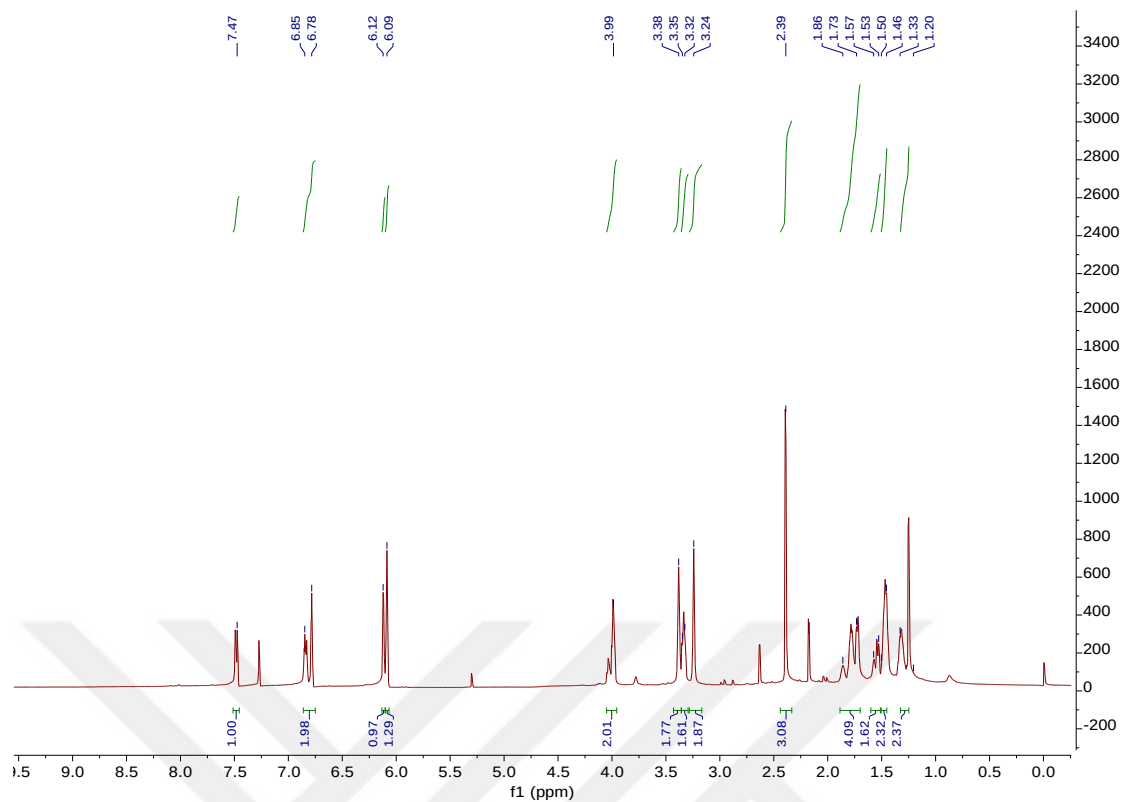
FTIR (ATR): ν = 3064 (aromatik C-H gerilimi), 2940, 2864 (alifatik C-H gerilimleri), 1716, 1690 (C=O gerilimi), 1610 (C=C gerilimi), 1494 ve 1387 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1261 (C-N salınımı), 1387, 1367 (CH₃ bandı), 1093 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.21-1.32 (m, 2H, CH₂), 1.45-1.50 (m, 2H, CH₂), 1.52-1.57 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.86 (m, 4H, CH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.24 (bs, 2H, 2xCH), 3.33-3.35 (m, 2H, N-CH₂), 3.38 (bs, 2H, 2xCH), 3.98 (bs, 2H, O-CH₂), 6.08 (bs, 2H, 2x=CH), 6.12 (bs, 1H, =CH), 6.78-6.84 (m, 2H, aromatik), 7.48 (bd, 1H, J = 8.5 Hz, aromatik) ppm.

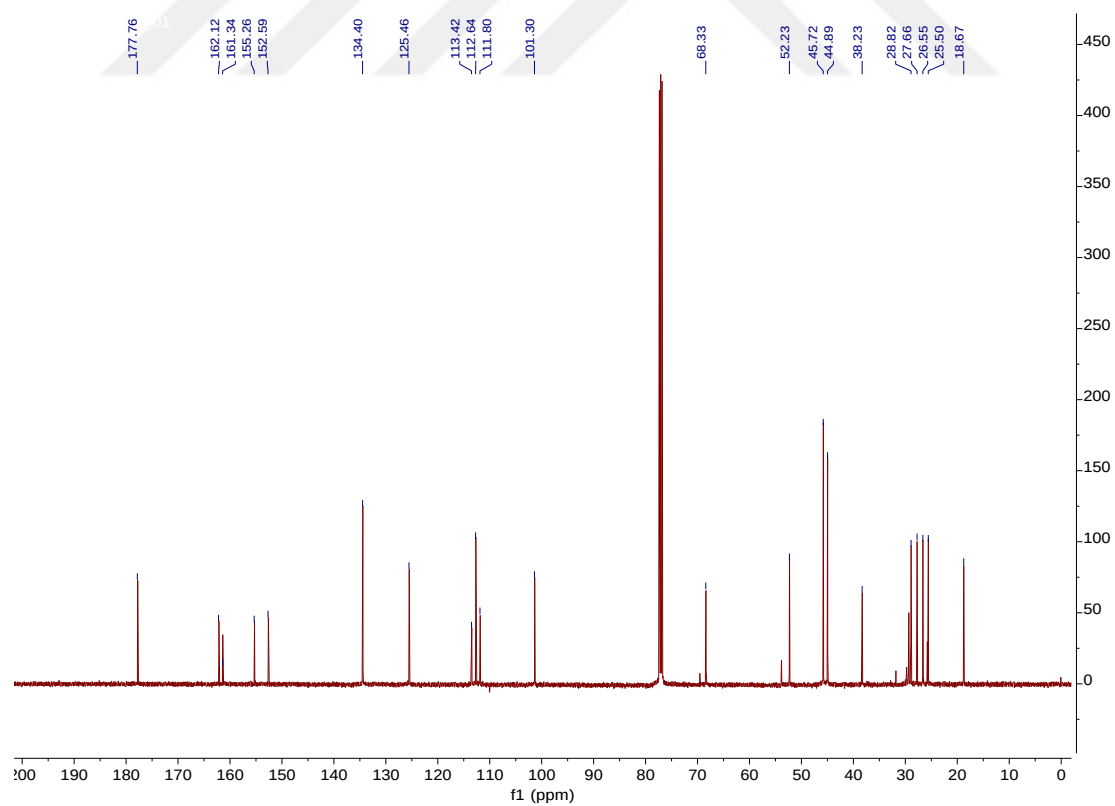
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.67 (CH₃), 25.49 (CH₂), 26.54 (CH₂), 27.65 (CH₂), 28.81 (CH₂), 38.23 (CH₃), 44.89 (2xCH), 45.71 (2xCH), 52.23 (N-CH₂), 68.32 (O-CH₂), 101.30 (C_{aro}H), 111.79 (C_{aro}H), 112.63 (=CH), 113.42 (C_{aro}H), 125.46 (C_{aro}H), 134.39 (2x=CH), 152.58 (C_{aro}), 155.25 (C_{aro}), 161.34 (C_{aro}), 162.11 (C=O), 177.75 (C=O) ppm.



Şekil 3. 54 Bileşik 18' in FTIR spektrumu

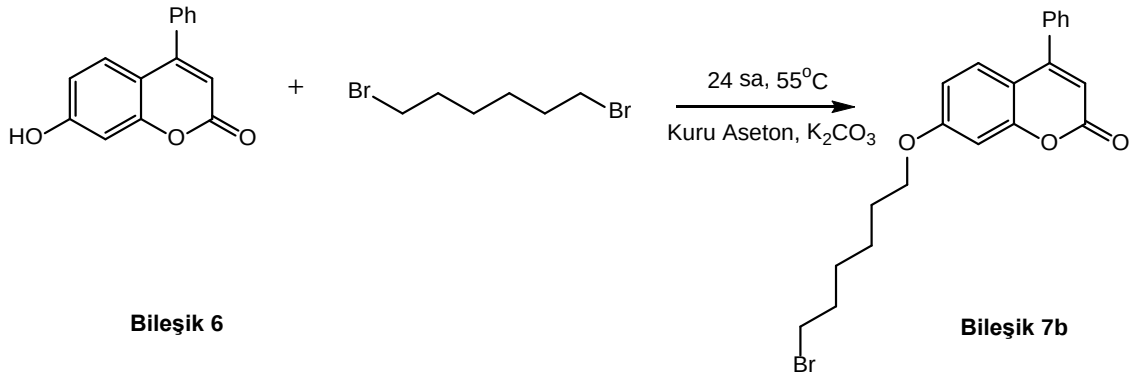


Şekil 3. 55 Bileşik 18' in ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu



Şekil 3. 56 Bileşik 18' in ¹³C-NMR (CDCl₃) spektrumu

3.21 7-(6-Bromoheksiloksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7b, C₂₁H₂₁BrO₃)



Bileşik 6 (1.0 mmol) 20 mL dry asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi ve geri soğutucu altında kaynatıldı. İlk 30 dakika sonunda reaksiyon balonuna 1,6-dibromoheksan asetonda çözülerek (3.0 mmol) ilave edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (1:4) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra rotary evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etil asetat:hekzan 1:4). **Bileşik 7b** elde edildi.

Beyaz katı, %71.3, 65-70 °C (70-72 °C [95])

3.21.1 Bileşik 7b' nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3060 (aromatik, CH gerilimi), 2944, 2867 (alifatik, CH gerilimleri), 1711 (C=O gerilimi), 1600, 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]⁺, Hesaplanan=403.0726. C₂₁H₂₁BrO₃,

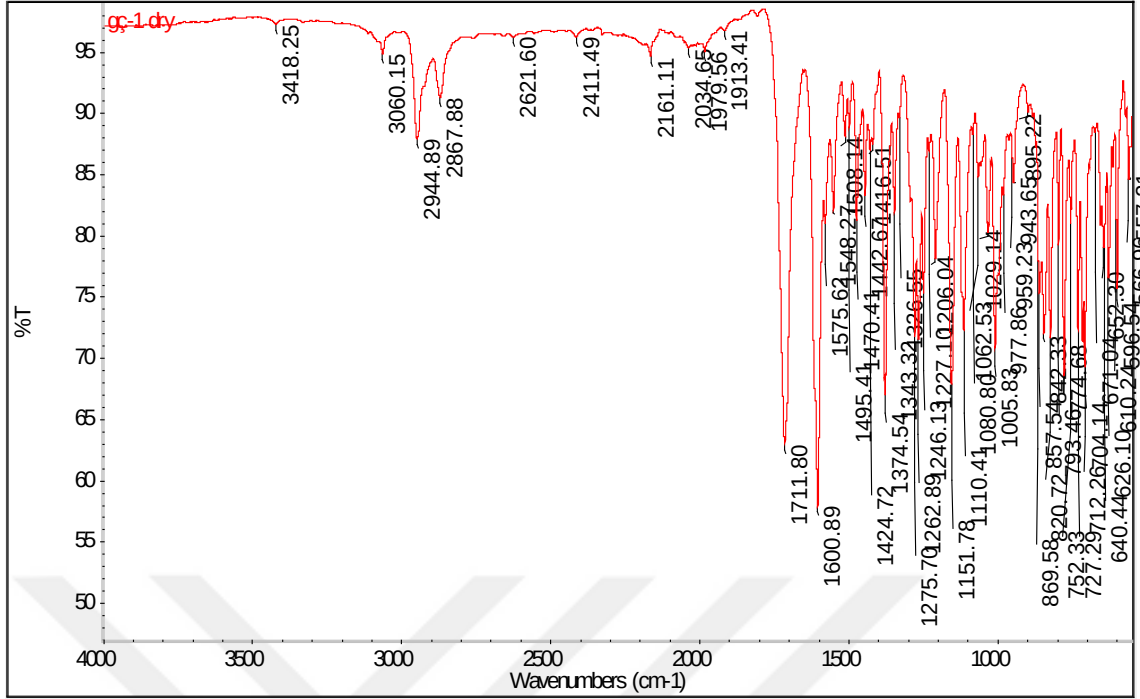
Bulunan=403.0723.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.54-1.56 (m, 4H, CH₂), 1.83-1.89 (m, 2H, CH₂), 1.90-1.96 (m, 2H, CH₂), 3.45 (t, 2H, J = 6.5 Hz, CH₂Br), 4.05 (t, 2H, J = 6.5 Hz, O-CH₂), 6.23

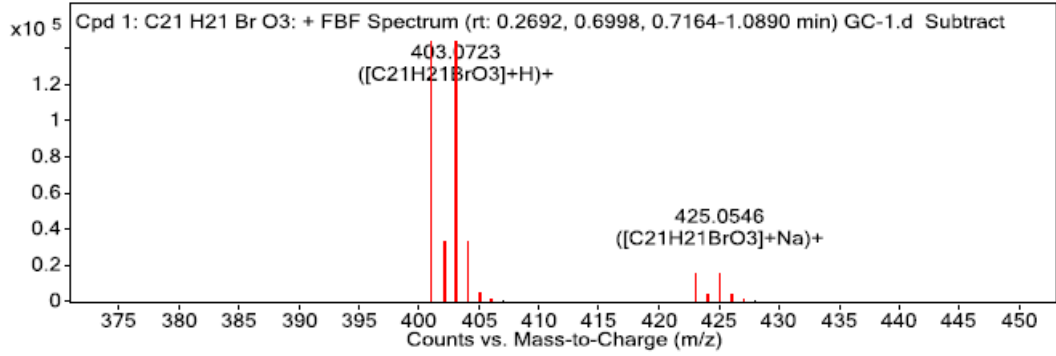
(s, 1H, =CH), 6.80 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.89 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, aromatik), 7.40 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatik), 7.44-7.45 (m, 2H, aromatik), 7.52-7.54 (m, 3H, aromatik) ppm.

APT (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.23$, (CH₂), 27.87 (CH₂), 28.82 (CH₂), 32.61 (CH₂), 33.72 (CH₂Br), 68.40 (O-CH₂), 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_{aro}), 156.03 (C_{aro}), 161.30 (C_{aro}), 162.28 (C=O) ppm.

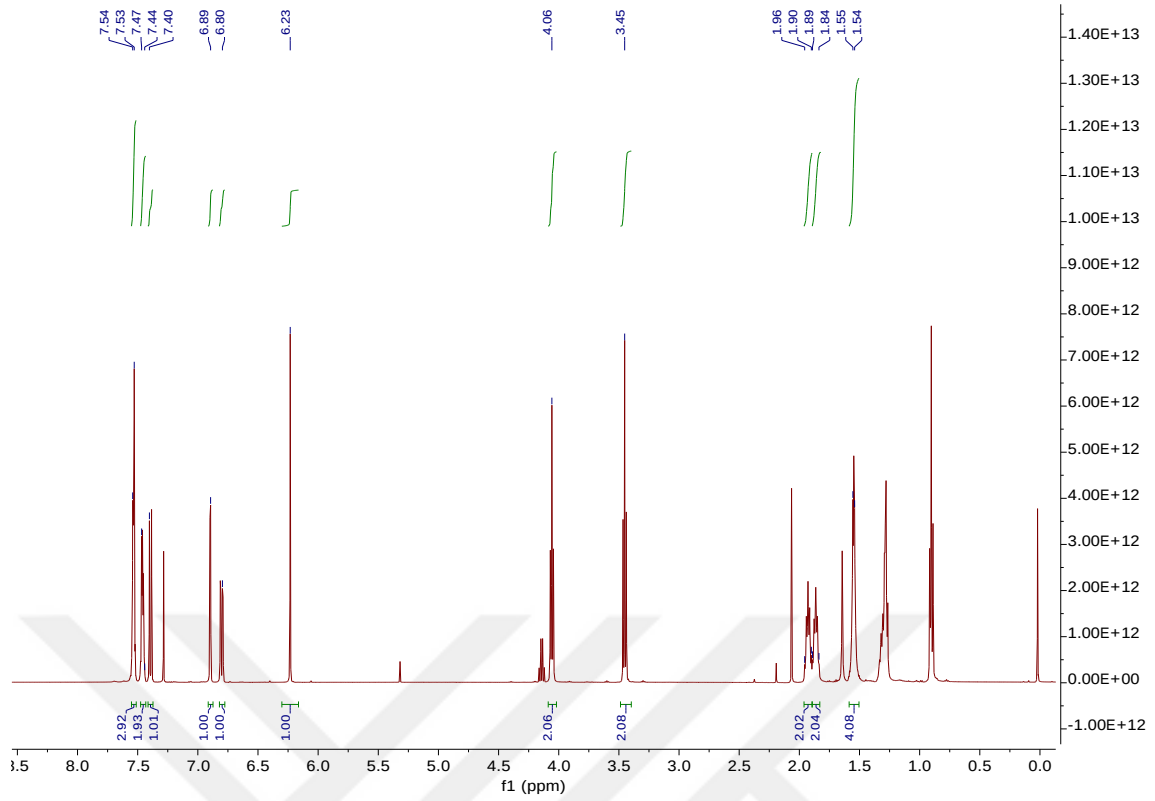




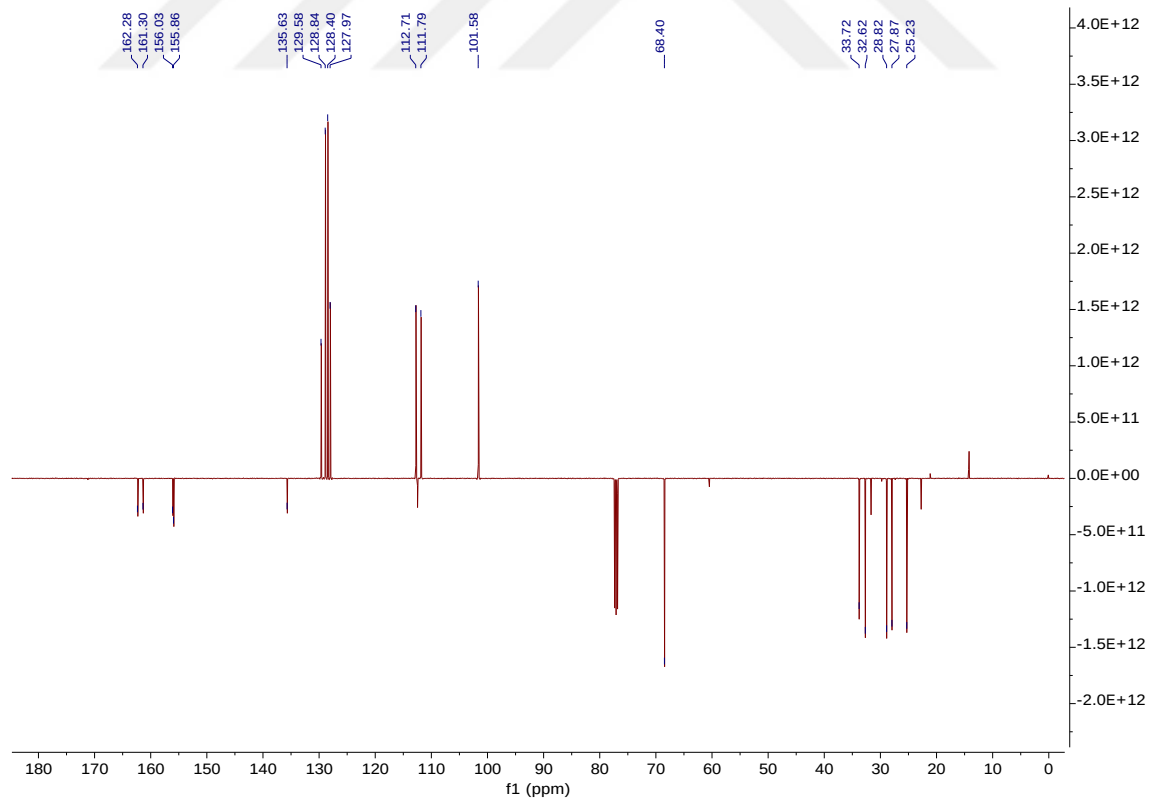
Şekil 3. 57 Bileşik 7b' nin FTIR spektrumu



Şekil 3. 58 Bileşik 7b' nin LC-MS (Q-TOF) spektrumu

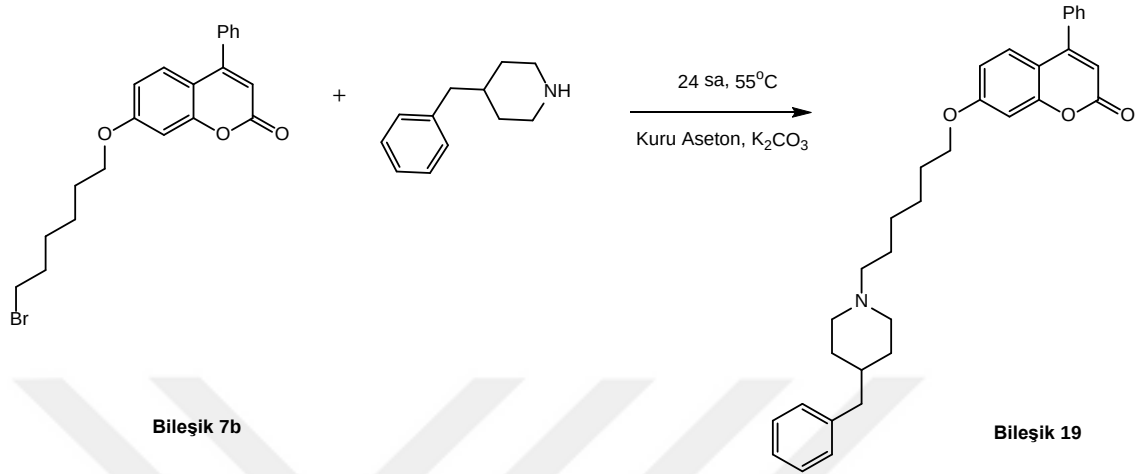


Şekil 3. 59 Bileşik 7b' nin ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu



Şekil 3. 60 Bileşik 7b' nin APT (CDCl₃) spektrumu

3.22 7-((6-(4-Benzilpiperidin-1-il)heksil)oksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 19, C₃₃H₃₇NO₃)



Bileşik 7b (1.0 mmol) ve *N*-benzilpiperidin (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonunda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan:metanol (8:1:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan:metanol (8:1:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 19** elde edildi.

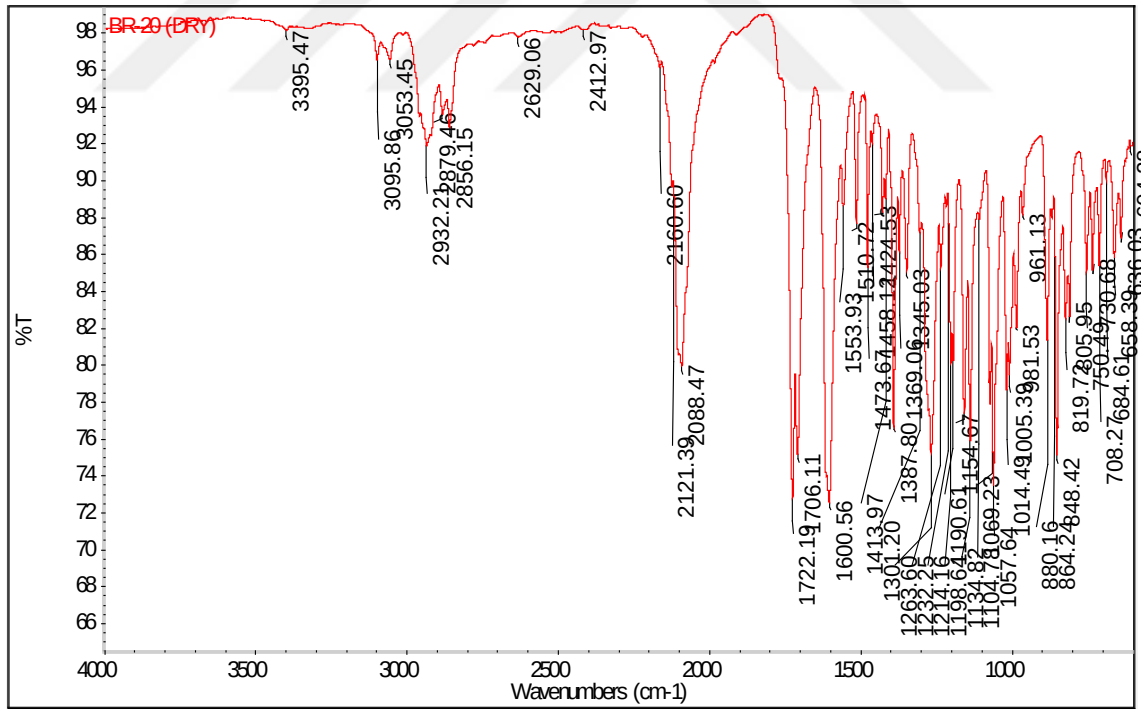
Yağımsı, %89

3.22.1 Bileşik 19' un Spektral Verileri

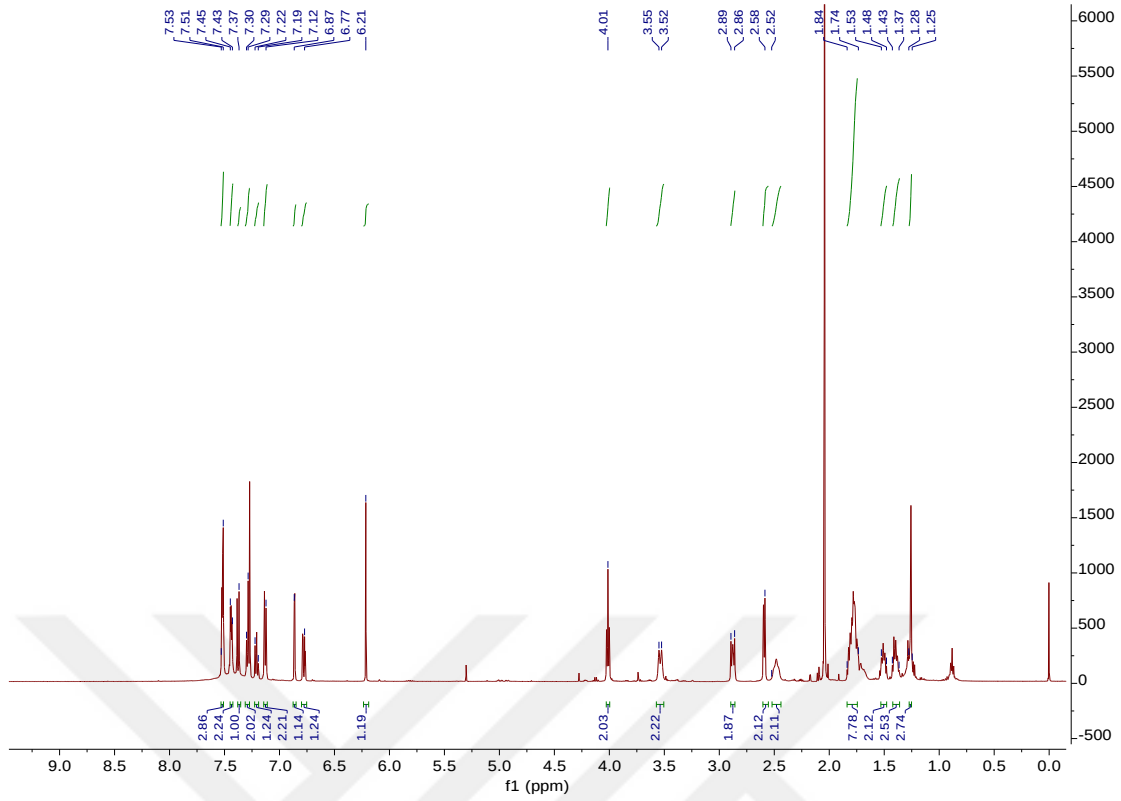
FTIR (ATR): ν = 3095 (aromatik C-H gerilimi), 2932, 2879 (alifatik C-H gerilimleri), 1722 (C=O gerilimi), 1600 (C=C gerilimi), 1473 ve 1387 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1263 (C-N salınımı), 1104 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-1.28 (m, 2H, CH₂), 1.37-1.42 (m, 2H, CH₂), 1.48-1.53 (m, 2H, CH₂), 1.71-1.84 (m, 7H, CH₂ ve CH), 2.45-2.52 (m, 2H, CH₂Ph), 2.59 (d, 2H, J = 6.5 Hz, N-CH₂), 2.86-2.89 (m, 2H, N-CH₂), 3.52-3.54 (m, 2H, N-CH₂), 4.01 (t, 2H, J = 6.5 Hz, O-CH₂), 6.21 (s, 1H =CH), 6.77 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 6.86 (d, 1H, J = 2.5 Hz, aromatik), 7.12 (bd, 2H, J = 7.0 Hz, aromatik), 7.19-7.22 (m, 1H, aromatik), 7.28-7.30 (m, 2H, aromatik), 7.37 (d, 1H, J = 9.0 Hz, aromatik), 7.42-7.45 (m, 2H, aromatik), 7.50-7.53 (m, 3H, aromatik) ppm.

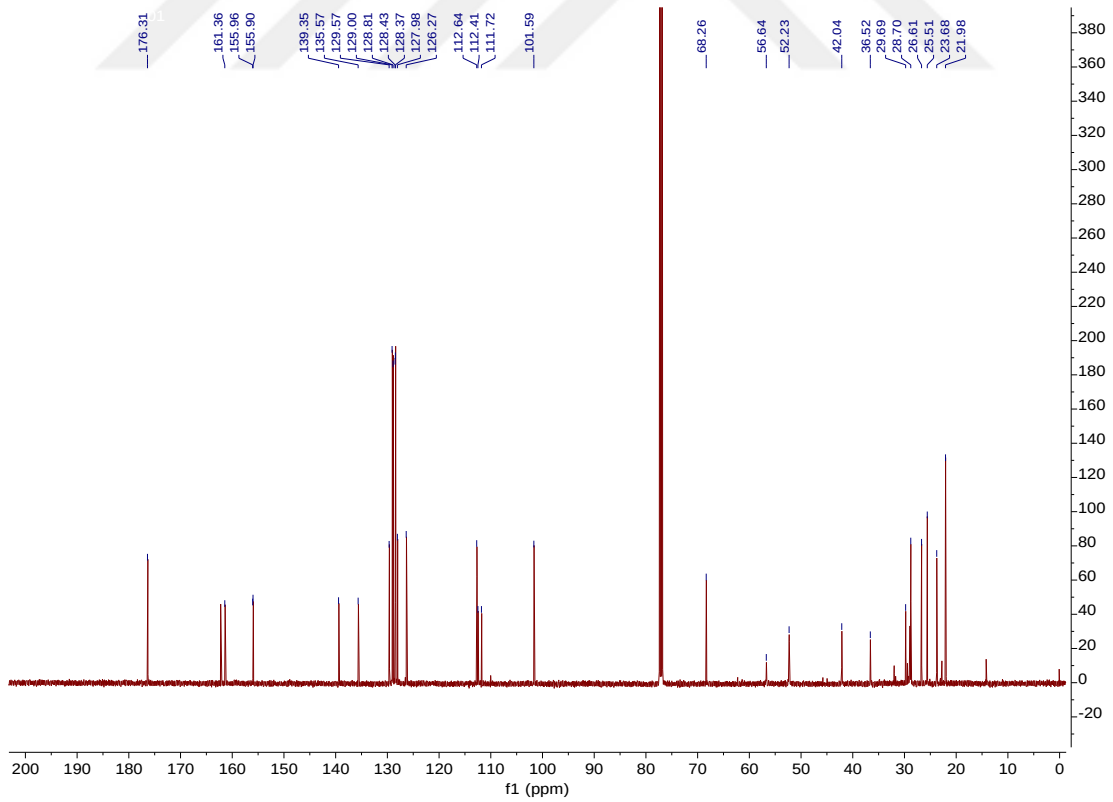
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.98 (CH₂), 23.68 (CH₂), 25.51 (CH₂), 26.61 (CH₂), 28.70 (CH₂), 29.69 (CH₂), 36.52 (CH), 42.05 (CH₂Ph), 52.23 (2xN-CH₂), 56.64 (N-CH₂), 68.26 (O-CH₂), 101.59 (C_{aro}H), 111.73 (C_{aro}), 112.40 (C_{aro}H), 112.64 (=CH), 126.27 (C_{aro}H), 127.98 (C_{aro}H), 128.37 (C_{aro}H), 128.43 (C_{aro}H), 128.81 (C_{aro}H), 129.0 (C_{aro}H), 129.57 (C_{aro}H), 135.57 (C_{aro}), 139.75 (C_{aro}), 155.90 (C_{aro}), 155.96 (C_{aro}), 161.36 (C_{aro}), 176.31 (C=O) ppm.



Şekil 3. 61 Bilrşik 19' un FTIR spektrumu

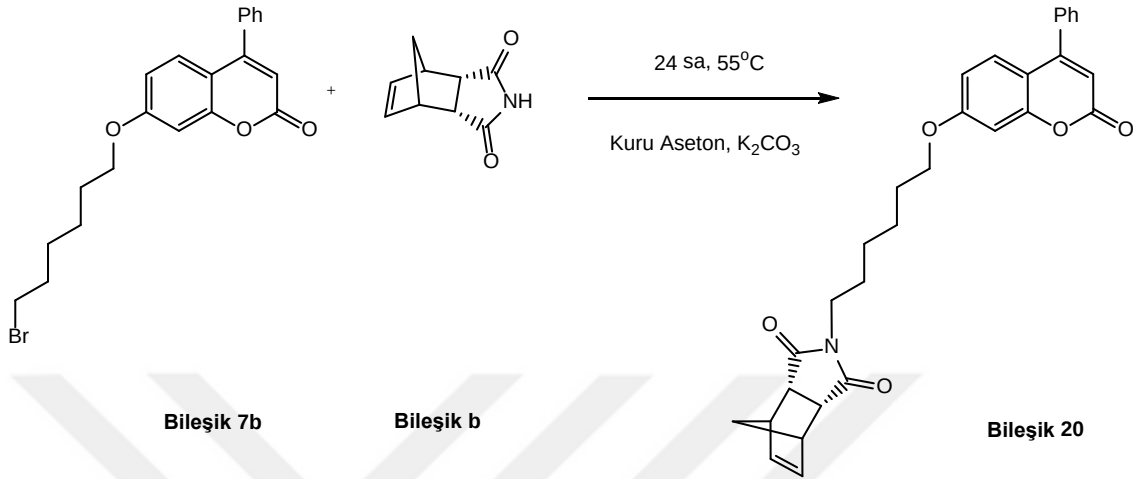


Şekil 3. 62 Bileşik 19' un ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu



Şekil 3. 63 Bileşik 19' un ¹³C-NMR (CDCl₃) spektrumu

3.23 2-(6-((2-Okso-4-fenil-2*H*-kromen-7-il)oksi)heksil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-4,7-metanoisoindol-1,3 (2*H*)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 20, C₃₀H₂₉NO₅)



Bileşik 7b (1.0 mmol) ve **Bileşik b** (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonunda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (1:2) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (1:2) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 20** elde edildi.

Beyaz katı, %40, 95-99 °C

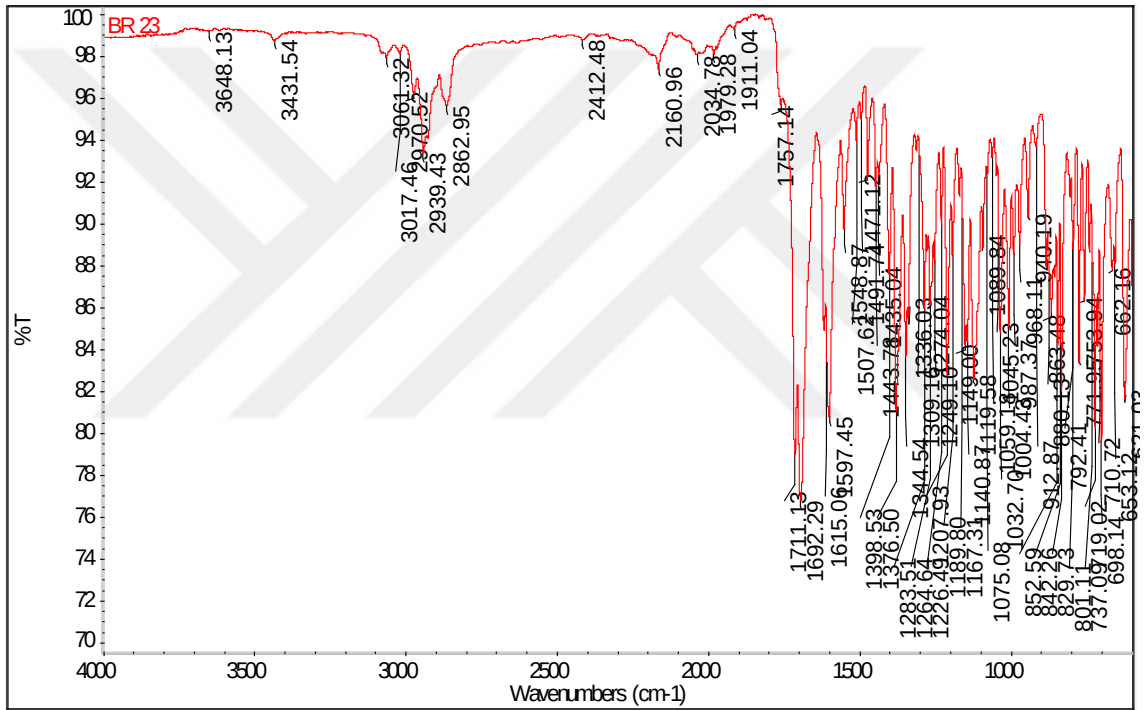
3.23.1 Bileşik 20' nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3061, 3017 (aromatik C-H gerilimleri), 2939, 2862 (alifatik C-H gerilimleri), 1711, 1692 (C=O gerilimleri), 1615 (C=C gerilimi), 1491 ve 1396 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1264 (C-N salınımı), 1075 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

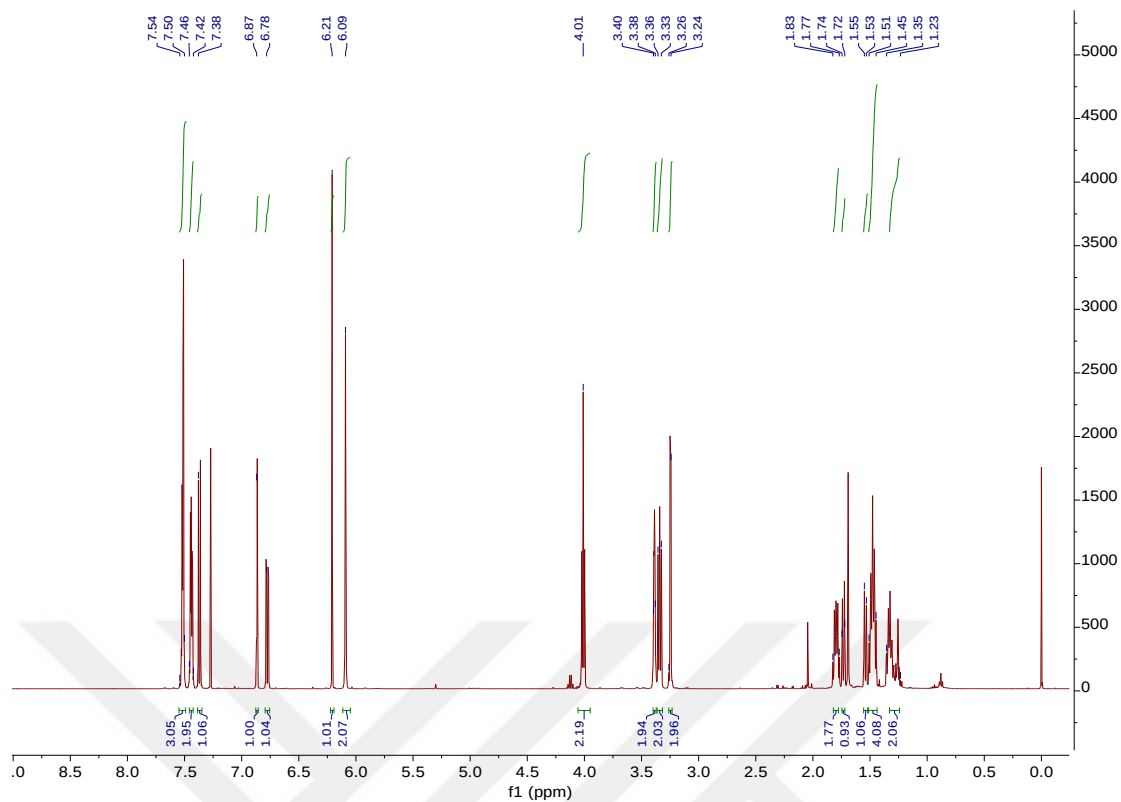
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.23-1.35 (m, 2H, CH₂), 1.44-1.50 (m, 4H, CH₂), 1.53-1.55 (m, 1H, CH₂), 1.72-1.74 (m, 1H, CH₂), 1.76-1.82 (m, 2H, CH₂), 3.24-3.26 (m, 2H, N-CH₂), 3.32-3.35 (m, 2H, 2xCH), 3.38-3.40 (m, 2H, 2xCH), 4.01 (t, 2H, *J*= 6.5 Hz, O-CH₂), 6.09 (t, 2H, *J*= 2.0 Hz, 2x=CH), 6.21 (s, 1H, =CH), 6.78 (dd, 1H, *J*= 9.0 Hz, 2.5

Hz, aromatik), 6.87 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz, aromatik), 7.37 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz, aromatik), 7.42-7.45 (m, 2H, aromatik), 7.50-7.54 (m, 3H, aromatik) ppm.

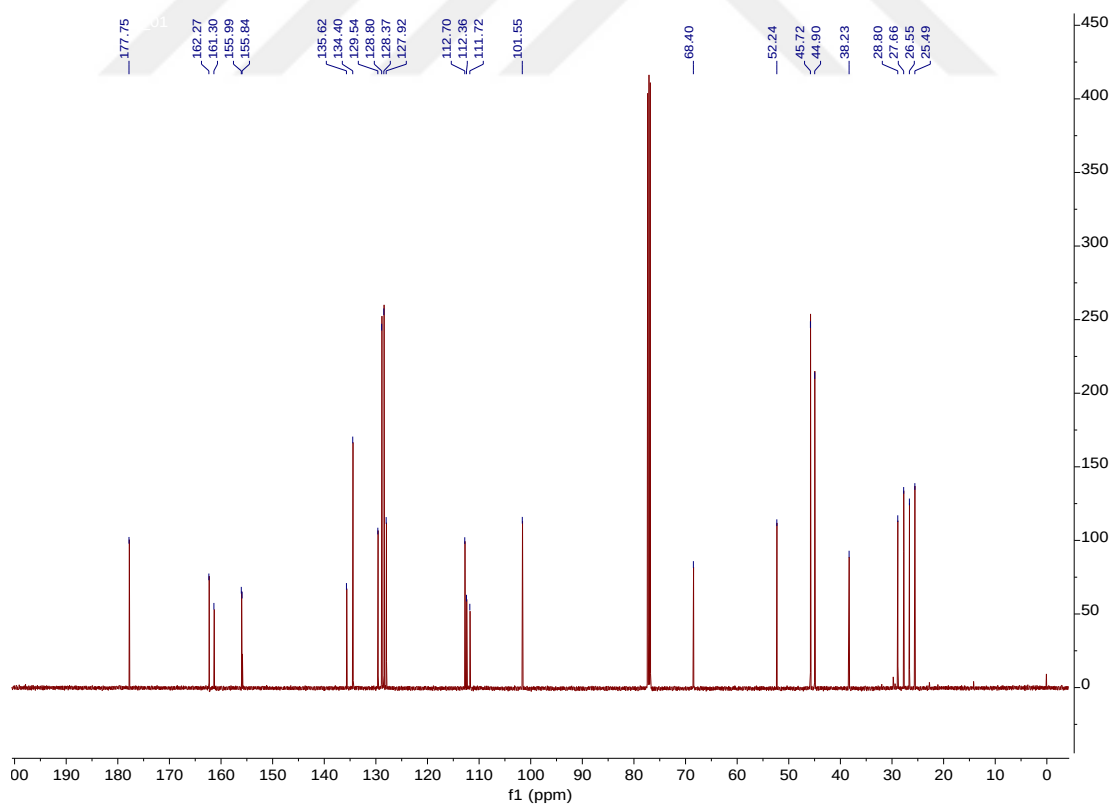
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.49$ (CH_2), 26.55 (CH_2), 27.66 (CH_2), 28.80 (CH_2), 38.23 (CH_2), 44.90 (2xCH), 45.72 (2xCH), 52.24 (N- CH_2), 68.40 (O- CH_2), 101.55 (C_{aroH}), 111.71 (C_{aroH}), 112.36 (C_{aroH}), 112.70 ($=\text{CH}$), 127.92 (C_{aroH}), 128.38 (C_{aroH}), 128.80 (C_{aroH}), 129.54 (C_{aroH}), 134.40 (2x $=\text{CH}$), 135.62 (C_{aro}), 155.84 (C_{aro}), 155.99 (C_{aro}), 161.30 (C_{aro} , C-O), 162.27 (C=O), 177.75 (C=O) ppm.



Şekil 3. 64 Bileşik 20' nin FTIR spektrumu

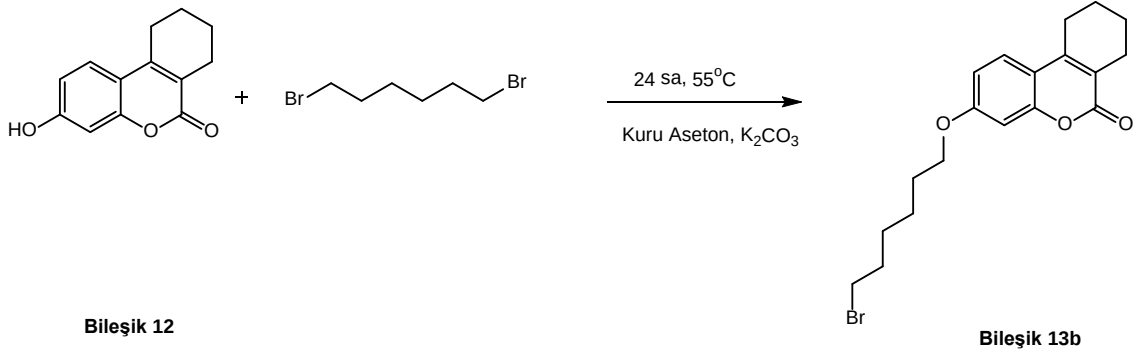


Şekil 3. 65 Bileşik 20' nin ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu



Şekil 3. 66 Bileşik 20' nin ¹³C-NMR (CDCl₃) spektrumu

3.24 3-((6-Bromoheksil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-benzo [c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 13b, C₁₉H₂₃BrO₃)



Bileşik 12 (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında, bir saat refluks edildi. Bir saat sonunda reaksiyon balonuna 1,6-dibromohekzan (2.0 mmol) enjekte edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (1:5) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (1:5) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 13b** elde edildi.

Beyaz katı, %69.3, e.n. 80-83°C

2.24.1 Bileşik 13b' nin Spektral Verileri

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

LC-MS (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺, Hesaplanan=379.0903. C₁₉H₂₃BrO₃,

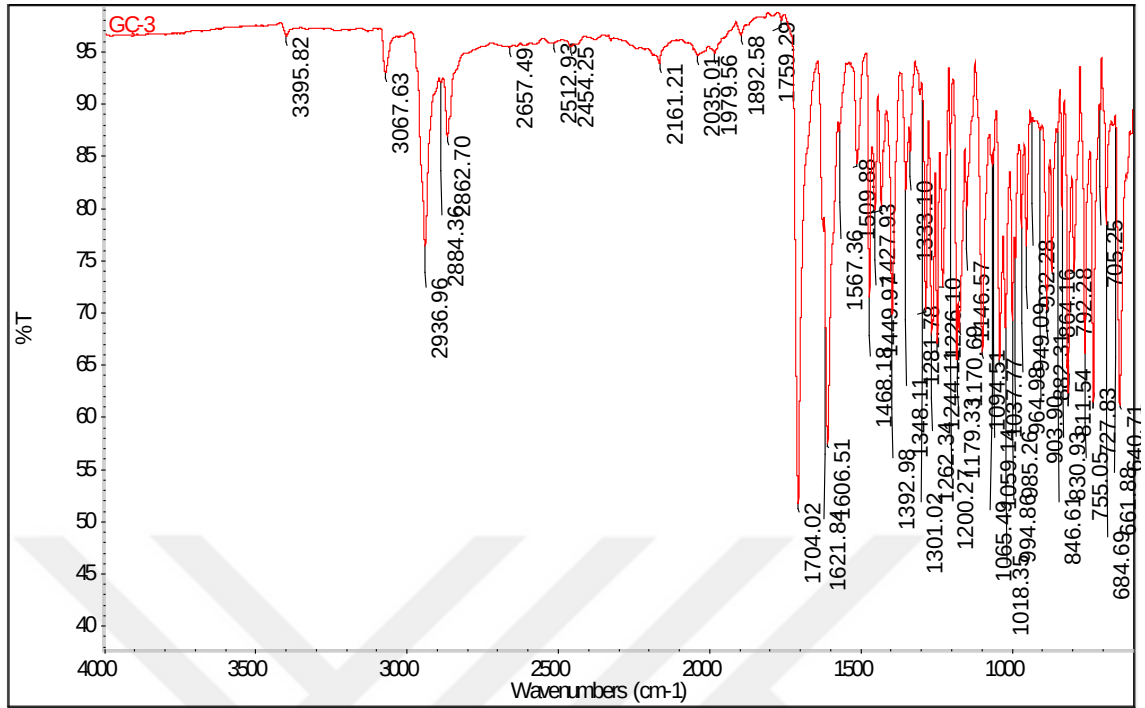
Bulunan=379.0900.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ =1.52-1.54 (m, 4H, CH₂), 1.78-1.87 (m, 6H, CH₂), 1.88-1.94 (m, 2H, CH₂), 2.56 (bs, 2H, CH₂), 2.75 (bs, 2H, CH₂), 3.44 (t, 2H, J = 6.5 Hz,

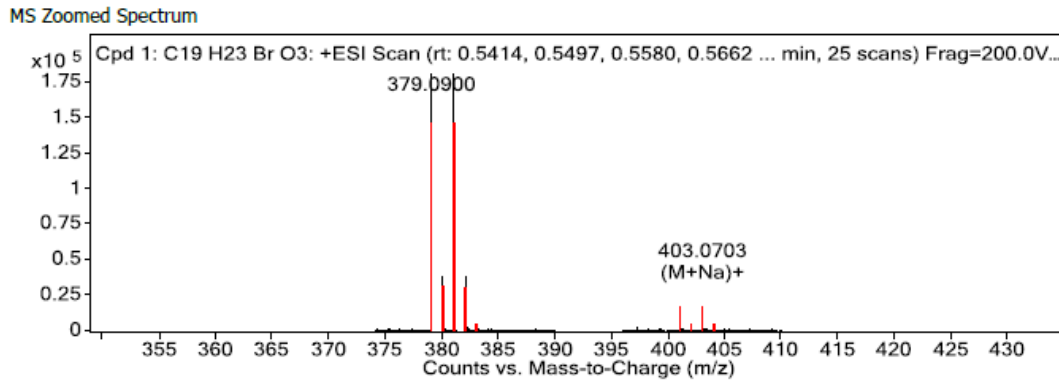
CH₂Br), 4.01 (t, 2H, J = 6.5 Hz, O-CH₂), 6.79 (bd, 1H, J = 2.5 Hz, aromatik), 6.82 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 2.5 Hz, aromatik), 7.44 (d, 1H, J = 8.5 Hz, aromatik) ppm.

APT (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.41 (CH₂), 21.71 (CH₂), 23.84 (CH₂), 25.23 (CH₂), 25.25 (CH₂), 27.89 (CH₂), 28.87 (CH₂), 32.63 (CH₂), 33.74 (CH₂Br), 68.20 (O-CH₂), 101.11 (C_{aro}H), 112.31 (C_{aro}H), 113.66 (C_{aro}), 120.42 (C_{aro}), 124.08 (C_{aro}H), 147.31 (C_{aro}), 153.51 (C_{aro}), 160.88 (C_{aro}), 162.20 (C=O) ppm.

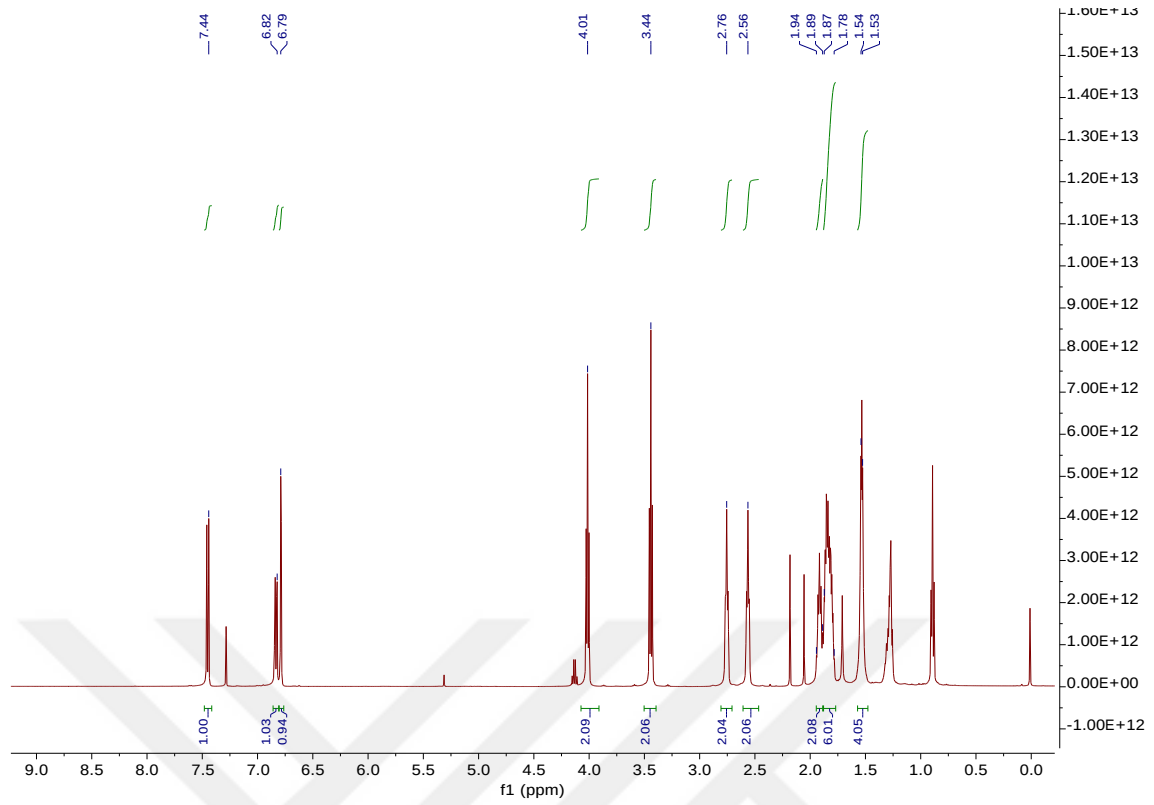




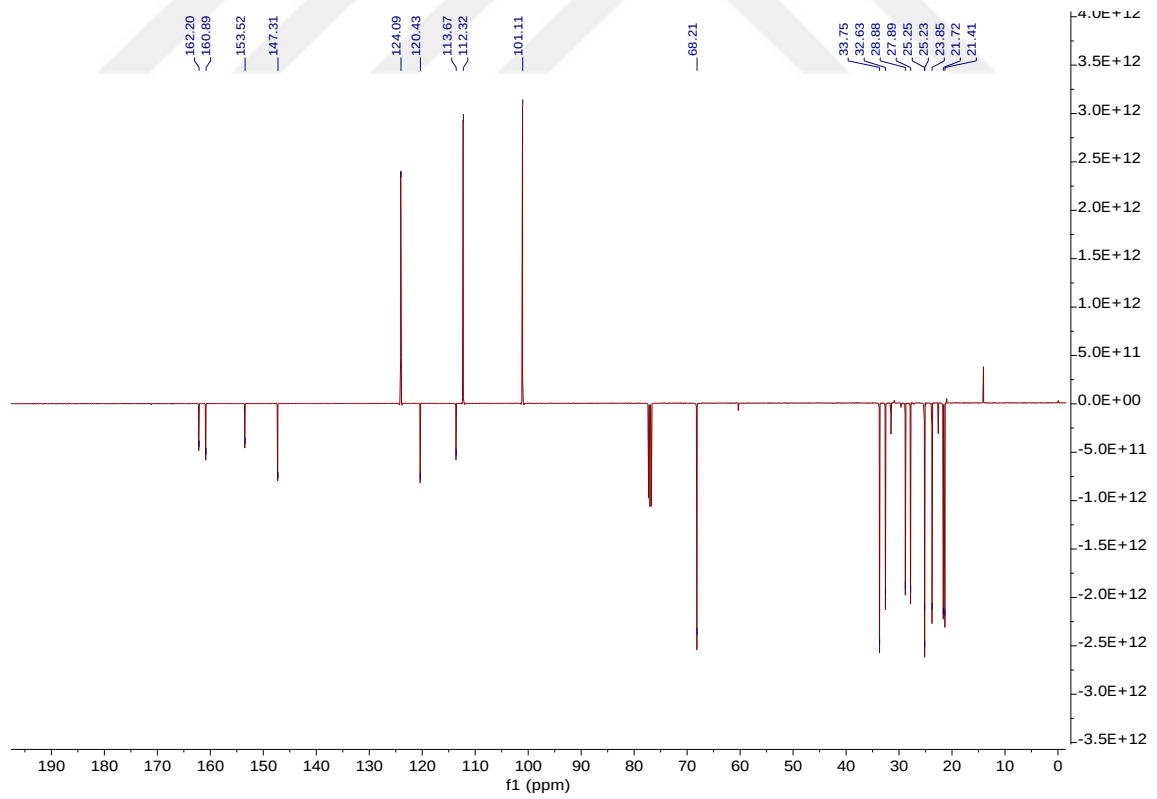
Şekil 3. 67 Bileşik 13b' nin FTIR spektumu



Şekil 3. 68 Bileşik 13b' nin LC-MS (Q-TOF) spektumu

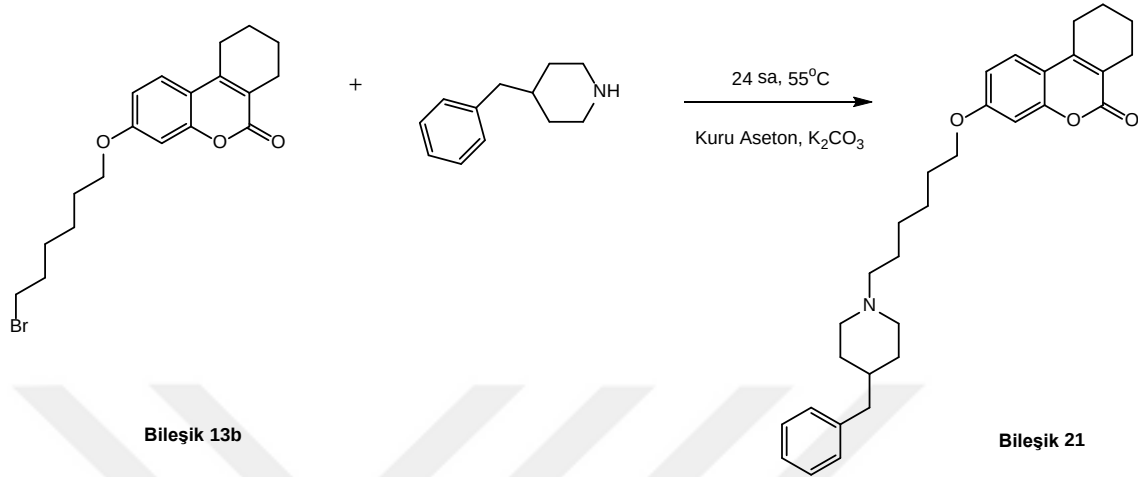


Şekil 3. 69 Bileşik 13b' nin ^1H -NMR (CDCl_3) spektrumu



Şekil 3. 70 Bileşik 13b' nin APT (CDCl_3) spektrumu

3.25 3-((6-(4-Benzilpiperidin-1-il)heksil)oksi)-7,8,9,10-tetrahidro-6H-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 21, C₃₁H₃₉NO₃)



Bileşik 13b (1.0 mmol) ve *N*-benzilpiperidin (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan:metanol (8:1:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan:metanol (8:1:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 21** elde edildi.

Sarı yağimsı, %95

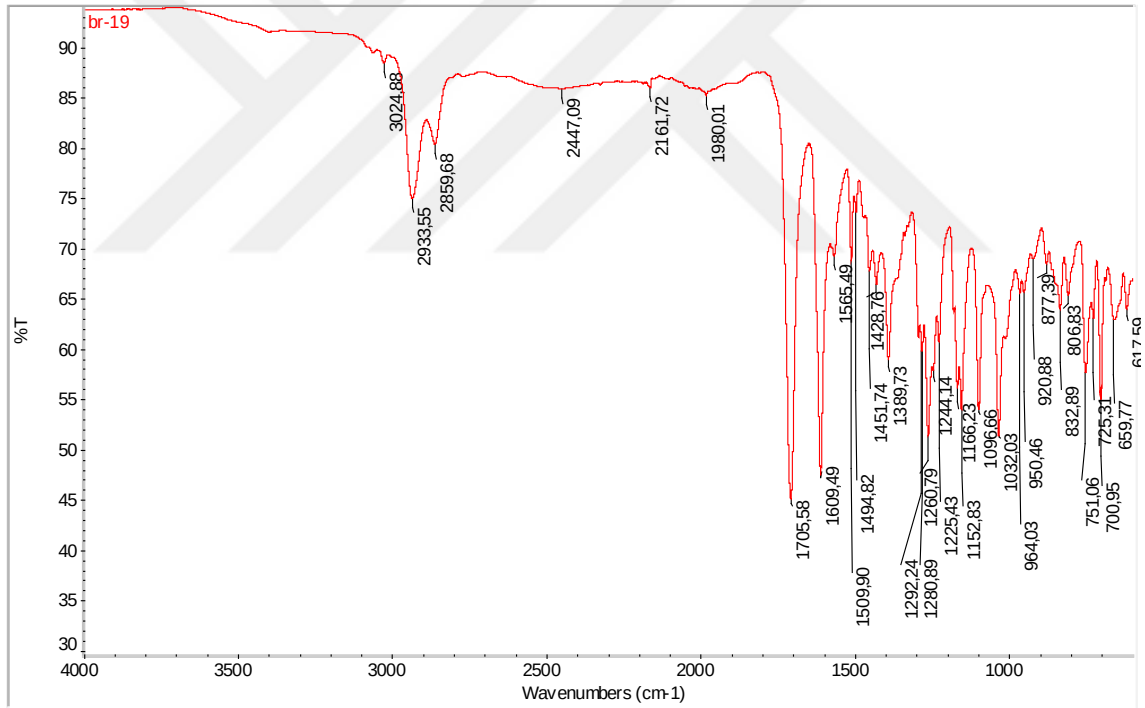
3.25.1 Bileşik 21' in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3024 (aromatik C-H gerilimi), 2933, 2859 (alifatik C-H gerilimleri), 1705 (C=O gerilimi), 1609 (C=C gerilimi), 1509, 1494 ve 1369 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1260 (C-N salınımı), 1152 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

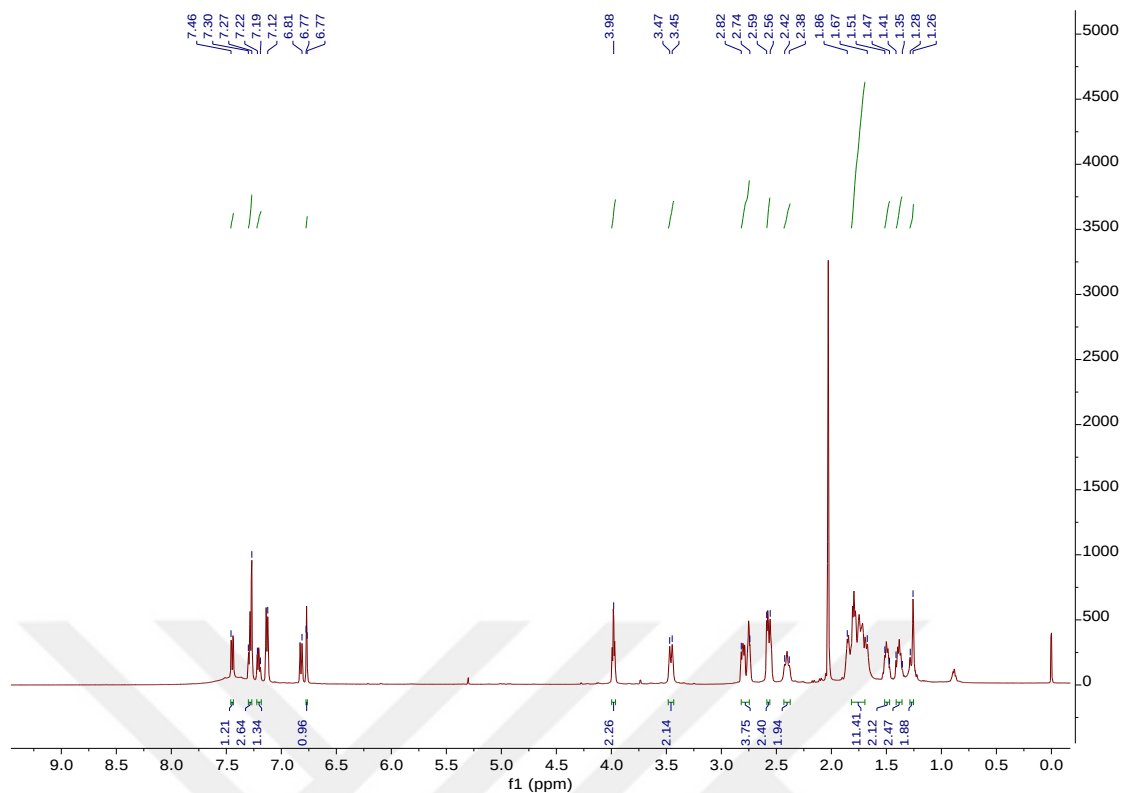
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-1.28 (m, 2H, CH₂), 1.35-1.41 (m, 2H, CH₂), 1.47-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.67-1.85 (m, 11H, CH₂ ve CH), 2.38-2.42 (m, 2H, CH₂), 2.55-2.59

(m, 4H, CH₂ ve CH₂Ph), 2.74-2.81 (m, 4H, N-CH₂), 3.44-3.47 (m, 2H, N-CH₂), 3.98 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, O-CH₂), 6.76-6.78 (bs, 1H, aromatik), 6.82 (bd, 1H, *J* = 9.0 Hz, aromatik), 7.12 (bd, 2H, *J* = 7.5 Hz, aromatik), 7.19-7.21 (m, 1H, aromatik), 7.26-7.30 (m, 2H, aromatik), 7.46 (bd, 1H, *J* = 5.5 Hz, aromatik) ppm.

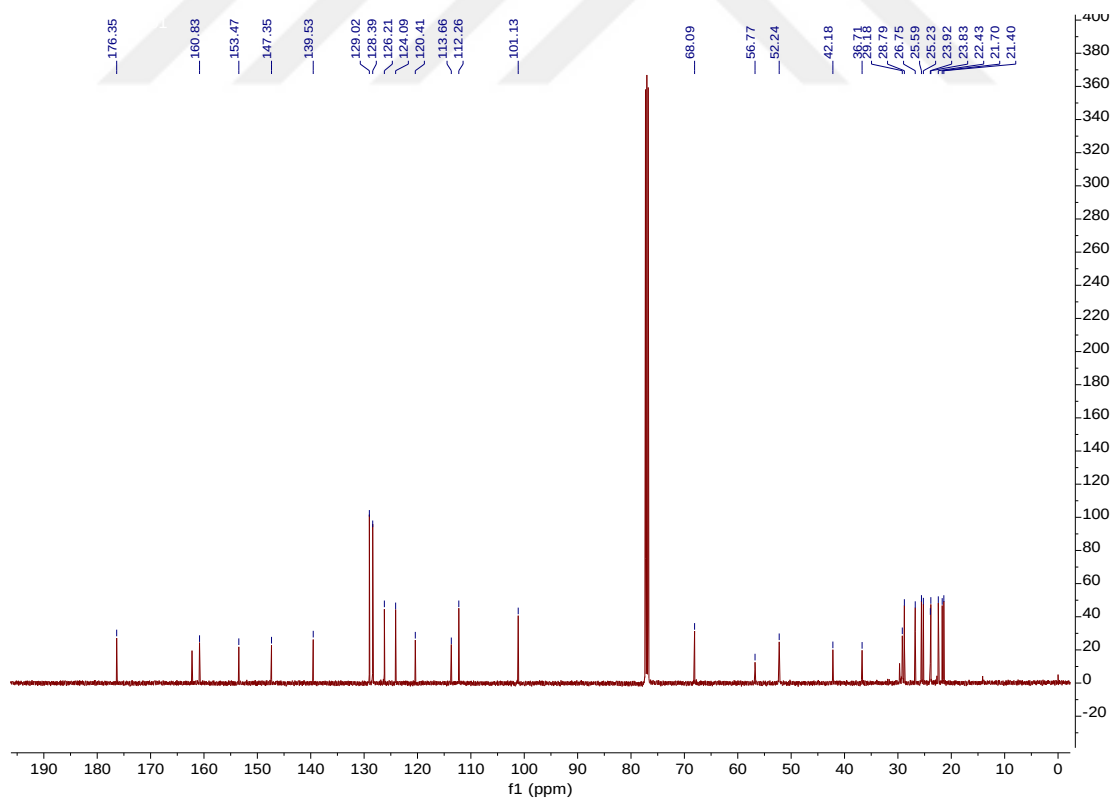
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 21.40 (CH₂), 21.70 (CH₂), 22.43 (CH₂), 23.83 (CH₂), 23.93 (CH₂), 25.23 (CH₂), 25.59 (CH₂), 26.75 (CH₂), 28.78 (CH₂), 29.18 (CH₂), 36.71 (CH), 42.18 (CH₂Ph), 52.24 (2xN-CH₂), 56.77 (N-CH₂), 68.09 (O-CH₂), 101.13 (C_{aro}), 112.26 (C_{aro}), 113.66 (C_{aro}H), 120.41 (C_{aro}H), 124.10 (C_{aro}H), 126.21 (C_{aro}H), 128.39 (C_{aro}H), 129.02 (C_{aro}H), 139.53 (C_{aro}), 147.35 (C_{aro}), 153.47 (C_{aro}), 160.83 (C_{aro}), 176.35 (C=O) ppm.



Şekil 3. 71 Bileşik 21' in FTIR spektrumu

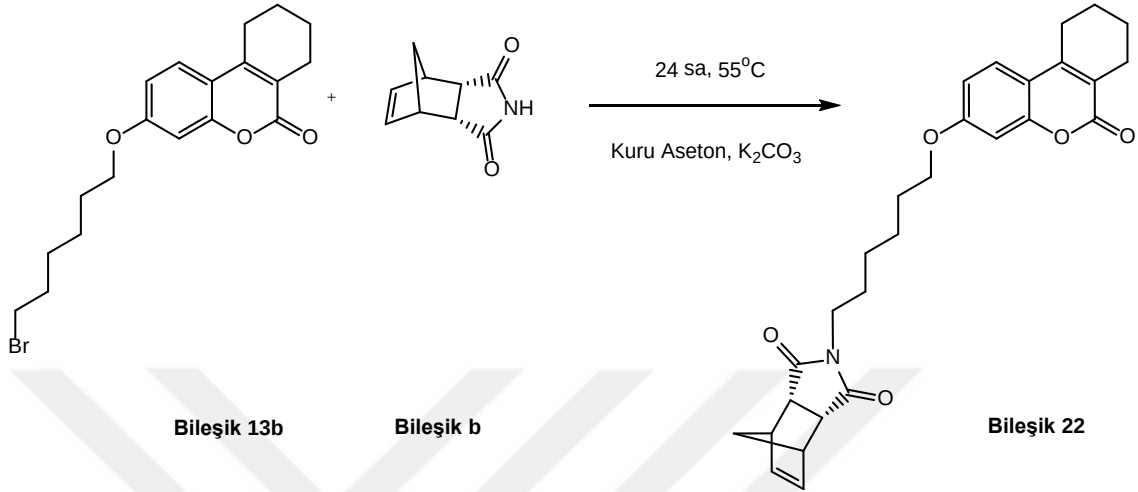


Şekil 3. 72 Bileşik 21' in ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu



Şekil 3. 73 Bileşik 21' in ¹³C-NMR (CDCl₃) spektrumu

3.26 2-(6-((6-Okso-7,8,9,10-tetrahidro-6H-benzo[c]kromen-3-il)oksi)heksil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1,3(2H)-dion Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 22, C₂₈H₃₁NO₅)



Bileşik 13b (1.0 mmol) ve **Bileşik b** (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonunda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etil asetat:hekzan (1:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etil asetat:hekzan (1:1) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 22** elde edildi.

Beyaz katı, %39, 110-115 °C

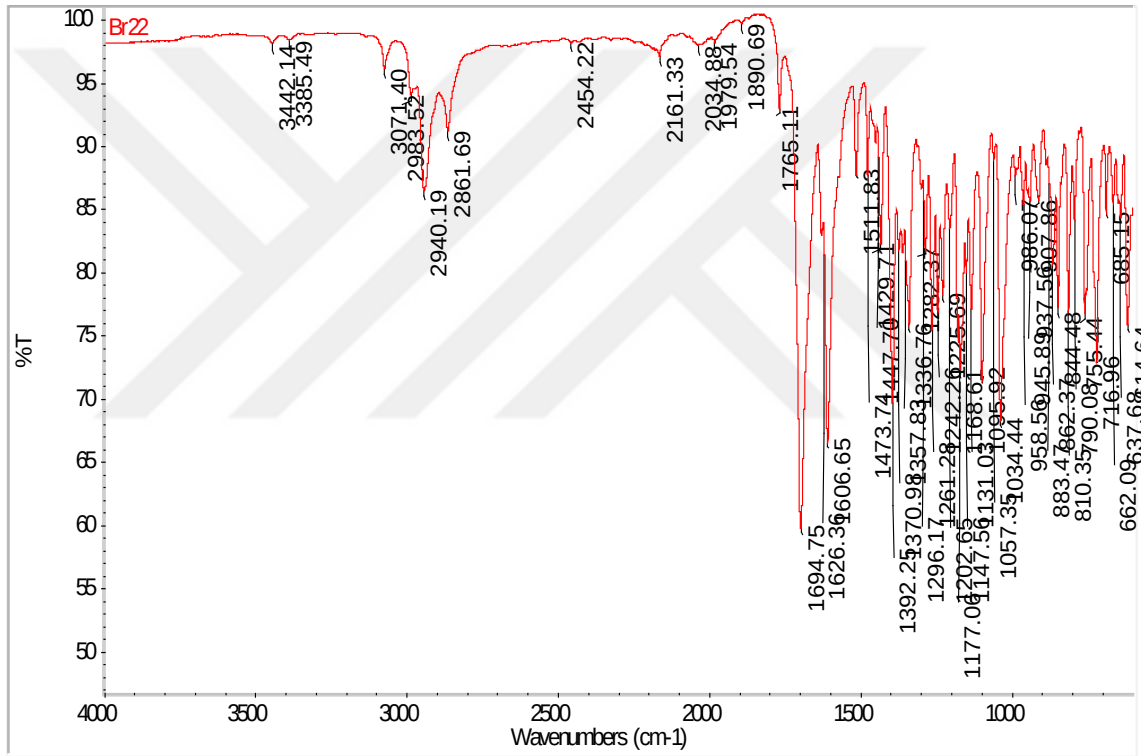
3.26.1 Bileşik 22' nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3071 (aromatik C-H gerilimi), 2984, 2940, 2862 (alifatik C-H gerilimleri), 1765, 1694 (C=O gerilimi), 1607 (C=C gerilimi), 1473 ve 1370 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1261 (C-N salınımı), 1130, 1095 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

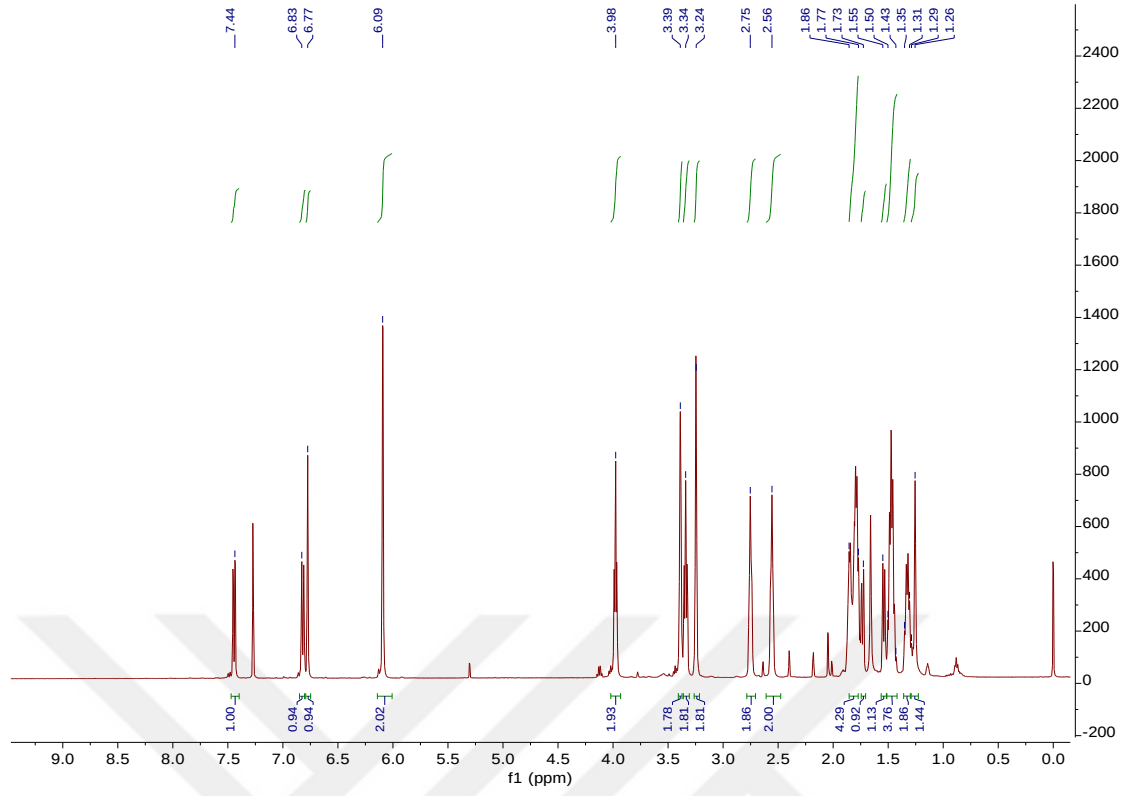
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-1.28 (m, 2H, CH₂), 1.30-1.35 (m, 2H, CH₂), 1.43-1.50 (m, 4H, CH₂), 1.54 (bd, 1H, J = 9.0 Hz, CH₂), 1.72 (bd, 1H, J = 9.0 Hz, CH₂), 1.77-1.85 (m, 4H, CH₂), 2.55 (bs, 2H, CH₂), 2.75 (bs, 2H, CH₂), 3.24 (bs, 2H, 2xCH), 3.33 (t, 2H, J = 6.5 Hz, N-CH₂), 3.38 (bs, 2H, 2xCH), 3.97 (t, 2H, J = 6.5 Hz, O-CH₂), 6.09 (s,

2H, =CH), 6.77 (bs, 1H, aromatik), 6.82 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, aromatik), 7.44 (bd, 1H, $J = 9.0$ Hz, aromatik) ppm.

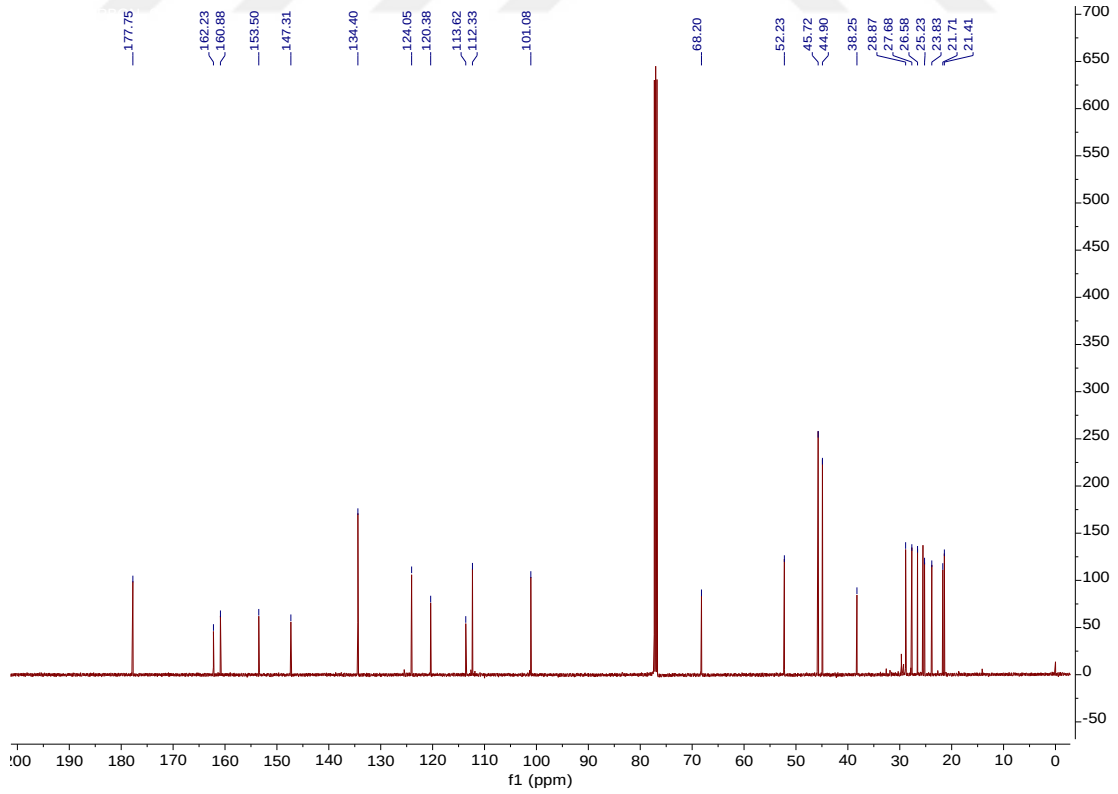
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.40$ (CH_2), 21.71 (CH_2), 23.83 (CH_2), 25.22 (CH_2), 25.53 (CH_2), 26.57 (CH_2), 27.67 (CH_2), 28.87 (CH_2), 38.25 (CH_2), 44.90 (2xCH), 45.72 (2xCH), 52.23 (N- CH_2), 68.20 (O- CH_2), 101.08 (C_{aroH}), 112.33 (C_{aro}), 113.62 (C_{aroH}), 120.38 (C_{aro}), 124.05 (C_{aroH}), 134.40 (2x=CH), 147.31 (C_{aro}), 153.50 (C_{aro}), 160.88 (C_{aro}), 162.23 (C=O), 177.75 (C=O) ppm.



Şekil 3. 74 Bileşik 22' nin FTIR spektrumu



Şekil 3. 75 Bileşik 22' nin ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu

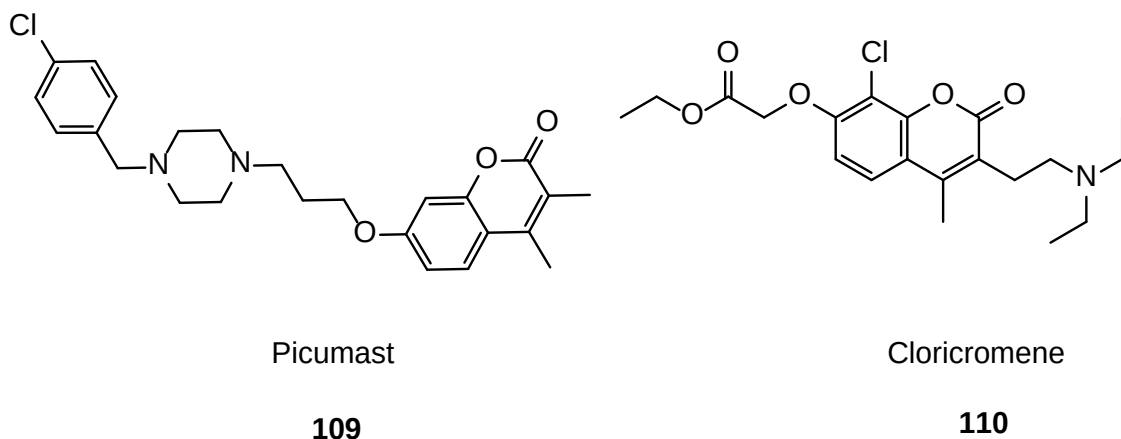


Şekil 3. 76 Bileşik 22' nin ¹³C-NMR (CDCl₃) spektrumu

SONUÇ VE ÖNERİLER

Heterosiklik bileşikler, çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle tıbbi kimyada önemli bir yer bulmuşlardır. Spesifik kimyasal etkinlikleri nedeniyle, terapötik kullanımda olan ilaçların %80' ini oluşturmaktadırlar. Kumarinler, benzopiron ailesine ait olan ve ilginç farmakolojik özellikler gösteren fitokimyasallardır [96].

Normalde benzersiz kimyasal yapıya sahip doğal ürünler, uzun zamandır ilaç keşfinde önemli bir rol oynamıştır. Doğada bulunan kumarin iskeleti, terapi hedeflerindeki çeşitli aktif bölgelerle kovalent olmayan etkileşimler (hidrojen bağları, hidrofobik, van der Waals kuvveti, metal koordinasyonu ve elektrostatik etkileşimler vb.) yapma yeteneğine atfedilen ayrıcalıklı bir farmakofor olarak kabul edilmiştir. Kumarin iskeleti, son yıllarda oral olarak biyoyararlanabilen anti-kanser, anti-HCV, anti- HIV, anti-Alzheimer ve anti-enflamatuar ajanlar için öncü bir yapı olarak büyük ilgi görmektedir. Picumast (**109**), Cloricromene (**110**), Warfarin sodyum ve Difenacoum (**26**) gibi çeşitli kumarin bazlı türevler klinikte terapötik amaçlar için onaylanmıştır [97].



Şekil 4. 1 Kumarin bazlı terapötik ilaçlar

Kumarinler, dikkate değer bir biyokimyasal ve farmakolojik aktivite dizisi sergiler. Bu bileşik grubunun bazı üyeleri, çeşitli memeli hücresel sistemlerinin işlevini önemli ölçüde

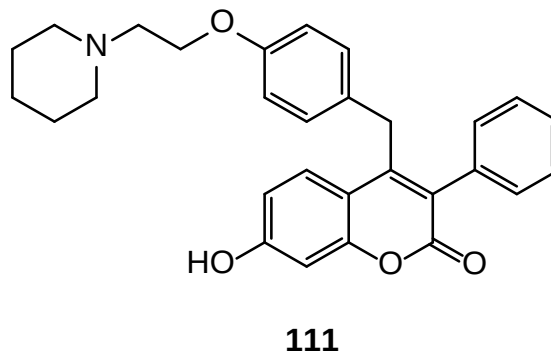
etkileyebilir. Kumarin, lakton karbonil gruplarına sahip bisiklik bir yapıya sahip aromatik bir bileşiktir. Bir elektronegatif atomun varlığı hidrojen bağı oluşumu ve çözünürlüğü için etkilidir ve bir dereceye kadar aromatik halka hidrofobiklikten sorumludur. Bu fenomenler, molekülün bir reseptör bölgesi ile daha iyi etkileşiminin nedenidir. Kumarinlerin türevlendirilmesi, etkili biyoaktivite için onları daha önemli hale getirir. Çok sayıda kumarin sentezlenmiştir ve doğada da mevcuttur. Temel çekirdeklerindeki çeşitli substituent türleri veya farmakoforlar nedeniyle farklı yapılarda, etkili ve çeşitli biyolojik aktivite sınıflarını göstermede önemlidirler. Basit kumarinlerin farmakolojik ve biyokimyasal özellikleri ve teropatik uygulamaları, temel kumarin kısmı üzerindeki substituentlerin çeşitliliğine bağlıdır [98]. C-3, C-4 ve C-7 pozisyonlarında bir tür farmakoforik gruba sahip birçok sentetik kumarin, farklı biyolojik özellikler için yoğun bir şekilde taranmıştır [99].

Yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) ciddi akut solunum sendromuna neden olmakta ve ölümcül olabilmektedir. COVID-19 tedavisi için çeşitli antiviral ilaç kombinasyonları denenmiştir, ancak bu ilaçların mükemmel bir etkinliğinin olmadığı belirtilmiştir. Dünya çapında birçok bilim insanı, koronavirüsün inhibisyonu için yeni ilaçlar keşfetmek adına araştırmalar yapmaktadır. Özellikle, solunum yollarındaki enfeksiyonu tedavi etmek için halihazırda mevcut olan antiviral ilaçlar denenmekte, ancak yine de koronavirüsü inhibe eden yeni antiviral ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. SARS-CoV-2'ye karşı fitokimyasallar ve normal kimyasal ilaçlar test edilmiş ve tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir. Kumarinler doğal organik fitokimyasallardır. Doğada bulunan organik bileşiklerin, özellikle kumarinlerin antiviral özellikleri bilinmektedir ve yaygın olarak incelenmiştir. Birçok tıbbi ilaçta da metabolit olan kumarinler, farmakofor özellikleri (düşük toksisite ve yüksek farmakokinetik özellikler) nedeniyle koronavirüse karşı inhibitör olarak yaygın olarak araştırılmaktadır. Kumarinlerin kimyasal yapılarına süstituentlerin kolay eklenmesi, bu yapıları ilaç tasarımı için benzersiz kılmaktadır [34].

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 [100].

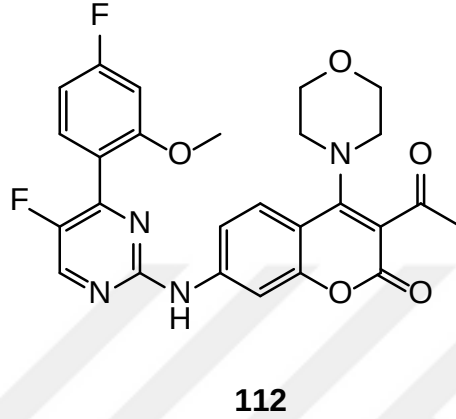
Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, hibrit moleküllerin tek moleküllerden daha yüksek biyolojik aktiviteye sahip olduğu açıktır. Bu nedenle, bu sonuçlar araştırmacılara yeni potansiyel biyoaktif bileşiklerin sentezi için ilham vermektedir [101].

İki veya daha fazla heterosiklik yapı içeren bileşikler, doğal ve sentetik biyoaktif bileşiklerde hayati bir rol oynar. Bir substituent veya kaynaşmış bir bileşen olarak başka bir heterosiklik kısmın kumarin içine dahil edilmesi, ana malzemenin özelliklerini değiştirir ve sonuçta ortaya çıkan bileşikler, umut verici ve hatta benzeri görülmemiş özellikler sergileyebilir. Örneğin piperazin parçası, önemli heterosiklik çekirdeklere sahip bu aktif yapılardan biridir ve çeşitli farmakolojik aktiviteler sergiler [102]. Piperazin türevlerinin antifungal, antioksidan ve antitümör aktiviteleri ve kardiyovasküler hastalığın inhibisyonu, antidepresan, alfa adrenoseptör antagonisti ve 5-HT₇ reseptör antagonisti aktiviteleri gibi kapsamlı farmakolojik aktiviteler sergilediği bildirilmiştir. Buspiron (**60**) (anti-anksiyete) ve trazodon (**61**) (anti-depresan), yakın zamanda onaylanmış ilaç molekülleridir. Yapılarında sırasıyla pirimidinilpiperazin ve 3-klorofenilpiperazin içermektedirler [103], [104]. Piperazin-kumarin kombinasyonu biyolojik özelliklerde önemli bir artış olarak ortaya çıkmaktadır. Örneğin, 7-hidroksi-3-fenil-4-(4-(2-(piperidin-1-il)etoksi)benzil)-2*H*-kromen-2-on (**111**), C-4' te bir piperidinetoksi-benzil yan zincirine sahip bir kumarin türevidir hem östrojen reseptörü α hem de β ' ya yüksek afinite ile bağlanır ve meme kanserinin in vitro ve in vivo modellerinde güçlü bir antiöstrojen olarak işlev görür. Piperazin parçasına sahip bir kumarin olan ensakulin (**62**), merkezi sinir sistemi üzerinde benzersiz bir farmakodinamik etki profiline sahip bir bileşik olarak tanımlanmış ve bunama tedavisinde potansiyel bir destek olarak etiketlenmiştir [30].



Şekil 4. 2 Bileşik 111' in yapısı

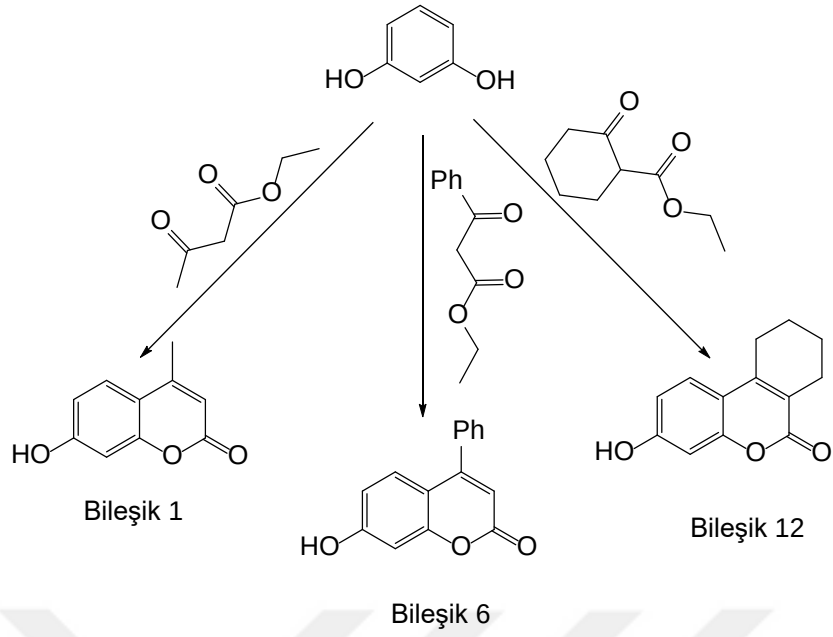
Morfolin çekirdeği olan heterosiklik halka sistemleri, çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle son yıllarda büyük ilgi uyandırmıştır. Morfolin türevlerinin anti-enflamatuar, analjezik, lokal anestezik, anti-HIV, anti-kanser, iştah baskılayıcı, anti-depresan, anti-mikrobiyal aktivite gibi aktivitelerinin olduğu bildirilmiştir [32]. Morfolin bağlı kumarin türevi (**112**) antikanser aktivite göstermektedir [105].



Şekil 4. 3 Morfolin grubu içeren kumarin türevi bileşik 112' nin yapısı

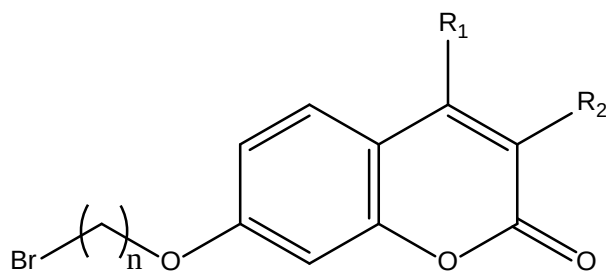
Bu çalışmada, önemli derecede biyolojik aktiviteye sahip olabilecek yeni heterohalka bağlı kumarin türevleri bir dizi reaksiyon sonucu sentezlenmiştir. Tüm basamaklarda optimum reaksiyon koşulları belirlenmiş, sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları çeşitli spektral verilere dayandırılarak aydınlatılmıştır.

Tez çalışmasında kilit aşama, başlangıç maddeleri olarak kullanılacak, kumarin iskeletini içeren **Bileşik 1**, **Bileşik 6** ve **Bileşik 12**' nin sentezleridir. Kumarin iskeleti oluşturma tepkimesi Pechman kondenzasyonu reaksiyonu üzerinden gerçekleştirilmiştir. Başlangıç maddeleri literatürde yer almaktadır [90], [92], [93].



Şekil 4. 4 Kumarin iskeletlerinin sentezinin genel gösterimi

Tezin bir sonraki aşamasında ise başlangıç maddeleri olan **Bileşik 1**, **Bileşik 6** ve **Bileşik 12'** nin C-7 pozisyonundan 1,6-dibromoheksan ve 1,8-dibromooktan ile alkilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. **Bileşik 7a**, **Bileşik 13a** ve **Bileşik 13b** literatürde yer almamaktadır.

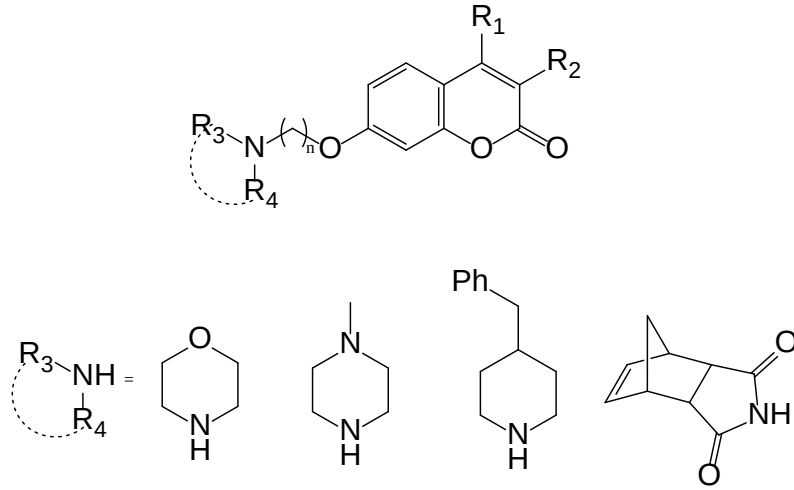


Bileşik	n	R ₁	R ₂
2a	8	-CH ₃	H
2b	6	-CH ₃	H
7a	8	-Ph	H
7b	6	-Ph	H
13a	8	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
13b	6	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	

Şekil 4. 5 Sentezlenen alkilasyon ürünlerinin genel gösterimi

Sentezlenen bileşiklerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, alifatik bölgede, uzun alkil zincirinden kaynaklanan piklerin yer alması, -CH₂Br pikinin 3.43 ppm civarında beklenen bölgede rezonans olması bileşiklerin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir. Tüm yapıların ¹³C spektrumlarında yeni bağlanan grupların karbon atomları beklenen bölgelerde rezonans olmuşlardır. Özellikle, -CH₂Br piki 33.9 ppm civarında gözlemlenmiştir.

Tezin son aşamasında ise, yapısında azot nükleofil bulunduran piperazin, piperidin, morfolin, izoindol türevleri gibi halkalı bileşikler kullanılarak substitüsyon reaksiyonları gerçekleştirilerek yeni bir dizi kumarin türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Literatürde yer almayan bu piperazin, piperidin, morfolin ve izoindol bağlı kumarin-hibrit türevlerinin yapıları FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR gibi spektral verilere dayandırılarak aydınlatılmıştır.



Şekil 4. 6 Sentezlenen heterosiklik-kumarin hibrid türevlerinin genel gösterimi

Yeni sentezlenen bileşiklerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, -CH₂Br gruplarına ait yaklaşık 3.48 ppm’ de gözlenen triplet piklerin kaybolması, yerine yeni N-CH₂ grubuna ait piklerin gözlenmesi, aynı zamanda yeni ilave edilen gruplara ait piklerin beklenen bölgelerde gözlemlenmesi yapıların doğruluğunu kanıtlamaktadır. Tüm yapıların ¹³C spektrumlarında yeni bağlanan grupların karbon atomları beklenen bölgelerde rezonans olmuşlardır. Ayrıca, yaklaşık 33.9 ppm’ de gözlenen -CH₂Br karbonuna ait pikin kaybolması bileşiklerin oluştuğuna dair kanıtlar olmuşlardır.

Hibridizasyon, yeni ilaçların keşfinde umut verici bir strateji olarak ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda, birçok çalışma, yeni potansiyel olarak aktif bileşikler bulmanın bir yolu olarak moleküler hibrit geliştirme stratejilerini kullanmak için sürekli bir çaba göstermektedir. Doğal ve sentetik kaynaklı hibrit moleküller, yüksek etkinlik, reseptörlerdeki etki şeklinin minimum yan etkileri ve daha iyi farmakokinetik özellikleri gibi çoklu avantajları nedeniyle yeni ilaç geliştirme için umut verici kaynaklardır. Bilinen moleküllerin yapısal modifikasyonu, ilaç araştırmalarında yaygın olarak kullanılan, daha aktif, tatmin edici biyoyararlanım, düşük toksisite ve terapötik kullanımda uygun metabolizmaya sahip yeni bileşik prototiplerinin tanımlanmasına yol açan bir yöntemdir.

Kumarinler biyolojik uygulamalar için ayrıcalıklı yapılardır. Konjuge çift bağ sistemleri, kimyasal modifikasyonlar için farklı noktalara izin verir ve çok sayıda türev elde edilebilir. Bu nedenle yapı/aktivite çalışmaları en çok gündeme gelen konu olarak görülmektedir. 2020 yılı boyunca kumarinlerle ilgili binden fazla araştırma makalesi ve incelemesi literatüre kazandırılmıştır. Bu da kumarin türevlerinin farklı araştırma alanlarında sahip olabileceği büyük potansiyeli vurgulamaktadır.

Sonuç olarak; kumarin ve türevleri, hem ilaç araştırmalarındaki potansiyel uygulamalarından dolayı hem de geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olmaları nedeniyle çeşitli ilaçların tasarlanmasında büyük ilgi görmektedir. Temel kimyasal yapı üzerine çeşitli sübstitüentlerin eklenmesi, terapötik uygulamalar dahil olmak üzere, kumarinin hem farmakolojik hem de biyokimyasal özelliklerini etkilemektedir. Dolayısıyla değişik türevlerinin sentetik olarak elde edilmelerine yönelik artan çalışmalar, bizim de bu bileşiklere olan ilgimizi arttırmıştır. Bu çalışmada, çeşitli biyolojik aktivite sergileyebilecek potansiyele sahip yeni kumarin-heterohalka hibrid türevleri tasarlanmış ve sentezleri gerçekleştirilmiştir.



- [1] Scott, K. (2004). "Pummerer reaction: methodology and strategy for the synthesis of heterocyclic compounds.", *Chemical Review*, 104, 2401–2432.
- [2] Al-Mulla, A. (2017). "A review: biological importance of heterocyclic compounds.", *Der Pharma Chemica*, 9 (13), 141-147.
- [3] Arora, P. (2012). "Importance of heterocyclic chemistry: a review", *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3 (9), 2947-2954.
- [4] Schmidt, A., Beutler, A. ve Snovvdovych, B. (2008). "Recent advances in the chemistry of indazoles", *European Journal of Organic Chemistry*, 24, 4073-4095.
- [5] Fan, H., Peng, J., Hamann, M.T. ve Hu, J.F. (2008). "Lamellarins and related pyrrole-derived alkaloids from marine organisms", *Chemical Review*, 108, 264-287.
- [6] Nancolas, B., Guo, L. L., Zhou, R., Nath, K., Nelson, D. S., Leeper, D. B., Blair, I. A., Glickson, J. D. ve Halestrap, A. P. (2016). "The anti-tumour agent lonidamine is a potent inhibitor of the mitochondrial pyruvate carrier and plasma membrane monocarboxylate transporters", *Biochemical Journal*, 473, 929-936.
- [7] Goupil, M. G., Francois, L., Quivy, A. ve Ravaud A. (2013). "Axitinib: a review of its safety and efficacy in the treatment of adults with advanced renal cell carcinoma", *Clinical Medicine Insights Oncology*, 7, 269-277.
- [8] Gomtsyan, A. (2012). "Heterocycles in drugs and drug discovery", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 48 (1), 7-10.
- [9] Erşatır, M. (2018). "Çeşitli kalkon-kumarin hibrid bileşiklerinin sentezi", *Ç.Ü Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 35 (6).
- [10] Khellafi, N., Hikem, D. O., Bouaziz, S. T., Abdoun, A., Chebli, M. M., Dumas, F. ve Hamdi, M. (2020). "Green synthesis, characterization, structure, biological activity, theoretical calculations and drug-likeness analysis of coumarins", *Chemical Data Collections*, 2, 100341.

- [11] Yu, J., Wang, L., Walzem, L. R., Miller, E.G., Pike, L. M. ve Patil B. S. (2005). "Antioxidant activity of citrus limonoids, flavonoids, and coumarins", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53 (6), 2009-2014.
- [12] Xu, D. Q., Wang, Y. F., Zhang, W., Luo, S. P., Zhong, A. G., Xia, A. B. ve Xu, Z. Y. (2010). "Chiral squaramides as highly enantioselective catalysts for michael addition reactions of 4-hydroxycoumarins and 4-hydroxypyron to β,γ -unsaturated α -keto esters", *Chemistry- A European Journal*, 16 (14), 4177–4180.
- [13] Yakut, M. (2012). "Halkalı hidroksienonların mangan(III) asetat aracılığıyla 2-tiyenil sübstitue alkenlerle radikalik halkalaşma reaksiyonları", (doktora tezi). Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [14] Madari, H. (2003) "Dicoumarol: a unique microtubule stabilizing natural product that is synergistic with taxol", *Cancer Research*, 63, 1214–1220.
- [15] Bang, N.C., Abyshev, A.Z. ve Ivkin, D.Y. (2019), "Synthesis and in vivo evaluation of new coumarin conjugates as potential indirect-action anticoagulants", *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 53, 419–422.
- [16] Sandhu, S., Bansal, Y., Silakari, O. ve Bansal, G. (2014). "Coumarin hybrids as novel therapeutic agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22, 3806-3814.
- [17] Peng, M. X., (2013). "Current developments of coumarin compounds in medicinal chemistry", *Bentham Science Publishers*, 19 (21), 3884-3930.
- [18] Gu, L., Zheng, T., Xu, Z., Song, Y., Li, H., Xia, S. ve Shen, L. (2019). "A novel bifunctional fluorescent and colorimetric probe for detection of mercury and fluoride ions", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 207, 88-95.
- [19] Li, Z., Su, H., Tong, H., Xiao, T., Sun, X., Jiang, J. ve Wang L. (2018). "Calix[4]arene containing thiourea and coumarin functionality as highly selective fluorescent and colorimetric chemosensor for fluoride ion", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 200, 307-312.
- [20] Gülşen, E., Şenöz, H. ve Seferoğlu, Z. (2018). "Kumarin temelli floresan kemosenörlerin sentezi ve fotofiziksel özelliklerinin incelenmesi", (doktora tezi). Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

- [21] Yang, L., Liu, Y., Zu, Y., Zhao, C., Zhang, L., Chen, X. ve Zhang, Z. (2011). "Optimize the process of ionic liquid-based ultrasonic-assisted extraction of aesculin and aesculetin from cortex fraxini by response surface methodology", Chemical Engineering Journal, 175, 539-547.
- [22] Menteşe, E., Güneş, A., Polatlı, E., Emirik, M., Bektaş, H., ve Kahveci, B. (2020). "Synthesis and anticancer activities of some new coumarin derivatives including the triazole ring and their in silico molecular docking studies". Archiv Der Pharmazie, 354(3), e2000284.
- [23] Hamama, W. S., Ibrahim, M. E., Metwalli, A. E. ve Zoorob, H. H. (2014). "New synthetic approach to coumarino[4,3-b]pyridine systems and potential cytotoxic evaluation", Medicinal Chemistry Research, 23, 2615-2621.
- [24] Salehian, F., Nadri, H., Baleh, L. J., Miri, L. Y., Bukhari, S. N. A., Foroumadi, A., Küçükkinç, T. T. ve Sharifzadeh, M. (2021). "A review: biologically active 3,4-heterocycle-fused coumarins", European Journal of Medicinal Chemistry, 212, 113034.
- [25] Liu, Y. P., Yan, G., Xie, Y.T., Lin, T. C., Zhang, W., Li, J. ve Fu, Y. H. (2020). "Bioactive prenylated coumarins as potential anti-inflammatory and anti-HIV agents from clausena lenis.", Bioorganic Chemistry, 97, 103-699.
- [26] Koç, S. (2014). "Bazı geçiş metal katyonlarının kumarin/p-kumarik asit içeren karışık ligandlı komplekslerin sentezi, yapısal karakterizasyonu ve biyolojik aktivliklerinin incelenmesi", (Yüksek Lisans Tezi), Hitit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çorum.
- [27] Lipeeva, A. V. (2015). "Synthesis of 1*H*-1,2,3-triazole linked aryl(arylamidomethyl)- dihydrofurocoumarin hybrids and analysis of their cytotoxicity", European Journal of Medicinal Chemistry, 100, 119-128.
- [28] Zhou, Y. (2017). "Bergapten prevents lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 cells through suppressing JAK/STAT activation and ROS production and increases the survival rate of mice after LPS challenge", International Immunopharmacology, 48, 159-168.
- [29] Ambreen., Haque, S., Singh, V., Katiyar, D., Khan, M. T. A., Tripathi, V., Enshasy, E. H., Pasupuleti, M. ve Mishra, B. N. (2019). "Biotransformation of

newly synthesized coumarin derivatives by candida albicans as potential antibacterial, antioxidant and cytotoxic agents” *Process Biochemistry*, 87, 138-144.

- [30] Medina, F. G., Marrero, J. G., Alonso, M. M., González, M. C., Guerrero I. C., García, A. G. T. ve Robles, S. O. (2012). “Coumarin heterocyclic derivatives: chemical synthesis and biological activity”, *Natural Product Reports*, 32 (10), 1472-1507.
- [31] Zhang, J. X., Lv, J. H., Zhao, L. Q., Shui, X. X., Zhang, J. ve Wang, L. A. (2020). “Coumarin-pi, a new antioxidant coumarin derivative from paxillus involutus”, *Natural Product Research, Formerly Natural Product Letters*, 34 (9),1246-1249.
- [32] Ostrowska, (2020). “Coumarin-piperazine derivatives as biologically active compounds”, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28 (2),220-232.
- [33] Goud, N. S. (2019). “Synthesis and biological evaluation of morpholines linked coumarin–triazole hybrids as anticancer agents”, *Chemical Biology & Drug Design*, 94 (5), 1919-1929.
- [34] Ozdemir, M., Koksoy, B., Ceyhan, D., Sayın, K., Ercag, E., Bulut, M. ve Yalcın B. (2020). “Design and in silico study of the novel coumarin derivatives against SARS-CoV-2 main enzymes”, *Journal of Biomolecular Structure And Dynamics*, 102, 1863263.
- [35] Sethna, S. M. ve Shah, N. M. (1944). “The Chemistry of Coumarins”, *Chemical Reviews*, 36 (1), 1–62.
- [36] Matos, M. J, Rodriguez, S. V., Santana, L., Uriarte, E., Edfuf, C. F. ve Santos, Y. (2012). “Looking for new targets: simple coumarins as antibacterial agents”, *Medicinal Chemistry*, 8 (6), 1140-1145.
- [37] Matos, M. J., Rodriguez, S. V., Santana, L., Uriarte, E, Edfuf, C. F. ve Santos, Y. (2013). “Synthesis and structure-activity relationships of novel amino/nitro substituted 3- arylcoumarins as antibacterial agents”, *Medicinal Chemistry*, 18 (2), 1394-1404.
- [38] Kalkhambkar, R. G., Kulkarni, G. M., Kamanavalli, C. M., Premkumar, N., Asdaq, S. M. B. ve Sun, C.M. (2008). “Synthesis and biological activities of some

new fluorinated coumarins and 1-aza coumarins”, *European Journal of Medicinal Chemistry* 43, 2178-2188.

- [39] Asif, M. (2019). “Pharmacological activities and phytochemistry of various plant containing coumarin derivatives”, *Chemical Biology and Drug Design*, 94(5), 1919-1929.
- [40] Pereira, D, M, Valentao, P., Pereira, J. A. ve Andrade, P. B. (2009). “Phenolics: From Chemistry to Biology”. *Molecules*, 14, 2202- 2211.
- [41] Barot, P. K. (2015). “Recent advances and therapeutic journey of coumarins: current status and perspectives”, *Medicinal Chemistry Research*, 24, 2771–2798.
- [42] Hu, Y., Shen, Y., Wu, X., Tu, X. ve Wang, G. (2018). “Synthesis and biological evaluation of coumarin derivatives containing imidazole skeleton as potential antibacterial agents”, *European Journal of Medicinal Chemistry* 143, 958-969.
- [43] Kumar, S., Mukesh, K., Harjai, K., Singh, V. (2019). “Synthesis of coumarin based Knoevenagel-Ugi adducts by a sequential one pot five-component reaction and their biological evaluation as anti-bacterial agents”, *Tetrahedron Letters*, 60, 8-12.
- [44] Zhang, L. ve Xu, Z. (2019). “Coumarin-containing hybrids and their anticancer activities”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 181, 111587.
- [45] Dighe, N. S. (2010). “Synthetic and pharmacological profiles of coumarins: a review”, *Archives of Applied Science Research, Scholars Research Library*, 2 (2), 65-71.
- [46] Potdar, M. K., Mohile, S. S. ve Salunkhe, M. M. (2001). “Coumarin syntheses via Pechmann condensation in Lewis acidic chloroaluminate ionic liquid”, *Tetrahedron Letters*, 42, 9285-9287
- [47] Vekariya, H. R. ve Patel, H. D. (2014). “Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives via Knoevenagel condensation: a review”, *Synthetic Communications*, 44 (19), 2756-2788.
- [48] Barot, K. P., Jain, S. V., Kremer, L., Singh, S. ve Ghate, M. D. (2015). “Recent advances and therapeutic journey of coumarins: current status and perspectives”, *Medicinal Chemistry Research*, 24, 2771–2798.

- [49] Li, H., Cai, L., ve Chen Z. (2012). "Coumarin-derived fluorescent chemosensors", *Advances in Chemical Sensors*. Donghua University, Shanghai.
- [50] Koçak, G. (2011). "Kumarin halkası içeren metakrilat monomerlerinin sentezi", (Yüksek Lisans Tezi), T.C. Adıyaman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [51] Cao, D. (2019). "Coumarin-based small-molecule fluorescent chemosensors", *Chemical Reviews*, 119, 10403–10519.
- [52] Debda, R., Amit, N., Atanu, J., Debabrata, G. ve Parimal, K. B. (2010). "Coumarin derived chromophores in the donor–acceptor–donor format that gives fluorescence enhancement and large two-photon activity in presence of specific metal ions", *Inorganica Chimica Acta*, 363, 2824–2832.
- [53] Yang, J., Lu, Z., Haiyang, H., Jiqui, Y. ve Chunying, D. (2017). "A new fluorescent chemosensor for recognition of Hg²⁺ ions based on a coumarin derivative", *Talanta*, 162, 403-407.
- [54] Feng, S., Gao, Q., Gao, X., Yin, J. ve Jiao, Y. (2019). "Fluorescent sensor for copper(II) ions based on coumarin derivative and its application in cell imaging", *Inorganic Chemistry Communications*, 102, 51-56.
- [55] Arvas, B., Ucar, B., Acar, T., Arvas, M. B., Sahin, Y., Aydogan, F. ve Yolacan Ç. (2021). "A new coumarin based Schiff base fluorescence probe for zinc ion", *Tetrahedron*, 88, 132127.
- [56] Reddy, N. S., Mallireddigari, M. R., Cosenza, S., Gumireddy, K., Bell, S. C., Reddy, E. P. ve Reddy, M. V. R. (2004). "Synthesis of new coumarin 3-(*N*-aryl) sulfonamides and their anticancer activity", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 4093-4097.
- [57] Ji, H., Tan, Y., Gan, N., Zhang, J., Li, S., Zheng, X., Wang, Z. ve Yi, W. (2021). "Synthesis and anticancer activity of new coumarin-3-carboxylic acid derivatives as potential lactate transport inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 29, 115870.
- [58] Witaicenis, A., Seito, L. N., Chagas, A. S., Junior, L. D. A. J. Luchini, A. C. ve Orsi, P. R. (2014). "Antioxidant and intestinal anti-inflammatory effects of plant-derived coumarin derivatives", *Phytomedicine*, 21, 240-246.

- [59] Nasr, T., Bondock, S. ve Youns, M. (2014). "Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide–hydrazone derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76, 539-548.
- [60] Bronikowska, J., Szliszka, E., Jaworska, D., Czuba, Z. P. ve Krol, W. (2012). "The coumarin psoralidin enhances anticancer effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)", *Molecules*, 17, 6449-6464.
- [61] Canning, C., Sun, S., Ji, X., Gupta, S. ve Zhou K. (2013). "Antibacterial and cytotoxic activity of isoprenylated coumarin mammea A/AA isolated from *Mammea africana*", *Journal of Ethnopharmacology*, 147, 259-262.
- [62] Paul, K., Bindal, S. ve Luxami, V. (2013). "Synthesis of new conjugated coumarin–benzimidazole hybrids and their anticancer activity", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23, 3667-3672.
- [63] Kopardea, S., Hosamani, K. M., Kulkarni V. ve Shrinivas, D. J. (2018), "Synthesis of coumarin-piperazine derivatives as potent anti-microbial and anti-inflammatory agents, and molecular docking studies", *Chemical Data Collections*, 15-16, 197-206.
- [64] Wang, T., Peng, T., Wen, X., Wang, G., Sun, Y., Liu, S., Zhang, S. ve Wang, L. (2019). "Design, synthesis and preliminary biological evaluation of benzylsulfone coumarin derivatives as anti-cancer agents", *Molecules*, 24 (22), 4034.
- [65] Amin, K., M., Taha, A. M., George, R. F., Mohamed, N. M. ve Elsenduny, F. F. (2017). "Synthesis, antitumor activity evaluation, and DNA-binding study of coumarin-based agents", *Archiv der Pharmazie*, 351 (1), e1700199.
- [66] Xiao, C. F., Tao, L. Y., Sun, H. Y., Wei, W., Chen, Y., Fu L. W. ve Zou, Y. (2010). "Design, synthesis and antitumor activity of a series of novel coumarin–stilbenes hybrids, the 3-aryl coumarins", *Chinese Chemical Letters*, 21 (11), 1295-1298.
- [67] Kilinc, Y. B., Gunduz, S. K., Ozdemir, B., Bicak, B., Akman, G., Arvas, B., Aydogan, F. ve Yolacan, C. (2020). "New nanodrug design for cancer therapy: Its synthesis, formulation, in vitro and in silico evaluations", *Archiv der Pharmazie*, 353 (11), e2000137.
- [68] Gunduz, S. K., Kilinc, Y. B., Gokc, B., Bicaka, B., Akmand, G., Arvas, B., Aydogan, F. ve Yolacan, C. (2021). "Computer-aided anticancer drug design: In

vitro and in silico studies of new iminocoumarin derivative”, Journal of Molecular Structure, 1239, 130539.

- [69] Klatt, E. C. (2019). “Pathology of HIV/AIDS”, Savannah, Georgia, USA.
- [70] Kara, Rogers (2006). “AIDS disease”. Erişim Tarihi: 20 Nisan 2021, <https://www.britannica.com/science/AIDS>
- [71] Reddy, M. V. R., Rao, M. R., Rhodes, D., Hansen, M. S. T., Rubins, K., Bushman, F. D., Venkateswarlu, Y. ve Faulkner, D. J. (1999). “Lamellarin, a 20-sulfate, an inhibitor of HIV-1 integrase active against HIV-1 virus in cell culture”, Journal of Medicinal Chemistry, 42, 1901-1907.
- [72] Sahoo, S. S., Shukla, S., Nandy, S. ve Sahoo H. B. (2012). “Synthesis of novel coumarin derivatives and its biological evaluations”, Pelagia Research Library, (4), 899-908.
- [73] Lei, L., Xue, Y., Liu, Z., Peng, S., He, Y., Zhang Y., Fang, R., Wang, J., Luo, Z., Yao, G., Zhang, J., Zhang, G., Song, H. ve Zhang, Y. (2015). “Coumarin derivatives from Ainsliaea fragrans and their anticoagulant activity”, Scientific Reports, 5, 13544.
- [74] Shinde, A., Ganu, J. ve Naik, P. (2012). “Effect of free radicals & antioxidants on oxidative stress: a review”. Journal of Dental Allied Sciences, 1 (2), 63- 66.
- [75] Sen, S, Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y. S. R. ve De B. (2010). “Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect”, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research., 3 (1), 91-100.
- [76] Worachartcheewan, A., Prachayasittikul, V., Prachayasittikul, S., Tantivit, V., Yeeyahya, C. ve Prachayasittikul, V. (2020). “Rational design of novel coumarins: a potential trend for antioxidants in cosmetics”, EXCLI Journal, 19, 209-226.
- [77] Liu, X., Nam, J. W., Song, Y. S, Viswanath, A. N. I., Pae, A. N., Kil, Y. S., Kim, H. D., Park, J. H., Seo, E. K. ve Chang, M. (2014). “Psoralidin, a coumestan analogue, as a novel potent estrogen receptor signaling molecule isolated from psoralea corylifolia”, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24, 1403-1406.

- [78] Patel, M. ve Patel, K. (2019). "Naphthalene substituted benzo[c]coumarins: synthesis, characterization and evaluation of antibacterial activity and cytotoxicity", *Heterocyclic Communications*, 25, 146–151.
- [79] Frolova, L. V., Malik, I., Uglinskii, P. Y., Rogelj, S. ve Kornienko, A. (2011). "I.V. magedov, multicomponent synthesis of 2,3-dihydrochromeno[4,3-d]pyrazolo[3,4-b] pyridine-1,6-diones: a novel heterocyclic scaffold with antibacterial activity", *Tetrahedron Letters*, 52, 6643-6645.
- [80] Wittine, K., Ratkaj, I., Benci, K., Suhina, T., Mandic, L., Ilic, N., Pavelic, S. K. ve Pavelic, K. M. (2016). "Mintas, the novel coumarin[3,2-c]thiophene and its hydroxamic acid and ureido derivatives: synthesis and cytostatic activity evaluations", *Medicinal Chemistry Research*, 25, 728-737.
- [81] Zhang, M. Z., Zhang, R. R., Wang, J. Q., Yu, X., Zhang, Y. L., Wang, Q. Q. ve Zhang, W. H. (2016). "Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of novel fused Osthole derivatives" *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124(29), 10-16.
- [82] Nasr, T., Bondock, S. ve Youns, M. (2014). "Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazidee hydrazone derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76, 539-548.
- [83] Huang, L.K., Chao, S.P. ve Hu, C.J. (2020). "Clinical trials of new drugs for alzheimer disease", *Journal of Biomedical Science*, 27 (18).
- [84] Dilek, E., Çankaya, M., Ezmeci, T., Sunar, M. ve Çoban, T. A. (2017). "Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan rivastigmin ve galantamin ilaç etken maddelerinin CA I ve II izoenzimleri üzerine in vitro etkilerinin incelenmesi", *Journal of Science and Technology*, 10 (1), 1-10.
- [85] Koçancı, F. G. ve Aslım, B. (2016). "Structure and functions of acetylcholinesterase and acetylcholinesterase inhibitory activity of plants", *Manas Journal of Agriculture and Life Science*, 6 (1), 19-35
- [86] Shaik, J. B., Palaka, B. K., Penumala, M., Kotapati, K. W., Devineni, S. R., Eadlapalli, S., Darla, M. M., Ampasala, D. R., Vadde, R. ve Amooru, G. D. (2016). "Synthesis, pharmacological assessment, molecular modeling and in silico

- studies of fused tricyclic coumarin derivatives as a new family of multifunctional anti-alzheimer agents”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 107, 219-232.
- [87] Tehrani, M. B., Rezaei, Z., Asadi, M., Behnammanesh, H., Nadri, H., Afsharirad, F., Moradi, A., Larijani, B., Khanaposhtani, M. M. ve Mahdavi, M. (2019). “Design, synthesis, and cholinesterase inhibition assay of coumarin-3-carboxamide-n-morpholine hybrids as new anti-alzheimer agents”, *Chemistry & Biodiversity*, 16 (7), e1900144.
- [88] To, K. K. W., Wang, X., Yu C. W., Ho, Y. P. ve Au-Yeung, S. C. F. (2004). “Protein phosphatase 2A inhibition and circumvention of cisplatin cross-resistance by novel TCM-platinum anticancer agents containing demethylcantharidin”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 4565–4573.
- [89] Wolf, W. J., Lin, T. P. ve Grubbs, R. H. (2019). “Examining the Effects of Monomer and Catalyst Structure on the Mechanism of Ruthenium-Catalyzed Ring-Opening Metathesis Polymerization”, *Journal of the American Chemical Society*, 141 (44), 17796-17808.
- [90] Manishar, D. M., Rao, K. U. M., Reddy, N. B., Sundar, C. S. ve Reddy C. S. (2012). “Synthesis of New 8-Formyl-4-methyl-7-hydroxy Coumarin Derivatives”, *Journal of The Korean Chemical Society*, 56, 459-463.
- [91] Jiang, N., Huang, Q., Liu J., Liang, N., Li, Q., Li, Q. ve Xie, S. (2018). “Design, synthesis and biological evaluation of new coumarindithiocarbamate hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 146, 287-298.
- [92] Timonen, J. M., Nieminen, R. M., Sareila, O., Goulas, A., Moilanen, L. J., Haukka, M., Vainiotalo, P., Moilanen, E. ve Aulaskari, P. H. (2011). “Synthesis and anti-inflammatory effects of a series of novel 7-hydroxycoumarin derivatives”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(9), 3845-3850.
- [93] Smitha, G. ve Reddy, C. S., (2004). “ZrCl₄-catalyzed pechmann reaction: synthesis of coumarins under solvent-free conditions”, *Synthetic Communications*, 34 (21), 3997–4003.
- [94] Xie, S. S., Wang, X. B., Li, J. Y. ve Kong, L. Y. (2013). “Design, synthesis and evaluation of novel tacrine–coumarin hybrids as multifunctional cholinesterase

- inhibitors against Alzheimer's disease", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 540-553.
- [95] Sachdeva, H., Mathur, J. ve Guleria, A. (2020). "Indole derivatives as potential anticancer agents: a review", *Journal of the Chilean Chemical Society*, 65 (3), 4900-4907.
- [96] Zhang, Z., Gu, L., Wang, B., Huang, W., Zhang, Y. ve Ma, Z. (2019). "Discovery of novel coumarin derivatives as potent and orally bioavailable BRD4 inhibitors based on scaffold hopping", *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34 (1), 808-817.
- [97] Penta, S. (2016). "Advances in structure and activity relationship of coumarin derivatives", Chapter 1, Amsredam, Academic Press is an imprint of Elsevier.
- [98] Zeydi, M. M., Kalantarian, S. J. ve Kazeminejad, Z. (2020). "Overview on developed synthesis procedures of coumarin heterocycles", *Journal of the Iranian Chemical Society*, 17, 3031–3094.
- [99] Ozdemir, S. B., Cebeci, Y. U., Bayrak, H., Mermer, A., Ceylan, S., Demirbas, A., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, N. (2017). "Synthesis and antimicrobial activity of new piperazine-based heterocyclic compounds", *Heterocyclic Communications*, 23 (1), 43–54.
- [100] Yılmaz, F. ve Menteşe, M. (2017)." Design and synthesis of some piperazine hybrid molecules", *Revue Roumaine de Chimie*, 62 (12), 941-946.
- [101] Brito, A. F., Moreira, L. K. S., Menegatti, R. ve Costa, E. A. (2019). "Piperazine derivatives with central pharmacological activity used as therapeutic tools", *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 33 (1), 13–24.
- [102] Zhao, S., Huang, J. J., Sun, X., Huang, X., Fu, S., Yang, L., Liu, X. W., He, F. ve Deng, Y. (2018). "(1-aryloxy-2-hydroxypropyl)-phenylpiperazine derivatives suppress *Candida albicans* virulence by interfering with morphological transition", *Microbial Biotechnology*, 11 (6), 1080–1089.
- [103] Walayati, K., Mohsin, N. A., Aslam, S. ve Ahmad, M. (2019). "An insight into the therapeutic potential of piperazine-based anticancer agents", *Turkish Journal of Chemistry*, 43, 1-23.

- [104] Carneiro, A., Matos, M. J., Uriarte, E. ve Santana, L. (2021). “Trending Topics on Coumarin and Its Derivatives in 2020”, *Molecules*, 26, 501.



TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

İletişim Bilgisi: burcu_blmn.5@hotmail.com

Uluslararası Bildiri

1. Belmen, B., Aydogan, F., Yolacan, C., “Synthesis of novel biologically active coumarin derivatives”, 23rd JCF-Frühjahrssymposium, March 29- April 1, 2021, Online Conference, Leipzig/Germany.

