

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KUMARİN HALKASI İÇEREN YENİ ORGANİK MOLEKÜLLERİN SENTEZİ
VE SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Merve NAZIR

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2023

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KUMARİN HALKASI İÇEREN YENİ ORGANİK MOLEKÜLLERİN SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Merve NAZIR

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Mehtap YAKUT
Eş Danışman: Emekli Öğr Üyesi Prof. Dr. Emine KILIÇ

Bu çalışmada, farklı sübstitüentler içeren aromatik aldehytler ile morfolin, piperidin ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) sübstitüe asetofenon türevlerinin kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilerek, α,β -doymamış ketonlar (**4a-4p**) sentezlenmiştir. Halkalı hidroksienon bileşiklerinden 4-hidroksikumarinin (**1a**) sentezlenen α,β -doymamış ketonlarla (**4a-4p**) halkalaşma reaksiyonları gerçekleştirilmiş, geleneksel ve mikrodalga yöntemi kullanılarak floresans ışıma yaptığı düşünülen yeni piridokumarin bileşikleri (**5a-5h**) ve warfarin türevi kromen-2-on (**6**) elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapı karakterizasyonu, çeşitli spektral analiz teknikleriyle tamamlanmıştır. Elde edilen piridokumarin bileşiklerinin bazılarının antimikrobiyel aktivite gösterdiği bulunmuştur.

Şubat 2023, 146 sayfa

Anahtar Kelimeler: Kumin, α,β -doymamış keton, heterohalkalı amin, moleküler hibritleşme ve piridokumarin.

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF SPECTROSCOPIC PROPERTIES OF NEW ORGANIC MOLECULES CONTAINING COUMARIN RING

Merve NAZIR

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

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Mehtap YAKUT
Co-Supervisor: Prof. Dr. Emine KILIÇ

In this study, α,β -unsaturated ketones (4a-4p) were synthesized by performing condensation reactions of aromatic aldehydes containing different substituents and morpholine, piperidine and 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decane (DASD) substituted acetophenone derivatives. Cyclization reactions of 4-hydroxycoumarin (1a) from cyclic hydroxyenone compounds were performed with α,β -unsaturated ketones (4a-4p) synthesized, and new pyridocoumarin compounds (5a-5h) and warfarin derivative chromen-2-one (6) was obtained. The structural characterization of the synthesized compounds was completed with various spectral analysis techniques. Antimicrobial activities of some of the obtained pyridocoumarin compounds were observed.

February 2023, 146 pages

Key Words: Coumarin, α,β -unsaturated keton, heterocyclic amine, molecular hybridization, pyridocoumarin

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması sırasında bilgi ve tecrübeleriyle destek ve ilgisini gördüğüm değerli danışman hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehtap Yakut’a (Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı) ve Prof. Dr. Emine Kılıç’ a (Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı) teşekkürlerimi sunarım.

Deneyisel çalışmalarım esnasında yardımlarını benden esirgemeyen kıymetli hocalarım Dr. Duygu Bayramoğlu (Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı) ve Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Alagöz’e (Afyon Kocatepe Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı) teşekkürlerimi sunarım.

Tez yazım sürecinde moral ve motivasyon kaynağım, azmi ile bana örnek olan ve bu çalışmayı tamamlamam için benimle birlikte mesai yapan, hayatımı kolaylaştıran canım eşim Kadri Furkan NAZIR’a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca benden maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen her zaman yanımda olan babam Rasim AYTEK, annem Sabire AYTEK, kardeşlerim Zabit AYTEK ve Serap KIZIL’a sonsuz teşekkür ederim.

Merve NAZIR

Ankara, Şubat 2023

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI	
ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ.....	4
2.1 Kumarinin Yapısı ve Önemi	4
2.2 Kumarinler ve Sınıflandırılması.....	6
2.2.1 Basit kumarinler.....	6
2.2.2 Furanokumarinler.....	7
2.2.3 Piranokumarinler.....	8
2.2.4 Piron-sübstitüe kumarinler	9
2.2.5 Dimer kumarinler	9
2.3 Kumarin Bitişik Beş Halkalı Heterosiklik Bileşikler	10
2.4 Kumarin Bitişik Altı Halkalı Heterosiklik Bileşikler	11
2.4.1 Pridokumarin bileşikleri.....	12
2.5 Kalkonlar	24
2.5.1 Doğal kalkonlar	25
2.5.2 Sentetik kalkonlar	26
2.5.2.1 Hibrit kalkonlar	28
3. MATERYAL VE YÖNTEM	32
3.1 Materyal.....	32
3.1.1 Kullanılan cihazlar.....	32
3.1.2 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler	32
3.2 Yöntem	33
3.2.1 1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)etan-1-on (2c) sentezi.....	33
3.2.2 Kalkonların genel sentez yöntemi.....	33
3.2.3 Aminokumarin (1c) bileşiğinin sentezi.....	35
3.2.4 Piridokumarin bileşiklerinin sentezi	36
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	40
4.1 Kalkon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi	40
4.1.1 (E)-1-(4-morfolinofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on (4a) sentezi	40
4.1.2 (E)-3-(4-florofenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on (4b) sentezi.....	41
4.1.3 (E)-3-(4-klorofenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on (4c) sentezi	41
4.1.4 (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on (4d) sentezi.....	42
4.1.5 (E)-3-(4-metoksifenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on (4e) sentezi	43
4.1.6 (E)-3-(3,4-dimetoksifenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on (4f) sentezi	43
4.1.7 (E)-1-(4-morfolinofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (4n) sentezi.....	44
4.1.8 (E)-3-(4-florofenil)-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (4h) sentezi	44
4.1.9 (E)-3-(3,4-dimetoksifenil)-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (4k) sentezi	45
4.1.10 1-(4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-yl)phenyl)ethanone (4m ¹) sentezi	46

4.1.11 (E)-1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3-fenil-prop-2-en-1-on (4m) sentezi	47
4.2 4-Aminokumarin (1c) Bileşığının Sentezi	47
4.3 Piridokumarin Bileşiklerinin Sentezi	48
4.3.1 2-(4-morfolinofenil)-4-fenil-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5a) sentezi.....	49
4.3.2 4-(4-florofenil)-2-(4-morfolinofenil)-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5b) sentezi	50
4.3.3 4-(4-klorofenil)-2-(4-morfolinofenil)-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5c) sentezi	51
4.3.4 4-(4-bromofenil)-2-(4-morfolinofenil)-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5d) sentezi	52
4.3.5 4-(4-metoksifenil)-2-(4-morfolinofenil)-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5e) sentezi	53
4.3.6 4-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-morfolinofenil)-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5f) sentezi	54
4.3.7 4-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-(piperidin-1-il)fenil)-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5h) sentezi	55
4.3.8 3-(1-(4-Florofenil)-3-(4-morfolinofenil)-3-oksopropil)-4-hidroksi-2H-kromen-2-on (6) sentezi	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	57
KAYNAKLAR	71
EKLER.....	76
EK 1 IR Spektrumları	77
EK 2 ¹ H-NMR Spektrumları.....	86
EK 3 ¹³ C-NMR Spektrumları	106
EK 4 Kütle Spektrumları	118
EK 5 COSY Spektrumu	129
EK 6 HSQC Spektrumları	131
EK 7 HMBC Spektrumları	133
ÖZGEÇMİŞ.....	134

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Santigrat derece
AcOH	Asetik asit
EtOH	Etanol
Hz	Hertz
i	İkili pik
ii	İkilinin ikilisi
mL	Mililitre
mmol	Milimol
NaOH	Sodyum Hidroksit
NH ₄ OAc	Amonyum Asetat
pç.	Pik çokluğu
t	Tekli pik
ü	Üçlü pik
üi	Üçlünün ikilisi

Kısaltmalar

E.N.	Erime Noktası
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
PİT	Preperatif İnce Tabaka
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
DASD	1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan
IR	İnfrared (Kızıl ötesi)
LC-MS	Sıvı kromatografisi-Kütle Spektrometresi
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
COSY	Heteronuclear C orrelation Spectroscopy

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Kumarin ve kromon bileşiklerinin yapısı.....	4
Şekil 2.2	Farmakolojik aktif kumarin bileşikleri (Rajabi, 2015)	5
Şekil 2.3	Kumarin temelli ilaçlar	6
Şekil 2.4	Mikrodalga altında dihidrofuran sübstitüe kumarin türevlerinin sentezi	11
Şekil 2.5	Kumarin-piridin hibrit bileşiklerinin mikrodalga destekli sentezi	12
Şekil 2.6	Doğal ve sentetik kromenpiridin türleri	13
Şekil 2.7	Kromen[4,3-b]-pirazolo[3,4-d]piridin-4(3H)-on bileşiğinin sentezi	14
Şekil 2.8	Güçlü floresans etki gösteren dihidrokinolinlerin sentezi.....	14
Şekil 2.9	2,4-Diaril-5H-chromeno[4,3-b]piridin-5-onun PEG-400 kullanılarak sentezi.....	15
Şekil 2.10	Poli-sübstitüe 5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on türevlerinin sentezi	16
Şekil 2.11	Polisübstitüe 6H-kromeno[4,3-b]kinolin-6-onların sentezi HNT aracılığı ile sentezi.....	17
Şekil 2.12	5H-kromen[4,3-b]piridin-5-on bileşiklerinin sentezi.....	18
Şekil 2.13	Tek basamakta üç bileşenli bir reaksiyonda 7-aril-6H-kromeno[4,3-b]kinolin-6-on bileşiklerinin mikrodalga altında iyot katalizörü aracılığı ile sentezi.....	19
Şekil 2.14	Friedlander sentezi ile 6H-kromeno[4,3-b]kinolin-6-on'ların sentezi.....	19
Şekil 2.15	6H-kromen[4,3-b]kinolin-6-on türevlerinin sentezi.....	20
Şekil 2.16	Yeni tetrazol ile kaynaşmış kromen[4,3-b]piridin-on türevlerinin 1,3-dipolar reaksiyon yoluyla tek basamakta sentezi	21
Şekil 2.17	2,4 disübstitüe 5H-kromeno [4,3-b] piridin-5-on türevlerinin mikrodalga destekli bakır (II) triflat aracılı sentezi	21
Şekil 2.18	Pyrido[3, 2-c]kumarin türevlerinin sentezi	22
Şekil 2.19	2,6-bis(1-kumarin-2-il)-4-(4-substitue-fenil)piridinlerin sentezi	23
Şekil 2.20	Kumarin-karbonitril türevi sentezlenen bileşikler	23
Şekil 2.21	Kalkon ve ticari ilaçlar metokalkon ile sofalkon yapıları (Sahu vd. 2012)	24
Şekil 2.22	Kalkonların önemli farmakolojik özelliklerinin özet şeması	25
Şekil 2.23	İsobava-kalkon (a) ve corylifol B (b) doğal kalkon türleri	26
Şekil 2.24	<i>Amorpha fruticosa</i> meyvelerinden izole edilen doğal kalkon türevleri	26
Şekil 2.25	Kalkonların sentez şeması.....	27
Şekil 2.26	Bazı basit kalkonların sentezi.....	28
Şekil 2.27	Moleküler hibridizasyon gösterimi	29

Şekil 2.28 Antimikrobiyal aktivite gösteren kumarin-kalkon hibrit moleküllerinin sentezi.....	30
Şekil 2.29 Morfolin süstitüe yeni kalkon türevlerinin sentezi.....	31
Şekil 3.1 1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)etan-1-on (2c) bileşiğinin sentezi.....	33
Şekil 3.2 Aminokumarin (1c) bileşiğinin sentezi.....	36
Şekil 3.3 Floresans özellikteki piridokumarin türevi halkalaşma ürünlerine kolon ve preparatif ince tabaka kromatografisi (PİT) yapılırken alınan dijital fotoğrafları.....	39
Şekil 3.4 Floresans özellikteki piridokumarin türevi halkalaşma ürünlerinin 254 nm’de ve gün ışığında CHCl ₃ içerisinde alınan dijital fotoğrafları.....	39
Şekil 5.1 Piridokumarinin sentez mekanizması	59
Şekil 5.2 4-Hidroksikumarin ve kalkon türevlerinin farklı ısıtma teknikleri sonucu reaksiyon şeması	61
Şekil 5.3 3-(1-(4-Florofenil)-3-(4-morfolinofenil)-3-oksopropil)-4-hidroksi-2H-kromen-2-on (6) bileşiğinin COSY spektrumları	62
Şekil 5.4 3-(1-(4-Florofenil)-3-(4-morfolinofenil)-3-oksopropil)-4-hidroksi-2H-kromen-2-on (6) bileşiğinin HSQC spektrumları	63
Şekil 5.5 3-(1-(4-Florofenil)-3-(4-morfolinofenil)-3-oksopropil)-4-hidroksi-2H-kromen-2-on (6) bileşiğinin HSQC sonuçları	63
Şekil 5.6 5f Bileşiğine ait COSY spektrumu.....	66
Şekil 5.7 5f Bileşiğine ait HSQC spektrumu.....	67
Şekil 5.8 HMBC Spektrumu 3 bağ üzerinden etkileşimleri.....	68
Şekil 5.9 5h Bileşiğinin HMBC Spektrumu	68
Şekil 5.10 5f Bileşiğinin HMBC sonuçları	69
Şekil 5.11 Piridokumarin bileşikleri 254 nm de ışıma yaptıklarını gösteren dijital fotoğraflar.....	70

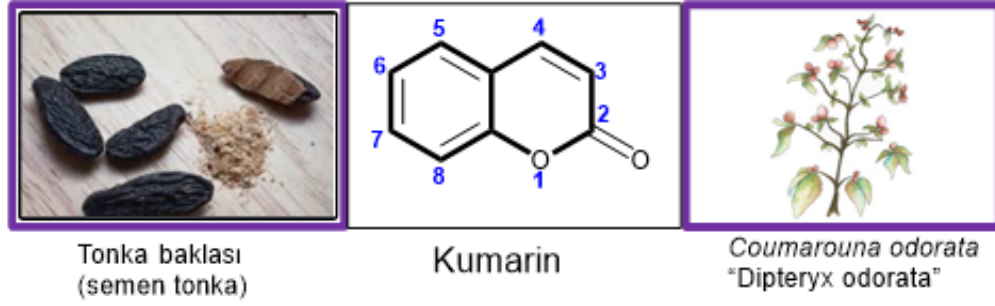
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Basit kumarin örnekleri	7
Çizelge 2.2 Furanokumarin örnekleri	8
Çizelge 2.3 Piranokumarin örnekleri	8
Çizelge 2.4 Piron-süstitüe kumarin örnekleri	9
Çizelge 2.5 Dimerkumarinler	10
Çizelge 3.1 Tez kapsamında morfolin halkası içeren kalkon bileşikler (4a-4f, 4n).....	34
Çizelge 3.2 Tez kapsamında piperidin ve spiro grubu içeren kalkon bileşikler (4h, 4k, 4m, 4p)	35
Çizelge 3.3 Halkalı piridokumarin bileşiklerinin (5a-5e,5f, 5i) sentezi	37
Çizelge 3.4 Halkalı piridokumarin bileşiklerinin (5h-5k) sentezi	38
Çizelge 5.1 α,β -doymamış ketonların (4a-4i, 4k, 4m, 4p) sentezi	57
Çizelge 5.2 Piridokumarin türevlerinin (5a-5e, 5i) klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtması ile elde edilen sonuçları	64
Çizelge 5.3 Piridokumarin türevlerinin (5g, 5h, 5j, 5k) klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtması ile elde edilen sonuçları	65
Çizelge 5.4 5b ve 5c Bileşiklerinin antimikrobiyal aktivite sonuçları	69

1. GİRİŞ

Yüzyıllardır bilinen kumarin ve türevleri, yapılarına bağlanan çeşitli sübstitüentlerle farklı biyolojik ve farmokolojik özellikler gösteren, heterosiklik moleküller olarak literatürde yer almıştır. Bu doğal ürünleri örnek olarak ele alan dünya çapındaki araştırma grupları çeşitli hastalıkların tedavisi için çok sayıda kumarin türevleri tasarlamakta ve sentezlemektedir. Son on yılda, antikanser, anti-alzheimer, antiviral, antioksidan, antiinflamatuvar, antidiyabetik, antikoagulan ve antimikrobiyal gibi önemli özelliklerinden dolayı kumarinler, hibrit molekülleri şeklinde sentezlenmektedir. Bu bağlamda, kumarin temelli hibritler biyolojik aktiviteleri ve kullanım alanlarının oldukça çok çeşitlilik göstermeleri nedeniyle, literatür araştırmalarında önemli bir alan haline gelmiştir.

Tarih öncesi çağlardan beri doğal ürünler, çeşitli hastalıkların tedavisinde geleneksel ilaçlar olarak önemli bir konumdadır. Doğal ürünler ayrıca ilaç keşfinde öncü moleküller olarak kritik bir rol oynamıştır. Doğal ürünlerin sentetik ve yarı sentetik türevlerinin çeşitli biyolojik aktiviteler sergilediği bulunmuştur. Oksijen atomu içeren heterosiklik bileşiklerin, tıbbi kullanım için yeni moleküler mimarilerin tasarlanmasında önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (Kaur vd 2013). Oksijen içeren heterosiklik bileşikler arasında, kumarin (2H -kromen-2-on) kimyası, geniş biyolojik aktiviteleri sayesinde derinlemesine araştırılmıştır. Kumarin ilk olarak tonka baklası (semen tonka) adı verilen ve 1820’de Vogel tarafından yaygın olarak *Coumarouna odorata* olarak bilinen “*Dipteryx odorata*” isimli ağacın hoş kokulu tohumlarından izole edilmiştir (Şekil 1.1). Günümüzde ***Clusiaceae***, ***Guttiferae***, ***Rutaceae***, ***Oleaceae***, ***Umbelliferae*** gibi 30 farklı bitki familyasından çeşitli farmakolojik aktviteler gösteren yaklaşık 150 tür kumarin türevi bulunmuştur (Singh vd 2019).



Şekil 1.1 Kumarinin yapısı ve izole edildiği bitki

Kalkonlar, çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılan biyolojik olarak aktif yapılardır. Kalkon ve türevleri üzerine yapılan ön klinik çalışmalarda bu bileşiklerin, antidiyabetik, antikanser, antienflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, antiparazitik, psikoaktif ve nöroprotektif maddeler olarak yüksek potansiyel etki gösterdiği bildirilmiştir.

Organik kimyada önemli bir yere sahip olan heterohalkalı aminler (morfolin, piperidin ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan [DASD]), çeşitli alkaloidlerin yapı taşı olmalarının yanı sıra, önemli ilaç etken maddelerinin de yapı bileşenleri arasında yer almaktadırlar. Son on yılda, heterohalkalı aminler içeren farklı bileşiklerin, bağlı oldukları ana çatıda aktiviteyi artırıcı etki gösterdikleri; ayrıca antimikrobiyal, antioksidan ve bazı kanser hücre hatlarına karşı güçlü antiproliferatif aktiviteye sahip oldukları çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur. Her ne kadar bahsi geçen bu iki grubun (heterohalkalı aminler ve pridokumarinler) gerek sentez gerek biyolojik etkinlikleri ayrı ayrı araştırılmış ve elde edilen sonuçlar bilim dünyası ile paylaşılmış olsa dahi; her iki etkin yapıyı tek bir halka sisteminde buluşturan hibrit molekül sentezi ile ilgili çalışmalar son birkaç yıldır çeşitli araştırma grupları tarafından çekiciliğini koruyan önemli araştırma konuları arasında yer almaktadır.

Bu bağlamda ilk aşamada, farklı sübstitüentler içeren aromatik aldehytler ile morfolin, piperidin ve DASD substitüe asetofenon türevlerinin kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilerek α,β -doymamış ketonlar (**4a-4p**) yüksek verimlerle elde edilmiştir. 4-Hidroksikumarinlerin (**1a**) α,β -doymamış ketonlarla halkalaşma reaksiyonları gerçekleştirilmiş, geleneksel ve geleneksel olmayan metotlar kullanılarak

floresans özellik gösteren yeni piridokumarin bileşikleri (**5a-5h**) ve varfarin türevi olan 3-(1-(4-florofenil)-3-(4-morfolinofenil)-3-oksopropil)-4-hidroksi-2H-kromen-2-on (**6**) sentezlenmiştir (Şekil 1.2). Sentezlenen bileşiklerin yapı karakterizasyonu çeşitli spektral analiz teknikleriyle tamamlanmıştır. Elde edilen piridokumarin bileşiklerinin bazılarının antimikrobiyel aktiviteleri gözlemlenmiştir.

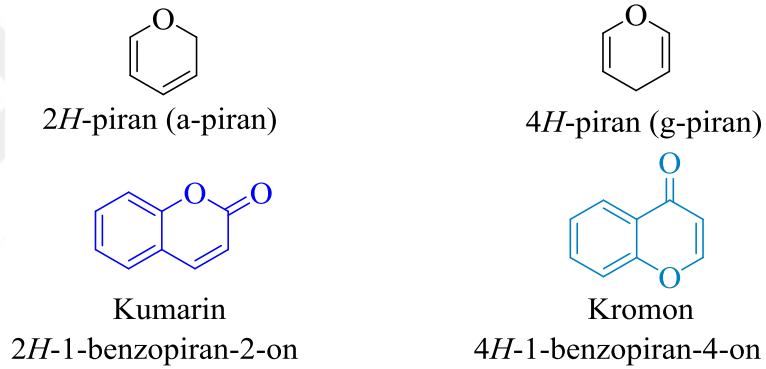


Şekil 1.2 Floresans özelliği olduğu düşünülen yeni piridokumarin bileşikleri (5a-5h)

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Kumarinin Yapısı ve Önemi

Kumarinler piron halkasının benzen halkası ile kondenzasyonu sonucu meydana gelen benzopiron olarak bilinen heterosiklik bileşiklerdir ve iki ana gruba ayrılırlar: Bunlardan biri benzo- α -piron (2*H*-1-benzopiran-2-on) bileşikler, diğeri benzo- γ -piron (4*H*-1-benzopiran-4-on) (Şekil 2.1) bileşikleridir (Nachiket, 2010). Halkanın α -pozisyonunda karbonil grubu bulunan benzopiran bileşikler "kumarin" (2*H*-1-benzopiran-2-on), halkanın γ -pozisyonunda karbonil grubu bulunan benzopiran bileşikler ise "kromon" (4*H*-1-benzopiran-4-on) olarak adlandırılırlar.

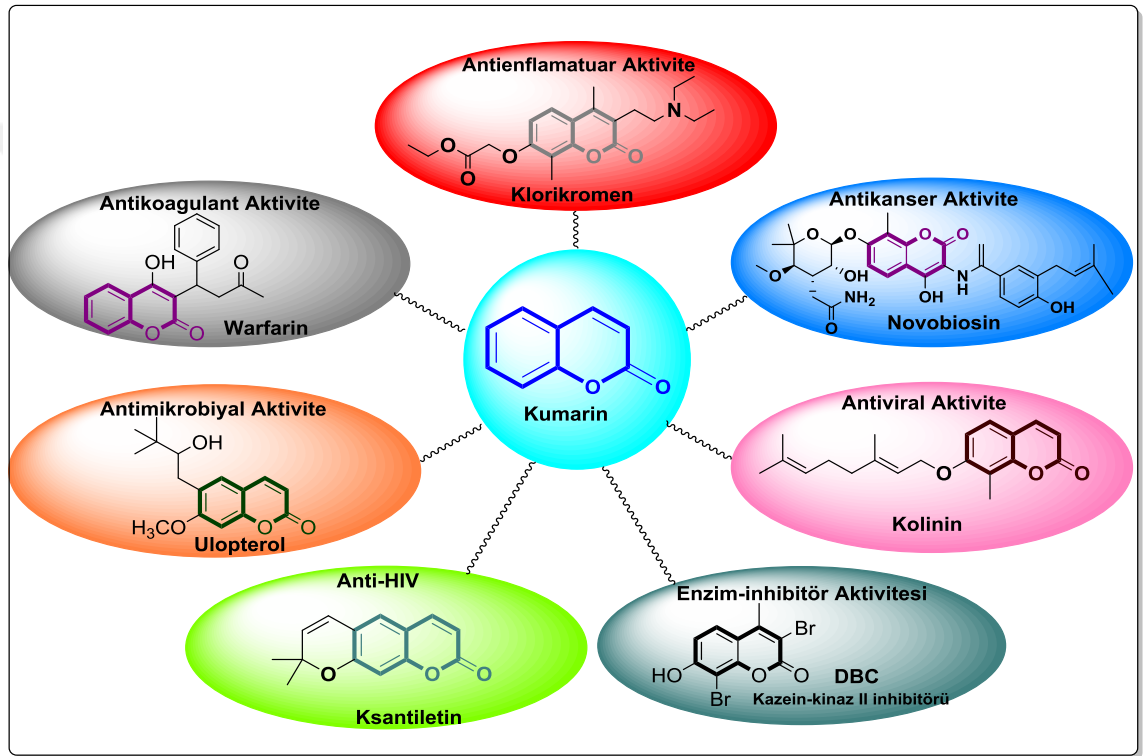


Şekil 2.1 Kumarin ve kromon bileşiklerinin yapısı

Kumarin ve kumarin türevleri çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle, son yıllarda önem kazanmış doğal bileşiklerdir. Kumarin iskeletinin süstitüe olmaya elverişli olması, farklı noktalara farklı süstitüentlerin bağlanması ile geniş bir kullanım ve uygulama alanı bulmasında kumarini önemli bir noktaya getirmiştir.

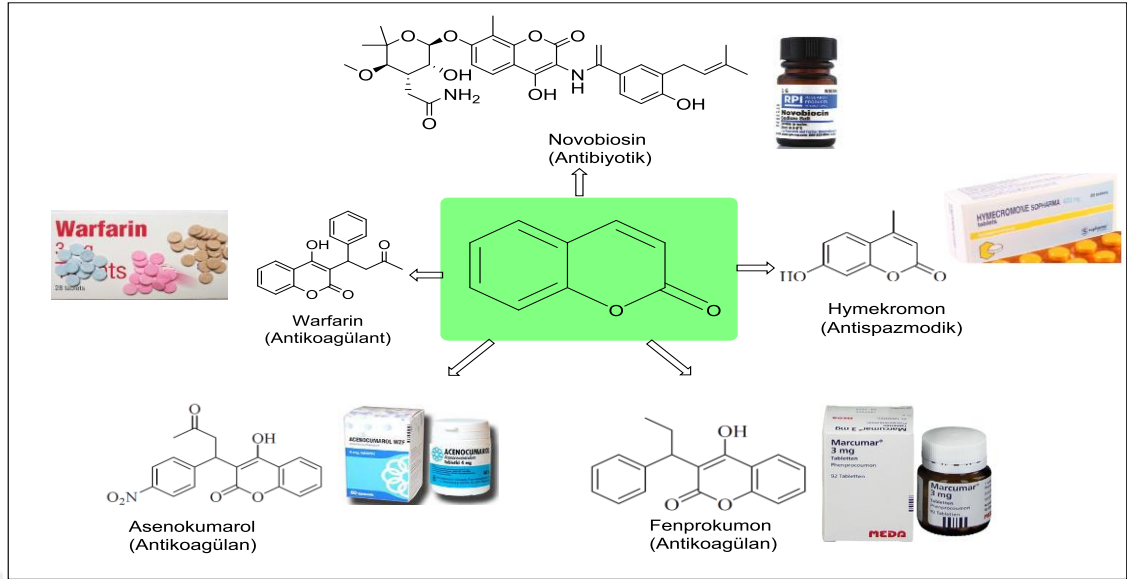
Kumarinler, antitümör, antikoagülan, antibakteriyel, antienflamatuar, antioksidan, antitümör, antiviral, antidiyabetik, antikonvülsan, antiproliferatif ve enzim inhibisyon etkisi dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik etkiler sergiler (Srikrishna, 2018). Kumarinler, biyolojik aktiviteleri ve lüminesans özellikleri endüstri tarafından geniş çapta araştırılan bileşiklerdir.

Kumarinler, ilginç biyolojik aktiviteleri nedeniyle kapsamlı çalışmalara tabi tutulmuş ve çeşitli hastalıkların tedavisinde iyileştirici ajanlar olarak kullanılmıştır. Son birkaç yıldan beri kumarinler, bunların hibrit molekülleri şeklinde sentezlenmektedir. Farmakolojik, terapötik ve biyokimyasal özellikleri, süstitüsyon modellerine bağlıdır. Kumarinler, antidiyabetik, antiviral, antimikrobiyal, antikanser, antioksidan, antiparazitik, antihelminitik, antiproliferatif, antienflamatuar ve antihipertansif gibi çok çeşitli farmakolojik aktiviteler sergilemektedir (Jalhan vd 2017).



Şekil 2.2 Farmakolojik aktif kumarin bileşikleri (Rajabi, 2015)

Bazı kumarin bileşikleri ilaç olarak kullanılmaktadır. Piyasada ilaç olarak kullanılan bazı kumarin bileşiklerinin ticari isimleri ve kullanım amaçları Şekil 2.3' de verilmiştir (Singh, 2019). Hala daha geniş spektruma sahip ve daha az yan etkisi olan türevlerinin klinik araştırmaları devam etmektedir.



Şekil 2.3 Kumarin temelli ilaçlar

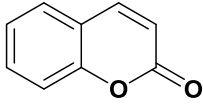
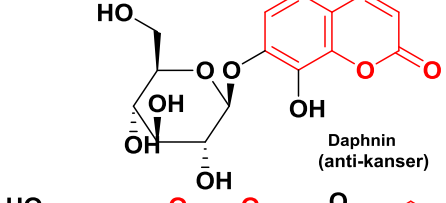
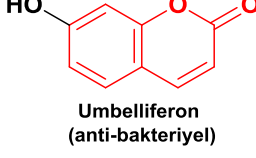
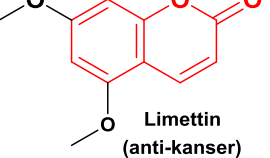
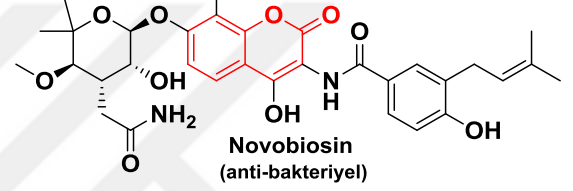
2.2 Kumarinler ve Sınıflandırılması

Kumarinler temel olarak; basit kumarinler, furanokumarinler, piron halkasında sübstüent taşıyan kumarinler, piranokumarinler ve dimerkumarinler olmak üzere sınıflandırılırlar.

2.2.1 Basit kumarinler

Basit kumarinler, hidroksillenmiş, alkoksillenmiş ve alkillenmiş kumarin türevlerinden ve bunların glikozitlerinden (örneğin; *Umbelliferon*, *Limettin*, *Daphnin*) (Çizelge 2.1) oluşur (Çamur, 2005).

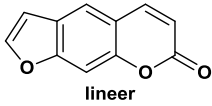
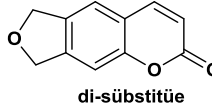
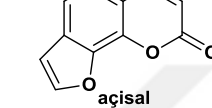
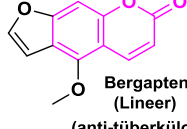
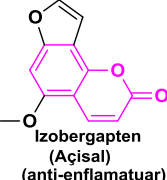
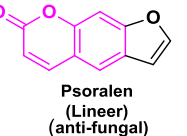
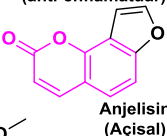
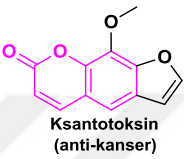
Çizelge 2.1 Basit kumarin örnekleri

SINIFLANDIRMA	GENEL YAPI	ÖRNEKLER
Basit Kumarinler		 Daphnin (anti-kanser)  Umbelliferon (anti-bakteriyel)  Limettin (anti-kanser)  Novobiosin (anti-bakteriyel)

2.2.2 Furanokumarinler

Kumarin ana yapısına furan halkasının kondenzasyonu sonucunda furanokumarinler (örneğin, *Psoralen*, *Ksantotoksin*, *Bergapten*, *İmperatorin*, *İzopimpinellin*, *Anjelisin* ve *İzobergapten*) meydana gelmektedir (Çizelge 2.2). Furan halkasının bağlanma şekline göre lineer ve açısallı olarak iki gruba ayrılmaktadırlar (Madhavarao ve Trivedi, 1991).

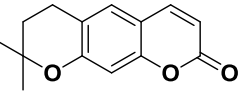
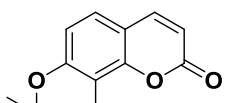
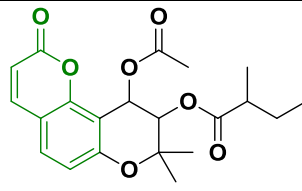
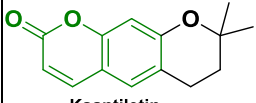
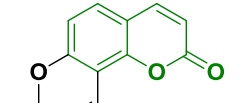
Çizelge 2.2 Furanokumarin örnekleri

SINIFLANDIRMA	GENEL YAPI	ÖRNEKLER
Furano Kumarinler	 lineer  di-süstitüe  açısal	 Bergapten (Lineer) (anti-tüberküloz)  Izobergapten (Açısal) (anti-enflamatuar)  Psoralen (Lineer) (anti-fungal)  Anjelisin (Açısal) (anti-kanser)  Ksantotoksin (anti-kanser)

2.2.3 Piranokumarinler

Piron halkasının kumarindeki benzen halkasıyla kondenzasyonu sonucu piranokumarinler (örneğin; *Visnadin*, *Ksantiletin* ve *Seselin*) oluşmaktadır (Çizelge 2.3). Bu türevlerin furanokumarinler gibi lineer ve açısal sınıfları bulunmaktadır (O’Kennedy ve Thornes, 1997).

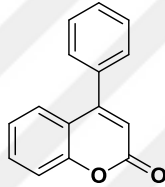
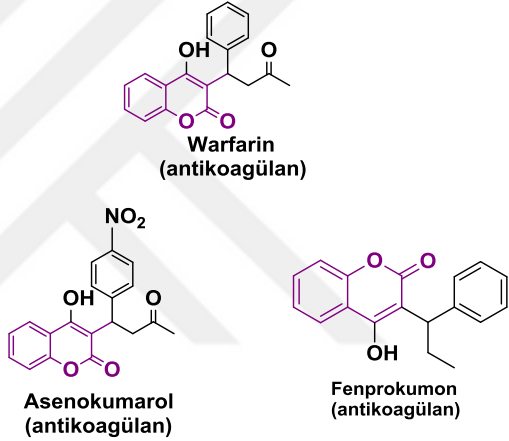
Çizelge 2.3 Piranokumarin örnekleri

SINIFLANDIRMA	GENEL YAPI	ÖRNEKLER
Piranokumarinler	 Lineer  Açısal	 Visnadin (anti-enflamatuar)  Ksantiletin (Lineer) (anti-tüberküloz)  Seselin (Açısal) (anti-enflamatuar)

2.2.4 Piron-süstitüe kumarinler

Piron-süstitüe kumarinler üç grupta sınıflandırılır: 4-Hidroksikumarin (*Novobiosin* ve *Dikumarol*), 3-fenilkumarin (*Kumestrol*) ve 3,4-benzokumarin (*Alternariol*). 4-Hidroksikumarinler sentetik kumarin sınıfına girer, warfarin bu gruba aittir (Çizelge 2.4) (Kresge, 2005).

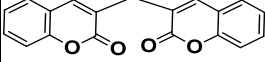
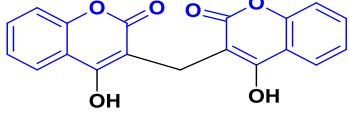
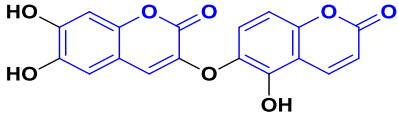
Çizelge 2.4 Piron-süstitüe kumarin örnekleri

SINIFLANDIRMA	GENEL YAPI	ÖRNEKLER
Piron-süstitüe Kumarinler		 Warfarin (antikoagülan) Asenokumarol (antikoagülan) Fenprokumon (antikoagülan)

2.2.5 Dimer kumarinler

İki kumarinin piron halkasının 3-konumundaki karbonlardan birbirlerine bağlanmasıyla oluşmaktadır (Çizelge 2.5). Dafnoretin bu sınıfın dikkat çeken türevlerindendir (Dodge, 1916).

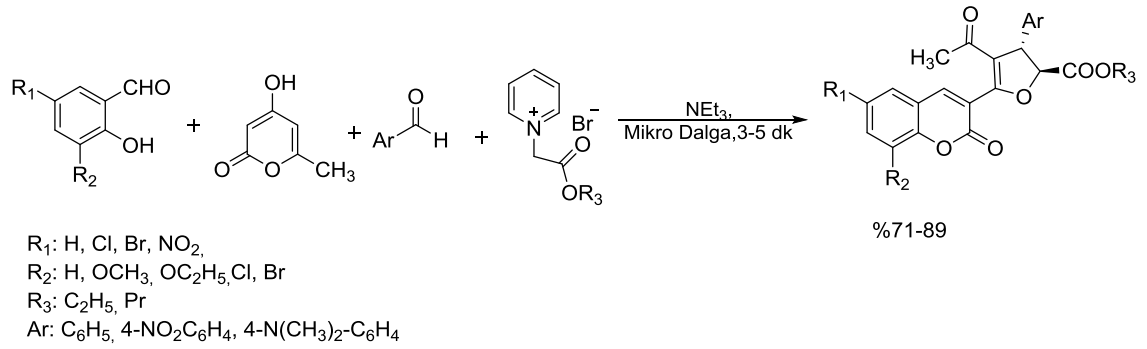
Çizelge 2.5 Dimerkumarinler

SINIFLANDIRMA	GENEL YAPI	ÖRNEKLER
Dimerkumarinler		 Dikumarol (antikoagülant)  Dafronetin (antikoagülant)

2.3 Kumarin Bitişik Beş Halkalı Heterosiklik Bileşikler

Biyolojik olarak aktif bir bileşiğin, sentezlenmesi hedeflenen moleküllerin oldukça etkin biyolojik aktivitelerini daha da güçlendirmek için başka bir biyolojik aktif bileşiğe dahil edilmesi, endüstri ve akademideki kimyacılar için hızla büyüyen bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır. En iyi bilinen beş üyeli heterosiklik bileşikler piroller (Borah vd. 2021), furanlar (Duc, 2019) ve tiyofenlerdir (Gramec vd. 2014). Bununla birlikte kumarine kaynaşmış beş üyeli heterosiklik bileşiklerde iki heteroatom (imidazoller, tiyazoller, pirazoller) ve üç heteroatom (triazoller, oksadiazoller) bulunduran bileşikler de üstün biyolojik aktivite özellikleri ile literatürde aktif rol oynamaktadırlar.

Tangeti ve arkadaşları tarafından, kumarin kondanse beş halkalı bileşiklerden dihidrofuran süstitüe kumarin türevlerinin mikrodalga altında regioselektif olarak hedef ürünleri sentezlenmiştir (Tangeti vd. 2016). Hedef ürünler; salisilaldehit, 6-metil-4-hidroksipiran-2-on, aril aldehitler ve piridinyum yilidlerinden %71-89 verimle sentezlenmiştir.

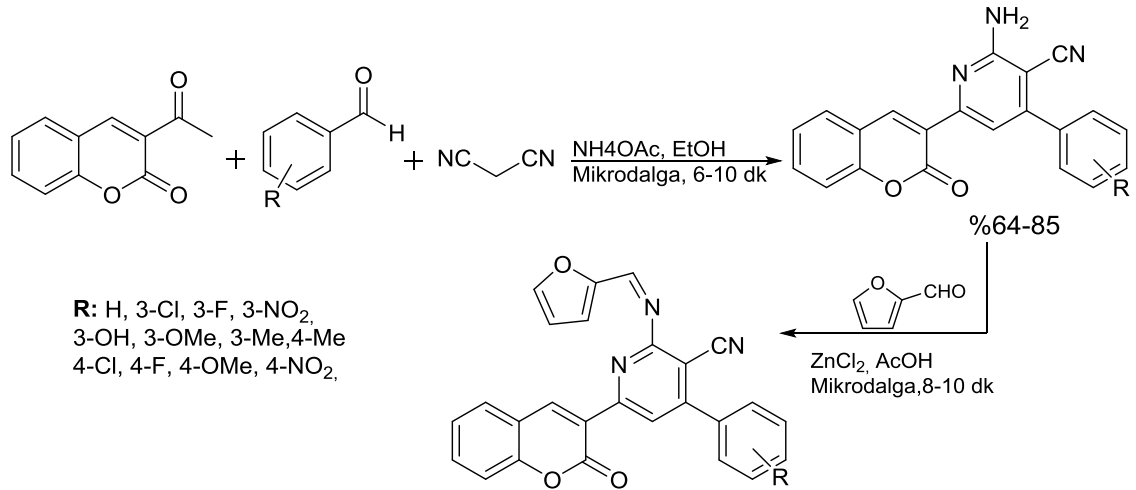


Şekil 2.4 Mikrodalga altında dihidrofuran süstitüe kumarin türevlerinin sentezi

2.4 Kumarin Bitişik Altı Halkalı Heterosiklik Bileşikler

Kumarin kondanse altı halkalı heterosikliklerden azot içeren piridin, kinolin, pirimidinler ve oksijen içeren piran molekülleri (Dwivedi vd, 2020 ve Borah ve Chowhan, 2021, Borah vd. 2021) tıbbi kimya ve sentetik kimyada büyük ilgi gören bileşik sınıflarıdır.

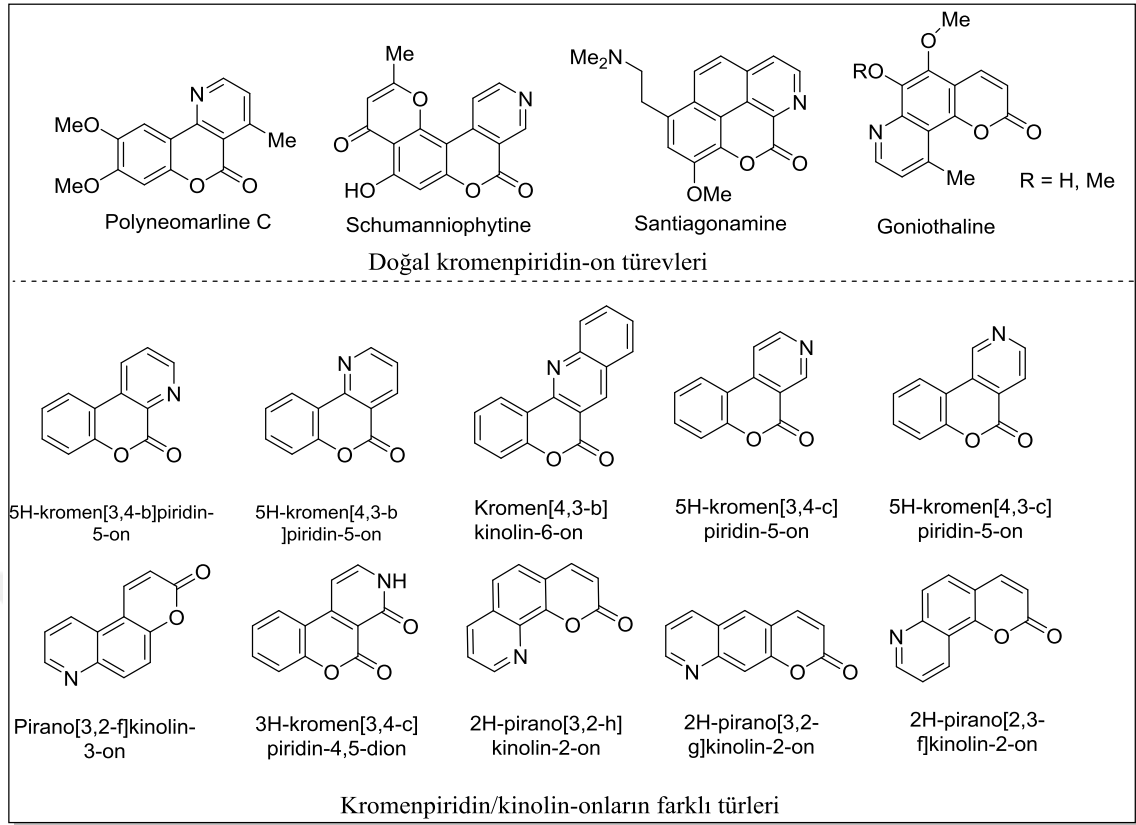
Desai ve çalışma grubu, çeşitli 3-asetil kumarin, aldehytler, malononitril ile amonyum asetat varlığında 6-10 dk arasında mikrodalgada %64-85 verimle yeni kumarin-piridin hibritlerini sentezlemişlerdir (Desai vd. 2017). Bu çalışmada ayrıca ZnCl_2 katalizörlüğünde sentezlenen kumarin-piridin hibritleri furan-2-karboksialdehit ile etkileştirilerek kısa reaksiyon süresinde %65-82 verim ile furan süstitüe kumarin-piridin hibrit moleküllerini sentezlemeyi başarmışlardır. Bu bağlamda mikrodalga kullanımının kısa reaksiyon sürelerinde ve hedef bileşiğin saf olarak izole edilebilmesi adına etkili ve çevre dostu bir teknik olduğu kanıtlanmıştır.



Şekil 2.5 Kumarin-piridin hibrit bileşiklerinin mikrodalga destekli sentezi

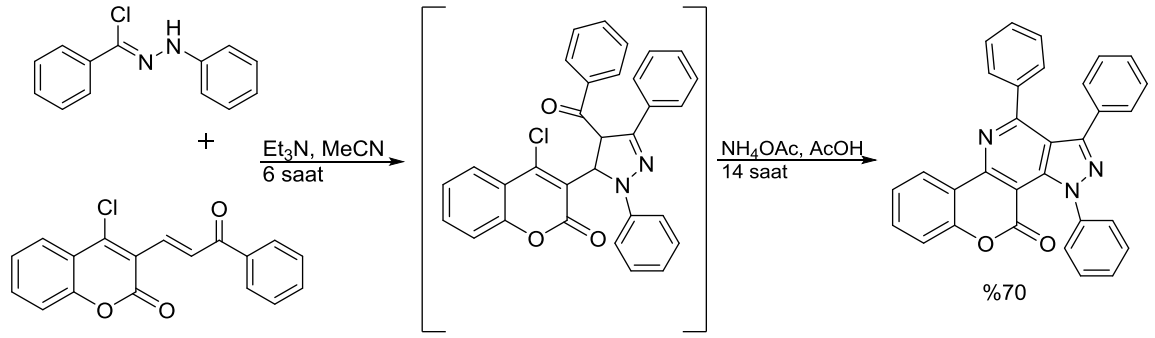
2.4.1 Pridokumarin bileşikleri

Doğal ve sentetik kumarinler, benzo-*a*-piron yapısına sahip geniş heterosiklik bileşikler ailesini oluşturmaktadır. Yaklaşık son 20 yıl içinde kumarinler, antidepresan, anti-mikrobiyal, antioksidan, anti-inflamatuar, anti-leishmanial ve antikoagülant aktiviteleri içeren geniş farmakolojik fonksiyonlar yelpazesinde çok önemli bir rol oynamıştır. *Schumanniphyton*, antimalaryal yara iyileştirici özelliğe sahip Santiagonamin ve klorokine duyarlı Plasmodium antimalaryal aktiviteye sahip doğal yara iyileştirici aktiviteye sahip *Goniothaline* doğal pirido-kumarinlerdir (Şekil 2.6). Piridin çekirdeği ile kaynaşmış sentetik kumarin türevleri, floresan aktivitesinin yanı sıra optoelektronik özellikleri de gösterir. Tüm bu gözlemler pirido-kumarinin önemini ortaya koymaktadır. Polyneomarline C, Çin bitkisel tıbbında sıtma tedavisinde kullanılan *Polyalthia nemoralis*'den izole edilen, özellikle 5H-chromeno[4,3-*b*]-piridin-5-one türevi olan başka bir doğal piridokumarin türüdür. Birçok sentetik kromen[4,3-*b*]-piridin/kinolin-on türevleri, antioksidan, antibakteriyel ve anti-kanser (meme, kan ve kolon) aktivite göstermektedir. Ayrıca sentetik kromen[4,3-*b*]-piridin/kinolin-on türevleri mükemmel floresan problemleri olarak işlev görmektedir (Patra vd. 2021).



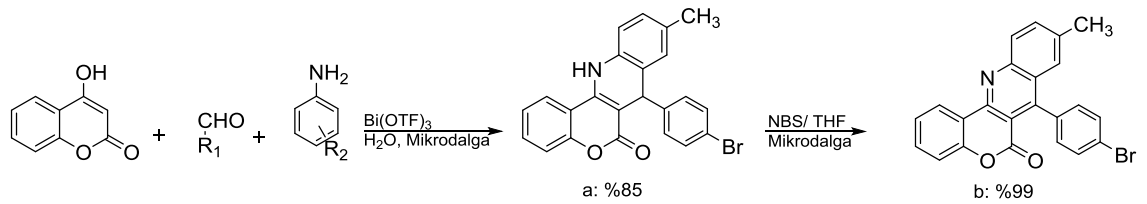
Şekil 2.6 Doğal ve sentetik kromenpiridin türleri

Alizadeh ve çalışma arkadaşları, trietilamin varlığında kumarin süstitüe kalkon bileşiği ve hidrazonil klorürü reaksiyonundan oluşan ara ürünün üzerinden amonyum asetat ortamında oldukça aktif floresan özellikteki kromen[4,3-b]-pirazolo[3,4-d] piridin-4(3H)-on bileşiğini %70 verimle tek basamakta sentezlemişlerdir (Şekil 2.7). Sentezlenen bu yeni bileşiğin mükemmel floresan özellik gösterdiği ve hücre zarı içerisine oldukça kolay girerek canlı hücre görüntüleme ajanı olduğu bu bağlamda yüksek kemoselektif özelliğini kanıtlamışlardır.



Şekil 2.7 Kromen[4,3-b]-pirazolo[3,4-d]piridin-4(3H)-on bileşiğinin sentezi

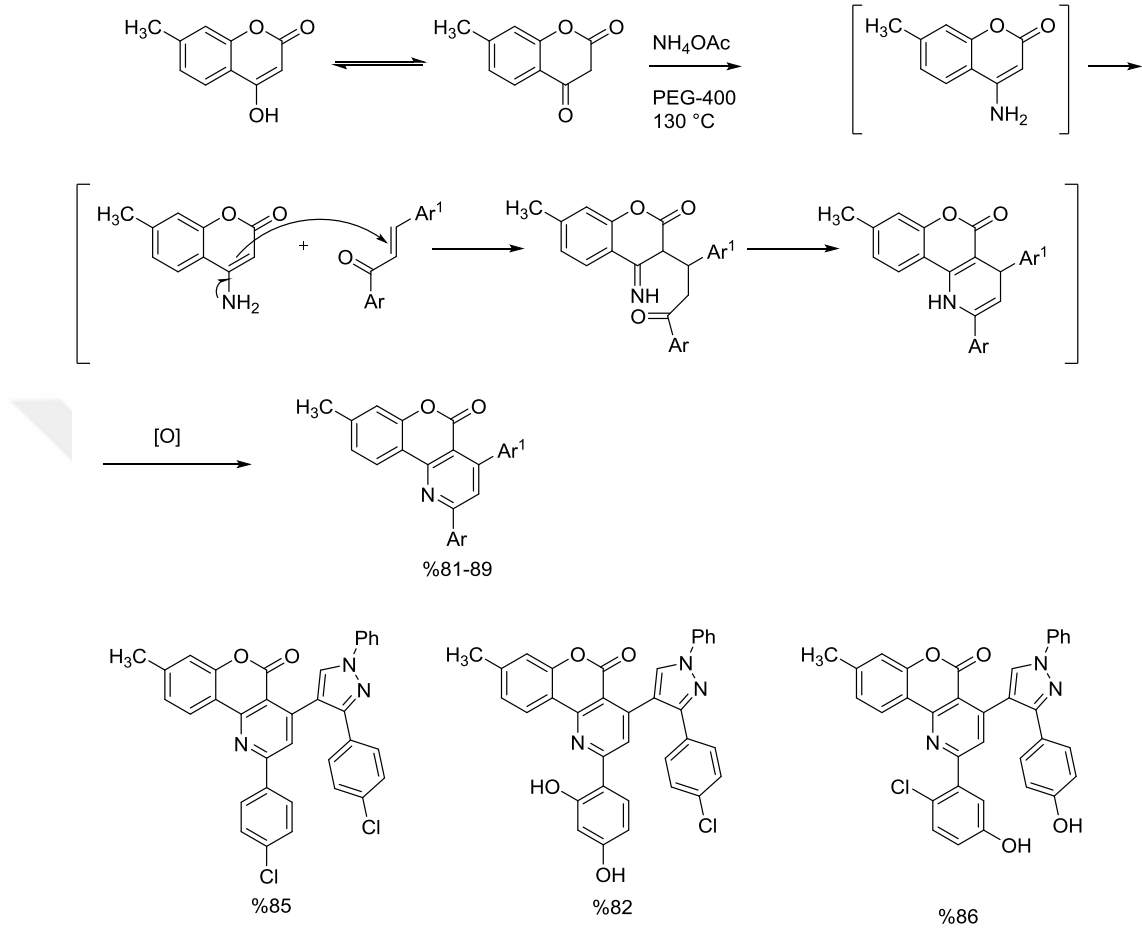
2014 yılında yapılan bir çalışmaya göre Choudhury ve arkadaşları, 4-hidroksikumarin, aldehitler ve aromatik aminlerin mikrodalga altında bizmut triflat katalizörlüğünde kumarin bitişik dihidrokinolinlerin sentezi için tek basamakta etkili bir yöntem geliştirmişlerdir. Geleneksel ısıtma koşulları altında alternatif olarak, oksitleyici bir madde olarak N-bromosüksinamid (NBS) kullanarak kumarinle kaynaşmış kinolinleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.8). Sentezlenen bileşiklerden a bileşiğinin b bileşiğinden daha aktif floresan etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. Choudhury ve ekibi sentezlenen bu iki yeni bileşikler arasında a bileşiğinin b bileşiğinden daha aktif floresan etki gösterdiği açıklamışlardır ve diğer taraftan iyi kuantum verimleri ile oldukça floresan özellik gösterdiğini ve gelecek vaat eden floresan problemler haline gelebileceğini açıklamışlardır.



Şekil 2.8 Güçlü floresans etki gösteren dihidrokinolinlerin sentezi

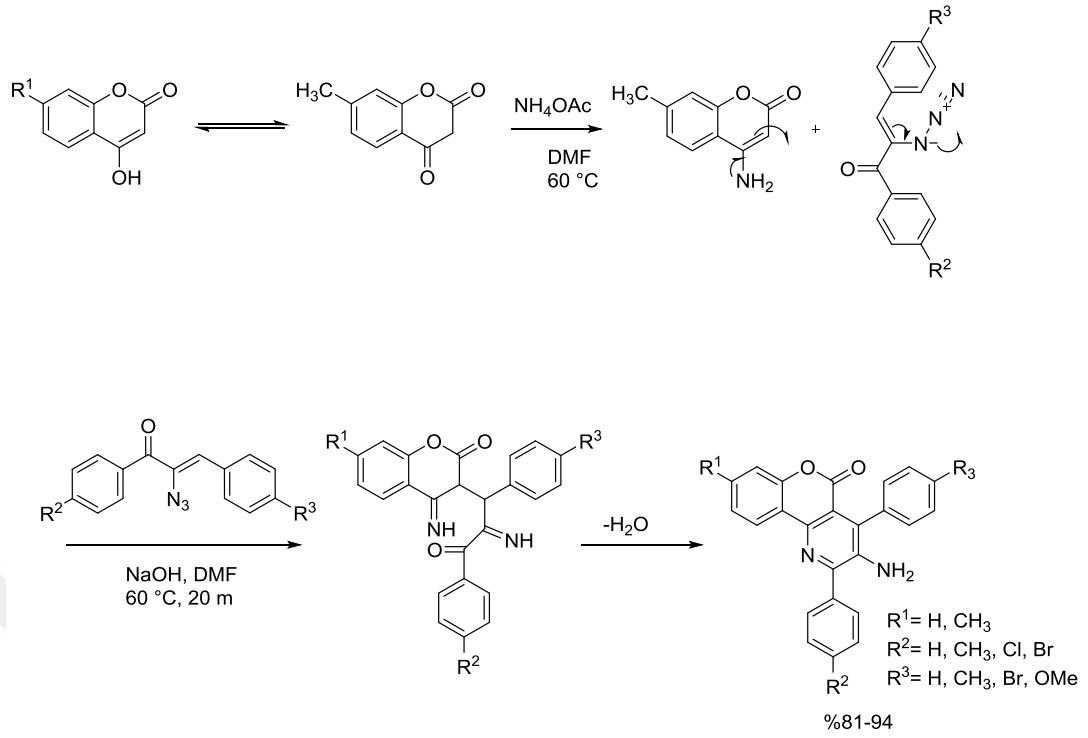
Çözücü olarak PEG-400'ü kullanan Dawane ve çalışma arkadaşları, 1,3-dikarbonil türevi olarak 4-hidroksikumarinden, azot kaynağı olarak amonyum asetat ve α,β -doymamış keton kullanarak 2,4-diaril-5H-kromen[4,3-b]piridin-on sentezi için tek basamakta etkili ve yüksek verimli bir sentez yöntemi geliştirdiler (Şekil 2.9). Sentezlenen 5H- kromen[4,3-b]piridin-on türevlerinin *Escherichia coli*, *Salmonella*

Tifüsü, *Bacillus subtilis* ve mantarlara karşı orta ila iyi antimikrobiyal ve anti-fungal aktiviteler gösterdiğini ortaya çıkarmışlardır (Daware vd. 2010).



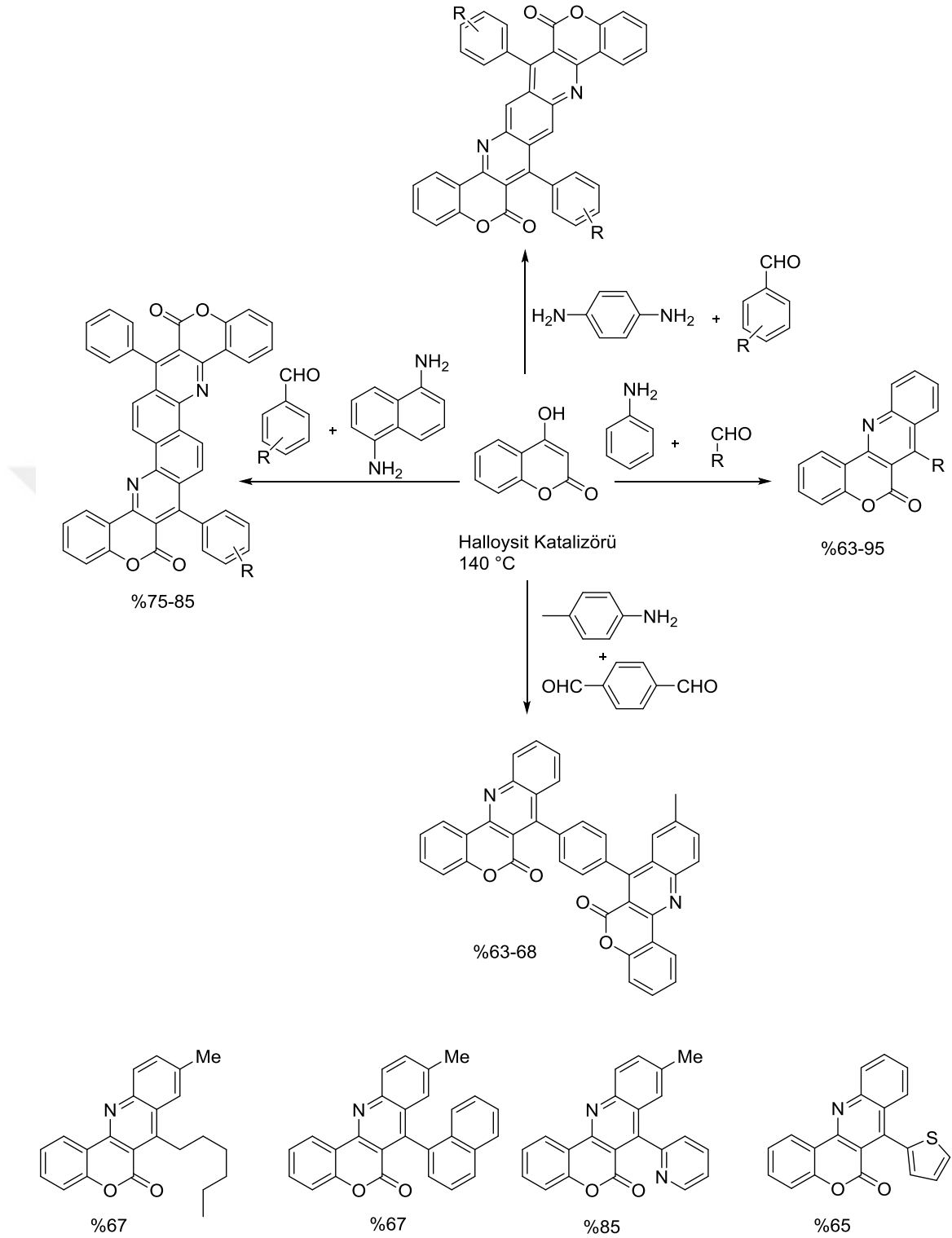
Şekil 2.9 2,4-Diaril-5H-chromeno[4,3-b]piridin-5-onun PEG-400 kullanılarak sentezi

Adiba ve diğerleri, sodyum hidroksit ve dimetilformamid ortamında 4-aminokumarin türevleri ve α -azido kalkonlardan Michael Katılması ve molekül içi halkalaşma kondenzasyonundan poli-süstitüe 5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on türevlerinin sentezi için etkili bir yöntem geliştirmişlerdir (Şekil 2.10). Sentezledikleri bu yeni bileşiğin Tip-2 diyabet başta olmak üzere kalp krizi ve sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan standart bir ilaç olan akarboza kıyasla daha güçlü bir α -glukosidaz inhibisyon aktivitesi gösterdiğini ortaya koymuşlardır. En iyi aktiviteyi hedef molekülün $\text{R}^2 = \text{Me}$ ve $\text{R}^3 = \text{Br}$ konumlarında iken olduğunu açıklamışlardır (Adib vd. 2018).



Şekil 2.10 Poli-süstitüe 5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on türevlerinin sentezi

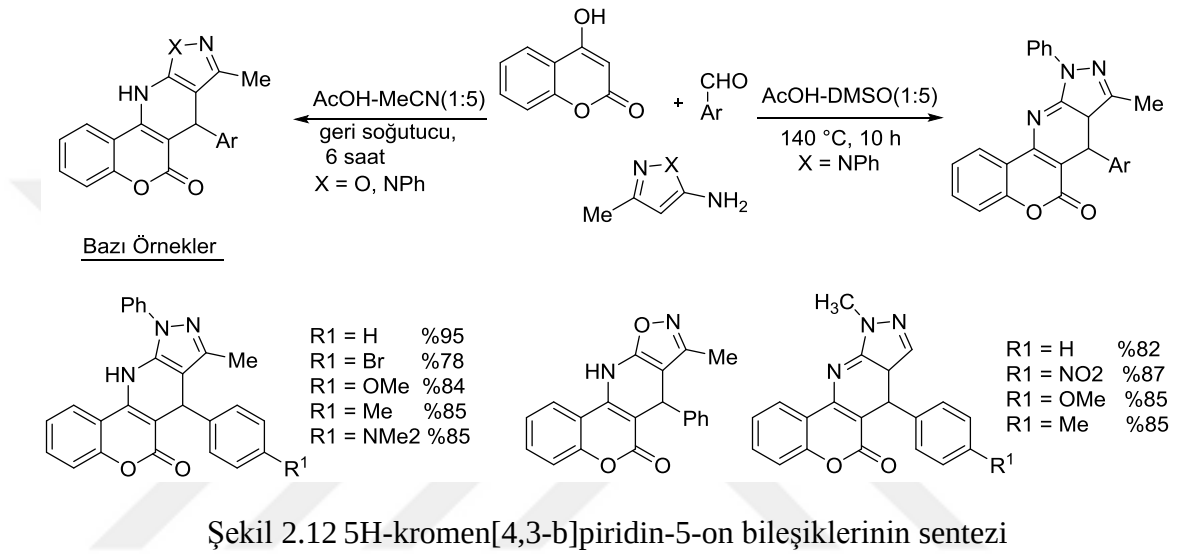
Baltork ve araştırma grubu, halloysit nanotüp katalizörü kullanarak 4-hidroksikumarin, aldehitler ve aril aminlerden çözücüsüz ortamda tek basamakta yüksek floresans özelliğe sahip simetrik ve simetrik olmayan bis-kromen[4,3-b]kinolin-6-on bileşiklerini (Şekil 2.11) yüksek verimlerle sentezlemişlerdir (Baltork vd. 2019).



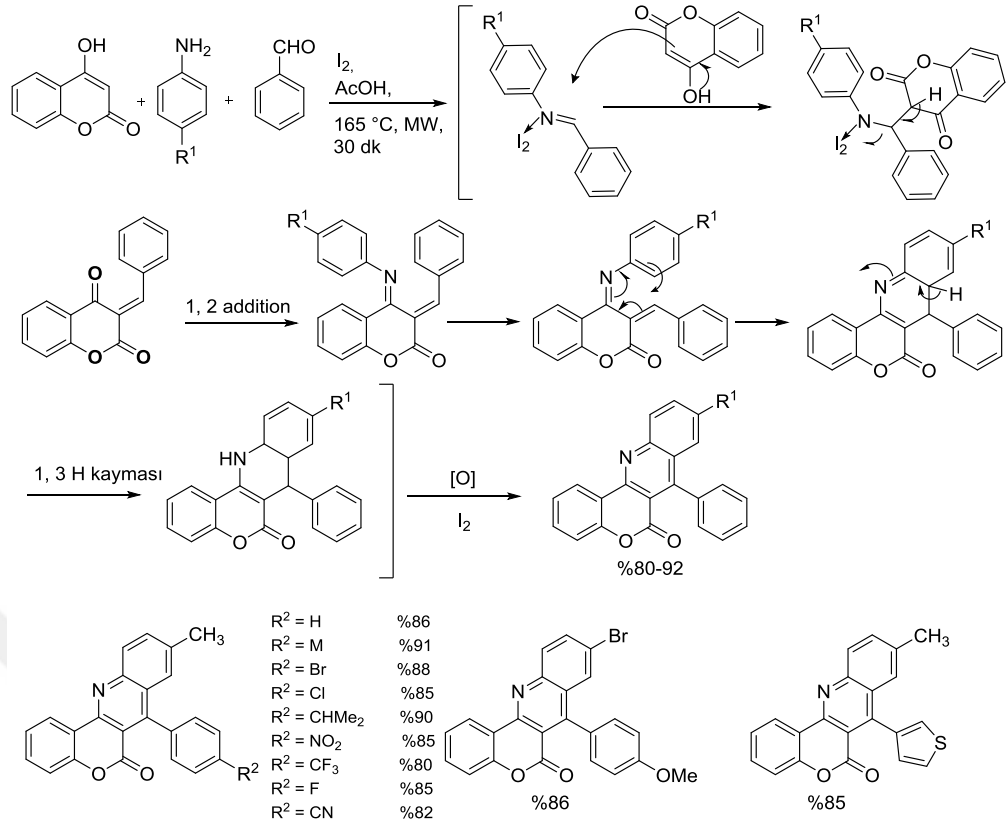
Şekil 2.11 Polisüstitüe 6H-kromeno[4,3-b]kinolin-6-onların sentezi HNT aracılığı ile sentezi

Son yıllarda, çok sayıda doğal üründe ve biyolojik olarak aktif moleküllerde yaygın olarak bulunan fonksiyonelleştirilmiş pirazol[3,4-b]piridinlerin sentezine olan ilgi

artmıştır. Örneğin, anksiyolitik ilaçlardan cartazolate, etazolate ve tracazolate, pirazolo[3,4-b]piridin türevleridir. Liu ve çalışma arkadaşları, pirazol ve oksazo ile kaynaşmış yeni 5H-kromen[4,3-b]piridin-2,5-dionların ve bunların dihidro türevlerinin 4-hidroksikumarin, aldehitler ve 5-aminopirazol/5-aminoizoksazolden, asetik asitin asetonitril ve dimetilsülfoksit karışımlarını kullanarak üç bileşenli reaksiyonlarını bildirmişlerdir (Şekil 2.12) (Liu vd. 2016).

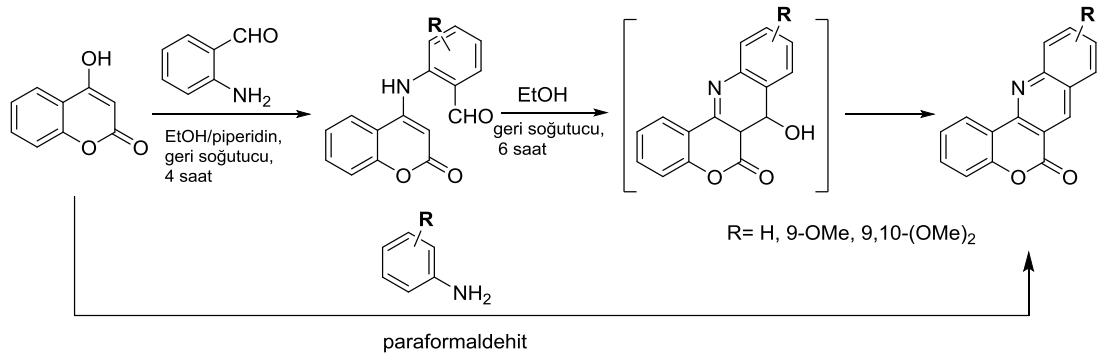


Sashidhara ve çalışma arkadaşları, iyot katalizörü varlığında aril aminler, aril aldehitler ve 4-hidroksikumarinden bir dizi kromeno[4,3-b]kinolin-6-onun sentezini mikrodalga koşulları altında yüksek verimlerle yan ürün oluşmaksızın tek basamakta sentezlemişlerdir (Şekil 2.13). Elde edilen bu yeni bileşikler çeşitli hibrit ilaç sentezinde yeni uygulama alanlarına yol gösterici olabileceklerini göstermişlerdir (Sashidhara vd. 2016).



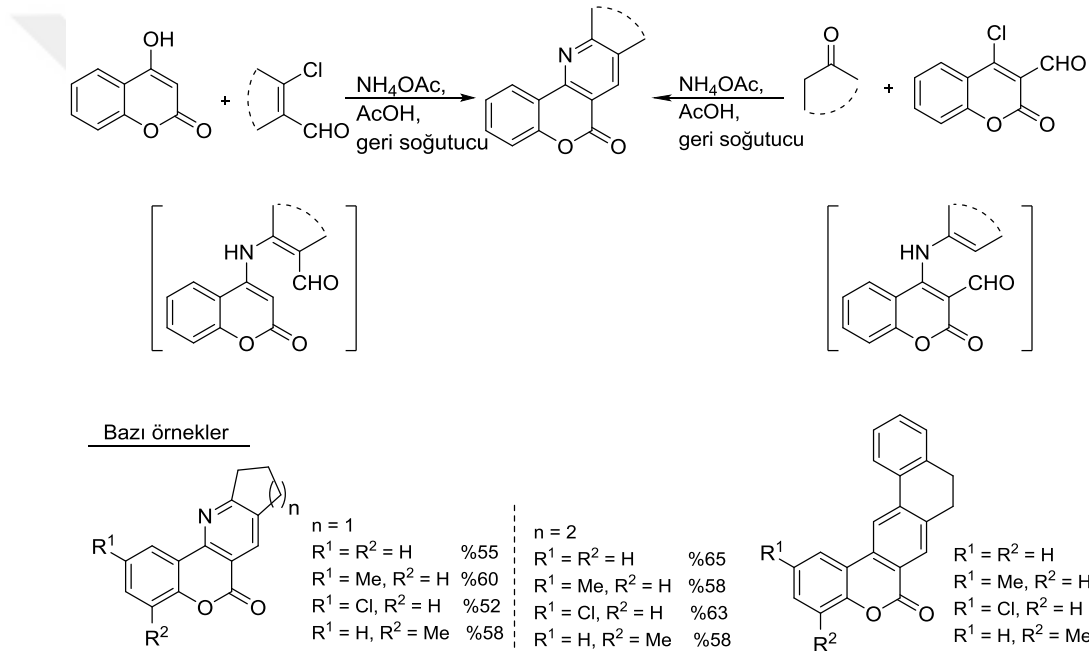
Şekil 2.13 Tek basamakta üç bileşenli bir reaksiyonda 7-aril-6H-kromeno[4,3-b]kinolin-6-on bileşiklerinin mikrodalga altında iyot katalizörü aracılığı ile sentezi

1966 yılında Buu-Hoi ve arkadaşları tarafından 6H-kromeno[4,3-b]kinolin-6-on bileşiklerinin sentezi 4-hidroksikumarin ve aril aminlerden paraformaldehit varlığında sentezlemişlerdir (Buu-Hoi vd. 1966) (Şekil 2.14).



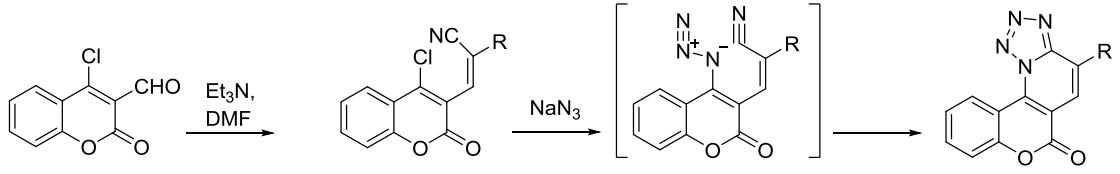
Şekil 2.14 Friedlander sentezi ile 6H-kromeno[4,3-b]kinolin-6-on'ların sentezi

Patel ve arkadaşları, α,β -doymamış aldehitten tetra- ve penta-siklik piridokumarinler ve çözücü olarak buzlu asetik asit ile amonyum asetat varlığında aktif bir metilen grubu içeren bileşikler sentezlemişlerdir (Şekil 2.15). Bu bileşikleri, Gram-pozitif bakterilere (*Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes*), Gram-negatif bakterilere (*Pseudomonas phaseolicola* ve *Pseudomonas fluorescens*) karşı antibakteriyel aktiviteleri ve *Fusarium oxysporum* ve *Aspergillus niger*'e karşı antifungal aktiviteleri açısından incelemişlerdir ve test edilen mikroorganizmalara karşı iyi derecede antibakteriyel ve antifungal özellikler sergilediklerini ortaya koymuşlardır (Patel vd. 2012).

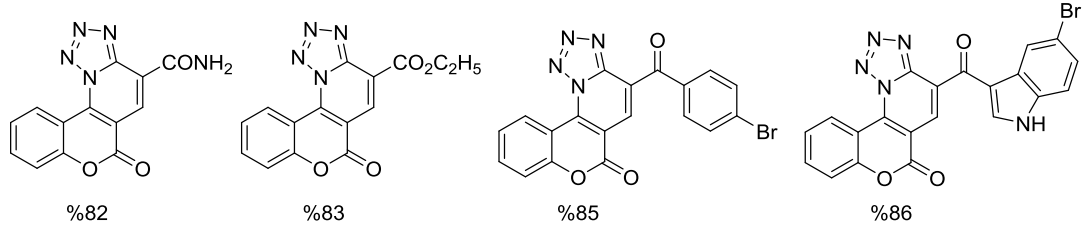


Şekil 2.15 6H-kromen[4,3-b]kinolin-6-on türevlerinin sentezi

Borah ve arkadaşları, DMF ortamında 4-kloro-3-formilkumarin, sodyum azid ve alkil / aril asetonitrillerden elde edilen üründen intramoleküler 1,3-dipolar siklo-katılma reaksiyonu yoluyla farklı sübsitüe gruplara sahip tetrazol bitişik kromen[4,3-b]piridin-on türevlerinin sentezi için tek basamakta üç bileşenli bir yöntem geliştirmiştir (Şekil 2.16). Kolay sentez şartlarının yanı sıra bu sentez yönteminin özellikle kumarinlerin ve bir bütün olarak heterosiklik bileşiklerin kimyasına değerli bir katkı sağlayacağını açıklamışlardır (Borah vd. 2012).

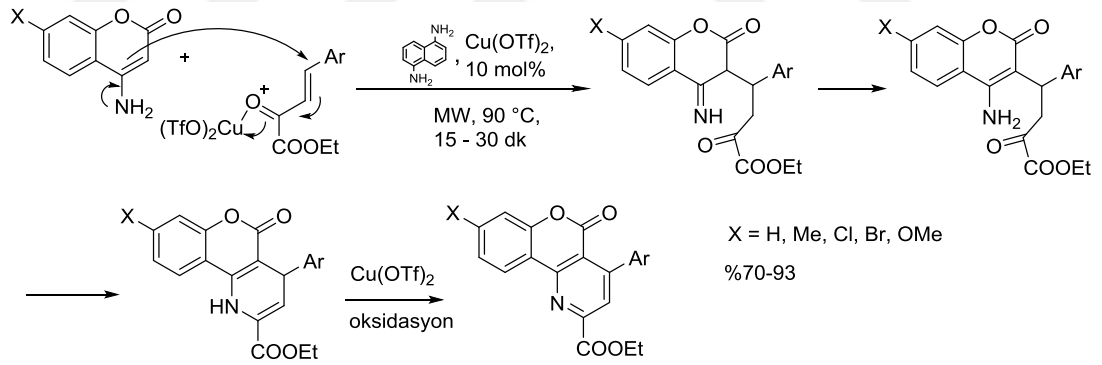


Seçilen Bazı rnekler

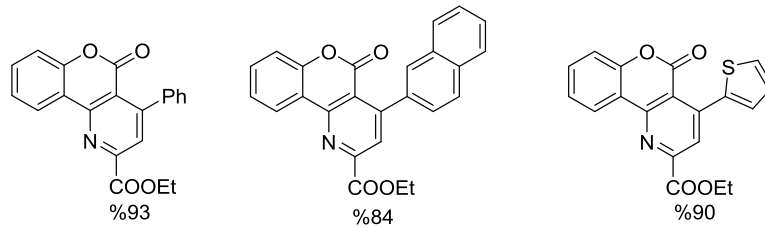


Şekil 2.16 Yeni tetrazol ile kaynaşmış kromen[4,3-b]piridin-on türevlerinin 1,3-dipolar reaksiyon yoluyla tek basamakta sentezi

Yadav ve arkadaşları tarafından mikrodalgada bakır(II) α - β -doymamış keto ester ve 4-aminokumarin türevlerinden Michael katılması reaksiyonu ile 5H-kromno [4,3-b] piridin-5-on (Şekil 2.17) türevini kısa reaksiyon süresinde çözücüsüz ortamda yüksek verimlerle yeni bir sentez geliştirilmiştir (Yadav vd. 2017).

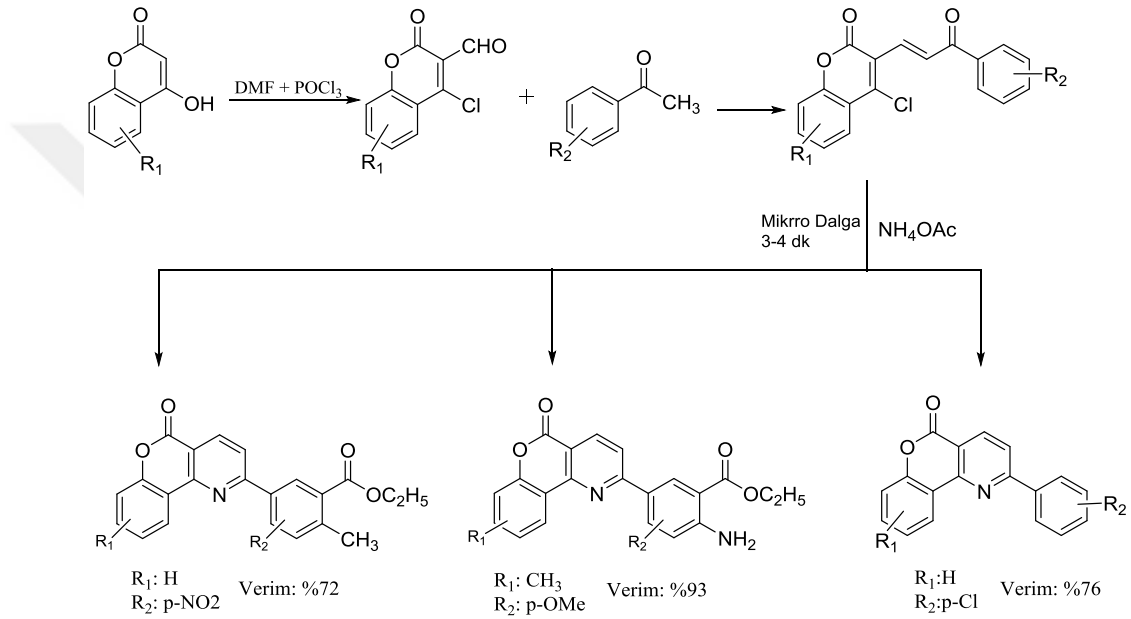


Ar: Ph, 4ClC₆H₄, 2,6Cl₂C₆H₃, 2,6F₂C₆H₃, 4-NO₂C₆H₄, 4-CNC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-naftil, 2-tiyofenil, 2-sitril, 4-metoksi sitril



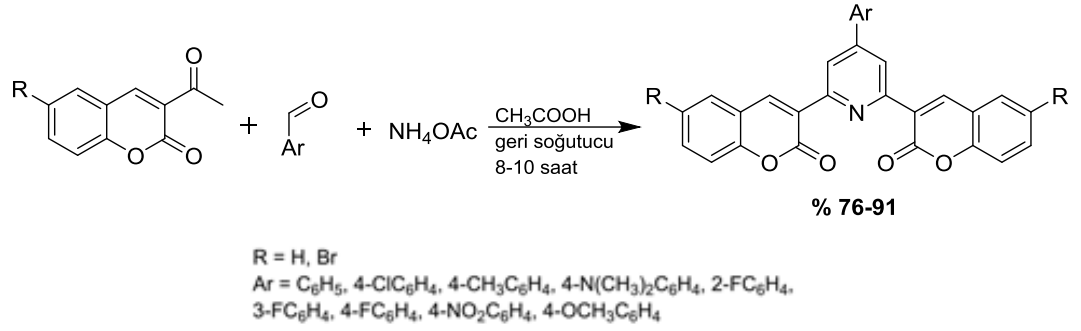
Şekil 2.17 2,4 disüstitüe 5H-kromeno [4,3-b] piridin-5-on türevlerinin mikrodalga destekli bakır (II) triflat aracılı sentezi

Bhuyan ve Kolita tarafından yapılan bir çalışmada, 4-kloro-3-formilkumarinlerin aril metil ketonlar/etil asetoasetat/etil siyanoasetat ile reaksiyonunu amonyum asetat varlığında mikrodalga altında gerçekleştirerek bazı yeni fonksiyonel pirido[3,2c]kumarinlerin sentezini çözücüsüz ortamda mükemmel verimlerle elde etmişlerdir (Şekil 2.18). Çeşitli kaynaşmış piridin bileşiklerinin sentezi doğrultusunda daha fazla araştırılabilen bu metodoloji, özellikle kumarinlerin kimyasına ve bir bütün olarak heterosiklik bileşiklere değerli bir katkı sağlamaktadır (Bhuyan ve Kolita, 2018).



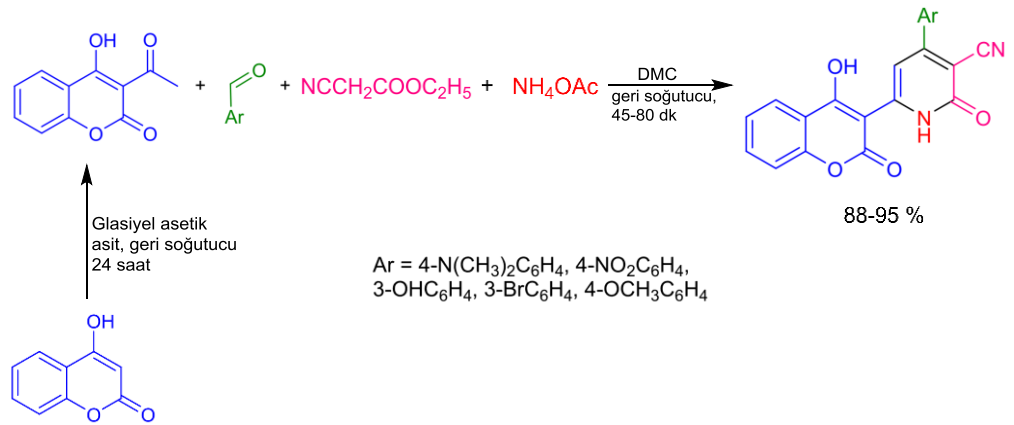
Şekil 2.18 Pyrido[3, 2-c]kumarin türevlerinin sentezi

Bodke ve araştırma grubu, 2,6-bis(1-kumarin-2-il)-4-(4-substitue-fenil)piridinleri Chichibabin reaksiyonu ile tek basamakta sentezlemek için verimli bir sentetik yol tasarlamışlardır (Şekil 2.19). Buzlu asetik asit varlığında aromatik aldehytler, 5-bromo-3-asetilkumarin veya 3-asetil kumarin ve amonyum asetat ile üç bileşenli sentezini bildirmişlerdir. Sonuç olarak, bu yeni sentezlenen bileşiklerde kumarin veya fenil halkası üzerinde halojen veya elektron çekici sübstitüentler içeren bileşiklerin, güçlü antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteler sergilediğini ortaya çıkarmışlardır. Bu gözlem, hedef bileşiklerde halojenler tarafından di-sübstitue edilmesinin antimikrobiyal ve antioksidan potansiyeli arttırdığını göstermektedir (Bodke vd. 2017).



Şekil 2.19 2,6-bis(1-kumarin-2-il)-4-(4-substitue-fenil)piridinlerin sentezi

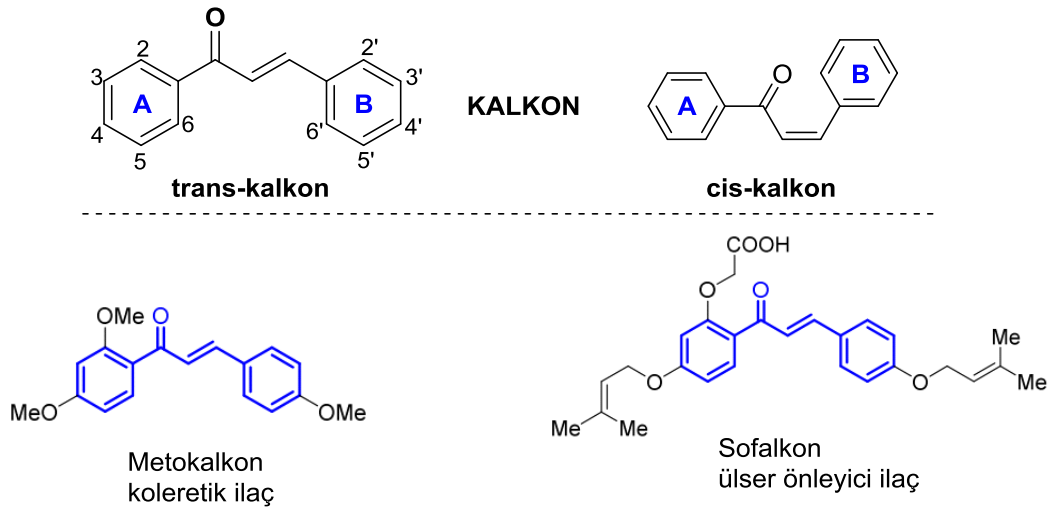
Asetilkolinesteraz inhibitörleri, Alzheimer hastalıklarının semptomatik tedavisi için dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (Shah vd. 2008). Slimani ve çalışma grubunun 2020 yılında yaptığı bir çalışmada, biyolojik olarak aktif 4-aril-1,2-dihidro-6-(4-hidroksi-2-okso-2H-kromen-3-il)-2-oksopiridin-3-karbonitriller üretmek için çözücü olarak dimetil karbonat ve katalizör olarak amonyum asetat varlığında, etil siyanoasetat ve aril aldehitler ile 3-asetil-4-hidroksikumarinin üç bileşenli, tek basamakta siklokondensasyonunu gerçekleştirdiler (Şekil 2.20). Sonuç olarak, sentezlenen bu yeni kumarin türevi bileşiklerin, antimikrobiyal özellikleri araştırılmış ve sentezlenen tüm bileşiklerin Asetilkolinesteraz inhibisyon aktivitesi gösterdiği ancak 3b, inhibisyonun %48.25 ile en yüksek aktivite gösterdiğini ortaya koymuşlardır (Slimani vd. 2020).



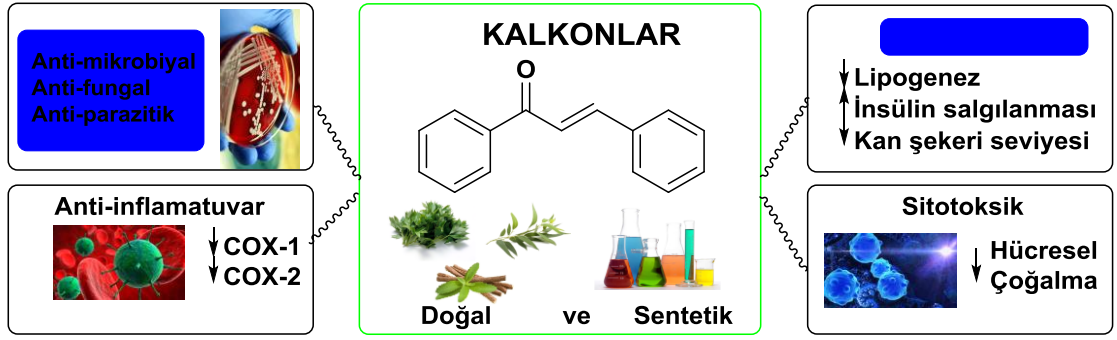
Şekil 2.20 Kumarin-karbonitril türevi sentezlenen bileşikler

2.5 Kalkonlar

α,β -Doymamış ketonlar olarak da bilinen kalkonlar, trans ve cis izomerleri olarak var olan önemli bir doğal ilaç iskelesi sınıfına üyedir (Zhuang vd. 2017). Bitkilerde flavonoidlerin ve izoflavonoidlerin biyosentezi için öncü görev alarak sebzelerde, meyvelerde, çaylarda ve diğer bitkilerde yaygın olarak bulunmaktadır (Rashid vd. 2019). Metokalkon ve Sofalkon gibi birkaç kalkon bazlı bileşik (Şekil 2.21) klinik kullanımlar için onaylanmıştır (Sahu vd. 2012). Kalkonlar ve türevleri üzerine yapılan ön klinik çalışmalar, antidiyabetik, antikanser, antienflamatuar, antimikrobiyal, antioksidan, antiparazitik, psikoaktif ve nöroprotektif maddeler olarak yüksek potansiyel etki göstermiştir (Şekil 2.22). Şimdiye kadar kalkonlar, sentez, biyolojik aktiviteler ve moleküler hedefler dahil olmak üzere yayınlanan birçok inceleme ile kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Nowakowska vd. 2007).



Şekil 2.21 Kalkon ve ticari ilaçlar metokalkon ile sofalkon yapıları (Sahu vd. 2012)

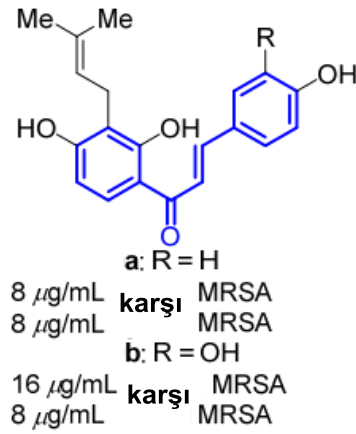


Şekil 2.22 Kalkonların önemli farmakolojik özelliklerinin özet şeması

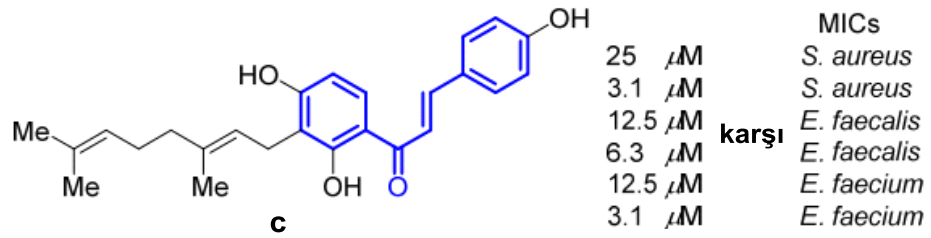
2.5.1 Doğal kalkonlar

Kalkon ailesi, kabaca iki kategoriye ayrılan kapsamlı bir yapısal çeşitliliğe sahiptir: Bunlar basit kalkonlar ve 1,3-diaril-2-propen-1-on çekirdek iskelesine sahip hibrit kalkonlar olarak sınıflandırılırlar. *Angelica*, *Sophora*, *Glycyrrhiza*, *Humulus*, *Scutellaria*, *Parartocarpus*, *Ficus*, *Dorstenia*, *Morus*, *Artocarpus* ve benzeri cins türlerinin çeşitli kısımlarında (kökler, tomurcuklar, yapraklar, çiçekler ve tohumlar) yaygın olarak bulunurlar (Ouyang, 2021).

2015 yılında, *Psoralea corylifolia*'nın meyvelerinden izole edilen *isobava*-kalkon **a** ve *corylifol* B **b**, pik MIC değeri 8 µg/mL olan *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları üzerinde belirgin antibakteriyel etkiler sergilemiştir (Şekil 2.7) [Cui vd. 2015)]. 2017'de bileşik **c**, pik MIC değeri 3,1 µg/mL olan Gram-pozitif bakterilere karşı güçlü antibakteriyel etkiler gösteren *Amorpha fruticosa*'nın meyvelerinden izole edilen doğal kalkon bileşiklerini incelenmiştir (Şekil 2.23) (Muharini vd. 2017).



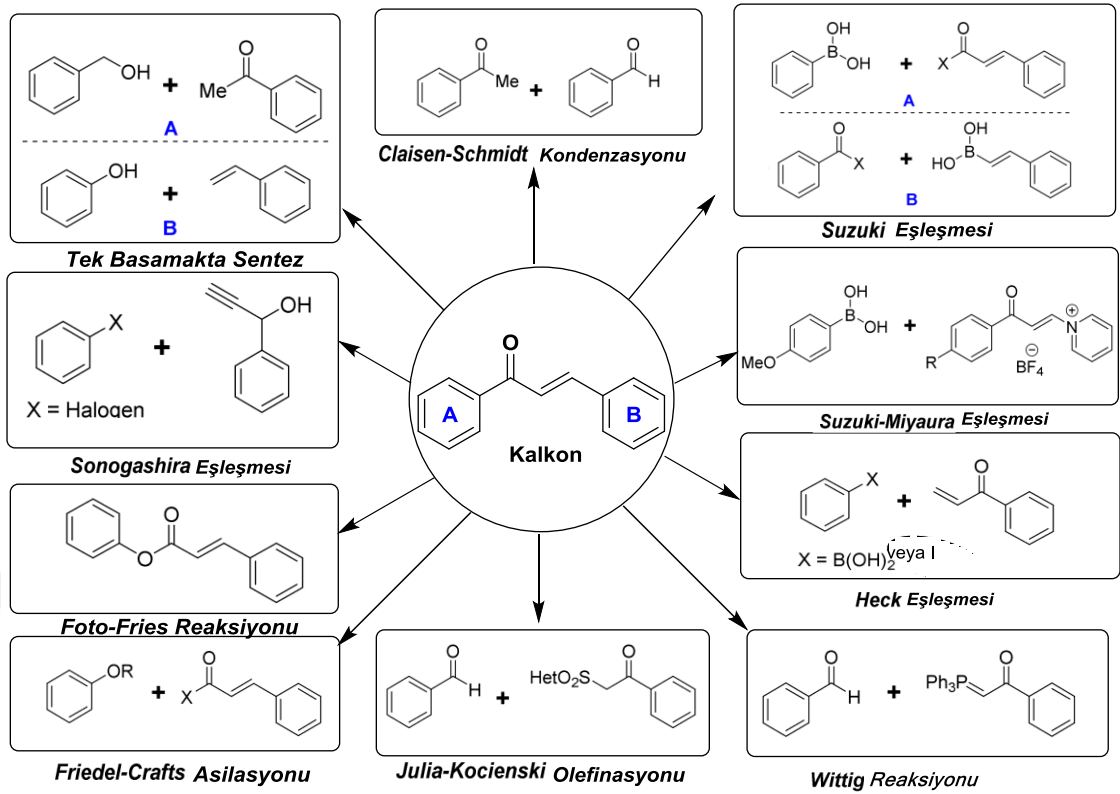
Şekil 2.23 İsobava-kalkon (a) ve corylifol B (b) doğal kalkon türleri



Şekil 2.24 *Amorpha fruticosa* meyvelerinden izole edilen doğal kalkon türevleri

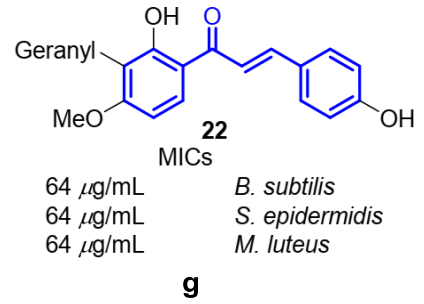
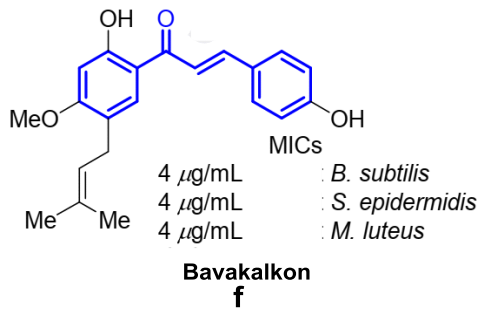
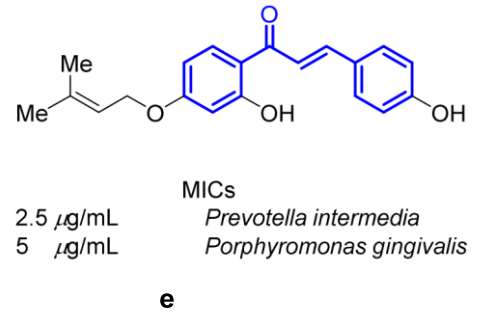
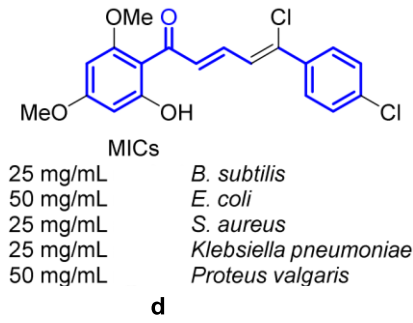
2.5.2 Sentetik kalkonlar

Kalkonlar ilginç biyolojik aktivitelerinden dolayı birçok araştırmacı tarafından farklı yaklaşımlarla sentezlenmiştir. Şekil 2.25'deki çeşitli özel reaksiyonlar aracılığı ile kalkonların sentezleri gerçekleştirilmiştir. (Mahapatra vd. 2015).



Şekil 2.25 Kalkonların sentez şeması

2010 yılında, Bandgar ve diğerleri tarafından bir dizi yeni β -kloro vinil kalkon sentezlenmiştir. (Şekil 2.10) Sentezlenen bu bileşik **d**, orta ila iyi derecede antibakteriyel aktivite göstermiştir (Bandgar vd. 2010). 2011'de Feldman ve arkadaşları tarafından bazı periodontal patojenlere karşı iyi aktivite sergileyen 4-hidroksikordoin **e** sentezlemişlerdir (Şekil 2.26) (Feldman vd. 2011). *Angelica keiskei*'den prenil veya geranil grupları taşıyan kalkonlar **f-g**, sentezlemişler ve 2 $\mu\text{g/mL}$ 'lik bir zirve MIC ile antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilerek ayrıca iyi bir antioksidan ajanı olabileceğini ve bu konudaki çalışmalara ışık tutabileceğini açıklamışlardır. (Şekil 1) (Sugamoto vd. 2011).

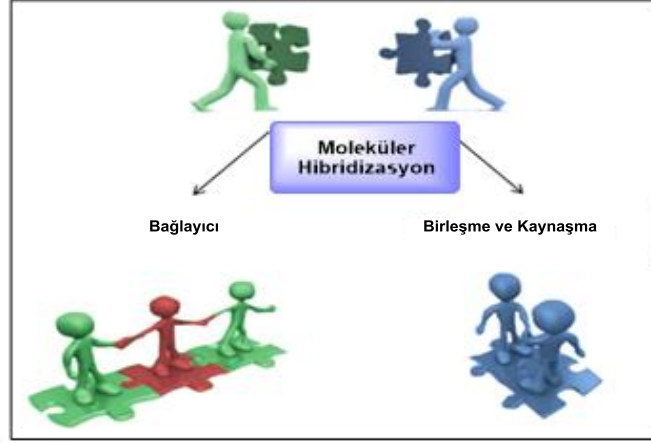


Şekil 2.26 Bazı basit kalkonların sentezi

2.5.2.1 Hibrit kalkonlar

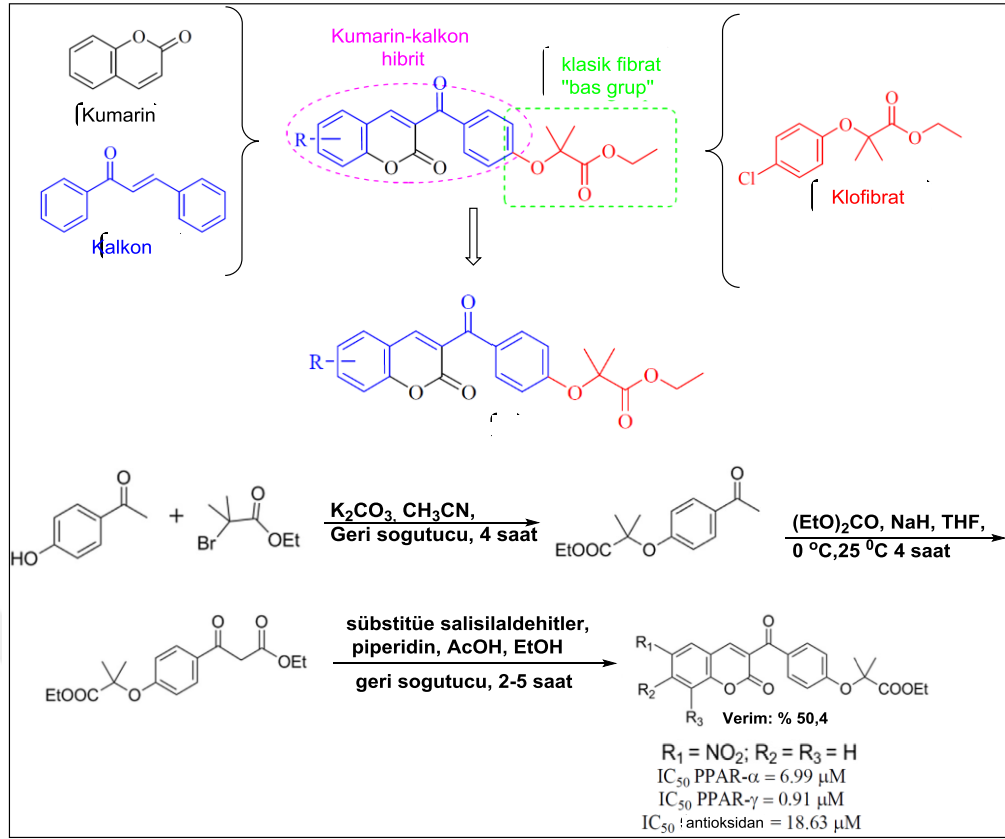
Çok yönlü tedavi anlayışının bilim dünyasında yaygınlaşmasıyla çift etkili bileşiklerin tasarımı ve sentezi devreye girmiş, multifonksiyonel bileşik tasarımı hedeflenmiştir. İki veya daha fazla farmakoforun birleştirilmesiyle elde edilen hibrit moleküller, son birkaç yılda tıpta ve ilaç sentezinde önemli ölçüde ilgi çeken bir kavram olarak ortaya çıkmıştır (Meunier, 2008). Dolayısıyla bir molekülde farmakoforların karıştırılmasına bağlı olarak birden fazla biyolojik aktiviteye, modifiye edilmiş seçicilik profiline, farklı veya ikili etki moduna veya azaltılmış istenmeyen yan etkilere sahiptir. Bu tür moleküller, uygun farmakokinetikler ve biyoyararlanım sergilemek için ayrıca modifiye edilebilmektedirler. Bu bağlamda, kumarin ve çeşitli çekirdekler yapılarının birleştirilmesiyle birçok yeni hibrit molekül sentezlenmiş, antikanser, antialzheimer, antikoagülan, antimikrobiyal, antioksidan, antibakteriyel ve antidepresan gibi önemli aktiviteleri sayesinde güncelliğini koruyan bir çalışma alanı oluşmuştur.

Moleküler hibritleşmede farmakor grupları arasında ya bağlayıcı aktif bir molekül ya da iki farmakolojik aktif bileşiğin kaynaşması veya birleşmesi (Şekil 2.27) söz konusudur (Ivasiv, 2019).



Şekil 2.27 Moleküler hibridizasyon gösterimi

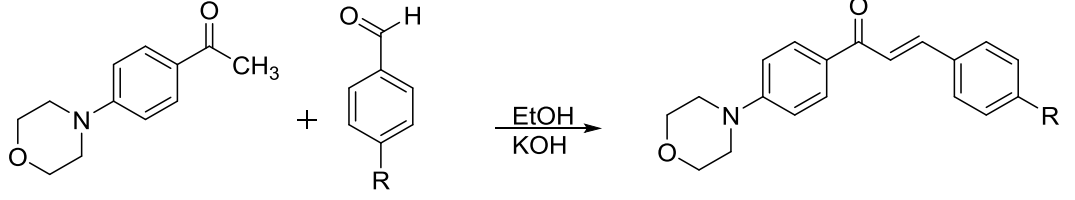
Niu ve arkadaşları antimikrobiyal aktivite gösteren bir dizi yeni kumarin-kalkon hibriti sentezlemişlerdir. Bazik ortamda p-hidroksifenonun bromoizobütirat ile reaksiyona sokulması ve ardından sodyum hidrit kullanılarak β -ketoesterler elde edilmiş ve salisilaldehitlerle Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonu sonucu hedef kumarin-kalkon hibritleri (Şekil 2.28) %50,4 verimlerle sentezlenmiştir (Niu, 2017).



Şekil 2.28 Antimikrobiyal aktivite gösteren kumarin-kalkon hibrit moleküllerinin sentezi

Azot içeren heterosiklik bileşiklerden olan morfolin, piperidin ve piperazin gibi moleküllerin çeşitli halkalı yapılara sahip moleküllerle birleştirilmesiyle özellikle antimikrobiyal olmakla birlikte birçok biyolojik aktivite gösterdiği literatür araştırmalarında yoğun ilgiyle açıklanmıştır. Sasidharan ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı bir çalışmada, çeşitli para süstitüe aromatik aldehitler ve 4-morfolinasetofenon ile biyolojik aktif morfolin içeren kalkonları sentezlemişlerdir (Şekil 2.30). Bu çalışmada morfolin yapısındaki oksijen veya azot heteroatomların varlığı, hidrojen bağını ve dolayısıyla enzimlerle etkileşimleri kolaylaştırması sebebiyle özellikle ilaç sektöründe ilgi çekici olmuştur. Monoamin oksidazlar (MAO'lar), merkezi ve periferik dokularda çeşitli biyojenik aminlerin inaktivasyonunda önemli roller oynarlar. MAO-A ve MAO-B izoenzimleri, çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklarda ve Alzheimer hastalığı (AD) gibi nörodejeneratif bozukluklarda ana terapötik hedefler olarak kabul edilmektedir. Yapılan bu çalışmada da sentezlenen tüm bileşiklerin MAO-B

inhibisyonunu inhibe ettiği fakat R: H durumunda diğerlerine oranla en fazla inhibe özelliği sergilediğini açıklamışlardır.



R: H, OH, OCH₃, CH₃, N(CH₃)₂, C₂H₅, NO₂, Cl, Br

Şekil 2.29 Morfolin süstitüe yeni kalkon türevlerinin sentezi

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan cihazlar

Elde edilen bileşiklerin FT-IR spektrumları; Shimatzu Infinity Model (ATR-Kit) FT-IR 600-4000 cm^{-1} aralıkta 4 cm^{-1} çözünürlükte kaydedildi. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR (CDCl_3 , CD_3COCD_3 ve DMSO-d_6) spektrumları; Varian Mercury 400 High performance Digital FT NMR spektrometresinde alındı. LC-MS spektrumları Waters 2695 Alliance HPLC cihazında alındı. Element analizleri; Leco 932 CHNS-O element analizi cihazında yapıldı. Mikrodalga Analizleri; Mars Synthesis Tecnology Inside cihazı kullanılarak yapıldı.

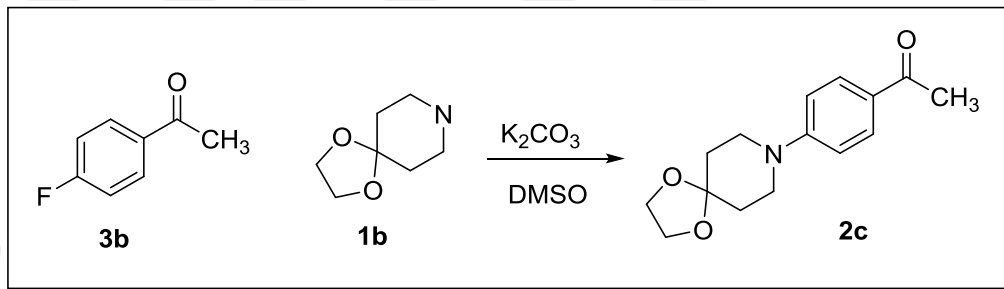
3.1.2 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

Bu çalışmada kullanılan çözücüler asetik asit, etil asetat, hekzan, toluen, tetrahidrofuran, dietil eter ve kloroform çözücülerini ekstra saf formda ticari olarak temin edilmiştir. Halkalı hidrokienon bileşiklerinden, 4-hidroksikumarin (**1**) Merck, 1-(4-morfolinofenil)etan-1-on (**2a**) Acros ve 1-(4-(piperidin-4-il) fenil)etan-1-on (**2b**) Acros firmalarından satın alınmış, 1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)etan-1-on (**2c**) bileşiği ise, uygun yöntemler kullanılarak sentezlenmiştir. Heteroaromatik süstitüe kalkonların (**4a-4p**) sentezleri Claisen-Schmidt reaksiyonu kullanarak gerçekleştirilmiştir. Halkalaşma reaksiyonlarında kullanılan asetik asit ve amonyum asetat Merck firmasından temin edilmiştir. Elde edilen ürünler preparatif ince tabaka (PİT) ve kolon kromatografisi teknikleri kullanılarak saflaştırılmıştır. PİT için silikajel-60-PF_{254nm} dolgu maddesi, kolon kromatografisi için ise silikajel 230-400 mesh dolgu maddesi kullanılmıştır.

3.2 Yöntem

3.2.1 1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)etan-1-on (2c) sentezi

Magdolen ve çalışma grubunun geliştirdiği yönteme göre gerçekleştirilen sentezde, üç ağızlı bir balona dimetil sülfoksit (DMSO) içindeki 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) **1b** (0.02 mol-2.86 g) ve 4-florasetofenon **3b** (2.48 g; 0.022 mol) çözeltisine (3.04 g; 0.022 mol) K_2CO_3 ilave edildi. Reaksiyon karışımı ultrasonda $150^\circ C$ sıcaklıkta 3-5 saat karıştırıldı ve İTK ile kontrolü sağlandıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı 400 mL su içine dökülerek katı ham ürün süzülerek ayrıldı ve uygun teknikler kullanılarak saflaştırıldı (Magdolen, 2001), (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)etan-1-on (**2c**) bileşiğinin sentezi

3.2.2 Kalkonların genel sentez yöntemi

Asetofenon türevlerinin (**2a-2c**, 5.0 mmol) 12.5 mL EtOH'deki çözeltisi, manyetik karıştırıcı üzerinde damlatma hunisi takılmış olan 100 mL'lik iki ağızlı reaksiyon balonuna alındı. Üzerine süstitüe benzaldehit türevleri eklendi. %50'lik NaOH (10 mL) çözeltisi soğukta ($10^\circ C$) ve karıştırılarak damla damla ilave edildi. Katma işlemi bittikten sonra reaksiyon oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile belirlendikten sonra çöken katı süzüldü, suyla yıkandı ve ham ürün etil alkolden kristallendirildi (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1 Tez kapsamında morfolin halkası içeren kalkon bileşikleri (4a-4f, 4n)

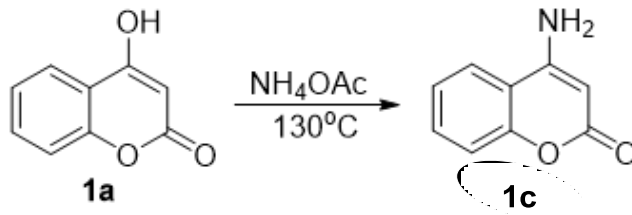
$\text{X-C}_6\text{H}_4\text{-CHO} + \text{Z-C}_6\text{H}_3\text{(Y)-CHO} \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{NaOH}} \text{X-C}_6\text{H}_4\text{-CH=CH-C(=O)-C}_6\text{H}_3\text{(Y)-Z}$ 2 3 4			
X	Y, Z	Kalkon	Verim
2a: X =	3a: Y = Z = H	4a	%68
	3b: Y = F, Z = H	4b	%87
	3c: Y = Cl, Z = H	4c	%93
	3d: Y = Br, Z = H	4d	%66
	3e: Y = OMe, Z = H	4e	%81
	3f: Y = Z = OMe	4f	%84
	3g: Y = NO₂, Z = H	4n	%53.2

Çizelge 3.2 Tez kapsamında piperidin ve spiro grubu içeren kalkon bileşikleri (4h, 4k, 4m, 4p)

X	Y, Z	Kalkon	Verim
2b: X =	3b: Y = F, Z = H	4h	%79
	3f: Y=Z = OMe	4k	%76
2c: X =	3a: Y = Z = H	4m	%85
	3f: Y=Z = OMe	4p	%66

3.2.3 Aminokumarin (1c) bileşiğinin sentezi

4-Hidroksikumarin (**1a**) ve amonyum asetat karışımı 130°C'de yağ banyosunda 3 saat karıştırıldı (Şekil 3.2). Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Soğuyan karışım suya döküldü, süzüldü ve kurutuldu. Süzülen katı etanolden tekrar kristallendirildi. %90 verim ile sarı kristal halinde saf ürün elde edildi.



Şekil 3.2 Aminokumarin (1c) bileşiğinin sentezi

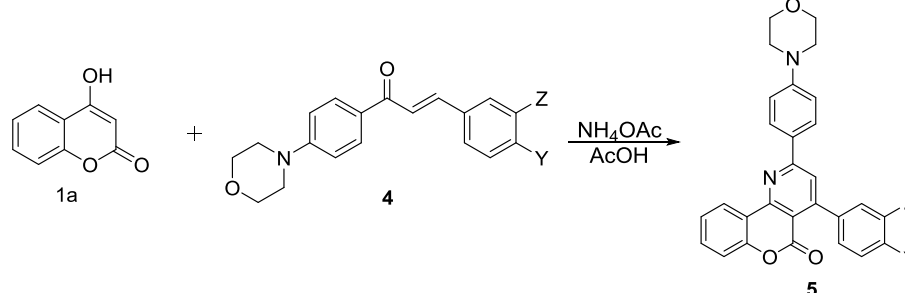
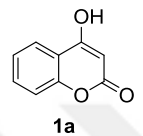
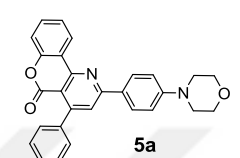
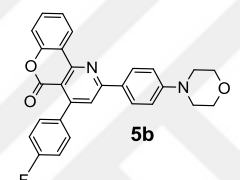
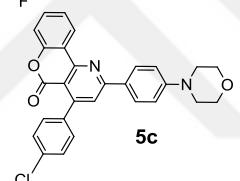
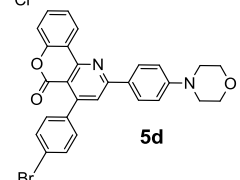
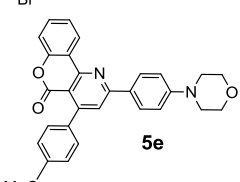
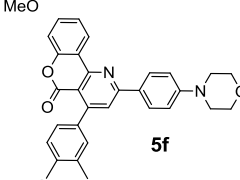
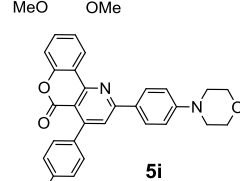
3.2.4 Piridokumarin bileşiklerinin sentezi

Mikrodalga Yöntemi: Bir mikrodalga balonuna 4-hidroksikumarin'in (**1a**) (0.006 mol) asetik asit (15 mL) içindeki çözeltisi, amonyum asetat (6.0 g) ve kalkon türevinin (**4a-4p**, 0.006 mol) asetik asit (15 mL) içindeki çözeltisi oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon karışımı, mikrodalga da 60°C'de 1 saat karıştırıldı ve İTK ile reaksiyon kontrolü sağlanarak reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve su-buz karışımına (100 mL) döküldü. Elde edilen sulu çözelti kloroform (3x50 mL CHCl₃) ile ekstrakte edildi. Ham ürün hekzan/etil asetat (1:1) çözücü karışımında kolon kromatografisi tekniği kullanılarak saflaştırıldı (Şekil 3.3).

Geleneksel Yöntem: Termometre ve damlatma hunisi bulunan bir geri soğutucu takılmış 100 mL'lik üç ağızlı balona 4-hidroksikumarin'in (**1a**) (0.006 mol) asetik asit (15 mL) içindeki çözeltisi, amonyum asetat (6.0 g) varlığında tamamen çözünene kadar ısıtıldı. Karışımın üzerine kalkon türevinin (**4a-4p**, 0.006 mol) asetik asit (15 mL) içindeki çözeltisi damlatma hunisinden yavaşça ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 130°C'de 5 saat karıştırıldı ve İTK ile reaksiyon kontrolü sağlanarak reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve su-buz karışımına (100 mL) döküldü. Elde edilen sulu çözelti kloroform (3x50 mL CHCl₃) ile ekstrakte edildi. Ham ürün hekzan/etil asetat (1:1) çözücü karışımında kolon kromatografisi tekniği kullanılarak saflaştırıldı.

Piridokumarin (**5a-h**) bileşikleri Pandya ve arkadaşları tarafından geliştirilen sentez yöntemine göre uyarlanarak, hidroksikumarinin (**1a**) asetik asit ve amonyum asetat varlığında mikrodalga destekli reaksiyonları sonucu floresans özellikte olduğu düşünülen (Şekil 3.4) yeni bileşikler elde edilmiştir (Çizelge 3.3-3.4) (Pandya vd. 2006). Deneyisel çalışmaların detayları bölüm 4'te ayrıntısıyla verilmiştir.

Çizelge 3.3 Halkalı piridokumarin bileşiklerinin (**5a-5e,5f, 5i**) sentezi

			
Kumarin	Kalkon	Ürün	Verim
 1a	4a: Y= Z =H	 5a	%47
	4b: Y = F, Z = H	 5b	%59
	4c: Y = Cl, Z = H	 5c	%70
	4d: Y = Br, Z = H	 5d	%41
	4e: Y = OMe, Z = H	 5e	%78
	4f: Y = Z = OMe	 5f	%79
	3g: Y = NO ₂ , Z = H	 5i	Reaksiyon Vermedi

Çizelge 3.4 Halkalı piridokumarin bileşiklerinin (**5h-5k**) sentezi

Kumarin	Kalkon	Ürün	Verim
	4h: Y = F, Z = H		Ürün saf izole edilemedi
	4k: Y = Z = OMe		%68
	4m: Y = Z = H		Ürün saf izole edilemedi
	4p: Y = Z = OMe		Ürün saf izole edilemedi



Şekil 3.3 Floresans özellikteki piridokumarin türevi halkalaşma ürünlerine kolon ve preparatif ince tabaka kromatografisi (PİT) yapılırken alınan dijital fotoğrafları



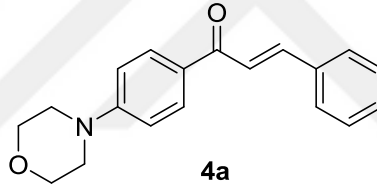
Şekil 3.4 Floresans özellikteki piridokumarin türevi halkalaşma ürünlerinin 254 nm’de ve gün ışığında CHCl_3 içerisinde alınan dijital fotoğrafları

4. ARASTIRMA BULGULARI

4.1 Kalkon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi

Kalkon türevi (**2a-2c**) (5.0 mmol) bileşiği EtOH (12.5 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine süstitüe aromatik aldehit türevi (**3a-3g**) (5.4 mmol) ve %50'lik NaOH (10 mL) çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra İTK ile ürün dağılımı kontrol edilerek sonlandırıldı. Elde edilen kalkon türevlerinin; etanol, metanol, diklormetan, kloroformda, aseton, etilasetat ve DMSO çözücülerinde çözüldüğü belirlenmiştir. Elde edilen ürünler ve spektral analiz sonuçları aşağıda detaylandırılmıştır.

4.1.1 (E)-1-(4-morfolinofenil)-3-fenilprop-2-en-1-on (**4a**) sentezi



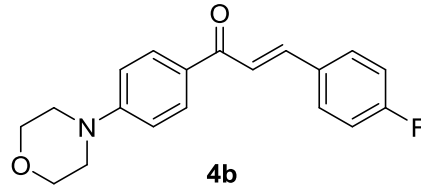
Sarı renkli katı ürün %68 verimle elde edildi.

E.N.: 173-174 °C (Motaal vd. 2015).

IR (ATR-Kit): 2962, 2846 (alifatik C-H gerilmesi), 1647 (C=O karbonil gerilmesi) ve 1604 (C=C gerilmesi), 1224, 819.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.34 (4H, ü, *J* = 4,4 Hz, morfolin N(CH₂)₂), 3.87 (4H, ü, *J* = 4,4 Hz, morfolin O(CH₂)₂), 6.92 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H) 7,39-7,44 (3H, pç, Ar-H), 7.56 (1H, i, *J* = 15,6 Hz, H-a), 7.63-7.65 (2H, pç, Ar-H), 7.80 (1H, i, *J* = 15,6 Hz, H-b), 8.02 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H).

4.1.2 (E)-3-(4-florofenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on (4b) sentezi



Açık sarı renkli katı ürün %87 verimle elde edildi.

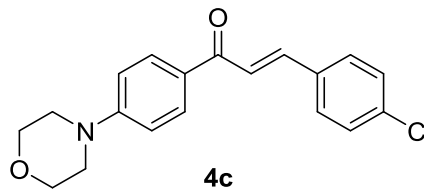
E.N:198-199°C (Motaal vd. 2015).

IR (ATR-Kit): 2970, 2846 (alifatik C-H gerilmesi), 1647 (C=O karbonil gerilmesi) ve 1608 (C=C gerilmesi), 1226, 813.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.33 (4H, ü, *J* = 4,4 Hz, morfolin N(CH₂)₂) 3.87 (4H, ü, *J* = 4,8 Hz, morfolin O(CH₂)₂), 6,90-6,93 (2H, pç, Ar-H) 7.07-7.12 (2H, pç, Ar-H), 7.47 (1H, i, *J* = 15,6 Hz, H-α), 7.61-7.64 (2H, pç, Ar-H), 7.76 (1H, i, *J* = 15,6 Hz, H-β), 7.99-8.02 (2H, pç, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 47.45, 66.57, 115.92-116.13, (Corto, i, *J*=21.8 Hz) 121.58, 121.60, 128.67, 130.10-130.19 (Cmeta, i, *J*=9 Hz), 130.35, 130.63, 131.48-131.51 (Cpara, i, *J*=3.2 Hz), 142.02, 154.21, 162.58-165.07 (Cipso, i, *J*=249.4 Hz), 187.88.

4.1.3 (E)-3-(4-klorofenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on (4c) sentezi



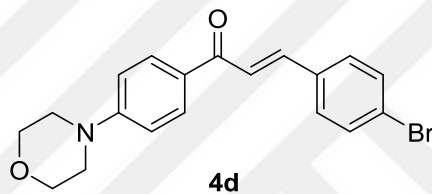
Açık sarı renkteki katı ürün %93 verimle elde edildi.

E.N:199-203 °C (Thanusu vd. 2010).

IR (ATR-Kit): 2937, 2846 (alifatik C-H gerilmesi), 1647 (C=O karbonil gerilmesi) ve 1608, 1593, 1581 (C=C gerilmeleri), 1230, 814.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.34 (4H, $\ddot{u}$, $J = 4,8$ Hz, morfolin N(CH₂)₂), 3.87 (4H, $\ddot{u}$, $J = 4,8$ Hz, morfolin O(CH₂)₂), 6.91 (2H, i, $J = 8,8$ Hz, Ar-H), 7.38 (2H, i, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7.53 (1H, i, $J = 15,6$ Hz, H- α), 7.56 (2H, i, $J = 8,8$ Hz, Ar-H), 7.74 (1H, i, $J = 15,6$ Hz, H- β), 8.01 (2H, i, $J = 8,8$ Hz, Ar-H).

4.1.4 (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on (4d) sentezi



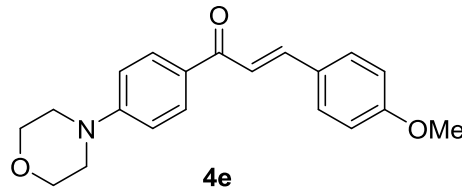
Açık sarı renkli katı ürün %66 verimle elde edildi.

E.N:145 °C (Thanusu vd. 2010).

IR (ATR-Kit): 2939, 2852 (alifatik C-H gerilmesi), 1649 (C=O karbonil gerilmesi) ve 1606 (C=C gerilmesi), 1226, 812.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.34 (4H, $\ddot{u}$, $J = 4,4$ Hz, morfolin N(CH₂)₂) 3.87 (4H, $\ddot{u}$, $J = 4,8$ Hz, morfolin O(CH₂)₂), 6.92 (2H, i, $J = 8,8$ Hz, Ar-H), 7.50 (1H, i, $J = 15,6$ Hz, H- α), 7.51-7.56 (4H, pç, Ar-H), 7.73 (1H, i, $J = 15,6$ Hz, H- β), 8.01 (2H, i, $J = 8,8$ Hz, Ar-H).

4.1.5 (E)-3-(4-metoksifenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on (4e) sentezi



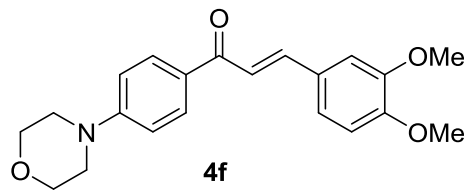
Açık sarı renkli katı ürün %81 verimle elde edildi.

E.N:138-140°C (Thanusu vd. 2010).

IR (ATR-Kit): 2960, 2839 (alifatik C-H gerilmesi), 1645 (C=O karbonil gerilmesi) ve 1599,1581,1568 (C=C gerilmeleri), 1224, 812.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.35 (4H, ü, *J* = 4,8 Hz, morfolin N(CH₂)₂), 3.87 (3H, t, OCH₃) 3.89 (4H, ü, *J* = 4,8 Hz, morfolin O(CH₂)₂), 6.95 (4H, ü, *J* = 8,6 Hz, Ar-H), 7.47 (1H, i, *J* = 15,6 Hz, H-α), 7.62 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H), 7.78 (1H, i, *J* = 15,6 Hz, H-β), 8.02 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H).

4.1.6 (E)-3-(3,4-dimetoksifenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on (4f) sentezi



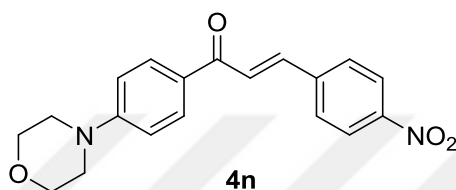
Açık sarı renkli katı ürün %93 verimle elde edildi.

E.N:199-203 °C (Thanusu vd. 2010).

IR (ATR-Kit): 2968, 2837 (alifatik C-H gerilmesi), 1637 (C=O karbonil gerilmeleri) ve 1595,1560,1543 (C=C gerilmeleri), 1220, 810.

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.35 (4H, ü, *J* = 4,5 Hz, morfolin N(CH₂)₂) 3.89 (4H, ü, *J* = 4,5 Hz, morfolin O(CH₂)₂), 3.95 (3H, t, OCH₃), 3.97 (3H, t, OCH₃), 6.91 (1H, i, *J* = 8,4 Hz, Ar-H), 6.94 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H), 7.18 (1H, t, Ar-H), 7.25 (1H, i, *J* = 8,4 Hz), 7.44 (1H, i, *J* = 15,5 Hz, H-α), 7.77 (1H, i, *J* = 15,5 Hz, H-β), 8.03 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H).

4.1.7 (E)-1-(4-morfolinofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (4n) sentezi

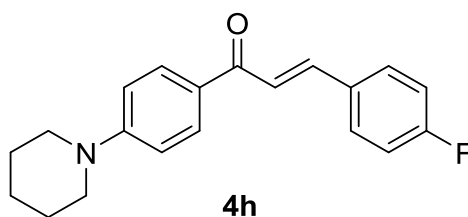


Turuncu renkli katı ürün %53.2 verimle elde edildi.

E.N:143-145 °C (Thanusu vd. 2010).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.36 (4H, ü, *J* = 4,8 Hz, morfolin N(CH₂)₂), 3.87 (4H, ü, *J* = 4,8 Hz, morfolin O(CH₂)₂), 6.93 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H), 7.66 (1H, i, *J* = 15,6 Hz, H-α), 7.77 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H), 7.80 (1H, i, *J* = 15,6 Hz, H-β), 8.02 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H), 8.27 (2H, i, *J* = 8,8 Hz).

4.1.8 (E)-3-(4-florofenil)-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (4h) sentezi



Açık sarı renkli katı ürün %81 verimle elde edildi.

E.N: 122-126°C, (Yadav, 2012).

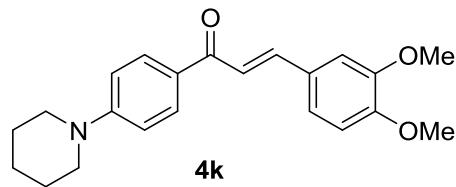
IR (ATR-Kit): 2939,2843 (alifatik C-H gerilmesi), 1649 (C=O karbonil gerilmeleri) ve 1608,1593,1581(C=C gerilmeleri), 1230, 813.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.69 (6H, pç, piperidin (CH₂)₃), 3.38-3.41 (4H, pç, piperidin N(CH₂)₂), 6.92-6.93 (2H, pç, Ar-H), 7.09-7.13 (2H, pç, Ar-H), 7.52 (1H, i, *J* = 15, 6 Hz, H-α), 7.63-7.66 (2H, pç, Ar-H), 7.77 (1H, i, *J* = 15,6 Hz, H-β), 8.00 (2H, i, *J* = 9 Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 24.35, 25.35, 48.61, 113.40, 116.07-115.90 (Corto, i, *J* = 17,4 Hz), 121.84, 130.11-130.05 (Cmeta, i, *J* = 6,7 Hz), 130.48, 130.78, 131.70-131.67 (Cpara, i, *J* = 2,5 Hz), 141.51, 154.34, 164.76-162.76 (Cipso, i, *J* = 199,5 Hz), 187.61.

LC/MS, (ESI. m/z):310.68 (MH⁺,100)

4.1.9 (E)-3-(3,4-dimetoksifenil)-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (4k) sentezi



Sarı renkli katı ürün %76 verimle elde edildi.

E.N: 118-120°C, (Yadav, 2012).

IR (ATR-Kit): 2933,2835 (alifatik C-H gerilmesi), 1641(C=O gerilmesi) ve 1597,1570 (C=C gerilmeleri), 1222, 810.

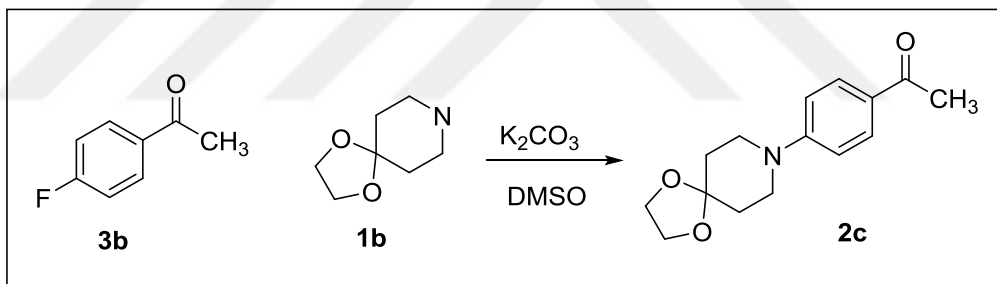
¹ NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.69-1.71 (6H, pç, piperidin (CH₂)₃), 3.36-3.41 (4H, pç, piperidin N(CH₂)₂), 3.94 (3H, t, OCH₃), 3.97 (3H, t, OCH₃), 3.97 (2H, pç, Ar-H), 6.90 (2H, i, *J* = 8,3 Hz, Ar-H), 7.18 (1H, i, *J*=1.9 Hz, Ar-H), 7.23 (1H, ii, *J* = 8,3;1.9, Ar-H), 7.44 (1H, i, *J*= 15,6 Hz, H-α), 7.77 (1H, i, *J* = 15,6 Hz, H-β), 8.03 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃) (δ ppm): 24.34, 25.35, 48.69, 55.97, 55.99, 110.09, 111.12, 113.47, 120.10, 122.70, 128.42, 131.28, 143.01, 149.18, 150.98, 154.00, 187.96.

LC/MS, (ESI. m/z):352.75 (MH⁺,100)

4.1.10 1-(4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)ethanone (4m') sentezi

Üç ağızlı bir balon içerisindeki 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) **1b** (0.02 mol- 2.86 g) ve 4-florbenzaldehit **3b**'nin (2.48 g; 0.022 mol) dimetil sülfoksit (DMSO) içindeki çözeltisine (3.04 g; 0.022 mol) K₂CO₃ ilave edildi. Reaksiyon karışımı ultrasonda 150°C sıcaklıkta 3-5 saat karıştırıldı ve İTK ile kontrolü sağlandıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı 400 mL su içine dökülerek katı ham ürün süzülerek ayrıldı ve uygun teknikler kullanılarak saflaştırıldı.



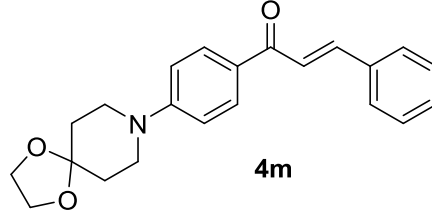
Açık sarı renkli katı ürün %70 verimle elde edildi.

E.N: 134-136°C.

¹H NMR (400 MHz, δ (ppm): 1.77 (4H, ü, *J* = 5,6 Hz, (CH₂)₂), 2.5 (3H, t, CH₃), 3.50 (4H, ü, *J* = 5,6 Hz, (NCH₂)₂), 3.90 (3H, t, O(CH₂)₂), 6.87 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H), 7.85 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 26.13, 34.21, 45.90, 64.44, 76.75, 106.98, 113.55, 127.12, 130.51, 153.35, 196.46.

**4.1.11 (E)-1-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3-fenil-prop-2-en-1-on
(4m) sentezi**



Sarı renkli katı ürün %86 verimle elde edildi.

E.N: 147-148°C.

LC/MS, (ESI. m/z):351.68 (MH⁺,100)

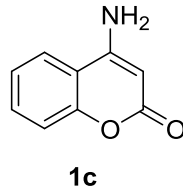
IR (ATR-Kit): 2980, 2868 (alifatik C-H gerilmesi), 1647 (C=O karbonil gerilmesi) ve 1604,1585 (C=C gerilmeleri), 1226, 825.

¹H NMR (500 MHz, δ ppm): 1.81-1.86 (4H, pç, piperidin (CH₂)₂), 3.52-3.58 (4H, pç, piperidin (NCH₂)₂), 4.02(3H, t, O(CH₂)₂), 6.96 (2H, i, J = 8,6 Hz, Ar-H), 7.40-7.45 (3H, pç, Ar-H), 7.57 (1H, i, J = 15,6 Hz, H- α), 7.65-7.67 (2H, pç, Ar-H), 7.81 (1H, i, J = 15,6 Hz, H- β), 8.01 (2H, i, J = 8,6, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 34.28, 46.05, 64.46, 106.98, 113.84, 122.08, 128.21, 128.88, 129.29, 130.07, 131.39, 135.38, 143.08, 187.95.

4.2 4-Aminokumarin (1c) Bileşiğinin Sentezi

4-Hidroksikumarin (**1a**) ve amonyum asetat karışımı 130°C'de yağ banyosunda 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Soğuyan karışım suya döküldü, süzüldü ve kurutuldu. Süzülen katı Etanolden tekrar kristallendirildi. %90 verim ile sarı kristal halinde saf ürün elde edildi.



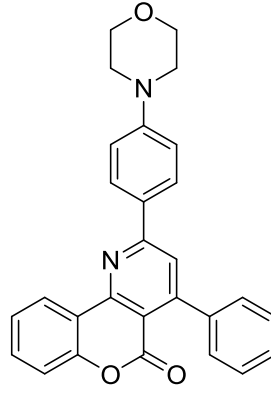
¹H NMR (δ ppm): 5.23 (1H, t, H₃), 7.28-7.38 (2H, pç, H₇₊₈), 7.38 (2H, t, NH₂), 7.59 (1H, üi, J = Hz, H₆), 7.99 (1H, ii, J = Hz, H₅).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 84.3, 114.9, 117.3, 123.4, 123.7, 132.6, 154.2, 156.2, 162.1.

4.3 Piridokumarin Bileşiklerinin Sentezi

Bir mikrodalga balonundaki 4-hidroksikumarinin (**1a**) (0.006 mol) asetik asit (15 mL) içindeki çözeltisine, amonyum asetat (6.0 g) ve kalkon türevinin (**4a-4p**, 0.006 mol) asetik asit (15 mL) içindeki çözeltisi oda sıcaklığında ilave edilir. Reaksiyon karışımı, mikrodalga da 60°C'de 1 saat karıştırılır ve İTK ile reaksiyon kontrolü sağlanarak reaksiyon sonlandırılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilir ve su-buz karışımına (100 mL) dökülür. Elde edilen sulu çözelti kloroform (3x CHCl₃) ile ekstrakte edilir. Ham ürün hekzan/etil asetat (1:1) çözücü karışımında kolon kromatografisi tekniği kullanılarak saflaştırılır. Elde edilen ürünler ve spektral analiz sonuçları aşağıda detaylandırılmıştır.

4.3.1 2-(4-morfolinofenil)-4-fenil-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5a) sentezi



5a

Klasik yöntem verimi: % 38

Mikro dalga yöntemi verimi: % 47

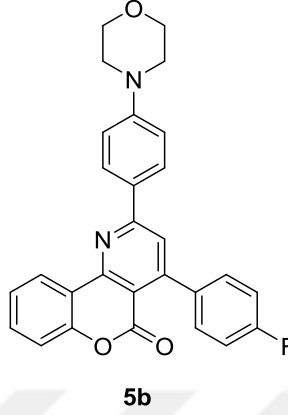
Sarı yağimsı madde.

LC/MS, (ESI. m/z) : 435.86 (MH⁺,100)

IR (ATR-Kit): 3018, 1213, 1045, 929, 744, 667, 626.

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.35 (4H, ü, J = 4,8 Hz, morfolin N(CH₂)₂), 3.92 (4H, ü, t, OCH₃) 7.04 (2H, i, J = 9 Hz, Ar-H), 7.37-7.60 (8H, pç, Ar-H), 7.72 (1H, t, Ar-H), 8.27 (2H, i, J = 9 Hz, Ar-H), 8.85 (1H, ii, J = 7,9 ve 1.6 Hz, Ar-H).

4.3.2 4-(4-florofenil)-2-(4-morfolinofenil)-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5b)
sentezi



Klasik yöntem verimi: % 45

Mikro dalga yöntemi verimi: % 59

Sarı yağimsı madde.

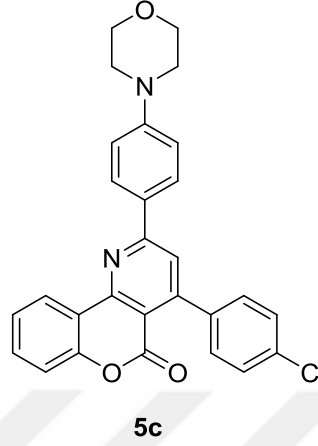
LC/MS, (ESI. m/z) : 453.75 (MH⁺,100)

IR (ATR-Kit): 3018, 1213, 1045, 929, 744, 667, 626.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.79 (4H, ü, *J* = 4,9 Hz, morfolin N(CH₂)₂), 3.93 (4H, ü, *J* = 4,9 Hz, Ar-H), 7.05 (2H, i, *J* = 8,9 Hz, Ar-H), 7.19 (2H, ü, *J* = 8,8 Hz, Ar-H), 7.37 (2H, ii, *J* = 8 ve 0.8 Hz), 7.40-7.46 (2H, pç, Ar-H), 7.60 (1H, üi, *J* = 8 ve 0.8 Hz, Ar-H), 7.68 (1H, t, Ar-H), 8.26 (2H, i, *J* = 8,8 Hz, Ar-H), 8.84 (1H, ii, *J* = 8; 1.5 Hz)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 48.21, 66.64, 112.20, 114.83-115.02 (Jorto=22.9 Hz), 115.19,116.78, 119.86, 121.85, 124.37, 125.56, 129.05 (Jmeta=8.2 Hz), 132.06, 135.58, 152.90,153.09, 153.70, 159.60,160.58, 161.88-163.85 (Jipso=246 Hz).

**4.3.3 4-(4-klorofenil)-2-(4-morfolinofenil)-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5c)
sentezi**



Klasik yöntem verimi: % 58

Mikro dalga yöntemi verimi: % 70

Sarı yağimsı madde.

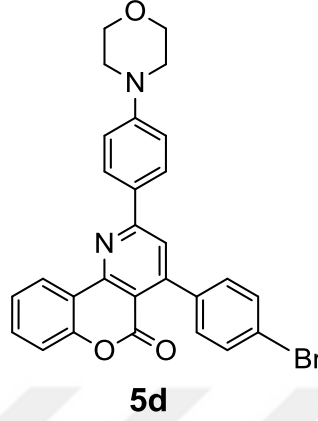
LC/MS, (ESI. m/z) : 443.86 (MH⁺,100)

IR (ATR-Kit): 3018, 1215, 1045, 744, 667.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.34 (4H, ü, J = 4,8 Hz, morfolin N(CH₂)₂), 3.93 (4H, ü, O-CH₃) 7.07 (2H, i, J = 8,8 Hz, Ar-H), 7.35-7.37 (3H, pç, Ar-H), 7.40-7.47 (3H, pç, Ar-H), 7.6 (1H, üi, J = 8 ve 0.8 Hz, Ar-H), 7.65 (1H, t, Ar-H), 8.25 (2H, ii, J = 8,8 Hz, Ar-H), 8.81 (1H, ii, J = 8; 1,6 Hz)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 29.64, 48.04, 66.68, 112.02, 114.67, 115.25, 116.79, 119.82, 121.63, 124.39, 125.55, 127.90, 127.95, 128.28, 128.53, 129.03, 129.43, 129.52, 132.09, 134.46, 135.12, 152.89, 153.10, 153.48, 159.57, 160.67.

4.3.4 4-(4-bromofenil)-2-(4-morfolinofenil)-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5d) sentezi



Klasik yöntem verimi: % 30

Mikro dalga yöntemi verimi: % 41

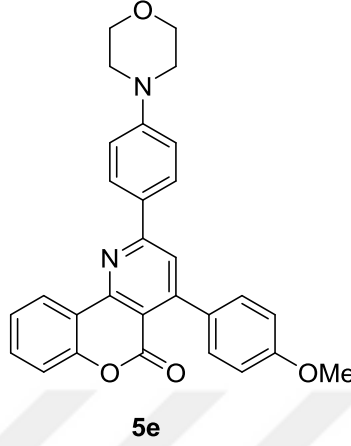
Sarı yağmsı madde.

LC/MS, (ESI. m/z) : 513.39 (MH⁺,50)

IR (ATR-Kit): 3018, 1213, 1045, 744, 667, 626.

¹HNMR (400 MHz, CDCl): δ 3.35 (4H, $\ddot{u}$, $J = 4,8$ Hz, morfolin N(CH₂)₂), 3.92 (4H, $\ddot{u}$, O-CH₃) 7.06 (2H, i, $J = 8,8$ Hz, Ar-H), 7.32-7.43 (5H, pç, Ar-H), 7.46-7.59 (2H, i, $J = 9$ Hz, Ar-H), 7.62 (1H, t, Ar-H), 8.25 (2H, i, $J = 9$ Hz, Ar-H), 8.84 (1H, ii, $J = 8; 1,6$ Hz)

**4.3.5 4-(4-metoksifenil)-2-(4-morfolinofenil)-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5e)
sentezi**



Klasik yöntem verimi: % 67

Mikro dalga yöntemi verimi: % 78

Sarı yağimsı madde.

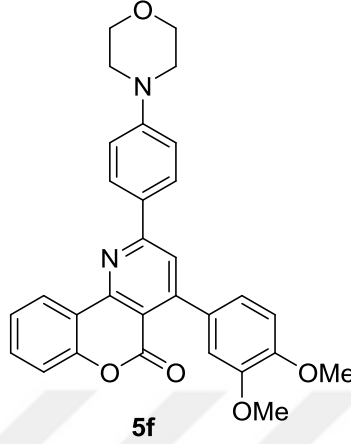
LC/MS, (ESI. m/z) : 463.91 (MH⁺,100)

IR (ATR-Kit): 3018, 1213, 1045, 929, 744, 667, 626.

¹H-NMR (CDCl₃): 3.30.3.34 (4H, pç, N-CH₂), 3.81 (3H, t, OCH₃), 3.91-3.93 (4H, pç, OCH₂), 6.68 (2H, üi, *J* = 7,4; 1,7 Hz), 7.02-7.05 (1H, pç, Ar-H), 7.19 (1H, i, *J* = 8,1 Hz, Ar-H), 7.40 (1H, i, *J* = 7,7 Hz, Ar-H), 7.39-7.41 (2H, pç, ArH), 7.57 (1H, üi, *J* = 7,7; 1,6 Hz, Ar-H), 7.69 (1H, t, Ar-H), 7.91 (1H, i, *J* = 7 Hz), 8.24 (2H, i, *J* = 9,0 Hz, Ar-H), 8.83 (1H, ii, *J* = 8,0; 1,5 Hz, ArH).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 160.33, 159.86, 159.69, 157.93, 154.52, 153.05, 133.67, 131.87, 130.08, 129.70, 129.35, 128.96, 128.32, 127.80, 125.56, 124.25, 121.97, 120.00, 116.71, 114.75, 113.90, 113.52, 113.35, 112.20, 66.67, 47.55, 29.64

4.3.6 4-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-morfolinofenil)-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5f) sentezi



Klasik yöntem verimi: % 70

Mikro dalga yöntemi verimi: % 79

Turuncu yağimsı madde.

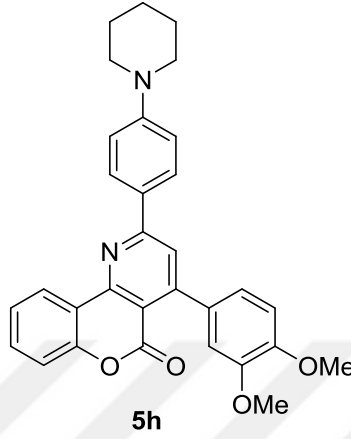
LC/MS, (ESI. m/z) : 493.94 (MH⁺,100)

IR (ATR-Kit): 3018, 1213, 1045, 744, 667.

¹H-NMR (CDCl₃): 3,34 (4H, NCH₂, ü, *J* = 4,9 Hz), 3,92 (4H, OCH₂, ü, *J* = 5,0 Hz), 3,94 (3H, OCH₃, t), 3,99 (3H, OCH₃, t), 6,99-7,03 (3H, ç, Hc, Hd ve He, ArH), 7,05 (2H, i, *J* = 9,0 Hz, Hb, ArH), 7,37 (1H, ii, *J* = 8,1 ve 0,75 Hz, ArH), 7,43 (1H, üi, *J* = 7,7 ve 1,0 Hz, ArH), 7,59 (1H, üi, *J* = 7,7 ve 1,6 Hz, ArH), 7,72 (1H, t, ArH), 8,25 (2H, i, *J* = 9,0 Hz, Ha, ArH), 8,83 (1H, ii, *J* = 8,0 ve 1,5 Hz, ArH).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 48.2, 55.9, 56.1, 66.7, 110.7, 112.1, 112.2, 114.8, 116.7, 120.0, 120.7, 122.0, 124.3, 125.6, 128.4, 129.0, 131.9, 132.2, 148.4, 149.3, 152.9, 153.1, 154.6, 159.6, 160.4.

4.3.7 4-(3,4-dimetoksifenil)-2-(4-(piperidin-1-il)fenil)-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (5h) sentezi



Klasik yöntem verimi: % 54

Mikro dalga yöntemi verimi: % 68

Turuncu yağimsı madde.

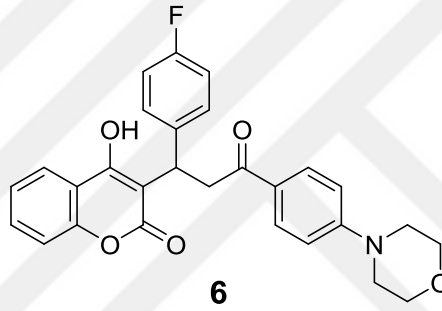
IR (ATR-Kit): 3018, 2848, 2310, 1734, 1215, 1045, 929, 744, 667, 626.

¹H-NMR (**CDCl₃**): 1.6-1.75 (6H, pç, (CH₂)₃), 3.83-3.39 (4H, pç, N-CH₂) 3,93(3H, OCH₃, t), 3,97 (3H, OCH₃, t), 6,98-7,07 (4H, pç, ArH), 7.36-7.45 (3H, pç, Ar-H), 7.56-7.78 (1H, pç, ArH) 7,71 (1H, ArH, t), 8.24 (2H, i, ArH, *J* = 8,9 Hz), 8,85 (1H, ii, ArH).

¹³C-NMR (100 MHz; **CDCl₃**) δ (ppm): 160.65, 159.66, 154.35, 153.46, 153.07, 152.89, 151.48, 149.40, 149.28, 148.42, 132.36, 131.92, 131.82, 130.69, 129.59, 128.99, 126.70, 125.59, 125.45, 124.23, 122.41, 121.81, 120.95, 120.69, 120.07, 116.76, 116.68, 114.94, 112.52, 112.07, 111.88, 111.13, 110.70, 110.49, 60.41, 56.12, 56.07, 56.04, 55.02, 49.20, 25.47, 24.37, 14.21

4.3.8 3-(1-(4-Florofenil)-3-(4-morfolinofenil)-3-oksopropil)-4-hidroksi-2H-kromen-2-on (6) sentezi

Tek ağızlı bir balondaki 4-hidroksikumarin'in (**1a**) (0.006 mol) asetik asit (15 mL) içindeki çözeltisine, amonyum asetat (6.0 g) ve kalkon türevinin (**4a-4p**, 0.006 mol) asetik asit (15 mL) içindeki çözeltisi oda sıcaklığında ilave edilir. Reaksiyon karışımını içeren balon, üzerine geri soğutucu takılarak ultrases cihazına yerleştirilerek 70°C de 5 saat karıştırılır ve İTK ile reaksiyon kontrolü sağlanarak reaksiyon sonlandırılır. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirilir ve su-buz karışımına (100 mL) dökülür. Elde edilen sulu çözelti kloroform (3x CHCl₃) ile ekstrakte edilir. Ham ürün hekzan/etil asetat (1:1) çözücü karışımında kolon kromatografisi tekniği kullanılarak saflaştırılır.



Verim % 30. Sarı renkli kristal madde. E.N: 197-199°C.

LC/MS, (ESI. m/z) : 474.71 (MH⁺,100)

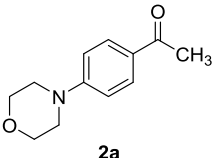
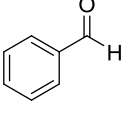
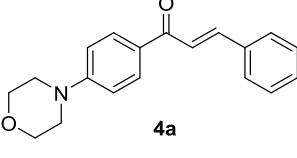
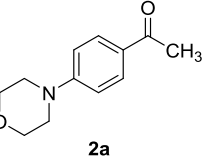
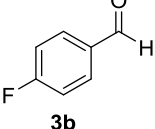
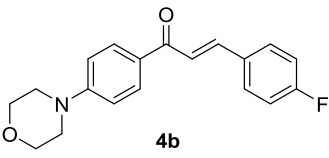
¹H-NMR (CDCl₃): 3.35 (4H, N-CH₂, ü, *J*=5 Hz), 3.67 (1H, ,ii, *J*=17.8 ve 2 Hz), 3.85 (4H, O-CH₂, ü, *J*=5.0 Hz), 4.37 (1H, ii, *J*=17.2 ve 10 Hz), 4.90 (1H, i, *J*=10 Hz), 6.85 (2H, Ar-H, i, *J*=8.8 Hz, Ar-H), 6.97 (2H, ü, *J*=8.8 Hz, Ar-H), 7.21 (1H, , ii, *J*=8 ve 0.8 Hz Ar-H), 7.28 (1H, ii, *J*=8 ve 0,8 Hz Ar-H), 7.36 (2H, ii, *J*=8.8 ve 5.2 Hz, Ar-H), 7.48 (1H, üi, *J*=8 ve 0.8 Hz, Ar-H,), 7.97-8.00 (1H+2H, pç, Ar-H,), 10.60 (1H, t, -OH)

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 34.6(CH), 39.9 (CH₂), 47.1 (NCH₂, morfolin halkası), 66.4 (OCH₂, morfolin halkası), 108.1, 112.9, 114.7-114.9 (ArC, i, ²*J_F* 21 Hz), 116.2, 116.9, 123.8, 124.0, 125.9, 129.7-129.8 (ArC, i, ³*J_F* 8.4 Hz), 131.0, 131.7, 135.9-136.0 (ArC, i, ⁴*J_F* 3 Hz), 152.9, 155.0, 160.2-162.7 (ArC, i, ¹*J_F* 245 Hz), 161.4, 162.1, 200.0.

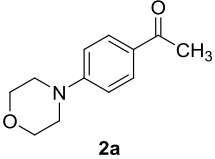
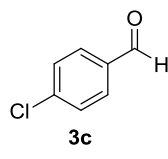
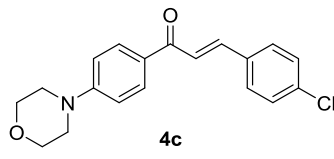
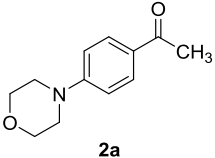
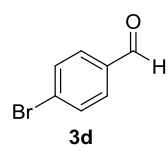
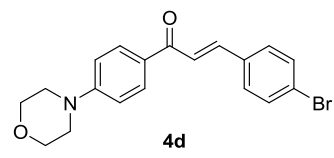
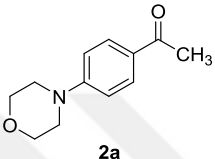
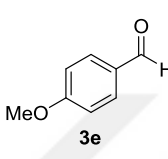
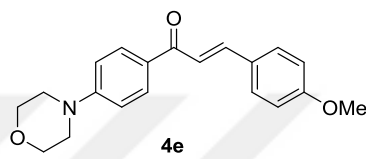
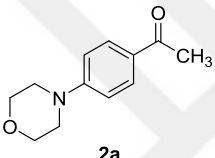
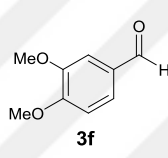
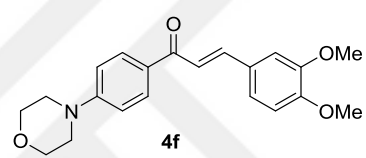
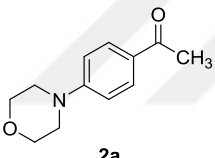
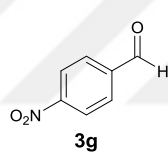
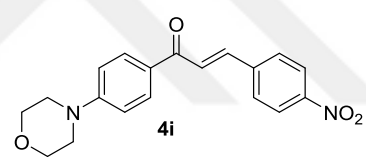
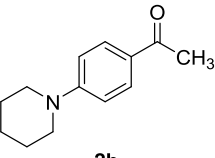
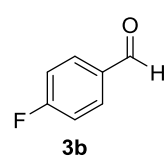
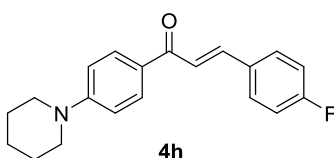
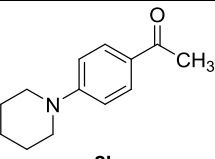
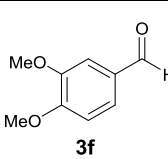
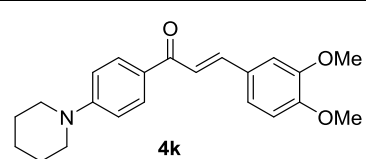
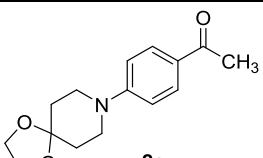
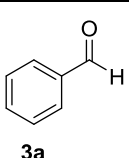
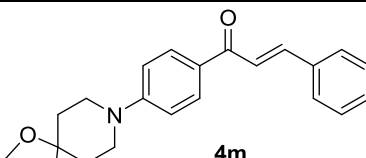
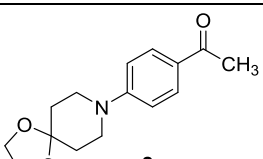
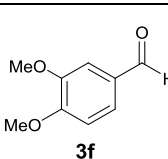
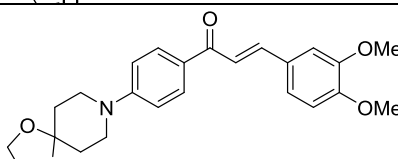
5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışma çerçevesinde ilk aşamada, α,β -doymamış kalkonların (**4a-4p**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla farklı süstitüentler içeren aromatik aldehytler ile morfolin, piperidin ve DASD substitüe asetofenon türevlerinin kondenzasyon reaksiyonları çalışılmış ve hedeflenen α,β -doymamış kalkonlar yüksek verimlerle sentezlenmiştir (**Tablo 5.1**). Sentezlenen bileşiklerin yapı karakterizasyonu çeşitli spektral analiz teknikleriyle tamamlanmıştır. Sentezlenen moleküllerin spektrum-yapı aydınlatmasında moleküle özgü fonksiyonlu grupların varlığını kanıtlar nitelikte pikler elde edilmiştir. Örneğin; ^1H NMR analizlerinde α - ve β - doymamış protonların eşleşme sabiti değeri $J=15.6$ Hz olarak bulunmuştur. Bu değeri molekül yapısının trans konfigürasyonda olduğunu göstermektedir. Ayrıca halka üzerinde bulunan morfolin, piperidin ve DASD gibi süstitüentlerin yapısında bulunan N-CH₂ ve O-CH₂ gruplarına ait protonların 3.32 ve 3.75 ppm civarında rezonansa gelmesi yapıyı önemli ölçüde desteklemektedir. Bunun yanında ^{13}C NMR spektrumu değerlendirildiğinde molekül yapısını destekleyen önemli ve ayırt edici C=O pikinin 190 ppm civarında C rezonansa geldiği belirlenmiştir.

Çizelge 5.1 α,β -doymamış ketonların (4a-4i, 4k, 4m, 4p) sentezi

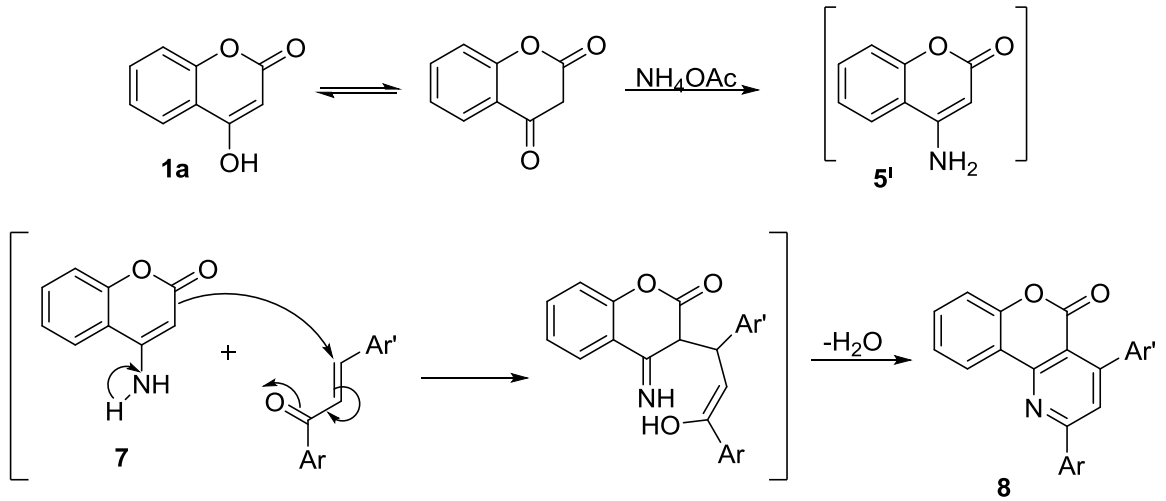
Keton	Aldehyt	Kalkon- α,β -Doymamış keton	% Verim
 2a	 3a	 4a	% 68
 2a	 3b	 4b	% 87

Çizelge 5.1 α,β -doymamış ketonların (4a-4i, 4k, 4m, 4p) sentezi (devam)

Keton	Aldehit	Kalkon- α,β -Doymamış keton	% Verim
 2a	 3c	 4c	% 93
 2a	 3d	 4d	% 66
 2a	 3e	 4e	% 81
 2a	 3f	 4f	% 84
 2a	 3g	 4i	%53.2
 2b	 3b	 4h	%79
 2b	 3f	 4k	%66
 2c	 3a	 4m	%85
 2c	 3f	 4p	%66

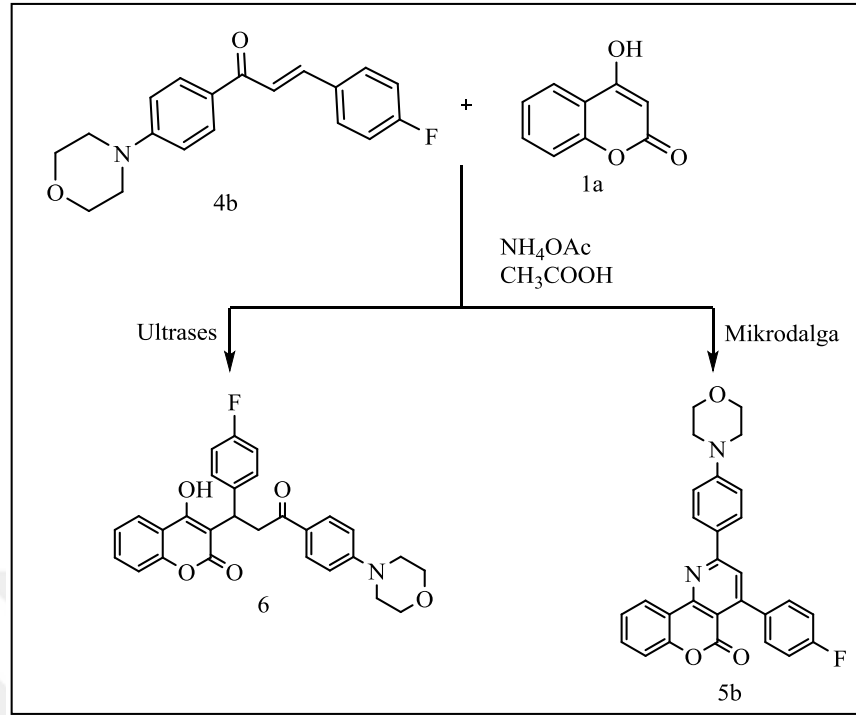
Tez çalışması kapsamında iki aşamada piridokumarin (**5a-5h**) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda 4-hidroksikumarin'ın (**1a**), α,β -doymamış ketonlar olarak b,lenen kalkonlar (**4a-4p**) amonyum asetat, asetik asit varlığında katılma-halkalaşma basamakları üzerinden yürüyen reaksiyonları çalışılmıştır. Bu bileşiklerin sentezi için önerilen sentez mekanizması Şekil 5.1'de verilmiştir. Mekanizmanın ilk basamağında halkalı hidroksienon bileşiği (**1a**) amonyum asetat ile etkileşerek enamin (**7**) türevine dönüşmektedir. İkinci basamakta enamin bileşiği (**7**) ile α,β -doymamış keton arasında Micheal katılması gerçekleşmekte ve bu esnada ara ürünün yapısından *in situ* olarak su molekülünün ayrılması ve takip eden aromatikleşme basamağı sonucunda hedeflenen piridokumarin (**8**) halkası oluşmaktadır.

Reaksiyonlarda referans madde olarak kullanılmak üzere, 4-aminokumarin bileşiğinin sentezi %92 verimle gerçekleştirilmiştir. Yapılan reaksiyonların ürün dağılımı ve buna bağlı olarak reaksiyon sürelerinin takibi İTK kromatografisi ile yapılmıştır. Deneysel aşamanın basamakları değerlendirildiğinde reaksiyon ortamında ilk olarak 4-aminokumarin bileşiğinin oluştuğu ve daha sonra bu bileşiğin piridokumarine dönüştüğü tespit edilmiştir. Bu durum reaksiyon mekanizmasının öngörüldüğü şekilde enamin ara ürünü üzerinden yürüdüğünü göstermektedir.



Şekil 5.1 Piridokumarinin sentez mekanizması

Yukarıda bahsi geçen sentez çalışmasının deneysel koşullarının optimizasyonu için çeşitli reaksiyon parametreleri ile denemeler yapılmıştır. İlk olarak 4-hidroksikumarinin amonyum asetat ve asetik asit varlığında α - β -doymamış keton türevleriyle gerçekleştirilen reaksiyonları için çeşitli ısıtma tekniklerinden yararlanılmıştır. Bunlardan ilki klasik ısıtma yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalardır. Bu doğrultuda reaksiyonlarda kullanılmak üzere çeşitli çözücüler (asetik asit/etilenglikol (1:1), etilenglikol, PEG) ve değişik sıcaklık aralıkları denenmiştir. Deneysel parametrelerin klasik ısıtma için elde edilen optimizasyon çalışmaları sonucunda, 130 derece sıcaklıkta asetik asit varlığında en iyi sonuçların elde edildiği gözlenmiştir. Klasik yöntemle elde edilen sonuçların ardından farklı ısıtma teknikleri hedef ürün sentezi için değerlendirilmiştir. Bunlar arasında mikrodalga ısıtması ve ultrases destekli uygulamalar gelmektedir. Mikrodalga ısıtması ile yürütülen piridokumarin (**5a-5h**) türevlerinin sentez çalışmaları sonucunda en iyi verimlerin 60°C sıcaklıkta elde edildiği ve bu verimlerin klasik ısıtma yöntemine göre çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Son aşamada ultrases destekli sentez çalışması gerçekleştirilmiş; ancak reaksiyonun 3-(1-(4-florofenil)-3-(4-morfolinofenil)-3-oksopropil)-4-hidroksi-2H-kromen-2-on (**6**) sentez mekanizması üzerinden yürüdüğü ve bu varfarin türevinin %30 verimle elde edildiği gözlenmiştir (Şekil 5.2).



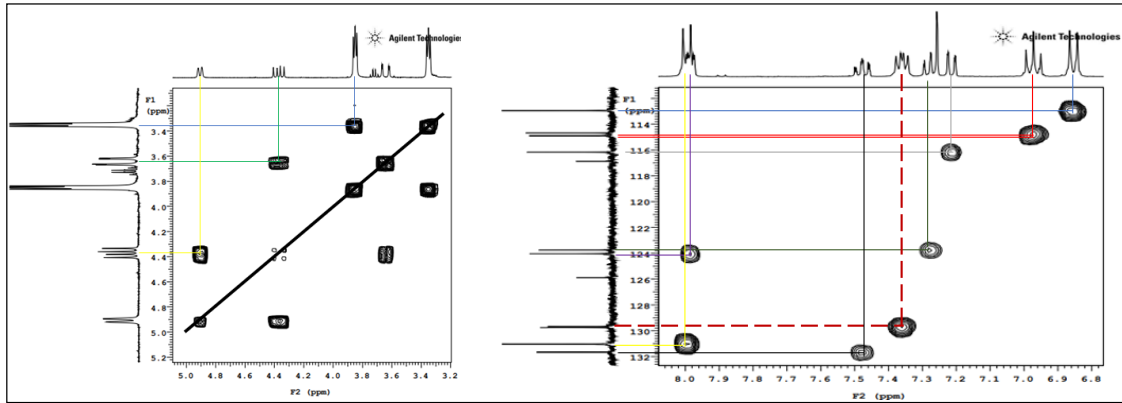
Şekil 5.2 4-Hidroksikumarin ve kalkon türevlerinin farklı ısıtma teknikleri sonucu reaksiyon şeması

Yukarıdaki Şekil 5.2’de gözlenen mekanizmaya göre elde edilen warfarin türevi (**6**) saf olarak izole edilmiş ve spektrum-yapı eşleşmesi ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY ve HSQC spektral analizleri ile aydınlatılmıştır. Elde edilen (**6**) numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumunda morfolin halkasına ait N-CH₂ protonları 3.35 ppm de rezonansa gelirken, O-CH₂ protonları 3.85 ppm de rezonansa gelmektedir. Varfarin yapısı incelendiğinde molekülde optikçe aktif karbon atomu varlığı görülmektedir. Bu karbona komşu karbondaki protonlar arasında 17.2 Hz’lik geminal eşleşme görülmektedir. Bu şekilde farklı olan bu protonlar, optikçe aktif karbona bağlı proton ile de eşleşmektedirler. Bu eşleşmelerden J=10 Hz olanı CH protonunu desteklerken J=2 Hz olan eşleşme sabiti görülmemektedir. Ancak spektrum detaylı incelendiğinde bu protona ait olan pikin genişlemiş olduğu anlaşılmaktadır. Sonuç olarak optikçe aktif karbona komşu olan CH₂ protonları için eşleşme sabitleri sırasıyla 17.2 ve 10 Hz / 17.2 ve 2 Hz olarak spektrumda görülmektedir. Ayrıca 10.6 ppm de tekli OH protonunun rezonansa geldiği ve yapıyı desteklediği belirlenmiştir.

Aynı şekilde ^{13}C NMR spektrumunda 161.4 ppm de ester karbonili rezonansa gelirken, 200 ppm de keton karbonili rezonansa gelmektedir (Ekler ^1H NMR- ^{13}C NMR).

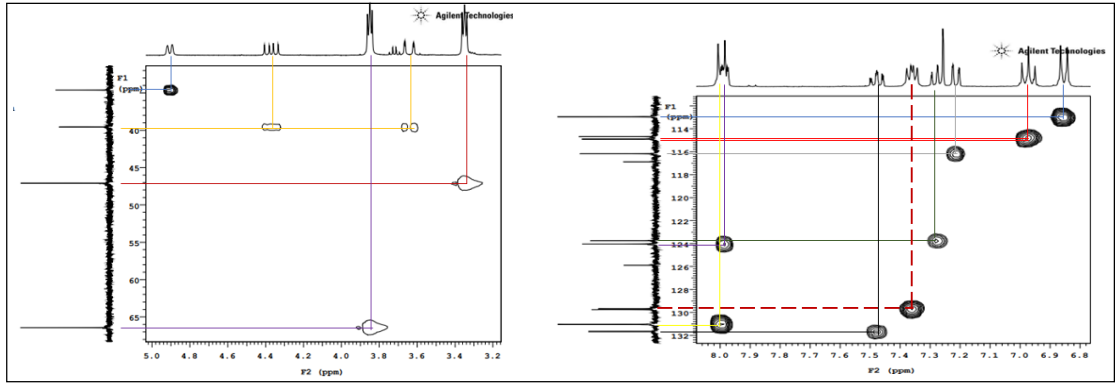
Bileşiğin COSY spektrumu incelendiğinde moleküldeki iki adet para sübstitüe fenil halkalarına ait protonların birbirleriyle olan eşleşmeleri açıkça görülmektedir (Şekil 5.3). Bu eşleşmeler; flor sübstitüe fenil halkası için 6.97 ppm deki üçlü pik ile 7.36 ppm deki ikilinin ikilisi pik arasındaki eşleşme ve morfolin sübstitüe fenil halkasındaki 6.85 ppm deki ikili ile 8.00 ppm deki ikili pik arasındaki eşleşmelerdir.

Aromatik bölgedeki diğer eşleşmeler ise kumarin halkasındaki protonlara ait eşleşmelerdir. Bunlar ise, 7.21 ppm (ikili) ve 7.28 ppm deki (ikili) protonların 7.48 ppm deki (üçlü) proton ile eşleşmeleri 7.28 ppm deki (ikili) ve 7.97 ppm deki protonlara ait eşleşmelerdir. ^1H -NMR spektrumunda 7.97 ppm'de kumarin halkasına ait proton ile morfolin sübstitüe fenil halkasındaki iki protonun kimyasal kayma değerleri çok yakın olduğu için yarılmalara birlikte pikler çoklu pik halinde görülmektedir.



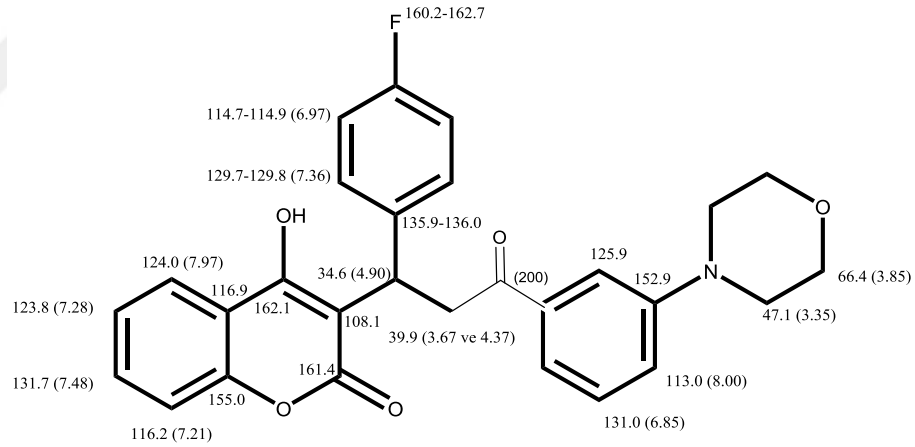
Şekil 5.3 3-(1-(4-Florofenil)-3-(4-morfolinofenil)-3-oksopropil)-4-hidroksi-2H-kromen-2-on (**6**) bileşiğinin COSY spektrumları

Bileşiğin HSQC spektrumu incelenerek alifatik ve aromatik protonların bağlı olduğu karbonlar belirlenmiştir (Şekil 5.4).



Şekil 5.4 3-(1-(4-Florofenil)-3-(4-morfolinofenil)-3-oksopropil)-4-hidroksi-2H-kromen-2-on (**6**) bileşiğinin HSQC spektrumları

Alifatik bölgedeki protonların bağlı olduğu karbonların, 34.6 ppm (CH), 39,9 ppm (CH₂), 47.1 ppm (morfolin halkası -NCH₂) ve 66.4 ppm (morfolin halkası -OCH₂) de rezonansa geldiği bulunmuştur. Bu spektral veriler doğrultusunda **6** bileşiğinin proton ve karbon piklerine ait veriler aşağıdaki şekildedir (Şekil 5.5).



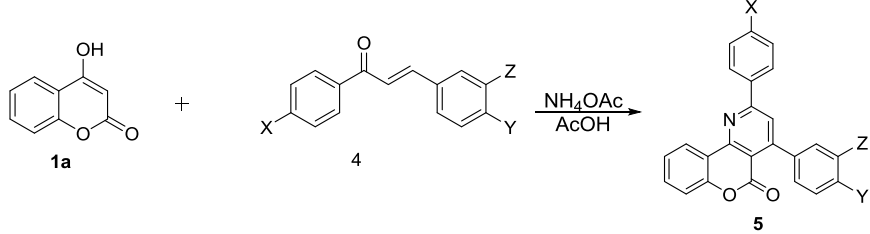
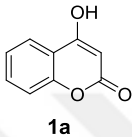
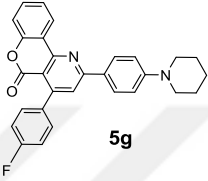
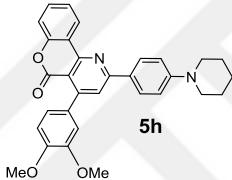
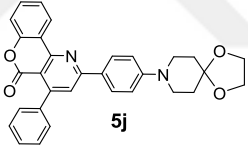
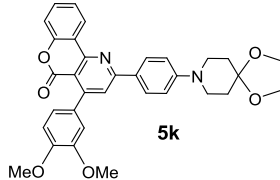
Şekil 5.5 3-(1-(4-Florofenil)-3-(4-morfolinofenil)-3-oksopropil)-4-hidroksi-2H-kromen-2-on (**6**) bileşiğinin HSQC sonuçları

Tez çalışması kapsamında sentezi hedeflenen yeni piridokumarin türevlerinin (**5a-h**) sentezi daha önce bahsedildiği gibi 4-hidroksikumarin ile α,β -doymamış ketonların (**4a-4p**) halkalaşma reaksiyonları ile gerçekleştirilmiştir. Bu sentez çalışması için farklı ısıtma tekniklerinden yararlanılmıştır. Klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtma yöntemleri ile hedeflenen ürünler elde edilmiştir. Aşağıdaki tabloda (Çizelge 5.2) piridokumarin türevleri için bahsi geçen ısıtma teknikleri ile elde edilen sonuçlara yer verilmiştir.

Çizelge 5.2 Piridokumarin türevlerinin (**5a-5e**, **5i**) klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtması ile elde edilen sonuçları

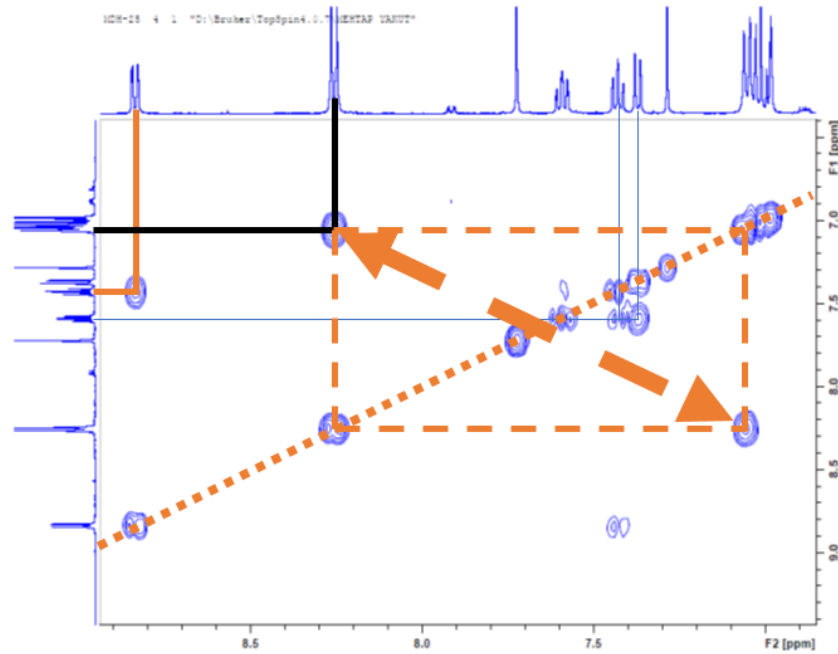
Kumarin	Kalkon	Ürün	% Verim- Geleneksel Yöntem	% Verim- Mikrodalga
	4a: Y = Z = H		%38	%47
	4b: Y = F, Z = H		%45	%59
	4c: Y = Cl, Z = H		%58	%70
	4d: Y = Br, Z = H		%39	%41
	4e: Y = OMe, Z = H		%67	%78
	4f: Y = Z = OMe		%70	%79
	4g: Y = NO ₂ , Z = H		Reaksiyon Vermedi	Reaksiyon Vermedi

Çizelge 5.3 Piridokumarin türevlerinin (**5g**, **5h**, **5j**, **5k**) klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtması ile elde edilen sonuçları

				
Kumarin	Kalkon	Ürün	% Verim- Geleneksel Yöntem	% Verim- Mikrodalga
	4h: Y = F, Z = H X: 		Ürün izole edilemedi	Ürün izole edilemedi
	4k: Y = Z = OMe X: 		%54	%68
	4m: Y = Z = H X: 		Ürün izole edilemedi	Ürün izole edilemedi
	4p: Y = Z = OMe X: 		Ürün izole edilemedi	Ürün izole edilemedi

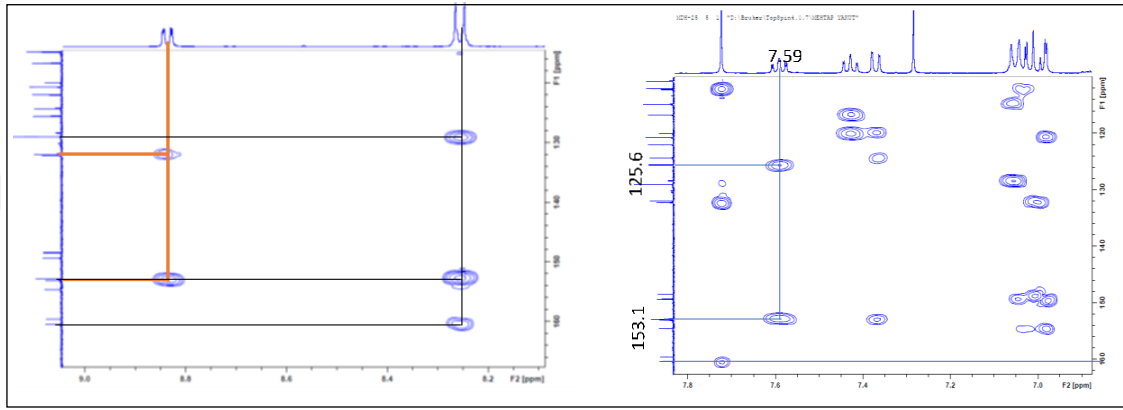
Tez çalışması kapsamında sentezleri hedeflenen Piridokumarin türevlerinin spektrum-yapı eşleşmeleri yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar yapıyı desteklemektedir. Buna göre; piridin halkasındaki tekli protonun, 7.30 ile 7.75 ppm arasında rezonansa geldiği tespit edilmiştir. ¹³C NMR spektrumlarında ise 160 ppm civarında gözlenen pik karbonil karbonuna aittir. Örneğin; sentezlenen yeni dihidropiridin bileşiklerinin yapısını tam anlamıyla aydınlatmak için **5f** bileşiğinin ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY, HSQC ve HMBC spektrumlarının analizi aşağıda verilmiştir. Diğer bileşiklerin ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY, HSQC ve HMBC ve MS analiz sonuçları ekler kısmında yer almaktadır.

5f bileşiğinin COSY spektrumu incelendiğinde, δ 3,34 ppm'deki ikili pik morfolin halkasındaki azota komşu CH_2 'lere aittir. İntegrasyonunda 4 proton olduğu görülmektedir (Şekil 5.6). Protonların eşleşme sabitideğeri ise 4,9 Hz olarak belirlenmiştir. δ 3,92'deki ikili pik morfolin halkasındaki oksijene komşu CH_2 lere aittir. İntegrasyonunda 4 proton olduğu görülmektedir. Protonların eşleşme sabiti değeri ise 5,0 Hz olarak belirlenmiştir. Morfolin halkasındaki komşu protonlara ait bu piklerin birbiri ile eşleşerek ikiye yarıldığı her iki proton grubunun eşleşme sabiti değerinden de anlaşılmaktadır. δ 3,94 ve 3,99'daki piklerin integrasyon değeri toplamda 6 olan tekli pikler $-\text{OCH}_3$ grubundaki metil protonlarına aittir. δ 6,99-7,03 arasındaki piklerin integrasyon değeri 3 olan çoklu pik ise $-\text{OCH}_3$ gruplarının bağlı olduğu fenil halkasındaki aromatik protonlara ait olduğu görülürken, δ 7,05'de ($J = 9,1$ Hz) ve 8,25'deki ($J = 9,0$ Hz) integrasyon değerleri iki olan ikili pikler ise morfolinin bağlı olduğu para süstitüe fenil halkasındaki aromatik protonlara ait olduğu belirlenmiştir. δ 7,37 ppm'de ($J = 8,1$ ve 0,75 Hz) ve 8,83 ppm'deki ($J = 7,9$ ve 1,5 Hz) ikili pikler ile δ 7,43'deki ($J = 7,7$ ve $J = 1,0$ Hz) ve 7,59'daki ($J = 7,7$ ve $J = 1,6$ Hz) üçlünün ikilisi olan pikler kumarin halkasındaki aromatik protonlara aittir. Bu piklerin her birinin interasyon değerleri ise birdir. Son olarak ise δ 7,72'deki tekli pik, piridin halkasındaki tek protona aittir.



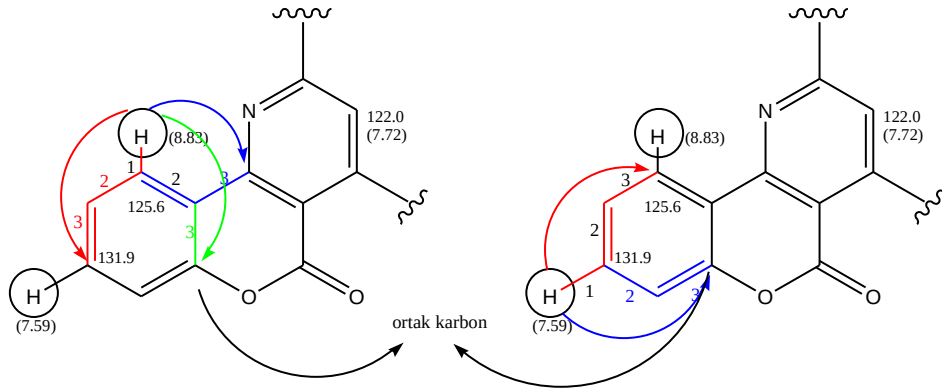
Şekil 5.6 **5f** Bileşiğine ait COSY spektrumu

Bileşiğin HSQC spekturumu incelenerek hidrojenlerin bağı olduğu karbonlar belirlenmiştir (Şekil 5.7). HSQC spekturumu incelendiğinde, dimetoksi süstitüe fenil halkasındaki 6.99 ve 7.02 arasındaki çoklu piklerin karbon eşleşmeleri belirlenmiştir. Buna göre 6.99 da meta yarılması (ikiye yarıldığı düşünülen) yapan pikin 110.7 ppm'deki karbona, 7.00 daki orto yarılması yapan pik 112.7 ppm deki karbona ve 7.02 de hem orto hem meta yarılması yapan proton ise 120.7 ppm deki karbona bağlıdır.

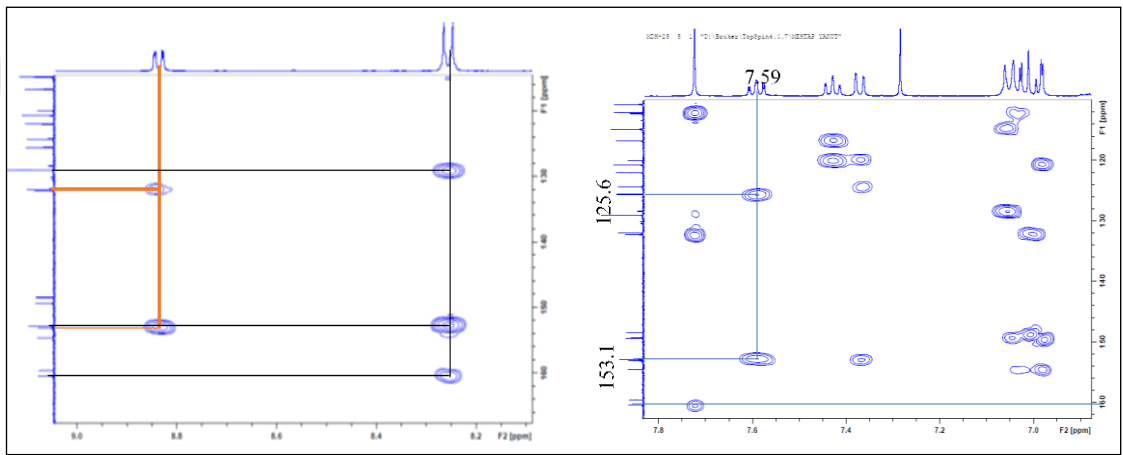


Şekil 5.7 5f Bileşiğine ait HSQC spekturumu

Bundan sonra son olarak HMBC spekturumları değerlendirilmiştir. Burada da hidrojen atomlarının 2-3/4 bağ öteden karbon atomlarıyla olan eşleşmelerini gösteren konturları içeren bir spektrum elde edilmektedir. Böylece hidrojenlere 3 bağ üzerinden komşu olan karbon atomları da belirlenmiş olur (Şekil 5.8). δ 8.83 ve 7.59 ppm deki protonlara ait 3 bağ üzerinden karbon eşleşmeleri görülmektedir. Aşağıdaki molekül çizimlerinde gösterildiği gibi 8.83 ppm deki protonun eşleşme yapabileceği 3 karbon atomu var iken, 7.59 ppm deki hidrojen atomunun eşleşme yapabileceği iki karbon atomu bulunmaktadır. δ 8.83 ppm'deki protonun 131.9 ve 153.1 ppm'deki karbon atomları ile eşleşme yaptığı görülmektedir. Beklenen eşleşmelerden biri spektrumda görülmemektedir. Yine δ 7.59 ppm'de gözlenen 125.6 ve 153.1 ppm deki karbon atomları ile eşleşme yaptığı görülmektedir (Şekil 5.9).

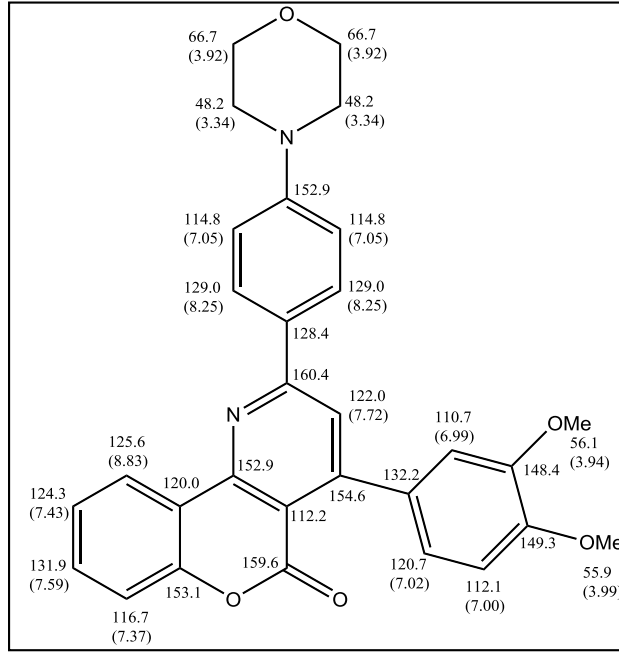


Şekil 5.8 HMBC Spektrumu 3 bağ üzerinden etkileşimleri



Şekil 5.9 5h Bileşiğinin HMBC Spektrumu

Tüm veriler dikkate alınarak son durum aşağıdaki şekilde verilmiştir. Kumarin halkasındaki karbonilin 159.6 ppm deki karbon olması ihtimali kuvvetlidir. Bu nedenle karbonil karbonu 159.6 ppm deki karbon olmalıdır. Bu durumda yapıya tüm veriler işlendiğinde aşağıdaki durum elde edilir (Şekil 5.10).



Şekil 5.10 **5f** Bileşiğinin HMBC sonuçları

Ayrıca sentezlenen bileşiklerden **5b** ve **5c** bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş (Antimikrobiyal aktivite çalışmaları Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarı'nda Dr. Öğr. Üyesi Merve Eylül Kıymacı tarafından gerçekleştirilmiştir) ve inkübasyon süresi sonunda her iki test maddesinin *S. aureus* ATCC 29213 üzerine 333 µg/ml konsantrasyonda üremeyi inhibe edici etkinliği saptanmıştır (Çizelge 5.4).

Çizelge 5.4 **5b** ve **5c** Bileşiklerinin antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bileşikler	Minimal inhibisyon konsantrasyonları (µg/ml)					
	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>K.pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>A.baumannii</i> ATCC 19606
5b	333	> 666	> 666	> 666	> 666	> 666
5c	333	> 666	> 666	> 666	> 666	> 666
Siprofloksasin	0.25	0.5	0.0078	0.25	0.0625	0.5

Sonuç olarak, literatürde çeşitli kalkon bileşiklerinin kumarin ile halkalaşma reaksiyonları çalışılmış ve iyi verimlerle farklı piridokumarin türevleri sentezlenmiştir. Farklı çalışma grupları tarafından bu bileşiklerin fiziksel özellikleri incelendiğinde floresans olmadıkları bildirilmiştir. Tez çalışması kapsamında elde ettiğimiz piridokumarin bileşikleri 254 nm de ışıma yaptıkları belirlenmiştir (Şekil 5.11).



Şekil 5.11 Piridokumarin bileşikleri 254 nm de ışıma yaptıklarını gösteren dijital fotoğraflar

KAYNAKLAR

- A.S. Sufian, K. Ramasamy, N. Ahmat, Z.A. Zakaria, M.I.M. Yusof, 2013. Isolation and identification of antibacterial and cytotoxic compounds from the leaves of *Muntingia calabura* L., *J. Ethnopharmacol.* 146, 198-204.
- Adiba, M., Peytam, F., Rahmanian-Jazi, M., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Mahernia, S., Bijanzadeh, H. R., Larijani, B., 2018. Design, synthesis and in vitro α -glucosidase inhibition of novel coumarin-pyridines as potent antidiabetic agents. *New Journal of Chemistry*, 42(21), 17268-17278.
- Alizadeh, A., Farajpour, B., Mohammadi, S. S., Sedghi, M., Naderi-Manesh, H., Janiak, C., Knedel, T. O., 2020. Design and Synthesis of Coumarin-Based Pyrazolopyridines as Biocompatible Fluorescence Dyes for Live-Cell Imaging. *Chemistry Select*, 5(30), 9362-9369.
- Ataee-Kachouei, T., Nasr-Esfahani, M., Baltork, I. M., Mirkhani, V., Moghadam, M., Tangestaninejad, S., Kia, R., 2019. Facile and Green One-Pot Synthesis of Fluorophore Chromeno [4,3-b] quinolin-6-one Derivatives Catalyzed by Halloysite Nanoclay under Solvent-free Conditions. *ChemistrySelect*, 4(8), 2301-2306.
- B.P. Bandgar, S.A. Patil, B.L. Korbadi, S.H. Nile, C.N. Khobragade, 2010. Synthesis and biological evaluation of β -chloro vinyl chalcones as inhibitors of TNF- α and IL-6 with antimicrobial activity, *Eur. J. Med. Chem.* 45, 2629-2633.
- Borah, B., Chowhan, L.R., 2021. Recent advances in the transition metal free synthesis of quinoxalines. *RSC Adv.* 11, 373.
- Borah, B., Dwivedi, K. D., Chowhan, L. R., 2021. Applications of pyrazolone in multicomponent reactions for the synthesis of dihydropyrano [2,3-c] pyrazoles and spiro-pyrano [2,3-c] pyrazoles in aqueous medium. *Arkivoc*, part i, 273-328.
- Borah, P., Naidu, P. S., Bhuyan, P. J., 2012. Synthesis of some tetrazole fused pyrido [2,3-c] coumarin derivatives from a one-pot three-component reaction via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azide to nitriles. *Tetrahedron Letters*, 53(37), 5034-5037.
- Brahmbhatt, D. I., Pandya, U. R., Raolji, G. B. 2004. Synthesis of 4-aryl-1, 4-dihydro-dicoumarino [4, 3-b; 3', 4'-e] pyridines. *Heterocyclic Communications*, 10(6), 419-422.
- Buu-Hoi, N. P., Mangane, M., Jacquignon, P., 1966. Carcinogenic nitrogen compounds. Part XLIX. Analogues of benzacridines and benzocarbazoles having an α -pyrone ring. *Journal of the Chemical Society C: Organic*, 50-52.

- C.L. Zhuang, W. Zhang, C.Q. Sheng, W.N. Zhang, C.G. Xing, Z.Y. Miao, 2017. Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry, *Chem. Rev.* 117, 7762-7810.
- Çamur, M., 2005. Bazı 4-Hidroksifenilasetikasit Türevi Ftalosiyanın Metal Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Spektroskopik Yöntemlerle Aydınlatılması. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- D.K. Mahapatra, S.K. Bharti, V. Asati, 2015. Chalcone scaffolds as anti-infective agents: structural and molecular target perspectives, *Eur. J. Med. Chem.* 101, 496-524.
- Dawane, B. S., Konda, S. G., Bodade, R. G., Bhosale, R. B., 2010. An efficient one-pot synthesis of some new 2,4-diaryl pyrido [3,2-c] coumarins as potent antimicrobial agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47(1), 237-241.
- Desai, N. C., Rajpara, K. M., Joshi, V. V., Vaghani, H. V., Satodiya, H. M. 2013. Synthesis, characterization and antimicrobial screening of hybrid molecules containing quinoline, pyrimidine and morpholine analogues. *Journal of Chemical Sciences*, 125(2), 321-333.
- Desai, N.C., Satodiya, H.M., Rajpara, K.M., Joshi, V.V., Vaghani, H.V., 2017. A microwave-assisted facile synthesis of novel coumarin derivatives containing cyanopyridine and furan as antimicrobial agents. *J. Saudi Chem. Soc.* 21, S153–S162.
- Dodge, F.D., 1916. *Journal of American Chemical Society*, 38; 446.
- Duc, D.X., 2019. Recent progress in the synthesis of furan. *Mini-Rev. Org. Chem.* 16, 422–452.
- Dwivedi, K.D., Borah, B., Chowhan, L.R., 2020. Ligand free onepot synthesis of pyrano [2, 3-c] pyrazoles in water extract of banana peel :A green chemistry approach. *Front. Chem.* 7, 944.
- Gramec, D., Peterlin Mas'ic, L., Sollner Dolenc, M., 2014. Bioactivation potential of thiophene-containing drugs. *Chem. Res. Toxicol.* 27, 1344–1358.
- H. Rashid, Y.M. Xu, N. Ahmad, Y. Muhammad, L.S. Wang, 2019. Promising anti-inflammatory effects of chalcones via inhibition of cyclooxygenase, prostaglandin E2, inducible NO synthase and nuclear factor kb activities, *Bioorg. Chem.* 87, 335-365.
- I. Slimani, S. Hamzaoui, L. Mansour, A.H. Harrath, N. Hamdi, 2020. *J King Saud Univ-Sci* 32, 1212.

- Ivasiv, V., Albertini, C., Gonçalves, A. E., Rossi, M., Bolognesi, M. L. 2019. Molecular hybridization as a tool for designing multitarget drug candidates for complex diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 19(19), 1694-1711.
- K. Sugamoto, Y. Matsusita, K. Matsui, C. Kurogi, T. Matsui, 2011. Synthesis and antibacterial activity of chalcones bearing prenyl or geranyl groups from *Angelica keiskei*. *Tetrahedron* 67, 5346-5359.
- Kaur P, Arora R, Gill NS. Review on oxygen heterocycles. *Indo Am J Pharma Res.* 3:9067–9084, 2013.
- Kenchappa, R., Bodke, Y. D., Chandrashekar, A., Telkar, S., Manjunatha, K. S., Sindhe, M. A., 2017. Synthesis of some 2, 6-bis (1-coumarin-2-yl)-4-(4-substituted phenyl) pyridine derivatives as potent biological agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, 1336-1344.
- Kolita, S., Bhuyan, P. J., 2018. An Efficient Synthesis of Pyrido [3,2-c] coumarins under Microwave Irradiation in Solvent-Free Conditions. *ChemistrySelect*, 3(5), 1411-1414.
- Kresge, N., Simoni, R.D., Hill, R.L. 2005. Hemorrhagic Sweet Clover Disease, Dicumarol, and Warfarin: The Work of Karl Paul Link. *J. Biol. Chem.*, 280, e-5.
- Kurşun-Aktar, B. S., Oruc-Emre, E. E., Karaküçük-İyidoğan, A., Yağlıoğlu, A. Ş., Demirtaş, İ., Tekin, Ş. 2017. Synthesis and structure-activity relationship study: Anticancer chalcones derived from 4'-morpholinoacetophenone. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(4), 949-960.
- Liu, M., Yin, G., Zhu, C., Yao, C., 2017. Selective Synthesis of New Tetracyclic Coumarin-fused Pyrazolo [3,4-b] pyridines and Pyrazolo [3,4-b] pyridin-6 (7H)-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 53(5), 1617-1625.
- M. Feldman, S. Tanabe, F. Epifano, S. Genovese, M. Curini, D. Grenier, 2011. Antibacterial and anti-inflammatory activities of 4-hydroxycordoin: potential therapeutic benefits, *J. Nat. Prod.* 74, 26-31.
- Madhavarao, S.S., Trivedi, K.N., 1991. Studies in the synthesis of furocoumarins. Part 29: Synthesis of aminomethyl psoralen and angelicin derivatives as potential photo-chemotherapeutic agents, *Pharmazie*, 46(9), 644-646.
- Magdolen, P., Mečiarová, M., Toma, S. 2001. Ultrasound effect on the synthesis of 4-alkyl-(aryl) aminobenzaldehydes. *Tetrahedron*, 57(22), 4781-4785.
- Meunier, B., 2008. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality?. *Accounts of chemical research*, 41(1), 69-77.
- Motaal, E. A., Salem, M. A., Helal, M. H., El-Gaby, M. S. A. 2015. Design, synthesis and anticancer activity of new 3-cyano-2 (1H)-pyridone and 3-cyanopyridine-2-(1H)-thione Derivatives. *Oriental Journal of Chemistry*, 31(2), 875.

- N.K. Sahu, S.S. Balbhadra, J. Choudhary, D.V. Kohli, 2012. Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review, *Curr. Med. Chem.* 19, 209-225.
- Nachiket D. Shashikant P.Santosh D. Deepak M. Madhuri S. Vishal T. and Mangesh B.H., 2010. "Synthetic and pharmacological profiles of coumarins, *Scholars Research Library Archives of Applied Science Research*", 2: 65-71.
- Niu, H., Wang, W., Li, J., Lei, Y., Zhao, Y., Yang, W., Wang, S., 2017. A novel structural class of coumarin-chalcone fibrates as PPAR α/γ agonists with potent antioxidant activities: Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 138, 212-220.
- O'Kennedy, R. Thornes, R.D., 1997. *Coumarins Biology, Applications and Made of Action*, John Wiley, Sons Ltd., England, 1-336.
- Ouyang, Y., Li, J., Chen, X., Fu, X., Sun, S., Wu, Q. 2021. Chalcone derivatives: Role in anticancer therapy. *Biomolecules*, 11(6), 894.
- Pandya, S. U., Pandya, U. R., Hirani, B. R., Brahmabhatt, D. I. 2006. One pot synthesis of diarylpyrido [3, 2-c] coumarins. *Journal of heterocyclic chemistry*, 43(3), 795-798.
- Pandya, S. U., Pandya, U. R., Hirani, B. R., Brahmabhatt, D. I. 2006. One pot synthesis of diarylpyrido [3, 2-c] coumarins. *Journal of heterocyclic chemistry*, 43(3), 795-798.
- Patel, M. A., Bhila, V. G., Patel, N. H., Patel, A. K., Brahmabhatt, D. I. 2012. Synthesis, characterization and biological evaluation of some pyridine and quinoline fused chromenone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 21(12), 4381-4388.
- Patra, P., Kar, G. K., 2021. The synthesis, biological evaluation and fluorescence study of chromeno [4, 3-b] pyridin/quinolin-one derivatives, the backbone of natural product polyneomarine C scaffolds: a brief review. *New Journal of Chemistry*, 45(6), 2879-2934.
- R. Muharini, A. Díaz, W. Ebrahim, A. Mandi, T. Kurtan, N. Rehberg, R. Kalscheuer, R. Hartmann, R.S. Orfali, W.H. Lin, Z. Liu, P. Proksch, 2021. Antibacterial and cytotoxic phenolic metabolites from the fruits of *Amorpha fruticosa*, *J. Nat. Prod.* 80, 169-180.
- Rajabi, M., Hossaini, Z., Khalilzadeh, M. A., Datta, S., Halder, M., Mousa, S. A., 2015. Synthesis of a new class of furo [3,2-c] coumarins and its anticancer activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 148, 66-72.
- Salehian, F., Nadri, H., Jalili-Baleh, L., Youseftabar-Miri, L., Bukhari, S. N. A., Foroumadi, A., Khoobi, M. 2021. A review: Biologically active 3, 4-heterocycle-fused coumarins. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 212, 113034.
- Sashidhara, K. V., Palnati, G. R., Singh, L. R., Upadhyay, A., Avula, S. R., Kumar, A., Kant, R. 2015. Molecular iodine catalysed one-pot synthesis of chromeno [4, 3-b]

- quinolin-6-ones under microwave irradiation. *Green Chemistry*, 17(7), 3766-3770.
- Shah, R. S., Lee, H. G., Xiongwei, Z., Perry, G., Smith, M. A., Castellani, R. J. 2008. Current approaches in the treatment of Alzheimer's disease. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 62(4), 199-207.
- Singh, H., Singh, J. V., Bhagat, K., Gulati, H. K., Sanduja, M., Kumar, N., Sharma, S., 2019. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for therapeutic coumarin hybrids. *Bioorganic medicinal chemistry*, 27(16), 3477-3510.
- Singh, H., Singh, J. V., Gupta, M. K., Saxena, A. K., Sharma, S., Nepali, K., Bedi, P. M. S., 2017. Triazole tethered isatin-coumarin based molecular hybrids as novel antitubulin agents: Design, synthesis, biological investigation and docking studies. *Bioorganic medicinal chemistry letters*, 27(17), 3974-3979.
- Srikrishna, D., Godugu, C., Dubey, P. K., 2018. A review on pharmacological properties of coumarins. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 18(2), 113-141.
- Tangeti, V. S., Varma K, R., Siva Prasad, G. V., Satyanarayana, K. V. V., 2016. Synthesis of C₃-dihydrofuran substituted coumarins via multicomponent approach. *Synth. Commun.* 46, 613-619.
- Thanusu, J., Kanagarajan, V., Gopalakrishnan, M. 2010. Synthesis, spectral characterization, and in vitro antibacterial and antifungal activities of novel 1, 3-thiazine-2-amines comprising morpholine nucleus. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 25(6), 756-764.
- Y.M. Cui, S. Taniguchi, T. Kuroda, T. Hatano, 2015. Constituents of *Psoralea corylifolia* fruits and their effects on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Molecules* 20, 12500-12511.
- Yadav, A., Biswas, S., Mobin, S. M., Samanta, S. 2017. Efficient Cu (OTf) 2-catalyzed and microwave-assisted rapid synthesis of 3, 4-fused chromenopyridinones under neat conditions. *Tetrahedron Letters*, 58(37), 3634-3639.
- Yadav, N., Dixit, S. K., Bhattacharya, A., Mishra, L. C., Sharma, M., Awasthi, S. K., Bhasin, V. K. 2012. Antimalarial activity of newly synthesized chalcone derivatives in vitro. *Chemical biology drug design*, 80(2), 340-347.
- Z. Nowakowska, 2007. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones, *Eur. J. Med. Chem.* 42, 125-137.

EKLER

EK 1 IR Spektrumları

EK 2 ^1H -NMR Spektrumları

EK 3 ^{13}C -NMR Spektrumları

EK 4 Kütle Spektrumları

EK 5 COSY Spektrumları

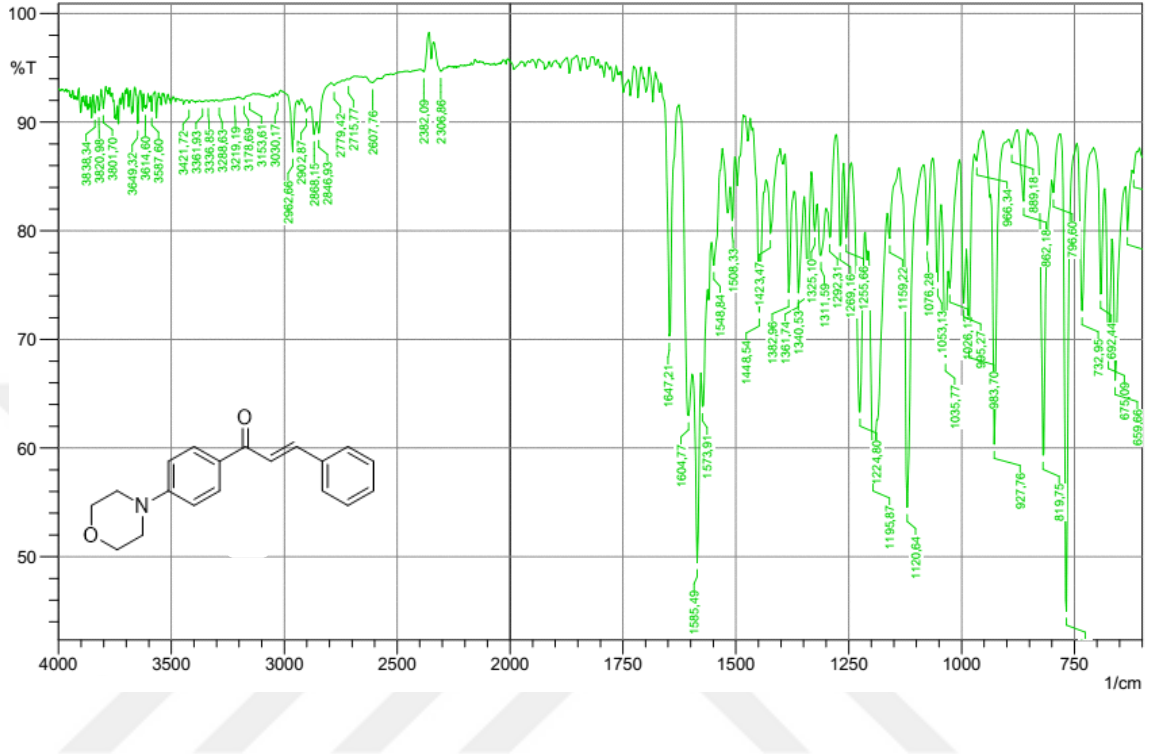
EK 6 HSQC Spektrumları

EK 7 HMBC Spektrumları

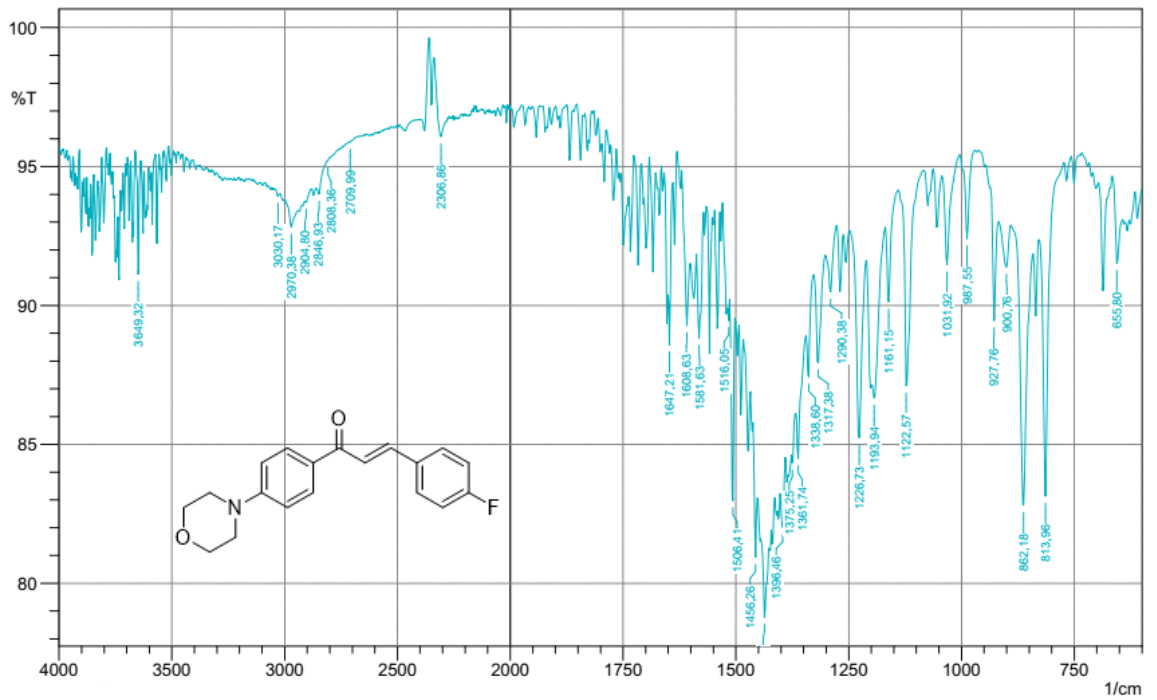


EK 1 IR Spektrumları

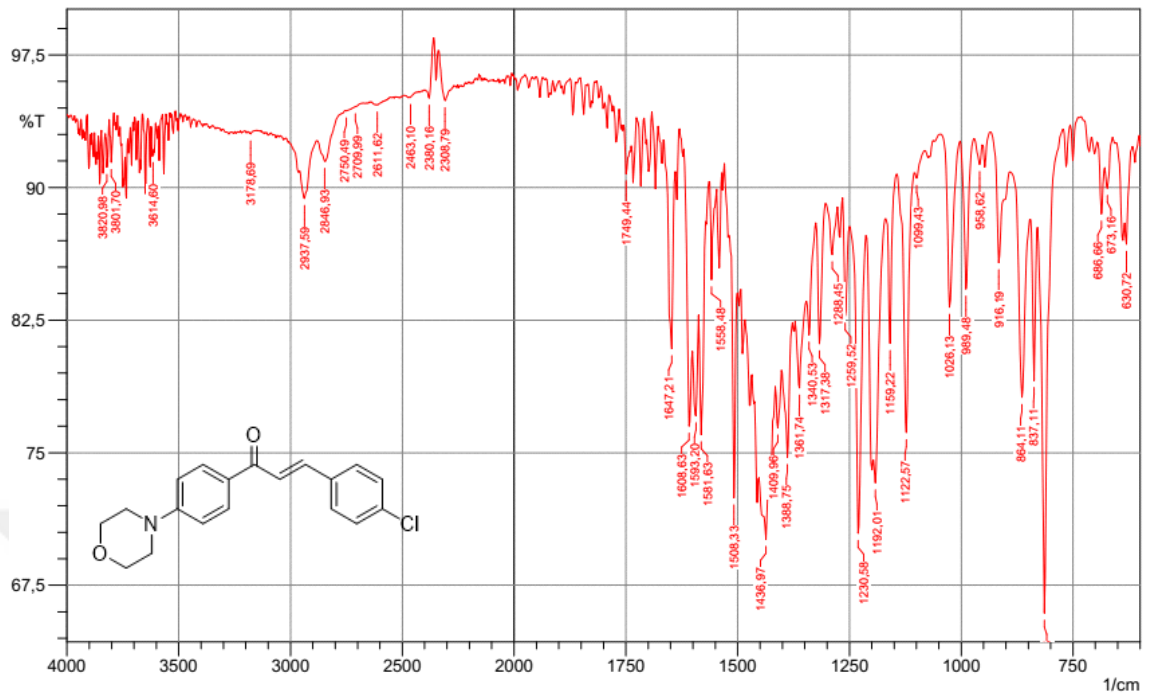
4a'nın IR Spektrumu



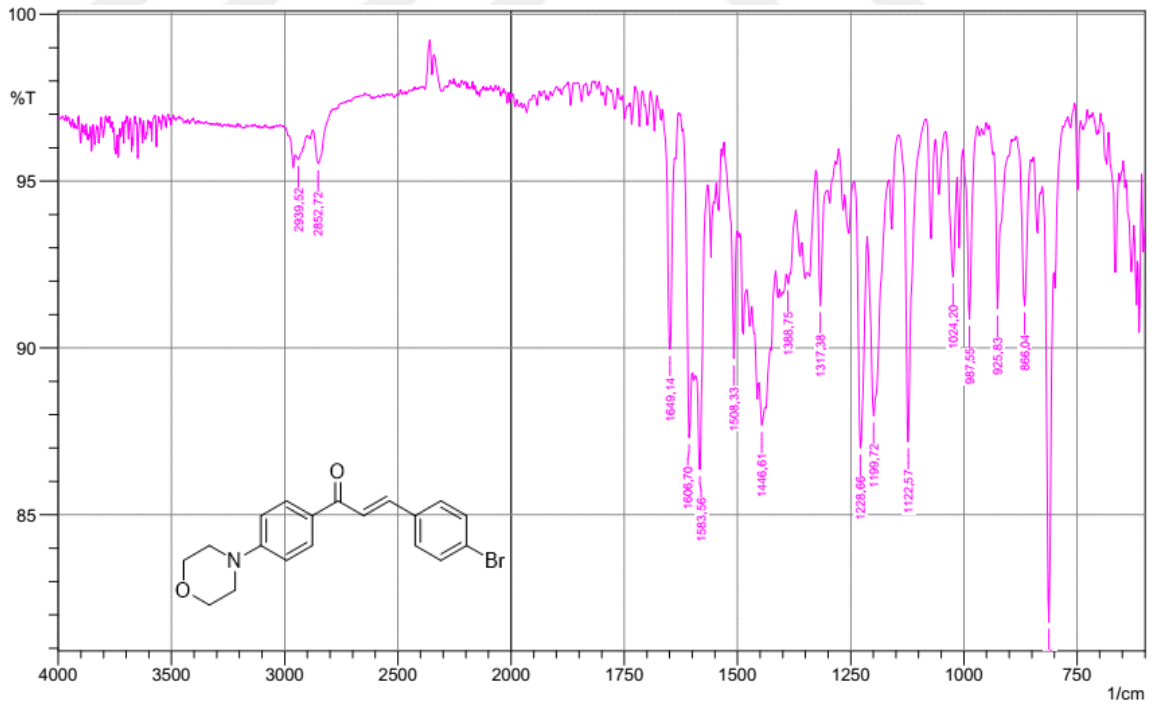
4b'nin IR Spektrumu



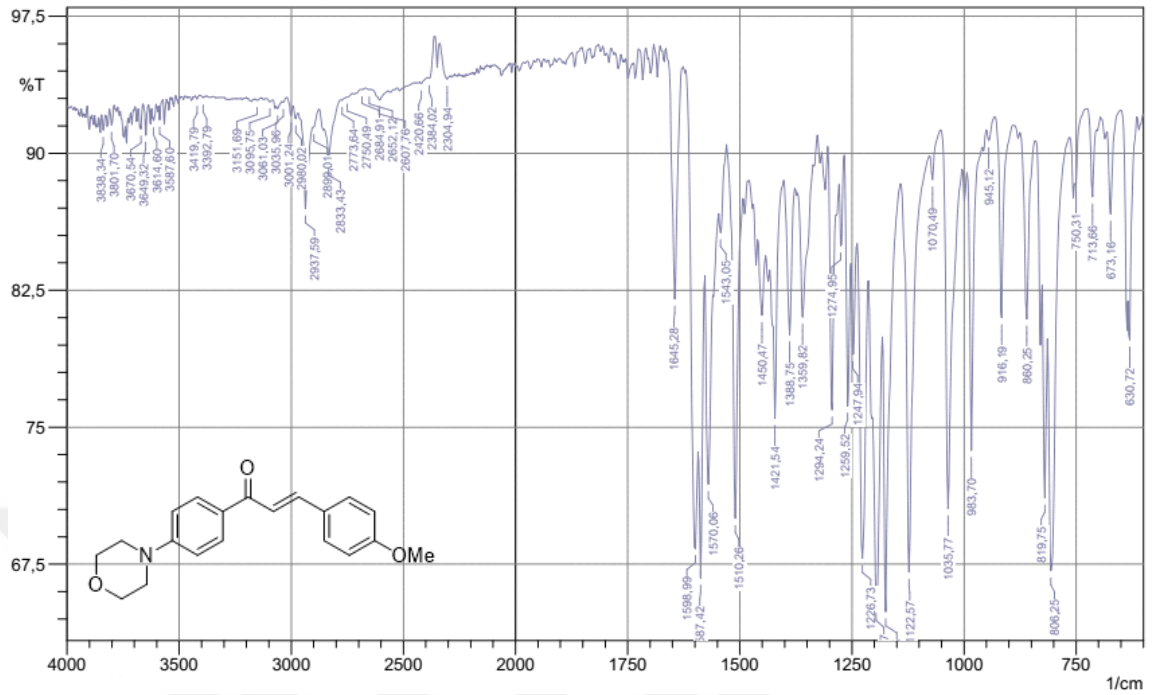
4c'nin IR Spektrumu



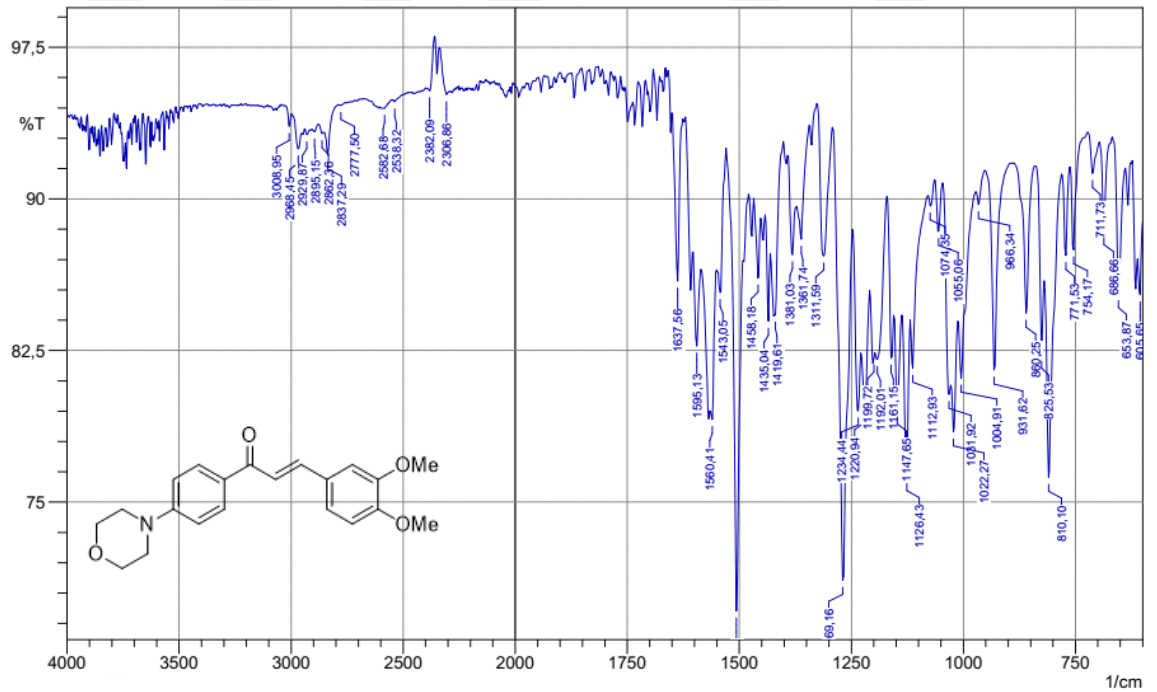
4d'nin IR Spektrumu



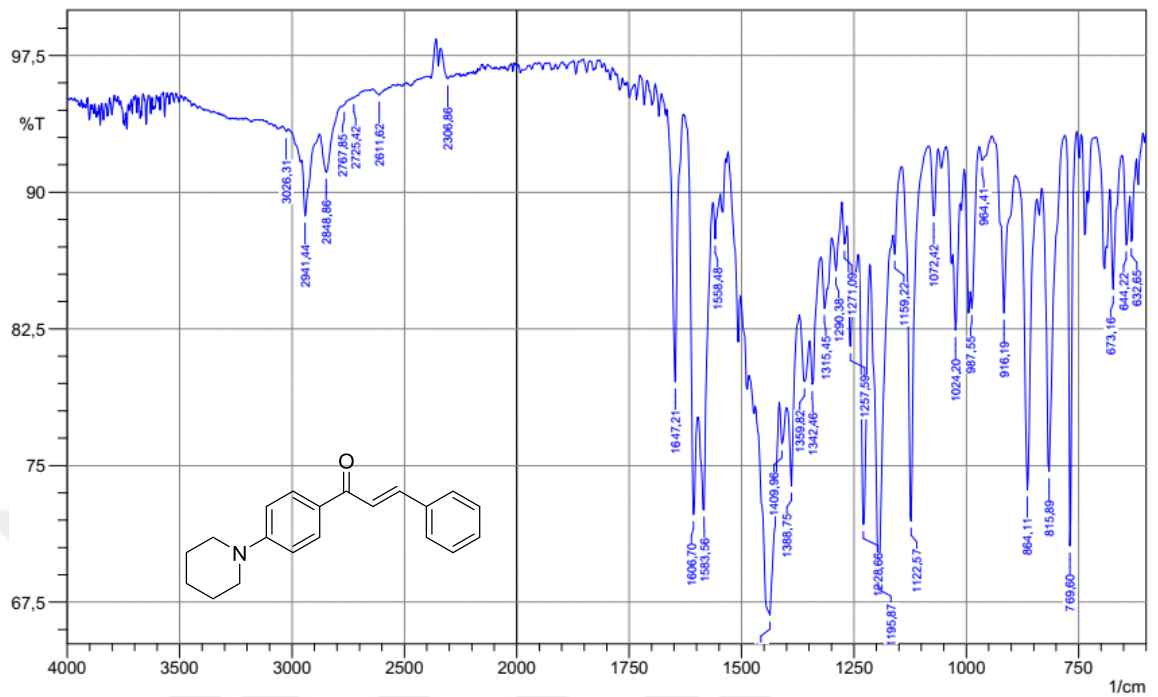
4e'nin IR Spektrumu



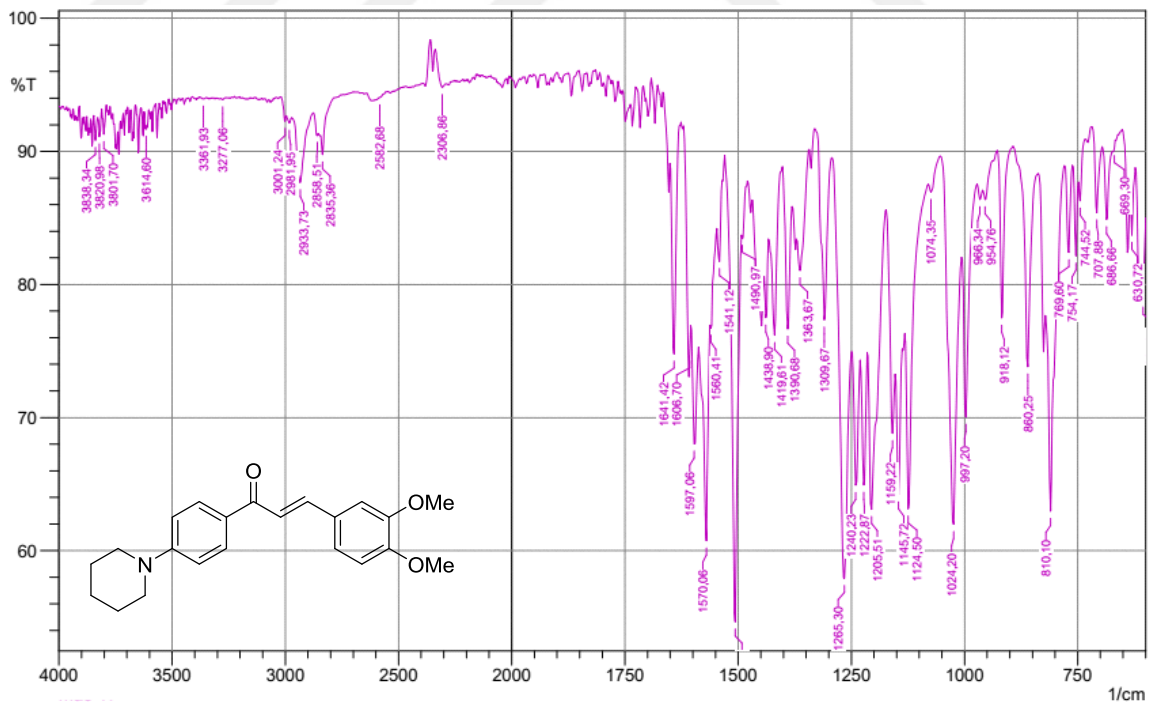
4f'nin IR Spektrumu



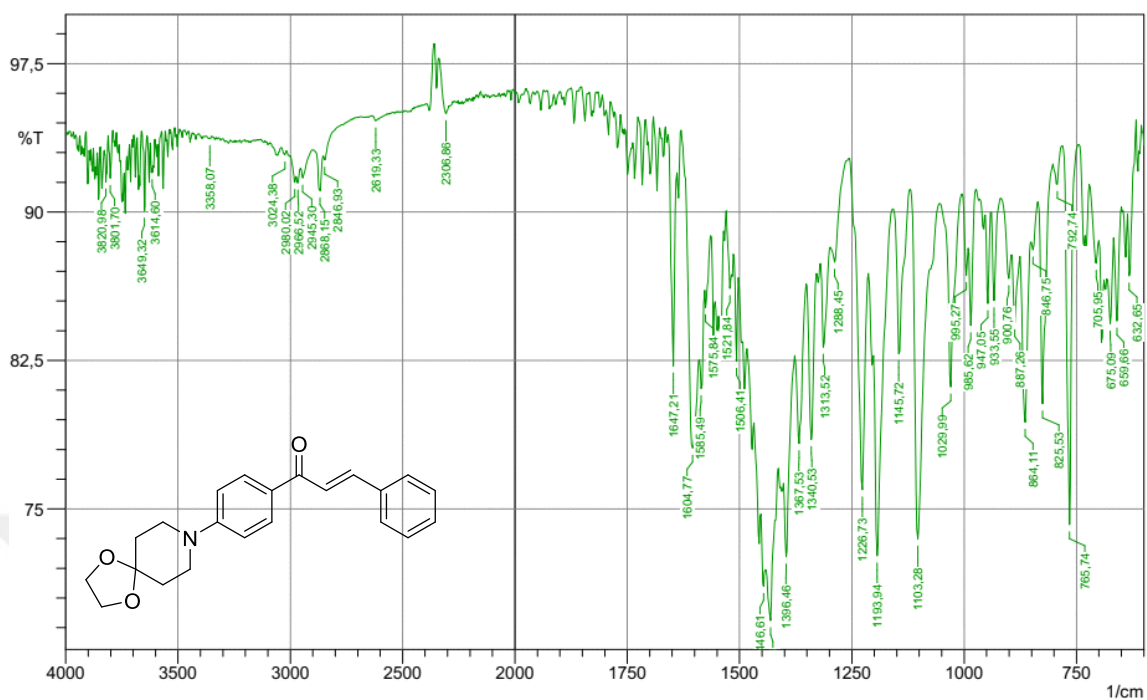
4g'nin IR Spektrumu



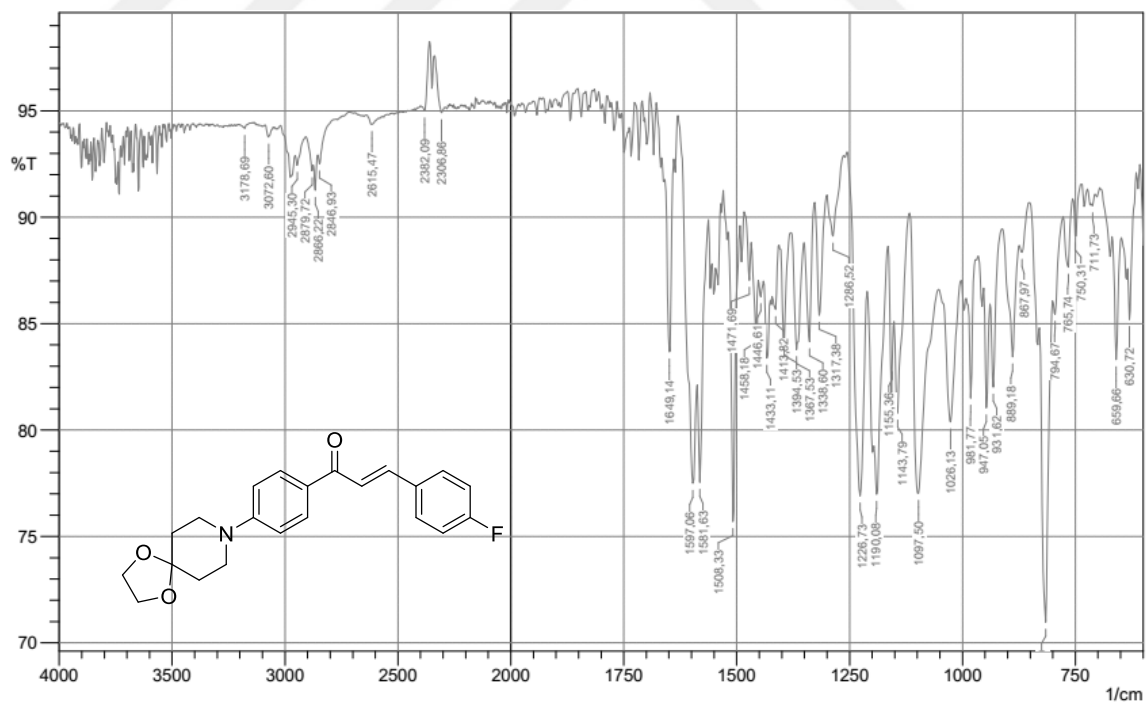
4k'nin IR Spektrumu



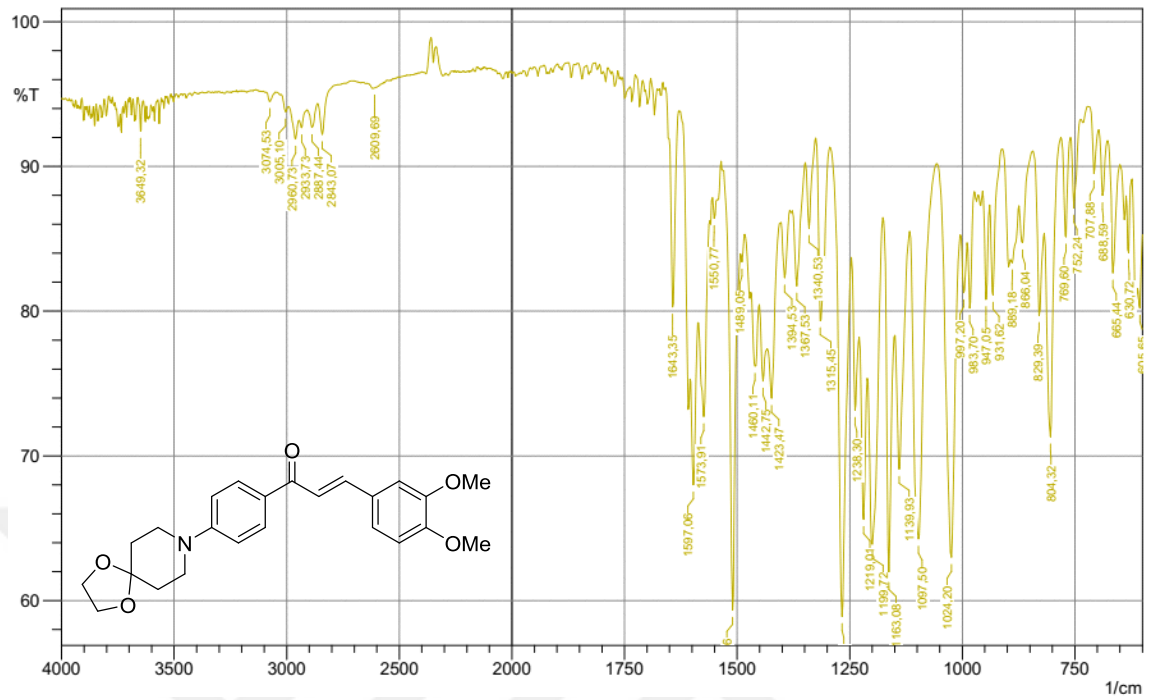
4m'nin IR Spektrumu



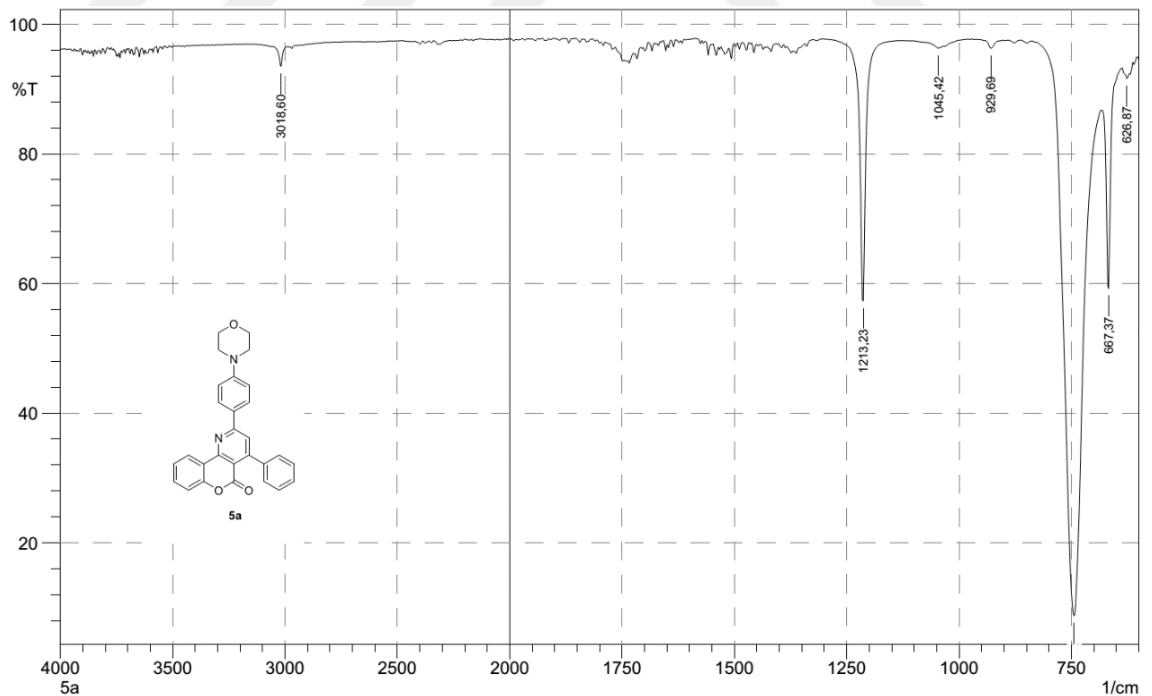
4n'nin IR Spektrumu



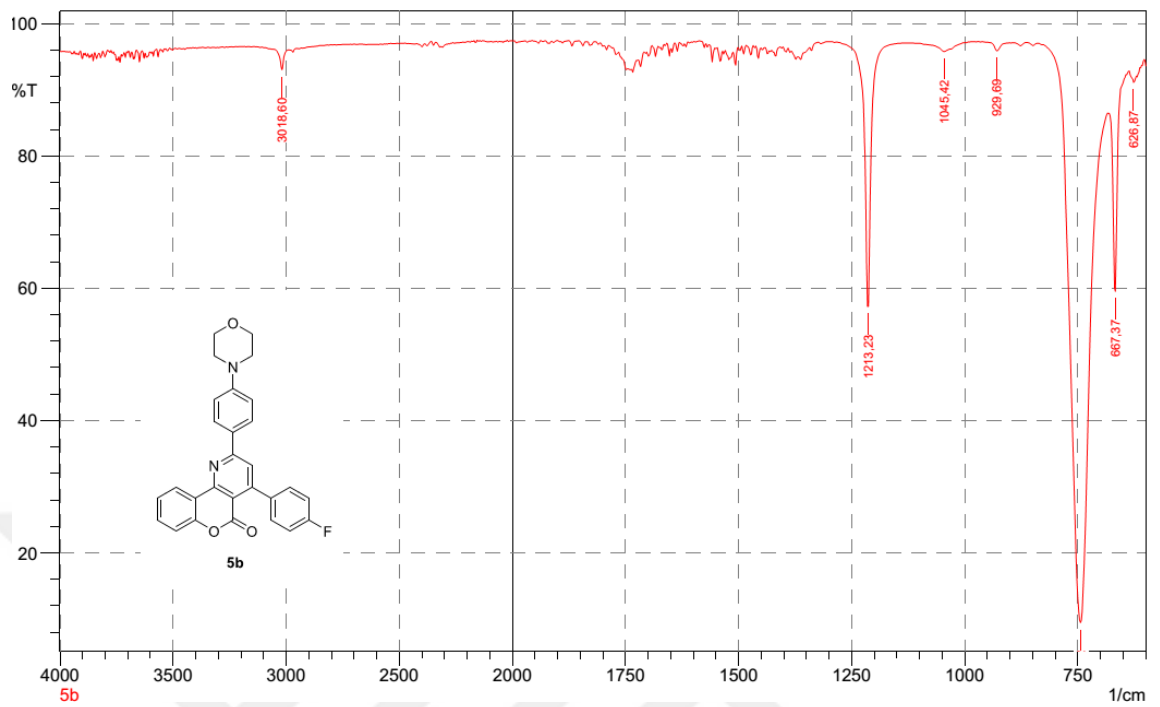
4p'nin IR Spektrumu



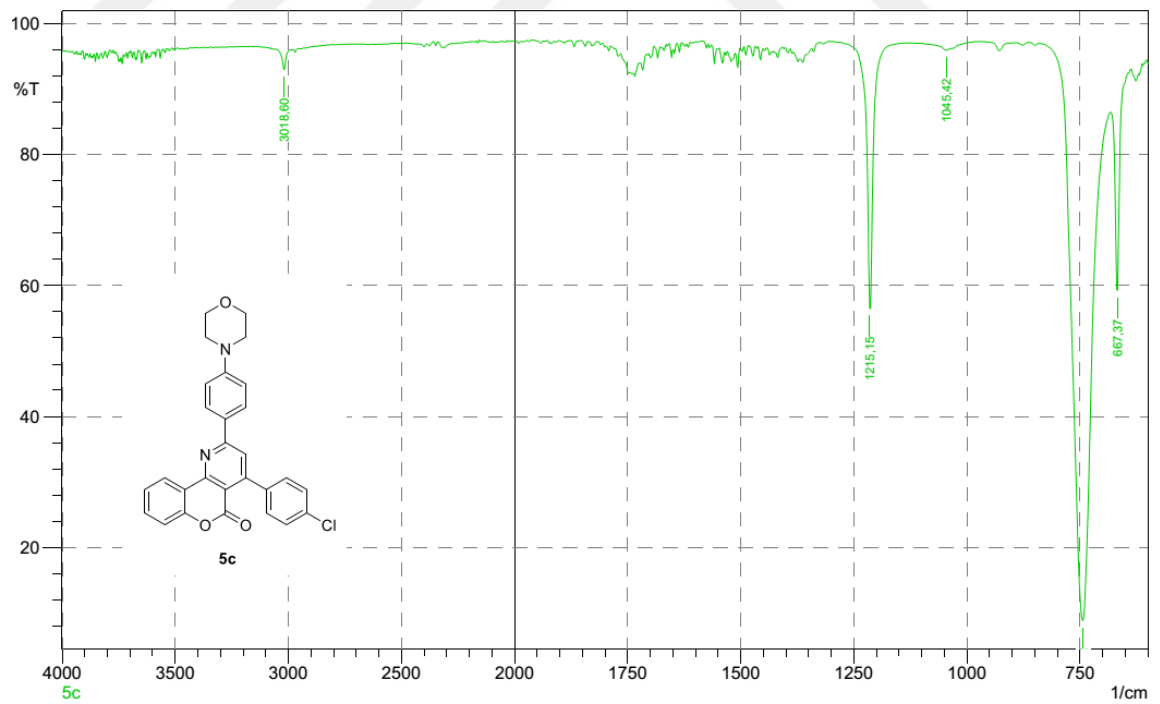
5a'nin IR Spektrumu



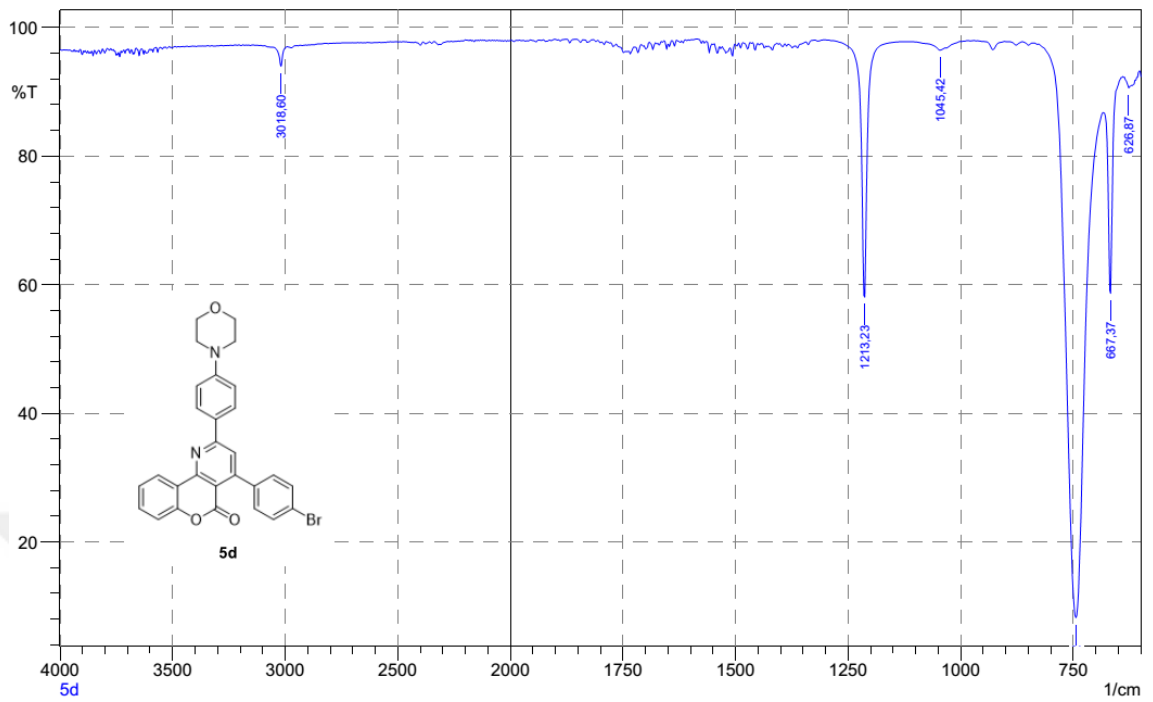
5b'nin IR Spektrumu



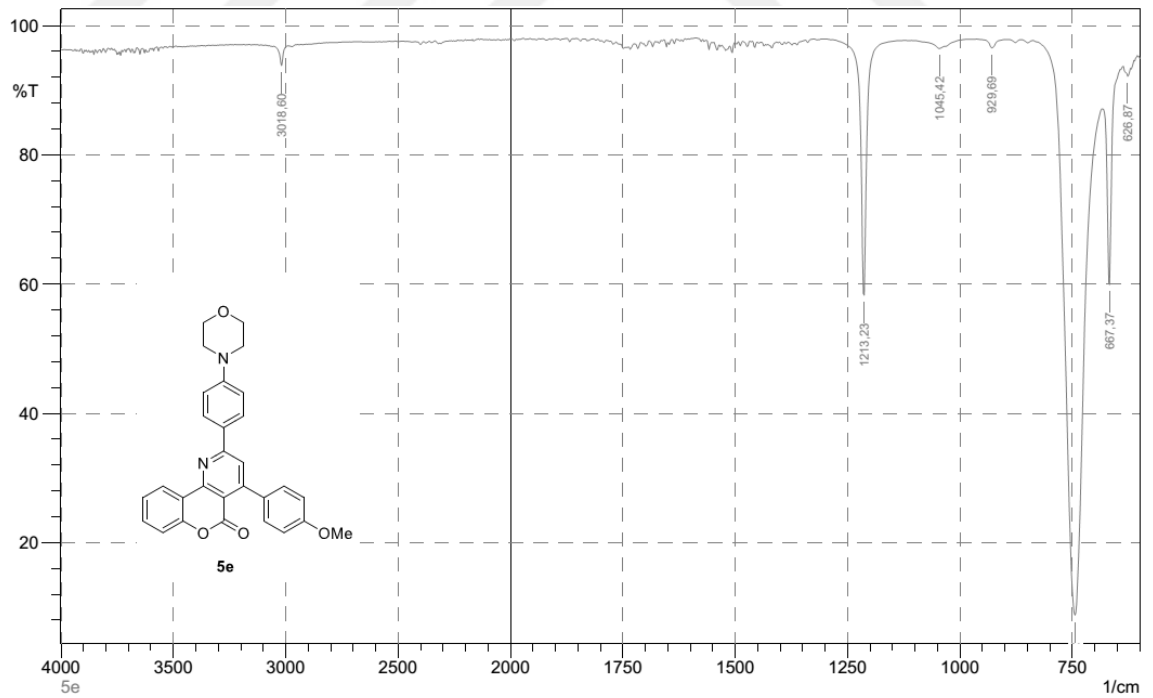
5c'nin IR Spektrumu



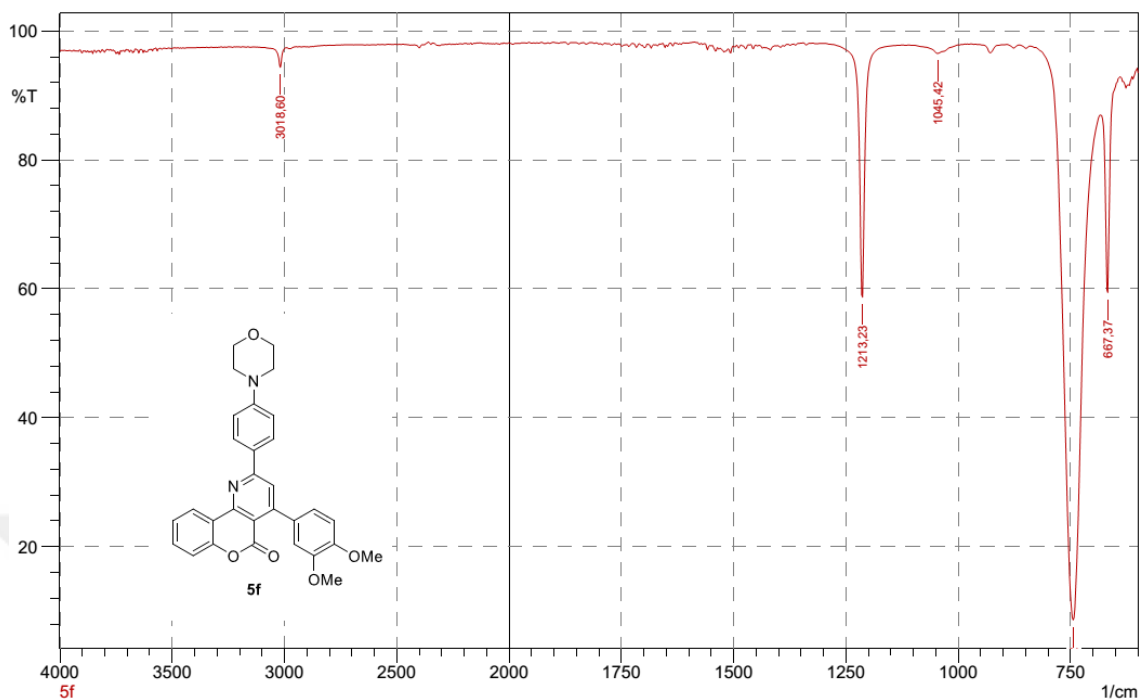
5d'nin IR Spektrumu



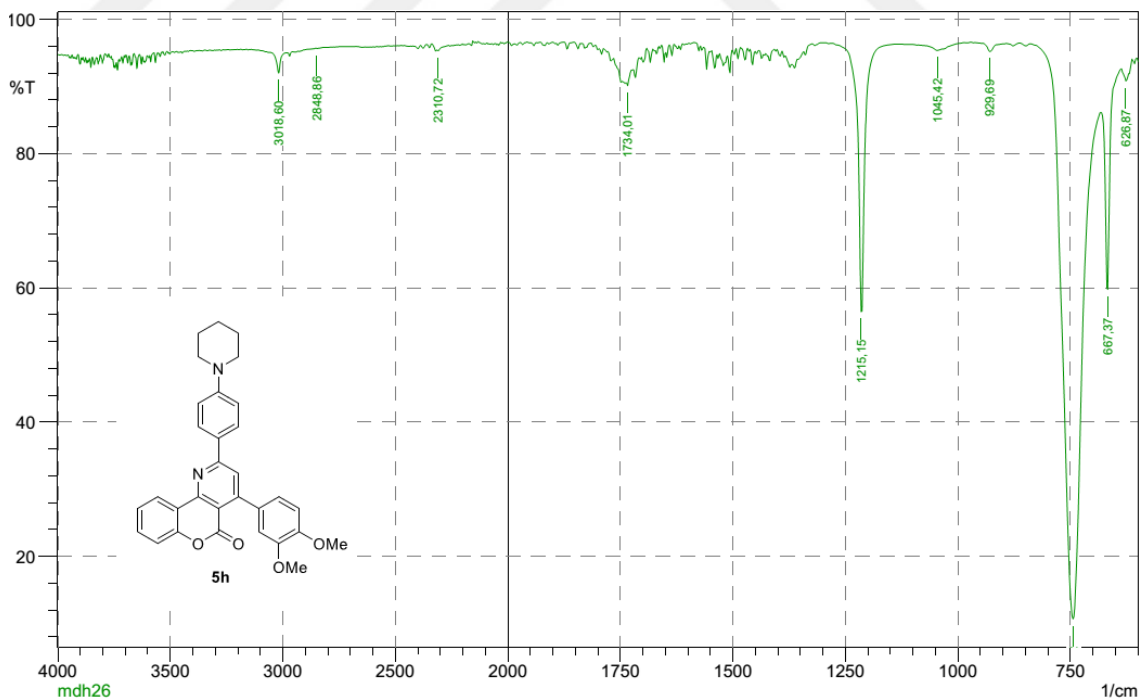
5e'nin IR Spektrumu



5f'nin IR Spektrumu

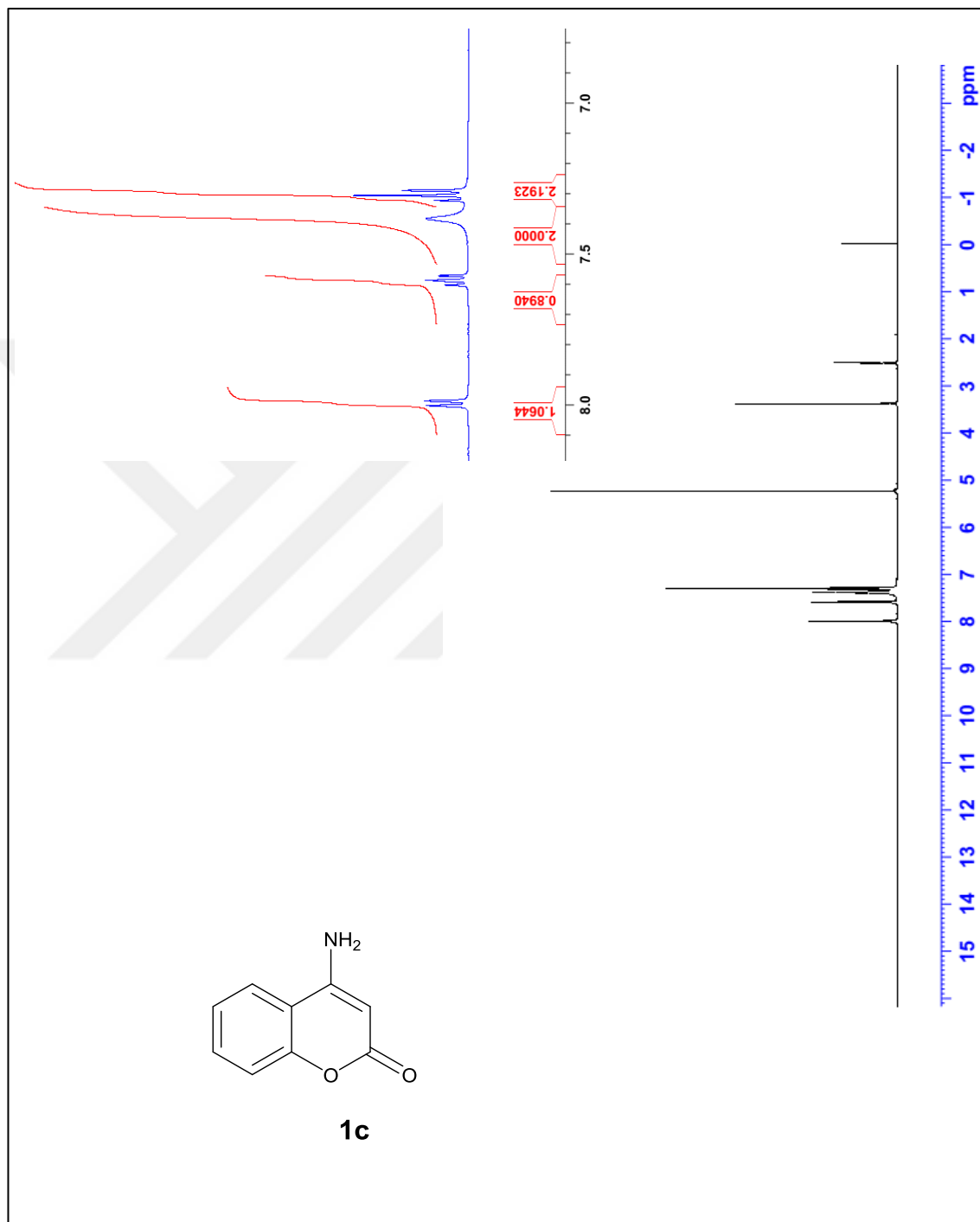


5h'nin IR Spektrumu

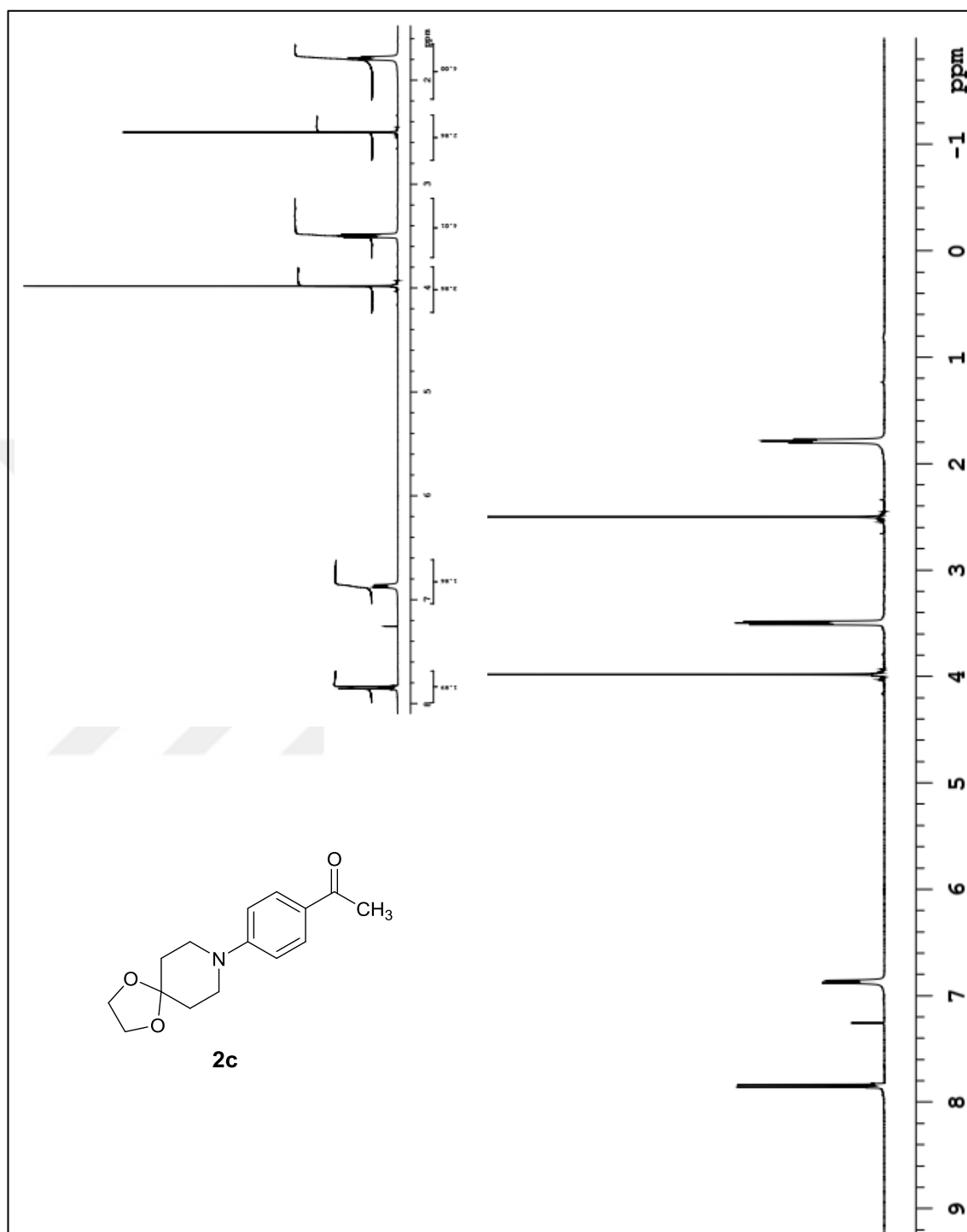


EK 2 ¹H-NMR Spektrumları

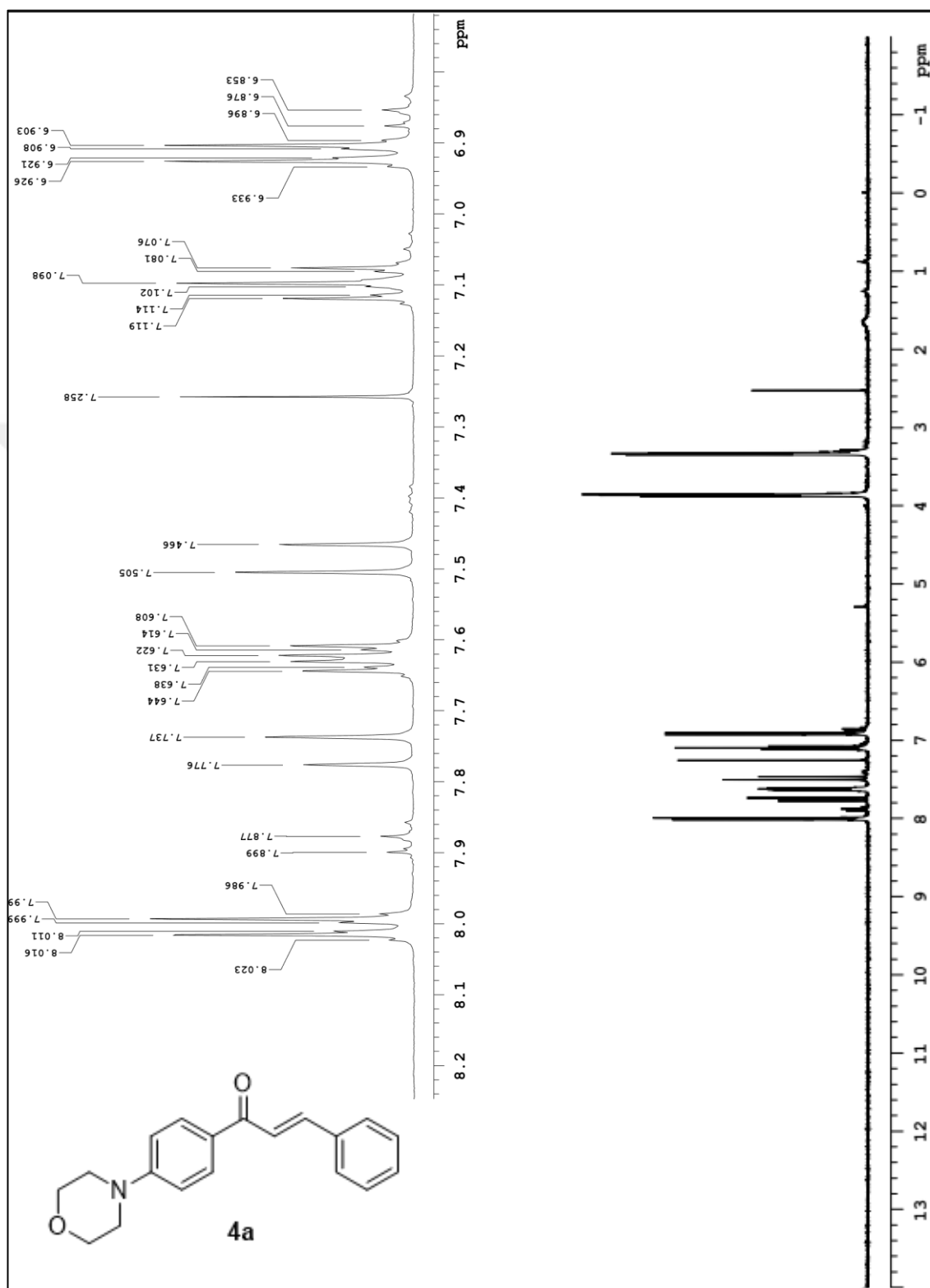
1c'nin ¹H-NMR Spektrumu



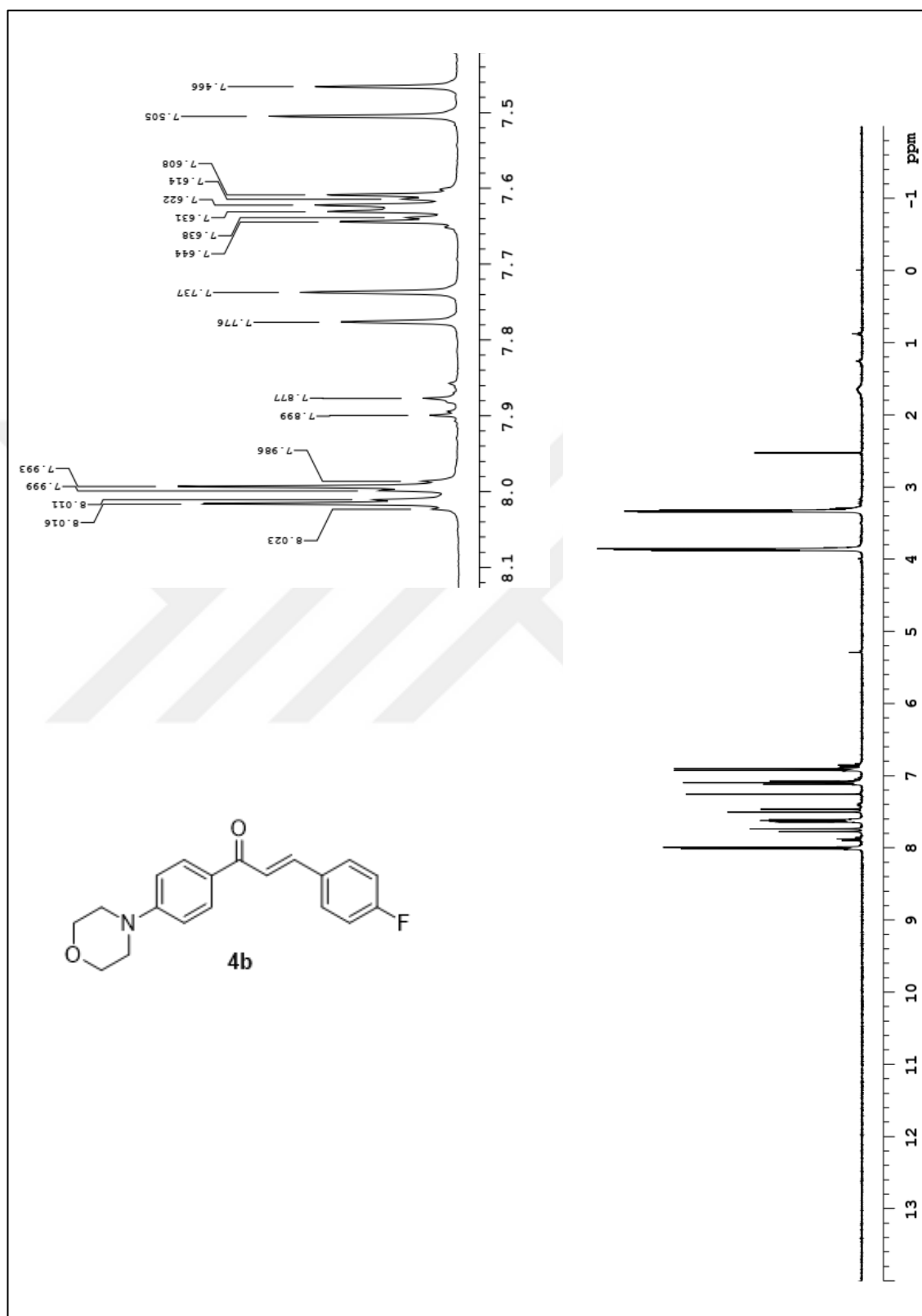
2c'nin ^1H -NMR Spektrumu



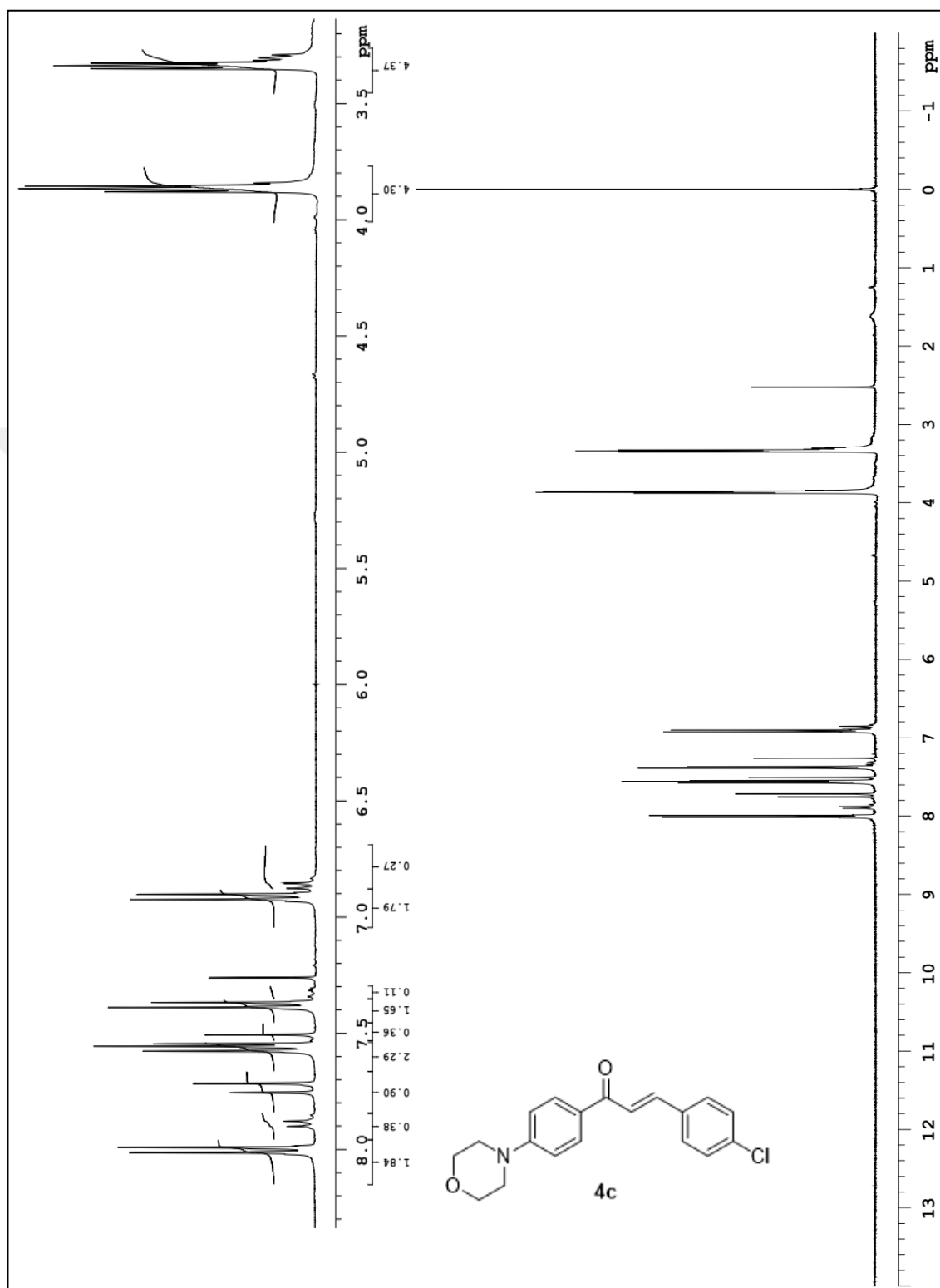
4a'nın ^1H -NMR Spektrumu



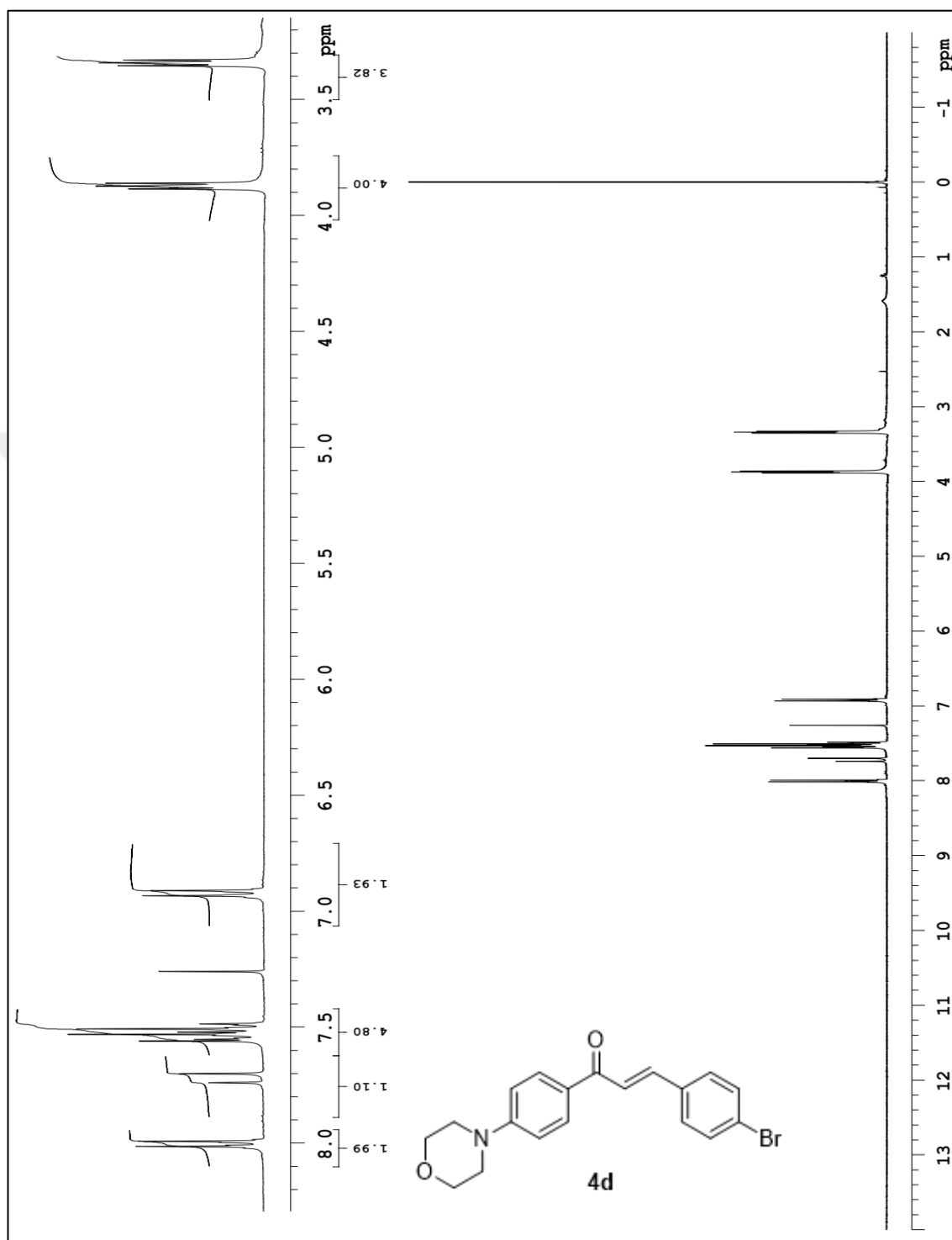
4b'nin ^1H -NMR Spektrumu



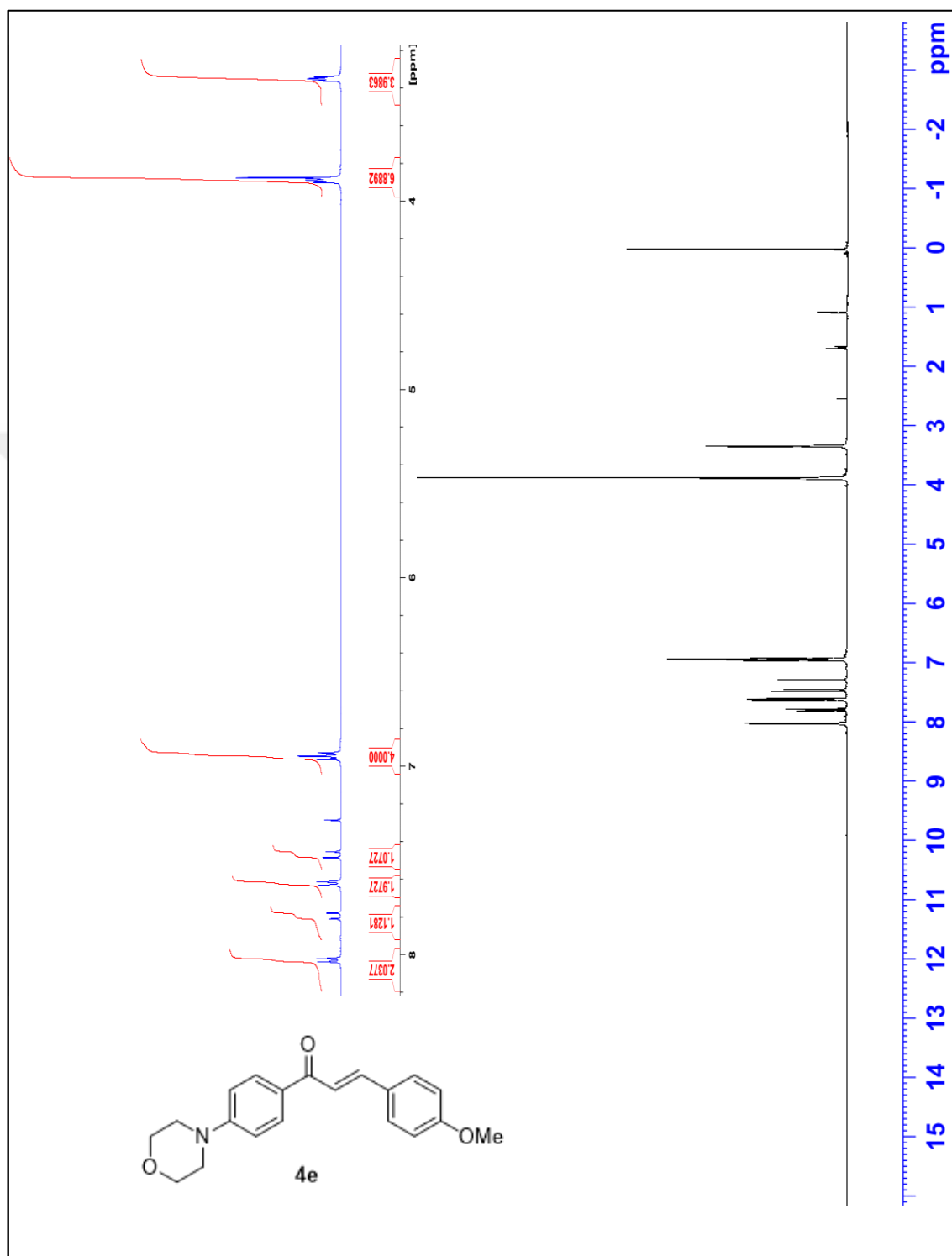
4c'nin ^1H -NMR Spektrumu



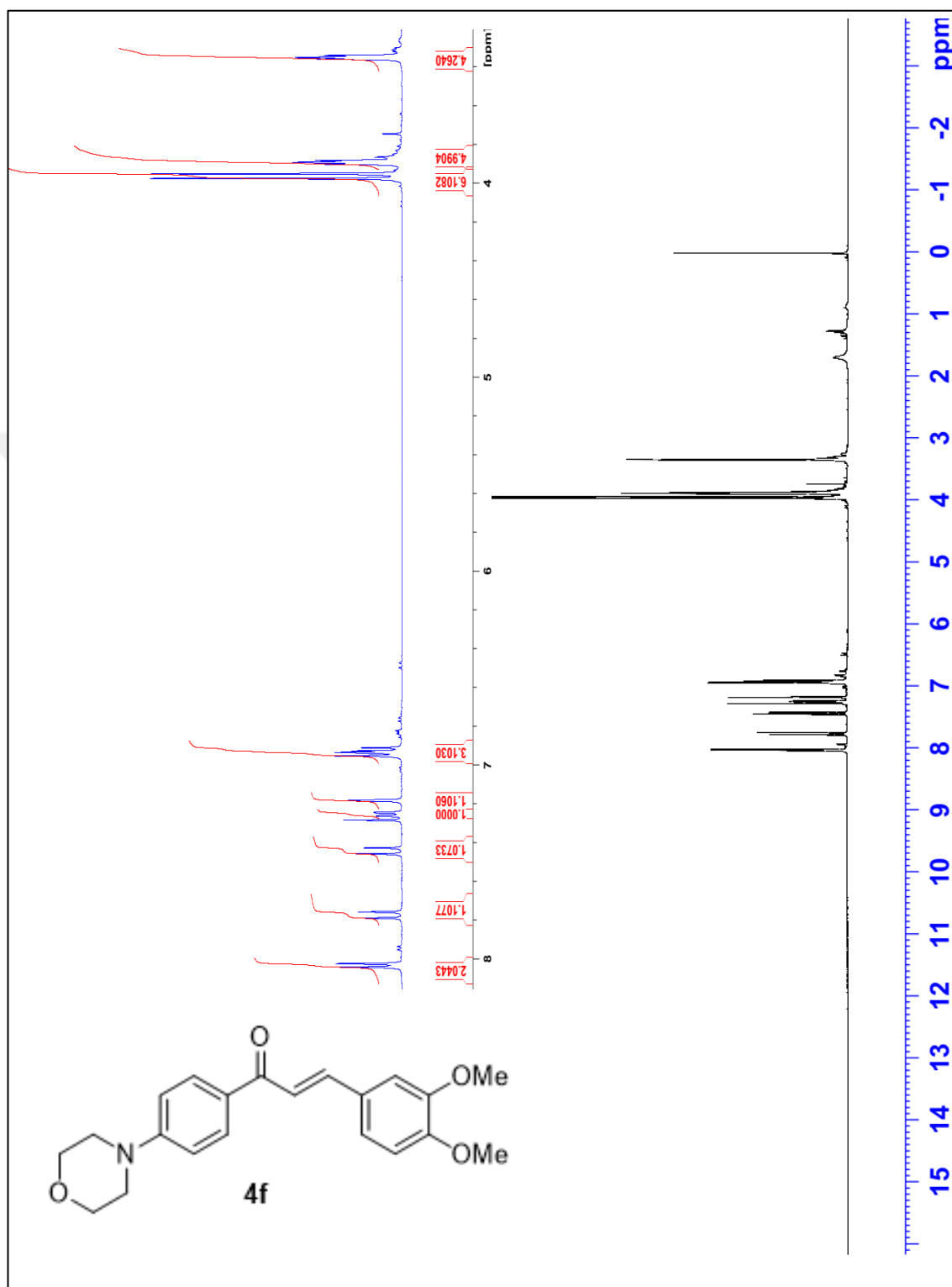
4d'nin ^1H -NMR Spektrumu



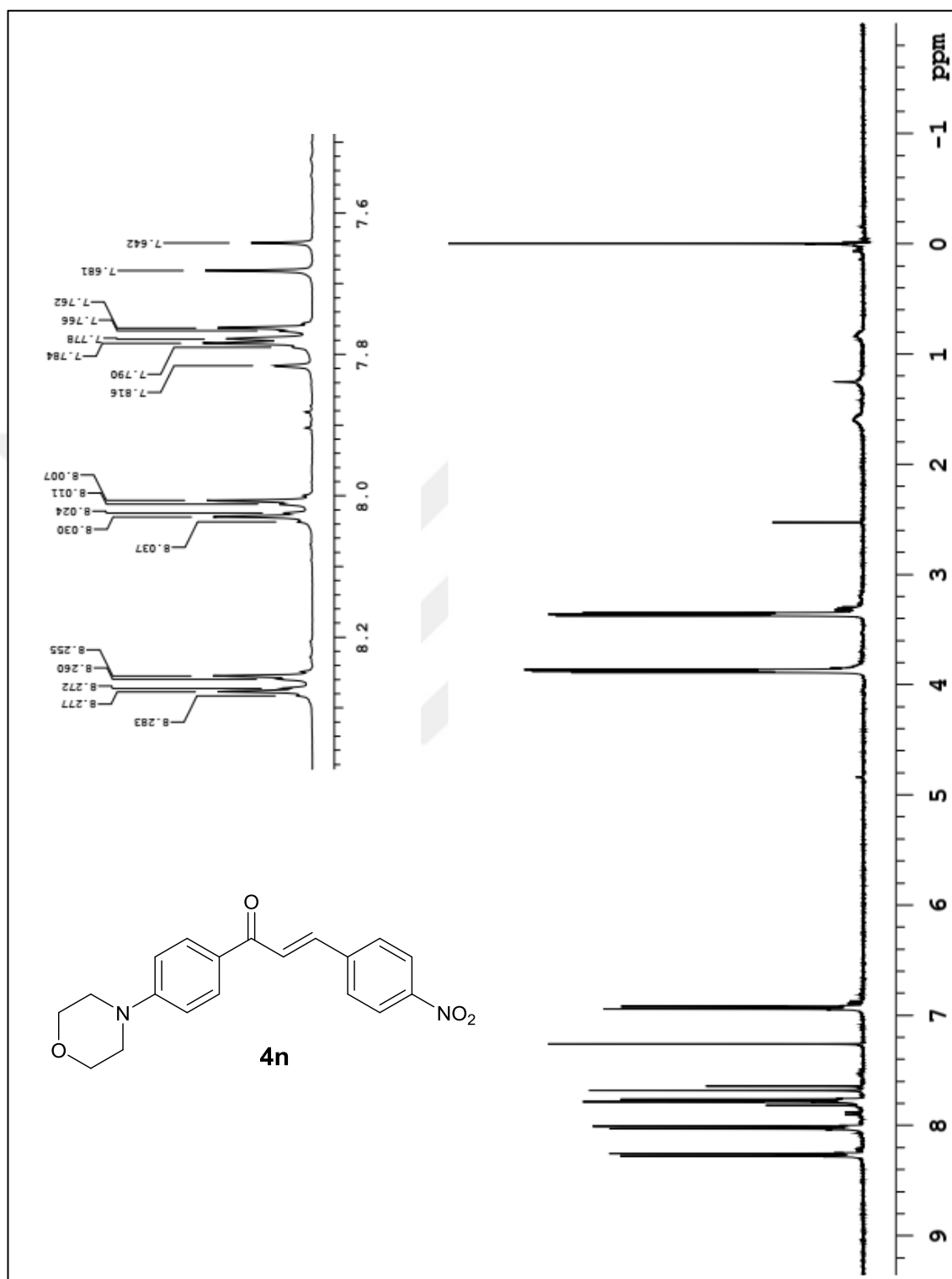
4e'nin ^1H -NMR Spektrumu



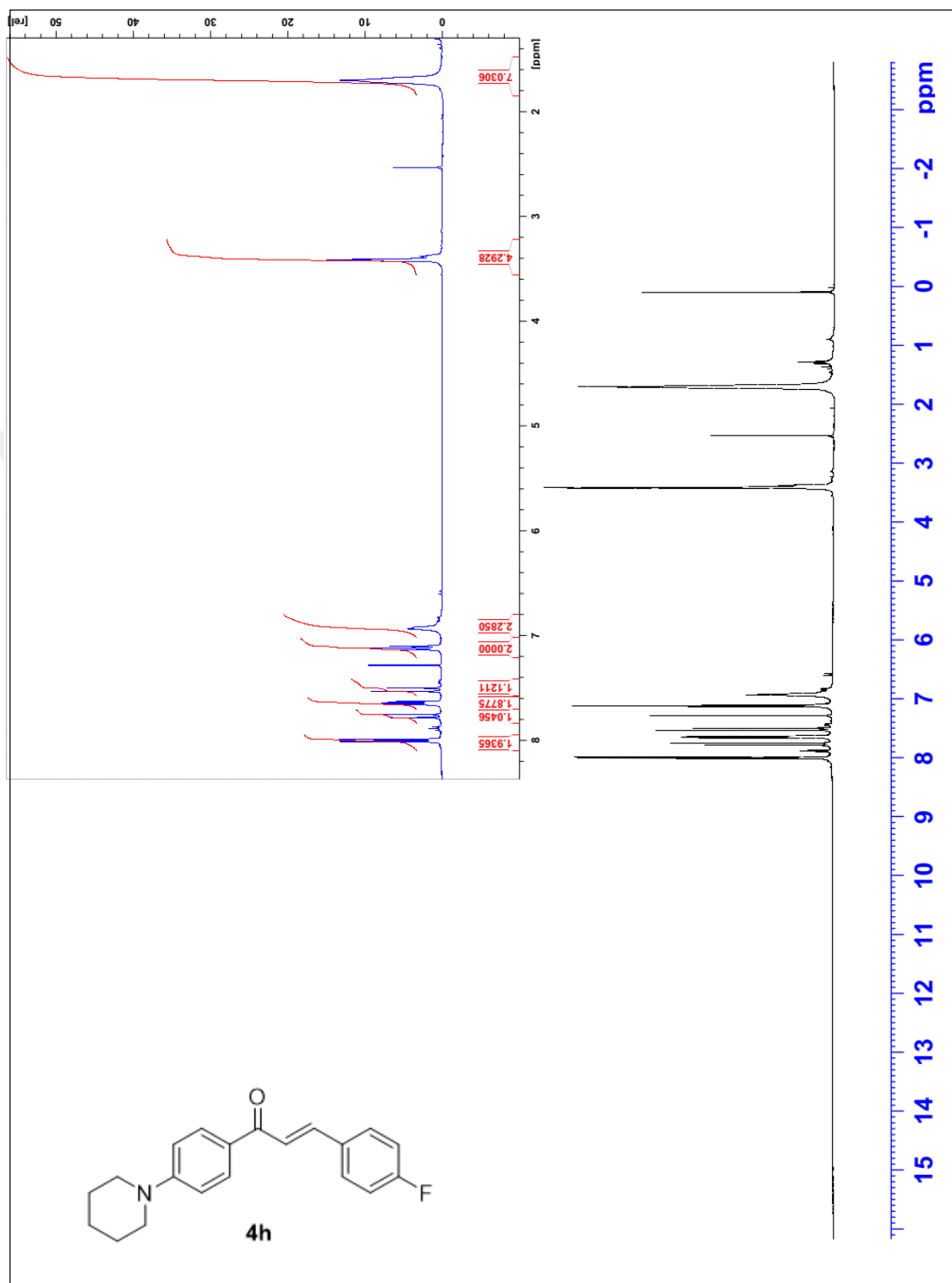
4f'nin ^1H -NMR Spektrumu



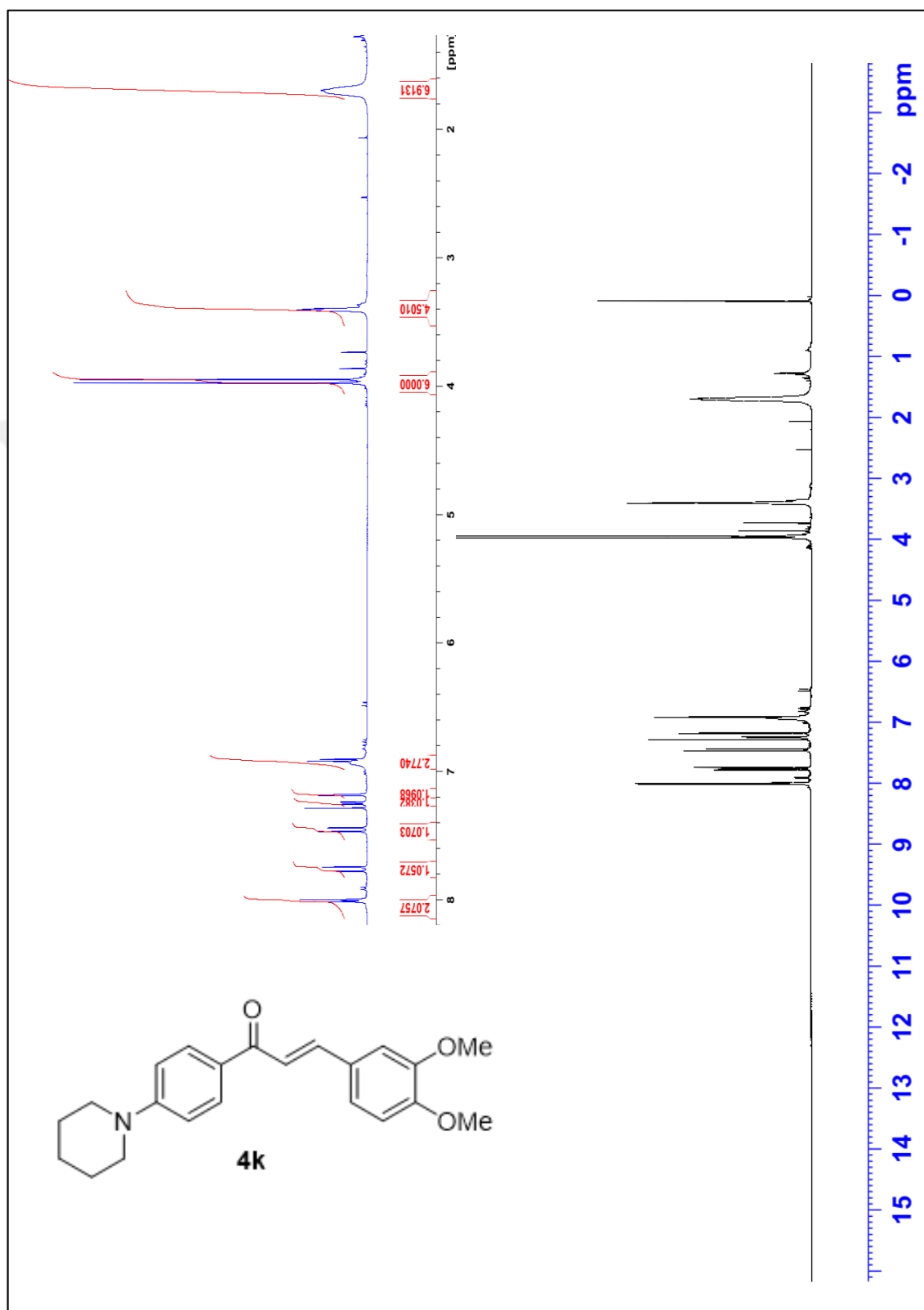
4n'nin ^1H -NMR Spektrumu



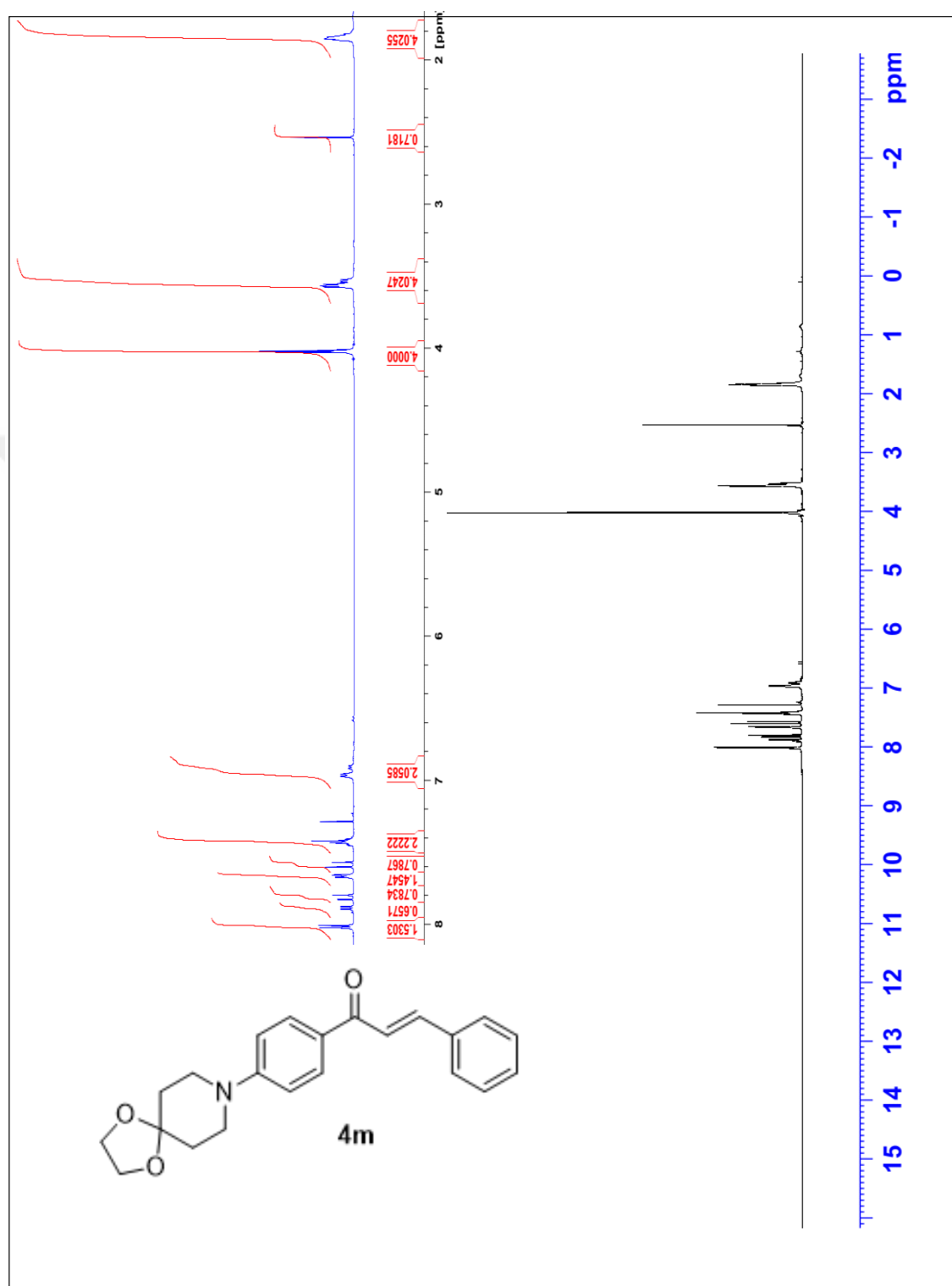
4h'nin ^1H -NMR Spektrumu



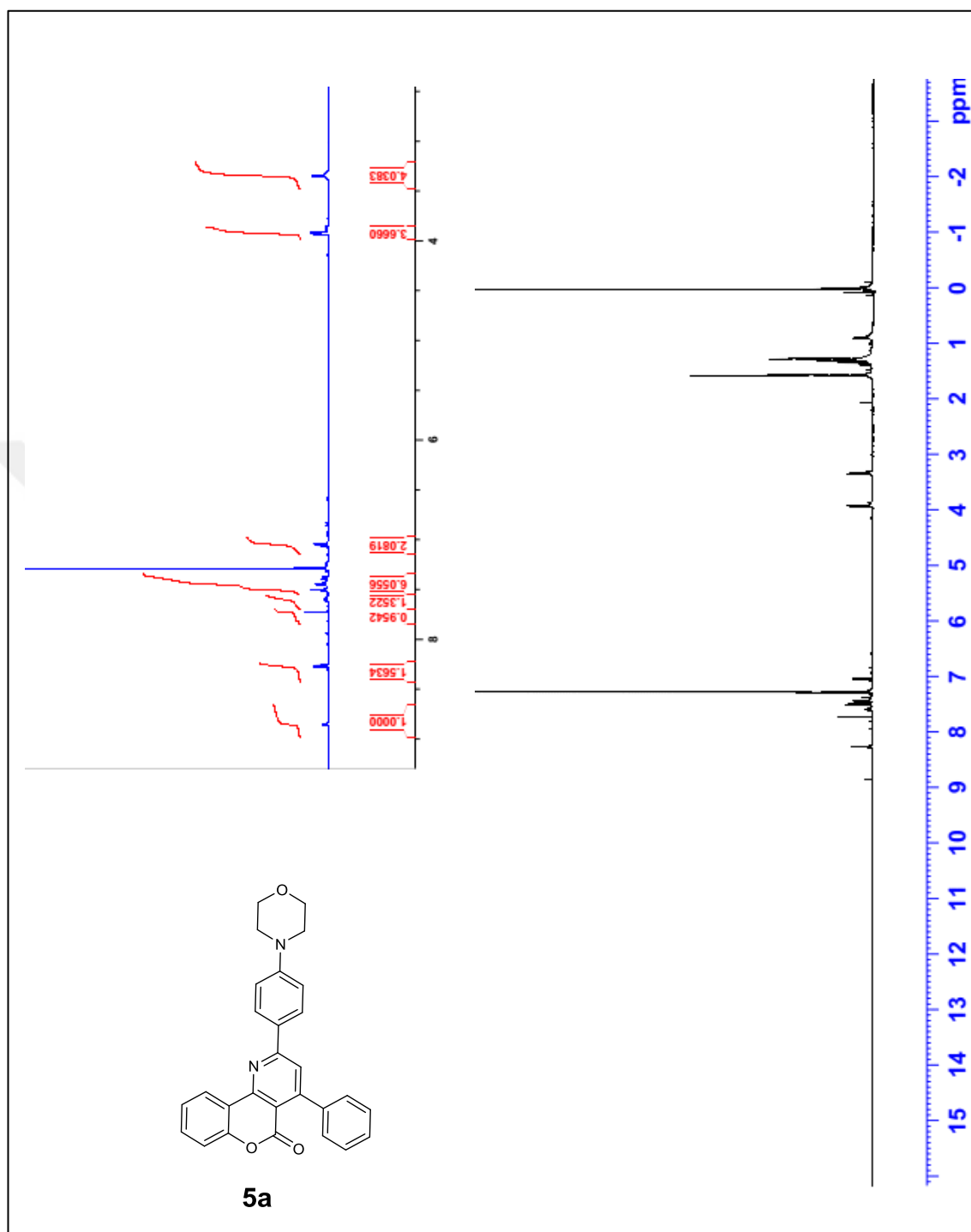
4k'nin ¹H-NMR Spektrumu



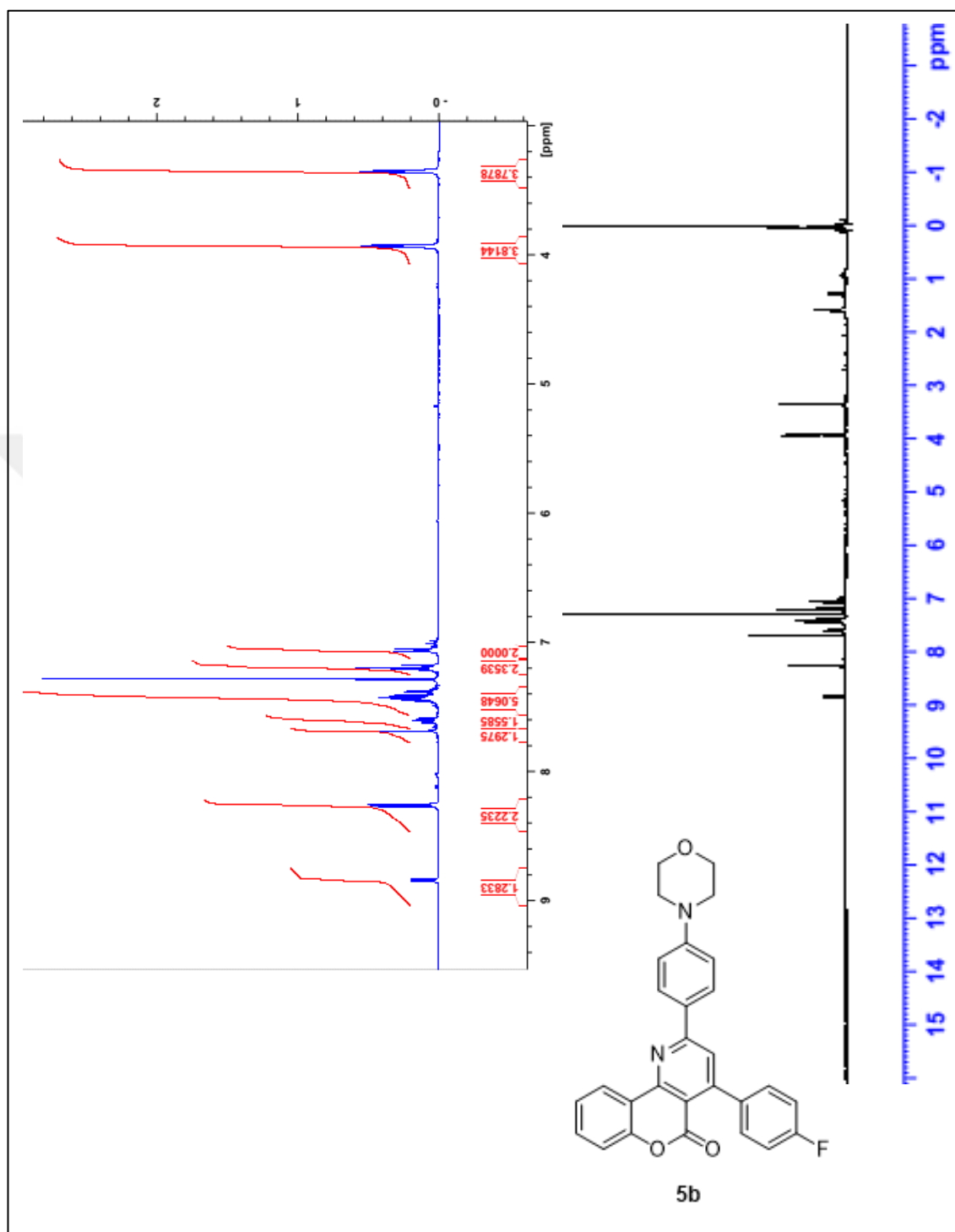
4m'nin ^1H -NMR Spektrumu



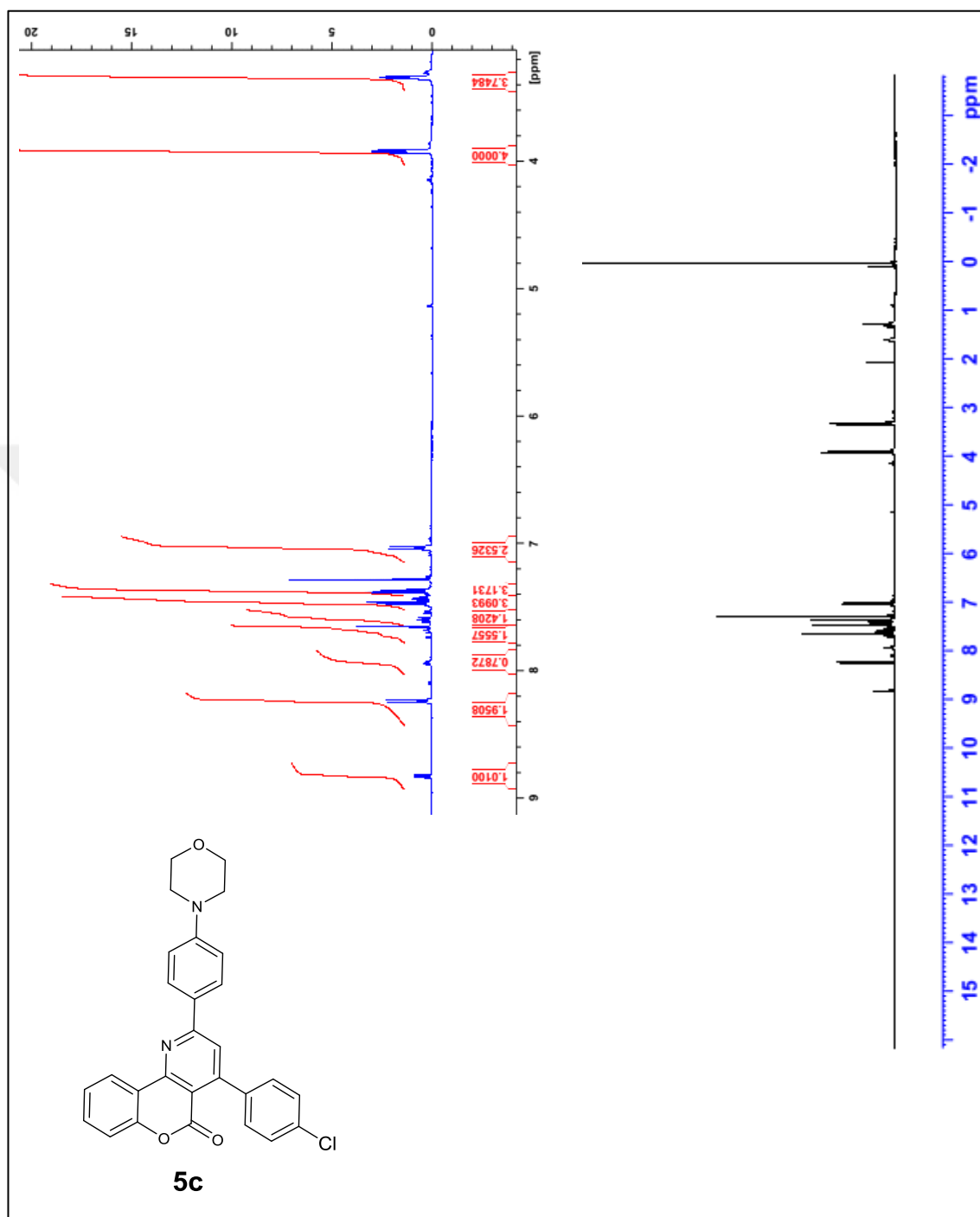
5a'nın ^1H -NMR Spektrumu



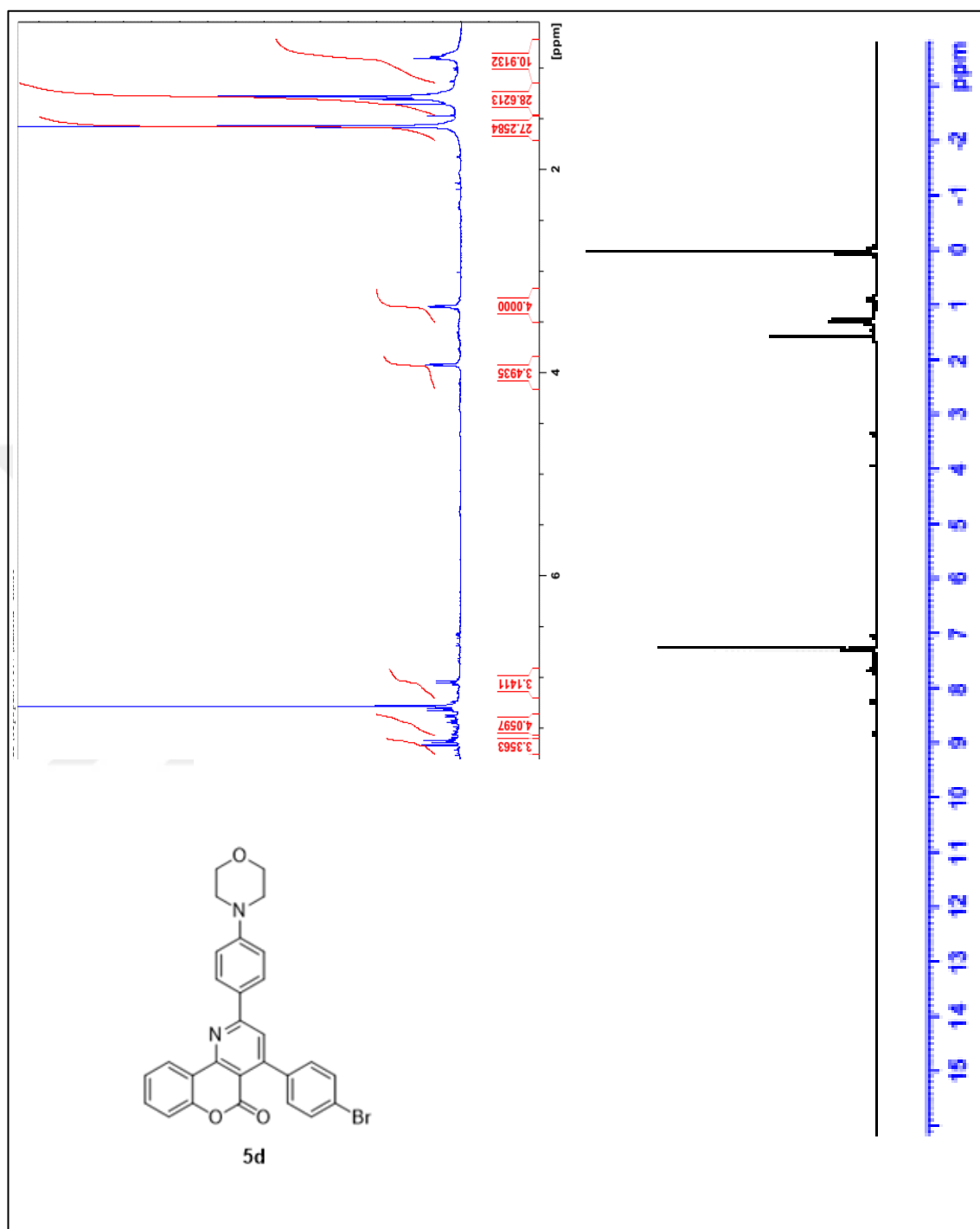
5b'nin ¹H-NMR Spektrumu



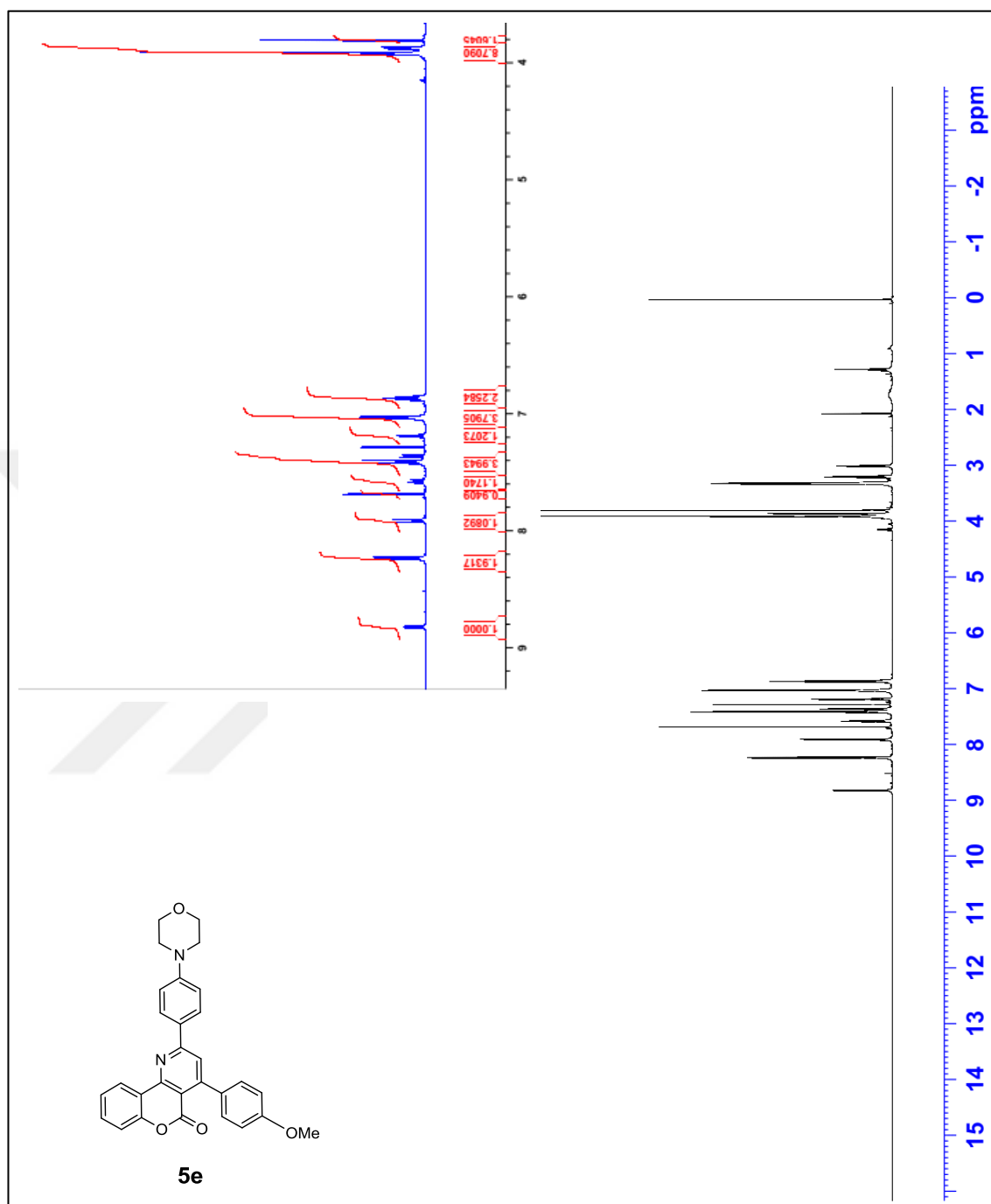
5c'nin ^1H -NMR Spektrumu



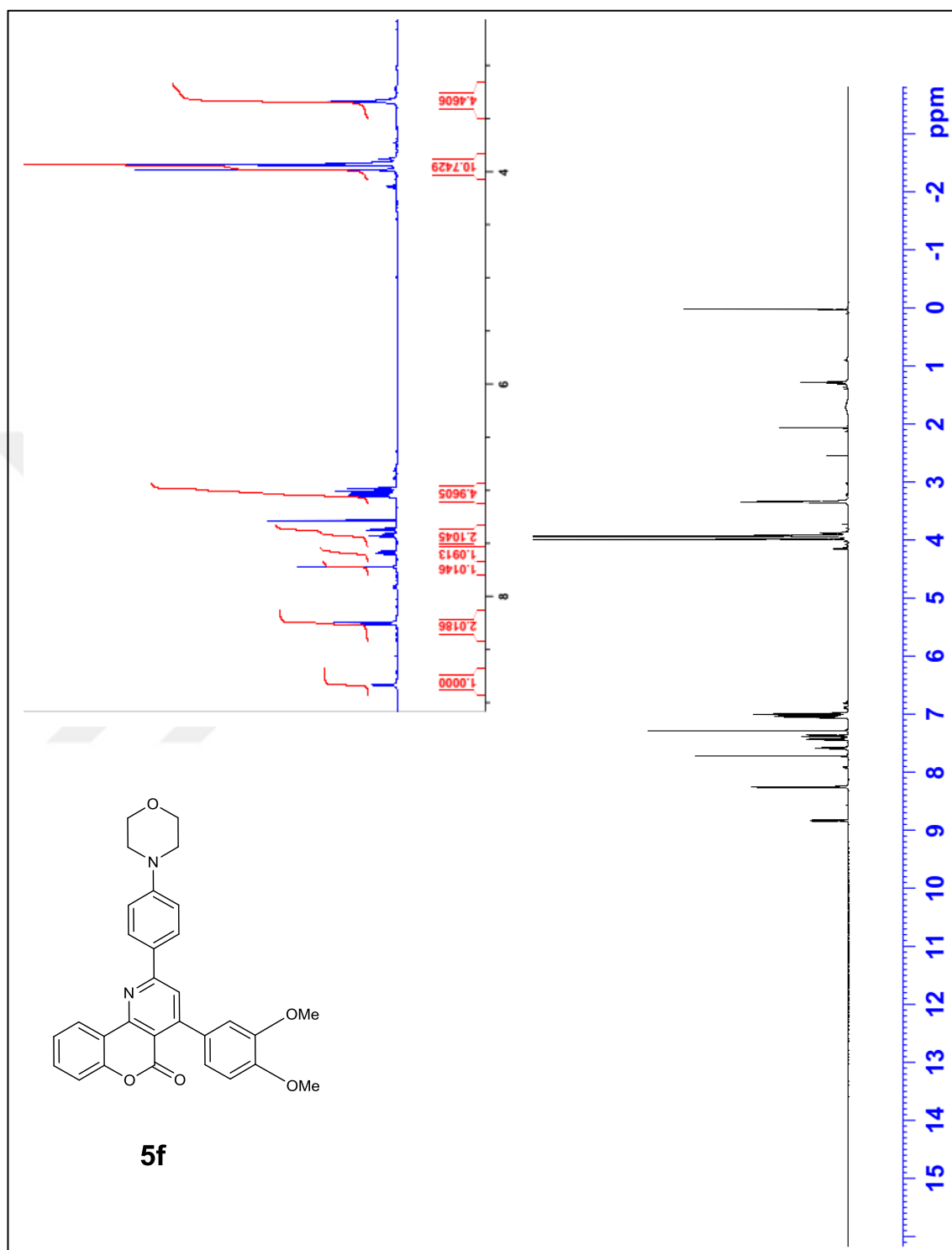
5d'nin ^1H -NMR Spektrumu



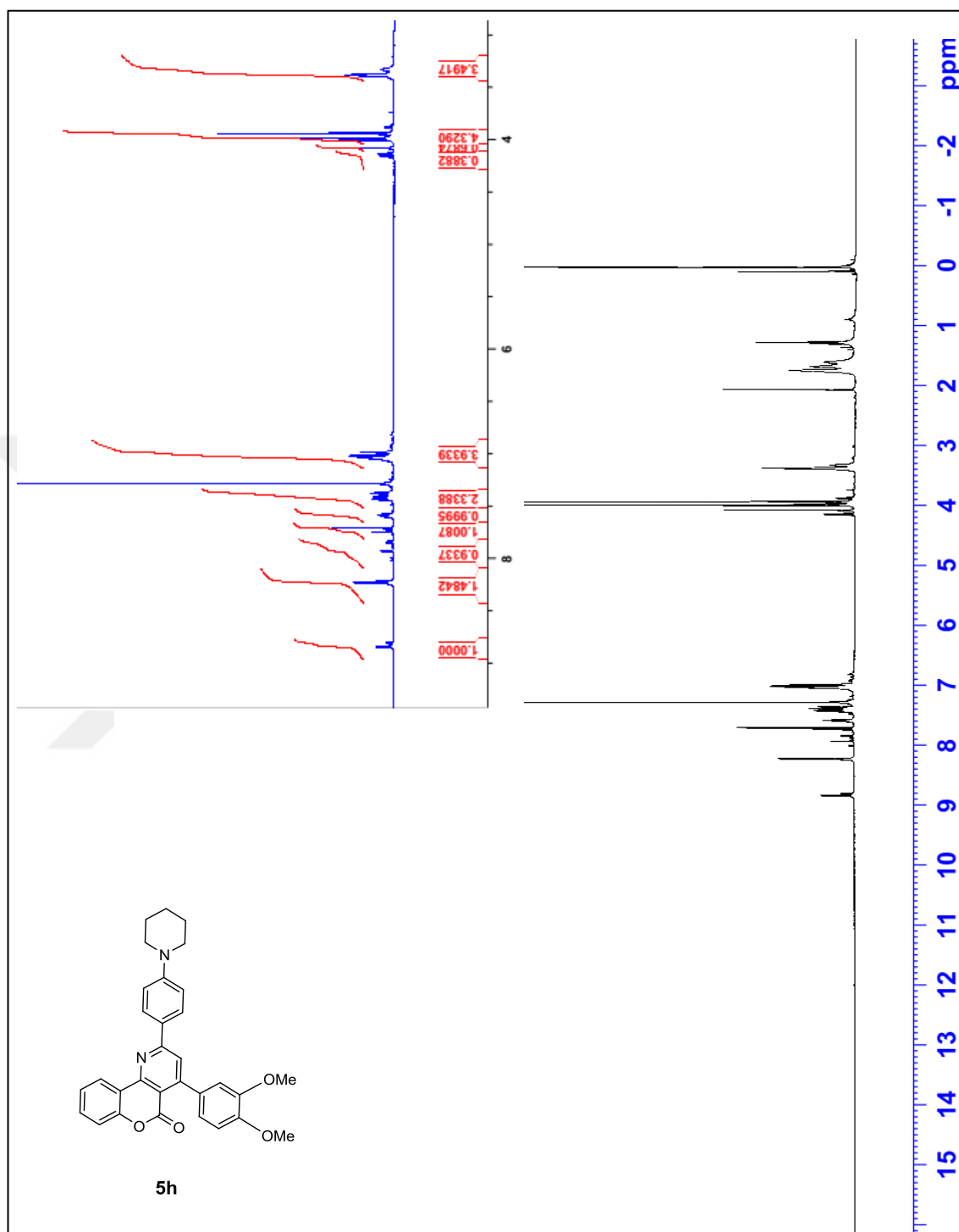
5e'nin ¹H-NMR Spektrumu



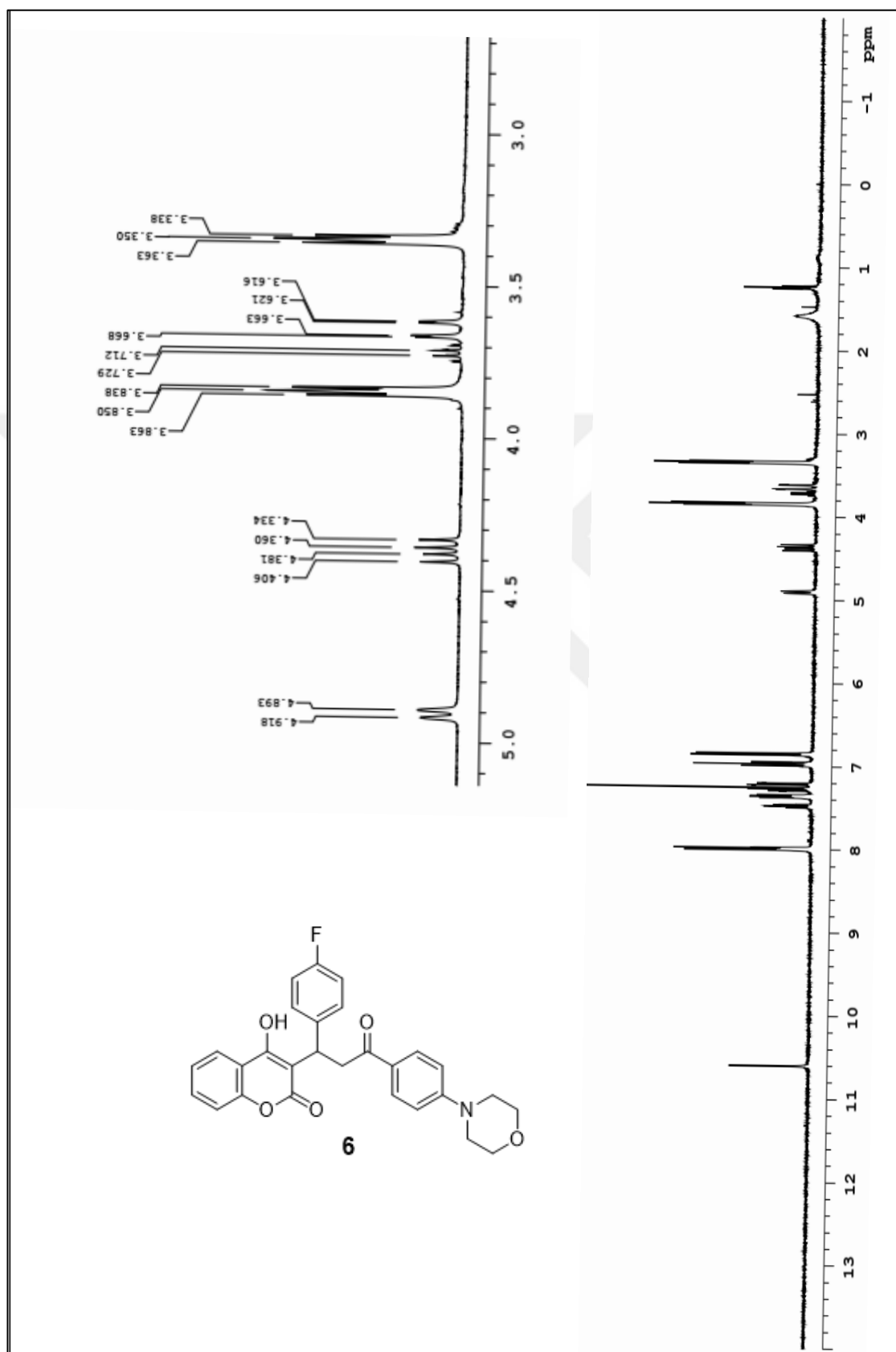
5f'nin ¹H-NMR Spektrumu



5h'nin ¹H-NMR Spektrumu

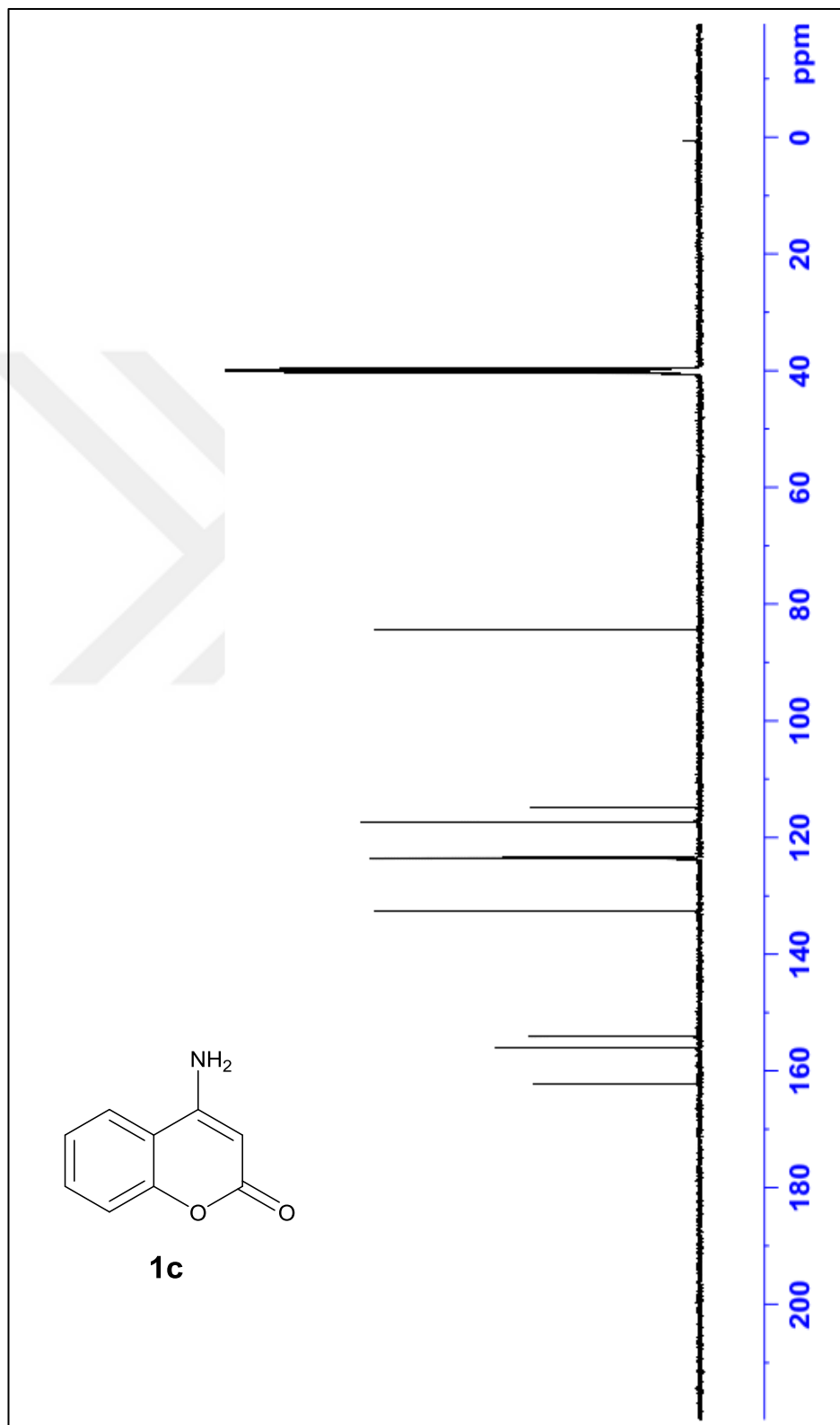


6'nm 1H-NMR Spektrum

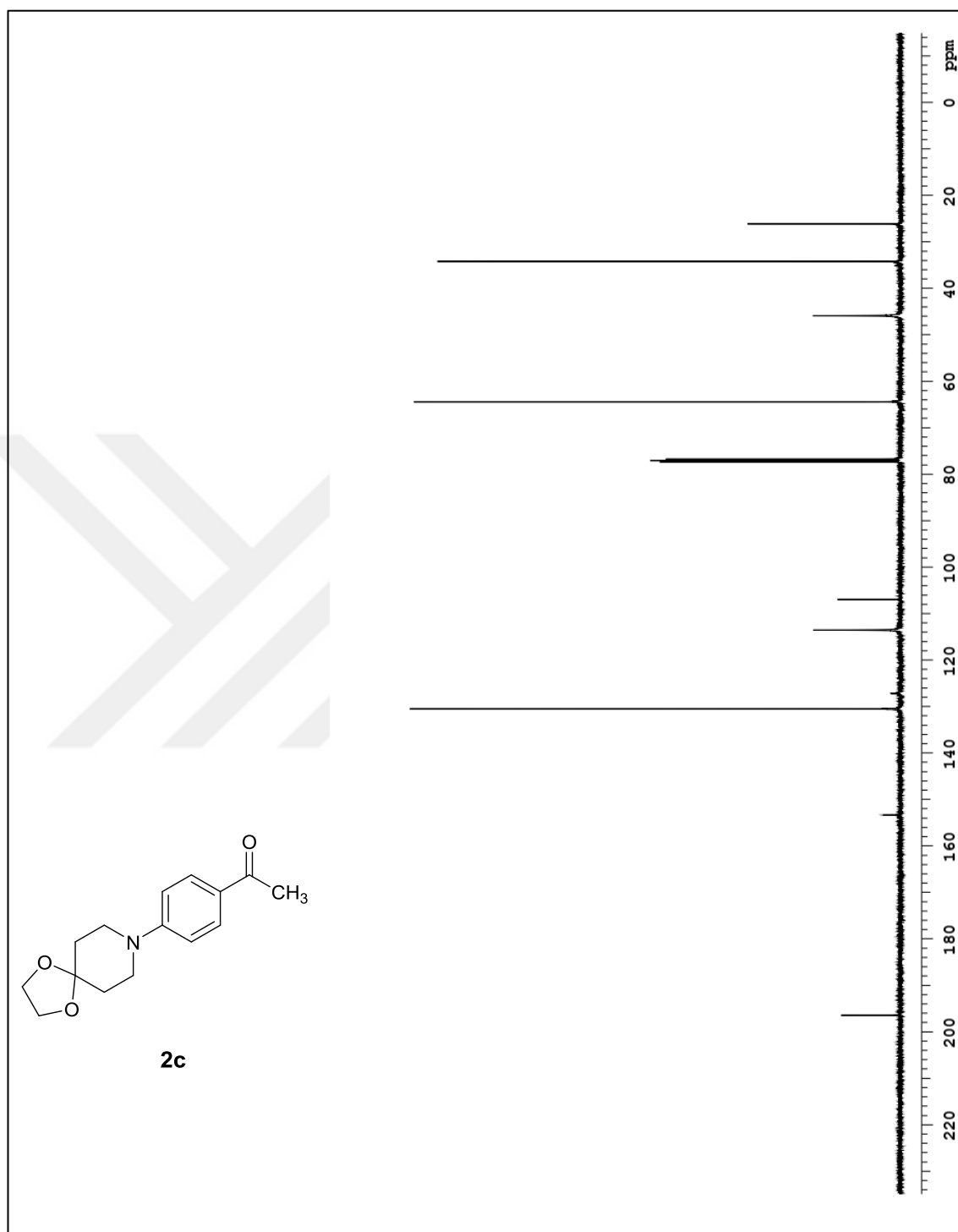


EK 3 ¹³C-NMR Spektrumları

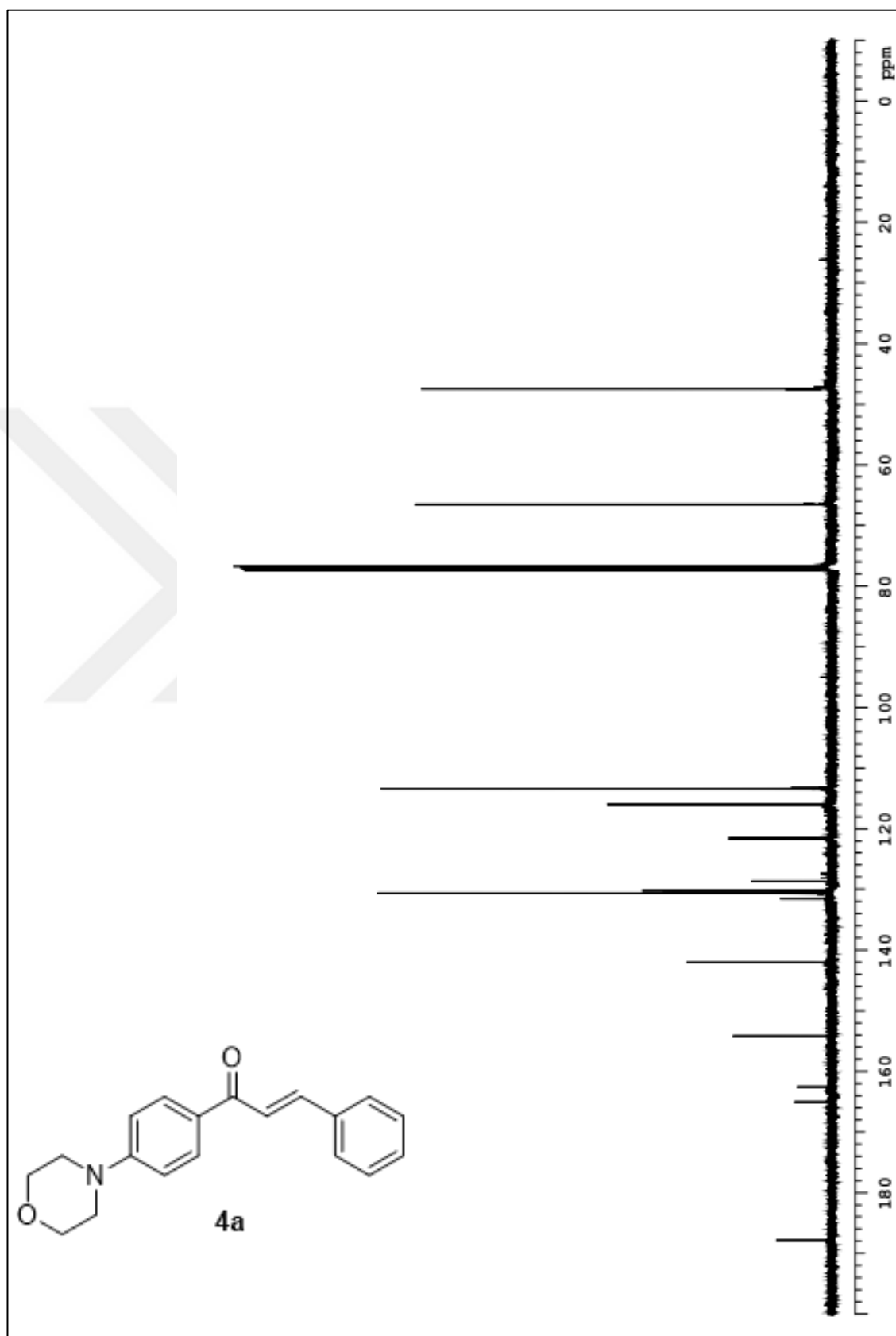
1c'nin ¹³C-NMR Spektrumu



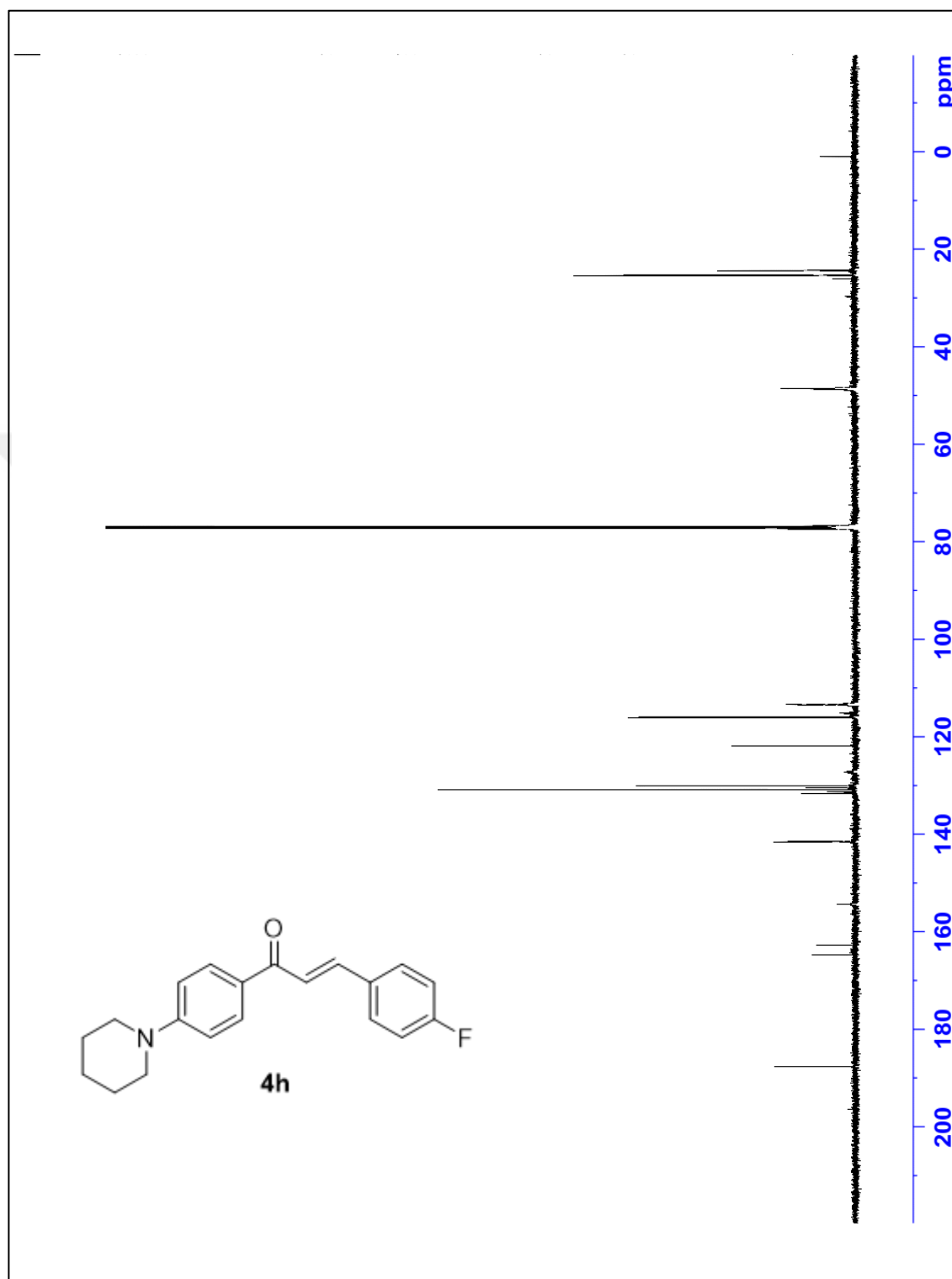
2c'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



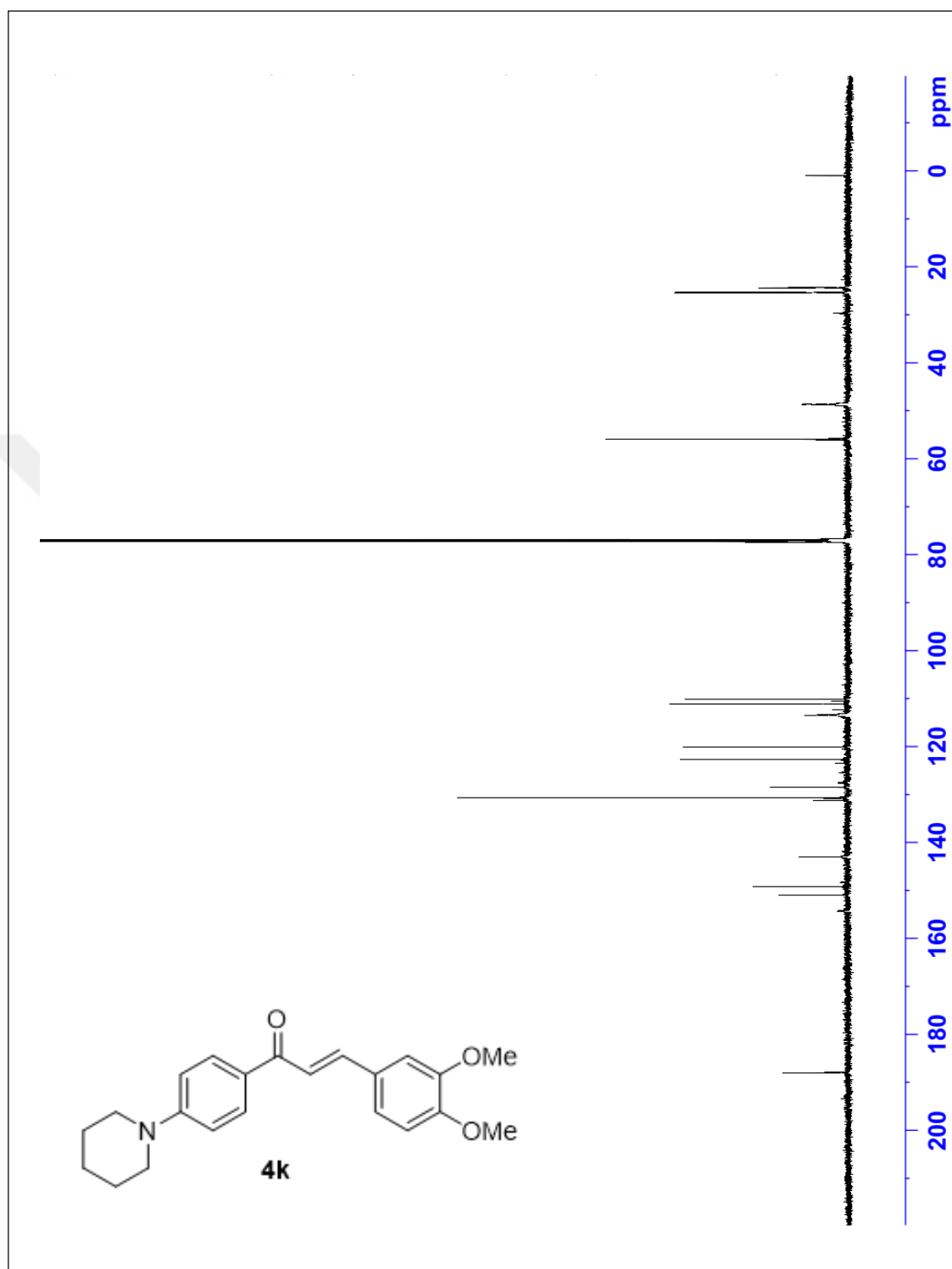
4a'nın ^{13}C -NMR Spektrumu



4h'nin ¹³C-NMR Spektrumu



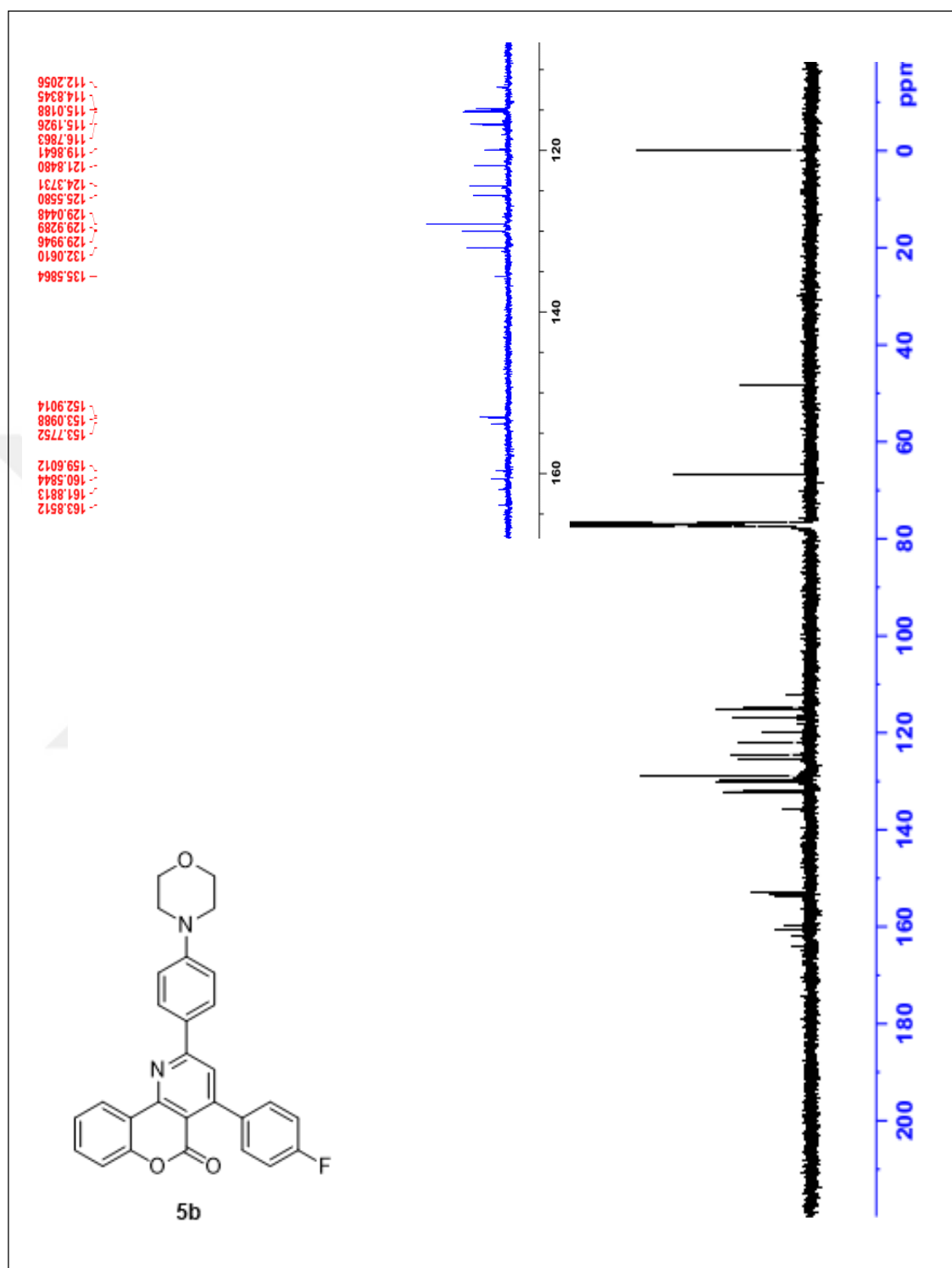
4k'nin ¹³C-NMR Spektrumu



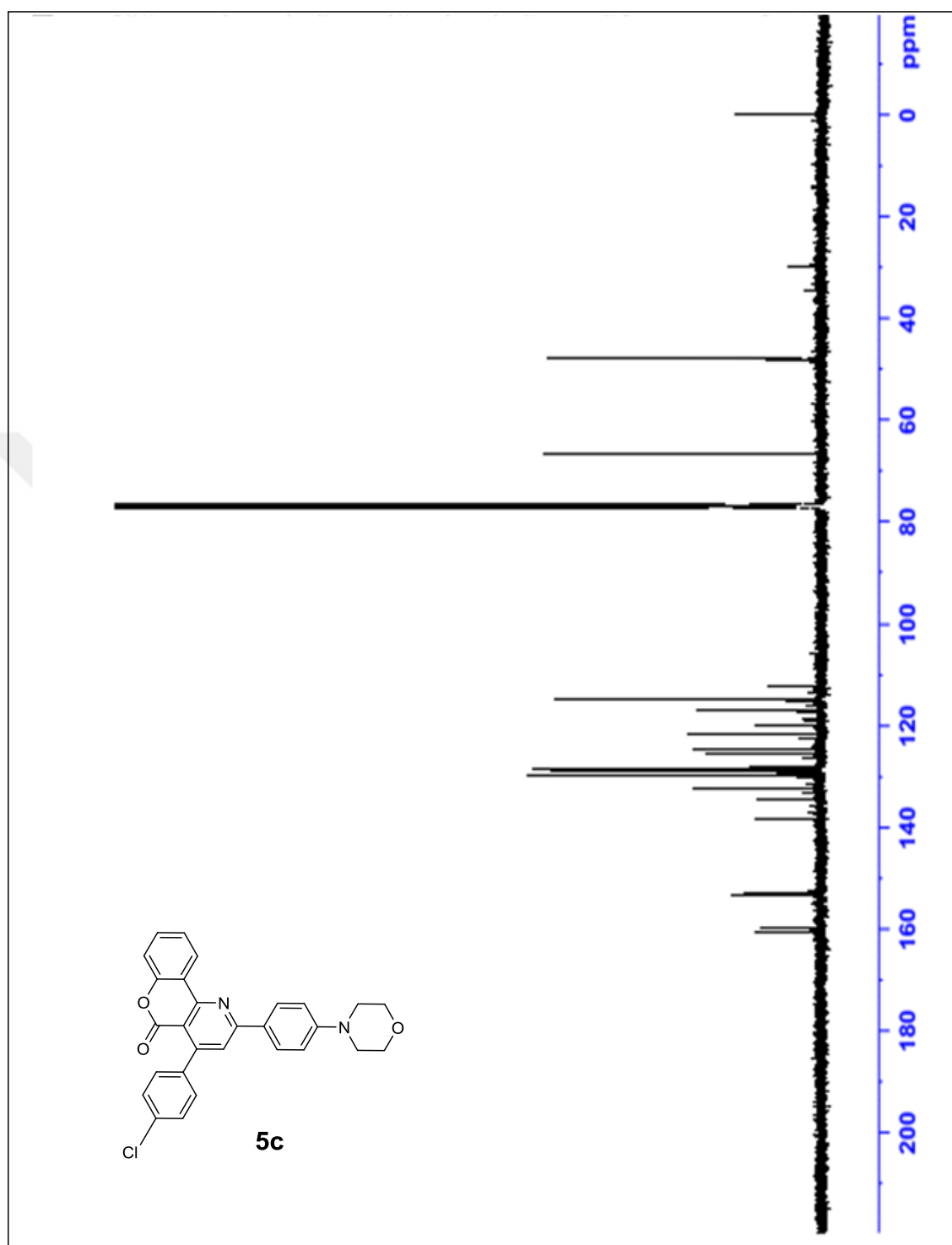
4m'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



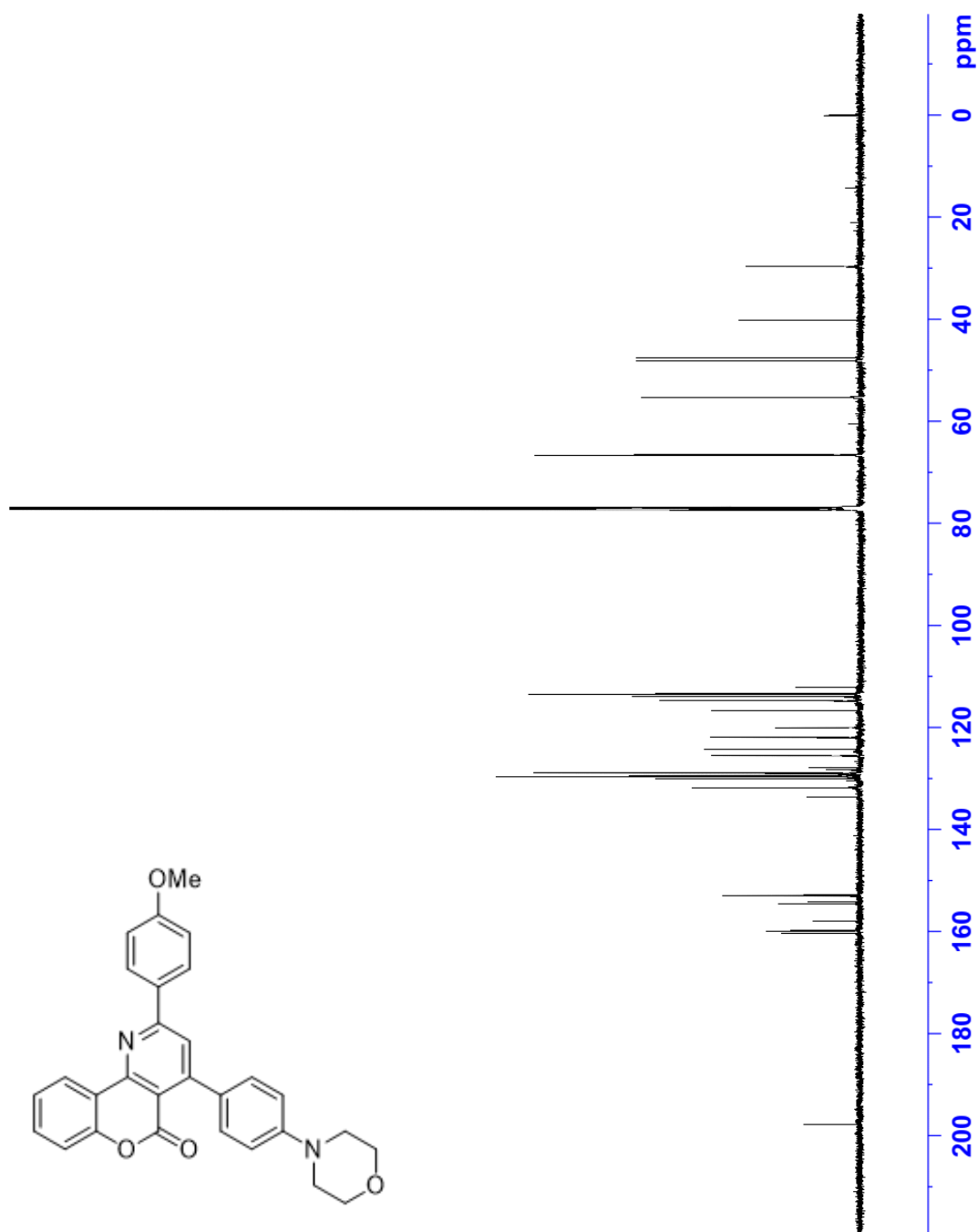
5b'nin ¹³C-NMR Spektrumu



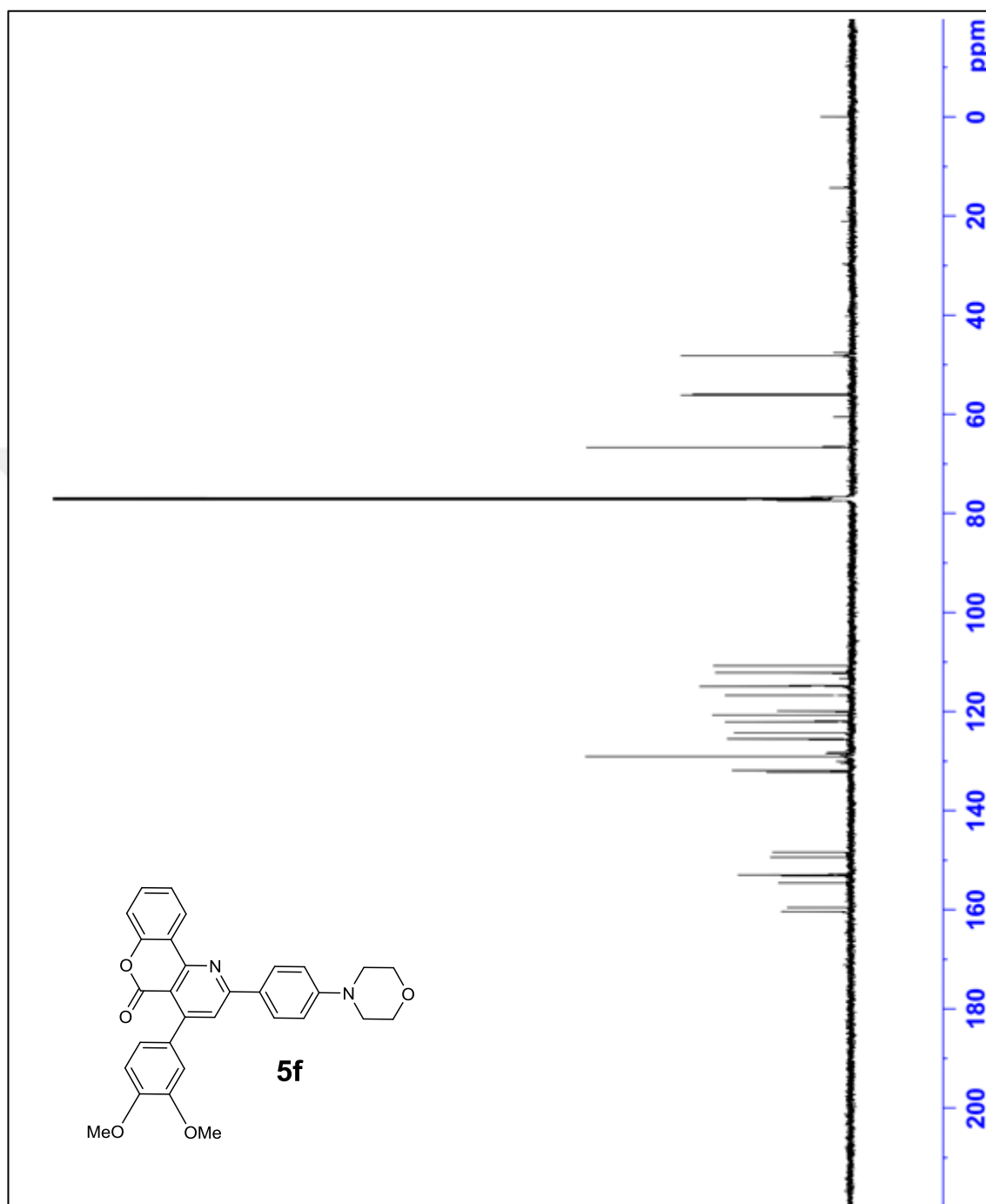
5c'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



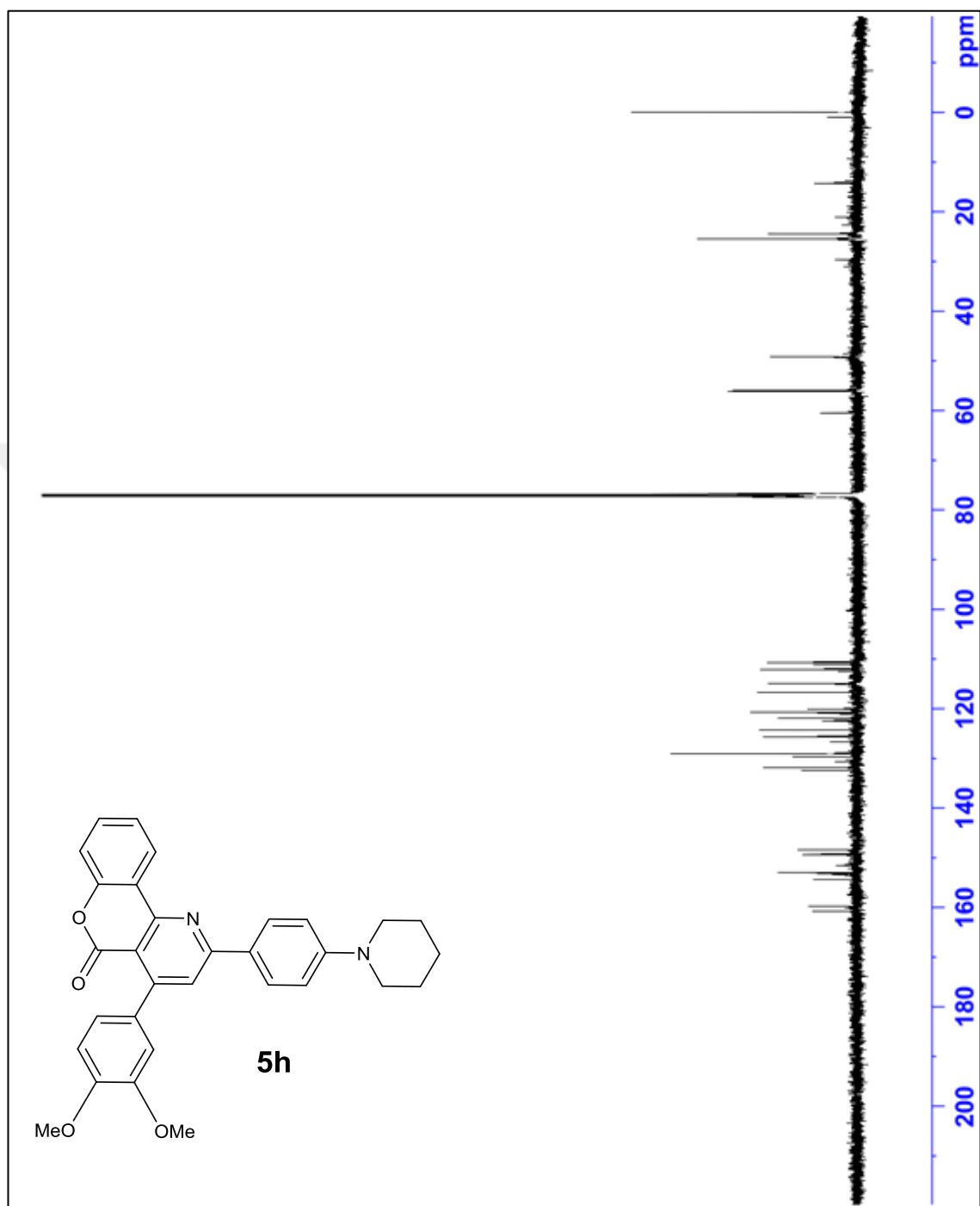
5e'nin ¹³C-NMR Spektrumu



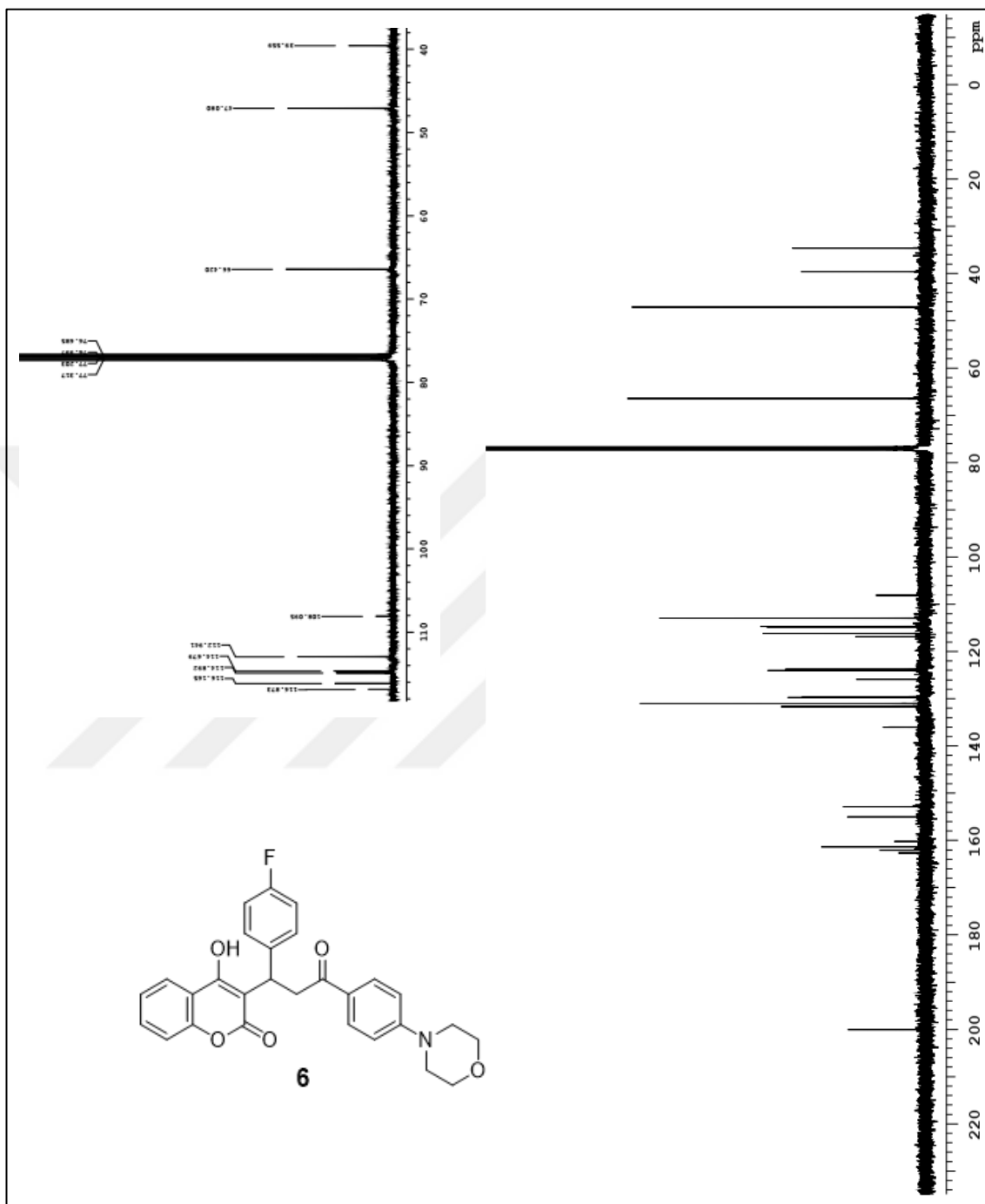
5f nin ¹³C-NMR Spektrumu



5h'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

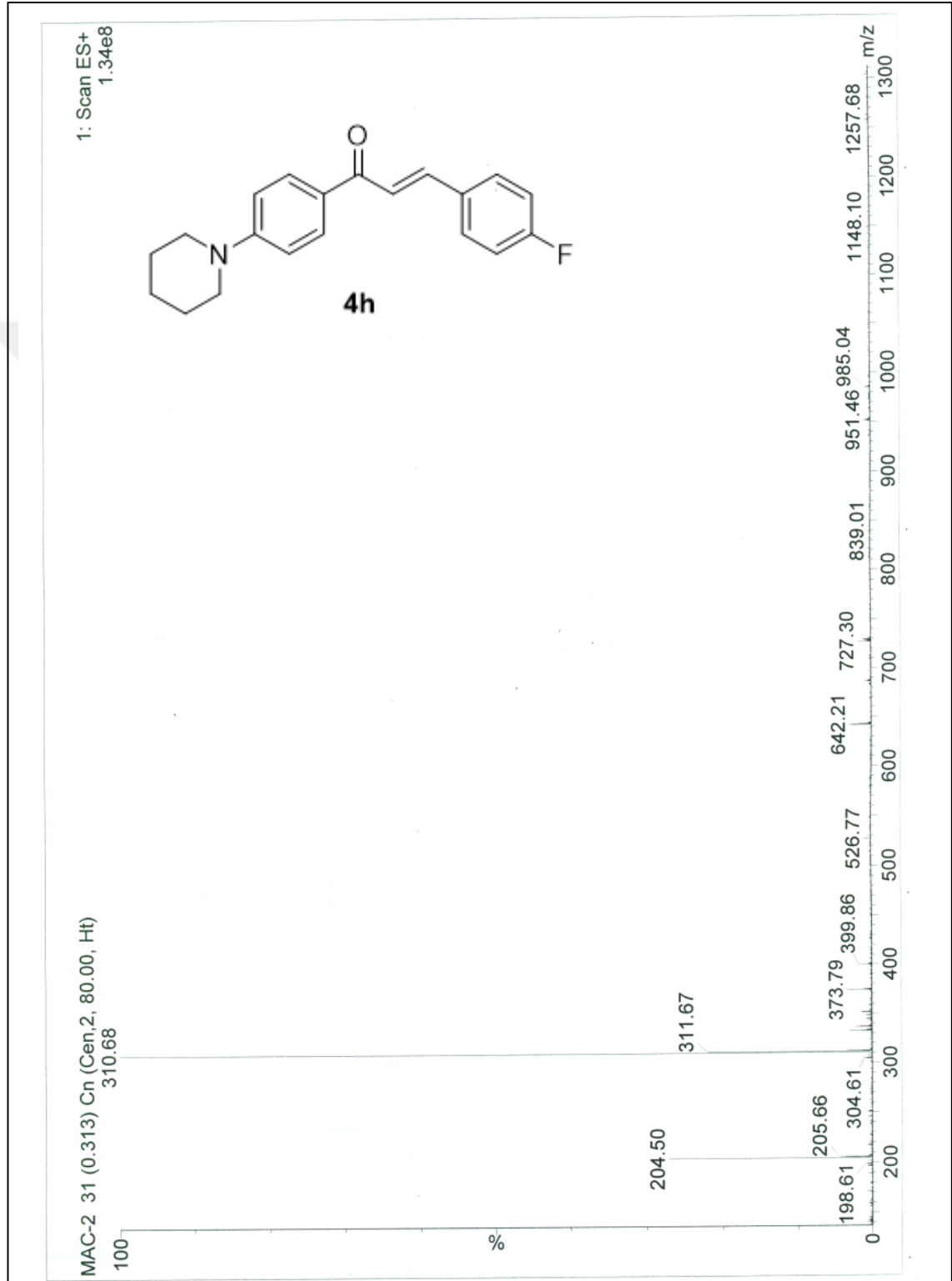


6'nin ¹³C-NMR Spektrumu

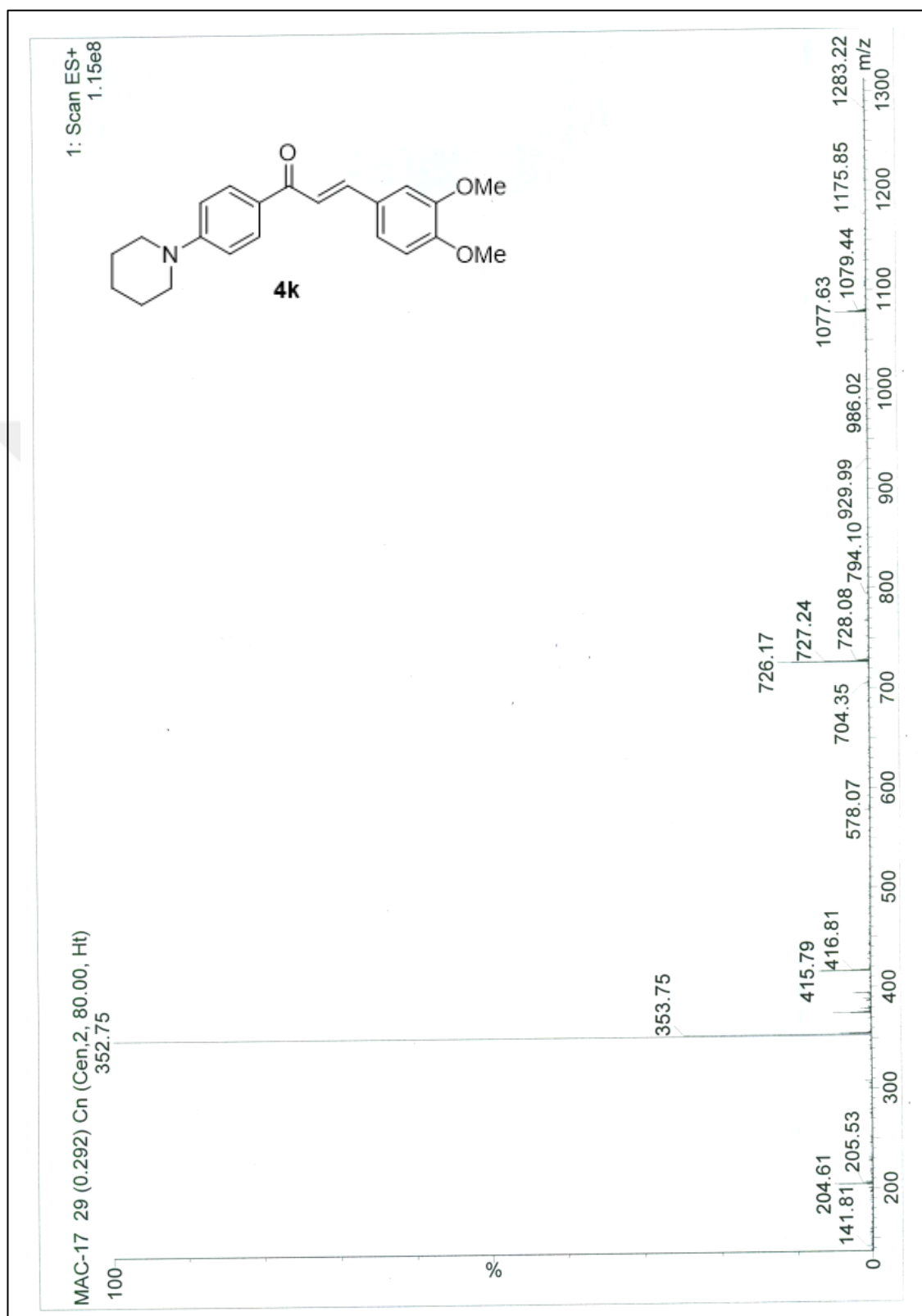


EK 4 Kütle Spektrumları

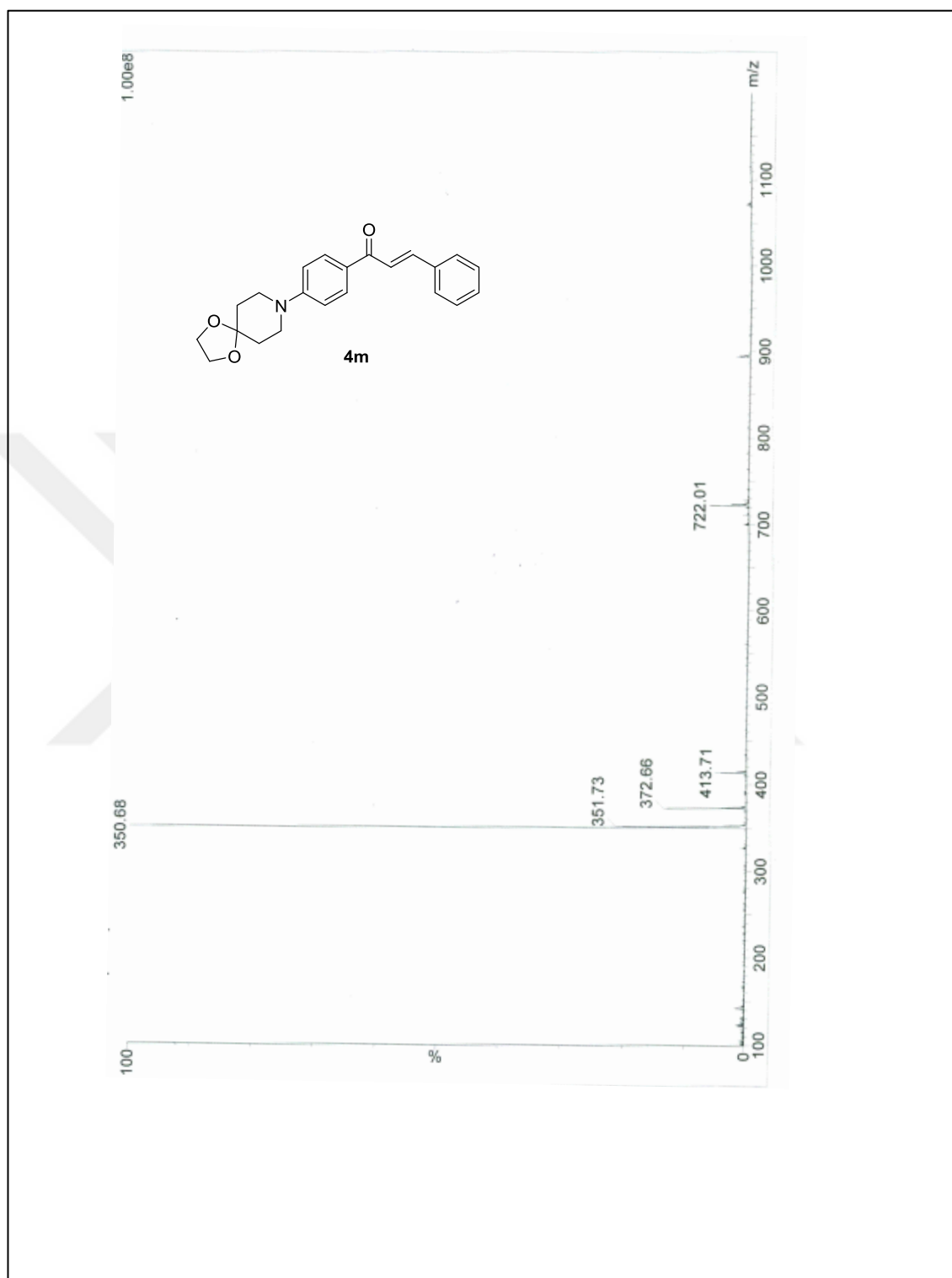
4h'nin Kütle Spektrumu



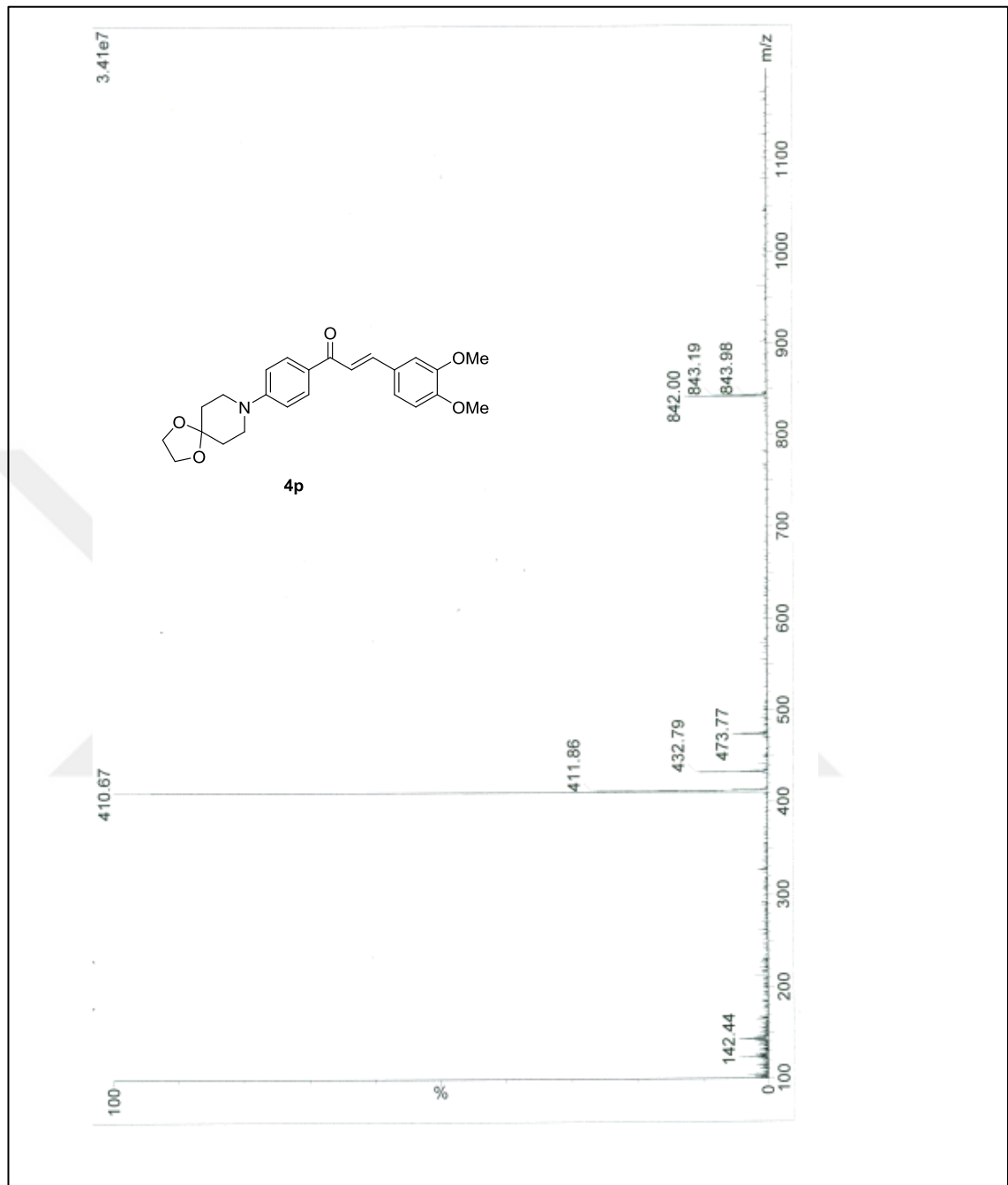
4k'nin Kütle Spektrumu



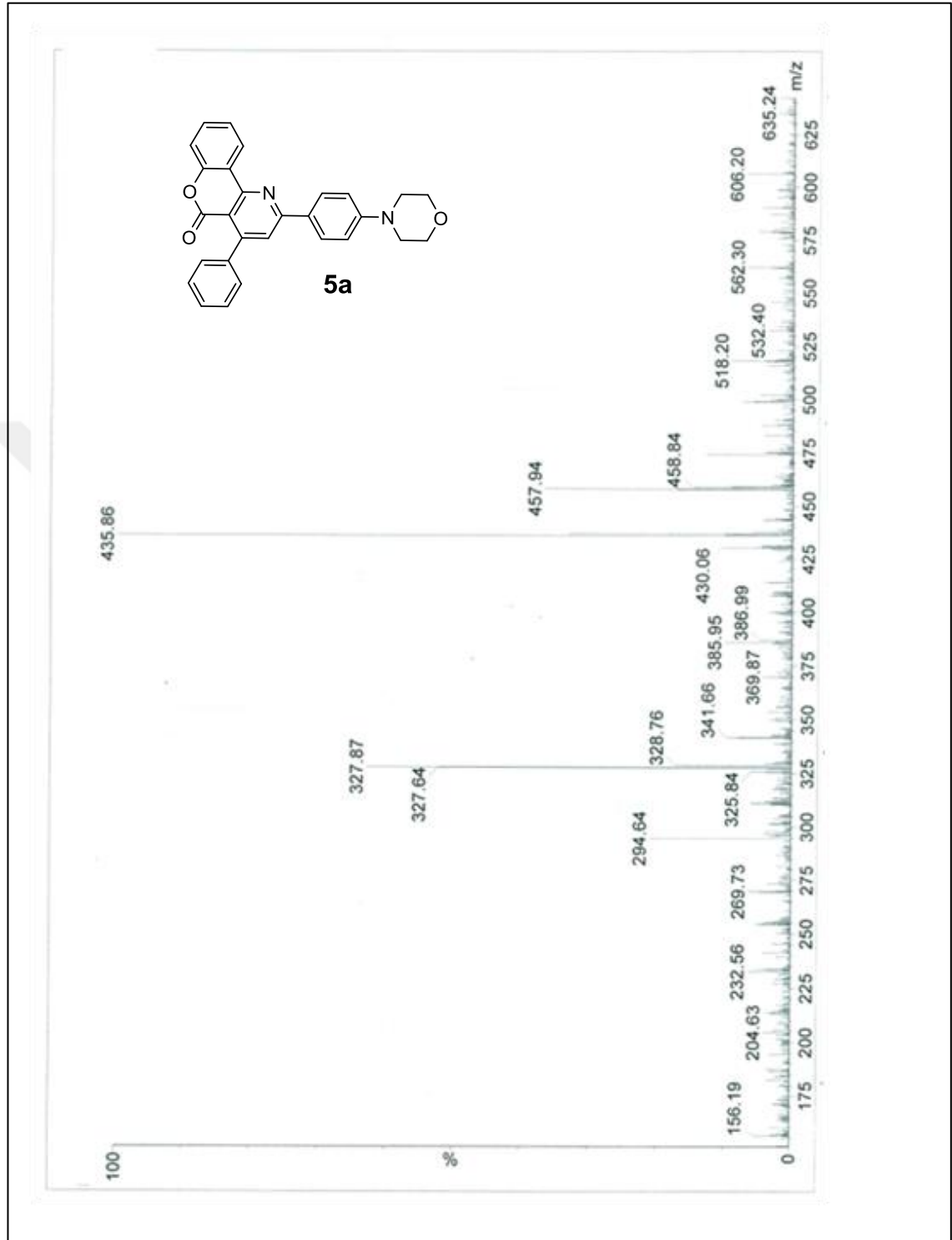
4m'nin Kütle Spektrumu



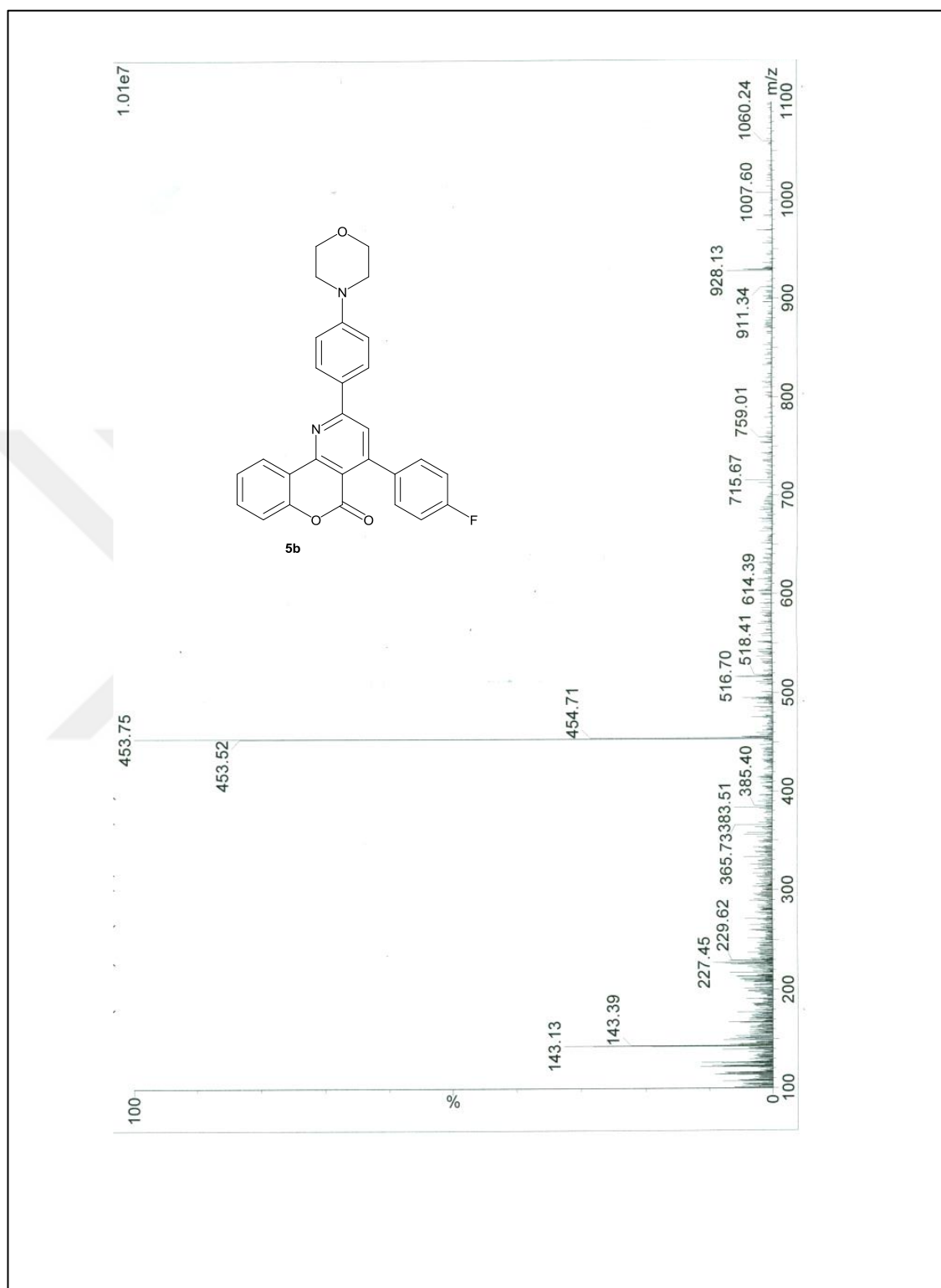
4p'nin Kütle Spektrumu



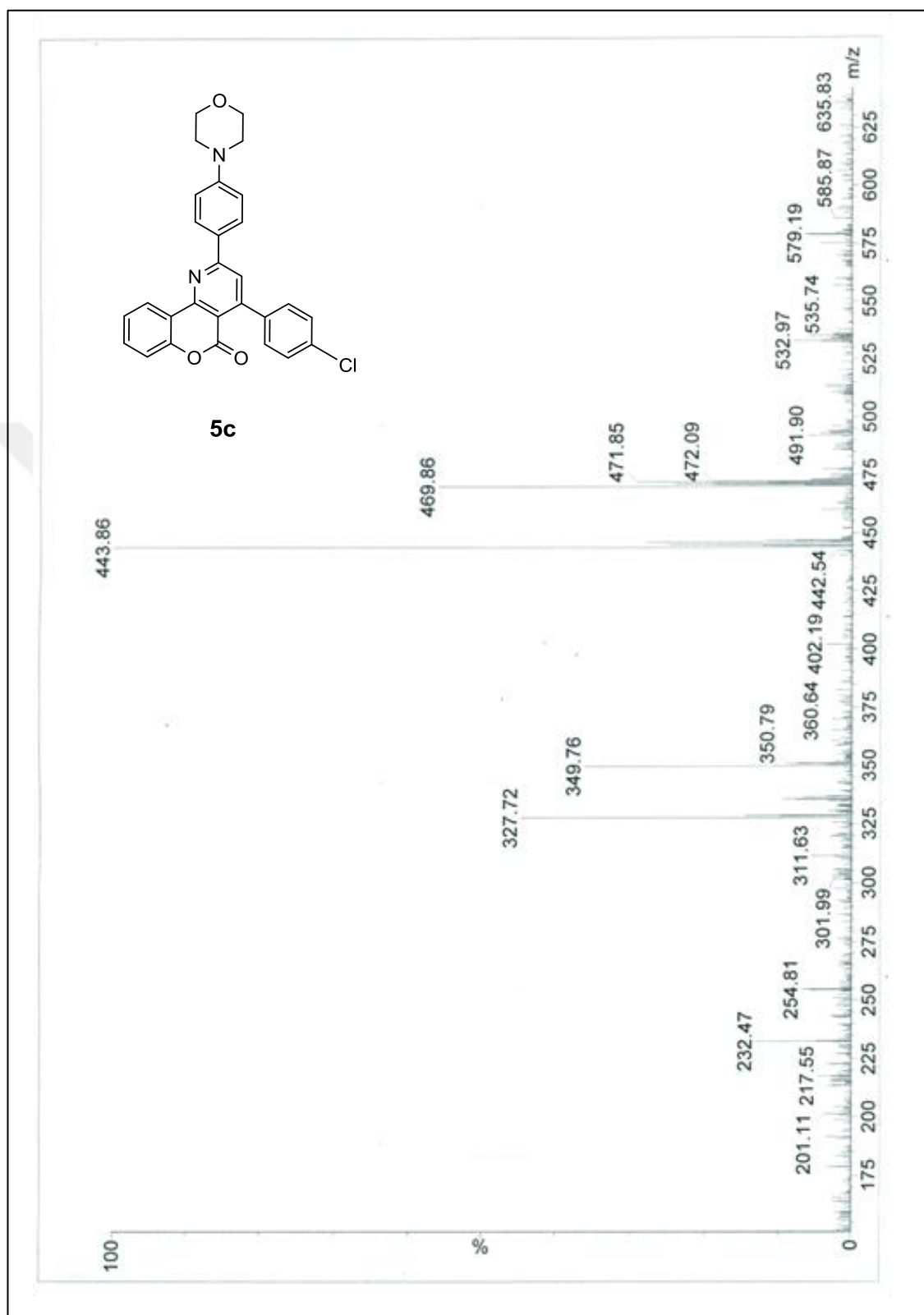
5a'nin Kütle Spektrumu



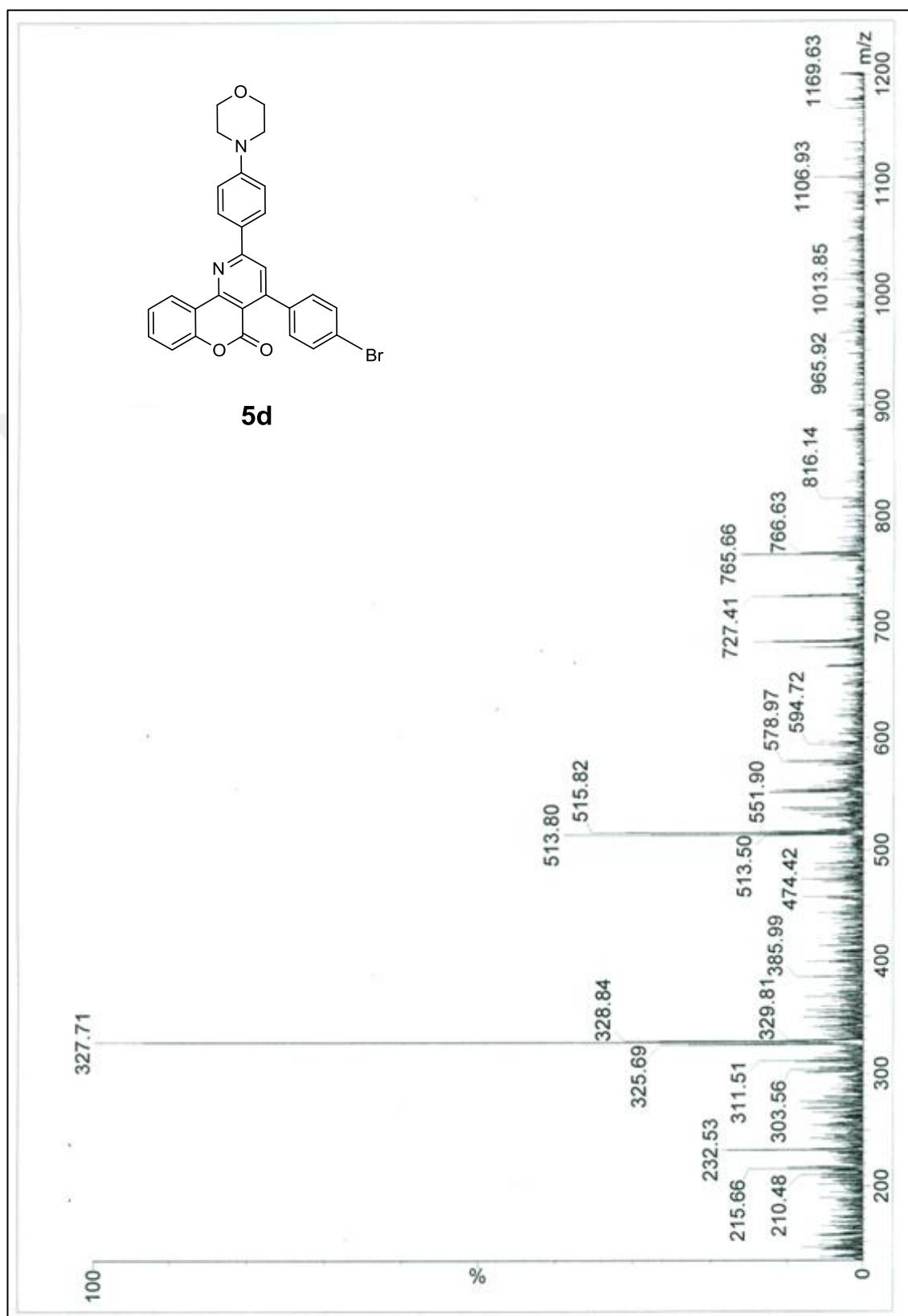
5b'nin Kütle Spektrumu



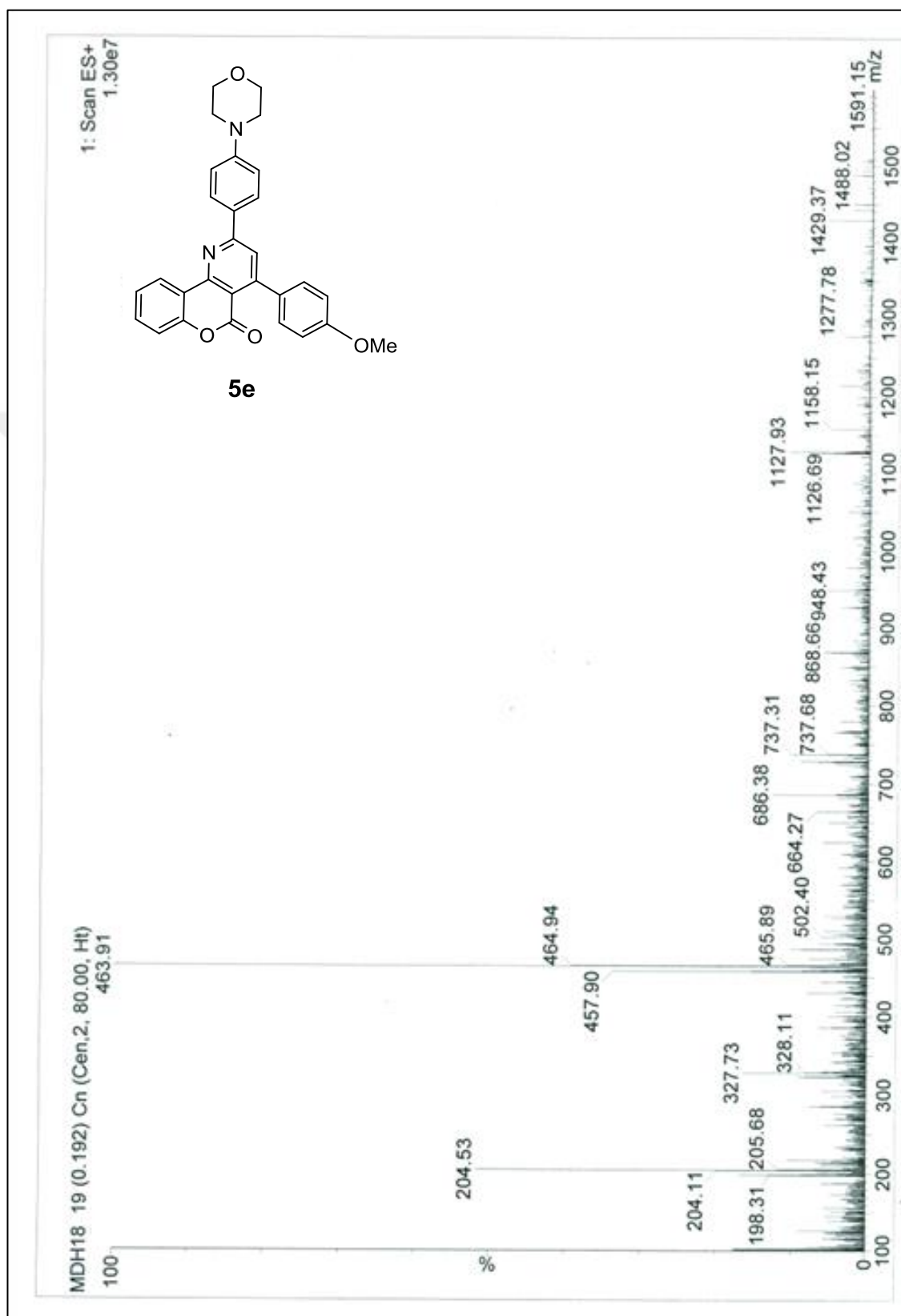
5c'nin Kütle Spektrumu



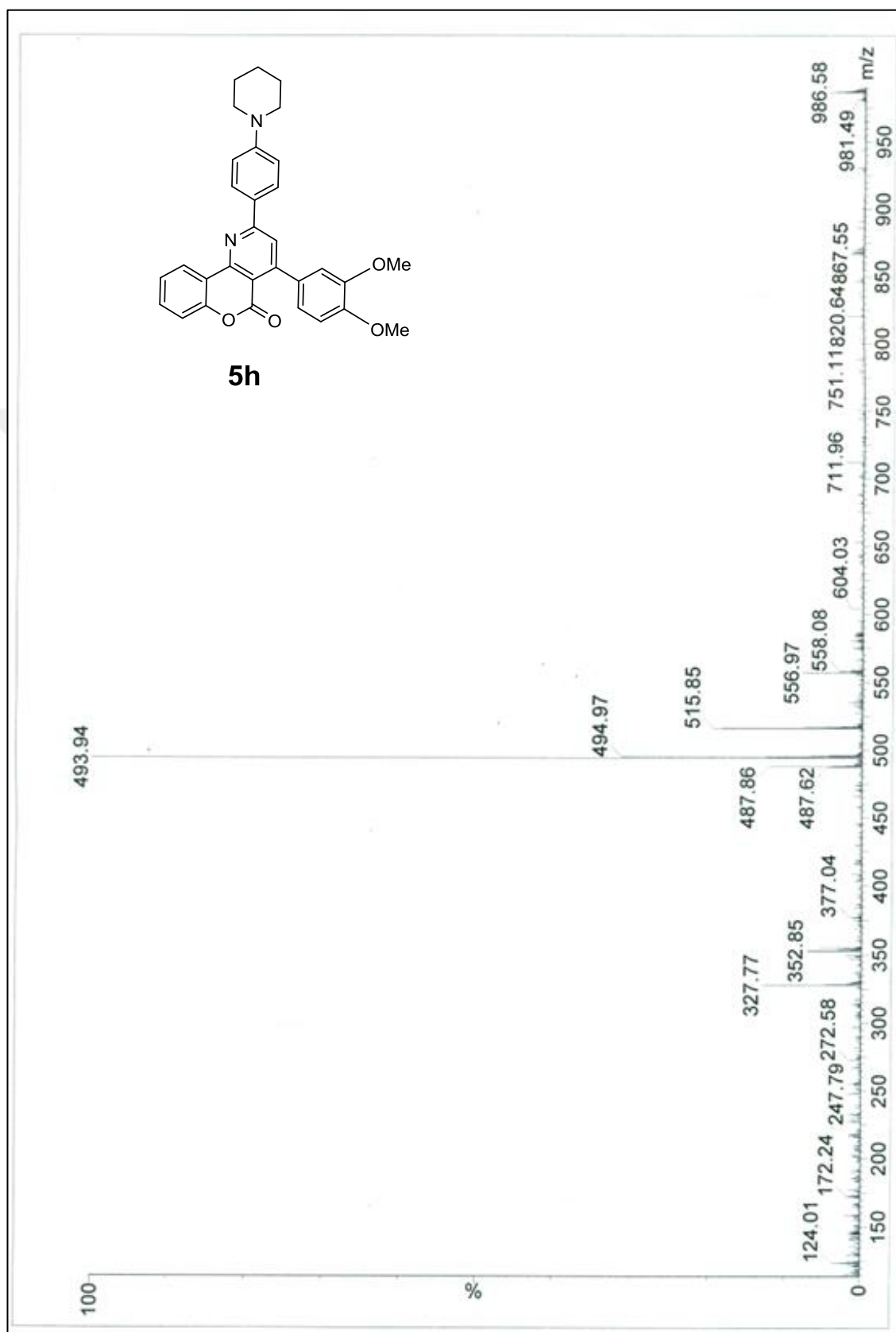
5d'nin Kütle Spektrumu



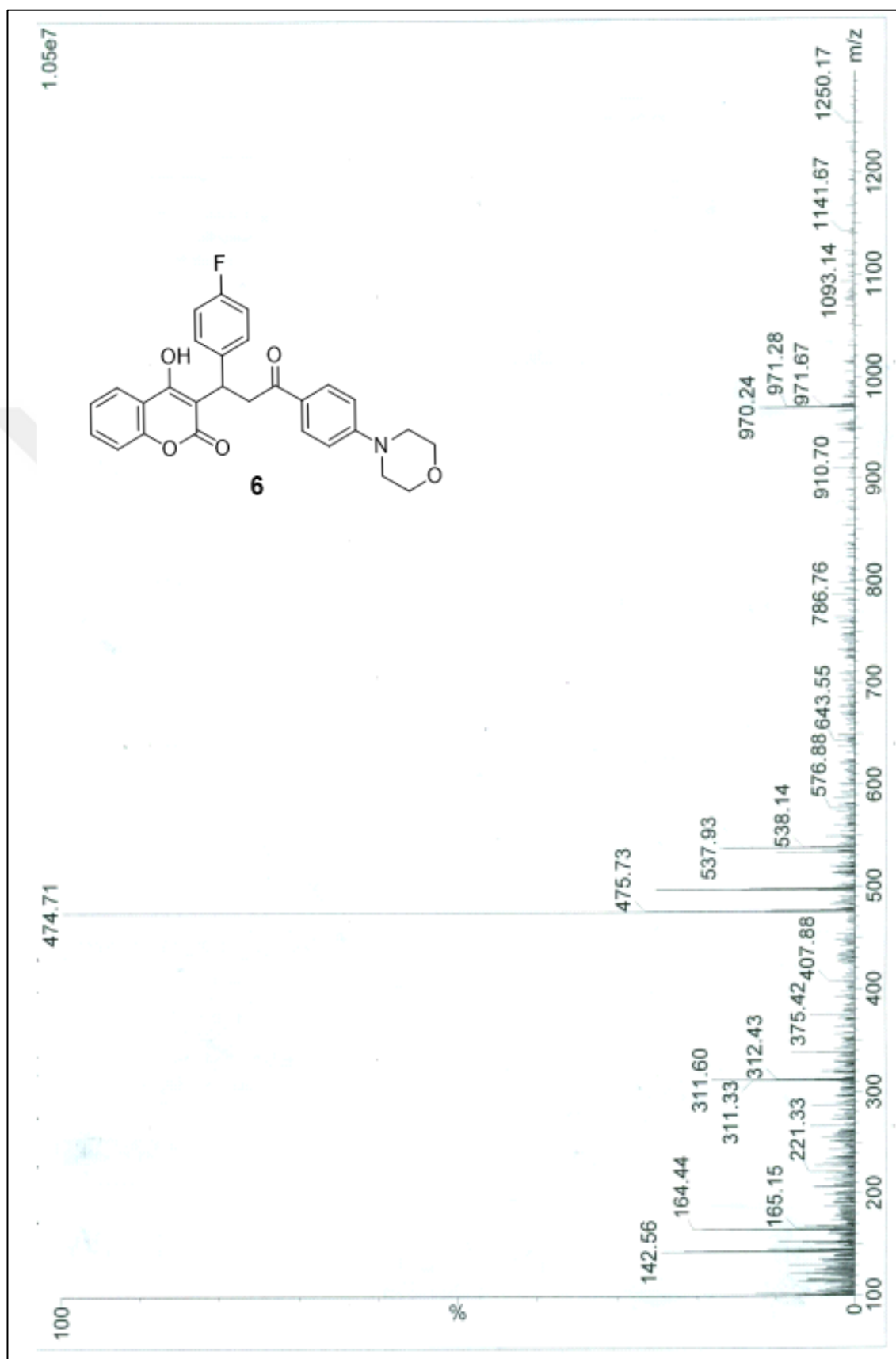
5e'nin Kütle Spektrumu



5h'nin Kütle Spektrumu

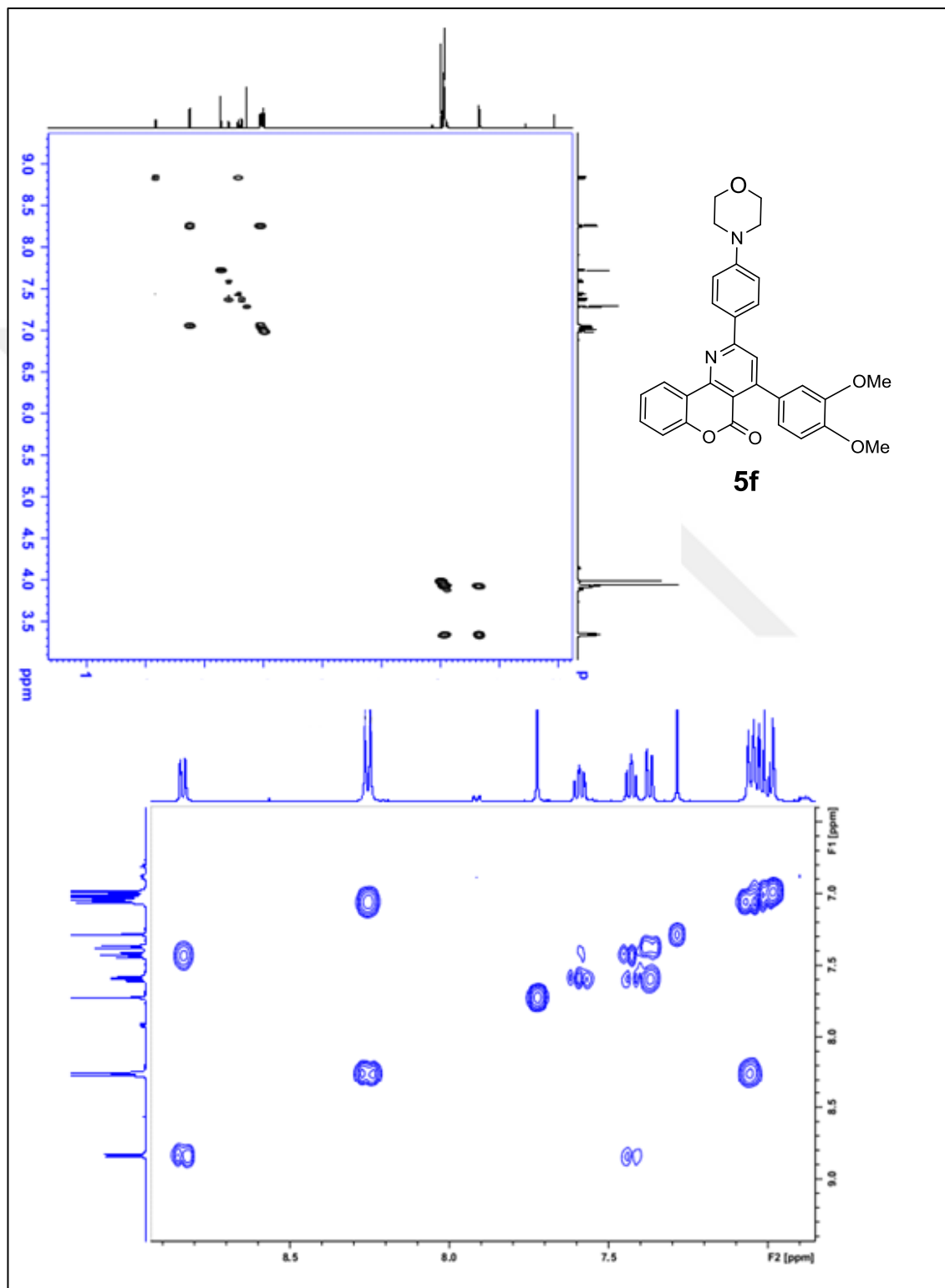


128

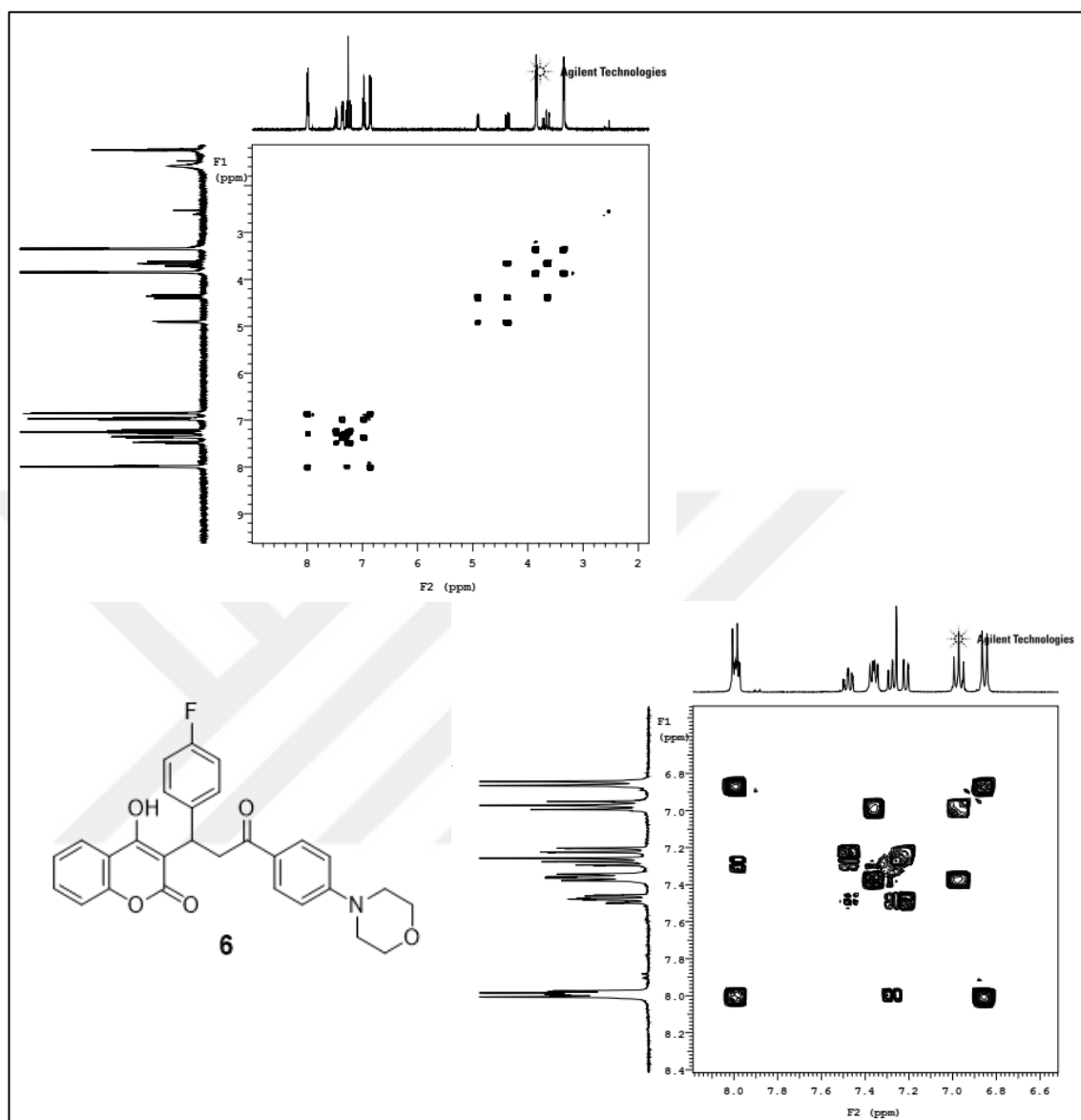


EK 5 COSY Spektrumu

5f nin COSY spektrumu

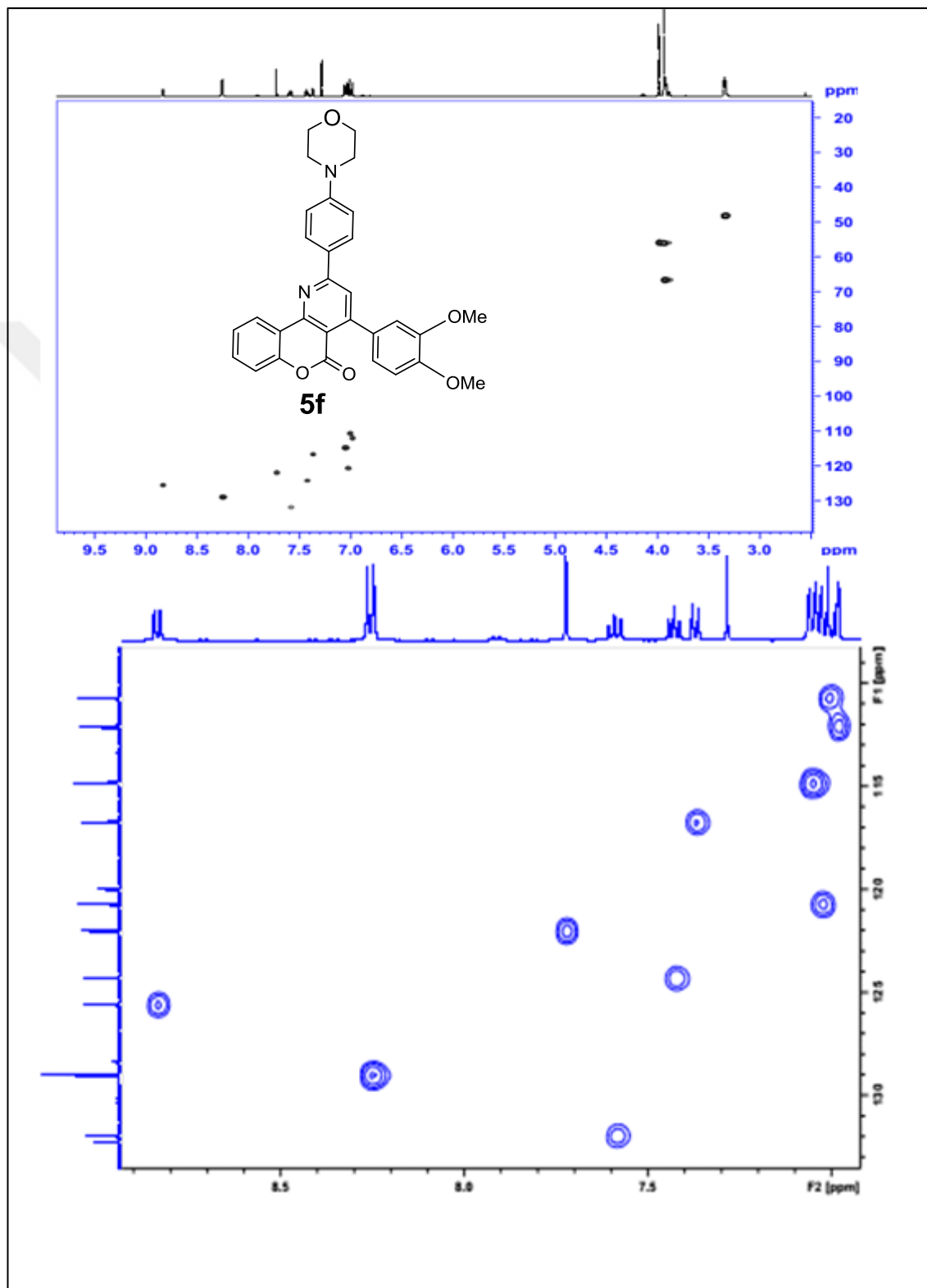


6'nin COSY spektrumu

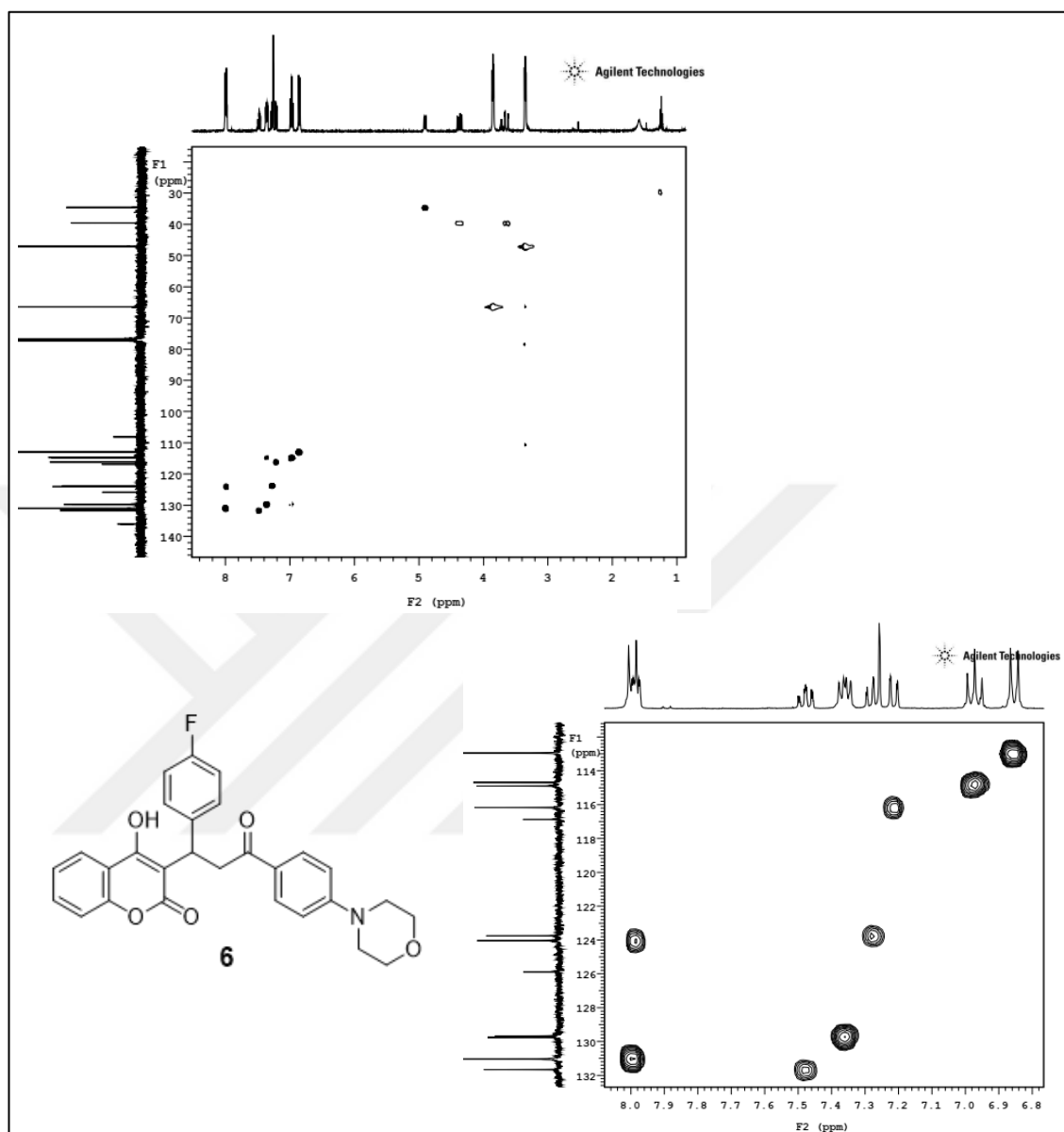


EK 6 HSQC Spektrumları

5f'nin HSQC spektrumu



6'nin HSQC spektrumu



EK 7 HMBC Spektrumları

5f'nin HMBC spektrumu

