

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇOK BİLEŞENLİ REAKSİYONLAR İLE PİRAN TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE KARAKTERİZASYONU

Sadagat BABAYEVA

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2025

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ÇOK BİLEŞENLİ REAKSİYONLAR İLE PİRAN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Sadagat BABAYEVA

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Mehtap YAKUT

Bu çalışmada, heterohalkalı bileşik sınıfının önemli bir üyesi olan "Piran" iskelet yapısının farklı süstitüentler kullanılarak modifiye edilebilir olmasından faydalanılarak, farmasötik ve biyolojik etkinlik göstermesi öngörülen yeni jenerasyon bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla morfolin (1), tiyomorfolin (2), piperidin (3), 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) (4) ve pirolidin (5) grubu içeren 4-aminobenzaldehit türevleri (1a, 2a, 3a, 4a ve 5a) sentezlenmiştir. Daha sonra, elde edilen aldehit (1a-5a) türevlerinin, 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion (b), 1,3-sikloheksandion (c) ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion (d) ile geleneksel ısıtma tekniği ile çeşitli çözücü ve katalizörler varlığında, halkalaşma reaksiyonları çalışılmış ve biyolojik aktivite gösterme potansiyelinde olan piran kondanse bileşiklerin sentezleri sitrik asit varlığında etil alkol/su ortamında iyi verimlerle gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürünlerin yapıları FTIR, MS ve bir boyutlu NMR (^1H ve ^{13}C -) ile aydınlatılırken, 1ab ve 1ac bileşiklerinin iki boyutlu (COSY, HSQC ve HMBC) NMR analizleri de alınarak, yapıdaki tüm proton ve karbonların yerleri belirlenmiştir. Ayrıca, 1ac bileşiğinin X ışını kristallografi yöntemi ile katı hal yapısı aydınlatılmıştır.

Ağustos 2025, 104 sayfa

Anahtar Kelimeler: 1,3-Sikloheksandion, halkalı amin, halkalaşma reaksiyonları, piran, sitrik asit

ABSTRACT

Master Thesis
SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF PYRAN DERIVATIVES VIA
MULTICOMPONENT REACTIONS

Sadagat BABAYEVA

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

Supervisor: Asst. Prof. Mehtap YAKUT

In this study, the synthesis of new generation compounds expected to exhibit pharmaceutical and biological activity was carried out by utilizing the modifiable structure of "Pyran", an important member of the heterocyclic compound class, using different substituents. For this purpose, 4-aminobenzaldehyde derivatives (1a, 2a, 3a, 4a, 5a) containing morpholine (1), thiomorpholine (2), piperidine (3), 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decane (DASD) (4), and pyrrolidine (5) groups were synthesized. Then, The cyclization reactions of cyclohexanedione (b), 1,3-cyclohexanedione (c) and 5-phenyl-1,3-cyclohexanedione (d) were studied by conventional heating technique in the presence of various solvents and catalysts, and the syntheses of pyran condensed compounds with potential biological activity were carried out with good yields in ethyl alcohol/water medium in the presence of citric acid. The structures of the obtained products were identified by FTIR, MS and one-dimensional NMR (^1H and ^{13}C -), while two-dimensional {COSY, HSQC and HMBC} NMR analyses of compounds 1ab and 1ac were also taken to determine the locations of all protons and carbons in the structure. In addition, the structure of compound 1ac was determined by X-ray crystallography.

August 2025, 104 pages

Keywords: 1,3-Cyclohexanedione, cyclic amine, cyclization reactions, pyran, citric acid

TEŞEKKÜR

Tez için çalışmalara başladığım ilk günden itibaren desteğini hiç esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini aktarırken imtina etmeyen, değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehtap YAKUT'a (Ankara Üniversitesi Kimya Bölümü) teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocalarım; Dr. Öğr. Üyesi Duygu BAYRAMOĞLU (Ankara Üniversitesi Kimya Bölümü), Dr. Öğr. Üyesi Reşit CEMALOĞLU (Ankara Üniversitesi Kimya Bölümü), Prof. Dr. Ali Hakan GÖKER (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi), Prof. Dr. Nuran ASMAFİLİZ'e (Ankara Üniversitesi Kimya Bölümü), teşekkürlerimi sunarım.

Aynı laboratuvarı paylaştığım ve desteklerini hep hissettiğim çalışma arkadaşlarım Enes Alper KAYA ve İsmail KUTLU'ya teşekkür ederim. Çok kıymetli arkadaşım Ulya SÜLEYMANOVA'ya desteklerinden ötrü kalpten teşekkür ederim.

Türkiye'de eğitim almaya beni teşvik eden ve bu yolda rehberlik yapan değerli meslektaşım Ulvi SÜLEYMANZADE'ye teşekkür ederim.

Tez yazım sürecimde ihtiyaç duyduğum huzurlu ortamı ve psikolojik desteği sağlayan kıymetli oda arkadaşlarım Viktoria MALCHEVA, Kristina GUSEVA ve Nisa DÜNDAR'a teşekkür ederim.

Üzerimde sonsuz emeği olan ve bu zorlu süreç boyunca maddi manevi desteğini hiç esirgemeyen yurt müdürüm sayın Binnaz DEMİRYÜREK, değerli hocam Arife EMEKLİ ve tüm yurt ekibine derin sevgi ve saygılarımı sunar teşekkür ederim.

Beni her koşulda kayıtsız şartsız destekleyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Türkiye'de Yüksek Lisans eğitimimi finanse eden Yurtdışı Türkler ve Akraba Topluluklar Başkanlığı'na (YTB) teşekkür ederim.

Tez kapsamında yapılan çalışmalar, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) (FYL-2024-3622 No'lu) proje ile desteklenmiştir.

Sadagat BABAYEVA
Ankara, Ağustos 2025

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI	
ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ.....	3
2.1 Ksantenler	3
2.2 Ksanten Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri.....	4
2.2.1 Antioksidan aktivite	4
2.2.2 Antikanser aktivite.....	5
2.2.3 Antitüberküloz aktivite.....	6
2.2.4 Antileishmaniyal aktivite.....	7
2.2.5 Antidiabetik aktivite	8
2.2.6 Antifungal aktivite	9
2.3 Ksantenlerin Sentez Yöntemleri	10
2.3.1 Ultrases destekli sentez	11
2.3.2 Asit katalizli sentez.....	12
2.3.3 Derin ötektik çözücü destekli sentez.....	13
2.3.4 İyonik sıvı destekli sentez	14
2.3.5 Mikrodalga destekli sentez	14
3. MATERYAL VE YÖNTEM	16
3.1 Materyal	16
3.1.1 Kullanılan cihazlar.....	16
3.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler	16
3.2.1 Yöntem	17
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	19
4.1 4-Heterohalkalı Amin Sübstitüe Benzaldehit Türevlerinin Sentezi	19
4.2 Piran Türevlerinin Sentezi	20
4.2.1 3,4,5,6,7,9-Hekzahidro-3,3,6,6-tetrametil-9-[4-(4-morfolinil) fenil]-1H- ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (1ab)	21
4.2.2 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-tiomorfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H- ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (2ab)	22
4.2.3 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro- 1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (3ab).....	23
4.2.4 9-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3,3,6,6-tetrametil- 3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (4ab).....	24
4.2.5 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(pirolidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro- 1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (5ab).....	25
4.2.6 9-(4-morfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)- dion'un sentezi (1ac)	26

4.2.7 9-(4-tiyomorfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)- dion'un sentezi (2ac)	27
4.2.8 9-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten- 1,8(2H)-dionun sentezi (3ac)	28
4.2.9 9-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3,4,5,6,7,9- hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (4ac)	29
4.2.10 9-(4-(pirolidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)- dion'un sentezi (5ac)	30
4.2.11 9-(4-morfolinofenil)-3,6-difenil-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten- 1,8(2H)-dion'un sentezi (1ad)	31
4.2.12 3,6-difenil-9-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H- ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (3ad)	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	33
SONUÇLAR ve ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43
EKLER.....	49
EK 1 IR Spektrumları	50
EK 2 ¹ H-NMR Spektrumları.....	60
EK 3 ¹³ C-NMR Spektrumları	74
EK 4 LC-MS Kütle Spektrumları	87
EK 5 COSY, HSQC, HMBC Spektrumları	100
ÖZGEÇMİŞ.....	104

SİMGELER DİZİNİ

°C	Santigrat derece
AcOH	Asetik asit
EtOH	Etanol
BuOH	n-Bütanol
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
ii	İkilinin 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
FT-IR	Fourier Dönüşümlü İnfrared (Kızıl ötesi)
LC-MS	Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi
DMSO	Dimetil sülfoksit
[Dsim]Cl	1-dekil-3-metil-imidazolyum
DSIMHS	1-dekil-3-metil-imidazolyum hidrojen sülfat
[Hmim]TFA	1-heksil-3-metil-imidazolyum triflüorasetat
[bmim]HSO ₄	1-bütil-3-metil-imidazolyum hidrojen sülfat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1	Biyolojik aktif ksanten türevleri.....	1
Şekil 1.2	Yeni 9-aril-1,8-diokso-oktahidroksantenlerin sentezi.....	2
Şekil 2.1	Ksanten.....	3
Şekil 2.2	Nishiyama ve arkadaşları tarafından antioksidan aktivite gösterdiği bildirilen ksanten türevleri	5
Şekil 2.3	Kamalifar ve arkadaşları tarafından bildirilen antikanser aktiviteye sahip ksanten türevleri.....	6
Şekil 2.4	Napoleon ve arkadaşları tarafından antitüberküloz aktiviteye sahip oldukları bildirilen ksanten türevleri	7
Şekil 2.5	Nisar ve arkadaşları tarafından bildirilen antileishmanial ksanten türevleri	8
Şekil 2.6	Kwon ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş antidiyabetik aktiviteli ksanten türevleri	9
Şekil 2.7	Fukai ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş antifungal aktiviteli ksanten türevleri	9
Şekil 2.8	Ksantenlerin sentez yöntemleri	10
Şekil 2.9	Majhi ve arkadaşları tarafından ultrases yöntemiyle 1,8-diokso-oktahidroksanten sentezi	12
Şekil 2.10	Mikrodalga destekli 1,8-diokso-oktahidroksanten sentezi.....	15
Şekil 3.1	4-süstitüe aldehitlerin genel sentezi	17
Şekil 3.2	Süstitüe-(5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion) türevlerinin genel sentez reaksiyonu	18
Şekil 4.1	3,4,5,6,7,9-Hekzahidro-3,3,6,6-tetrametil-9-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-ksanten- 1,8(2H)-dion'un sentezi	21
Şekil 4.2	3,3,6,6-tetrametil-9-(4-tiomorfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi	22
Şekil 4.3	3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi	23
Şekil 4.4	9-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dionun sentezi	24
Şekil 4.5	3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(pirolidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dionun sentezi	25
Şekil 4.6	9-(4-morfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dionun sentezi.....	26
Şekil 4.7	9-(4-tiomorfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dionun sentezi.....	27

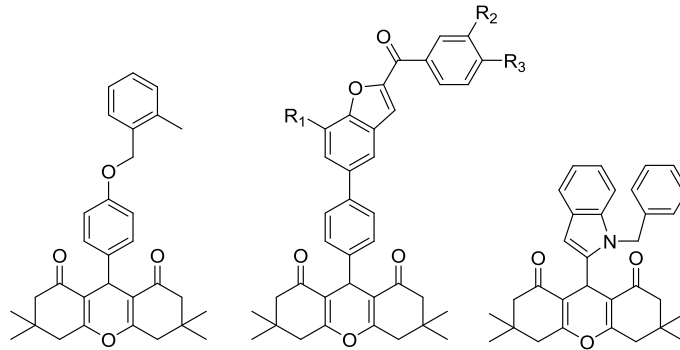
Şekil 4.8	9-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion 'un sentezi	28
Şekil 4.9	9-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi	29
Şekil 4.10	9-(4-(pirolidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi	30
Şekil 4.11	9-(4-morfolinofenil)-3,6-difenil-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi	31
Şekil 5.1	Biyolojik aktif piran bileşikleri	33
Şekil 5.2	4-heterohalkalı amin benzaldehit türevleri.....	34
Şekil 5.3	Sentezlenen piran kondanse bileşikler	35
Şekil 5.4	1ab ve kapanmama ürününün ¹ H-NMR spektrumu.....	36
Şekil 5.5	Önerilen reaksiyon mekanizması	37
Şekil 5.6	1ac bileşiğinin NMR spektrumları a) ¹ H-NMR, b) ¹³ C-NMR	38
Şekil 5.7	1ac bileşiğine ait diğer spektrumlar a) ¹ H- ¹ H COSY, b) HSQC.....	39
Şekil 5.8	Sentezlenen 1ac bileşiğine ait proton ve karbon NMR değerleri	40
Şekil 5.9	1ac 'nin ORTEP diyagramı.....	40
Şekil 5.10	Sentezlenen 1ad bileşiğine ait ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları	41

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1	Çeşitli biyolojik aktivitelere sahip 9-aril-1,8-diokso-oktahidroksanten türevleri	4
Çizelge 2.2	1,8-diokso-oktahidroksantenlerin sentez yöntemleri.....	11
Çizelge 2.3	Asit katalizli 1,8-Diokso-oktahidroksanten sentezi	12
Çizelge 2.4	Derin ötektik çözücü destekli 1,8-diokso-oktahidroksanten sentezi	13
Çizelge 2.5	Zabihzadeh ve arkadaşları tarafından çeşitli iyonik sıvılar kullanılarak 1,8-diokso-oktahidroksanten sentezi	14
Çizelge 4.1	4-heterohalkalı amin süstitüe benzaldehit türevlerinin (1a, 2a, 3a, 4a, 5a) sentezi	20

1. GİRİŞ

Çok bileşenli reaksiyonlar (**MCR'ler**), biyolojik ve farmasötik özelliklere sahip organik bileşiklerin sentezi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tür reaksiyonlar, ara ürünlerin izolasyonu olmadan tek basamakta yapısal olarak karmaşık moleküller üretmek için oldukça önemlidir (Zhu vd., 2005). Literatürde yer alan son yıllardaki çalışmalar, hedef moleküllerin yüksek verimle sentezinin yanı sıra doğaya daha az zarar verecek kimyasal kullanımı ve enerji-zaman tasarrufu sağlayan yöntemler geliştirmeye yönelik MCR'ler tasarlamaya evrilmiştir. Özellikle, heterohalkalı bileşik sınıfının önemli bir üyesi olan **piran** ve **kondanse türevleri**, farmasötik ve endüstriyel alandaki uygulamalarının oldukça fazla olması nedeniyle, sentezlerine yönelik çok bileşenli reaksiyonlar güncel araştırma konularından biri haline gelmiştir (Nawaz, 2022). Kondanse piran türevlerinden olan **ksantenler**, önemli biyolojik etkileri nedeniyle yaygın olarak incelenen önemli bir heterosiklik bileşik sınıfıdır (Şekil 1.1). Hem doğal hem de sentetik formlarda bulunan bu moleküller, geniş biyolojik aktivite spektrumları nedeniyle önemli bilimsel ilgi çekmiştir. Ksanten çekirdeği, antibakteriyel, antiviral, anti-inflamatuar, antikanser ve antioksidan etkiler de dahil olmak üzere bir dizi potansiyel farmasötik özellik ile ilişkilidir (Salem, 2022). Yapısal esneklikleri, belirli biyolojik işlevleri artırabilen değişikliklere izin vererek onları tıbbi kimya ve ilaç geliştirmede değerli adaylar haline getirmektedir. Ksanten türevleri içinde, 1,8-diokso-oktahidroksantenler (ksantendionlar), antiviral, antibakteriyel, antioksidan, antikanser, leishmanisidal, antitüberküloz ve antiinflamatuvar gibi aktiviteleri nedeniyle oldukça dikkat çekici bileşiklerdir (Abualhasan vd., 2023).

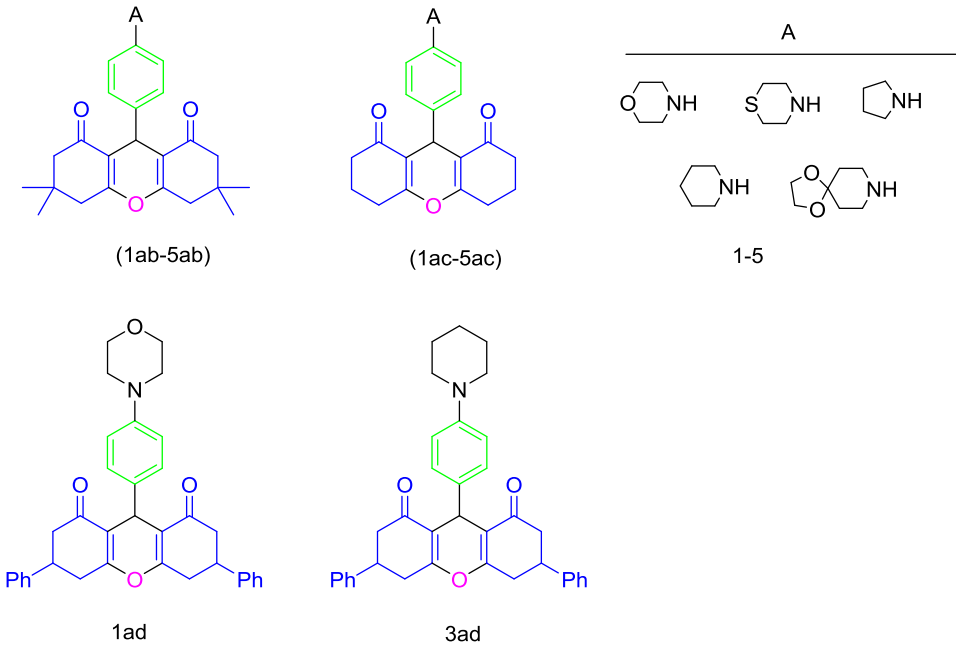


Şekil 1.1 Biyolojik aktif ksanten türevleri

1,8-Diokso-oktahidroksantenler (ksantendionlar), iki sikloheksan halkasının aril sübstitue piran halkasıyla kaynaşmış heterohalkalı sistemler olup, antiviral, antibakteriyel, antioksidan, antikanser, leishmanisidal, antitüberküloz ve antiinflamatuvar özellikleri kapsayan çeşitli biyolojik etkileri nedeniyle dikkat çekicidirler (Nisar vd., 2013).

Bu tez çalışmasının, birinci aşamasında 4-Heterohalkalı amin sübstitue benzaldehit türevleri (1a-5a) sentezlenmiştir. İkinci aşamada, sentezlenen bu bileşikler katalizör varlığında halkalaşma reaksiyonu ile tek basamakta 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion (**b**), sikloheksandion (**c**) ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion (**d**) 9-aril-1,8-ksantendionların sentezleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.2). Elde edilen yeni bileşiklerin (**1-5ab**, **1-5ac**, **1ad** ve **3ad**) yapıları FTIR, MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR teknikleri kullanılarak tanımlanmış, **1ab** ve **1ac**'nin 2D NMR (HSQC, COSY ve HMBC) analizleri alınmıştır.

Tez kapsamında gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonları, toksik özellik göstermeyen ve aynı zamanda düşük maliyetli olan **sitrik asit** katalizör varlığında, çevreye zararsız **etil alkol/su** çözücü sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu durumda, tek basamakta yüksek verimlerle 9-Aril-1,8-ksantendionlar'ın 'Yeşil Sentez' kapsamında elde edildiği ifade edilebilir.

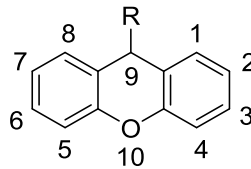


Şekil 1.2 Yeni 9-aril-1,8-diokso-oktahidroksantenlerin sentezi

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Ksantenler

Ksantenler, çeşitli farmakolojik özellikleri nedeniyle tıbbi kimyada önemli bir heterohalka sınıfını temsil etmektedirler. Merkezi pozisyonunda bir oksijen atomu bulunan dibenzo[*b,e*]piran çekirdeği ile karakterize edilen bu üç halkalı aromatik bileşikler (Şekil 2.1), geniş uygulama alanlarına sahip olmaları nedeniyle önemli bir ilgi kazanmıştır. İlaçların ötesinde, ksantenler tekstil, gıda sanayileri, elektro-optik cihazlar, boyalar ve biyogörüntüleme ajanları gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ksanten türevlerinden özellikle 9-süstitüe ksantenler, antibakteriyel, antiparazitik, antileishmanial, sitotoksik, nöroprotektif ve fotofizik etkiler dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktiviteler sergileyerek ilaç keşfinde değerli hale gelmektedir. Klinik olarak önemli ksanten bazlı ilaçlar arasında propantheline bromür (antimuskarinik), methantheline (antispazmodik) ve phloxine B (antimikrobiyal tedavide fotosensitizer) yer almaktadır (Majhi vd., 2025).

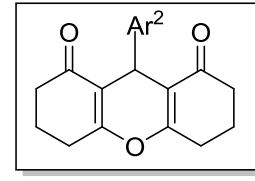
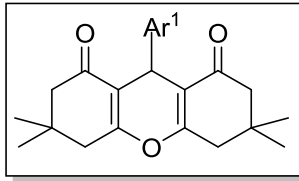


Şekil 2.1 Ksanten

1,8-Diokso-oktahidroksantenler (ksantendionlar) ksanten türevi sınıfı olup, ortada aril süstitüentli bir piran halkasının sol ve sağ taraflarında iki kaynaşmış sikloheksen-2-on halkası içermektedirler. Bu oksijen içeren kaynaşmış heterohalkalı bileşikler, antiviral, antimikrobiyal, antioksidan, antikanser, antitüberküloz ve antiinflamatuvar ajanlar dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle ilgi çekicidirler (Çizelge 2.1). Ek olarak, bu kaynaşmış heterohalkalı sistemler, doğal olarak oluşan bir dizi halka bileşiğinde yapısal bir çekirdek oluşturur ve ayrıca diğer heterohalkalı bileşiklerin sentezinde kullanılırlar (Kamalifar vd., 2022). Bu nedenle ksantenlerin inşası için çeşitli sentez yöntemlerinin geliştirilmesine artan bir talep vardır.

Ksanten türevlerinin sentezinde geleneksel yöntemler, güçlü asit veya baz kullanmasını gerektirdiğinden, düşük verim ve uzun tepkime süreleri ile sonuçlanmaktadır (Keshavarzi vd., 2017). Sonuç olarak, bu bileşenlerin sentezinde daha etkili ve çevre dostu yaklaşımların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Çizelge 2.1 Çeşitli biyolojik aktivitelere sahip 9-aril-1,8-diokso-oktahidroksanten türevleri



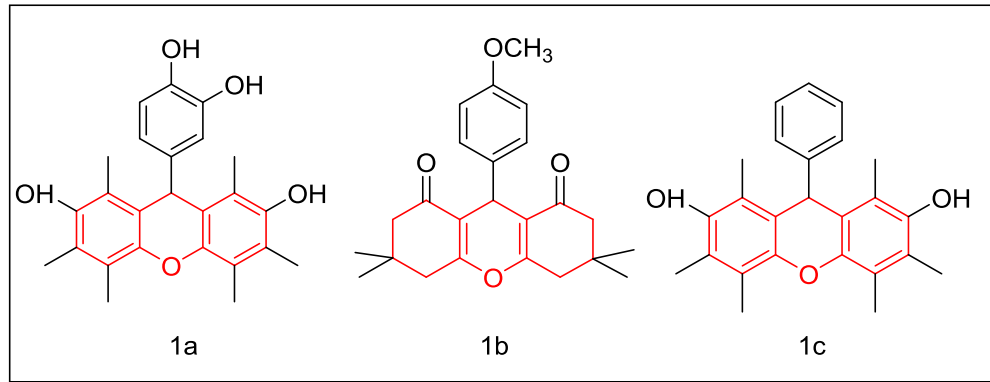
Ar ¹	Aktivite	Ar ²	Aktivite
R ¹ =4-F; R ² =4-Cl R ¹ =4-OH; R ² =4-NO ₂ R ¹ =4-OH; R ² =3-OCH ₃	Antileishmanial (Nisar vd., 2013)	R ¹ =3-OCH ₃ ; R ² =4OCH ₃ R ¹ =4-CH ₃ ; R ² =H R ¹ =3-NO ₂ ; R ² =H R ¹ =OH; R ² =H	Antitüberküloz (Napoleon vd., 2014)
R ¹ =2-Cl; R ² =4-Cl	Antimikrobiyal (Rahimifard vd., 2016)	R ¹ =4-OCH ₃ ; R ² =H R ¹ =4-Cl; R ² =H R ¹ =3-OH; R ² =H	Antitüberküloz Antiinflamatuvar (Napoleon vd., 2014)
R ¹ =3-OCH ₃ ; R ² =4OCH ₃ R ¹ =R ² =H	Antikanser (Mulakayala vd., 2012; Sangwan vd., 2020)		Antitüberküloz (Napoleon vd., 2014)

2.2 Ksanten Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

2.2.1 Antioksidan aktivite

Serbest radikaller, eşleşmemiş elektron(lar)/a sahip kimyasal olarak reaktif moleküllerdir. Bu bileşikler yüksek konsantrasyonlarda zararlı hale gelir ve lipidler, proteinler ve DNA dahil olmak üzere çeşitli hücresel bileşenlerde oksidatif hasara neden olur (Phaniendra vd., 2015; Birben vd., 2012; Marnett vd., 1999). Serbest

radikallerin üretimi vücudun antioksidanlarla nötralize etme yeteneğini bastırması oksidatif stresin ortaya çıkmasına neden olur. Bu dengesizlik, oksidatif hasarın fazlalığına yol açar ve kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalık durumlarıyla ilişkilidir. (Sayre vd., 2001; Jenner vd., 2003; Birben vd., 2012). Bu gibi etkileri en aza indirmek için, yüksek moleküler ağırlıklara sahip antioksidanların geliştirilmesi ve antioksidanların polimer zincirlerine eklenmesi, antioksidanların uçuculuğunu azaltmanın iyi bilinen yöntemleridir (Nishiyama vd., 1998), (Şekil 2.2). Antioksidan bileşikler, serbest radikalleri temizleyerek, UV radyasyonunu emerek, katalizleyen metal iyonlarını bağlayarak serbest radikallerin zararlı etkilerini önler (Hwang vd., 2019). Antioksidanlar, diğer moleküllerin oksidasyonunu engelleyen moleküllerdir. Bunlar, organizmaları ve hücreleri metabolizma sırasında oksidatif stresin neden olduğu hasarlardan koruma kapasiteleri açısından geniş çapta incelenmiştir (Abualhasan vd., 2023).



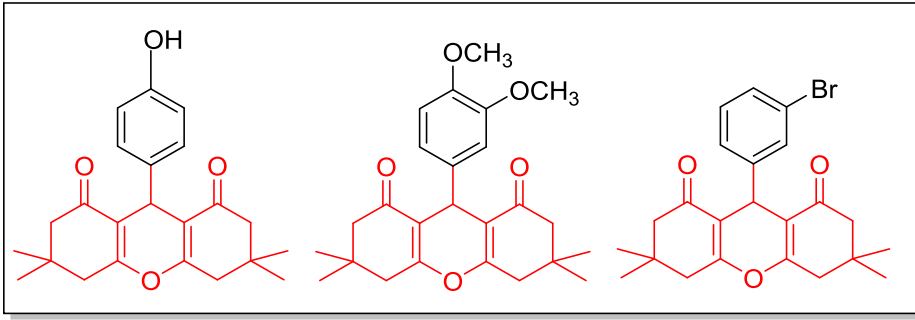
Şekil 2.2 Nishiyama ve arkadaşları tarafından antioksidan aktivite gösterdiği bildirilen ksanten türevleri

2.2.2 Antikanser aktivite

Kanser, dünya genelinde en önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Kemoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapinin kanser tedavisinde önemli başarılar elde etmesine rağmen, mevcut tedavi stratejilerinin hepsinin ciddi sınırlamaları vardır ve sıklıkla klinik tedavide başarısız olurlar. Kanser tedavisi için kullanılan mevcut tedavi yöntemlerinde iyileşmeler olsa da kemoterapinin etkinliği sıklıkla ciddi yan etkiler ve

ilaç direnci gelişmesi sonucunda kısıtlanmaktadır (Lazzari vd., 2019). Sonuç olarak, yeni ve güçlü kanser ilaçlarının geliştirilmesi için devamlı bir talep vardır.

Ksanten türevleri, potansiyel antikanser özelliklere sahip umut verici bir bileşik grubu olarak dikkat çekmiştir. Bu türevler, iki benzen halkası ve bir piran halkasından oluşan üç halkalı bir heterohalkaya sahip olan ksanten halkası ile ayırt edilir (Gomha vd., 2017). Bu ayırt edici yapı, ksanten türevlerini antikanser etkiler de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik aktivitelere sahip çok yönlü moleküller haline getirir (Almasirad vd., 2019). Bu nedenle son yıllarda, ksanten türevlerinin potansiyel antikanser ajanları olarak üretimi ve değerlendirilmesi üzerinde ilgi daha da artmıştır (Mohammadi vd., 2025; Kamalifar vd., 2022).



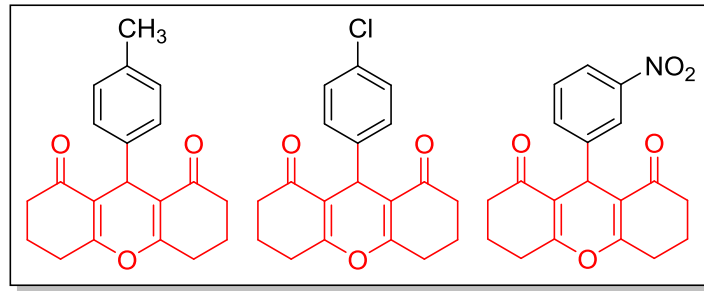
Şekil 2.3 Kamalifar ve arkadaşları tarafından bildirilen antikanser aktiviteye sahip ksanten türevleri

2.2.3 Antitüberküloz aktivite

Tüberküloz (TB) yenilikçi tanı ve tedavi yöntemleri mevcut olmasına rağmen ciddi bir bulaşıcı hastalık olarak varlığını sürdürmektedir. Enfekte olmuş kişiler, hala dünya genelinde mikobakteriyel enfeksiyonlardan muzdarip olmaktadır. Mycobacterium tuberculosis suşları mevcut anti-tüberküloz ilaçlarına karşı (streptomisin, izoniyazid, rifampisin, pirezinamid ve etambutol) direnci, hatta kombinasyonlarıyla birlikte, dünya çapında artan bir sorun oluşturmakta ve önümüzdeki on yıl içinde milyonlarca ölüme yol açabileceği öngörülmektedir. Benzer şekilde, bu ilaçlar yan etkilerle ilişkilidir; dolayısıyla, yeni anti-tüberküloz ilaçların geliştirilmesi konusunda araştırma çabaları,

mevcut anti-tüberküloz ilaçlardan yapısal olarak farklı yeni bileşik sınıflarını keşfetme yönündedir (Husain vd., 2009).

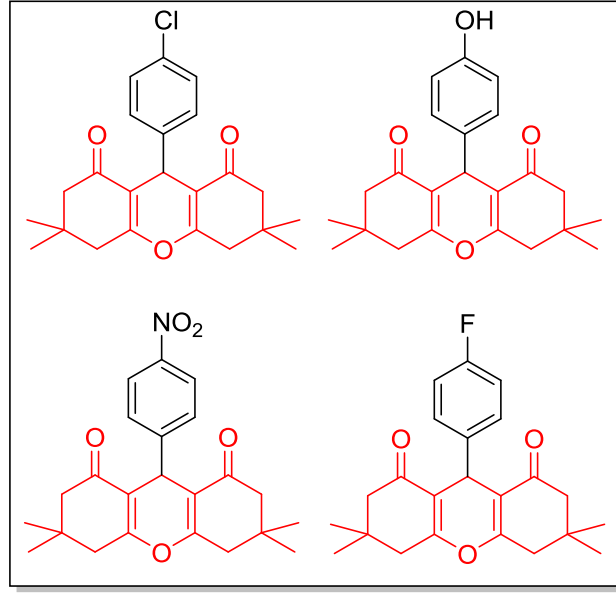
Bazı 9-süstitüe 1,8-diokso-okta-hidroksanten türevleri (Şekil 2.4), standart ilaçlara göre (streptomisin, pirazinamid ve siprofloksasin) daha iyi anti-tüberküloz aktivitesi sergilemiş, 0.4 µg/mL düzeyinde en yüksek anti-tüberküloz aktivitesi göstermişlerdir (Napoleon vd., 2014).



Şekil 2.4 Napoleon ve arkadaşları tarafından antitüberküloz aktiviteye sahip oldukları bildirilen ksanten türevleri

2.2.4 Antileishmaniyal aktivite

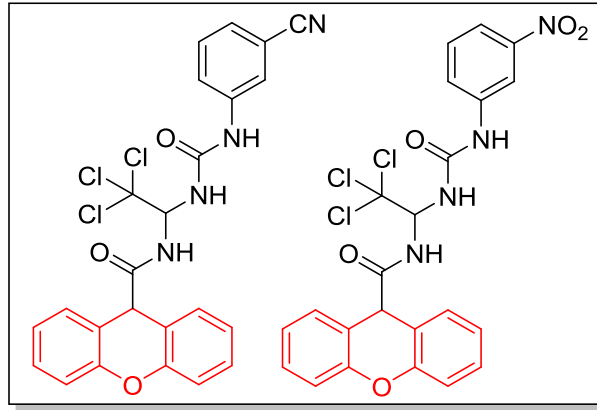
Leishmaniyaz, en yıkıcı parazit hastalıklarından biridir ve Avustralya dışındaki tüm kıtalarda görülmektedir (Khan vd., 2003). Çoğunlukla zoonotik bir doğaya sahip olsa da, Avrupa'nın ve Asya'nın bazı bölgelerinde insan kaynaklı bir bulaşma yolu da vardır (Lezama-Davila vd., 2012). Leishmaniyaz tedavisinde sınırlı sayıda ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, yüksek toksisiteye sahiptir ve parazitler bu ilaçlara karşı direnç göstermektedir (Santos vd., 2008). Bu nedenle, kemoterapi için yeni ve etkili moleküllerin daha fazla araştırılmasına ve geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Piran halkasının bir veya her iki yanında ilginç bir yapısal çerçeveye sahip olan ksantenler ve analoglarının potansiyel antileishmaniyaz bileşikler olarak işlev görebildiği rapor edilmiş, aromatik halkadaki para pozisyonundaki halojenlerle yapılan substitüsyonun gözlemlenen leishmanial aktiviteden sorumlu olabileceği belirtilmiştir (Nisar vd., 2013), (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Nisar ve arkadaşları tarafından bildirilen antileishmanial ksanten türevleri

2.2.5 Antidiabetik aktivite

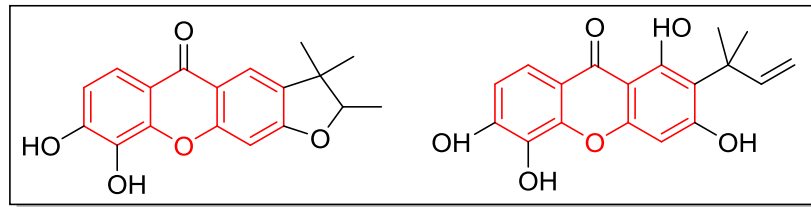
Diyabet, ksanten türevlerinin potansiyel hedeflerinden biridir. Kwon ve arkadaşları iki ksanten türevini, (9H ksanten-9-karboksilik asit [2,2,2-triklor-1-[3-(3-nitro-fenil)-tiyüreo]-etil]-amid ve 9H-ksanten-9-karboksilik asit [2,2,2-triklor-1-[3-(3-siyanofenil)-tiyüreo]-etil]-amid) sentetik olarak hazırlamış ve metabolik hastalıklar, örneğin diyabet mellitus tedavisi için test etmişlerdir (Kwon vd., 2014). Ksanten çekirdeğinin seçilme nedeni, güneydoğu Asya'da şeker hastalığını tedavi eden geleneksel bir ilaç olan mangiferinin kimyasal yapısı olmasıdır (Miura vd., 2001). AMPK aktivatör özellikleri (AMP ile aktive olan protein kinaz), araştırma hedefinin metabolik hastalıkların, örneğin diyabet mellitusunun tedavisi olduğu durumlarda test edilir. Her iki bileşik de, 3 mg/kg uygulamasından sonra glukoz homeostazını iyileştirmiştir ve bu uygulama dozu in vivo olarak metformin 50 mg/kg'ın gözlemlenen etkilerine eşdeğerdir. Dahası, bu uygulanan doz, glukoz toleransını ve iskelet kasındaki AMPK'nın fosforilasyonunu artırmıştır. Bu ksanten içeren bileşenler metformine kıyasla daha yüksek tedavi verimliliğine sahip olmaları nedeniyle dolayısıyla tip 2 diyabetin tedavisinde potansiyel adaylar olarak kullanılmaları için daha fazla çalışmaya motivasyon sağlamışlardır (Ghahsare vd., 2019), (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 Kwon ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş antidiyabetik aktiviteli ksanten türevleri

2.2.6 Antifungal aktivite

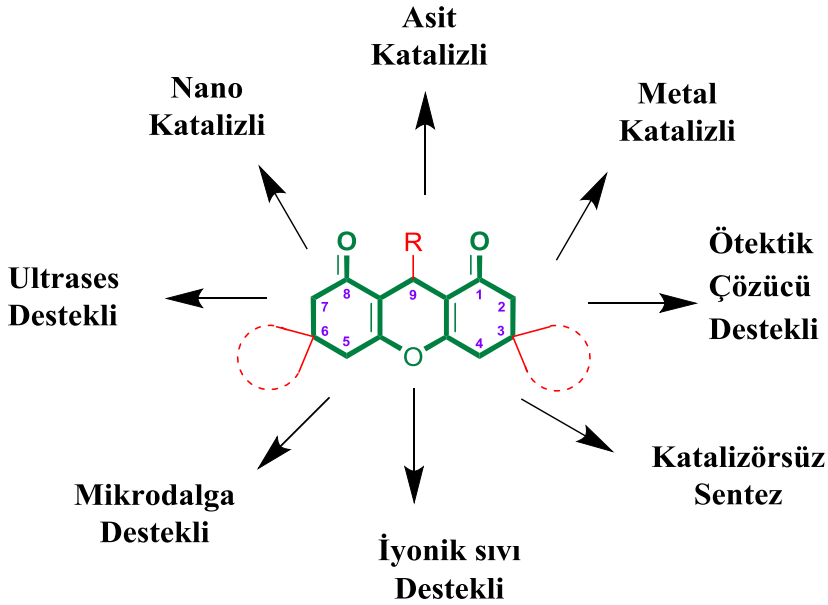
Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar daha yaygın olmasına rağmen mantar enfeksiyonları aynı özelliklere sahip değildir. Bu durum immün yetmezliği olan kişilerde kendini göstermektedir. Bu nedenle antifungal aktiviteye sahip yeni bileşiklerin araştırılması sürekli devam etmektedir. Fukai ve arkadaşları, *Cudrania cochinchinensis* bitkisinden izole edilen ksanten türevlerinin *Candida*, *Aspergillus* ve *Cryptococcus* türü mantarlar üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Çalışma sonuçları cudraxantone S ve toxyloxanthone C'nin (Şekil 2.7) *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans* ve *Candida glabrata* mantarlarına karşı antifungal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Fukai vd., 2003).



Şekil 2.7 Fukai ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş antifungal aktiviteli ksanten türevleri

2.3 Ksantenlerin Sentez Yöntemleri

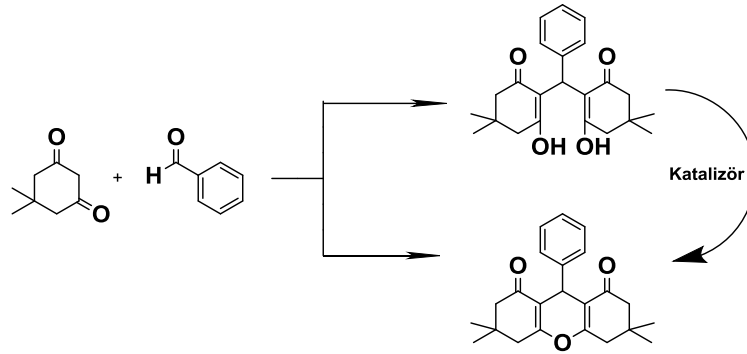
Heterohalkalı bileşikler, çeşitli biyolojik aktivite ve doğal ürünlerin ana çatısını oluşturmaları nedeniyle önemli molekül sınıfı olmuşlardır. Bu bileşikler arasında, ksantenler önemli organik bileşiklerdir. Biyolojik aktivitelerinin yanı sıra ksanten türevleri, biyomoleküler düzenekleri görselleştirmek için boyarmaddeler ve pH'a duyarlı floresan malzemeler olarak da kullanılmaktadır (Jadhav vd., 2024). Bilim adamları, farklı yöntemler kullanarak çeşitli ksanten türevlerinin sentezini bildirmişlerdir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 Ksantenlerin sentez yöntemleri

Bu yöntemlerin hepsi, dehidrasyondan sonra nihai ürün olan 1,8-dioksoktohidroksanteni veren bir ara ürün olarak arilmetilen bis(3-hidroksi-5,5'dimetil-2-siklohekzen-1-on) oluşumunu içerir (Çizelge 2.2). Ksanten türevlerini sentezlemenin en yaygın yolu, çeşitli katalizörler varlığında aldehitlerin halkalı 1,3-diketo bileşikleriyle tepkimesidir (Jadhav vd., 2024).

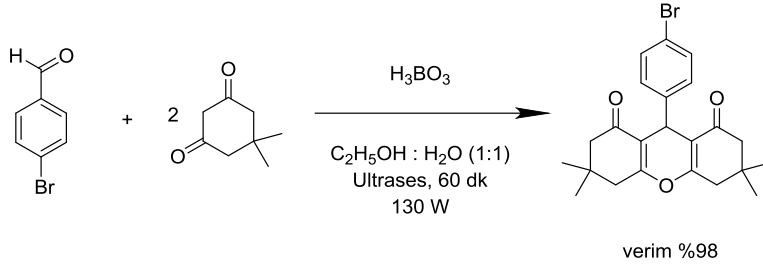
Çizelge 2.2 1,8-diokso-oktahidroksantenlerin sentez yöntemleri



Sentez Yöntemi	Katalizör	Sıcaklık (°C)	Süre (dk)	Verim (%)	Referans
Klasik ısıtma	Asit katalizli	25	300	94	S. D. Jadhav vd. 2024
Klasik ısıtma	Metal katalizli	120	480	97	Andivelu Ilangovan vd. 2011
Klasik ısıtma	Derin ötektik çözücülü	25	15	96	Shaibuna vd. 2021
Klasik ısıtma	İyonik sıvı	120	15	90	Ehsani, Nasab vd., 2018
Klasik ısıtma	Nanokatalizli	120	30	98	Sabri vd., 2022
Mikrodalga	p-DBSA	50	12	90	Samantary vd. 2013
Ultrases	-	25	50	87	Abhishek vd. 2012

2.3.1 Ultrases destekli sentez

Ultrasesin organik kimya alanında kullanımı son yirmi yılda büyük ilgi görmüştür. Ultrasonik dalgalar, yeşil kimyada çevre dostu bir araç haline gelmiş olup, ksanten inşasında önemli bir rol oynamaktadır (Majhi vd., 2025). Teknik, etki süresini azaltır, verimi artırır ve geleneksel yöntemlere (asit/baz katalizli, klasik ısıtma vb.) göre daha kolay çalışma prosedürleri içerir. Bu nedenle, ultrases kimyada, malzemelerde, yaşam bilimlerinde ve tıpta uygulamalar bulmuştur (Sudha vd., 2012).



Şekil 2.9 Majhi ve arkadaşları tarafından ultrases yöntemiyle 1,8-diokso-oktahidroksanten sentezi

2.3.2 Asit katalizli sentez

Asit katalizörleri endüstriyel işlemlerde ve organik sentezlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Örneğin, sülfürik asit, florohidrik asitler alkilasyon, esterleştirme, hidroliz reaksiyonları vb. alanlarda kullanılır (John vd., 2005).

Limonlar, esas olarak sitrik asidin varlığından kaynaklanan asidik yapıları ile bilinir. Ayrıca, etkili organik dönüşümleri destekleyen yüzey aktif madde tipi asit katalizörü olarak da etkilidir. Bir yüzey aktif madde türü Bronsted asidi olarak limon suyunun katalitik etkisi, ksanten türevlerinin sentezi için ilk kez Jadhav ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Jadhav vd., 2024).

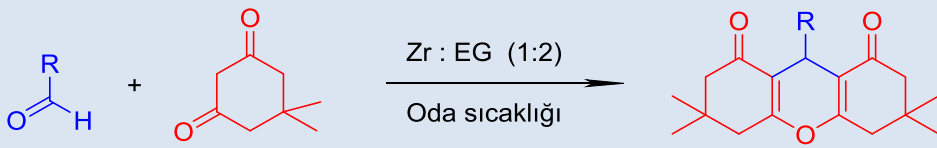
Çizelge 2.3 Asit katalizli 1,8-Diokso-oktahidroksanten sentezi

	Meyve asitleri	pH	Süre (saat)	Verim
1	Limon suyu	2.30	5	%94
2	Ananas suyu	3.71	8	%73
3	Greyfurt suyu	3.38	9	%79
4	Portakal suyu	3.51	8	%65
5	Mandalina suyu	3.90	8	%60

2.3.3 Derin ötektik çözücü destekli sentez

Küresel ısınma sorunları, kimyada yeni yeşil yöntemlerin tanıtılması lehine daha fazla endişe uyandırıyor. Bunlardan biri, ilk olarak Abbott ve arkadaşları tarafından tanıtılan yeni nesil bir çözücü olan derin ötektik çözücülerin (DES'ler) kullanılmasıdır (Abbott vd., 2010-2011). DES'lerin öne çıkan ana özellikleri, düşük toksisiteleri, düşük maliyetleri, biyolojik olarak parçalanabilirlikleri, biyouyumlulukları, yeniden kullanılabilirlikleri, kolay hazırlama yöntemleri, yanmazlıkları ve uçucu özellikte olmamalarıdır (Gu vd., 2015). DES'ler, kullanılan bileşenlerin değiştirilmesiyle tasarlanabilmeleri ve geleneksel organik çözücülere iyi alternatifler olmaları nedeniyle tasarımcı çözücüler veya özel yapım çözücüler olarak da adlandırılır (Paiva vd., 2014). Güçlü hidrojen bağı donörlerinin DES'lerin yoğunluğu, viskozitesi, asitliği ve iletkenliği gibi fiziksel özellikleri üzerindeki etkileri rapor edilmiştir ve DES'lerin belirli amaçlar için tasarlanmalarında çok önemlidir (Taysun vd., 2017). Derin ötektik çözücüler hem katalizör hem de reaksiyon ortamı olarak işlev görebilirler ve kolay hazırlanabilme gibi avantajlara sahipler. Bileşenlerin farklı oranlarda hafif ısıtarak karıştırılmasıyla oluşurlar ve DES'ler %100 atom ekonomisi ile elde edilir (Shaibuna vd., 2021).

Çizelge 2.4 Derin ötektik çözücü destekli 1,8-diokso-oktahidroksanten sentezi

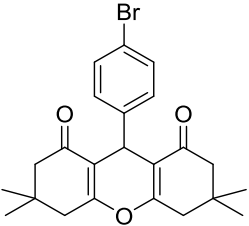
			
Deney No:	R	Süre (dakika)	Verim
1	H	15	% 96
2	2-OH	15	% 92
3	4-OH	20	% 93
4	2-OCH ₃	25	% 96
5	4- OCH ₃	25	% 88

Zr =ZrOCl₂ · 8H₂O , EG=Etilenglikol

2.3.4 İyonik sıvı destekli sentez

İyonik sıvılar, apolar çözücülerle karışmama, makul termal ve kimyasal stabiliteye sahip olma ve aktivitelerinde önemli bir azalma olmadan birçok kez kullanılabilme avantajı gibi benzersiz özelliklere sahip bileşiklerdir. (Zeng vd., 2018). Bu önemli özelliklerinden dolayı, iyonik sıvıların organik reaksiyonlarda kullanımı birçok organik kimyagerin ilgisini çekmiştir. Bu bileşikler, kimyada çevre dostu çözücüler, katalizörler ve reaktifler olarak üç ana uygulama bulmuştur (Shirini vd., 2014).

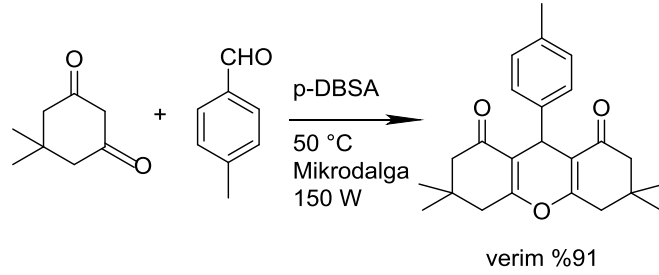
Çizelge 2.5 Zabihzadeh ve arkadaşları tarafından çeşitli iyonik sıvılar kullanılarak 1,8-diokso-oktahidroksanten sentezi

Ürün	İyonik sıvılar	Sıcaklık (C°)	Süre (dakika)	Verim (%)	Referans
	[Dsim]Cl	70	4	96	(Zolfigol vd., 2012)
	DSIMHS	55	3	92	(Shirini vd., 2014)
	[Hmim]TFA	80	180	91	(Dabiri vd., 2008)
	[bmim]HSO ₄	80	210	90	(Niknam ve Damya 2009)

2.3.5 Mikrodalga destekli sentez

Mikrodalga destekli organik sentez, organik dönüşümler için başarılı yöntemlerden biri olup, hızlı, daha temiz reaksiyon, ucuz ve yüksek verimlilik gibi birçok avantaj sağlamaktadır (Strauss 2010; Kappe vd., 2004; Chauhan vd., 2001). Günümüzde, yeşil sentez, biyolojik olarak aktif heterosiklik türevlerin sentezinde en çok tercih edilen araçlardan biri haline gelmiştir (Caddick vd., 2009; Shinde vd., 2018). Bu nedenle, ilaç

keşfinde mikrodalga destekli sentezin kullanımı ilgi çekici ve hızla büyüyen bir araştırma alanıdır (Mane vd., 2019).



p-DBSA = dodesilbenzen sulfanik asit

Şekil 2.10 Mikrodalga destekli 1,8-diokso-oktahidroksanten sentezi

p-DBSA'nın etkili bir asidik katalizör olarak kullanıldığı, çözücüsüz mikrodalga koşullarında çeşitli okso-ksanten türevlerinin iyi ile mükemmel verimlerle sentezi için kolay, basit ve çevre dostu bir prosedür tanımlanmaktadır. Kısa reaksiyon süreleri, basit işleme prosedürleri ve hafif reaksiyon koşulları bu yöntemin ana özellikleridir. Ayrıca, mikrodalga kullanımı reaksiyonu oldukça verimli ve ekonomik olarak uygulanabilir hale getirmektedir (Preetam vd., 2015).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektrumları, Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spektrometresi ile ATR kiti kullanılarak doğrudan alınmıştır (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü). ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR (çözücüler: CDCl_3 , CD_3COCD_3 ve $\text{DMSO}-d_6$) spektrumları, Varian Mercury 400 MHz FT-NMR cihazında elde edilmiştir. LC-MS spektrumları Waters 2695 Alliance HPLC cihazında alındı. Element analizleri; Leco 932 CHNS-O element analizi cihazında yapılmıştır. Ultrasonik sentez çalışmaları, Sonics Vibracell VCX750 High-Volume Ultrasonic Cell Disrupter, 20 kHz frekans ve 750 W güçte sonik prob ile açık sistemde gerçekleştirilmiştir (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü). Ultrasonik sentez çalışmalarının sonik banyoda gerçekleştirilen aşamaları, 50/60 Hz frekanslı Elmasonic S70 H'de ultrasonikasyon yöntemiyle yapılmıştır. 220-240 V ve 750 W gücüyle çalışılmıştır (Ankara Üniversitesi Kimya Bölümü).

3.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Başlangıç maddesi olarak kullanılan benzaldehit türevlerinin sentezlenmesinde çıkış maddesi olarak kullanılan 4-florbenzaldehit ticari olarak satın alınmıştır. Ayrıca halkada türevlendirme amaçlı kullanılan morfolin (1), tiyomorfolin (2), piperidin (3), 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) (4) ve pirolidin (5) bileşikleri ticari olarak temin edilmiştir.

Substitue-(5,5-dimetil-1,3-sikloheksanodion, 1,3-sikloheksanodion ve 5-fenil-1,3-sikloheksanodion türevlerinin sentezlenmesine yönelik gerçekleştirilen reaksiyonlarda kullanılan sitrik asit ve türevlerin sentezinde kullanılan 5,5-dimetil-1,3-

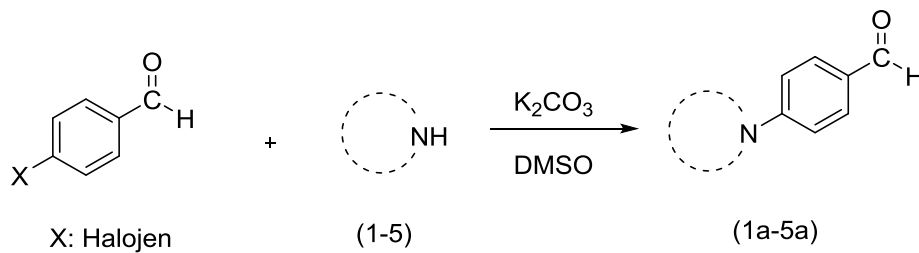
sikloheksanodion, 1,3-sikloheksanodion ve 5-fenil-1,3-sikloheksanodion ticari olarak elde edilmiştir.

Deney sonrası ayırma saflaştırma işlemlerinde kullanılan etil asetat, kloroform, diklorometan, metil alkol, etil alkol, hekzan gibi çözücüler damıtılarak kullanılmıştır. Deney işlemlerinde, ekstraksiyon yöntemi sonrası çözücülerini kurutma amaçlı olarak sodyum sülfat (Na_2SO_4) kullanılmıştır.

3.2.1 Yöntem

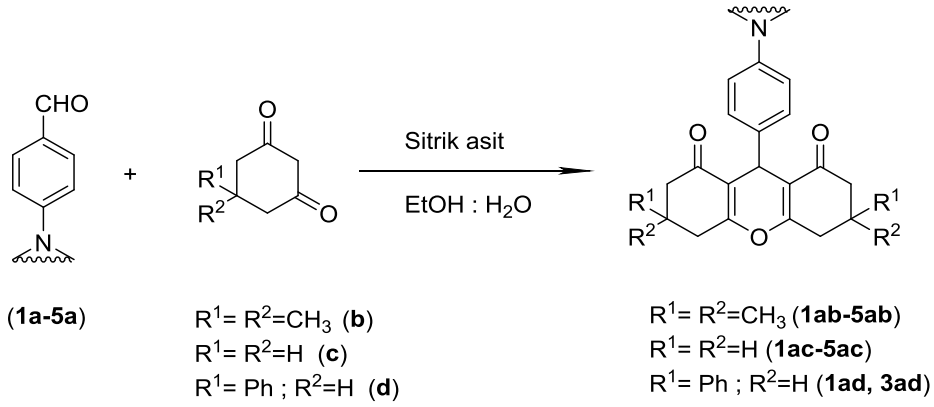
Tez çalışması kapsamında, sübstitue-(5,5-dimetil-1,3-sikloheksanodion, 1,3-sikloheksanodion ve 5-fenil-1,3-sikloheksanodion) türevlerinin geleneksel ısıtma tekniği yöntemi kullanılarak kondenzasyon reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi hedeflenmiştir.

Tezin ilk aşamasında, benzaldehit türevlerinin tek kapta sonik prob ile sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda 4-florbenzaldehit bileşiğinin dimetil sülfoksit (DMSO) çözücü ortamında, potasyum karbonat (K_2CO_3) varlığında heterohalkalı aminler (morfolin, tiyomorfolin, pirolidin, piperidin ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) ile tek tek nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. 4-(morfolin-1-il)benzaldehit (**1a**), 4-(tiyomorfolin-1-il)benzaldehit (**2a**), 4-(piperidin-1-il)benzaldehit (**3a**), 4-(1,4-dioksa-8-azaspiro [4,5] dekan-8-il) benzaldehit (**4a**), ve 4-(pirolidin-1-il)benzaldehit (**5a**) olmak üzere beş farklı amino benzaldehit bileşiği sentezlenmiştir (Magelonen, 2001), (Kaderli 2023).



Şekil 3.1 4-sübstitüe aldehitlerin genel sentezi

İkinci aşamada ise, sentezlenen aldehitlerin sikloheksandionlar ile (5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion) etil alkol / su ortamında sitrik asit katalizörlüğünde tek basamakta reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.2). Optimizasyon çalışmalarının sonucunda hedeflenen substitüe-(5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion, 5-fenil-1,3-sikloheksandion) türevleri başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.



Şekil 3.2 Süstitüe-(5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion, 1,3-sikloheksandion ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion) türevlerinin genel sentez reaksiyonu

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

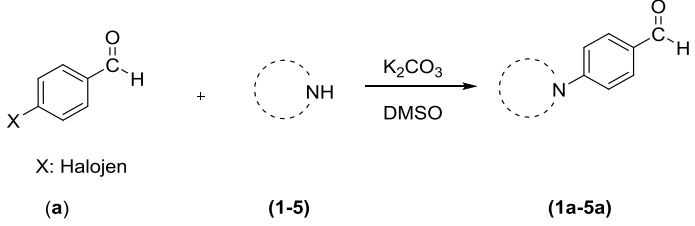
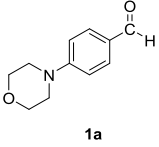
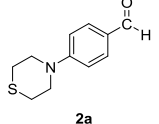
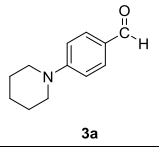
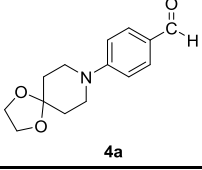
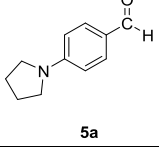
4.1 4-Heterohalkalı Amin Sübstitüe Benzaldehit Türevlerinin Sentezi

Aldehitlerin sentezi, sonik prob ile gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon kabına 20 mL dimetil sülfoksit (DMSO) alınıp potasyum karbonat (K_2CO_3) (3 g, 22 mmol) 4-florbenzaldehit (20 mmol) ve heterohalkalı amin (20 mmol) ilave edilmiştir. Sonik probun reaksiyon balonuna yerleştirilmesinin ardından deneyler 3-4 saat arasında değişen sürelerde devam ettirilmiştir. İnce tabaka kromatografisi ile reaksiyonun tamamlandığı belirlendikten sonra oluşan karışım oda sıcaklığına kadar soğuması için bekletilip 250 mL soğuk su içerisine dökülerek karıştırılmıştır. Elde edilen ham ürün uygun çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saf olarak izole edilmiştir (Magdolen, 2001), (Kaderli 2023).

4-(Morfolin-1-il)benzaldehit (1a): 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 3.34 (ü, $j=4.8$ Hz; 4H, morfolin), 3.84 (ü, $j=4.8$ Hz, 4H, morfolin), 6.91 (i, $j=7.6$, 2H, Ar-H), 7.76 (i, $j=8.04$, 2H, Ar-H), 9.790 (t, 1H, COH). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 190.41, 155.10, 131.76, 127.60, 113.41, 66.45, 47.24.

4-(1,4-Dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)benzaldehit (4a): 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.77 (ü, $j=11.6$ Hz; 4H, CH_2 , DASD), 3.53 (ü, $j=11.2$ Hz; 4H, CH_2 , DASD), 3.976 (t, 4H, DASD), 6.90 (i, $j=6.8$ Hz; 2H, Ar-H), 7.71 (i, $j=8$ Hz, 2H, Ar-H), 9.731 (t, 1H, COH); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 190.30, 154.34, 131.99, 126.60, 113.55, 106.94, 64.43, 40.92, 34.29.

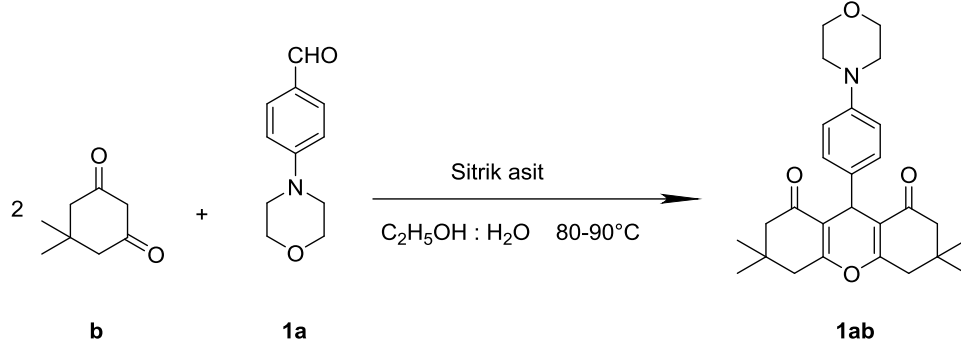
Çizelge 4.1 4-heterohalkalı amin süstitüe benzaldehit türevlerinin (1a, 2a, 3a, 4a, 5a) sentezi

 X: Halojen (a) (1-5) (1a-5a)		
	Hesaplanan E.N.	Literatür E.N.
 1a	65-69 °C (Kaderli, 2023)	62-64°C (Magdolen vd., 2001)
 2a	45-47 °C (Kaderli, 2023)	35-40°C (Magdolen vd., 2001)
 3a	61-64 °C (Kaderli, 2023)	60-61°C (Magdolen vd., 2001)
 4a	129 °C (Kaderli, 2023)	129°C (Kaderli, 2023)
 5a	81-85 °C (Kaderli, 2023)	79-82°C (Magdolen vd., 2001)

4.2 Piran Türevlerinin Sentezi

5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion **(b)**, 1,3-sikloheksandion **(c)** ve 5-fenil-1,3-sikloheksandion **(d)** bileşiklerinin (2 mmol), sentezlenen süstitüe aldehitlerle **(1a-5a)** (1 mmol), sitrik asit (2 mmol) katalizörlüğünde ve 1:1 oranda etil alkol/su (toplam 5 mL) çözücü ortamında klasik ısıtma tekniği ile geri soğutucu altında kaynatılarak 2-4 saat arasında devam eden reaksiyonlar sonucunda hedeflenen piran bileşikleri elde edilmiştir. Deney sonunda reaksiyon ortamında oluşan katı ürün süzülerek ayrılmış ve petrol eteri ile yıkama yapılmıştır.

4.2.1 3,4,5,6,7,9-Hekzahidro-3,3,6,6-tetrametil-9-[4-(4-morfolinil) fenil]-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (1ab)



Şekil 4.1 3,4,5,6,7,9-Hekzahidro-3,3,6,6-tetrametil-9-[4-(4-morfolinil)fenil]-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi

(1ab) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ +H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₇ H ₃₃ NO ₄	Beyaz	435,24	436,83	203	88

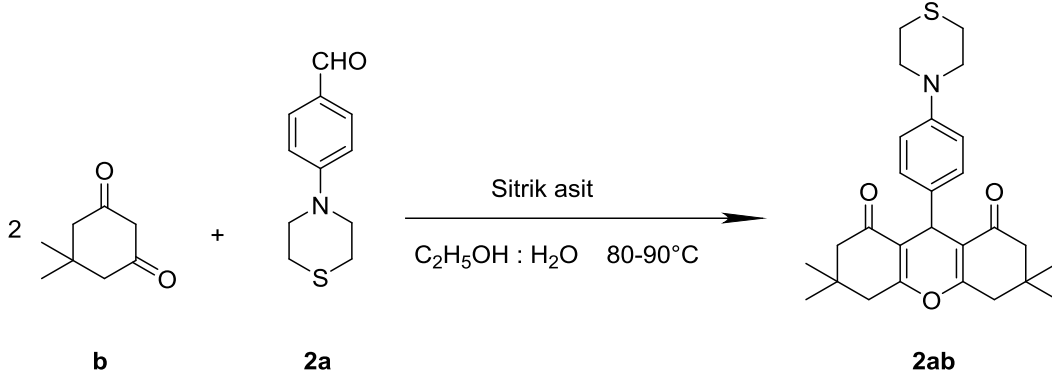
IR (v_{mak}/cm⁻¹): 2964-2876 (Alifatik C-H), 1662 (C=O gerilmesi), 1618 (Aromatik C=C gerilmesi), 1516 (Aromatik halka titreşimi), 1240 (C-O gerilmesi), 1124 (C-O-C asimetrik gerilmesi), 926 (C-H bükülmesi), 814, 838 (=C-H bükülmesi),

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.00 (6H, t, 2CH₃), 1.11 (6H, t, 2CH₃), 2.17 (2H, i, j=16 Hz, CH₂), 2.24 (2H, i, j=16 Hz, CH₂), 2.47 (4H, t, CH₂), 3.10 (4H, ü, j=4 Hz, morfolin), 3.82 (4H, ü, j=4 Hz, morfolin), 4.69 (1H, t, CH), 6.79 (2H, i, j=8Hz, Ar-H), 7.20 (2H, i, j=8Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 27.37, 29.32, 30.89, 32.20, 40.86, 49.49, 50.77, 66.93, 115.52, 115.78, 129.09, 162.05, 196.52.

LC/MS (ESI m/z): 436.83 (C₂₇H₃₃NO₄, M.K: 435,24; MH⁺, 100)

4.2.2 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-tiomorfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (2ab)



Şekil 4.2 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-tiomorfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi

(2ab) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ +H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₇ H ₃₃ NO ₃ S	Sarı	451,22	452,73	170	87

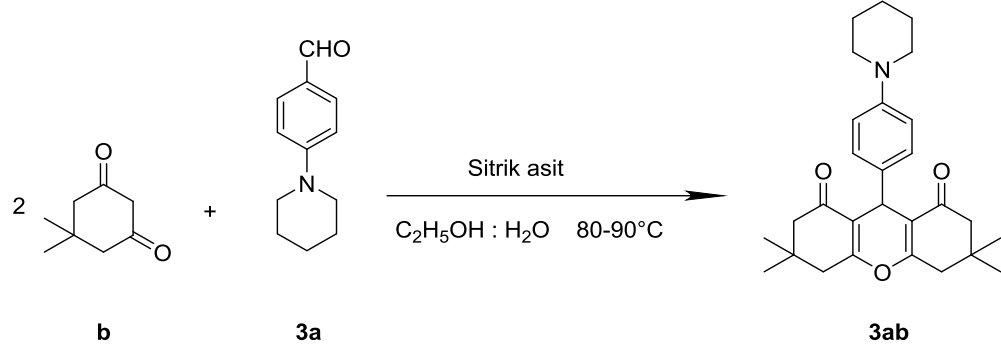
IR (ν_{mak}/cm⁻¹): 2962, 2812 (Alifatik C-H), 1662 (C=O gerilmesi), 1620 (Aromatik C=C), 1512 (Aromatik halka), 1290, 1136 (C-O ve C-O-C gerilmeleri).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.00 (6H, t, 2CH₃), 1.01 (6H, t, 2CH₃), 2.17 (2H, i, j=16 Hz, CH₂), 2.24 (2H, i, j=16 Hz, CH₂), 2.47 (4H, t, CH₂), 2.72 (4H, ü, j=4 Hz, tiyomorfolin), 3.45 (4H, ü, j=4.5 Hz, tiyomorfolin), 4.68 (1H, t, CH), 6.76 (2H, i, j=8Hz, Ar-H), 7.17 (2H, i, j=8Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 27.06, 27.39, 29.30, 30.86, 32.21, 40.87, 50.78, 52.29, 115.78, 117.02, 129.10, 162.06, 196.54.

LC/MS (ESI m/z): 452.73 (C₂₇H₃₃NO₃S, M.K: 451.22; MH⁺, 100)

4.2.3 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (3ab)



Şekil 4.3 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi

(3ab) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ +H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₈ H ₃₅ NO ₃	Sarı	433,26	434,78	190	88

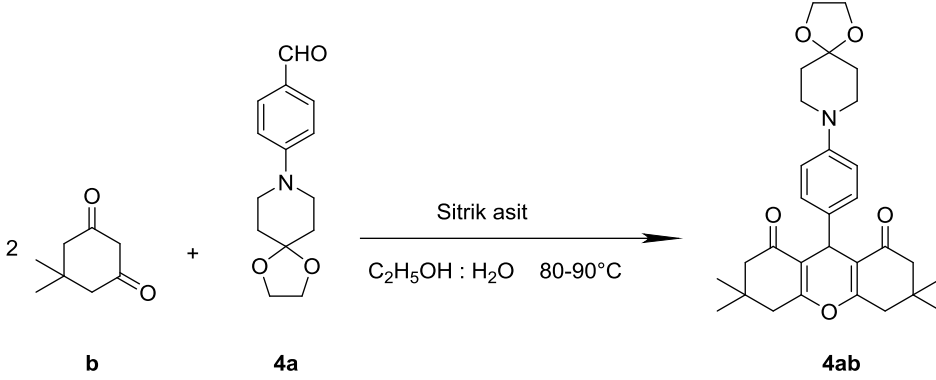
IR (ν_{mak}/cm⁻¹): 2958, 2874 (Alifatik C-H), 1662 (C=O gerilmesi), 1622 (Aromatik C=C), 1512 (Aromatik halka), 1236, 1134 (C-O ve C-O-C gerilmeleri).

¹H-NMR (500 MHz , CDCl₃), δ (ppm): 1.01 (6H, t, 2CH₃), 1.11 (6H, t, 2CH₃), 1.54-1.56 (2H, ç, CH₂), 1.68 (4H, ç, CH₂), 2.17 (2H, i, j=16 Hz, CH₂), 2.24 (2H, i, j=16 Hz, CH₂), 2.46 (4H, t, 2CH₂), 3.08 (4H, ü, j=5 Hz, piperidin), 4.68 (1H, t, CH), 6.80 (2H, i, j=8Hz, Ar-H), 7.15 (2H, i, j=8Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 25.95, 27.36, 29.33, 30.76, 32.20, 40.88, 50.79, 115.92, 129.50, 161.94, 196.49.

LC/MS (ESI m/z): 434.78 (C₂₈H₃₅NO₃, M.K: 433.26; MH⁺, 100)

4.2.4 9-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (4ab)



Şekil 4.4 9-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dionun sentezi

(4ab) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ +H)	E.N (°C)	% Verim
C ₃₀ H ₃₇ NO ₅	Beyaz	491,27	492,84	240	83

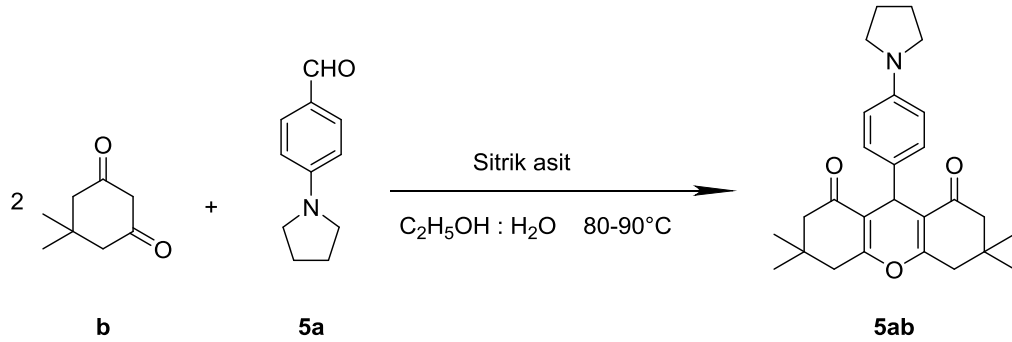
IR (ν_{mak}/cm⁻¹): 2964, 2894 (Alifatik C-H), 1660 (C=O gerilmesi), 1612 (Aromatik C=C), 1512 (Aromatik halka), 1194, 1138 (C-O ve C-O-C gerilmeleri).

¹H-NMR (500 MHz , CDCl₃), δ (ppm): 1.08 (6H, t, 2CH₃), 1.11 (6H, t, 2CH₃), 1.96 (4H, t, CH₂), 1.64 (ç, 1H, CH₂, DASD), 1.81 (ç, 3H, CH₂, DASD), 2.16-2.27 (m, 4H, CH₂), 2.46-2.53 (m, 5H, CH₂), 3.25 (4H, CH₂, DASD), 3.53 (ü, j=5.3 Hz; 4H, CH₂, DASD), 4.69 (s, 1H, CH), 6.79 (i, j=8.3 Hz; 2H, Ar-H), 7.22 (i, j=8.3 Hz; 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 27.37, 29.30, 30.89, 32.20, 34.60, 40.89, 47.77, 49.04, 50.79, 64.29, 107.21, 115.76, 115.88, 116.38, 128.95, 129.31, 135.92, 147.56, 161.97, 162.07, 196.46, 196.52, 208.54.

LC/MS (ESI m/z): 492.84 (C₃₀H₃₇NO₅ M.K: 491,27; MH⁺, 100)

4.2.5 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(pirolidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (5ab)



Şekil 4.5 3,3,6,6-tetrametil-9-(4-(pirolidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dionun sentezi

(5ab) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ +H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₇ H ₃₃ NO ₃	Sarı	419,25	420.75	233	80

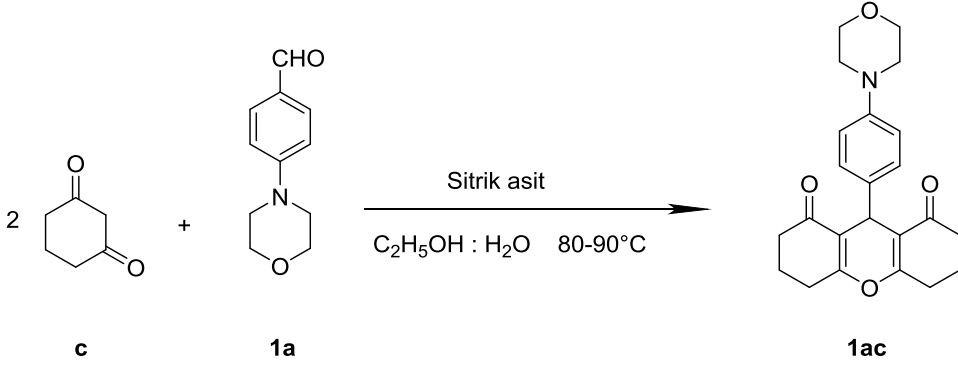
IR (ν_{mak}/cm⁻¹): 2960, 2814 (Alifatik C-H), 1662 (C=O gerilmesi), 1614 (Aromatik C=C), 1518 (Aromatik halka), 1192, 1136 (C-O ve C-O-C gerilmeleri).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.03 (6H, t, 2CH₃), 1.11 (6H, t, 2CH₃), 1.96 (4H, t, CH₂), 2.17 (2H, i, j=16 Hz, CH₂), 2.24 (2H, i, j=16 Hz, CH₂), 2.46 (4H, t, 2CH₂), 3.24 (4H, t, j=5 Hz, pirolidin), 4.67 (1H, t, CH), 6.45 (2H, i, j=8Hz, Ar-H), 7.15 (2H, i, j=8Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 25.45, 27.51, 29.28, 30.71, 32.20, 40.89, 47.52, 50.83, 111.27, 116.10, 129.12, 146.40, 161.69, 196.50.

LC/MS (ESI m/z): 420.75 (C₂₇H₃₃NO₃ M.K: 419,25; MH⁺, 100).

4.2.6 9-(4-morfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (1ac)



Şekil 4.6 9-(4-morfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dionun sentezi

(1ac) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ +H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₇ H ₂₅ NO ₄	Sarı	379,18	380.65	188	85

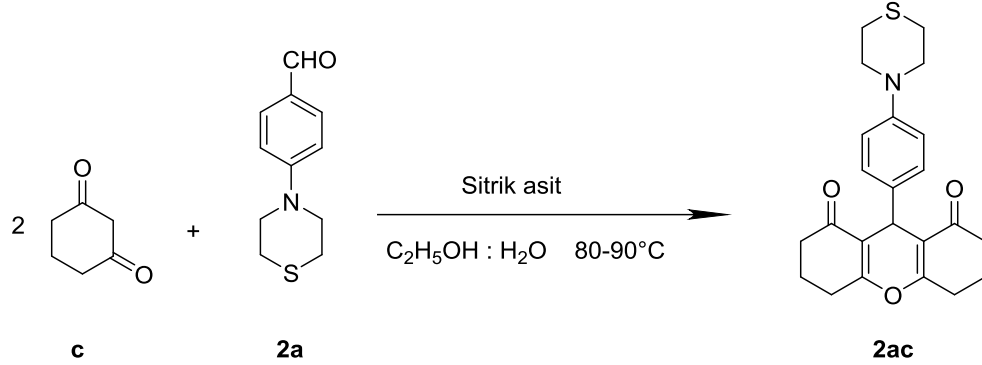
IR (ν_{mak}/cm⁻¹): 2962, 2878 (Alifatik C-H), 1724 (C=O gerilmesi), 1658 (Konjuge C=O/C=C), 1514 (Aromatik halka titreşimi), 1236, 1124 (C-O ve C-O-C gerilmeleri).

¹H-NMR (500 MHz , CDCl₃), δ (ppm): 1.95-2.07 (4H, ç, 2CH₂), 2.29-2.40 (4H, ç, 2CH₂), 2.54-2.60 (4H, ç, 2CH₂), 3.10 (4H, ü, j=4.8 Hz, morfolin), 3.83 (4H, ü, j=4.8 Hz, morfolin), 4.76 (1H, t, CH), 6.79 (2H, i, j=8.7Hz, Ar-H), 7.21 (2H, i, j=8.7 Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20.4, 27.2, 30.7, 37.0, 49.41, 66.9, 115.47, 117.05, 129.07, 136.31, 149.46, 163.69, 196.65.

LC/MS (ESI m/z): 380.65 (C₂₇H₂₅NO₄, M.K: 379,18; MH⁺, 100).

4.2.7 9-(4-tiyomorfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (2ac)



Şekil 4.7 9-(4-tiyomorfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dionun sentezi

(2ac) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ +H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₃ H ₂₅ NO ₃ S	Sarı	395,16	396.75	210	83

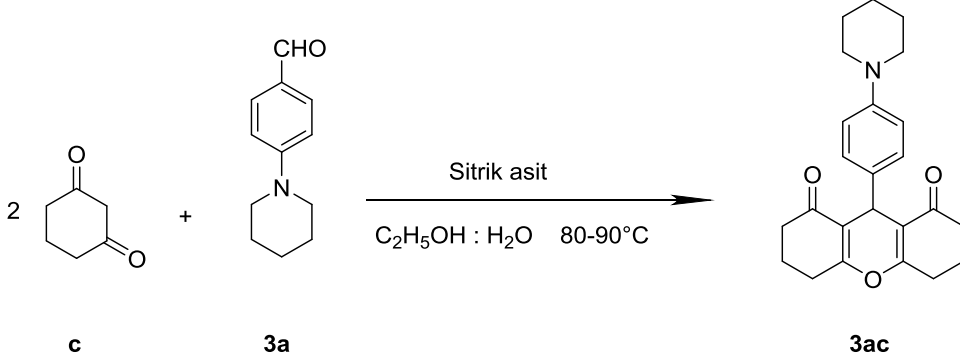
IR (ν_{mak}/cm⁻¹): 2962, 2906 (Alifatik C-H), 1662 (C=O gerilmesi), 1616 (Aromatik C=C), 1512 (Aromatik halka), 1288, 1174 (C-O ve C-O-C gerilmeleri).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.94-2.07 (4H, ç, 2CH₂), 2.29-2.41 (4H, ç, 2CH₂), 2.53-2.68 (4H, ç, 2CH₂), 2.71 (4H, ü, j=4.8 Hz, tiyomorfolin), 3.46 (4H, ü, j=4.8 Hz, tiyomorfolin), 4.74 (1H, t, CH), 6.76 (2H, i, j=8.7Hz, Ar-H), 7.18 (2H, i, j=8.7 Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20.33, 26.99, 27.16, 30.63, 37.00, 52.23, 116.96, 117.04, 129.09, 136.08, 149.77, 163.73, 196.68.

LC/MS (ESI m/z): 396.75 (C₂₃H₂₅NO₃S, M.K: 395,16; MH⁺, 100).

4.2.8 9-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dionun sentezi (3ac)



Şekil 4.8 9-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi

(3ac) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ +H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₄ H ₂₇ NO ₃	Sarı	377,20	378.72	169	84

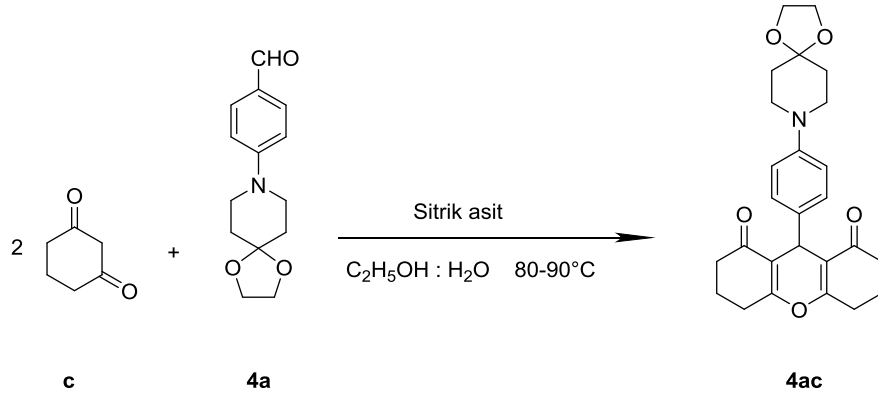
IR (ν_{mak}/cm⁻¹): 2936, 2810 (Alifatik C-H gerilmesi), 1662 (C=C gerilmesi), 1614 (Aromatik C=C gerilmesi), 1512 (Aromatik halka), 1234 (C-O gerilmesi), 1174 (C-O-C gerilmesi).

¹H-NMR (500 MHz , CDCl₃), δ (ppm): 1.54-1.56 (2H, ç, CH₂), 1.68 (4H, ç, CH₂), 1.94-2.07 (4H, ç, 2CH₂), 2.28-2.40 (4H, ç, 2CH₂), 2.53-2.68 (4H, ç, 2CH₂), 3.09 (4H, ü, j=5 Hz, piperidin), 4.75 (1H, t, CH), 6.81 (2H, i, j=8Hz, Ar-H), 7.16 (2H, i, j=8Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20.34, 24.26, 25.91, 27.16, 30.53, 37.01, 50.70, 116.24, 117.17, 128.84, 163.60, 196.63.

LC/MS (ESI m/z): 378.72 (C₂₄H₂₇NO₃, M.K: 377,20; MH⁺, 100).

4.2.9 9-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (4ac)



Şekil 4.9 9-(4-(1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan-8-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi

(4ac) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ +H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₆ H ₂₉ NO ₅	Sarı	435,20	436.77	123	81

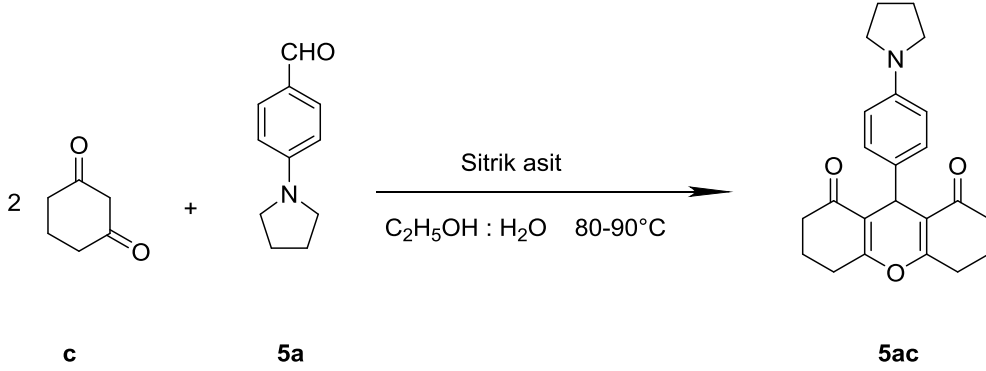
IR (ν_{mak}/cm⁻¹): 1202, 1172 (C-O ve C-O-C gerilmeleri), 1514 (Aromatik halka), 1660 (C=C gerilmesi), 1612 (Aromatik C=C), 1714 (C=O gerilmesi), 2962, 2892 (Alifatik C-H).

¹H-NMR (500 MHz , CDCl₃), δ (ppm): 1.94-2.07 (5H, ç, CH₂), 2.29-2.41 (5H, ç, CH₂), 2.51 (4H, ü, j=6 Hz, DASD), 2.56-2.68 (4H, ç, 2CH₂), 3.26 (1H, t, CH), 3.53 (4H, ü, j=6 Hz, DASD), 3.97 (1H, t, CH), 4.74 (1H, t, CH), 6.83 (2H, i, j=8Hz, Ar-H), 7.20 (2H, i, j=8Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20.34, 27.15, 30.65, 37.00, 40.88, 48.97, 64.31, 115.72, 117.01, 129.28, 136.09, 147.55, 163.76, 196.63, 196.68, 208.52.

LC/MS (ESI m/z): 436.77 (C₂₆H₂₉NO₅, M.K: 435,20; MH⁺, 100).

4.2.10 9-(4-(pirolidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (5ac)



Şekil 4.10 9-(4-(pirolidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi

(5ac) bileşiği için genel veriler					
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ +H)	E.N (°C)	% Verim
C ₂₃ H ₂₅ NO ₃	Sarı	363,18	364.66	245	75

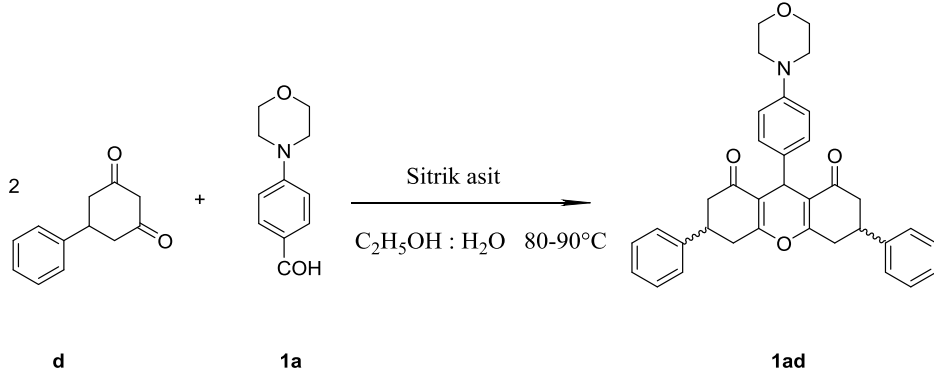
IR (ν_{mak}/cm⁻¹): 2946, 2898 (Alifatik C-H), 1658 (Konjuge C=O/C=C), 1614 (Aromatik C=C gerilmesi), 1518 (Aromatik halka), 1172 (C-O-C gerilmesi), 1130 (C-O gerilmesi).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.96-2.07 (8H, ç, 4CH₂), 2.28-2.40 (4H, ç, 2CH₂), 2.50-2.68 (4H, ç, 2CH₂), 3.24 (4H, t, pirolidin), 4.73 (1H, t, CH), 6.45 (2H, i, j=8Hz, Ar-H), 7.16 (2H, i, j=8Hz, Ar-H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 20.36, 20.48, 25.43, 27.00, 27.15, 30.49, 36.65, 37.02, 37.08, 47.53, 111.20, 117.36, 129.14, 163.41, 164.43, 196.65.

LC/MS (ESI m/z): 364.66 (C₂₃H₂₅NO₃, M.K: 363,18; MH⁺, 100).

4.2.11 9-(4-morfolinofenil)-3,6-difenil-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion`un sentezi (1ad)

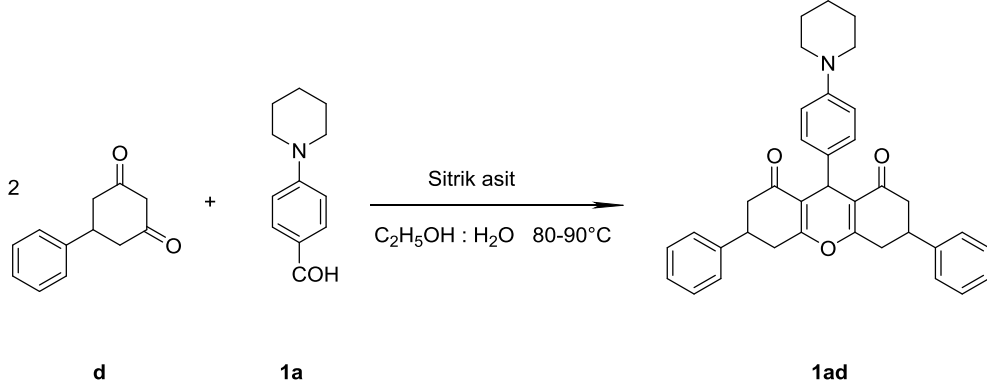


Şekil 4.11 9-(4-morfolinofenil)-3,6-difenil-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion`un sentezi

1ad birleşği için genel veriler			
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ +H)
C ₃₅ H ₃₃ NO ₄	Sarı	531,24	532.84

LC/MS (ESI m/z): 532.84 (C₃₅H₃₃NO₄, M.K: 531,24; MH⁺, 100).

4.2.12 3 3,6-difenil-9-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi (3ad)



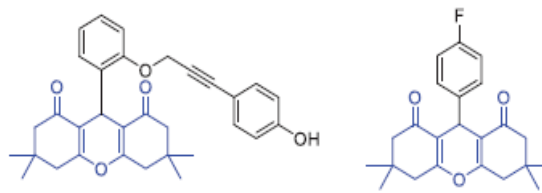
Şekil 4.1 3,6-difenil-9-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion'un sentezi

3ad birleşği için genel veriler			
Kapalı Formül	Renk	M _a Teorik (M ⁺)	M _a Hesaplanan (M ⁺ +H)
C ₃₆ H ₃₅ NO ₄	Sarı	529.26	530.94

LC/MS (ESI m/z): 530.94 (C₃₆H₃₅NO₃, M.K: 529.26; MH⁺, 100).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

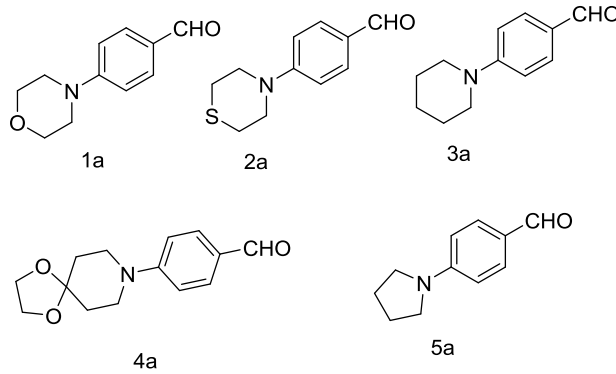
İki veya daha fazla farmakoforun birleştirilmesiyle elde edilen hibrit moleküller, son birkaç yılda tıpta ve ilaç sentezinde önemli ölçüde ilgi çeken bir kavram olarak ortaya çıkmıştır (Meunier, 2008). Dolayısıyla bir molekülde farmakoforların karıştırılmasına bağlı olarak birden fazla biyolojik aktiviteye, 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, **piran bileşiklerinin** çeşitli çekirdek yapıları ile birleştirilmesiyle birçok yeni hibrit molekül sentezlenmiş ve önemli aktiviteleri sayesinde güncelliğini koruyan bir çalışma alanı oluşmuştur (Şekil 5.1) (Patel vd. 2009, Zukiz vd. 2018). Literatürde her ne kadar 1,3-dikarbonil ve benzaldehit türevlerini bir arada bulunduran kompleks moleküller (1,8-akridindion ve ksanten v.b) sentezlenmiş olsa da, fenil halkası üzerinde **heterohalkalı amin gruplarını içeren örneklere rastlanmamıştır**. Daha önce literatürde çalışılmış olan aldehit türevleri, elektron salıcı ve çekici gruplar ihtiva eden basit aldehitler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Var olan çalışmaların ağırlıklı olarak, fenil halkası üzerinde yer alan grupların basit elektronik etkilerinin sentez mekanizmasına ve ürün verimi üzerine etkilerini incelemekle yetindiği görülmüştür. Bazı çalışmalarda ise hedeflenen moleküllerin sentezi için geliştirilen katalizör ve/veya katalizör kombinasyonlarının etkinliği ağırlıklı olarak araştırılmıştır.



Şekil 5.1 Biyolojik aktif piran bileşikleri

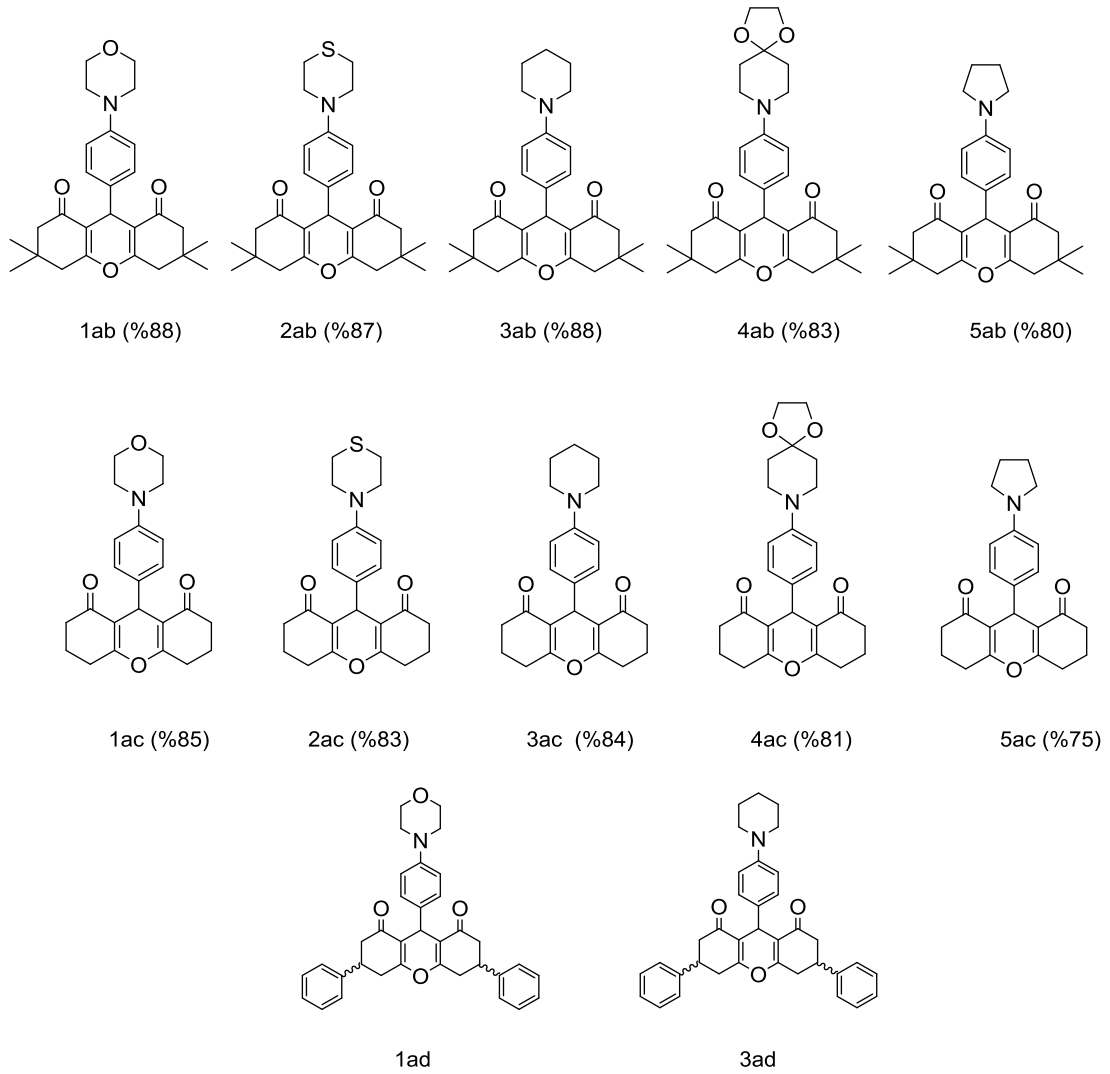
Organik kimyada önemli bir yere sahip olan heterohalkalı aminler (morfolin, tiyomorfolin, piperidin, pirolidin ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4.5]dekan [DASD]), çeşitli alkaloidlerin yapı taşı olmalarının yanı sıra, önemli ilaç etken maddelerinin de yapı bileşenleri arasında yer almaktadırlar. Son on yılda, heterohalkalı aminlere sahip 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 ksantenler) 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 yeterli sayıda çalışma literatürde bulunmamaktadır. Dolayısıyla, bu tez çalışmasında, ksanten ana iskelet yapısının çeşitli halkalı aminlerle birleştirilmesiyle yeni organik bileşikler sentezlenmiştir. Bu amaçla öncelikle, 4-flor-benzaldehit'in (**a**), ayrı ayrı heterohalkalı sekonder aminler olan morfolin (**1**), tiyomorfolin (**2**), pirolidin (**3**), piperidin (**4**) ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) (**5**) ile literatüre uygun şekilde reaksiyonu sonucu 4-aminobenzaldehit (**1a-5a**) türevleri sentezlenmiştir (Şekil 5.2), (Kaderli, 2023). Elde edilen aldehit (**1a-5a**) türevlerinden **4a** bileşiğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde 9.78 ppm'de gözlenen tekli pik, aldehit (CHO) protonların varlığını, 190 ppm'deki piki C=O grubunun varlığını kanıtlamaktadır.



Şekil 5.2 4-heterohalkalı amin benzaldehit türevleri

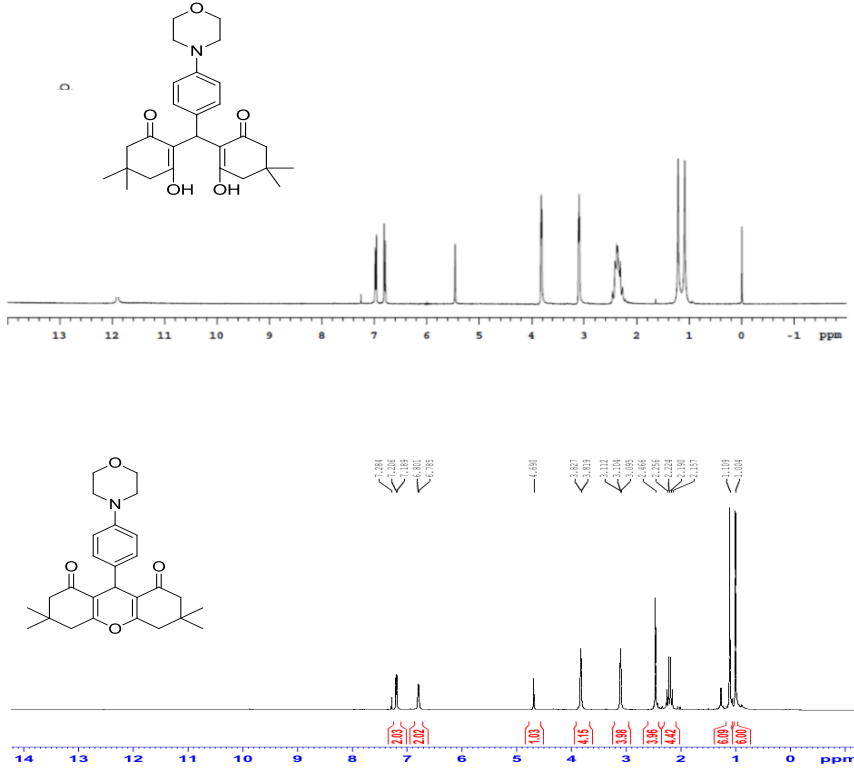
Sentezlenen benzaldehit türevlerinin (**1a-5a**), 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion (**b**) ve 1,3-sikloheksandion (**c**) ile gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonu sonucunda **1ab-5ab**, **1ac-5ac** bileşikler iyi verimlerle sentezlenmiştir (Şekil 5.3). Ancak, 5-fenil-1,3-sikloheksandion (**d**) ile gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda ürünler izomer karışımı halinde izole edilmiştir.



Şekil 5.3 Sentezlenen piran kondanse bileşikler

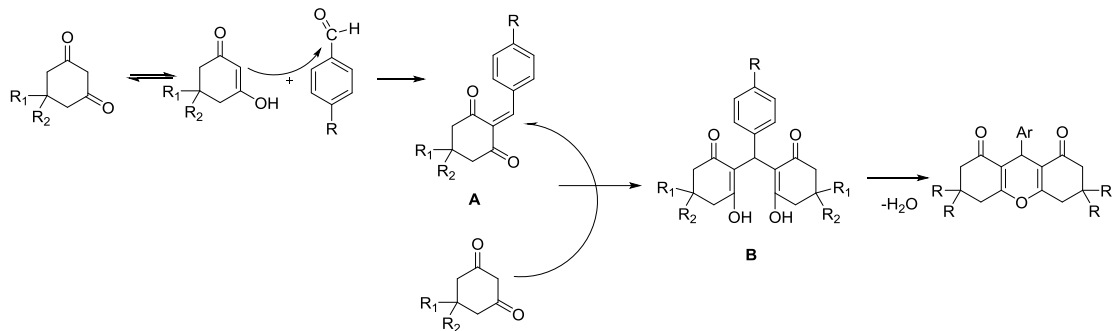
Kimyasal reaksiyonların gidişatını belirleyen, sıcaklık, zaman, katalizör, çözücünün cinsi, reaktiflerin yapısı ve aktifliği gibi bilinen parametreler göz önüne alınarak, çalışmalarımıza en uygun reaksiyon şartları model reaksiyon üzerinden belirlenmeye çalışılmıştır. Optimizasyon çalışmaları kapsamında çeşitli çözücü sistemleri (EtOH, H₂O n-BuOH, o-ksilen) ve katalizörler (sitrik asit, L-(+)-askorbik asit ve glukonik asit) denenmiştir. Bu bağlamda, yapılan reaksiyonlar için model bir deney 4-morfolin-benzaldehit (**1a**) bileşiği ile gerçekleştirilmiş sitrik asit varlığında etil alkol / su çözücü sisteminde 80°C'de çok iyi verimle (%80) piran ürünü (**1ab**) elde edilmiştir. Oda sıcaklığında ve/veya glukonik asit varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlar sırasında ise halkanın kapanmadığı sübstitüe-bis(5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion) türevinin elde

edildiği spektral veriler ışığında bulunmuştur (Kaderli 2023). ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde, OH pikinin kaybolduğu görülmektedir. Ayrıca kütle analizi de yapıyı desteklemektedir.



Şekil 5.4 **1ab** ve **kapanmama** ürününün ^1H -NMR spektrumu

Halkalı 1,3-sikloheksandion türevlerinin (**1ac-5ac**) aldehitlerle sitrik asit varlığında gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonlarının, İTK ile takibi yapılmış, deneyler sırasında önce kapanmama ürününün oluştuğu daha sonra piran kondanse bileşiklere dönüştüğü tespit edilmiştir (Şekil 5.5.). Sentezlenen piran türevlerinin, kütle spektrumları ESI-MS yöntemi ile kaydedilmiştir. Kaydedilen kütle spektrumlarında tüm bileşiklere ait iyon pikleri $[\text{MH}]^+$ gözlenmiştir (Çizelge 5.1). Kütle spektrumları EKLER bölümünde sunulmuştur. Moleküler iyon piklerinin gözlenebilmesi, tasarlanan bileşiklerin oluştuğuna dair önemli bilgiler sunmuştur.

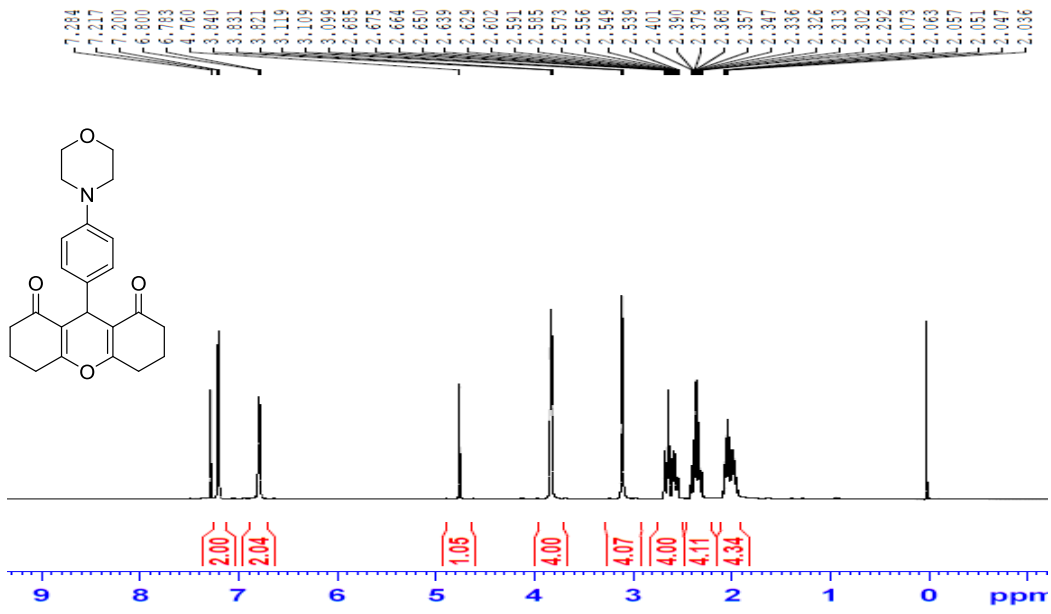


Şekil 5.5 Önerilen reaksiyon mekanizması

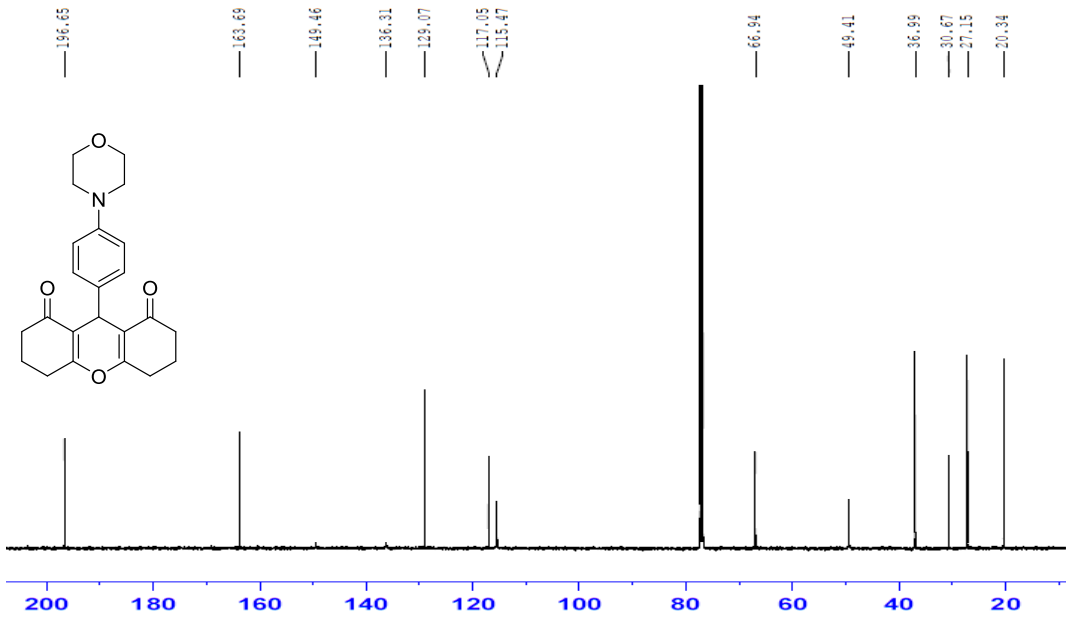
Çizelge 5.1 Sentezlenen bileşiklerin kütle analizi verileri

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan	Bulunan (M+H)
1ab	C₂₇H₃₃NO₄	435,24	436.83
2ab	C₂₇H₃₃NO₃S	451,22	452.73
3ab	C₂₈H₃₅NO₃	433,26	434.78
4ab	C₃₀H₃₇NO₅	491,27	492.84
5ab	C₂₇H₃₃NO₃	419,25	420.75
1ac	C₂₃H₂₅NO₄	379,18	380.65
2ac	C₂₃H₂₅NO₃S	395,16	396.75
3ac	C₂₄H₂₇NO₃	377,20	378.72
4ac	C₂₆H₂₉NO₅	435,20	436.77
5ac	C₂₃H₂₅NO₃	363,18	364.66
1ad	C₃₅H₃₃NO₄	531,24	532.84
3ad	C₃₆H₃₅NO₄	529,26	530.94

Ayrıca, FTIR ve NMR (¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY, HSQC ve HMBC) spektrumlarında ürünlerin oluştuğuna dair önemli bilgiler veren karakteristik sinyaller tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin FTIR spektrumlarında, 1660 cm⁻¹ dalga boyunda C=O gerilme titreşimleri görülmektedir. Yapıdaki tüm karbonlar ve protonlar, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY, HSQC ve HMBC spektrumları aracılığıyla eşleştirilmiştir. Örnek olarak, sentezlenen **1ac** bileşiğine ait ¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY ve HSQC spektrumları aşağıda sunulmuştur (Şekil 5.6 ve Şekil 5.7).

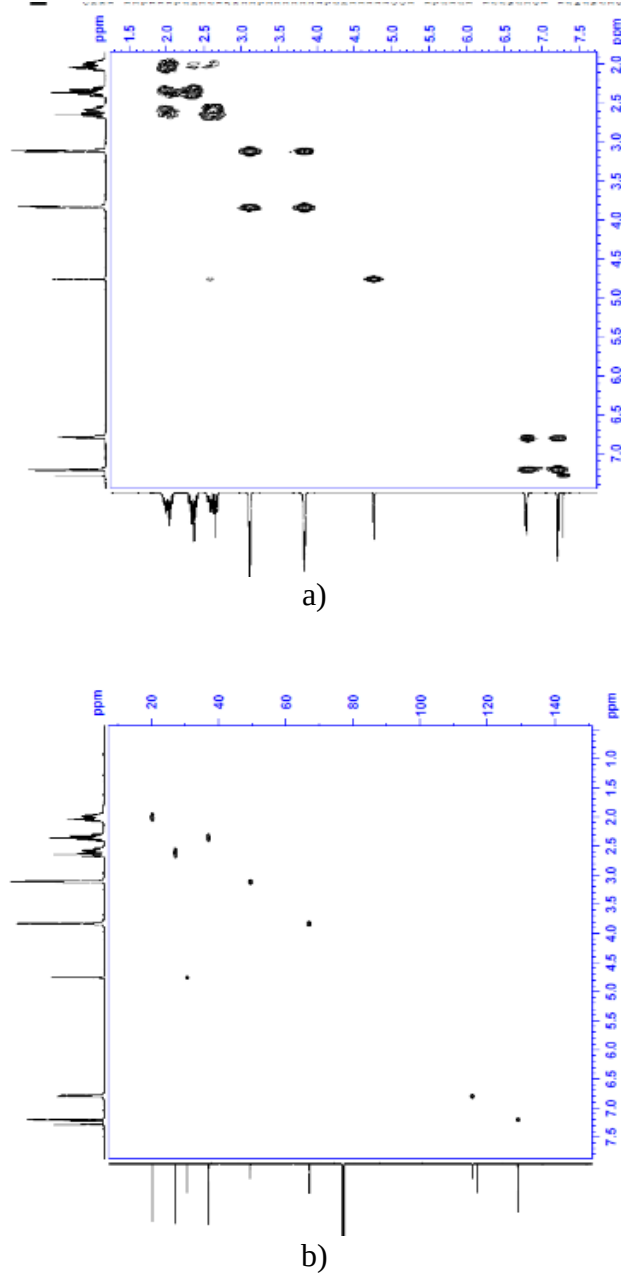


a)



b)

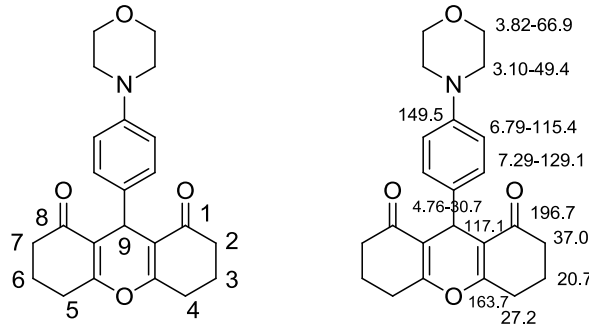
Şekil 5.6 **1ac** bileşiğinin NMR spektrumları a) ¹H-NMR, b) ¹³C-NMR



Şekil 5.7 **1ac** bileşiğine ait diğer spektrumlar a) ^1H - ^1H COSY, b) HSQC

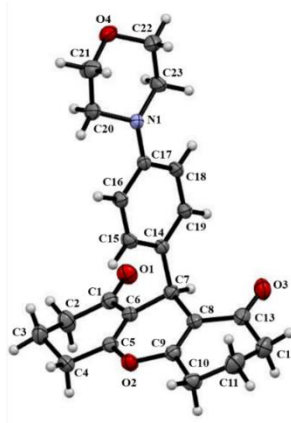
Spektroskopik analiz sonuçlarına göre, $\delta=4.76$ ppm’de görülen pik **C9** karbonuna bağlı protona aittir. Piran halkasında bulunan C2, C4, C5, C7 alifatik karbonlara bağlı protonlara ait sinyaller $\delta=2.12$ - 2.27 ppm aralığında gözlenmiştir (8H, ç). Morfolin halkasındaki azota komşu CH_2 ’lere ait olan ikili pik δ 3.10 ppm’de, yine morfolin halkasındaki oksijene komşu CH_2 ‘lere ait ikili pikler 3.83 ppm’de gözlenmiş olup, eşleşme sabiti 4.2 Hz olarak belirlenmiştir. **1ac** bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (Şekil 5.6) incelendiğinde, karbonil, aromatik ve alifatik bölgelerdeki sinyaller tespit

edilebilmektedir. Ancak heterosiklik halkaya karşılık gelen sinyallerin net bir şekilde belirlenebilmesi adına iki boyutlu NMR teknikleri (^1H - ^1H COSY ve HSQC) kullanılmıştır (Şekil 5.7). Buna göre, moleküldeki keton karbonlarına ait sinyal $\delta=199.65$ ppm' de gözlenmiştir. Piran halkasındaki C4a ve C10a karbonlarına ait sinyaller $\delta=163.73$ ppm' de rezonansa gelmiştir. Ayrıca, piran halkasındaki 8a ve 9a halka karbonlarının ise $\delta=117.04$ ppm' de sinyal verdiği görülmektedir. Piran halka grubuna ait alifatik karbonların (C2-C7, C3-C6 ve C4-C5) sırası ile $\delta=37.00$ ppm, $\delta=27.16$ ppm ve $\delta=20.33$ ppm' de sinyal verdiği gözlenmiştir. Tüm bu veriler ışığında **1ac** bileşiğine ait yapı-NMR eşleşmeleri başarılı şekilde gerçekleştirilmiştir.



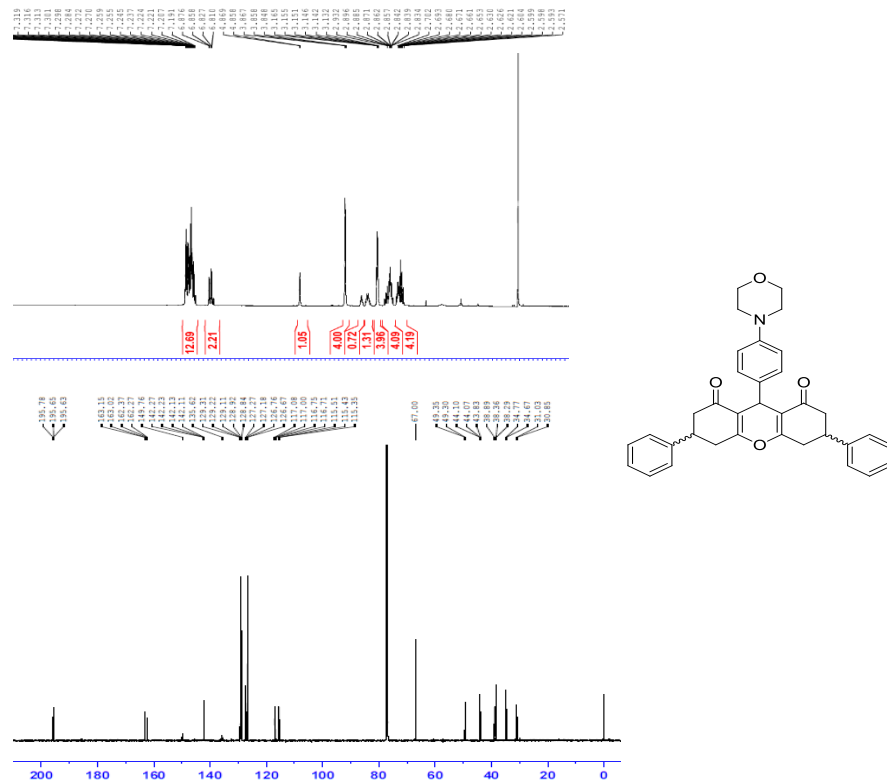
Şekil 5.8 Sentezlenen **1ac** bileşiğine ait proton ve karbon NMR değerleri

Ayrıca, 1.3-sikloheksandion'un (c), 4-morfolin-benzaldehit (1a) ile gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonu sonucunda elde edilen 9-(4-morfolinofenil)-3,4,5,6,7,9-hekzahidro-1H-ksanten-1,8(2H)-dion (**1ac**) bileşiğinin X-ışınları ile yapı analizi gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.9).



Şekil 5.9 **1ac**'nin ORTEP diyagramı

5-Fenil-1.3-sikloheksandion (**d**) ile gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonları sonucunda elde ürünler izomer karışımı halinde izole edilmiştir (Şekil 5.10). Bileşiklerin ESI/MS analizleri yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 5.10 Sentezlenen **1ad** bileşiğine ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Tez kapsamında ilk olarak, 4-flor-benzaldehit'in (**a**), ayrı ayrı heterohalkalı sekonder aminler olan morfolin (**1**), tiyomorfolin (**2**), pirolidin (**3**), piperidin (**4**) ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) (**5**) ile literatüre uygun şekilde reaksiyonu sonucu 4-aminobenzaldehit (**1a-5a**) türevleri sentezlenmiş, **1a** ve **4a** bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları alınarak, yapılar belirlenmiştir. Ayrıca sentezlenen tüm aldehitlerin erime noktaları tayin edilerek, literatür verileri ile kıyaslanmıştır (Şekil 5.2).
2. Sentezlenen benzaldehit türevlerinin (**1a-5a**), 5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion (**b**) ve 1,3-sikloheksandion (**c**) ile gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonu sonucunda **1ab-5ab**, **1ac-5ac** bileşikleri iyi verimlerle sentezlenmiştir (Şekil 5.3). Ancak, 5-fenil-1,3-sikloheksandion (**d**) ile gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda ürünler izomer karışımı halinde izole edilmiştir.
3. Sentezlenen 12 yeni piran bileşiğinin yapıları FTIR, MS ve bir boyutlu NMR (^1H ve ^{13}C -) ile aydınlatılırken, **1ab** ve **1ac** bileşiklerinin iki boyutlu (COSY, HSQC ve HMBC) NMR analizleri de alınarak, yapıdaki tüm proton ve karbonların yerleri belirlenmiştir. Ayrıca, **1ac** bileşiğinin X ışını kristallografi yöntemi ile katı hal yapısı aydınlatılmıştır.
4. Sentez çalışmaları kapsamında çeşitli çözücü sistemleri (EtOH, H_2O , n-BuOH, o-ksilen) ve katalizörler (sitrik asit, L-(+)-askorbik asit ve glukonik asit) denenmiş, sitrik asit varlığında etil alkol / su çözücü sisteminde 80°C 'de çok iyi verimlerle piran türevleri elde edilmiştir. Optimizasyon çalışmaları sırasında ara ürün olan süstitüe-bis(5,5-dimetil-1,3-sikloheksandion) bileşiğinin izole edilmesi ve yapının belirlenmesi ile reaksiyon mekanizması önerilmiştir.

KAYNAKLAR

- Abbott, A. P., Capper, G., Davies, D. L., Munro, H. L., Rasheed, R. K., Tambyrajah, V. 2001, 2010–2011. Preparation of novel, moisture-stable, Lewis-acidic ionic liquids containing quaternary ammonium salts with functional side chains. *Chem. Commun.*
- Abualhasan, M., Hawash, M., Aqel, S., Al-Masri, M., Mousa, A., Issa, L. 2023. Biological Evaluation of Xanthene and Thioxanthene Derivatives as Antioxidant, Anticancer, and COX Inhibitors. *ACS Omega*, 8, 38597–38606.
- Almasirad, A., Olyaei, A. 2019. Xanthene derivatives as anticancer agents. *Mini Rev. Med. Chem.*, 19(18), 1515–1530.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., Kalayci, O. 2012. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ. J.*, 5(1), 9–19.
- Caddick, S., Fitzmaurice, R. 2009. Microwave Enhanced Synthesis. *Tetrahedron*, 65, 3325.
- Chauhan, S. M. S., Sahoo, B. B., Srinivas, K. A. 2001. Microwave-assisted synthesis of 5,10,15,20-tetraarylporphyrins. *Synth. Commun.*, 31, 33.
- Dabiri, M., Baghbanzadeh, M., Arzroomchilar, E. 2008. 1-Methylimidazolium trifluoroacetate ([Hmim]TFA): An efficient reusable acidic ionic liquid for the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes and 1,8-dioxo-decahydroacridines. *Catal. Commun.*, 9, 939.
- Fukai, T., Yonekawa, M., Hou, Ai-Jun., Nomura, T., Sun, Han-Dong., Uno, J. 2003. Antifungal Agents from the Roots of *Cudrania cochinchinensis* against *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus* Species. *J. Nat. Prod.*, 66, 1118–1120.
- Ghahsare, A. G., Nazifi, Z. S. 2019. Structure-Bioactivity Relationship Study of Xanthene Derivatives: A Brief Review. *Current Organic Synthesis*, 16, 1-7.
- Gomha, S. M., Abdel-Aziz, H. A. 2017. A review on the chemistry and biological activities of xanthene derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 125, 480–494.

- Husain, A., Alam, M. M., Hasan, S. M., Yar, M. S., Ali, M. A. 2009. 2(3H)-furanones and 2(3H)-pyrrolones: synthesis and antimycobacterial evaluation. *Acta Pol Pharm*, 66(2), 173–180.
- Hwang, H. S., Winkler-Moser, J. K., Doll, K. M., Gadgil, M., Liu, S. X. 2019. Factors affecting antioxidant activity of amino acids in soybean oil at frying temperatures. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, 121(7), 1900091.
- John, P. J. P., Yadav, S., Palaniappan, S. 2006. Clean synthesis of 1,8-dioxo-dodecahydroxanthene derivatives catalyzed by polyaniline-p-toluenesulfonate salt in aqueous media. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 248, 121–125.
- Jenner, P. 2003. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 53(S3), S26–S38.
- Kaderli, E. 2023. 4-Substitüe Benzaldehitlerin 1,3-Sikloheksandionlarla Hantzsch Reaksiyonlarının Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Khan, K. M., Rasheed, M., Zia Ullah, S., Hayat, S., Kaukab, F., Choudhary, M. I., Attaur Rahman, Perveen, S. 2003. Synthesis and in vitro leishmanicidal activity of some hydrazides and their analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, 11, 1381–1387.
- Keshavarzi, M., Ebrahimipour, S. Y. 2017. Recent advances in the synthesis of xanthene derivatives. *Curr. Org. Synth.*, 14(3), 366–386.
- Khatab, T. K., El-Mekabaty, A., Gamala, Z. M., Kandil, E. M. 2018. An Efficient Catalytic Synthesis of 1,8-Dioxo-Octahydroxanthene Derivatives With Anti-Oxidant Scanning. *Egyptian Journal of Chemistry*, 61, 661–666.
- Kwon, Y., Song, P., Yoon, J. H., Ghim, J., Kim, D., Kang, B., Lee, T. G., Kim, J-A., Choi, J-K., Youn, I. K., Lee, H. K., Ryu, S. H. 2014. Xanthene derivatives increase glucose utilization through activation of LKB1 dependent AMP-activated protein kinase. *PLoS One*, 9(9), e108771.
- Lazzari, G., Couvreur, P. 2019. Nanomedicine for overcoming chemotherapy resistance in cancer. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 141, 1–3.

- Lezama-Davila, C. M., Isaac-Márquez, A. P., Kapadia, G., Owens, K., Oghumu, S., Beverley, S., Satoskar, A. R. 2012. Leishmanicidal activity of two naphthoquinones against *Leishmania donovani*. *Biol. Pharm. Bull.*, 35(10), 1761–1764.
- Magdolen, P., Mečiarová, M., Toma, Š. 2001. Ultrasound effect on the synthesis of 4-alkyl-(aryl) aminobenzaldehydes. *Tetrahedron*, 57(22), 4781–4785.
- Mane, P., Shinde, B., Mundada, P., Gawade, V., Karale, B., Burungale, A. 2020. Sodium acetate/MWI: a green protocol for the synthesis of tetrahydrobenzo[α]xanthen-11-ones with biological screening. *Research on Chemical Intermediates*, 46, 231–241.
- Miura, T., Ichiki, H., Hashimoto, I., Iwamoto, N., Kato, M., Kubo, M., Ishihara, E., Komatsu, Y., Okada, M., Ishida, T., Tanigawa, K. 2001. Antidiabetic activity of a xanthone compound, mangiferin. *Phytomedicine*, 8(2), 85–87.
- Mohammadi, M. K., Kakesh, N. 2025. Nano $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{Ag}/\text{CeO}_2$ catalyzed solvent free synthesis of 1,8-dioxo octahydro xanthene derivatives as potential anti-cancer agents. *Journal of the Indian Chemical Society*, 102, 101600.
- Mulakayala, N., Murthy, P. V. N. S., Rambabu, D., Aeluri, M., Adepu, R., Krishna, G. R., Malla Reddy, C., Prasad, K. R. S., Chaitanya, M., Kumar, C. S., Rao, M. V. B., Pal, M. 2012. Catalysis by Molecular Iodine: A Rapid Synthesis of 1,8-Dioxo-Octahydroxanthenes and Their Evaluation as Potential Anticancer Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(6), 2186–2191.
- Nawaz, A., Aslam, S., Ahmad, M., Zahoor, A. F., Naqvi, S. A. R. 2022. Synthetic strategies of pyran derivatives by multicomponent reaction (MCR) approach. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 19(9), 3721–3768.
- Nisar, M., Ali, I., Shah, M. R., Badshah, A., Qayum, M., Khan, H., Khan, I., Ali, S. 2013. Amberlite IR-120H as a Recyclable Catalyst for the Synthesis of 1,8-Dioxo-Octahydroxanthene Analogs and Their Evaluation as Potential Leishmanicidal Agents. *RSC Advances*, 3(44), 21753–21758.
- Niknam, K., Damya, M. D. 2009. 1-Butyl-3-methylimidazolium hydrogen sulfate [Bmim]HSO₄: An efficient reusable acidic ionic liquid for the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes. *J. Chin. Chem. Soc.*, 56, 659.
- Paiva, A., Craveiro, R., Aroso, I., Martins, M., Reis, R. L., Duarte, A. R. C. 2014. Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2, 1063–1071.

- Patel, C., Thakur, A., Pereira, G., Sharma, A. 2019. Gluconic acid promoted cascade reactions of 2-phenylimidazo[1,2-a] pyridine-3-carbaldehyde with cyclohexane-1,3-dione to create novel fused bisheterocycles. *Synthetic Communications*, 49(14), 1836–1846.
- Rahimifard, M., Mohammadi Ziarani, G., Badiei, A., Asadi, S., Soorki, A. A. 2016. One-Pot Solvent-Free Synthesis of 1,8-Dioxo Octahydroxanthene Derivatives Using Sulfonic Acid-Functionalized LUS-1 and Their Antimicrobial Activities. *Research on Chemical Intermediates*, 42, 3847–3861.
- Ranganna, S., Govindarajan, V. S., Ramana, K. V. 1983. Citrus fruits—varieties, chemistry, technology, and quality evaluation. Part II. Chemistry, technology, and quality evaluation. *A. Chemistry. Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 18(4), 313.
- Ranganna, S., Govindarajan, V. S., Ramana, K. V. 1983. Citrus fruits—varieties, chemistry, technology, and quality evaluation. Part I. Varieties and technology. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 19(1), 1.
- Sangwan, R., Saini, M., Verma, R., Kumar, S., Banerjee, M., Jain, S. 2020. Synthesis of 1,8-Dioxooctahydroxanthene Derivatives Using Ionic Liquids, Quantum Chemical Studies and Anticancer Activity. *Journal of Molecular Structure*, 1208, 127786.
- Sayre, L. M., Smith, M. A., Perry, G. 2001. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Curr. Med. Chem.*, 8(7), 721–738.
- Shaibuna, M., Abbas, A., Kuniyil, M. J. K., Sreekumar, K. 2021. Sustainable synthesis of 1,8-dioxooctahydroxanthenes in deep eutectic solvents (DESs). *New J. Chem.*, 45, 8335.
- Shinde, B., Kamble, S. 2018. Novel catalytic application of Ni@ZnO nanoparticles and ZnO nanoflakes in aqueous solution of NaPTS hydrotrope at room temperature via a green synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Res. Chem. Intermed.*, 44, 3097.
- Shinde, S. B., Kamble, D. M., Pore, P., Gosavi, A., Gaikwad, A., Jadhav, H. S., Karale, B. K., Burungale, A. S. 2018. pH-Transformed ZnO-NPs/NaPTS: The First Room-Temperature Brisk Synthesis of Flavanones in Aqueous Medium. *Chem. Select*, 3, 13197.

- Shinde, S. B., Kamble, H. S., Jadhav, B. K., Karale, K. G., Kanade, A. S., Burungale, A. S. 2018. The Calotropis procera Transformed Green NiO and Fe-NiO Nanoparticles for Diaryl Pyrimidinones Synthesis in Hydrotropic Medium at Room Temperature. *Chem. Select*, 3, 13140.
- Shirini, F., Yahyazadehand, A., Mohammadi, K. 2014. One-pot synthesis of various xanthene derivatives using ionic liquid 1,3-disulfonic acid imidazolium hydrogen sulfate as an efficient and reusable catalyst under solvent-free conditions. *Chin. Chem. Lett.*, 25, 341.
- Sudha, S., Pasha, M. A. 2012. Ultrasound assisted synthesis of tetrahydrobenzo[c]xanthene-11-ones using CAN as catalyst. *Ultrasonics Sonochemistry*, 19, 994–998.
- Taysun, M. B., Sert, E., Atalay, F. S. 2017. Effect of Hydrogen Bond Donor on the Physical Properties of Benzyltriethylammonium Chloride Based Deep Eutectic Solvents and Their Usage in 2-Ethyl-Hexyl Acetate Synthesis as a Catalyst. *J. Chem. Eng. Data*, 62, 1173–1181.
- Wang, Y., Cai, L., Chen, W., Wang, D., Xu, S., Wang, L., Kononov, M. A., Ji, S., Xian, M. 2021. Development of Xanthene-based fluorescent dyes: machine learning-assisted prediction vs. TD-DFT prediction and experimental validation. *Chem. Methods*, 1, 389–396.
- Zabihzadeh, M., Shirini, F., Tajik, H., Daneshvar, N. 2020. [H-Pyrr][HSO₄] as an Efficient Ionic Liquid Catalyst for the Synthesis of Xanthenes, Tetraketones, and Triazolo[2,1-b]quinazolinones. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 41(9), 1972–1987.
- Salem, M. E., Fares, I. M., Ghozlan, S. A., Abdel-Aziz, M. M., Abdelhamid, I. A., Elwahy, A. H. 2022. Facile synthesis and antimicrobial activity of bis (fused 4 H-pyrans) incorporating piperazine as novel hybrid molecules: Michael's addition approach. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 59(11), 1907–1926.
- Marnett, L. J. 1999. Lipid peroxidation DNA damage by malondialdehyde. *Mutat. Res., Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, 424(1–2), 83–95.
- Miura, T., Ichiki, H., Hashimoto, I., Iwamoto, N., Kato, M., Kubo, M., Ishihara, E., Komatsu, Y., Okada, M., Ishida, T., Tanigawa, K. 2001. Antidiabetic activity of a xanthone compound, mangiferin. *Phytomedicine*, 8(2), 85–87.

- M. Kaya, E. Demir, H. Bekci. 2013. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Novel Xanthene Sulfonamide and Carboxamide Derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 28(5), 885–893.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., Periyasamy, L. 2015. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J. Clin. Biochem.*, 30(1), 11–26.
- Shinde, B., Kamble, S., Gaikwad, P., Ghanwat, V., Tanpure, S., Pagare, P., Karale, B., Burungale, A. 2018. Sodium acetate/MWI catalyzed MCR 2020: A green and efficient approach for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Res. Chem. Intermed.*, 44, 3097.
- S. Kamalifar, H. Kiyani. 2022. Facile and Efficient Synthesis of 9-Aryl-1,8-Dioxo Octahydroxanthenes Catalyzed by Sulfacetamide. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42(6), 3675–3693.
- Santos, D. O., Coutinho, C. E., Madeira, M. F., Bottino, C. G., Vieira, R. T., Nascimento, S. B., Bernardino, A., Bourguignon, S. C., Corte-Real, S., Pinho, R. T., et al. 2008. Leishmaniasis Treatment – A Challenge That Remains: A Review. *Parasitol. Res.*, 103, 1–10.
- Strauss, C. R., Rooney, D. W. 2010. Accounting for clean, fast and high yielding reactions under microwave conditions. *Green Chem.*, 12, 1340.
- T. Gu, M. Zhang, J. Chen, H. Qiu. 2015. A novel green approach for the chemical modification of silica particles based on deep eutectic solvents. *Chem. Commun.*, 51, 9825–9828.
- T. Nishiyama, K. Sakita, T. Fuchigami, T. Fukui. 1998. Antioxidant activities of xanthene derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 6, 215–219.
- Yadav, R. P., Singh, B., Saini, R., Sharma, D., Gupta, A. 2020. Tetrahydrobenzo[c]xanthene-11-ones as potential antibacterial and antioxidant agents. *Medicinal Chemistry Research*, 29, 2141–2153.
- Zeng, J., Zhang, X., Liu, Y., Wang, P. 2018. Synthesis of xanthenes catalyzed by eco-friendly ionic liquids. *RSC Adv.*, 8, 12345–12353.

EKLER

EK 1 FT-IR Spektrumları

EK 2 ^1H -NMR Spektrumları

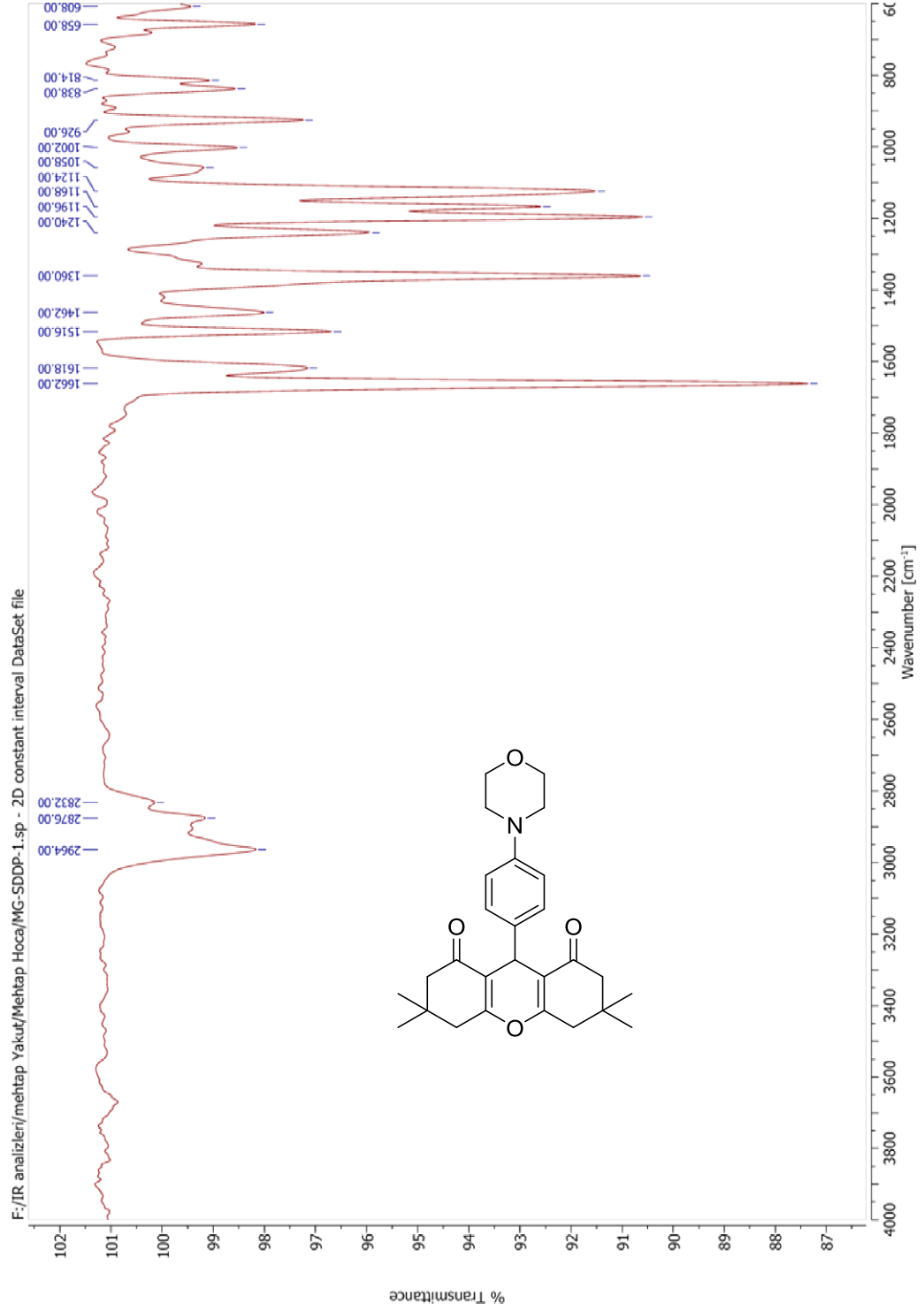
EK 3 ^{13}C -NMR Spektrumları

EK 4 LC-MS K tle Spektrumları

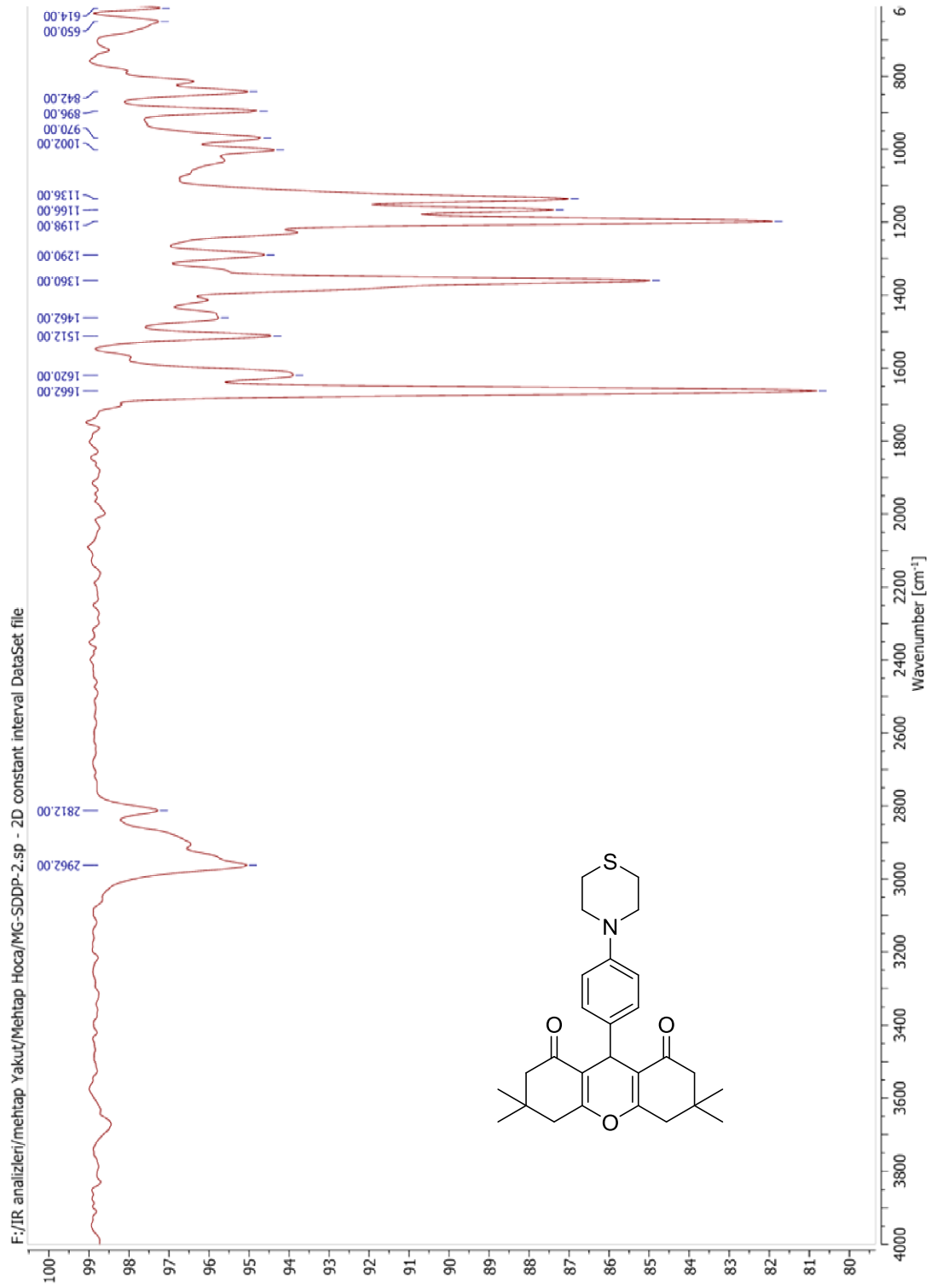
EK 5 COSY, HSQC, HMBC Spektrumları

EK 1 IR Spektrumları

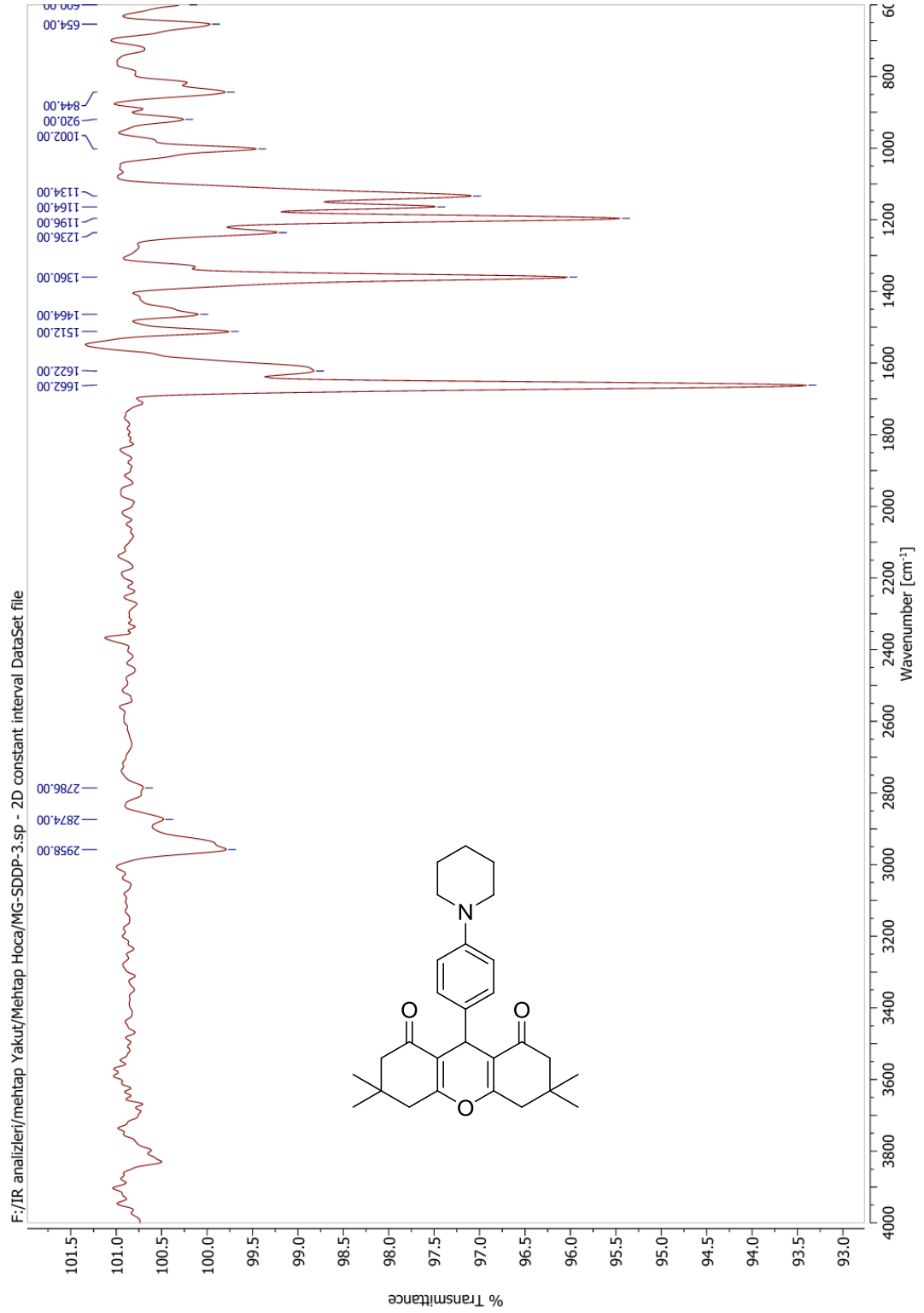
Bileşik (1ab) IR Spektrumu



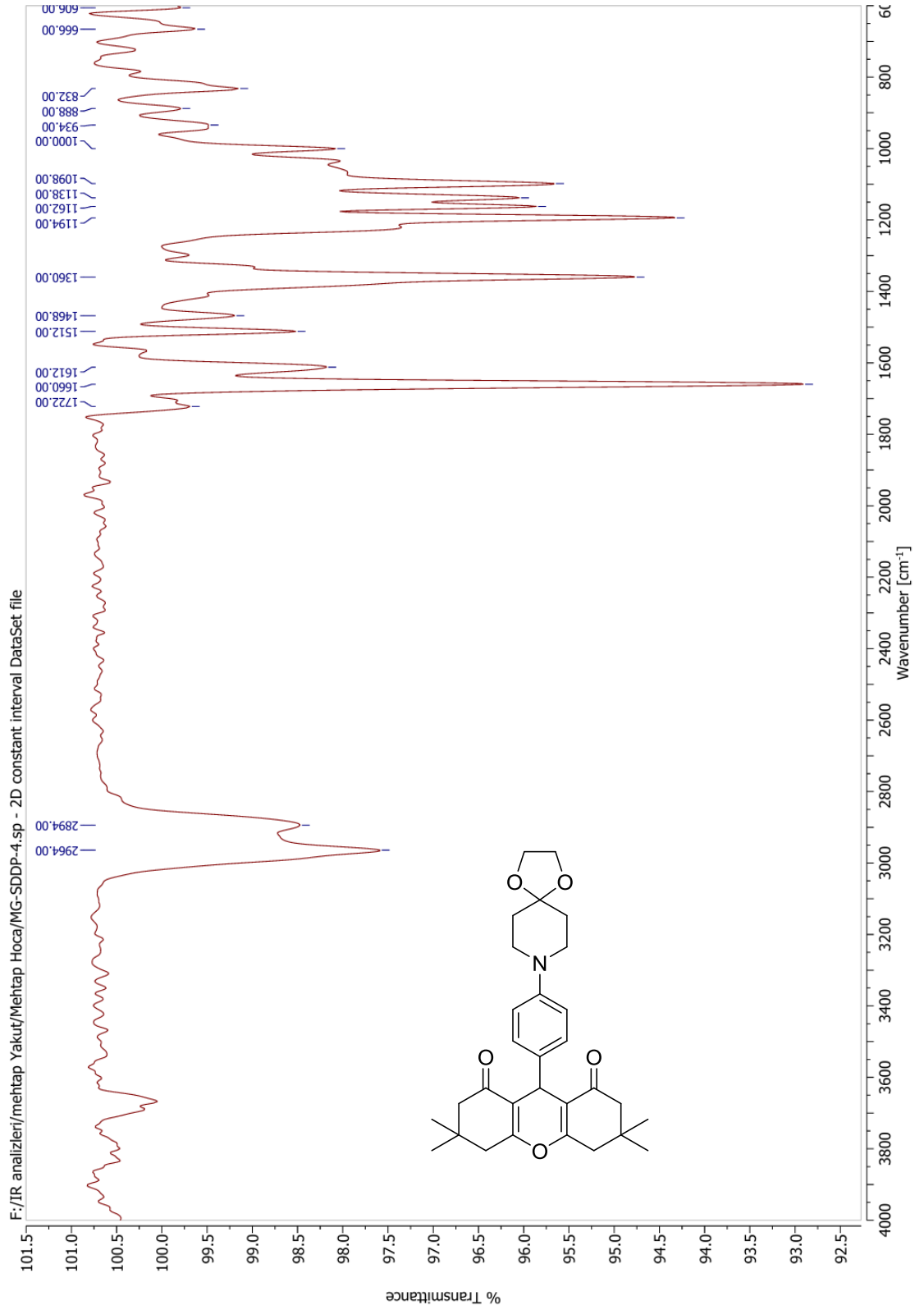
Bileşik (2ab) IR Spektrumu



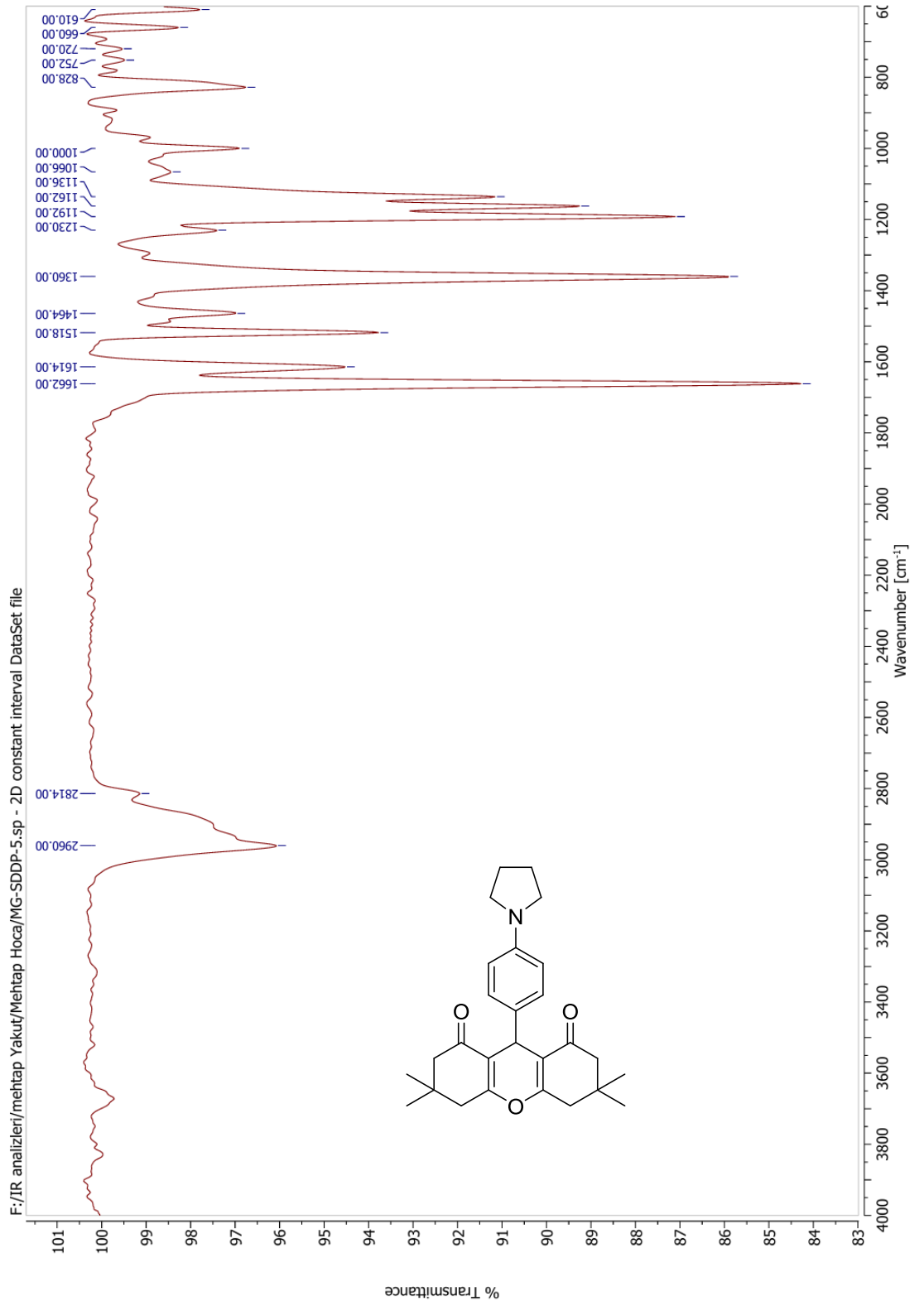
Bileşik (3ab) IR Spektrumu



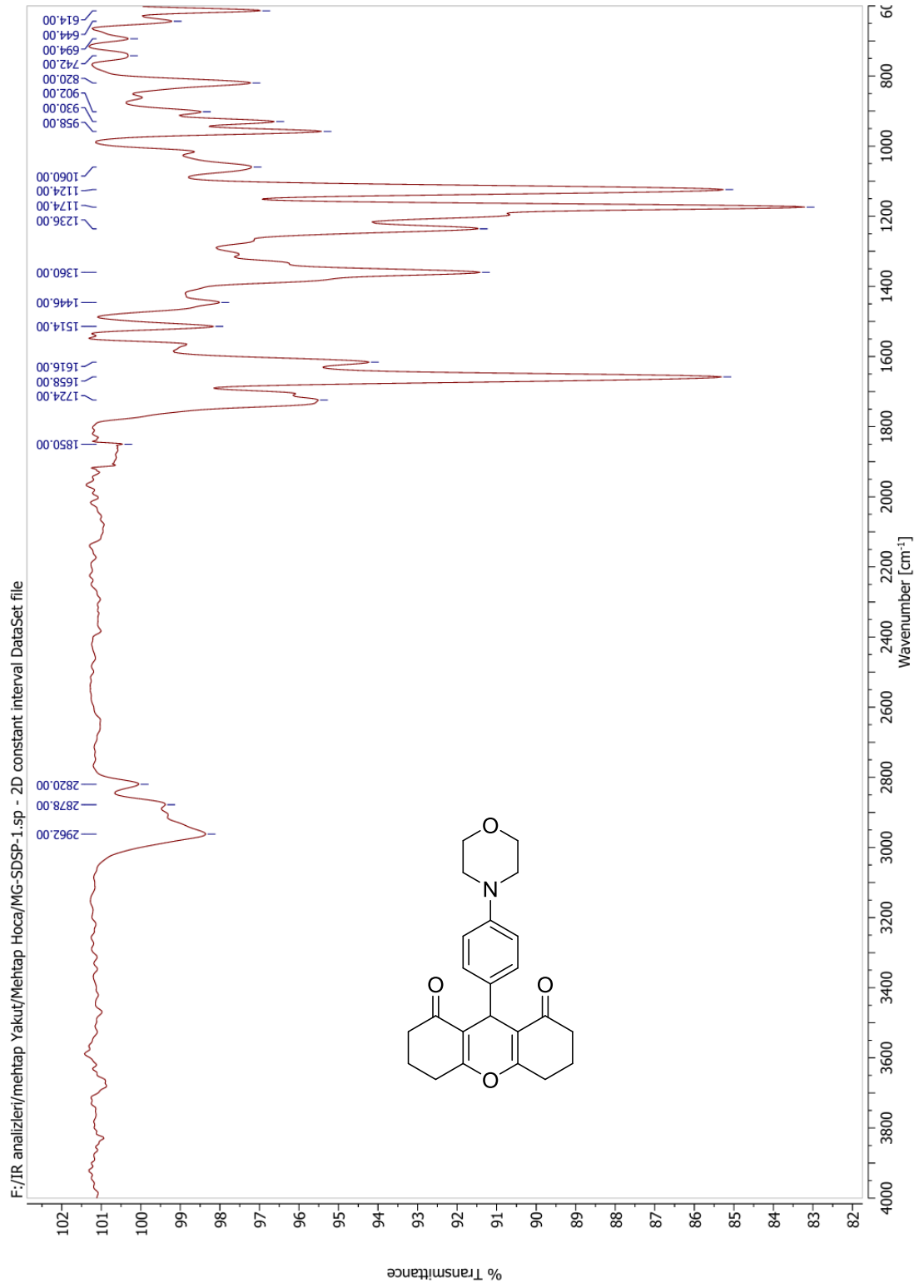
Bileşik (4ab) IR Spektrumu



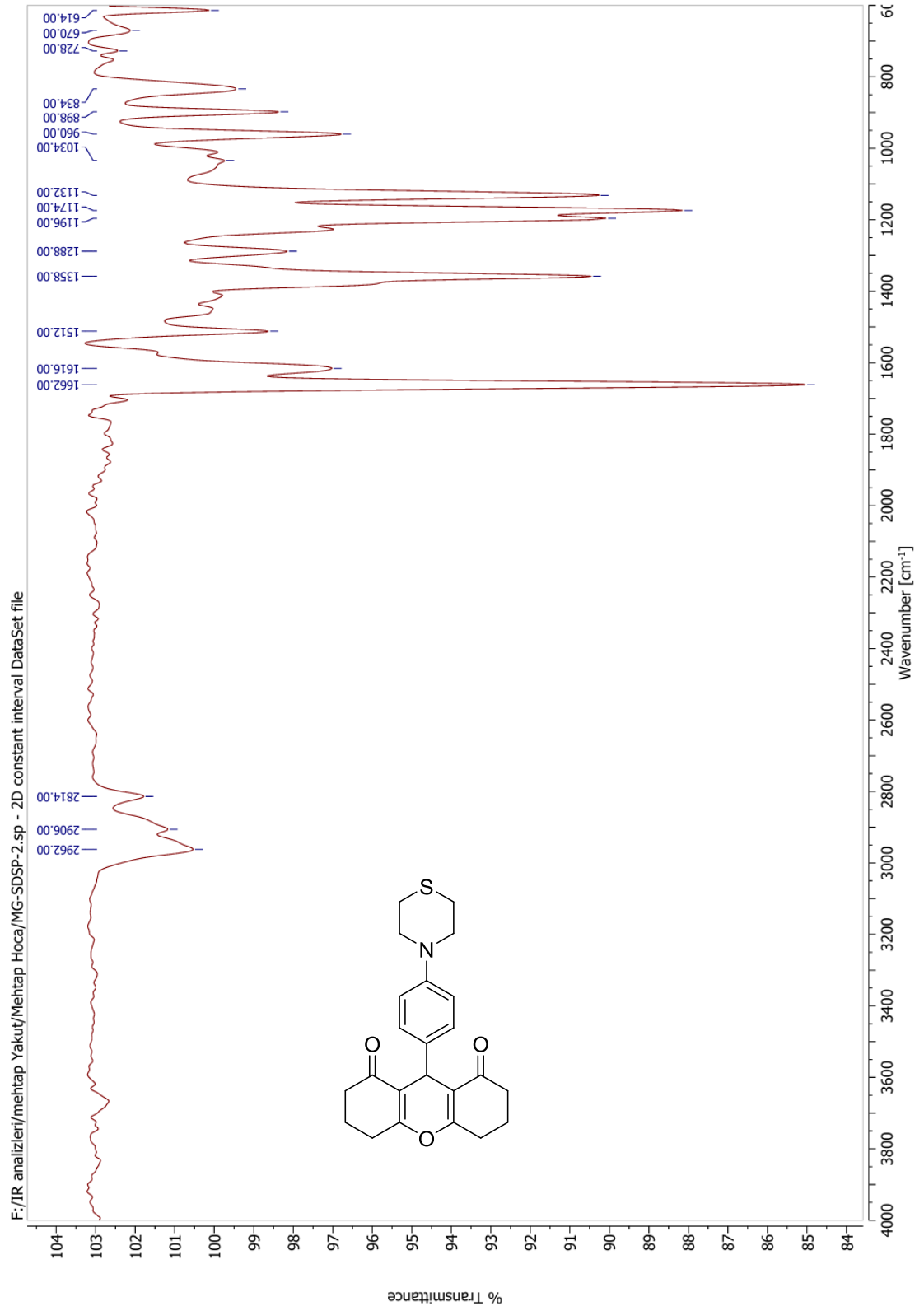
Bileşik (5ab) IR Spektrumu



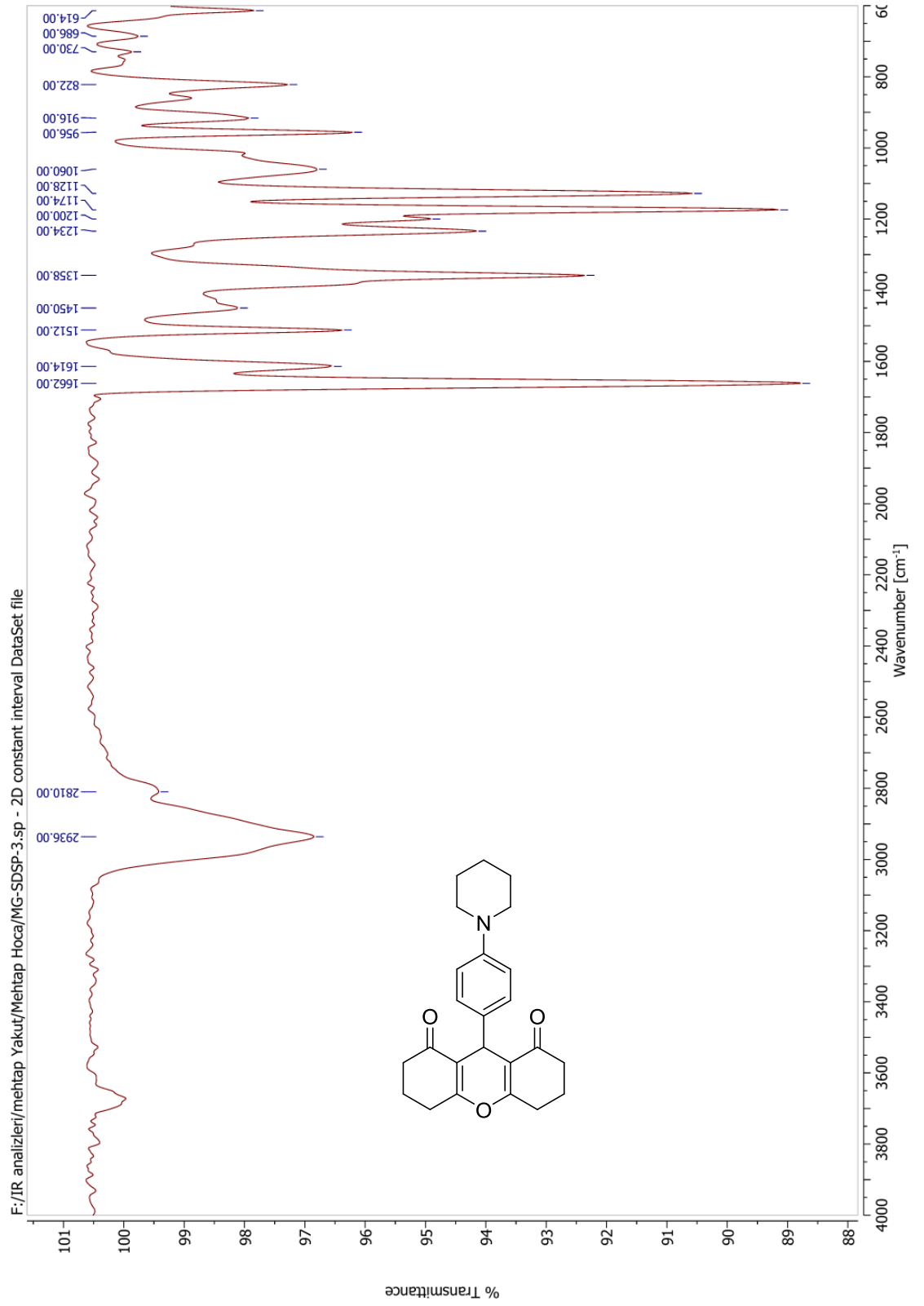
Bileşik (1ac) IR Spektrumu



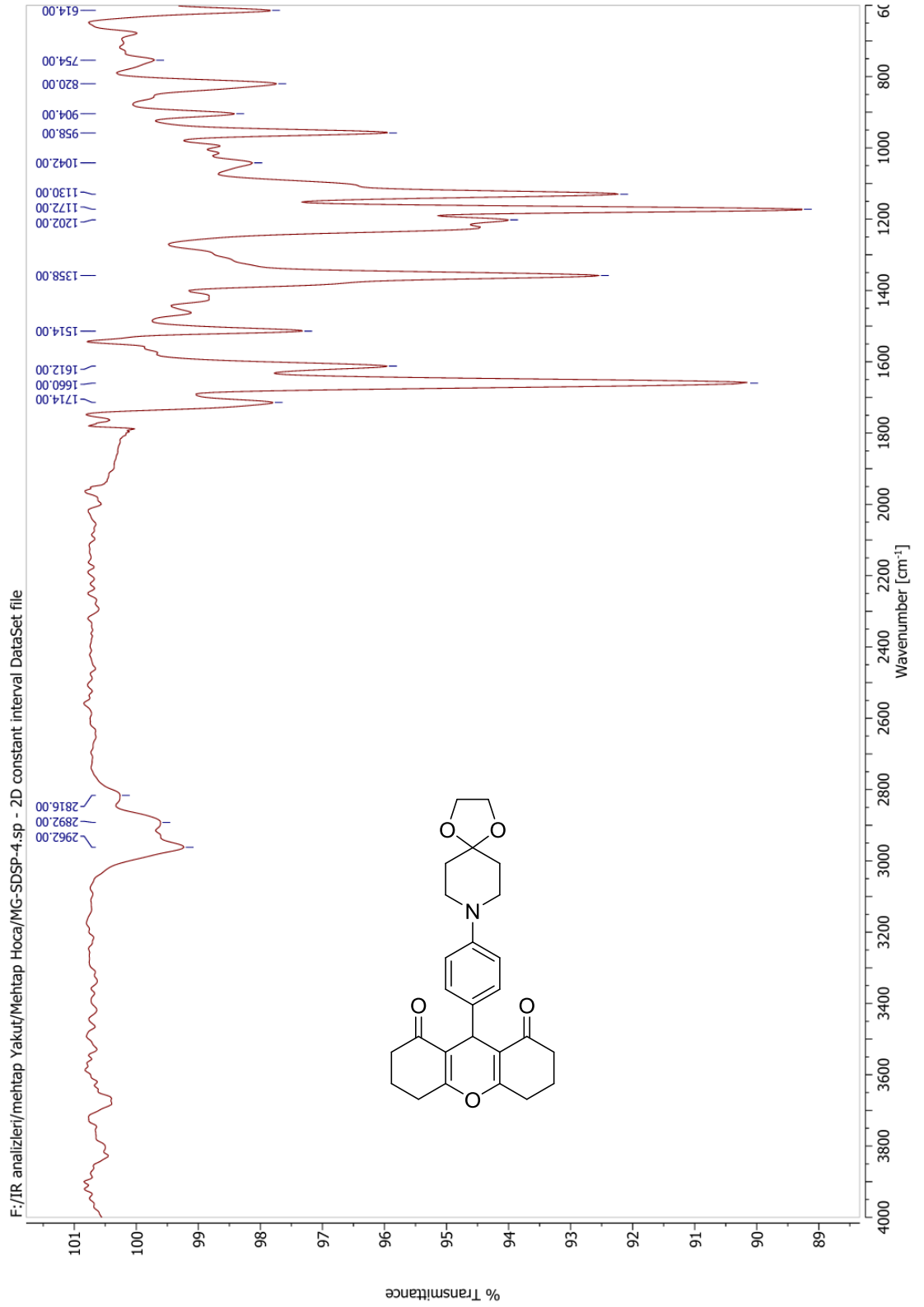
Bileşik (2ac) IR Spektrumu



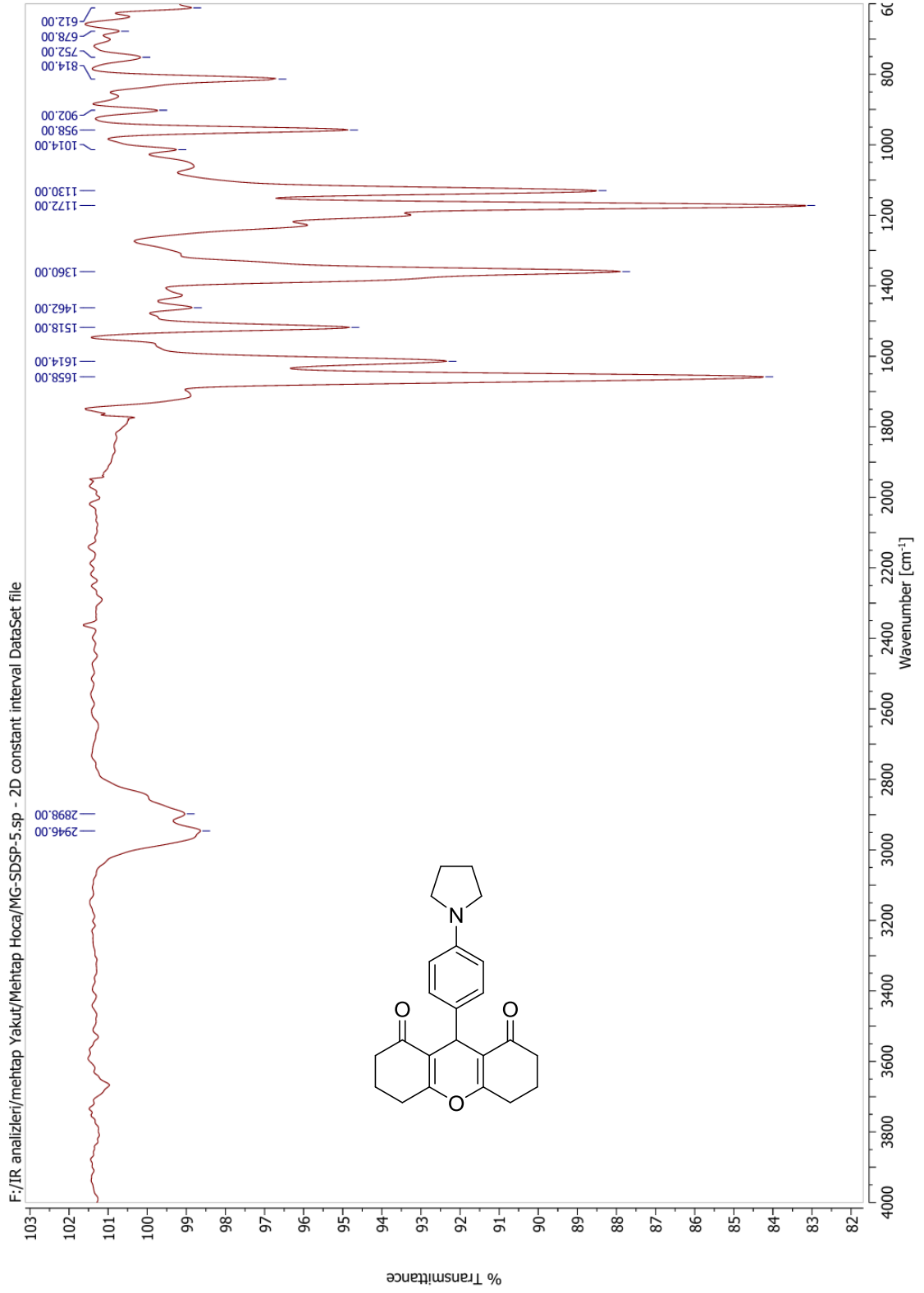
Bileşik (3ac) IR Spektrumu



Bileşik (4ac) IR Spektrumu

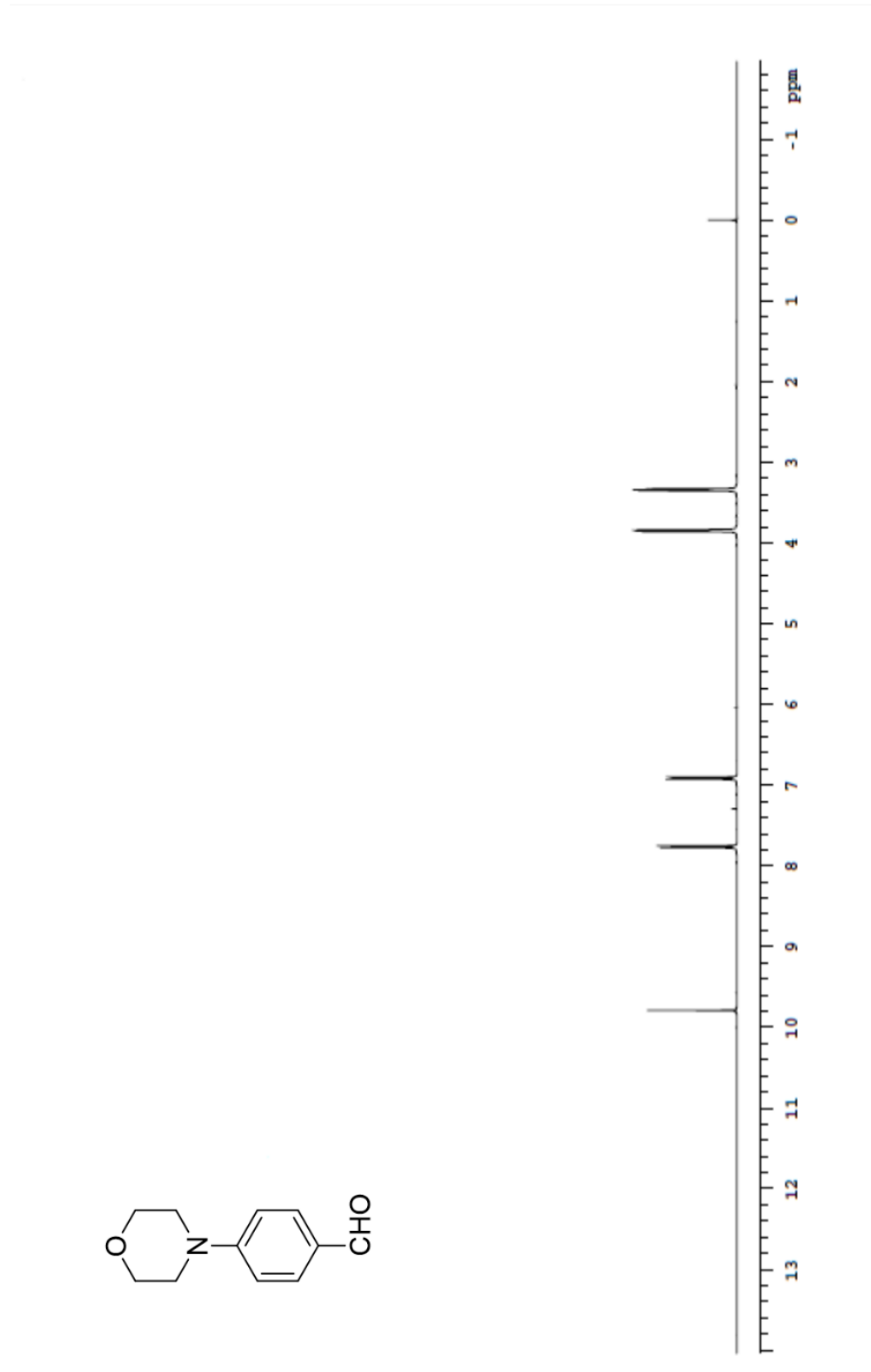


Bileşik (5ac) IR Spektrumu

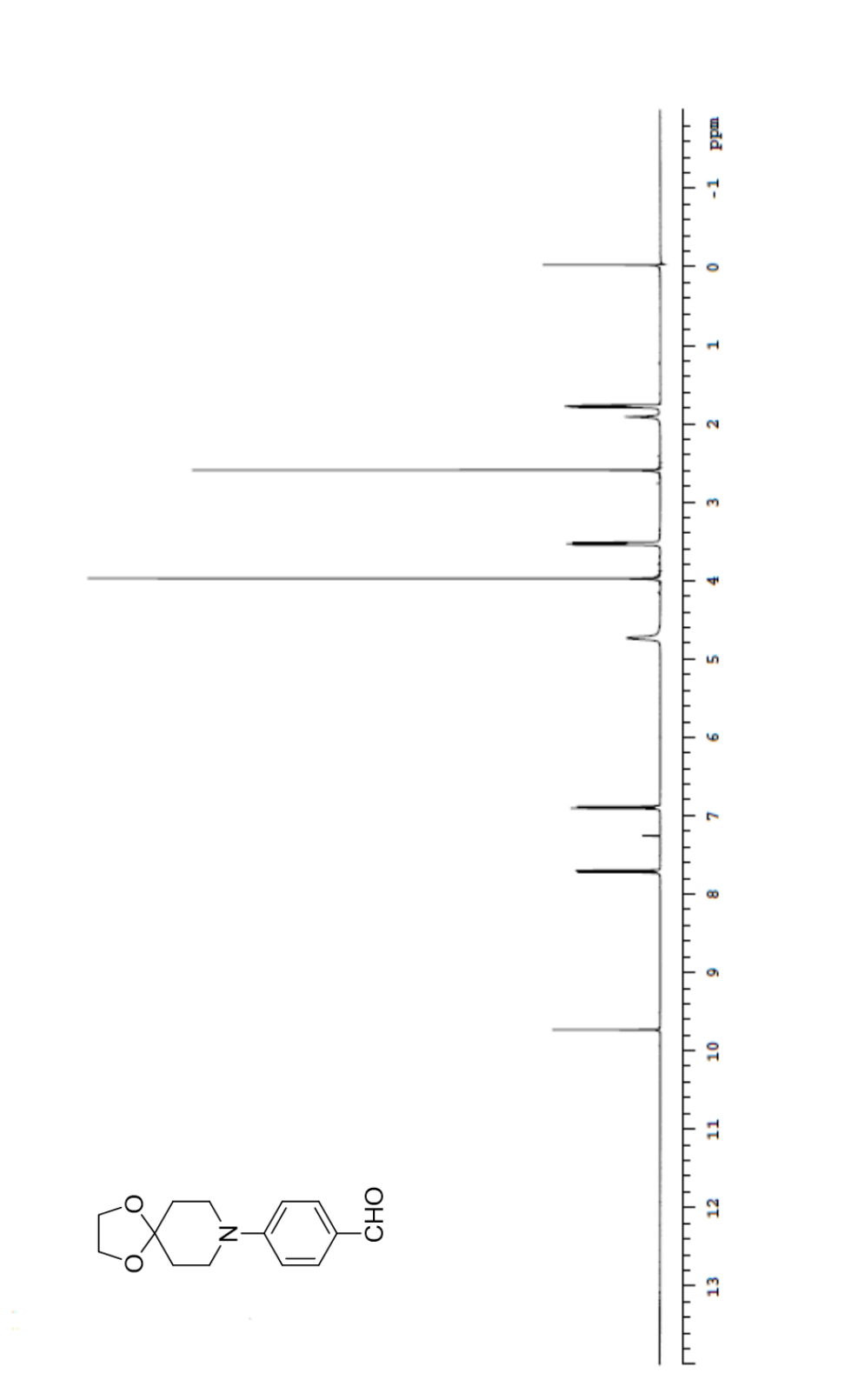


EK 2 ^1H -NMR Spektrumları

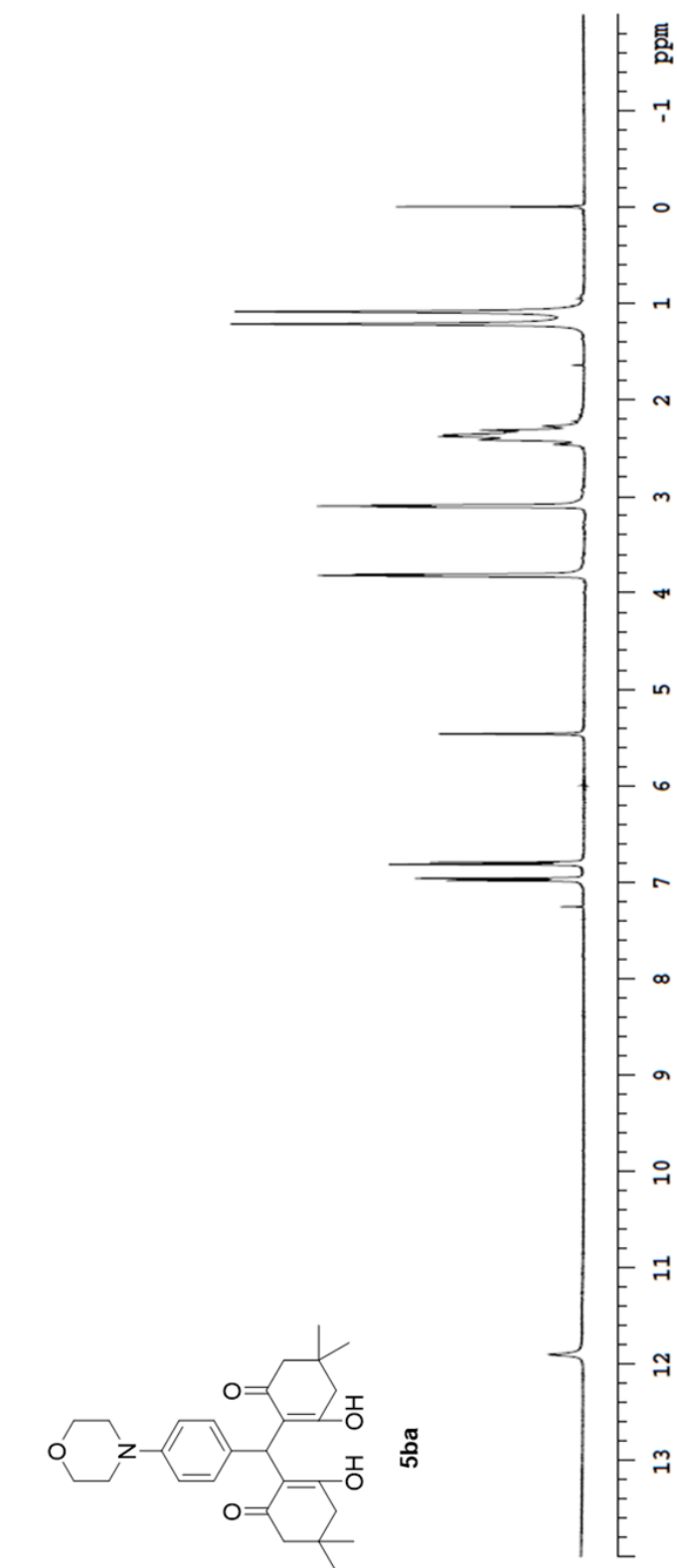
Bileşik (1a) ^1H -NMR Spektrumu



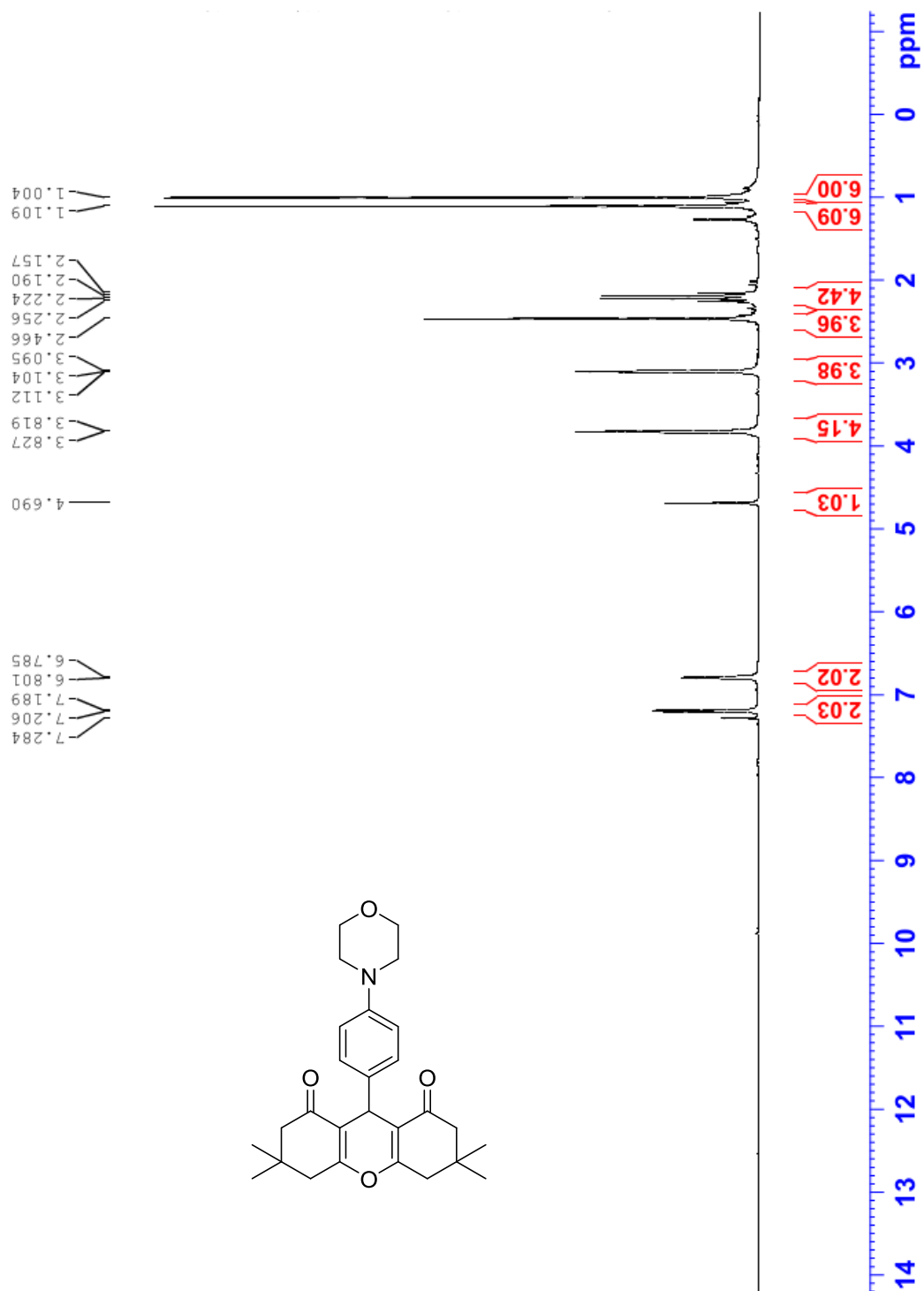
Bile.ik (4a) ^1H -NMR Spektrumu



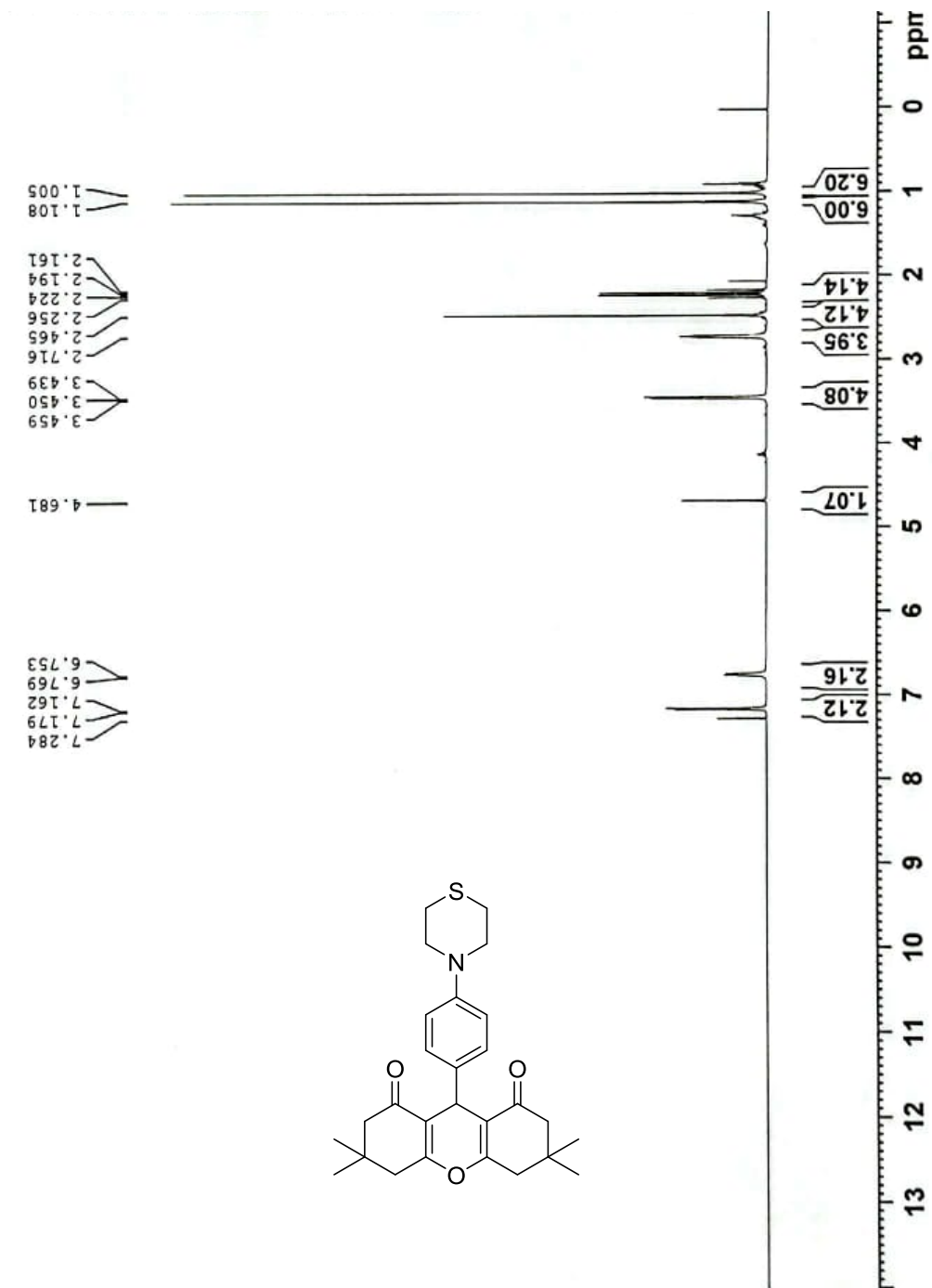
2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
¹H-NMR Spektrumu



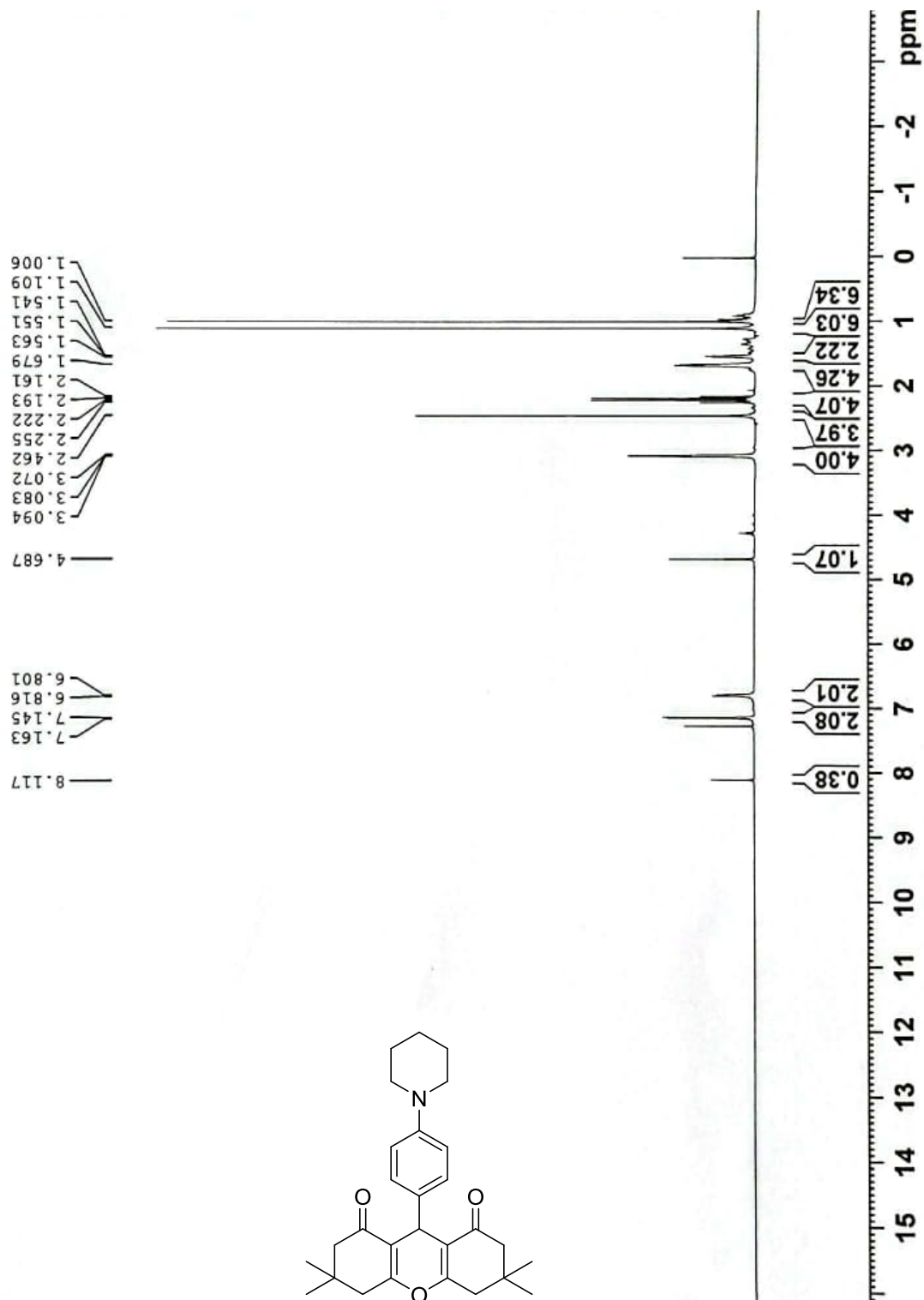
Bileşik (1ab) ¹H-NMR Spektrum



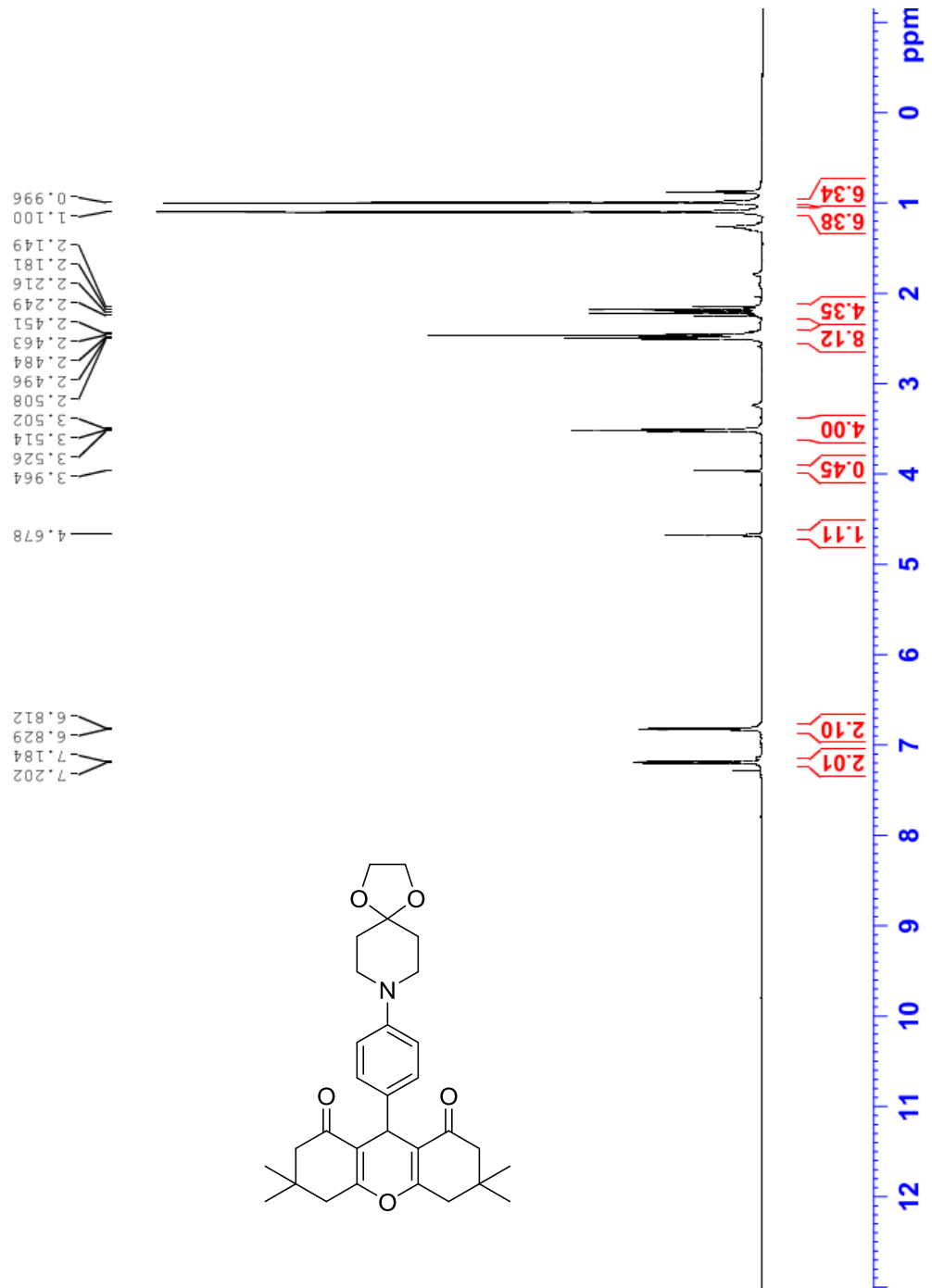
Bileşik (2ab) ¹H-NMR Spektrumu



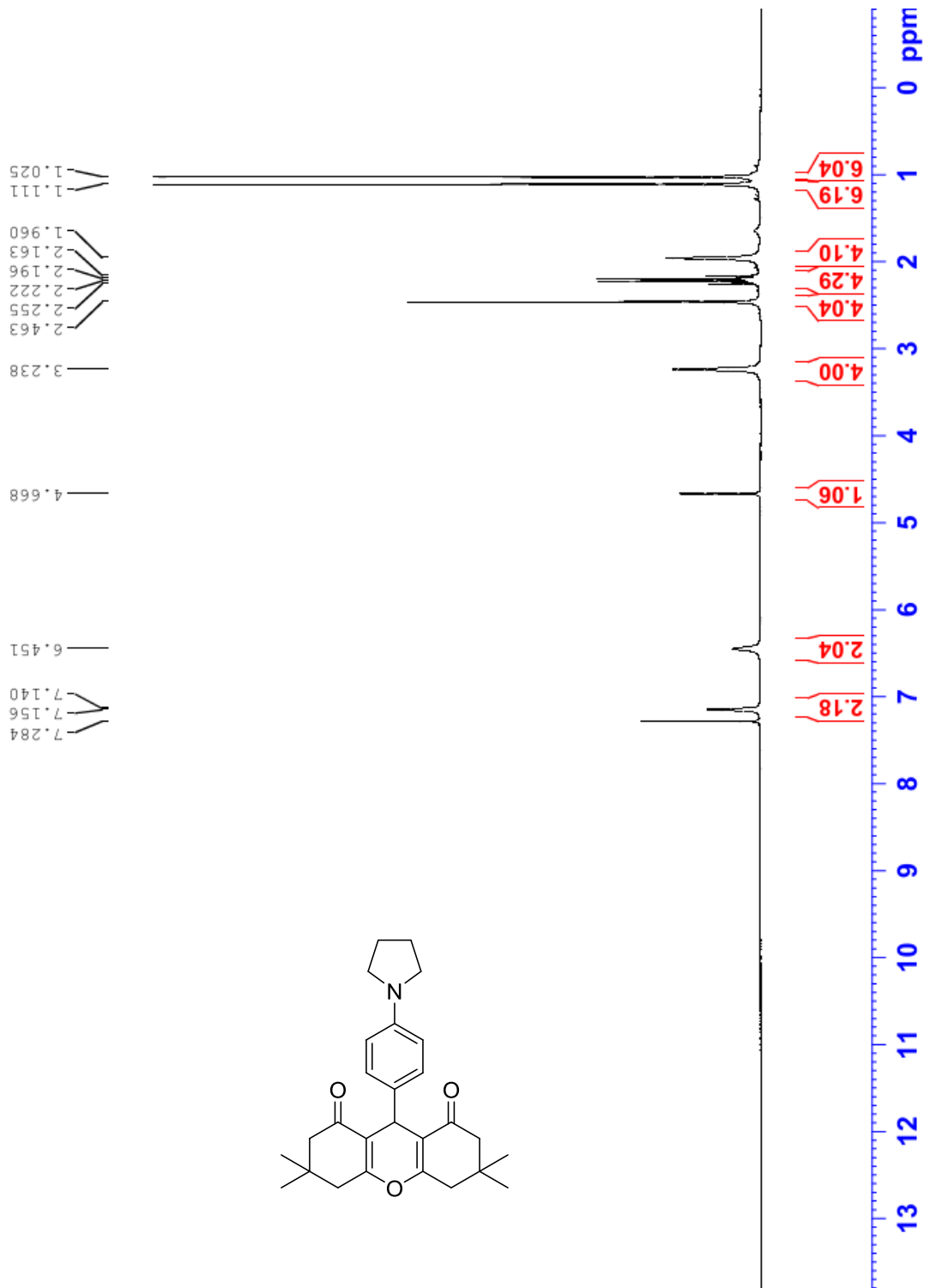
Bileşik (3ab) ¹H-NMR Spektrumu



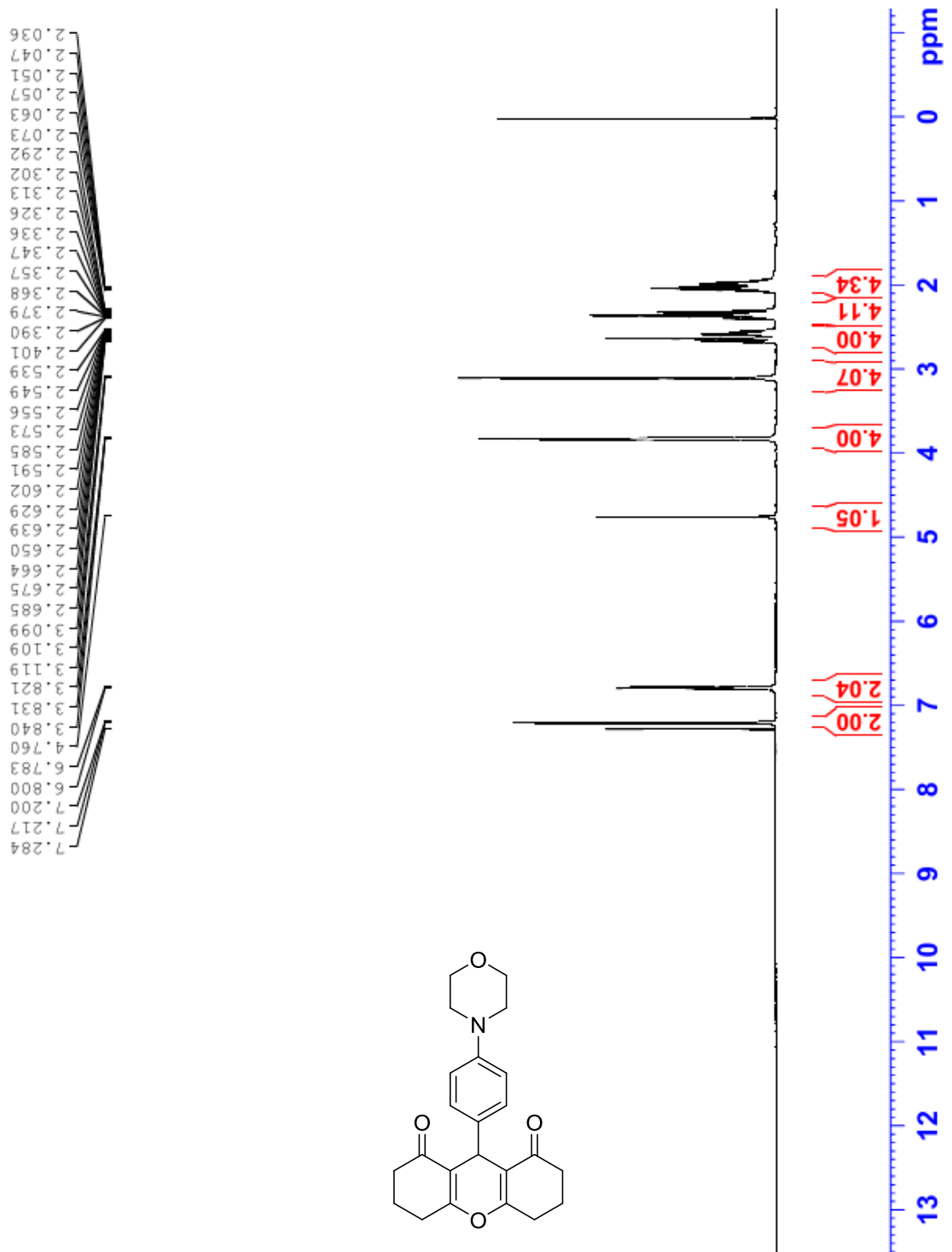
Bileşik (4ab) ¹H-NMR Spektrumu



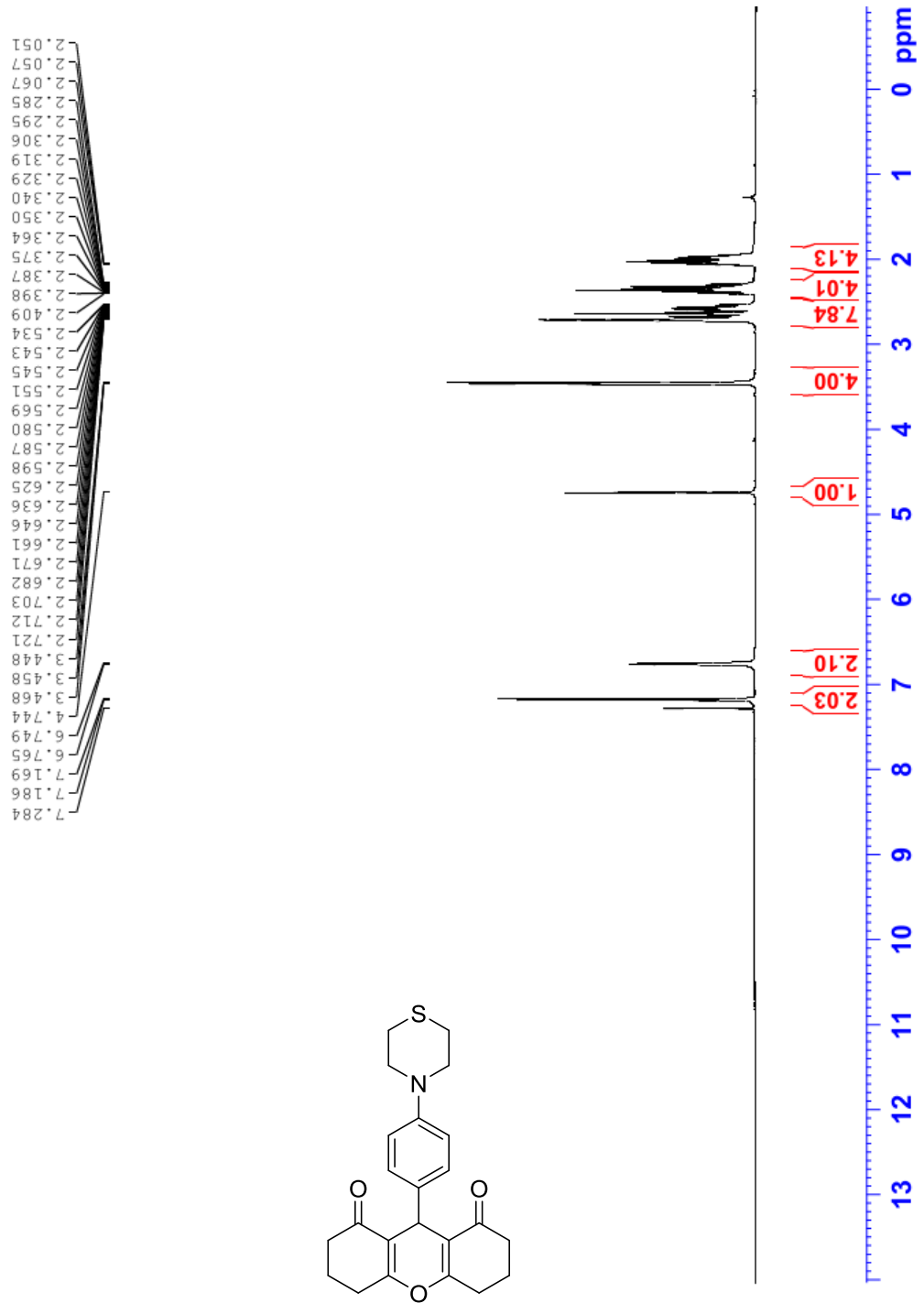
Bileşik (5ab) ¹H-NMR Spektrumu



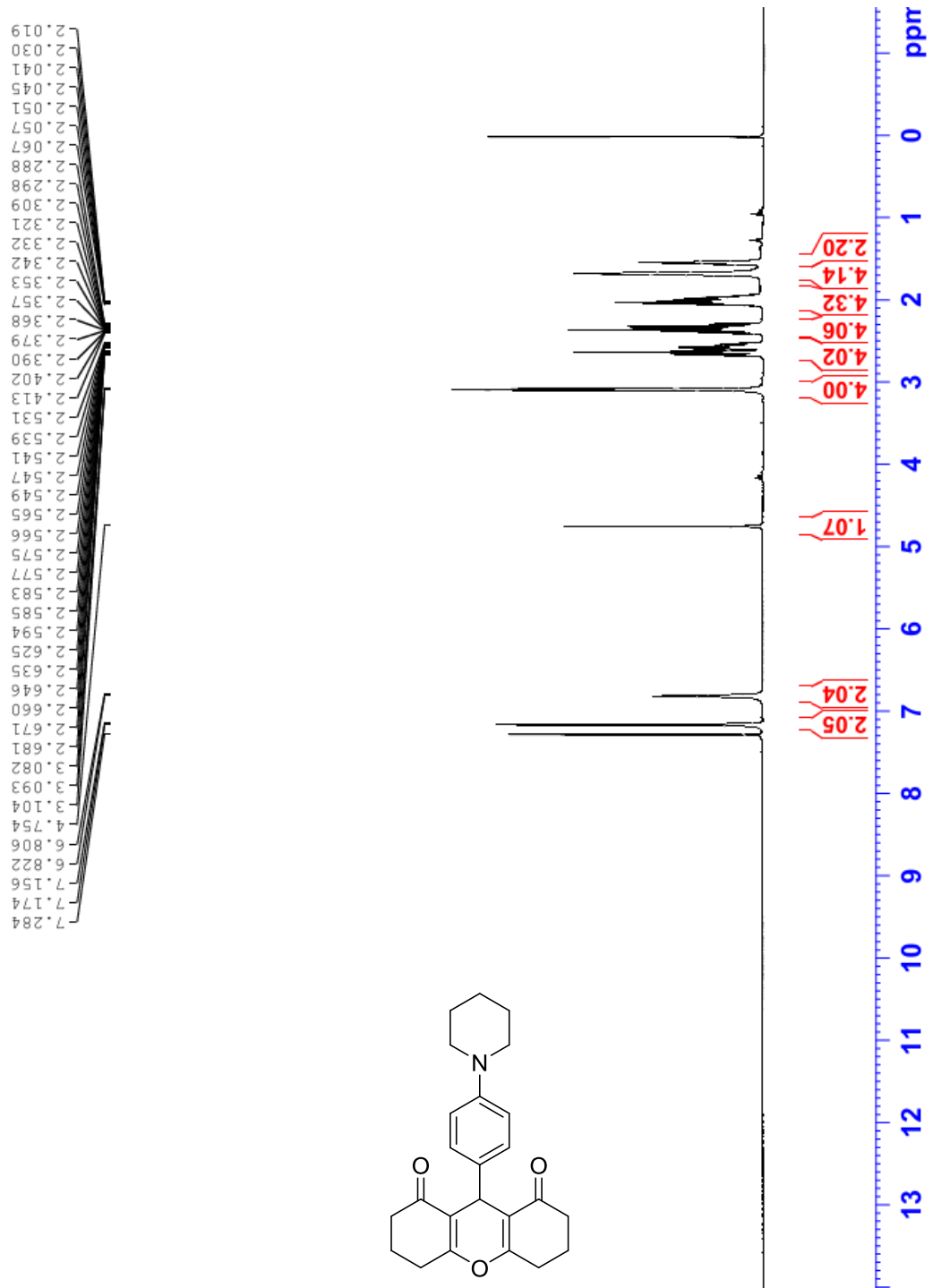
Bileşik (1ac) ¹H-NMR Spektrumu



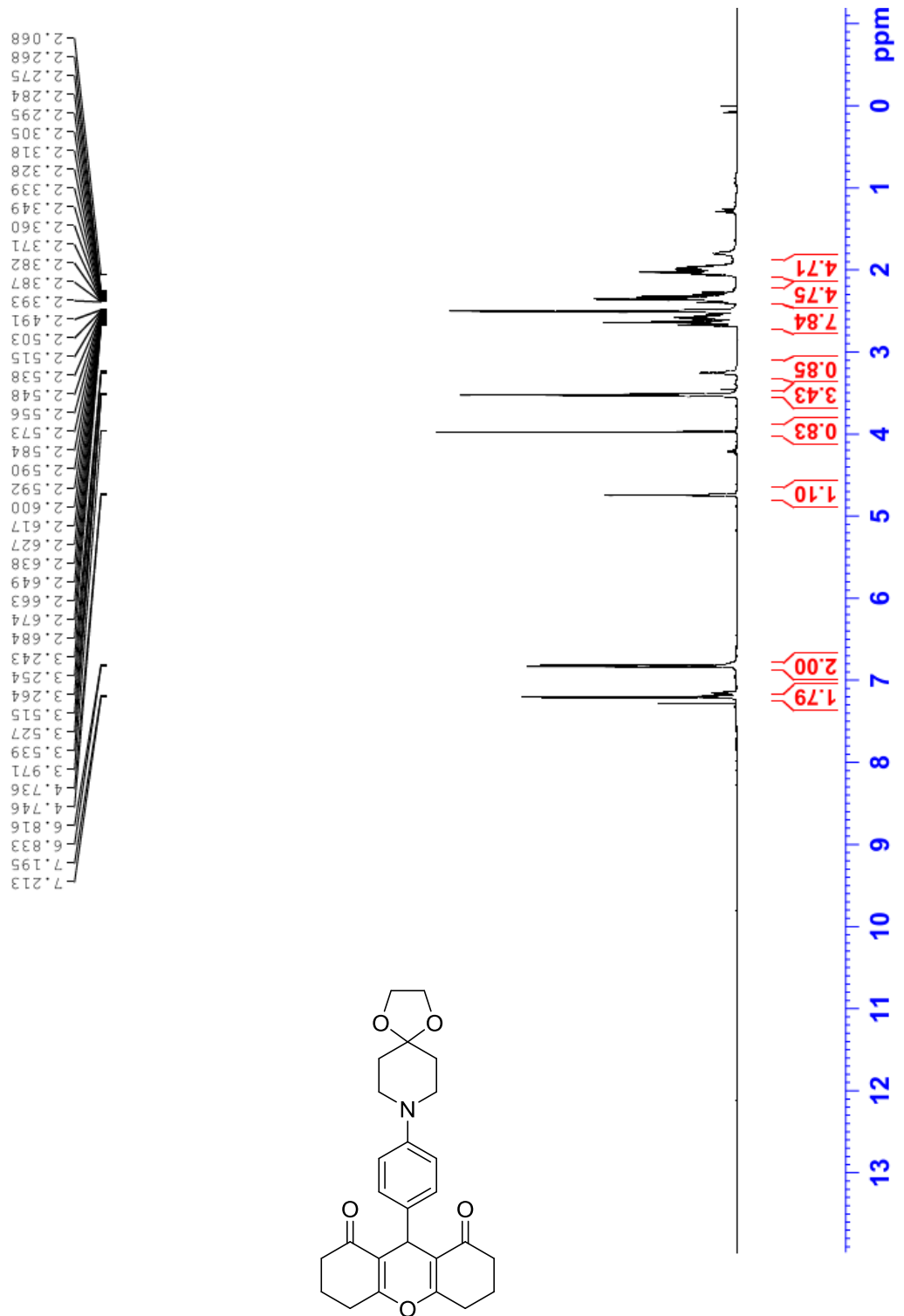
Bileşik (2ac) ¹H-NMR Spektrumu



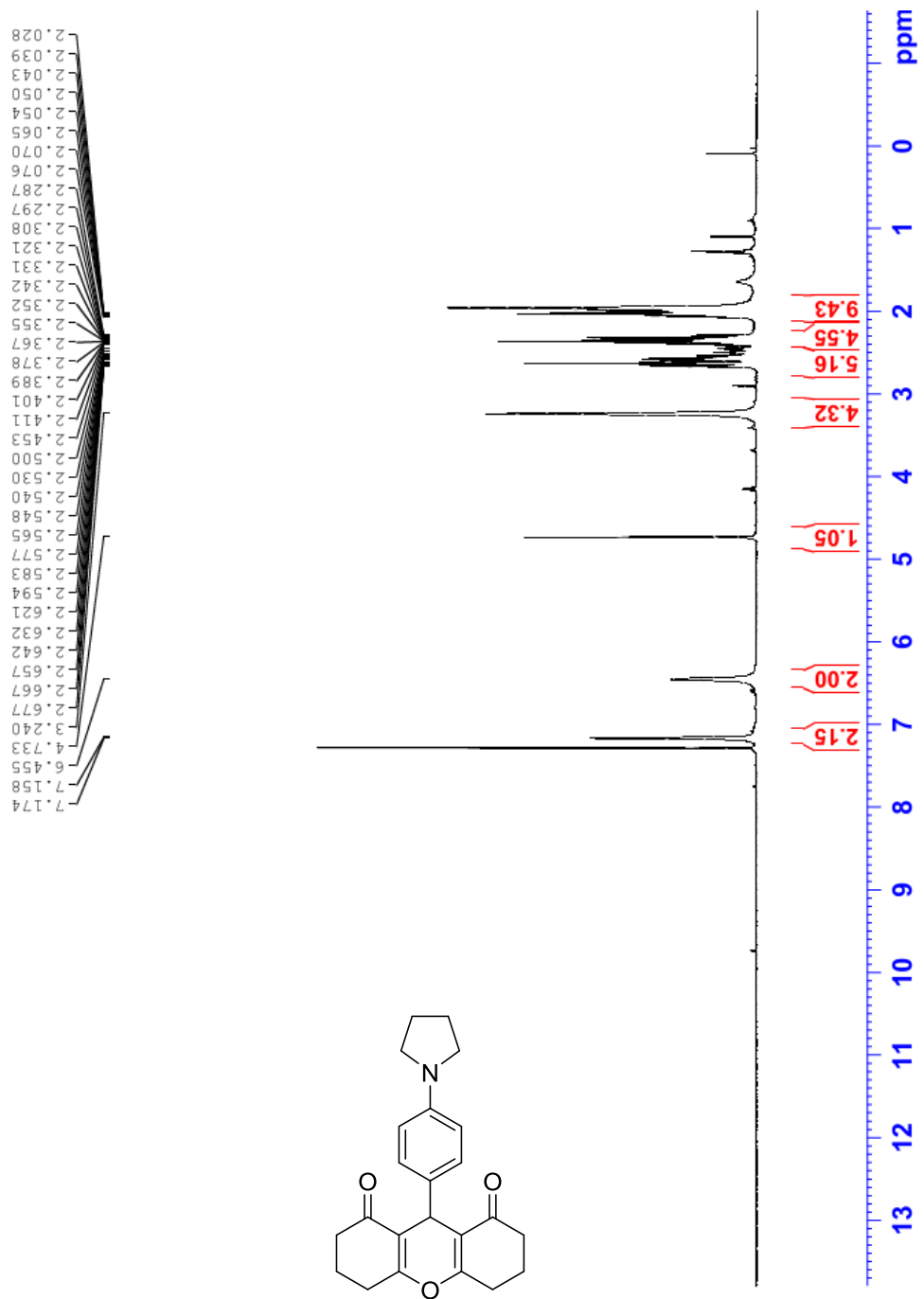
Bileşik (3ac) ¹H-NMR Spektrumu



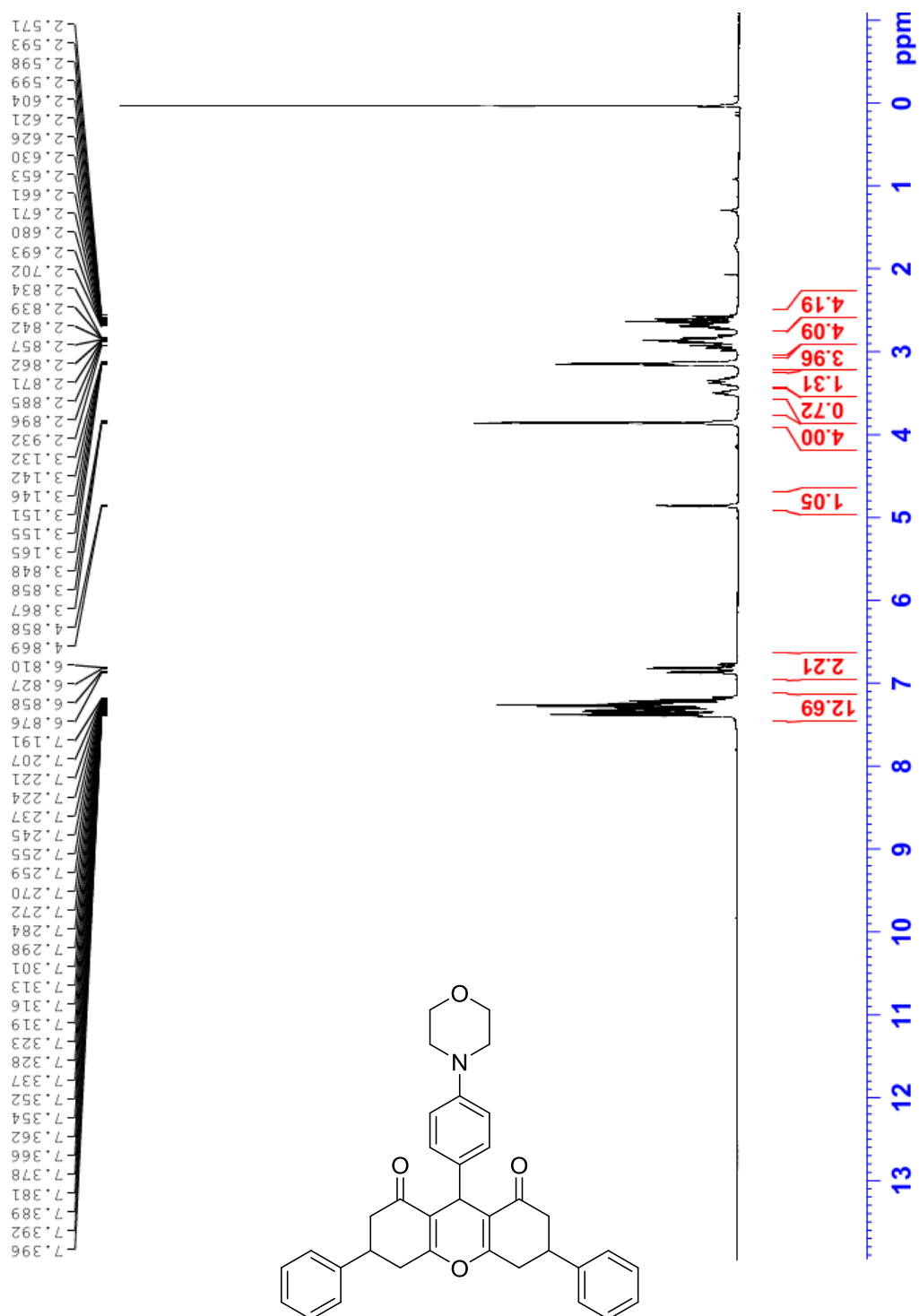
Bileşik (4ac) ¹H-NMR Spektrumu



Bileşik (5ac) ¹H-NMR Spektrumu

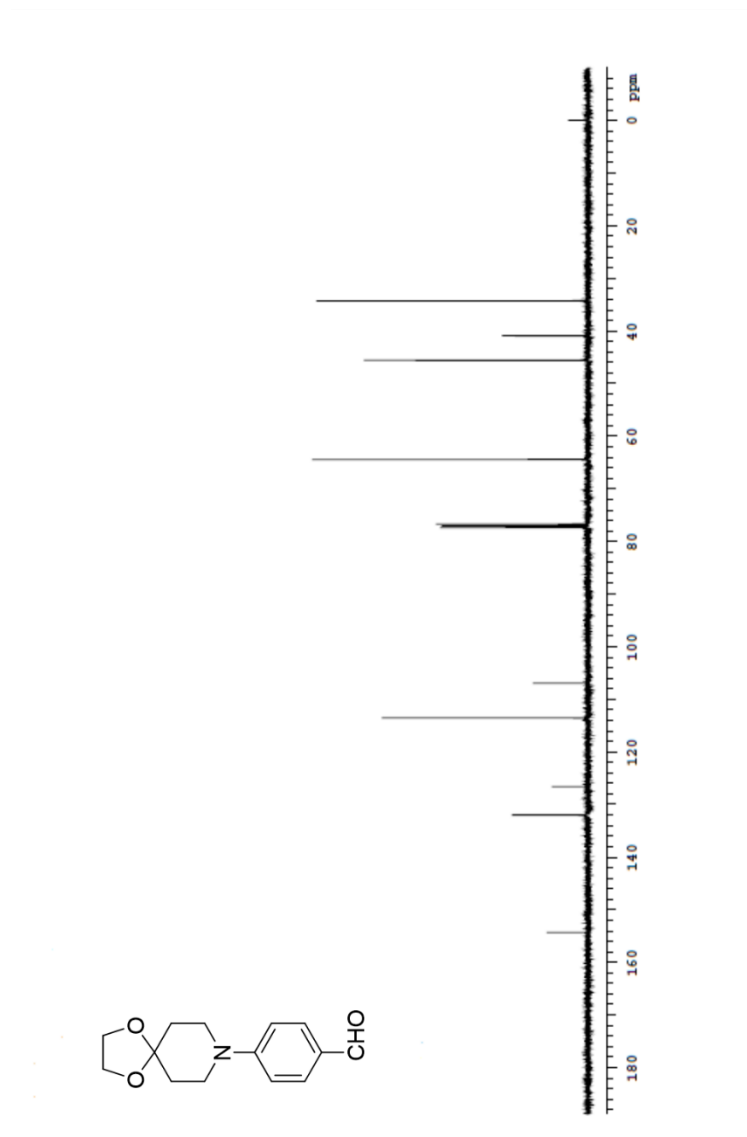


Bileşik (1ad) ¹H-NMR Spektrumu

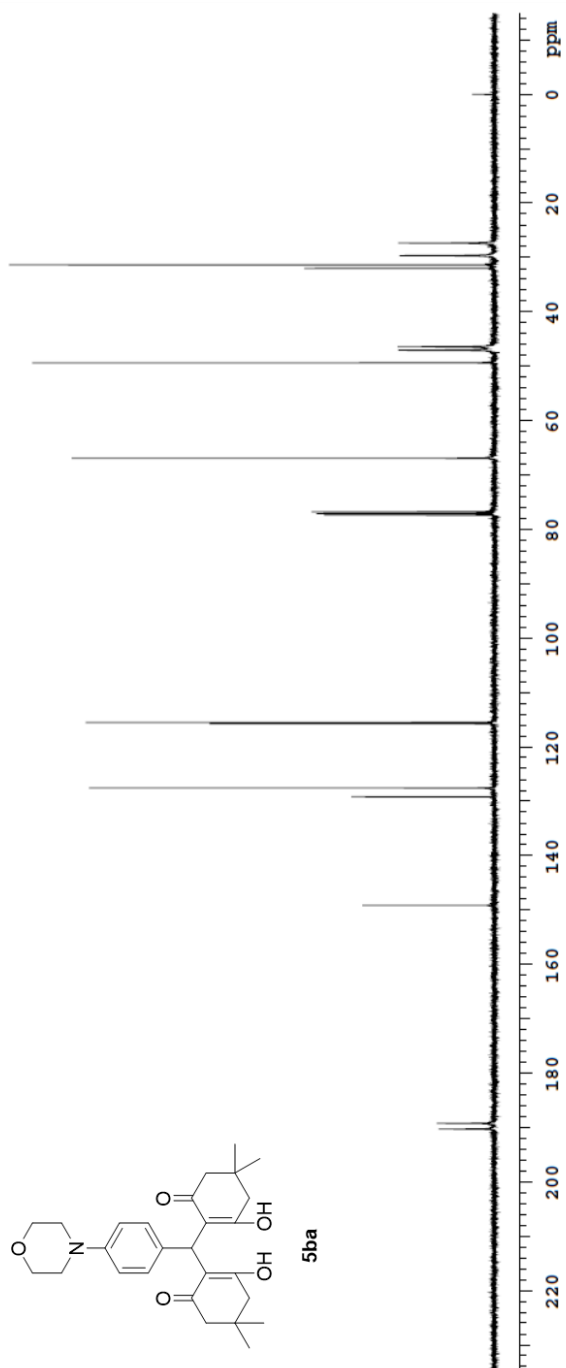


EK 3 ^{13}C -NMR Spektrumları

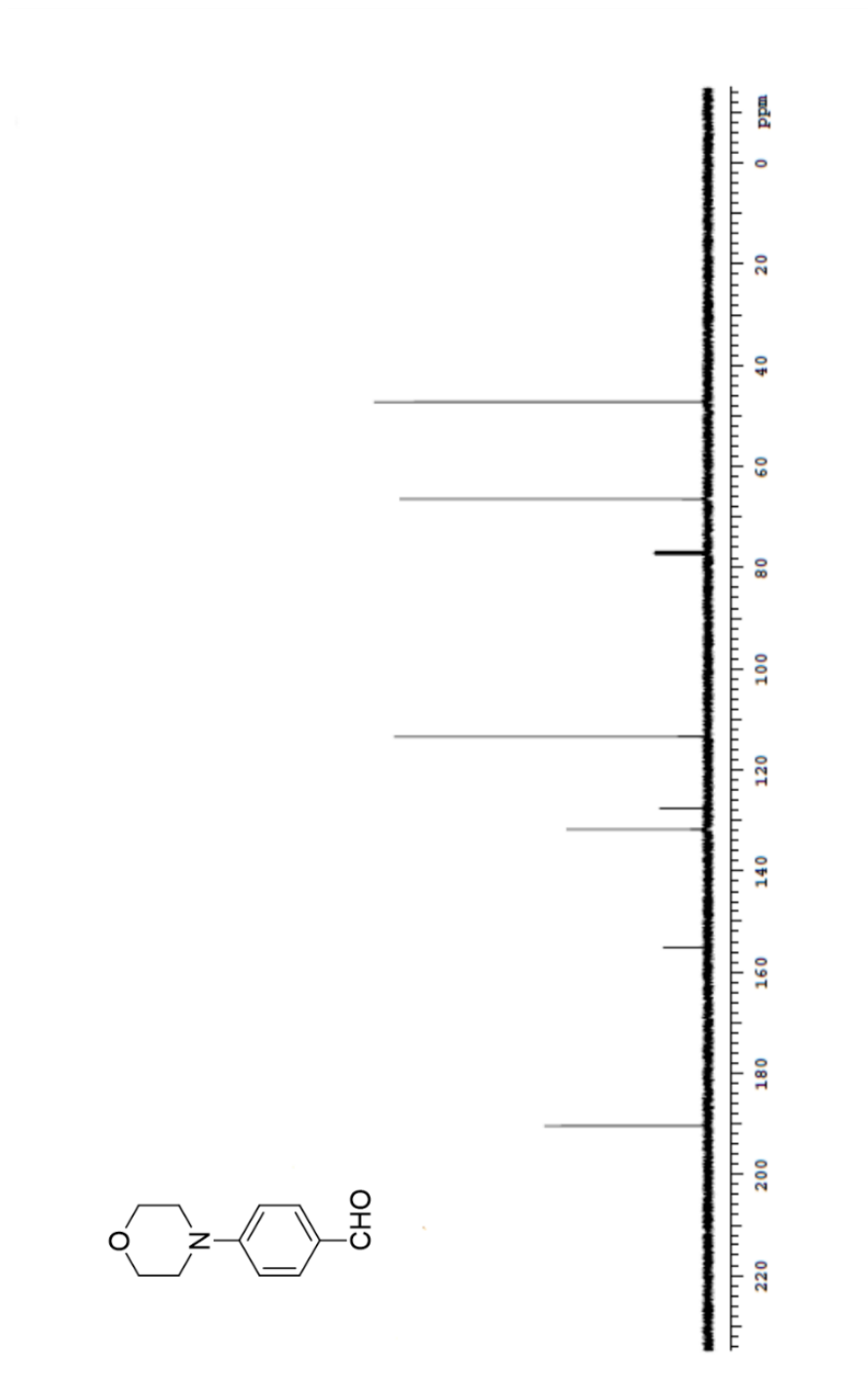
Bileşik (4a) ^{13}C NMR Spektrumu



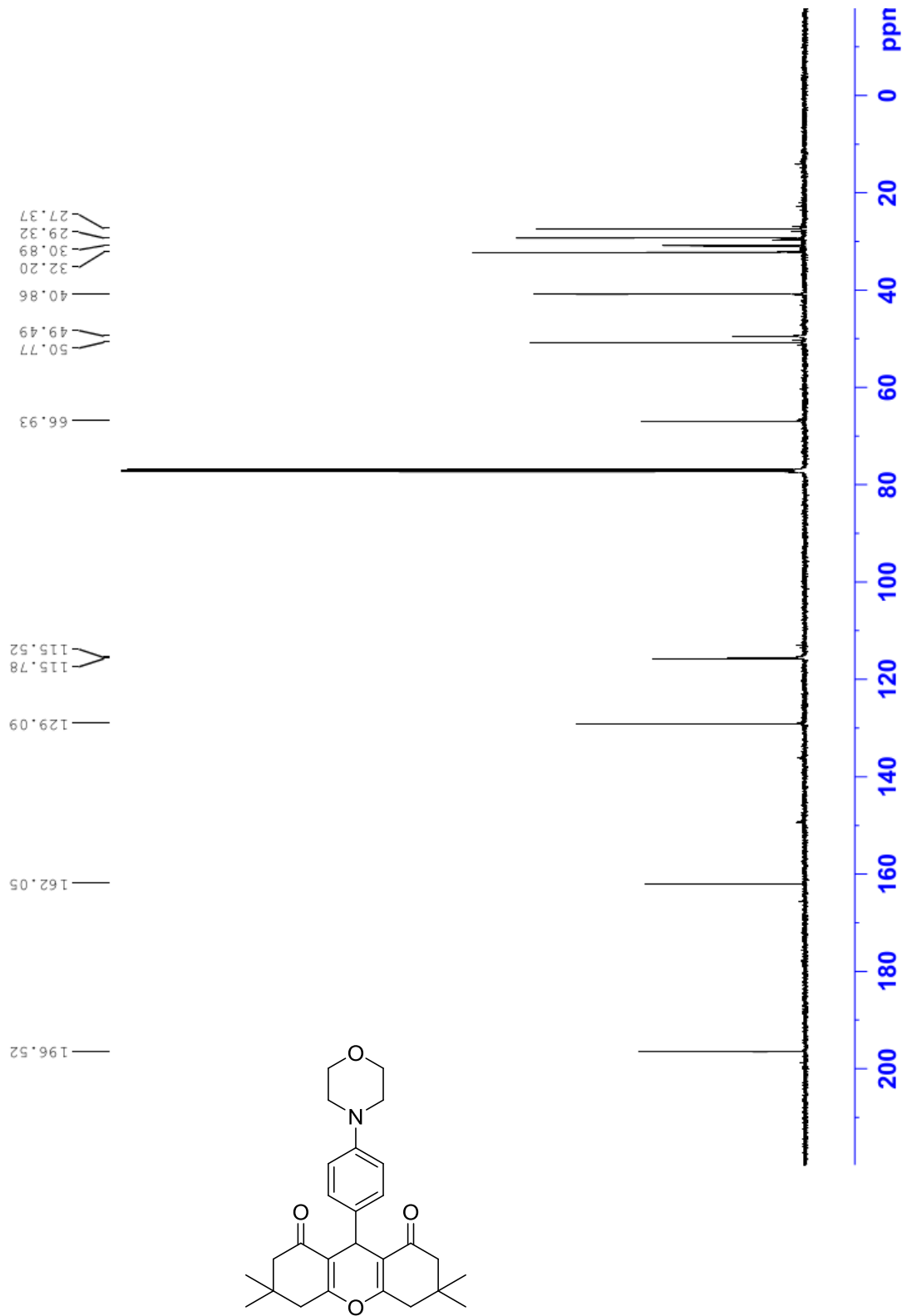
2,2'-((4-morfolinofenil)metilen)bis(3-hidroksi-5,5-dimetilsikloheks-2-en-1-on)
¹³C-NMR Spektrumu



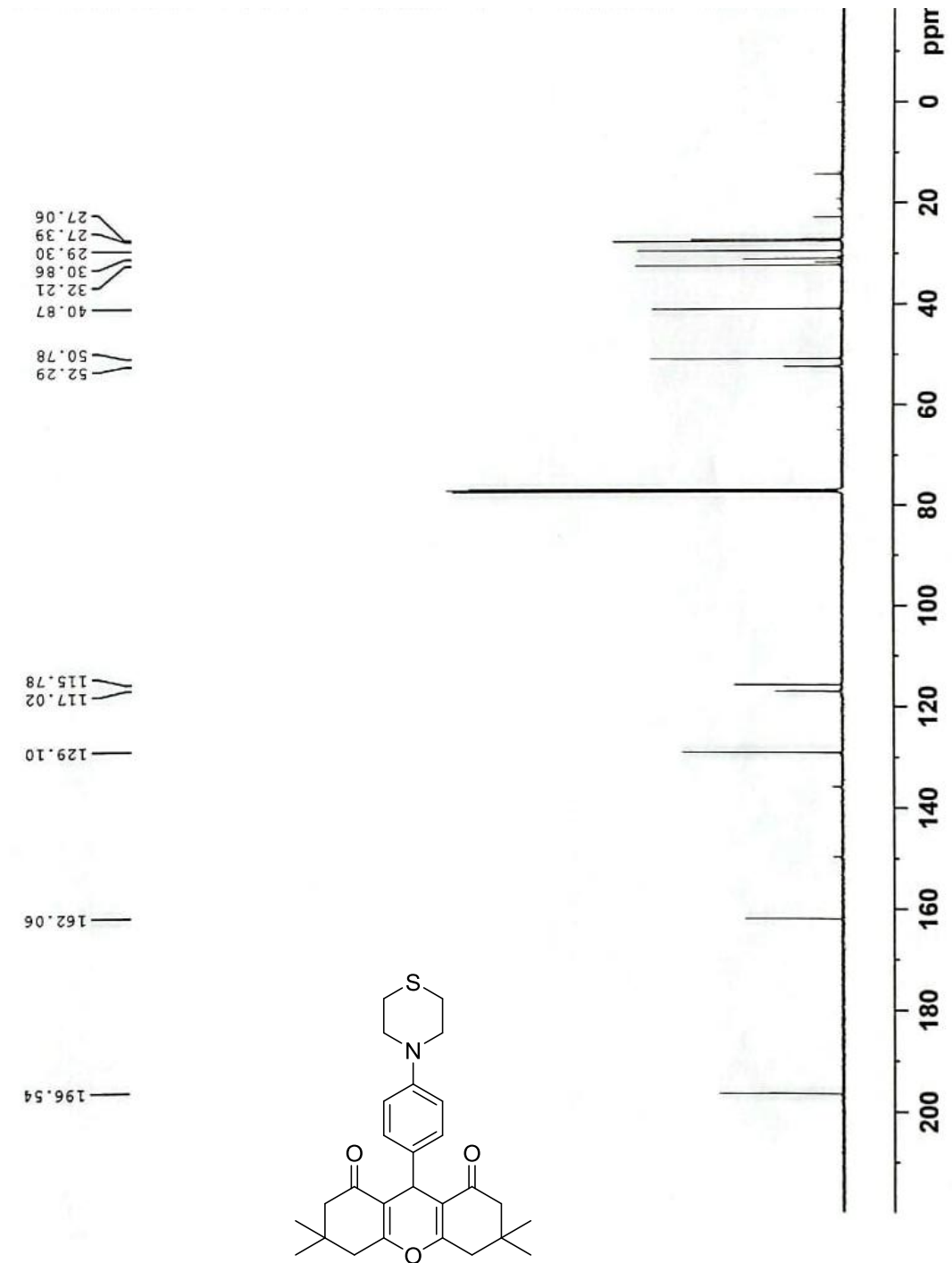
Bileşik (1a) ^{13}C -NMR Spektrumu



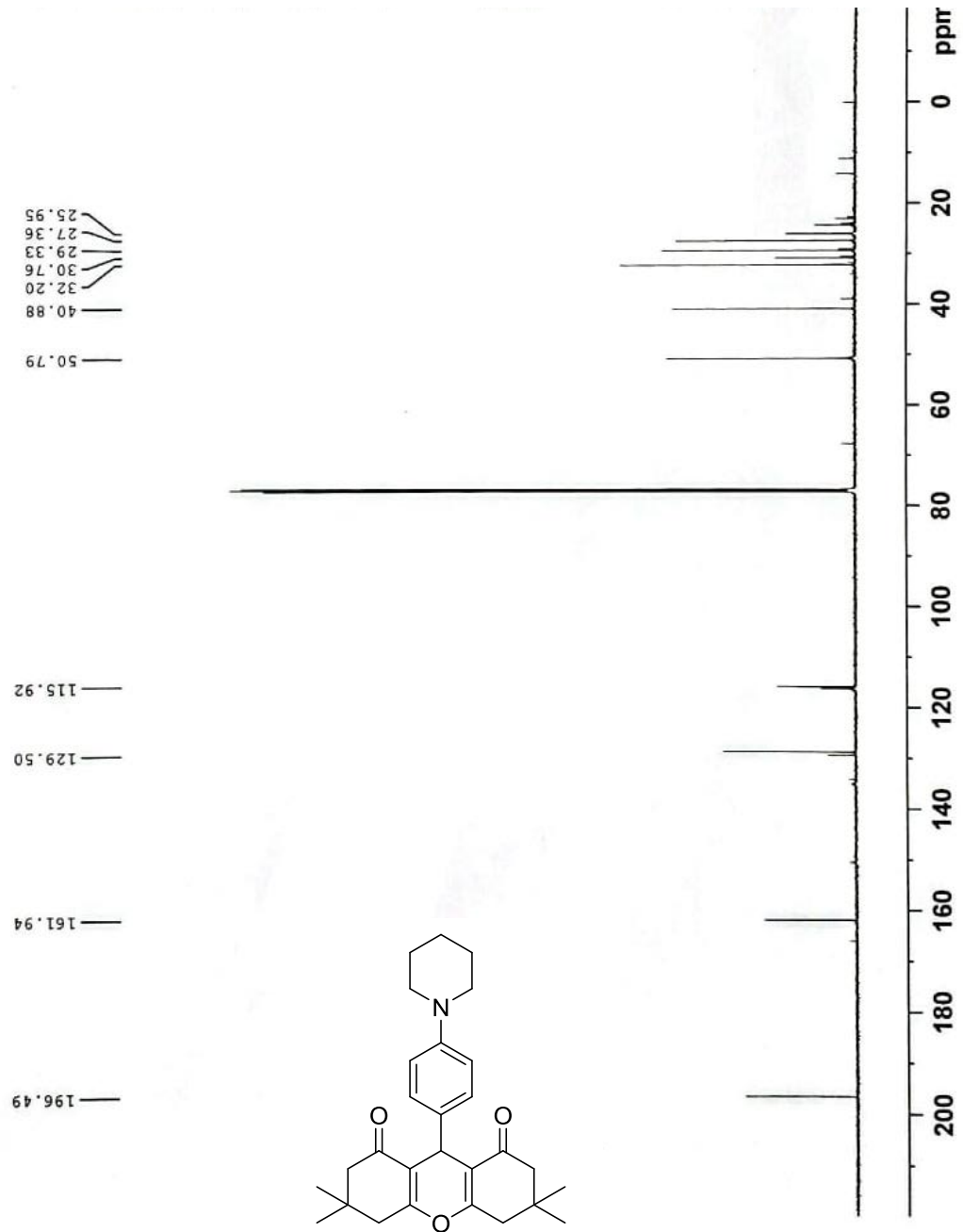
Bileşik (1ab) ¹³C-NMR Spektrumu



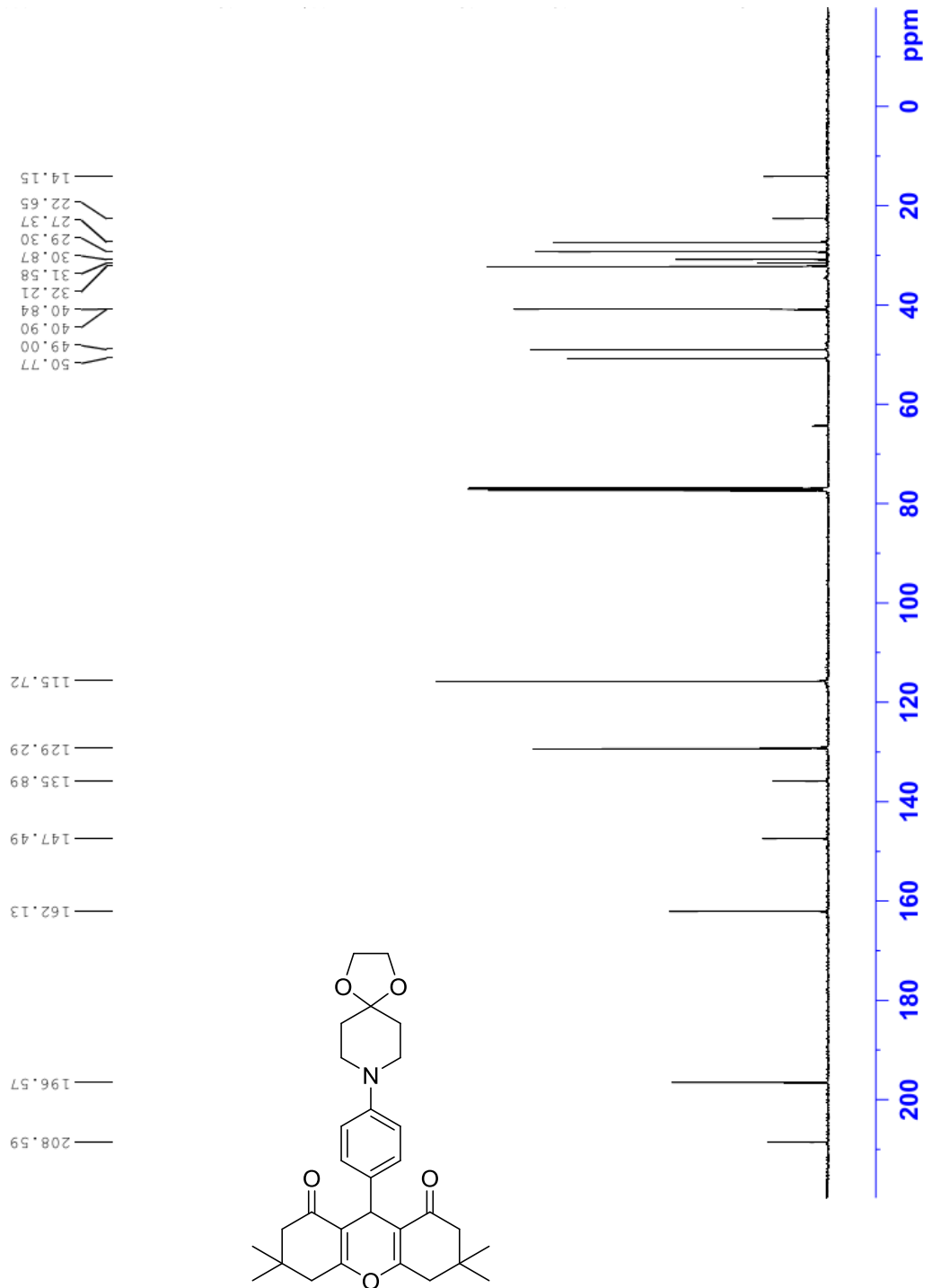
Bileşik (2ab) ¹³C-NMR Spektrumu



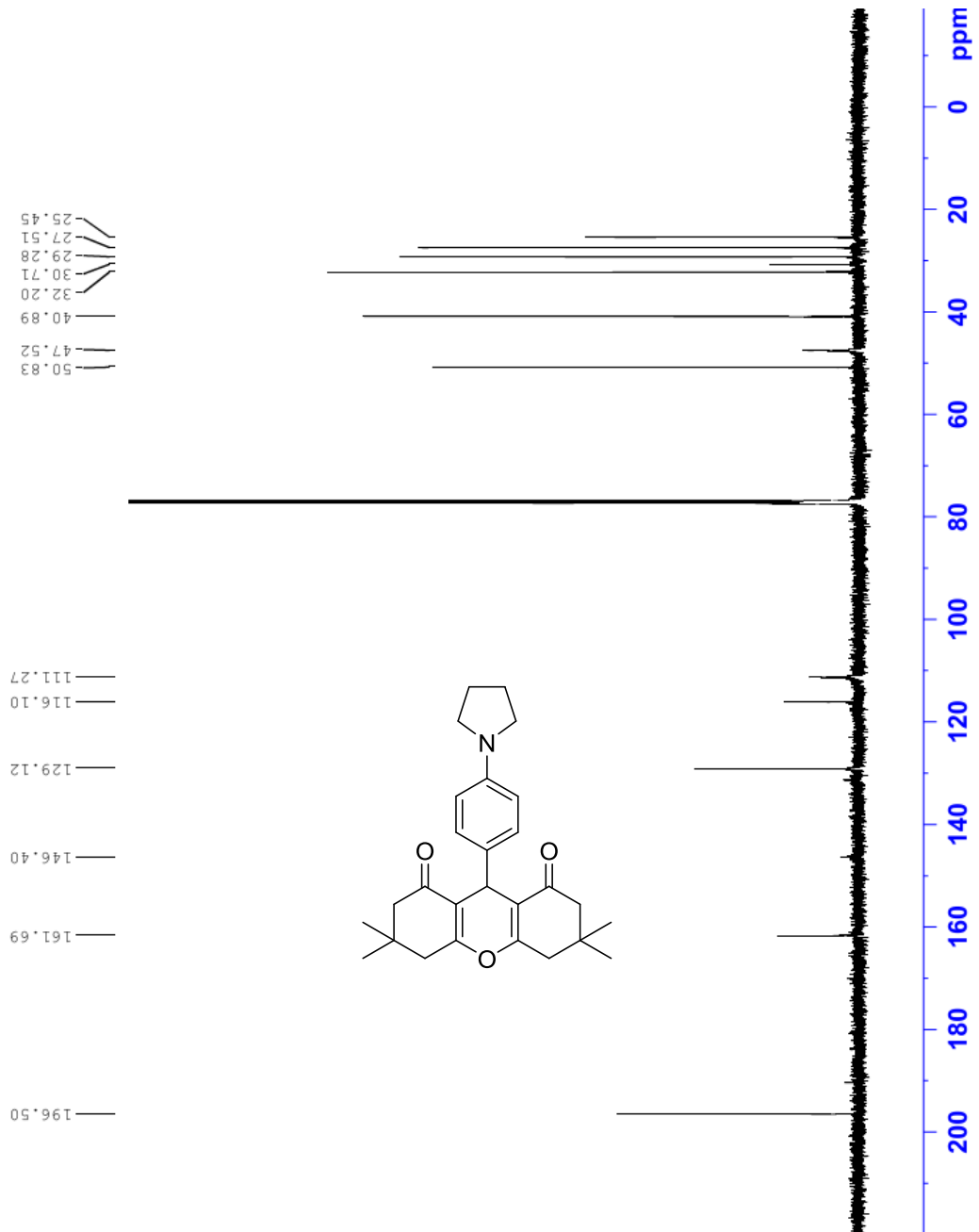
Bileşik (3ab) ¹³C-NMR Spektrumu



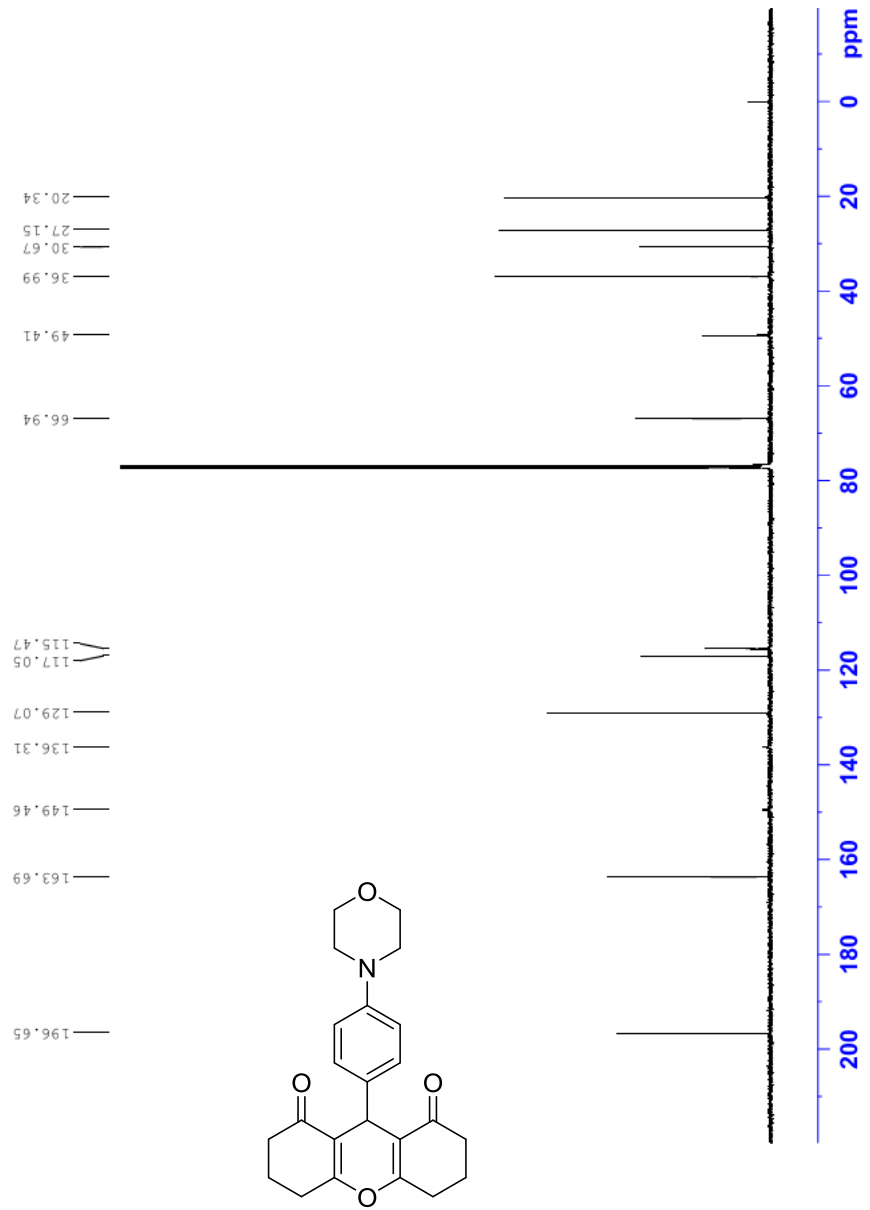
Bileşik (4ab) ¹³C-NMR Spektrumu



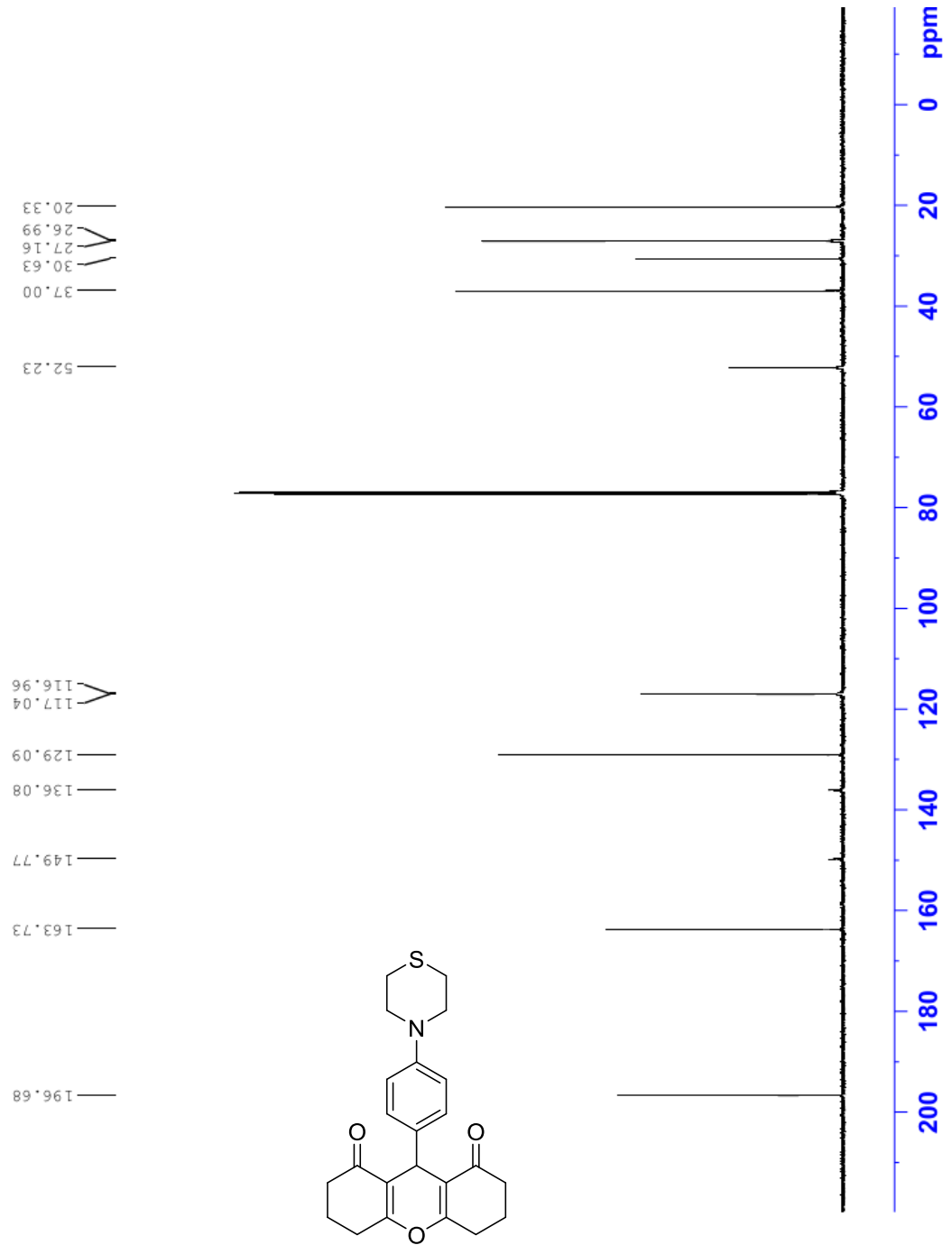
Bileşik (5ab) ¹³C-NMR Spektrumu



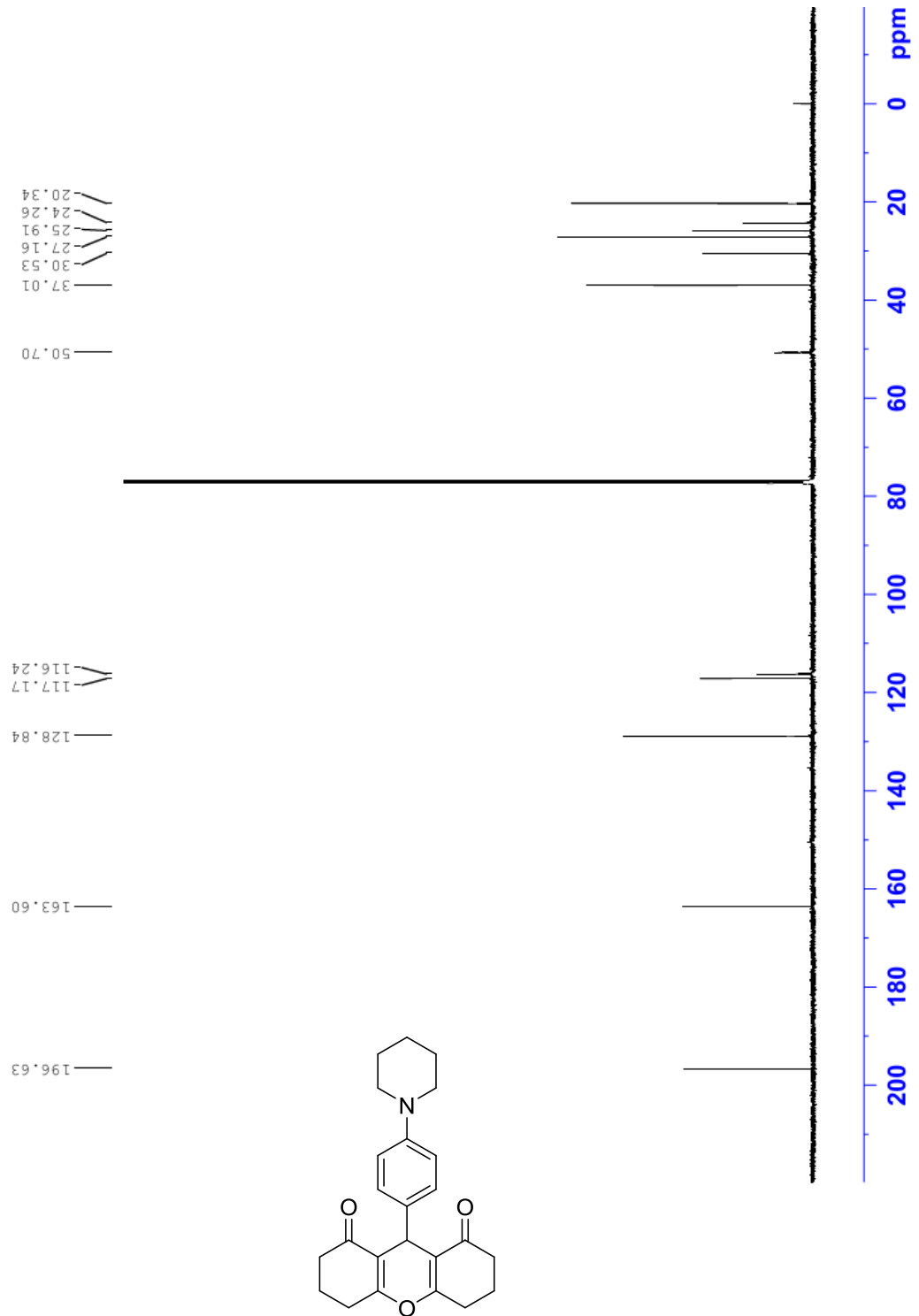
Bileşik (1ac) ¹³C-NMR Spektrumu



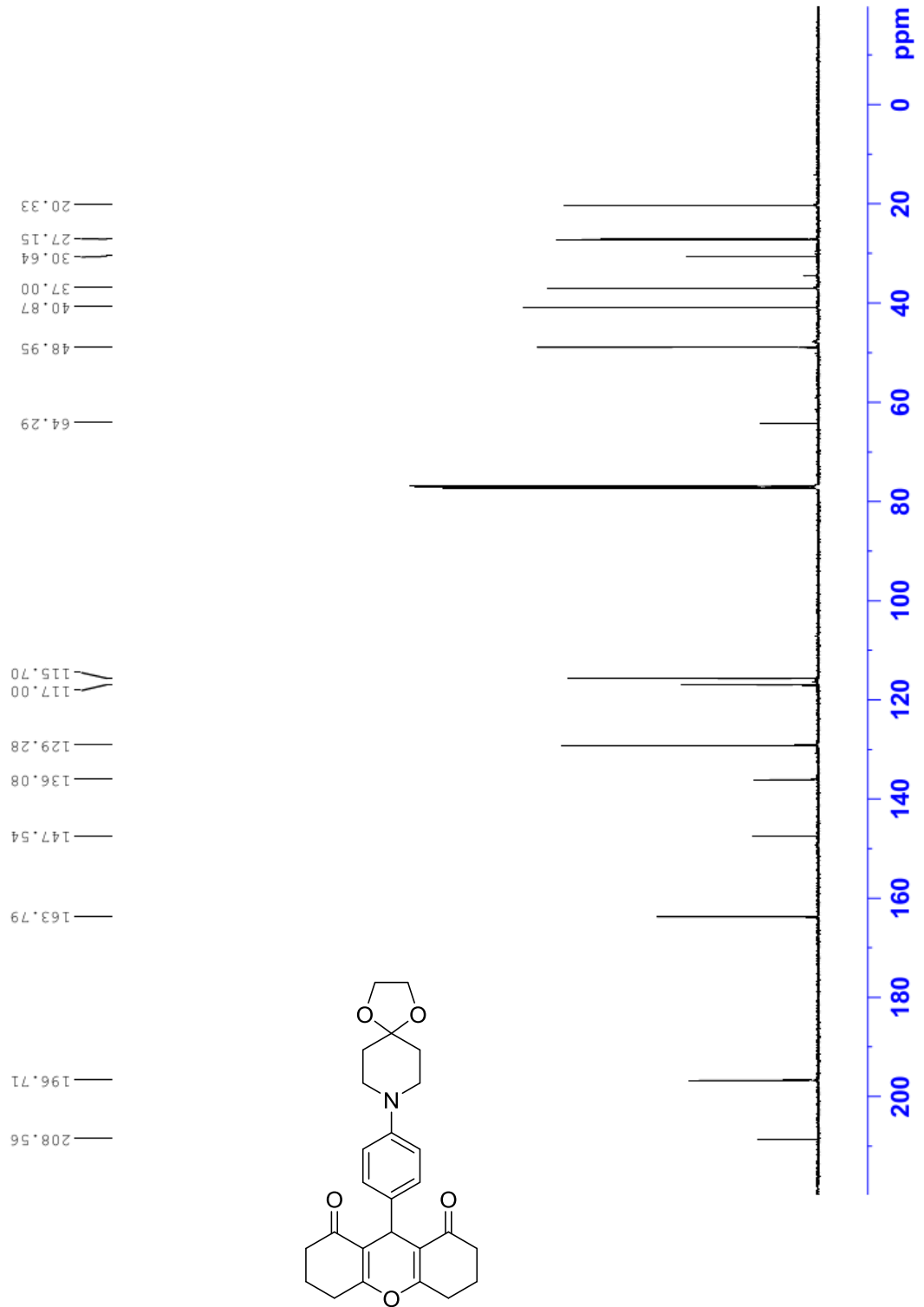
Bileşik (2ac) ¹³C-NMR Spektrumu



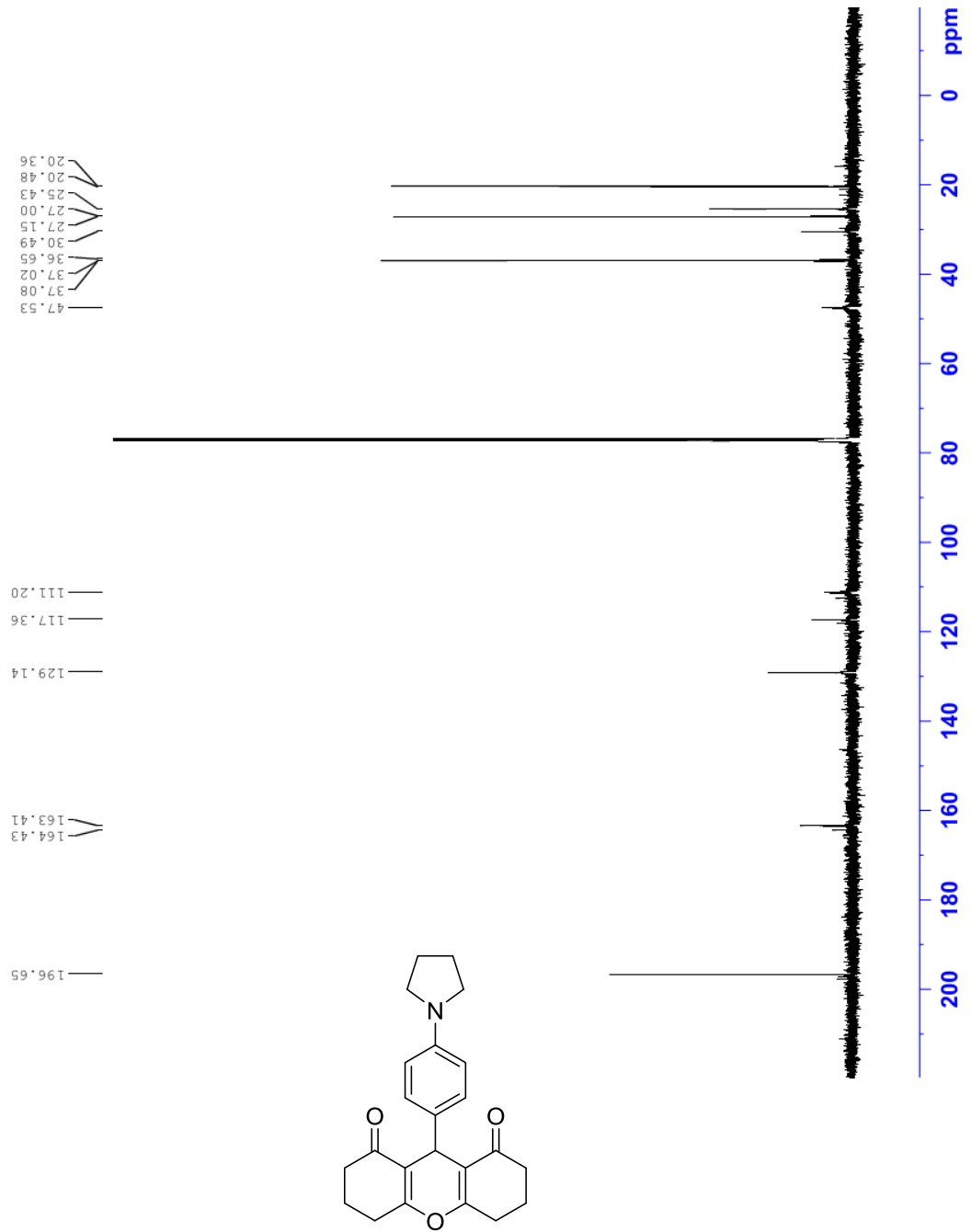
Bileşik (3ac) ¹³C-NMR Spektrumu



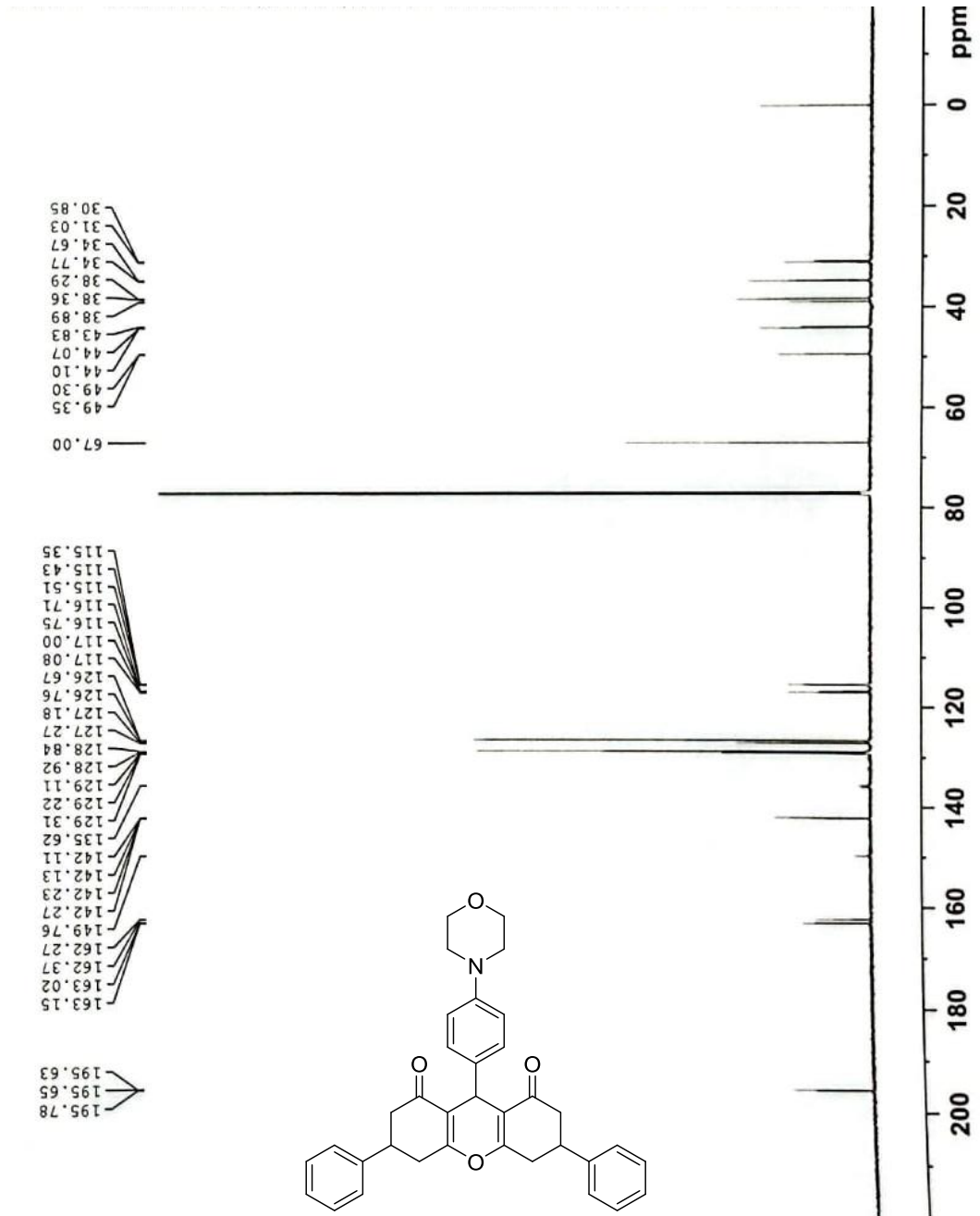
Bileşik (4ac) ¹³C-NMR Spektrumu



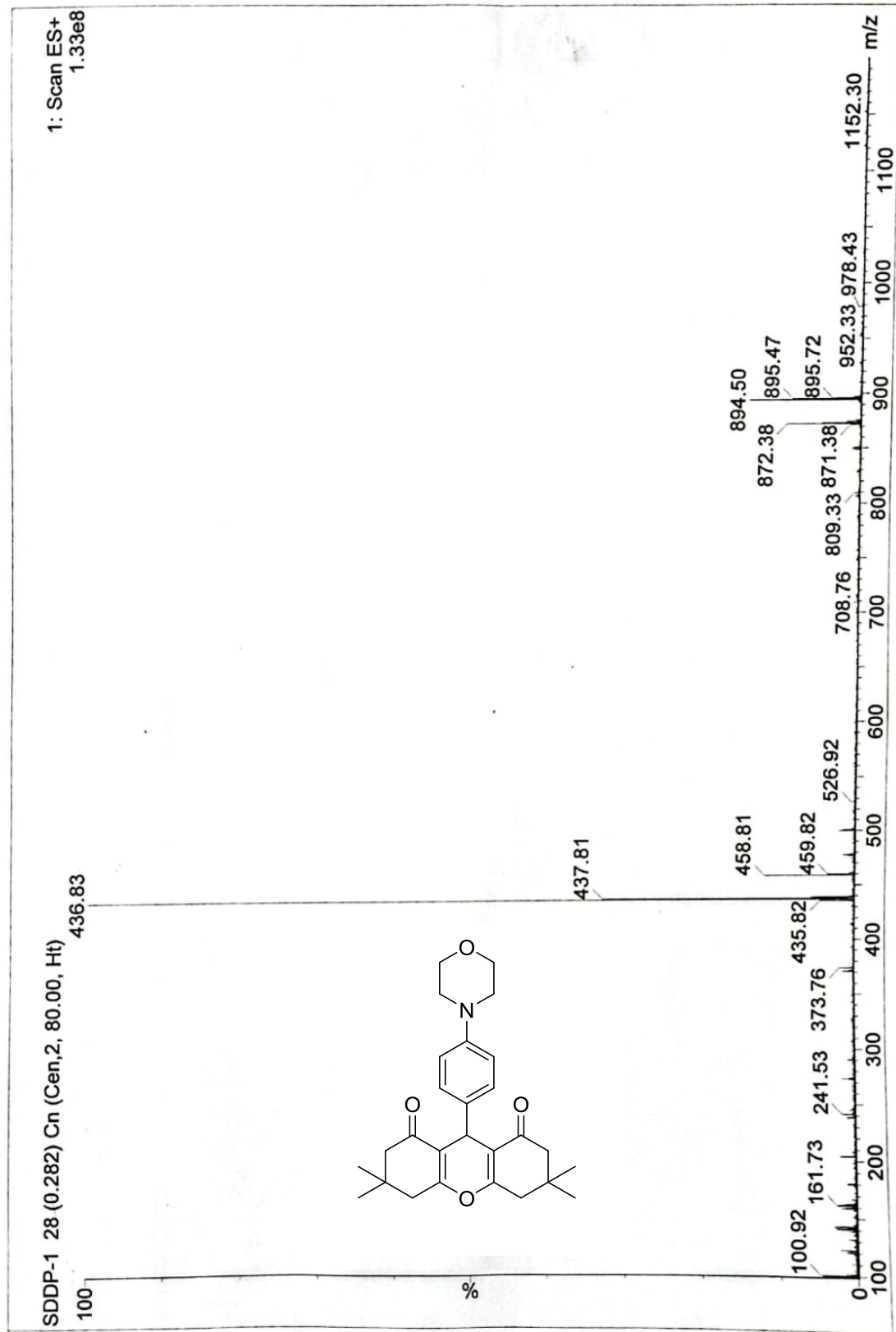
Bileşik (5ac) ¹³C-NMR Spektrumu



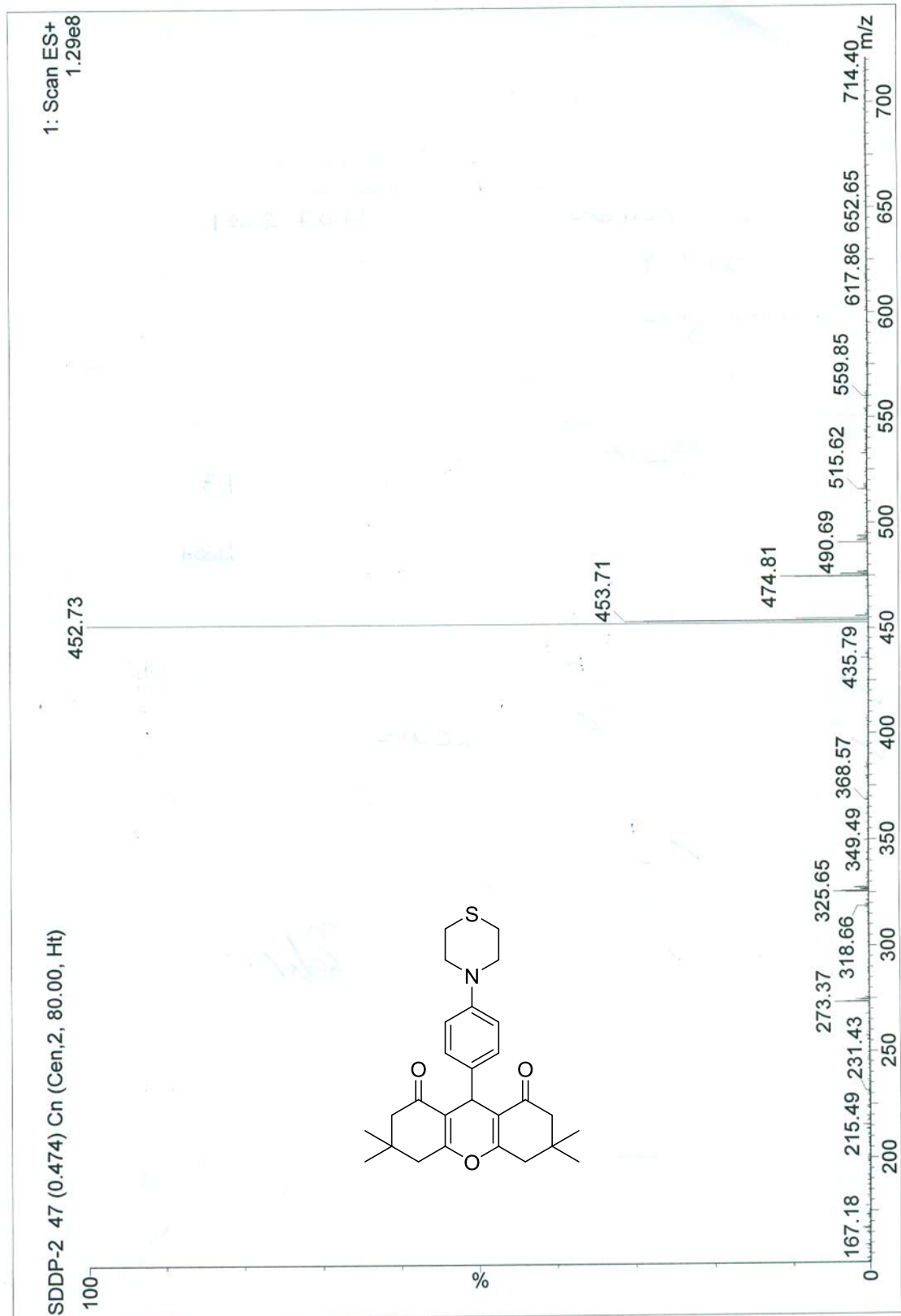
EK 4 LC-MS Kütle Spektrumları



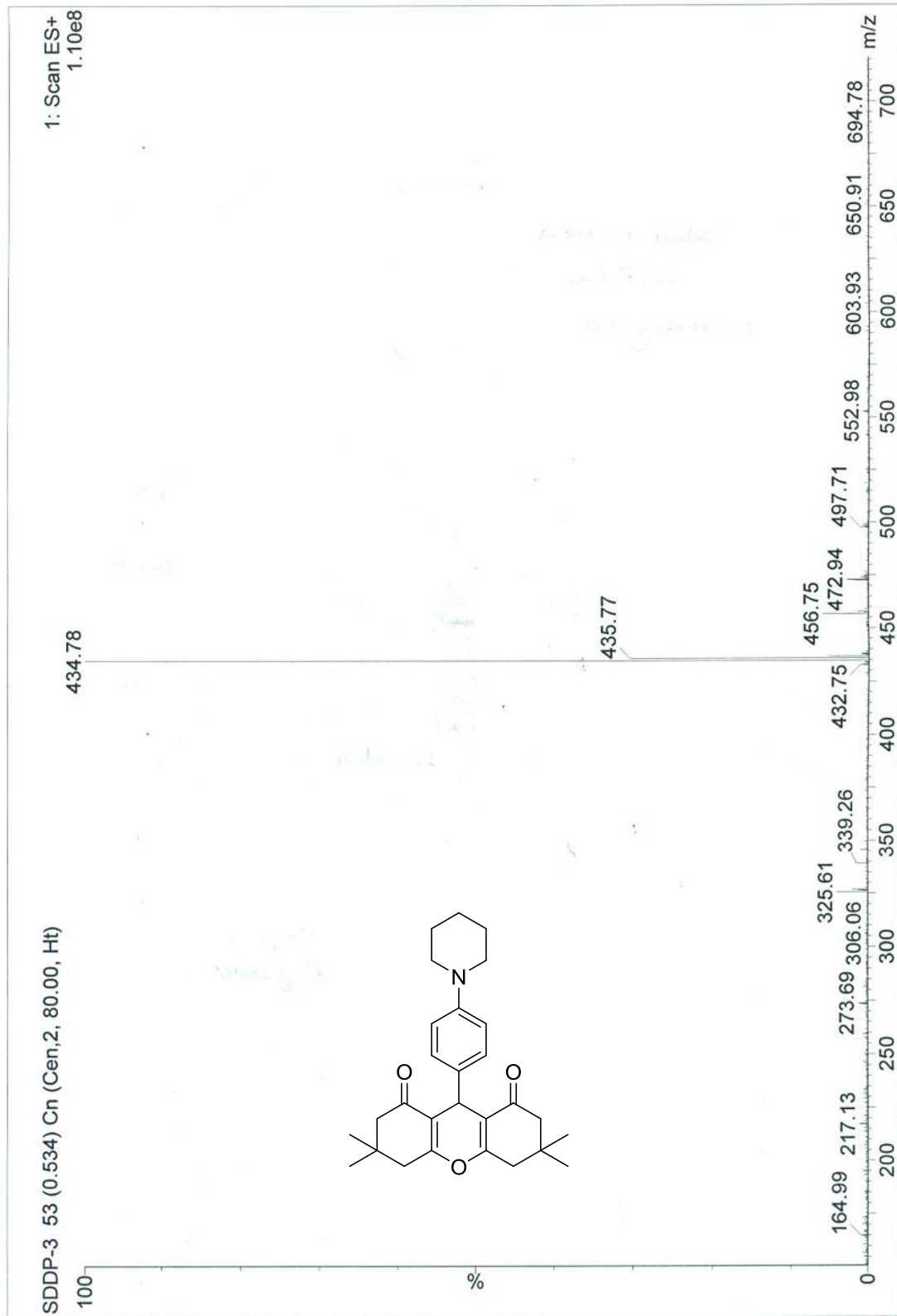
Bileşik (1ab) LC-MS Kütle Spektrumu



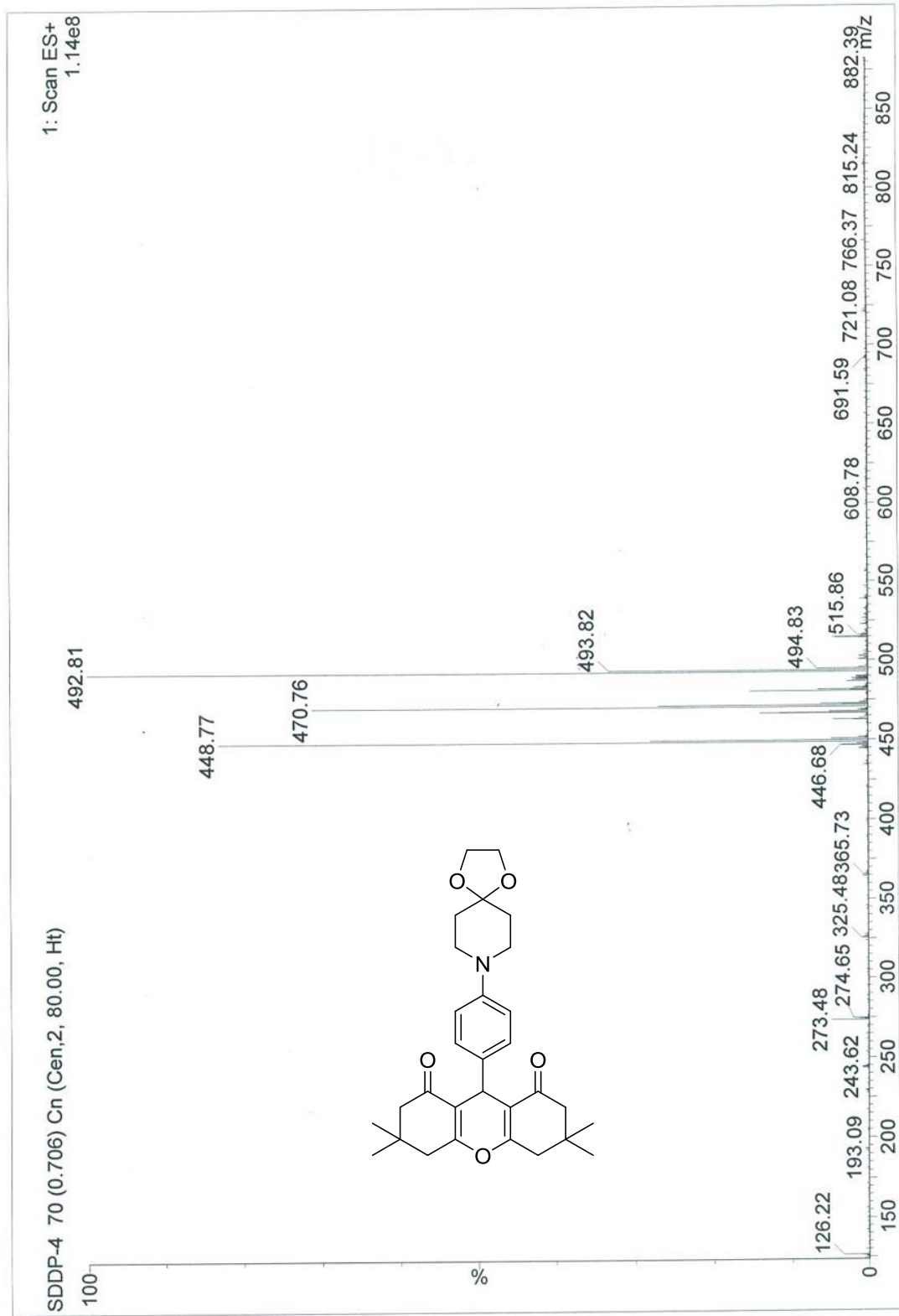
Bileşik (2ab) LC-MS Kütle Spektrumu



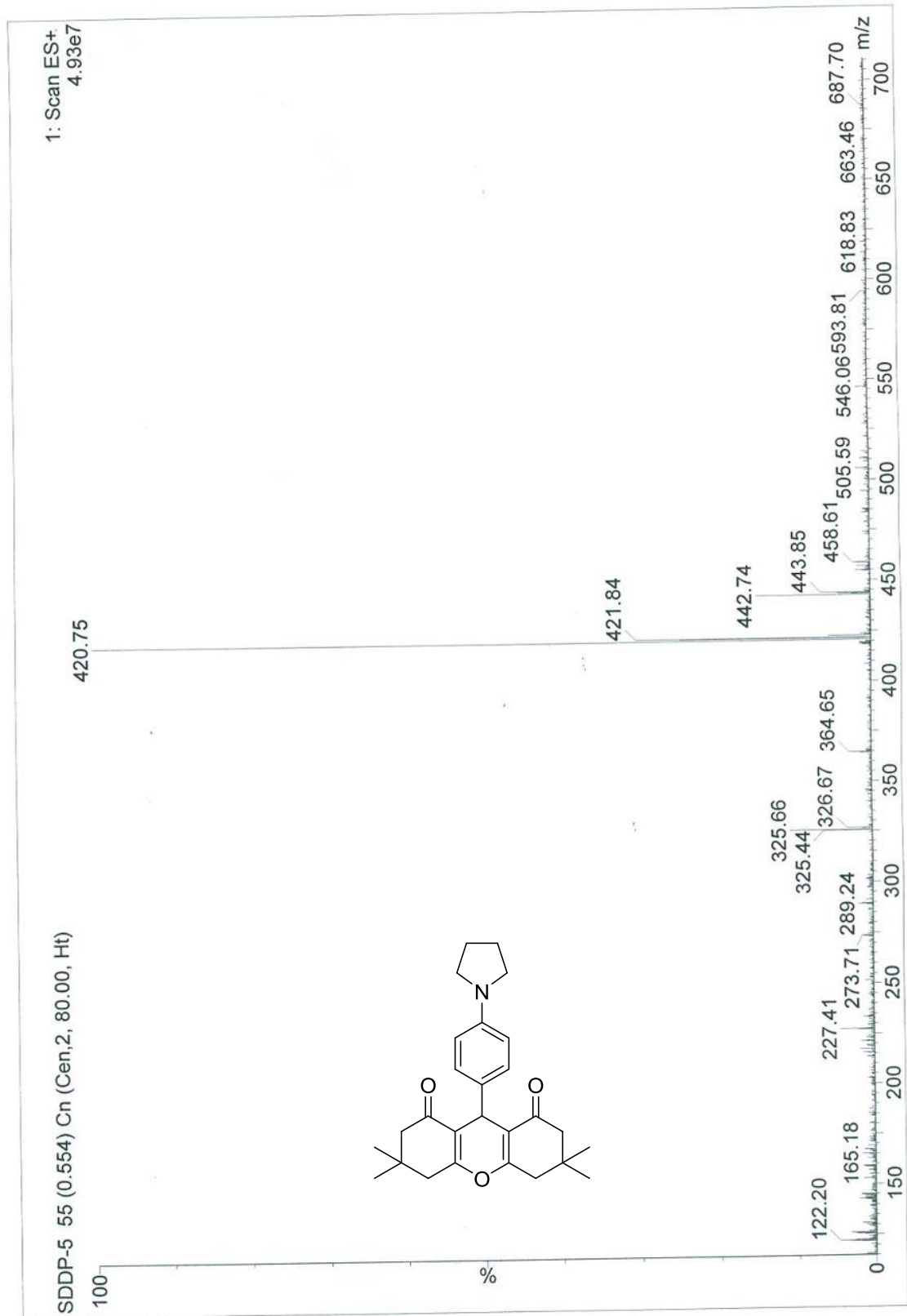
Bileşik (3ab) LC-MS Kütle Spektrumu



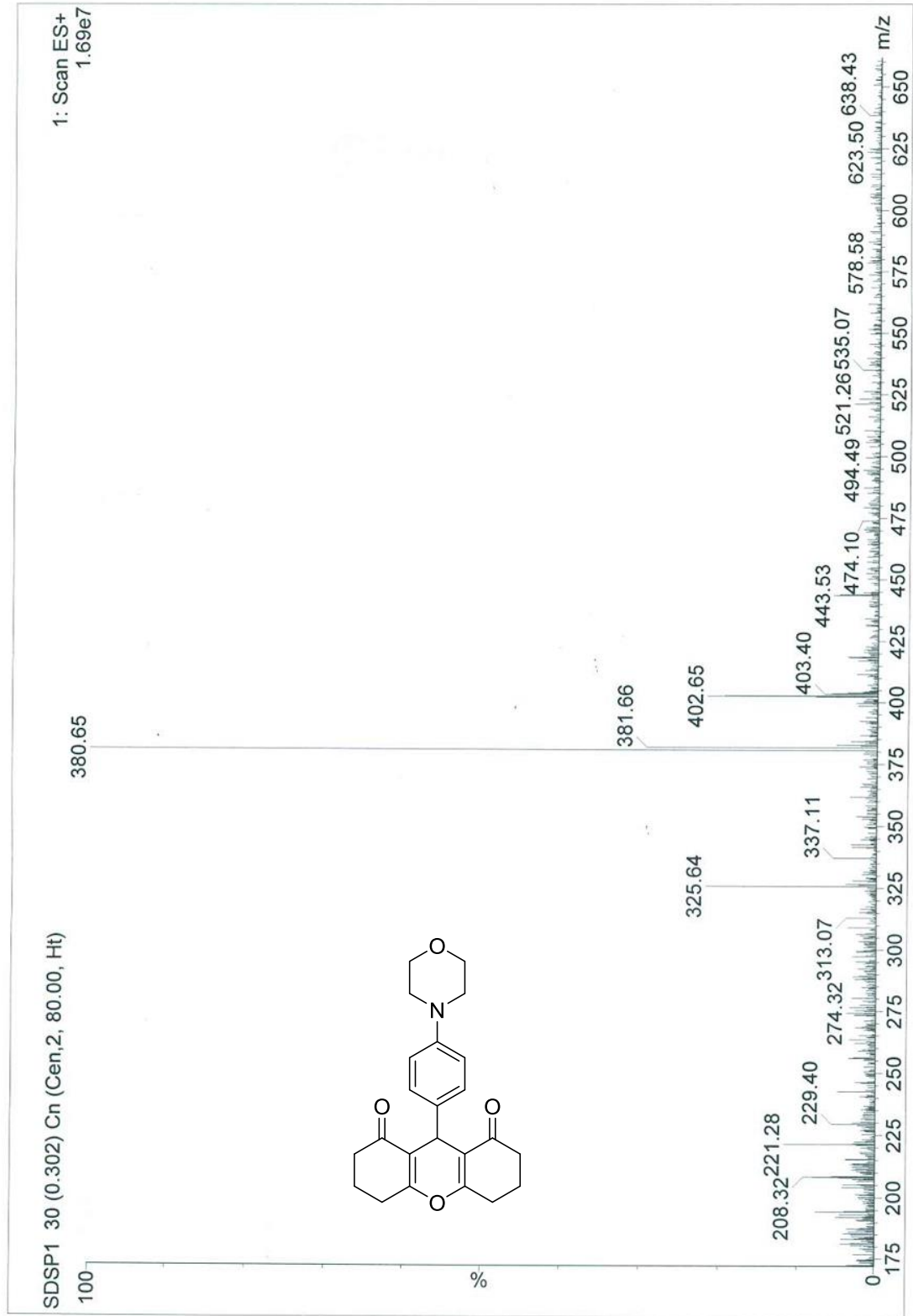
Bileşik (4ab) LC-MS Kütle Spektrumu



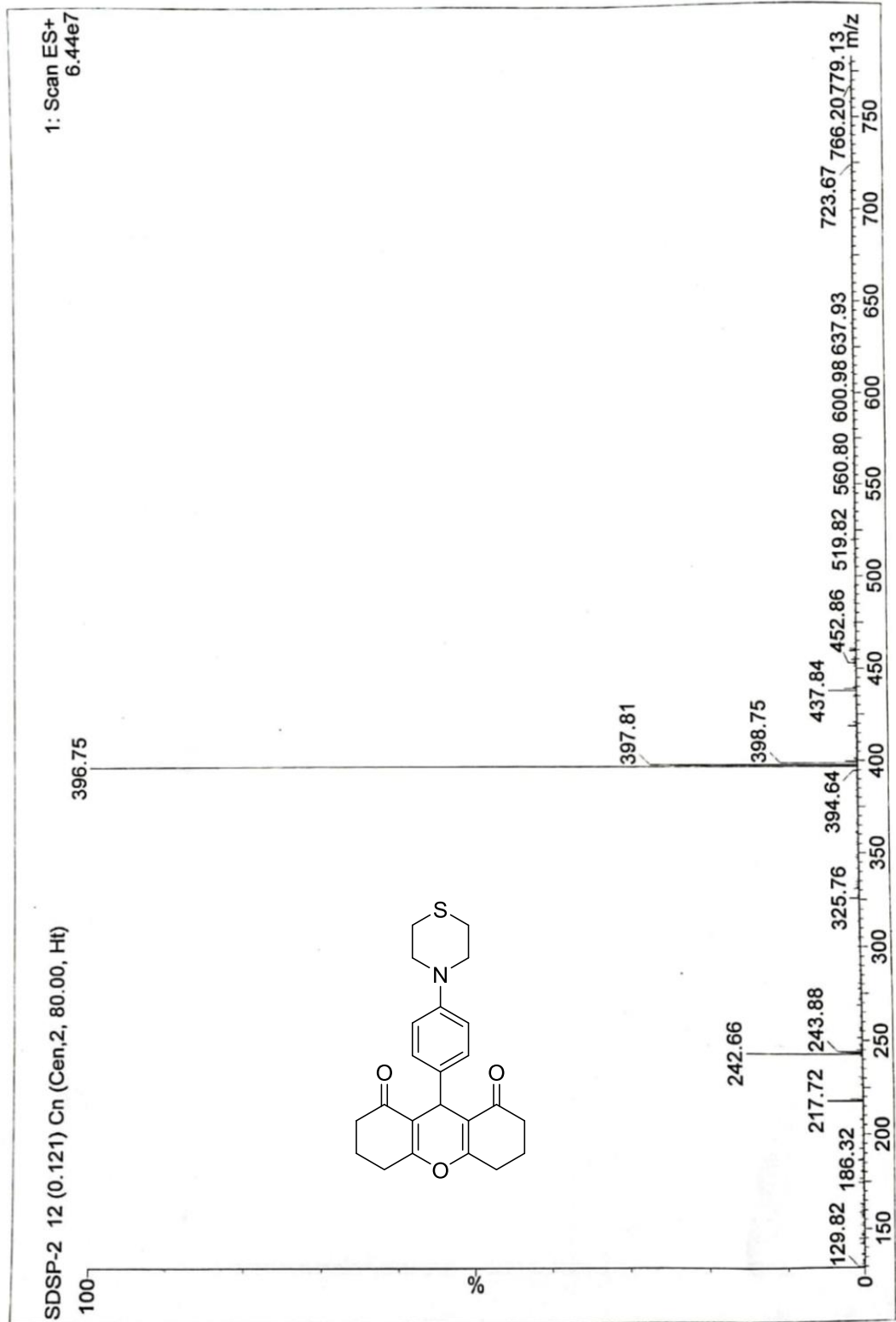
Bileşik (5ab) LC-MS Kütle Spektrumu



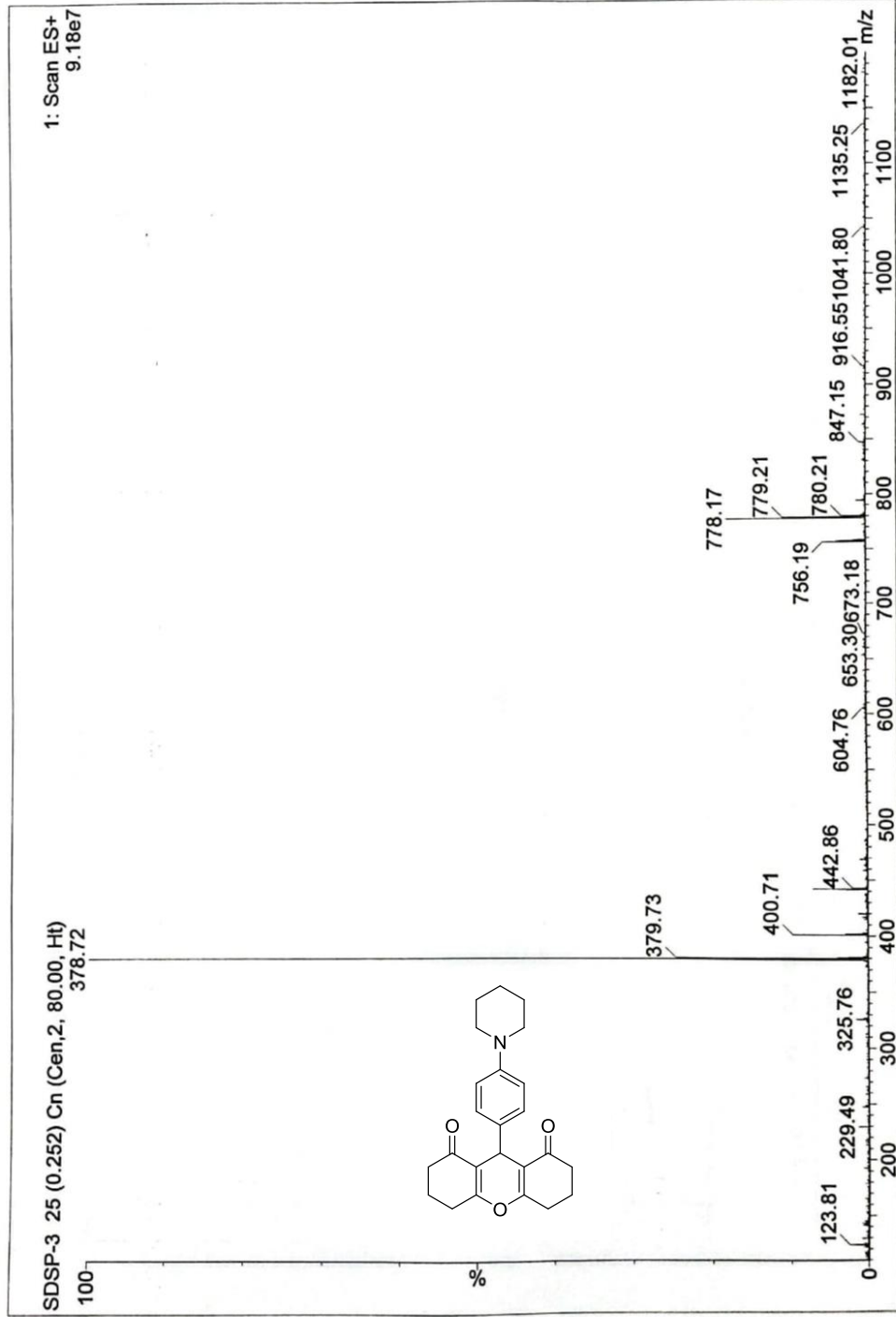
Bileşik (1ac) LC-MS Kütle Spektrumu



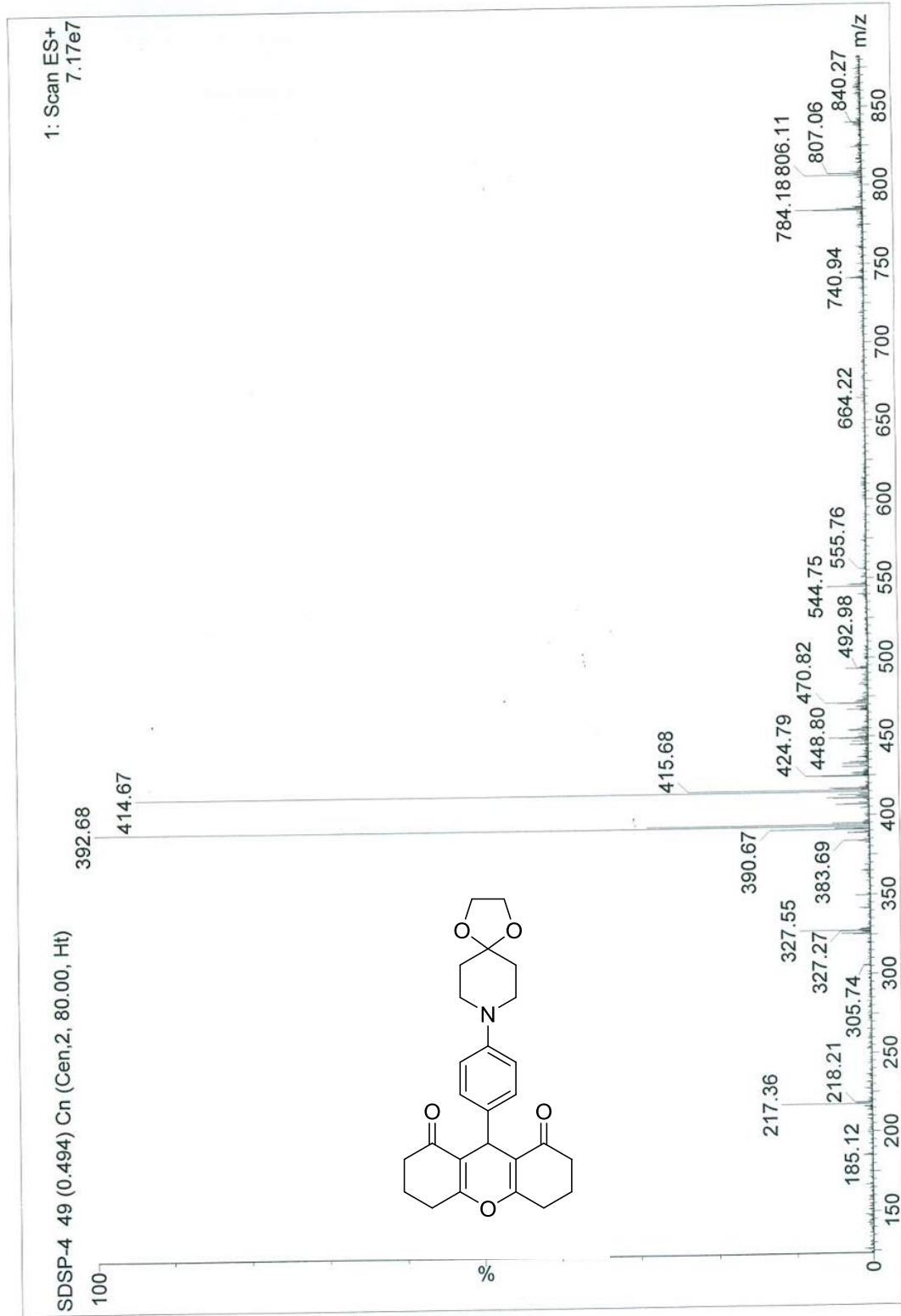
Bileşik (2ac) LC-MS Kütle Spektrumu



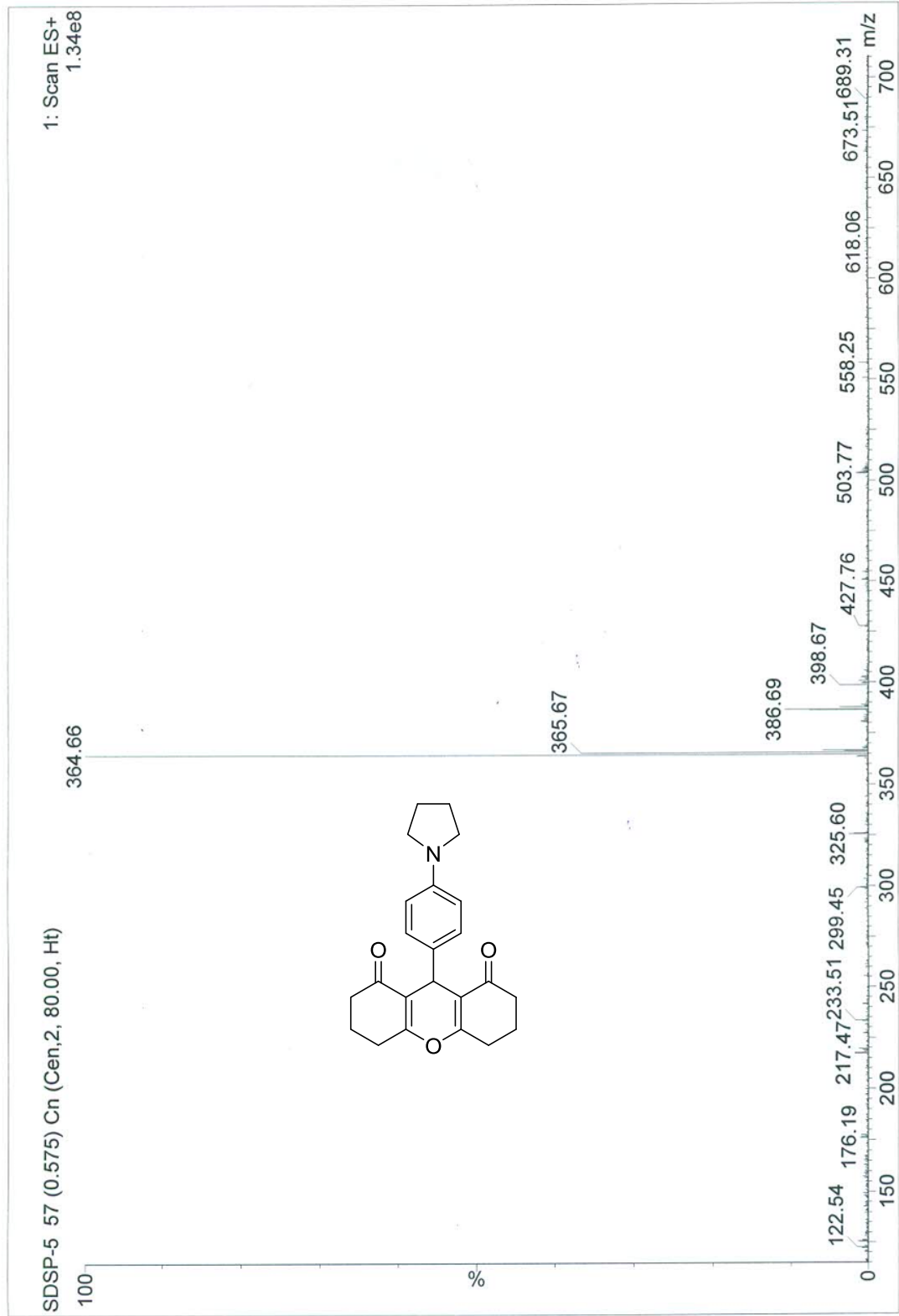
Bileşik (3ac) LC-MS Kütle Spektrumu



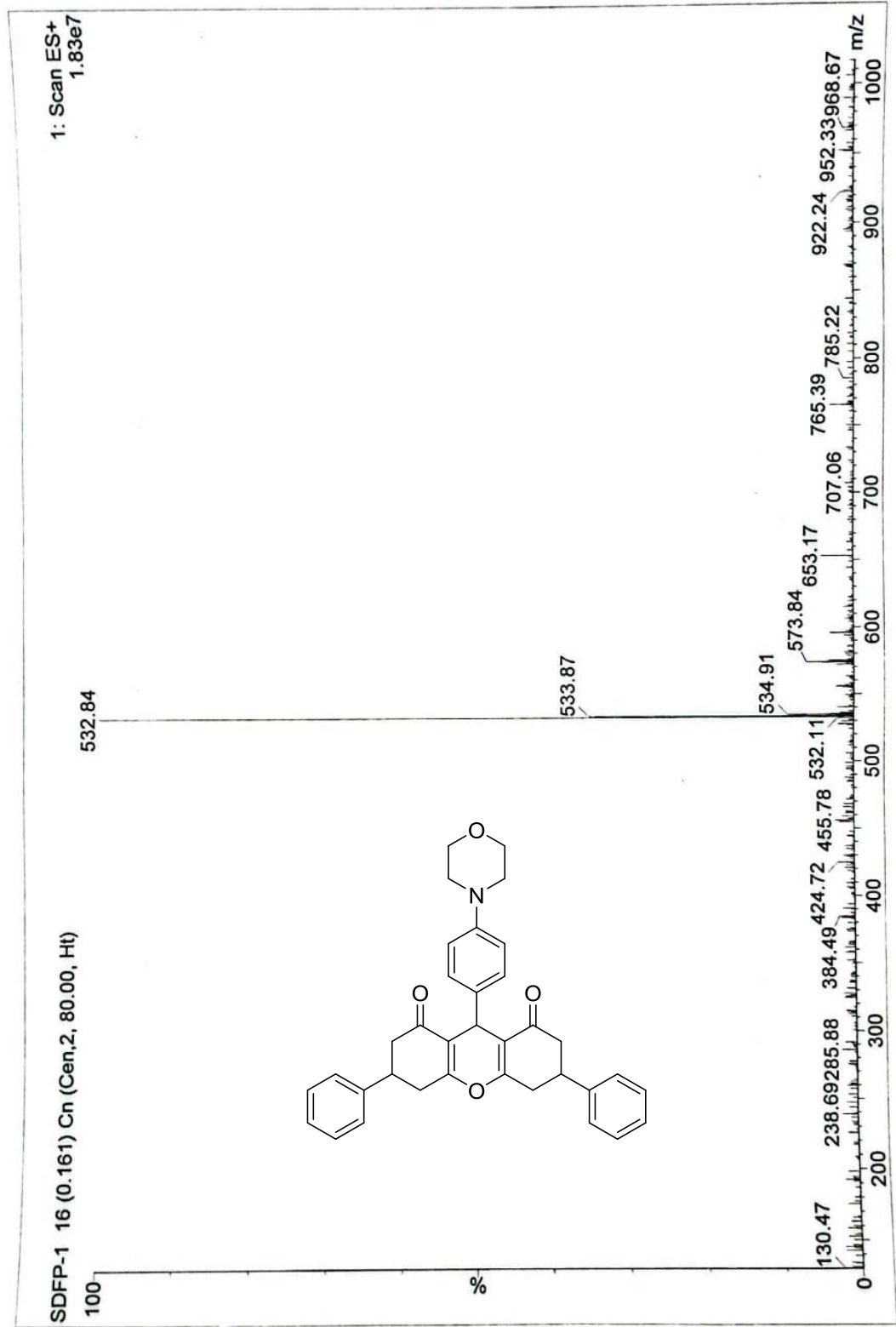
Bileşik (4ac) LC-MS Kütle Spektrumu



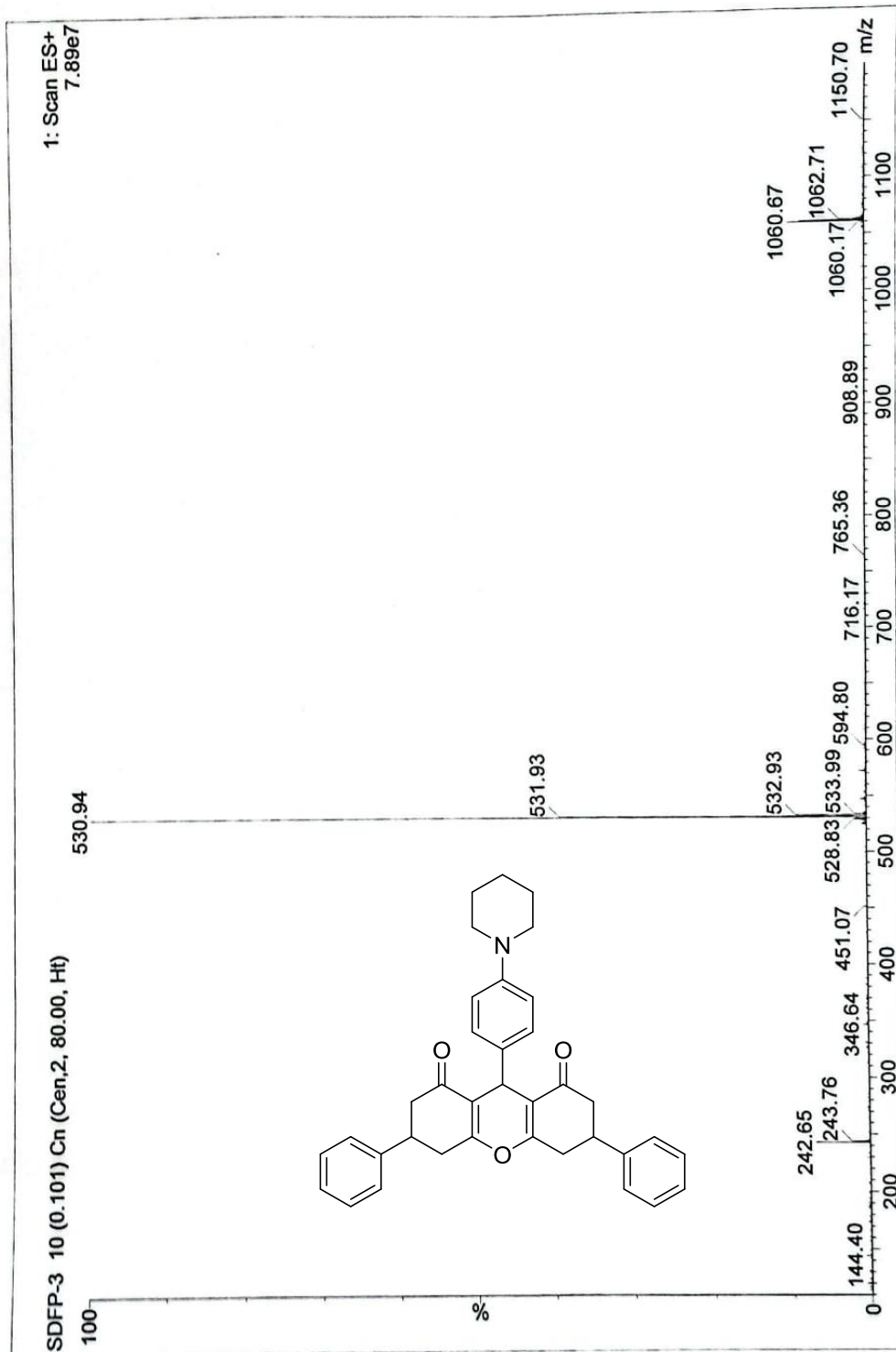
Bileşik (5ac) LC-MS Kütle Spektrumu



Bileşik (1ad) LC-MS Kütle Spektrumu

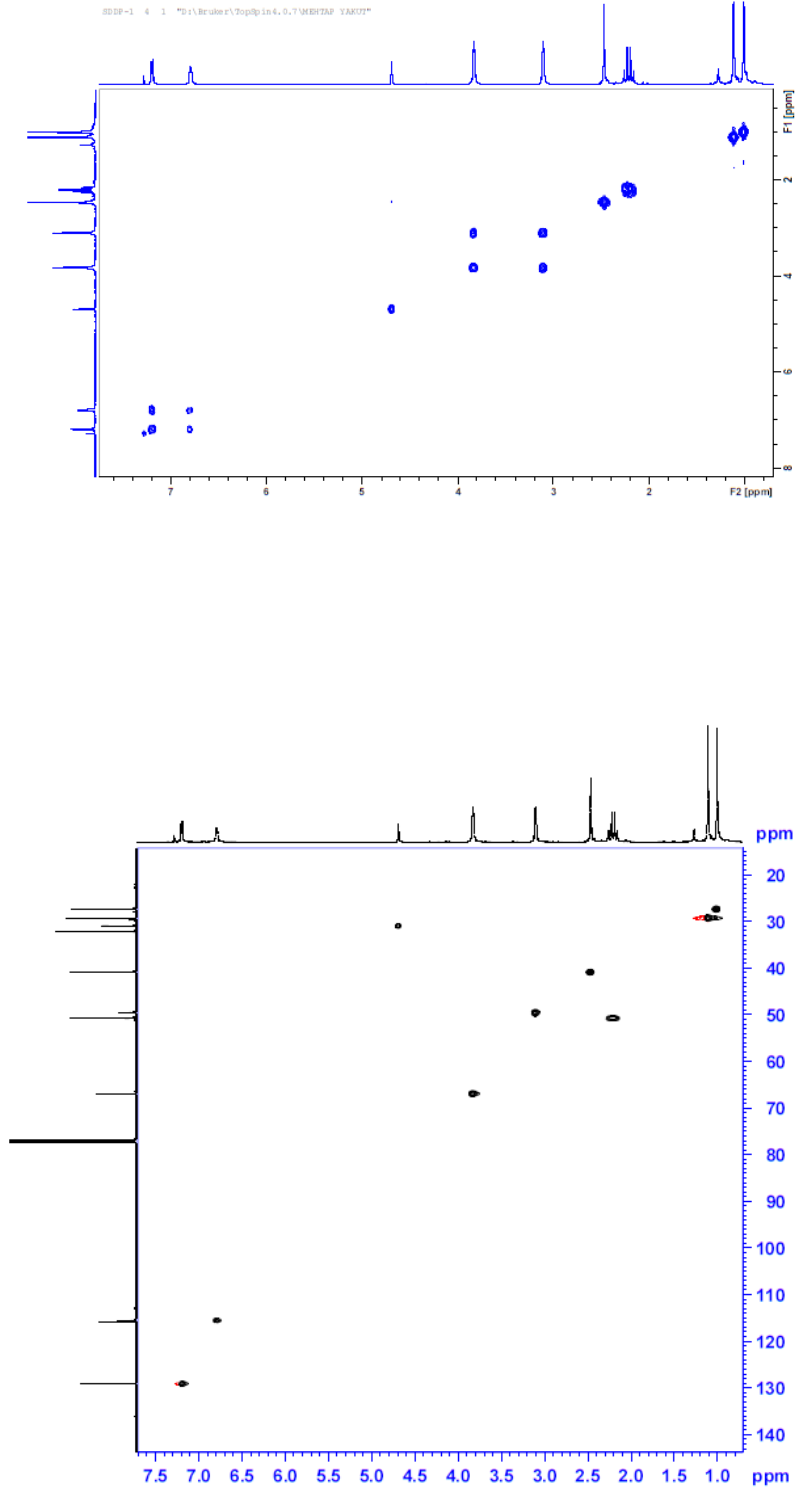


Bileşik (3ad) LC-MS Kütle Spektrumu

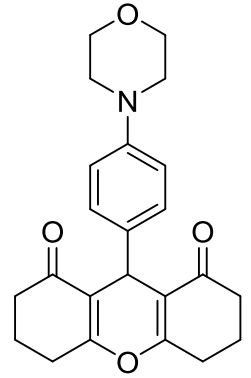
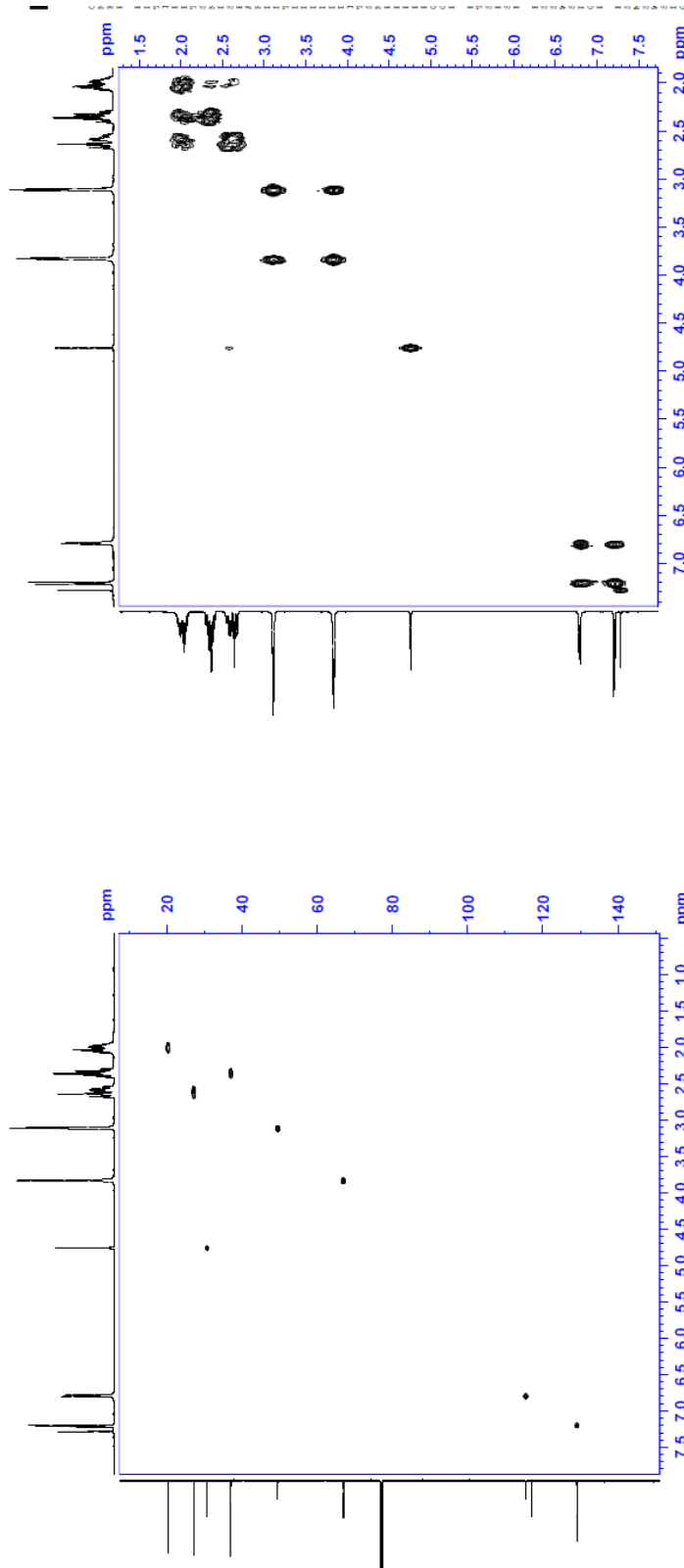


EK 5 COSY, HSQC, HMBC Spektrumları

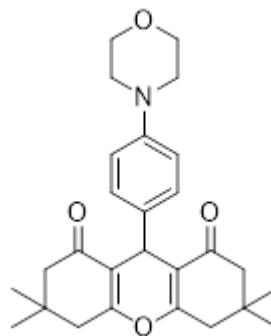
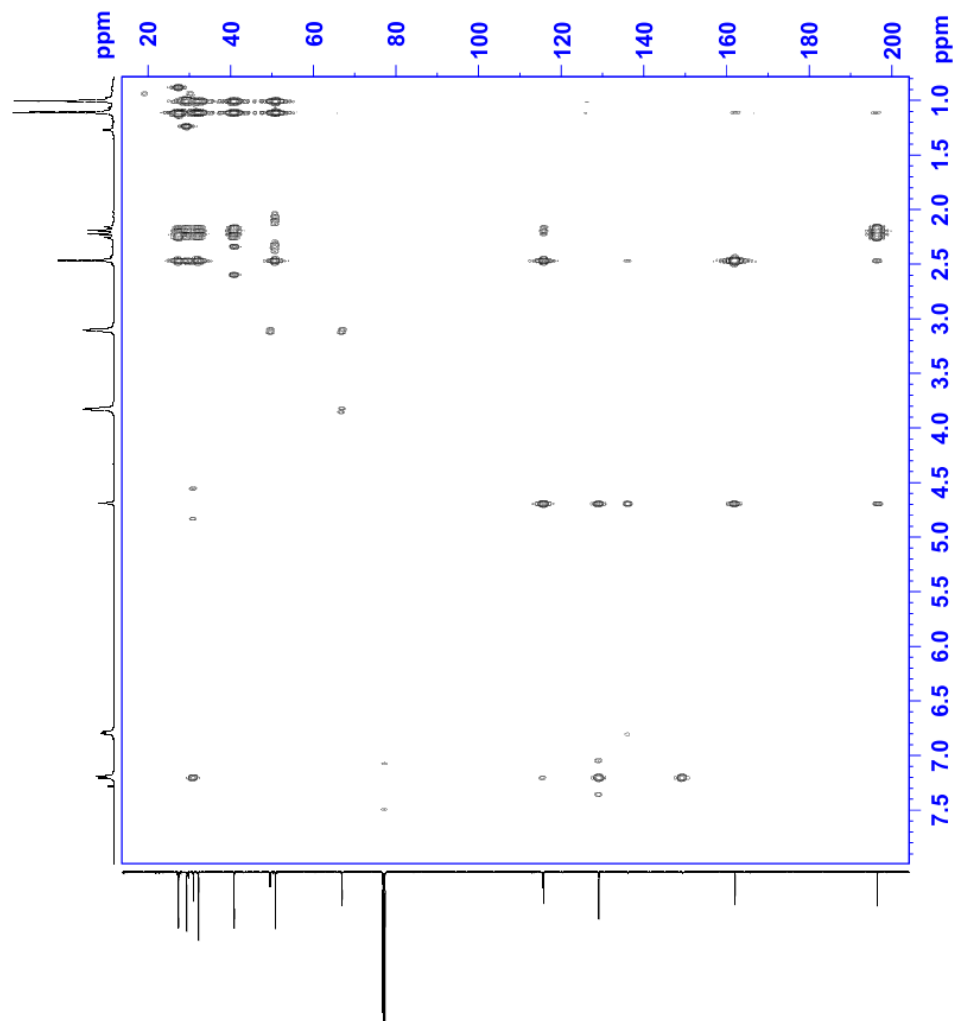
Bileşik (1ab) COSY ve HSQC spektrumları



Bileşik (1ac) COSY ve HSQC spektrumları



Bileşik (1ab) HMBC spektrumu



Bileşik (1ac) HMBC spektrumu

