



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI KUMARİN 3-KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE YAPILARININ AYDINLATILMASI**

GÖKÇE BAYRAMOĞLU

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR**

**KİMYA ANABİLİM DALI
ORGANİK KİMYA PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

Bu çalışma 27.03.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından
Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ



Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. F. Serpil GÖKSEL
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Zuhall TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa’nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 50365 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmalarım süresince gösterdiği her türlü ilgi ve desteklerinden ötürü çok değerli hocam Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince her türlü desteğini gördüğüm Organik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma ve birlikte bu süreci paylaştığım arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bu süreçte daima benim yanımda olan canımdan çok sevdiğim anneme, biricik oğluma ve sevgili eşime de teşekkürü bir borç bilirim.

Mart 2019

Gökçe BAYRAMOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ.....	xii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xiii
ÖZET	xv
SUMMARY	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR.....	2
2.1. KUMARİN	2
2.2. KUMARİNLERİN SINIFLANDIRILMASI	2
2.2.1. Basit Kumarinler.....	2
2.2.2. Furanokumarinler	3
2.2.3. Piranokumarinler	3
2.2.4. Piron Halkasında Sübstituent Taşıyan Kumarinler	4
2.2.5. Dimerkumarinler	4
2.3. KUMARİNLERİN SENTEZİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER	5
2.3.1. Pechmann Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi	5
2.3.2. Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi	6
2.3.3. Perkin Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi	7
2.4. KUMARİNLERİN KİMYASAL REAKSİYONLARI.....	8
2.5. KUMARİNLERİN FOTOFİZİKSEL VE FOTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ.....	9
2.6. KUMARİNLERİN BİYOLOJİK VE FİZYOLOJİK AKTİVİTELERİ	10
2.7. KUMARİNLERİN YAPI TAYİNİNDE KULLANILAN METODLAR.....	17
2.7.1. UV Spektroskopisi.....	17
2.7.2. Infrared (IR) Spektroskopisi	17
2.7.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	18
2.7.3.1. ¹³ C-NMR Spektroskopisi	18
2.7.3.2. ¹ H-NMR Spektroskopisi	19
2.7.4. Kütle Spektroskopisi.....	20

2.8. LİTERATÜRDE KUMARİN-3-KARBOKSİLİK ASİT VE TÜREVLERİ	21
2.9. TÜREV HAZIRLAMADA KULLANILAN AMİNLERİN ÖZELLİKLERİ.....	30
2.9.1. 2-aminobenzotiyazol	30
2.9.2. Anilin	30
2.9.3. Semikarbazid ve Tiyosemikarbazid.....	30
2.9.4. Benzimidazol	31
2.9.5. 4-Aminobenzamid	31
2.9.6. Fenilhidrazin	31
2.9.7. 2,4-Dinitrofenilhidrazin	32
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	33
3.1. KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER.....	33
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER.....	33
3.3. KUMARİN-3-KARBOKSİLİK ASİT SENTEZİ	34
3.4. KUMARİN-3-KARBOKSİLİK ASİT Klorür SENTEZİ.....	35
3.5. AMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ.....	35
3.5.1. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2-[(2-Keto-2H-kromen-3-il)karbonil] hidrazid Sentezi	35
3.5.2. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid N-fenilhidrazid Sentezi.....	36
3.5.3. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-(2,4-dinitrofenil) hidrazid	36
3.5.4. 2-Keto-2H-kromen-N-fenil-3-karboksamid	37
3.5.5. 2-Keto-2H-kromen-N-3-hidroksifenil-3-karboksamid.....	37
3.5.6. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminokarbonilhidrazid.....	38
3.5.7. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminotiyoketometilhidrazid.....	38
3.5.8. 2-Keto-2H-kromen-N-2'-benzotiyazolil-3-karboksamid	39
3.5.9. 2-Keto-2H-kromen-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-karboksamid	39
3.5.10. 2-Keto-2H-kromen-N-(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid.....	40
3.5.11. 2-Keto-2H-kromen-N-[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid.....	40
3.5.12. 2-Keto-2H-kromen-N-1H-benzimidazol-2-il-3-karboksamid.....	41
3.5.13. 2-Keto-N-(2-keto-4-fenil-2H-kromen-7-il)-2H-kromen-3-karboksamid	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. SENTEZLENEN KUMARİN-3-KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK VERİLERİ	42
4.1.1. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2-[(2-Keto-2H-kromen-3-il)karbonil] hidrazid	42
4.1.2. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid 2'-fenilhidrazid	44

4.1.3. 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksilik asid-2' (2,4-dinitrofenil) hidrazid	46
4.1.4. 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -fenil-3-karboksamid	48
4.1.5. 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -3-hidroksifenil-3-karboksamid	50
4.1.6. 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksilik asid-2'-aminokarbonilhidrazid	52
4.1.7. 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksilik asid-2'-aminotiyoketometilhidrazid	54
4.1.8. 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -2'-benzotiyazolil-3-karboksamid	56
4.1.9. 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid	58
4.1.10. 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid	63
4.1.11. 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid	68
4.1.12. 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il-3-karboksamid	73
4.1.13. 2-Keto- <i>N</i> -(2-keto-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-7-il)-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksamid	78
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	82
KAYNAKLAR.....	85
ÖZGEÇMİŞ	93

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Basit Kumarinler.	3
Şekil 2.2: Pechmann kondenzasyonu ile kumarin sentez mekanizması.	5
Şekil 2.3: Knoevenagel kondenzasyonu ile kumarin sentezi.	6
Şekil 2.4: Knoevenagel kondenzasyonu ile kumarin sentez mekanizması.	6
Şekil 2.5: Perkin kondenzasyonu.	7
Şekil 2.6: Perkin kondenzasyonu ile kumarin sentez mekanizması.	7
Şekil 2.7: Kumarinlerin sodyumhidroksit çözeltisiyle reaksiyonu.	8
Şekil 2.8: Melilotik asit sentezi.	8
Şekil 2.9: Umbelliferon'dan lakton halkası açılma reaksiyonu ile 4- metoksifenilumbellat oluşumu.	9
Şekil 2.10: Shiff bazlarının sentezi.	13
Şekil 2.11: 7-(2-substitue-feniltiyozolidinil)-benzopiran-2-on-türevlerinin sentez rotası. (a) Asetik anhidrit, etanol, 6 saat geri soğutucu altında ısıtma (b), tiyoglikolik asit, dioksan, susuz ZnCl ₂ , 4-6 saat ısıtma.	14
Şekil 2.12: Betti's yöntemine göre sentezlenen kumarin türevlerinin sentez rotası.	15
Şekil 2.13: 2,9,10-trisubstitue-6-oxa-7,12-dihidro-kromen[3,4-b]kinoksalin türevler sentez	16
Şekil 2.14: Kumarin' in ¹³ C-NMR için numaralandırılması.	18
Şekil 2.15: Kumarin'in rezonans yapısı.	20
Şekil 2.16: Kumarinlerin kütle spektrum fragmentleri.	20
Şekil 2.17: Orto-hidroksiarilaldehitlerden kumarin-3-karboksilik asit sentezi.	21
Şekil 2.18: Ketimin ara maddesi üzerinden meldrum asit kullanılarak kumarin-3- karboksilik asit eldesi.	22
Şekil 2.19: Ketimin ara maddesi üzerinden, malonik asit kondenzasyonu ile kumarin- 3-karboksilik asit türevlerinin sentezi.	23
Şekil 2.20: Meldrum asid varlığında kumarin-3-karboksilik asid sentezi.	24

Şekil 2.21: Kumarin-3-karboksilik asid türevlerinden amid sentezleme yöntemi	27
Şekil 2.22: 6-bromokumarin-3-karboksilik asit.	29
Şekil 3.1: Kumarin-3-karboksilik asit sentezi.	34
Şekil 3.2: Kumarin-3-karboksilik asit klorür sentezi.	35
Şekil 3.3: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2-[(2-Keto-2H-kromen-3-il)karbonil] hidrazid Sentezi.	35
Şekil 3.4: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid N-fenilhidrazid Sentezi.	36
Şekil 3.5: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-(2,4-dinitrofenil) hidrazid.	36
Şekil 3.6: 2-Keto-2H-kromen-N-fenil-3-karboksamid.	37
Şekil 3.7: 2-Keto-2H-kromen-N-3-hidroksifenil-3-karboksamid.	37
Şekil 3.8: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminokarbonilhidrazid.	38
Şekil 3.9: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminotiyoketometilhidrazid.	38
Şekil 3.10: 2-Keto-2H-kromen-N-2'-benzotiyazolil-3-karboksamid.....	39
Şekil 3.11: 2-Keto-2H-kromen-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid.	39
Şekil 3.12: 2-Keto-2H-kromen-N-(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid.	40
Şekil 3.13: 2-Keto-2H-kromen-N-[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid.	40
Şekil 3.14: 2-Keto-2H-kromen-N-1H-benzimidazol-2-il-3-karboksamid.	41
Şekil 3.15: 2-Keto-N-(2-keto-4-fenil-2H-kromen-7-il)-2H-kromen-3-karboksamid.	41
Şekil 4.1: Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2-[(2-Keto-2H-kromen-3- il)karbonil]hidrazid'in IR spektrumu.	43
Şekil 4.2: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid 2'-fenilhidrazid'in IR spektrumu.	45
Şekil 4.3: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-(2,4-dinitrofenil) hidrazid'in IR spektrumu.	47
Şekil 4.4: 2-Keto-2H-kromen-N-fenil-3-karboksamid'in IR spektrumu.	49
Şekil 4.5: 2-Keto-2H-kromen-N-3-hidroksifenil-3-karboksamid'in IR spektrumu.	51
Şekil 4.6: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminokarbonilhidrazid'in IR spektrumu.	53
Şekil 4.7: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminotiyoketometilhidrazid'in IR spektrumu.	55

Şekil 4.8: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -2'-benzotiyazolil-3-karboksamid'in IR spektrumu.	57
Şekil 4.9: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid'in IR spektrumu.	59
Şekil 4.10: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid'in ¹ H-NMR spektrumu.	60
Şekil 4.11: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid'in ¹³ C-NMR spektrumu.	61
Şekil 4.12: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid'in GC/MS spektrumu.	62
Şekil 4.13: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid'in IR spektrumu.	64
Şekil 4.14: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid'in ¹ H-NMR spektrumu.	65
Şekil 4.15: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid'in ¹³ C-NMR spektrumu.	66
Şekil 4.16: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid'in GC/MS spektrumu.	67
Şekil 4.17: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -[(4-(aminokarbonil)fenil)-3-karboksamid'in IR spektrumu.	69
Şekil 4.18: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -[(4-(aminokarbonil)fenil)-3-karboksamid'in ¹ H-NMR spektrumu.	70
Şekil 4.19: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -[(4-(aminokarbonil)fenil)-3-karboksamid'in ¹³ C-NMR spektrumu.	71
Şekil 4.20: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -[(4-(aminokarbonil)fenil)-3-karboksamid'in GC/MS spektrumu.	72
Şekil 4.21: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il-3-karboksamid'in IR spektrumu.	74
Şekil 4.22: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il-3-karboksamid'in ¹ H-NMR Spektrumu.	75
Şekil 4.23: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il-3-karboksamid'in ¹³ C-NMR spektrumu.	76
Şekil 4.24: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il-3-karboksamid'in GC/MS spektrumu.	77

Şekil 4.25: 2-Keto- <i>N</i> -(2-keto-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-7-il)-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksamid’in IR spektrumu.	79
Şekil 4.26: 2-Keto- <i>N</i> -(2-keto-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-7-il)-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksamid’in ¹ H-NMR spektrumu.....	80
Şekil 4.27: 2-Keto- <i>N</i> -(2-keto-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-7-il)-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksamid’in ¹³ C-NMR spektrumu.	81



TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Kumarin'in yapısındaki karbonların ^{13}C NMR değerleri.....	19
Tablo 2.2: Kumarin-3-karboksilik asitler ve verimleri.	21
Tablo 2.3: 4-alkilkumarin-3-karboksilik asit 'e bağlanan moleküller ve verimleri.....	22
Tablo 2.4: Bazı kumarin-3-karboksilik asit türevlerini oluşturmak için kullanılan reaktantlar, verimleri ve erime noktaları.	24
Tablo 2.5: Kumarin-3-karboksilik asit türevlerini oluşturmak için kullanılan reaktantlar, verimleri ve erime noktaları.	25
Tablo 3.1: Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	33
Tablo 4.1: Keto-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksilik asit-2-[(2-Keto-2 <i>H</i> -kromen-3-il)karbonil] hidrazid.	42
Tablo 4.2: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksilik asit 2'-fenilhidrazid.	44
Tablo 4.3: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksilik asit-2'(2,4-dinitrofenil) hidrazid.....	46
Tablo 4.4: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -fenil-3-karboksamid.	48
Tablo 4.5: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -3-hidroksifenil-3-karboksamid.....	50
Tablo 4.6: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksilik asit-2'-aminokarbonilhidrazid.....	52
Tablo 4.7: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksilik asit-2'-aminotiyoketometilhidrazid.....	54
Tablo 4.8: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -2'-benzotiyazolil-3-karboksamid.	56
Tablo 4.9: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid.	58
Tablo 4.10: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid.....	63
Tablo 4.11: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid.....	68
Tablo 4.12: 2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il-3-karboksamid.....	73
Tablo 4.13: 2-Keto- <i>N</i> -(2-keto-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-7-il)-2 <i>H</i> -kromen-3-karboksamid.....	78
Tablo 5.1: Sentezlenen Bileşikler.	83

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
$^{\circ}\text{C}$: Sıcaklık
δ	: NMR Kimyasal Kayma Sembolü

Kisaltmalar	Açıklama
MW	: Mikrodalga Işınları
NIR	: Yakın Kızıl Ötesi
US	: Ultrason
MM	: Mekanik Öğütme
MH	: Manto Isıtma
TBSCI	: Trimetilsilil Klorür
DMF	: Dimetil Formamid
UV	: UltraViolet
OLEDs	: Organik Işık Yayıcı Diyotlar
HLE	: İnsan Lökosit Elastaz
CT	: α -sitmotrips



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI KUMARİN 3-KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

Gökçe BAYRAMOĞLU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR

Tez çalışmamızda öncelikle Knoevenagel yöntemine göre kumarin-3-karboksilik asid (2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid) sentezi yapılmış, sentezlenen bu bileşik tiyoniklorür ile asidklorürüne çevrilmiştir. Elde edilen kumarin-3-karboksilik asidklorürü farklı aminlerle reaksiyona sokularak toplam 13 adet kumarin-3-karboksamid türevi sentezlenmiştir. Bunlardan 5 tanesi orjinaldir. Yapılan literatür taramasına göre bunların 3 tanesinin ticari olarak satışı var olmasına rağmen hiçbir literatür verisi mevcut değildir. Orijinal olarak sentezlenen maddeler kolon kromatografisi veya kristalizasyon yöntemiyle saflaştırılarak, yapıları spektroskopik yöntemler (^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS) ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Literatürde sentezi mevcut olan maddelerin yapıları ise erime noktaları ve IR spektrumlarına bakılarak doğrulanmıştır.

Literatürde hem kumarin türevlerine, hem de kullandığımız bazı amin bileşiklerine ait farklı biyolojik aktiviteler mevcuttur. Sentezlediğimiz bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin araştırılması konusu üzerinde çalışmalarımız devam edecektir.

Mart 2019, 109 sayfa.

Anahtar kelimeler: Kumarin-3-karboksilik asid, kumarin-3-karboksamidler

SUMMARY

M.Sc. THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME COUMARIN 3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

Gökçe BAYRAMOĞLU

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Hülya ÇELİK ONAR

In this study, coumarin-3-carboxylic acid (2-oxo-2H-chromen-3-carboxylic acid) was synthesized according to Knoevenagel method and this compound was converted to acid chloride with thionyl chloride. The resulting coumarin-3-carboxylic acid chloride was reacted with different amines to produce a total of 13 coumarin-3-carboxamide derivatives. Five of them are original. Although three of them are commercially available, there is no literature data. The originally synthesized substances were purified by column chromatography or crystallization, and their structures were illuminated by spectroscopic methods (^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS) and elemental analysis. The structures of the compounds whose synthesis is present in the literature have been verified by looking at their melting points and IR spectras. In the literature, there are different biological activities of both coumarin derivatives and some of the amine compounds we use. We will continue to study the biological activities of the compounds we synthesize.

March 2019, 109 pages.

Keywords: Coumarin-3-carboxylic acid, coumarin-3-carboxamides

1. GİRİŞ

Farmakolojik olarak flavonoid grubuna giren kumarinler; bitkilerden, özellikle de yeşil bitkilerden doğal olarak izole edilebilen ve oksijen içeren heterosiklik bileşiklerdendir. Genellikle Pechmann, Perkin, Knoevenagel, Reformatsky ve Wittig reaksiyonlarından biri ile sentezlenirler. Altı noktadan süstitüe olmaya elverişli bir bileşik olan kumarin bileşiği, farklı noktalara farklı süstitüentlerin bağlanması ile farklı özellikler kazanmaktadır. Örneğin elektron verici grubu 7 konumunda bulunduran yapılar ve 3 veya 4 konumunda elektron çekici grup bulunduran yapılar floresans özellik gösterirken, 6 konumunda hidroksi grubu içerenler antifungal özellik göstermiştir.

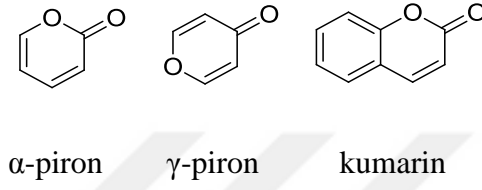
Kumarin bileşikleri özellikle biyolojik aktiviteye sahip oldukları için ilaç endüstrisinde antibakteriyal, antifungal (Ito ve diğ., 2003) ve antikoagulan madde olarak (Kıdane ve diğ., 2004) bununla birlikte, optik beyazlatıcı reaktif olarak; fluoerans ve lazer boyarmadde yapısında (Robert ve diğ., 1982); parfümlerde, sabunlarda, temizlik ürünlerinde ve gıdalarda da güzel kokusu sebebiyle ve tatlandırıcı olarak kullanılmaktadırlar (O'kenney, 2004).

Tez çalışmamızda; kumarin-3-karboksilik asid, 13 adet farklı amin bileşiği (Hidrazin, fenilhidrazin, 2,4-dinitrofenilhidrazin, anilin, 3-aminofenol, semikarbazit, tiyosemikarbazit, 2-aminobenzotiyazol, 6-amino-1,4-benzodioksan, 2-amino-4,6-dimetilpirimidin, 4-aminobenzamit, 2-aminobenzimidazol ve 7-amino-4-fenilkumarin) ile reaksiyona sokularak amidlerine çevrilmiştir. Kumarin-3-karboksilikasid, tiyoniklorür ile reaksiyona sokularak daha reaktif olan asidklorürüne çevrilerek aminlerle reaksiyona sokulmuştur. Sentezlenen amidlerden 8 tanesi literatürde mevcut olup, yapıları erime noktaları ve IR spektrumları yardımıyla onaylanmıştır. Sentezlenen 3 bileşiğin literatürde ticari olarak satışı görünmesine rağmen hiçbir verisi mevcut değildir. Sonuç olarak 5 adet yeni bileşiğin sentezi orjinaldir, yapıları spektroskopik yöntemler (^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS) ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır.

2. GENEL KISIMLAR

2.1.KUMARİN

Kumarinler benzen halkasına bağlı, bir oksijen atomu ve beş adet sp^2 hibridizasyonu yapmış karbon atomları içeren heterosiklik yapılardır. α - ve γ - pironlar olmak üzere 2 çeşit olmakla birlikte kumarin olarak bilinen bileşikler α izomerleridir.



Kumarin ilk defa 1822 yılında Güney Amerika'da yetişen *Fabaceae* familyasından Tonka baklası (*Semen Tonca*) isimli bitkiden Vogel tarafından izole edilmiştir (Çamur, 2005). Genellikle renksiz olan kumarinlerin bazı türevleri renkli ve yoğun floresan özelliğine sahiptirler (Alghool, 2010).

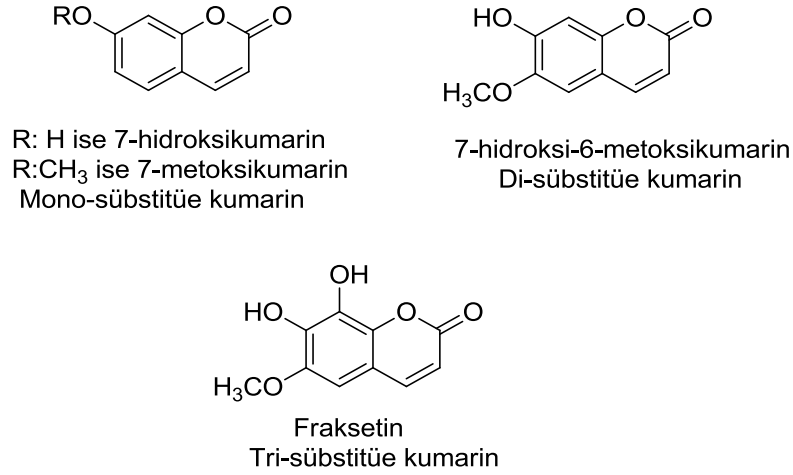
Kumarinlerin farklı mikroorganizma ve bitkilerden elde edilmiş olması, bu bileşiklerin isimlendirilmesinde çeşitliliklere yol açmaktadır. Adlandırma latince bitki isimleriyle veya bitkinin yetiştiği yerin ismiyle yapılmaktadır. Örneğin; 7-hidroksikumarin, umbelliferon, skimmetin veya hidrangenin gibi çeşitli isimlerle bilinmektedir (Çamur, 2005).

2.2. KUMARİNLERİN SINIFLANDIRILMASI

Kumarinler başlıca; furanokumarinler, basit kumarinler, piron halkasında süstitüent taşıyan kumarinler, piranokumarinler ve dimerkumarinler olmak üzere sınıflandırılırlar.

2.2.1. Basit Kumarinler

Benzo- α -piron ana yapısının farklı konumlarına hidroksi, alkoksi ve alkil gruplarının bir veya daha fazla sayıda bağlanmasıyla basit kumarinler oluşmaktadır (Çamur, 2005).



Şekil 2.1: Basit Kumarinler.

2.2.2. Furanokumarinler

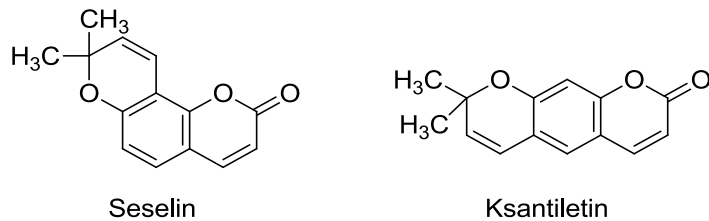
Kumarin ana yapısına furan halkasının kondenzasyonu sonucunda furanokumarinler meydana gelmektedir. Furan halkasının bağlanma şekline göre lineer ve açısallı olarak iki gruba ayrılmaktadırlar (Madhavarao ve Trivedi, 1991).



Analjezik, antibakteriyel, antiviral ve antikoagulan gibi farklı biyolojik etkinliğe sahip olan furanokumarinlerin ışığa karşı hassaslığı da söz konusudur (Abdel-Kader, 2003).

2.2.3. Piranokumarinler

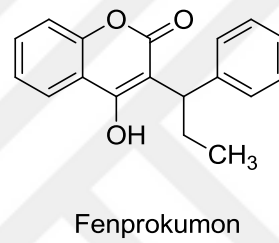
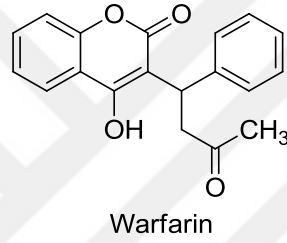
Piron halkasının kumarindeki benzen halkasıyla kondenzasyonu sonucu piranokumarinler oluşmaktadır. Bu türevlerin furanokumarinler gibi lineer ve açısallı sınıfları bulunmaktadır. Lineer yapıyı ksantiletin açısallı yapıyı ise seselin temsil eder (O’Kennedy ve Thornes, 1997).



2.2.4. Piron Halkasında Sübstitüent Taşıyan Kumarinler

Hidroksil, alifatik veya aromatik grupların 3. ve 4. pozisyonunda piron halkasına bağlanmasıyla oluşan kumarin türevleridir (Boğa ,2005).

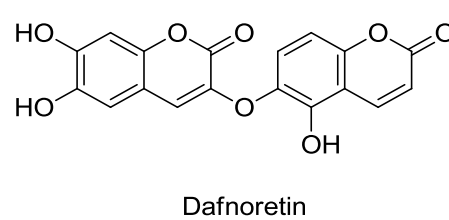
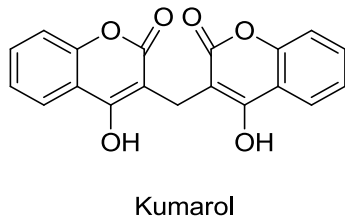
Piron halkasının 4- konumunda hidroksi sübstitüenti taşıyan bileşik örnekleri olarak varfarin ve fenprokumon verilebilir. Bunlardan warfarin, insanlar üzerinde düşük dozlarda kan sulandırıcı özelliğiyle kullanılmaktadır. Fenprokumon'un ise HIV-1 proteazaya karşı aktif olduğu bilinmektedir (Thimons ve diğ., 1998).



Bununla birlikte kumarokumarinler (kumestanlar) ve benzokumarinler gibi örneklerde, piron halkasında alkil veya aril grupları substituent olarak bulunmaktadır.

2.2.5. Dimerkumarinler

İki kumarinin piron halkasının 3-konumundaki karbonlardan birbirlerine bağlanmasıyla oluşmaktadır. Dafnoretin (6-metoksi-7-hidroksi-3,7'-dikumarileter) ve kumarol (3,3'-metilenbis-4-hidroksikumarin) bu sınıfın dikkat çeken türevlerindendir (Dodge, 1916).



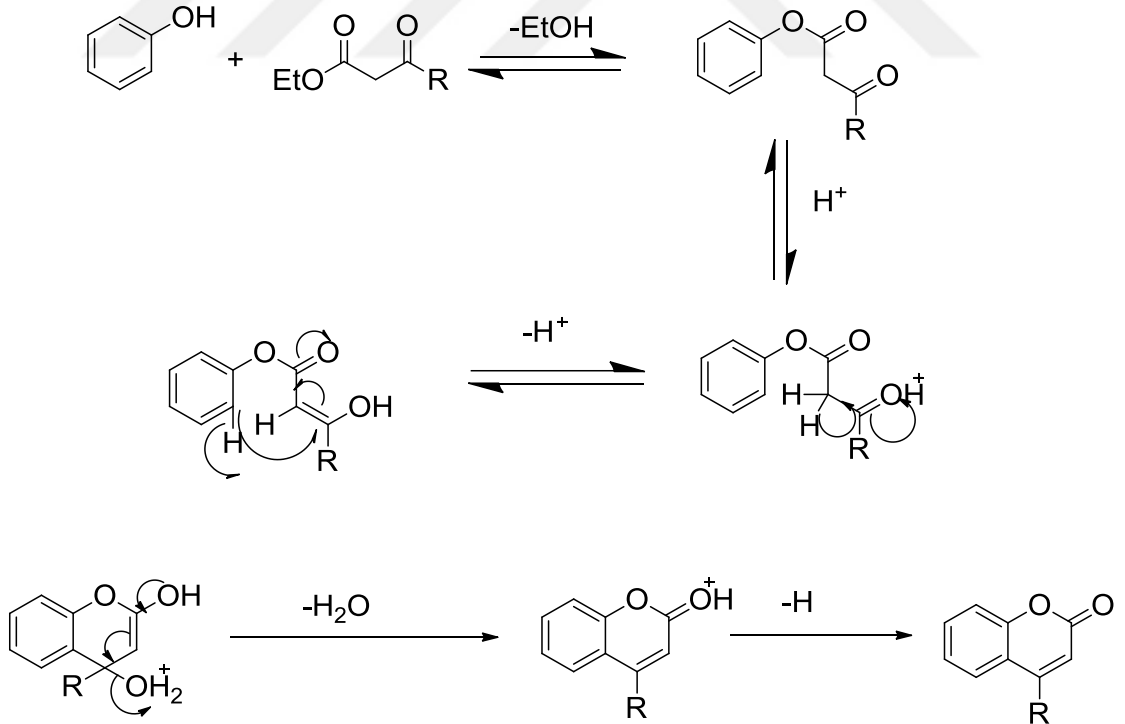
2.3.KUMARİNLERİN SENTEZİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

Kumarinler, Perkin, Pechmann, Knoevenagel, Reformatsky ve Wittig tepkimeleri olarak adlandırılan beş farklı metotla sentezlenebilmektedirler. Bunların içinde en yaygın olarak kullanılanları, Perkin, Pechmann ve Knoevenagel reaksiyonudur (Giri, 2004).

2.3.1. Pechmann Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi

Pechman kondenzasyonunda, fenollerin β -keto esterler ile reaksiyonları sonucunda kumarinler meydana gelmektedir. Reaksiyon metan sülfonik asit gibi kuvvetli Bronsted asitleri ya da $AlCl_3$ gibi Lewis asitleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir (Potdar ve diğ., 2001). Asit katalizli reaksiyon keto-enol tautomeri ile bir trans esterleşmeye sebebiyet vermektedir.

Pechman Kondenzasyonunda ilk olarak Michael Katılması ile kumarin halkasının oluşması ve bunu izleyen bir aromatikleşme gerçekleşir.

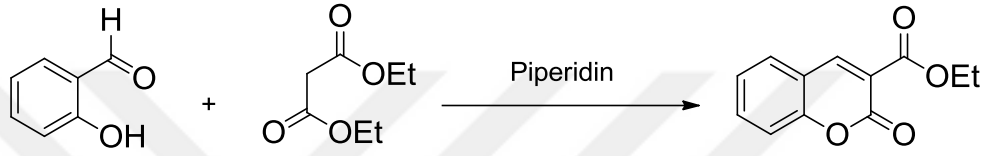


Şekil 2.2: Pechmann kondenzasyonu ile kumarin sentez mekanizması.

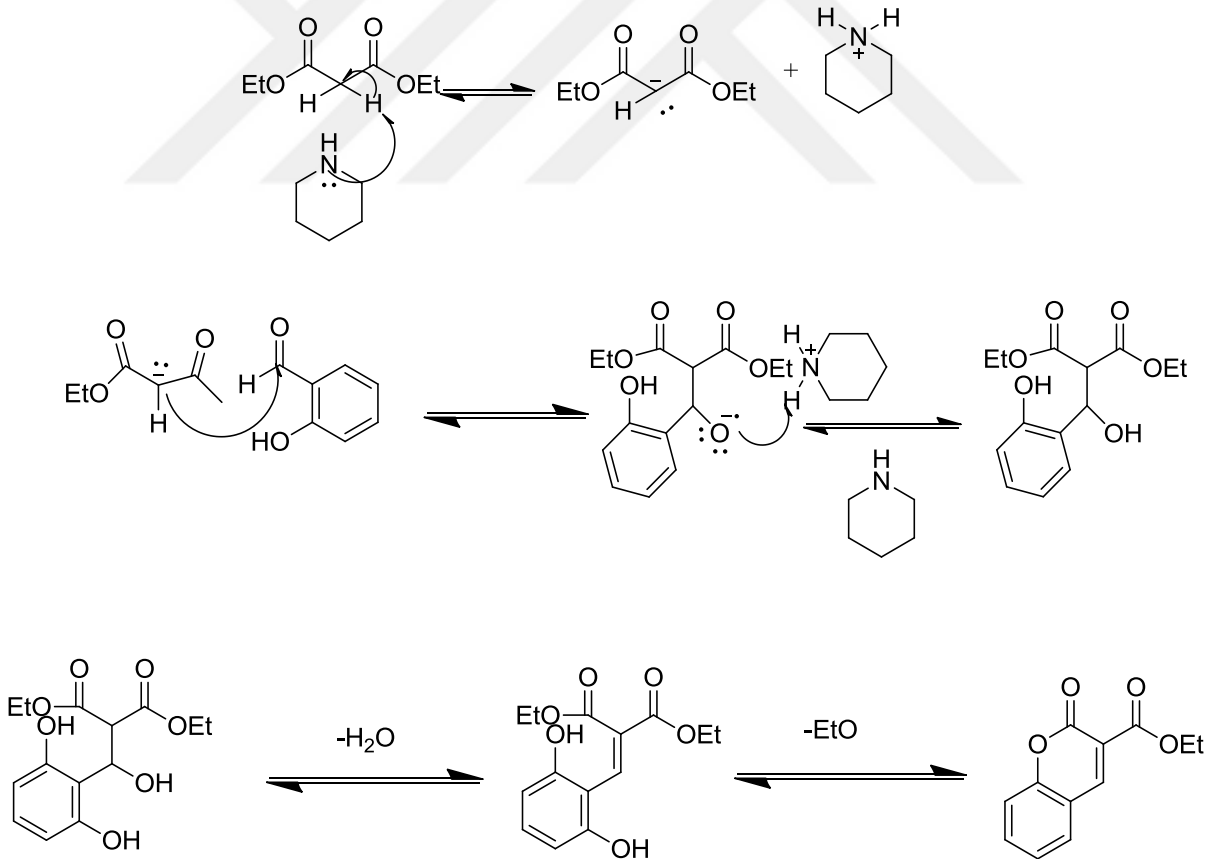
2.3.2. Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi

Bu tepkime iki basamaktan oluşmaktadır.

- ❖ Etil malonat ile salisilaldehitin kondenzasyonu sonucu suyun ayrılma işlemi
- ❖ Molekül içinde oluşan ikinci bir kondenzasyon ile etanolün eliminasyonu ve halka kapanması işlemi



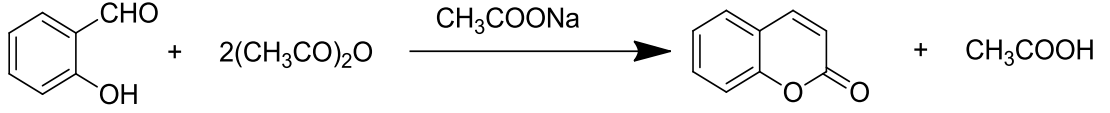
Şekil 2.3: Knoevenagel kondenzasyonu ile kumarin sentezi.



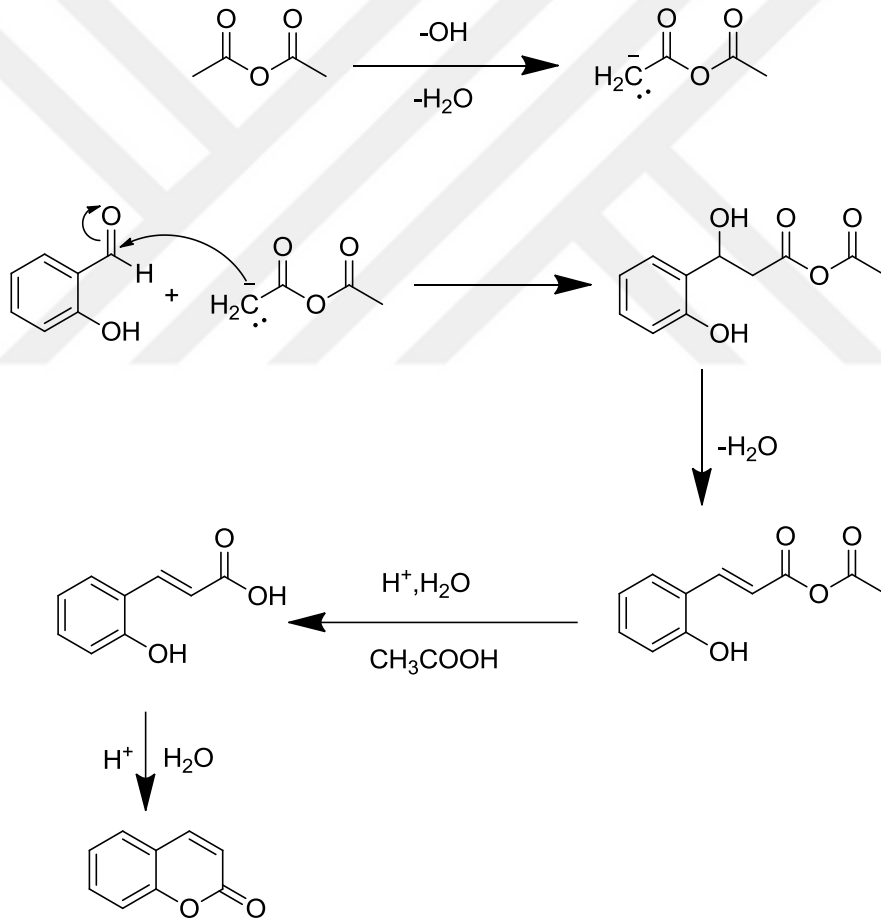
Şekil 2.4: Knoevenagel kondenzasyonu ile kumarin sentez mekanizması.

2.3.3. Perkin Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi

Perkin tepkimesi, William Perkin tarafından geliştirilmiş aromatik aldehit ve asidik anhidritin aldol kondenzasyonu ile kumarinin elde edildiği bir sentez yöntemidir(Vilar ve diğ., 2006).



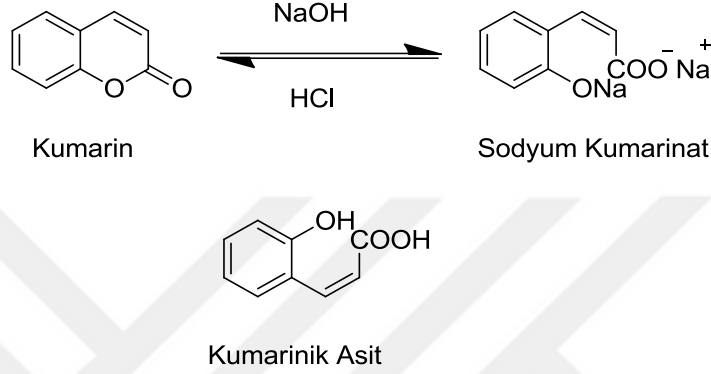
Şekil 2.5: Perkin kondenzasyonu.



Şekil 2.6: Perkin kondenzasyonu ile kumarin sentez mekanizması.

2.4.KUMARİNLERİN KİMYASAL REAKSİYONLARI

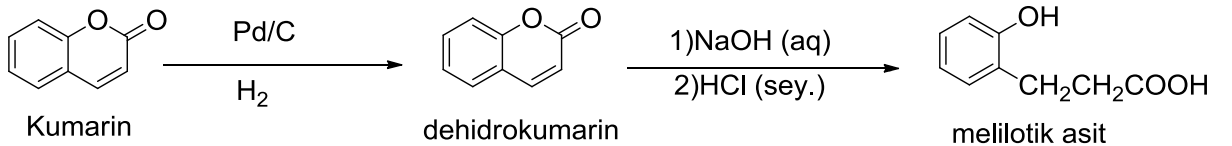
Kumarin bileşiklerinde lakton grubu yer almaktadır ve lakton halkası alkali hidroksit çözeltisi ile kolaylıkla açılmakta ve kuvvetli asitler sayesinde halka kapanması sağlanmaktadır. Bu yöntem ile sulu sodyum hidroksit ve kumarinin reaksiyonundan kumarin sodyum kumarinat oluşmaktadır (O' Kennedy ve Thornes, 1997).



Şekil 2.7: Kumarinlerin sodyumhidroksit çözeltisiyle reaksiyonu.

Kumarinler indirgenme ve yükseltgenme reaksiyonlarına uğrayabilmektedir. İndirgeme sırasında hidrojenasyon, metal-amonyak, sodyum amalgam ve sodyumborhidrür kullanılmaktadır.

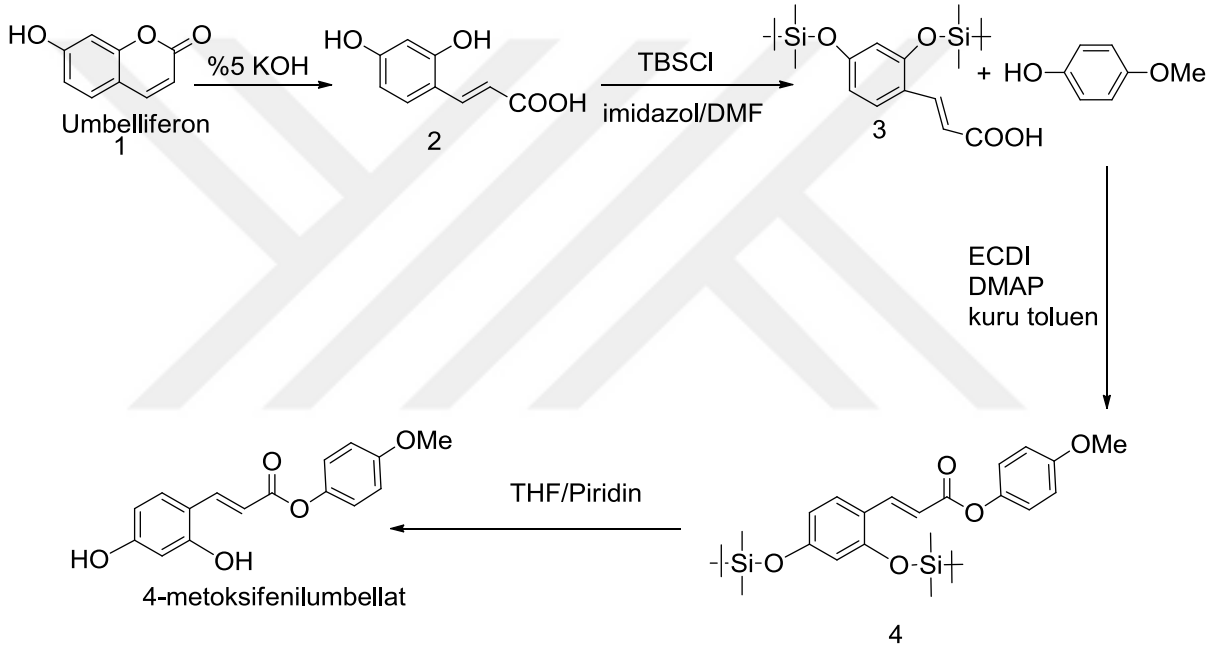
Çeşitli indirgeme reaktifleriyle kumarin ve türevleri dehidrokumarinlere dönüştürülmektedir ve hidroliz ile asitler oluşmaktadır. Böylece kumarin bileşiğinden ilk olarak dehidrokumarin, sonra hidroliz ile melilotik asit elde edilmektedir. Oda sıcaklığında bu asitin dehidrokumarine dönüşümü gerçekleşmemektedir (Boğa, 2005).



Şekil 2.8: Melilotik asit sentezi.

Kumarin bileşiklerinin oksidasyonu ise potasyum permanganat, kromtrioksit, nitrik asit, ozon, hidrojenperoksit ve diğer yükseltgeme ajanları ile gerçekleşmektedir (O’Kennedy ve Thornes, 1997).

Kumarinlerin kimyasal reaksiyonlarından bir diğerinde de alkali hidroksit çözeltisi ile lakton halkasının açılması sonucu kumarinik asitlerin oluşması ve kumarinik asit türevlerinin de fotokimyasal reaksiyonlarla kumarik asitlere dönüştürülmesi yer almaktadır. Kumarin çeşidi olan Umbelliferon’dan 4-Metoksifenilumbellat oluşması, lakton halkasının açılması ile gerçekleşmektedir (Abdel-Kader, 2003).



Şekil 2.9: Umbelliferon’dan lakton halkası açılma reaksiyonu ile 4-metoksifenilumbellat oluşumu.

2.5.KUMARİNLERİN FOTOFİZİKSEL VE FOTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Kumarin türevlerinin fotofiziksel özellikleri, çözücü ortamına ve yapıya bağlı gruplara göre çeşitlilik göstermektedir. Kumarin türevleri bazı özelliklerinden dolayı geniş çalışma alanı sunmaktadır. Bu özellikler, non-lineer optik kromofor, önemli lazer boyar maddeleri ve homojen çözeltilerdeki çözünürlük dinamiği çalışmalarına iyi yanıt verme (prob) özelliği gibi sınıflandırılabilir.(Jones ve Jimenez, 2001).

Emisyon olaylarında enerji kaybı yaşandığında emisyon spektrumunda buna bağlı olarak daha yüksek dalga boylarına kayma gözlenir ve bu farka Stokes' kayması denmektedir. Murata ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kumarin türevlerinin floresans kuantum verim değerlerinde herhangi bir düşme olmadan, maksimum dalga boylarından kırmızıya kaydırılma, Stokes' kaymalarındaki artma gibi fotofiziksel özellikler geliştirilme çalışmaları yapılmıştır (Murata ve diğ., 2005). Bu çalışmada süstitüentlerin farklı konumlarda yer almalarının etkilerine bakılmıştır. Kumarin halkasının 3 konumunda süstitüent bulundurması düşük kuantum verimine ve büyük Stokes' kaymasına neden olduğu görülmüştür. 5,6-benzokumarin türevleri ile 8,9-benzokumarin türevleri karşılaştırıldığında 5,6-benzokumarinler daha yüksek emisyon özelliğine sahip oldukları belirlenmiştir.

Kumarin türevlerinin elektron verici süstitüentleri 7-konumundan bağlamasıyla güçlü floresans etki yarattıkları bulunmuştur. Örnek olarak 7-aminokumarin türevleri verilebilmektedir. Aynı zamanda 7-aminokumarin bir floresans probu olarak kullanılabilir. Nakagaki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 7-aminokumarinin floresans ve absorpsiyon spektrumlarını incelediklerinde bazı fotofiziksel özellikler belirlemişler. 7-aminokumarinin yüksek polar çevreye sahip olduğu ve bunun nedeninin yapıda bulunan spesifik hidrojen bağından kaynaklandığı saptanmıştır (Kitamura ve diğ., 2007).

Organik ışık yayıcı diyotlarda (OLEDs) mavi, yeşil ve kırmızı katkı maddesi olarak kumarin boyalarının önemli bir bölümü kullanılmaktadır. Fakat, kumarin boyaları moleküller arası etkileşimlerden dolayı yüksek derişimlerde kolaylıkla kendi kendine sönmüleme yapmaktadır. Bu sebeple ışık yayıcı materyallerde luminesans verimliliğe sahip OLED'ler üretmek için her zaman uygun konsantrasyonlarda kullanılması icap etmektedir (Yua ve diğ., 2009).

2.6.KUMARİNLERİN BİYOLOJİK VE FİZYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Organik bileşik sınıfında yer alan ve birçok bitkinin doğal yapısında bulunan kumarinler 1868 yılından beri parfüm imalatı için laboratuvarlarda kullanılmakta olup yapısı 1820 yılında aydınlatılmıştır.

Kumarinlerin, doğal ve sentetik türevlerinin spazmolitik, antikoagülan, ve bakteriyostatik ajanlar gibi etkilerinden dolayı geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Bununla birlikte organik bileşiklerin içerisinde bulunan bazı maddelerden antienflamatuar, antikoagülan ve antitümör gibi etkiler yarattıkları bulunmuştur (Mihaylov ve diğ., 2006; Refat ve diğ., 2009; Kulkarni ve diğ., 2009; Alghool, 2010).

Antienflamatuar ve sedatif gibi etkileri bulunan kumarin, hoş kokusundan dolayı önceden gıda sanayisinde kullanıldığı bulunmuştur. Özellikle karaciğer organında kronik toksisit etkinin görülmesinden dolayı, besinlere koku verici özelliği kullanımından vazgeçilmiştir. Kumarin günümüzde, hint yağı ve iyodoform gibi maddelerin hoş olmayan kokusunu gidermek için kullanıldığı belirlenmiştir. Aynı zamanda, parfümeri sektöründe fikzator olarak yani esansların kokusunun değişmesini önleyici ve koku verici olarak kullanıldığı bulunmuştur. Sigara imalatındaysa, özellikle pipo tütünlerinde kokulu tütünleri oluşturmak üzere tütüne karıştırılmada kullanım alanları olduğu görülmektedir. Bunların dışında kumarinin, bazı böcek ilaçlarında koku verici olarak da kullanımı söz konusu olmuştur.

Yapılan bir diğer çalışmada *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilerde kumarin ve metal komplekslerinin üremeyi engellediği tespit edilmiştir (Rehman ve diğ., 2005). Ayrıca, bitkilerin içerdiği invertaz, β -amilaz gibi enzimleri inhibe edici etkisinin saptanması üzerine, bitki gelişimine katkı sağladığı ortaya çıkmıştır.

Basit kumarinlerden Umbelliferon'un antibakteriyel özelliğe, Herniarin'in ise antienflamatuar özelliğe sahip olduğu bilinmektedir (Refat ve diğ., 2009; Alghool, 2010).

Furanokumarinlerin deriyle teması halinde deride pigment oluşumunu arttırdığı görülmüştür. Bu nedenle, vitiligo'da (derideki pigment yetersizliği) düşük dozlarda faydalanılmıştır. Bronzlaşmada kullanılan güneş kremlerinin bileşiminde kumarin türevi Bergapten kullanılmıştır. Bununla birlikte, ksantotoksin ile UV ışık altında psoriasis'in (sedef hastalığı) radyoterapisinde başarılı sonuçlar elde edildiği görülmüştür.

Streptomyces türlerinden elde edilen Kumermisin ve Novobiosin (4-hidroksikumarin türevleri) antibiyotik etkili kumarin bileşikleridir. Ayrıca 4-hidroksikumarin türevlerinin biyolojik aktiviteler olarak HIV proteaz ve antikoagülan inhibitör etkileri bulunmuştur (Jung ve diğ., 2004).

7-Hidroksikumarinin ise antifungal ve antibiyotik aktiviteleri olduğu saptanmıştır (Kostova ve diğ., 2001). Son yıllardaki çalışmalarda Mammein, Geipavarin ve Mikromelin gibi kumarin türevlerinin bitkilerden izole edilerek antikanserojen etki gösterdiği bulunmuştur.

Aynı zamanda kumarinlerin trombosit yığılmasını engelleyici, HIV-1 proteaz'ı ve steroid 5 α -redüktaz'ı engelleyici gibi çeşitli biyoaktivitelere sahip olduğu da bulunmuştur (Romanelli ve diğ., 2004; Sathisha ve diğ., 2008). Termal yaralanmaların tedavilerinde uygulanacak ürünlerin de kumarin içerdiği gözlenmiştir.

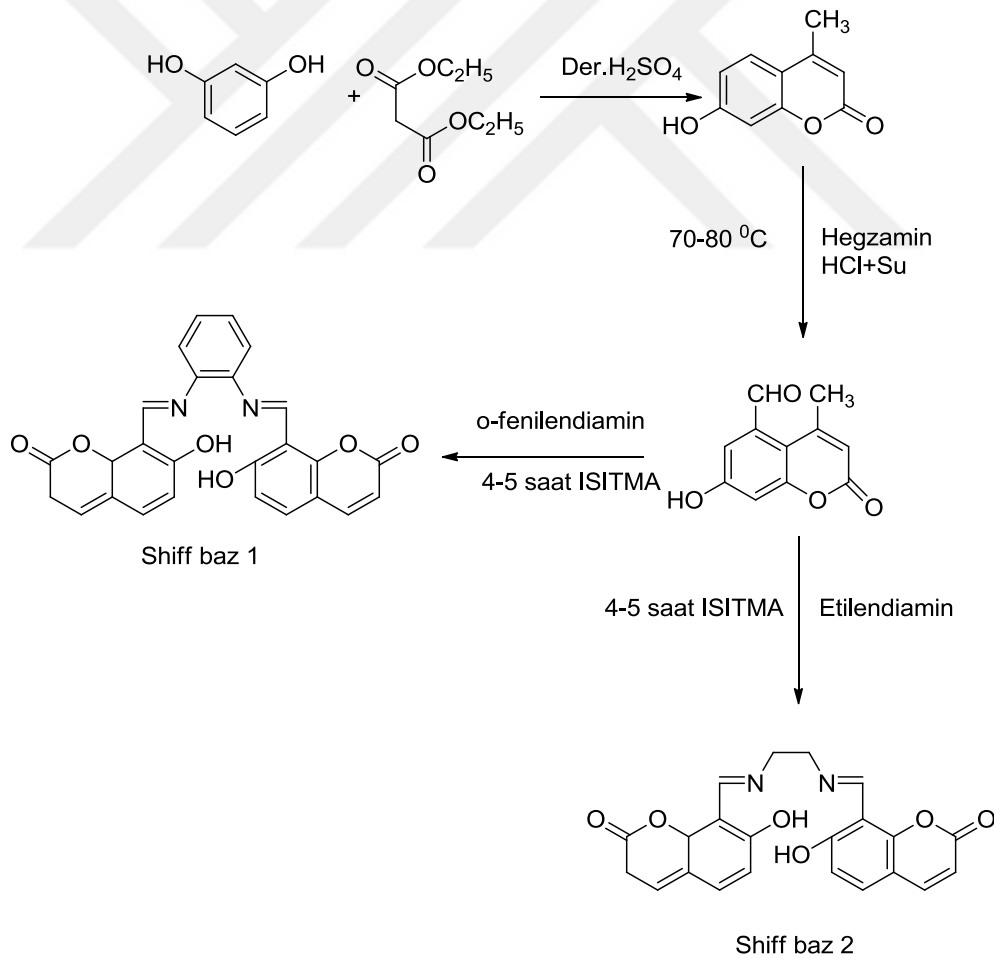
Bitkilerin kendi bünyelerinde böcek savıcısı olarak ürettikleri kumarinler; hint baklası, meyan kökü, lavanta çiçeği ve tatlı yonca otu gibi birçok bitki ve vişne, kayısı, çilek ve tarçın gibi birçok meyvede bulunmaktadır (Behekar ve Shinde, 2004).

Diğer taraftan kumarinler, yiyeceklerde ve kozmetik ürünlerinde katkı maddesi, optik parlaklık verici ajan ve floresans ve lazer boyar maddeleri olarak da kullanılmaktadırlar. Ayrıca, fotodinamik etkilerinden dolayı farklı uygulama bölgeleri bulunmaktadır (Valizadeh ve Shockravi, 2005). Bütün bu özellikler kumarinleri organik kimya için önemli bir alan yapmıştır (Alexanderve diğ., 2005).

Doğal ürünler olup yüksek biyolojik aktivite gösteren kumarinler, hem geniş bir çalışma alanına hem de geniş bir uygulama alanına sahiptirler. Örneğin; trombositlerin inhibisyonuna yardımcı oluşu, kanser engelleyici olarak kullanımı, steroid 5 α -redüktaz inhibisyonunu sağlaması gibi etkileri bulunmuştur. Bunun yanında, fonksiyonel gruplar içeren kumarinlerin *Callophyllum* bitkisinden izole edilen calanolides gibi polisiklik kumarinler, anti-HIV (NNRTI) etkisi göstermektedirler (Sharma ve diğ., 2005). Birçok kumarin türevlerinin serbest radikalleri, hidroksil radikalleri, süperoksit radikalleri veya hipokloröz asit gibi temizleyici ve zararlı serbest radikalleri bulunduran süreçleri engelleyici etkileri bulunmaktadır.

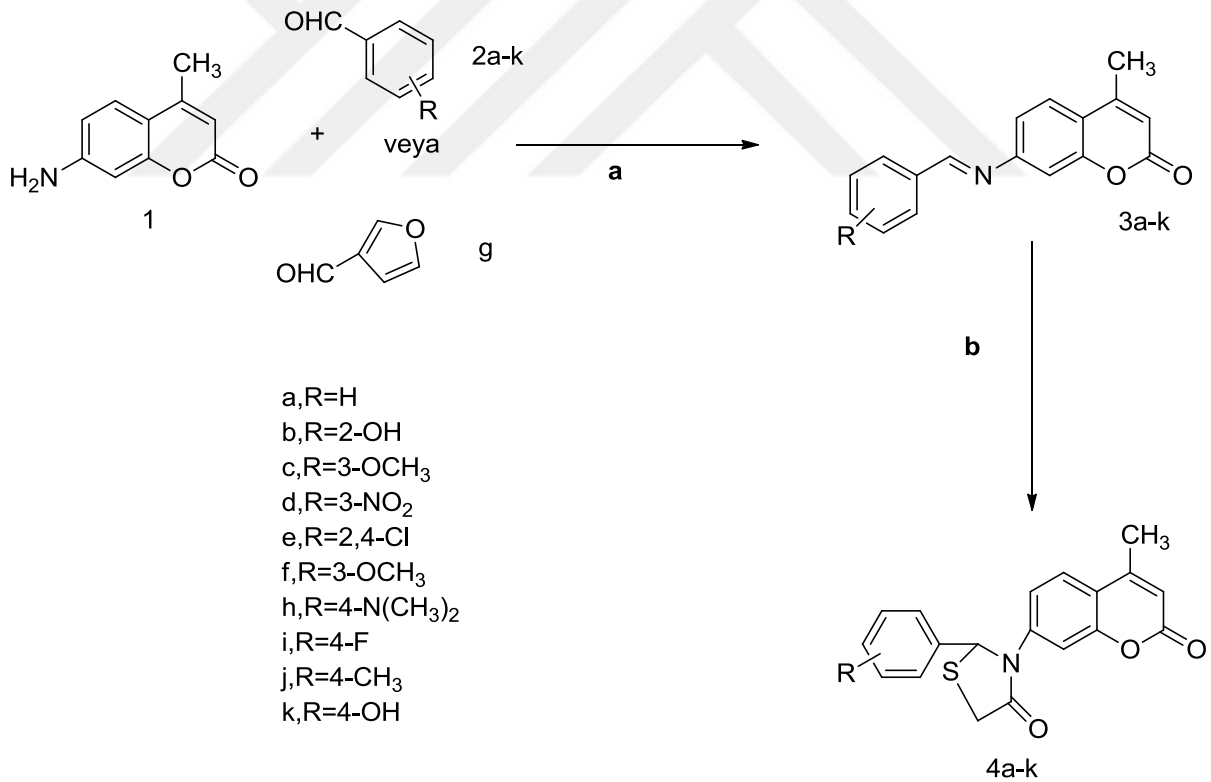
Kumarin; novobiocin, clorobiocin ve coumermycin A₁ grubu gibi antibiyotiklerin içeriğinde mevcuttur. Bunlar DNA'nın güçlü katalitik inhibitörleridir. Ayrıca geçiş elementleri ve nadir bulunan elementlerin hidroksikumarin türevleri ile oluşturdukları kompleksleri biyoorganik ve kordinasyon kimyası alanında büyük öneme sahiptirler. Örneğin bazı kumarinlerin lantanit kompleksleri [N,N'-bis (8-aseto-7-hidroksi-4-metilkumarin) etilendiamin, bis(4-hidroksi-3-kumarin)asetik asit ve kumarin-3-karboksilik asit gibi] antitümör aktivite göstermektedir.

Kulkarni ve arkadaşları tarafından kumarin Schiff bazları ile oluşturdukları geçiş metal kompleksleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, 8-formil-7-hidroksi-4-metil kumarin ve o-fenilendiamin/etilendiaminden sentezledikleri yeni Schiff bazları La (III), Th(IV) ve V=O(IV) metalleri ile etkileştirilerek metal kompleksleri oluşturulmuştur. Sentezlenen bu Schiff bazlarının ve komplekslerinin antibakteriyal (*Escherichiacoli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Salmonella thphi*) ve antifungal aktiviteleri (*Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* ve *cladosporium*) için tarama yapılmıştır. Bunun sonucunda, Schiff bazlarının ve bazı metal komplekslerinin verilen bakterilere karşı yüksek aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Antifungal çalışmalarda ise hem Schiff bazlarının hem de tüm metal komplekslerinin yüksek aktivite gösterdikleri bulunmuştur(Kulkarni ve diğ., 2009).



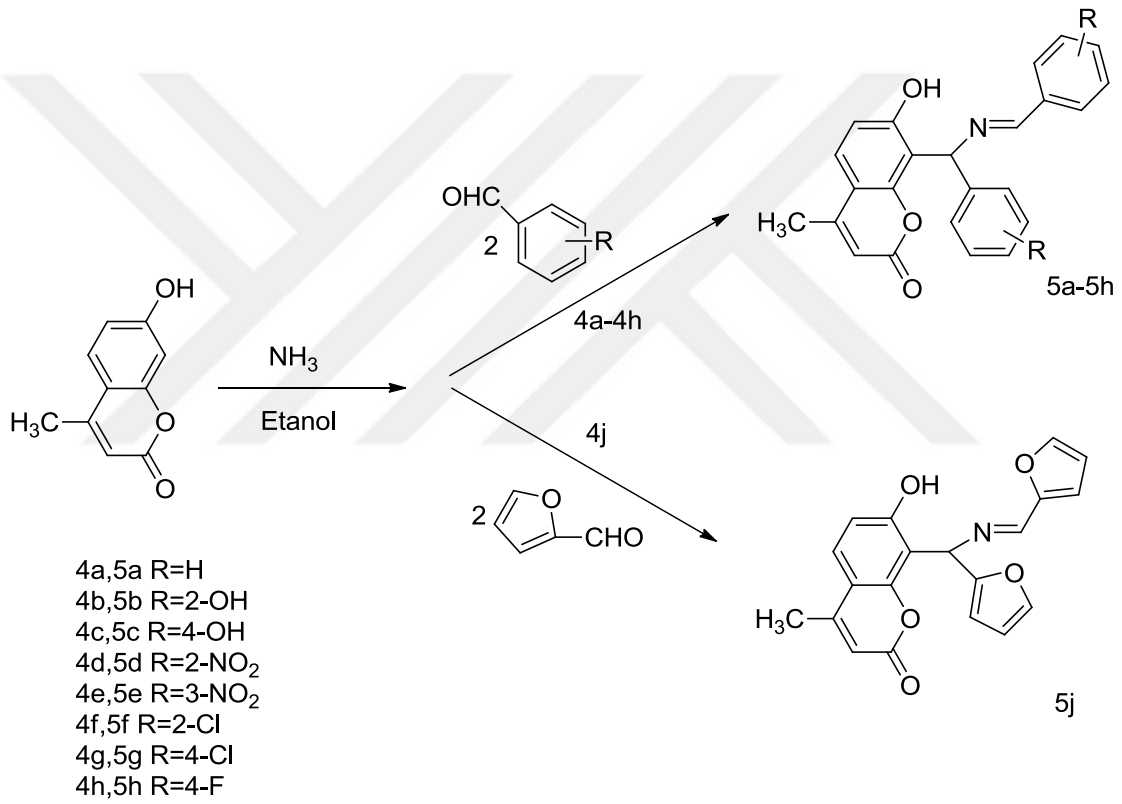
Şekil 2.10: Schiff bazlarının sentezi.

Moleküler yapılanma ile yeni ilaçların sentezi için, benzer aktivite gösteren farklı farmokolojik gruplar bir bileşikte toplanarak biyolojik aktivite artırılmaya çalışılmıştır. Ronad ve grubu tarafından 7-amino-4-metilkumarin Schiff bazları ve 3-(4-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)-2-feniltiyoazolidin-4-on türevleri sentezlenmiş ve invitro antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri çeşitli gram pozitif ve gram negatif bakteriler ile etkileştirilerek irdelenmiştir. Standart olarak Ciprofloxacin ve Grisofulvin antibiyotikleri kullanıldığında 100µg/ml derişimde 3d, 3f, 4d, 4f ve 4i türevlerinin antibakteriyal ve antifungal aktivitelerinin çok yüksek olduğu belirtilmiştir. Tiyoazolidinon'daki fenil halkasının para konumundaki subsituentlerin aktiviteyi etkilediği ve fenil grubu yerine furan halkası bağlandığında aktivitenin orta derecede olduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanında, imin ve tiyoazolidinon'un aktivite etkisi incelendiğinde, Schiff bazlarının aktivitesinin tiyoazolidinon türevlerinden daha düşük olduğu bulunmuştur (Şekil 2.11) (Ronad ve diğ., 2010).



Şekil 2.11: 7-(2-substitue-feniltiyoazolidinil)-benzopiran-2-on-türevlerinin sentez rotası. (a) Asetik anhidrit, etanol, 6 saat geri soğutucu altında ısıtma (b), tiyoglikolik asit, dioksan, susuz ZnCl₂, 4-6 saat ısıtma.

Betti's yöntemini (Chang ve diğ., 2004) kullanan Parvez ve arkadaşları, azometin grubu taşıyan yeni kumarin türevleri sentezlemiştir. Kumarin türevleri Betti's yöntemiyle sentezlendiğinde, 12 saat oda sıcaklığında aromatik aldehitlerle amonyak varlığında etanol içerisinde karıştırılarak elde edilmiştir. Sentezlenen bu türevler hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriyle etkileştirilerek antibakteriyal özellikleri incelenmiştir. Burada referans antibiyotik olarak *Ampicillin* ve *Streptomycin* kullanılarak 5b, 5h ve 5i türevlerinin her iki bakteri türünde de yüksek aktivite gösterdiği ve geniş aralıkta biyolojik aktivite gösterdiği bulunmuştur (Şekil 2.12) (Parvez ve diğ., 2010).

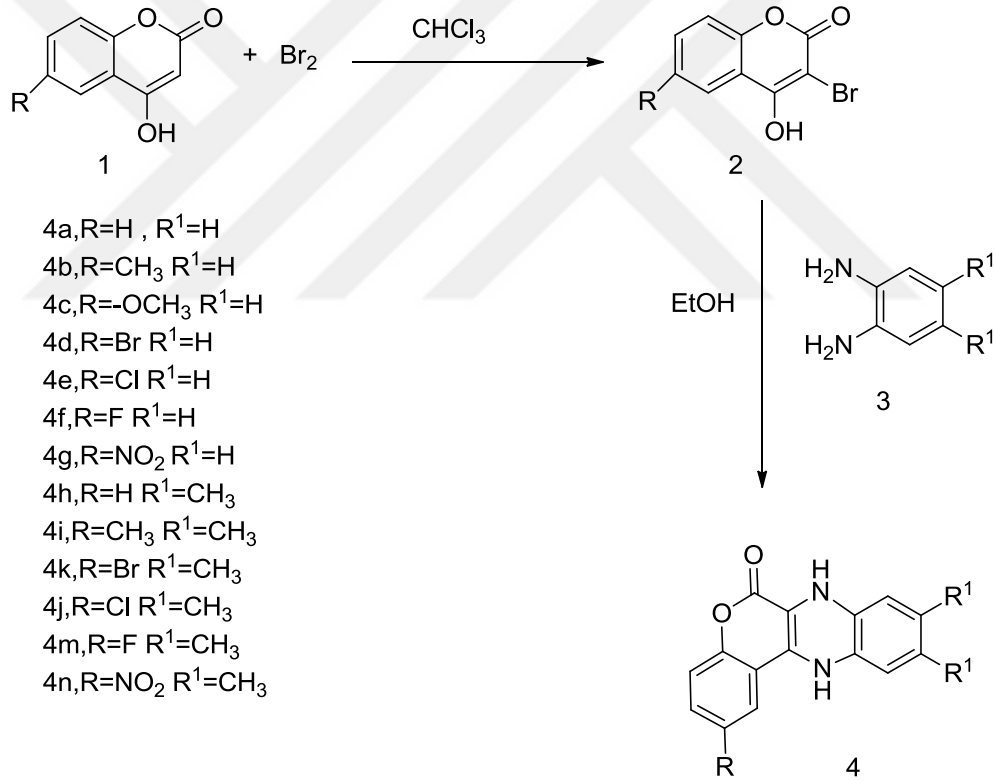


Şekil 2.12: Betti's yöntemine göre sentezlenen kumarin türevlerinin sentez rotası.

Yapılan pek çok çalışmada, insan tümör hücrelerinde anti-tümör aktivite gösteren 7-hidroksikumarin türevleri saptanmıştır. Ayrıca kumarin türevlerinin serum proteinleri ile özellikle serum albuminini bağlayabilme özelliği mevcuttur. Bu bağlanma etkisi farmakolojik ve farmakinetik özelliği ile ilişkilidir.

4-Hidroksi kumarin türevlerinin, pıhtılaşmayı önleyici ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Literatürdeki çalışmalar kumarin içeren kinoksalinlerin antibakteriyal

özelliğe sahip olduğunu göstermektedir. Kinoksalin halkası çeşitli antibiyotiklerin yapısında bulunan ve Gram pozitif bakterilerin büyümesini engelleyici özelliği bulunan heterosiklik yapılar şeklindedir. Bu bilgilerin izinde Kothar ve Shinde tarafından kinoksalin ve kumarin bulunduran 2,9,10-trisubstitue-6-oks-7,12-dihidro-kromen[3,4-b] kinoksalinler, farklı 4-hidroksikumarinler ile 1,2-difenilamin'in etanol içerisinde ısıtılmasıyla elde edilmiştir. Antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri için sentezlenen türevlerin 100µg/ml DMSO içerisindeki çözeltileri kullanılmıştır. Antimikrobiyal taramaların sonucunda 4j türevinin en yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu 4c, 4d, 4k ve 4l türevlerinin ise mikroorganizma testlerine karşı ılımlı aktivite gösterdiği bulunmuştur (Şekil 2.13) (Kothar ve Shinde, 2006).



Şekil 2.13: 2,9,10-trisubstitue-6-oks-7,12-dihidro-kromen[3,4-b]kinoksalin türevler sentez rotası.

2.7.KUMARİNLERİN YAPI TAYİNİNDE KULLANILAN METODLAR

2.7.1. UV Spektroskopisi

UV spektrumu; kumarinler ile izomer olan kromonları ayırmakta kullanılır. UV spektrumlarından alınan sonuçlar kumarinlerin yapı tayininde kullanılmaktadır.

Kumarinler 274 nm ve 311 nm de absorpsiyon bandı gösterirken kromonlar 240-250 nm de güçlü bir absorpsiyon bandı göstermektedir (Masreni ve diğ., 1974). Bu farklılıklarından dolayı bu bileşikler UV spektrumları ile ayırt edilebilmektedir.

Kumarin yapısında C-3'de bir metil grubunun bulunması 311 nm'deki maksimumda küçük bir hipsokromik kaymaya (küçük dalga boyuna kayma) neden olduğu görülmüştür. Diğer maksimumlarda önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (Nielsen, 1971).

6,7,8-trihidroksikumarinler 335-350 nm'de maksimum dalga boyunda görülüp 6,7-dihidroksikumarinler'e daha çok benzerlik göstermektedirler. 5,6,7-trihidroksikumarinler ise 325-330 nm'de maksimum dalga boyunda görülüp 5,7-dihidroksikumarinlere daha çok benzerlik göstermektedirler.

Dihidrofurano ve dihidropiranokumarinler UV spektrumunda 4 absorpsiyon maksimumu ile karakterize edilmektedirler. Bu maksimumlar 216-226, 243-251, 255-261, 322-335 nm aralıklarında belirlenmektedir (Chakraborty ve diğ., 1961).

2.7.2. Infrared (IR) Spektroskopisi

İnfrared spektroskopisi asıl olarak fonksiyonel grupların saptanmasında, bilinmeyen bir bileşiğin ya da sentetik bir örneğin bilinen bir yapı ile tanınmasında kullanılmaktadır.

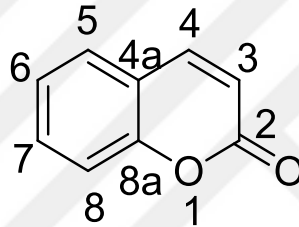
Kumarinler, kromonlarla izomer yapıda olmaları bu iki sınıf bileşikleri IR spektrumlarında önemli ölçüde farklılık göstermesine neden olmuştur. Kumarinlerde (α -piron) lakton gerilme frekansı $1700-1750\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlemlenirken (Nielsen ve Lennich, 1964) kromonlarda (γ -piron) yaklaşık 1650 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir (Değerli ve diğ., 1984).

Piranokumarinlerin $1717-1730\text{ cm}^{-1}$ 'de güçlü bir adsorpsiyon değeri bulunmaktadır. Bu değer dihidropiranokumarinlerde $1735-1750\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir. Ana yapıda C-5'de süstitüe taşıyan pisoralenler IR spektrumlarında $1600-1625\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözlenen ikiz band ile

C-8 sübstitüe izomerlerinden yapıyı ayırmakta kullanılmaktadır (Chatterjee ve diğ., 1972). C-5 ve C-8 sübstitüe pisoralenin spektrumunda $1550-1625\text{ cm}^{-1}$ aralığında dört karakteristik absorbsiyon bulunduğu kaydedilmiştir (Masreni ve diğ., 1974). Diğer kumarinlerin spektrumlarında $1500-1515\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında orta şiddette bir bant göstermektedir. Bu bandın varlığı veya yokluğu, bir bileşiğin kumarin ya da bir sübstitüe pisoralen olup olmadığını bulmakta kullanılmıştır.

2.7.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

2.7.3.1. ^{13}C -NMR Spektroskopisi



Şekil 2.14: Kumarin' in ^{13}C -NMR için numaralandırılması.

^{13}C -NMR Spektroskopisi ile özellikle glikozit kumarinler ve bunların gerçek pozisyonları ile anomerik pozisyonları tanımlanmıştır. Bu spektroskopide yapılan çalışmalarda karbonil-karbon atomunun kimyasal kayması, yaklaşık olarak 160 ppm olarak bulunmuştur.

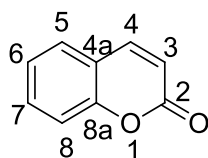
Hidroksi ve metoksi substituentlerinin benzen halkasına etkisi ile kumarin'deki karbon atomları yaklaşık olarak 30 ppm aşağı bölgede gözlenmektedir. Sübstitüentler orto ve para pozisyonunda olduklarında, karbonlar yaklaşık olarak 13 ppm ve 8 ppm üst bölgeye yükselmektedir (Erdik, 1993).

Tablo 2.1: Kumarin'in yapısındaki karbonların ^{13}C NMR değerleri.

Kumarin Karbon No	^{13}C NMR spektrumundaki kayma değerleri
2	160.4
3	116.4
4	143.6
4a	118.8
5	128.1
6	124.4
7	131.8
8	116.4
8a	153.9

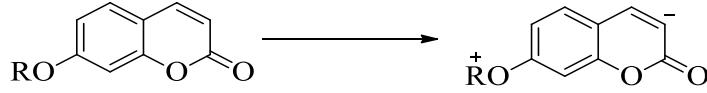
2.7.3.2. ^1H -NMR Spektroskopisi

Bitkilerden ekstraksiyon ile elde edilmiş olan kumarinlerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan bir yöntemdir. Doğal bir kumarinin döterokloroform (CDCl_3)'da kaydedilen ^1H -NMR spektrumunda 6.1-6.4 ppm ve 7.5-8.3 ppm de görülen iki dublet, piron halkasındaki C3-H ve C4-H daki 2H signal değerlerine aittir.



Kumarinlerin 7. karbonunda genelde bir oksijen fonksiyonel grubu bulunmaktadır. C-7'de oksijen atomun bulunması elektron delokalizasyonu ile C-3'deki H atomu elektron

yoğunluğunun artmasını sağlamaktadır. Bu sebeple C-3'e bağlı protonun rezonansı ~0.17 ppm daha yüksek alana kaymaktadır.



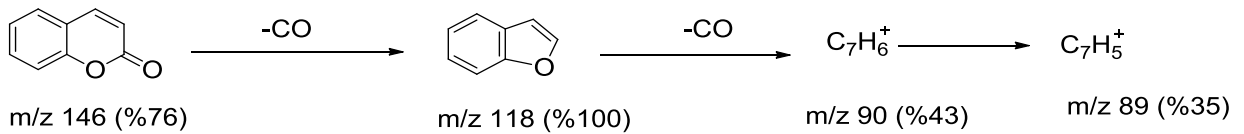
Şekil 2.15: Kumarin'in rezonans yapısı.

C-4'de bir metil grubu bağlanırsa C-3 protonu ~6.15 ppm de sinyal verir. 4. karbondan aril bulunursa ~6.0 ppm de, metoksi bulunursa ~5.55 ppm de sinyal gözlenmektedir. C-3'de bir alkil grubu varsa ve C-5 süstitüe yoksa C-4 protonu ~7.65 ppm de sinyal verir. C-5'de bir oksijen süstitüe grubu varsa ~7.95 ppm de sinyal vermektedir (Boğa, 2005).

2.7.4. Kütle Spektroskopisi

Kütle spektroskopisi kumarinlerin mol kütlelerinin ve bölünme ürünlerinin tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Son yıllarda kumarinin yüksek enerjili elektronlarla bombardıman edilmesinden oluşan parçalanma ürünleri kumarinlerin yapısının aydınlatılmasında kullanılmaktadır. Kumarinin yüksek enerjili elektronlarla bombardıman edilmesinden, bir moleküler iyon (M^+ , m/z 146 %76) piki ve 28 kütle birimi daha düşük temel bir pik (m/z 118 %100) verdiği bulunmuştur (Barnes ve Occolowtz, 1964).

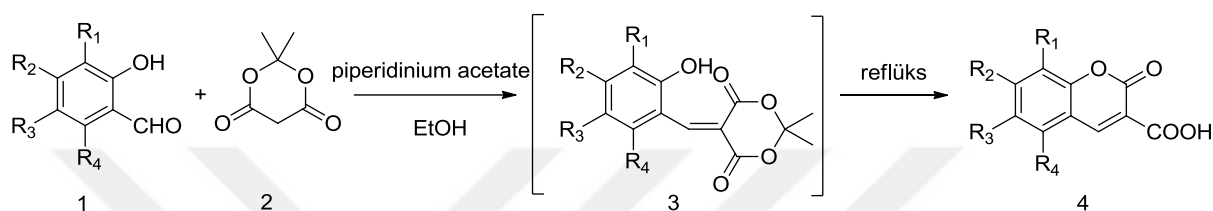
İkinci iyon direkt olarak piron halkasından nötrale bir parçıkül olan CO ayrılmasıyla oluşmaktadır. Sonuçta oluşan iyonun benzofuran molekül iyonu yapısına sahip olduğu görülmektedir. Benzofuran iyonu, ilave olarak CO ve bir hidrojen atomunun birbirini takip eden ayrılmaları ile bozunmaktadır (Budzikiewicz ve diğ., 1964).



Şekil 2.16: Kumarinlerin kütle spektrum fragmentleri.

2.8.LİTERATÜRDE KUMARİN-3-KARBOKSİLİK ASİT VE TÜREVLERİ

Kumarin-3-karboksilik asitler; kullanılan ligand ve katalizörlerdeki farklılıklarla birlikte genel olarak Knoevenagel kondenzasyonu ile sentezlenirler. Bir çalışmada, kumarin-3-karboksilik asitler, orto-hidroksibenzaldehitler ve Meldrumasitinden mükemmel saflıkla ve yüksek verimde elde edilmiştir. (Song ve diğ., 2003).



Şekil 2.17: Orto-hidroksiarilaldehitlerden kumarin-3-karboksilik asit sentezi.

Ayrıca orto-hidroksiarilaldehitlerin malonik asit, malonik ester veya siyanoasidik ester ile reaksiyonlarından da kumarin-3-karboksilik asit yüksek saflık ve verimde elde edilmiştir. (Jones, 1967; Bigi ve diğ., 1999; Knoevenagel, 1904; Wiener ve diğ., 1957; Jones, 1967). Bu reaksiyondaki giren maddeler reaksiyon ortamında çok çabuk çözöldüğü ve çözücü içinde kolay kristallendiğı için kolay gerçekleşen bir reaksiyondur. Bu yöntemle elde edilen kumarin-3-karboksilik asidler ve verimleri aşağıda verilmiştir. R² ve R⁴ konumuna metoksi(MeO) bağlandığında reaksiyon verimi (%98) en yüksek değerde bulunmuştur (Tablo 2.2).

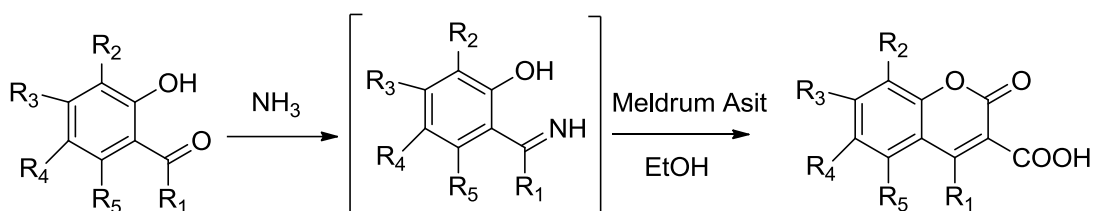
Tablo 2.2: Kumarin-3-karboksilik asidler ve verimleri.

Entry	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield	HPLC saflık (%)		mp(°C)
						214 nm	254 nm	
a	H	H	H	H	89	96	98	191-192
b	H	Et ₂ N	H	H	85	97	98	222-224
c	H	MeO	H	H	88	94	97	192-194

Tablo 2.2 (devam) : Kumarin-3-karboksilik asitler ve verimleri.

d	H	OH	H	H	89	95	97	261-263
e	H	MeO	H	MeO	98	95	98	235-237
f	H	H	Cl	H	85	96	98	120-121
g	H	H	Br	H	70	93	96	195-196
h	H	H	NO ₂	H	88	92	95	234-235
i	MeO	H	NO ₂	H	61	89	94	219-220
j	H	H	CH-CH=CH-CH		77	91	95	236-237

İkinci metot ise ketimin ara maddesi üzerindendir. Bu reaksiyonda daha az reaktif ketonlar önce amonyak ile reaksiyona sokularak ketiminler oluşturulur; bunlar daha sonra Meldrum asidi ile reaksiyona sokularak kumarin-3-karboksilik asitler sentezlenir. Amonyak kaynağı olarak amonyum hidroksit, amonyum asetat / etanol, amonyak / metanol ve amonyak / etanol test edilmiş, amonyum asetat hariç diğer maddelerden ketiminlerin kolayca hazırlanabildiği görülmüştür. Ketimin ürünleri, izolasyon ve saflaştırma olmaksızın Meldrum asit ile reaksiyona girmek için kullanılır. 4-alkilkumarin-3-karboksilik asit 'e bağlanan moleküller ve verimleri aşağıda verilmiştir (Tablo 2.3) (Song ve diğ., 2003).

**Şekil 2.18:** Ketimin ara maddesi üzerinden meldrum asit kullanılarak kumarin-3-karboksilik asit eldesi.**Tablo 2.3:** 4-alkilkumarin-3-karboksilik asit 'e bağlanan moleküller ve verimleri.

Entry	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Yield(%)	mp(°C)
a	Me	H	H	H	H	57	161-162
b^a	Me	H	F	H	H	66	205-206
c	Me	H	H	Cl	H	62	151-152
d	Me	H	MeO	H	H	60	184-185

Tablo 2.3 (devam) : 4-alkilkumarin-3-karboksilik asit 'e bağlanan moleküller ve verimleri.

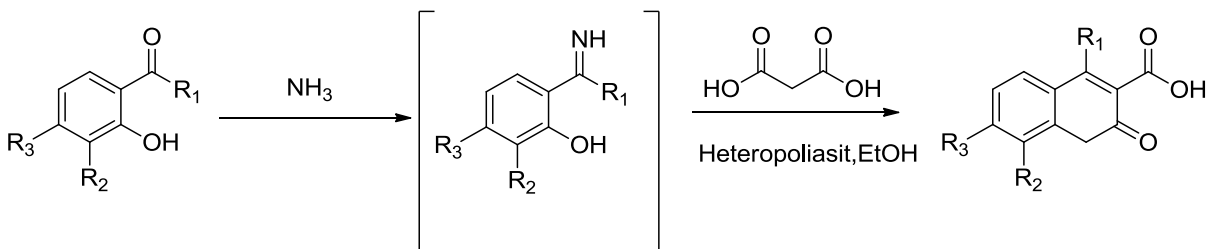
e	Et	H	H	H	H	51	165-166
f	<i>n</i> -Pr	H	H	H	H	54	144-146
g ^a	2-PhEt	H	H	H	H	53	160-161
h ^a	Me	H	H	CH-CH=CH-CH		12	190-192

^a simgesi yeni bileşikler ifade etmektedir.

Ketimin ara maddesi üzerinden gerçekleşen reaksiyon verimleri ilk reaksiyona (meldrum asitin orto-hidroksi aril aldehytler kullanarak gerçekleşen reaksiyon) göre daha düşüktür.

Kumarin-3-karboksilik asit ve 3-asetil-kumarin türevleri heterojen ve geri dönüşümlü katalizör olan heteropoliasitler kullanılarak da sentezlenebilmektedir. Kumarin-3-karboksilik asitler ve 3-asetil-kumarinler katalik miktarda farklı heteropoliasitlerin (HPAs) varlığında ortohidroksibenzaldehitlerden ve etilasetoasetat veya malonik asitten yüksek verim ve mükemmel saflıkla elde edilmişlerdir.

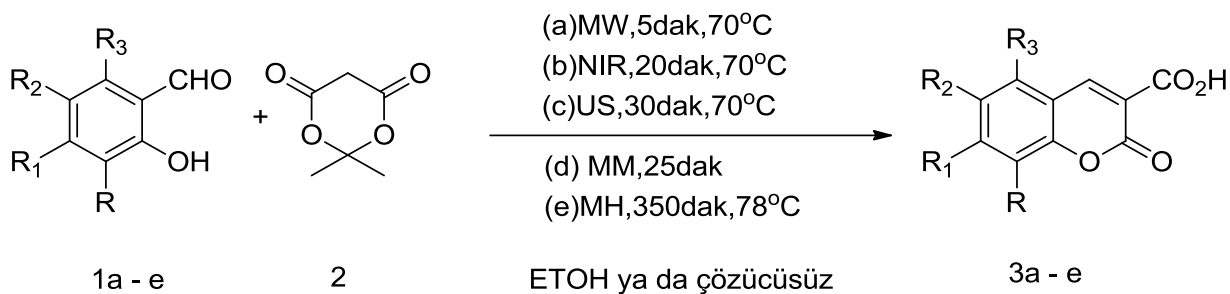
Daha az reaktif olan 1- (2-hidroksi-fenil)-etanon önce ketimin oluşturmak üzere alkollü amonyak ile reaksiyona sokulur, daha sonra 4-metil kumarin-3-karboksilik asit veya 4-metil 3-asetil-kumarinleri orta verimde elde etmek için etilasetoasetat veya malonik asit ile kondensasyona tabi tutulur (Heravi ve diğ., 2007).



Şekil 2.19: Ketimin ara maddesi üzerinden, malonik asit kondenzasyonu ile kumarin-3-karboksilik asit türevlerinin sentezi.

Yeşil proses ile de kumarin-3-karboksilik asit üretimi yapılabilmektedir. Bu proseste o-hidroksibenzaldehitler meldrum asit ile etanollü veya etanolsüz ortamda mikrodalga, yakın infrared, mekanik öğütme, ultrason ve manto ısıtması teknikleri kullanılarak reaksiyona

sokulmuşlardır. Geleneksel manto ısıtma yöntemi ile kıyaslandığında, diğerlerinde reaksiyon süresinin çok kısaldığı dikkat çekmektedir (Tablo 2.4) (Bigi ve diğ., 1999; Song ve diğ., 2003).



Şekil 2.20: Meldrum asid varlığında kumarin-3-karboksilik asid sentezi

Tablo 2.4: Bazı kumarin-3-karboksilik asit türevlerini oluşturmak için kullanılan reaktantlar, verimleri ve erime noktaları.

Verim(%) / Reaksiyon süresi (dak)						
Ürün	MW	IR	US	MM	MH	Mp(°C) Exp/lit
<p>3a</p>	73/5 ^a 21/10 ^b	62/20 ^a 21/25 ^b	73/30 ^a 5/60 ^b	32/25 ^a 11/40 ^b	89/350 ^a 11/90 ^b	190-191 191-192
<p>3b</p>	52/5 ^a 9/10 ^b	38/20 ^a 9/25 ^b	48/30 ^a 9/60 ^b	28/25 ^a 9/40 ^b	91/1440 ^a 9/90 ^b	158-159 166-167
<p>3c</p>	38/5 ^a 9/10 ^b	48/20 ^a 9/25 ^b	48/30 ^a 9/60 ^b	19/25 ^a 9/40 ^b	— 9/90 ^b	155-156 —

Tablo 2.4 (devam) : Bazı kumarin-3-karboksilik asit türevlerini oluşturmak için kullanılan reaktantlar, verimleri ve erime noktaları.

<p>3d</p>	56/5 ^a 17/10 ^b	62/20 ^a 8/25 ^b	45/30 ^a 7/60 ^b	17/25 ^a 8/40 ^b	88/350 ^a 8/90 ^b	187-188 192-194
<p>3e</p>	91/5 ^a 16/10 ^b	91/20 ^a 8/25 ^b	35/30 ^a 8/60 ^b	16/25 ^a 8/40 ^b	77/350 ^a 8/90 ^b	239-241 236-237

^a : Etanol içerisinde ; ^b :çözücüsüz .

Tablo 2.4’de görüldüğü üzere; en yüksek verimi en kısa reaksiyon süresinde yakın infrared ve mikrodalga ışınlarıyla yapılan reaksiyon vermektedir (Martínez ve diğ., 2016). Kumarin ve kumarin-3-asetik asit türevleri, uygun reaksiyon koşullarında fenollerin malik asit, etil asetoasetat ve etil asetilsüksinat ile reaksiyona sokulmasıyla da sentezlenmiştir (Chattha ve diğ., 2015).

Bazı kumarin-3-karboksilik asit türevlerini oluşturmak için kullanılan reaktantlar, verimleri ve erime noktaları Tablo 2.5’de verilmiştir.

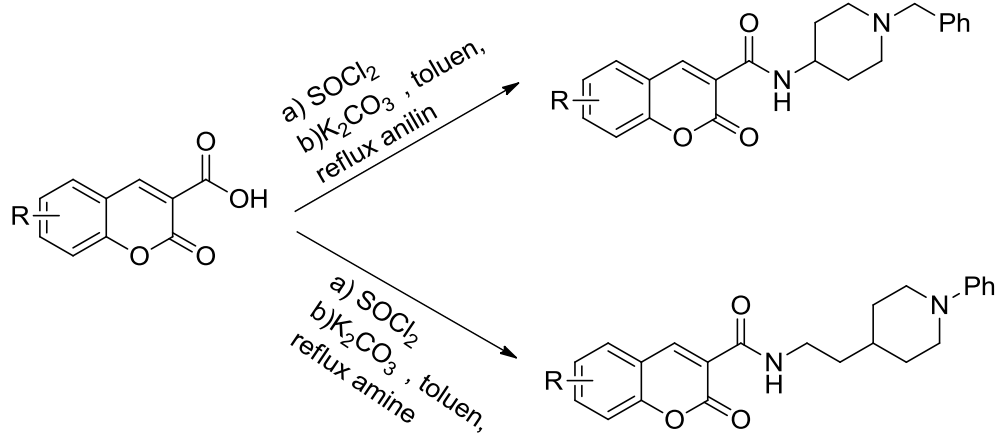
Tablo 2.5: Kumarin-3-karboksilik asit türevlerini oluşturmak için kullanılan reaktantlar, verimleri ve erime noktaları.

Bileşik	1.Reaktif	2.Reaktif	Verim (%)	M.P.(° C)
Kumarin-3-asetik asit	salisilaldehit	Suksinik anhidrit	68	154
6-nitrokumarin-3-asetik asit	Kumarin-3-asetik asit	HNO ₃ /H ₂ SO ₄	92	208-210
6-aminokumarin-3-asetik asit	6nitrokumarin-3-asetik asit	Fe/HCl	40	196-198

Tablo 2.5 (devam) : Kumarin-3-karboksilik asit türevlerini oluşturmak için kullanılan reaktantlar, verimleri ve erime noktaları.

7-hidroksi-4-metilkumarin-3-asetik asit	rezorsinol	Dietil asetilsuksinat	56	263-265
5-hidroksi-4,7-dimetilkumarin-3-asetik asit	5-metil rezorsinol	Dietil asetilsuksinat	63	257-258
4,6-demetilkumarin-3-asetik asit	<i>p</i> -kresol	Dietil asetilsuksinat	25	177-178
4,7-dimetilkumarin-3-asetik asit	<i>m</i> -kresol	Dietil asetilsuksinat	46	202
7-metoksi-4-metilkumarin-3-asetik asit	<i>m</i> -metoksi fenol	Dietil asetilsuksinat	46	195-196
7-kloro-4-metilkumarin-3-asetik asit	<i>m</i> -kloro fenol	Dietil asetilsuksinat	22	>300
7-bromo-4-metilkumarin-3-asetik asit	<i>m</i> -bromo fenol	Dietil asetilsuksinat	26	287

Bizim konumuz olan kumarin-3-karboksilik asit türevlerinden amid sentezleme yöntemlerine ait örnekler literatürde şu şekilde bulunmuştur. Karboksilik asitler SOCl_2 ile kumarin-3-karbonil klorürlerine çevrilmişler, daha sonra aminler (1-benzinipiperidin-4-amin ve 2-(1-benilpiperidin-4-il)etan amin) ile amidlerine dönüştürülmüşlerdir. Oluşturulan amidlerin asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) inhibitörü oldukları ifade edilmiştir (Asadipour ve diğ., 2013).



Şekil 2.21: Kumarin-3-karboksilik asit türevlerinden amid sentezleme yöntemi

Başka bir çalışmada yine aynı yöntem ile 2-amino benzotiyazol kullanılarak % 87 verim ile N-(benzo [d] tiazol-2-il)-2-okso-2H-kromen-3-karboksamid sentezi yapılmıştır (Wang ve diğ., 2015). Amid türevleri; asidklorürüne çevrilmeden de elde edilmişlerdir. Diklorometan (DCM) içindeki kumarin-3-karboksilik asit çözeltisine, 1-etil-3- (3-dimetilaminopropil) karbodiimid (EDC) ve 4-dimetilaminopiridin (DMAP) ve amin ilavesiyle 10 adet karboksilik asit amidi elde edilmiştir (Fonseca ve diğ., 2013). Yapılan çalışmalarda kumarin karboksilik asit türevlerinin birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğu görülmektedir.

Örneğin kumarinbenzotiazol türevleri siyanür anyonları için kemosenör olarak sentezlenmiştir. Bu çalışmada dört adet kumarinbenzotiyazol türevi N-(benzo [d] tiazol-2-il) -2-okso-2H-kromen-3-karboksamid, (Z) -N-(3-metilbenzo [d] tiazol-2 (3H) -aliden) -2-okso-2H-kromen-3-karboksamid, 7-(dietilamino) -N-(benzo [d] tiazol-2-il) -2-okso-2H-kromen-3-karboksamid ve (Z) -7-(dietilamino) -N-(3-metilbenzo [d] tiazol-2 (3H) -aliden) -2-okso-2H-kromen-3-karboksamid sentezlenmiştir. Kristal yapıları, siyanür anyonları için tanıma özelliklerinde ve asetonitrildeki fotofiziksel özellikleri de incelenmiştir. Tüm bileşikler genellikle düzlemseldir, özellikle bileşik 1, benzotiazol grubu ile kumarin grubu arasındaki dihedral açısı sadece 3.63 olan mükemmel bir düzlemselliğe sahiptir.

Kumarin benzotiyazol bileşiklerinden; N-(benzo [d] tiazol-2-il) -2-okso-2H-kromen-3-karboksamid ve 7-(dietilamino)-N-(benzo [d] tiazol-2-il) -2-okso-2H-kromen-3-karboksamid, Michael katılma reaksiyonu ile siyanür anyonlarını tanıyabilir ve bileşik 3, sarıdan renksizliğe

doğru renk değişimi gösterir. Kumarinbenzotiazol bileşiğinden (Z)-7- (dietilamino) -N- (3-metilbenzo [d] tiazol-2 (3H) -aliden) -2-okso-2H-kromen-3-karboksamid, bakır kompleks yer değiştirme mekanizmasına dayalı olarak floresan etki gösterme ile siyanür anyonlarını tanıyabilir (Wang ve diğ., 2015). Kumarin türevlerinin bazıları da Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılır. Nörodejeneratif hastalıklar alanında olan Alzheimer hastalığı (AD) tedavisinde başka bir ilaçlarla kombine edilen asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörlerinin gelişimini içeren farklı tipte müdahale yöntemleri geliştirilmiştir.

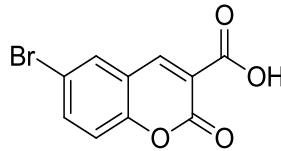
Bu inhibitörler beyindeki asetilkolin seviyelerinin stabilize etmesine ya da geliştirmesine izin verir, çünkü bu enzimin önemli nörotransmitterin metabolizmasından sorumlu olduğu tespit edilmiştir. AD beyindeki beta-amiloid plakların varlığı (nörofibriler ve kolinerjik nöronların kaybı gibi) ile karakterizedir, nörofibriler ve kolinerjik nöronların kaybı gibi. Bu kolinerjik nöronların kaybı, beyin sinapslarında asetilkolin (ACh) düzeylerinin azalmasına yol açar ve sonuçta bireyde bilişsel bozukluğa neden olur. Mevcut ilaçlar çok çeşitli yan etkilere sahiptir, bu nedenle yeni aktif bileşikler için araştırma hala yeni bir taleptir. Kumarin çekirdeklerinin 3 pozisyonlarında oluşturdukları amid bileşiklerinin, AChE inhibitörleri (AChEI) olarak bilindiği ifade edilmiştir (Fonseca ve diğ., 2013).

Bazı kumarinlerin (bis(4-hidroksi-3-kumarin)asetik asit, N,N'-bis(8-aseto-7-hidroksi-4-metilkumarin)etilendiamin ve kumarin-3-karboksilik asit) lantanit kompleksleri, antitümör aktiviteye sahiptir. Kulkarni ve arkadaşları, kumarin Schiff bazları ile meydana gelen geçiş metal kompleksleri üzerine araştırmalar yapmışlardır. Örneğin, 8-formil-7-hidroksi-4-metil kumarin ve o-fenilendiamin/etilendiaminden sentezledikleri yeni Schiff bazlarını La(III), Th(IV) ve V=O(IV) metalleri ile etkileşime sokarak metal kompleksleri meydana getirmişlerdir. Meydana gelen bu Schiff bazlar ve kompleksleri; antibakteriyal (*Escherichiacoli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonasaeruginosa* ve *Salmonellathphi*) ve antifungal aktivite etkileri (*Aspergillusniger*, *Aspergillusflavus* ve *cladosporium*) için araştırılmış ve hem Schiff bazlarının hem de tüm metal komplekslerinin yüksek aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir (Kulkarni ve diğ., 2009).

Bazı karboksikumarinler floresan problemleri ve üçlü sensitizörler olarak kullanılmaktadır (Khalfan ve diğ., 1986 ;Peroni ve diğ., 2002 ;Specht ve diğ., 1982 ;Williams ve diğ., 1983).

Kumarin 3-karboksilik asit türevlerinden olan 6-bromokumarin-3-karboksilikasit (UBP608), GluN2A(iki L-glutamat ile aktive edilmiş) içeren NMDAR'lar (N-Metil-D-aspartatlar) için zayıf seçicilikte negatif allosterik modülatördür. Bu çalışmada, bir seri ticari olarak temin edilen ve yeni sentezlemiş kumarin türevleri recombinanat NMDAR aktivitesindeki modülatörler olarak yapı-etkinlik ilişkisi içinde değerlendirilmiştir. Yapılan çalışma sonucu, kumarinin 6,8-dibromo veya 6,8-diiodo substituentlerinin NMDAR ın inhibitör aktivitesini arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu kumarin türevleri çok etkili mükemmel başlangıç noktası olmalarından ve GluN2 altbirim seçici inhibitörlerinden dolayı nöropatik ağrı, depresyon, epilepsi ve benzeri nörolojik bozuklukların tedavisinde uygulama alanları vardır. UBP714(6-Bromo-4-metilkumarin-3-karboksilik asit) bilişsel eksiklikler ya da şizofreni hastalığına sahip hastaları tedavi edici uygulama alanına sahip olan seçici NMDAR güçlendiricilerini geliştirmek için kullanılmaktadır (İrvine ve diğ., 2012).

N-Metil-D-aspartat reseptörleri (NMDAR'lar) bir dizi nörolojik ve nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde, bu reseptörlerin işlevi yoğun ilgi konusu olmuştur. NMDA reseptör sinyali epilepsi, şizofreni, uyuşturucu bağımlılığı, duygu durum bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu ve nöropatik ağrı gibi hastalıkların tedavisinde yoğun ilgi konusudur (Lindsley ve diğ., 2006; Sanacora ve diğ., 2008; Wasterlain ve diğ., 2008). Aşırı NMDAR reseptör aktivasyonu ayrıca felç, travmatik beyin hasarı ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklardaki sinirsel hücre ölümlerine sebep olan Alzheimer, Parkinson, Huntington, amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve creutzfeldt-Jakob gibi hastalıkların mekanizmalarını içerir (Kalia ve diğ., 2008; Khosravani ve diğ., 2008; Villmann ve diğ., 2007).



Şekil 2.22: 6-bromokumarin-3-karboksilik asit.

Kumarin ve kumarin-3-asetik asitlerin antimikrobiyal aktiviteleri, moksifloksasin(1-siklopropil-6-floro-7 - ((4aS, 7aS) -heksahidro-1 H-pirol [3,4-b] piridin-6 (2H) -il) -8-metoksi-4-okso-1,4 -dihidrokinolin-3-karboksilik asit) ve siprofloksasin (1-siklopropil-6-floro-4-okso-

7-piperazin-1-ilokinolin-3-karboksilik asit) gibi standart ilaçlar ile kıyaslanmıştır. Bu karşılaştırmada gram pozitif (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) ve gram negatif bakteri türleri (*Shigella sonnei*, *Escherichia coli*) kullanılmıştır. Çalışma sonucunda kumarin-3-karboksilik asit türevlerinin, moksifloksasin ile paralel aktiviteye sahipken, siprofloksasin'den daha fazla aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Chatta ve diğ., 2015).

2.9. TÜREV HAZIRLAMADA KULLANILAN AMİNLERİN ÖZELLİKLERİ

2.9.1. 2-aminobenzotiyazol

Benzotiyazoller; antibakteriyel, antiparkinson, antifungal, antitümör ve antiviral gibi biyolojik etkilere sahip olup, bazı enzimler (monoamin oksidaz, aldoz redüktaz, H^+-K^+ ATPaz, trombin proteazlar, karbonik anhidraz gibi) üzerinde inhibisyon etkisi de olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda çeşitli sanayi işlemlerinde, deri üretiminde, böcek önleyici olarak, vulkanizasyon işlemlerinde ve kağıt endüstrisinde geniş kullanım alanlarına sahip olduğu görülmüştür.

2-aminobenzotiyazol türevlerinin ise tıbbi kimya ve biyoorganikte ilaç keşfi uygulamaları ile birlikte, epilepsi, diyabet tedavilerinin geliştirilmesi, tüberküloz tedavisi, analjezi ve virüs enfeksiyon gibi uygulama alanları olduğu tespit edilmiştir (İlkimen, 2013).

2.9.2. Anilin

Anilinlerin aldehitlerle reaksiyonundan elde edilen schiff bazlarının metal komplekslerinin farmakoloji ve fizyoloji alanlarında önemli bir yeri olduğu bulunmuştur. Biyolojik regülatör, biyokimyasal reaksiyon ve hastalıkların tedavisi gibi alanlarda kullanılmıştır (Matsumoto ve diğ., 2004).

2.9.3. Semikarbazid ve Tiyosemikarbazid

Semikarbazid türevlerinden semikarbazonlar ve tiyosemikarbazonlar, hücrelerdeki bakır veya demire bağlanıp antiviral ve antineoplastik bir etkiye sahiptirler. Semikarbazidler, nitrofuran antibakteriyellerinde (furazolidon, nitrofurazon, nitrofurantoin) ve bu bakterileri içinde bulunduran farmasötiklerin hazırlanmasında yer almıştır (Becalski ve diğ., 2004).

Bazı tiyosemikarbazidlerin bazılarının antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Özellikle 1,4-disubstitue tiyosemikarbazidlerin, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Moraxella catarhalis*, *Staphylococcus saprophyticus*'e karşı güçlü antibakteriyel aktiviteleri olduğu bulunmuştur (Parul ve diğ., 2012).

4-fenil-1-açıl-3-tiyosemikarbazid türevleri sentezlenmiş ve antibakteriyel aktivitesine bakılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin bazılarının *S. aureus* ve *P.aeruginosa*'ya karşı belirgin bir antibakteriyel aktivite gösterdikleri bulunmuştur (Daoud ve diğ., 2008).

2.9.4. Benzimidazol

Benzimidazol türevlerinin AIDS hastalarında hastalığın ana nedeni olan *Cryptococcus* büyümesini geciktirdiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda benzimidazol türevi bileşikler; antifungal, antiülseratif, antihistaminik, antiviral ve antihelmintik, antianjiyojenik ve antitümör etkileri olduğu bulunmuştur (Gowda ve diğ., 2009).

2.9.5. 4-Aminobenzamid

4-aminobenzamid'in anilin hidroksilasyonu üzerinde etkisi araştırılmıştır. GSPE (üzüm çekirdeği proantosiyonidin özü)'nin hidroksilasyon örnekleri üzerindeki etkisi, nükleer enzim ADP-riboz iyi bilinen bir modulatorü olan başka bir hepatoprotektif ajan 4-aminobenzamid (4-AB) ile karşılaştırılmış ve veriler, 4-AB'nin anilin hidroksilasyonunu hiç değiştirmediyi göstermiştir (Ray ve diğ., 2001).

2.9.6. Fenilhidrazin

Fenilhidrazin (PHZ), ilk olarak 1875 yılında Herman Emil Fisher tarafından karakterize edilen antipiretik bir ilaçtır. Bu ilaç, sıçanlarda ve insanlarda hemoliz üretme kabiliyeti ile iyi bilinir (Dornfest ve diğ., 1983; Dornfest ve diğ., 1992; Ogiso ve diğ., 1989).

Bu etkilere bağlı olarak, PHZ, kan hastalıkları için güçlü bir ilaç olarak belirtilmiştir (Giffin ve Allen, 1933). PHZ'nin Hemoglobin düzeylerini, RBC (Kırmızı Kan Hücre) sayısını ve PCV (Pak Hücre Hacmi) sayısını azalttığı; MCV (Ortalama Hücre Hacmi), MCH (Ortalama Hücre Hemoglobin) ve MCHC (Ortalama Corpusküler Hemoglobin Konsantrasyon) düzeylerinde artışa neden olduğu saptanmıştır (Unami, 1996; Shukla ve diğ., 2012).

Fenilhidrazin, dünya çapında ilaç, zirai ilaç ve kimya endüstrilerinde bir kimyasal ara madde olarak kullanılmıştır. PHZ çalışmaları çevresel bakış açısından önemli görülmüştür, çünkü yenilebilir mantarlardan *Agaricus bisporus* ve *Gyromitra esculenta*'nın temel maddeleri olarak hidrazilere sahip olduğu saptanmıştır (Leverberg, 1960; List ve Luft, 1968).

2.9.7. 2,4-Dinitrofenilhidrazin

2,4-dinitrofenilhidrazin reaktif protein karbonilleri araştırmak için bir immüno blot yöntemidir. 2,4-dinitrofenil hidrazin, tavşan poliklonal antikorlarına karşı immüno blotlamayı takiben bir veya iki boyutlu poliakrilamid jel elektroforezinde reaktif tarafından türetilen proteinleri incelemek için kullanılmıştır (Nakamura ve Goto, 1996).

Domuz böbreğindeki homojen diamin oksidaz, 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) inhibitörü ile tedavi edilmiştir (Van der Meer ve diğ., 1986).

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1.KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, Buchi Melting Point B-540 erime noktası cihazı ile belirlenmiştir. FT-IR analizleri; kürsümüzde bulunan Bruker Vertex 70 FT-IR Spektrofotometresi ile ATR tekniği kullanılarak alınmıştır. H-NMR analizi Bruker 500 MHz Gemini ve C-NMR analizi Varian 125 MHz Gemini Spektrofotometreleri ile İ.Ü. İleri Analizler Lab. ve Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü NMR laboratuvarında alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin Kütle (MS) spektrumları da İ.Ü.Cerrahpaşa Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalında bulunan GC-MS, Shimadzu QP2010Plus adlı cihazdan alınmıştır.

3.2.KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER

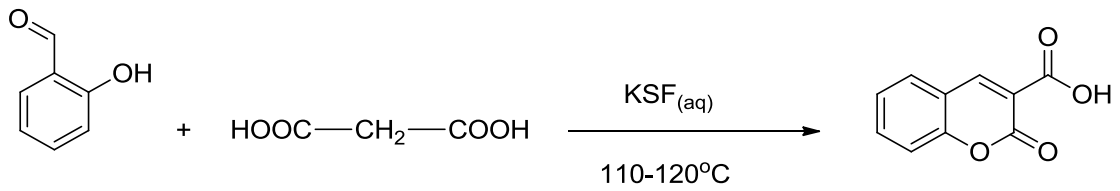
Tablo 3.1: Kullanılan Kimyasal Malzemeler.

Madde Adı	Firma Adı
Hidrazin	Merck
Fenilhidrazin	Merck
2,4-dinitrofenilhidrazin	Merck
Semikarbazid	Merck
Benzimidazol	Merck
Anilin	Merck
Asetik asit	Merck
Sodyum karbonat (Na_2CO_3)	Merck
Sodyum sülfat (Na_2SO_4)	Merck
Silika Jel 60 (0.063-0.200 mm)	Merck
TLC Silika Jel 60 F254 (20x20)	Merck

Tablo 3.1 (devam) : Kullanılan Kimyasal Malzemeler.

Hidroklorik asit	Merck
Sülfirik asit	Merck
Nitrik asit	Merck
kloroform	Merck
hegzan	Merck
trietyl amin	Merck
Dietil eter	Honeywell
2-Aminobenzotiyazol	Merck
Piridin	Merck
Malonik asit	Merck
KSF	Merck
Tiyosemikarbazid	Merck
2-Aminobenzimidazol	Merck
1,4-Dioksan	Merck
4-Aminobenzamid	Merck

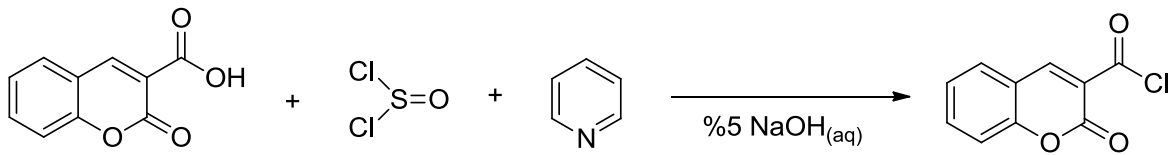
3.3. KUMARİN-3-KARBOKSİLİK ASİT SENTEZİ

**Şekil 3.1:** Kumarin-3-karboksilik asit sentezi.

Knoevenagel reaksiyonuyla ve KSF asit katalizörlüğünde sentezlenmiştir.

1,56g (15mmol) malonik asit ile 1,05ml (10mmol) Salisilaldehit, 3,3ml H₂O ve 1g KSF katalizöründe 24 saat 110-120 °C de reflüks edildi. Yeni ürün oluşumu TLC ile kontrol edilerek gözlemlendi. Reaksiyon, başlangıç maddesi tamamen bitince sonlandırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutma işlemi yapıldı. Buchner hunisi kullanılarak süzülde. Katı kalan kısım 60ml metanol veya etilasetatla kristallendirme yapıldı. Erime noktasına bakılıp ürünün saf olduğu görüldü (Bigi ve diğ., 1999).

3.4. KUMARİN-3-KARBOKSİLİK ASİT Klorür SENTEZİ

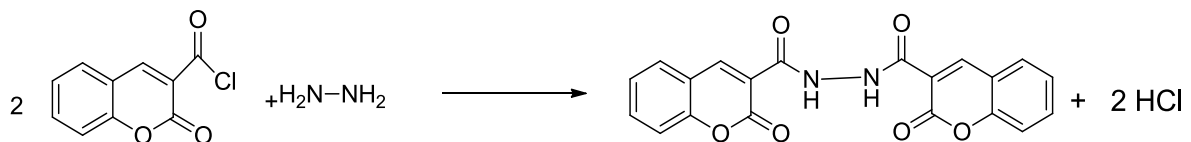


Şekil 3.2: Kumarin-3-karboksilik asit klorür sentezi.

1,9g (0,1 mol) kumarin-3-karboksilik asit yuvarlak dipli balona koyulup 10ml tıyanül klorür (SOCl₂) ve birkaç damla piridin eklenip, balona geri soğutucu takılır ve reaksiyondan çıkan asidi tutmak için soğutucuya takılan hortum %5 NaOH çözeltisi içeren erlene daldırılır. 80°C de üç saat reflüks yapıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutma gerçekleştirildi. Birkaç kez kuru hekzan ile oluşan beyaz çökelti yıkandı. Kurutulup, E.N bakılarak saf olduğu kaydedildi (Adreani ve diğ., 1960).

3.5. AMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ

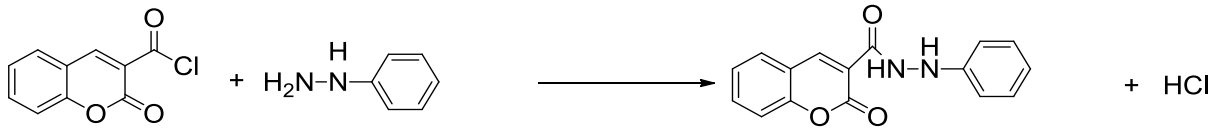
3.5.1. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilikasid-2-[(2-Keto-2H-kromen-3-il)karbonil] hidrazid Sentezi



Şekil 3.3: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilikasid-2-[(2-Keto-2H-kromen-3-il)karbonil] hidrazid Sentezi.

2.08g (0.01 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 0.16 g (0.005 mol) hidrazin ve 0.14 ml trietilamin 20 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Oluşan çökelti süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Sarı renkli kristaller elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

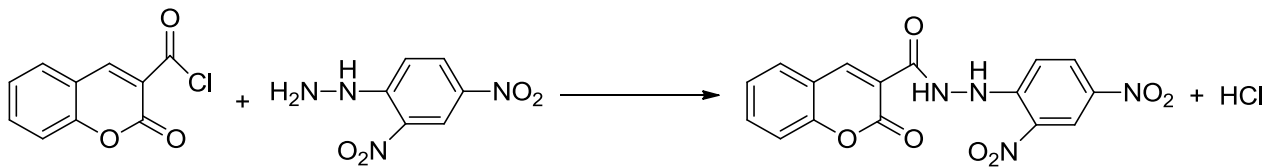
3.5.2. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid N-fenilhidrazid Sentezi



Şekil 3.4: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid N-fenilhidrazid Sentezi.

1.04g (0.005 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 0.54 g (0.005 mol) fenilhidrazin ve 0.07 ml trietilamin 10 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonucu TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Oluşan çökelti süzüldü ve etanolden kristallendirilip saflaştırıldı. Saf sarı renkli kristaller elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

3.5.3. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-(2,4-dinitrofenil) hidrazid Sentezi



Şekil 3.5: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-(2,4-dinitrofenil) hidrazid Sentezi.

1.04g (0.005 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 0.99 g (0.005 mol) 2,4-dinitro fenilhidrazin ve 0.07 ml trietilamin 10 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonucu TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Oluşan çökelti süzüldü ve içinde safsızlıklar gözlemlendi. Ürün Kloroform:Aseton (5:0.1) yürütücü fazı ile kolon kromatografisinde saflaştırıldı. Saf ürün koyu sarı kristal olarak elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

3.5.4. 2-Keto-2H-kromen-N-fenil-3-karboksamid



Şekil 3.6: 2-Keto-2H-kromen-N-fenil-3-karboksamid Sentezi.

1.04 g (0.005 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 0.46 g (0.005 mol) anilin ve 0.07 ml trietilamin 10 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonucu TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Oluşan çökelti süzüldü ve içinde safsızlıklar gözlemlendi. Safsızlığı gidermek için etanolden saflaştırma yapıldı ve beyaz-sarı kristaller halinde saf ürün elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

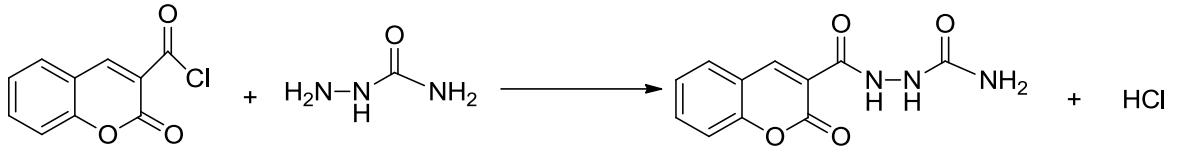
3.5.5. 2-Keto-2H-kromen-N-3-hidroksifenil-3-karboksamid



Şekil 3.7: 2-Keto-2H-kromen-N-3-hidroksifenil-3-karboksamid Sentezi.

1.04g (0.005 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 0.54 g (0.005 mol) 3-amino fenol ve 0.07 ml trietilamin 10 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonucu TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Oluşan çökelti süzüldü ve içindeki safsızlıkları gidermek için etanolden kristallendirildi. Parlak sarı kristaller elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

3.5.6. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminokarbonilhidrazid



Şekil 3.8: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminokarbonilhidrazid Sentezi.

1.04g (0.005 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 0.38 g (0.005 mol) semikarbazit ve 0.07 ml trietilamin 10 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonucu TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Oluşan çökelti süzüldü ve etanolden kristallendirilip saf madde beyaz-sarı kristal halinde elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

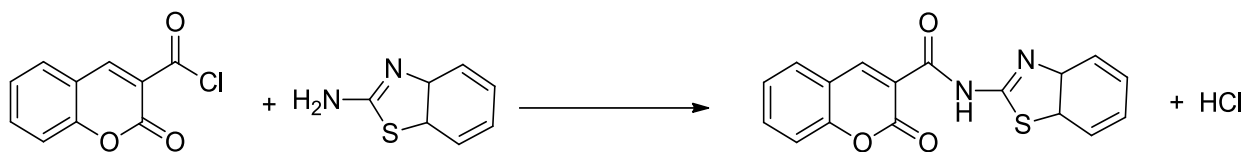
3.5.7. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminotiyoketometilhidrazid



Şekil 3.9: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminotiyoketometilhidrazid Sentezi.

1.04g (0.005 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 0.45 g (0.005 mol) tiyosemikarbazit ve 0.07 ml trietilamin 10 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonucu TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Oluşan çökelti süzüldü ve içindeki safzıklıkları gidermek için etanolden kristallendirme yapıldı. Beyazımsı kristaller elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

3.5.8. 2-Keto-2H-kromen-N-2'-benzotiyazolil-3-karboksamid



Şekil 3.10: 2-Keto-2H-kromen-N-2'-benzotiyazolil-3-karboksamid Sentezi.

1.04g (0.005 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 0.75 g (0.005 mol) 2-aminobenzotiyazol ve 0.07 ml trietilamin 10 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonucu TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Oluşan çökelti süzüldü. Etanolden kristallendirme yapıldı. Sarı renkte madde saf olarak elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

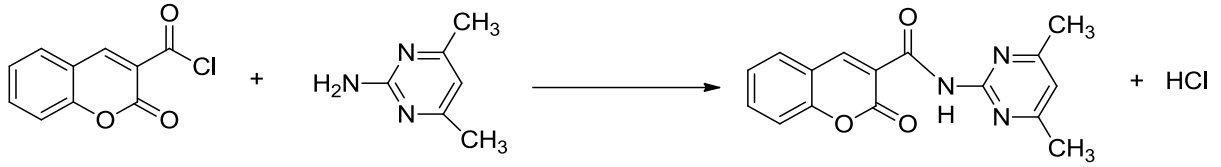
3.5.9. 2-Keto-2H-kromen-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid



Şekil 3.11: 2-Keto-2H-kromen-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid Sentezi.

1.04g (0.005 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 0.75 g (0.005 mol) benzodioksan ve 0.07 ml trietilamin 10 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonucu TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Oluşan çökelti süzüldü ve içinde safzıklıklar gözlemlendi. Etanolden kristallendirme yapıldı. Parlak sarı kristaller elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

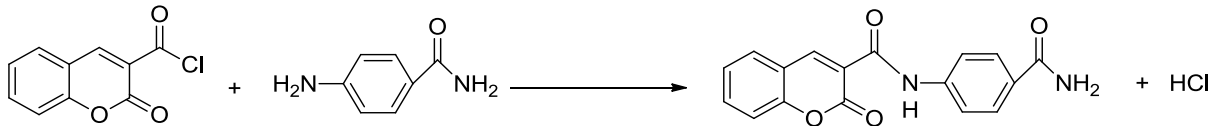
3.5.10. 2-Keto-2H-kromen-N-(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid



Şekil 3.12: 2-Keto-2H-kromen-N-(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid Sentezi.

1.04g (0.005 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 0.61 g (0.005 mol) pirimidin ve 0.07 ml trietilamin 10 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonucu TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Oluşan çökelti süzüldü ve içindeki safzırlıkları gidermek için etanolden kristallendirme yapıldı. Saf madde sarı-kahve renkte kristal olarak elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

3.5.11. 2-Keto-2H-kromen-N-[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid



Şekil 3.13: 2-Keto-2H-kromen-N-[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid Sentezi.

1.04g (0.005 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 0.67 g (0.005 mol) 4-aminobenzamid ve 0.07 ml trietilamin 10 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonucu TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Etanolden kristallendirildi. İçerisinde safzırlıklar gözlemlendi. Yürütücü faz olarak, Kloroform:Metanol (8:0.5) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapıldı ve sarı renkli saf madde elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

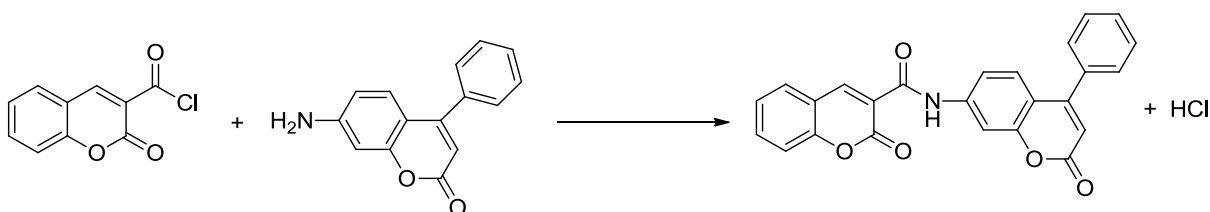
3.5.12. 2-Keto-2H-kromen-N-1H-benzimidazol-2-il-3-karboksamid



Şekil 3.14: 2-Keto-2H-kromen-N-1H-benzimidazol-2-il-3-karboksamid Sentezi.

1.04 g (0.005 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 0.66 g (0.005 mol) benzimidazol ve 0.07 ml trietilamin 10 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonucu TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Etanolden kristallendirme yapıldı. İçerisinde safsızlıklar gözlendi. Yürütücü faz olarak Kloroform:Metanol (5:1) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapıldı ve açık sarı renkte saf madde elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

3.5.13. 2-Keto-N-(2-keto-4-fenil-2H-kromen-7-il)-2H-kromen-3-karboksamid



Şekil 3.15: 2-Keto-N-(2-keto-4-fenil-2H-kromen-7-il)-2H-kromen-3-karboksamid Sentezi.

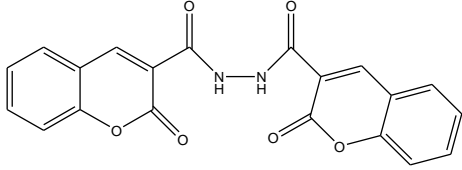
1.04g (0.005 mol) kumarin-3-karboksilik asid klorür, 1.18 g (0.005 mol) 4-fenil-7-amino kumarin ve 0.07 ml trietilamin 10 ml kuru diklormetan içinde çözüldü. Karışım 4 saat oda sıcaklığında karıştırılarak reaksiyon sonucu TLC ile kontrol edildi ve sonlandırıldı. Etanolden kristallendirme yapıldı. İçerisinde safsızlıklar gözlendi. Kolon kromatografisi ile yürütücü faz olarak Kloroform:Metanol (5:1) kullanılarak saflaştırma işlemi yapıldı ve kahverengi kristaller elde edildi (Wang ve diğ., 2010).

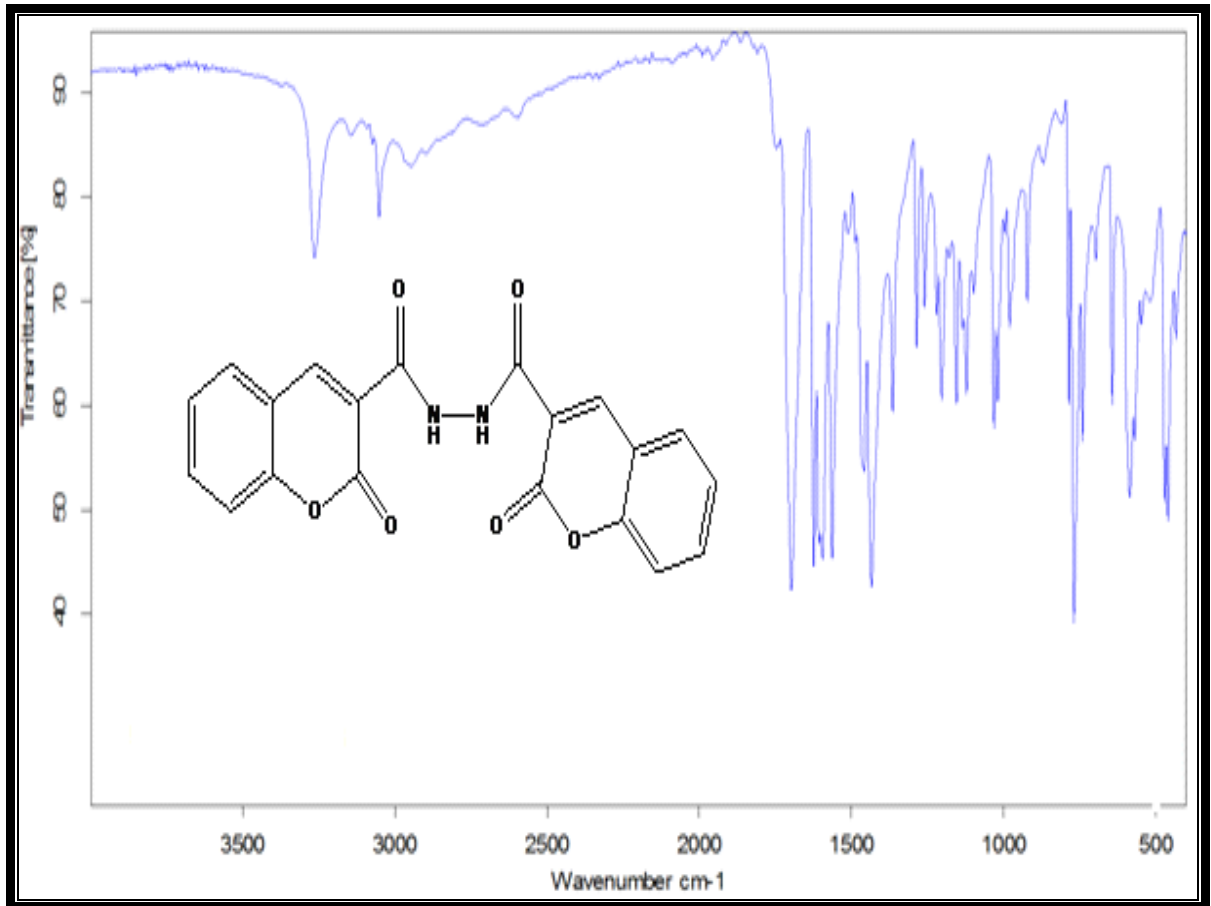
4. BULGULAR

4.1.SENTEZLENEN KUMARİN-3-KARBOKSİLİK ASİT TÜREVLERİNİN ÖZELLİKLERİ VE SPEKTROSKOPİK VERİLERİ

4.1.1. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilikasid-2-[(2-Keto-2H-kromen-3-il)karbonil] hidrazid

Tablo 4.1: Keto-2H-kromen-3-karboksilikasid-2-[(2-Keto-2H-kromen-3-il)karbonil] hidrazid.

Bileşğin Adı	Keto-2H-kromen-3-karboksilikasid-2-[(2-Keto-2H-kromen-3-il)karbonil] hidrazid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{20}H_{12}N_2O_6$
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	376.32
Erime Noktası (°C) Bulunan	362 °C de bozundu
Erime Noktası (°C) Literatür	>360(Abd-El-Aziz ve diğ., 2007)
Fiziksel Hali	Sarı kristal
Verim (%)	82
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol

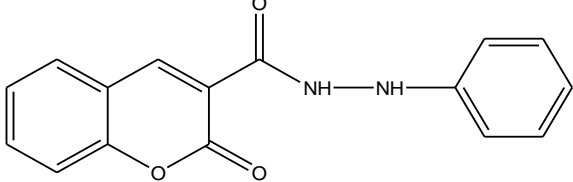


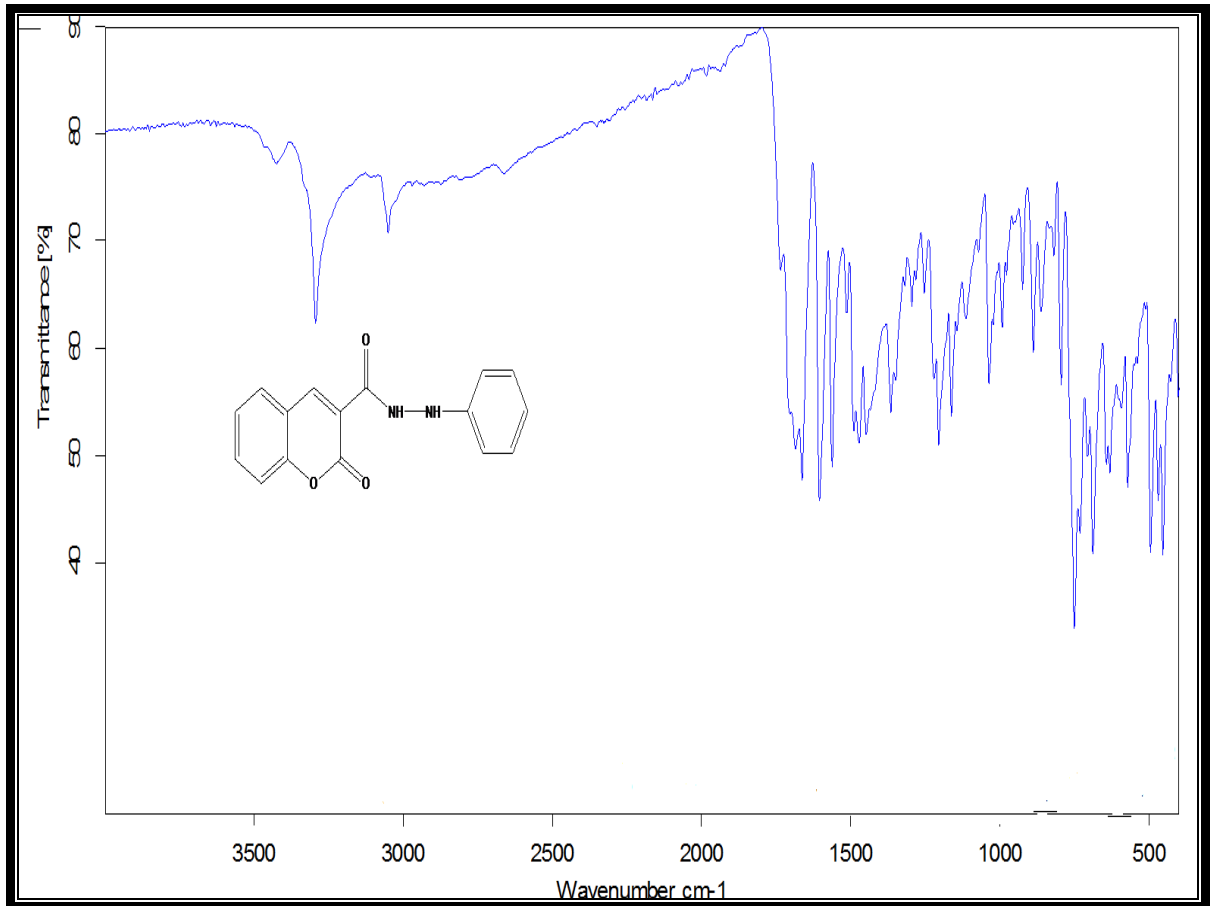
Şekil 4.1: Keto-2*H*-kromen-3-karboksilikasid-2-[(2-Keto-2*H*-kromen-3-il)karbonil]hidrazid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm⁻¹): 3264 (NH), 1746 (C=O, lakton), 1697 (C=O, amid)

4.1.2. 2-Keto-2*H*-kromen-3-karboksilik asid 2'-fenilhidrazid

Tablo 4.2: 2-Keto-2*H*-kromen-3-karboksilik asid 2'-fenilhidrazid.

Bileşğin Adı	2-Keto-2<i>H</i>-kromen-3-karboksilik asid <i>N</i>-fenilhidrazid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	280.28
Erime Noktası (°C) Bulunan	211-213
Erime Noktası (°C) Literatür	175-176 (Bonsignore,1985) 222 (El- Gaffar, 2007)
Fiziksel Hali	Sarı kristal
Verim (%)	85
Saflaştırma	Kristalizasyon: Etanol

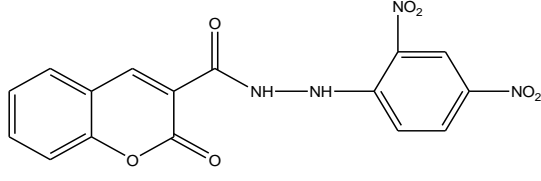


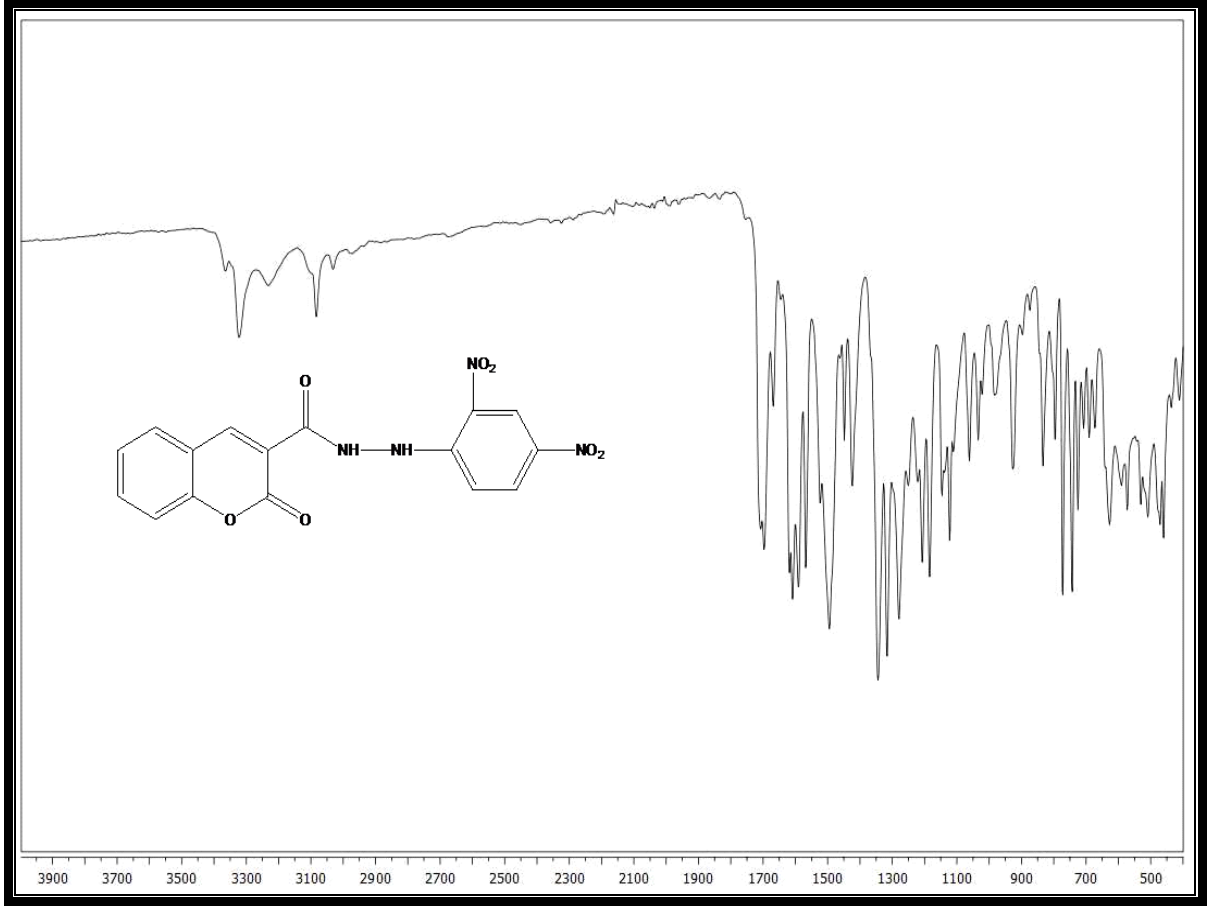
Şekil 4.2: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid 2'-fenilhidrazid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm⁻¹): 3293 (NH), 1735 (C=O, lakton), 1685 (C=O, amid)

4.1.3. 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid–2’(2,4-dinitrofenil) hidrazid

Tablo 4.3: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid–2’(2,4-dinitrofenil) hidrazid.

Bileşğin Adı	2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid–2’(2,4-dinitrofenil) hidrazid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{16}H_{10}N_4O_7$
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	370.27
Erime Noktası (°C) Bulunan	271-272
Erime Noktası (°C) Literatür	272-273 (Secci, 2011)
Fiziksel Hali	Koyu sarı kristal
Verim (%)	91
Saflaştırma	Kolon kromatografisi Kloroform:Aseton (5:0.1)

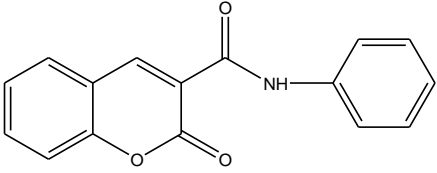


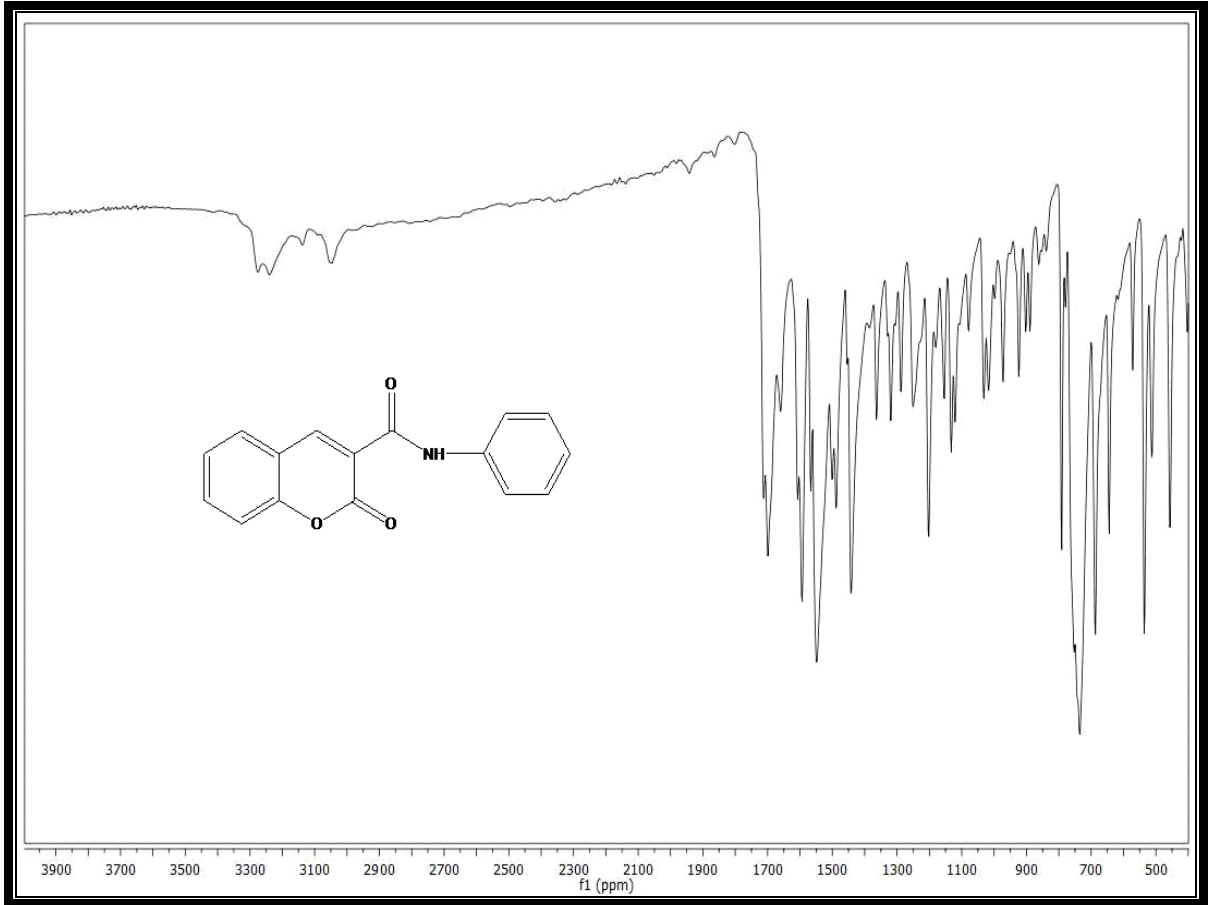
Şekil 4.3: 2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-(2,4-dinitrofenil) hidrazid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm⁻¹): 3365 (NH), 1752 (C=O, lakton), 1619 (C=O, amid), 1590 ve 1344 (NO₂)

4.1.4. 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-fenil-3-karboksamid

Tablo 4.4: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-fenil-3-karboksamid.

Bileşğin Adı	2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -fenil-3-karboksamid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₁₁ NO ₃
Mol Tartısı (gmol ⁻¹)	265.26
Erime Noktası (°C) Bulunan	257.8-258.6
Erime Noktası (°C) Literatür	253.5-255.5 (Sard, 1985) 249-250 (Ichibagase, 1953)
Fiziksel Hali	Beyaz-sarı kristal
Verim (%)	73
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol

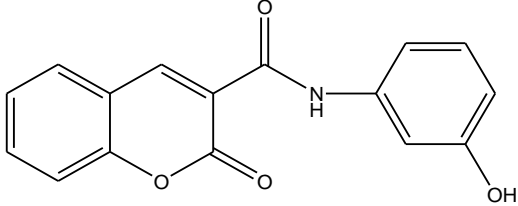


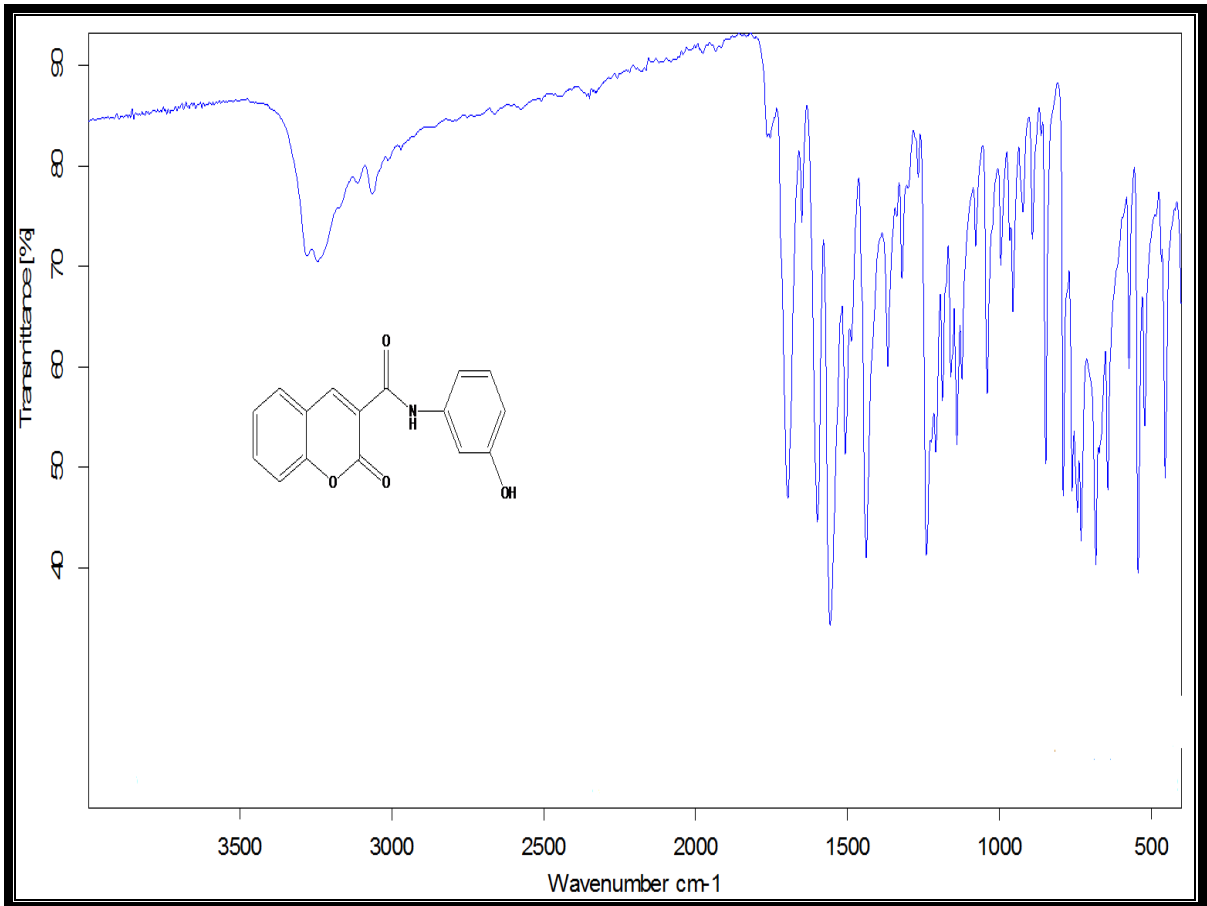
Şekil 4.4: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-fenil-3-karboksamid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm⁻¹): 3255 (NH), 1742 (C=O, lakton), 1651 (C=O, amid)

4.1.5. 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-3-hidroksifenil-3-karboksamid

Tablo 4.5: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-3-hidroksifenil-3-karboksamid.

Bileşğin Adı	2-Keto-2<i>H</i>-kromen-<i>N</i>-3-hidroksifenil-3-karboksamid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₁₁ NO ₄
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	281.26
Erime Noktası (°C) Bulunan	268.3-270.1
Erime Noktası (°C) Literatür	283-284 (Fonseca ve diğ.,2018)
Fiziksel Hali	Parlak Sarı Kristal
Verim (%)	59
Saflaştırma	Kristalizasyon: Etanol

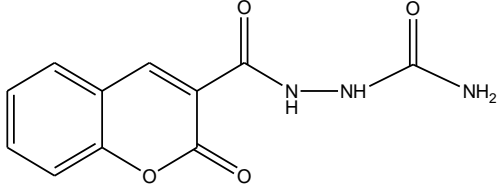


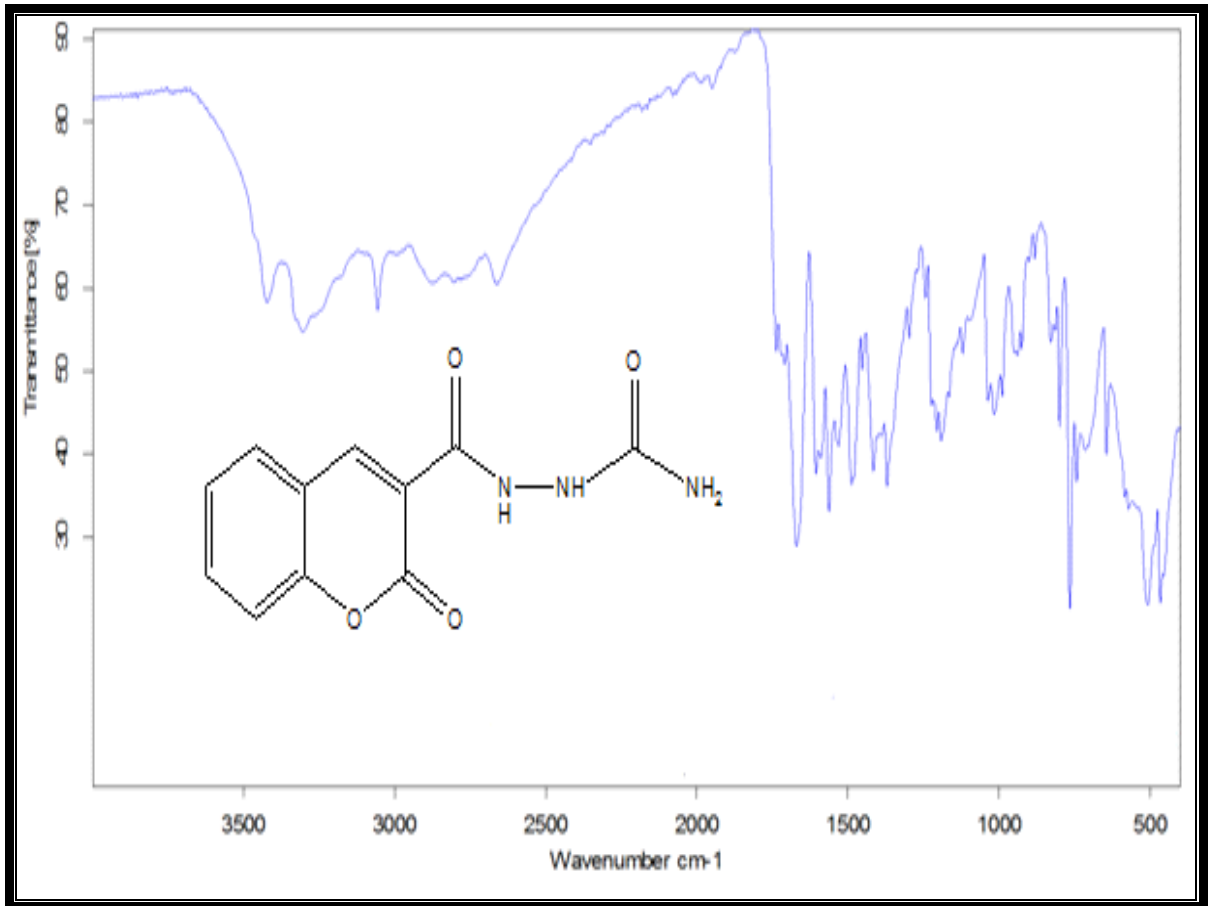
Şekil 4.5: 2-Keto-2H-kromen-N-3-hidroksifenil-3-karboksamid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm⁻¹): 3254 (NH), 3243 (OH), 1754 (C=O, lakton), 1696 (C=O, amid)

4.1.6. 2-Keto-2*H*-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminokarbonilhidrazid

Tablo 4.6: 2-Keto-2*H*-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminokarbonilhidrazid.

Bileşğin Adı	2-Keto-2<i>H</i>-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminokarbonilhidrazid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₄
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	247.06
Erime Noktası (°C) Bulunan	168.5-170
Erime Noktası (°C) Literatür	----
Fiziksel Hali	Beyaz-sarı Kristal
Verim (%)	69 (Bhalla ve diğ.,1998)
Saflaştırma	Kristalizasyon :Etanol

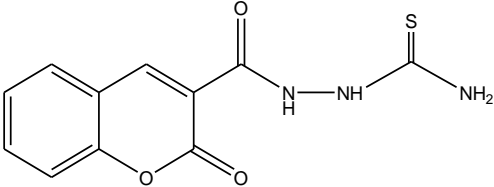


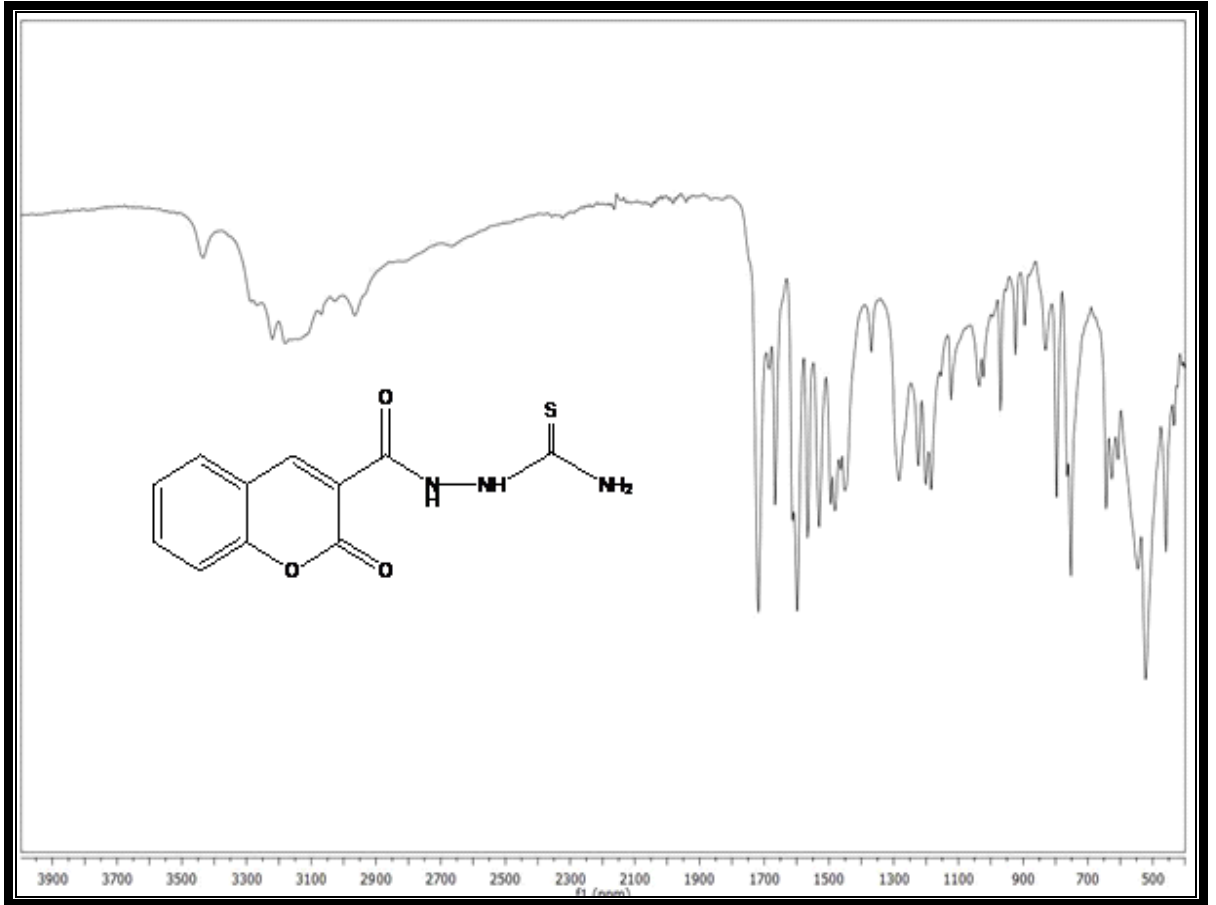
Şekil 4.6: 2-Keto-2*H*-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminokarbonilhidrazid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm⁻¹): 3421 (NH), 3305 (NH₂), 1709 (C=O, lakton), 1670 (C=O, amid)

4.1.7. 2-Keto-2*H*-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminotiyoketometilhidrazid

Tablo 4.7: 2-Keto-2*H*-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminotiyoketometilhidrazid.

Bileşğin Adı	2-Keto-2<i>H</i>-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminotiyoketometilhidrazid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₃ S
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	263.27
Erime Noktası (°C) Bulunan	271.7-273
Erime Noktası (°C) Literatür	----
Fiziksel Hali	Beyazımsı Kristal
Verim (%)	65 (Gazelyan ve diğ.,1989)
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol

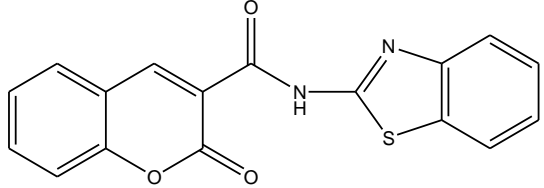


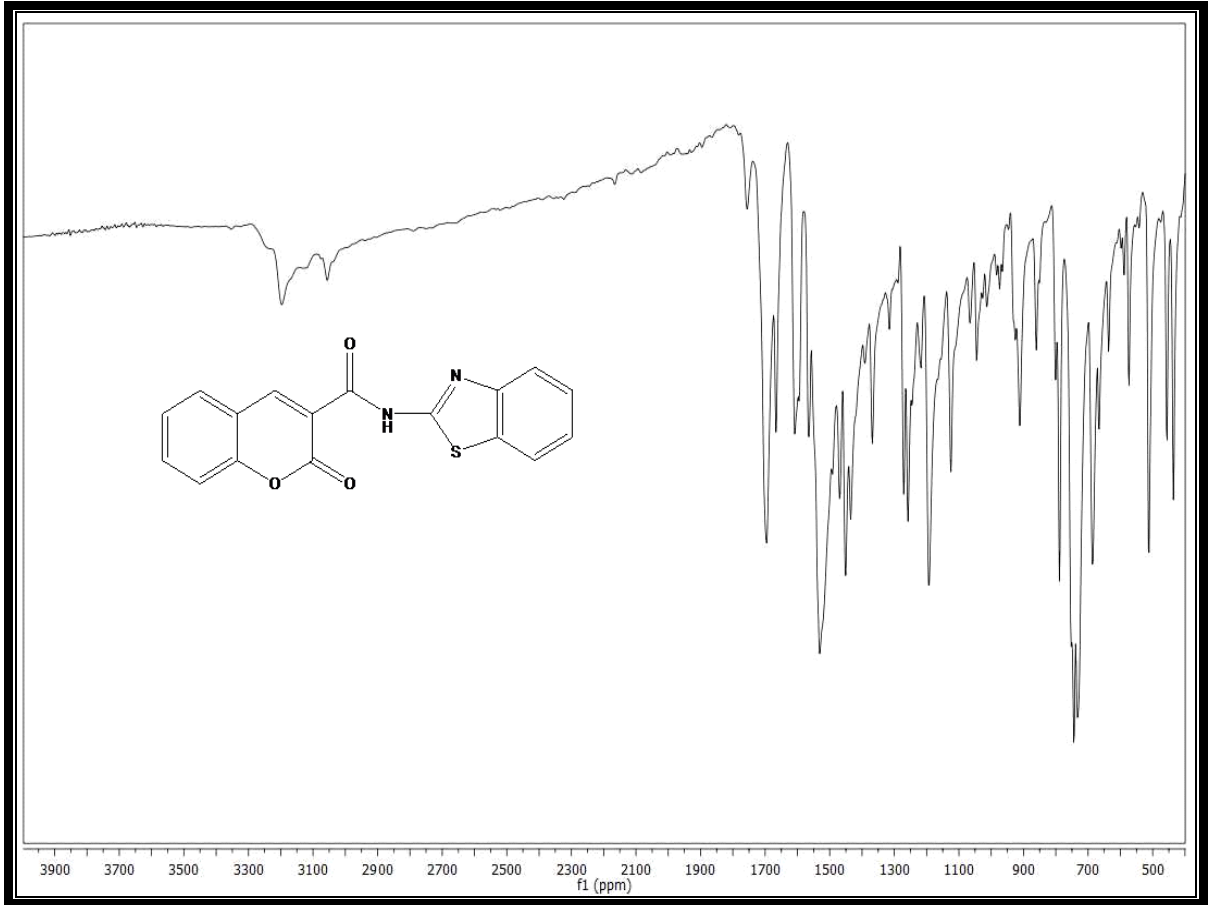
Şekil 4.7: 2-Keto-2*H*-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminotiyoketometilhidrazid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm⁻¹): 3434 (NH), 3200 (NH₂), 1752 (C=O, lakton), 1627 (C=O, amid), 1187 (C=S)

4.1.8. 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-2'-benzotiyazolil-3-karboksamid

Tablo 4.8: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-2'-benzotiyazolil-3-karboksamid.

Bileşğin Adı	2-Keto-2<i>H</i>-kromen-<i>N</i>-2'-benzotiyazolil-3-karboksamid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{17}H_{10}N_2O_3S$
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	322.34
Erime Noktası (°C) Bulunan	312-314
Erime Noktası (°C) Literatür	206-207 (Hussein, 2008)
Fiziksel Hali	Sarı Kristal
Verim (%)	86
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol

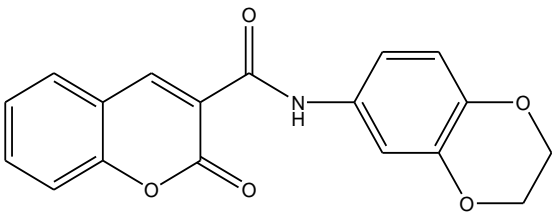


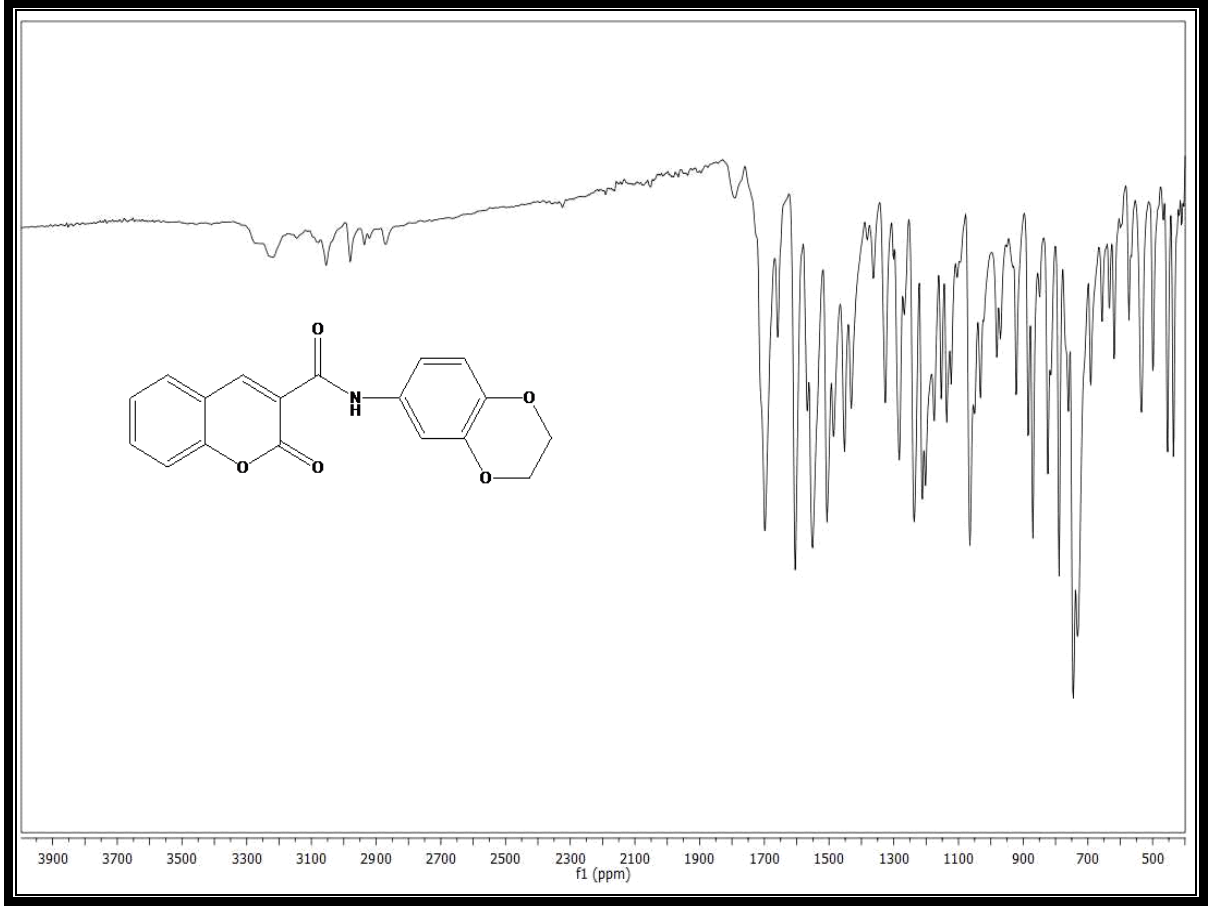
Şekil 4.8: 2-Keto-2H-kromen-N-2'-benzotiyazolil-3-karboksamid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm⁻¹): 3265 (NH), 1758 (C=O, lakton), 1666 (C=O, amid)

4.1.9. 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid

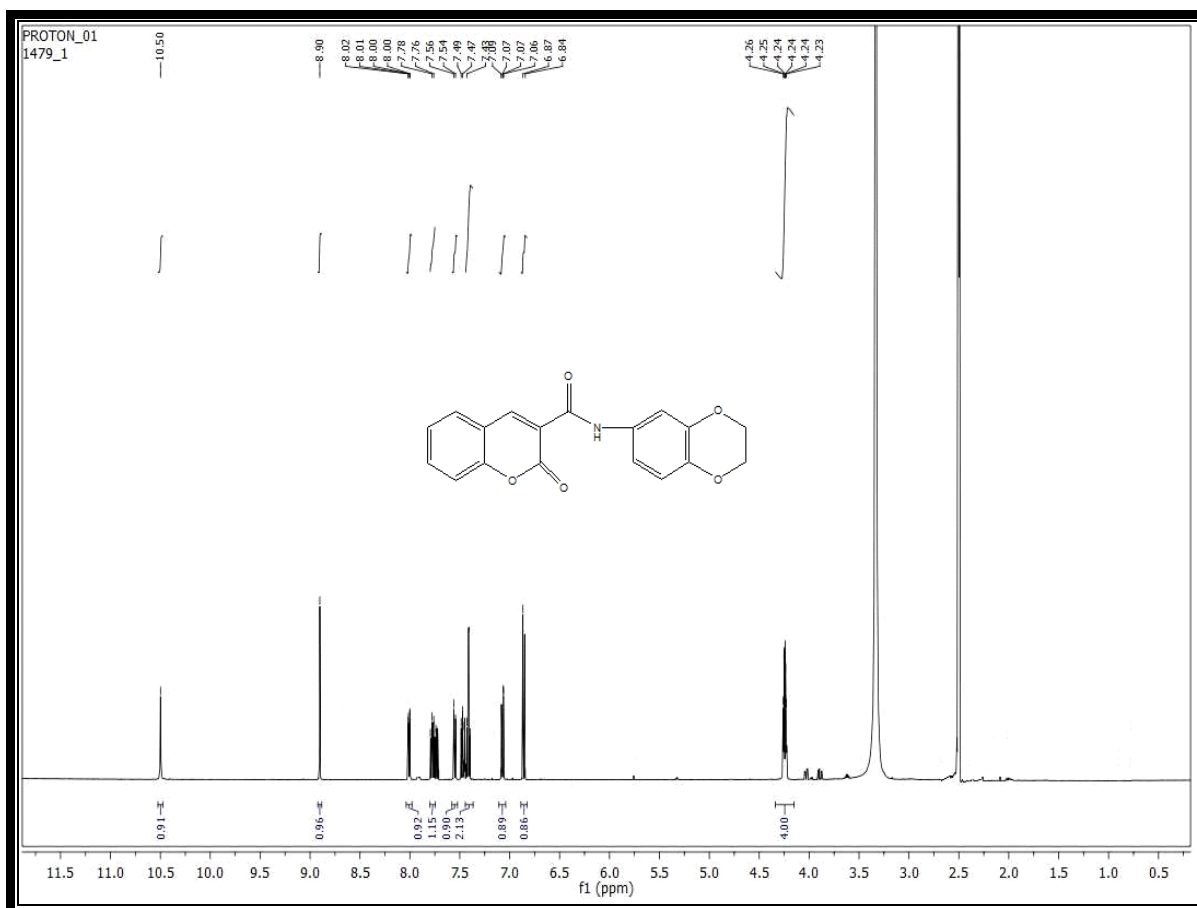
Tablo 4.9: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid.

Bileşğin Adı	2-Keto-2<i>H</i>-kromen-<i>N</i>-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₈ H ₁₃ NO ₅
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	322.34
Erime Noktası (°C) Bulunan	259.9-260.8
Erime Noktası (°C) Literatür	-----
Fiziksel Hali	Parlak sarı kristal
Verim (%)	87
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 66.87, H: 4.05, N: 4.33, O: 24.74
Bulunan	C: 66.89, H:4.04, N: 4.30, O: 24.71



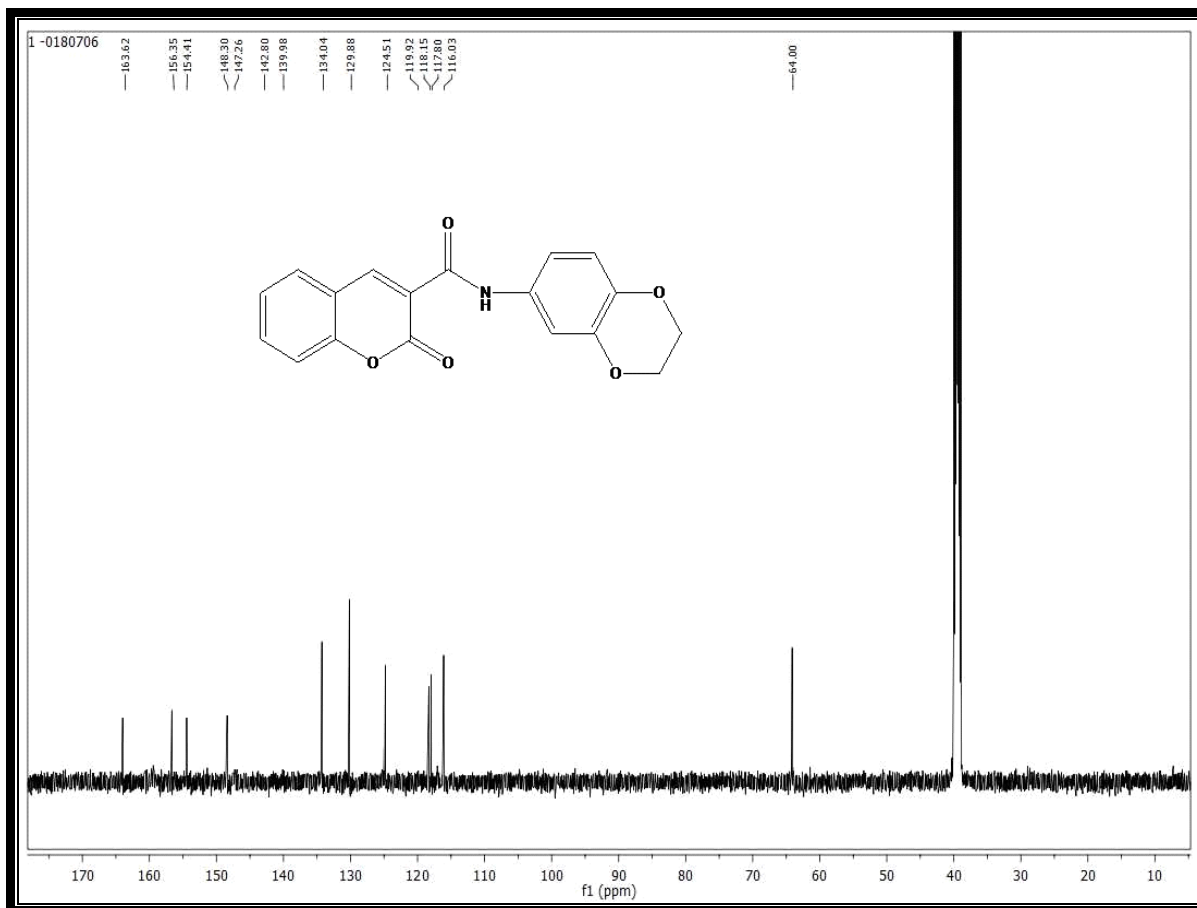
Şekil 4.9: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-karboksamid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm⁻¹): 3219(NH), 1751 (C=O, lakton), 1678 (C=O, amid), 1202 (C-O-C, eter)



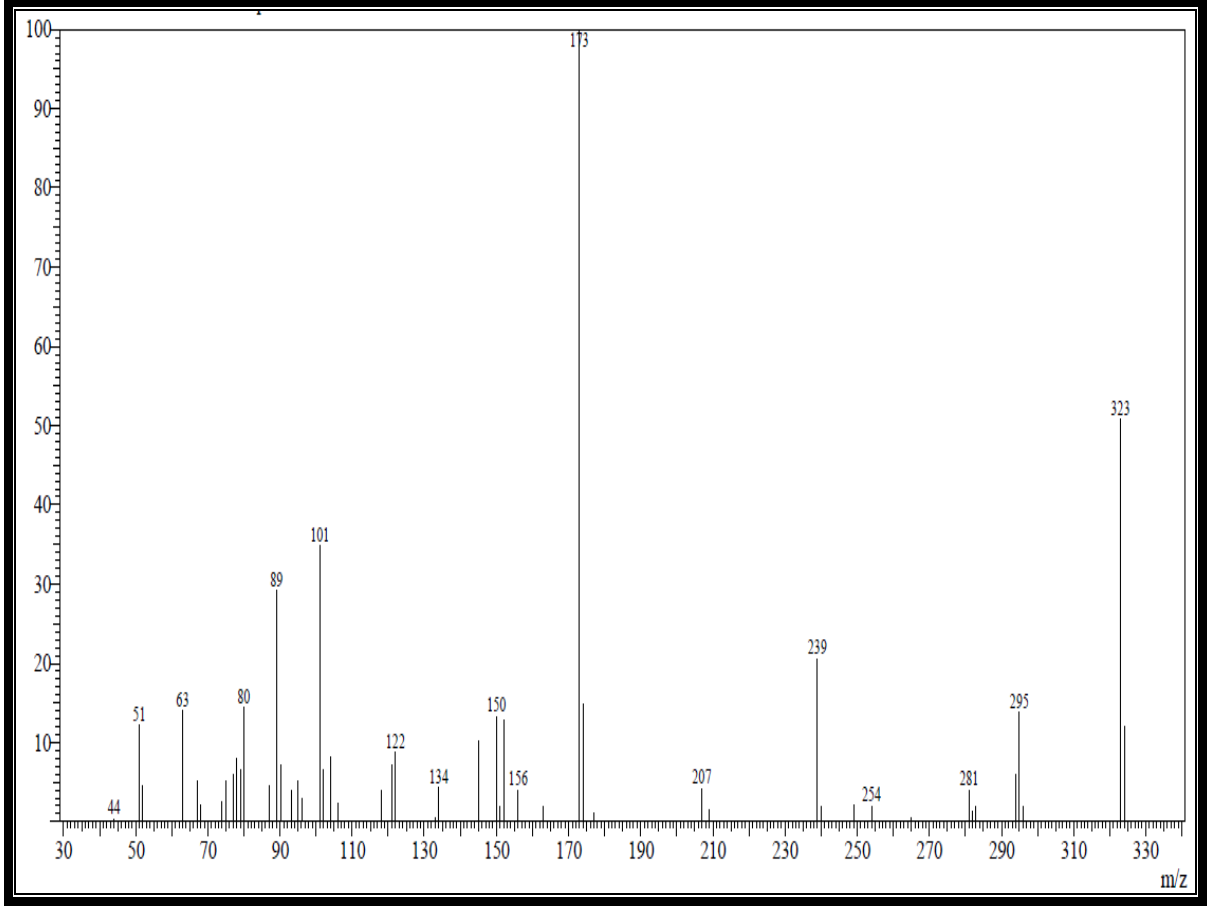
Şekil 4.10: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid'in ^1H -NMR spektrumu.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm): 4.23-4.26 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 6.86 (d, 1H, J=8.4 Hz, Arom. -CH), 7.07 (dd, 1H, J=8.7 Hz ve 2.5 Hz, Arom. -CH), 7.41 (td, 2H, J=6.9 Hz ve 1.1 Hz, Arom. -CH), 7.55 (d, 1H, J=7.9 Hz, Arom. -CH), 7.78 (m, 1H, Arom. -CH), 8.01 (dd, 1H, J=7.8 Hz ve 1.6 Hz, Arom. -CH), 8.90 (s, 1H, -CH), 10.50 (s, 1H, -NH).



Şekil 4.11: 2-Keto-2H-kromen-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-karboksamid'in ¹³C-NMR spektrumu.

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, δ/ ppm): 64 (2C, -CH₂-CH₂-), 116.3-154.41 (14C, Arom. -CH, Arom.-C-, -C-, -CH), 156.35 (C=O, amid), 163.62 (C=O, lakton)

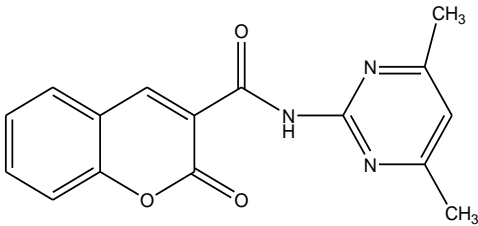


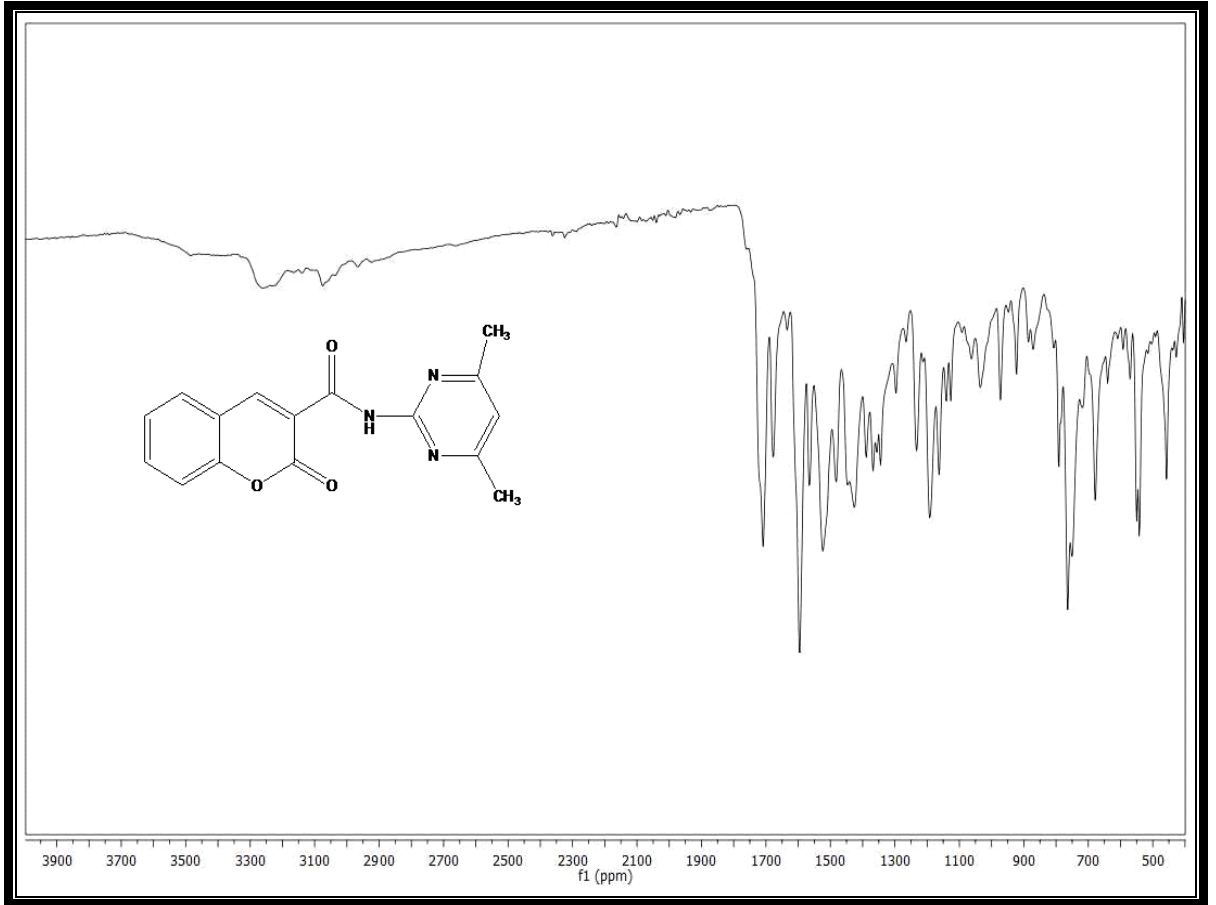
Şekil 4.12: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid'in GC/MS spektrumu.

MS (m/z): 63, 101, 122, 150, 173, 239, 295, 323

4.1.10. 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid

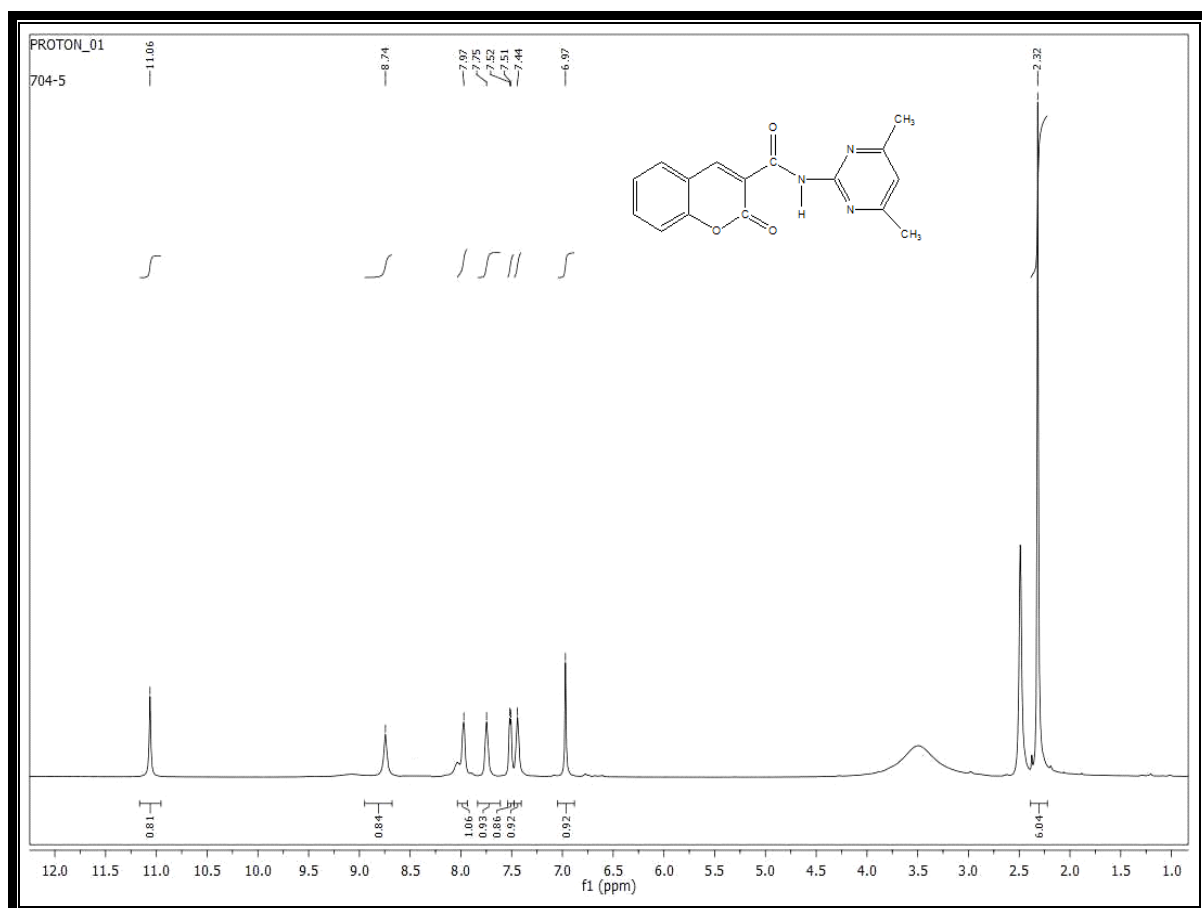
Tablo 4.10: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid.

Bileşğin Adı	2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃
Mol Tartısı (gmol ⁻¹)	295.29
Erime Noktası (°C) Bulunan	184.1-185.3
Erime Noktası (°C) Literatür	----
Fiziksel Hali	Sarı-kahve kristal
Verim (%)	79
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 65.08, H: 4.44, N: 14.23, O: 16.25
Bulunan	C: 65.07, H:4.43, N: 14.21, O: 16.26



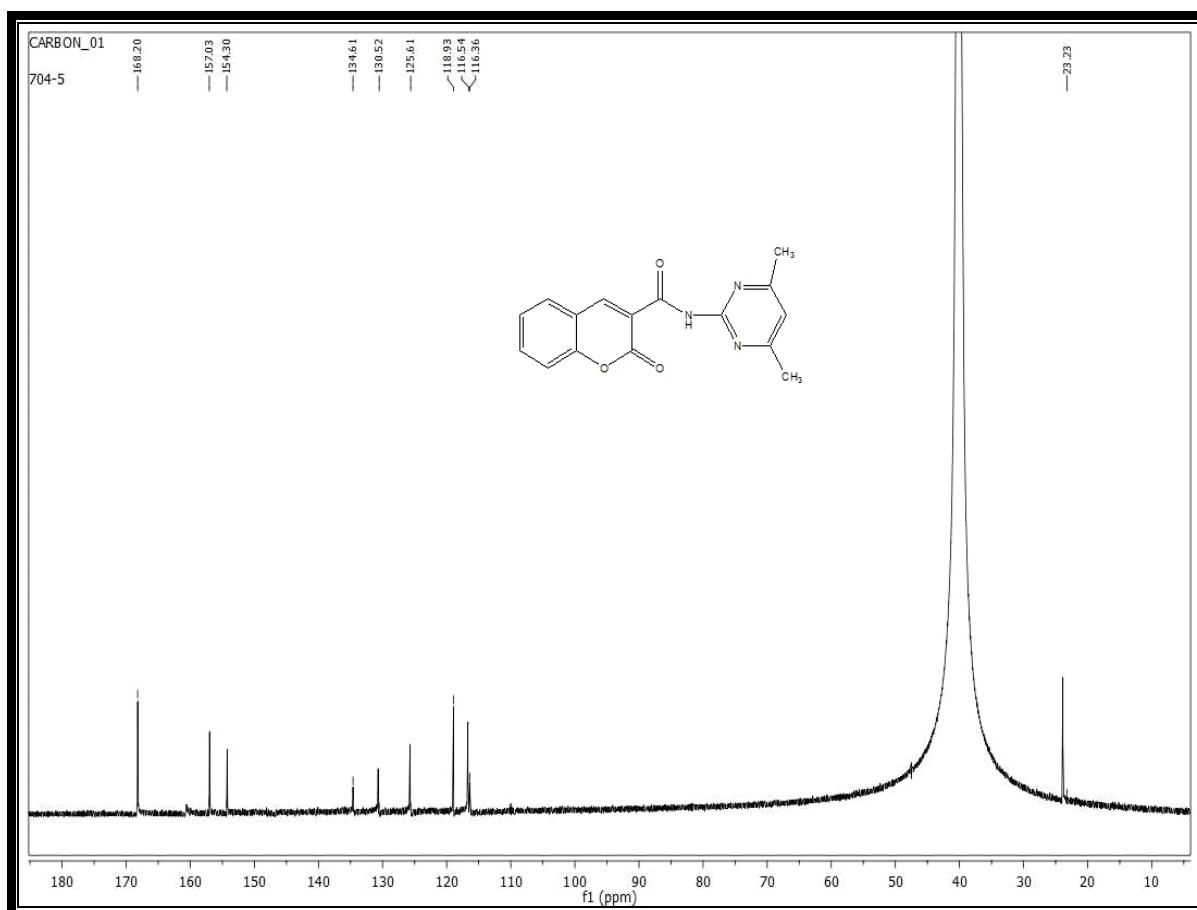
Şekil 4.13: 2-Keto-2H-kromen-*N*-(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm⁻¹): 3258 (NH), 1752 (C=O, lakton), 1675 (C=O, amid)



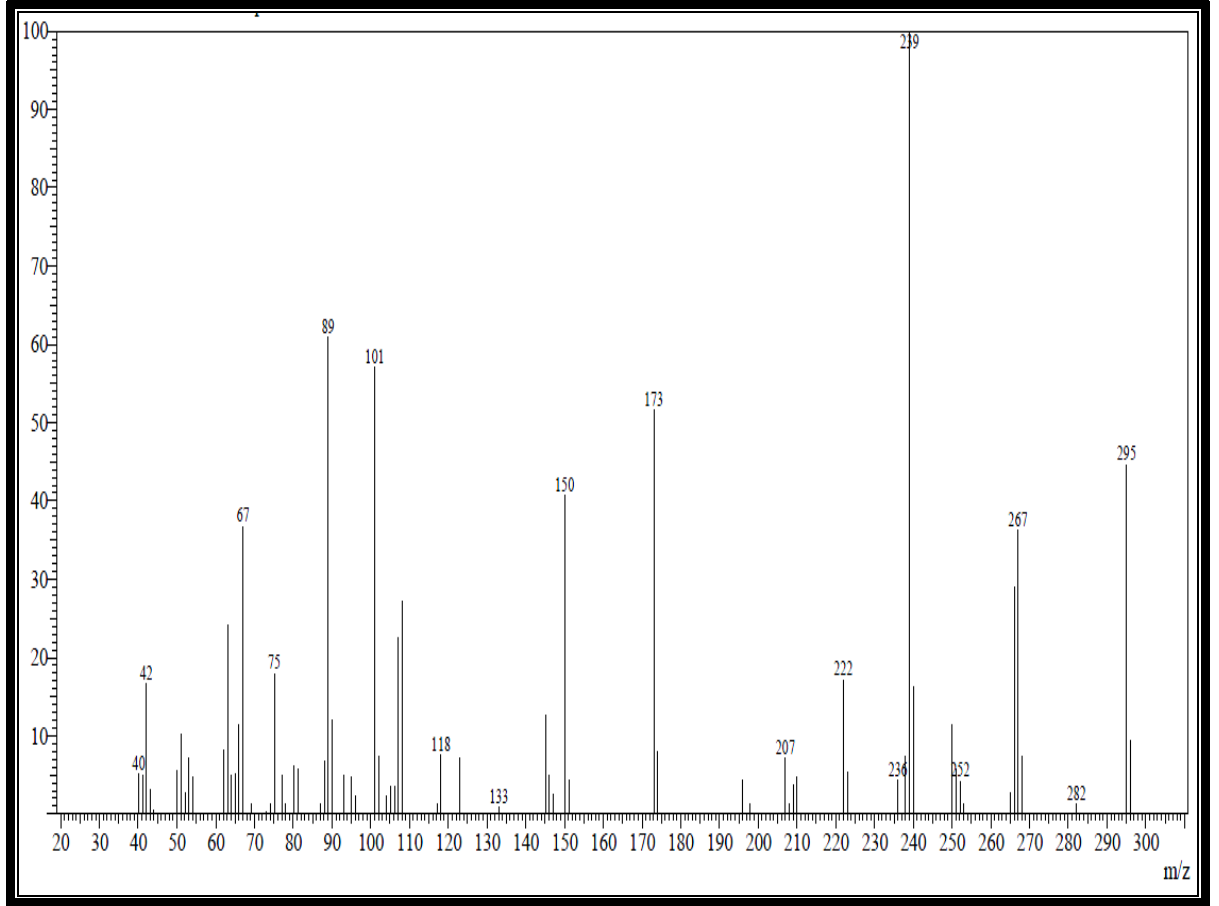
Şekil 4.14: 2-Keto-2H-kromen-N-(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid'in ^1H -NMR spektrumu.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm); 2.32 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 6.97 (s, 1H, Arom. $-\text{CH}$), 7.44 (s, 1H, Arom. $-\text{CH}$), 7.52 (s, 1H, Arom. $-\text{CH}$), 7.75 (s, 1H, Arom. $-\text{CH}$), 8.74 (s, 1H, $-\text{CH}$), 11.06 (s, 1H, $-\text{NH}$)



Şekil 4.15: 2-Keto-2H-kromen-N-(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid'in ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 23.23 (2C, $-\text{CH}_3$), 116.36 - 154.30 (9C, Arom. $-\text{CH}$, Arom. $-\text{C}$, $-\text{CH}$, $-\text{C}$), 157.03 (2C, $\text{C}=\text{O}$, lakton; $\text{N}-\text{C}-\text{N}$), 168.2 (3C, $\text{C}=\text{O}$, amid; $\text{CH}_3-\text{C}-\text{N}$)

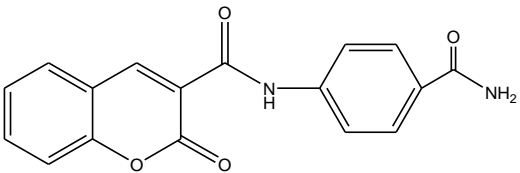


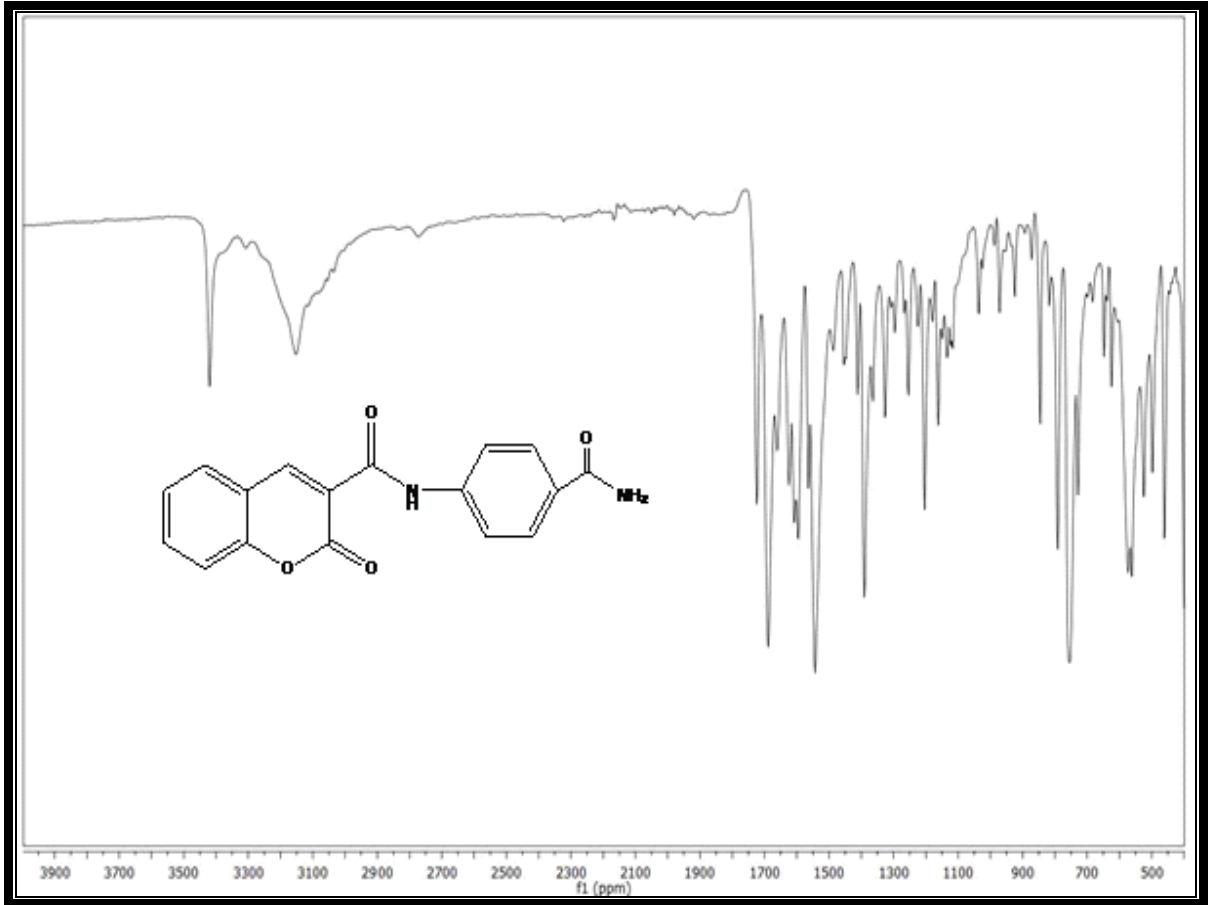
Şekil 4.16: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid'in GC/MS spektrumu.

MS (m/z): 67, 75, 89, 101, 150, 173, 239, 267, 295

4.1.11. 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid

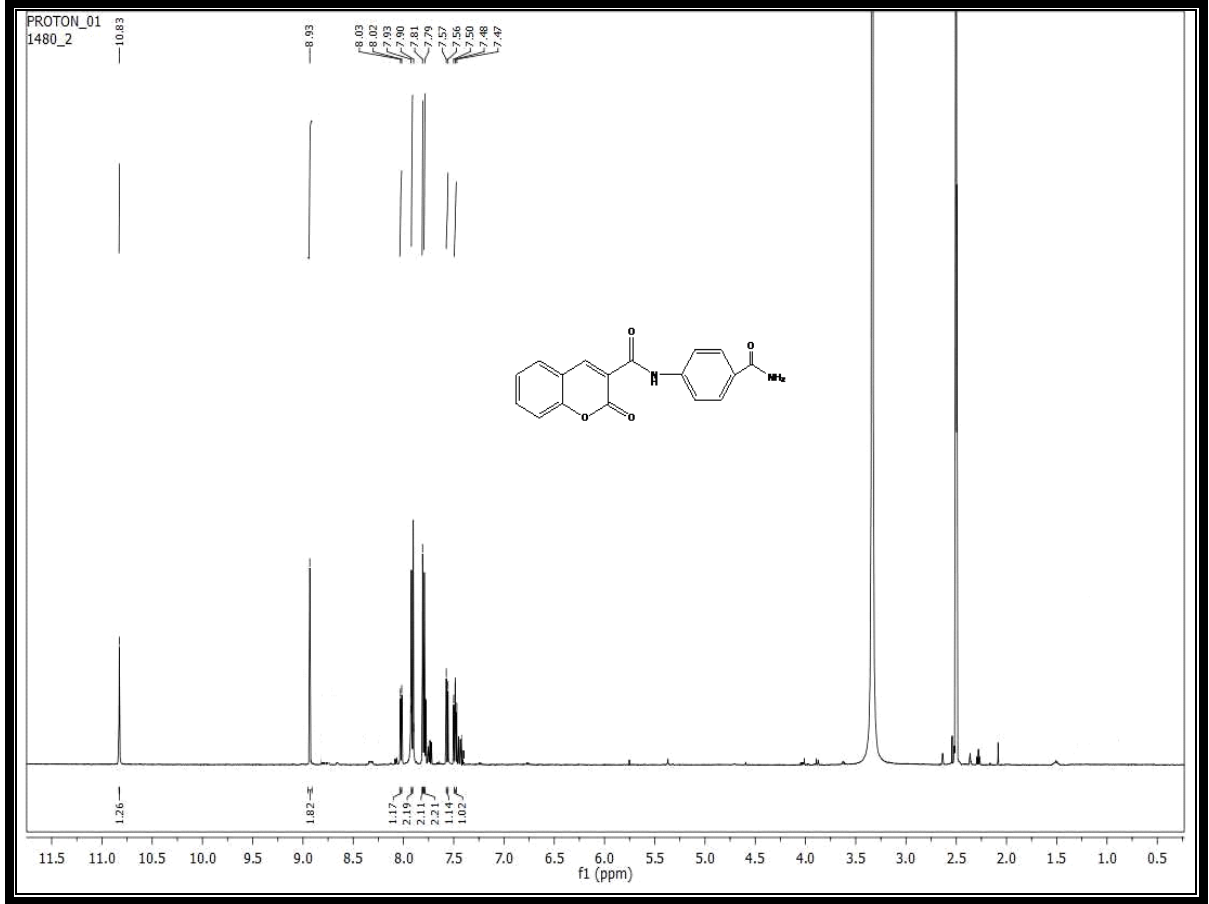
Tablo 4.11: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid.

Bileşğin Adı	2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₄
Mol Tartısı (gmol ⁻¹)	308.29
Erime Noktası (°C) Bulunan	320.9-321.8
Erime Noktası (°C) Literatür	----
Fiziksel Hali	Sarı kristal
Verim (%)	73
Saflaştırma	Kolon kromatografisi Kloroform:Metanol (8:0.5)
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 66.23, H: 3.92, N: 9.09, O: 20.76
Bulunan	C: 66.21, H:3.93, N: 9.07, O: 20.75



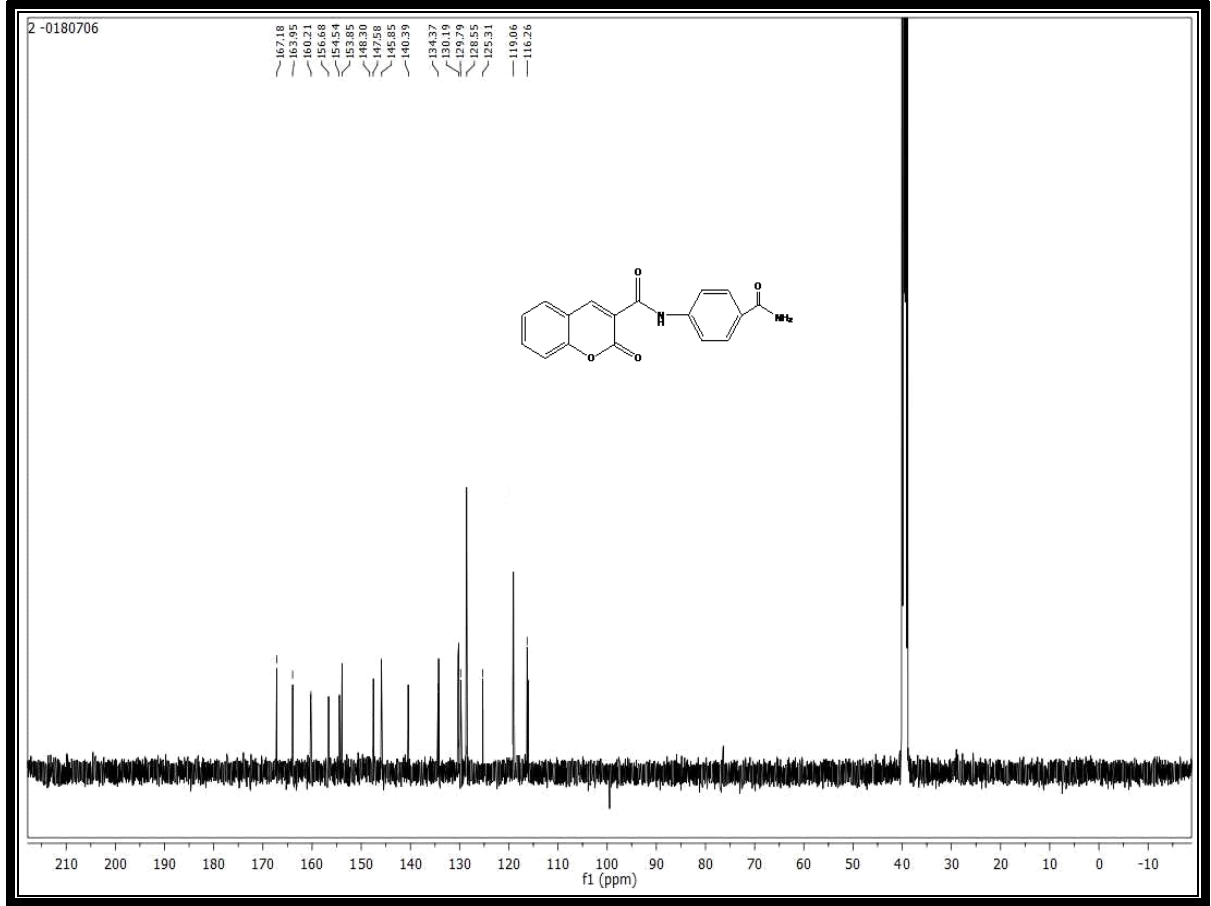
Şekil 4.17: 2-Keto-2H-kromen-N-[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm^{-1}): 3425 (NH), 3158 (NH_2), 1752 (C=O, lakton), 1675 (C=O, amid)



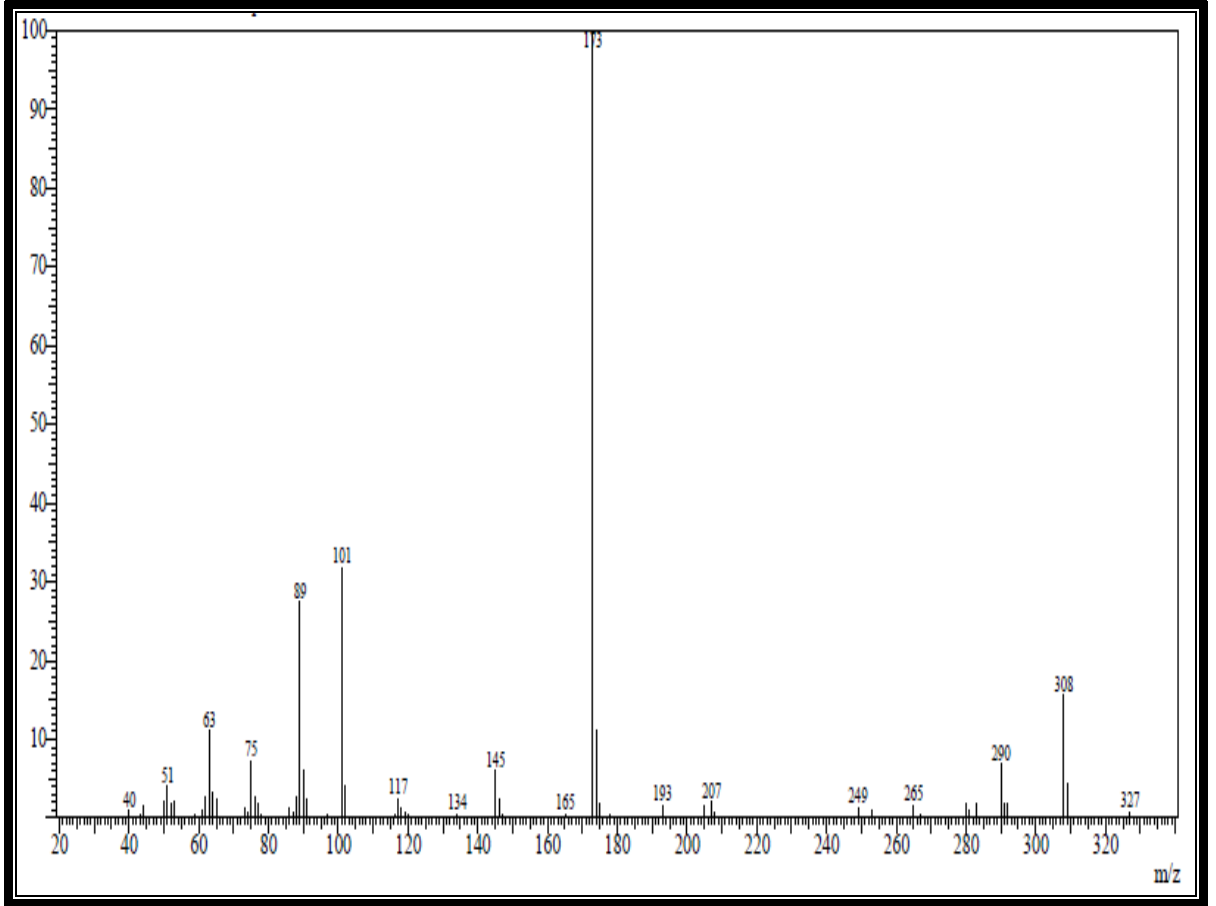
Şekil 4.18: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid'in ¹H-NMR spektrumu.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ/ ppm); 7.48 (m, 1H, Arom.-CH), 7.57 (d, 1H, J=8.4 Hz, Arom.-CH), 7.79 (s, 2H, Arom.-CH), 7.81 (s, 2H, Arom.-CH), 7.91 (d, 2H, J=8.8 Hz, Arom.-CH), 8.02 (dd, 1H, J=7.8 ve 1.6 Hz, -CH), 8.93 (s, 2H, -NH₂), 10.83 (s, 1H, -NH)



Şekil 4.19: 2-Keto-2H-kromen-*N*-[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid'in ^{13}C -NMR spektrumu.

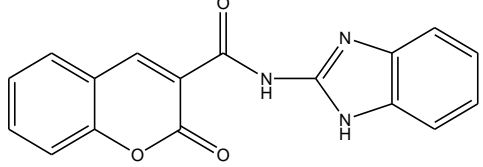
^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 116.26-156.68 (14C, 12 Arom.C; 2 C), 160.21 (1C, C=O, amid), 163.95 (C=O, lakton), 167.18 (1C, C=O, amid)

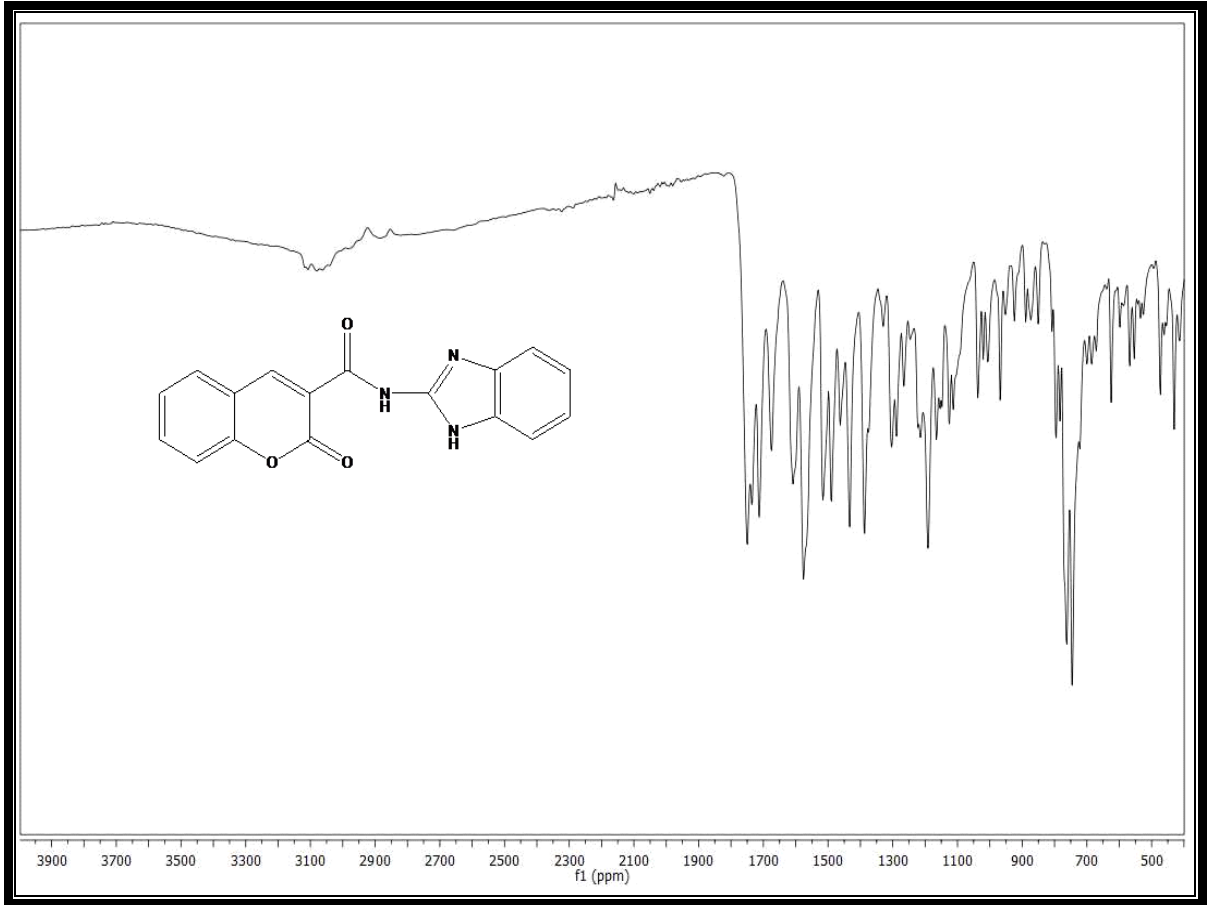


Şekil 4.20: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid'in GC/MS spektrumu.

MS (m/z) : 63, 75, 89, 101, 173, 193, 207, 249, 290, 308

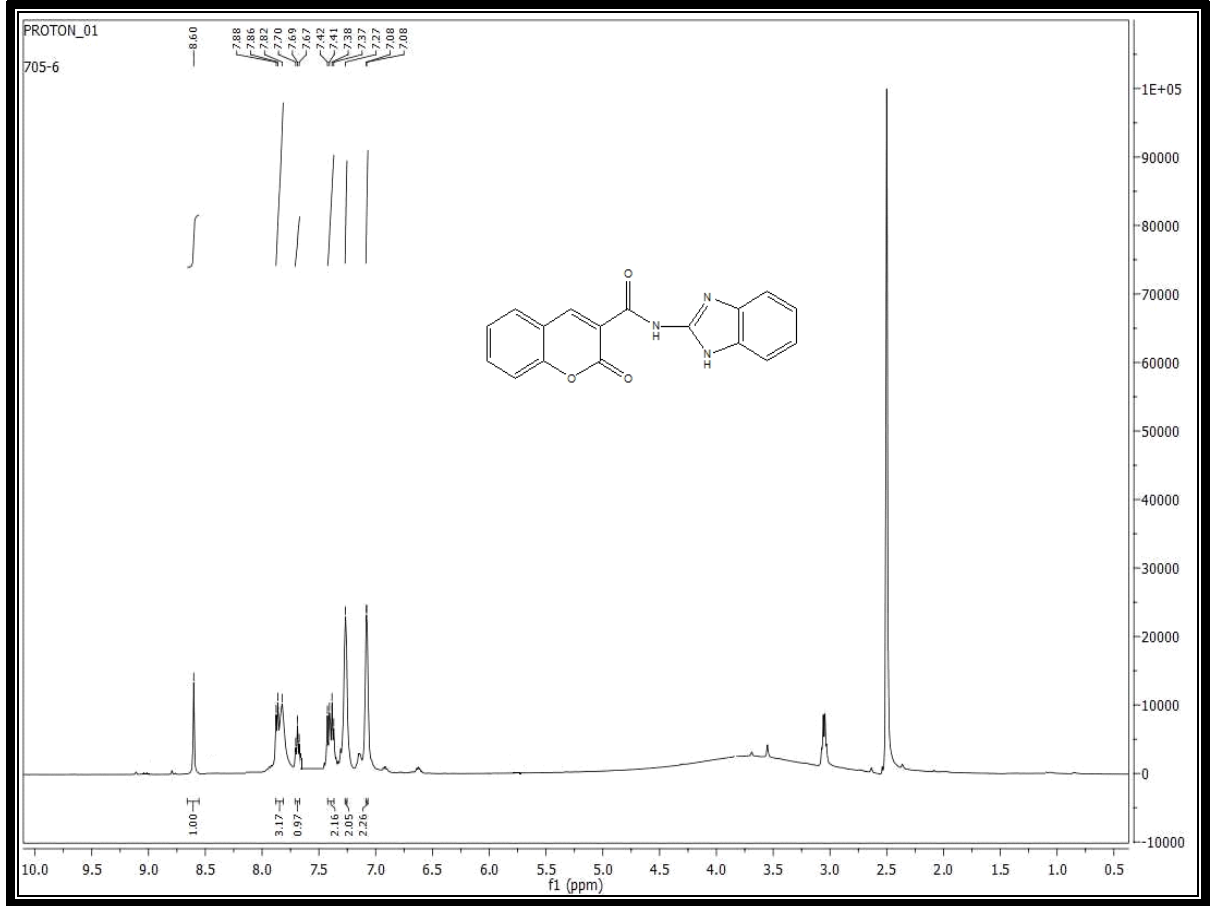
4.1.12. 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-1*H*-benzimidazol-2-il-3-karboksamidTablo 4.12: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-1*H*-benzimidazol-2-il-3-karboksamid.

Bileşğin Adı	2-Keto-2 <i>H</i> -kromen- <i>N</i> -1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il-3-karboksamid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₃
Mol Tartısı (gmol ⁻¹)	305.29
Erime Noktası (°C) Bulunan	360 °C de bozundu
Erime Noktası (°C) Literatür	----
Fiziksel Hali	Açık sarı kristal
Verim (%)	73
Saflaştırma	Kolon kromatografisi Kloroform:Metanol (5:1)
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 66.88, H: 3.63, N: 13.76, O: 15.72
Bulunan	C: 66.89, H:3.63, N: 13.75, O: 15.74



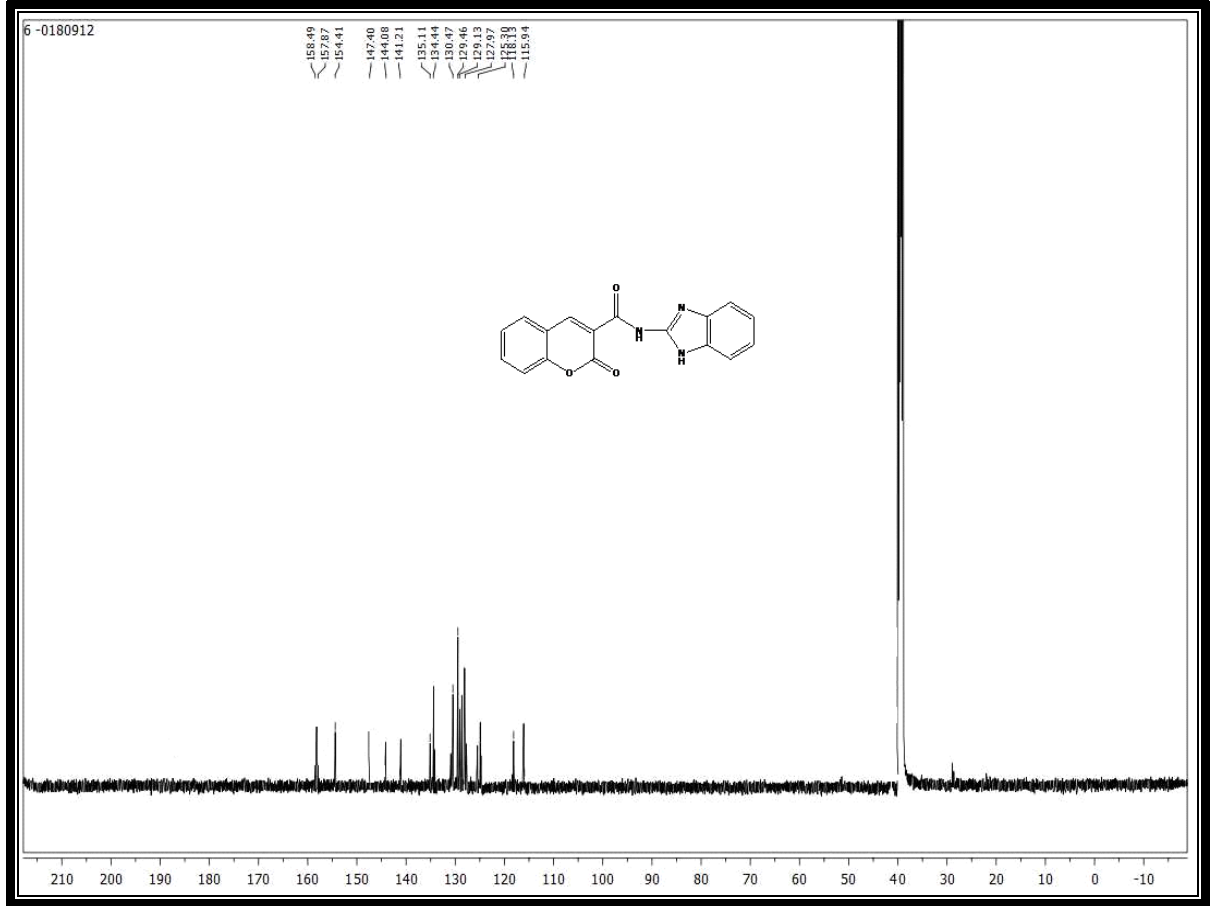
Şekil 4.21: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-1*H*-benzimidazol-2-il-3-karboksamid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm^{-1}): 3211 (NH), 1753 (C=O, lakton), 1668 (C=O, amid)



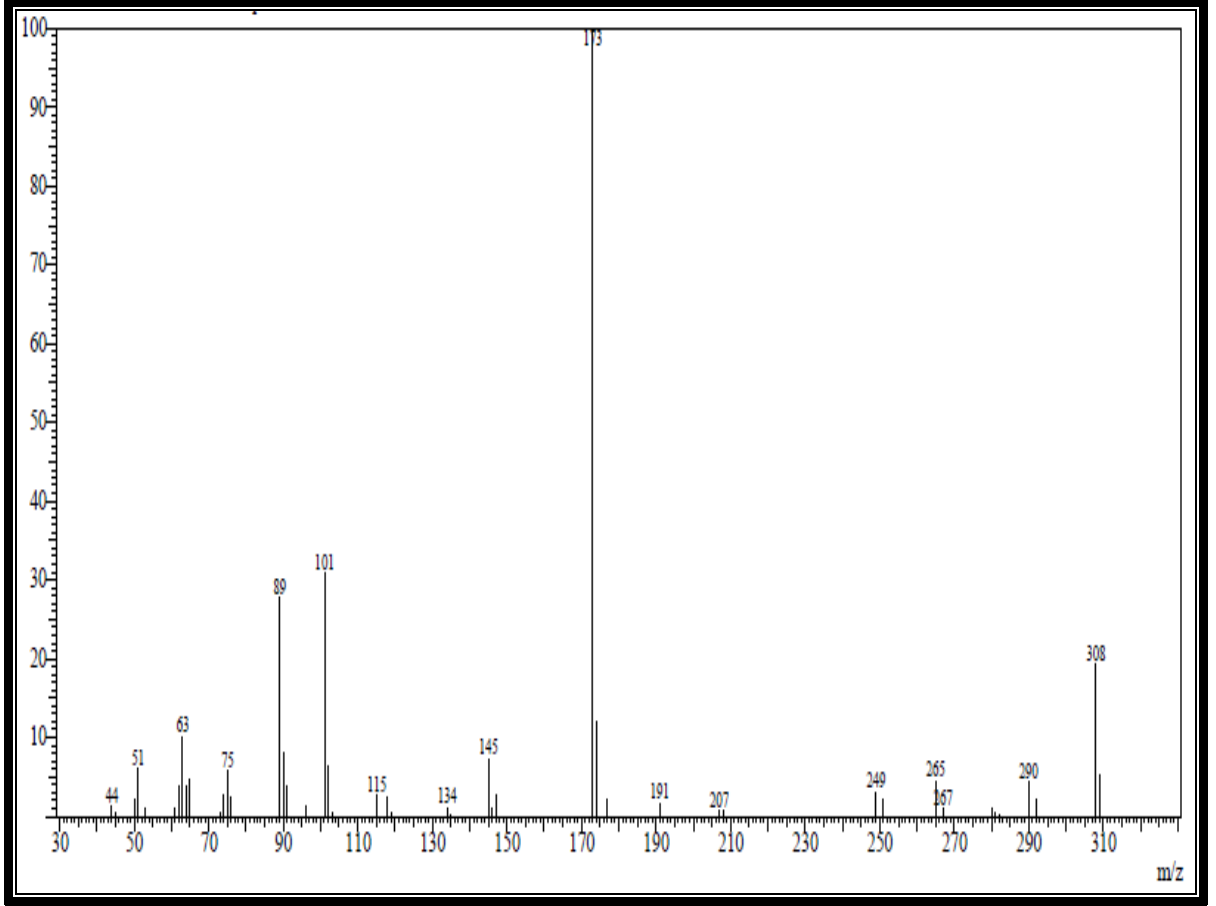
Şekil 4.22: 2-Keto-2H-kromen-N-1H-benzimidazol-2-il-3-karboksamid'in ^1H -NMR spektrumu.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm); 7.08 (s, 2H, -NH, Arom. -CH), 7.27 (s, 2H, Arom.-CH), 7.40 (m, 2H, Arom.-CH), 7.69 (t, 1H, $J=7.8$ Hz, Arom.-CH), 7.85 (m, 3H, Arom.-CH, -CH), 8.60 (s, 1H, -NH),



Şekil 4.23: 2-Keto-2H-kromen-N-1H-benzimidazol-2-il-3-karboksamid'in ^{13}C -NMR spektrumu.

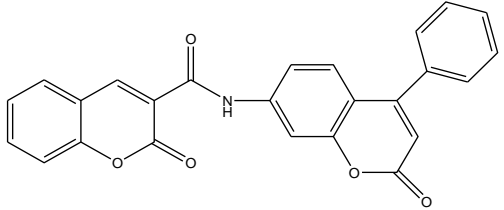
^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 115.94-154.41 (15C, Arom.C, C), 157.87 (1C, C=O,lakton), 158.49 (1C, C=O, amid)

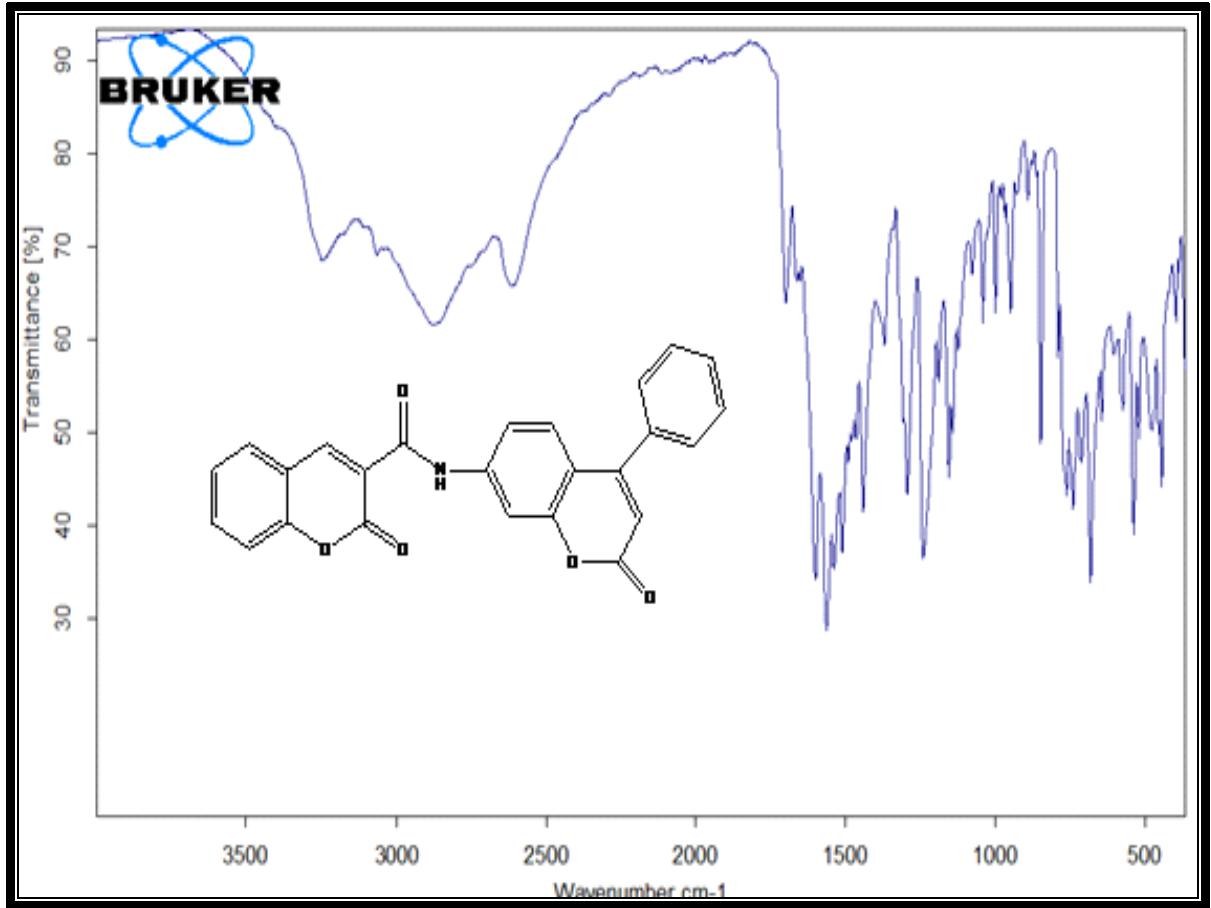


Şekil 4.24: 2-Keto-2*H*-kromen-*N*-1*H*-benzimidazol-2-il-3-karboksamid'in GC/MS spektrumu.

MS (m/z): 51, 63, 75, 89, 101, 145, 173, 249, 265, 290, 308

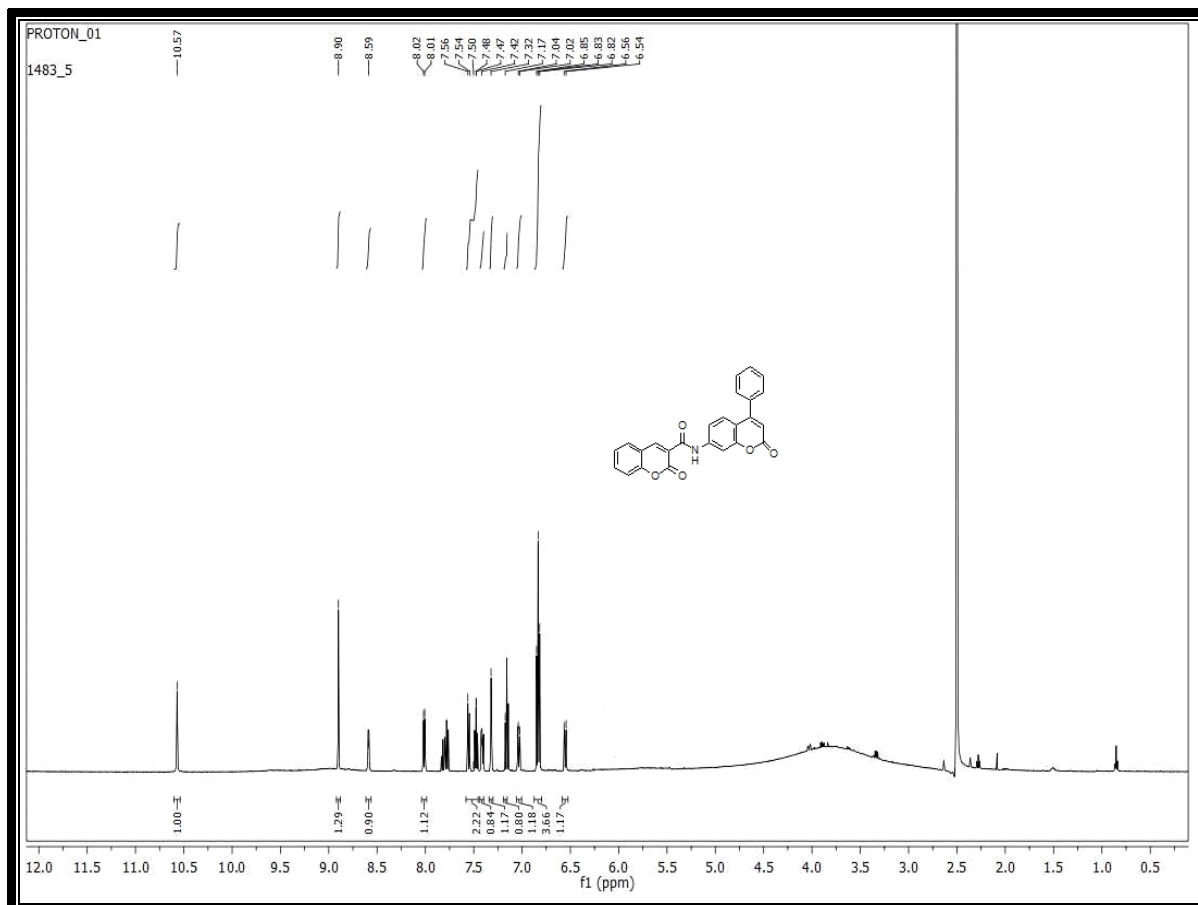
4.1.13. 2-Keto-*N*-(2-keto-4-fenil-2*H*-kromen-7-il)-2*H*-kromen-3-karboksamidTablo 4.13: 2-Keto-*N*-(2-keto-4-fenil-2*H*-kromen-7-il)-2*H*-kromen-3-karboksamid.

Bileşğin Adı	2-Keto-<i>N</i>-(2-keto-4-fenil-2<i>H</i>-kromen-7-il)-2<i>H</i>-kromen-3-karboksamid
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₅ H ₁₅ NO ₅
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	409.39
Erime Noktası (°C) Bulunan	180 °C de bozundu
Erime Noktası (°C) Literatür	----
Fiziksel Hali	Kahverengi kristal
Verim (%)	72
Saflaştırma	Kolon kromatografisi Kloroform:Metanol (5:1)
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 73.35, H: 3.69, N: 3.42, O: 19.54
Bulunan	C: 73.36, H:3.67, N: 3.43, O: 19.52



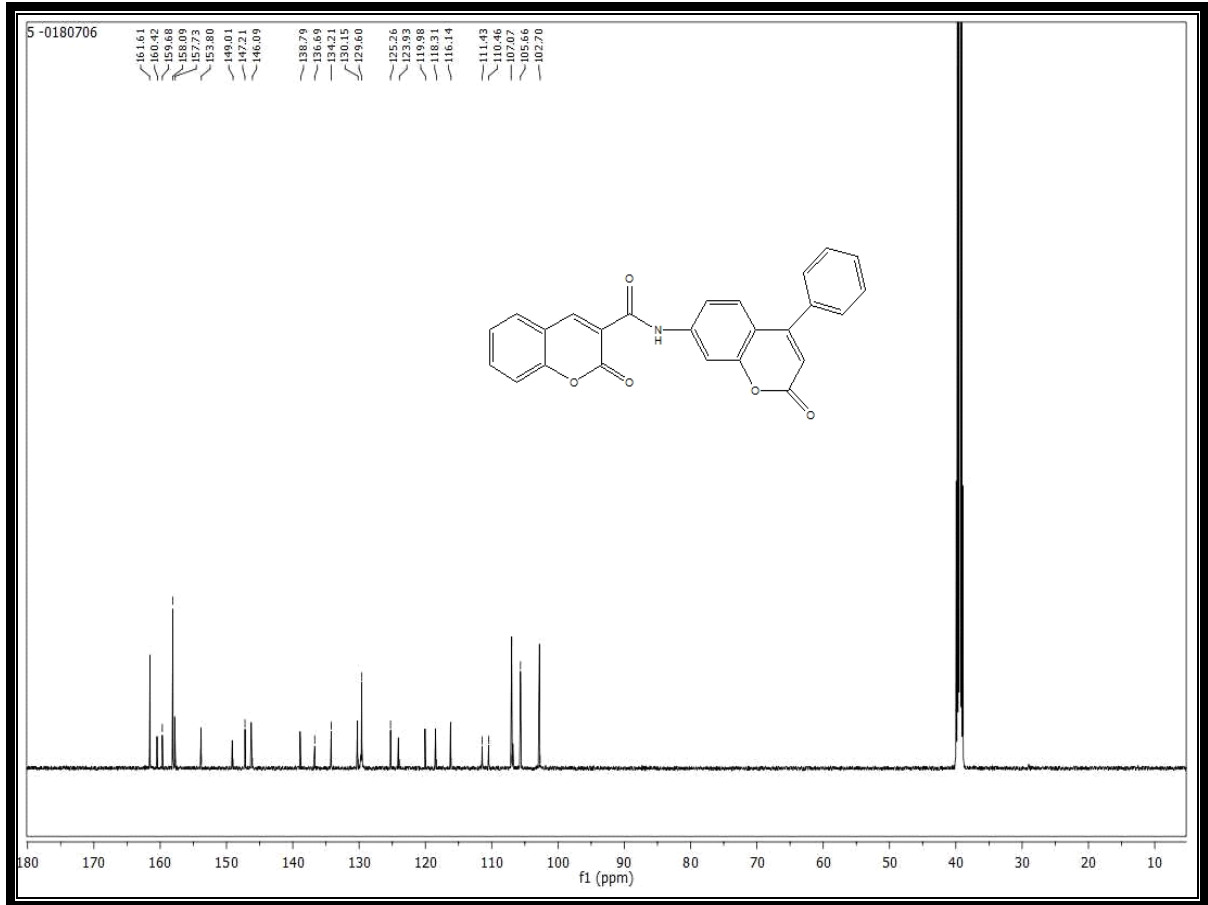
Şekil 4.25: 2-Keto-N-(2-keto-4-fenil-2H-kromen-7-il)-2H-kromen-3-karboksamid'in IR spektrumu.

IR (ATR, cm^{-1}): 3244 (NH), 1696 (C=O, lakton), 1599 (C=O, lakton), 1561 (C=O, amid)



Şekil 4.26: 2-Keto-*N*-(2-keto-4-fenil-2*H*-kromen-7-il)-2*H*-kromen-3-karboksamid'in ^1H -NMR spektrumu.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm); 6.54 (dd, 1H, $J=7.7$ ve 2.8 Hz, Arom.-CH), 6.83 (t, 4H, $J=8.1$ Hz, Arom.-CH), 7.03 (d, 1H, $J=7.3$ Hz, Arom.-CH), 7.16 (t, 1H, $J=8.0$ Hz, Arom.-CH), 7.32 (t, 1H, $J=2.1$ Hz, Arom.-CH), 7.42 (m, 1H, Arom.-CH), 7.48 (t, 1H, $J=7.0$ Hz, Arom.-CH), 7.55 (d, 1H, $J=8.3$ Hz, Arom.-CH), 8.01 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, Arom.-CH), 8.59 (m, 1H, -CH), 8.90 (s, 1H, -CH), 10.57 (s, 1H, -NH)



Şekil 4.27: 2-Keto-*N*-(2-keto-4-fenil-2*H*-kromen-7-il)-2*H*-kromen-3-karboksamid'in ^{13}C -NMR spektrumu.

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 102.7-158.09 (22C, Arom.- C ; - C), 159.68 (1C, - $\text{C}=\text{O}$, amid), 160.42 (1C, $\text{C}=\text{O}$; lakton), 161.61 (1C, $\text{C}=\text{O}$; lakton)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İlk olarak 1822 yılında Vogel tarafından Tonka baklasından izole edilen kumarin, benzen halkası ile kondense olmuş α -piron halkası içeren heterosiklik bir bileşiktir. Kumarin bileşiğinin sübstitüe olmaya elverişli 6 farklı nokta içermesi nedeniyle, farklı özelliklere sahip kumarin bileşikler üretilmiştir ve halen de yeni bileşiklerin üretilmesine devam edilmektedir.

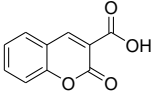
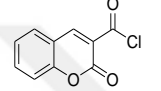
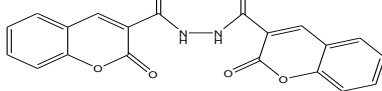
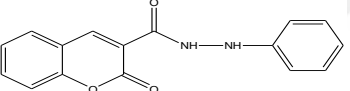
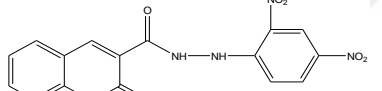
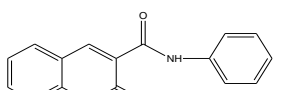
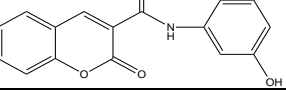
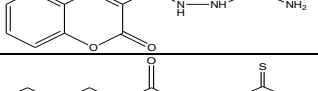
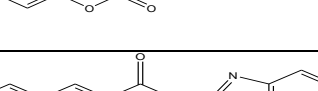
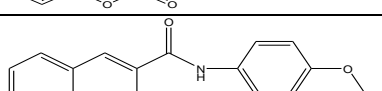
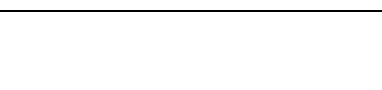
Kumarin türevleri; floresans ve lazer boyarmadde olarak boya endüstrisinde, antienflamatuar, antikoagülan ve antitümör gibi gösterdiği biyolojik aktiviteler nedeniyle de eczacılık alanında kullanım alanı bulmuştur. Bağlanan grupların çeşitliliği ve bağlanma noktalarındaki farklılık bileşiğe yeni özellikler kattığı için kumarin bileşikler ile olan çalışmalar halen devam etmektedir.

Tez çalışmamızda çıkış bileşiği olarak kumarin-3-karboksilik asid sentezi, Knoevenagel yöntemine göre %82 verimle yapılmıştır (Bigi ve diğ., 1999). Karboksilik asidin reaktivitesini arttırmak için sentezlenen kumarin-3-karboksilik asidimiz, tıyoniklorür ile reaksiyona sokularak kumarin-3-karboksilikasidklorürüne % 96 verimle çevrilmiştir (Adreani ve diğ., 1960). Son aşamada ise kumarin-3-karboksilik asidklorürü, 13 adet farklı amin bileşiği (Hidrazin, fenilhidrazin, 2,4-dinitrofenilhidrazin, anilin, 3-aminofenol, semikarbazit, tiyosemikarbazit, 2-aminobenzotiyazol, 6-amino-1,4-benzodioksan, 2-amino-4,6-dimetilpirimidin, 4-aminobenzamit, 2-aminobenzimidazol ve 7-amino-4-fenilkumarin) ile reaksiyona sokularak amidlerine çevrilmiştir (Wang ve diğ., 2010). Seçilen aminler genelde biyolojik aktivitesi ispatlanmış aminlerdir. Sentezlenen amidlerden 8 tanesi literatürde mevcut olup, yapıları erime noktaları ve IR spektrumları yardımıyla onaylanmıştır. Sentezlenen 3 bileşiğin literatürde ticari olarak satışı görünmesine rağmen literatürde fiziksel, kimyasal veya spektral hiçbir verisi mevcut değildir. Sonuç olarak 5 adet yeni bileşiğin sentezi orjinaldir, yapıları spektroskopik yöntemler (^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, MS) ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin toplu olarak gösterimi Tablo 5.1. de verilmiştir.

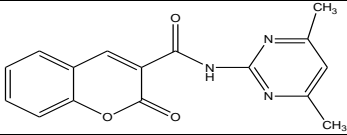
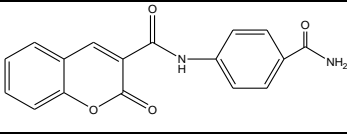
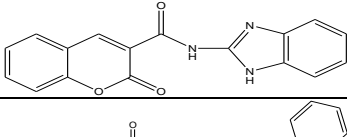
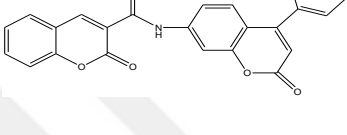
3 nolu bileşiğin sentezinde asidklorür:amin oranı 2:1 iken diğer aminlerle olan reaksiyonlarda asidklorür:amin oranı 1:1 olarak kullanılmıştır. Reaksiyonlar 3-4 saat aralığında oda temperaturünde gerçekleşmiştir. Elde edilen amid bileşiklerinin bir kısmı kristalizasyon işlemi ile saflaştırılırken, bazıları kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Saflaştırılan amidlerin yapıları spektral yöntemlerle aydınlatılmıştır.

IR spektrumlarında; karakteristik $3200-3400\text{ cm}^{-1}$ $-\text{NH}$, $1700-1750\text{ cm}^{-1}$ $\text{C}=\text{O}$ (lakton) ve $1600-1700\text{ cm}^{-1}$ $\text{C}=\text{O}$ (amid) piklerinin varlığı tespit edilmiştir. MS spektrumlarında her bir molekül için molekül iyon piki ve iyon parçalanma pikleri tespit edilmiştir. Kumarinin karakteristiği olan $-\text{CO}$ piki ayrılması her birinde mevcuttur.

Tablo 5.1: Sentezlenen Bileşikler.

No	Sentezlenen Bileşikler	Sentezlenen Bileşiklerin Adları	Erime Noktası (Bulunan)	Erime Noktası (Lit.)
1		Kumarin-3-karboksilikasid	192°C	190-192°C (Mausssaoui ve diğ., 2007)
2		Kumarin-3-karboksilikasid klorürü	145°C	141-143°C (Adreani ve diğ., 1960)
3		2-Keto-2H-kromen-3-karboksilikasid-2-[(2-Keto-2H-kromen-3-il)karbonil] hidrazid	362 °C de bozundu	>360 (Abd-El-Aziz ve diğ., 2007)
4		2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid 2'-fenilhidrazid	211-213 °C	175-176 °C (Bonsignore,1985) 222 °C (El- Gaffar, 2007)
5		2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'(2,4-dinitrofenil) hidrazid	271-272 °C	272-273 °C (Secci, 2011)
6		2-Keto-2H-kromen-N-fenil-3-karboksamid	257.8-258.6 °C	253.5-255.5°C (Sard,1985) 249-250°C (Ichibagase, 1953)
7		2-Keto-2H-kromen-N-3-hidroksifenil-3-karboksamid	268.3-270.1 °C	283-284°C (Fonseca ve diğ.,2018)
8		2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminokarbonilhidrazid	168.5-170 °C	----
9		2-Keto-2H-kromen-3-karboksilik asid-2'-aminotiyogetometilhidrazid	271.7-273 °C	----
10		2-Keto-2H-kromen-N-2'-benzotriazolil-3-karboksamid	312-314 °C	206-207 °C (Hussein, 2008)
11		2-Keto-2H-kromen-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-karboksamid	259.9-260.8 °C	----

Tablo 5.1 (devam) : Sentezlenen Bileşikler.

12		2-Keto-2H-kromen-N-(4,6 dimetilpirimidin-2-il)-3-karboksamid	184.1-185.3	----
13		2-Keto-2H-kromen-N-[(4-(aminokarbonil)fenil]-3-karboksamid	320.9-321.8 °C	----
14		2-Keto-2H-kromen-N-1H-benzimidazol-2-il-3-karboksamid	360 °C de bozundu	----
15		2-Keto-N-(2-keto-4-fenil-2H-kromen-7-il)-2H-kromen-3-karboksamid	180 °C de bozundu	----

Ayrıca orijinal olan 11-15 nolu bileşiklerin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları incelenmiş ve bileşik yapıları doğrulanmıştır. ^1H NMR spektrumlarında, oluşan amid bağının karakteristiği olan -NH grubunun yeri genelde 10.50-11.06 ppm arasında gözlenirken sadece 14 nolu bileşikte -NH grubu 8.60 ppm de gözlenmiştir. ^{13}C NMR spektrumlarında ise (C=O) amid grubu 156,35-168,2 ppm arasında gözlenirken, (C=O) lakton grubu 157,03-163,95 ppm aralığında gözlenmiştir.

Elde edilen amidlerin biyolojik aktivitelerinin var olduğu düşünülmektedir ve bu konunun araştırılması devam edecektir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Kader, M.S., 2003, New ester and furocoumarins from the roots of pituranthos Tortuosus, *Journal of Chemical Education*, 14 (1), 48-51.
- Adreani, L.L., Lapi, E., 1960, On some new esters of coumarin-3-carboxylic acid wit balsamic and bronchodilator action, *Bollettino Chimico Farmaceutico*, Vol., 99, p- 583-586.
- Alexander, V.M. Bhat P.R. and Samant, D.S., 2005, Bismuth (III) nitrate pentahydrate-a mild and inexpensive reagent for synthesis of kumarin under mild conditions. *Tetrahedron Letters*, 46, 6957-6959.
- Alghool, S., 2010, Metal complexes of azo coumarin derivatives: synthesis, spectroscopic, thermal and antimicrobial studies, *Journal of Coordination Chemistry*, 63 (18), 3322-3333.
- Aoife Lacyand Richard Okennedy., 2004, Studies on coumarinsand coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer", *Current Pharmaceutical Desing*, 10, 3797-3811.
- Asadipour, A. Alipour, M. MonaJafari, Khoobi M., Emami, S. Nadri, H, Sakhteman, A. Moradi, A. Sheibani, V. Moghadam, F.H. Shafiee, A. Foroumadi A., 2013, *Eur J Med Chem*. 2013, 70:623-30. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.10.024. Epub 2013 Oct 23.
- Barnes, C.S. and Occolowtz, J.L., 1964, *Aust. J. Chem.*, 17, 975.
- Becalski, Adam. Lau, Benjamin; Lewis, David; Seaman, Stephen., 2004, Semicarbazide Formation in Azodicarbonamide-Treated Flour: A Model Study. *J. Agric. Food Chem*. 52 (18), 5730.
- Behekar-Sushilkumar, S. ve Shinde-Devanand, B., 2004, Samarium(III) catalyzed one-pot construction of coumarins. *Tetrahedron Letters*, 45, 7999-8001.
- Bigi, F. Chesini, L. Maggi, R. Sartori, G., 1999, 'Montmorillonite KSF as an Inorganic, Water Stable and Reusable Catalyst for the Knoevenagel Synthesis of Coumarin-3-carboxylic Acids' *J. Org. Chem.*, 64 (3), 1033–1035.
- Boğa, M., 2005, *Kumarin Türevi Yeni 14:4 Taç Eter Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması* , Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Budzikiewicz, H., Djerassi, C., Williams, D.H., 1964, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry*, Holden- Day, San Fransisco.
- Chakraborty, D.P., Chakraborty, S.K., 1961, *Trans. Bose Res. Inst.*, Calcutta, 27,15.

- Chang, Q., Randers, E.L. Lacawichz, J.R. ve Raor, G., 1998, Steam-sterilizable, fluorescence lifetime-based sensing film for dissolved CO₂. *Biotechnol. Prog.* 14 (2), 326-331.
- Chatterjee, A. Baneji, J. Basa, S.C., 1972, *Tetrahedron*, 28, 5175.
- Chattha, F.A. Munawar, M.A. Nisa, M. Ashraf. Kousar, Sa Arshad, S., 2015, Potential antibacterial activity of coumarin and coumarin-3-acetic acid derivatives. *Pak J Pharm Sci.* Vol.28, No.3, pp.819-823.
- Çamur, M., 2005, Bazı 4-Hidroksifenilasetikasit Türevi Ftalosiyenin Metal Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Spektroskopik Yöntemlerle Aydınlatılması. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Daoud, K.M. Al-Obaydi, A.W., 2008, Synthesis and Antibacterial Activity of Some Hydrazides, Substituted-thiosemicarbazides, 1,3,4-Oxadiazoles, Thiadiazoles and 1,2,4-Triazoles. *National Journal of Chemistry*, 31, 531-542.
- Değerli, Ü. Çalangu, S. Dilmener, M. Bozfakıoğlu, Y., 1984, *Özet Tanı ve Tedavi*, Nobel Tıp Kitabevi.
- Dodge, F.D., 1916, *Journal of American Chemical Society*, 38; 446
- Dornfest, B.S. Naughton, B.A. Johnson, R. and Gordon, A.S., 1983, Hepatic production of erythropoietin in a phenylhydrazine induced compensated hemolytic state in the rat. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 102 274 – 285.
- Dornfest, B.S., Lapin, D.M. Adu, S. and Naughton B.A., 1992, Dexamethasone suppresses the generation of phenylhydrazine induced anaemia in the rat, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 199 491-500.
- Fang, J. Whitaker, C. Weslowski, B. Chen, M.S. Naciri, J. Shashidhar, R., 2001, Synthesis and photodimerization in self-assembled monolayers of 7-(8-trimethoxysilyloctyloxy) coumarin, *Journal of Materials Chemistry*, 2992- 2995.
- Fonseca, A. Matos M.J. Duarte, Y. Borges, F. Santana, L. Uriarte, E. Gutiérrez, M. and Astudillo, L., 2013, “Synthesis and Study of a Selected Series of Amides with the Coumarin Scaffold for the Treatment of Alzheimer’s Disease” *Sciforum Electronic Conferences Series*, Vol. 17, 2013, b007;
- Gowda, N.R.T. Kavitha, C.V. Chiruvella, K.K. Joy, O. Rangappa, K.S. Raghavan, S.C.,

- 2009, Synthesis and biological evaluation of novel 1-(4-methoxyphenethyl)-1Hbenzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their precursors as antileukemic agents, *Bioorgan Med Chem Lett*, (19), 4594- 4600.
- Giffin, H. and Allen, E., 1993, The control and complete remission of polycythemia vera following the prolonged administration of phenylhydrazine hydrochloride. *American Journal of Medical Sciences*, 185 1-13.
- Giri, R., 2004, Fluorescence quenching of kumarins by Halide ions. *Spectrochimica Acta Part A*, 60, 757-763.
- Guenther, E., 1975, *The Essential Oils*, Vol II. D. Von Nostrand Ltd., New York.
- Hall, L. H. Mohny, B.K. & Kier, L B., 1993, Quant. Struct. Act. Relat. 12, 44–48.
- Heravi, M.M, Sadjadi, S. Oskooie, H.A. Shoar, R.H. Bamoharram, F.F., (2007). The synthesis of coumarin-3-carboxylic acids and 3-acetyl-coumarin derivatives using heteropolyacids as heterogeneous and recyclable catalysts. *Catalysis Communications* 9, 470–474.
- İlkimen, H., 2013, *2-Aminobenzotriazol Türevlerinin 2,6-Pridindikarboksilik Asit ile Tuzlarının Hazırlanması, Bunların Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezlenmesi, Yapılarının Aydınlatılması ve Kullanım Alanlarının Araştırılması*. Doktora Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Irvine, M.W. Costa, B.M. Volianskis, A. Fang, G. Ceolin, L. Collingridge, G.L. Monaghan, D.T. and Jane, D.E., 2012, Coumarin-3-carboxylic acid derivatives as potentiators and inhibitors of recombinant and native N-Methyl-D-Aspartate receptors. *Neurochem Int.* 61 (4), 593–600.
- Ito, C. Itoigawa, M. Mishina, Y. Filho, Vc, Enjo, F. Tokuda, H. Nishino, H. & Furukawa, H., 2003, *Chemical constituents of Calophyllum brasiliense*. 2. Structure of three new coumarins and cancer chemopreventive activity of 4-substituted coumarins, Faculty of Pharmacy, Meijo University, 468-503.
- Jones, G., 1967, Organic Reactions, *John Wiley & Sons: New York*, Vol. 15, pp. 204–599.
- Jones, G. ve Jimenez, J.A.C., (2001, Azole-linked coumarin dyes as fluorescence probes of domain-forming polymers. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B:* 65, 5-12.
- Jung, J.C. Lee, J.H. Oh, S. Lee, J.G. Park, O.S., 2004, Synthesis and antitumor activity of 4-hydroxycoumarin derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 5527-5531.

- Kalia, L.V. Kalia, S.K. Salter, M.W., 1986, NMDA receptors in clinicalneurology: excitatorytimesahead. *Lancet Neurol.* 2008; 7:742–755. [PubMed: 18635022] Khalfan, H.; Abuknesha, R.; Rand-Weaver, M.; Price, R. G.; Robinson, D. *Histochem. J.*, 18, 497–499.
- Khosravani, H. Zhang, Y. Tsutsui, S. Hameed, S. Altier, C. Hamid, J. et al., 2008, Prion protein attenuates excitotoxicity by inhibiting NMDA receptors. *J. Gen. Physiol.* 131, 5.
- Kidane, A.G. Salacinski, H. Tıwarı, A. Bruckdorfer, Kr. Seıfaılan, Am., 2004, Anticoagulant and antiplatelet agents: their clinical and device application(s) together with usages to engineer surfaces, *Biomacromolecules*, May-Jun; 5 (3), 798-813.
- Kitamura, N. Fukagawa, T. Kohtani, S. Kitoh, S. Kunimoto, K. Nakagaki, R., 2007, Synthesis, absorption, and fluorescence properties and crystal structures of 7-aminocoumarin derivatives. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 188, 378–386.
- Knoevenagel, E., *Chem. Ber.* 1904, 37, 4461–4471.
- Kostova, IP. Manolov, I.I. Nicolova, I.N. Danchev, N.D., 2001, New metal complexes of 4-methyl-7-hydroxycoumarin sodium salt and their pharmacological activity. *II Farmaco*, 56, 707-713.
- Kostova, I.P. Manolov, I.I. Radulova, M.K., 2004, Stability of the complexes of some lanthanides with coumarin derivatives I. Cerium(III)-4-methyl-7 hydroxycoumarin, *Acta Pharm.*, (54), 37-47.
- Kotharkar, A.S. ve Shinde, B.D., 2006, Synthesis of antimicrobial 2,9,10-trisubstituted-6-oxo-7,12-dihydro-kromeno[3,4-*b*]quinoxalines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 6181-6184.
- Kulkarni, A. Patil, A.S. ve Badam, P., 2009, Synthesis, chracterization, DNA cleavage and in vitro antimicrobial studies of La(II), Th(IV) and VO(IV) complexes with Shiff Bases of coumarin derivatives. *Europen Journal of medicinal chemistry*, 44, 2904-2912.
- Levenberg, B., 1960, Structure and enzymatic cleavage of agaritine, a new phenylhydrazide of L-glutamic acid isolated from Agaricaceae. *Journal of American Chemical Societ*, 83, 503.
- Lindsley, C.W. Shipe W.D. Wolkenberg S.E. Theberge C.R. Williams D.L. Jr. Sur C., et al. Progresstowardsvalidatingthe NMDA receptorhypofunctionhypothesis of schizophrenia, *Curr. Top. Med. Chem.* 2006; 6:771–785.
- List, P.H. and Luft, P., 1968, Gyromitrin, das Gift der fruhjahrslorchel. *Archiv der Pharmazie*

301 294 – 298.

- Madhavarao, S.S. ve Trivedi, K.N., 1991, Studies in the synthesis of furocoumarins. Part 29: Synthesis of aminomethyl psoralen and angelicin derivatives as potential photo-chemotherapeutic agents, *Pharmazie*, 46(9), 644-646.
- Martínez, J. Sánchez, L. Pérez, J.F. Carranza, V. Delgado, F. Reyes, L, and Miranda, R., 2016, Uncatalysed Production of Coumarin-3-carboxylic Acids: A Green Approach Hindawi Publishing Corporation *Journal of Chemistry*, Article ID 4678107, 6.
- Masreni, K.V., Rama, H.S., Bafna, S.L., 1974, *J. Apple. Chem. Biotechnical*, 24, 331.
- Matsumoto, D. Ekman, P. Hearn, V. Heider, K. Kudoh, T. and Ton, V., 2004, *Journal of Nonverbal Behavior* 21, 3-21 ,
- Millî Eğitim Bakanlığı., 2011, *Karboksilli Asitler 524k10030*, Kimya Teknolojisi, Ankara.
- Mihaylov, Tz. Trendafilova, N. Kostova, I. Georgieva, I. Bauer, G., 2006, DFT modeling and spectroscopic study of metal-ligand bonding in La(III) complex of coumarin-3-carboxylic acid. *Chemical Physics*, 327, 209-219.
- Murata, C. Masuda, T. Kamochi, Y. Todoroki, K. Yoshida, H. Nohta, H. ve diğer., 2005, Improvement of Fluorescence Characteristics of Coumarins: Syntheses and Fluorescence Properties of 6-Methoxycoumarin and Benzocoumarin Derivatives as Novel Fluorophores Emitting in the Longer Wavelength Region and Their Application to Analytical Reagents. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53 (7), 750.
- Nakamura, A. Goto, S., 1996, Analysis of protein carbonyls with 2,4-dinitrophenyl hydrazine and its antibodies by immunoblot in two-dimensional gel electrophoresis. *J Biochem*, 119 (4) 768-74.
- Nielsen, B.E. Lennich, J., 1964, *Acta Chem. Scand.*, 18,932.
- Nielsen, B.E., 1971, DAN. Tidski Farm, *Chem. Abstr.*, 74, 20314
- Nofal, Z.M. El-Zahar, M.I. Abd El-Karim, S.S., 2005, *J. Antimicrob. Chemother.*, (5), 483.
- Ogiso, T. Ito, Y. and Iwaki, M., 1989, Effect of phenylhydrazine – induced structural alternations of human erythrocytes on basic drug penetration. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 37, 430-433.
- O’Kennedy, R. Thornes, R.D., 1997, *Coumarins Biology, Applications and Mode of Action*, John Wiley & Sons Ltd., England, 1-336.
- Parul, N. Subhangkar, N. Arun, M., 2012, Antimicrobial Activity of Different

- Thiosemicarbazone Compounds Against Microbial Pathogens. *International Research Journal of Pharmacy*, 3 (5), 350-363.
- Parvez, A. Meshram, J. Tiwari, V. Sheik, J. Dongre, R. Youssoufi, H.M. ve Hadda, B.T., 2010, Pharmacophores modeling in terms of prediction of theoretical physico-chemical properties and verification by experimental correlations of novel coumarin derivatives produced via Betti's protocol. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (9), 4370-4378.
- Peroni, E. Caminati, G. Baglioni, P. Nuti, F. Chelli, M. Papini, A.M., 2002, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12, 1731-1734.
- Potdar, M.K. Mohile, S.S. ve Salunkhe, M.M., 2001, Coumarin synthesis via Pechmann condensation in Lewis acidics chloroalminate ionic liquid, *Tetrahedron Letters*, 42, 9285-9287
- Ray, S.D. Parikh, H. Hickey, E. Bagchi, M. and Bagchi, D., 2001, Differential effects of H636 grape seed proanthocyanidin extract and a DNA repair modulator 4-aminobenzamide on liver microsomal cytochrome 4502E1-dependent aniline hydroxylation, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 218: 27-33, 2001.
- Reddy, N.S. Mallireddigari, M.R. Cosenza, S. Gumireddy, K. Bell, S.C. Reddy, P. Reddy, M.V., 2004, Synthesis of new coumarin 3-(N-aryl) sulfonamides and their anticancer activity", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 4093-4097.
- Refat, M.S. El-Deen, I.M. Anwer, Z.M. El-Ghol, S., 2009, Bivalent transition metal complexes of coumarin-3-yl thiosemicarbazone derivatives: spectroscopic, antibacterial activity and thermogravimetric studies. *Journal of Molecular Structure*, 920, 149-162.
- Rehman, S.U. Chohan, Z.H. Gulnaz, F. Supuran, C.T., 2005, In-vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of some coumarins and their metal complexes. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 20 (4), 333-3340.
- Robert, D.H. Murray, Jesus, M. & Stewart, A. Brown., 1982, The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry, and Biochemistry, *Wiley*, 595-667.
- Romanelli, G.P. Bennardi, D. Ruiz, D.M. Baronetti, G. Thomas, H.J. Autino, J.C., 2004, A Solvent-free synthesis of coumarins using a Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst. *Tetrahedron Letters*, 45, 8935-8939.
- Ronad, M. P. Noolvi, N. M. Sapkal, S. Dharbhamulla, S. ve Maddi, S.V., 2010, Synthesis and antimicrobial activity of 7-(2-substituted phenylthiazolidinyl)-benzopyran-2-one derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 85-89.
- Sanacora, G. Zarate, C.A. Krystal, J.H. Manji, H.K., 2008, Targeting the glutamate ergic

- system to develop novel, improved the therapeutics for mood disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*. 7:426–437.
- Sathisha, M.P. Shetti, U.N. Revankar, V.K. Pai, K.S.R., 2008, Synthesis and antitumor studies on novel Co(II), Ni(II) and Cu(II) metal complexes of bis(3-acetylcoumarin)thiocarbohydrazone. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2338-2346.
- Sharma, G.V.M. Reddy, J.J. Lakshmi, P.S. ve Krishna, P.R., 2005, An efficient $ZrCl_4$ catalyzed one-pot solvent free protocol for the synthesis of 4-substituted coumarins. *Tetrahedron Letters*, 46, 6119-6121
- Shukla, P. Dubey, C. Meena, A.K. Gupta, R. Yadav, P.P. Bansode, F.W. and Singh, R.K., 2012, Haematoprotective effects of *Dillenia indica* Linn. against Phenylhydrazine Induced Haematotoxicity. *Journal of Ethnopharmacology* (Submitted).
- Sethna, S.M., Shah, N.M., 1945, The Chemistry of Coumarins, *Chemical Reviews*, (36), 1-62.
- Song, A. Wang, X. and Lam, S.K., 2000, A convenient synthesis of coumarin-3-carboxylic acids via Knoevenagel condensation of Meldrum's acid with ortho-hydroxyaryl aldehydes or ketones. *Tetrahedron Letters* 44, 1755–1758.
- Specht, D.P. Martić, P.A. Farid, S., 1982, *Tetrahedron*, 38, 1203–1211.
- Sunam, G., 1968, *Genel Farmakoloji*, Kutulmuş Matbaası, İstanbul.
- Şener, B. Mutlugil, A., 1987, Doğal Kumarinlerin Kimyasal Yapıları ve Biyolojik Aktiviteleri, *FABAD J. Pharm. Sci*, 12, 99-114.
- Thimons, M. Chua, C.A. Achalabun, M., 1998, The Pechmann reaction, *Journal of The Brazilian Chemical Society*, 75, 12.
- Tunali, T. Yarat, A. Bulut, M. Emekli, N., 2004, 6,7-Dihydroxy-3-Phenylcoumarin inhibits thromboplastin induced disseminated intravascular coagulation, *Journal of Haematology*, (126), 226-230.
- Unami, A. Nishina, N. Terai, T. Sato, S. Tamura, T. Noda, K. and Mine, Y. 1996, Effect of cisplatin on erythropoietin production in rats. *Journal of Toxicological Sciences*, 21 (3) 157-158.
- Van der Meer, R.A. Jongejan, J.A, Frank, J. Duine, J.A., 1986, Hydrazone formation of 2,4-dinitrophenylhydrazine with pyrroloquinoline quinone in porcine kidney diamine oxidase. *FEBS Lett.* 206 (1), 111-4.

- Valizadeh, H. ve Shockravi, A., 2005, An efficient procedure for the synthesis of kumarin derivatives using TiCl_4 as catalyst under solvent- free conditions. *Tetrahedron Letters*, 46, 3501-3503.
- Vilar, S. Quezada, E. Santana, L. Uriarte, E. Ya'nez, M. Fraiz, N. Alcaide, C. Cano, E. ve diğər., 2006, Design, synthesis, and vasorelaxant and platelet antiaggregatory activities of kumarin–resveratrol hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 257–261.
- Villmann C, Becker CM., 2007, On thehypesandfalls in neuroprotection: targetingthe NMDA, receptor. *Neuroscientist*. 13:594–615. [PubMed: 17911221]
- Wang C.X., Xu C.L., Fu H.B., Li D., Fan S.F., 2010, Fenzi Kexue Xuebao, 26, 405–409.
- Wang, K. LiuZ. Guan, R. Cao, D. Chen, H. Shan, Y. Wu, Q.X.Y., 2015, “Coumarin Benzothi Azolede Rivatives as Chemosen Sorsforcyan İdeanions” *Spectrochimica Acta Part A: Molecularand Biomolecular Spectroscopy* 144 235–242.
- Wasterlain, C.G., Chen JW. 2008, Mechanisticandpharmacologicaspects of Statusepilepticusanditstrea tmentwithnewantiepilepticdrugs, *Epilepsia*. 49:63–73.
- Wiener, C. Schroeder, C.H. Link, K P.J., 1957, *Am. Chem. Soc.* 79, 5301–5303
- Williams, J.L.R. Specht, D.P. Farid, S., 1983, *Polym. Eng. Sci.* 23, 1022–1024.
- Yu, T. Zhang, P. Zhao, Y. Zhang, H. Meng, J. ve Fana D., 2009, Synthesis and photoluminescent properties of two novel tripodal compounds containing coumarin moieties, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 73, 168-173.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Gökçe BAYRAMOĞLU
Doğum Yeri	Fatih
Doğum Tarihi	29.05.1990
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0545 942 14 32
E-Posta Adresi	gokce_dundul@hotmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
Fakülte	FEN FAKÜLTESİ
Bölümü	KİMYA BÖLÜMÜ
Mezuniyet Yılı	05.06.2013

Yüksek Lisans	
Üniversite	İSTANBUL CERRAHPAŞA ÜNİVERSİTESİ
Enstitü Adı	FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Anabilim Dalı	KİMYA ANABİLİM DALI
Programı	ORGANİK KİMYA PROGRAMI