



T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ

PROJE BAŞLIĞI

Biyolojik Aktif Olabilecek Yeni Kiral Kumarin Türevlerinin Sentezi, Kolorimetrik ve
Fluoresans Sensör Özelliklerinin İncelenmesi

Proje No: FBA-2017-3168

Proje Türü : NAP

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Prof. Dr. Çiğdem YOLAÇAN (Fen Edebiyat Fakültesi / Kimya)

Araştırmacının Adı Soyadı

Prof. Dr. Feray AYDOĞAN (Fen Edebiyat Fakültesi / Kimya)

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ (Fen Edebiyat Fakültesi / Kimya)

Arş. Gr. Büşra ARVAS (Fen Edebiyat Fakültesi / Kimya)

Öğrenci Begüm Aslı AKYILDIZ (Fen Edebiyat Fakültesi / Kimya)

Ekim 2020

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Bu proje kapsamında, çeşitli analitlere duyarlı olabilecek ve flüoresans prob olarak rol oynayabilecek kumarin çekirdeği içeren bir dizi yeni kiral imin bileşikleri sentezlenmiştir. Yapıları FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve LC-MS (Q-TOF) spektral verilerine dayandırılarak karakterize edilmiştir.

Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (Proje No: FBA-2017-3168) katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	i
1. GİRİŞ.....	1
2. KUMARİNLER.....	7
2.1. Kumarinin Yapısı.....	7
2.2. Kumarinlerin Tarihsel Gelişimi ve Kullanımı.....	8
2.3. Kumarinin Genel Özellikleri.....	9
2.4. Kumarin Türevlerinin Genel Özellikleri.....	9
3. KUMARİNLERİN SINIFLANDIRILMASI.....	11
3.1. Benzen Halkası Üzerinde Sübstitüent Taşıyan Kumarinler.....	11
3.1.1. Monosübstitüe Kumarinler.....	11
3.1.2. Disübstitüe Kumarinler.....	11
3.1.3. Trisübstitüe Kumarinler.....	12
3.2. Piron Halkası Üzerinde Sübstitüent Taşıyan Kumarinler.....	12
3.2.1. Monosübstitüe Kumarinler.....	12
3.2.2. Disübstitüe Kumarinler.....	12
3.3. Hem Benzen hem de Piron Halkası Üzerinde Sübstitüent Taşıyan Kumarinler.....	13
3.4. Benzen Halkasına Halkalı Yapıların Kondansasyonu ile Meydan Gelen Kumarinler	

3.4.1.....	Furanokumarinler	14
3.4.2.....	Piranokumarinler	15
3.4.3.....	Benzokumarinler	15
3.5.	Piron Halkasına Yapıların Kondansasyonu ile Meydana Gelen Kumarinler	16
3.5.1.....	Beş Üyeli Halkaların Kondansasyonu ile Meydana Gelen Kumarinler	16
3.5.2.....	Altı Üyeli Halkaların Kondansasyonu ile Meydana Gelen Kumarinler	16
3.6.	Dimer Kumarinler.....	16
4.	KUMARİNLERİN SENTEZİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER.....	17
4.1.	Pechmann Kondenzasyonu	17
4.1.1.....	Pechmann Kondenzasyonuna Etki Eden Faktörler	18
4.1.2.....	Pechmann Kondenzasyonunda Katalizör Etkileri	19
4.2.	Perkin Reaksiyonu	21
4.3.	Knoevenagel Kumarin Sentezi	22
4.4.	Hauben-Hoesch Kumarin Sentezi.....	22
4.5.	Ponndorf Kumarin Sentezi	23
4.6.	Reformatsky Kumarin Sentezi.....	23
4.7.	Raschig Kumarin Sentezi	23
4.8.	Wittig Kumarin Sentezi	24
4.9.	Allan Robinson Kumarin Sentezi	24
4.10.	Terminal Alkinlerden Paladyum Katalizörü ile Kumarin Sentezi	24
5.	KUMARİNLER ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	25
5.1.	Kumarinlerin Floresans Özellikleri	25
5.2.	Kumarin ve Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri.....	29
5.2.1.	Anti-Kanser Aktivitesi	29
5.2.2.	Anti-Bakteriyel Aktiviteler	31

5.2.3. Anti-Fungal Aktivitesi	33
5.2.4. Anti-Oksidan Aktivitesi	33
5.2.5. Anti-Alzheimer Aktivite	35
5.2.6. Antitüberküloz Aktivitesi.....	36
5.2.7. Enzimatik Aktivitesi	37
6. DENEYSEL BÖLÜM.....	40
6.1. Kullanılan Cihazlar	40
6.2. Kumarin Çekirdeğinin Eldesinde Kullanılan Başlangıç Maddelerinin Sentezi	41
6.2.1. 7-Hidroksi-4-metil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C ₁₀ H ₈ O ₃)	41
6.2.1.1. Bileşik 1'in Spektral Verileri	41
6.2.2. 7-Hidroksi-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C ₁₅ H ₁₀ O ₃).....	41
6.2.2.1. Bileşik 2'nin Spektral Verileri	42
6.2.3. 3-Hidroksi-7,8,9,10-tetrahidro-6 <i>H</i> -benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, C ₁₃ H ₁₂ O ₃)	42
6.2.3.1. Bileşik 3'ün Spektral Verileri	42
6.2.4. 4-(Triflorometil)-7-hidroksi-2 <i>H</i> -kromen-4-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, C ₁₀ H ₅ F ₃ O ₃).....	43
6.2.4.1 Bileşik 4'ün Spektral Verileri	43
6.3.1. 7-Hidroksi-4-metil-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-8-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C ₁₁ H ₈ O ₄).....	44
6.3.1.1. Bileşik 5'in Spektral Verileri	44
6.3.2. 7-Hidroksi-4-fenil-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-8-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, C ₁₆ H ₁₀ O ₄)	44
6.3.2.1. Bileşik 6'nın Spektral Verileri	45
6.3.3. 3-Hidroksi-6-okso-7,8,9,10-tetrahidro-6 <i>H</i> -benzo[c]kromen-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, C ₁₄ H ₁₂ O ₄).....	45
6.3.3.1. Bileşik 7'nin Spektral Verileri	46
6.3.4. 4-(Trifluorometil)-7-hidroksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-8-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 8, C ₁₁ H ₅ F ₃ O ₄)	46
6.3.4.1.....Bileşik 8'in Spektral Verileri	46

7. İMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE FLORESANS ÇALIŞMALARI.....47

7.1. 8- ((S)-(1-Hidroksi-3-fenilpropan-2-ilimino)metil)-7-hidroksi-4-metil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, C₂₀H₁₉NO₄) 47

7.1.1. Bileşik 9'un Spektral Verileri 47

7.1.2. Bileşik 9'un Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları..... 48

7.2 (S)-Metil-2 -((7-hidroksi-4-metil-2-okso-2*H*-kromen-8-il)metilenamino)-3-fenilpropanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 10, C₂₁H₁₉NO₅)..... 50

7.2.1 Bileşik 10'un Spektral Verileri 50

7.2.2. Bileşik 10'un Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları..... 51

7.3.2. Bileşik 11'in Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları..... 55

7.4.2. Bileşik 12'nin Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları..... 61

7.5 8-(((S)-1-Hidroksi-3-metilbutan-2-ilimino)metil)-7-hidroksi-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin sentezi, (Bileşik 12, C₂₁H₂₁NO₄) 63

7.5.1.....Bileşik 13'ün Spektral Verileri 63

7.5.2..... Bileşik 13'ün Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları 64

7.6. 8-(((1*S*, 2*S*)-1,3-Dihidroksi-1-fenilpropan-2-ilimino)-7-hidroksi-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 14, C₂₅H₂₁NO₅) 68

7.6.1.....Bileşik 14'ün Spektral Verileri 69

7.6.2..... Bileşik 14'ün Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları 69

7.7. 8-((S)-1-Hidroksi-3-fenilpropan-2-ilimino)metil)-7-hidroksi-4-fenil-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 15, C₂₅H₂₁NO₄) 72

7.7.1 Bileşik 15'in Spektral Verileri 72

7.7.2. Bileşik 15'in Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları..... 73

7.8. (S)-Metil 2-((7-hidroksi-2-okso-4-fenil-2*H*-kromen-8-il)metilenamino)-3-(1*H*-indol-3-il)-propanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 16, C₂₈H₂₂N₂O₅) 75

7.8.1 Bileşik 16'nın Spektral Verileri 76

7.8.2. Bileşik 16'nın Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları..... 76

7.9. 8-((S)-1-Hidroksi-8-3-fenilpropan-2-ilimino)metil)-4-(trifluorometil)-7-hidroksi-2*H*-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 17, C₂₀H₁₆F₃NO₄) 78

7.9.1. Bileşik 17'nin Spektral Verileri	78
7.9.2. Bileşik 17'nin Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları.....	79
7.10. 8-(((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1,3-dihidroksi-1-fenilpropan-2-yl)imino)metil)-4-(trifluorometil)-7-hidroksi-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 18, C ₂₀ H ₁₆ F ₃ NO ₅)	84
7.10.1. Bileşik 18'in Spektral Verileri	85
7.10.2. Bileşik 18'in Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları.....	85
7.11. 7-(Heksiloksi)-4-metil-2 <i>H</i> -kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 19, C ₁₆ H ₂₀ O ₃)	91
7.11.1.....Bileşik 19'un Spektral Verileri	91
7.12. 7-(Heksiloksi)-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-karbaldehid Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 20, C ₁₆ H ₁₈ O ₄).....	92
7.12.1. Bileşik 20'nin Spektral Verileri	92
7.13 (S)-Metil 2-((7-hidroksi-2-okso-4-fenil-2 <i>H</i> -kromen-8-il)metilenamino)-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-propanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 21, C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₅).....	93
8. SONUÇ VE TARTIŞMA	95
KAYNAKLAR.....	99

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. 1 Doğal olarak oluşan bazı kumarin türevleri.....	2
Şekil 1. 2 İlaç olarak kullanılan bazı kumarin türevleri	3
Şekil 1. 3 Pestisit olarak kullanılan bazı kumarin türevleri	3
Şekil 1. 4 Novobiocin ve Klorobiosin yapısı	4
Şekil 1. 5 7-(<i>ter</i> -Butildimetilsililoksi)-4-metilkromen-2-tiyon Bileşiğinin Yapısı.....	6
Şekil 1. 6 Kaliks[4]aren bazlı,kumarin ve tiyoüre grubu içeren kemosenör yapısı.....	6
Şekil 2. 1 Kumarinin 3 boyutlu çizimi	7
Şekil 2. 2 2 <i>H</i> -piran ve 4 <i>H</i> -piran yapısı	7
Şekil 2. 3 2-piron yapısı	7
Şekil 2. 4 Kumarin ve Kromon bileşiklerinin yapısı.....	8
Şekil 3. 1 R=H, 7-Hidroksikumarin (Umbelliferon); R=CH ₃ , 7-Metoksikumarin (Herniarin) yapıları	11
Şekil 3. 2 R=H, 6,7-Dihidroksikumarin; R=CH ₃ , 6-Hidroksi-7-Metoksikumarin yapıları	11

Şekil 3. 3 R=H, 5,6,7-Trihidroksikumarin; R=CH ₃ , 5,6-Dihidroksi-7-Metoksikumarin yapıları.....	12
Şekil 3. 4 4-Hidroksikumarin ile 2-Hidroksikromon tautomeri dengesi.....	12
Şekil 3. 5 3,4-Dihidroksikumarin ve 3-Metil-4-hidroksikumarin.....	12
Şekil 3. 6 3,4-Dihidroksikumarin ile 2,3-dihidroksikromon.....	13
Şekil 3. 7 Varfarin yapısı	13
Şekil 3. 8 Fenprokumon yapısı.....	13
Şekil 3. 9 4-Metilumbelliferon yapısı	14
Şekil 3. 10 7-Amino-4-metilkumarin.....	14
Şekil 3. 11 Furan halkası içeren Kumarin örnekleri	15
Şekil 3. 12 Ksantiletin ve Seselin'in yapısı.....	15
Şekil 3. 13 5,6-Benzokumarin ve 6,7-Benzokumarin	15
Şekil 3. 14 Kumestan ve Kumestrol Yapısı	16
Şekil 3. 15 Aeterniyol yapısı	16
Şekil 3. 16 Bishidroksikumarin, Dafronetin, Demetildafronetin yapıları	17
Şekil 4. 1 Fenol ve etil asetoasetat ile Pechmann Kondenzasyonu	18
Şekil 4. 2 Malik asit ve rezorsinol ile Pechmann Kondenzasyonu	18
Şekil 4. 3 Pechmann Kondenzasyonunun mekanizması	18
Şekil 4. 4 Rezorsinol (m-hidroksifenol) yapısı	19
Şekil 4. 5 Perkin reaksiyonu.....	22
Şekil 4. 6 Knoevenagel kumarin sentezi	22
Şekil 4. 7 Houben-Hoesch sentezi	22
Şekil 4. 8 Ponndorf kumarin sentezi	23
Şekil 4. 9 Reformatsky kumarin sentezi	23
Şekil 4. 10 Raschig kumarin sentezi	23
Şekil 4. 11 Wittig kumarin sentezi.....	24
Şekil 4. 12 Allan Robinson kumarin sentezi.....	24
Şekil 4. 13 Terminal Alkinlerden paladyum katalizörü ile kumarin sentezi (Gülşen, 2018)...	24
Şekil 5. 1 D1, D2 ve D3'ün Kimyasal yapıları	25
Şekil 5. 2 Su ile asetonitrilde Cu(D2) ₂ ·4H ₂ O'nin tek kristal yapıları ve köprü olarak supramoleküler hidrojen bağlanma ağı	26
Şekil 5. 3 Sistein varlığında probun dalga boyundaki değişimi	26
Şekil 5. 4 CND Yapısı.....	27
Şekil 5. 5 CND yapısının Al ³⁺ ile verdiği floresan	27
Şekil 5. 6 CHT sensörünün Cu ²⁺ iyonlarını tanıması	28
Şekil 5. 7 L1 probunun aminoasitlerle ve iyonlarla gösterdikleri floresan özellikleri	28
Şekil 5. 8 Hg ²⁺ varlığında PIC'nin floresan aktivitesi	29
Şekil 5. 9 Esculetin ve Aegelinolbenzoat yapısı	30
Şekil 5. 10 Tiyazolilpirazolil kumarin türevi ve modellemesi.....	30
Şekil 5. 11 Antitümör aktivite sergileyen kumarin/pirazol oksim bileşiğinin yapısı.....	31
Şekil 5. 12 Prob 1'in hücre içindeki gösterimi.....	31
Şekil 5. 13 Anti-bakteriyel özelliğe sahip yeni kumarin türevleri	32
Şekil 5. 14 Biyotransformasyon sonucundaki antibakteriyel aktiviteleri.....	33
Şekil 5. 15 4-Asetatkumarinin yapısı	33
Şekil 5. 16 Paxillus involutus; benzofuranilkumarin, antioksidant aktivite	34
Şekil 5. 17 Paxillus invutus'dan izole edilen Kumarin-pi ve bilinen üç bileşik yapısı.....	34
Şekil 5. 18 Yeni Kitosan türevi sınıfının sentezlenme yöntemi.....	35
Şekil 5. 19 Anti-ChE bileşiğinin yapısı.....	35

Şekil 5. 20 Yapısal olarak ilişkili bazı 1,2,4-triazoller ve ilginç antibakteriyel ve antitüberküler aktiviteye sahip kumarin türevleri.....	36
Şekil 5. 21 Biyolojik olarak aktif kumarinler ve pirazolon yapı iskeleleri	37
Şekil 5. 22 Kovalent olarak modifiye edilmiş kitosan materyalleri	38
Şekil 5. 23 Kumarinler 6, 7 ve 16'nın transformasyonu için önerilen mekanizma.....	39
Şekil 7. 1 0.5 mL Bileşik 9 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımları (gün ışığı).....	48
Şekil 7. 2 0.5 mL Bileşik 9 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımı (UV).....	48
Şekil 7. 3 Çeşitli Metal İyonları Varlığında Bileşik 9'un Floresans Spektrumu.....	49
Şekil 7. 4 0.5 mL Bileşik 10 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımları (gün ışığı)	51
Şekil 7. 5 0.5 mL Bileşik 10 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımı (UV).....	51
Şekil 7. 6 Çeşitli Metal İyonları Varlığında Bileşik 10'un Floresans Spektrumu.....	52
Şekil 7. 7 Bileşik 10'un Çeşitli Metal İyonları ile 469 nm'deki Floresans Şiddetleri	52
Şekil 7. 8 Çeşitli Metal İyonları varlığında Bileşik 10'un Al^{3+} 'ya Karşı Seçiciliği ($\lambda_{em}=469$ nm)	53
Şekil 7. 9 Çeşitli Ekvale Al^{3+} Varlığında Bileşik 10'un (10^{-4} M, $\lambda_{em}= 380$ nm) Floresans Spektrumu	53
Şekil 7. 10 Eklenen Al^{3+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 10'un 469 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri.....	54
Şekil 7. 11 0.5 mL Bileşik 11 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımları (gün ışığı) ...	55
Şekil 7. 12 0.5 mL Bileşik 11 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımı (UV).....	56
Şekil 7. 13 Çeşitli Metal İyonları Varlığında Bileşik 11'in Floresans Spektrumu.....	56
Şekil 7. 14 Bileşik 11'in Çeşitli Metal İyonları ile 478 nm'deki Floresans Şiddetleri	57
Şekil 7. 15 Çeşitli Metal İyonları varlığında Bileşik 11'in Zn^{2+} 'ya Karşı Seçiciliği ($\lambda_{em}=484$ nm)	57
Şekil 7. 16 Çeşitli Ekvale Zn^{2+} Varlığında Bileşik 11'in (10^{-4} M, $\lambda_{em}= 484$ nm) Floresans Spektrumu	58
Şekil 7. 17 Çeşitli Ekvale Al^{3+} Varlığında Bileşik 11'in (10^{-4} M, $\lambda_{em}= 475$ nm) Floresans Spektrumu	58
Şekil 7. 18 Eklenen Zn^{2+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 11'in 480 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri.....	59
Şekil 7. 19 Eklenen Al^{3+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 11'in 480 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri.....	59
Şekil 7. 20 0.5 mL Bileşik 12 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımları (gün ışığı) ...	61
Şekil 7. 21 0.5 mL Bileşik 12 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımı (UV).....	61
Şekil 7. 22 Çeşitli Metal İyonları Varlığında Bileşik 12'nin Floresans Spektrumu.....	62
Şekil 7. 23 Bileşik 12'nin Çeşitli Metal İyonları ile 478 nm'deki Floresans Şiddetleri	62
Şekil 7. 24 0.5 mL Bileşik 13 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi (gün ışığı)	64
Şekil 7. 25 0.5 mL Bileşik 13 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi karışımı (UV)	64
Şekil 7. 26 Çeşitli Metal İyonları Varlığında Bileşik 13'ün Floresans Spektrumu.....	65
Şekil 7. 27 Bileşik 13'ün Çeşitli Metal İyonları ile 465 nm'deki Floresans Şiddetleri	65
Şekil 7. 28 Çeşitli Metal İyonları varlığında Bileşik 13'ün Al^{3+} 'ya Karşı Seçiciliği ($\lambda_{em}=465$ nm)	66
Şekil 7. 29 Çeşitli Ekvale Al^{3+} Varlığında Bileşik 13'ün (10^{-4} M, $\lambda_{em}= 380$ nm) Floresans Spektrumu	66
Şekil 7. 30 Çeşitli Ekvale Pb^{2+} Varlığında Bileşik 13'ün (10^{-4} M, $\lambda_{em}= 380$ nm) Floresans Spektrumu	67
Şekil 7. 31 Eklenen Pb^{2+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 13'ün 430 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri.....	67

Şekil 7. 32 Eklenen Pb^{2+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 13'ün 406 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri.....	68
Şekil 7. 33 0.5 mL Bileşik 14 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi (gün ışığı).....	69
Şekil 7. 34 0.5 mL Bileşik 14 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi karışımı (UV).....	70
Şekil 7. 35 Çeşitli Metal İyonları Varlığında Bileşik 14'ün Floresans Spektrumu.....	70
Şekil 7. 36 Bileşik 14'ün Çeşitli Metal İyonları ile 461 nm'deki Floresans Şiddetleri	71
Şekil 7. 37 Çeşitli Metal İyonları varlığında Bileşik 14'ün Al^{3+} 'ya Karşı Seçiciliği ($\lambda_{em}=465$ nm)	71
Şekil 7. 38 Çeşitli Ekvale Al^{3+} Varlığında Bileşik 14'ün (10^{-4} M, $\lambda_{em}= 380$ nm) Floresans Spektrumu	72
Şekil 7. 39 0.5 mL Bileşik 15 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi (gün ışığı).....	73
Şekil 7. 40 0.5 mL Bileşik 15 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi karışımı (UV).....	74
Şekil 7. 41 Bileşik 15'in (10^{-2} M) çeşitli metal iyonları (10^{-2} M) varlığında Emisyon Spektrumu	74
Şekil 7. 42 Bileşik 15 ve tüm metalleri içeren (Pb^{2+} metalini içeren ve içermeyen) karışımların emisyon spektrumu.....	75
Şekil 7. 43 0.5 mL Bileşik 16 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi (gün ışığı).....	77
Şekil 7. 44 0.5 mL Bileşik 16 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi karışımı (UV).....	77
Şekil 7. 45 Bileşik 16'nın (10^{-4} M) çeşitli metal iyonları (10^{-2} M) varlığında Emisyon Spektrumu	77
Şekil 7. 46 Bileşik 16 ve çeşitli metallerin karışımını içeren çözeltilerin emisyon spektrumu	78
Şekil 7. 47 0.5 mL Bileşik 17 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımları (gün ışığı) ...	79
Şekil 7. 48 0.5 mL Bileşik 17 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımı (UV).....	80
Şekil 7. 49 Çeşitli metal iyonları varlığında Bileşik 17'nin floresans spektrumu.....	81
Şekil 7. 50 Bileşik 17'nin çeşitli metal iyonları ile 440 nm'deki floresans şiddetleri	81
Şekil 7. 51 Çeşitli metal iyonları varlığında Bileşik 17'nin Al^{3+} 'ya karşı seçiciliği.....	82
Şekil 7. 52 Çeşitli ekvallen Al^{3+} varlığında Bileşik 17'nin (10^{-4} M, $\lambda_{em}=440$ nm) floresans spektrumu	83
Şekil 7. 53 Eklenen Al^{3+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 17'nin 438 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri.....	84
Şekil 7. 54 0.5 mL Bileşik 18 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi (gün ışığı).....	85
Şekil 7. 55 0.5 mL Bileşik 18 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımı (UV).....	85
Şekil 7. 56 Çeşitli metal iyonları varlığında Bileşik 18'in floresans spektrumu.....	86
Şekil 7. 57 Bileşik 18'in çeşitli metal iyonları ile 465 nm'deki floresans şiddetleri	87
Şekil 7. 58 Çeşitli metal iyonları varlığında Bileşik 18'in Al^{3+} 'ya karşı seçiciliği.....	88
Şekil 7. 59 Çeşitli ekvallen Al^{3+} varlığında Bileşik 18'in (10^{-4} M, $\lambda_{em}= 465$ nm) floresans spektrumu	89
Şekil 7. 60 Eklenen Al^{3+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 18'in 465 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri.....	90
Şekil 8. 1 Bağlanma bölgesi–sinyal alt ünitesi yaklaşımına dayalı katyon/anyon sensör sistemi	97

ÖZET

Kumarin, biyolojik olarak aktif bileşiklerin çeşitliliğindeki varlığı nedeniyle ilaç keşif sürecinde önemli bir yere sahiptir. Bitki kökenli birçok bileşik kumarin türevleridir. Bu doğal ürünleri örnek olarak ele alan dünya çapındaki araştırma grupları çeşitli hastalıkların tedavisi için sayısız kumarin türevleri tasarlamakta ve sentezlemektedir. Antikanser aktivite gibi birçok biyolojik aktivite çalışmasında, kumarin çekirdeğindeki substituent için mevcut altı pozisyon (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), sadece C-3, C-4 ve C-7 pozisyonları fonksiyonlandırılmaktadır.

Hem doğal hem de sentetik kumarin türevleri Alzheimer ve Parkinson hastalığı, şizofreni, epilepsi veya depresyon gibi nörodejeneratif zihinsel bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır. Kumarinlere olan tıbbi ilgi, merkezi sinir sistemi, özellikle serotoninerjik ve dopaminerjik sistemler üzerindeki etkileri ile ilgilidir. Serotonin (5-HT) ve dopamin (DA) reseptörlerinin birçok nörolojik ve psikiyatrik bozukluğun mekanizmalarında yer alması nedeniyle, bu sistemleri etkileyen kimyasallar üzerinde yapılan araştırmalar, ilaç kimyasının büyük bir dalını meydana getirmektedir.

Kumarin bileşikler yüksek kuantum verimleri ve geniş Stokes kaymaları ile üstün fotofiziksel özelliklere sahip heterosiklik bileşiklerdir. Kumarin bileşiklerinin farklı konumlarına elektron çekici/verici grupların takıldığı sistemlerde molekül içi yük transferinin artması ile floresans özelliklerinin arttığı ve çeşitli metal iyonlarıyla etkileştirildiğinde floresans sönümlenmesi/artışı ile ortamdaki metal iyonlarının tespit edildiği bilinmektedir.

Schiff bazları, en sık araştırılan organik bileşik sınıflarından biridir. Geniş biyolojik aktivite spektrumlarının yanı sıra, Schiff bazları organik sentezde ara maddeler olarak, çeşitli dönüşümlerde güçlü bazik katalizör ve asimetrik katalizörlerde sentetik ligand sistemlerinden biri olarak kullanılmaktadır. Bu bileşik sınıfı, inorganik kimyada, metal iyonlarının koordinasyonunu sağlayabilecek işleve sahip olduğundan, biyolojik sistemler için de model teşkil edebilmektedir. Özellikle, bazı çalışmalar, biyolojik ve katalitik aktivitelerinin, geçiş metalleri ile kompleksleşmeden sonra arttığını doğrulamaktadır.

Bu proje kapsamında, çeşitli analitlere duyarlı olabilecek ve flüoresans prob olarak rol oynayabilecek kumarin çekirdeği içeren yeni kiral imin bileşikler sentezlenmiştir. Yapıları FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve LC-MS (Q-TOF) spektral verilerine dayandırılarak karakterize edilmiştir. Sentezlenen reseptörlerin çeşitli metal iyonlarına karşı kolorimetrik ve florometrik özellikleri ile biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.

ABSTRACT

Coumarin has an important place in the drug discovery process due to its presence in a diversity of biologically active compounds. Many compounds originated from plants are coumarin derivatives. Research groups around the world design and synthesize numerous coumarin derivatives for the treatment of various diseases by taking these natural products as examples. Among the six positions possible for the substituent (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8) on the coumarin nucleus, only C-3, C-4, and C-7 positions are functionalized for many biological activity studies such as the anticancer activity.

Both natural and synthetic coumarin derivatives are used in the treatment of neurodegenerative mental disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease, schizophrenia, epilepsy or depression. Medical interest to coumarins is related to their effects on the central nervous system, especially the serotonergic and dopaminergic systems. Since serotonin (5-HT) and dopamine (DA) receptors are involved in the mechanisms of many neurological and psychiatric disorders, researches on the chemicals that affect these systems creates a large branch of drug chemistry.

Coumarin compounds are heterocyclic compounds that have superior photophysical properties with high quantum yields and large Stokes shifts. It is known that in the coumarin compounds to which electron withdrawing/donor groups are attached to different positions, the fluorescence properties are improved by the increasing in intramolecular charge transfer, and the metal ions in the medium are detected by the fluorescence quenching / increasing by the interaction with various metal ions.

Schiff bases are the one of the most frequently studied organic compound classes. In addition to their wide biological activity spectrum, Schiff bases are used as intermediates in organic synthesis, strong basic catalyst in various transformations and one of the synthetic ligand systems in asymmetric catalysts. Since this compound class has a function to provide the coordination of metal ions in inorganic chemistry, they can also constitute a model for biological systems. Especially, some studies confirm that their biological and catalytic activities increase after complexation with transition metals.

In this project, new chiral imine compounds which contain coumarin nuclei that may be sensitive to various analytes and act as fluorescence probes have been synthesized. Their structures have been characterized by FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR and LC-MS (Q-TOF) spectral data. Colorimetric and fluorometric properties against various metal ions and biological activities of synthesized receptors were investigated.

1. GİRİŞ

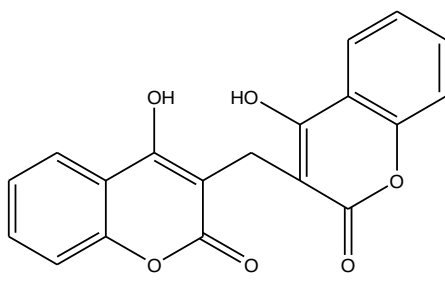
Kumarinler özellikle yeşil bitkilerden izole edilen ve oksijen içeren heterosiklik bileşiklerdir. 1300'den fazla kumarin türevi bitkilerden, bakteri ve mantarlardan sekonder metabolitler olarak elde edilmişlerdir. Günümüze kadar 1820 kumarin türevi doğal olarak izole edilmiş, yaklaşık 150 kumarin türü ise 30 çeşit bitki ailesinde bulunmuştur (Venugopala, vd. 2013; Dandriyal vd., 2016).

Kumarin, ilk defa 1820'de Vogel tarafından Tonka Baklası adı verilen ağacın tohumlarından izole edilmiş ve 1868 yılında sentezi gerçekleştirilmiştir. 1868 yılından itibaren laboratuvarlarda parfüm yapımında, 1882 yılından itibaren de parfüm ve kumaş bakım ürünleri yapımında, bazı alkollü içeceklerde aroma arttırıcı olarak ve daha eski yıllarda fotovoltaiik teknolojilerinde kullanılmıştır. Kumarinler, K vitamini antagonistlerinin bir türüdür ve ödemli sıvıların hızlı emilmesini sağlayan hücre dışı albumini indirgeme için makrofajları uyarma özelliğinden dolayı klinik tıpta önemli bir değere sahiptir (Kasumbwe, 2014). Kumarin renksiz olmasına rağmen bazı türevleri renk ve yoğun bir floresan özelliği sergilemektedir. Aynı zamanda bu tip kumarinlerin güneş enerjisi ve lazerlerde de kullanışlı olduğu bilinmektedir (Alghool, 2010).

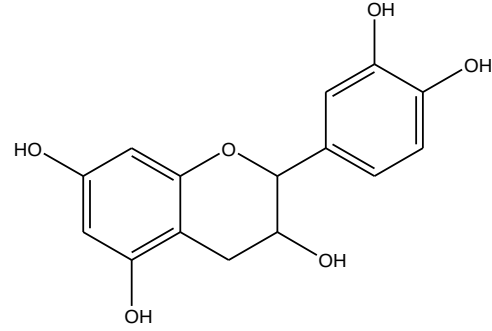
Kumarinler antimikrobiyal, antiviral, antidiyabetik, antioksidan, antikanser, antikoagülant, antienflamatuar ve enzim inhibitör aktivitesi gibi çeşitli biyolojik özelliklere sahiptir (Poumale vd., 2013).

Kumarinler birçok bitkinin doğal yapısında bulunmakla birlikte, kumarin motifleri dikumarol, querecetin, geiparvain, umbelliferon ve warfarin gibi çeşitli doğal ürün ve biyo-aktif moleküllerde yer almakta, ayrıca organik ve doğal ürün sentezinde ara ürünler olarak kullanılmaktadırlar (Xu, vd., 2010). Doğal ürünlerin temel yapılarını içermeleri ve çeşitli biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle son yıllarda sentezleri oldukça önem kazanmıştır. Biskumarinlerden olan dikumaril ve türevlerinin antikoagülant etkisi gösterdiği ayrıca bu bileşiklerin kanın pıhtılaşmasında azaltıcı etkisinin olduğu ve tedavi edici ilaçların yapımında kullanıldığı bilinmektedir. Bu bileşiklere örnek olarak, 4-hidroksi grubu içeren ve antikoagülant etki gösteren Warfarin ve Dikumarol; antiviral aktiviteye sahip olduğu ve AIDS'e yol açan virüsün olgunlaşmasından sorumlu HIV-1 proteazı önemli derecede inhibe ettiği bulunan Fenprokuman verilebilir. Kumarin çekirdeği içeren en bilinen ve Umbelliferon olarak da adlandırılan, 7-hidroksikumarin güneş paneli, floresan indikatörü ve boya indikatörü

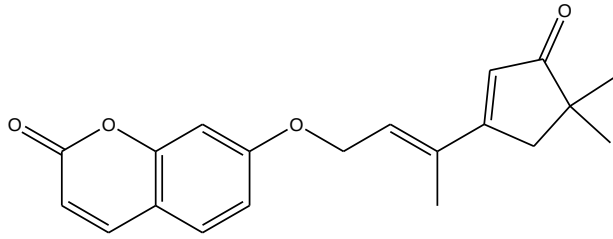
olarak kullanılmaktadır. 4-Hidroksikumarin yapısında olan warfarin bilinen en iyi antikoagulanttır (Yakut, 2012).



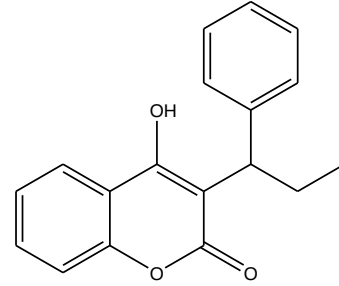
Dikumarol



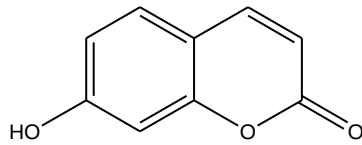
Quercetin



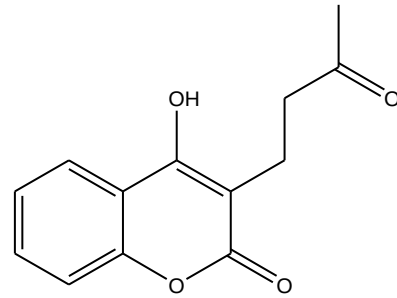
Geiparvain



Fenprokuman



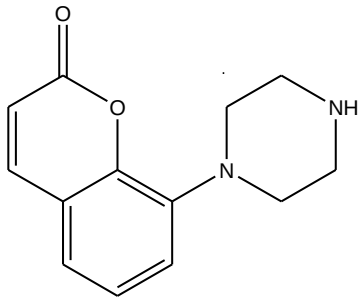
Umbelliferon



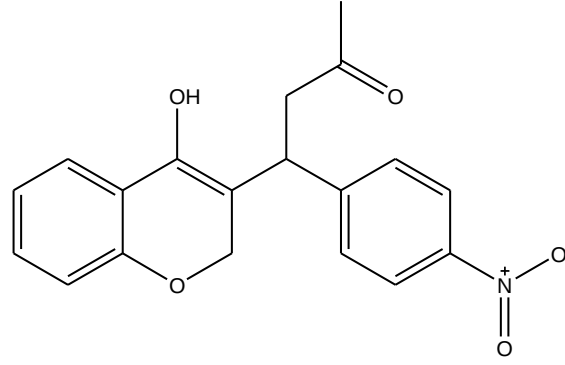
Warfarin

Şekil 1. 1 Doğal olarak oluşan bazı kumarin türevleri

Yaygın olarak ilaç pazarında ve çeşitli ülkelerde farklı etiketlerde pazarlanan, yapısında kumarin bulunan, ilaçlardan bazıları aşağıda örnek olarak verilmiştir. Bunlardan biri olan Acenocoumarol Warfarin gibi bir K vitamini antagonisti olup antikoagülan aktiviteye sahip bir ilaç türevidir. Diğer bir ilaç türevi Batoprazine 5HT1A ve 5HT1B reseptörü antagonistidir. Antidepresan ve sakinleştirici olarak kullanılmaktadır (Chavan, 2017).



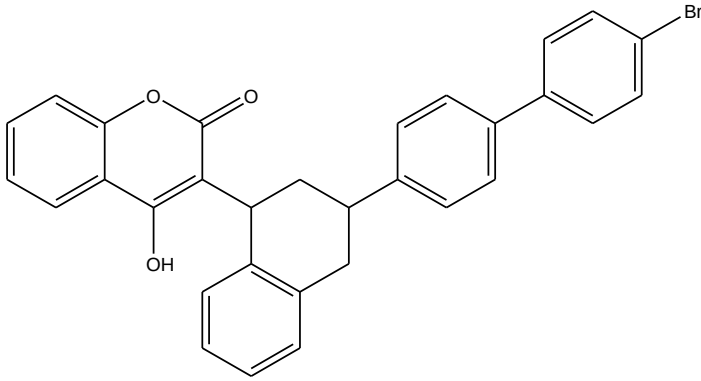
Batoprazin



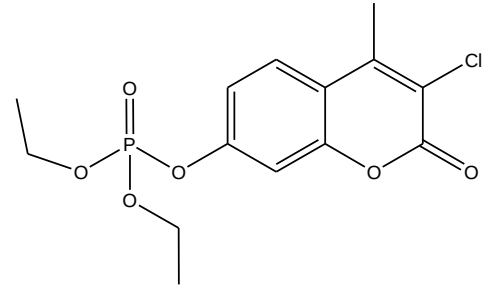
Acenokumarin

Şekil 1. 2 İlaç olarak kullanılan bazı kumarin türevleri

Yapısında kumarin bulunan ve zehirli oldukları için gıdalarda kullanımları yasak olan ilaçlar da vardır. Bu ilaçlar pestisit olarak kullanılan Brodifacoum ve ektoparazitisi olarak kullanılan Coumaphos'tur. Brodifacoum öldürücü derecede K vitamini antagonistidir. Son yıllarda dünyada yaygın bir şekilde pestisit olarak kullanılmaktadır. Keseli sıçanlar ve kemirgenler için yaygın olarak tercih edilmektedir. Coumaphos ektoparazit öldürücü özelliklere sahip uçucu olmayan, yağda çözünen fosforotioattır, kenelerin, akarların, sinekler ve pirelerin kontrol edilmesi amacıyla kullanılırken çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlarda da yıkama amacıyla kullanılmaktadır (Chavan, 2017).



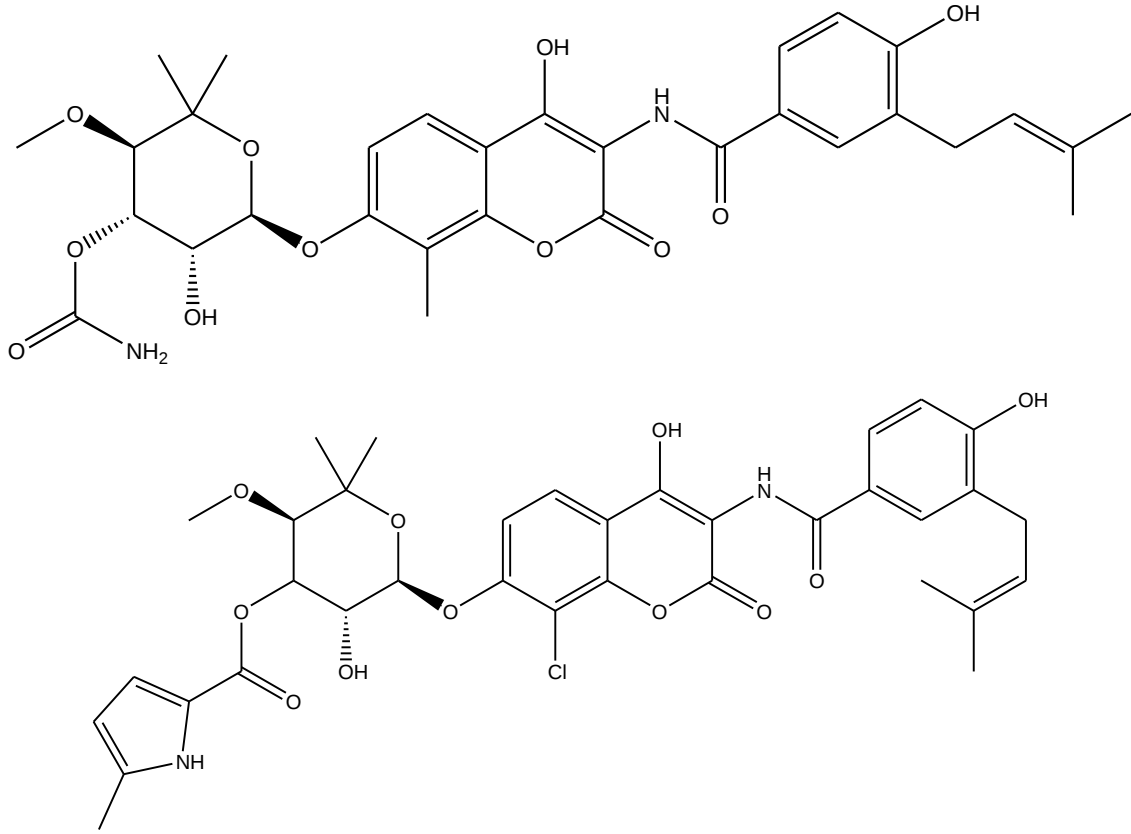
Brodifacoum



Coumaphos

Şekil 1. 3 Pestisit olarak kullanılan bazı kumarin türevleri

Novabiosin ve Klorobiosin antibiyotik ve antibakteriyel özellik gösteren kumarin türevleri olup kötü farmokinetik ve toksik önleyici özelliğe sahiptir (Das vd., 2011).



Şekil 1. 4 Novobiocin ve Klorobiosin yapısı

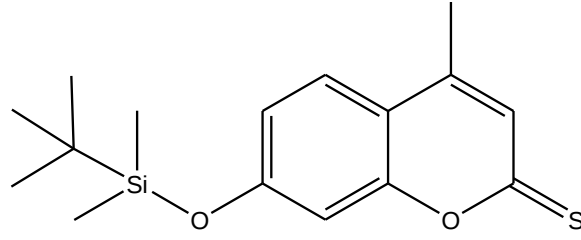
Kumarinler son yıllarda kanser tedavisinde stabilite ve çözünürlükleri dolayısıyla tercih edilmektedir. Özellikle 7-hidroksikumarin analogları daha iyi sülfataz ve aromataz inhibitörleridir. Renal hücreli karsinom, gastrik karsinom, kolon karsinomu, hepatoma türevli hücre dizisi, lenfoblastik hücre dizisi ve diğer bazı insan kanser hücreleri soylarına karşı kumarin türevlerinin in-vitro çalışması, potansiyel sitotoksik ve sitostatik etkiler göstermiştir. Dahası, kumarinler, kanser mekanizmasının çeşitli aşamalarında, örneğin hücre döngüsünü bloke ederek, hücre apoptozunu indükleyerek, östrojen reseptörünü (ER) modüle ederek veya DNA ile ilişkili enzimleri inhibe ederek, kanser oluşumunun çeşitli aşamalarında antitümör aktivitelerini göstermiştir (Lingaraju, vd., 2019).

Kumarin bileşiği üzerinde yıllarca yapılan çalışmalar sonucunda çeşitli türevlerinin oldukça iyi fotofiziksel özelliklere sahip olduğu ve gün ışığında bile floresans şiddetinin oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yüksek fotokararlılık, kuantum verimleri ve özellikle floresans özelliği nedeniyle çeşitli alanlarda geniş çapta çalışılmakta ve kullanılmaktadır. Organik ışık saçan cihazlar (OLED), doğrusal olmayan optik (NLO) malzemeler, lazer boya, kemosensör, parfümeri, kozmetik, ilaç, boyar maddeler gibi alanlarda yüksek floresans şiddetine sahip olması nedeniyle tercih edilen bir florofor/kromofor grubudur (Şahin, 2015).

Gelişen teknoloji ve sanayinin sağladığı faydalar yanında, bu gelişmenin doğaya ve çevreye verdiği kirliliğin boyutu her geçen gün hızla artmaktadır. Çeşitli kaynaklardan çıkan kirlletici maddelerin hava, su ve toprakta yüksek oranda birikmesi çevre kirliliği oluşmasına neden olmaktadır. Özellikle biyolojik parçalanmaya dayanıklı olan metaller solunum yolu, içme suları ve besin zinciri ile insana geçmekte, insan sağlığını tehdit etmektedir. Bu nedenle, metallerin kalitatif ve kantitatif tayini büyük önem teşkil eder. Farklı örnek türlerinde bulunan metallerin analizleri Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS), İndüklenmiş Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES), İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometrisi (ICP-MS), İyon Kromatografisi (IC), X-Işını Floresans Spektroskopisi (XRF) teknikleri ile yapılabilmektedir. Ancak bu tekniklerde kullanılan cihazların komplike ve maliyetlerinin yüksek olması, uzman kullanıcı gereksinimi gibi nedenlerden dolayı araştırmacılar metal analizleri için daha basit, uygulanması kolay, az maliyetli, çabuk sonuç alınabilen, yüksek seçiciliğe sahip yeni yöntemler geliştirmek için çalışmalar yapmaktadır. Bu çalışmalar arasında, özellikle floresans kemosensörler ile ilgili olanlara literatürde oldukça fazla rastlanmaktadır. Bu çalışmaların temeli, bir molekülün, belirli bir metal iyonu (analit) ile etkileşmesi sonucunda o molekülün floresans davranışında meydana gelen değişikliğin izlenmesi prensibine dayanmaktadır (Küçükmüzevir, vd., 2016).

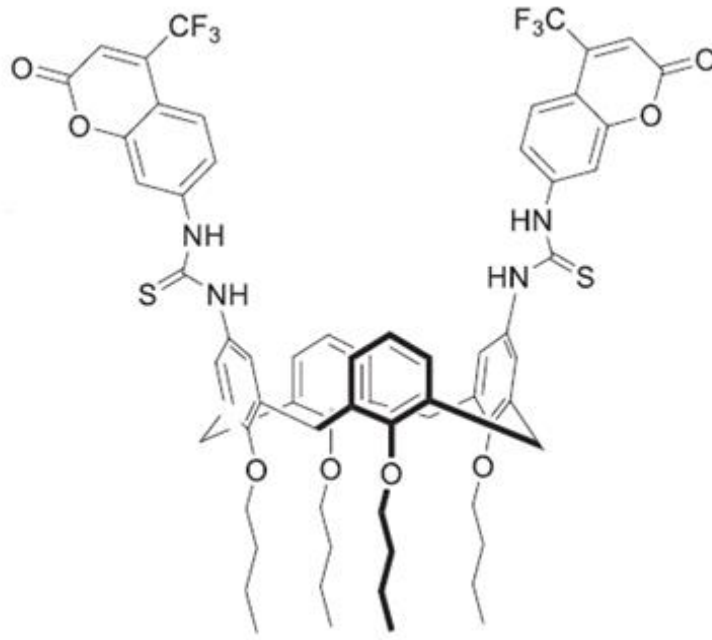
Ağır metal iyonlarını ve anyonları tanımlamada yüksek duyarlık ve selektivitede floresans sensörlerin hazırlanması, metallerin çevre ve yaşayan sistemlerde önemli rol oynamasından dolayı büyük ilgi çekmektedir. Dolayısıyla, Cu^{2+} , Cd^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} gibi çevresel ve biyolojik öneme sahip metal iyonlarının tayini için yüksek derecede selektif kemosensörlerin gelişimi, araştırmalarda, anahtar bir konu haline gelmiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda kumarin türevi olan birçok maddenin floresan özelliklerinden yararlanılmak üzere türetilmiş olduğu görülmektedir. Bu maddelerden biri olan 7-(*ter*-Butildimetilsililoksi)-4-metilkromen-2-tiyon'un (Şekil 1.5) Hg^{2+} ve F^- için floresan ve kolorimetrik bir prob olarak işlev gördüğü deneyimlenmiştir. Bileşiğin bulunduğu ortama Hg^{2+} ve F^- eklendikten sonra farklı renk değişimi gösterdiği geniş bir pH çalışma aralığında sulu ortamda uygulanabilir olduğu, yüksek stabiliteye sahip olduğu belirlenmiştir (Gu, vd., 2019).



Şekil 1. 5 7-(*ter*-Butildimetilsililoksi)-4-metilkromen-2-tiyon Bileşiğinin Yapısı

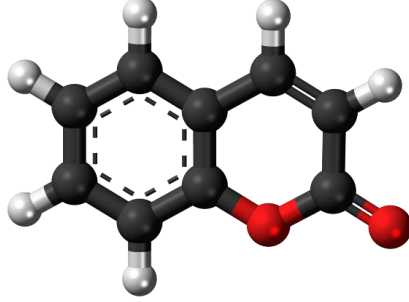
Diğer bir çalışmada ise, bileşik olan Kaliks[4]aren bazlı,kumarin ve tiyoüre grubu içeren kemosensör (Şekil 1.4)sentezlenerek, prob özellikleri test edilmiştir. Bileşiğin, yüksek seçicilik ve hassasiyet ile F⁻ anyonuna hem floresan hem de kolorimetrik yanıt sergilediği görülmüştür (Li, vd., 2018).



Şekil 1. 6 Kaliks[4]aren bazlı,kumarin ve tiyoüre grubu içeren kemosensör yapısı

2. KUMARİNLER

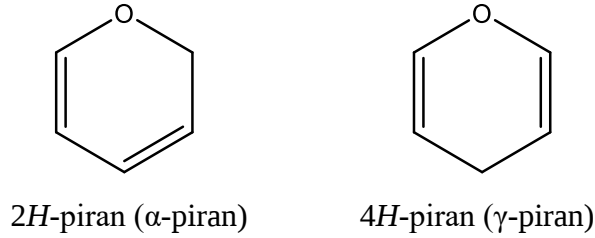
Kumarin, benzopiron kimyasal sınıfı organik bir bileşik olup renksiz kristal halinde bir maddedir. Birçok bitkinin bileşiminde bulunan doğal bir bileşiktir.



Şekil 2. 1 Kumarinin 3 boyutlu çizimi

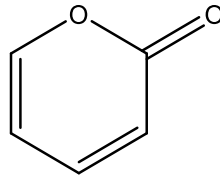
2.1. Kumarinin Yapısı

Bir tane oksijen atomu içeren altı üyeli halkalara ‘piran’ denir. İki çeşit piran vardır, bunlar aşağıda gösterilmiştir (Şekil 2.2)



Şekil 2. 2 2H-piran ve 4H-piran yapısı

α -Piranın ikinci karbonundaki metilen grubunun karbonil grubuna yükseltgenmesiyle, α -piron yapısı elde edilir (Şekil 2.3).

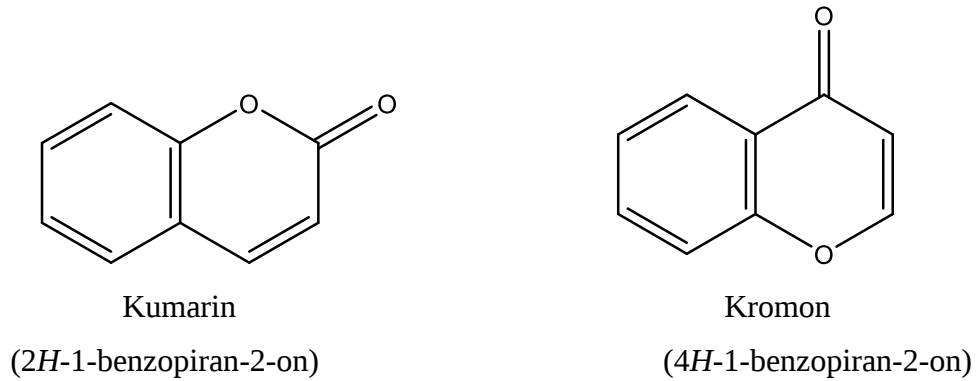


2-piron (α -piron)

Şekil 2. 3 2-piron yapısı

Piron halkasının benzen halkası ile kondenzasyonu sonucu meydana gelen ve benzopiran olarak bilinen heterosiklik bileşikler iki ana gruba ayrılır: Bunlardan birincisi benzo- α -piron (2H-1-benzopiran-2-on) bileşikler, diğeri benzo- γ -piron (4H-1-benzopiran-4-on) bileşikleridir. Bu bileşikler, benzopiran halkasında bulunan karbonil grubunun pozisyonuna göre farklılık gösterirler. Halkanın α -pozisyonunda karbonil grubu bulunan benzopiran

bileşikleri "**kumarin**" (2*H*-1-benzopiran-2-on), halkanın γ -pozisyonunda karbonil grubu bulunan benzopiran bileşikleri ise "**kromon**" (4*H*-1-benzopiran-4-on) olarak adlandırılırlar.



Şekil 2. 4 Kumarin ve Kromon bileşiklerinin yapısı

2.2. Kumarinlerin Tarihsel Gelişimi ve Kullanımı

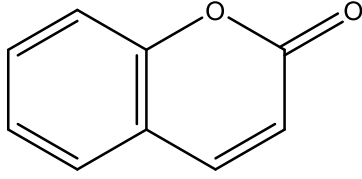
Kumarinler ilk defa 1820 yılında Vogel tarafından “Tonka fasulyesinden” izole edilmiştir. Daha sonra kokulu yoncadan izole edilen bileşiğin de aynı olduğu ispatlanmıştır. Kumarin COUMAROUN (TONKA) isminden gelir. Bitki adı: Coumarouna odorata olup %1-3 oranında kumarin bulunur. Uzun yıllar bu bitki ticari kumarin kaynağı olarak kullanılmıştır. 1868 yılında sentezi gerçekleştirilmiştir (Kasumbwe, 2014).

Kumarin iskelesinin sadeliği ve çok yönlülüğü, onu geniş bir uygulama yelpazesi için ilginç bir başlangıç noktası yapar. Parfüm, kozmetik ve endüstriyel katkı maddesi olarak kullanılan kumarinler vardır. Türevlerinin bir kısmı, tütünlerde ve bazı alkollü içeceklerde aroma arttırıcılar olarak kullanılmıştır. Ancak en önemli rolleri doğal ürünler, organik kimya ve tıbbi kimyada tanımlanmıştır. Güçlü farmakolojik aktiviteye, düşük toksisiteye ve yan etkilere, daha az ilaç direnci, yüksek biyoyararlanıma, geniş spektrumlu, daha iyi iyileştirici vb. etkilere sahip birçok kumarin bileşiği ilaçlar için tıbbi aday olarak aktif şekilde incelenmektedir. Kumarin bazlı iyon reseptörleri, flüoresan problemlerin çeşitliliği hızla artmakta birlikte bu türevler, canlı enzimlerdeki doğru enzim aktivitesini, karmaşık biyolojik olayları ve doğru farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerini izlemek için kapsamlı uygulamalara sahiptir. Kumarinler bir çeşit K vitamini antagonistidir. En dikkat çekenler, şu anda birkaç ülkede kullanımda olan warfarin, asenokumarol ve fenprokozondur (Matos, 2015)

Kumarin renksiz olmasına rağmen bazı türevleri renk ve yoğun bir floresan özelliği sergilemektedir. Aynı zamanda bu tip kumarinlerin güneş enerjisi ve lazerlerde de kullanışlı olduğu bilinmektedir (Alghool, 2010).

2.3. Kumarinin Genel Özellikleri

Molekül Yapısı:



Kimyasal Formülü: C₉H₆O₂

IUPAC adı: 2H-kromen-2-on, (1-Benzopiran-2-on)

Molekül Ağırlığı: 146,15 g/mol

Görünüm: Renksiz ya da beyaz kristaller

Koku: Vanilya kokusuna benzer hoş kokulu

Tat: Acı, seyrelme ile fıstık benzeri bir tat

Yoğunluk: 0.94 g/cm³

Erime Noktası: 71 °C

Kaynama Noktası: 568°F (760 mmHg'da) 301,71°C

Sudaki Çözünürlük: 0.17 g/100 mL

Çözünürlük: Eter, dietileter, kloroform, yağ, piridin ve etanol

Buhar Basıncı: 1 mmHg (106 °C de)

Manyetik Duyarlılık: -82.5x10⁻⁶ cm³/mol

Kristal Yapı: Ortorombik

Kararlılık: Işığa uzun süreli maruz kaldığında dimerleşir.

Bozunma: Bozunma sıcaklığına ısıtıldığında zararlı gaz açığa çıkarır.

2.4. Kumarin Türevlerinin Genel Özellikleri

Kumarinler; küçük molekül ağırlıklı, suda çözünür, UV uyarımlı, mavi floresan boyalar (emiyon aralığı ≈410-470 nm)'dır. Bunlar, yapılarına bağlı olarak hücre geçirgenliği olanlar ya da hücre geçirgenliği olmayanlar olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Kumarin; benzopiron kimyasal sınıfına ait olan kokulu bir organik kimyasal bileşiktir. Laktonların bir alt sınıfı olarak da incelenmektedir. Çoğu bitkide bulunan doğal bir bileşik olup, standart şartlarda renksiz ve kristal yapıdadır. Özellikle tonka fasulyesinde (*Dipteryx Odorata*), vanilya otlarında (*Anthoxanthum Odoratum*), tatlı odunsu (*Galium Odoratum*), cassia tarçını (*Cinnamomum Cassia*), sığır kuyruğu (*Verboucum Spp.*), tatlı ot (*Hierochloe Odorata*), tatlı yonca (*Melilotus Sp.*), ve birçok kiraz çiçeği ağacı çeşidinde bulunmaktadır. Kumarin ayrıca *Justicia Pectoralis*in özlerinde de bulunur. Genellikle yeni kesilmiş saman kokusunu andıran tatlı bir

kokuya sahip olup, 1882'den beri parfümlerde kullanılmaktadır.Çok yoğun tatlı ya da hoş kokuya sahip olduğu için, bulunduğu bitkilerde derişimi arttığında (Örneğin; yonca bitkisinde) bu bitkiden daha yoğun koku yayılmasını sağlamaktadır.

Yem bitkilerinde yüksek konsantrasyonlarda meydana geldiğinde, bitkilerde predasyonu engellemektedir. Hatta bitkilerin kumarini, bunun için bir savunma kimyasalı olarak ürettiği varsayılır. Kumarin pipo tütünlerinde ve bazı alkollü içeceklerde aroma arttırıcı olarak da kullanılmıştır. Ancak hayvanlarda denenmesinde yarattığı karaciğer zehirlenmelerinden (hepatotoksisite) dolayı tatlandırıcı gıda katkı maddesi olarak kullanımı yasaklanmıştır.

Kumarin ödem düzenleyici olarak klinik ve medikal öneme de sahiptir. Kumarin ve diğer benzopironların (5,6-benzopiron; 1,2-benzopiron; diosmin gibi) hücre dışı albümini düzenlemek için makrofajları uyardığı ve ödemli sıvıların daha hızlı emilmesine izin verdiği bilinmektedir.Kumarin aynı zamanda bazı boya lazerlerinde ve daha eski fotovoltaik teknolojilerde duyarlılık aracı olarak kullanılır.Kumarinin bitkilerdeki biyosentezi hidroksilasyon, glikoliz ve sinamik asidin halkalaşması şeklindedir.İnsan metabolizmasında ise UGT1A8 geni tarafından kodlanan bir enzim, kumarinleri içeren birçok substratla glukuronidaz aktiviteye sahiptir.

3. KUMARİNLERİN SINIFLANDIRILMASI

Kumarinler başlıca beş sınıfta incelenir;

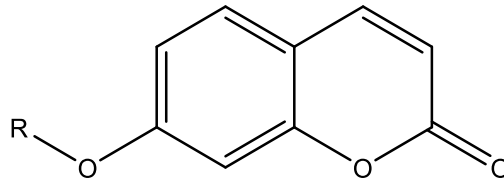
1. Benzen halkası üzerinde sübstitüent taşıyan kumarinler
2. Piron halkası üzerinde sübstitüent taşıyan kumarinler
3. Hem benzen hem de piron halkası üzerinde sübstitüent taşıyan kumarinler
4. Benzen halkasına halkalı yapıların kondansasyonu ile meydana gelen kumarinler
5. Piron halkasına halkalı yapıların kondansasyonu ile meydana gelen kumarinler

Benzen halkasında serbest veya glikozitlenmiş substituentleri bulunan kumarinler, doğal kaynaklardan izole edilerek elde edilirler. Bu bileşiklerin büyük bir çoğunluğu laboratuvarında sentezlenebilmektedir.

3.1. Benzen Halkası Üzerinde Sübstitüent Taşıyan Kumarinler

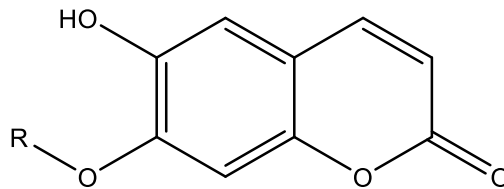
Kumarinlerin benzen halkasına, değişik sübstitüenlerin bağlanmasıyla mono-, di-, tri-sübstitüe kumarinler meydana gelir.

3.1.1. Monosübstitüe Kumarinler



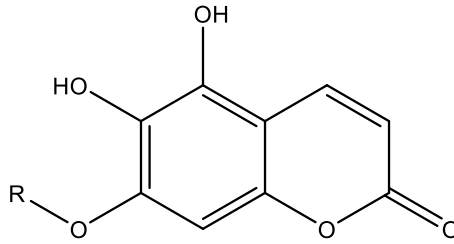
Şekil 3. 1 R=H, 7-Hidroksikumarin (Umbelliferon); R=CH₃, 7-Metoksikumarin (Herniarin) yapıları

3.1.2. Disübstitüe Kumarinler



Şekil 3. 2 R=H, 6,7-Dihidroksikumarin; R=CH₃, 6-Hidroksi-7-Metoksikumarin yapıları

3.1.3. Trisübstitüe Kumarinler



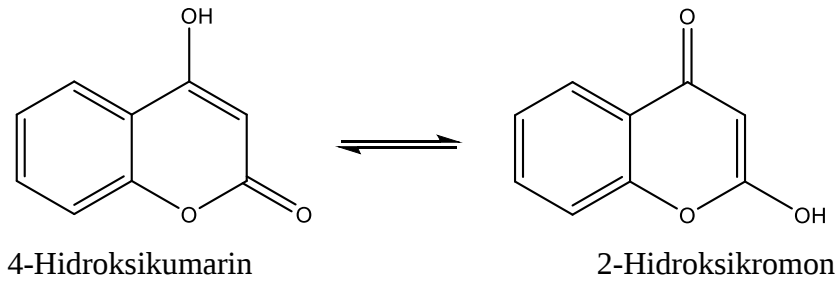
Şekil 3. 3 R=H, 5,6,7-Trihidroksikumarin; R=CH₃, 5,6-Dihidroksi-7-Metoksikumarin yapıları

3.2. Piron Halkası Üzerinde Sübstitüent Taşıyan Kumarinler

Piron halkasının 3. ve 4. Pozisyonuna hidroksil, alifatik veya aromatik grupların bağlanmasıyla oluşan kumarin sınıfıdır.

3.2.1. Monosübstitüe Kumarinler

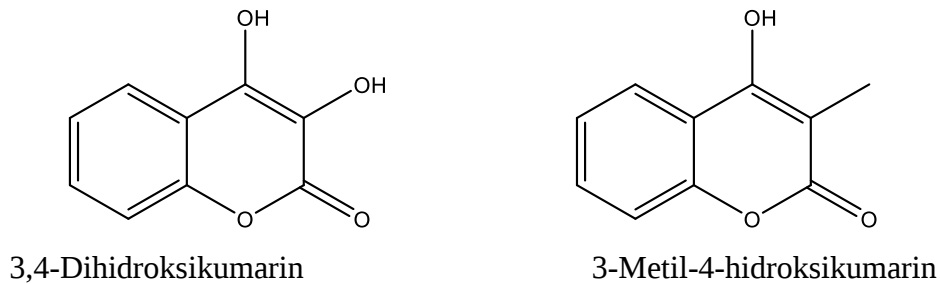
Mono sübstitüe kumarinlerden, 4-hidroksikumarinlere bitki yapraklarında sıkça rastlanmaktadır. 4-Hidroksikumarin ile 2-Hidroksikromon arasında bir tautomeri dengesi vardır.



Şekil 3. 4 4-Hidroksikumarin ile 2-Hidroksikromon tautomeri dengesi

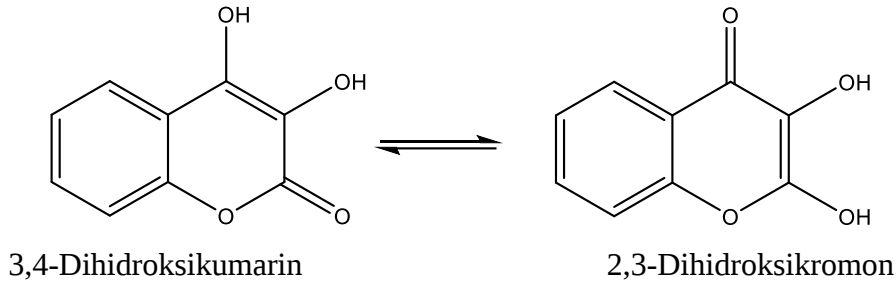
3.2.2. Disübstitüe Kumarinler

Bu grubun örnekleri; 3,4-dihidroksikumarin ve 3-metil-4-hidroksikumarinlerdir.



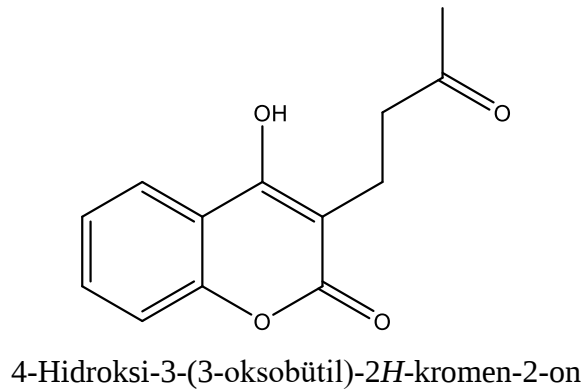
Şekil 3. 5 3,4-Dihidroksikumarin ve 3-Metil-4-hidroksikumarin

3,4-Dihidroksikumarin ile 2,3-dihidroksikromon arasında bir tautomeri dengesi vardır.



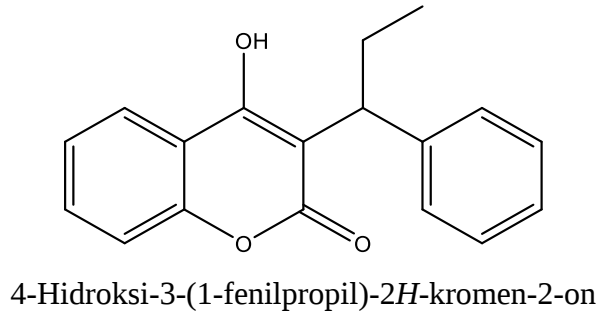
Şekil 3. 6 3,4-Dihidroksikumarin ile 2,3-dihidroksikromon

4- Konumunda hidroksi grubu içeren sentetik bir bileşik olan Varfarin bir antikoagülant olarak kullanılmaktadır.



Şekil 3. 7 Varfarin yapısı

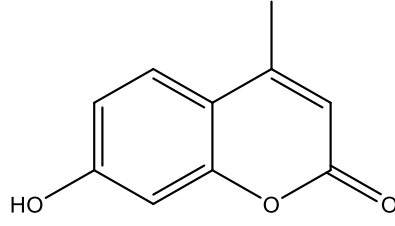
4-Konumunda hidroksi grubu içeren diğer bir kumarin fenprokumon'un, antiviral aktiviteye sahip olduğu ve AIDS'e yol açan virüsün olgunlaşmasından sorumlu HIV-1 proteazı önemli derecede inhibe ettiği bulunmuştur.



Şekil 3. 8 Fenprokumon yapısı

3.3. Hem Benzen hem de Piron Halkası Üzerinde Sübstitüent Taşıyan Kumarinler

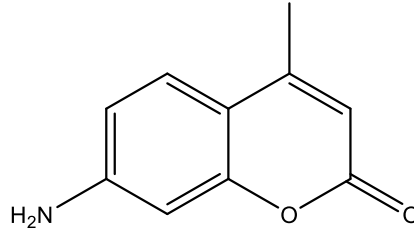
Kumarinlerin bu grup üyeleri fluofofor olarak kullanılır. 4-Metilumbelliferon'lar su kaynaklarında bakteriyel kirlenmelerin belirlenmesi için uygulanan testlerde floresans sinyal oluşturmada kullanılır.



7-Hidroksi-4-metil-2*H*-kromen-2-on

Şekil 3. 9 4-Metilumbelliferon yapısı

7-Amino-4-metilkumarin (AMC) peptid türevleri, proteaz aktivitesinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.



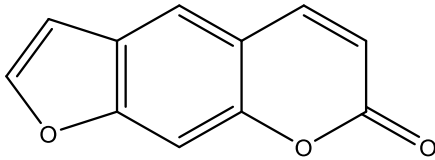
7-Amino-4-metil-2*H*-kromen-2-on

Şekil 3. 10 7-Amino-4-metilkumarin

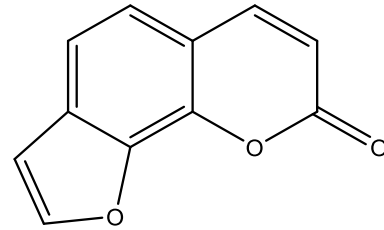
3.4. Benzen Halkasına Halkalı Yapıların Kondansasyonu ile Meydan Gelen Kumarinler

3.4.1. Furanokumarinler

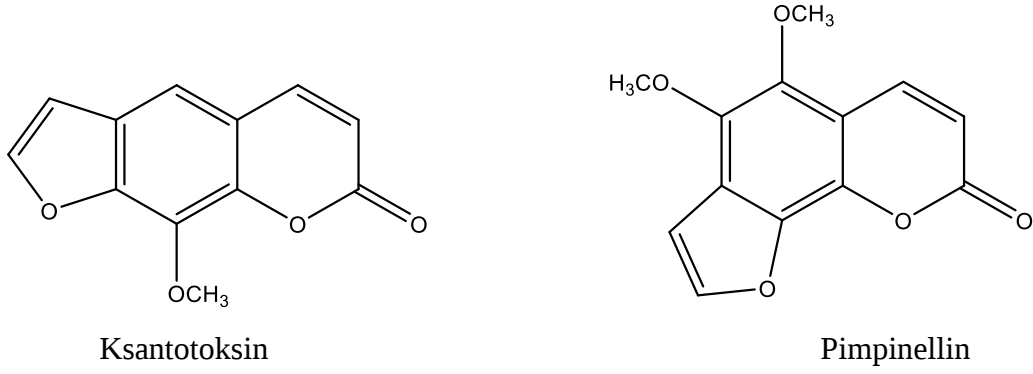
Bu bileşikler kumarinin benzen halkasına beş üyeli furan halkasının kondanse olmasıyla oluşur. Bu grubun birçok üyeleri lineer furanokumarin pisoralenin veya onun daha kararlı açısıl izomeri anjelisinin türevleridir. Lineer: Furan halkası ile benzen halkası aynı düzlemde bulunur. Açısıl (Angular): Furan halkası ile benzen halkası farklı düzlemde yer alır.



Pisoralen



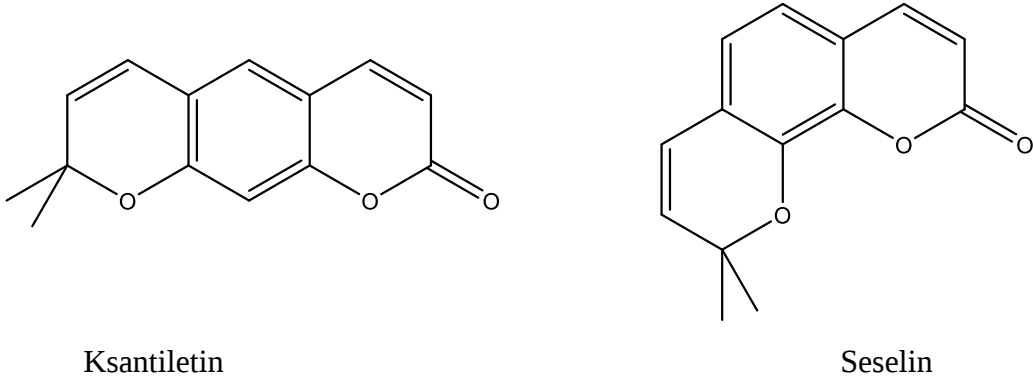
Anjelisin



Şekil 3. 11 Furan halkası içeren Kumarin örnekleri

3.4.2. Piranokumarinler

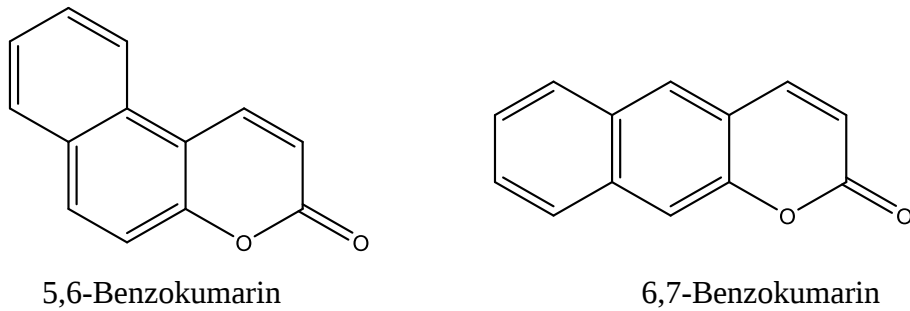
Kumarinin benzen halkasına bir piron halkasının kondanse olmasıyla piranokumarinler meydana gelir. Bu grubun üyeleri furanokumarinlerle analogdur ve furanokumarinlerde olduğu gibi lineer ve açısalları vardır. Lineer yapıyı ksantiletin açısalları ise seselin temsil eder.



Şekil 3. 12 Ksantiletin ve Seselin'in yapısı

3.4.3. Benzokumarinler

Juncus acutus rizomlarından etil asetat ile ekstre edilen bazı benzokumarinlerin anti-algal aktiviteleri yeşil alg üzerinde değerlendirilmiştir. Polisiklikkumarinler kanserin ilaçla tedavisinde potansiyel ajanlar olarak önemli yer tutar.

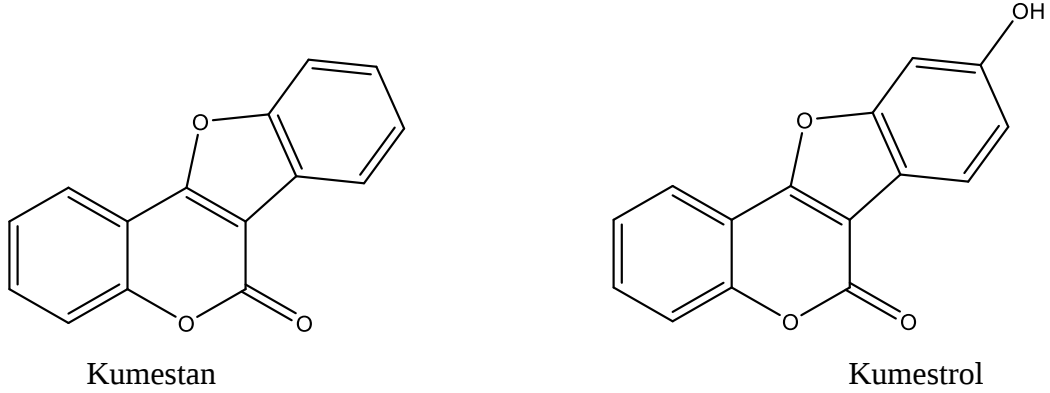


Şekil 3. 13 5,6-Benzokumarin ve 6,7-Benzokumarin

3.5. Piron Halkasına Yapıların Kondansasyonu ile Meydana Gelen Kumarinler

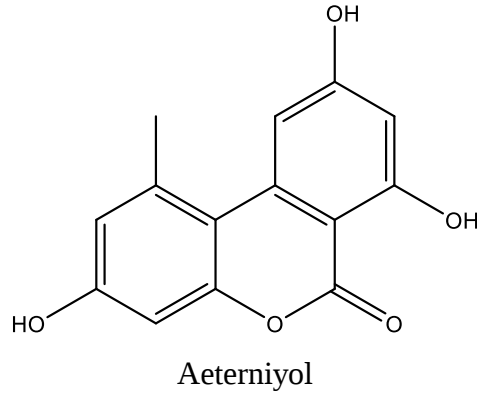
Kumarinin piron halkasının 3. ve 4. pozisyonundaki karbon atomlarına halkalı yapıların kondansasyonu sonucu meydana gelen kumarin türevleridir.

3.5.1. Beş Üyeli Halkaların Kondansasyonu ile Meydana Gelen Kumarinler



Şekil 3. 14 Kumestan ve Kumestrol Yapısı

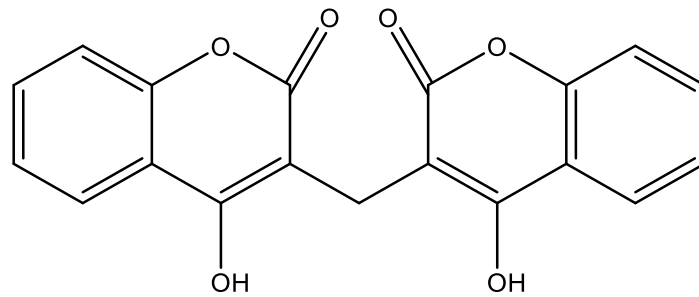
3.5.2. Altı Üyeli Halkaların Kondansasyonu ile Meydana Gelen Kumarinler



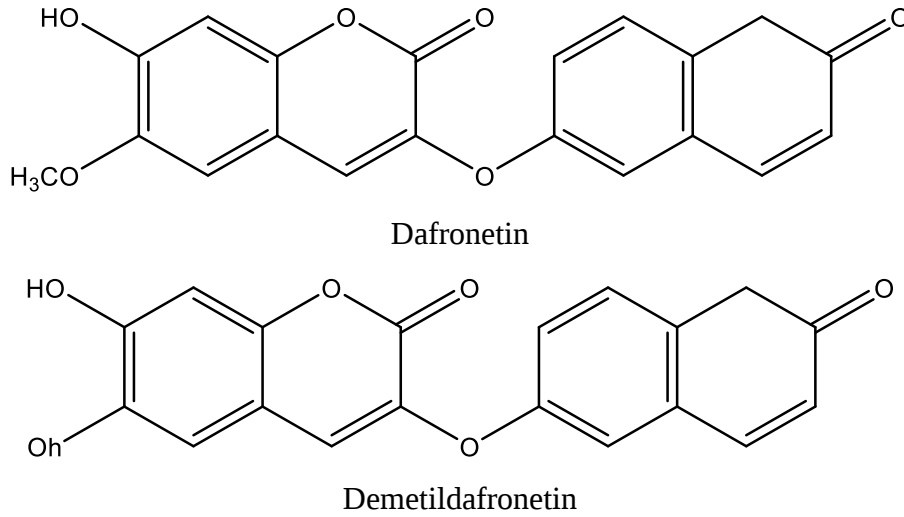
Şekil 3. 15 Aeterniyol yapısı

3.6. Dimer Kumarinler

Dimer kumarinler iki kumarinin piron halkaları üzerindeki 3 numaralı karbonlarının birleşmesi ile meydana gelir.



Bihidroksikumarin (Dikumarol)



Şekil 3. 16 Bishidroksikumarin, Dafronetin, Demetildafronetin yapıları

(Saraç, 2014; Bourgaud vd., 2006; Matos vd., 2014; Karataş, 2011; Venugopala vd., 2013; Kubrak vd., 2017).

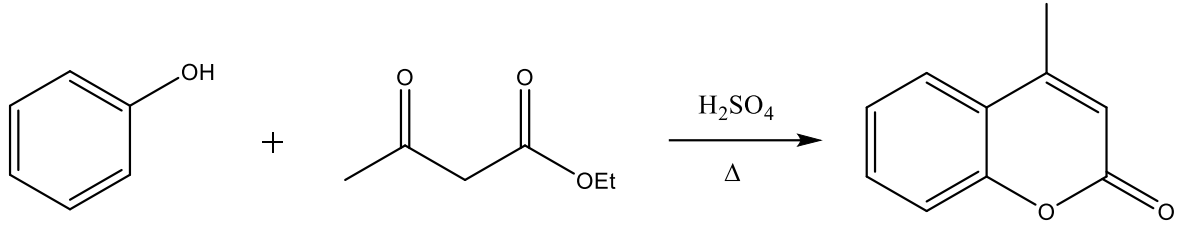
4. KUMARİNLERİN SENTEZİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

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

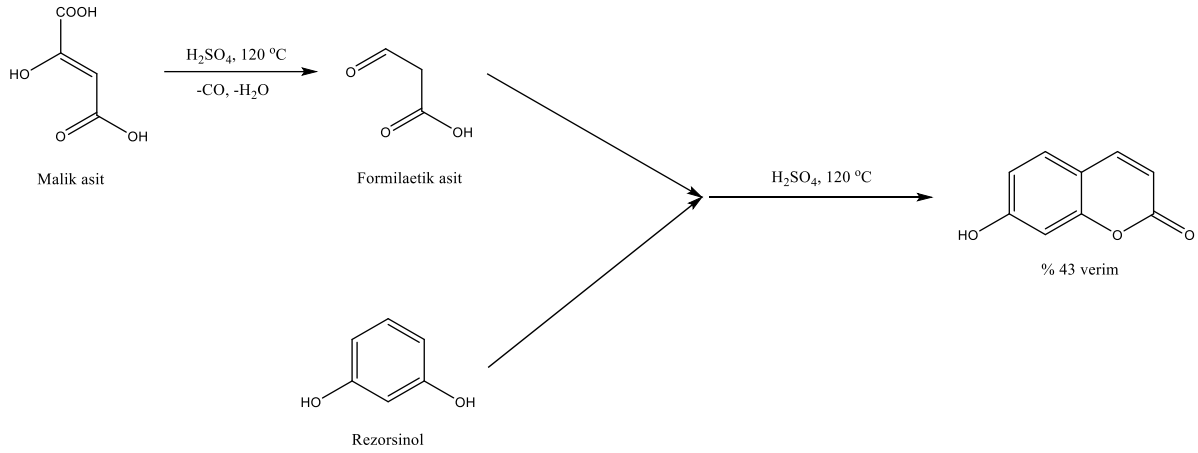
Kumarinin kimyasal sentezinde en önemli basamak piron halkasının oluşumudur. Çeşitli metodlarla bu yapıya fonksiyonel grupların bağlanması amaçlanmıştır. Birinci yaklaşım, piron halkası oluşmadan önce kumarinin sübstitüentini içeren bir fenol hazırlamaktır. Diğer bir alternatif yaklaşım ise, ilk olarak sübstitüent taşımayan kumarin çekirdeği sentezlenmesi ve ardından istenilen bileşiği elde etmek için C- veya O-alkilasyonu gerçekleştirmektir. Pechmann, Perkin, Reformatsky, Knoevenagel, Houben-Hoesch, Ponndorf sentezleri gibi önemli kumarin sentez yöntemleri mevcuttur. Bu yöntemlerin dışında kumarin sentezlemek için pek çok çalışma yapılmıştır.

4.1. Pechmann Kondenzasyonu

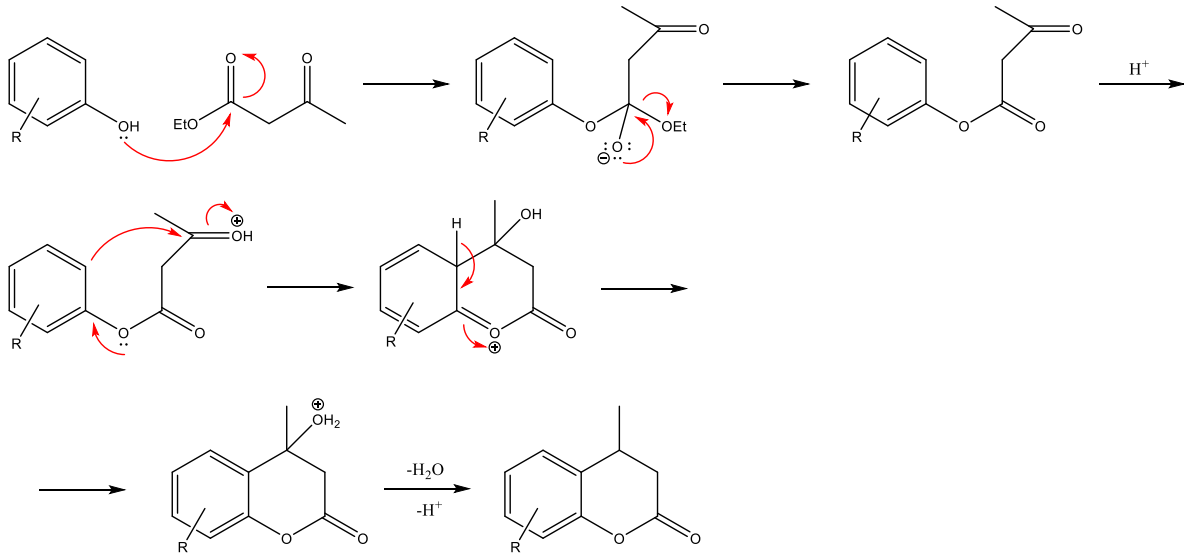
Pechmann Kondenzasyonu; bir fenol ve β -karbonil grubu içeren bir karboksilik asit veya esterden kumarin sentezi yapılan bir reaksiyondur. Reaksiyon, ketoester (malik asit, maleik asit veya fumarik asit) ile sübstitüe fenollerin asidik koşullar altında kondenzasyonu ile kumarin sentezlenmesi prensibine dayanmaktadır. Pechmann reaksiyonu çok eski bir reaksiyondur ve kumarin üretimi için kullanılan basit bir metoddur. Bu yöntemle 4-sübstitüe kumarinler yüksek verimle elde edilmektedirler (Şekil 4.1) (Koçak, 2011).



Şekil 4. 1 Fenol ve etil asetoasetat ile Pechmann Kondenzasyonu



Şekil 4. 2 Malik asit ve rezorsinol ile Pechmann Kondenzasyonu



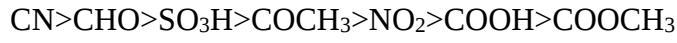
Şekil 4. 3 Pechmann Kondenzasyonunun mekanizması

4.1.1. Pechmann Kondenzasyonuna Etki Eden Faktörler

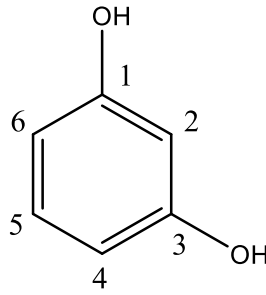
Pechmann reaksiyonunun akışını çeşitli faktörler etkileyebilir; bunlar,

- Fenol Yapısı
- β -Ketonik Esterin Yapısı
- Katalizör

Yapılan çalışmalarda fenolün, m-pozisyonunda elektron verici grupların (-CH₃, -OH, -OCH₃, -NH₂) reaksiyonunu kolaylaştırırken, elektron çekici grupların (-NO₂, -SO₃H, -COOH, -OOCH₃, -CHO) reaksiyonunu olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir. Bu grupların azalan etkinlik sırası aşağıda verilmiştir:



Rezorsinol'ün yapısına bakıldığında meta etkisi görülmektedir. 1- Pozisyonunda bulunan –OH grubu, 4-Pozisyonundaki karbona elektron vererek kumarin kondenzasyonunu oldukça kolaylaştırır. 4-Pozisyonundaki bu aktivasyon oldukça büyüktür, 2- veya 6-Pozisyonlarında elektron çeken bir grubun bulunması bile bu gücü azaltamaz (Şekil 4.3).



Şekil 4. 4 Rezorsinol (m-hidroksifenol) yapısı

Çeşitli basit alkil grubu içeren α -süstitüentli asetoasetatların reaksiyonları nasıl etkiledikleri incelendiğinde rezorsinol, pirogallol, orsinol ve α -naftol gibi reaktif fenollerle kullanılan esterlerlerdeki süstitüentlerin etkisi ile daha kolay veya daha zor kumarin elde edilmiştir. m-Kresol durumunda süstitüe olmamış ester, kumarin vermiş ama ester molekülündeki α -süstitüentlerin etkisi ile verim düşmeye başlamıştır. α -Allilasetoasetat kolayca m-kresolle reaksiyon vermiştir. Daha az reaktif fenoller durumunda, süstitüe olmamış asetoasetat zayıf verimlerde kumarin vermiş ve α -alkil grubu ilave edildiğinde kumarin oluşumu azalma yönüne kaymıştır.

4.1.2. Pechmann Kondenzasyonunda Katalizör Etkileri

Pechmann reaksiyonu ile kumarinlerin sentezinde geleneksel katalizör olarak derişik sülfürik asit kullanılır. Bu yöntemde ürünlerin oluşması için daha uzun reaksiyon zamanına ihtiyaç duyulur ve korozyon problemleri ortaya çıkar. Üstelik katalizör olarak kullanılan sülfürik asidin aşırısı (10-11 katı) kullanılmalıdır ancak çok fazla kullanılması da çevre kirliliğine neden olur, miktarı iyi ayarlanmalıdır (İdiz, 2008).

Sülfürik asit dışında pek çok geleneksel asit katalizör reaksiyonu katalizlemek için kullanılmıştır. Bunlar arasında HCl, FeCl₃, ZnCl₂, P₂O₅, POCl₃, AlCl₃, H₃PO₄, trifloroasetik asit sayılabilir. Geleneksel asit katalizörlerin yanı sıra çevreye duyarlı ılımlı reaksiyon

koşullarında çalışan çeşitli homojen ve heterojen asit katalizörlerin kullanımı da yaygın olarak incelenmiştir (Maheswara, vd. 2006).

Kasyon yüklü killeri dahil birçok katı katalizör, seçici organik dönüşümlerin meydana gelmesi için kullanılmaktadır. Bu, yeşil kimyanın sentetik tekniklerinin bir parçasıdır. Bazı metal tuzlarının hidrolizi ile oluşan hacimli inorganik polioksokasyonlar ile MMT K-10 (montmorillonit)'un iç tabakalarında bulunan kasyonlar değiştirilmiş ve ardından kalsinasyon ile sütunlanmış killeri hazırlanmıştır. Polikasyon yüklenmiş, 150°C'de aktive edilmiş ve sütunlanmış killerin hepsinde en iyi sonuçların titanyum kasyonunun kullanıldığı killerden elde edildiği gözlenmiştir. Sütunlama işlemi gerçekleştirilen killeri, Pechmann Kondenzasyonu ile kumarin sentezinde asit katalizörü olarak kullanılmıştır. Elde edilen reaksiyon verimlerini karşılaştırmak için, iyon yüklenmiş killeri ısı ile aktifleştirilmeden ve etüvde 150°C'de 2 saat aktive edilerek kumarin sentezi gerçekleştirilmiştir ve bu killerin reaksiyon verimi üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır (İdiz, 2008).

Mezogözenekli zirkonyum fosfat (m-ZrP), Pechmann Kondenzasyonu yoluyla kumarinlerin sentezi için bir katı asit katalizatör olarak kullanılmış ve incelenmiştir. Isıtma ve Mikrodalga destekli yöntemler uygun sıcaklıkta fenollerin ve etilasetoasetatın kondenzasyonu için yüksek katalitik aktivite vermiştir. Kondenzasyon reaksiyonu; reaktiflerin mol oranı, katalizör miktarı, çözücü ve sıcaklık etkisi gibi reaksiyon parametrelerinin değiştirilmesi ile ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Süstitüe fenollerin ürün miktarına bakıldığında, m-aminofenollerin çok aktif olduğu ve meta konumundaki amin grubunun halkayı aktive etmesi ile düşük sıcaklıkta kısa bir süre içinde %100 ürün verdiği gözlenmiştir. m-ZrP, basit fenoller için de oldukça aktiftir ve uygun ısıtma yöntemi ile 4-metilkumarin %57 verim ile elde edilmiştir. Mikrodalga destekli sentez yöntemi, kumarin sentezi için alışılmış ısıtmaya göre daha kısa sürede daha iyi bir verim sağlamıştır.

Sülfonik asit ile modifiye edilmiş nano yapıları CMK-5, Pechmann Kondenzasyonunda kumarin türevlerinin oluşumunu sağlayan alternatif olarak uygun bir asit katalizör olarak bulunmuştur. Reaksiyon, fenoller ile etil asetoasetat karışımının 130°C 'ye ısıtılması ile gerçekleştirilmiştir. CMK-5-SO₃H, diğer bazı homojen ve heterojen katalizörden daha büyük bir aktivite göstermiştir. Bu katalizör kullanıldığında kumarin türevleri iyi bir verim ile sentezlenmiştir ve katalizör herhangi bir aktivite kaybına uğramadan yeniden kullanılmıştır (Zareyee ve Serehneh, 2014).

1-Butil-3-metilimidazolyum kloroaluminat[bmim] Cl · 2AlCl₃ iyonik sıvısı, geleneksel asit katalizörlere bir alternatif olarak kullanılmıştır. Reaksiyon süresi, oda koşullarında bile büyük

ölçüde azalmıştır. İyonik sıvı, çözücü ve asit katalizör olarak kumarin sentezinde önemli iki role sahiptir (Potdar, vd. 2005).

Asidik iyonik sıvının yanı sıra nötral bir iyonik sıvı olan 1-butil-3-metilimidazolyum hekzaflorofosfat da oda sıcaklığında herhangi bir katalizör gerektirmeden başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Potdar, vd. 2005).

Pechmann Kondenzasyonunda çözücüsüz ortamda geri dönüştürülebilir heterojen katalizör olan silika destekli perklorik asit ($\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$), başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bu yöntemin basit ve maliyeti düşük olduğu ve kısa reaksiyon süreleri gerektirdiği görülmüştür (Maheswara, vd. 2006).

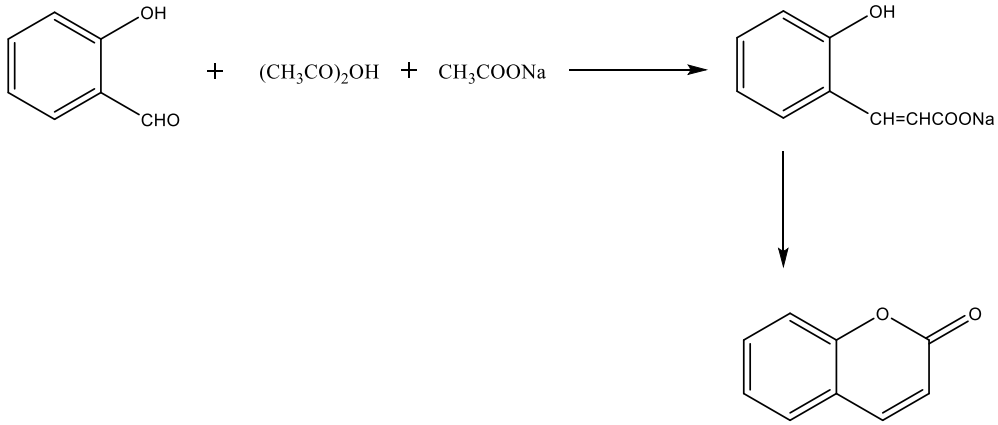
Silika temelli bir reaktif olarak Silika triflat; çözücü içermeyen reaksiyon koşulları altında, 4-süstitüe kumarinlerin verimli sentezi için kullanılmıştır. Reaksiyonlar, 80°C 'de yüksek verimlerle gerçekleştirilmiştir (Shirini, vd. 2013).

Farklı heteropolibileşikler de kumarin sentezinde katalizörler olarak incelenmiştir. Farklı silika tipleri üzerinde $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ ve $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ Keggin heteropoliasitler desteklenmiştir. Bu heteropoliasitlerin aliminyum tuzları ve $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ asit bu amaçla hazırlanmış ve kullanılmıştır. Bu bileşiklerin, reaksiyonu iyi verimlerle katalizlediği bulunmuştur (Torviso, vd. 2008).

$\text{In}(\text{OTf})_3$, kumarin türevleri vermek üzere çözücü içermeyen koşullar altında Pechmann Kondenzasyonunda bir Lewis asit katalizörü olarak rol oynamıştır. Bu katalizörün %1 gibi düşük oranda, çözücüsüz ortamda 80°C 'de etkin olduğu bulunmuştur. Organik çözücü kullanılmadığından yeşil kimya prensipleri ile uyumludur. Katalizör reaksiyondan sonra geri kazanılır ve çok az düşen bir verimle yeniden kullanılabilir (Karami, vd. 2014).

4.2. Perkin Reaksiyonu

Perkin, ilk defa asetik anhidrid ve susuz sodyum asetat ile salisilaldehiti ısıtarak kumarini sentezlemiştir (Şekil 4.5)



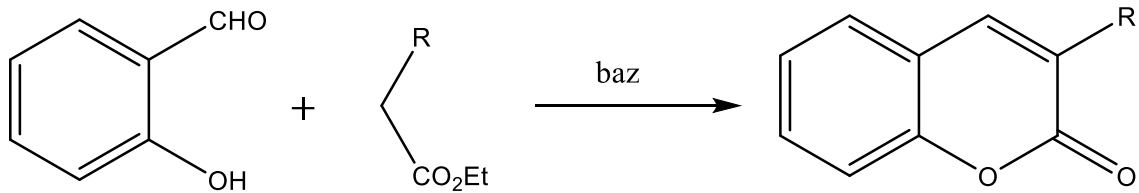
Şekil 4. 5 Perkin reaksiyonu

Bu metodun bazı sınırlamaları vardır. Başlangıçta o-hidroksi aldehytleri bazı süstitüe fenollerden elde etmek oldukça zordur. Bu metod piron halkasında süstitüent içermeyen kumarinleri verir. Ayrıca elde edilen verimler düşüktür (İdiz, 2008).

4.3. Knoevenagel Kumarin Sentezi

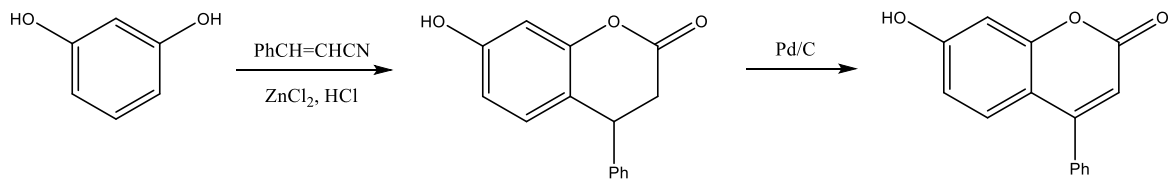
Knoevenagel sentezi; piperidin, piridin ve diğer organik bazların varlığında etil malonat, etilasetoasetat, etil siyanoasetat gibi maddeler ile o-hidroksialdehitlerin kondenzasyonunun gerçekleştiği bir kumarin sentez reaksiyonudur.

Geleneksel Knoevenagel yöntemiyle kumarin sentezlerinin çevre dostu ve daha yüksek verimle elde edilmesine yönelik çalışmalar mevcuttur. Mg-Al hidrotalsit, mikrodalga ışıını ve piperidinyum asetat bu amaçla Knoevenagel kumarin sentezinde kullanılmıştır (Şekil 4.6) (Koçak, 2011).



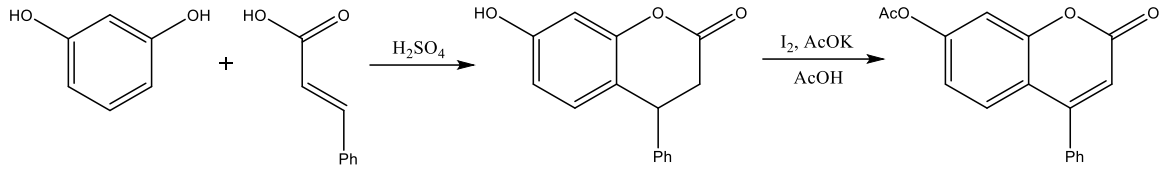
Şekil 4. 6 Knoevenagel kumarin sentezi

4.4. Hauben-Hoesch Kumarin Sentezi



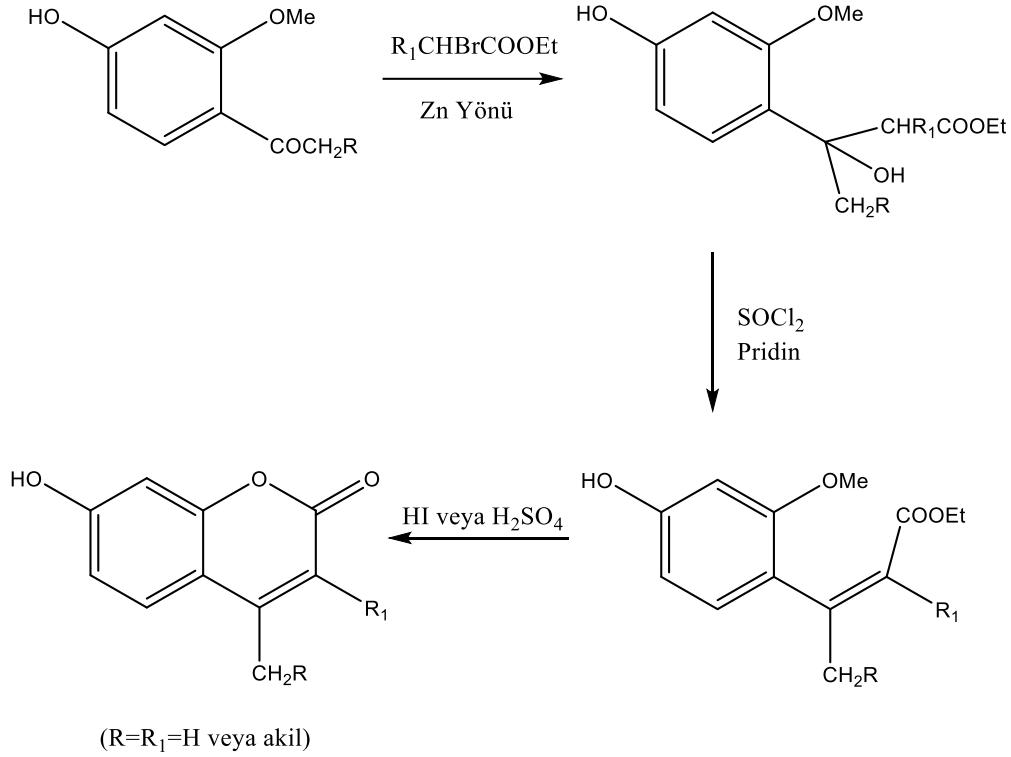
Şekil 4. 7 Houben-Hoesch sentezi

4.5. Ponndorf Kumarin Sentezi



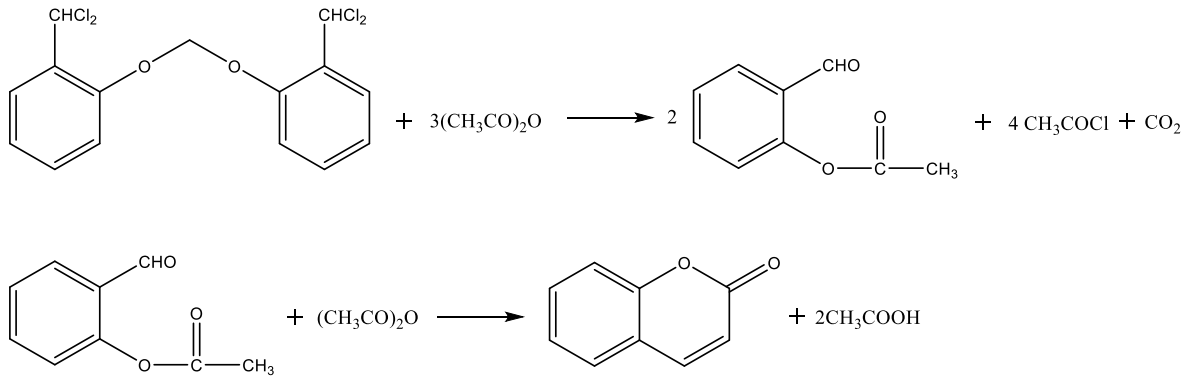
Şekil 4. 8 Ponndorf kumarin sentezi

4.6. Reformatsky Kumarin Sentezi



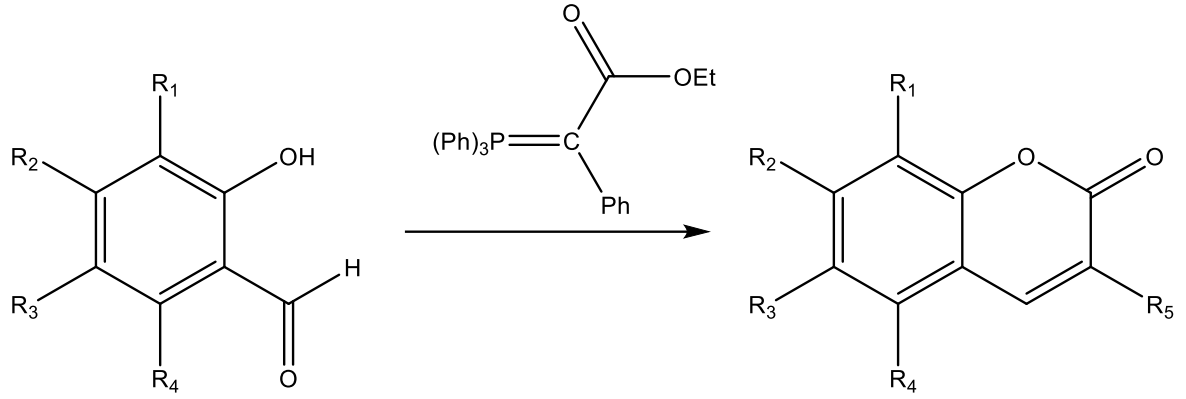
Şekil 4. 9 Reformatsky kumarin sentezi

4.7. Raschig Kumarin Sentezi



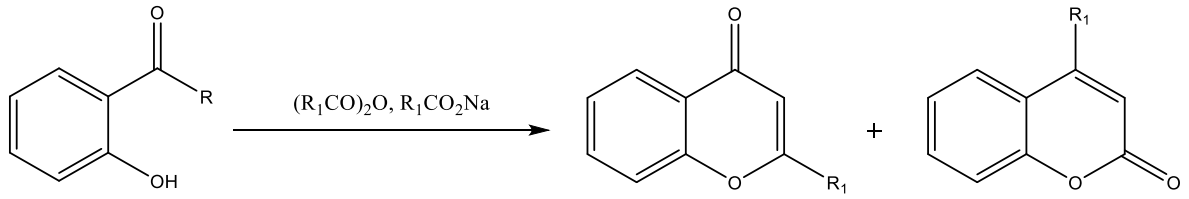
Şekil 4. 10 Raschig kumarin sentezi

4.8. Wittig Kumarin Sentezi



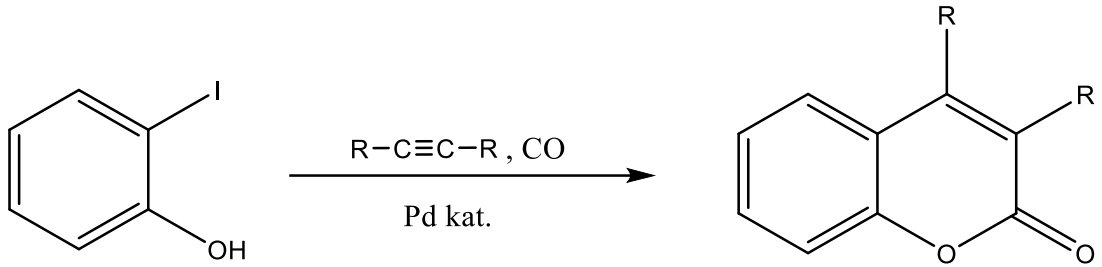
Şekil 4. 11 Wittig kumarin sentezi

4.9. Allan Robinson Kumarin Sentezi



Şekil 4. 12 Allan Robinson kumarin sentezi

4.10. Terminal Alkinlerden Paladyum Katalizörü ile Kumarin Sentezi



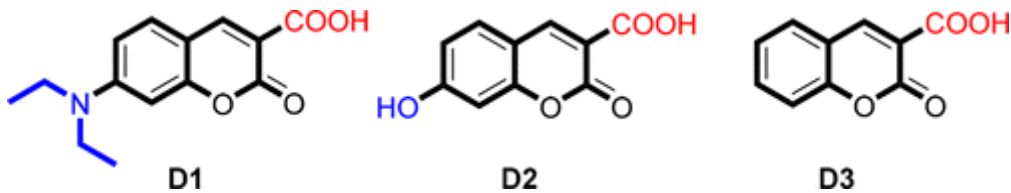
Şekil 4. 13 Terminal Alkinlerden paladyum katalizörü ile kumarin sentezi (Gülşen, 2018).

5. KUMARİNLER ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR

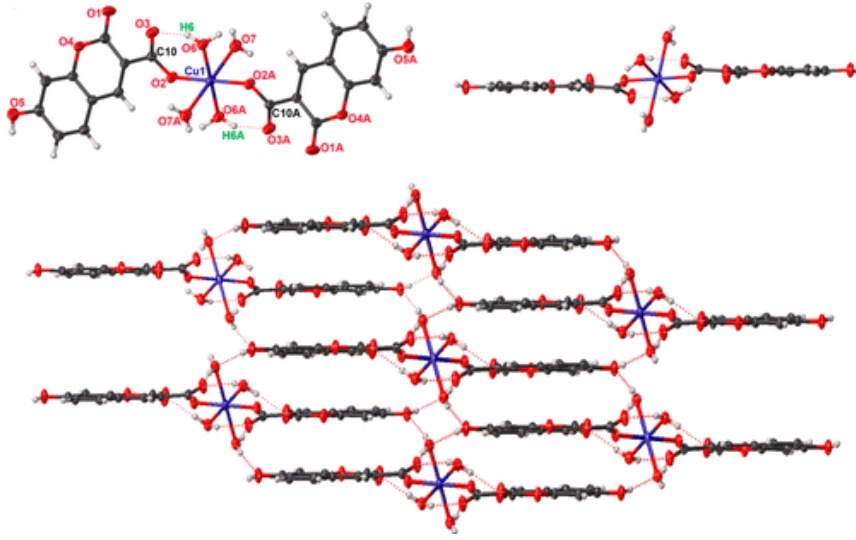
5.1. Kumarinlerin Floresans Özellikleri

Kumarin türevlerinin çoğu floresans özellik göstermektedir. Kumarin ve türevleri üzerinde yapılan çalışmalarda, kumarinlerin lazer boyalarında ve organik ışık yayan diotlarda (LED) kullanılan görünür ışık aralığında etkili floresans özellik gösterdiği görülmüştür. 1940'dan beri kumarin bileşiklerinin kısmen absorbans ve floresansının ayarlanabilirliğinden dolayı fotofiziksel özellikleri üzerinde çalışılmıştır. 1950'lerin sonlarında Wheelock, kumarin yapıları üzerindeki substituentlerin floresans bandında kaymaya sebep olduğunu göstermiştir. Örneğin; 7-hidroksikumarin veya 7-metoksikumarinin, 4- konumuna metil grubu eklendiğinde, floresans spektrumu kırmızıya kayar (yani dalga boyu büyür). Bundan başka çözücü ve çözelti pH'nin değişimi floresans spektrumunu etkiler. Yapılan bir çalışmada çözeltinin pH'ı arttığında 7-hidroksi-4-metilkumarinin floresans şiddeti artmıştır. Ayrıca çözücü polaritesinin kumarin türevleri üzerindeki etkisine bakıldığında, çözücünün polaritesinin artması absorbansın kırmızı alana kaymasına neden olmuştur (Koçak, 2011).

Wenjing Cheng ve çalışma arkadaşları, organik çözücülerde nemin tespitinin suya duyarlı reaksiyonlarda kullanılmadan önce çok önemli olduğundan yola çıkarak araştırmalarına başlamıştır. Kumarin D1 ve D2'nin, su için verimli floresan açma sensörleri olarak kullanılabilen ortak organik çözücülerde karşılık gelen suya duyarlı bakır kompleksleri D1-Cu ve D2-Cu üretebildiklerini bildirmişlerdir. Reaksiyon ürününün tek kristalli kırınım analizi, algılama mekanizmasının bir su köprülü 3D supramoleküler hidrojen bağlama ağının oluşumuna dayandığı göstermiştir. Kumarin çerçevesinin 7-pozisyonunda süstitüe edilmiş bir hidroksil veya amin grubunun, supramoleküler ağda bir hidrojen bağ alıcısı görevi görerek D1-Cu ve D2-Cu'nun su algılama performansında kilit bir rol oynadığını göstermişlerdir. D1-Cu ve D2-Cu'un su algılama davranışı hızlı, pH toleranslı ve duyarlı olarak belirlenmiştir. Sensör olarak D1-Cu kullanılarak metanol ağırlıkça %0.0525 kadar düşük bir su tespit edilebilir. Ayrıca, D1-Cu, gerçek ticari ürünlerde nem algılamak için başarıyla kullanılmıştır (Cheng vs., 2019).

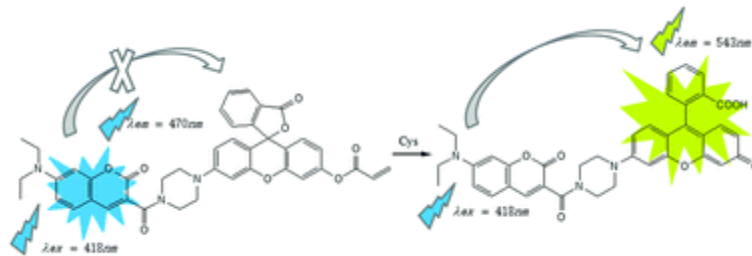


Şekil 5. 1 D1, D2 ve D3'ün Kimyasal yapıları



Şekil 5. 2 Su ile asetonitrilde Cu(D2)₂·4H₂O'nin tek kristal yapıları ve köprü olarak supramoleküler hidrojen bağlanma ağı

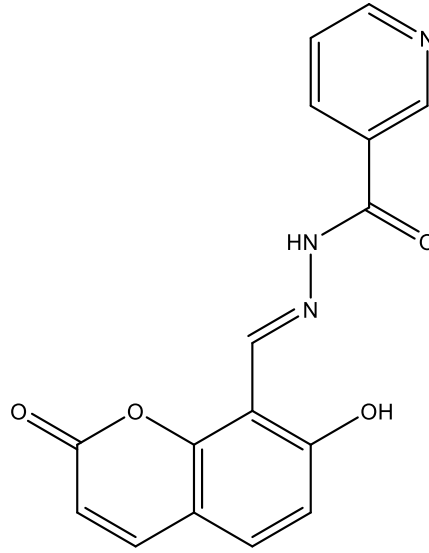
Yu Bai ve arkadaşları, sistenin saptanması için bir oranmetrik floresan probu, floresan rezonans enerji transferi (FRET) işlemine dayanarak tasarlayıp sentezlemişlerdir. Bu FRET sisteminde, enerji vericisi olarak bir kumarin türevi, enerji reseptörü olarak bir oluk floroforu seçilmiştir ve bir sistein tanıma birimi olarak akrilat grubu kullanılmıştır. Sistein yokluğunda, rhodol reseptörü floresan olmayan lakton durumundadır. Sistein eklenmesinden sonra, kapalı spirolakton formu, 470 nm'de floresan sinyal azalması ve 543 nm'de artışa neden olan FRET'in oluşumunu indüklemek için konjuge bir floresan ksantan formuna dönüştürülmüştür. Oranmetrik floresan grubu, sistine mükemmel seçicilik sergilemiştir. Ayrıca, prob düşük hücre toksisitesi göstermiştir (Bai vd., 2019).



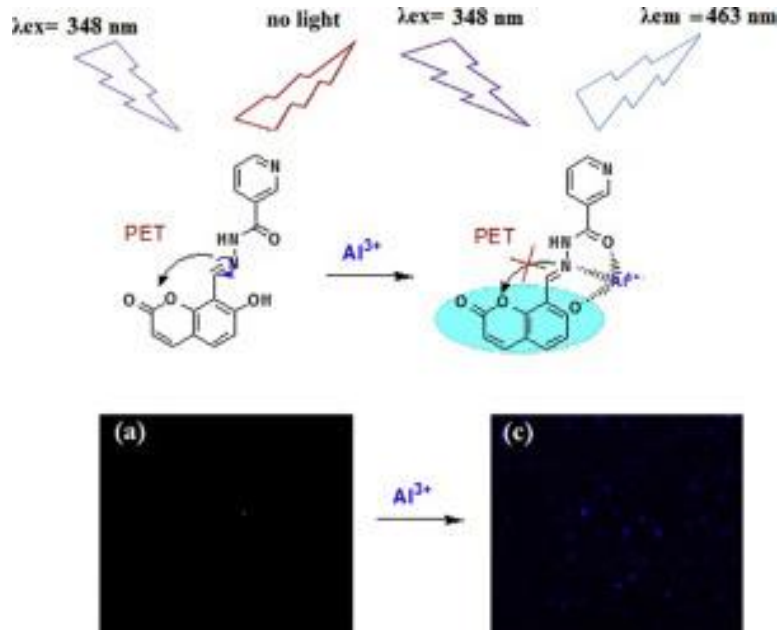
Şekil 5. 3 Sistein varlığında probun dalga boyundaki değişimi

Zhu ve çalışma arkadaşları, Al³⁺ için etkin bir floresan kemosensör olarak, yeni bir kumarin türevi (CND), 8-formil-7-hidroksikumarini, niasin hidrazit ile yoğunlaştırarak tasarlamış ve sentezlemiştir. Spektroskopik çalışmalar, CND sensörünün, foto indüklenmiş elektron transferini (PET) öngören EtOH-HEPES'te (95: 5, v / v, pH = 7.40) yüksek seçicilik ve hassasiyet ile Al³⁺'ya kayda değer bir floresan artışı sergilediğini ortaya koymuştur. Floresan

titrasyon hesaplama verileri, Al^{3+} için CND'nin tespit limitinin ve birleşme sabitlerinin sırasıyla $2,51 \times 10^{-7} \text{ M}$ ve $9,64 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ olduğunu göstermiştir. Job grafiği, ^1H NMR titrasyonu ve ESI-MS dahil olmak üzere deneylerin sonuçları, CND ve Al^{3+} arasındaki stokiyometrik bağlamanın 1: 1 olduğunu ortaya koymuştur. CND'nin Al^{3+} saptaması için pH bağımlılığının araştırılması ve hücre görüntülemesi, CND sensörünün biyolojik hücrelerde Al^{3+} 'ın tanınması için umut verici bir şekilde uygulanabileceğini öne sürmüştür (Zhu vd., 2019).



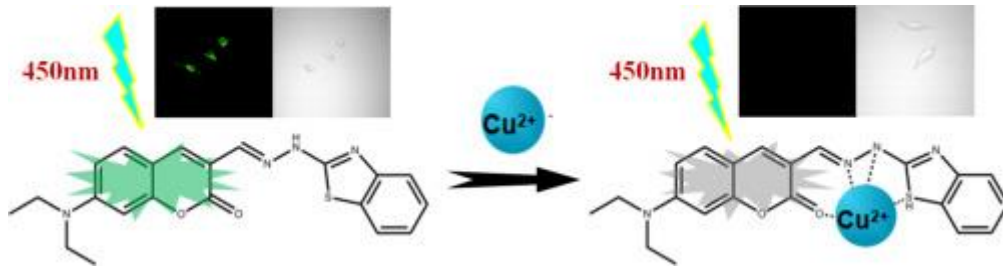
Şekil 5. 4 CND Yapısı



Şekil 5. 5 CND yapısının Al^{3+} ile verdiği floresan

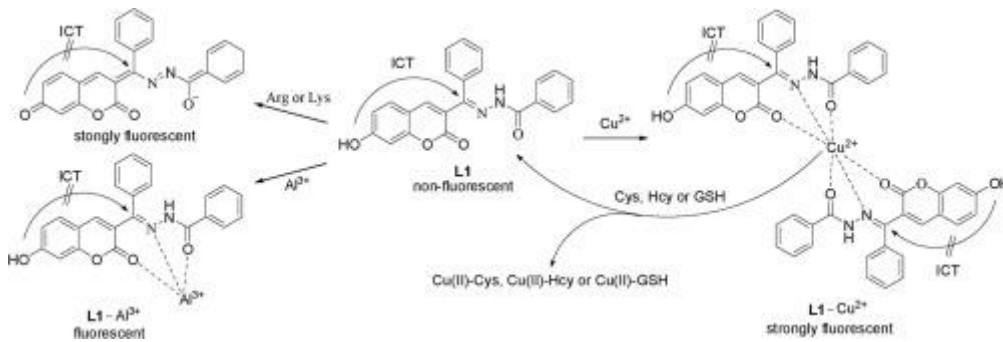
Feng ve çalışma arkadaşları, kumarin türevlerinin mükemmel optik özelliklerine dayalı olarak yeni bir floresan sensör CHT tasarlamıştır. CHT, 7-(*N,N*-Dietilamino)kumarin-3-aldehit ve 2-hidrazinobenzotiyazol'ün reaksiyonundan sentezlenen bir Schiff bazıdır. Görüntülenen CHT sensörü, Cu^{2+} iyonları eklendikten sonra 540 nm'de söndürülen önemli bir floresans sergilemiştir. Sensör, diğer önemli metal iyonlarının varlığında Cu^{2+} iyonları için iyi hassasiyet, hızlı tepki süresi ve yüksek seçicilik göstermiştir. Ayrıca, CHT floresan sensörünün A549 ve MCF-7 hücrelerinde Cu^{2+} iyonlarının floresan görüntülemesini başarıyla uygulamış ve canlı hücre görüntülemesindeki potansiyel uygulamaları göstermiştir.

Kumarin türevlerine dayanan sensör CHT, diğer önemli metal iyonlarının varlığında yüksek hassasiyete ve seçiciliğe sahip Cu^{2+} iyonlarını tanıyabilir ve hücre görüntülemeye potansiyel uygulamalara sahiptir (Feng vd., 2019).



Şekil 5. 6 CHT sensörünün Cu^{2+} iyonlarını tanınması

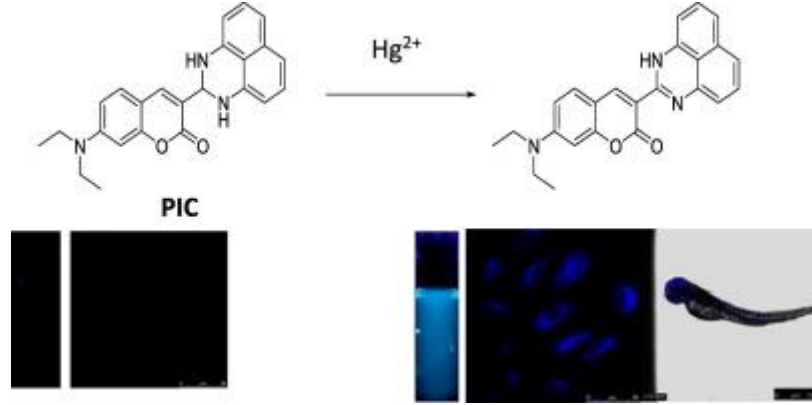
Hongqi Li ve çalışma arkadaşlarının sentezledikleri kumarin bazlı yeni bir kemosenör olan L1, Arjinin ve Lizin'in diğer ortak amino asitlerine göre seçici ve duyarlı bir şekilde tespiti için kolorimetrik ve floresan probu olarak görev yapar. Çeşitli metal iyonları arasında L1, Cu^{2+} iyonunu çıplak gözle yüksek seçicilik ve hassasiyetle tespit edebilmektedir. Prob L1, sırasıyla 8 μM ve 2 μM saptama limitiyle Cu^{2+} ve Al^{3+} iyonunun floresan algılanması için kullanılabilir. Arjinin/Lizin ve $\text{Cu}^{2+}/\text{Al}^{3+}$ iyonlarına karşı L1'in muhtemel algılama mekanizması ve biyotiollere karşı L1- Cu^{2+} topluluğu önerilmiştir (Li vd., 2019)



Şekil 5. 7 L1 probunun aminoasitlerle ve iyonlarla gösterdikleri floresan özellikleri

Chong-Gung Chen ve çalışma arkadaşları biyolojik numunelerde eser metal iyon tespiti için floresan prob geliştirme ihtiyacının önemli bir konu olduğunun üstünde durarak bir perimidin

kısmı içeren reaksiyona dayalı bir flüoresan probu PIC, Hg^{2+} saptaması için tasarlanmış ve sentezlemiştir. Prob, Hg^{2+} 'yı fizyolojik pH'ta 42 kat floresan güçlendirme ile diğer metal iyonlarından seçici olarak ayırt edilebilir. Bu prob, Hg^{2+} 'ı $1.08\mu M$ tespit limiti ile tespit edilebilir. Sensör PIC, mavi emisyonlu hücrelerde Hg^{2+} 'nın gerçek zamanlı tespitine uygulanabilir (Chen, vd., 2019).



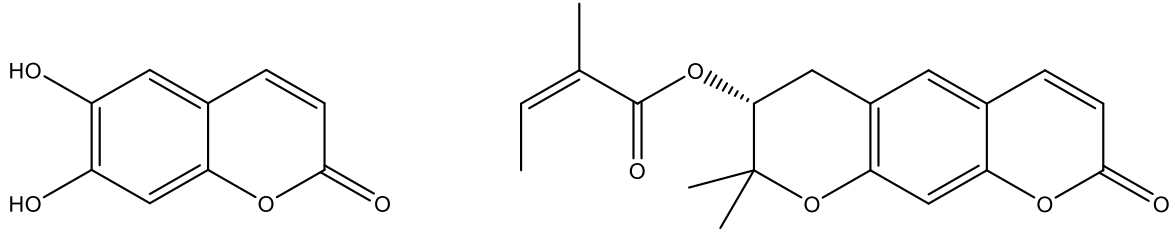
Şekil 5. 8 Hg^{2+} varlığında PIC'nin floresan aktivitesi

5.2. Kumarin ve Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Kumarinler geniş biyolojik aktiviteye sahiptir. Daha etkili ve güçlü ilaçları sentezlemek için türevlendirilebilir. Son birkaç yıldan beri kumarinler, bunların birçok türevi şeklinde sentezlenmektedir. Farmakolojik, terapötik ve biyokimyasal özellikleri, yerleşim modellerine bağlıdır. Kumarinler, anti-diyabetik, anti-viral, anti-mikrobiyal, antikanser, anti-oksidan, anti-parazitik, anti-helminitik, anti-proliferatif, anti-parazitik, anti-enflamatuar ve antihipertansif içeren çok çeşitli farmakolojik aktiviteler sergilemektedir (Jalhan, vd., 2017).

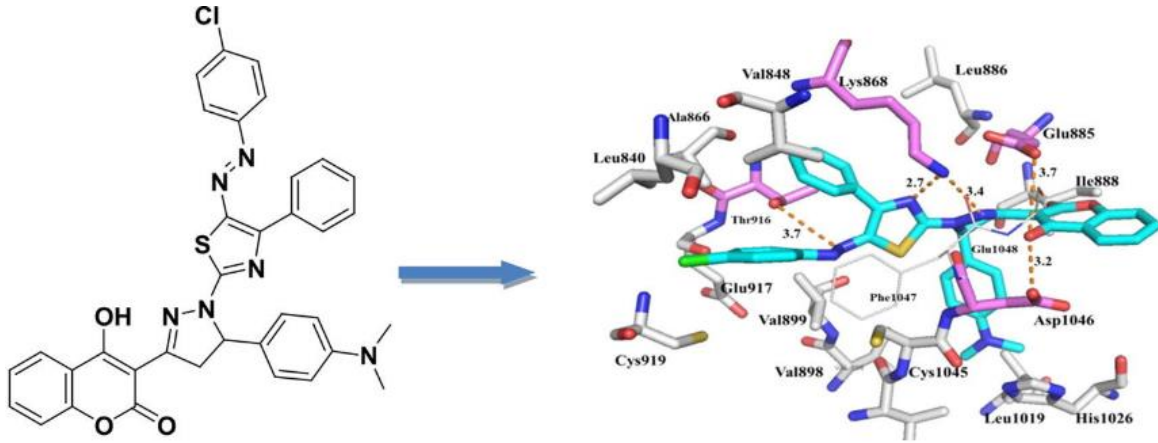
5.2.1. Anti-Kanser Aktivitesi

Bütün farklı etkileşim mekanizmaları açık olmamasına rağmen kumarinler kanser tedavilerinde çok önemlidir. Prostat kanseri tedavisi, renal hücreli karsinom ve lösemnin tedavisinde kullanılır. Kumarinlerin, melanom hücre hattında iyi onarıma sahip olduğu ve tümörlerin yayılmasını inhibe ettiği bulunmuştur. Kumarinlerin hormonal duyarlılığı ve immün modüle edici etkileri prostat kanseri için bir tedavi yöntemi haline getirmiştir. Furanokumarin, piranokumarin, izoflavonlar, benzopironlar gibi farklı kanser türlerinin tedavisinde önemli role sahip olan çeşitli kumarin türevleri mevcuttur. Agasyllin, Aegelinolbenzoat, Osthole gibi bitkisel türevli kumarinler A549 akciğer kanseri hücrelerine karşı sitotoksikite özellik gösterirler (Kasumbwe, 2014). Osthole göğüs kanseri hücrelerinin yayılışının inhibisyonunda etkilidir. Esculetin antitümör özellik sergiler ve nöronları *N*-metil-*D*-aspartat toksitesinden kurtarır (Venugopala, vd., 2013).



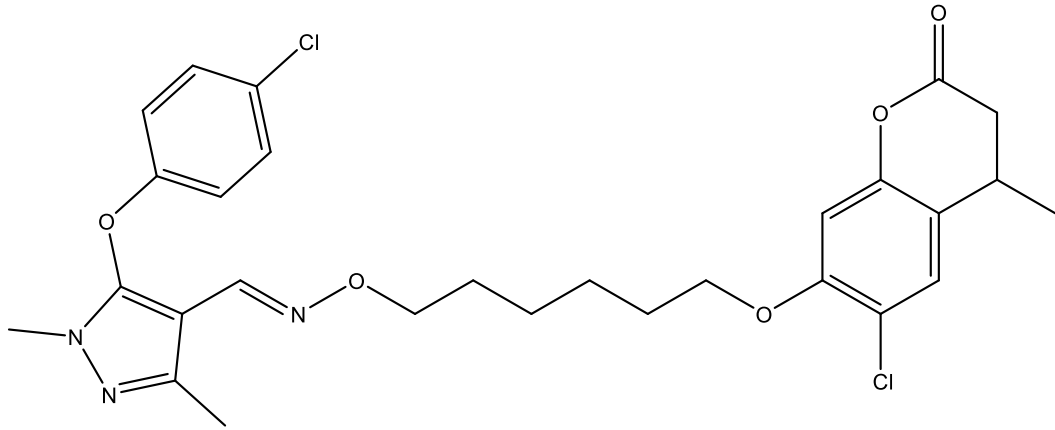
Şekil 5. 9 Esculetin ve Aegelinolbenzoat yapısı

Mohammad ve arkadaşları, yeni tiyazolilpirazolil kumarin türevlerini meme, akciğer, prostat, karaciğer ve normal melanosit dahil olmak üzere beş farklı insan hücre hattına karşı anti-kanser potansiyelleri için tasarlamış, sentezlemiş ve test etmiştir. Sentezlenen bazı bileşiklerin hücre döngüsü durmasına karşı güçlü sitotoksik etki gösterdiğini, indüklenmiş hücre büyümesini durdurduğunu görülmüştür. Sentezlenen bu türevlerin gelecekte göğüs kanseri tedavisinde önemli bir lider olabileceğini kanıtlamıştır (Mohammed, vd., 2019).



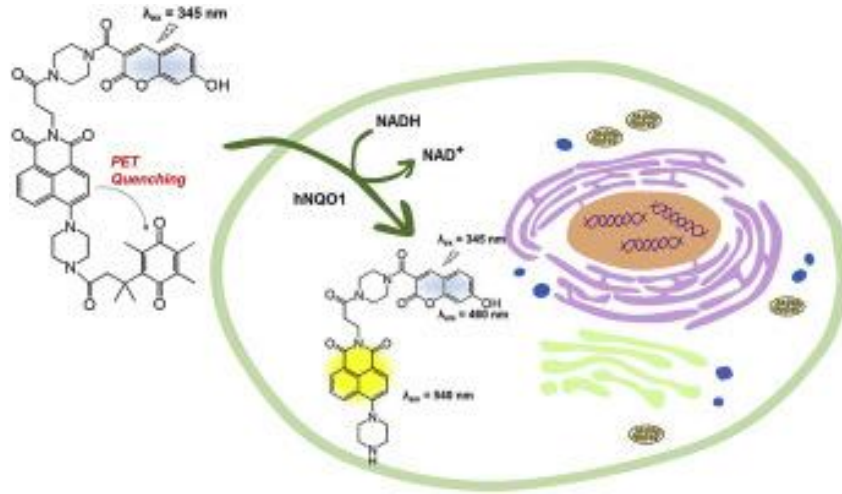
Şekil 5. 10 Tiyazolilpirazolil kumarin türevi ve modellemesi

Dai ve arkadaşları, kumarin / pirazol oksime dayalı bir dizi bileşik sentezlemiş ve mükemmel antitümör aktiviteleri sergilediğini görmüştür. Şekil 5.12 de yapısı görülen bileşik, seçici olarak kanser hücrelerini inhibe etmiş, ancak normal hepatik hücreyi etmemiştir, düşük akut toksisite ve laboratuvar koşullarında önemli tümör büyümesini engelleyici etki sergilemiştir. Bileşik, hem hücre göçünü hem de istilasını engelleyerek güçlü bir anti-metastaz göstermiştir. Bulgular, yeni kumarin / pirazol oksim hibritlerinin daha ileri araştırmalar için terapötik ajan adayları vaat ettiğini göstermiştir (Dai vd., 2019).



Şekil 5. 11 Antitümör aktivite sergileyen kumarin/pirazol oksim bileşiğinin yapısı

Sun Young Park ve çalışma arkadaşları, hNQO1 kanser tanısı ve tedavisi için bir hedef belirlemiştir ve burada tirmeril locckkinon kısmının hNQ1 aracılı bölünmesiyle emisyonu arttıran çift yayıcı bir floresan probu olarak bir kumarin-naftalimid hibrib (1) geliştirmiştir. Prob 1, canlı hücrelerde hNQO1 aktivitesinin gerçek zamanlı izlenmesi için kullanılabilir (Park, 2019).

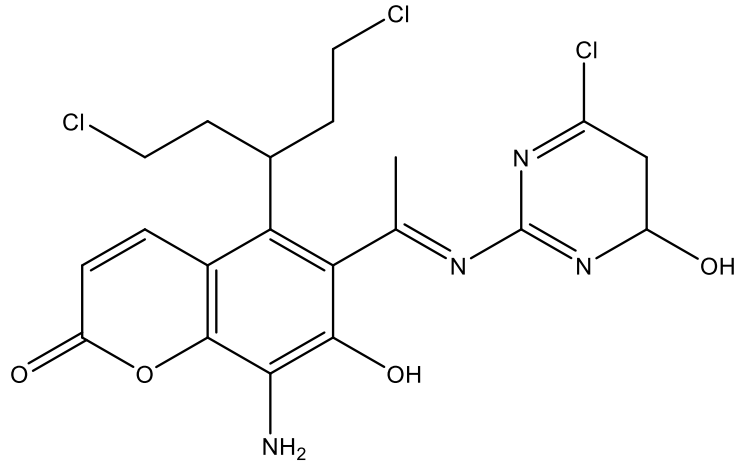
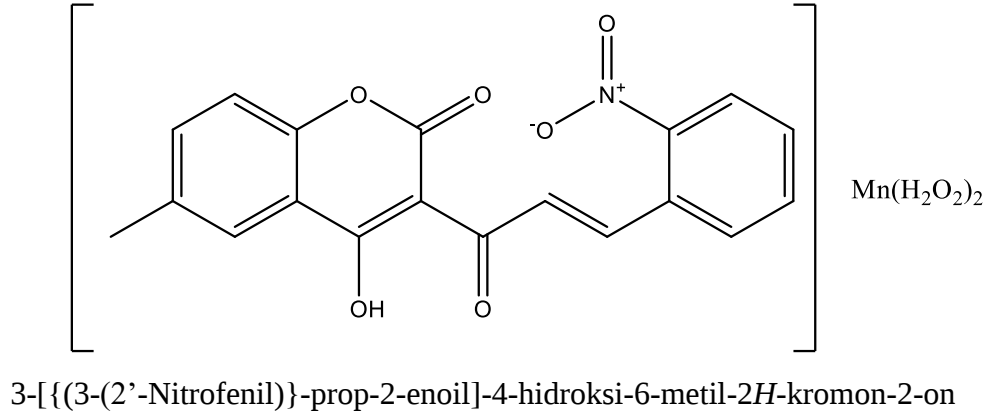


Şekil 5. 12 Prob 1'in hücre içindeki gösterimi

5.2.2. Anti-Bakteriyel Aktiviteler

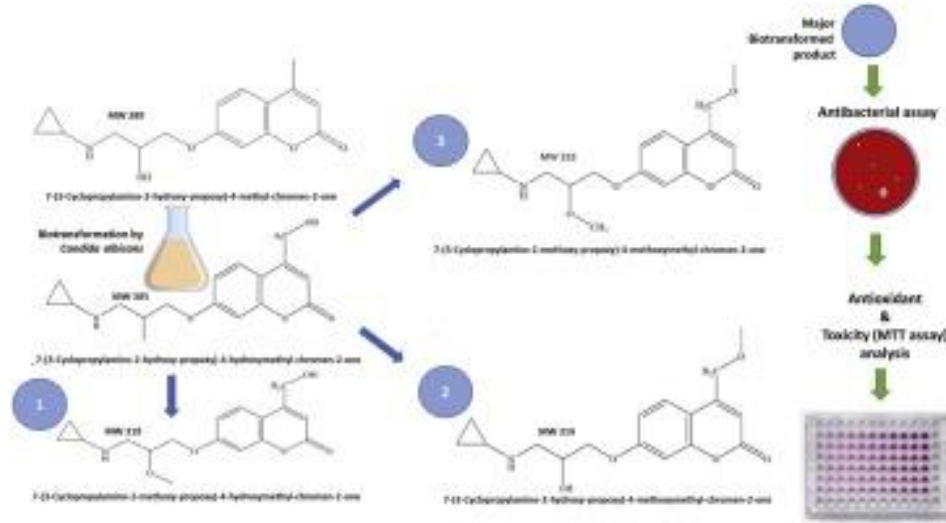
Al-Majedy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar sonucu yeni güçlü anti-bakteriyel aktiviteye sahip kumarinler sentezlenmiştir. Özellikle sentezlenen 3-[(3-(2'-Nitrofenil))-prop-2-enol]-4-hidroksi-6-metil-2H-kromon-2-on bileşiğinin dört çeşit bakteriye karşı aktivitesi bulunmuştur. Bu bakterilerden bazıları gram pozitif bakteri olan Staphylococcus aureus, yaygın olarak probiyotik takviye formülasyonlarında bulunan Bacillus megaterium bakterisi, dışkı florasında bulunan Proteus vulgaris ve E-coli'dir. Diğer bir önemli sentez ise Behrami tarafından yapılan 8-amino-4,7-dihidroksi-kromen-2-on kumarin türevidir. Bu bileşiğin bir

dizi bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanılan sefaleksinden daha aktif olduğu saptanmıştır (Al-Majedy, vd., 2017).



Şekil 5. 13 Anti-bakteriyel özelliğe sahip yeni kumarin türevleri

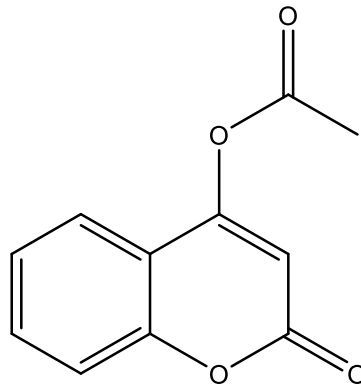
Ambreen ve çalışma arkadaşları, çalışmalarında üç aktif olmayan kumarin türevinin *Candida albicans*'ın serbest hücreleri tarafından biyotransformasyonu sonucunda bir biyoaktif kumarin analogu elde etmiştir. Biyotransformlanmış üründe kumarin kısmının varlığı, 350-400 nm'de λ_{mak} ve FTIR spektrumu ile doğrulanmıştır. Biyotransforme edilmiş ürün *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Salmonella typhi*'ye karşı antimikrobiyal aktivite ve ardından antioksidan aktivite göstermiştir. Bu bulgular *Candida albicans*'ın antibakteriyel, antoksidan ve sitotoksik aktivite gösteren farmakolojik olarak aktif kumarin analoglarını elde etmek için potansiyel kullanımını önermektedir (Ambreen, vd., 2019).



Şekil 5. 14 Biotransformasyon sonucundaki antibakteriyel aktiviteleri

5.2.3. Anti-Fungal Aktivitesi

Günümüzde fungal enfeksiyonların ve hastalıkların artmasıyla bu konudaki çalışmalar daha da önemli hale gelmiştir. Yeni bir kumarin türevi olan 4-asetatkumarinin (Cou-UMB16) hem tek başına hem de antifungal ilaçlar ile birlikte etkinliği incelenmiş olup 4-asetatkumarinin misel büyümesini ve por çimlenmesini inhibe ettiği ve bu kumarin türevinin bir antifungal değiştirici olarak hareket edebileceği sonucuna varılmıştır (Guerra, vd., 2018).



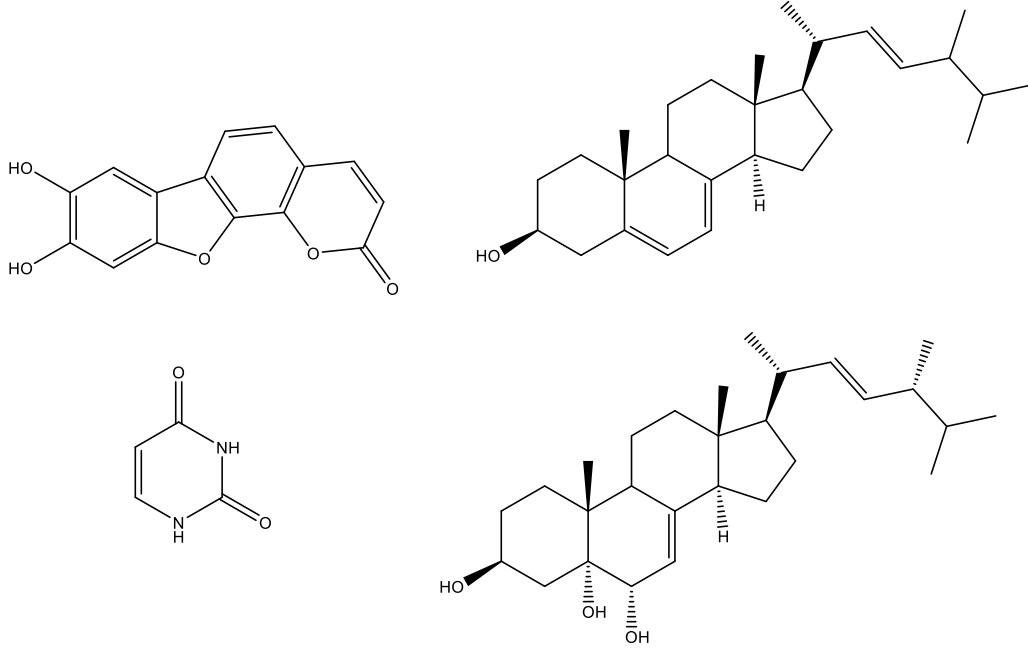
Şekil 5. 15 4-Asetatkumarinin yapısı

5.2.4. Anti-Oksidan Aktivitesi

Zhang ve çalışma arkadaşları, *Paxillus invutus*'un (mantar türü) kimyasal olarak araştırılması, yeni kumarin türevi kumarin-pi ve bilinen üç bileşiğin izole edilmesine yol açmıştır (Şekil 5.17). Yeni bileşiğin yapısı, 1D ve 2D NMR verilerinin yorumlanmasıyla açıklanmıştır. Kumarin pi, nadir bulunan bir benzofuranilkumarin iskeletine sahiptir. İzole edilen bileşikler, antioksidan aktiviteler için değerlendirilmiş ve kumarin-pi, IC₅₀ değeri 16.3 ug / mL olan önemli bir aktivite sergilemiştir (Zhang vd., 2019).

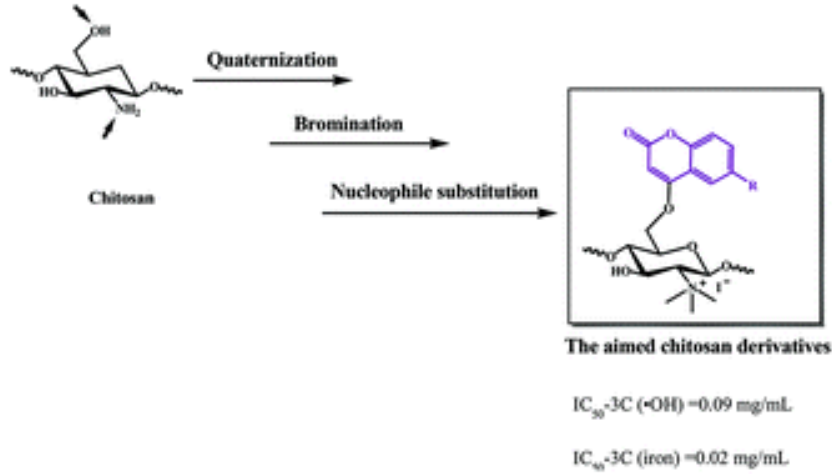


Şekil 5. 16 Paxillus involutus; benzofuranilkumarin, antioksidant aktivite



Şekil 5. 17 Paxillus invutus'dan izole edilen Kumarin-pi ve bilinen üç bileşik yapısı

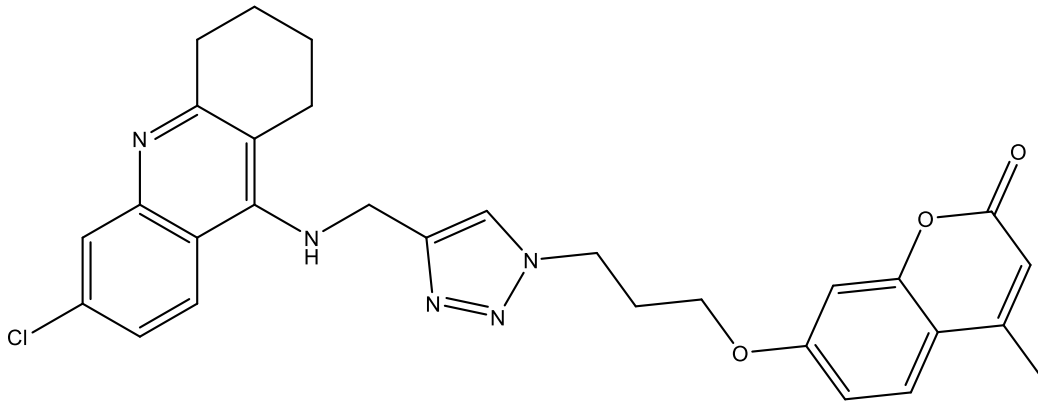
Qing Li ve çalışma arkadaşları, kitosanın antioksidan aktivitesini arttırmak için kumarinlere sahip yeni bir kitosan türevi sınıfı sentezlemiştir. Antioksidan özellikleri, lipid peroksidasyon aktivitesinin inhibisyonu, metal iyonu kenetleme kabiliyeti ve serbest radikal temizleme aktivitesi dahil test edilmiştir. IC₅₀ değerine dayanarak, sentezlenen kitosan türevlerinin inhibe edici özelliği, kitosan üzerinde kayda değer bir gelişme göstermiştir. Kitosan ve kumarin kombinasyonunun açıkça kitosanın antioksidan aktivitesini arttırdığını ve doğal polimerlere ve kumarinlere dayanan antioksidanların veya serbest radikal temizleyicilerin potansiyel uygulamalar gösterdiğini göstermiştir (Li vd., 2019).



Şekil 5. 18 Yeni Kitosan türevi sınıfının sentezlenme yöntemi

5.2.5. Anti-Alzheimer Aktivite

Alzheimer hastalığı en yaygın nörodejeneratif bozukluk arasında yer almaktadır. Kolinesterazlar (ChEs), kolinerjik iletimin kontrolünde vazgeçilmez bir rol oynamaktadır ve bu nedenle beyindeki asetilkolin seviyesi ChEs inhibisyonu ile arttırılmaktadır. Najafi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1,2,3-triazole bağlı yeni bir takrin-kumarin melezi serisi tasarlanmış, sentezlenmiş ve Alzheimer hastalığının (AD) tedavisi için güçlü çift bağlanma bölgesi kolinesteraz inhibitörleri (ChEI'ler) olarak test edilmiştir. Bunlar arasında Şekil 5.14'te yapısı verilen bileşik inhibitörleri, AChE'ye karşı en güçlü inhibitör aktivitesi göstermiştir. Bileşik ayrıca BACE1 inhibitör aktivitesi ve düşük aktivite gösteren Aβ25-35'e maruz kalan PC12 hücrelerine karşı nöroproteksiyon açısından değerlendirilmiştir. Son olarak, Morris tarafından bir laboratuvar hayvanıyla su labirentinde yaptığı çalışmalar, bileşiğin sıçanlarda scopolamine bağlı hafıza bozukluğu önemli ölçüde tersine çevirdiğini göstermiştir (Najafi vd., 2019).

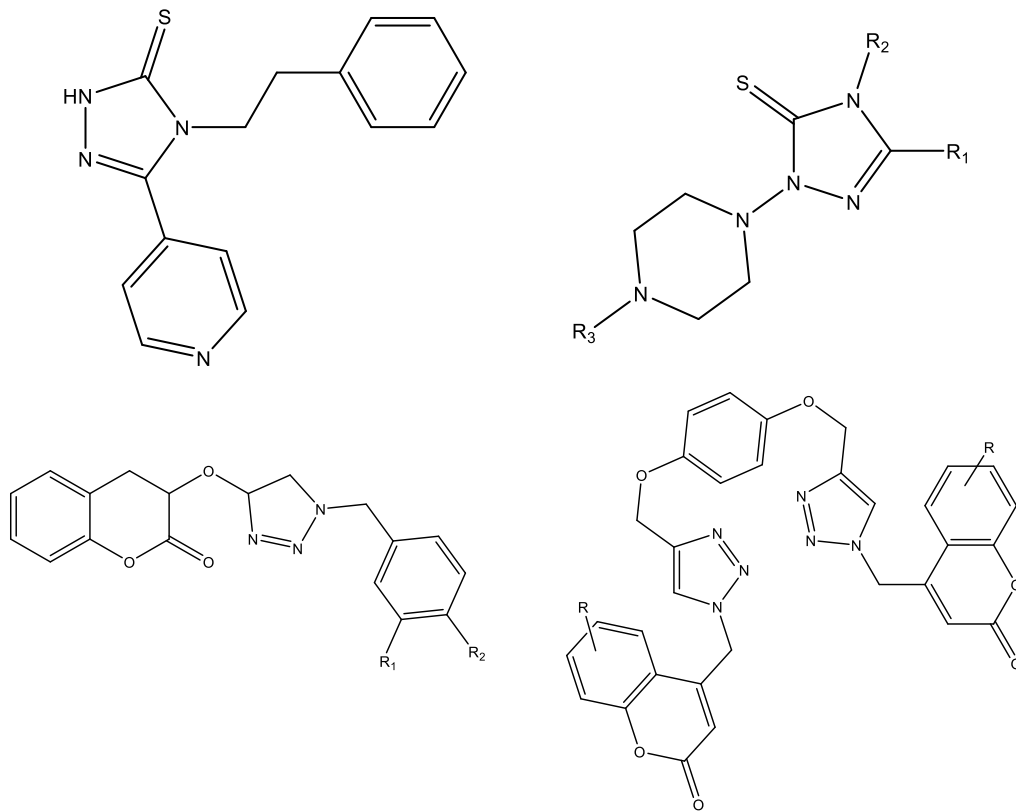


Şekil 5. 19 Anti-ChE bileşiğinin yapısı

5.2.6. Antitüberküloz Aktivitesi

Tüberküloz (TB), bulaşıcı hastalıklar ile birlikte evrensel ölümlerin hala önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Mycobacterium tuberculosis MTB, diğer kritik organlardan ayrı esas olarak akciğerleri (pulmoner TB) etkileyen ve tüberküloza (TB) neden olan baskın patojendir. Tüberküloz (TB) hala zorlu dünya çapında bir sağlık sorunudur ve mikobakteri tüberkülozu (MTB) en toksik insan patojenlerinden biri olmaya devam etmektedir.

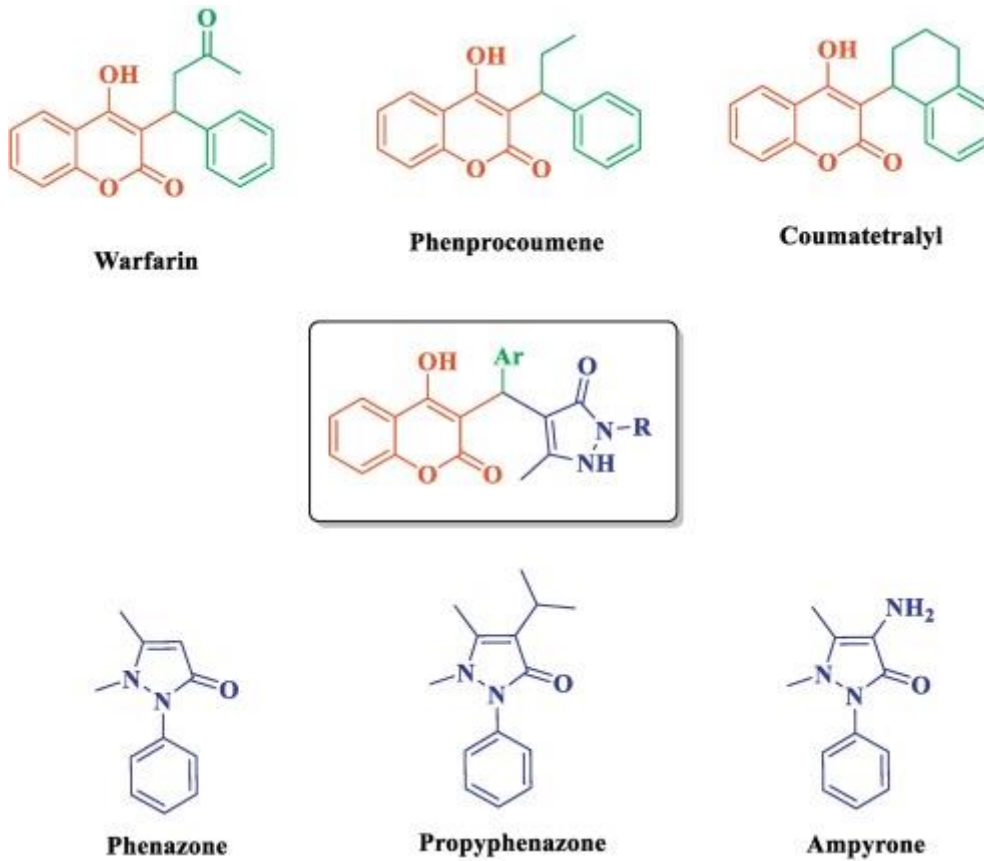
Shaikh ve arkadaşları yeni antitüberküler ve antimikrobiyal ajanların keşfedilmesi için sübstitüe kumarin ve fenil-1,2,4-triazolidin-3-tiyon bileşikler sentezlenmiş, antitüberküloz ve antimikrobiyal aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Sübstitüe kumarin ve fenil -1,2,4-triazolidin-3-tiyonların çoğu Mycobacterium tuberculosis'e (H37Rv) karşı ümit verici aktivite göstermiştir. Bu bileşikler, laboratuvar koşullarında S.aureus, Bacillus sps ve E.coli'ye karşı 0.4 ila 1.6 ug / mL arasında değişen düşük MIC değerleri ile mükemmel antibakteriyel aktivite göstermiştir. Hem kumarinlerin hem de 1,2,4 - triazollerin antimikrobiyal ve antitüberküloz aktivitede zengin önemi vardır. Bu iki heterosiklik sistemin tek bir hibrit bileşikte sentetik bir metodoloji ile birleştirilmesi ve antimikrobiyal ve antitüberküler aktivitenin artırılması için faydalı olacağı düşünülmektedir (Shaikh vd., 2019).



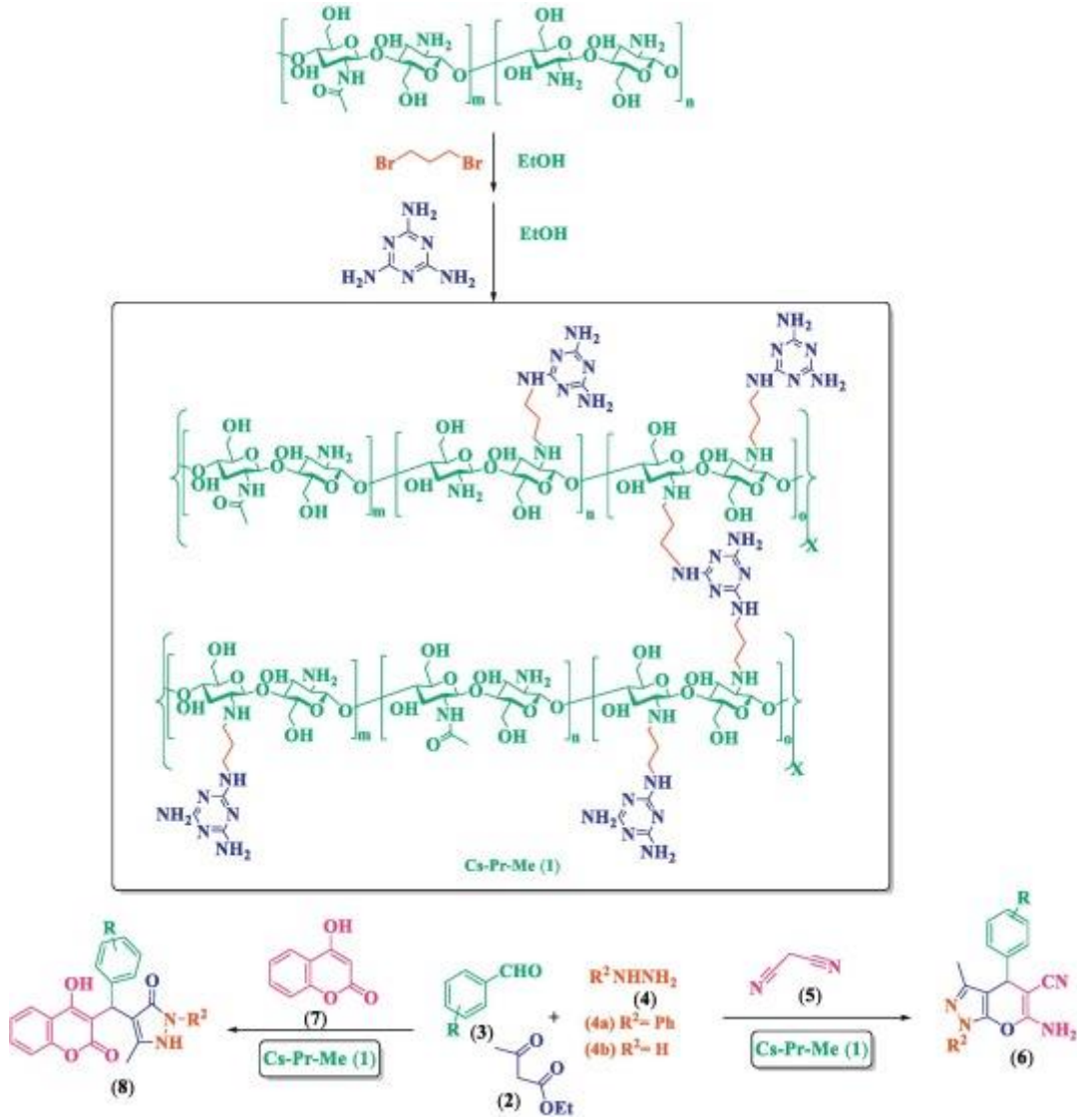
Şekil 5. 20 Yapısal olarak ilişkili bazı 1,2,4-triazoller ve ilginç antibakteriyel ve antitüberküler aktiviteye sahip kumarin türevleri

5.2.7. Enzimatik Aktivitesi

Valiey ve çalışma arkadaşları, işlevselleştirilmiş biyoaktif dihidropirano pirazol ve benzilpirazolil kumarin türevlerinin çeşitlilik odaklı sentezi için çevresel olarak iyi bir protokol, aril anhidritlerin, etil asetoasetat, hidrazin türevlerinin, malonitril ve 4-hidroksikumarinin varlığında reaksiyonları incelemişlerdir. Bu yeşil protokolün dikkate değer avantajları, istenen ürünlerin nicel verimleri, kısa reaksiyon süreleri, geniş kapsam, basit işlem prosedürü ve geçiş metali içermeyen bir katalizörün düşük yüklenmesidir. Bu biyo-temelli organokatalizörün ek bir avantajı, katalitik aktivitesinde önemli bir kayıp olmadan müteakip çalışmalarda reaksiyondan kolaylıkla ve en az çabayla ayrılması ve geri dönüşüm kabiliyetidir (Valiey vd., 2019).

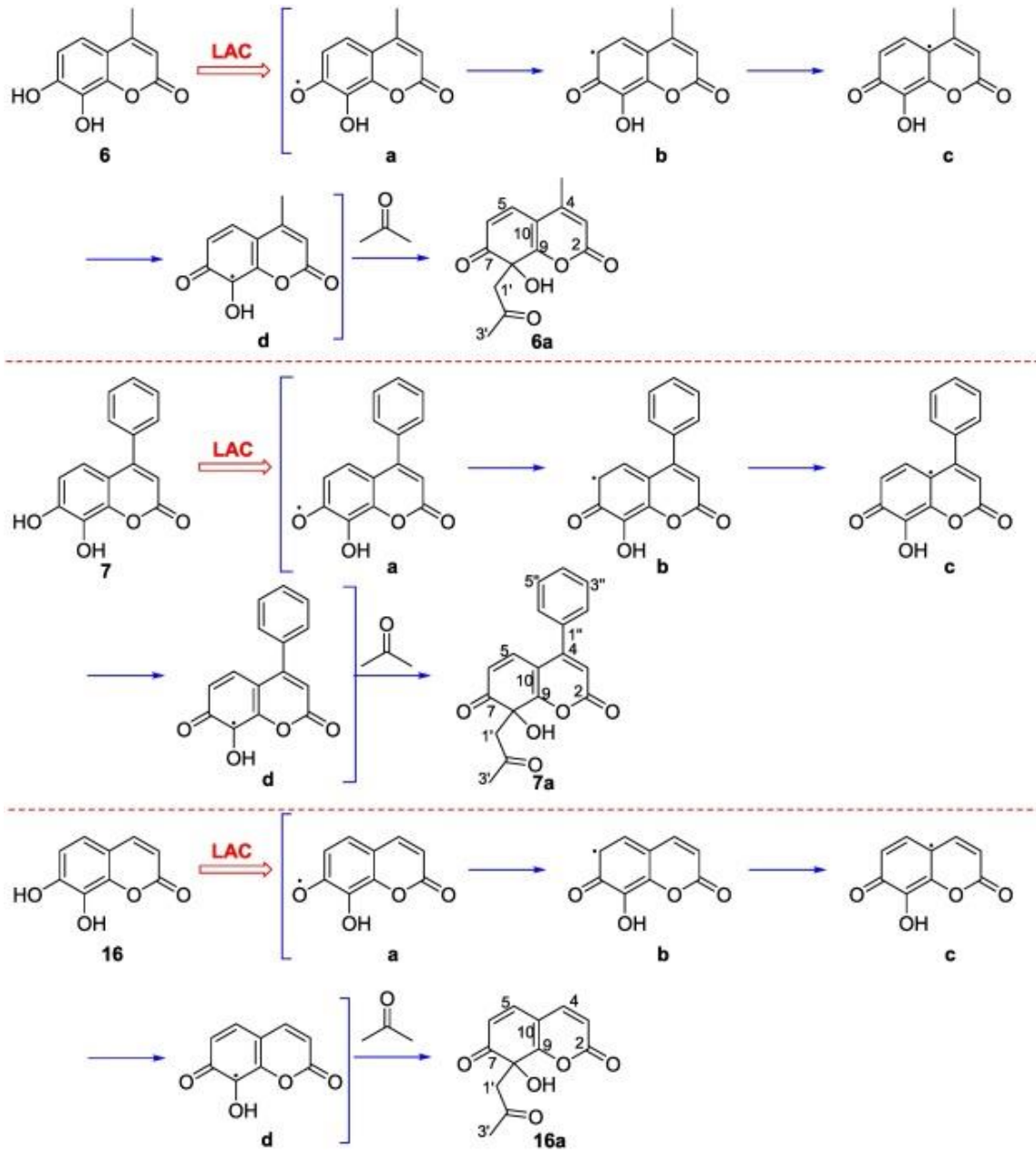


Şekil 5. 21 Biyolojik olarak aktif kumarinler ve pirazolon yapı iskeleleri



Şekil 5. 22 Kovalent olarak modifiye edilmiş kitosan materyalleri

Wang ve çalışma arkadaşları, biyoaktif kumarinleri keşfetmeye yönelik olarak Lakkaz'ın (LAC) katalitik yeteneğini araştırmak için on altı kumarin kullanmıştır ve aseton 6a, 7a ve 16a ile birleşen üç kumarin türevinin üretimine yol açmıştır. Üç kumarin 6,7 ve 16'nın LAC ile potansiyel etkileşim mekanizmaları moleküler yerleştirme analiz edilmiştir. Kumarinler 6, 7 ve 16'nın Km değerleri sırasıyla $0.87 \pm 0.07 \mu\text{M}$ ile $2.74 \pm 0.29 \mu\text{M}$ arasında değişmiştir. Bu bulgu, LAC'nin oksidatif eşleşmeyi katalize etmek için güvenilir bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur (Wang vd., 2019).



Şekil 5. 23 Kumarinler 6, 7 ve 16'nın transformasyonu için önerilen mekanizma

6. DENEYSEL BÖLÜM

6.1. Kullanılan Cihazlar

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

Nükleer magnetik rezonans spektrumu (^1H NMR ve ^{13}C NMR), Yıldız Teknik Üniversitesi Nükleer Magnetik Rezonans Laboratuvarında ‘Bruker AVANCE 3 500 MHz NMR’ cihazı ile kloroform-d (CDCl_3) içerisinde TMS standartına karşı alındı.

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

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

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

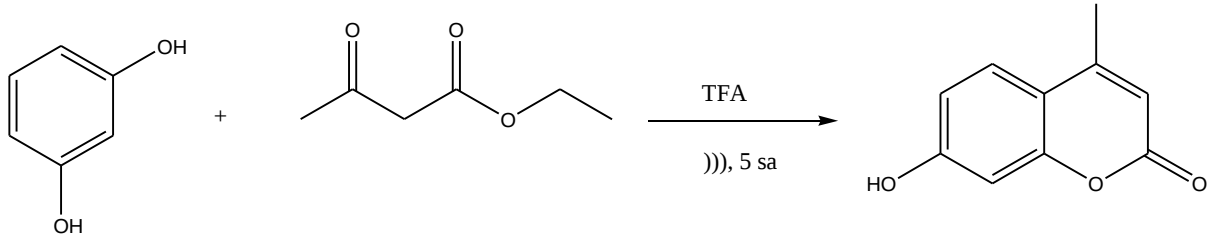
Renklendirme reaktifleri olarak anisaldehit ve ninhidrin çözeltileri kullanıldı.

Floresans spektrumları ‘Varian Eclipse Spectrofluorometer’ cihazında 1 cm’lik küvette oda sıcaklığında ölçüldü.

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

6.2. Kumarin Çekirdeğinin Eldesinde Kullanılan Başlangıç Maddelerinin Sentezi

6.2.1. 7-Hidroksi-4-metil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 1, C₁₀H₈O₃)



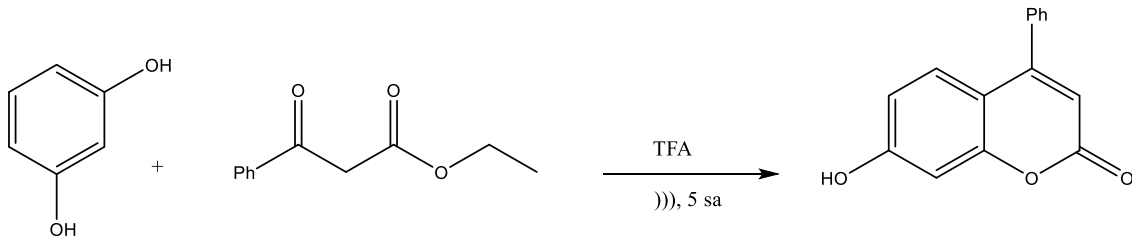
Rezorsinol (1.0 mmol) ve etil asetoasetat (1.0 mmol), çözücü ve katalizör olarak trifluoroasetik asit (20 mL, TFA) içerisinde ultrasonik banyoda ultrasonik dalgalarla etkileştirildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile diklorometan:metanol (20:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun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

Beyaz katı, % 87, e.n. 184-187 °C, (e.n. 180-182 °C, Manishar, vd.; 2012).

6.2.1.1. Bileşik 1'in Spektral Verileri

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

6.2.2. 7-Hidroksi-4-fenil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 2, C₁₅H₁₀O₃)



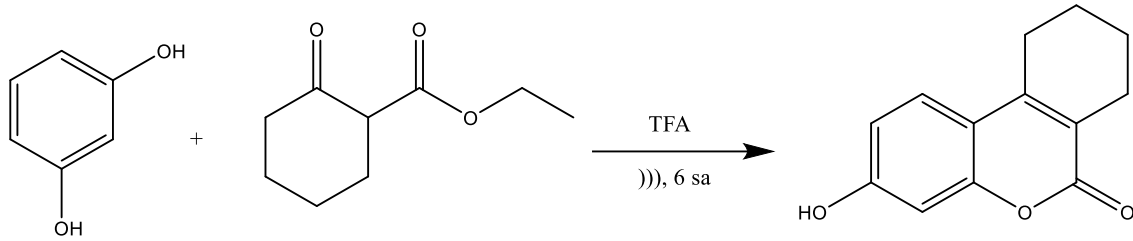
Rezorsinol (1.0 mmol) ve Etil benzoilasetat (1.0 mmol) çözücü ve katalizör olarak trifluoroasetikasit (10 mL, TFA) içerisinde ultrasonik banyoda ultrasonik dalgalarla etkileştirildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile diklorometan:metanol (20:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun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

Beyaz katı, % 89.7, e.n. 247-252°C, (%92, e.n. 251-253 °C, Timonen, vd., 2011).

6.2.2.1. Bileşik 2'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3098$ (aromatik, CH gerilimi), 1682 (C=O gerilimi), 1601 (aromatik C=C gerilimi), 1153 (C-O gerilimi), 845 ve 720 (C-H eğilimleri) cm^{-1} .

6.2.3. 3-Hidroksi-7,8,9,10-tetrahidro-6H-benzo[c]kromen-6-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 3, $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$)



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

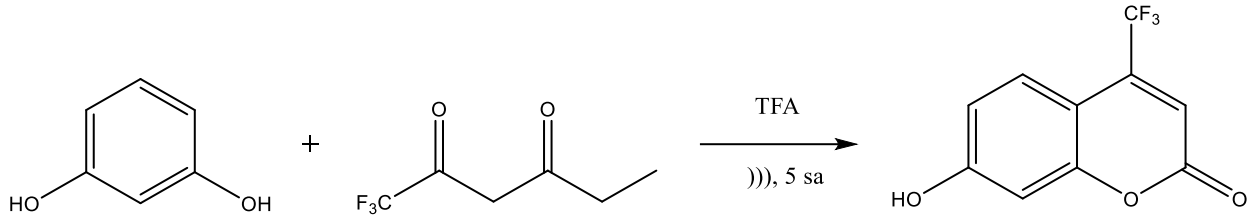
Beyaz katı, % 85, e.n. $223.7\text{-}226.9^\circ\text{C}$ [en. $223\text{-}225^\circ\text{C}$ (Smitha ve Reddy; 2004)].

6.2.3.1. Bileşik 3'ün Spektral Verileri

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

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$, Hesaplanan= 217.0865 . $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$, Bulunan= 217.0857 .

6.2.4. 4-(Triflorometil)-7-hidroksi-2H-kromen-4-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 4, C₁₀H₅F₃O₃)



Bileşik 1

Rezorsinol (1.0 mmol) ve etil 4,4,4-trifloroasetotasetat (1.0 mmol), çözücü ve katalizör olarak trifluoroasetik asit (20 mL, TFA) içerisinde ultrasonik banyoda ultrasonik dalgalarla etkileştirildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etilasetat:hekzan (1:1) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 5 saatte tamamlandığı belirlendi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve parçalanmış buza dökülerek karıştırıldı. Katı ürün süzüldü, soğuk su ile yıkandı ve etanolden tekrar kristallendirildi (Hu, vd., 2011; Smitha ve Reddy, 2004).

Pembe Katı, % 83, e.n. 183.2-185.3°C (e.n. 183-184°C, Katkevics, vd., 2007).

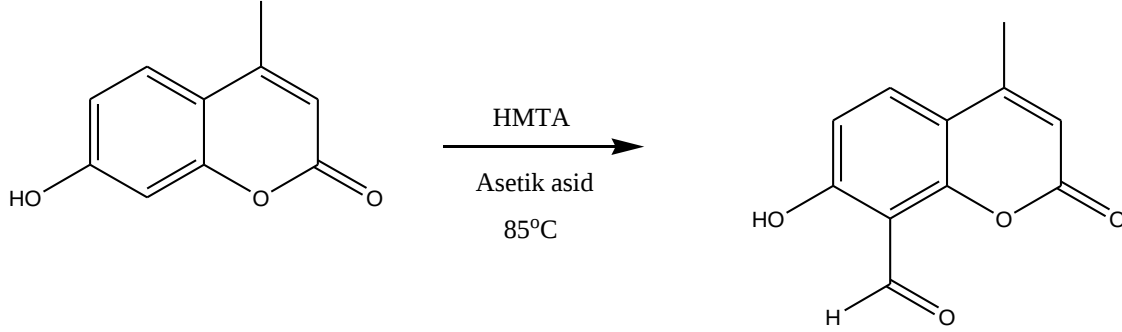
6.2.4.1 Bileşik 4'ün Spektral Verileri

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

LC-MS (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺, hesaplanan=231.0269. C₁₀H₅F₃O₃,
bulunan= 231.0256.

6.3. Kumarin Başlangıç Maddelerinin Formillendirme Ürünleri

6.3.1. 7-Hidroksi-4-metil-2-okso-2H-kromen-8-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 5, C₁₁H₈O₄)



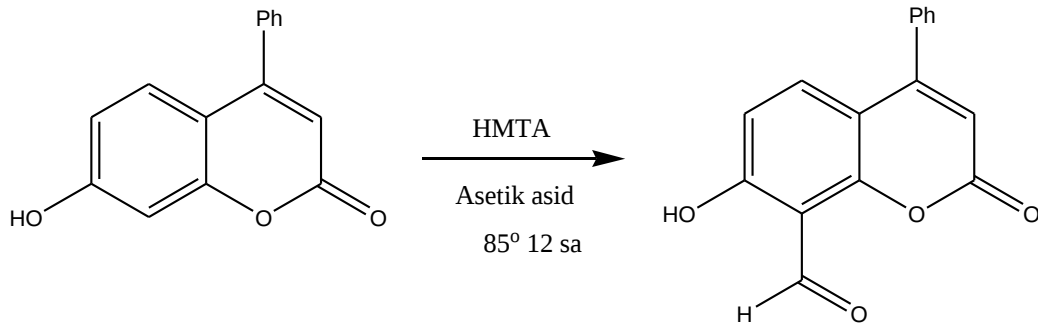
Bileşik 1 (5.28 g, 0.03 mol) ve hekzametilentetramin (HMTA, 9.8 g, 0.07 mol), glasiyal asetik asit (50 ml) içerisinde 85°C de 6-7 saat ısıtıldı. Daha sonra karışıma, % 20'lik HCl çözeltisi (75 ml) eklenerek 45 dk ısıtıldı. Çözelti, 20-25°C ye soğutulup eter ile ekstrakte edildi. Eter uçuruldu ve sarı katı (**Bileşik 5**) elde edildi. Katı, etanolden tekrar kristallendirildi (Kulkarni. vd., 2009.)

Sarı katı, % 22, e.n. 140-143°C, (e.n. 140-142°C, Dong vd., 2011; Jadhava ve Pardeshi, 2016).

6.3.1.1. Bileşik 5'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3350 (OH gerilimi), 3060 (aromatik, CH gerilimi), 2995, 2948 (alifatik, CH gerilimleri), 1732 ve 1645 (C=O gerilimleri), 1593 (aromatik C=C gerilimi), 1477 ve 1389 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1246 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

6.3.2. 7-Hidroksi-4-fenil-2-okso-2H-kromen-8-karbaldehit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 6, C₁₆H₁₀O₄)



Bileşik 2 (5.28 g, 0.03 mol) ve hekzametilentetramin (HMTA, 9.8 g, 0.07 mol), glasiyal asetik asit (50 ml) içerisinde 85°C de 12 saat ısıtıldı. Daha sonra karışıma, %20'lik HCl çözeltisi (75

ml) eklenerek 45 dk ısıtıldı. Çözelti, 20-25°C ye soğutulup eter ile ekstrakte edildi. Eter uçuruldu ve sarı yağimsı **Bileşik 6** elde edildi (Kulkarni. vd., 2009).

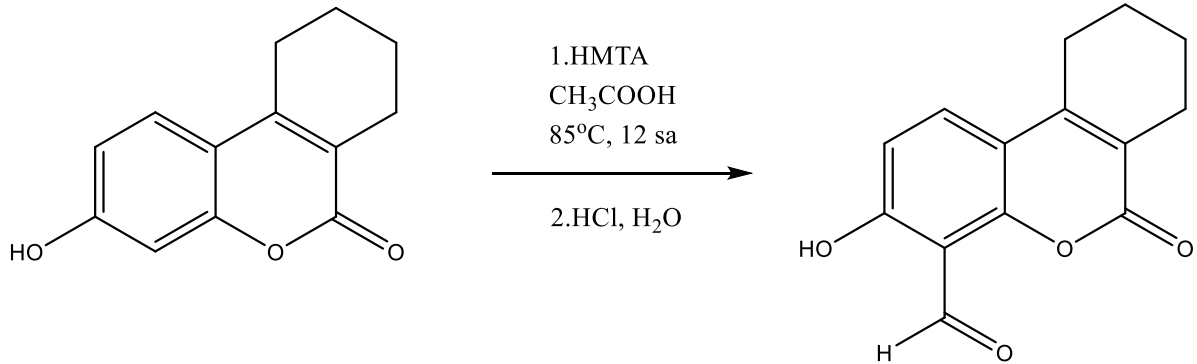
Viskoz sarı yağ, % 36 (% 60, e.n. 120 °C, Moskvina ve Khilya, 2008).

6.3.2.1. Bileşik 6'nın Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3069 (aromatik, CH gerilimi), 1732 ve 1690 (C=O gerilimleri), 1584 (aromatik C=C gerilimi), 1476, 1145 ve 1387 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1157 (C-O gerilimi) cm^{-1} .

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M+H]^+$, hesaplanan=267.0657. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_4$,
bulunan=267.0654.

6.3.3. 3-Hidroksi-6-okso-7,8,9,10-tetrahidro-6H-benzo[c]kromen-karbaldahit Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 7, $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$)



Bileşik 3 (5.28 g, 0.03 mol) ve hekzametilentetramin (HMTA, 9.8 g, 0.07 mol), glasiyal asetik asit (50 ml) içerisinde 85°C de 12 saat ısıtıldı. Daha sonra karışıma, % 20'lik HCl çözeltisi (75 ml) eklenerek 45 dk ısıtıldı. Çözelti, 20-25°C ye soğutulup eter ile ekstrakte edildi. Eter uçuruldu. **Bileşik 7** elde edildi. Diğer bir kristallendirme işlemi yapılmadı.

Sarı katı, %81, e.n. 135.7-137.6°C

(Parekh ve Trivedi, 1970).

6.3.3.1. Bileşik 7'nin Spektral Verileri

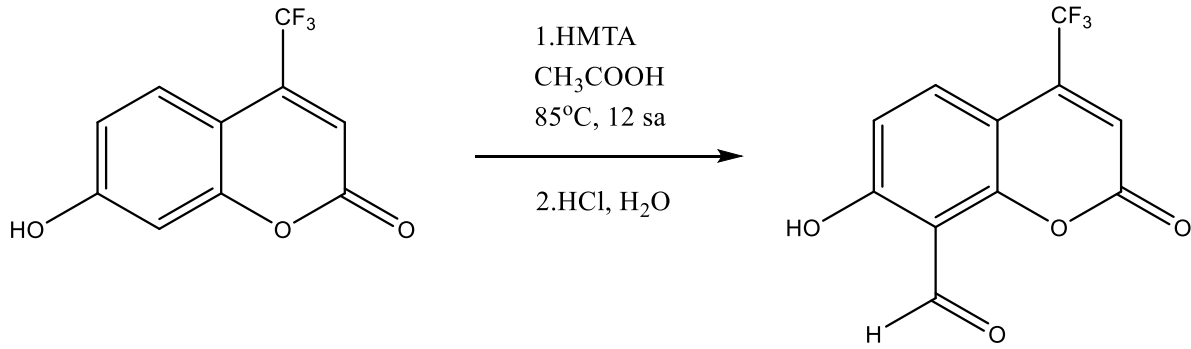
FTIR (ATR): ν = 3400 (OH gerilimi), 3085 (aromatik, CH gerilimi), 2941, 2886 (alifatik, CH gerilimleri), 1705 ve 1646 (C=O gerilimleri), 1628 ve 1589 (aromatik C=C gerilimi), 1479 ve 1382 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1276 (C-O gerilimi) cm^{-1} .

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[M+H]^+$, hesaplanan=245.0814. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$,
bulunan= 245.0802

6.3.4. 4-(Trifluorometil)-7-hidroksi-2-okso-2H-kromen-8-karbaldehit

Bileşiğinin

Sentezi (Bileşik 8, $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_4$)



Bileşik 4 (5.28 g, 0.03 mol) ve heksametilentetramin (HMTA, 9.8 g, 0.07 mol), glasiyal asetik asit (50 ml) içerisinde 85°C de 12 saat ısıtıldı. Daha sonra karışıma, % 20'lik HCl çözeltisi (75 ml) eklenerek 45 dk ısıtıldı. Çözelti, 20-25°C ye soğutulup eter ile ekstrakte edildi. Eter uçuruldu. **Bileşik 8** elde edildi. Diğer bir kristallendirme işlemi yapılmadı.

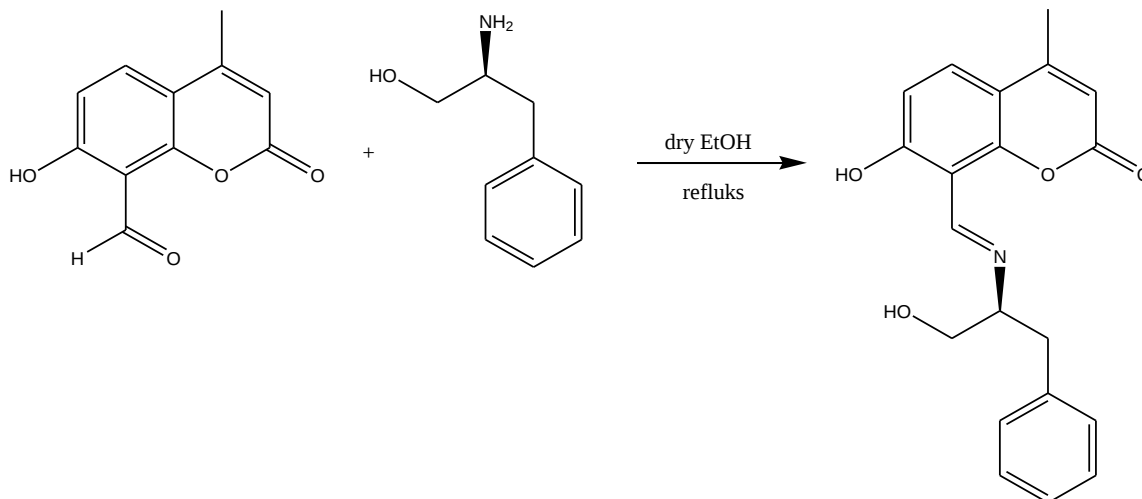
Pembe Katı, %89, e.n. 121.3-123°C.

6.3.4.1. Bileşik 8'in Spektral Verileri

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

7. İMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE FLORESANS ÇALIŞMALARI

7.1. 8- ((S)-(1-Hidroksi-3-fenilpropan-2-ilimino)metil)-7-hidroksi-4-metil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 9, C₂₀H₁₉NO₄)



Bileşik 5 (5.828 g, 31 mmol) ve (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol (4.681 g, 31 mmol) dry etanolde çözünerek 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile (etilasetat:hekzan 3:1) takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etanol uçuruldu, ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etilasetat:hekzan 3:1).

Sarı katı, % 85,72, e.n. 135-138 °C, $[\alpha]^{20}_D = -12.05$ (c= 0.73, CHCl₃).

7.1.1. Bileşik 9'un Spektral Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3207$ (OH gerilimi), 3059 (aromatik, CH gerilimi), 2922, 2855 (alifatik, CH gerilimleri), 1720 (C=O gerilimi), 1628 (C=N gerilimi), 1578 (aromatik C=C gerilimi), 1495 ve 1387 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1265 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.82 (dd, $J=14.0, 8.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 2.95 (dd, $J=13.5, 5.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.65-3.68 (m, 1H, CH), 3.69-3.73 (m, 1H, CH₂OH), 3.84-3.88 (m, 1H, CH₂OH), 5.71 (s, 1H, =CH), 6.41 (d, $J=9.5$ Hz, 1H, ArH), 7.07 (bd, $J=7.0$ Hz, 2H, ArH), 7.10-7.13 (m, 1H, ArH), 7.17-7.20 (m, 3H, ArH), 8.33 (s, 1H, CH=N) ppm.

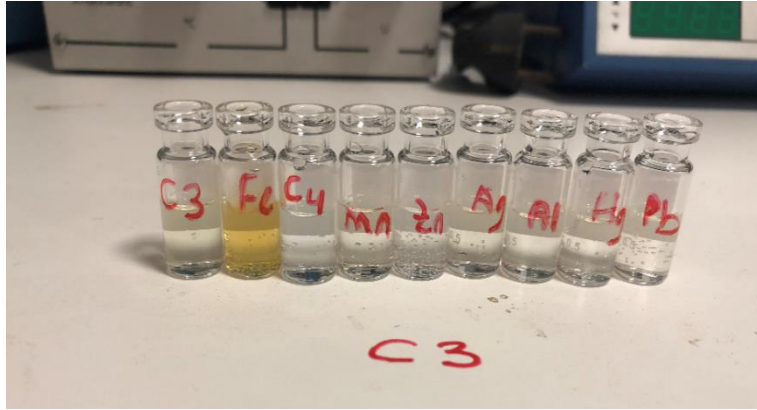
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 18.8 (CH_3), 38.2 (CH_2Ph), 64.7 (CH), 69.4 (CH_2OH), 103.8 (C-3), 107.0 (C_{aro}), 108.4 (C_{aroH}), 118.6 (C_{aroH}), 127.1 (C_{aroH}), 128.8 (C_{aroH}), 129.2 (C_{aroH}), 130.6 (C_{aroH}), 136.2 (C_{aro}), 154.0 (C-4), 155.3 (C_{aro}), 160.2 ($\text{C}=\text{N}$), 160.4 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$, bulunan=338.1385. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ hesaplanan= 338.1387.

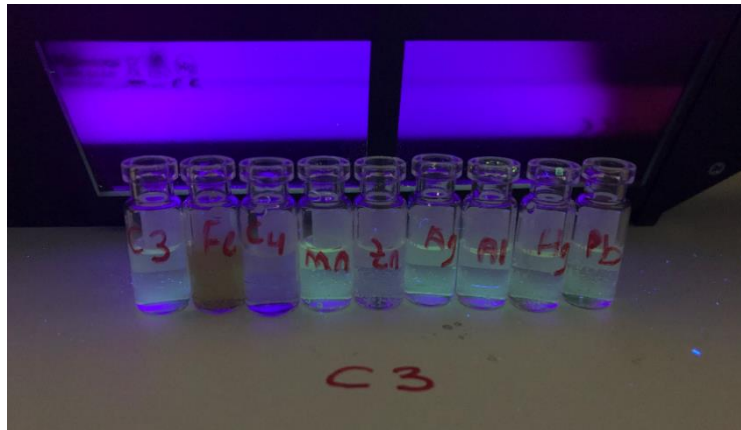
7.1.2. Bileşik 9'un Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları

Bileşik 9'un asetonitril içerisindeki 1mM'lık çözeltisi ile $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PbCl_2 , AgNO_3 , ZnCl_2 , HgCl_2 , MnCl_2 , $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ tuzlarının 5 mM'lık çözeltileri hazırlandı.

0.5 mL **Bileşik 9** çözeltisi-0.5 mL metal tuzlarının çözeltisi deney tüplerine konularak karıştırıldı. Renk değişimleri gözlemlendi ve UV ışık altında incelendi.

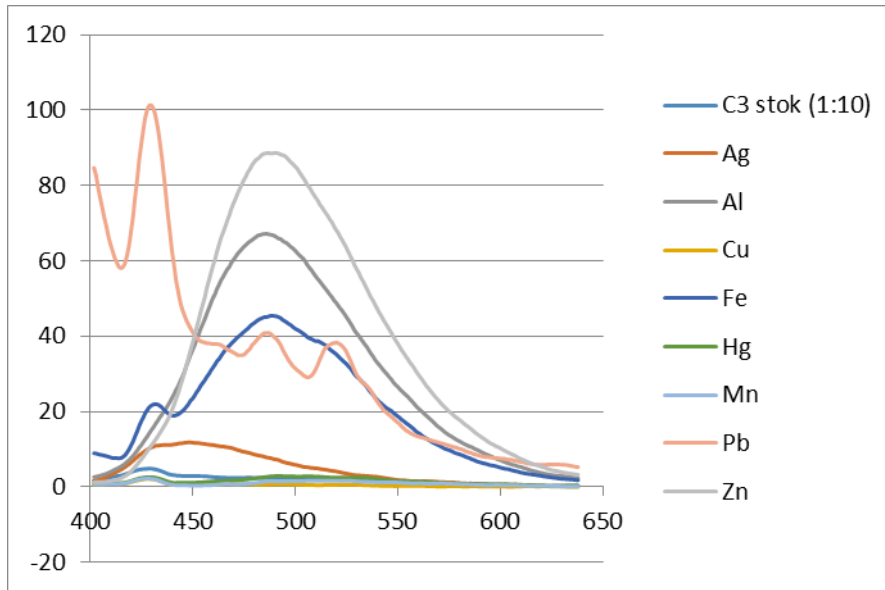


Şekil 7. 1 0.5 mL Bileşik 9 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımları (gün ışığı)



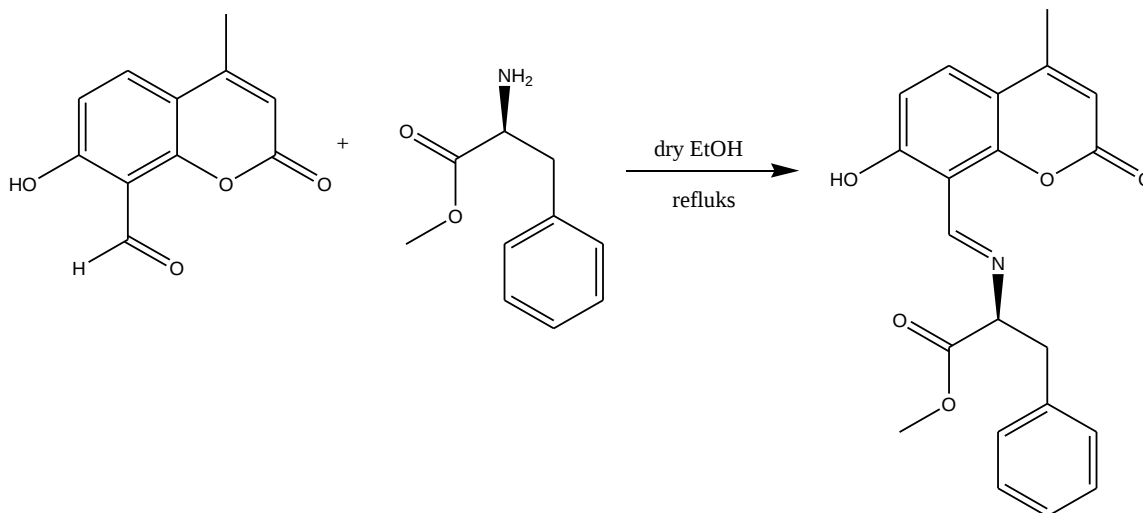
Şekil 7. 2 0.5 mL Bileşik 9 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımı (UV)

Bileşik 9'un seçiciliği, çeşitli metal iyonlarına (Al^{3+} , Pb^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+}) karşı incelendi. Bileşik 9 zayıf floresans sergileyen bir moleküldür (428 nm ve 490 nm). Bileşik 9'un asetonitrildeki çözeltisine (10^{-4} M), Al^{3+} ve Zn^{2+} 'nin sudaki çözeltisinin (10^{-3} M) eklenmesi emisyon maksimumu 490 nm'de gözlenen floresans şiddetinin artışıyla sonuçlanmıştır. Ayrıca, aynı miktarda Pb^{2+} 'nin eklenmesi 431 nm'deki dalga boyunda floresans artışına neden olmuştur. Bunun yanı sıra, aynı konsantrasyonlarda diğer metal iyonları (Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{3+}) önemli floresans değişimleri sergilememişlerdir. Bu sonuçlar Bileşik 9'un çözeltide Al^{3+} , Zn^{2+} ve Pb^{2+} iyonlarına karşı duyarlılığı olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, Bileşik 9'un birden fazla metale duyarlılığının olması herhangi bir metale karşı seçicilik sergilemesini engellemektedir.



Şekil 7. 3 Çeşitli Metal İyonları Varlığında Bileşik 9'un Floresans Spektrumu

7.2 (S)-Metil-2 -((7-hidroksi-4-metil-2-okso-2H-kromen-8-il)metilenamino)-3-fenilpropanoat Bileşiminin Sentezi (Bileşik 10, C₂₁H₁₉NO₅)



Susuz etanolde çözülmüş **Bileşik 5** (1 mmol) içerisine, susuz alkol içerisinde 0.5 mL trietilamin ile oda sıcaklığında bir saat karıştırılan *L*-fenilalanin metil ester hidroklorür eklendi. Reaksiyon geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile (etilasetat:hekzan 2:3) takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etanol uçuruldu, ham ürün flash kromatografisi ile saflaştırıldı (etilasetat:hekzan 2:3).

Sarı viskoz yağ, % 68.2

7.2.1 Bileşik 10'un Spektral Verileri

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

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.15-3.19 (m, 1H, CH₂Ph), 3.36-3.41 (m, 1H, CH₂Ph), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.27-4.31 (m, 1H, CH), 6.07 (s, 1H, =CH), 6.85 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, ArH), 7.15-7.21 (m, 3H, ArH), 7.25-7.28 (m, 2H, ArH), 7.51 (d, *J*=9.0 Hz, 1H, ArH), 8.74 (s, 1H, CH=N) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 18.9 (CH₃), 40.0 (CH₂Ph), 61.7 (OCH₃), 72.0 (CH), 105.9 (C-3), 110.6 (C_{aro}), 110.7 (C_{aro}H), 115.1 (C_{aro}H), 127.1 (C_{aro}H), 128.6 (C_{aro}H), 129.1 (C_{aro}H),

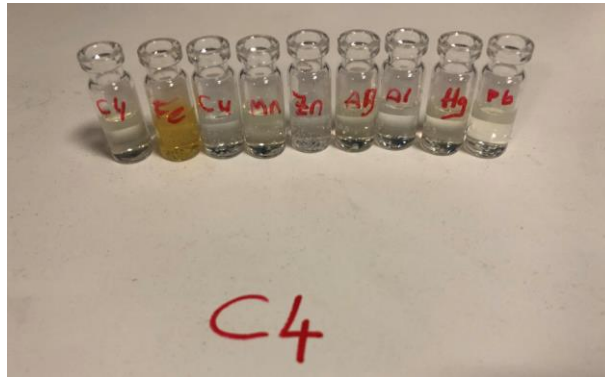
129.4 (C_{aro}), 136.1 (C_{aro}), 153.2 (C-4), 154.2 (C_{aro}), 160.2 (C_{aro}), 161.4 (C=N), 167.0 (C=O), 170.6 (C=O) ppm.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z [M-H]⁻, bulunan=364.1220. C₂₁H₁₉NO₅ hesaplanan= 364.1190.

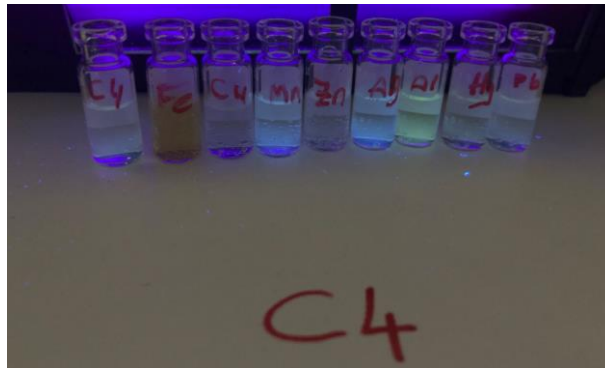
7.2.2. Bileşik 10'un Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları

Bileşik 4'ün asetonitril içerisindeki 1mM'lık çözeltisi ile FeCl₃.6H₂O, CuCl₂.2H₂O, PbCl₂, AgNO₃, ZnCl₂, HgCl₂, MnCl₂, Al(NO₃)₃ tuzlarının 5 mM'lık çözeltileri hazırlandı.

0.5 mL **Bileşik 4** çözeltisi-0.5 mL metal tuzlarının çözeltisi deney tüplerine konularak karıştırıldı. Renk değişimleri gözlemlendi ve UV ışık altında incelendi.



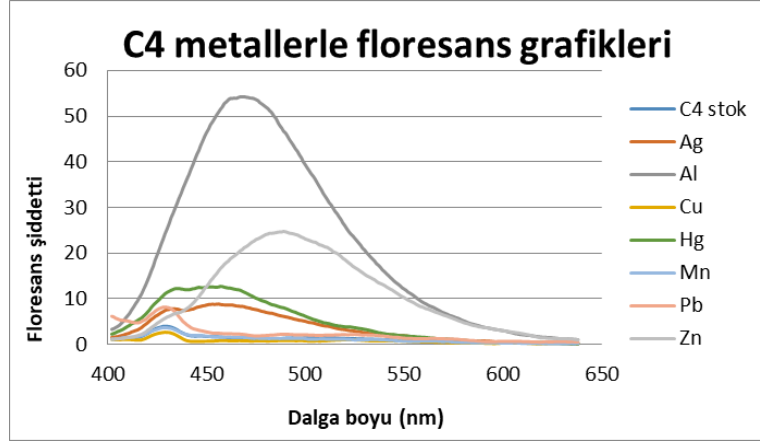
Şekil 7. 4 0.5 mL Bileşik 10 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımları (gün ışığı)



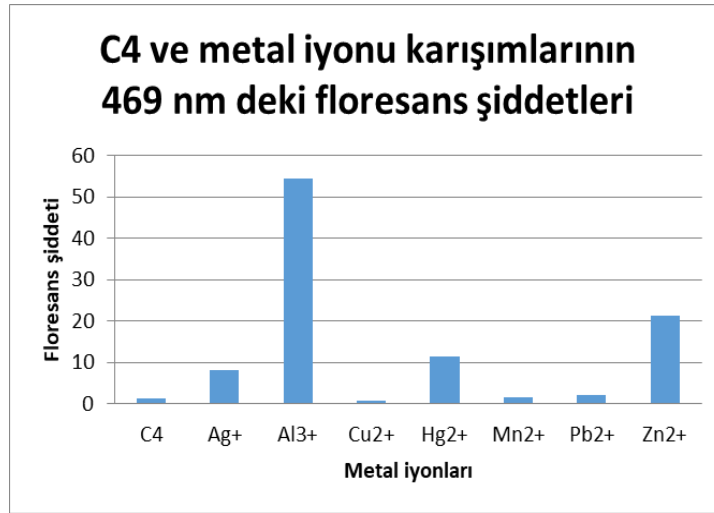
Şekil 7. 5 0.5 mL Bileşik 10 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımı (UV)

Bileşik 10'un seçiciliği, çeşitli metal iyonlarına (Al³⁺, Pb²⁺, Ag⁺, Cu²⁺, Hg²⁺, Mn²⁺, Zn²⁺,) karşı incelendi. Bileşik 10 zayıf floresans sergileyen bir moleküldür. Bileşik 10'un asetonitrildeki çözeltisine (10⁻⁴ M), Al³⁺'nın sudaki çözeltisinin (10⁻³ M) eklenmesi emisyon maksimumu 469 nm'de gözlenen floresans şiddetinin artışıyla sonuçlanmıştır. Ayrıca, aynı miktarda Zn²⁺'nin eklenmesi 495 nm dalga boyunda floresans artışına (Al³⁺'dan daha az)

neden olmuştur. Bunun yanısıra, aynı konsantrasyonlarda diğer metal iyonları (Pb^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+}) önemli floresans değişimleri sergilememişlerdir. Bu sonuçlar Bileşik 10'un çözeltide Al^{3+} iyonlarına karşı seçiciliği olduğunu göstermektedir.

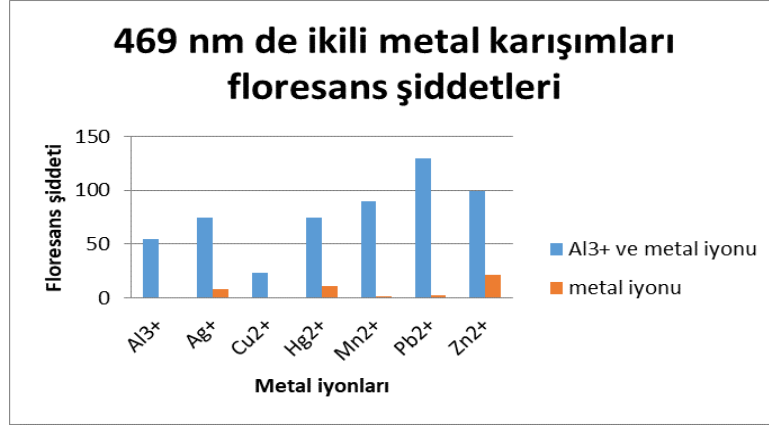


Şekil 7. 6 Çeşitli Metal İyonları Varlığında Bileşik 10'un Floresans Spektrumu



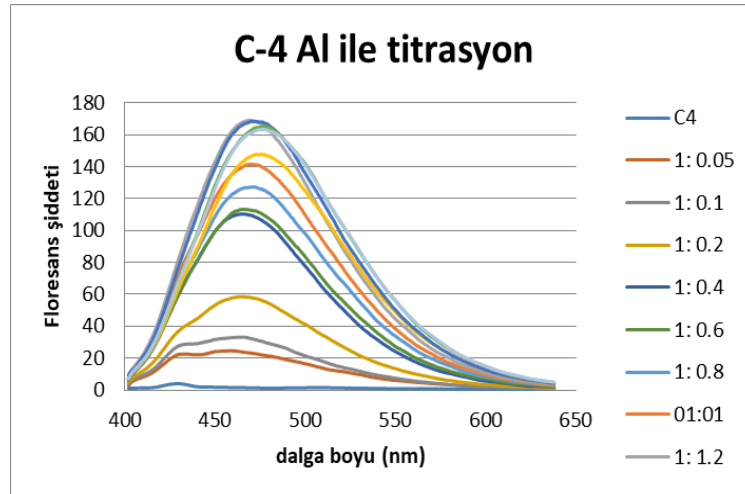
Şekil 7. 7 Bileşik 10'un Çeşitli Metal İyonları ile 469 nm'deki Floresans Şiddetleri

Ayrıca, Bileşik 10'un, diğer metal iyonları ile bir arada bulunduğu Al^{3+} 'ya karşı seçiciliğinin olduğu karşılaştırmalı deneyler sayesinde tespit edildi. Cu^{2+} , Bileşik 10- Al^{3+} sinyalini kuenç ederken, diğer iyonlar Al^{3+} 'nın belirlenmesinde çok az girişime sahiptir (Şekil 7.8).

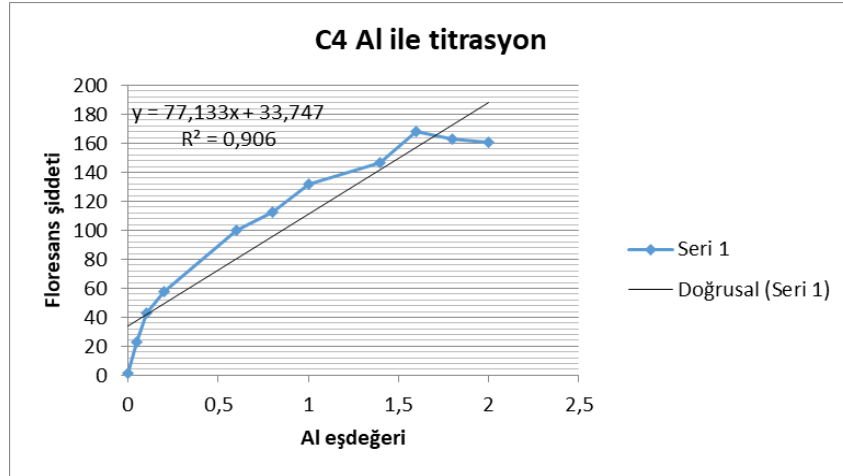


Şekil 7. 8 Çeşitli Metal İyonları varlığında Bileşik 10'un Al³⁺'ya Karşı Seçiciliği
($\lambda_{em}=469$ nm)

Aluminyum iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak emisyon spektrumlarındaki değişimi gözlemlemek için titrasyon deneyleri yapılmıştır. Bileşik 10 (10^{-4} M), 380 nm'de uyarılma ile 430 nm'de zayıf bir floresans emisyonuna sahiptir. Elde edilen titrasyon deneyleri sonuçları, Bileşik 10'un spektrumlarının Al³⁺ iyonu derişimine bağlı olarak orantısal değişim gösterdiğini ortaya koymuştur. Al³⁺'nın artan miktarlarının (0.05-1.2 ekiv.) eklenmesiyle floresans şiddetinde kayda değer bir artış gözlenmekte, emisyon maksimumu 469 nm de gözlenmektedir. Şekil 7.9'da artan miktarlarda eklenen Al³⁺ konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 10'un 469 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri yer almaktadır.

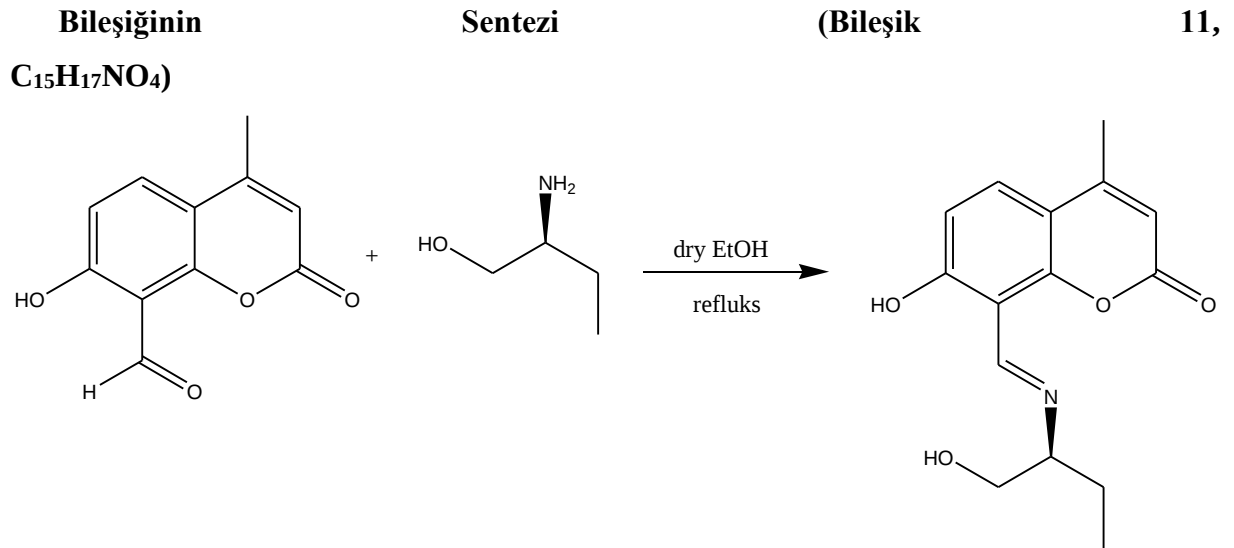


Şekil 7. 9 Çeşitli Ekivalen Al³⁺ Varlığında Bileşik 10'un (10^{-4} M, $\lambda_{em}= 380$ nm) Floresans Spektrumu



Şekil 7. 10 Eklenen Al^{3+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 10'un 469 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri

7.3. 8- ((S)-(1-Hidroksibutan-2-ilimino)metil)-7-hidroksi-4-metil-2H-kromen-2-on



Bileşik 5 (0.2 g, 1.06 mmol) ve (S)-2-Amino-1-bütanol (0.085 g, 0.56 mmol) dry etanolde çözünerek 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile (etilasetat:hekzan 3:1) takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etanol uçuruldu, ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etil asetat:hekzan 3:1).

Sarı viskoz yağ, % 45

7.3.1. Bileşik 11'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3197 (OH gerilimi), 3064 (aromatik, CH gerilimi), 2961, 2923, 2853 (alifatik, CH gerilimleri), 1723 (C=O gerilimi), 1633 (C=N gerilimi), 1580 (aromatik C=C gerilimi), 1479 ve 1388 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1258 (C-O gerilimi) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3), 1.56-1.62 (m, 2H, CH_2), 2.22 (s, 3H, CH_3), 3.35-3.40 (m, 1H, CH), 3.68-3.72 (m, 1H, CH_2OH), 3.80 (dd, J =12.0, 3.5 Hz, 1H, CH_2OH), 5.83 (s, 1H, =CH), 6.53 (d, J =9.0 Hz, 1H, ArH), 7.31 (d, J =9.0 Hz, 1H, ArH), 8.69 (s, 1H, CH=N) ppm.

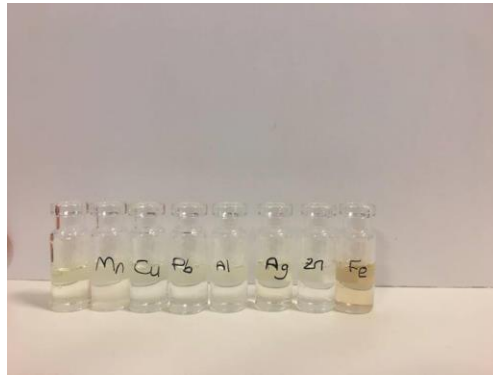
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 9.40 (CH_3), 17.9 (CH_3), 23.5 (CH_2), 63.9 (CH), 68.6 (CH_2OH), 103.1 (C-3), 107.6 (Caro), 110.0 (CaroH), 117.4 (CaroH), 129.4 (CaroH), 131.8 (Caro), 155.1 (C-4), 158.2 (Caro), 159.5 (C=N), 164.2 (C=O) ppm.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$, bulunan=276.12327. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ hesaplanan= 276.12358.

7.3.2. Bileşik 11'in Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları

Kolorimetrik özellik için, **Bileşik 11**'in 1,4-dioksan içerisindeki 1mM'lık çözeltisi ile $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PbCl_2 , AgNO_3 , ZnCl_2 , HgCl_2 , MnCl_2 , $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ tuzlarının 5 mM'lık çözeltileri hazırlandı.

0.5 mL **Bileşik 11** çözeltisi-0.5 mL metal tuzlarının çözeltisi deney tüplerine konularak karıştırıldı. Renk değişimleri gözlemlendi ve UV ışık altında incelendi.

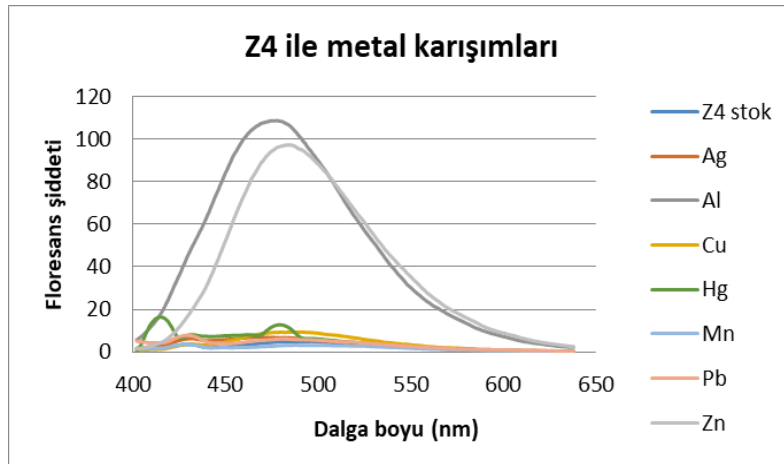


Şekil 7. 11 0.5 mL Bileşik 11 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımları (gün ışığı)

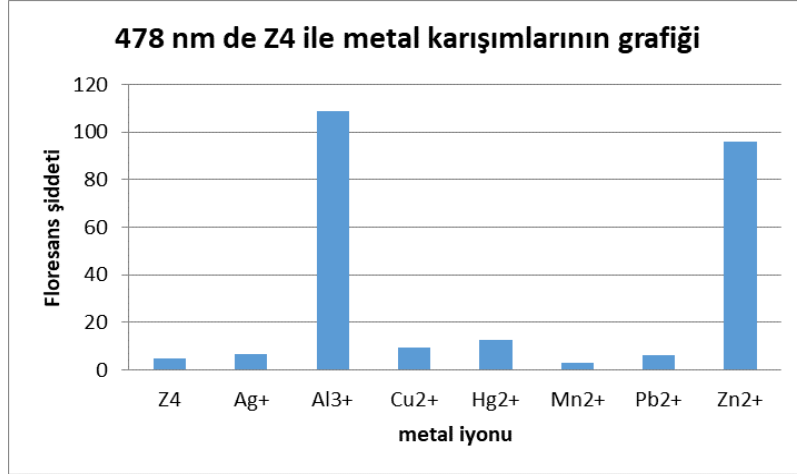


Şekil 7. 12 0.5 mL Bileşik 11 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımı (UV)

Bileşik 11'in seçiciliği, çeşitli metal iyonlarına (Al^{3+} , Pb^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+}) karşı incelendi. Bileşik 11 zayıf floresans sergileyen bir moleküldür. Bileşik 11'in asetonitrildeki çözeltisine (10^{-4} M), Al^{3+} 'nın sudaki çözeltisinin (10^{-3} M) eklenmesi emisyon maksimumu 478 nm'de gözlenen floresans şiddetinin artışıyla sonuçlanmıştır. Ayrıca, aynı miktarda Zn^{2+} 'nın eklenmesi 484 nm dalga boyunda floresans artışına neden olmuştur. Bunun yanısıra, aynı konsantrasyonlarda diğer metal iyonları (Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Pb^{2+} , Fe^{3+}) önemli floresans değişimleri sergilememişlerdir. Bu sonuçlar Bileşik 11'in çözeltide Al^{3+} ve Zn^{2+} iyonlarına karşı seçiciliği olduğunu göstermektedir.

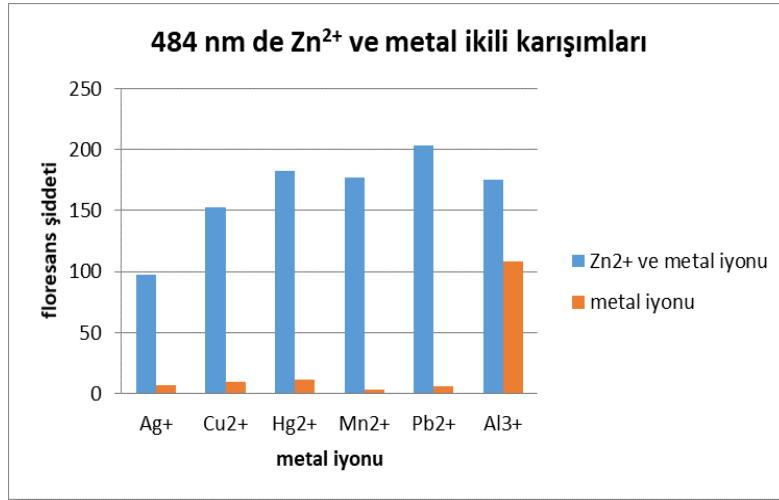


Şekil 7. 13 Çeşitli Metal İyonları Varlığında Bileşik 11'in Floresans Spektrumu



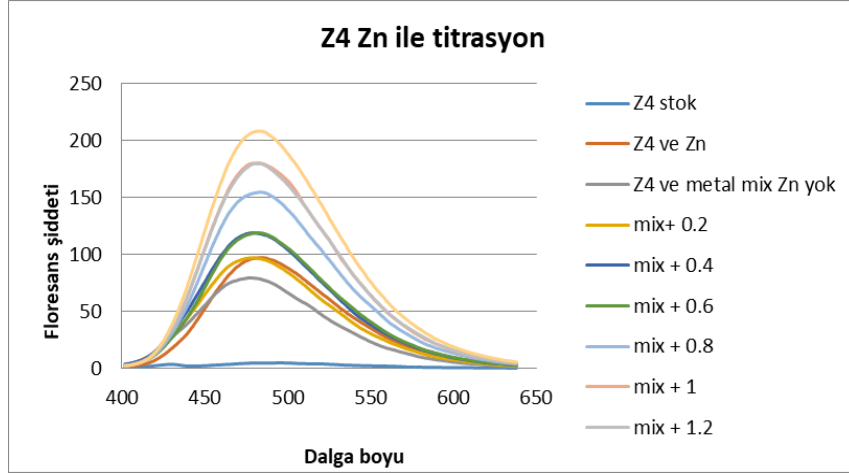
Şekil 7. 14 Bileşik 11'in Çeşitli Metal İyonları ile 478 nm'deki Floresans Şiddetleri

Ayrıca, Bileşik 11'in, diğer metal iyonları ile bir arada bulunduğu Zn^{2+} 'ya karşı seçiciliğinin olduğu karşılaştırmalı deneyler sayesinde tespit edildi. Ag^+ hariç diğer iyonlar Zn^{2+} 'nın belirlenmesinde çok az girişime sahiptir.

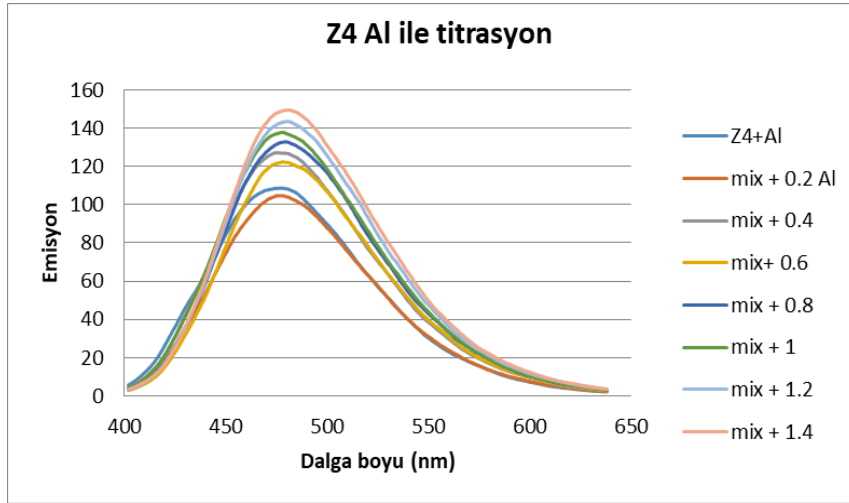


Şekil 7. 15 Çeşitli Metal İyonları varlığında Bileşik 11'in Zn^{2+} 'ya Karşı Seçiciliği ($\lambda_{em}=484$ nm)

Çinko ve alüminyum iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak emisyon spektrumlarındaki değişimi gözlemlemek için titrasyon deneyleri yapılmıştır. Bileşik 11 ve tüm metalleri içeren karışıma ilgili metallerin artan ekivalen miktarları eklenerek floresans spektrumları alınmıştır. Elde edilen titrasyon deneyleri sonuçları, Bileşik 11 ve metal karışımı içeren çözeltilerin floresans şiddetlerinin Zn^{2+} ve Al^{3+} iyonu derişimine bağlı olarak orantısal değişim gösterdiğini ortaya koymuştur. Zn^{2+} ve Al^{3+} 'nın artan miktarlarının (0.2-1.4 ekiv.) eklenmesiyle floresans şiddetinde kayda değer bir artış gözlenmektedir.

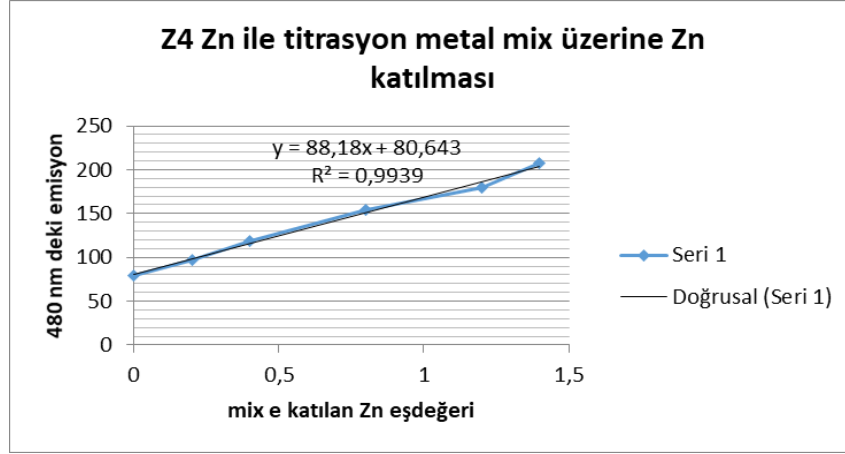


Şekil 7. 16 Çeşitli Ekivalen Zn^{2+} Varlığında Bileşik 11'in (10^{-4} M, $\lambda_{em}= 484$ nm) Floresans Spektrumu

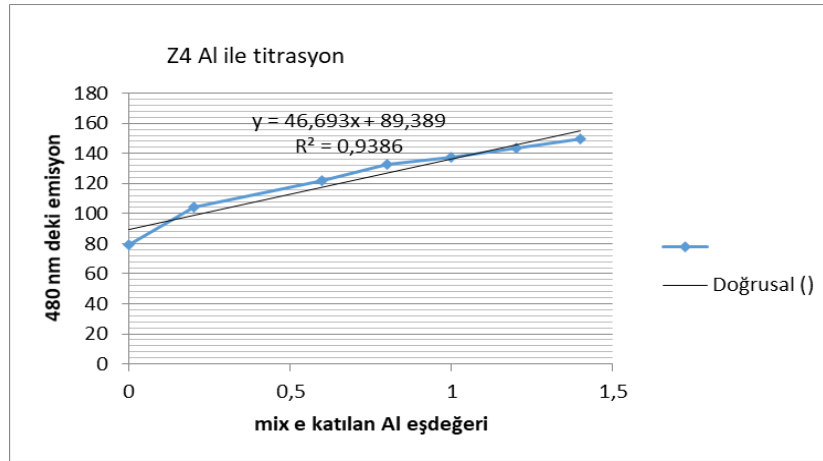


Şekil 7. 17 Çeşitli Ekivalen Al^{3+} Varlığında Bileşik 11'in (10^{-4} M, $\lambda_{em}= 475$ nm) Floresans Spektrumu

Artan miktarlarda eklenen Zn^{2+} ve Al^{3+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 11'in 480 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri yer almaktadır.

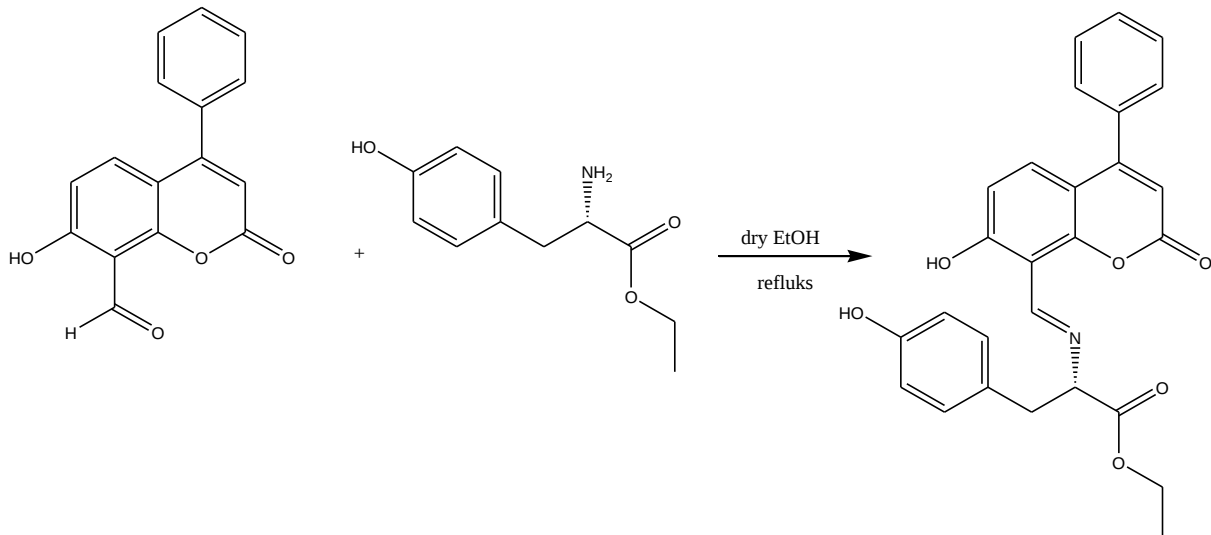


Şekil 7. 18 Eklenen Zn^{2+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 11'in 480 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri



Şekil 7. 19 Eklenen Al^{3+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 11'in 480 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri

7.4. (S)-Etil 2-((7-hidroksi-2-okso-4-fenil-2H-kromen-8-il)metilenamino)-3-(4-hidroksifenil)propanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 12, $C_{27}H_{23}NO_6$)



Susuz etanolde çözünmüş **Bileşik 6** (1 mmol) içerisine, susuz alkol içerisinde 0.5 mL trietilamin ile oda sıcaklığında bir saat karıştırılan *L*-tirozin etil ester hidroklorür eklendi. Reaksiyon geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile (etil asetat:hekzan 1:2) takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etanol uçuruldu, ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etil asetat:hekzan 1:2).

Sarı viskoz yağ, % 62.8

7.4.1.Bileşik 12'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3197 (OH gerilimi), 3064 (aromatik, CH gerilimi), 2961, 2923, 2853 (alifatik, CH gerilimleri), 1723 (C=O gerilimi), 1633 (C=N gerilimi), 1580 (aromatik C=C gerilimi), 1479 ve 1388 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1258 (C-O gerilimi) cm^{-1} .

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

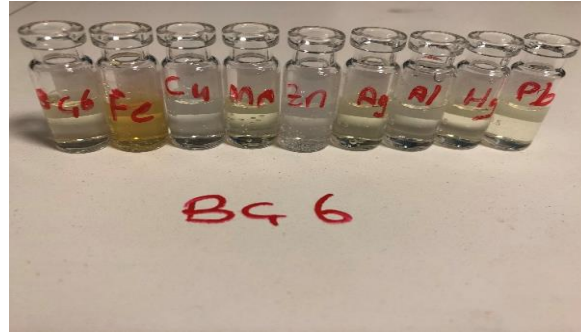
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 13.1 (CH_3), 38.0 (CH_2), 60.9 (OCH_2), 69.3 (CH), 104.5 (C-3), 107.4 (Caro), 108.7 (Caro, C-5), 114.8 (CaroH), 115.7 (CaroH), 125.6 (CaroH), 127.2 (CaroH), 128.7 (CaroH), 129.5 (CaroH), 131.2 (Caro), 134.3 (Caro), 154.5 (Caro, C-10), 154.7 (C-4), 155.9 (Caro, tirozin), 159.7 (Caro, C-OH), 160.0 (C=N), 168.8 (C=O), 169.6 (C=O) ppm.

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

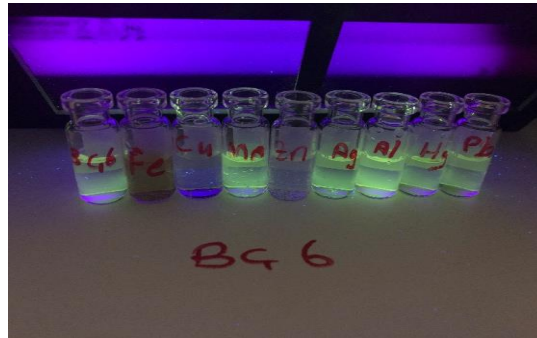
7.4.2. Bileşik 12'nin Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları

Bileşik 12'nin asetonitril içerisindeki 0.1 mM'lık çözeltisi ile $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, $PbCl_2$, $AgNO_3$, $ZnCl_2$, $HgCl_2$, $MnCl_2$, $Al(NO_3)_3$ tuzlarının 5 mM'lık çözeltileri hazırlandı.

0.5 mL **Bileşik 12** çözeltisi-0.5 mL metal tuzlarının çözeltisi deney tüplerine konularak karıştırıldı. Renk değişimleri gözlemlendi ve UV ışık altında incelendi.

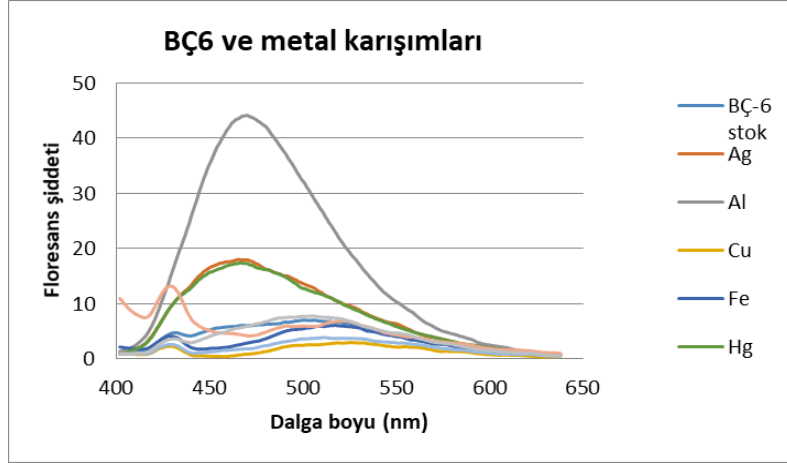


Şekil 7. 20 0.5 mL Bileşik 12 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımları (gün ışığı)

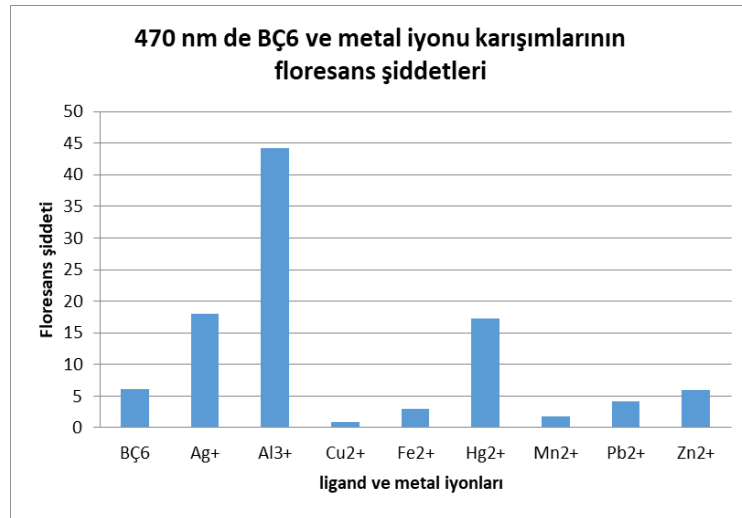


Şekil 7. 21 0.5 mL Bileşik 12 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımı (UV)

Bileşik 12'nin seçiciliği, çeşitli metal iyonlarına (Al^{3+} , Pb^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+}) karşı incelendi. Bileşik 12 zayıf floresans sergileyen bir moleküldür (430 ve 502 nm). Bileşik 12'nin asetonitrildeki çözeltisine (10^{-4} M), metallerin sudaki çözeltisinin (10^{-3} M) eklenmesi özellikle, Al^{3+} , Hg^{2+} ve Ag^+ metalleri için emisyon maksimumu 470 nm'de gözlenen floresans şiddetinin artışıyla sonuçlanmıştır. Bunun yanı sıra, aynı konsantrasyonlarda diğer metal iyonları (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{3+}) önemli floresans değişimleri sergilememişlerdir. Bu sonuçlar Bileşik 12'nin çözeltide Al^{3+} , Hg^{2+} ve Ag^+ iyonlarına karşı duyarlı olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, Bileşik 12'nin birden fazla metale duyarlılığının olması herhangi bir metale karşı seçicilik sergilemesini engellemektedir.

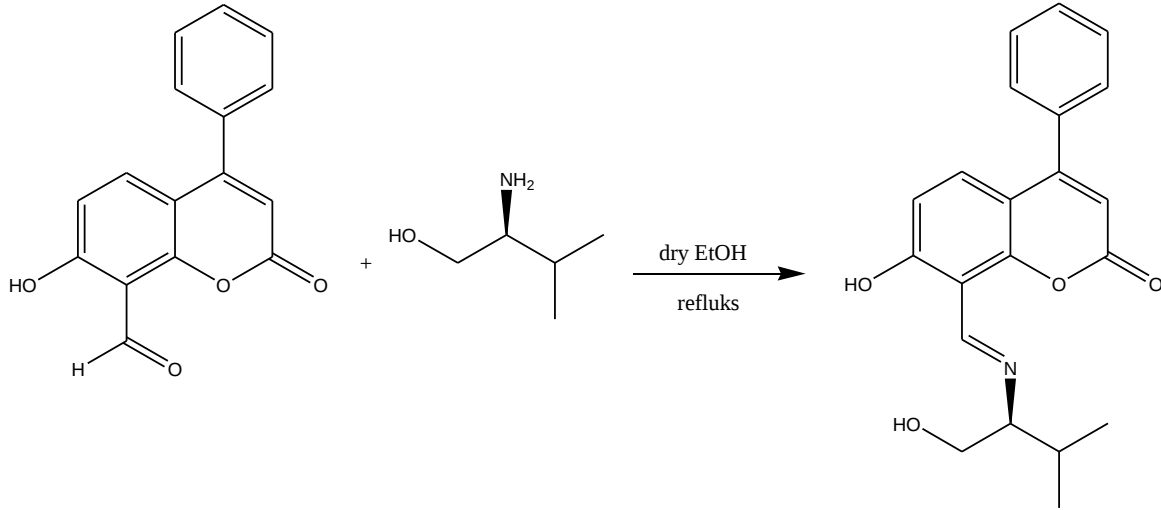


Şekil 7. 22 Çeşitli Metal İyonları Varlığında Bileşik 12'nin Floresans Spektrumu



Şekil 7. 23 Bileşik 12'nin Çeşitli Metal İyonları ile 478 nm'deki Floresans Şiddetleri

7.5 8-(((S)-1-Hidroksi-3-metilbutan-2-ilimino)metil)-7-hidroksi-4-fenil-2H-kromen-2-on
Bileşiminin sentezi, (Bileşik 12, C₂₁H₂₁NO₄)



Bileşik 6 (0.50 g, 1 mmol) ve (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol (0.2015 g, 1 mmol) dry etanolde çözünerek 4 saat azot atmosferi altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile (etilasetat:hekzan 1:1) takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etanol uçuruldu, ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etilasetat:hekzan 1:1).

Sarı katı, % 32.7

7.5.1. Bileşik 13'ün Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3306 (OH gerilimi), 3061 (aromatik, CH gerilimi), 2960, 2923, 2851 (alifatik, CH gerilimleri), 1732 (C=O gerilimi), 1632 (C=N gerilimi), 1579 (aromatik C=C gerilimi), 1494, 1463 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1196 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.01 (d, J =5.0 Hz, 3H, CH₃), 1.03 (d, J =5.0 Hz, 3H, CH₃), 2.02-2.08 (m, 1H, CH), 3.33-3.36 (m, 1H, N-CH), 3.85 (dd_{görünümlü}, J =10.0 Hz, 3.0 Hz, 1H, CH₂), 3.93 (dd, J =12 Hz, 3.5 Hz, 1H, CH₂) 6.02 (s, 1H, =CH), 6.57 (d, J = 9.5 Hz, 1H, aromatik), 7.32-7.34 (m, 3H, aromatik), 7.48-7.50 (m, 3H, aromatik), 8.90 (s, 1H, N=CH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 18.3 (CH₃), 19.7 (CH₃), 29.6 (CH), 63.4 (N-CH), 73.4 (CH₂OH), 104.6 (C-3), 106.5 (CaroH), 108.5 (Caro), 118.6 (CaroH), 128.2 (CaroH), 128.8 (CaroH), 129.0 (CaroH), 129.7 (CaroH), 132.5 (Caro), 135.4 (Caro), 156.3 (Caro), 157.0 (C-4), 160.6 (Caro, C-OH), 160.7 (C=N), 175.1 (C=O) ppm.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺, bulunan=352.1544. C₂₁H₂₁NO₄ hesaplanan= 352.1544

7.5.2. Bileşik 13'ün Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları

Bileşik 13'ün 1,4-dioksan içerisindeki 1mM'lık çözeltisi ile $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PbCl_2 , AgNO_3 , ZnCl_2 , HgCl_2 , MnCl_2 , $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ tuzlarının 5 mM'lık çözeltileri hazırlandı.

0.5 mL **Bileşik 13** çözeltisi-0.5 mL metal tuzlarının çözeltisi deney tüplerine konularak karıştırıldı. Renk değişimleri gözlemlendi ve UV ışık altında incelendi.



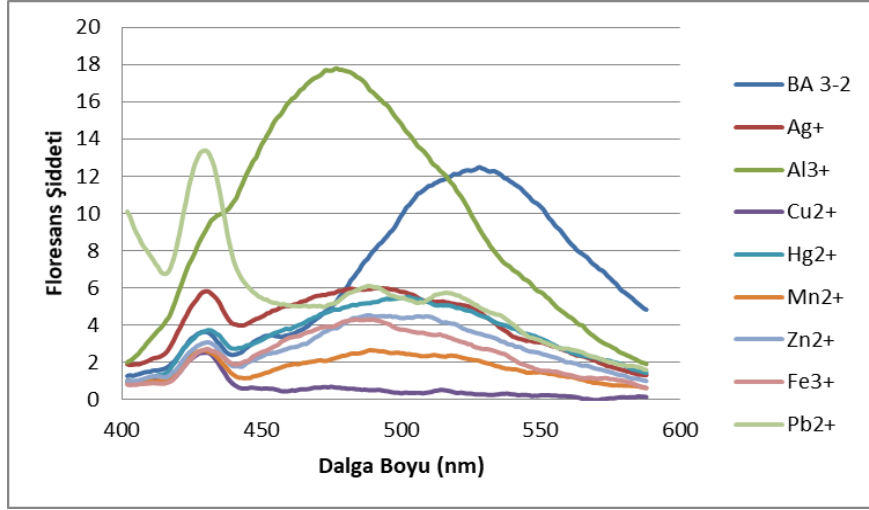
Şekil 7. 24 0.5 mL Bileşik 13 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi (gün ışığı)



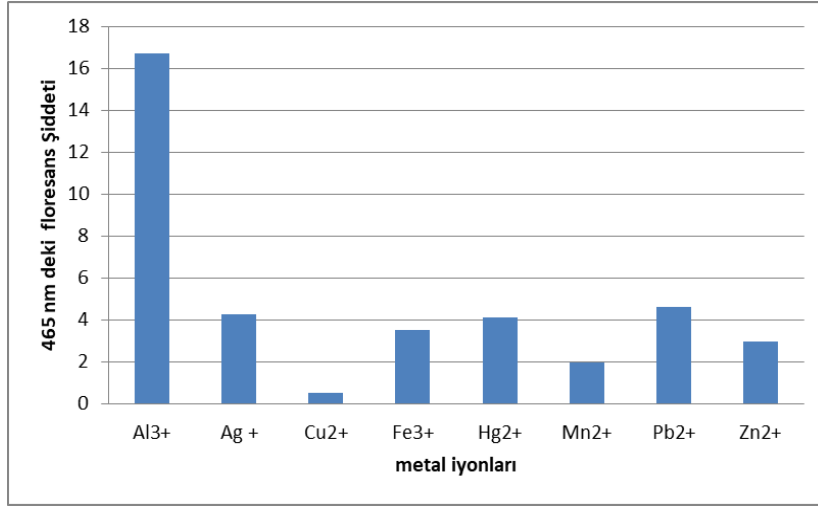
Şekil 7. 25 0.5 mL Bileşik 13 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi karışımı (UV)

Bileşik 13'ün seçiciliği, çeşitli metal iyonlarına (Al^{3+} , Pb^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+}) karşı incelendi. Bileşik 13 zayıf floresans sergileyen bir moleküldür (431 nm ve 525 nm). Bileşik 13'ün asetonitrildeki çözeltisine (10^{-4} M), Al^{3+} 'nın sudaki çözeltisinin (10^{-3} M) eklenmesi emisyon maksimumu 478 nm'de gözlenen floresans şiddetinin artışıyla sonuçlanmıştır. Ayrıca, aynı miktarda Pb^{2+} 'nın eklenmesi 431 nm deki dalga boyunda floresans artışına neden olmuştur.

Bunun yanı sıra, aynı konsantrasyonlarda diğer metal iyonları (Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+}) önemli floresans değişimleri sergilememişlerdir. Bu sonuçlar Bileşik 13'ün çözeltide Al^{3+} ve Pb^{2+} iyonlarına karşı seçiciliği olduğunu göstermektedir.

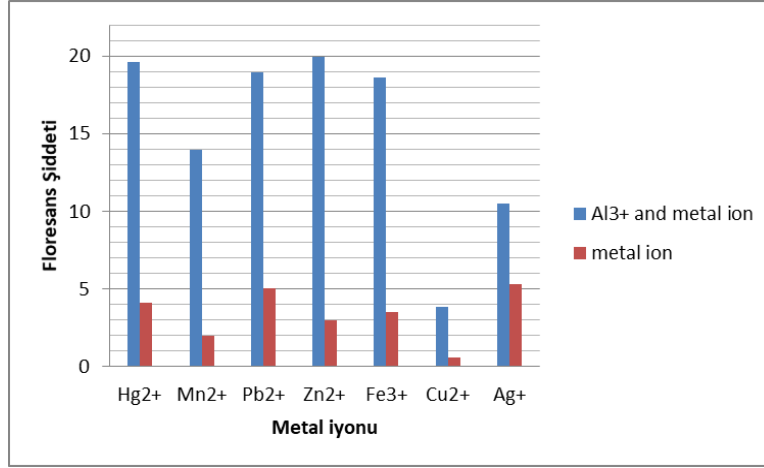


Şekil 7. 26 Çeşitli Metal İyonları Varlığında Bileşik 13'ün Floresans Spektrumu



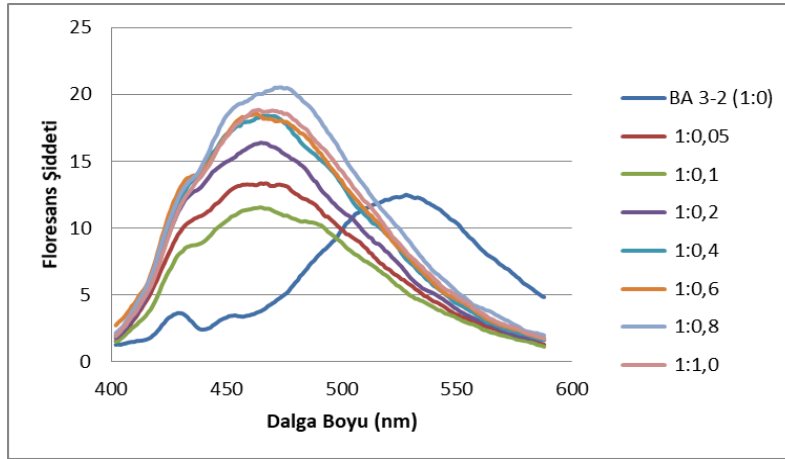
Şekil 7. 27 Bileşik 13'ün Çeşitli Metal İyonları ile 465 nm'deki Floresans Şiddetleri

Ayrıca, Bileşik 13'ün, diğer metal iyonları ile bir arada bulunduğu Al^{3+} 'ya karşı seçiciliğinin olduğu karşılaştırmalı deneyler sayesinde tespit edildi. Cu^{2+} , Bileşik 3- Al^{3+} sinyalini kuenç ederken, Mn^{2+} ve Ag^{+} hariç diğer iyonlar Al^{3+} 'nın belirlenmesinde çok az girişime sahiptir.



Şekil 7. 28 Çeşitli Metal İyonları varlığında Bileşik 13'ün Al^{3+} 'ya Karşı Seçiciliği ($\lambda_{em}=465$ nm)

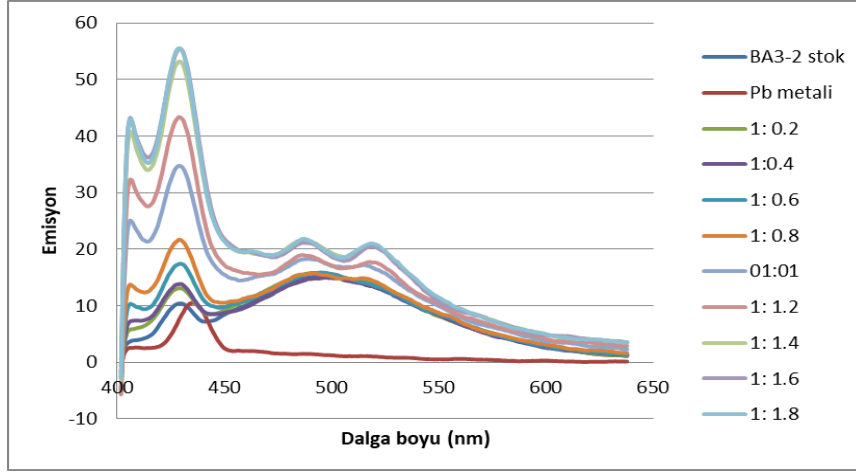
Aluminyum iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak emisyon spektrumlarındaki değişimi gözlemlemek için titrasyon deneyleri yapılmıştır. Bileşik 13 (10^{-4} M), 380 nm'de uyarılma ile 525 nm'de zayıf bir floresans emisyonuna sahiptir. Elde edilen titrasyon deneyleri sonuçları, Bileşik 13'ün spektrumlarının Al^{3+} iyonu derişimine bağlı olarak orantısal değişim gösterdiğini ortaya koymuştur. Al^{3+} 'nın artan miktarlarının (0.05-1.0 ekiv.) eklenmesiyle floresans şiddetinde kayda değer bir artış gözlenmekte, emisyon maksimumu 478 nm'ye kaymaktadır.



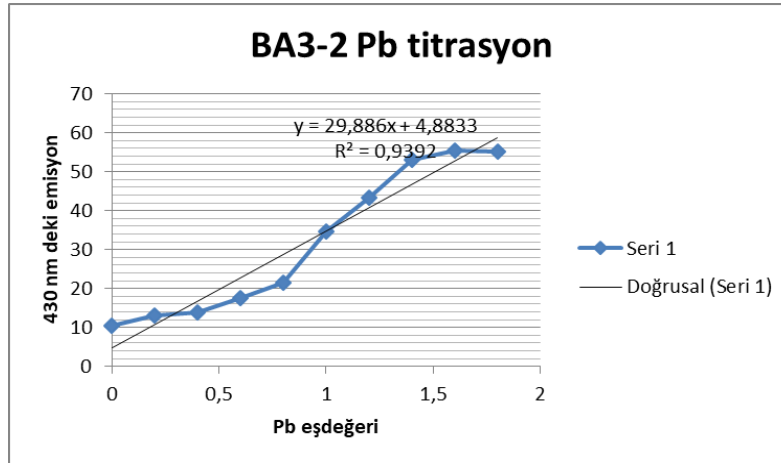
Şekil 7. 29 Çeşitli Ekivalen Al^{3+} Varlığında Bileşik 13'ün (10^{-4} M, $\lambda_{em}= 380$ nm) Floresans Spektrumu

Bileşik 13'ün Pb^{2+} 'yı algılama davranışına ilişkin daha fazla bilgi edinmek için floresans titrasyon deneyleri yapıldı. Giderek artan Pb^{2+} konsantrasyonuyla 406 nm ve 430 nm dalga boyunda floresans şiddetinin arttığı gözlenmektedir. Şekil 7.30 ve Şekil 7.31 artan miktarlarda

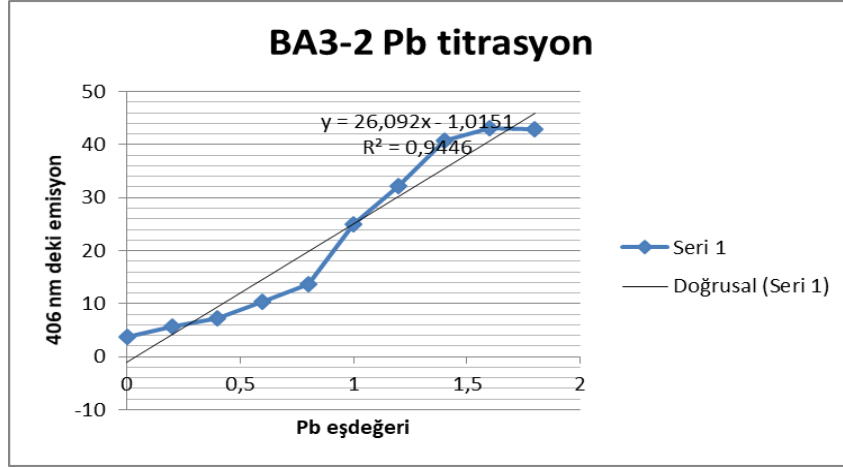
eklenen Pb^{2+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 13'ün 430 nm ve 406 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri yer almaktadır.



Şekil 7. 30 Çeşitli Ekvale Pb^{2+} Varlığında Bileşik 13'ün (10^{-4} M, λ_{em} = 380 nm) Floresans Spektrumu

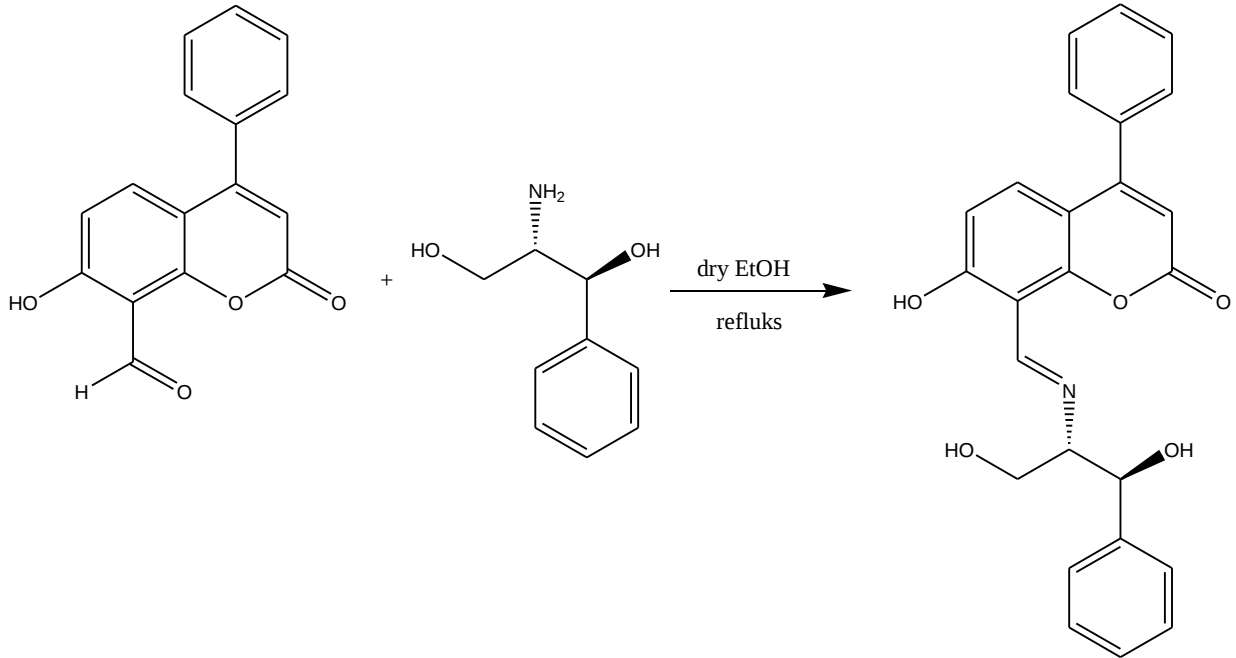


Şekil 7. 31 Eklenen Pb^{2+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 13'ün 430 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri



Şekil 7. 32 Eklenen Pb^{2+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 13'ün 406 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri

7.6. 8-(((1S, 2S)-1,3-Dihidroksi-1-fenilpropan-2-ilimino)-7-hidroksi-4-fenil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 14, $C_{25}H_{21}NO_5$)



Bileşik 6 (0.25 g, 1mmol) ve (1S, 2S)-2-amino-1-fenil-1,3-propandioli (0.1571 g, 1 mmol) dry etanolde çözünerek 4 saat geri soğutucu altında azot ortamında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile (etilasetat:hekzan 3:1) takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etanol uçuruldu, ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etilasetat:hekzan 3:1).

Sarı yağ, %57.31

7.6.1. Bileşik 14'ün Spektral Verileri

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

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

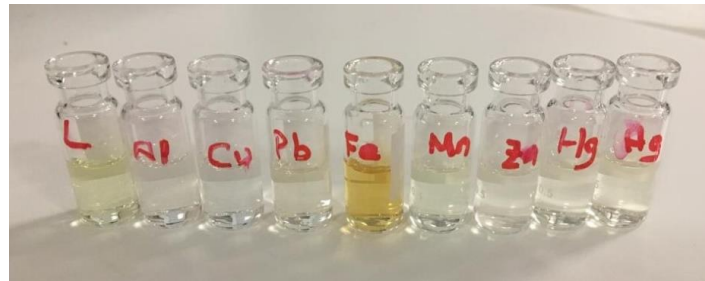
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 62.5 (N-CH), 71.2 (CH_2OH), 72.6 (PhCHOH), 104.2 (C-3), 105.4 (CaroH), 107.8 (Caro, C-5), 119.7 (CaroH), 126.2 (CaroH), 128.2 (CaroH), 128.7 (CaroH), 128.9 (CaroH), 129.6 (CaroH), 133.0 (Caro), 135.2 (Caro), 140.4 (Caro), 156.7 (Caro), 157.0 (C4), 160.7 (Caro, C-OH), 161.1 (C=N), 177.3 (C=O) ppm.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$, bulunan=414.1368. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ hesaplanan = 414.1347.

7.6.2. Bileşik 14'ün Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları

Bileşik 14'ün asetonitril içerisindeki 1mM'lık çözeltisi ile $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PbCl_2 , AgNO_3 , ZnCl_2 , HgCl_2 , MnCl_2 , $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ tuzlarının 5 mM'lık çözeltileri hazırlandı.

0.5 mL **Bileşik 14** çözeltisi-0.5 mL metal tuzlarının çözeltisi deney tüplerine konularak karıştırıldı. Renk değişimleri gözlemlendi ve UV ışık altında incelendi.

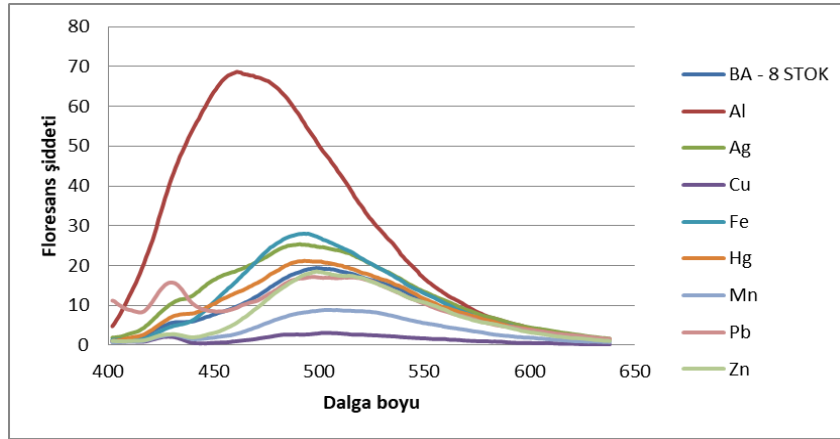


Şekil 7. 33 0.5 mL Bileşik 14 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi (gün ışığı)

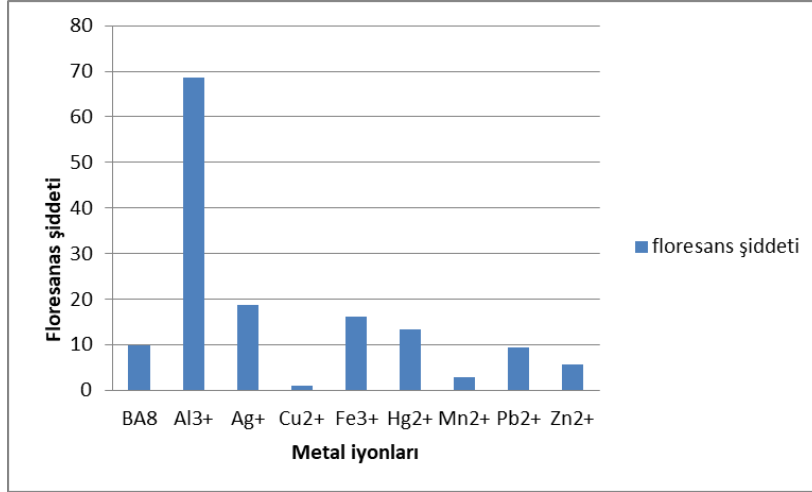


Şekil 7. 34 0.5 mL Bileşik 14 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi karışımı (UV)

Bileşik 14'ün seçiciliği, çeşitli metal iyonlarına (Al^{3+} , Pb^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+}) karşı incelendi. Bileşik 4 zayıf floresans sergileyen bir moleküldür (428 nm ve 504 nm). Bileşik 14'ün asetonitrildeki çözeltisine (10^{-4} M), Al^{3+} 'nın sudaki çözeltisinin (10^{-3} M) eklenmesi emisyon maksimumu 461 nm'de gözlenen floresans şiddetinin artışıyla sonuçlanmıştır. Bunun yanısıra, aynı konsantrasyonlarda diğer metal iyonları (Pb^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+}) önemli floresans değişimleri sergilememişlerdir. Bu sonuçlar Bileşik 14'ün çözeltide Al^{3+} iyonlarına karşı seçiciliği olduğunu göstermektedir.

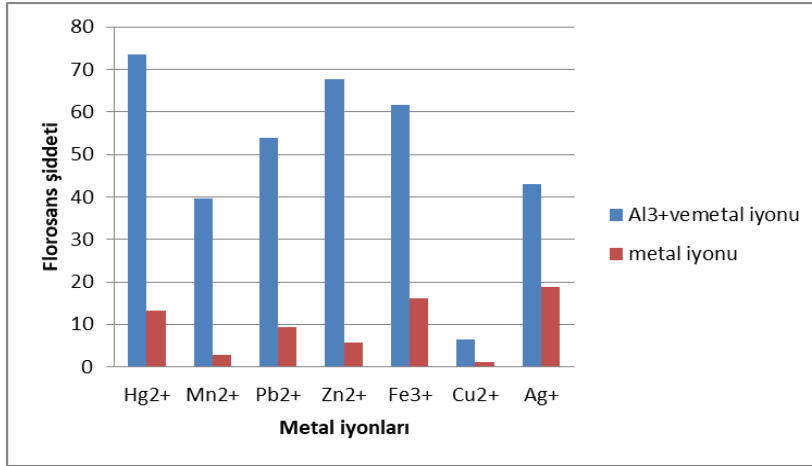


Şekil 7. 35 Çeşitli Metal İyonları Varlığında Bileşik 14'ün Floresans Spektrumu



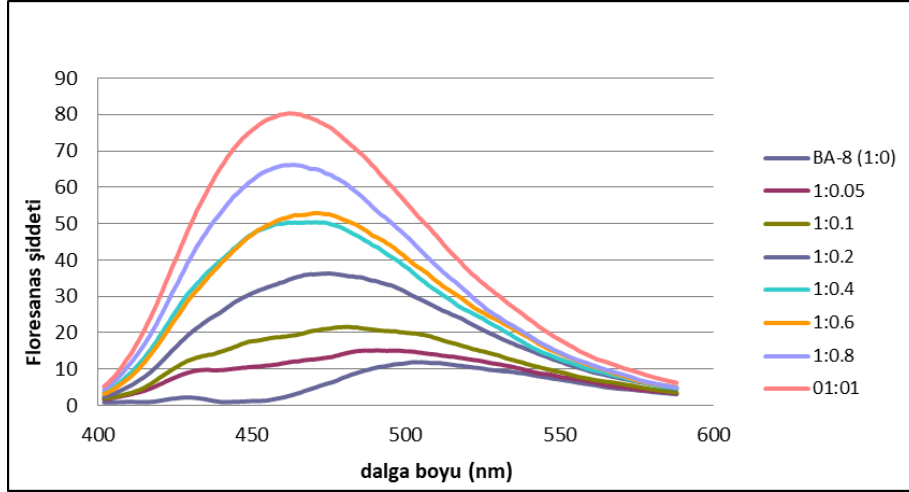
Şekil 7. 36 Bileşik 14'ün Çeşitli Metal İyonları ile 461 nm'deki Floresans Şiddetleri

Ayrıca, Bileşik 14'ün, diğer metal iyonları ile bir arada bulunduğu Al³⁺'ya karşı seçiciliğinin olduğu karşılaştırmalı deneyler sayesinde tespit edildi. Cu²⁺, Bileşik 14-Al³⁺ sinyalini kuenç ederken, Mn²⁺ ve Ag⁺ hariç diğer iyonlar Al³⁺'nın belirlenmesinde çok az girişime sahiptir.



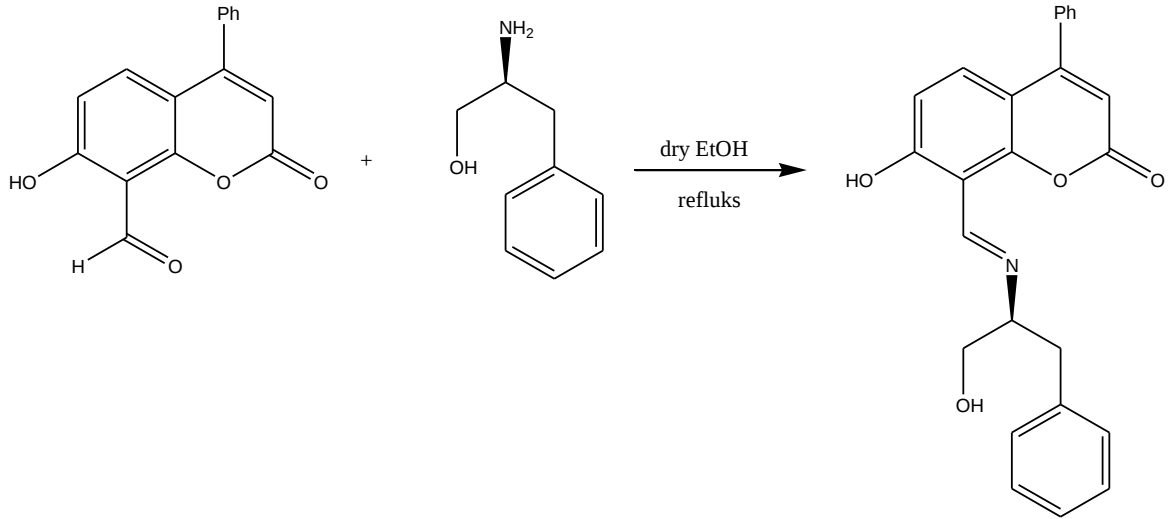
Şekil 7. 37 Çeşitli Metal İyonları varlığında Bileşik 14'ün Al³⁺'ya Karşı Seçiciliği ($\lambda_{em}=465$ nm)

Aluminyum iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak emisyon spektrumlarındaki değişimi gözlemlemek için titrasyon deneyleri yapılmıştır. Bileşik 14 (10⁻⁴ M), 380 nm'de uyarılma ile 504 nm'de zayıf bir floresans emisyonuna sahiptir. Elde edilen titrasyon deneyleri sonuçları, Bileşik 14'ün spektrumlarının Al³⁺ iyonu derişimine bağlı olarak orantısal değişim gösterdiğini ortaya koymuştur. Al³⁺'nın artan miktarlarının (0.05-1.0 ekiv.) eklenmesiyle floresans şiddetinde kayda değer bir artış gözlenmekte, emisyon maksimumu 461 nm'ye kaymaktadır.



Şekil 7. 38 Çeşitli Ekvale n Al^{3+} Varlığında Bileşik 14'ün (10^{-4} M, $\lambda_{em}=380$ nm) Floresans Spektrumu

7.7. 8-((S)-1-Hidroksi-3-fenilpropan-2-ilimino)metil)-7-hidroksi-4-fenil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 15, $C_{25}H_{21}NO_4$)



Bileşik 6 (0.25 g, 1 mmol) ve (S)-(-)-2-Amino-3-Fenil-1-Propanol (0.147 g, 1 mmol) dry etanolde çözülerek 4 saat azot atmosferi altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile (etil asetat:hekzan 2:1) takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etanol uçuruldu, ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etil asetat:hekzan 2:1).

Sarı yağ, % 45

7.7.1 Bileşik 15'in Spektral Verileri

FTIR (ATR): $\nu = 3270$ (OH gerilimi), 3060 ve 3028 (aromatik, CH gerilimleri), 2927, 2870 (alifatik, CH gerilimleri), 1716 (C=O gerilimi), 1629 (C=N gerilimi), 1579 ve 1563 (aromatik C=C gerilimleri), 1495 ve 1373 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1238 (C-O gerilimi) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.88 (dd, 1H, $J=14.0, 7.5$ Hz, CH₂Ph), 2.99 (dd, 1H, $J=14.0, 5.0$ Hz, CH₂Ph), 3.70-3.75 (m, 2H, CH₂OH), 3.85-3.87 (m, 1H, CH), 5.88 (s, 1H, =CH), 6.44 (d, 1H, $J=9.5$ Hz, aromatik), 7.09-7.14 (m, 4H, aromatik), 7.17-7.22 (m, 4H, aromatik), 7.38-7.40 (m, 3H, aromatik), 8.58 (s, 1H, CH=N) ppm.

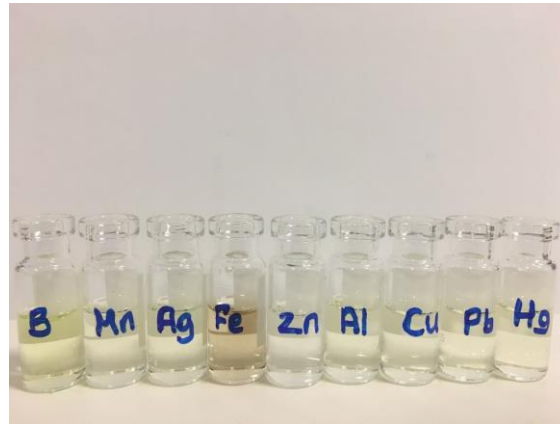
¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 37.2 (CH₂Ph), 63.5 (CH), 68.3 (CH₂OH), 103.5 (C-3), 105.6 (C_{aro}), 107.6 (C_{aro}H), 117.2 (C_{aro}H), 126.0 (C_{aro}H), 127.2 (C_{aro}H), 127.8 (C_{aro}H), 128.2 (C_{aro}H), 128.6 (C_{aro}H), 131.4 (C_{aro}), 134.3 (C_{aro}), 135.4 (C_{aro}), 155.0 (C-4), 155.8 (C_{aro}), 159.2 (C=N), 159.4 (C=O) ppm.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺, hesaplanan=400.15423. C₂₅H₂₁NO₄,
bulunan= 400.15488.

7.7.2. Bileşik 15'in Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları

Bileşik 15'in 1,4-dioksan içerisindeki 1mM'lık çözeltisi ile FeCl₃.6H₂O, CuCl₂.2H₂O, PbCl₂, AgNO₃, ZnCl₂, HgCl₂, MnCl₂, Al(NO₃)₃ tuzlarının 5 mM'lık çözeltileri hazırlandı.

0.5 mL **Bileşik 15** çözeltisi-0.5 mL metal tuzlarının çözeltisi deney tüplerine konularak karıştırıldı. Renk değişimleri gözlemlendi ve UV ışık altında incelendi.

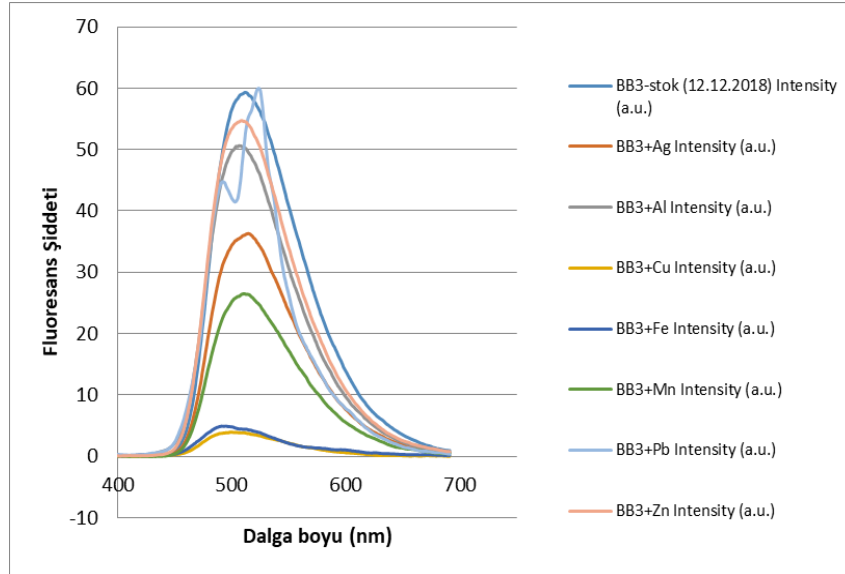


Şekil 7. 39 0.5 mL Bileşik 15 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi (gün ışığı)



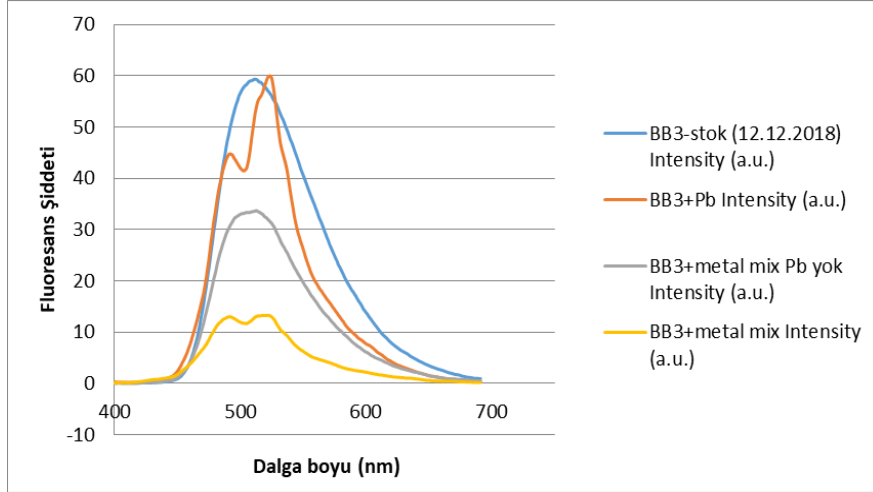
Şekil 7. 40 0.5 mL Bileşik 15 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi karışımı (UV)

Bileşik 15 ve çeşitli metalleri içeren çözeltilerin flüoresans spektrumları 380 nm’de uyarılarak alındı. Bu spektrumlar karşılaştırıldığında Pb^{2+} metalini içeren çözelti hariç incelenen metallerin tümünde emisyon dalga boyunda (512 nm) çok fazla değişim olmadığı gözlenmiştir. Pb^{2+} metali ile iki farklı emisyon dalga boyu (492 ve 526 nm) ortaya çıkmıştır.



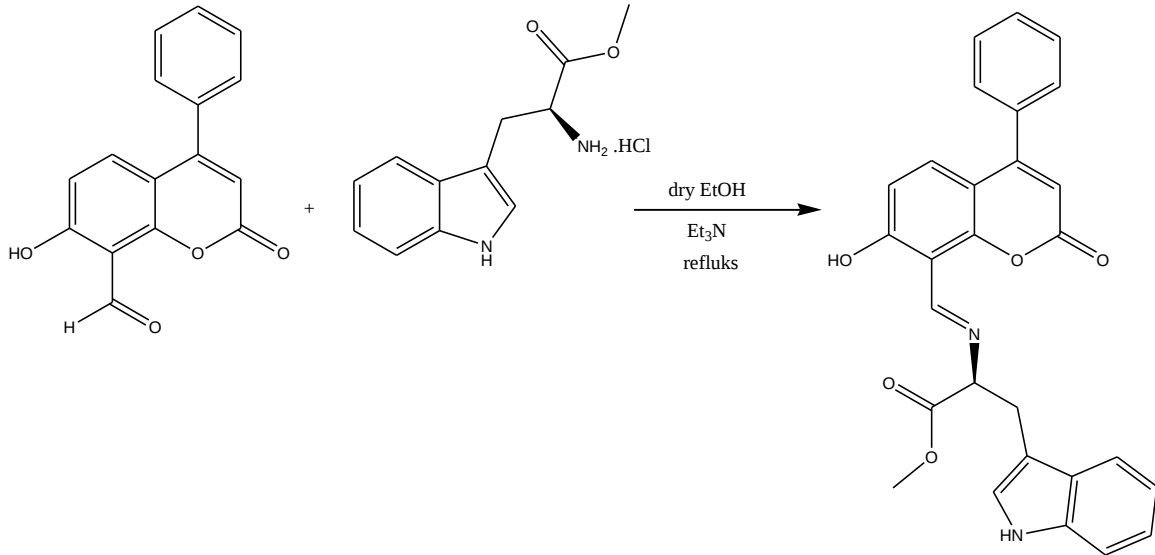
Şekil 7. 41 Bileşik 15’in (10^{-2} M) çeşitli metal iyonları (10^{-2} M) varlığında Emisyon Spektrumu

Bileşik 15’in Pb^{2+} metali ile farklı flüoresans davranış göstermesi nedeniyle, incelenen metallerin birarada bulunması durumunda seçiciliğinin olup olmadığının incelenmesi amacıyla metallerin tamamını içeren (Pb^{2+} metalini içeren ve içermeyen) karışımlar hazırlanarak Bileşik 15 ile birlikte emisyon spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlar incelendiğinde, karışımda Pb^{2+} metali olmadığı durumlarda flüoresans şiddetinde azalma olduğu, dalga boyunda önemli bir değişim olmadığı gözlenmiştir. Pb^{2+} metalini içeren karışımda ise flüoresans şiddetinin daha da azaldığı ve yalnızca kurşun içeren karışımın dalga boylarını içerdiği gözlenmiştir.



Şekil 7. 42 Bileşik 15 ve tüm metalleri içeren (Pb^{2+} metalini içeren ve içermeyen) karışımların emisyon spektrumu

7.8. (S)-Metil 2-((7-hidroksi-2-okso-4-fenil-2H-kromen-8-il)metilenamino)-3-(1H-indol-3-il)-propanoat Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 16, $C_{28}H_{22}N_2O_5$)



L-Tryptofan metilester hidroklorür (1mmol) ile trietilamin (2 mmol) etanol içerisinde oda sıcaklığında azot ortamında 1 saat karıştırıldı. Karışım, Bileşik 6'nın (1 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine eklendi ve 4 saat geri soğutucu altında azot ortamında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile (etil asetat:hekzan 2:3) takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etanol uçuruldu, ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etil asetat:hekzan 2:3).

Sarı yağ, % 40

7.8.1 Bileşik 16'nın Spektral Verileri

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

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.34 (dd, 1H, $J=14.5, 9.0$ Hz, CH_2), 3.59 (dd, 1H, $J=15.0, 5.0$ Hz, CH_2), 3.78 (s, 3H, CH_3), 4.39-4.42 (m, 1H, CH), 6.10 (s, 1H, =CH), 6.74 (d, 1H, $J=9.5$ Hz, aromatik), 7.05 (bd, 1H, $J=3.0$ Hz, aromatik), 7.07-7.10 (m, 1H, aromatik), 7.14-7.17 (m, 1H, aromatik), 7.34 (bd, 1H, $J=7.5$ Hz, aromatik), 7.38-7.40 (m, 2H, aromatik), 7.50-7.52 (m, 3H, aromatik), 7.53-7.55 (m, 1H, aromatik), 7.57-7.60 (bd, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.66 (s, 1H, CH=N), 10.6 (bs, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 29.8 (CH_2), 52.6 (OCH_3), 70.2 (CH), 106.0 (C3), 109.0 (Caro), 110.1 (Caro), 111.3 (CaroH), 111.9 (CaroH), 115.7 (CaroH), 118.4 (CaroH), 119.7 (CaroH), 122.3 (CaroH), 123.2 (CaroH), 127.0 (Caro), 128.0 (CaroH), 128.2 (CaroH), 129.0 (CaroH), 129.6 (CaroH), 131.5 (Caro), 135.4 (Caro), 136.2 (Caro), 155.2 (C4), 156.5 (Caro-OH), 161.0 (C=O), 170.8 (C=O) ppm.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$, hesaplanan=467.1617. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$,
bulunan=467.1598.

7.8.2. Bileşik 16'nın Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları

Bileşik 16'nın asetonitril içerisindeki 1mM'lık çözeltisi ile $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PbCl_2 , AgNO_3 , ZnCl_2 , HgCl_2 , MnCl_2 , $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ tuzlarının 5 mM'lık çözeltileri hazırlandı.

0.5 mL **Bileşik 16** çözeltisi-0.5 mL metal tuzlarının çözeltisi deney tüplerine konularak karıştırıldı. Renk değişimleri gözlemlendi ve UV ışık altında incelendi.

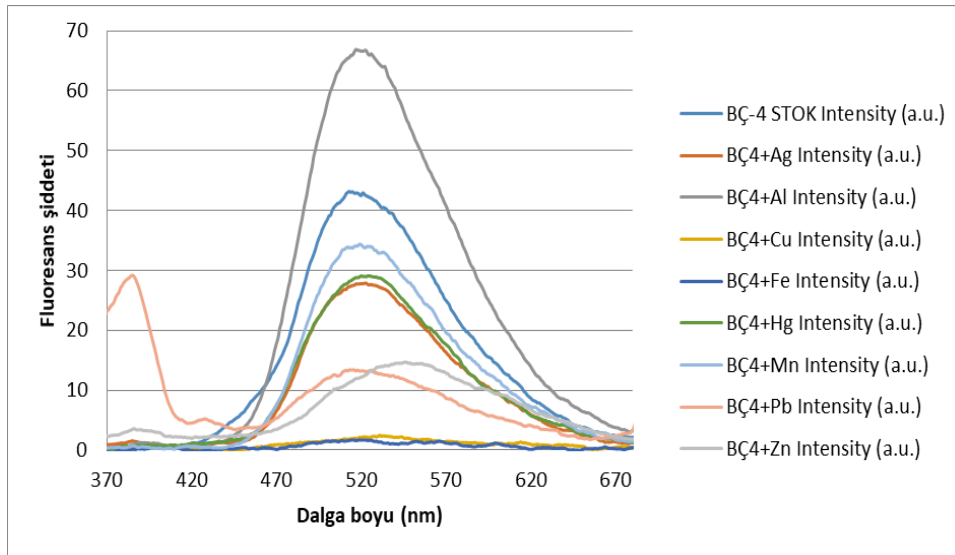


Şekil 7. 43 0.5 mL Bileşik 16 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi (gün ışığı)



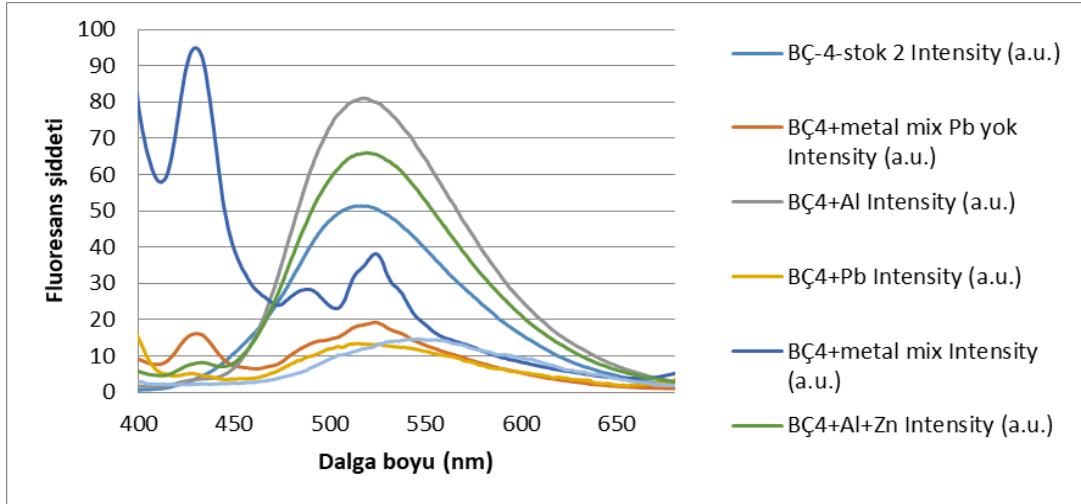
Şekil 7. 44 0.5 mL Bileşik 16 çözeltisi-0.5 mL Metal Tuzu çözeltisi karışımı (UV)

Bileşik 16 ve çeşitli metalleri içeren çözeltilerin flüoresans spektrumları 380 nm’de uyarılarak alındı. Bu spektrumlar karşılaştırıldığında, incelenen metallerin tümünde emisyon dalga boyunda (521 nm) çok fazla değişim olmadığı gözlenmiştir. Al^{3+} metali floresans şiddetinde artış gözlenmiştir.



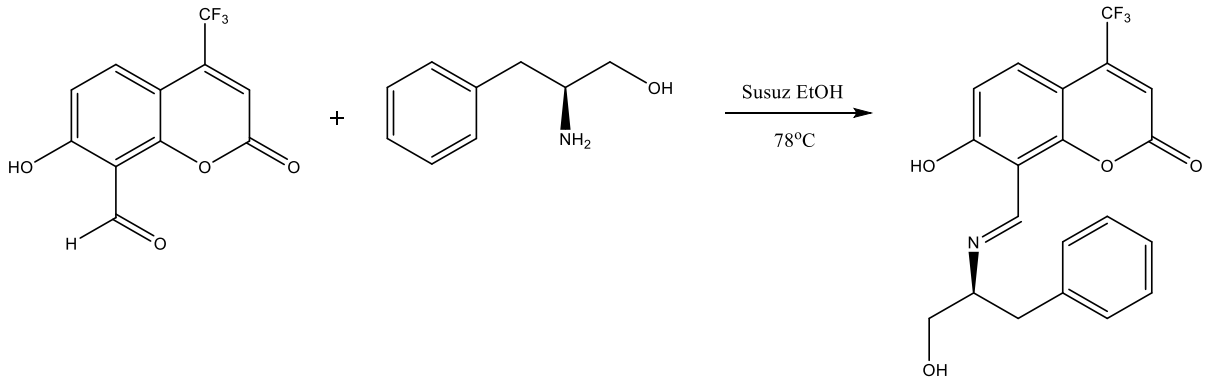
Şekil 7. 45 Bileşik 16’nın (10^{-4} M) çeşitli metal iyonları (10^{-2} M) varlığında Emisyon Spektrumu

Bileşik 16 ile çeşitli metal karışımlarının emisyon spektrumları incelendiğinde, karışımları içeren çözeltilerde floresans şiddeti azalmakta ve farklı dalga boylarında pikler ortaya çıkmaktadır.



Şekil 7. 46 Bileşik 16 ve çeşitli metallerin karışımını içeren çözeltilerin emisyon spektrumu

7.9. 8-((S)-1-Hidroksi-8-3-fenilpropan-2-ilimino)metil)-4-(trifluorometil)-7-hidroksi-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 17, C₂₀H₁₆F₃NO₄)



Bileşik 8 (0.25 g, 1 mmol) ve (S)-(-)-2-Amino-3-fenil-1-propanol (0.1463 g, 1 mmol) susuz etanolde çözünerek azot atmosferi altında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile (etilasetat:hekzan 1:1) takip edildi. Reaksiyonun 4 saatte tamamlandığı belirlendi. Etanol uçuruldu, ham ürün flash kromatografisi ile saflaştırıldı (etilasetat:hekzan 1:1).

Sarı katı, %92, e.n. 193.1-196.2°C

7.9.1. Bileşik 17'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3551 ve 3427 (OH gerilimleri), 3060 ve 3022 (aromatik, CH gerilimleri), 2951, 2920, 2853 (alifatik, CH gerilimleri), 1722 (C=O gerilimi), 1628 (C=N gerilimi), 1574

(aromatik C=C gerilimi), 1496 ve 1380 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1283 (C-O gerilimi) cm^{-1} .

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

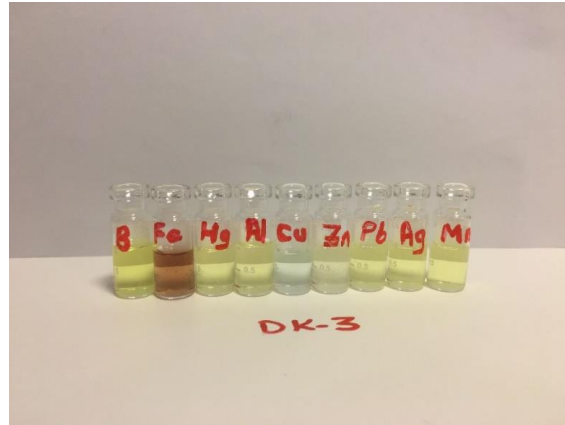
^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 37.9 (CH_2Ph), 64.4 (CH), 68.9 (OCH_2), 100.7 (C-3), 104.1 (C_{aroH} , C-7), 108.1 (C_{aro} , C-5), 120.0 (C_{aroH}), 122.4 (C_{aroH}), 127.2 (C_{aroH}), 128.9 (C_{aroH}), 129.2 (C_{aro}), 130.1 (C_{aro}), 135.8 (C_{aro}), 141.9 (C_q , $J_{\text{CF}}=130$ Hz, CF_3), 157.0 (C-4), 158.6 (C_{aro} , C-OH), 160.0 (C=N), 176.2 (C=O) ppm.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$, hesaplanan=390.0953. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4$,
bulunan= 390.0977.

7.9.2. Bileşik 17'nin Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları

Bileşik 17'nin asetonitril içerisindeki 1mM'lik çözeltisi ile $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PbCl_2 , SnCl_2 , HgCl_2 , MnCl_2 , $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ tuzlarının 5 nM'lik çözeltileri hazırlandı.

0.5 mL **Bileşik 17** çözeltisi-0.5 mL metal tuzlarının çözeltisi deney tüplerine konularak karıştırıldı. Renk değişimleri gözlemlendi, ve UV ışık altında incelendi. UV ışık altında Al^{3+} metali ile renk değişimi gözlemlenmiştir.

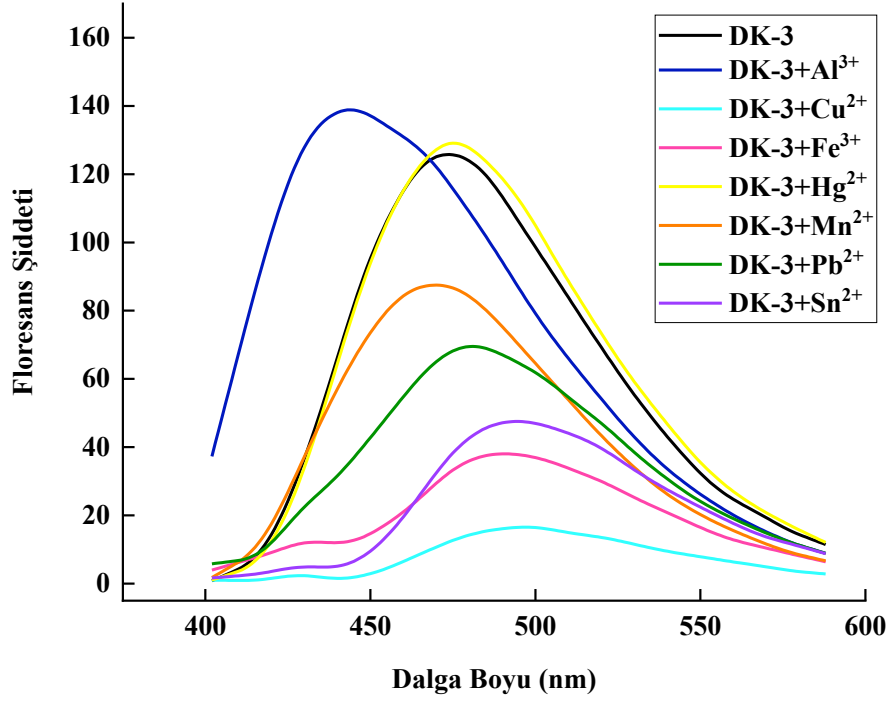


Şekil 7. 47 0.5 mL Bileşik 17 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımları (gün ışığı)

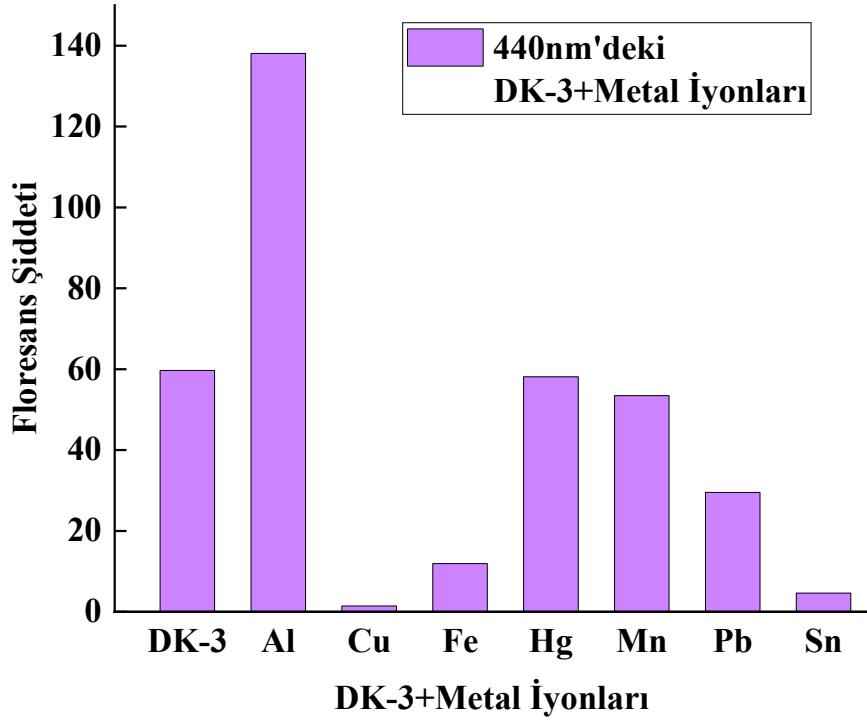


Şekil 7. 48 0.5 mL Bileşik 17 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımı (UV)

Bileşik 17'nin seçiciliği, çeşitli metal iyonlarına (Al^{3+} , Pb^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Sn^{2+}) karşı incelendi. Bileşik 3, 473 nm'de maksimum emisyon şiddetine sahipken, bileşiğin asetonitrildeki çözeltisine (10^{-4} M), Al^{3+} nın sudaki çözeltisinin (10^{-3} M) eklenmesi hem dalga boyunun kaymasına (440 nm) ve hem de emisyon şiddetinin bir miktar artışına neden olmuştur. Bunun yanı sıra, aynı konsantrasyonlarda, Pb^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Sn^{2+} çözeltileri eklendiğinde; Hg^{2+} , Bileşik 17 ile aynı özellikleri sergilerken diğer metaller önemli floresans değişimleri sergilememişlerdir. Bu sonuçlar Bileşik 17'nin çözeltide Al^{3+} iyonlarına karşı seçiciliği olduğunu göstermektedir.

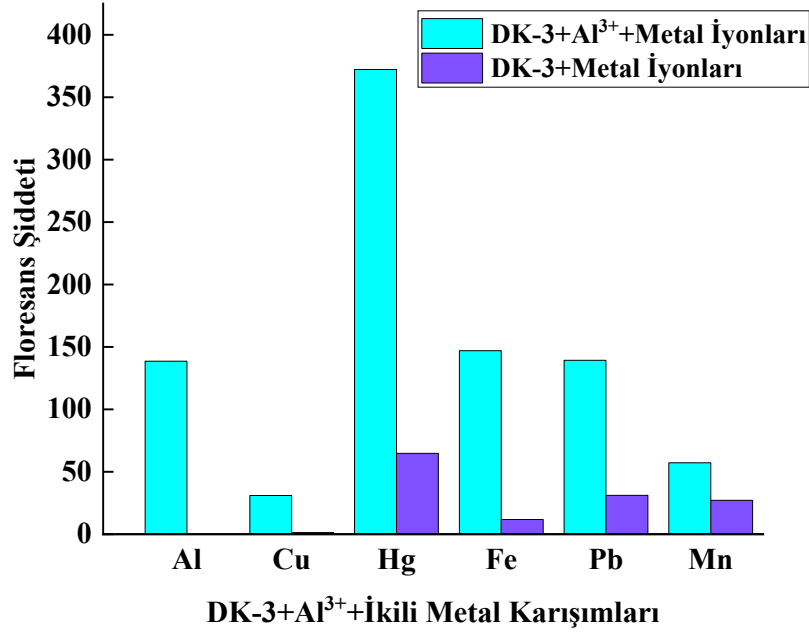


Şekil 7. 49 Çeşitli metal iyonları varlığında Bileşik 17'nin floresans spektrumu



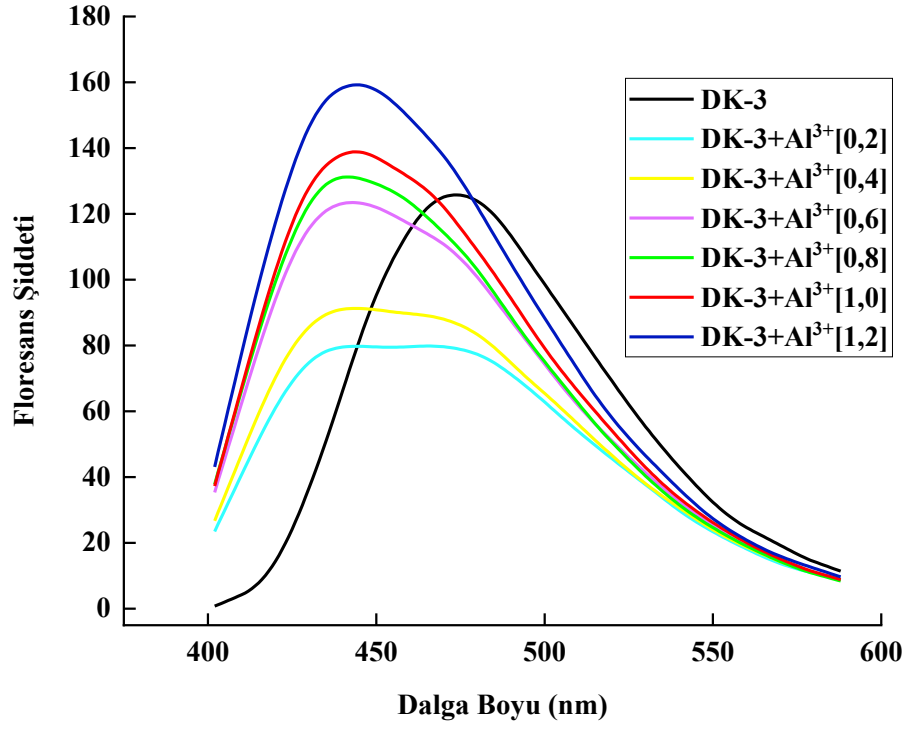
Şekil 7. 50 Bileşik 17'nin çeşitli metal iyonları ile 440 nm'deki floresans şiddetleri

Bileşik 17'nin, diğer metal iyonları ile bir arada bulunduğunda Al^{3+} 'ya karşı seçiciliğinin olduğu karşılaştırmalı deneyler sayesinde tespit edildi. Cu^{2+} , Bileşik 3- Al^{3+} sinyalini kuenge ederken, Hg^{2+} , emisyon şiddetinin artışına sebep olmuştur. Diğer metal iyonları ise, Al^{3+} 'nın belirlenmesinde çok az girişime sahiptir.

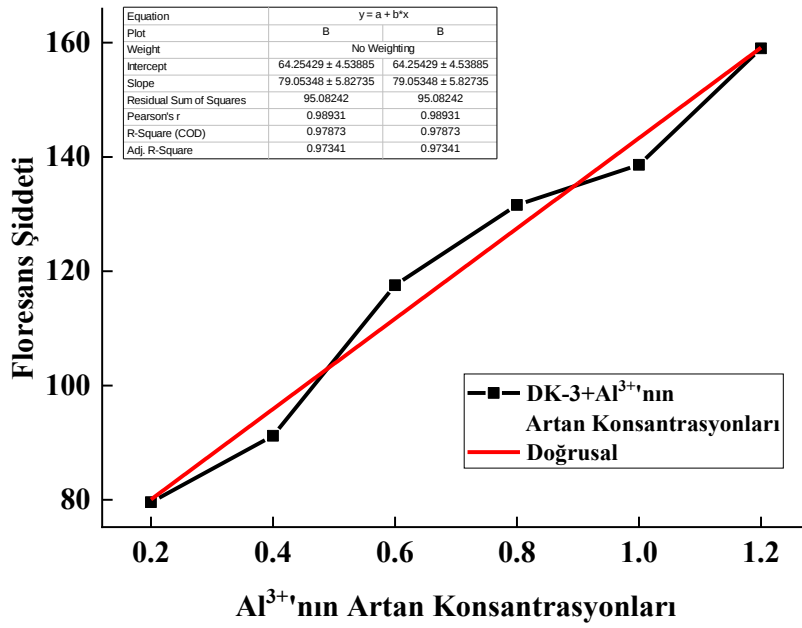


Şekil 7. 51 Çeşitli metal iyonları varlığında Bileşik 17'nin Al^{3+} 'ya karşı seçiciliği
($\lambda_{\text{em}}=440 \text{ nm}$)

Aluminyum iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak emisyon spektrumlarındaki değişimi gözlemlemek için titrasyon deneyleri yapılmıştır. Elde edilen titrasyon deneyleri sonuçları, Bileşik 17'nin spektrumlarının Al^{3+} iyonu derişimine bağlı olarak orantısal değişim gösterdiğini ortaya koymuştur. Al^{3+} 'nın artan miktarlarının eklenmesiyle floresans şiddetinde kayda değer bir artış gözlenmektedir.

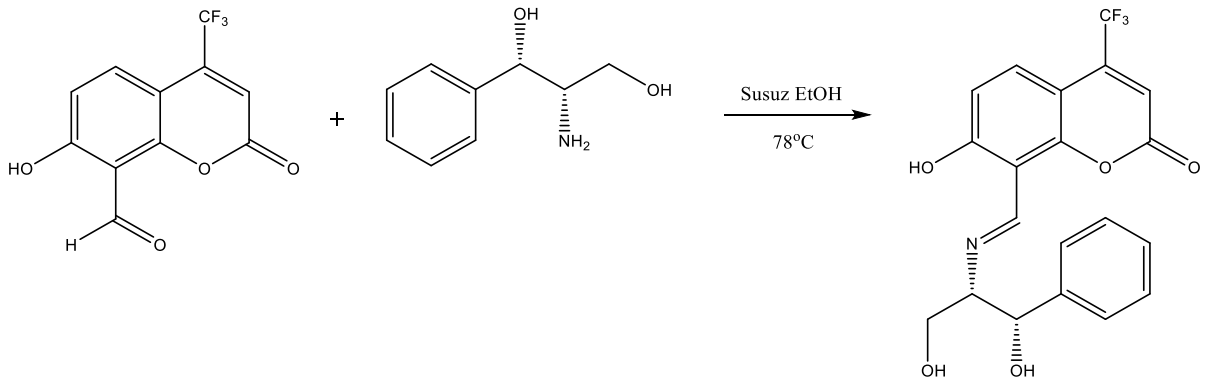


Şekil 7. 52 Çeşitli ekivalen Al^{3+} varlığında **Bileşik 17'nin** (10^{-4} M, $\lambda_{em}=440$ nm) floresans spektrumu



Şekil 7. 53 Eklenen Al^{3+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 17'nin 438 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri

7.10. 8-(((1S,2S)-1,3-dihidroksi-1-fenilpropan-2-yl)imino)metil)-4-(trifluorometil)-7-hidroksi-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 18, $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5$)



Bileşik 8 (0.25, 1 mmol) ve (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1,3-propandiol (0,1075 g, 1mmol) susuz etanolde çözünerek 4 saat geri soğutucu altında azot ortamında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile (etilasetat:hekzan 2:1) takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etanol uçuruldu, ham ürün flash kromatografisi ile saflaştırıldı (etilasetat:hekzan 2:1). Sarı katı, %70, e.n. 223.2-225.7°C.

7.10.1. Bileşik 18'in Spektral Verileri

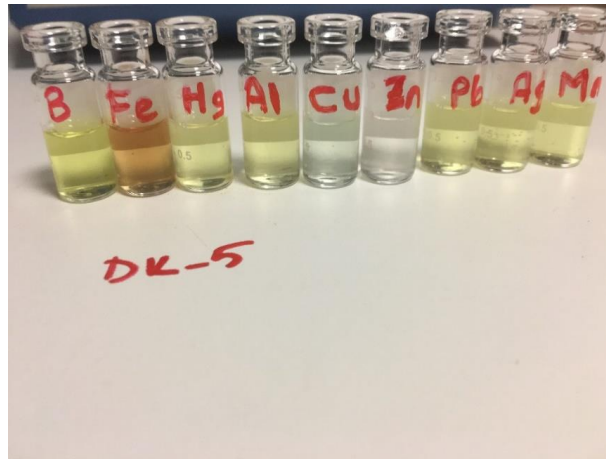
FTIR (ATR): $\nu = 3618$ ve 3383 (OH gerilimleri), 3067 (aromatik, CH gerilimi), 2921 , 2851 (alifatik, CH gerilimleri), 1720 (C=O gerilimi), 1627 (C=N gerilimi), 1580 (aromatik C=C gerilimi), 1496 ve 1386 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1277 (C-O gerilimi) cm^{-1} .

LC-MS (ESI-QTOF): m/z [M-H]⁻, hesaplanan=406.0903. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_5$,
bulunan= 406.0917.

7.10.2. Bileşik 18'in Kolorimetrik ve Fluorometrik Çalışmaları

Bileşik 18'inn asetonitril içerisindeki 1mM'lık çözeltisi ile $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PbCl_2 , SnCl_2 , HgCl_2 , MnCl_2 , $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ tuzlarının 5 mM'lık çözeltileri hazırlandı.

0.5 mL **Bileşik 18** çözeltisi-0.5 mL metal tuzlarının çözeltisi deney tüplerine konularak karıştırıldı. Renk değişimleri gözlemlendi ve UV ışık altında incelendi.

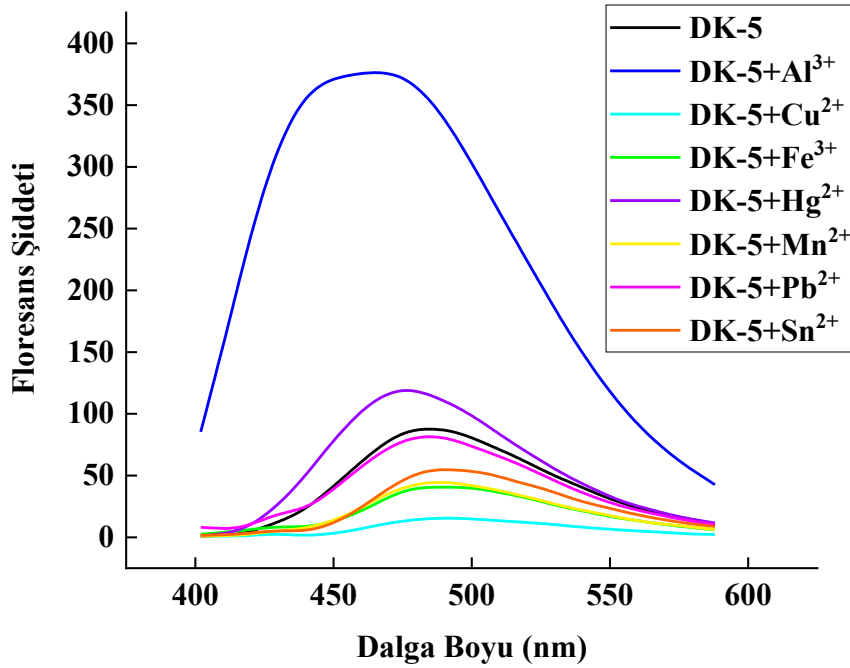


Şekil 7. 54 0.5 mL Bileşik 18 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi (gün ışığı)

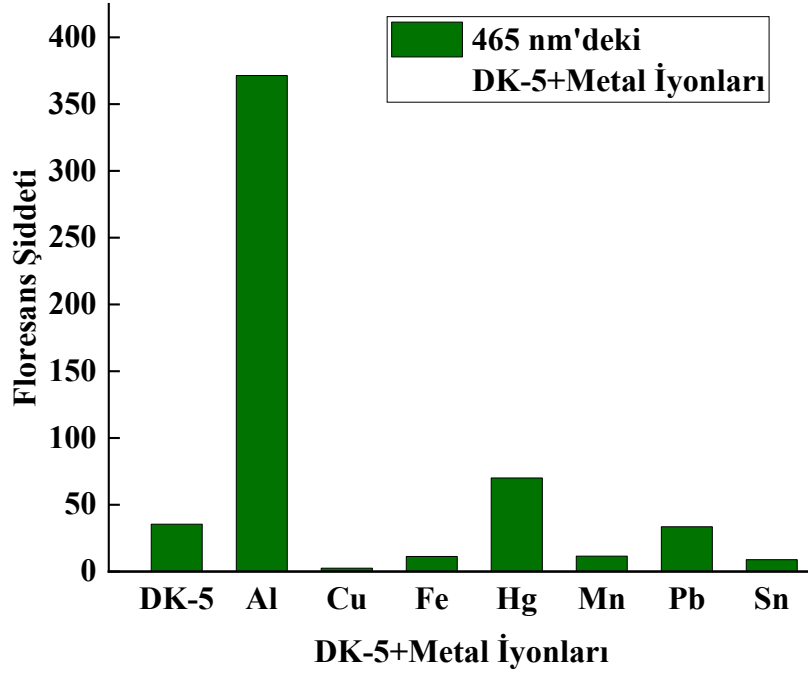


Şekil 7. 55 0.5 mL Bileşik 4 çözeltisi-0.5 mL metal tuzu çözeltisi karışımı (UV)

Bileşik 18'in seçiciliği, çeşitli metal iyonlarına (Al^{3+} , Pb^{2+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+}) karşı incelendi. Bileşik 18 zayıf floresans sergileyen bir moleküldür (485 nm). Bileşik 18'in asetonitrildeki çözeltisine (10^{-4} M), Al^{3+} 'nın sudaki çözeltisinin (10^{-3} M) eklenmesi emisyon maksimumu 465 nm'de gözlenen floresans şiddetinin artışıyla sonuçlanmıştır. Bunun yanı sıra, aynı konsantrasyonlarda diğer metal iyonları (Pb^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Mn^{2+} , Sn^{2+} , Fe^{3+}) önemli floresans değişimleri sergilememişlerdir. Bu sonuçlar Bileşik 18'in çözeltide Al^{3+} iyonlarına karşı seçiciliği olduğunu göstermektedir.

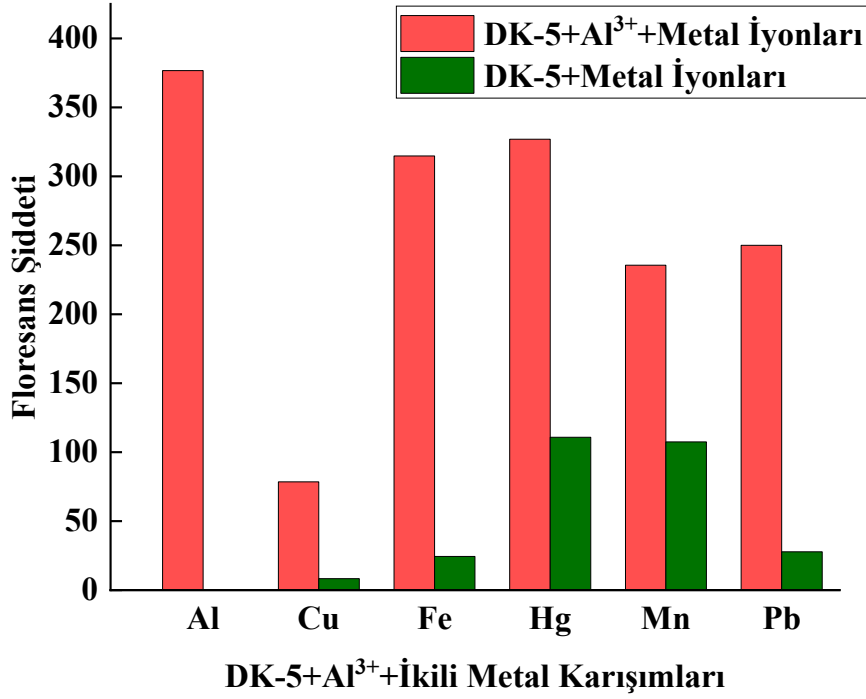


Şekil 7. 56 Çeşitli metal iyonları varlığında Bileşik 18'in floresans spektrumu



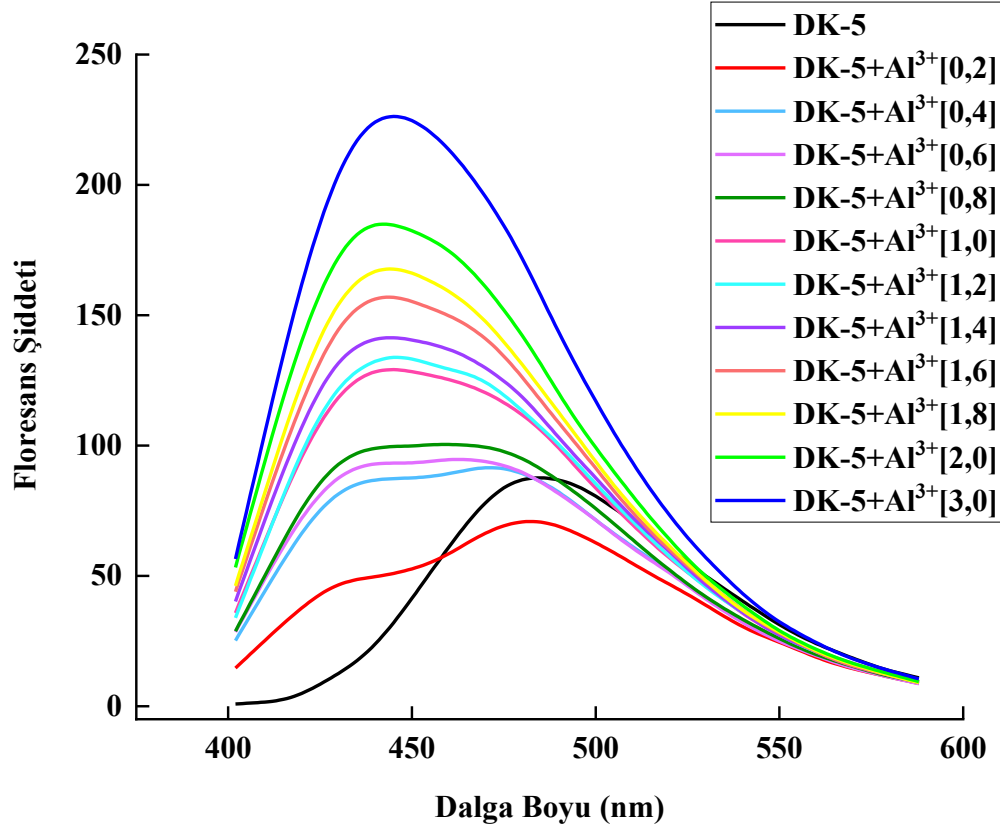
Şekil 7. 57 Bileşik 18'in çeşitli metal iyonları ile 465 nm'deki floresans şiddetleri

Bileşik 18'in, diğer metal iyonları ile bir arada bulunduğu Al^{3+} 'ya karşı seçiciliğinin olduğu karşılaştırmalı deneyler sayesinde tespit edildi. Cu^{2+} , Bileşik 18- Al^{3+} sinyalini kuşanırken, diğer metal iyonları Al^{3+} 'nın belirlenmesinde çok az girişime sahiptir.

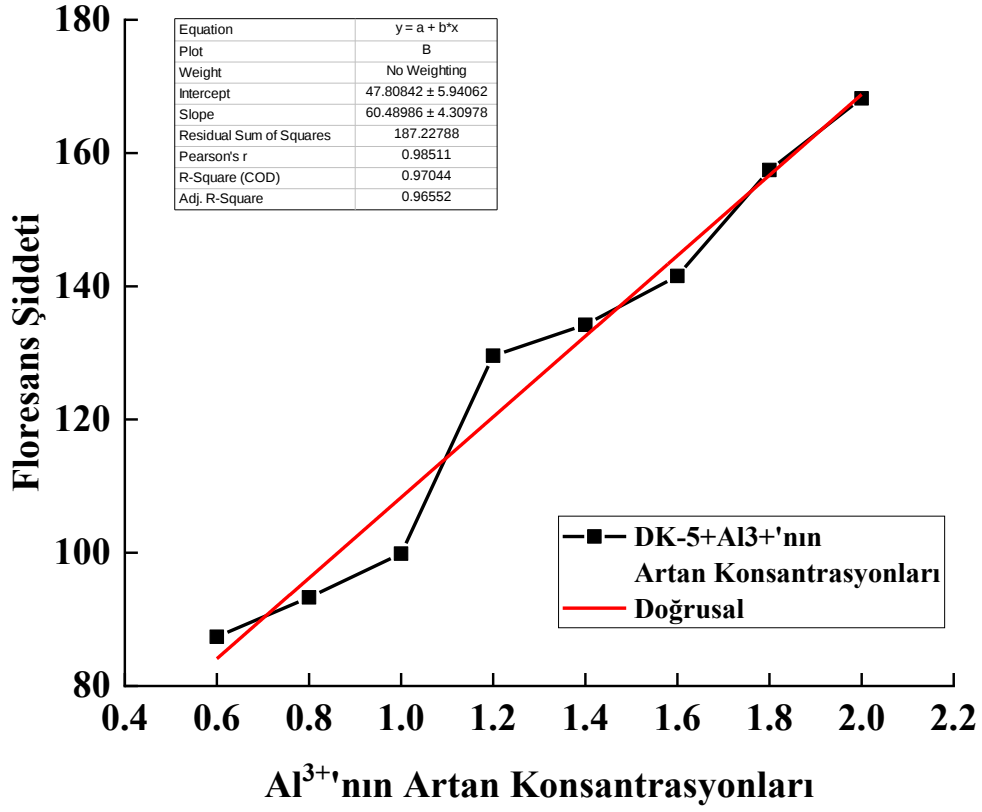


Şekil 7. 58 Çeşitli metal iyonları varlığında Bileşik 18'in Al^{3+} 'ya karşı seçiciliği
($\lambda_{em}=465$ nm)

Aluminyum iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak emisyon spektrumlarındaki değişimi gözlemlemek için titrasyon deneyleri yapılmıştır. Bileşik 18 (10^{-4} M), 380 nm'de uyarılma ile 485 nm'de zayıf bir floresans emisyonuna sahiptir. Elde edilen titrasyon deneyleri sonuçları, Bileşik 18'n spektrumlarının Al^{3+} iyonu derişimine bağlı olarak orantısal değişim gösterdiğini ortaya koymuştur. Al^{3+} 'nın artan miktarlarının eklenmesiyle floresans şiddetinde kayda değer bir artış gözlenmektedir.

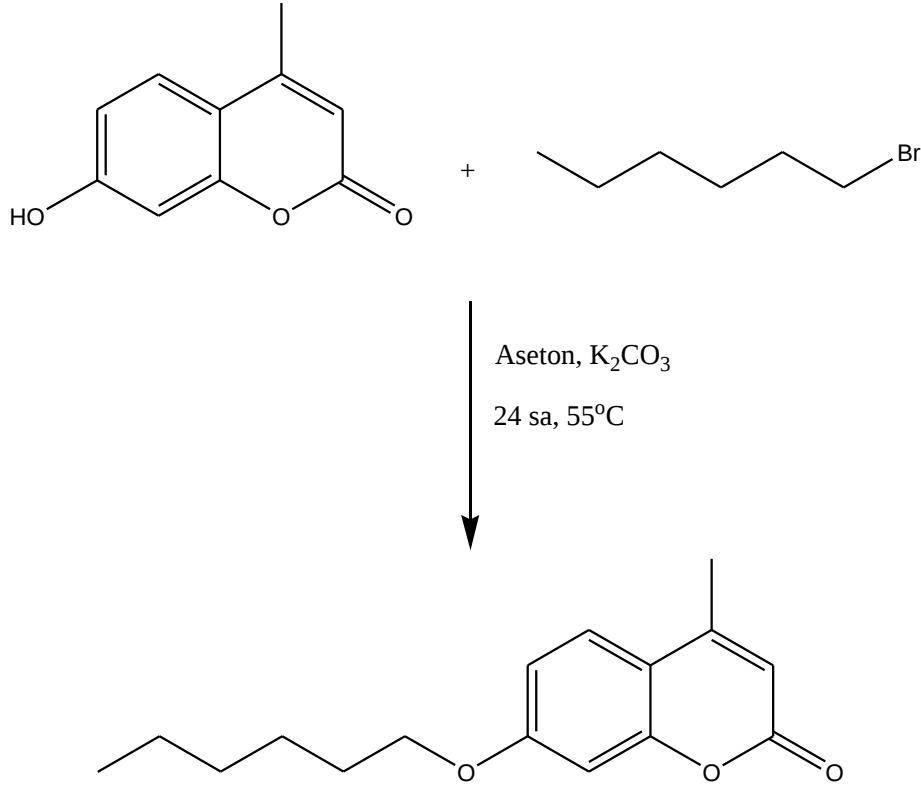


Şekil 7. 59 Çeşitli ekivalen Al^{3+} varlığında Bileşik 18'in (10^{-4} M, $\lambda_{\text{em}} = 465$ nm) floresans spektrumu



Şekil 7. 60 Eklenen Al^{3+} konsantrasyonlarına karşılık Bileşik 18'in 465 nm'de göstermiş olduğu floresan emisyon yoğunluklarının grafik üzerinde gösterimleri

7.11. 7-(Heksiloksi)-4-metil-2H-kromen-2-on Bileşiğinin Sentezi (Bileşik 19, C₁₆H₂₀O₃)



Bileşik 1 (1.0 mmol) 20 mL susuz asetonda çift boyunlu balonda çözüldü. Sonrasında kızdırılmış K₂CO₃ (3.0 mmol) çözeltinin üzerine ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferi altında refluks edildi. İlk 30 dakika sonunda reaksiyon balonuna 1-bromoheksan (2.0 mmol) enjekte edildi. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile etilasetat:hekzan (1:4) sistemiyle takip edildi. Reaksiyonun 24 saatte tamamlandığı belirlendi. Reaksiyon sonlandırıldı, sıcak süzme işlemi gerçekleştirilerek bazdan ayrıştırıldı. Aseton rotary evaporatorde uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi uygulanarak etilasetat:hekzan (1:4) sistemiyle saflaştırıldı. **Bileşik 19** elde edildi.

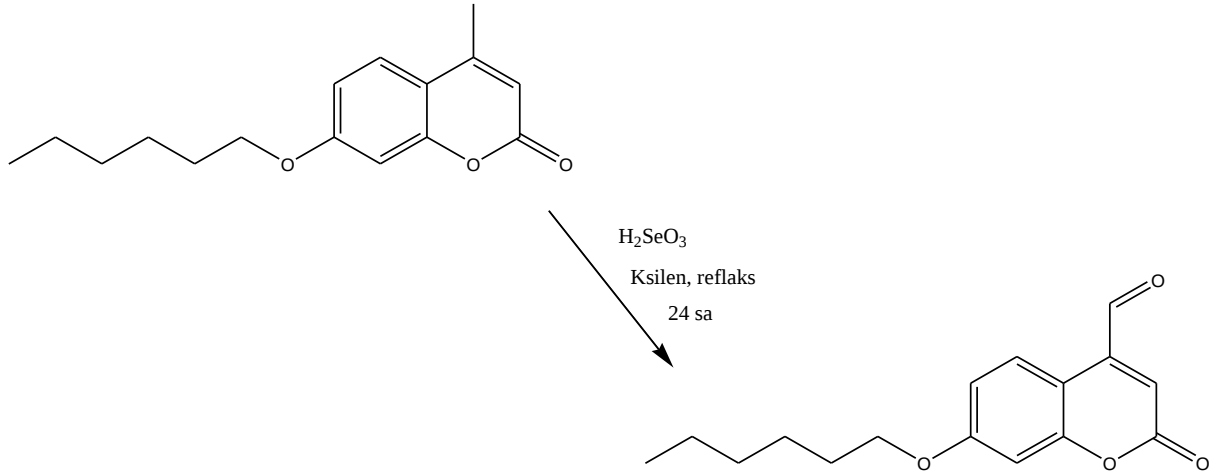
Sarı-kahve yağimsı madde, % 46.9 (Yee, vd., 2005)

7.11.1 Bileşik 19'un Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3076 (aromatik, CH gerilimi), 2952, 2928, 2857 (alifatik, CH gerilimleri), 1716 (C=O gerilimi), 1610 ve 1556 (aromatik C=C gerilimleri), 1487 ve 1386 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1263 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺, hesaplanan=261.1485 C₁₆H₂₀O₃,
bulunan= 261.

7.12. 7-(Heksiloksi)-2-okso-2H-kromen-4-karbaldehid Bileşiğinin Sentezi
(Bileşik 20, C₁₆H₁₈O₄)



Bileşik 19 (1.0 mmol) ve selenoik asit (1.5 mmol), bir balona alındı. 20 ml susuz ksilen ile çözüldü. Azot atmosferi altında reflux edildi. Reaksiyonun ilerleyişi TLC ile petroleteri:etilasetat (5:1) sistemiyle ile takip edildi. 24 Saat sonunda tamamlandığı belirlendi. Çözelti Celit üzerinden süzülerek çöken metalik selenyumdan ayrıldı. Ksilen uzaklaştırıldıktan sonra petroleteri:etilasetat (5:1) sistemi ile kolon kromatografisi uygulanarak ham ürün saflaştırıldı. **Bileşik 20** elde edildi.

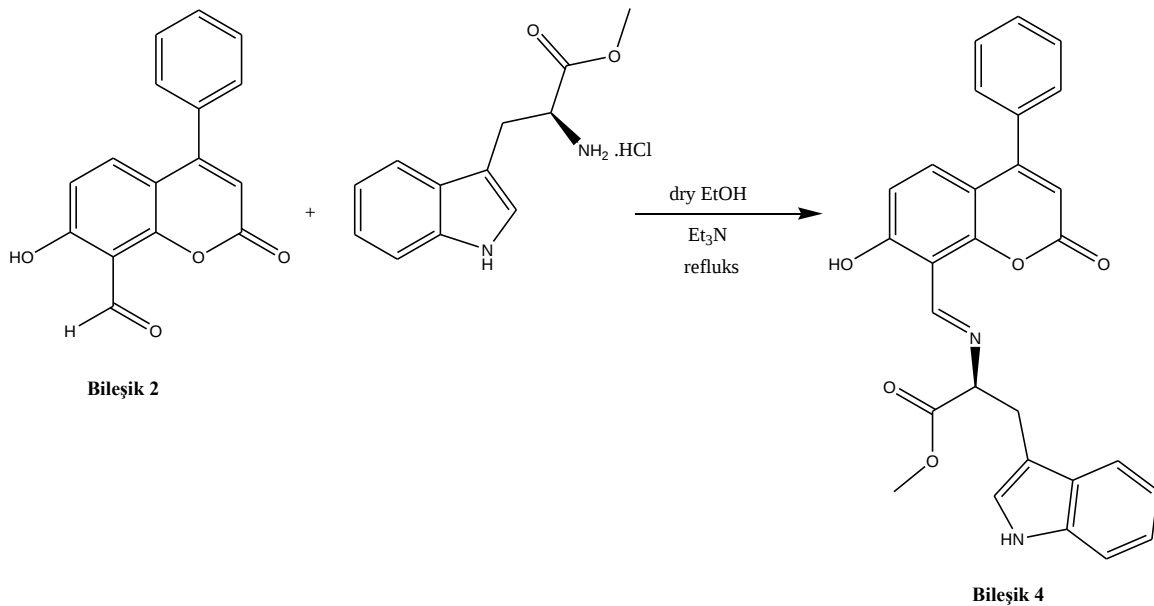
Sarı katı, % 28.

7.12.1. Bileşik 20'nin Spektral Verileri

FTIR (ATR): ν = 3076 (aromatik, CH gerilimi), 2953, 2929 ve 2855 (alifatik, CH gerilimleri), 1731 ve 1707 (C=O gerilimleri), 1603 ve 1554 (aromatik C=C gerilimleri), 1478 ve 1383 (alifatik düzlem içi C-H eğilimleri), 1295 (C-O gerilimi) cm⁻¹.

LC-MS (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺, hesaplanan=275.1278 C₁₆H₁₈O₄,
bulunan= 275.1263.

7.13 (S)-Metil 2-((7-hidroksi-2-okso-4-fenil-2H-kromen-8-il)metilenamino)-3-(1H-indol-3-il)-propanoat Bileşığının Sentezi (Bileşik 21, C₂₈H₂₂N₂O₅)



L-Tryptofan metilester hidroklorür (1mmol) ile trietilamin (2 mmol) etanol içerisinde oda sıcaklığında azot ortamında 1 saat karıştırıldı. Karışım, Bileşik 6'nın (1 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine eklendi ve 4 saat geri soğutucu altında azot ortamında kaynatıldı. Reaksiyon ilerleyişi TLC ile (etil asetat:hekzan 2:3) takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etanol uçuruldu, ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etil asetat:hekzan 2:3).

Sarı yağ, % 40

7.13 Bileşik 21'in Spektral Verileri

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

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.34 (dd, 1H, *J*=14.5, 9.0 Hz, CH₂), 3.59 (dd, 1H, *J*=15.0, 5.0 Hz, CH₂), 3.78 (s, 3H, CH₃), 4.39-4.42 (m, 1H, CH), 6.10 (s, 1H, =CH), 6.74 (d, 1H, *J*=9.5 Hz, aromatik), 7.05 (bd, 1H, *J*= 3.0 Hz, aromatik), 7.07-7.10 (m, 1H, aromatik), 7.14-7.17 (m, 1H, aromatik), 7.34 (bd, 1H, *J*=7.5 Hz, aromatik), 7.38-7.40 (m, 2H, aromatik), 7.50-7.52 (m, 3H, aromatik), 7.53-7.55 (m, 1H, aromatik), 7.57-7.60 (bd, 1H, *J*= 8.0 Hz), 8.66 (s, 1H, CH=N), 10.6 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 29.8 (CH₂), 52.6 (OCH₃), 70.2 (CH), 106.0 (C3), 109.0 (Caro), 110.1 (Caro), 111.3 (CaroH), 111.9 (CaroH), 115.7 (CaroH), 118.4 (CaroH), 119.7 (CaroH), 122.3 (CaroH), 123.2 (CaroH), 127.0 (Caro), 128.0 (CaroH), 128.2 (CaroH), 129.0 (CaroH), 129.6 (CaroH), 131.5 (Caro), 135.4 (Caro), 136.2 (Caro), 155.2 (C4), 156.5 (Caro-OH), 161.0 (C=O), 170.8 (C=O) ppm.

LC-MS (ESI-QTOF): *m/z* [M+H]⁺, hesaplanan=467.1617. C₂₈H₂₃N₂O₅,
bulunan=467.1598.

8. SONUÇ VE TARTIŞMA

Kumarin türevleri; farmasötikler, flüoresan beyazlatıcılar, flüoresan indikatörler ve lazer boyalar gibi çeşitli uygulamalarıyla fotokimyasal, fotofiziksel ve biyolojik özellikli flüoresan organik heterohalkalı bileşiklerin önemli bir grubudur. Birçok doğal ve sentetik kumarin türevleri; kimya, biyoloji, tıp ve fizik alanında farklı uygulamalarda kullanılmaktadırlar. Kumarin ve türevlerinin geniş popülaritesi, onun antimikrobiyal, antitüberkulostik, herbisidal, anti-allerjik, anti-oksidan, anti-helmintik, antitümör ve anti-HIV aktiviteleri gibi biyolojik öneme sahip olmasından dolayıdır.

Ayrıca gıda, parfüm, kozmetik ve optik parlaticıların hazırlanmasında, floresans ışık saçan sistemlerde, lazer boyalarında, optoelektronik malzeme alanında, florometrik ve kolorimetrik sensörler olarak çok geniş bir uygulama alanında kullanılmaktadır. Son yıllarda, kumarin türevlerinin sentezine inorganik kimyacıların ilgisi artmıştır. Çünkü, bu bileşiklerin metal kompleksleri önemli derecede biyolojik aktivite göstermektedir (Patil, vd., 2015).

Kumarin bileşiği üzerinde yıllarca yapılan çalışmalar sonucunda çeşitli türevlerinin oldukça iyi fotofiziksel özelliklere sahip olduğu ve gün ışığında bile floresans şiddetinin oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yüksek fotokararlılık ve kuantum verimleri ve özellikle floresans özelliği nedeniyle çeşitli alanlarda geniş çapta çalışılmakta ve kullanılmaktadır. Organik ışık saçan cihazlar (OLED), doğrusal olmayan optik (NLO) malzemeler, lazer boya, kemosensör, parfümeri, kozmetik, ilaç, boyar maddeler gibi alanlarda yüksek floresans şiddetine sahip olması nedeniyle tercih edilen bir florofor/kromofor grubudur (Sahin, 2015).

Metal ya da anyon kemosensörlerinin geliştirilmesi için genel bir yaklaşım; bağlanma bölgesi ve sinyal alt ünitesi yaklaşımıdır. Tipik bir flüoresans sensör; bir reseptör (tanımlayıcı site) ve fluorofor (sinyal kaynağı) dan oluşmaktadır. Kemosensör ile belirli bir metal ya da anyon koordine olurken, anyon veya metalin koordine olması sonucunda fotofiziksel özelliklerinde bazı değişiklikler (renk ya da floresans) meydana gelmektedir (Yanar, 2014).

Gelişen teknoloji ve sanayinin sağladığı faydalar yanında, bu gelişmenin doğaya ve çevreye verdiği kirliliğin boyutu her geçen gün hızla artmaktadır. Çeşitli kaynaklardan çıkan kirletici maddelerin hava, su ve toprakta yüksek oranda birikmesi çevre kirliliği oluşmasına neden olmaktadır. Özellikle biyolojik parçalanmaya dayanıklı olan metaller solunum yolu, içme suları ve besin zinciri ile insana geçmekte ve insan sağlığını tehdit etmektedir. Bu nedenle, metallerin kalitatif ve kantitatif tayini büyük önem teşkil eder. Farklı örnek türlerinde bulunan metallerin analizleri Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS), İndüklenmiş Eşleşmiş

Plazma Optik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES), İndüktif Eşleşmiş Plazma-Kütle Spektrometrisi (ICP-MS), İyon Kromatografisi (IC), X-Işını Floresans Spektroskopisi (XRF) teknikleri ile yapılabilmektedir. Ancak bu tekniklerde kullanılan cihazların komplike ve maliyetlerinin yüksek olması, uzman kullanıcı gereksinimi gibi nedenlerden dolayı araştırmacılar metal analizleri için daha basit, uygulanması kolay, az maliyetli, çabuk sonuç alınabilen, yüksek seçiciliğe sahip yeni yöntemler geliştirmek için çalışmalar yapmaktadır. Bu çalışmalar arasında, özellikle floresans kemosensörler ile ilgili olanlara literatürde oldukça fazla rastlanmaktadır. Bu çalışmaların temeli, bir molekülün, belirli bir metal iyonu (analit) ile etkileşmesi sonucunda o molekülün floresans davranışında meydana gelen değişikliğin izlenmesi prensibine dayanmaktadır (Küçükmüzevir, vd., 2016).

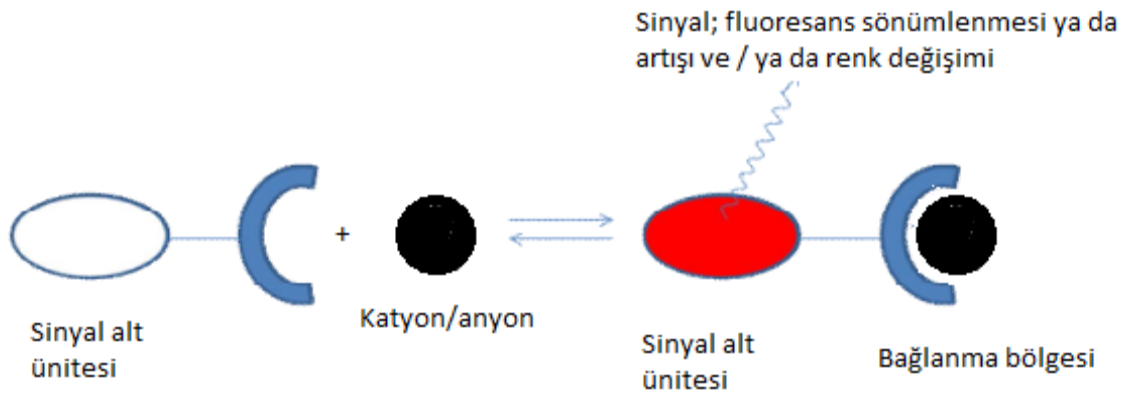
Fluoresans kemosensörler sahip oldukları özelliklerden dolayı; çevre kimyası, analitik kimya ve biyo-medisinal kimya için oldukça önemlidir. Bu kemosensörlerdeki amaç; iyonların (ağır metallerin, anyonların ve biyomoleküllerin) düşük maliyetli, yüksek seçicilik ve hassasiyetle tespit edilebilmesidir.

Ağır metal iyonlarını tanımlamada yüksek duyarlık ve selektivitede floresans sensörlerin hazırlanması, metallerin çevre ve yaşayan sistemlerde önemli rol oynamasından dolayı büyük ilgi çekmektedir. Dolayısıyla, Cu^{2+} , Cd^{2+} , Fe^{3+} , Hg^{2+} , Pb^{2+} gibi çevresel ve biyolojik öneme sahip metal iyonlarının tayini için yüksek derecede selektif kemosensörlerin gelişimi, araştırmalarda, anahtar bir konu haline gelmiştir. Bakır, sonra demir ve çinko insan vücudunda önemli bolluğa sahip önemli geçiş metali iyonlarından üçüdür ve birkaç doğal proseste önemli rol oynamaktadırlar. Çoğu protein katalitik merkez olarak bakır iyonunu kullanmaktadır. Bakırın yüksek miktarları Huntington's hastalığı, Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklara sebep olabilmektedir (Yeh, vd., 2014; Bekhradria ve Ghanbarimasir., 2016).

Son yıllarda anyon katyon algılayıcı moleküllerde floresans özellik gösteren molekül yapıları tercih edilmektedir. Kumarin halkaları florofor özellik göstermektedir ve bu yüzden sentezlenen hedef bileşiklere florofor özellik kazandırma amacıyla eklenmektedir. Florofor grubun HOMO→LUMO sınır orbitalleri üzerinde gerçekleşen $\pi-\pi^*$ geçişleri sayesinde kumarin bulunduğu bileşiğe floresans özellik kazandırmaktadır. Süstitüe olmamış kumarin halkasının gün ışığında (naked-eye) floresans şiddeti oldukça düşük iken özellikle 7-konumundan elektron verici gruplar ve 3,4 konumundan elektron çekici gruplar ile türevlendirilmesiyle oluşturulmuş kumarin bileşiklerinin yüksek floresans şiddetine ve kuantum verimine sahip oldukları görülmüştür. Floresans Şiddetinde ortam pH'sı oldukça büyük rol oynamaktadır. Kumarin bileşiği üzerinde yıllarca yapılan çalışmalar sonucunda

çeşitli türevlerinin oldukça iyi fotofiziksel özelliklere sahip olduğu ve gün ışığında bile floresans şiddetinin oldukça yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yüksek fotokararlılık ve kuantum verimleri ve özellikle floresans özelliği nedeniyle çeşitli alanlarda geniş çapta çalışılmakta ve kullanılmaktadır. Organik ışık saçan cihazlar (OLED), doğrusal olmayan optik (NLO) malzemeler, lazer boya, kemosensör, parfümeri, kozmetik, ilaç, boyar maddeler gibi alanlarda yüksek floresans şiddetine sahip olması nedeniyle tercih edilen bir florofor/kromofor grubudur (Sahin, 2015).

Metal ya da anyon kemosensörlerinin geliştirilmesi için genel bir yaklaşım; bağlanma bölgesi ve sinyal alt ünitesi yaklaşımıdır. Tipik bir flüoresans sensör; bir reseptör (tanımlayıcı site) ve fluorofor (sinyal kaynağı) dan oluşmaktadır. Kemosensör ile belirli bir metal ya da anyon koordine olurken, anyon veya metalin koordine olması sonucunda fotofiziksel özelliklerinde bazı değişiklikler (renk ya da floresans) meydana gelmektedir.



Şekil 8. 1 Bağlanma bölgesi–sinyal alt ünitesi yaklaşımına dayalı kation/anyon sensör sistemi Schiff bazları, en sık araştırılan organik bileşik sınıflarından biridir. Geniş biyolojik aktivite spektrumlarının yanı sıra, Schiff bazları organik sentezde ara maddeler olarak, çeşitli dönüşümlerde güçlü bazik katalizör ve asimetrik katalizörlerde sentetik ligand sistemlerinden biri olarak kullanılmaktadır. Bu bileşik sınıfı, inorganik kimyada, metal iyonlarının koordinasyonunu sağlayabilecek işleve sahip olduğundan, biyolojik sistemler için de model teşkil edebilmektedir. Özellikle, bazı çalışmalar, biyolojik ve katalitik aktivitelerinin, geçiş metalleri ile kompleksleşmeden sonra arttığını doğrulamaktadır (Horak, vd., 2018).

Sonuç olarak, ağır ve geçiş metal iyonlarının tespiti için kemosensör tasarımı oldukça önemlidir. Çünkü bu iyonlar biyolojik sistemlerde önemli rol almakta ve buna karşın çevreye son derece toksik etkiler gösterebilmektedir. Bu iyonların tayini için atomik absorpsiyon ve atomik emisyon spektroskopisi, indüktif olarak eşleşmiş plazma spektrometresi gibi

spektroskopik yöntemler kullanılabilir, ancak bu yöntemler karmaşık örnek hazırlama aşamaları ve sofistike cihazlar gerektirmektedir. Bu son derece pahalı ve zaman alıcı yöntemlerin yerine florojenik ve kromojenik yöntemler bu türlerin saptanması için iyi bir alternatif olabilir.

Bu çalışmada, kumarin temelli yeni kiral ligandlar sentezlenmiş, yapıları FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve LC-MS (Q-TOF) spektral verilerine dayandırılarak karakterize edilmiştir. Yeni sentezlenen ligandların, seçicilik ve duyarlılık özelliği, biyolojik ve çevresel açıdan öneme sahip bazı metal iyonlarına karşı Asetonitril- H_2O ortamında yapılan fluorometrik çalışmalar sonucunda bulunmuştur. Yeni kiral ligandlardan bazılarının genellikle sadece bir metal iyonuna karşı hem kolorimetrik ve hemde flurometrik olarak seçici davranması bu bileşiklerin bu ilgili metal iyonu için kemosenör olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

Alghool, S. (2010). *Journal of Coordination Chemistry*, 63(18), 3322-3333.

Al-Majedy, Y., A., Kadhum, A., Al-Amiery (2017), *Coumarins: The Antimicrobial agents. Systematic Reviews in Pharmacy* 8(1):62-70.

Al-Majedy, A., Kadhum, A., Mohamad (2017). *Antioxidant Activity of Coumarins. A Multifaceted Review Journal in the field of Pharmacy*. 8(1):24-30.

Ambreen., Haque, S., Singh, V., Katiyar, D., Khan, M.T.A., Tripathi, V., El Enshasy, H., Pasupuleti, M., Mishra, B.N. (2019) *Process Biochemistry*, vol. 87, 138-144.

Bai, Y., Wu, M., Ma, Q., Wang, C., Sun, J., Tian, M., Li, J. (2019) *New Journal of Chemistry* (43); 14763-14771.

Bekhradnira, A., Ghanbarimasir, Z. (2016). *Pharmaceutica Analytica Acta*, 7:1.

Bourgaud, F., Hehn, A., Larbat, R., Doerper S., Gontier, E., Kellner, S., Mater, U, (2006), *Phytochem Rev.*, 5:293–308.

Chavan, O. S., (2017), *Synthesis and Antimicrobial Evaluation Studies of Novel Coumarin Derivatives*, Swami Ramanand Teerth Marathwada University, Nanded, India, PhD Thesis.

Chen, C.G., Viyaj, N., Thrimalaivasan, N., Velmathi, S., Wu, S.P. (2019) *Spectrochimia Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* (219); 135-140.

Cheng, W., Xie, Y., Yang, Z., Sun, Y., Zhang, M., Ding, Y., Zhang, W. (2019) *Analytical Chemistry* (91); 5817-5823.

Dai, M. H., , Qian, J., Liu, J., Meng, C., Li, Y., Ming, G., Zhang, T., Wang, S., Shi, Y., Yao, Y., Ge, S., Zhang, Y., Ling, Y., (2019), *European Journal of Medicinal Chemistry* 166; 470-479.

Dandriyal, J.; Singla, R.; Kumar, M.; Jaitak, V., (2016), European Journal of Medicinal Chemistry; 119, 141-168.

Das, S.; Majee, A.; Hajra, A. (2011). Green Chemistry Letters and Reviews, 4, 349-353.

Dong, Y., Mao, X., Jiang, X., Hou, J., Cheng, Y., Zhu, C., (2011), Chem. Commun., 47(33):9450-94-52.

Feng, Gao, Q., Gao, X., Yin, J., Jiao, Y. (2019). Inorganic Chemistry Communications 102; 51-56.

Gu, L., Zheng, T., Xu, Z., Song, Y., Li, H., Xia, S., Shen, L., (2019), Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 207, 88-95.

Guerra, F. Q. A., Araujo, R. S. A., Sousa, J. P., Silva, V. A., Pereira, F. O., Mendonça-Junior, F. J. B., Barbosa-Filho, J. M., Pereira, J. A., Lima, E. O., (2018), Brazilian Journal of Microbiology, 49, 407-413.

Gülşen (2018), Kumarin Temelli Floresan Kemosensörlerin Sentezi Ve Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi.

Jadhava, S. A., Pardeshi, R. K., (2016), Heterocyclic Letters, 1, 99-104.

Horak, E., Vianello, R., Hranjec, M., Steinberg, I. M., (2018), Supramolecular Chemistry, 30, 891-900.

Hu, Y., Zhong, Y., Li, J., Cai, L., Li, H. (2011), Color. Technol., 127, 335–339.

İdiz, N., (2008). Montmorillonit Kilinin Değişik Metaller ile Desteklenmesi ve Oluşan Katalizörün Kullanım Alanlarının Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne.

Jalhan, S.S. Singh, R. Saini, N. S. Sethi, and U. K. Jain (2017), Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research 10(7); 38-43.

Karami, B., Kiani, M., Hoseini, M.A., (2014), Chinese Journal of Catalysis, 35, 1206–1211.

Karataş, M. O.; (2011), Hidroksi Kumarin Kuaterner Amonyum Tuzlarının Sentezi ve Karakterizasyonu; Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi.

Kasumbwe, K., (2014), Biological Activities of Synthetic Coumarin Derivatives, Submitted in partial fulfillment for the Degree of Master of Applied Sciences in Biotechnology in the Department of Biotechnology and Food Technology, Durban University of Technology, Durban, South Africa.

Katkevičs, M., Kontijevskis, A., Mutule, I., Sūna, E. (2007), Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 43, No. 2, s. 151-159.

Koçak, G., (2011). Kumarin Halkası İçeren Metakrilat Monomerlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, T.C. Adıyaman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adıyaman.

Kubrak, T., Podgorski, R., Stompor, N. (2017), European Journal of Clinical and Experimental Medicine, 15(2), 169-175.

Kulkarni, A.D., Bagihalli., G.B., Patil, S.A., Badami, P.S., (2009), Journal of Coordination Chemistry, 62, 3060–3072.

Küçüküzümezir, M., F., İleri, Ö. , Ergun, E. , Ergun, Ü., (2016), Düzce Üni. Bilim ve Teknoloji Dergisi, 4, 862-872.

Li, Z., Su, H., Tong, H., Xiao, T., Sun, X., Jiang, J., Wang, L., (2018), Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 200, 307-312.

Li, H., Sun, X., Zheng, T., Xu, Z., Song, Y., Gu, X. (2019) Sensors and Actuators B: Chemical (279); 400-409.

Lingaraju, G. S., Balaji, K. S., Jayarama, S., Anil, S. M., Kiran, K. R., Sadashiva, M. P., (2019), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 28 (23-24), 3606-3612.

Maheswara, M., Siddaiah, V., Damu, G. L., Rao, Y. K., Rao, C. V. (2006). A solvent-free synthesis of coumarins via Pechmann condensation using heterogeneous catalyst. Journal of Molecular Catalysis A Chemical, 255, 49-52.

Manishar, D. M., Rao, K. U. M., Reddy, N. B., Sundar, C. S., Reddy C. S., (2012), Journal of The Korean Chemical Society, 56, 459-463.

Matos, M. J., Santana, L., Uriarte, E., Orlando, E., Abreu, A., Molina, E., Yordi, E. G., (2014). Phytochemicals - Isolation, Characterisation and Role in Human Health, Chapter from the book *Phytochemicals - Isolation, Characterisation and Role in Human Health* Downloaded from: <http://www.intechopen.com/books/phytochemicals-isolationcharacterisation-and-role-in-human-health>, Coumarins — An Important Class of Phytochemicals <http://dx.doi.org/10.5772/59982>.

Mohamed, Batran, R., Z., Elseginy, S., A., Ali, M., M., Mahmoud, A., E. (2019). Bioorganic Chemistry 85; 253-273.

Moskvina, V. S., ve Khilya, V. P., (2008), Chemistry of Natural Compounds, Vol. 44, No. 1, 16-23.

Najafi, Z., Mahdavi, ., Saeedi, M., Karimpour-Razkenari, E., Edraki, N., Sharifzade, M., Khanavi, M., Akbarzadeh, T., (2019), Bioorganic Chemistry, 83, 3020-316.

Parekh, M. G., Trivedi, K. N. (1970), Australian Journal of Chemistry, 23(2), 407-412.

Park, S., Won, M., Kang, C., Kim, J.S., Lee, M.H. (2019). Dyes and Pigments, (164); 341-345.

Patil, S. A., Prabhakara, C. T., halasangi, B. M., Toragalmatin, S. S., Badami, P.S. (2015). Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 137, 641-651.

Potdar, M., Meghana S., Rasalkar, Swapnil S., Mohile, Manikrao M., Salunkhe (2005), Journal of the Indian The Institue of Science, 400-032.

Poumale, H. M. P., Homm, R., Zang, Y., Shiono, Y., Kuete, V., (2013), Medicinal Plant Research in Africa, Chapter 8, 261-300, Elseiver, ISBN978-0-12-405927-6.

Saraç, K.; (2014), Substitue 4-Metilkumarinler ve 4-Kumarinil Benzoat Esterlerinin Sentezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.

Shaikh, Dr. Samundeeswari L. Shastri, Dr. Nirmala S. Naik, Dr. Rashmi Kulkarni, Jyoti M. Madar, Dr. Lokesh A. Shastri, Dr. Shrinivas D. Joshi, Dr. Vinay Sunagar (2019), Chemistry Select, (4)1; 105-115.

Smitha, G., Reddy, C. S., (2004), Synthetic Communications, Vol. 34, No. 21, 3997–4003.

Şahin, Ö. (2015), Kumarin Tiyazol Halkası İçeren Yeni Fluresans Özellikli Schiff Bazlarının ve Pd (II), Pt (II) komplekslerinin Sentezi, Anyon Olarak Kullanılma Potansiyelleri ve Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi', Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi.

Torviso, R., Mansilla, D., Beliza'n, A., Alesso, E., Moltrasio, G., Va'zquez, P. I., Pizzio, L., Blanco, M., Ca'ceres, C., (2008), *Applied Catalysis A: General*, 339, 53–60.

Timonen, J. M., Nieminen, R. M., Sareila, O , Goulas, A., Moilanen, L., J., Haukka, M., Vainiotalo, P., Moilanen, E., Aulaskari, P., H., (2011), *European Journal of Medicinal Chemistry* 46, 3845-3850.

Valiey, E., Dekamin, M., Alirezvani, Z. (2019) *International Jornal of Biological Macromolecules* (129); 407-421.

Venugopala, K. N., Rashmi, V., Odhav, B., (2013), *BioMed Research International*, 1-14.

Wang, Y., Xu H., Feng, L., Shen, X., Wang, C., Huo, X., Tian, X., Ning, J., Zhang, B., Sun, C., Deng, S. (2019) *International Journal of Biological Macromolocules* (135); 1028-1033.

Xu, D. Q., Yi-Feng Wang, Y. F., Zhang, W., Sh Luo, S. P., Zhong, A., G., Xia, A., B., Xu, Z. Y., (2010), *Chem. Eur. J.*, 16, 4177–4180.

Yakut, M. (2012). Halkalı Hidroksienonların Mangan(III) Asetat Aracılığıyla 2-Tiyenil Sübstitüe Alkenlerle Radikalik Halkalaşma Reaksiyonları, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.

Yanar, U., (2014), Yeni Fluoresans Kumarin-Tiyofen Hibrid Moleküllerinin Sentezi ve Çeşitli Anyonlara Karşı Duyarlılığının İncelenmesi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

Yee, S. W., Shah, B., Simons, C., (2005), Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 20(2): 109–113.

Yanar, U., (2014), Yeni Fluoresans Kumarin-Tiyofen Hibrid Moleküllerinin Sentezi ve Çeşitli Anyonlara Karşı Duyarlılığının İncelenmesi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.

Zareyee, D., Serehneh, M. (2014). Synthesis and application of hydrophobic catalysis for organic transformation in aqueous media. Molecular Catalysis 391:88.

Zhang, J. X., Lv, J. H., Zhao, L. Q., Shui, X. X., Zhang, J., Wang, L. A., (2019), Natural Product Research, Formerly Natural Product Letters, 1-4.

Zhu, Huang, Y., Wang, C., Lu, L., Sun, T., Wang, M., Tang, Y., Shan, D., Wen, S., Zhu, J. (2019). Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 210; 105-110.