

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AMİNO ASİT İÇEREN KUMARİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZGÜL İLGEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

NİSAN 2018

Tezin Başlığı: Amino Asit İçeren Kumarin Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi

Tezi Hazırlayan: Özgül İLGEN

Sınav Tarihi: 06.04.2018

Yukarıda adı geçen tez jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jürisi Üyeleri:



Prof. Dr. Mehmet KARAKAPLAN

Dicle Üniversitesi



Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY (Danışman)

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. İsmet YILMAZ

İnönü Üniversitesi



İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL

Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “**Amino Asit İçeren Kumarin Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi**” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakça da yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

ÖZGÜL İLGEN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

AMİNO ASİT İÇEREN KUMARİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZGÜL İLGEN

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

88 + xiv sayfa

2018

Danışman: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

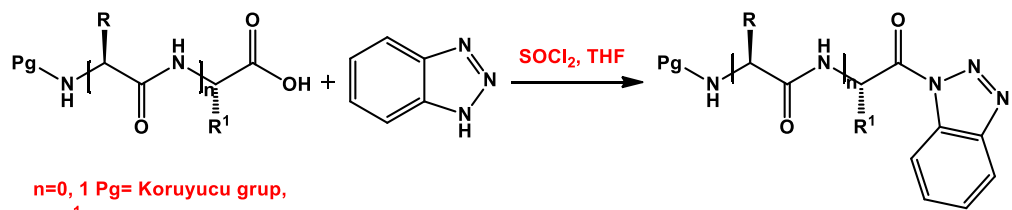
Kumarinler, benzopiran-2-on yapısı taşıyan heterosiklik bileşikler sınıfının üyeleridir ve sübstituentlerine bağlı olarak çeşitli farmakolojik özellikler sergilerler. Değişik farmakolojik özellikleri arasında anti-inflamatuar, antibakteriyel, antiviral, antikanser, antikoagülan, antioksidan ve karbonik anhidraz (CA, EC 4.2.1.1) inhibitörleri aktiviteleri bulunmaktadır.

Kumarin türevleri mükemmel optik özelliklerinden dolayı optik parlaklık, optik sensörler, organik ışık yayan diyotlar, lazer boyaları, flüoresan etiketler ve biyoloji ve tıpta prob olarak çeşitli uygulamalarda da kullanılmaktadır.

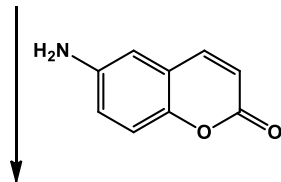
İlaç kimyasında önemli ilerlemeye rağmen, mevcut ilaçlara karşı hızlı direnç gelişimi nedeniyle, en etkili ve aktif yapıları sentezleme üzerine yapılan araştırma sayıları artmaktadır. Bu problemlere çözüm arayışı çerçevesinde, çeşitli amino asitlerin veya dipeptidlerin biyolojik olarak aktif kumarin türevleri ile reaksiyonundan biyolojik sisteme benzer biyolojik olarak önemli aktif moleküllerin sentezlenmesi ve bunların bazı kimyasal ve radikal süpürme özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Biyolojik açıdan aktif yeni kumarin türevleri elde etme ümidiyle, bu tez, benzotriazol metodolojisini kullanarak amino asit/ dipeptit-kumarin konjugatlarının sentezi üzerinde planlandı.

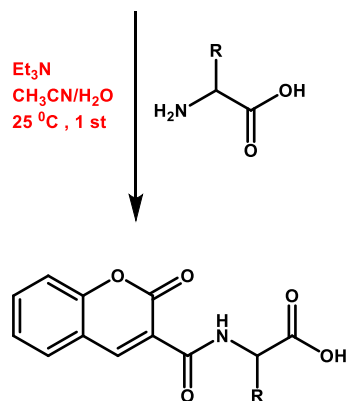
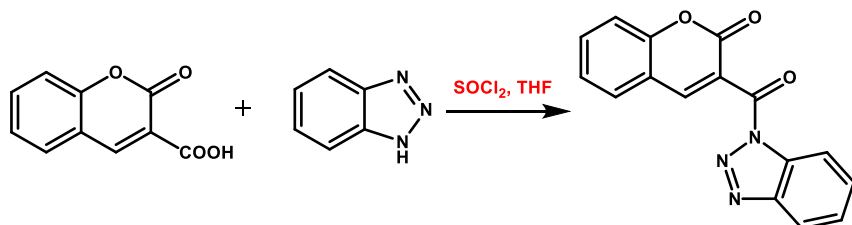
Bu amaç çerçevesinde, aşağıdaki şemada verilen çeşitli amino asit/ dipeptit-kumarin türevleri sentezlendi. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS, FT-IR spektroskopisi ve element analizi teknikleri ile ayınlattıldı. Sentezlenen kumarin türevlerinin antioksidan aktivitesi, DPPH serbest radikal süpürme testi kullanılarak belirlendi. Yeni bileşiklerin radikal süpürme aktivitelerinin 10 ile 20 µg/ mL arasında olduğu bulunmuştur.



$n=0, 1$ Pg= Koruyucu grup,
 $R, R'=H$ veya alkil



	Pg	R	R ¹	n
1	z	-	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0
2	z	-	CH(CH ₃) ₂	0
3	z	-	CH ₂ SPh	0
4	z	-	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0
5	Boc	-	CH ₃	0
6	z	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	1
7	z	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	1
8	z	CH ₂ Ph	CH ₃	1
9	z	CH ₃ Ph	CH(CH ₃) ₂	1
10	Boc	-	CH ₂ Ph	0
11	z	CH ₃	CH ₃	1
12	z	CH ₃	CH ₂ Ph	1



	R	n
13	CHCH ₃ CH ₂ CH ₃	0
14	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ Ph	0
15	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0
16	CH ₂ CH ₂ SH	0

Anahtar Kelimeler: Kumarinler, N-(α -acilbenzotriazoller), peptitler, amino asitler

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF SOME COUMARIN DERIVATIVES BEARING AMINO ACIDS

ÖZGÜL İLGEN

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Science

Department of Chemistry

88 + xiv pages

2018

Supervisor: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

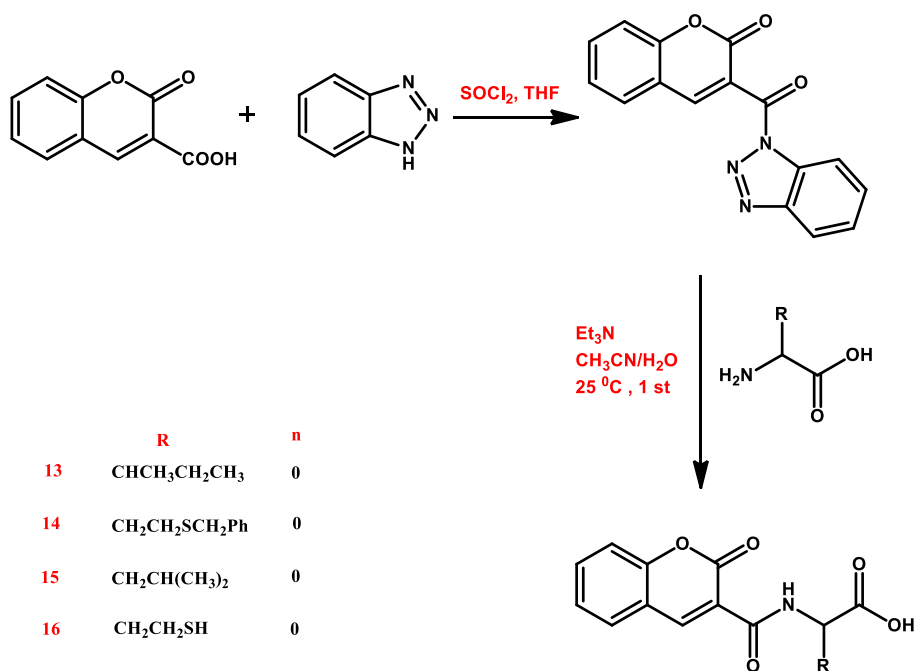
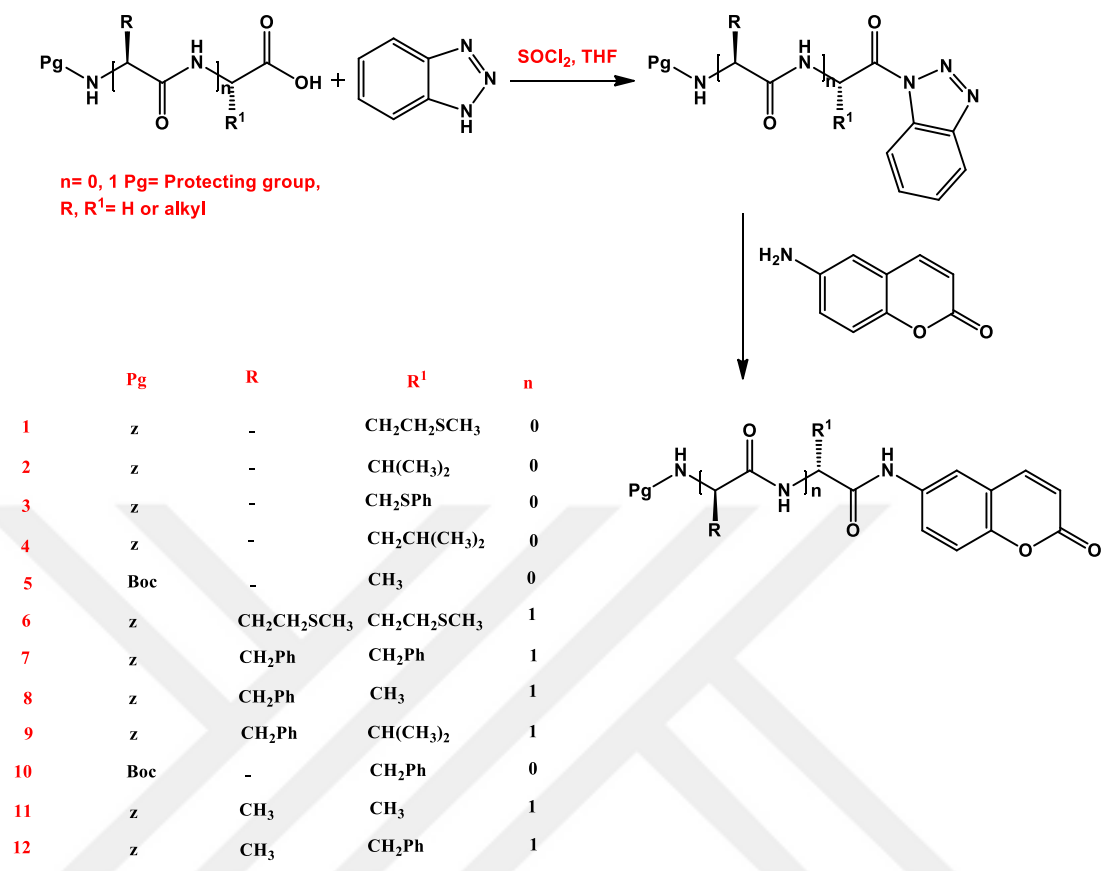
Coumarins are members of the class of heterocyclic compounds bearing benzopyran-2-one moiety and exhibit a variety of pharmacological properties depending on their substitutions. Among their varied pharmacological properties are the anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, anticancer, anticoagulant, antioxidant and carbonic anhydrase (CA, EC 4.2.1.1) inhibitory activities can be found. Due to their excellent optical properties, coumarin derivatives have also been used in a variety of applications such as optical brightness, optical sensors, organic light emitting diodes, laser dyes, fluorescent labels and probes in biology and medicine.

Despite significant progress in drug chemistry, the number of research on synthesizing the most efficient and active structures has been increasing, due to the rapid development of resistance to the existing drugs. Within the framework of the search for a solution to these problems, it is aimed to synthesize biologically important active molecules which are similar to the biological systems from the reaction of various amino acids or dipeptides with biologically active coumarin derivatives and explore some of their chemical and radical scavenging properties.

With the hope to obtain biologically active new coumarin derivatives, this thesis was planned on the synthesis of amino acid / dipeptide-coumarin conjugates by using the benzotriazole methodology.

In the frame of this purpose, a variety of amino acid /dipeptide- coumarin derivatives as given at below scheme were synthesized. The structures of the synthesized new compounds were identified by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS, FT-IR spectroscopy and element analysis techniques. The antioxidant activity of synthesized coumarin derivatives was determined by

using DPPH free radical scavenging assay. The radical scavenging activities of the new compounds were found to be between 10 to 20 $\mu\text{g/mL}$.



Key words: Coumarins, *N*-(α -acylbenzotriazols), dipeptides, amino acids.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY'a tüm içtenliğimle sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Antioksidan aktivitelerin belirlenmesinde emeği geçen hocam Sayın Prof. Dr. F. Zehra KÜÇÜKBAY'a, deneysel çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Ülkü YILMAZ ve değerli dostum Yüksek Kimyager Nesrin BUĞDAY'a teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi yüksek lisans eğitimim sürecinde de benden desteklerini esirgemeyen değerli AİLEM'e özellikle kardeşim Muhammet İLGEN'e teşekkür ederim.

Çalışmalarına mali destek sağlayan İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne (Proje No: FYL-2017-705) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
ÇİZELGE VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	1
1.1 Giriş.....	1
1.2 Kumarinler.....	2
1.3 Kumarin Türevleri.....	5
1.4 Kumarin Sentez Metotları.....	7
1.4.1. Perkin Reaksiyonu.....	7
1.4.2. Pechmann Reaksiyonu.....	7
1.4.3. Pechmann-Duisberg Reaksiyonu.....	7
1.4.4. Knoevenagel Reaksiyonu.....	8
1.4.5. Sonn Reaksiyonu.....	8
1.4.6. Weiss Kumarin Sentez Reaksiyonu.....	9
1.4.7. Baker Reaksiyonu.....	9
1.4.8. Wittig Kumarin Sentez Reaksiyonu.....	9
1.4.9. Allan-Robinson Sentez Reaksiyonu.....	10
1.4.10. Diğer Kumarin Sentez Reaksiyonu.....	10
1.5. Amino Asitler ve Peptitler.....	15
1.5.1. Amino Asitlerin Özellikleri.....	15
1.5.2. Nötral Amino Asitler.....	16
1.5.3. Polar Olmayan(hidrofobik) Yan Zincire Sahip Amino Asitler.....	17
1.5.4. Yüksüz Polar Yan Zincire Sahip Amino Asitler.....	18
1.5.5. Peptitler.....	19
1.6. Sentetik Peptit Sentezleri.....	20

1.7.	Amino Asit ve Peptit İçeren Kumarin Sentezleri.....	22
1.8.	Çalışmanın Amacı.....	31
2.	MATERYAL VE YÖNTEM.....	32
2.1.	Materyal.....	32
2.1.1.	Kullanılan Araç ve Gereçler.....	32
2.1.2.	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	32
2.2.	Yöntem.....	33
2.2.1.	6-Aminokumarinin Amino Asit Dipeptit Sübstitüe Türevlerinin Mikrodalga Destekli Sentezleri.....	34
2.2.2.	Heterohalkada Amino Asit İçeren Kumarin Türevlerinin Sentezi.....	36
2.3.	Antioksidan Aktivite Çalışması.....	40
3.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
	Genel Sonuç.....	83
	Kaynaklar.....	84
	ÖZGEÇMİŞ.....	88

Çizelge ve Şekiller Dizini

Çizelge 2.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	32
Çizelge 2.2.2. 1-12 Numaralı bileşiklere ait erime noktası ve verimler.....	37
Çizelge 2.2.3. 1-12 Numaralı bileşiklere ait element analizi değerleri.....	38
Çizelge 2.2.4. 13-16 Numaralı bileşiklere ait erime noktası ve verimler.....	39
Çizelge 2.2.5. 13-16 Numaralı bileşiklere ait element analizi değerleri.....	39
Çizelge 2.2.6. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 numaralı bileşiklere ait antioksidan analiz sonuçları.....	40
Çizelge 3.1. 1-16 Numaralı bileşiklere ait IR spektrumlarına ait titreşim frekansları.....	42
Çizelge 3.2. 1-12 Numaralı Bileşiklere ait ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri.....	43
Çizelge 3.3. 1-12 Numaralı Bileşiklere ait ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri.....	45
Çizelge 3.4. 13-16 Numaralı bileşikler ait ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri.....	73
Çizelge 3.5. 13-16 Numaralı bileşiklere ait ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri.....	74
Şekil 1.1. Bazı kumarin türevi bileşikler ve etkileri.....	1
Şekil 1.2. Piran, piron ve kumarin yapıları.....	2
Şekil 1.3. Kumarinle ilgili ileri sürülen farklı formüller.....	3
Şekil 1.4. Kumarin halkasında numaralandırma.....	3
Şekil 1.5. Bazı kumarin bileşikleri.....	3
Şekil 1.6. Kumarin türevi olan varfarin yapısı.....	4
Şekil 1.7. Benzen halkasında sübstütient içeren kumarin türevi.....	5
Şekil 1.8. Piron halkasında sübstütient içeren kumarin türevi.....	5
Şekil 1.9. Hem benzen halkasında hem de piron halkasında sübstütient içeren kumarin türevi.....	5
Şekil 1.10. Kumarinin benzen halkasına ya da piron halkasına halkalı yapıların bağlanmasıyla meydana gelen kumarin örnekleri.....	6
Şekil 1.11. İki kumarin yapısının birbirine kondenzasyonuyla oluşan dimerkumarinler.....	6
Şekil 1.12. α -Amino asit, β -amino asit, γ -Amino asit yapıları.....	15
Şekil 1.13. L-Gliseraldehit, D-gliseraldehit, L-alanin ve D-alanin konfigürasyonu.....	15
Şekil 1.14. Amino asitlerin zwitteriyon yapısı.....	16
Şekil 1.15. Nötral amino asitler.....	17
Şekil 1.16. Polar olmayan yan zincire sahip amino asitler.....	17
Şekil 1.17. Yüksüz polar yan zincire sahip amino asitler.....	18

Şekil 1.18. Peptit bağı oluşumu.....	19
Şekil 1.19. Tripeptit bağı oluşumu.....	19
Şekil 1.20. Peptit bağının yapısı.....	20
Şekil 1.21. Benzil kloroformat ve di- <i>ter</i> -bütil karbonat grupları.....	20
Şekil 1.22. Benziloksikarbonil grubunun uzaklaştırılması.....	21
Şekil 1.23. <i>ter</i> -Bütoksikarbonil grubunu uzaklaştırılması.....	21
Şekil 1.24. Karboksil grubunun etkinleştirilmesi.....	22
Şekil 1.25. Bandyopadhyay vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	22
Şekil 1.26. Dekic vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	23
Şekil 1.27. Xu vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	23
Şekil 1.28. Desai vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	24
Şekil 1.29. Al-Dawaf vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	24
Şekil 1.30. Biswas vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	25
Şekil 1.31. Oliveria vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	26
Şekil 1.32. Xing vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	26
Şekil 1.33. Fonseca vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	27
Şekil 1.34. Oliveria vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	28
Şekil 1.35. Küçükbay vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	28
Şekil 1.36. Fonseca vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	29
Şekil 1.37. Katritzky vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri.....	29
Şekil 1.38. Gazard vd. sentezlemiş oldukları amino asit kumarin türevleri.....	30
Şekil.2.1. Mikrodalga destekli 6-aminokumarin-amino asit bileşiği sentez tepkimesi.....	34
Şekil 2.2. 6-Aminokumarin-amino asit /dipeptit hibrit bileşikleri (1-12).....	35
Şekil 2.3. Heterohalkada amino asit içeren kumarin türevleri sentezi	36
Şekil 2.4. Heterohalkada amino asit süstitüe kumarin türevleri, 13-16	36
Şekil 2.5. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 numaralı bileşiklere ait antioksidan sonuçlara ait bar grafiği.....	41
Şekil 3.1. 1 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	48
Şekil 3.2. 1 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	48

Şekil 3.3. 1 Numaralı bileşiğe ait $^1\text{H}(\text{D}_2\text{O})$ -NMR spektrumu.....	49
Şekil 3.4. 1 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	50
Şekil 3.5. 2 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	51
Şekil 3.6. 2 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	51
Şekil 3.7. 2 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	52
Şekil 3.8. 3 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	53
Şekil 3.9. 3 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	53
Şekil 3.10 3 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	54
Şekil 3.11. 4 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	55
Şekil 3.12. 4 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	55
Şekil 3.13. 4 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	56
Şekil 3.14. 5 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	57
Şekil 3.15. 5 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	57
Şekil 3.16. 5 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	58
Şekil 3.17. 6 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	59
Şekil 3.18. 6 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	59
Şekil 3.19. 6 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	60
Şekil 3.20. 7 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	61
Şekil 3.21. 7 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	61
Şekil 3.22. 7 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	62
Şekil 3.23. 8 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	63
Şekil 3.24. 8 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	63
Şekil 3.25. 8 Numaralı bileşiğe ait IR Spektrumu.....	64
Şekil 3.26. 9 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	65
Şekil 3.27. 9 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	65
Şekil 3.28. 9 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	66
Şekil 3.29. 10 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	67
Şekil 3.30. 10 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	67
Şekil 3.31. 10 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	68
Şekil 3.32. 11 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	69
Şekil 3.33. 11 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	69

Şekil 3.34. 11 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	70
Şekil 3.35. 12 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	71
Şekil 3.36. 12 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	71
Şekil 3.37. 12 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	72
Şekil 3.38. 13 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	75
Şekil 3.39. 13 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	75
Şekil 3.40 13 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	76
Şekil 3.41. 14 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	77
Şekil 3.42. 14 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	77
Şekil 3.43. 14 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	78
Şekil 3.44. 15 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	79
Şekil 3.45. 15 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	79
Şekil 3.46. 15 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	80
Şekil 3.47. 16 Numaralı bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	81
Şekil 3.48. 16 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	81
Şekil 3.49. 16 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	82

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

brs: Geniş singlet

DCC: *N,N'*-Disikloheksilkarbodimit

DMSO: Dimetil sülfoksit

d: Dublet

dak: Dakika

ds: İkili singlet

DCM: Diklormetan

e.n.: Erime noktası

equiv: Eşdeğer gram

Et₃N: Trietilamin

FT-IR: Fourier Transform Infrared

m: Multiplet

Mw: Mikrodalga

NMR: Nükleik Manyetik Rezonans

Pg: Koruma grubu

q: Kuartet

rt: Oda sıcaklığı

s: Singlet

sn: Saniye

st: Saat

SOCl₂: Tiyonil klorür

THF: Tetrahidrofuran

t: Triplet

BHT: Bütillendirilmiş hidroksitoluen

DPPH: 2,2'-Difenil-1-pikrilhidrazil

D₂O: Döteryum oksit

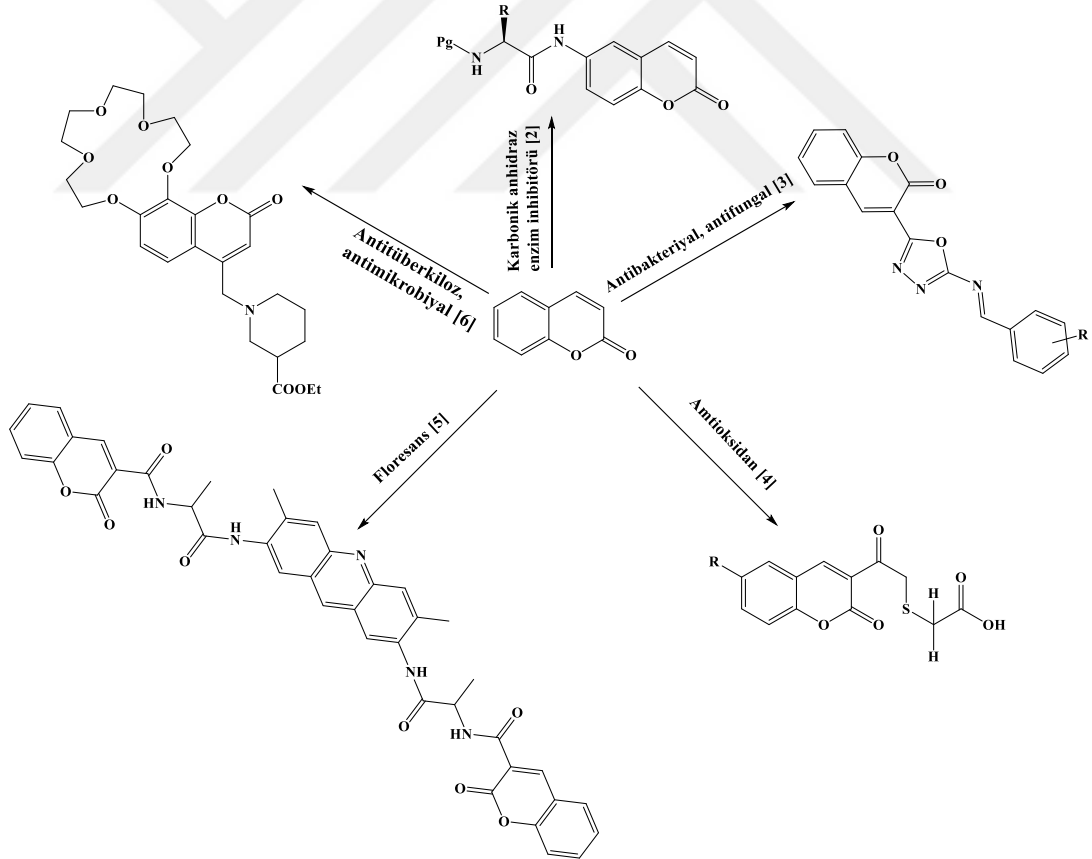
DMF: *N,N*-Dimetilformamit

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

1.1.Giriş

Kumarinler yaygın olarak bitkilerde bulunan geniş bir dizi biyoaktif bileşiktir. Kumarin içeren bitkilerin çoğu antik dönemlerden beri geleneksel tedavi yöntemlerinde kullanılmaktadır. Kumarin türevleri, antibakteriyel [3], antifungal [3], antioksidan [4], karbonik anhidraz enzim inhibitörü [2], antitüberkuloz [6] ve antimikrobiyal [6] özelliklerinden dolayı birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Sağlık sektöründeki kullanımlarının yanı sıra kumarinler gıda ve kozmetik sektöründe, sigara ve parfümlerde, optik beyazlatıcılarda, floresans ve lazer boyalarında katkı maddesi olarak da kullanılmaktadır [1].

Yapısal olarak kumarin türevleri oldukça çeşitlilik gösterir. Bu çeşitliliğin sebebi, temel yapılarının farklı süstitüsyon tiplerini mümkün kılmasıdır. Bu substitüsyon çeşitliliği kumarinin biyolojik aktivitesini de değiştirmektedir [1].

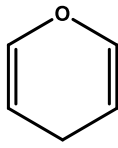


Şekil 1.1. Bazı kumarin türevleri ve biyolojik aktiviteleri [2-6]

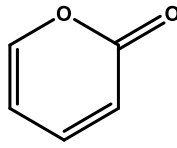
1.2.Kumarinler

Kumarinler; bir tane oksijen atomu içeren altı üyeli halka yapısında olan ve piron olarak adlandırılan yapıdaki metilen grubunun karbonil grubuna yükseltgenmesiyle oluşan piron yapısının benzen halkasıyla kaynaşmasıyla oluşan bileşiklerdir.

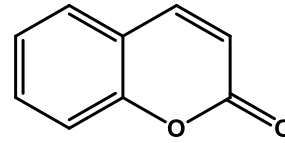
Kumarin ve türevleri kimyasal yapıları bakımından *o*-hidroksisinamik asitlerden türemiş bir lakton grubudur. Kumarinler heterosiklik bileşikler sınıfına üye olup halka yapılarında oksijen bulundurulur [7].



4H-Piran



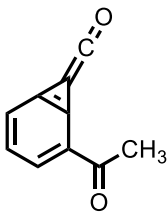
2-Piron (α-piron)



Kumarin (Benzo-2-piron)
(2H-1-Benzopiran-2-on)

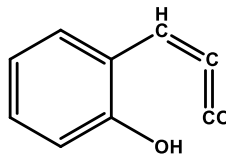
Şekil 1.2. Piron, piron ve kumarin yapıları

Kumarinle ilgili zaman zaman farklı yapısal formüller de ileri sürülmüştür. Perkin (1), Basecke (2), Strecker, Fittig ve Tiemann (3), Salkowski (4), Morgan ve Micklethwait (5), tarafından önerilen çeşitli formüllerin de kumarin türevlerinin bilinen tepkimeleri ile tam uyumlu olduğu belirlenmiş ve evrensel nitelikte doğru kabul edilmiştir [7].



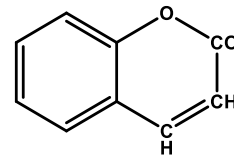
1

Perkin (1868)



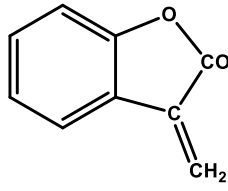
2

Basecke (1870)



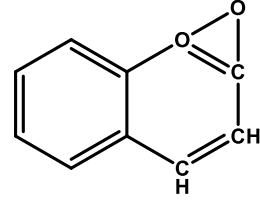
3

Strecker (1867), Fittig (1868),
Tiemann (1877)



4

Salkowski (1877)

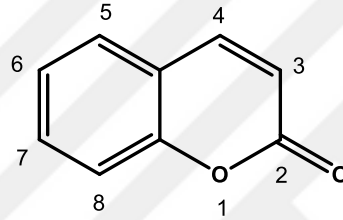


5

Morgan ve Micklethwait (1906), Clayton (1908)

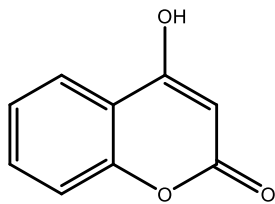
Şekil 1.3. Kumarinle ilgili ileri sürülen farklı formüller [7]

Bileşikte numaralandırma piron halkasındaki oksijenden başlanarak yapılır.

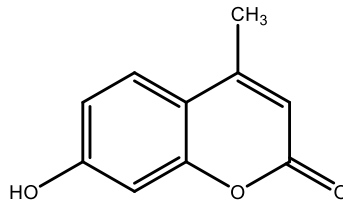


Şekil 1.4. Kumarin halkasında numaralandırma

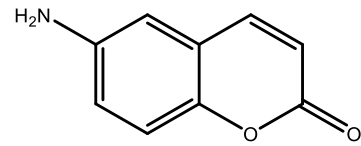
Kumarin karakteristik bir kokusu olan guiana özdeş tonka fasulyesinden elde edilen ve doğal yollarla 800'ün üzerinde bitki çeşidinden (tonka fasulyesi, vanilya otu, Çin tarçını, sığır kuyruğu) ve çeşitli mikroorganizmalardan izole edilmiştir. Bugüne kadar tanımlanan kumarin türevlerinin sayısı 1000'in üzerindedir.



4-Hidroksikumarin



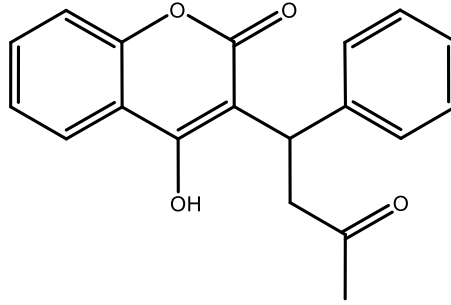
4-Metil-7-hidroksikumarin



6- Aminokumarin

Şekil 1.5. Bazı kumarin bileşikleri

Kumarin ilk olarak 1820'de Vogel tarafından tonka fasulyesi ağacından izole edilmiştir. Kumarinin ilk sentezi ise 1868 yılında yapılmıştır ve eczacılık endüstrisinde dikumarol benzeri birtakım sentetik pıhtı önler ilaçların sentezinde kullanılmıştır. Bunlardan en önemlisi varfarindir.



Şekil 1.6. Kumarin türevi varfarinin yapısı

Kumarinler çeşitli bitkisel kaynaklardan izole edilen yaygın kullanımlı bir bileşik sınıfıdır. Doğal ve sentetik kumarin türevlerinin dikkate değer farmakolojik ve biyomedikal özellikleri vardır. Antikanser, antioksidan, antimikrobiyal, antikoagülan ve anti-inflamatör özellikleri bunlardan bazılarıdır [8].

Kumarinlerin bu geniş farmakolojik özellikleri ve birden fazla hedefle etkileşime girebilmeleri, sentez kimyacılarına ilham kaynağı olmuş ve onları, benzer yapısal özelliklere sahip, fakat daha gelişmiş veya tamamen farklılaştırılmış farmakolojik özellikleri olan yeni maddeler üretmeye sevk etmiştir [8].

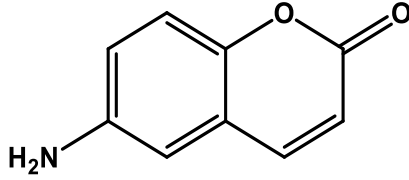
Fonksiyonel kumarinler aynı zamanda lazer teknolojilerinde boyar madde olarak, parfüm endüstrisinde ve en önemlisi floresans etiketleme işlemlerinde kullanım alanı bulmuşlardır [8].

Biyoloji ve materyal bilimindeki geniş kullanımları nedeniyle kumarinlerin, geleneksel Pechmann, Perkin, Reformatsky, Knoevenagel, Wittig, Claisen ve diğer metotlar kullanılarak sentezlenmeleri ve işlevsel hale getirilmeleri için çok çaba sarf edilmiştir [8].

1.3. Kumarin Türevleri

Kumarinler benzen veya piron halkasında ya da hem benzen hem de piron halkası üzerinde taşıdıkları sübstütient göre farklı türevlere sahiptir.

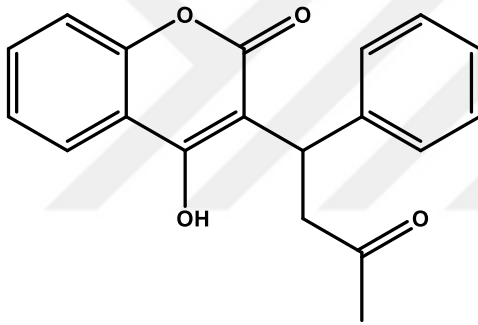
i) Benzen halkasında sübstütient içeren kumarin türevi



6-Aminokumarin

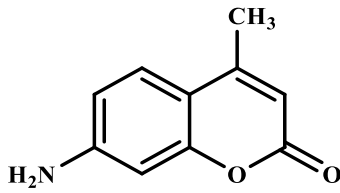
Şekil 1.7. Benzen halkasında sübstütient içeren kumarin

ii) Piron halkasında sübstütient içeren kumarin türevi



Varfarin

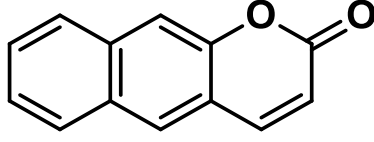
Şekil 1.8. Piron halkasında sübstütient içeren kumarin



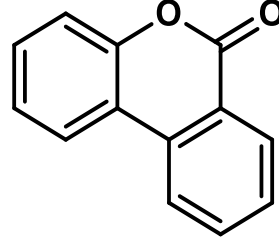
4-Metil-7-aminokumarin

Şekil 1.9. Hem benzen halkasında hem de piron halkasında sübstütient içeren kumarin

iii) Kumarinin benzen halkasına ya da piron halkasına halkalı yapıların bağlanmasıyla meydana gelen kumarin türevleri



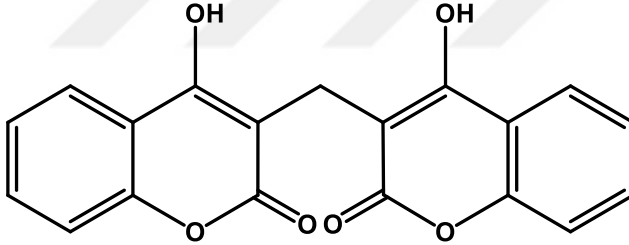
6,7-Benzokumarin



3,4-Benzokumarin

Şekil 1.10. Kumarinin benzen halkasına ya da piron halkasına halkalı yapıların bağlanmasıyla meydana gelen kumarin örnekleri

v) İki kumarin yapısının birbirine kondenzasyonuyla oluşan dimerkumarinler



3,3'-Metilenbis(4-hidroksikumarin)
Dikumarol

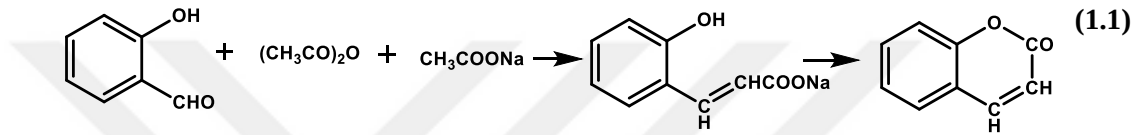
Şekil 1.11. İki kumarin yapısının birbirine kondenzasyonuyla oluşan dimerkumarinler

1.4. Kumarinlerin Sentez Metotları

Kumarin sentez metotlarından bazıları önemli sonuçlar vermiş ve kendilerine geniş uygulama alanı bulmuşken, bazıları ise daha az kullanılmıştır. Bütün bu metotlar uygun bir benzen türevi üzerinde piron halkası oluşturabilme olasılığı etrafında toplanmıştır. Kumarin sentezleri için geleneksel sentez metotları aşağıdaki gibidir [7].

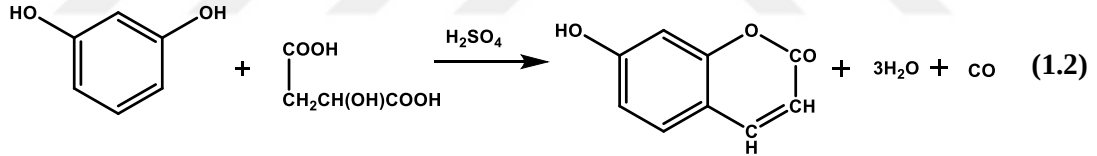
1.4.1. Perkin Tepkimesi:

Perkin ilk kumarin sentezini asetik anhidrit ve susuz sodyum ile ısıtılmış salisilaldehitten gerçekleştirmiştir. Bu klasik metot tüm organik kimya kitaplarında yer alan bir sentez metodudur [7, 9] (Tepkime 1.1).



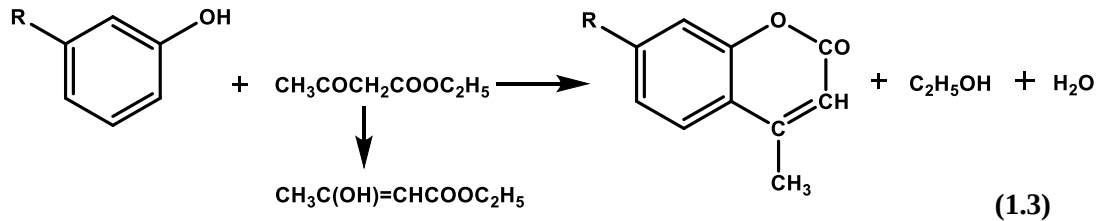
1.4.2. Pechmann Tepkimesi:

Bu tepkime rezorsinol ve malik asit karışımının derişik sülfürik asit varlığında ısıtılmasıyla kumarin türevi oluşumunu içermektedir [7, 10] (Tepkime 1.2).



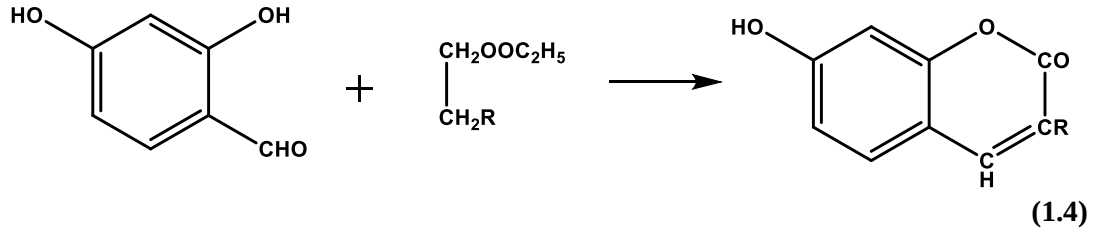
1.4.3. Pechmann-Duisberg Tepkimesi:

Bu tepkime çeşitli kumarin türevlerinin sentezinde geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Tepkime aynı zamanda piron halkası içerisinde sübtütiye özellikli kumarinlerin sentezlenebilmesine de olanak tanır [7, 10]. Bu tepkimeyle 4-sübtitüe kumarinler yüksek verimle sentezlenebilmektedir [11] (Tepkime 1.3).



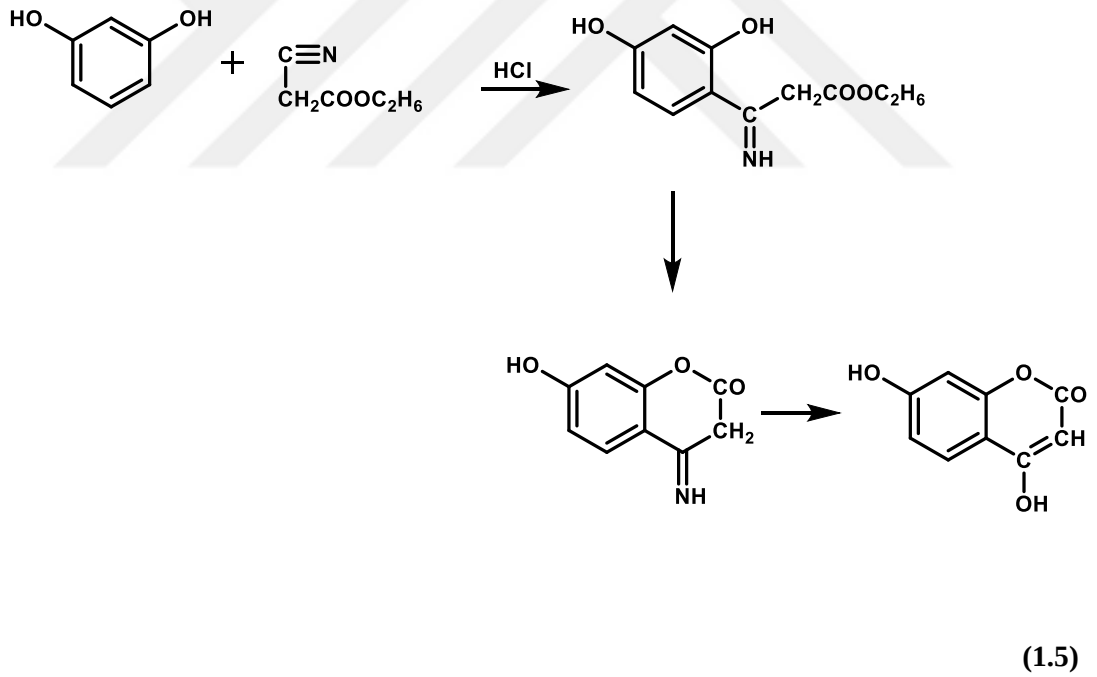
1.4.4. Knoevenagel Tepkimesi:

Knoevenagel kumarin türevlerinin piperidin, piridin ve diğer organik bazların varlığında etil malonat, etil asetoasetat, etil siyanoasetat vb. ile *o*-hidroksialdehitin kondenzasyonu sonucu oluşabildiği bir metot geliştirmiştir [7, 12] (Tepkime 1.4).



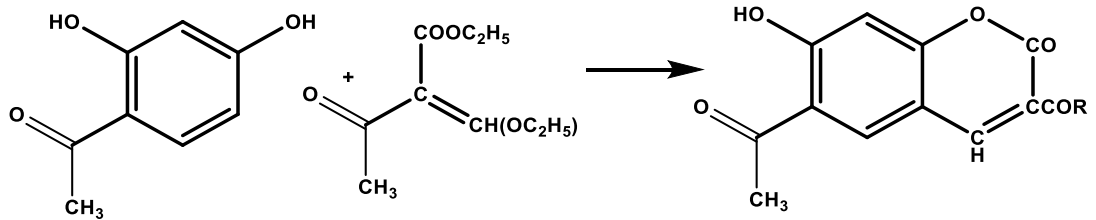
1.4.5. Sonn Tepkimesi:

Rezorsinol ile siyanoasetik esterin Hoesch tepkimesi koşullarında kondenzasyonu ile ketimin hidroklorür oluştuğunu gözlemlenmiştir. Oluşan ketimin hidroklorürün hidrolizi sonucunda da 4,7-dihidroksikumarin sentezlemiştir [7, 13] (Tepkime 1.5).



1.4.6. Weiss ve Merksammer Tepkimesi:

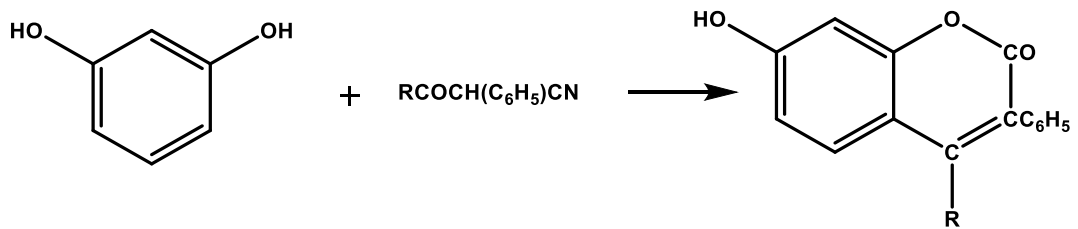
Weiss ve Merksammer 2,4-dihidroksiasetofenon ile etil etoksimetilenasetoasetatın ısı ve sodyum etoksit kullanılarak kondenzasyonu sonucunda 7-hidroksi-3,6-diasetilkuamarin sentezlemişlerdir [7, 14] (Tepkime 1.6).



(1.6)

1.4.7. Baker Tepkimesi:

α -Formilfenilasetonitril ve türevlerinin resorsinol ve diğer fenollerle; fosfor oksiklorür veya kuru hidrojen klorür gibi kondenzasyon reaktifleriyle kondenzasyonu sonucunda düşük verimle 3-fenilkuamarinler sentezlenmiştir [7, 15] (Tepkime 1.7).

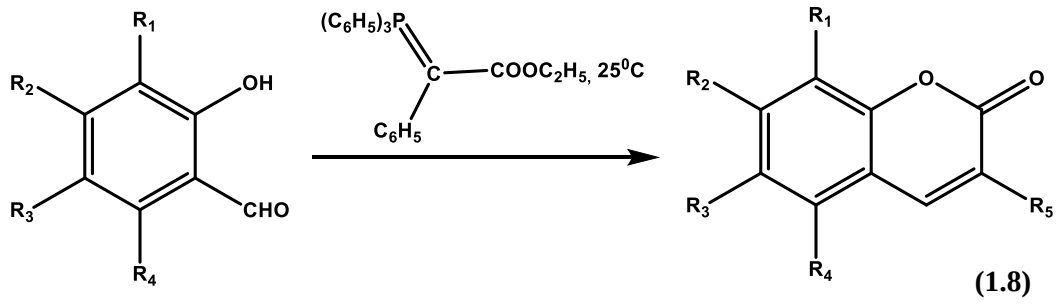


(R= CH₃, H, C₂H₅)

(1.7)

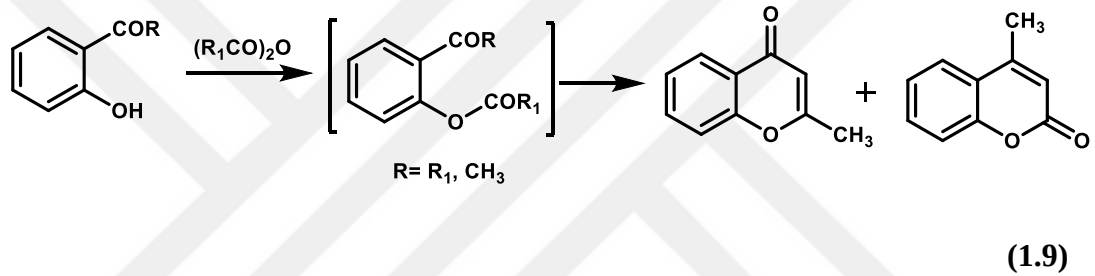
1.4.8. Wittig Kumarin Sentez Tepkimesi:

Wittig, 4-kloro-6-asetilfenolün, Kostanecki asetilasyonu ile 6-kloro-4-metilkuamarin ve 6-kloro-2-metilkuromonun bir karışımının oluştuğunu tespit etmiştir. Wittig ve arkadaşları daha sonra, o-hidroksiasetofenonun Kostanecki asetilasyonundan 2-metilkuromon ve 4-metilkuamarin bileşiklerini izole etmişlerdir [7, 16] (Tepkime 1.8). Bargenilli ve Baker ile Eastwood fenilasetik anhidrit ve sodyum fenilasetat kullanarak Kostanecki tepkimesiyle kroman oluşmaksızın kuamarin sentezini gerçekleştirmişlerdir.



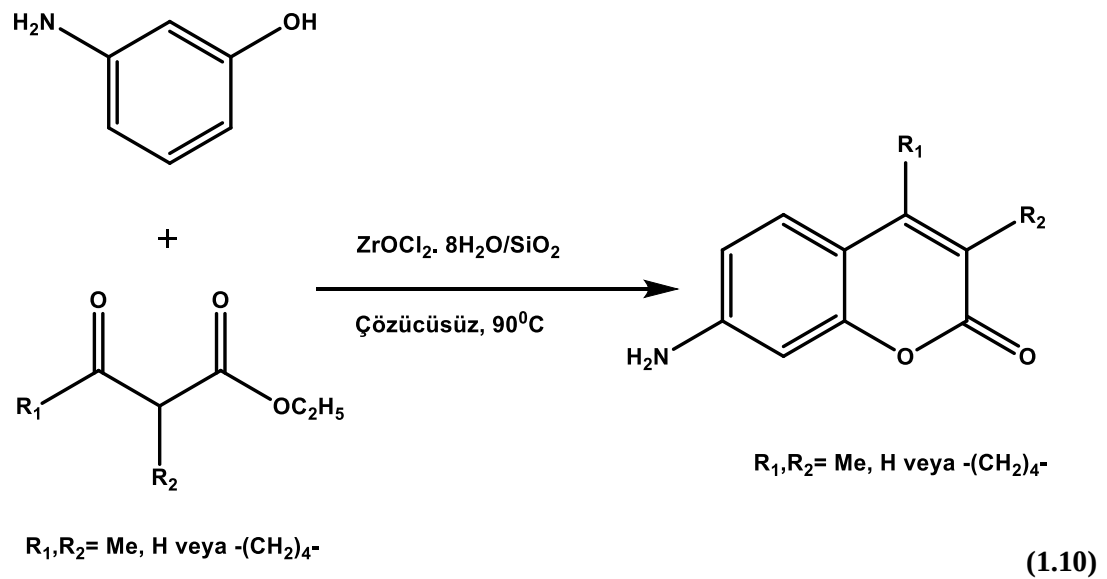
1.4.9. Allan-Robinson Sentez Tepkimesi:

Allan ve Robinson doğal oluşan çok sayıdaki kromon ve kromanollerin sentezi için aşağıdaki metodu kullanmışlardır (Tepkime 1.9). Ancak metot, sadece kromon sentezi için uygun olmayıp, kroman ile birlikte kumarin oluşumuyla sonuçlanmaktadır [7,17].

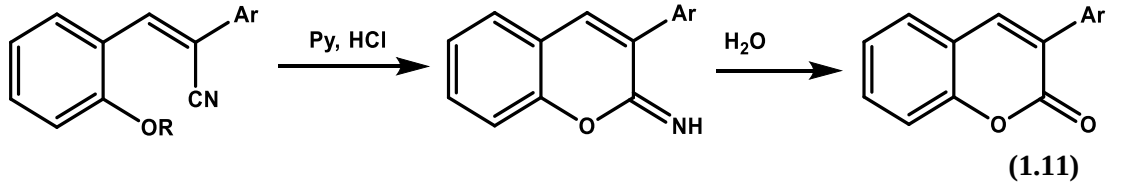


1.4.10. Diğer Kumarin Sentez Tepkimeleri:

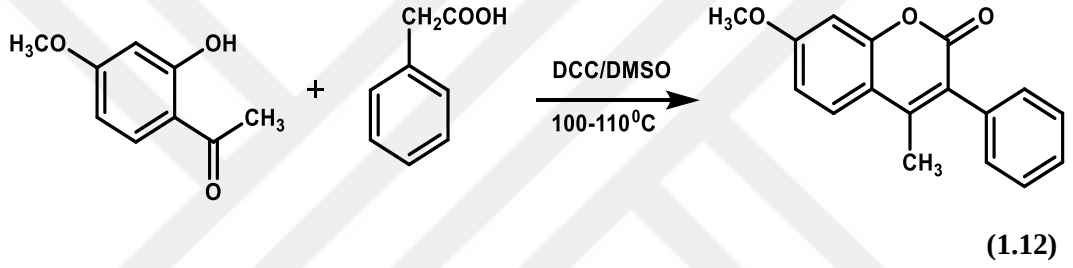
Kiani ve arkadaşları 3-aminofenol ile β -ketoesterleri $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}/\text{SiO}_2$ katalizörü varlığında çözücüsüz ortamda etkileştirerek 7-aminokumarin sentezlemiştir [18] (Tepkime 1.10).



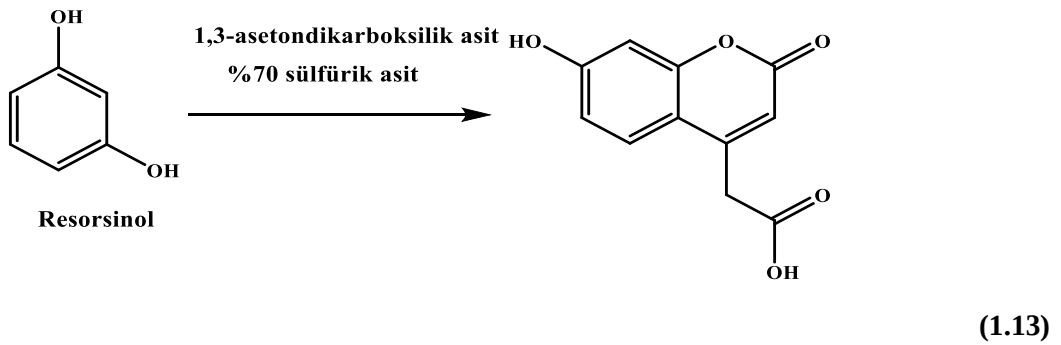
Sunitha ve ark. kumarin halkasında aromatik yapı içeren aşağıdaki kumarin türevi bileşikleri sentezlemişlerdir [19] (Tepkime 1.11).



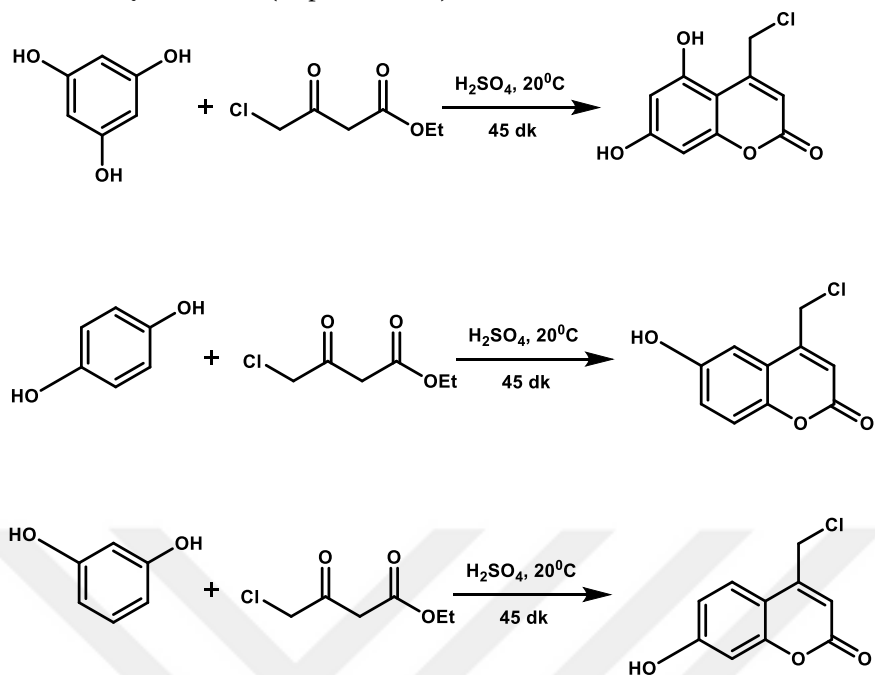
Shamsuddin ve Siddiqui ve ark. DCC ve DMSO kullanarak aşağıdaki gibi kumarin bileşiklerini sentezlemişlerdir [20] (Tepkime 1.12).



Chen ve ark. rezorsinol ve 1,3-asetondikarboksilik asiti, % 70'lik sülfürik asit içerisinde oda sıcaklığında 4 saat etkileştirerek 7-hidro-4-karboksimetilkumarin sentezlemişlerdir [21] (Tepkime 1.13).

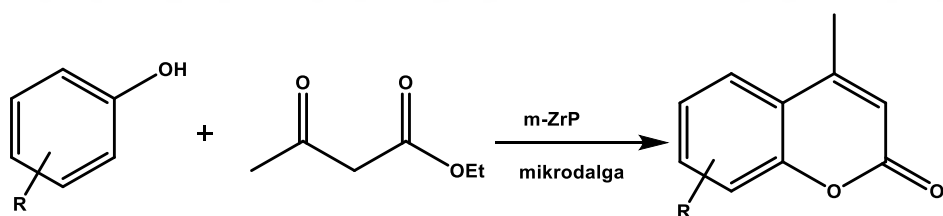


Khan ve ark. etil 4-kloroasetoasetat kullanarak 20°C sıcaklıkta aşağıdaki kumarin türevlerini sentezlemişlerdir [22] (Tepkime 1.14).



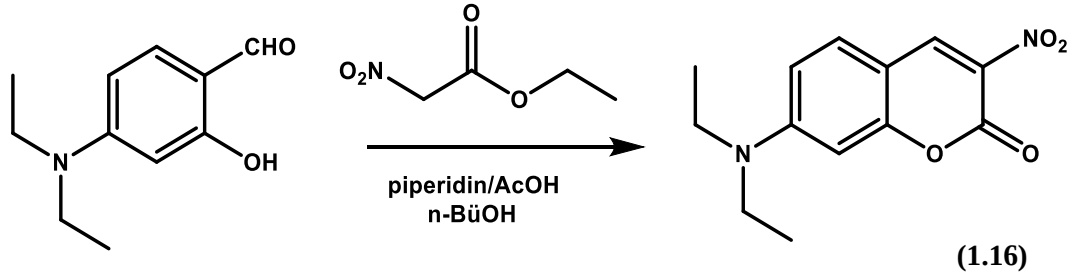
(1.14)

Sinhamahapatra ve ark. mikrodalga ışınlama şartlarında Pechmann tepkimesiyle zirkonyum fosfat kullanarak kumarin sentezlemişlerdir [23] (Tepkime 1.15).

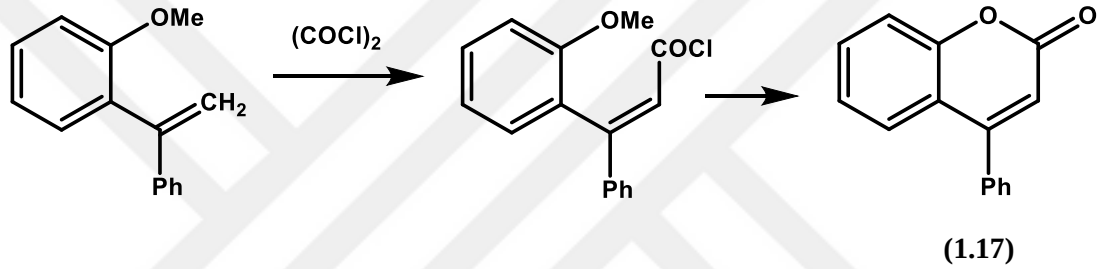


(1.15)

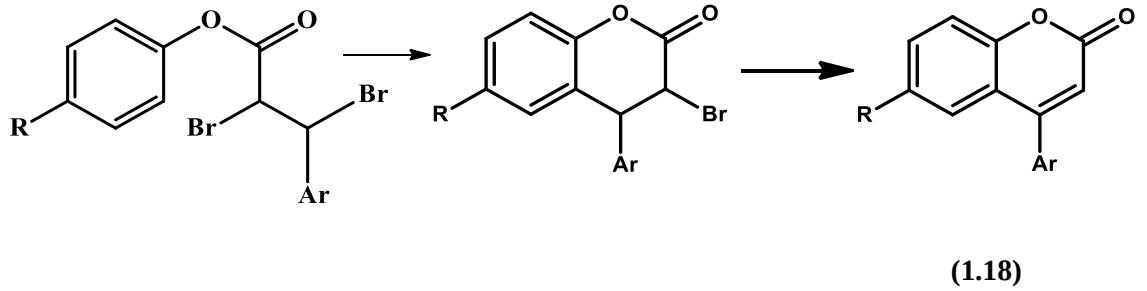
Liao ve ark. piperidin, asetik asit, 4-dietilaminosalisilaldehit, etil nitroasetat ve *n*-bütanol kullanarak aşağıdaki gibi nitro sübstitüe kumarin türevi sentezlemiştirler [24] (Tepkime 1.16).



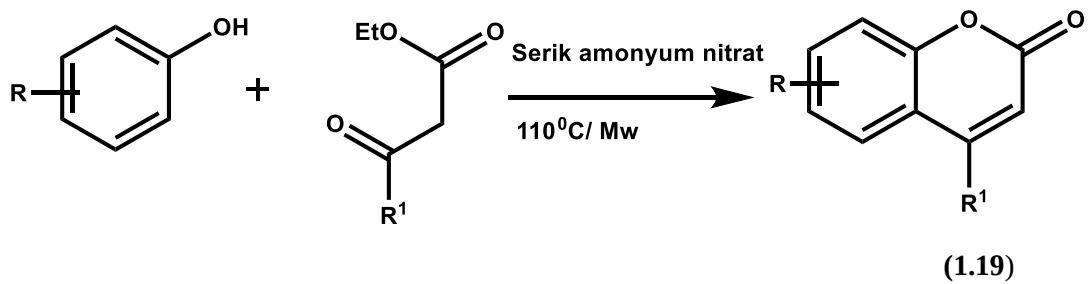
Taylor ve Cassell aşağıdaki verilen 4-fenilkumarin türevlerini sentezlemiştirler [25, 16] (Tepkime 1.17).



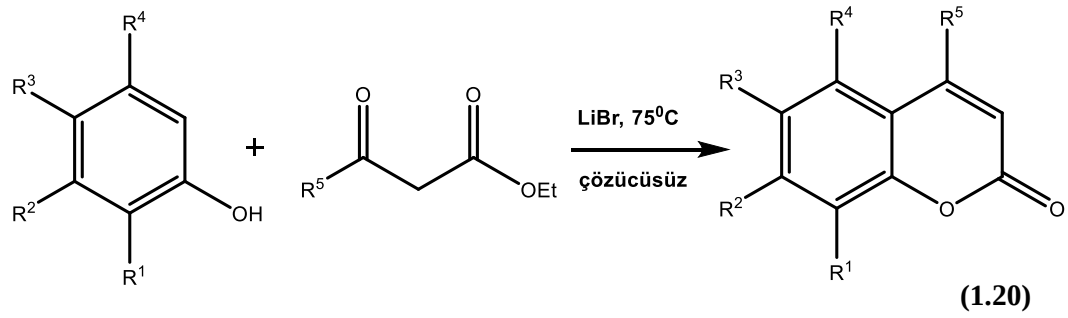
Dann ve Mylius aşağıdaki kumarin bileşiklerini sentezlemiştirler [26, 16] (Tepkime 1.18).



Reddy ve ark. mikrodalga ısıtma şartlarında kumarin sentezi gerçekleştirmişlerdir [27] (Tepkime 1.19).



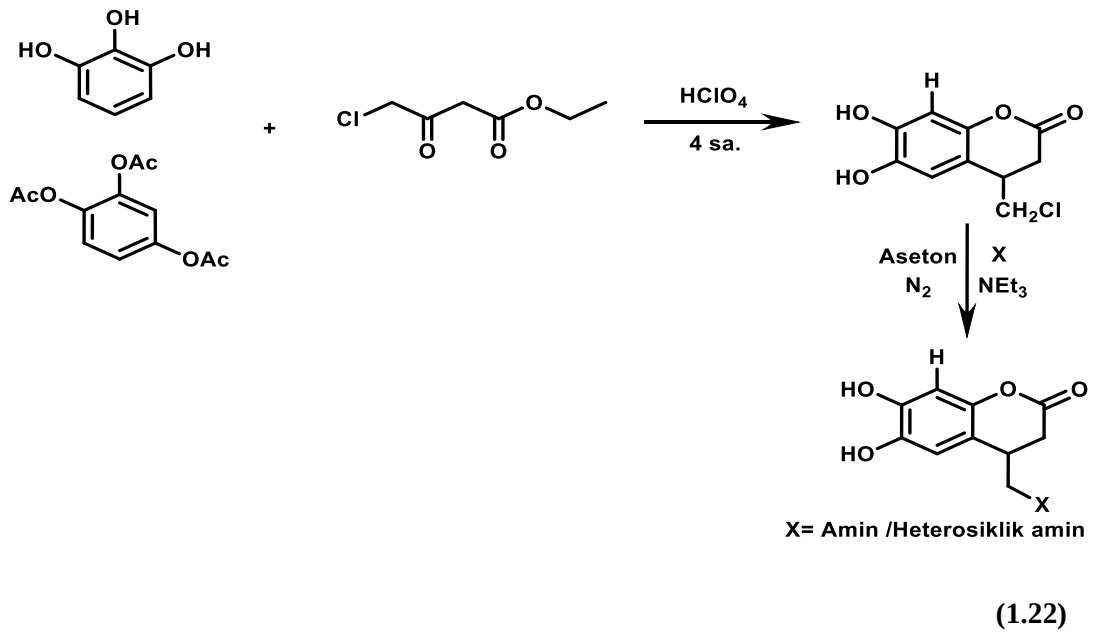
Kumar ve ark. LiBr kullanarak 2H-kromen-2-on sentezlemişlerdir [10] (Tepkime 1.20).



Son yıllarda metal katalizli tepkimelerde ilerleme halka oluşum tepkimelerine de yansımıştır. Kadnikov ve Larock *o*-iyotfenol ile iç alkinleri 1 atm CO ve palladium katalizörlüğünde etkileştirerek, Sonogashira tepkimesi ile kumarin türevleri elde etmişlerdir [28] (Tepkime 1.21).

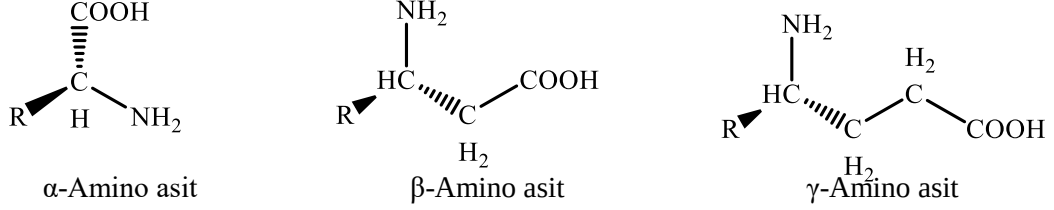


Sökmen ve arkadaşları ticari kimyasallardan yararlanarak hazırladıkları 4-klorometil-6,7-dihidroksikumarin ile amino bileşiklerini aseton ve trietilamin kullanarak oda sıcaklığında etkileştirerek bir seri yeni kumarin türevleri sentezlemişlerdir [4] (Tepkime 1.22).



1.5. Amino Asitler ve Peptitler

Amino asitler yapısında bir asit (-COOH) bir de primer amin (-NH₂) grubu bulunduran organik bileşiklerdir. Molekülde bulunan -NH₂ ve -COOH grubu bir veya birden daha fazla olabilir. Karboksilik asit grubuna göre -NH₂ grubunun bağlandığı yer α , β , γ şeklinde olabilir [29].



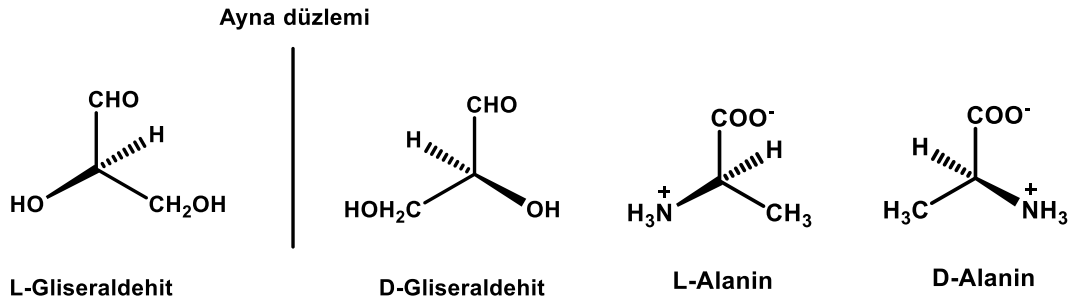
Şekil 1.12. α -Amino asit, β -amino asit, γ -Amino asit yapıları

Doğada canlı organizmaların değişik kesimlerinde bulunan 150 kadar amino asitten 25 kadarı proteinlerin yapı taşıdır ve proteinlerin bileşimlerinde bulunur. Diğerleri ya metabolizma reaksiyonlarında yer alırlar ya da yapısal madde olarak bulunurlar. Proteinleri oluşturan 25 amino asitten 20 tanesi DNA üzerinde kodlanmış olarak bulunur. Diğer 5 tanesi protein sentezi tamamlandıktan sonra biyokimyasal reaksiyonlarla protein üzerinde sonradan oluşurlar [29].

1.5.1. Amino Asitlerin Özellikleri:

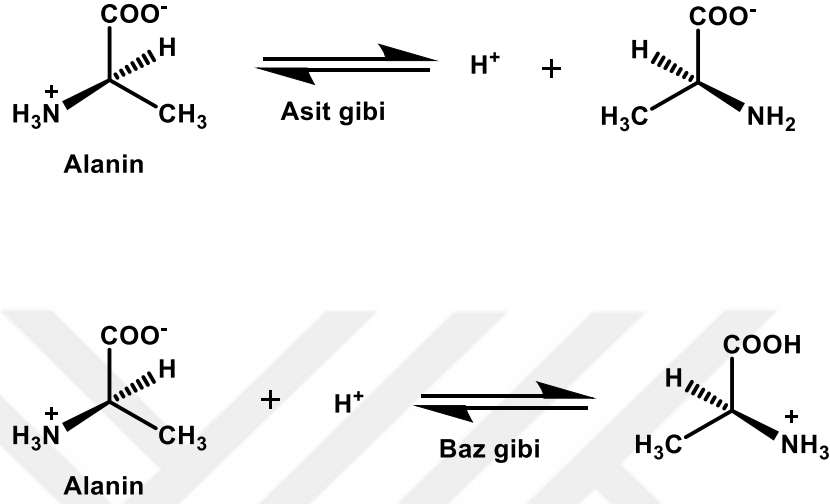
Amino asitler renksiz, katı, kokuları olmayan ve organik çözücülerde çözünmeyen fakat suda çözünen polar yapıları bileşiklerdir. Sulu çözeltilerin tadı; tatlı, acı, hoş veya nahoş olabilir. Yüksek erime noktalı ve uçucu olmayan bileşiklerdir [29].

Amino asit konfigürasyonlarının adlandırılmasında; fonksiyonel aldehit veya keton grubundan en uzakta bulunan karbon atomuna bağlı -OH grubu sağda ise bu bileşik, D yapısında solda ise L yapısındadır. Amino asitlerde α -karbonuna bağlı -NH₂ grubu solda olan L-amino asit, sağda olan D-amino asit adını alır [30].



Şekil 1.13. L-Gliseraldehit, D-gliseraldehit, L-alanin ve D-alanin konfigürasyonu

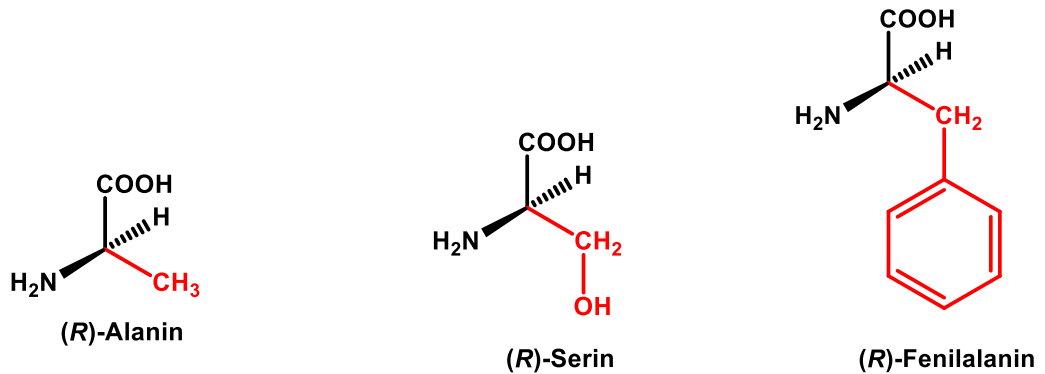
Amino asitlerin amino ve karboksil grupları ortamın pH değerine göre pozitif, negatif veya hem pozitif hem negatif yük taşıyan moleküller oluştururlar. Fizyolojik pH değerinde karboksil grubu proton vererek, amino grubu da proton alarak iyonize olurlar. Dipolar veya çift iyonlu (zwitteriyon) olarak adlandırılan bu tür çift etkili maddelere amfoterik bileşikler adı verilmektedir. Amfoterik elektrolitlere ise amfolitler adı verilmektedir [31, 30].



Şekil 1.14. Amino asitlerin zwitteriyon yapısı

1.5.2.Nötral Amino Asitler

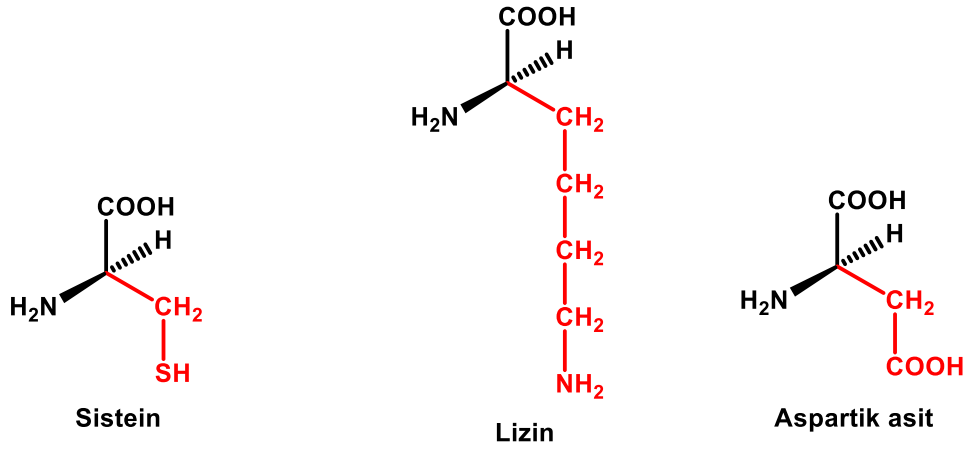
Nötral amino asitler, monoamino ve monokarboksilli amino asitlerdir. Yan zincirlerinin yapı ve özelliklerine bakılarak; düz zincirli, hidroksilli, aromatik, sülfür grubu ihtiva eden, asidik ve bazik amino asitler olmak üzere alt sınıflara ayrılır [30].



(Düz zincirli amino asit)

(Hidroksilli amino asit)

(Aromatik amino asitler)



(Sülfür grubu taşıyan amino asitler)

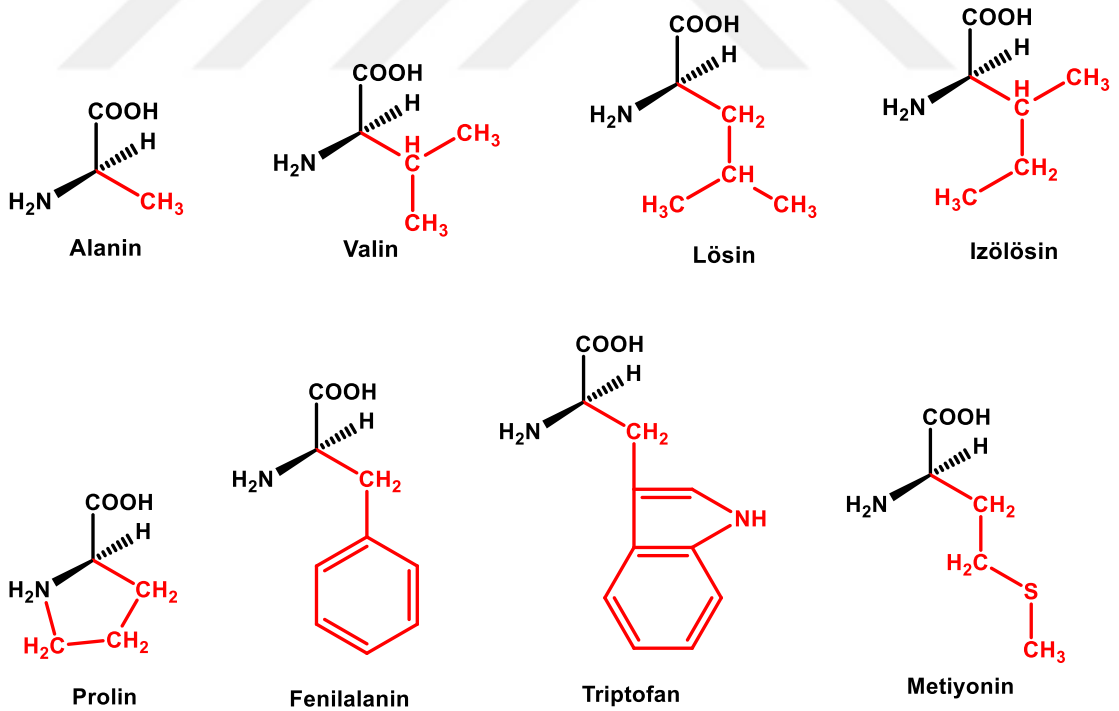
(Bazık amino asitler)

(Asidik amino asitler)

Şekil 1.15. Nötral amino asitler

1.5.3. Polar Olmayan (Hidrofobik) Yan Zincire Sahip Amino Asitler

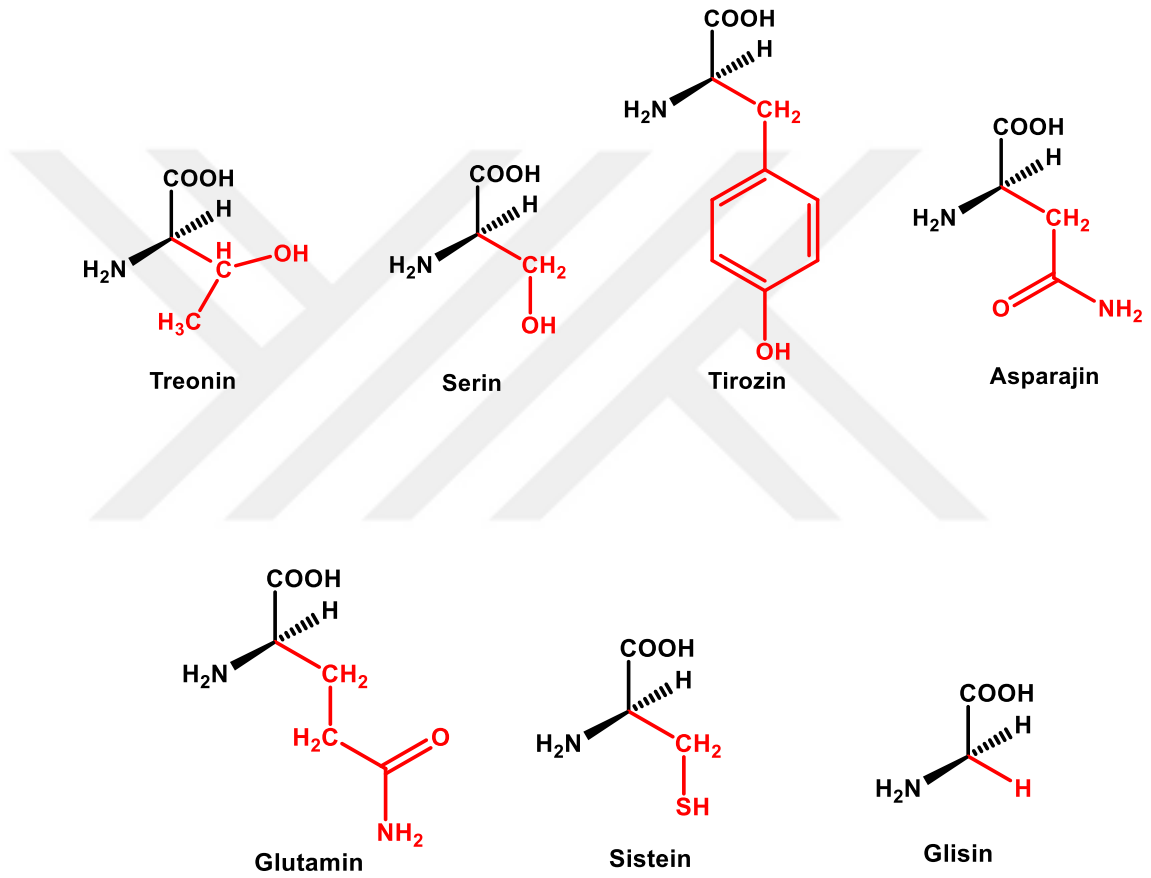
Bu gruba giren amino asitler suda en az çözünen amino asitler olarak bilinir. Bu sınıfın en az hidrofobik olan amino asidi ise alanindir. Bu gruba giren amino asitler; alanin, valin, lösin, izolösin, prolin, fenilalanin, triptofan ve metiyonindir. Prolin bir α -imino asittir. Çünkü α -karbonu ve amino grubu halkasal bir yapı oluşturmuştur.



Şekil 1.16. Polar olmayan yan zincire sahip amino asitler

1.5.4.Yüksüz Polar Yan Zincire Sahip Amino Asitler

Bu gruba giren amino asitler suda fazla çözünürler ve su ile hidrojen bağı yapabilirler. Hidroksil grubunun katkısı ile polar özellik kazanan amino asitler; serin, treonin ve tirozindir. Asparajin ve glutamin amid grupları, sisteinin ise sülfidril grubu polar olarak hareket etmektedir. Glisin sınırda bulunan bir amino asittir. Bazen polar bazen de apolar olarak hareket eder. Sisteinin sülfidril ve tirozinin fenolik hidroksil grubu yan zincirlerinden protonlarını daha kolaylıkla kaybederek iyonize olduklarından dolayı en fazla polarlık gösteren gruplardır [30].

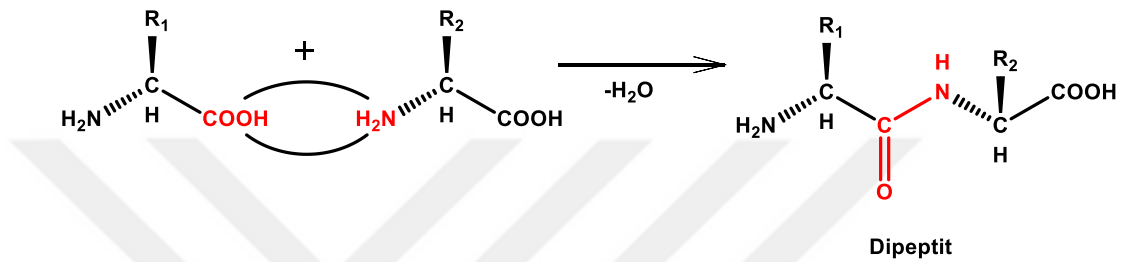


Şekil 1.17. Yüksüz polar yan zincire sahip amino asitler

1.5.5. Peptitler

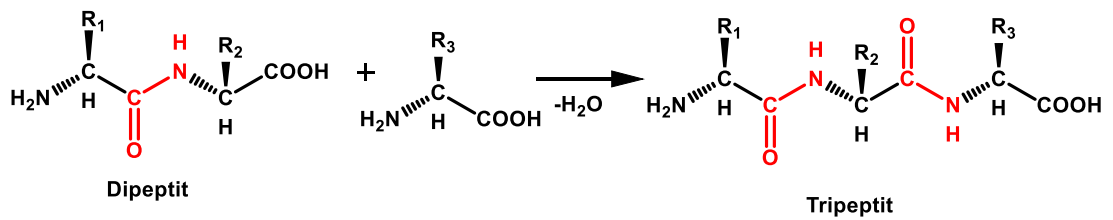
Peptitler moleküllerinde serbest -NH_2 ve -COOH grupları bulunduran amino asitler gibi amfoter bileşiklerdir ve asit-bazlarla tuz oluşturarak çözünürler. Küçük molekülü peptitler suda çözünürler [29].

İki amino asit molekülünden birinin -NH_2 diğerinin -COOH grubu arasından bir mol su ayrılmasıyla oluşan bağa peptit bağı denir ve bu bağı oluşumu bir kondensasyon tepkimesidir.



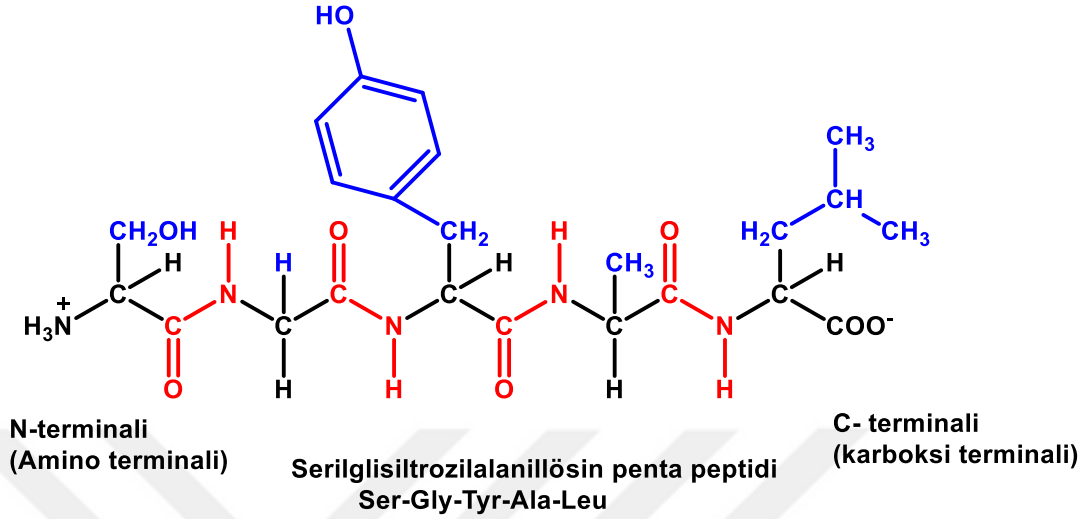
Şekil 1.18. Peptit bağı oluşumu [29]

Oluşan dipeptidin -NH_2 veya -COOH gruplarına başka bir amino asidin bağlanmasıyla tripeptitler oluşur. Olay böyle devam ederse tetrapeptit, pentapeptit, yapıları meydana gelir. 3 ile 10 kadar amino asitten oluşan yapılara ise “oligopeptit” denir. Proteinlerde ise amino asit kalıntıları yüzlerce olabilir. Bu yapılara da “polipeptit” adı verilir [29].



Şekil 1.19. Tripeptit bağı oluşumu [29]

Poliipeptitler adlandırılırken, $-NH_2$ tarafından olan amino asit kalıntıları “-il” şeklinde olan son ekli köklerle birbirine bağlanır ve en sağdaki-COOH karboksilik asit içeren amino asidin adı en son belirtilir. Simgelerle gösterilişte, üç harf veya tek harfli simgeler kullanılabilir [29].

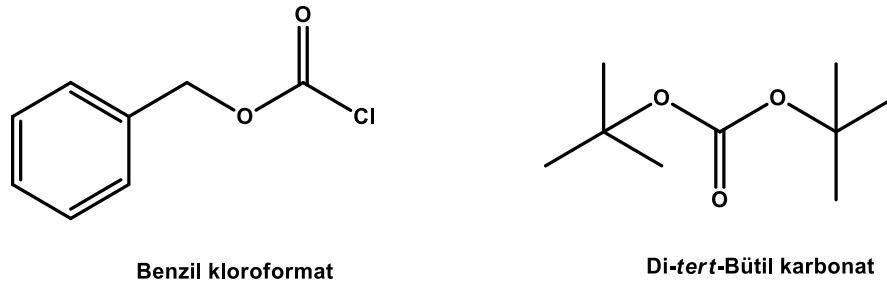


Şekil 1.20. Peptit bağının yapısı

Peptit bağlarının varlığını göstermek için kullanılan test biuret testidir ve testin temel reaksiyonu seyreltik bakır sülfat çözeltisine bazik pH sınırları içinde protein çözeltisinin ilave edilmesi ile meydana gelen renk değişiminin olmasıdır. En az iki komşu peptit bağının bulunduğu protein çözeltilerinde kısa zamanda eflatun renk oluşmaktadır [30].

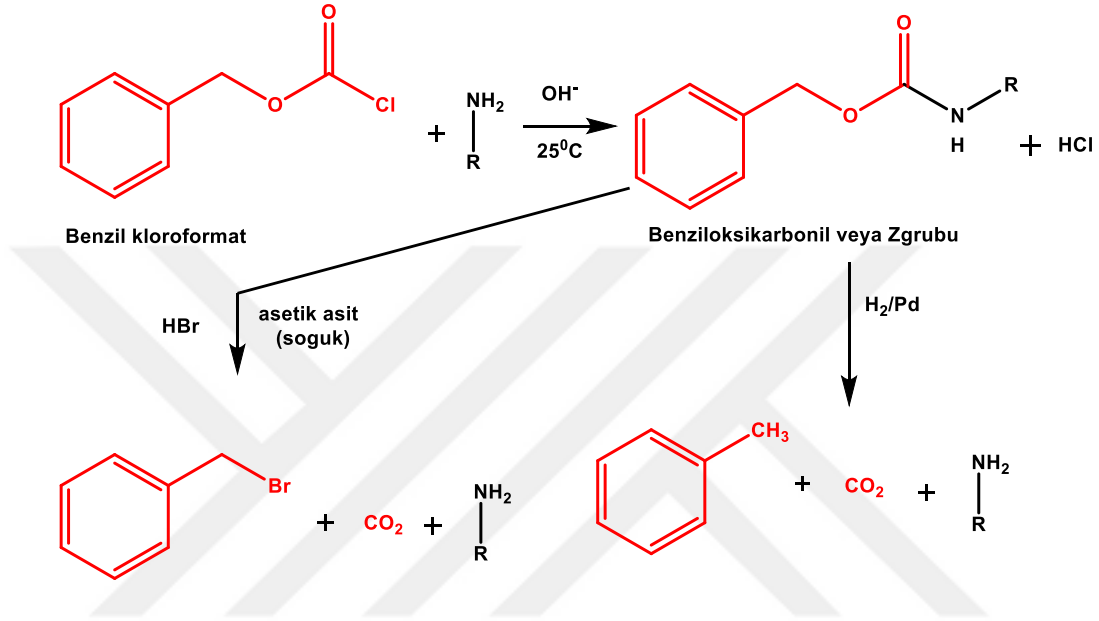
1.6.Peptit Sentezleri

Peptit sentezinde önce birinci amino asidin amino grubu etkinleştirilmeden ve ikinci ile tepkimeye sokulmadan korumaya alınır. Amino grubunun korunmasının nedeni daha düşük nükleofilik özellikte bir başka grup haline dönüştürülmesidir. Koruyucu grup seçiminde; birinci amino asit ile ikincisi arasında amit bağı oluşturduktan sonra yeni amit bağı bozmadan koruyucu grubu uzaklaştırılabilmeye dikkat edilmelidir. Bu doğrultuda birçok reaktif geliştirilmiştir. En çok tercih edilen benzil kloroformat ve di-*tert*-bütil karbonattır [32].

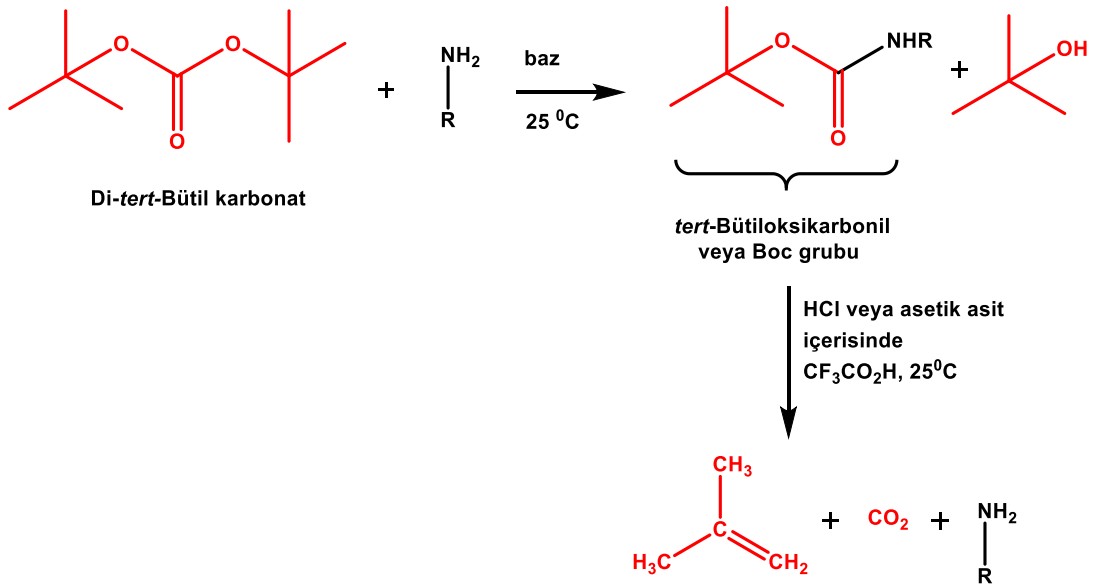


Şekil 1.21. Benzil kloroformat ve di-*tert*-bütil karbonat grupları

Her iki madde de amino grupları ile tepkimeye girerek daha sonra açılmede etkin olmayan türev verirler. Her iki türev de peptit bağıını etkileyemeyecek şartlarda ortamdan uzaklaştırılabilir. Benziloksikarbonil (Z) grubu katalitik hidrojenlenmeyle veya asetik asitte soğuk HBr ile etkileştirilerek uzaklaştırılabilir. *Tert*-bütiloksikarbonil grubu (Boc) HCl veya asetik asitte $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ile etkileştirilerek uzaklaştırılabilir. Her iki grubun kolayca uzaklaştırılabilmesi başlangıçta oluşan karbokasyonların kararlılıklarından kaynaklanır [32].

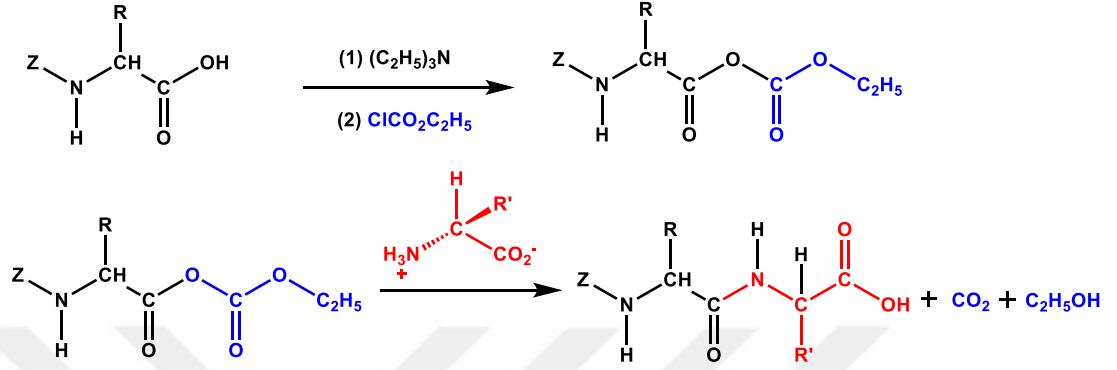


Şekil 1.22. Benziloksikarbonil grubunun uzaklaştırılması



Şekil 1.23. *tert*-Bütoksikarbonil grubunu uzaklaştırılması

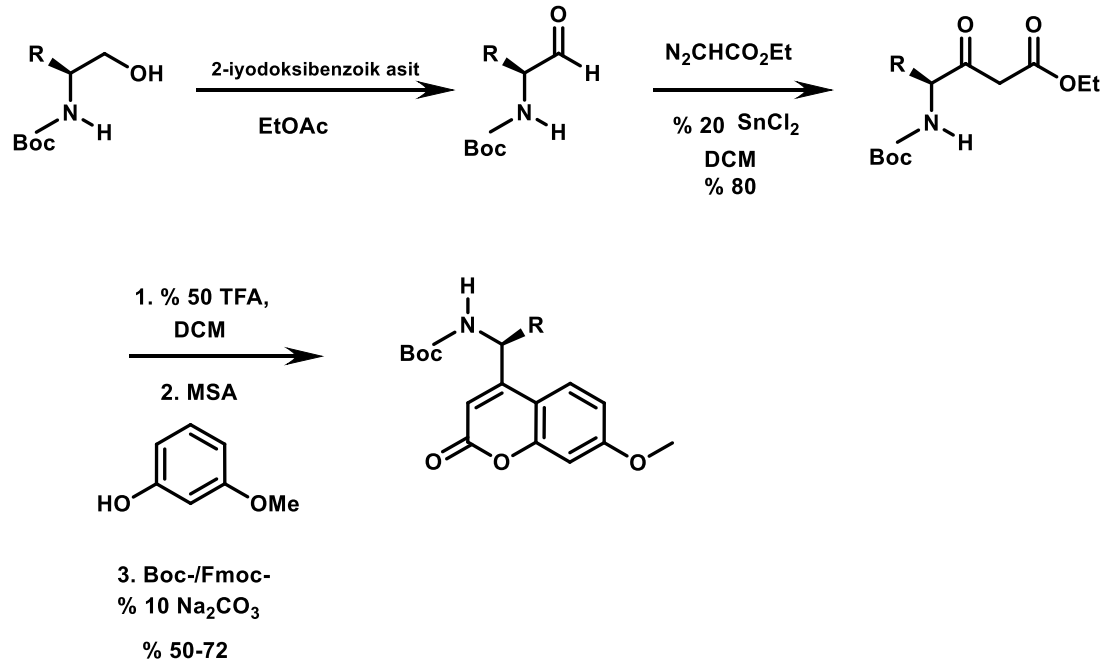
Karboksil grubunun etkileştirilmesi için en iyi yol onu açıl klorürüne çevirmektir. Bu yöntem daha önce peptit sentezinde kullanılmıştır ancak açıl klorürler gereğinden fazla etkilenir ve istenmeyen yan tepkimelere yol açarlar. Korunmuş amino asidin karboksil grubunu etil kloroformat ile karışık anhidrite dönüştürülebilir. Bu karışık anhidrit sonrasında başka bir amino asit açılmak ve peptit bağı oluşturmak için kullanılabilir [32].



Şekil 1.24. Karboksil grubunun etkinleştirilmesi

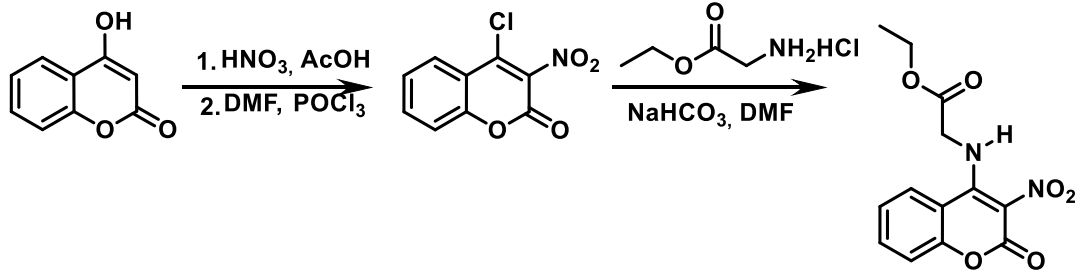
1.7.Amino Asit ve Peptit İçeren Kumarin Sentezleri

Bandyopadhyay ve ark. Pechmann reaksiyonu ile N-korumalı α -amino asitleri γ -amino- β -keto esterlere dönüştürdükten sonra fenol türevi ile etkileştirerek kiral kumarin türevleri sentezlemişlerdir [8].



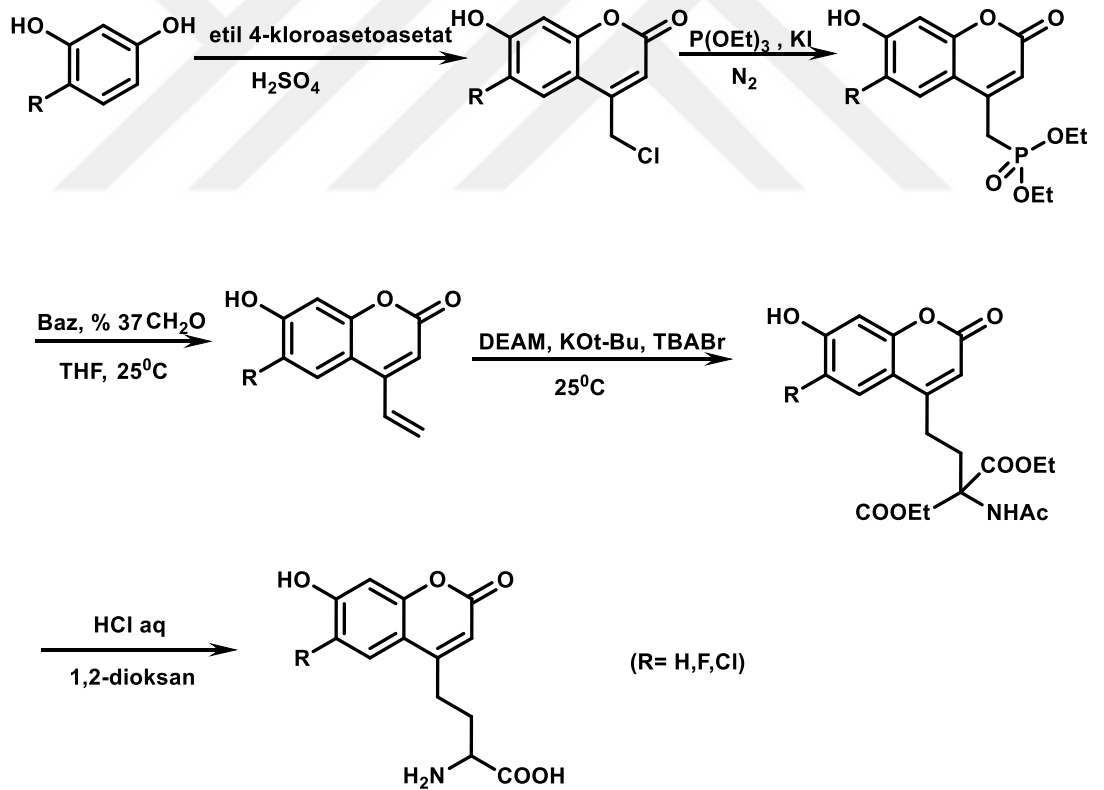
Şekil 1.25. Bandyopadhyay vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Dekic ve ark. 4-süstitüye amino asit kumarin türevlerini sentezleyerek yapısal özelliklerini incelemişlerdir [33].



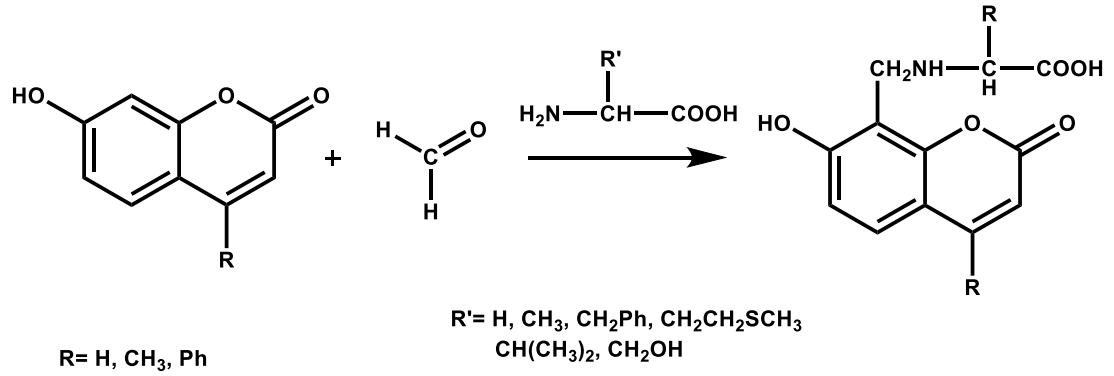
Şekil 1.26. Dekic vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Xu ve ark. Pechmann kondensasyonu, Wittig reaksiyonu ve Horner-Wadsworth-Emmons tepkimelerini kullanarak yeni kumarin türevleri sentezlemişlerdir [34].



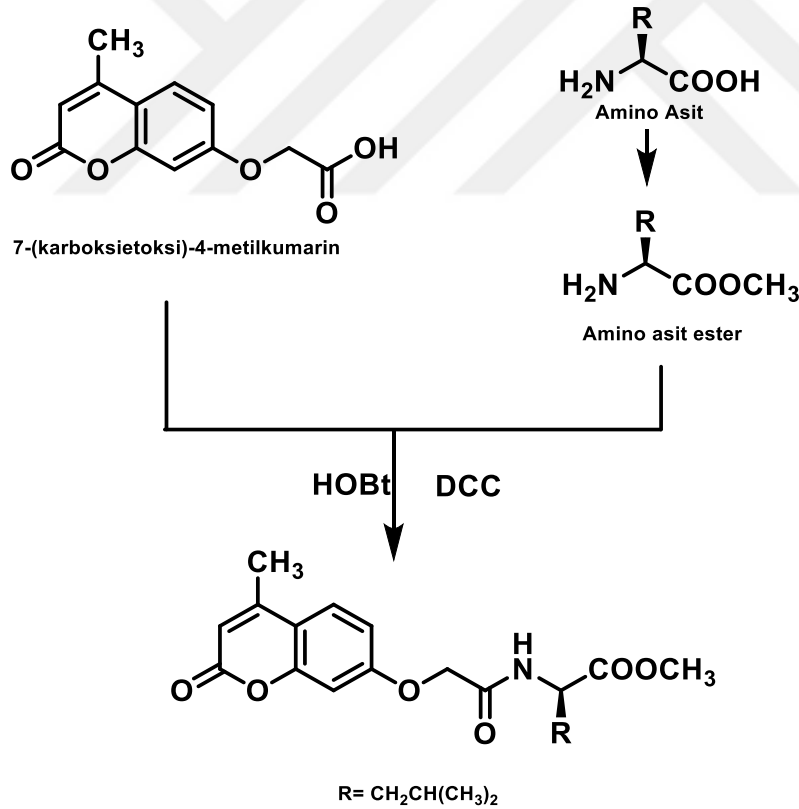
Şekil 1.27. Xu vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Desai ve ark. 7-hidroksikumarin ve L-amino asit, formalin ve ethanol kullanarak DMF içerisinde 3 saat geri soğutucu altında ısıtma ile amino asit içeren kumarin türevleri sentezlemişlerdir [35].



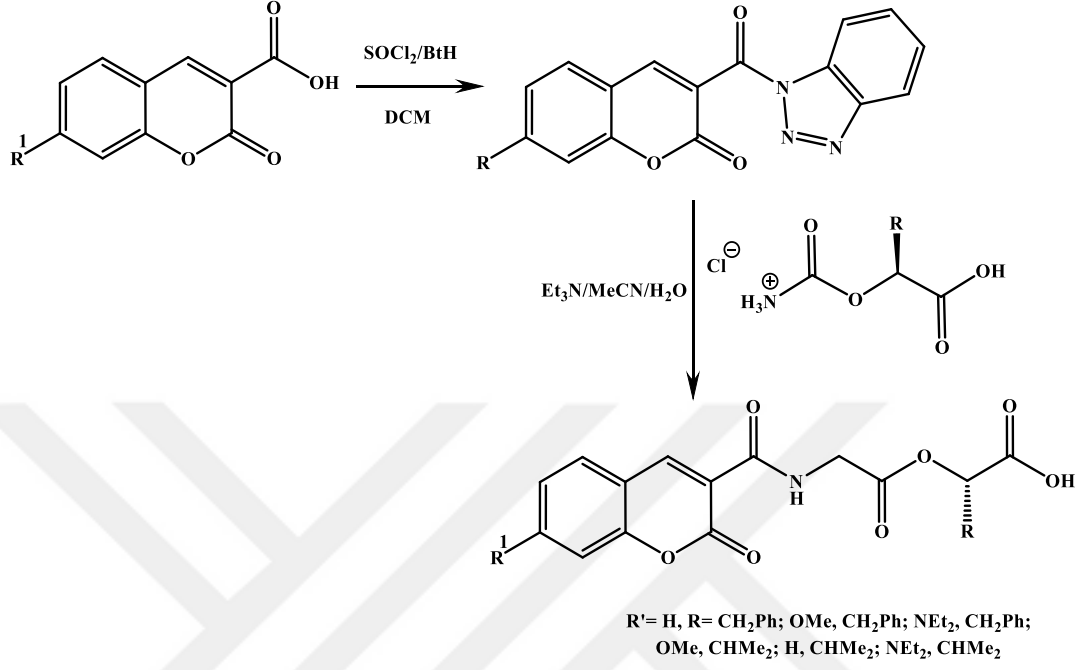
Şekil 1.28. Desai vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Al-Dawaf ve ark. DCC/HOBt kullanarak amino asit ester yan zincirli kumarin türevleri sentezlemişlerdir [36].



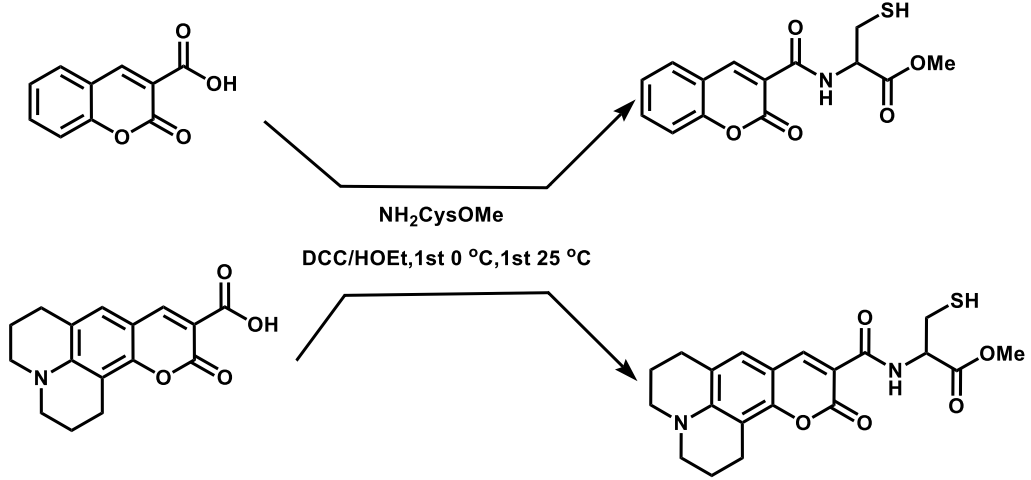
Şekil 1.29. Al-Dawaf vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Biswas ve ark. aşağıda görülen bir seri yeni kumarin içeren depsipeptidler sentezleyerek fotokimyasal özelliklerini incelemişlerdir [37].



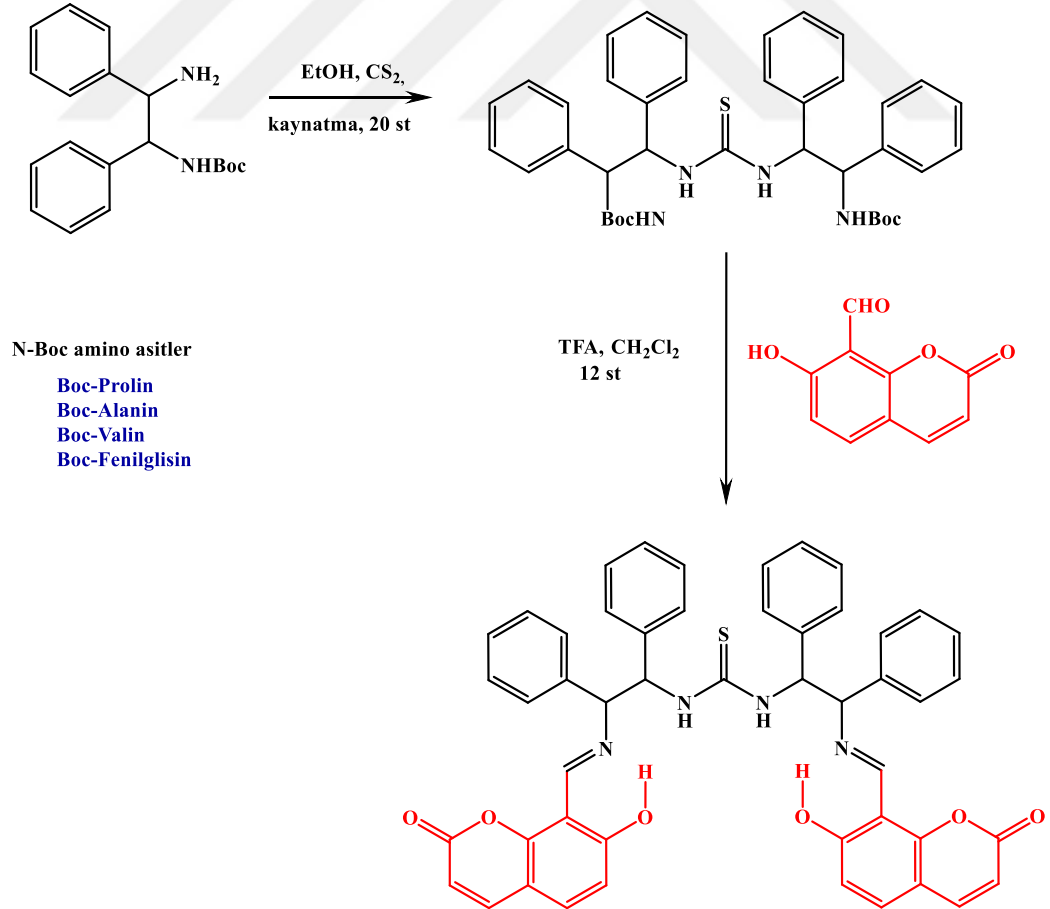
Şekil 1.30. Biswas vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Oliveira ve ark. sistein amino asiti içeren kumarin bileşikleri sentezleyerek sensör özelliklerini araştırmışlardır [38].



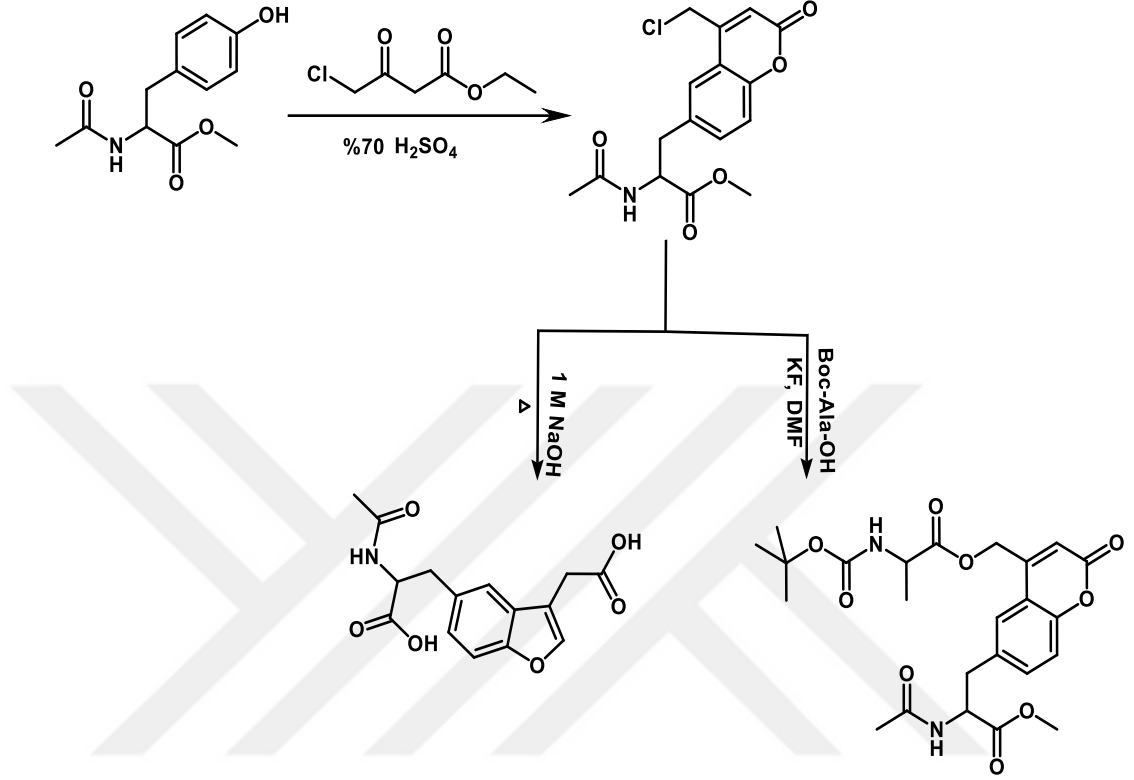
Şekil 1.31. Oliveria vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Xing ve ark. çalışmalarında kumarin içeren tiyo üre bileşikleri sentezleyerek *N*-Boc amino asitlerden Boc korumalı piroline karşı yüksek enantiyoseçicilik tespit etmişlerdir. Bu da amino asitler için kirali sensör uygulamalarında kullanılabilecek bir bulgudur [39].



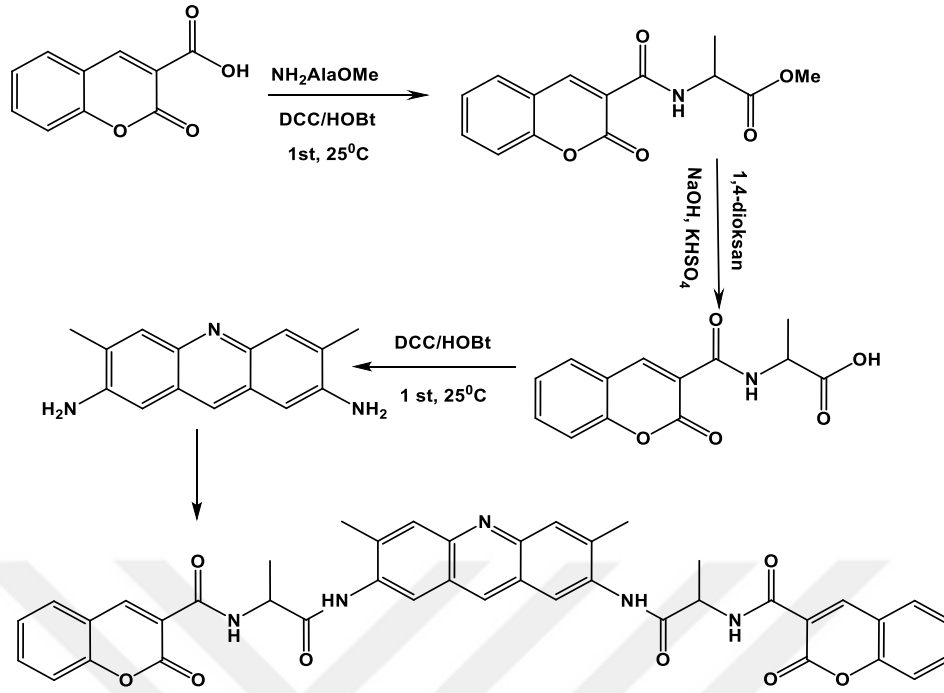
Şekil 1.32. Xing vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Fonseca ve ark. *N*-asetil-L-(4-klorometil)kumarin-6-alanin metil ester bileşimini sentezledikten sonra Boc-Ala-OH ile oda sıcaklığında etkileştirerek aşağıdaki kumarin türevini sentezlemişlerdir [40].



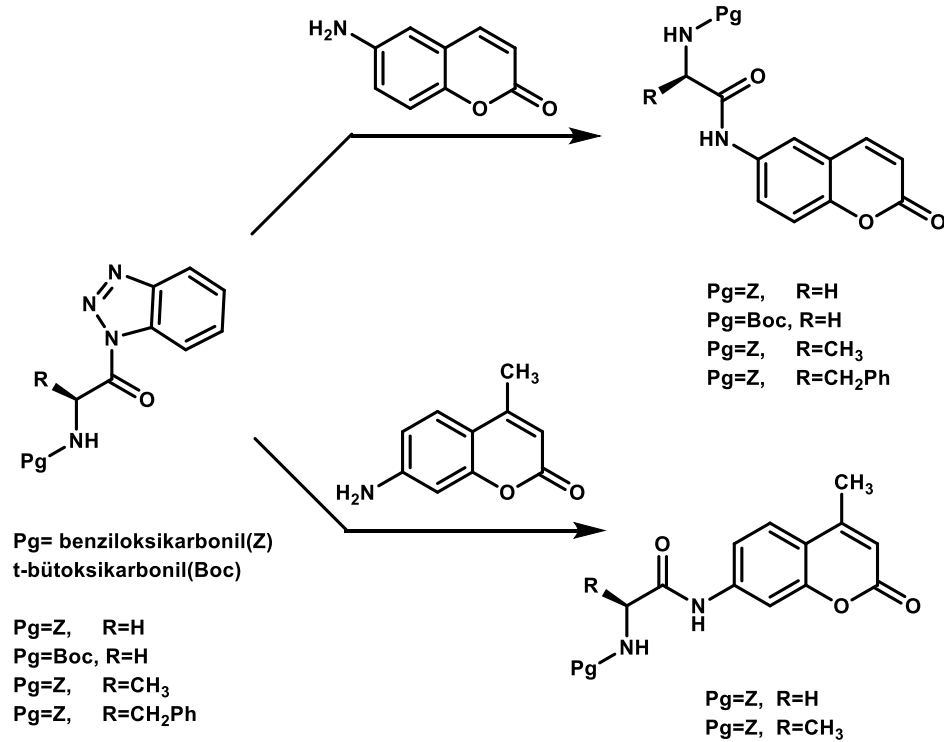
Şekil 1.33. Fonseca vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Oliveria ve ark. bir seri amino asit içeren kumarin bileşikleri sentezlemişlerdir [5].



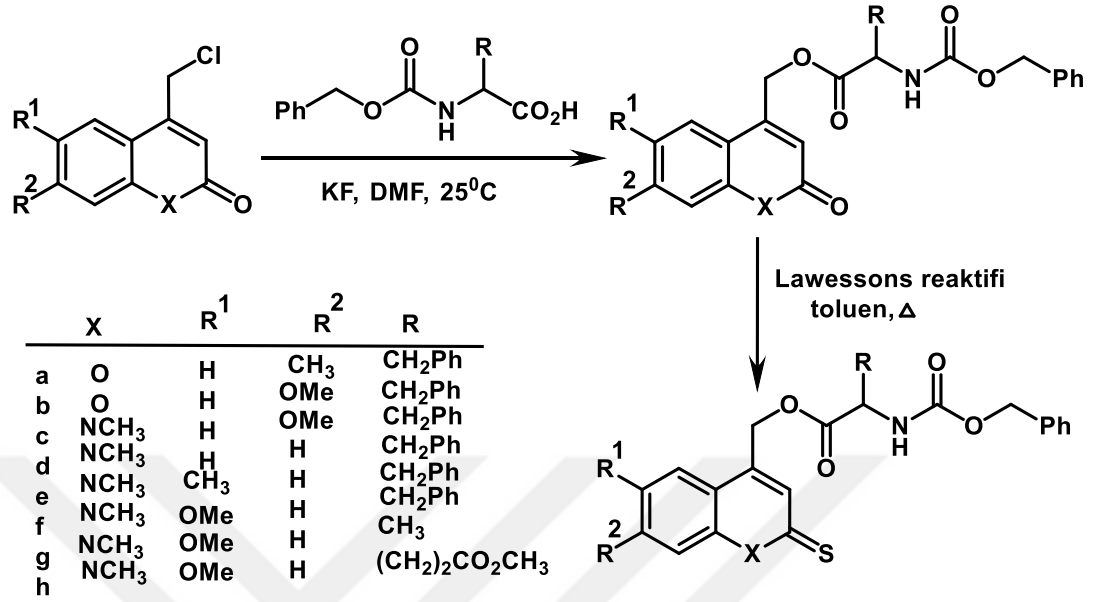
Şekil 1.34. Oliveria vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Küçükbay ve ark. mikrodalga ısıtma şartlarında 6-aminokumarinden çıkarak aminoasit içeren kumarin türevleri sentezlemiş ve bunların karbonik anhidraz (CA-I, CA-II, CA-IV ve CXII) enzim inhibisyon özelliklerini incelemişlerdir [2].



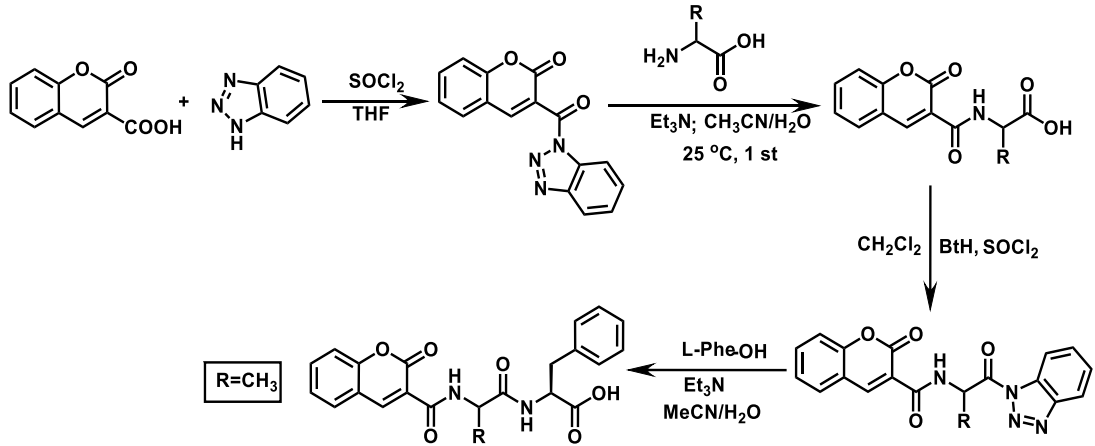
Şekil 1.35. Küçükbay vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Fonseca ve ark. amino asit içeren kumarin türevleri sentezleyip daha sonra Lawesson reaktifi ile tiyokumarin içeren amino asit türevlerine dönüştürmüşlerdir [41].



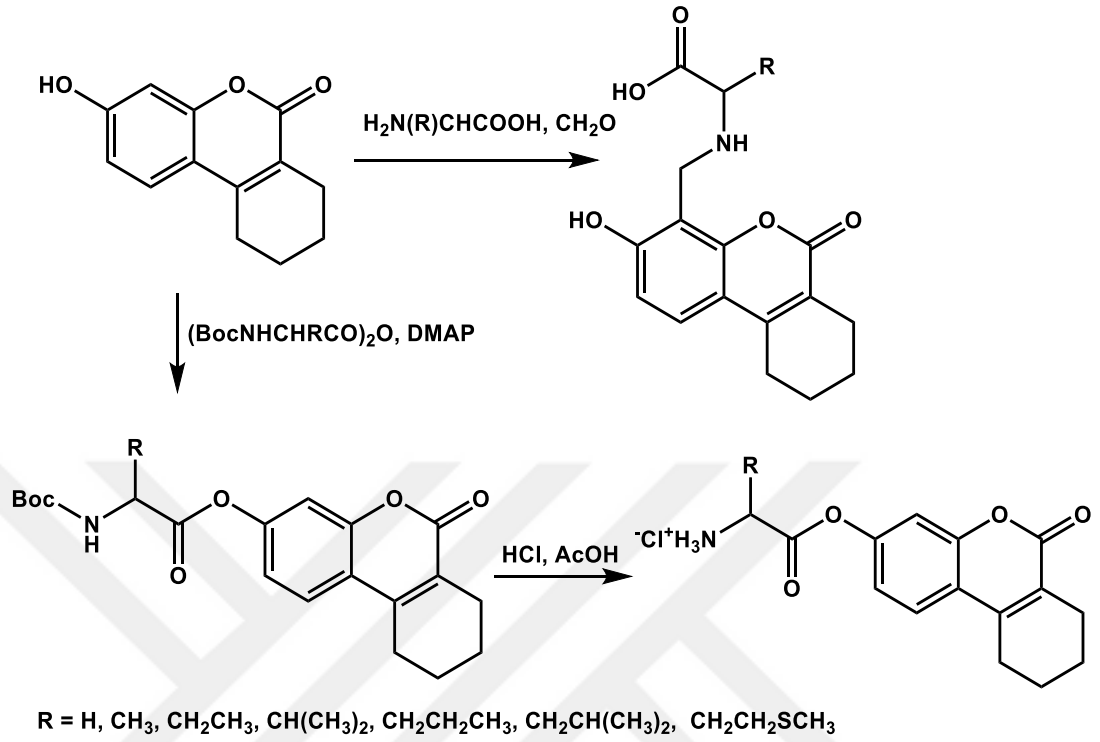
Şekil 1.36. Fonseca vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Katritzky ve ark. yaptıkları çalışmada *N*-(kumarin-3-karbonil)benzotriazoli serbest aminoasitler, *N*-terminal korumalı lizinler ve dipeptitlerle birleştirerek yeni kumarin türevleri sentezlemişlerdir [42].



Şekil 1.37. Katritzky vd. sentezlemiş oldukları amino asit içeren kumarin türevleri

Garazd ve ark. Mannich tepkimesini kullanarak amino asit içeren kumarin türevleri sentezlemişlerdir [43].



Şekil 1.38. Gazard vd. sentezlemiş oldukları amino asit kumarin türevleri

1.8. Çalışmanın Amacı

Kumarin türevi bileşikler antioksidan, antikanser, antibiyotik, karbonik anhidraz enzim inhibitörü gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olmalarından dolayı tıp ve biyoloji alanlarında yoğun olarak çalışılan konular arasındadır. Giriş bölümünde ayrıntılı olarak verilen bu çalışmalarla ümit verici biyolojik aktiviteler elde edilmiştir. Ancak literatürde sentezlediğimiz yapılarla ilgili henüz bir çalışma bulunmamaktadır. Sentezlenen bileşiklerin amino asit /peptit içermesi nedeniyle biyo uyumluluğunun yüksek olacağı ve bu sayede özellikleri bakımından ayrıcalıklı olan kumarin ve amino asit/peptit yapıları bir molekülde birleştirilerek, biyo uyumlu hibrit moleküllerin sentezleri hedeflenmiştir. Literatürde bu alanda oldukça sınırlı bilginin bulunması, seçilen konunun temel bilim araştırmalarına katkı potansiyelini arttırmaktadır. Peptit sentezlerinde benzotriazol yöntemi kullanılmış, kumarin ve kumarin türevleriyle peptitlerin birleştirilmesi ise mikrodalga ısıtma ile gerçekleştirilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızın temel amacı, biyolojik olarak aktif olan iki yapıyı bir molekülde birleştirerek, biyolojik olarak daha aktif olabilecek yeni amino asit ve peptit içeren kumarin türevleri sentezlemek, yapılarını aydınlatmak ve antioksidan özelliklerini incelemektir.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Tartımlar için Sartorius (GE812) marka terazi,
- Karıştırma ve ısıtma işlemleri için Heidolph marka ısıtıcılar,
- Milestone (Star S) marka mikrodalga cihazı,
- Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı,
- Heidolph (Laborota 400) marka evaporatör,
- IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum one marka infrared cihazı,
- Element analizi için LECO 932-CHNS cihazı,
- ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları için Bruker Avance 300 MHz Ultrashield™ ve Bruker Ascend™ 400 MHz cihazları.
- Kütle spektrumları için Aigilent 6460 Series Triple LC/MS cihazı,
- Antioksidan analizler için PG Instruments T80+ UVVIS Spektrometresi kullanılmıştır.

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çizelge 2.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Bileşik Adı	Firma Adı	Bileşik Adı	Firma Adı
Z-Gly-OH	Aldrich	1H-Benzotriazol	Alfa Aesar
Boc-Gly-OH	Aldrich	Trietilamin	Merck
Z-Phe-OH	Alfa Aesar	L-Phe-OH	Merck
Boc-Phe-OH	Aldrich	SOCl ₂	Acros
Z-Ala-OH	Alfa Aesar	6-Aminochromen-2-one	Fluorochem ve Enamine
Boc-Ala-OH	Aldrich	6-Aminocoumarin hydrochloride	Alfa Aesar
Z-Cys-Phe-OH	Aldrich	Kumarin-3-karboksilikasit	Acros
Glisin	Fisher Bioreagents	Z-Met-OH	Acros

Z-Val-OH	Acros	Z-L-Ile-OH	Acros
L-Ala-OH	Fisher Bioreagents	Boc-Phe-OH	Bachem
Na ₂ CO ₃	Acros	S-Benzyl-L-Cys-OH	Alfa Aesar
Na ₂ SO ₄	Merck	Z-Leu-OH	Acros
DCC	Applchem	L-Val-OH	Acros
L-Leu-OH	Applchem	L-Met-OH	Alfa Aesar
L-Cys-OH	Sigma Aldrich	Boc-Ile-OH	AFG Scientific
L-His-OH	Applchem	L-Pro-OH	Merck

Kullanılan Çözenler: THF(susuz), DMF, CH₃CN, H₂O(saf), etil alkol, dietil eter, kloroform, etil asetat, diklormetan, CDCl₃, DMSO-d₆

2.2. Yöntem

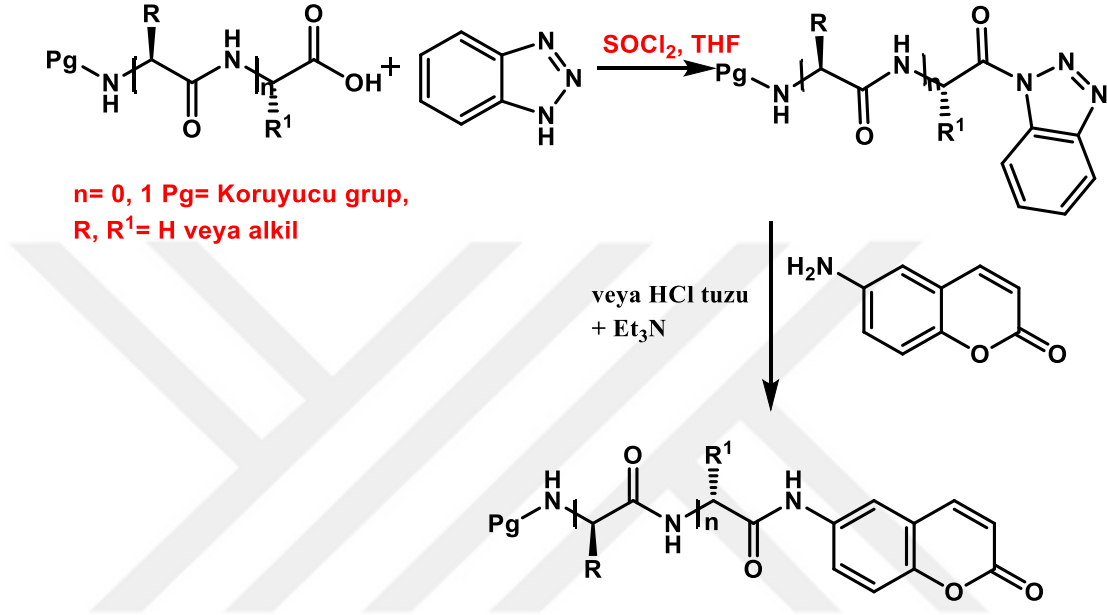
Bu çalışma kapsamında aşağıda genel tepkimeleri, sentezleri, erime noktaları ve verimleri verilen 16 adet yeni kumarin türevi sentezlenerek NMR (¹H ve ¹³C), IR, element ve kütle analizleriyle yapıları aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden 2 numaralı bileşik teorik, 13 ve 15 numaralı bileşikler ticari olarak literatürde bulunmaktadır.

Sentezi hedeflenen yeni kumarin bileşiklerini hazırlamak için aşağıda verilen sentez metodundan yararlanılmıştır. *N*-Korumalı amino asit veya *N*-korumalı dipeptit öncelikle benzotriazol ile etkileştirilerek aktifleştirilmiştir [44]. Aktifleştirilen *N*-korumalı amino asit veya *N*-korumalı dipeptit benzotriazol bileşikler ticari olarak bulunan 6-aminokumarin ile mikrodalga ısıtma şartlarında etkileştirilerek hedeflenen yeni amino asit içeren kumarin türevleri sentezlenmiştir.

N-(Kumarin-3-karboksil)benzotriazol oda sıcaklığında serbest amino asitlerle etkileştirilerek 4 adet yeni amino asit içeren kumarin türevleri elde edilmiştir [45].

2.2.1. 6-Aminokumarinin Amino Asit veya Dipeptit Sübstitüe Türevlerinin Mikrodalga Destekli Sentezleri

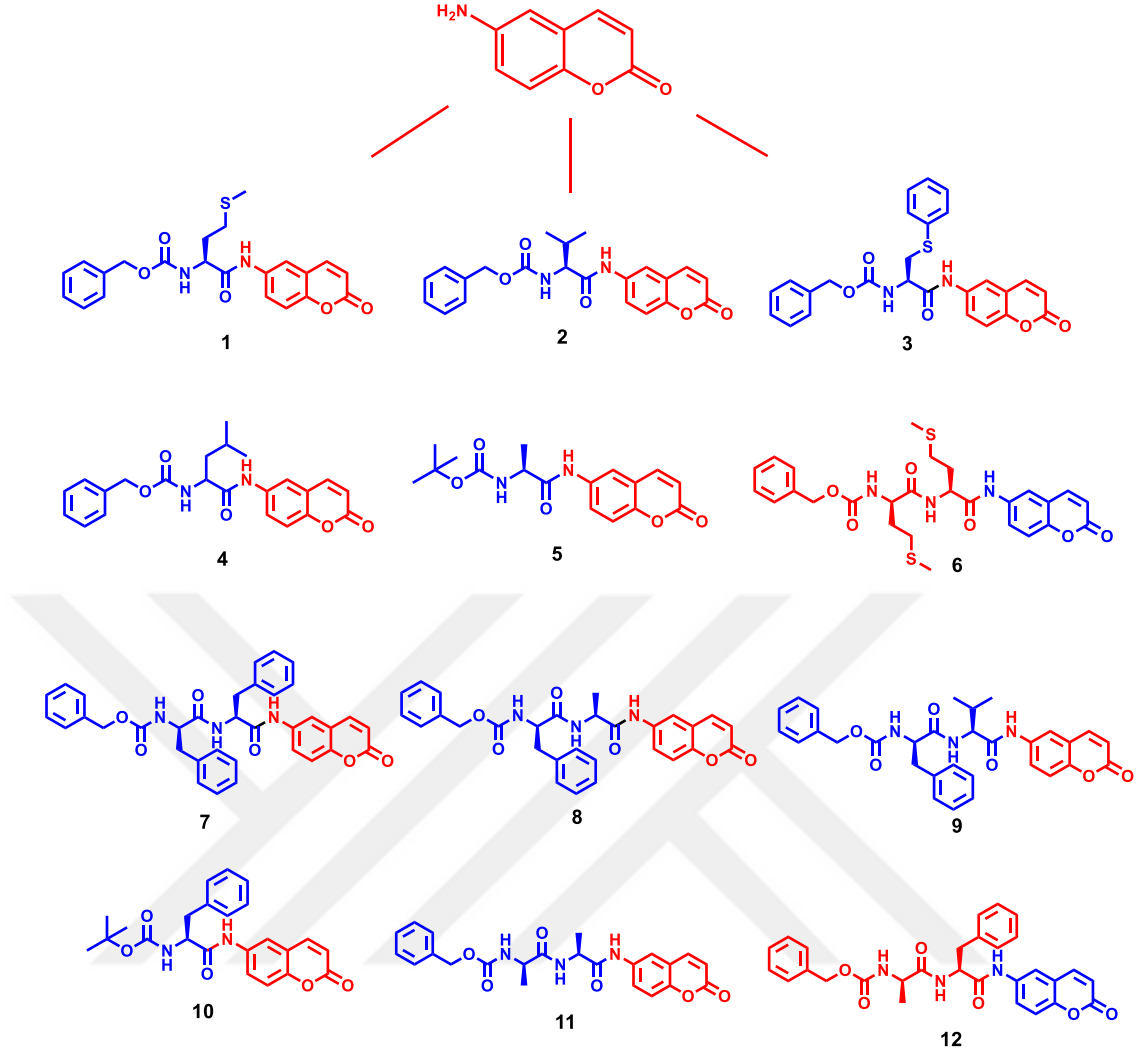
Bu yöntemle kumarin türevi sentezinde 6-aminokumarin veya 6-aminokumarin hidroklorür bileşikleri kullanılmıştır. Aşağıda verilen genel sentez tepkimesinin ikinci basamağında, 6-aminokumarin hidroklorür kullanılması durumunda ortama baz olarak 2.5 eşdeğer Et₃N ilave edilmiştir.



Şekil.2.1. Mikrodalga destekli 6-aminokumarin-amino asit bileşiği sentez tepkimesi

Genel Sentez Yöntemi

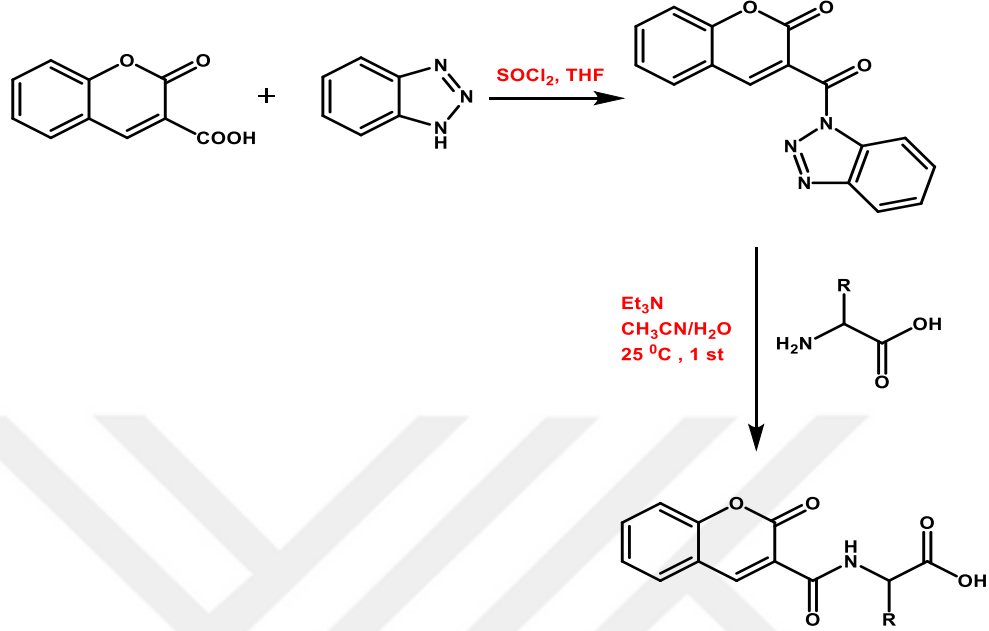
6-Aminokumarin (1.0 eşdeğer) ve *N*-korumalı amino asit (1.0 eşdeğer) veya *N*-korumalı dipeptit benzotriazol (1.0 eşdeğer) susuz THF içerisinde mikrodalgada 70 °C’de 45 dakika ısıtıldı. Daha sonra uçucu maddeler döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Kalan yağmsı veya katı madde metanolde kristallendirildi.



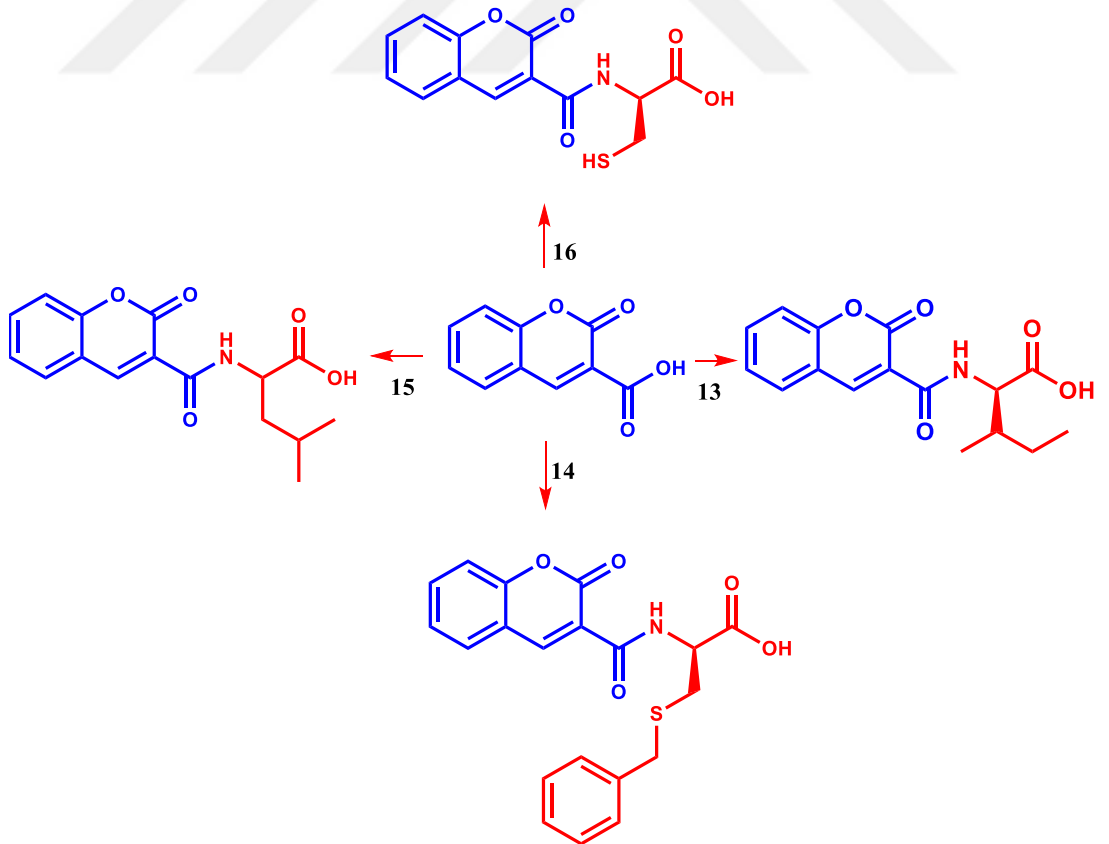
Şekil 2.2. 6-Aminokumarin-amino asit / dipeptit hibrit bileşikleri (1-12)

2.2.2. Heterohalkada Amino Asit İçeren Kumarin Türevlerinin Sentezi

N-(Kumarin-3-karboksil)benzotriazol serbest amino asitlerle oda sıcaklığında etkileştirilerek yeni amino asit içeren kumarin türevleri elde edildi [45].



Şekil 2.3. Heterohalkada amino asit içeren kumarin türevleri sentezi



Şekil 2.4. Heterohalkada amino asit süstitüe kumarin türevleri, 13-16

Çizelge 2.2.2. 1-12 Numaralı bileşiklere ait erime noktası ve verimler

Bileşik	Koruma grubu(Pg)	R	R ¹	n	e.n(°C)	Verim(%)
1	z	-	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0	123-124	54
2	z	-	CH(CH ₃) ₂	0	185-186	60
3	z	-	CH ₂ SPh	0	157-158	74
4	z	-	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0	97-98	52
5	Boc	-	CH ₃	0	190	56
6	z	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	1	157-158	70
7	z	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	1	229-230	78
8	z	CH ₂ Ph	CH ₃	1	>300	58
9	z	CH ₂ Ph	CH(CH ₃) ₂	1	231-232	65
10	Boc	-	CH ₂ Ph	0	204-205	62
11	z	CH ₃	CH ₃	1	206-207	81
12	z	CH ₃	CH ₂ Ph	1	153-154	60

Çizelge 2.2.3. 1-12 Numaralı bileşiklere ait element ve kütle analizi değerleri.

Bileşik	C (%)	H (%)	N (%)	MS (m/z) Hesapl.	MS (m/z) Bulunan
1 (C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ S)	61,96 (61,47)	5,20 (5,69)	6,57 (7,37)	426,50	426,60
2 (C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅)	66,99 (67,15)	5,62 (5,69)	7,10 (7,12)	392,46	394,70
3 (C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ S)	65,81 (65,12)	4,67 (4,60)	5,90 (5,80)	474,54	474,90
4 (C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅)	67,63 (67,44)	5,92 (6,16)	6,86 (7,46)	408,46	408,90
5 (C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅)	61,44 (61,30)	6,07 (5,84)	8,43 (8,34)	332,36	332,70
6 (C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₆ S ₂)	58,15 (58,62)	5,60 (6,01)	7,53 (7,40)	-	-
7 (C ₃₅ H ₃₁ N ₃ O ₆)	71,29 (71,07)	5,30 (6,32)	8,18 (6,83)	589,65	590,10
8 (C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₆)	67,83 (67,31)	5,30 (6,02)	8,18 (7,78)	513,56	514,00
9 (C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₆)	68,75 (68,30)	5,77 (5,71)	7,76 (7,81)	541,61	541,70
10 (C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅)	67,63 (67,44)	5,92 (7,83)	6,86 (6,10)	408,46	408,80
11 (C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₆)	63,15 (63,73)	5,30 (5,32)	9,61 (9,58)	-	-
12 (C ₂₉ H ₂₇ N ₃ O ₆)	67,83 (67,41)	5,30 (5,65)	8,18 (7,95)	513,56	514,00

Not: Parantez içindeki değerler hesaplanan değerlerdir.

Çizelge 2.2.4. **13-16** Numaralı bileşiklere ait erime noktası ve verimler

Bileşik	R	n	e.n (°C)	Verim(%)
13	CHCH ₃ CH ₂ CH ₃	0	140-141	80.06
14	CH ₂ CH ₂ SCH ₂ Ph	0	141-142	94
15	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	0	117-118	78
16	CH ₂ CH ₂ SH	0	216-217	82.5

Çizelge 2.2.5. **13-16** Numaralı bileşiklere ait element ve kütle analizi değerleri

Bileşik	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	MS(m/z) Hesaplanan	MS(m/z) Bulunan
13 (C ₁₆ H ₁₇ NO ₅)	63,36 (63,32)	5,65 (6,10)	4,62 (4,55)	-	303.31	303.9
14 (C ₂₀ H ₁₇ NO ₅ S)	62,65 (62,49)	4,47 (4,30)	3,65 (3,69)	8,36 (8,23)	383.42	383.9
15 (C ₁₆ H ₁₇ NO ₅)	63,36 (63,28)	5,65 (6,18)	4,62 (4,59)	-	303.31	301.90
16 (C ₁₃ H ₁₁ NO ₅ S)	53,24 (53,11)	3,78 (4,12)	4,78 (4,90)	10,93 (10,28)	293.29	293.90

Not: Parantez içindeki değerler hesaplanan değerlerdir.

2.3. Antioksidan Aktivite Çalışması

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri aşağıdaki yöntemle belirlenmiştir.

Serbest Radikal Süpürme Aktivitesi (Blois, 1958):

Sentezlenen bileşikler uygun çözücü (Etanol) içerisinde hazırlanmış (1 mg/mL) çözeltilerinden 12.5, 25, 37.5, 62.5, 125 µL alınıp, üzerine 0.100 mM DPPH'nin etanollü çözeltilisinden belirli hacimde ilave edilerek vortekste karıştırıldı ve oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. UV spektrofotometre ile 517 nm de absorbansları okundu. Referans bileşik olarak güçlü bir antioksidan madde olan BHT ve α-tokoferol kullanıldı. Örnek ve standart madde yerine DPPH'nin etanoldaki 0.100 mM çözeltisi aynı şartlarda kontrole ait absorbans olarak belirlendi. EC₅₀ değeri hesaplanmadan önce % DPPH radikali giderme aktivitesi aşağıda verilen formül ile hesaplanacaktır.

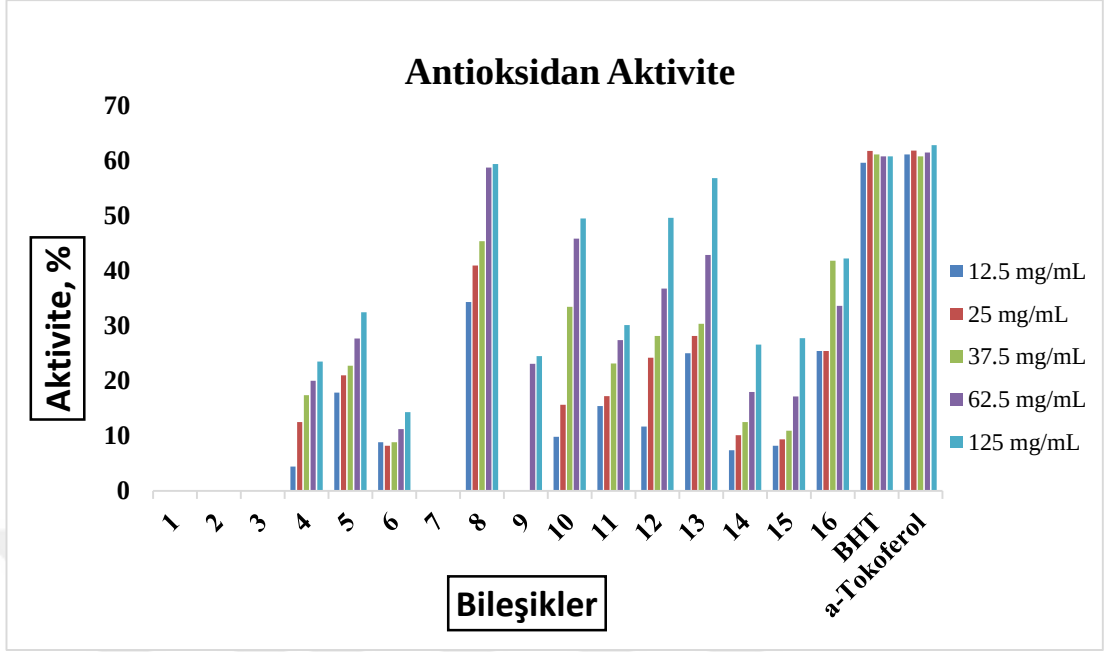
Kontrolün Absorbansı - Örnek Absorbansı

% DPPH Radikali Giderme Aktivitesi = ----- x 100

Kontrol Absorbansı

Çizelge 2.2.6. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 numaralı bileşiklere ait antioksidan analiz değerleri

	12,5 µg/mL	25 µg/mL	37,5 µg/mL	62,5 µg/mL	125 µg/mL
1	0	0	0	0	
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	4,46	12,5	17,41	20,01	23,48
5	17,86	20,98	22,76	27,68	32,42
6	8,873	8,191	8,873	11,262	14,334
7	0	0	0	0	0
8	34,28	40,093	45,302	58,7	59,34
9	0	0	0	23,1	24,5
10	9,82	15,63	33,42	45,8	49,46
11	15,43	17,25	23,14	27,40	30,15
12	11,718	24,218	28,156	36,718	49,609
13	25	28,12	30,36	42,87	58,6
14	7,421	10,156	12,500	17,968	26,562
15	8,203	9,375	10,937	17,187	27,734
16	25,390	25,390	41,796	33,593	42,187
α-toc.	61,092	61,774	60,750	61,433	62,798
BHT	56,996	61,733	61,092	60,750	60,750



Şekil 2.5. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 numaralı bileşiklere ait antioksidan sonuçlara ait bar grafiği

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu bölümde sentezlenen bileşiklere ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve IR spektrumları değerlendirilmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklere ait ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR değerleri Tablo 3.1., Tablo 3.2., Tablo 3.3., Tablo 3.4.'te verilmiştir. Sentezlenen yeni bileşikler gruplara ayrılarak ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve IR spektrumları ayrıca taranarak şekil olarak da verilmiştir.

1-16 numaralı bileşiklere ait ^1H -NMR spektrum verileri incelendiğinde, amino asitlerin benziloksikarbonil grubuna ait metilen pikleri 5.00 ppm'de, *tert*-bütoksi koruma grubuna ait metil pikleri 1.40 ppm civarında gözlenmektedir. Fenilalanin amino asidinin kiral karbonuna komşu olan metilen pikleri multipler yarılma göstererek 3.00 ppm civarında görülmektedir. **1-12** numaralı bileşiklerin ^1H -NMR spektrum verilerinde kumarine ait $-\text{NH}$ piki 10.20 ppm civarlarında gözlenmiştir. Çözücünün $\text{DMSO}-d_6$ olduğu spektrumlarda 2.50 ppm civarında $\text{DMSO}-d_6$ piki ve 3.50 ppm civarında çözgünde bulunan su piki görülmektedir.

Çizelge 3.1. **1-16** numaralı bileşiklere ait IR spektrumlarına ait titreşim frekansları

Bileşik No:	Karbamat Karbonili ve Amit Karbonili Titreşim Frekansı $\nu(\text{C=O})$	Amin Titreşim Frekansı $\nu(\text{N-H})$	Karboksilik Asit $-\text{OH}$ Titreşim Frekansı $\nu(\text{O-H})$
1	1751, 1732, 1695 cm^{-1}	3385, 3319 cm^{-1}	-
2	1742, 1719, 1686 cm^{-1}	3389, 3308 cm^{-1}	-
3	1735, 1692, 1667 cm^{-1}	3319, 3262 cm^{-1}	-
4	1732, 1727, 1692 cm^{-1}	3391, 3300 cm^{-1}	-
5	1734, 1730, 1688 cm^{-1}	3345, 3339 cm^{-1}	-
6	1728, 1692, 1686 cm^{-1}	3300, 3279 cm^{-1}	-
7	1745, 1701, 1695, 1686 cm^{-1}	3296, 3277 cm^{-1}	-
8	1718, 1699, 1684, 1650 cm^{-1}	3322, 3302 cm^{-1}	-
9	1752, 1727, 1692, 1662 cm^{-1}	3290, 3276 cm^{-1}	-
10	1728, 1687, 1670 cm^{-1}	3408, 3310 cm^{-1}	-
11	1751, 1699, 1691, 1650 cm^{-1}	3286, 3276 cm^{-1}	-
12	1749, 1720, 1695, 1687 cm^{-1}	3398, 3313 cm^{-1}	-
13	1739, 1717, 1690 cm^{-1}	3326 cm^{-1}	3612 cm^{-1}
14	1730, 1722, 1708 cm^{-1}	3330 cm^{-1}	3495 cm^{-1}
15	1705, 1701, 1693 cm^{-1}	3318 cm^{-1}	3509 cm^{-1}
16	1716, 1704, 1695 cm^{-1}	3381 cm^{-1}	3491 cm^{-1}

Çizelge 3.2. **1-12** Numaralı Bileşiklere ait ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri.

Bileşik	^1H -NMR değerleri (NMR çözgeni olarak DMSO- d_6 kullanılmıştır.)
Benzil (S)-(4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)bütan-2-il)karbamat (1)	σ : 10.32 (s, 1H, Kumarin-NH), 8.09 (d, 1H, CHCHCOO, J = 9.0 Hz), 8.06 (s, 1H, Ar-H), 7.72 (t, 1H, Ar-H, J = 7.5 Hz), 7.46-7.20 (m, 6H, Ar-H), 6.49 (d, 1H, CHCHCOO, J = 9.0 Hz), 5.04 (s, 2H, PhCH ₂ O), 4.30-4.20 (m, 1H, NHCHCONH), 2.57-2.50 (m, 2H, CH ₂ SCH ₃), 2.06 (s, 3H, SCH ₃), 2.02-1.85 (m, 2H, CH ₂ CH ₂ SCH ₃).
Benzil (S)-(3-metil-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)bütan-2-il)karbamat (2)	σ : 10.31 (s, 1H, Kumarin-NH), 8.09 (d, 1H, CHCHCOO, J = 9.2 Hz), 8.06 (s, 1H, Ar-H), 7.70 (m, 1H, Ar-H), 7.57 (d, 1H, NH, J = 8.0 Hz), 7.39-7.30 (m, 6H, Ar-H), 6.49 (d, 1H, CHCHCOO, J = 9.2 Hz), 5.05 (s, 2H, PhCH ₂ O), 4.0 (t, 1H, NHCHCO, J = 8.0 Hz), 2.06 (m, 1H, CH(CH ₃) ₂), 0.94-0.92 (m, 6H, CH(CH ₃) ₂).
Benzil (R)-(1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)-3-(feniltiyo)propan-2-il)karbamat (3)	σ : 10.46 (s, 1H, Kumarin-NH), 8.08 (d, 1H, CHCHCOO, J = 9.0 Hz), 8.04 (s, 1H, Ar-H), 7.91 (d, 1H, NH, J = 6.0 Hz), 7.70 (m, 1H, Ar-H), 7.39-7.17 (m, 12H, Ar-H), 6.50 (d, 1H, CHCHCOO, J = 9.0 Hz), 5.06 (d, 2H, C ₆ H ₅ CH ₂ O, J = 3.0 Hz), 4.39 (d, 1H, NHCHCO, J = 8.0 Hz), 3.44-3.38 (m, 1H, CHCH ₂ S), 3.26-3.19 (m, 1H, CHCH ₂ S).
Benzil (S)-(4-metil-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)pentan-2-il)karbamat (4)	σ : 10.28 (s, 1H, Kumarin-NH), 8.09 (d, 1H, CHCHCOO, J = 8.0 Hz), 8.06 (s, 1H, Ar-H), 7.72 (m, 1H, Ar-H), 7.63 (d, 1H, NH, J = 8.0 Hz), 7.39-7.20 (m, 6H, Ar-H), 6.49 (d, 1H, CHCHCOO, J = 8.0 Hz), 5.05 (s, 2H, PhCH ₂ O), 4.25-4.19 (m, 1H, NHCHCONH), 1.70-1.47 (m, 3H, CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 0.93-0.90 (m, 6H, CH(CH ₃) ₂).
Ter-bütıl (S)-(1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)propan-2-il)karbamat (5)	σ : 10.21 (s, 1H, Kumarin-NH), 8.15 (d, 1H, CHCHCOO, J = 12.0 Hz), 8.11 (s, 1H, Ar-H), 7.76 (d, 1H, NH, J = 8.0 Hz), 7.44 (d, 1H, CCHCHC, J = 8.0 Hz), 7.18 (d, 1H, Ar-H, J = 8 Hz), 6.55 (d, 1H, CHCHCOO, J = 12.0 Hz), 4.17 (t, 1H, NHCHCO), 1.45 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.33 (d, 3H, CH(CH ₃), J = 8.0 Hz).
Benzil ((R)-4-(metiltiyo)-1-(((R)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-	σ : 10.26 (s, 1H, Kumarin-NH), 8.27 (d, 1H, NHCHCONH-Kumarin, J = 8.0 Hz), 8.08 (d, 1H, CHCHCOO, J = 8.0 Hz), 8.04 (d, 1H, Ar-H, J = 4.0 Hz), 7.70 (m, 1H, Ar-H), 7.57 (d,

il)amino)bütan-2-il)amino)- 1-oksobütan-2-il)karbamat (6)	1H, PhCH ₂ OCONH, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.40-7.30 (m, 6H, Ar- <i>H</i>), 6.49 (d, 1H, CHCHCOO, <i>J</i> = 8.0 Hz), 5.05 (s, 2H, PhCH ₂), 4.49 (d, 1H, NHCHCONH-Kumarin, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.15 (d, 1H, PhCH ₂ OCONHCH, <i>J</i> = 8.0 Hz), 2.59-2.44 (m, 4H, CHCH ₂ CH ₂ SCH ₃ , CHCH ₂ CH ₂ SCH ₃), 2.07-1.83 (m, 10H, CHCH ₂ CH ₂ SCH ₃ , CHCH ₂ CH ₂ SCH ₃).
Benzil ((<i>R</i>)-1-okso-1-(((<i>R</i>)- 1-okso-1-((2-okso-2H- kromen-6-il)amino)-3- fenilpropan-2-il)amino)-3- fenilpropan-2-il)karbamat (7)	σ: 10.35 (s, 1H, Kumarin-NH), 8.44 (d, 1H, CONHCH(CH ₂ Ph), <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.15 (d, 1H, CHCHCOO, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.07 (d, 1H, Ar- <i>H</i> , <i>J</i> = 4.0 Hz), 7.72-7.69 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.53 (d, 1H, OCONH, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.45-7.24 (m, 16H, Ar- <i>H</i>), 6.55 (d, 1H, CHCHCOO, <i>J</i> = 8.0 Hz), 5.00 (s, 2H, PhCH ₂ O), 4.78 (q, 1H, NHCH(CH ₂ Ph)CO, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.39-4.33 (m, 1H, OCONHCH), 3.15-3.00 (m, 2H, CH ₂ PhCONH), 2.79-2.73 (m, 2H, CONHCH(CH ₂ Ph).
Benzil ((<i>R</i>)-1-okso-1-(((<i>R</i>)- 1-okso-1-((2-okso-2H- kromen-6-il)amino)propan- 2-il)amino)-3-fenilpropan- 2-il)karbamat (8)	σ: 10.30 (s, 1H, Kumarin-NH), 8.47 (d, 1H, CH(CH ₂ Ph)CONH, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.09 (d, 1H, CHCHCOO, <i>J</i> = 8.0 Hz), 8.08 (s, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.72-7.69 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.53 (d, 1H, OCONHCH, <i>J</i> = 12.0 Hz), 7.39 (d, 1H, COOCCHCH, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.35-7.18 (m, 11H, Ar- <i>H</i>), 6.49 (d, 1H, CHCHCOO, <i>J</i> = 12.0 Hz), 4.95 (s, 2H, PhCH ₂ O), 4.44 (t, 1H, CONHCHCH ₂ , <i>J</i> = 6.0 Hz), 4.36-4.30 (m, 1H, NHCH(CH ₃)CO), 3.10-3.06 (m, 1H, CHCH ₂ Ph), 2.77-2.71 (m, 1H, CHCH ₂ Ph), 1.37 (d, 3H, NHCH(CH ₃)CO, <i>J</i> = 8.0 Hz).
Benzil ((<i>R</i>)-1-(((<i>R</i>)-3-metil- 1-okso-1-((2-okso-2H- kromen-6-il)amino)bütan-2- il)amino)-1-okso-3- fenilpropan-2-il)karbamat (9)	σ: 10.41 (s, 1H, Kumarin-NH), 8.17 (d, 1H, OCONH, <i>J</i> = 12.0 Hz), 8.13 (d, 1H, CHCHCOO, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.76 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.59 (d, 1H, NHCHCONHCH, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.46-7.23 (m, 12H, Ar- <i>H</i>), 6.56 (d, 1H, CHCHCOO, <i>J</i> = 12.0 Hz), 5.01 (d, 2H, PhCH ₂ O, <i>J</i> = 4.0 Hz), 4.48-4.38 (m, 2H, CHCH ₂ Ph + CHCH ₂ (CH ₃) ₂), 3.09-2.79 (m, 2H, CHCH ₂ Ph), 2.14-2.05 (m, 1H, CH(CH ₃) ₂), 1.00 (d, 6H, CH(CH ₃) ₂ , <i>J</i> = 4.0 Hz).
Ter-bütil (<i>S</i>)-(1-okso-1-((2- okso-2H-kromen-6- il)amino)-3-fenilpropan-2- il)karbamat (10)	σ: 10.27 (s, 1H, Kumarin-NH), 8.10 (d, 1H, CHCHCOO, <i>J</i> = 12.0 Hz), 8.03 (s, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.69-7.67 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.39 (d, 1H, (CH ₃) ₃ COCONH, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.34-7.17 (m, 6H, Ar- <i>H</i>), 6.50 (d, 1H, CHCHCOO, <i>J</i> = 12.0 Hz), 4.33 (q, 1H,

	NHCHCONH, $J = 6.7$ Hz), 3.0-2.84 (m, 2H, CH_2Ph), 1.33 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
Benzil ((<i>R</i>)-1-okso-1-(((<i>R</i>)-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)propan-2-il)amino)propan-2-yl)karbamat (11)	σ : 10.17 (s, 1H, Kumarin-NH), 8.18 (d, 1H, NHCHCONH-Kumarin, $J = 4.0$ Hz), 8.09-8.06 (m, 2H, Ar- <i>H</i> +CHCHCOO), 7.69 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.50 (d, 1H, NH, $J = 7.72$ Hz), 7.40-7.31 (m, 6H, Ar- <i>H</i> , OCONHCH), 6.49 (d, 1H, CHCHCOO, $J = 8.0$ Hz), 5.04 (d, 2H, PhCH_2O , $J = 4.0$ Hz), 4.41 (t, 1H, CHCONH-Kumarin, $J = 6.0$ Hz), 4.11 (t, 1H, CONHCHCO, $J = 6.0$ Hz), 1.34 (d, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH-Kumarin}$, $J = 8.0$ Hz), 1.23 (d, 3H, OCONHCH(CH_3), $J = 4.0$ Hz).
Benzil ((<i>R</i>)-1-okso-1-(((<i>R</i>)-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)amino)propan-2-il)karbamat (12)	σ : 10.20 (s, 1H, Kumarin-NH), 8.41-8.17 (m, 1H, NHCHCONH-Kumarin), 8.08 (d, 1H, CHCHCOO, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (s, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.73-7.65 (m, 1H, Ar- <i>H</i>), 7.49-7.20 (m, 12H, Ar- <i>H</i> +NH), 6.50 (d, 1H, CHCHCOO, $J = 8.0$ Hz), 5.07-4.98 (m, 2H, PhCH_2O), 4.06 (q, 1H, NHCHCONH, $J = 8.0$ Hz), 1.16 (d, 1H, CHCH_2Ph , $J = 8.0$ Hz), 1.0 (d, 1H, CHCH_2Ph , $J = 4.0$ Hz).

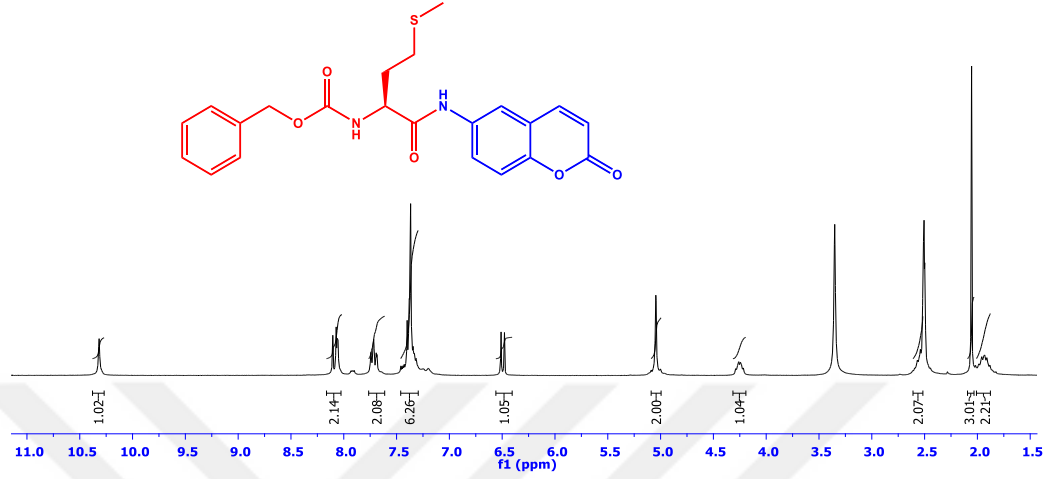
Çizelge 3.3. **1-12** Numaralı Bileşiklere ait ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri.

Bileşik	^{13}C -NMR değerleri (NMR çözgeni olarak DMSO- d_6 kullanılmıştır.)
Benzil (<i>S</i>)-(4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)bütan-2-il)karbamat (1)	σ : 170.76 (CHCONH), 159.98 (CHCOO), 156.11 (CH_2OCO), 149.41 ($\text{CH}=\text{CHCOO}$), 144.3, 136.88, 135.21, 128.32, 127.74, 123.54, 118.63, 118.06, 116.60 (Ar-C) , 116.51 ($\text{CH}=\text{CHCOO}$), 65.49 (CH_2OCO), 54.60 (NHCHCO), 31.29 (SCH_3), 29.69 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), 14.57 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$).
Benzil (<i>S</i>)-(3-metil-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)bütan-2-il)karbamat (2)	σ : 171.17 (NHCHCONH), 160.49 (OCOCH), 156.76 (CH_2OCONH), 149.92 ($\text{CH}=\text{CHCOO}$), 144.83, 137.47, 135.62, 128.82, 128.28, 128.20, 123.94, 119.17, 118.42, 117.16 (Ar-C), 117.01 ($\text{CH}=\text{CHCOO}$), 65.95 (CH_2OCO), 61.58 (NHCHCO), 30.69 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.63 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.97 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

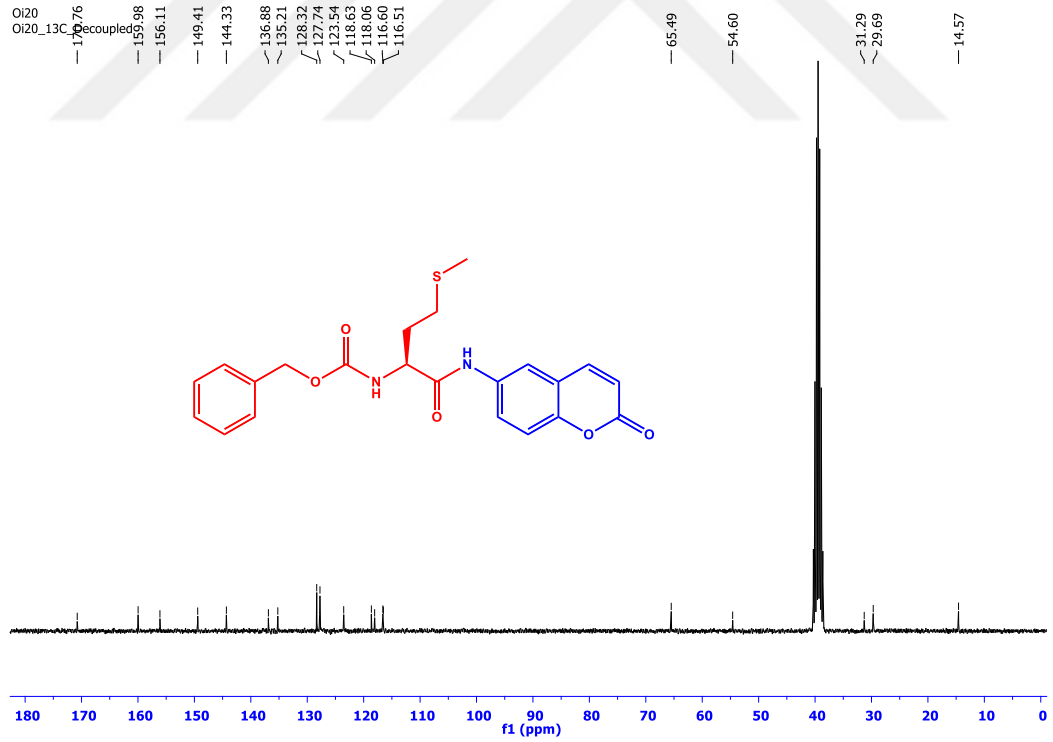
Benzil (<i>R</i>)-(1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)-3-(feniltiyo)propan-2-il)karbamat (3)	σ : 168.89 (CHCONH), 159.96 (CHCOO), 155.92 (OCONH), 149.54 (CH=CHCOO), 144.31, 136.79, 135.61, 135.00, 129.05, 128.32, 127.73, 125.91, 123.70, 118.59, 118.26 (Ar-C), 116.58 (CH=CHCOO), 65.54 (PhCH ₂ O), 54.90 (NHCHCO), 34.56 (CHCH ₂ SPh).
Benzil (<i>S</i>)-(4-metil-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)pentan-2-il)karbamat (4)	σ : 172.16 (NHCHCONH), 160.49 (OCOCHCH), 156.56 (OCONH), 149.89 (CH=CHCOO), 144.83, 137.47, 135.82, 128.81, 128.27, 128.18, 123.99, 119.15, 118.50, 117.10 (Ar-C), 116.99 (CH=CHCOO), 65.93 (PhCH ₂ O), 54.33 (NHCHCONHC), 40.99 (CHCH ₂ CH(CH ₃) ₂), 24.78 (CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 23.41 (CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 21.98 (CH ₂ CH(CH ₃) ₂).
<i>Ter</i> -bütil (<i>S</i>)-(1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)propan-2-il)karbamat (5)	σ : 172.54 (NHCHCONH), 160.49 (OCOCHCH), 155.69 (OCONH), 149.80 (CH=CHCOO), 144.86, 135.97, 123.83, 119.15, 118.26, 117.12 (Ar-C), 116.99 (CH=CHCOO), 78.54 (C(CH ₃) ₃), 50.91 (NHCHCO), 28.68 (C(CH ₃) ₃), 18.37 (NHCH(CH ₃)CO).
Benzil ((<i>R</i>)-4-(metiltiyo)-1-(((<i>R</i>)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)bütan-2-il)amino)-1-oksobütan-2-il)karbamat (6)	σ : 172.23 (NHCHCONH), 170.69 (OCONHCHCO), 160.48 (OCOCHCH), 156.56 (PhCH ₂ OCO), 149.96 (CH=CHCOO), 144.78, 137.42, 135.65, 128.82, 128.28, 128.15, 123.97, 119.96, 118.47, 117.16 (Ar-C), 117.03 (CH=CHCOO), 65.96 (PhCH ₂), 54.37 (NHCHCONHCH), 53.29 (NHCHCONH-Kumarin), 32.10 (CH(CH ₂ CH ₂ SCH ₃)CONH-Kumarin), 30.07 (CH ₂ CH ₂ SCH ₃ , CH ₂ CH ₂ SCH ₃), 15.15 (OCONHCHCH ₂), 15.11 (CH ₂ SCH ₃ , CH ₂ SCH ₃).
Benzil ((<i>R</i>)-1-okso-1-(((<i>R</i>)-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (7)	σ : 172.03 (NHCHCONHC), 170.46 (NHCHCONHCH), 160.45 (OCOCH), 156.24 (PhCH ₂ OCO), 149.98 (CH=CHCOO), 144.81, 137.74, 137.46, 135.58, 129.68, 128.75, 128.64, 128.48, 128.14, 127.87, 119.16, 118.45, 117.17 (Ar-C), 117.06 (CH=CHCOO), 65.68 (PhCH ₂ O), 56.49 (OCONHCH), 55.31 (NHCH(CH ₂ Ph)CONH), 38.17 (CH ₂ PhCONHC), 37.94 ((CH ₂ Ph)CONH).
Benzil ((<i>R</i>)-1-okso-1-(((<i>R</i>)-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)propan-	σ : 172.02 (NHCH(CH ₃)CONH), 171.83 (NHCH(CH ₂ Ph)CONH), 160.49 (OCOCH), 156.40 (OCONH), 149.86 (CH=CHCOO), 144.85, 138.63, 137.49,

2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (8)	135.87, 129.69, 128.49, 128.14, 127.87, 126.69, 123.83, 119.17, 118.17, 117.16 (Ar-C), 117.02 (CH=CHCOO), 65.65 (PhCH ₂ O), 56.43 (NHCH(CH ₂ Ph)CONH), 49.67 (NHCH(CH ₃)CONH), 37.86 (CHCH ₂ Ph), 18.46 (NHCH(CH ₃)CO).
Benzil ((R)-1-(((R)-3-metil-1-okso-1-((2-okso-2H-komen-6-il)amino)bütan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (9)	σ: 172.16 (CHCONHC), 170.50 (NHCHCONHCH), 160.47 (OCOCH), 156.39 (OCONH), 149.98 (CH=CHCOO), 144.98, 144.82, 138.47, 137.51, 137.36, 135.66, 129.68, 128.75, 128.47, 128.13, 127.86, 126.87, 126.67, 124.08, 123.88, 119.19, 118.38, 117.19 (Ar-C), 117.04 (CH=CHCOO), 65.52 (PhCH ₂ O), 59.49 (CHCH(CH ₃) ₂), 56.63 (CHCH ₂ Ph), 37.59 (CHCH ₂ Ph), 31.54 (CHCH(CH ₃) ₂), 20.15 (CHCH(CH ₃) ₂), 18.87 (CHCH(CH ₃) ₂).
Ter-bütil (S)-(1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (10)	σ: 171.44 (CHCONH), 160.48 (CHCOO), 155.88 (OCONH), 149.89 (CH=CHCOO), 144.85, 138.34, 135.77, 129.70, 128.55, 126.80, 123.95, 119.17, 118.40, 117.15 (Ar-C), 117.01 (CH=CHCOO), 78.61 (C(CH ₃) ₃), 57.06 (NHCHCO), 37.85 (CH ₂ Ph), 28.63 (C(CH ₃) ₃).
Benzil ((R)-1-okso-1-(((R)-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)propan-2-il)amino)propan-2-yl)karbamat (11)	σ: 172.92 (CONH-Kumarin), 171.82 (CONHCHCONH-Kumarin), 160.49 (Kumarin-CO), 156.28 (PhCH ₂ OCO), 149.86 (CH=CHCOO), 144.82, 137.47, 135.80, 128.81, 128.26, 128.15, 123.80, 119.16, 118.26, 117.15 (Ar-C), 117.02 (CH=CHCOO), 65.87 (PhCH ₂), 50.41 (CH ₂ OCONHCH), 49.48 (CHCONH-Kumarin), 18.55 ((CH ₃)CHCONH-Kumarin), 18.43 (PhCH ₂ OCONHCH(CH ₃)).
Benzil ((R)-1-okso-1-(((R)-1-okso-1-((2-okso-2H-kromen-6-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)amino)propan-2-il)karbamat (12)	σ: 173.03 (NHCHCONH), 170.48 (NHCHCONH), 160.45 (OCOCH), 156.291 (OCONH), 149.97 (CH=CHCOO), 144.80, 137.41, 135.72, 129.69, 128.81, 128.58, 128.52, 128.18, 128.14, 126.69, 124.03, 123.94, 119.18, 118.57, 118.43, 117.17 (Ar-C), 117.07 (CH=CHCOO), 65.90 (PhCH ₂ O), 55.70 (NHCHCONH), 54.67 (NHCHCONHCH), 37.61 (CHCH ₂ Ph), 18.85 (NHCH(CH ₃)CO).

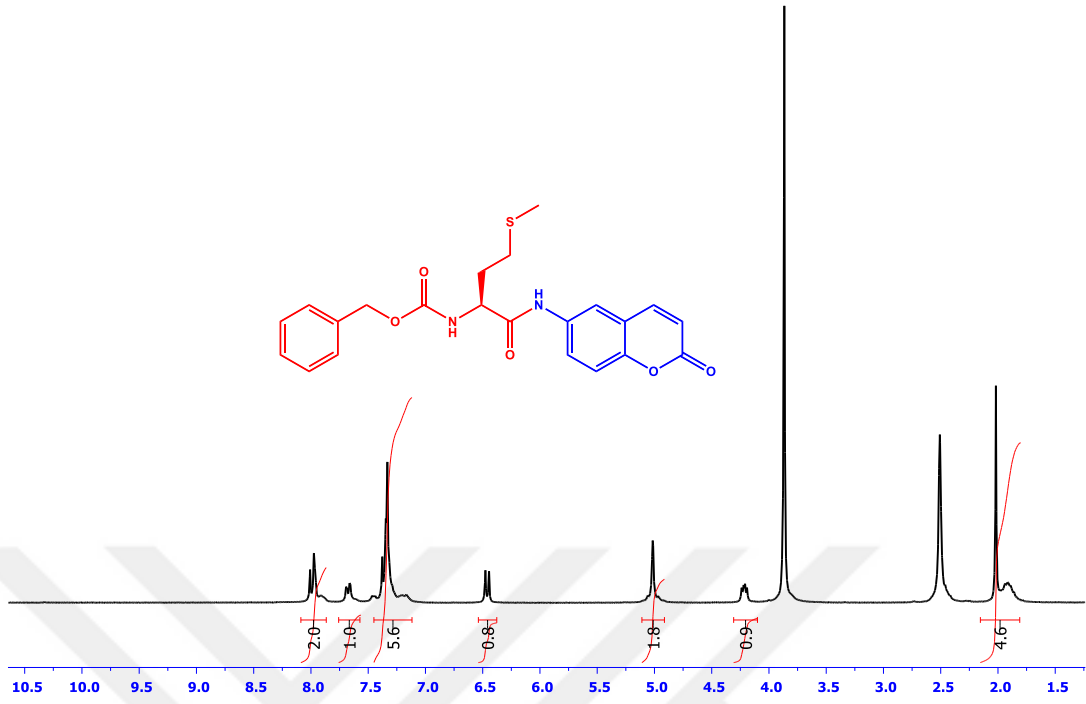
Oi20
Oi20_1H



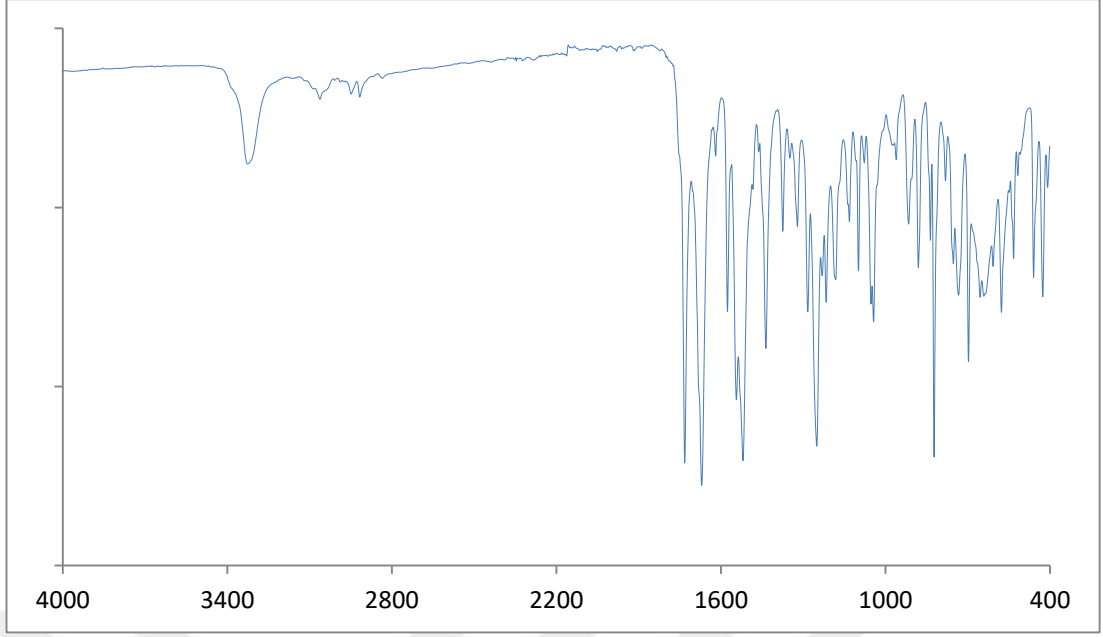
Şekil 3.1. 1 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.2. 1 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.3. 1 Numaralı bileşiğe ait ^1H (D₂O)-NMR spektrumu

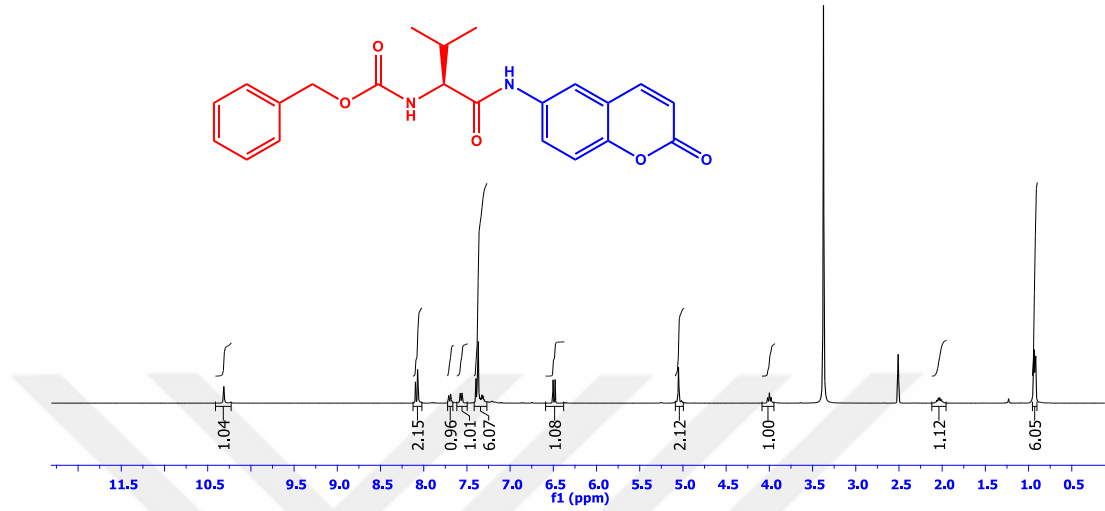


Şekil 3.4. 1 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

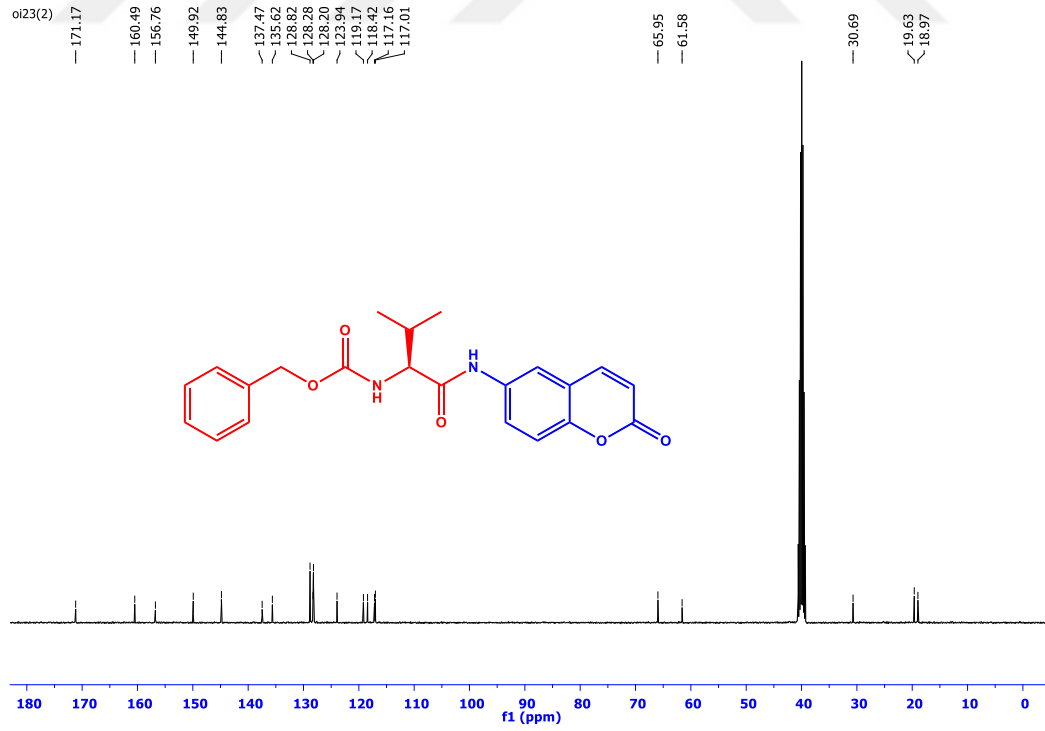
1 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin metilen grubuna ait pik 2.02-1.85 ppm aralığında multiplet, amino asidin $-\text{S}-\text{CH}_3$ grubuna ait pik 2.06 ppm'de singlet, amino asidin diğer metilen grubuna ait diğer pik 2.57-2.50 ppm aralığında multiplet, amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.30-4.20 ppm aralığında multiplet, amino asidin koruma grubuna ait pik 5.05 ppm aralığında singlet, kumarinin 3. ve 4. konumundaki proton pikleri 8.09 ve 6.49 ppm' lerde dubletler halinde, aromatik gruplara ait pikler 7.46-7.20'de multiplet, 7.72 ppm'de triplet ve 8.04 ppm'de dublet, amino asidin $-\text{NH}$ piki 7.72 ppm'de dublet, kumarinin $-\text{NH}$ protonuna ait pik 10.32 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

1 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde $-\text{S}-\text{CH}_3$ grubuna ait pik 14.57 ppm'de, S-etilen gruplarına ait C pikleri 29.69 ve 31.29 ppm'de, amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 54.60 ppm'de, amino asidin fenil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ grubuna ait pik 65.49 ppm'de, aromatik karbon pikleri, 144.30, 136.88, 135.21, 128.32, 127.74, 123.54, 118.63, 118.06, 116.60 ppm'de, kumarinin 3 ve 4 nolu karbon pikleri 116.51, 149.41 ppm'lerde, amino asidin koruma grubuna ait karbonil karbonuna ait piki 156.11 ppm'de, kumarine ait karbonil piki 159.98 ppm'de, amino asidin karbonil karbon piki 170.76 ppm'de gözlenmiştir.

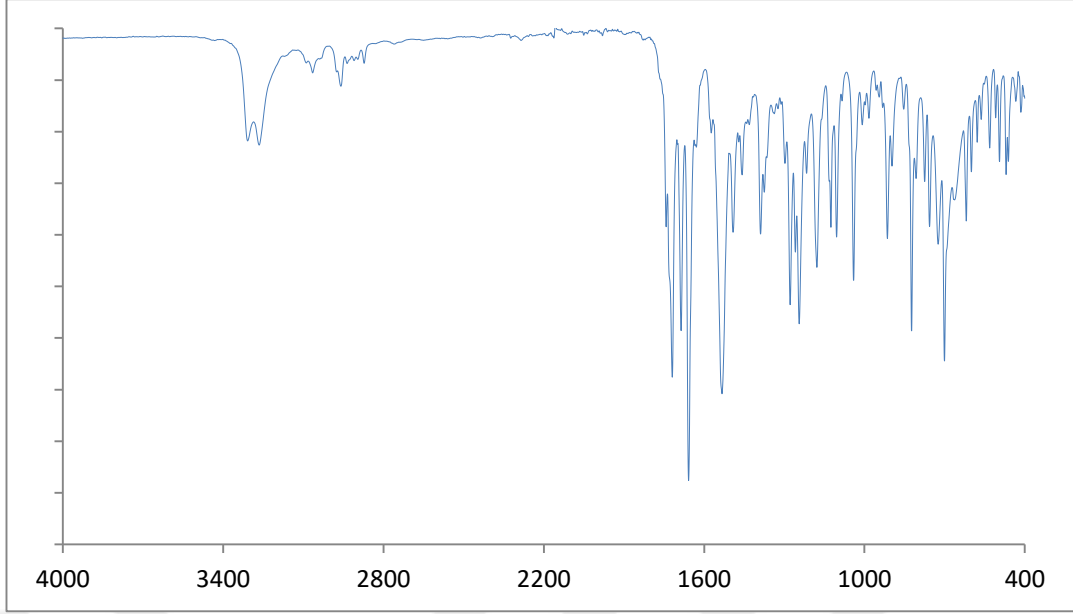
1 numaralı bileşiğe ait $^1\text{H}(\text{D}_2\text{O})$ -NMR spektrumu incelendiğinde kumarinin $-\text{NH}$ protonuna ait olan ve 10.32 ppm'de singlet olarak gözlenen pikin döteryumlu spektrumda gözlenmemesi bu fonksiyonel grubun varlığını kanıtlamaktadır.



Şekil 3.5. 2 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



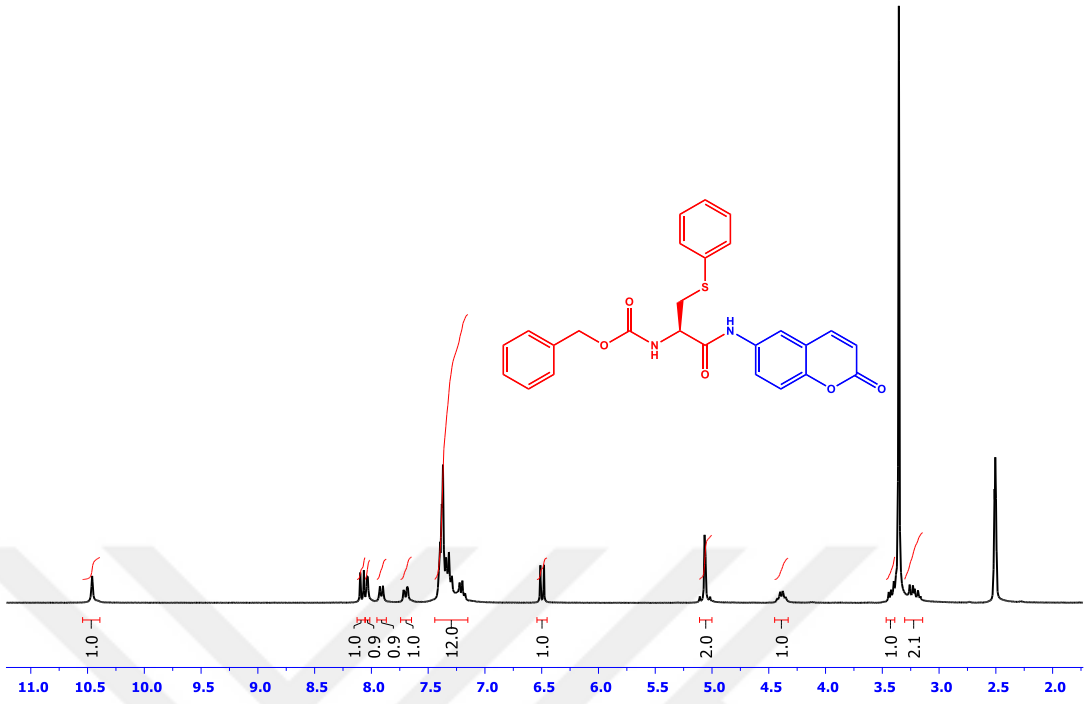
Şekil 3.6. 2 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



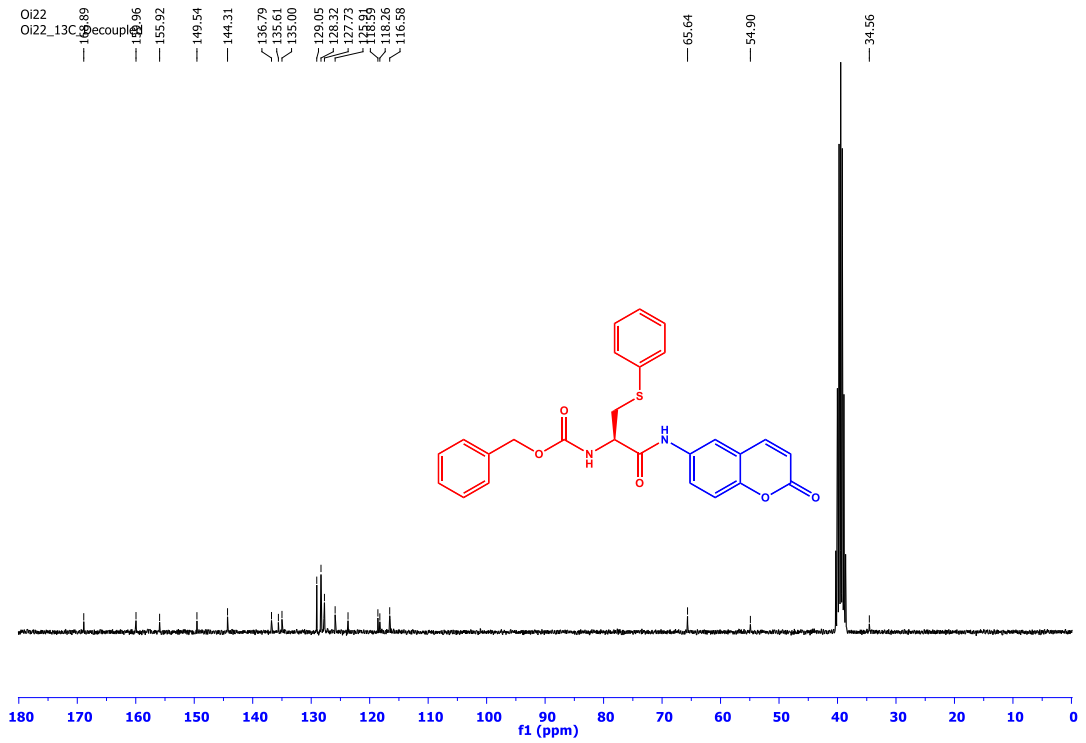
Şekil 3.7. 2 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

2 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin metil gruplarına ait pik 0.94-0.92 ppm aralığında multiplet, metil gruplarının bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubuna ait pik 2.06 ppm'de multiplet, amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.0 ppm'de triplet, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.05 ppm'de singlet, kumarinin 3. konumundaki proton piki 6.49 ppm'de dublet, koruma grubuna ve kumarine ait aromatik pikler 7.39-7.31 ppm aralığında multiplet, amino aside ait $-\text{NH}$ piki 7.57 ppm'de dublet, kumarine ait aromatik pikler 7.71-7.68 ppm aralığında multiplet ve 8.06 ppm'de singlet, kumarinin 4. konumundaki proton piki 8.09 ppm'de dublet, kumarinin $-\text{NH}$ protonuna ait pik 10.31 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.

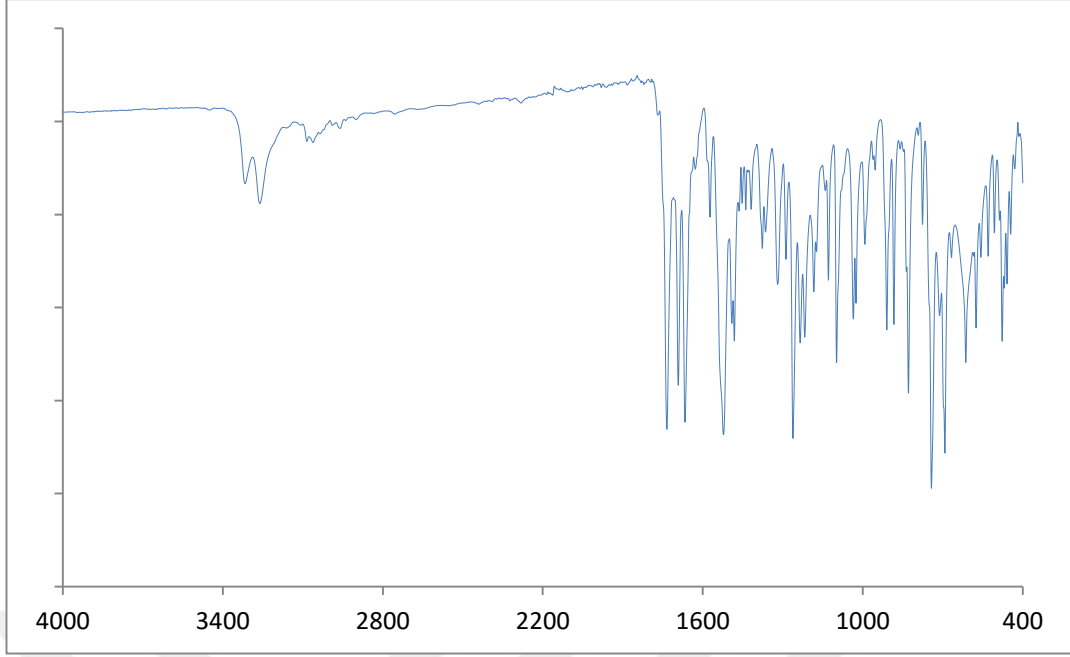
2 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin metil karbonlarına ait pikler 18.97 ppm ve 19.63 ppm'de, metil gruplarının bağlı olduğu $-\text{CH}$ karbonuna ait pik 30.69 ppm'de, amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 61.58 ppm'de, koruma grubuna ait metilen piki 65.95 ppm'de, kumarinin 3 ve 4 numaralı karbon pikleri 117.01, 149.92 ppm'lerde, aromatik karbon pikleri 144.83, 137.47, 135.62, 128.82, 128.28, 128.20, 123.94, 119.17, 118.42, 117.16, ppm'de, amino asidin koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 156.76 ppm'de, kumarine ait karbonil piki 160.49 ppm'de, amino asidin karbonil karbon piki 171.17 ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 3.8. 3 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



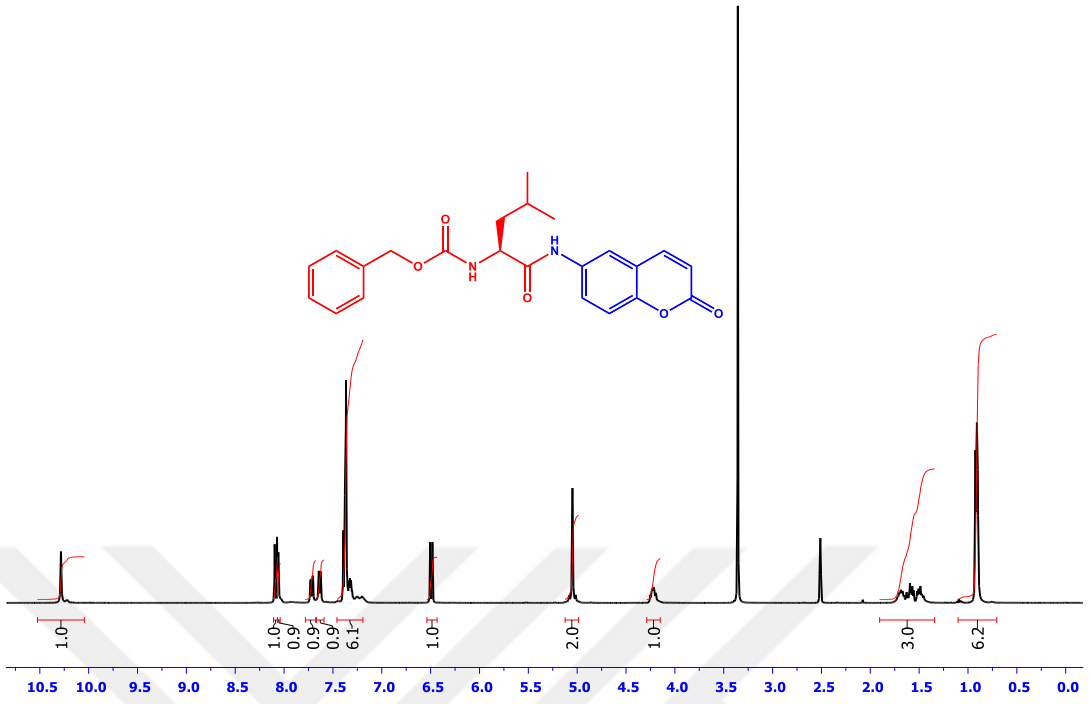
Şekil 3.9. 3 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



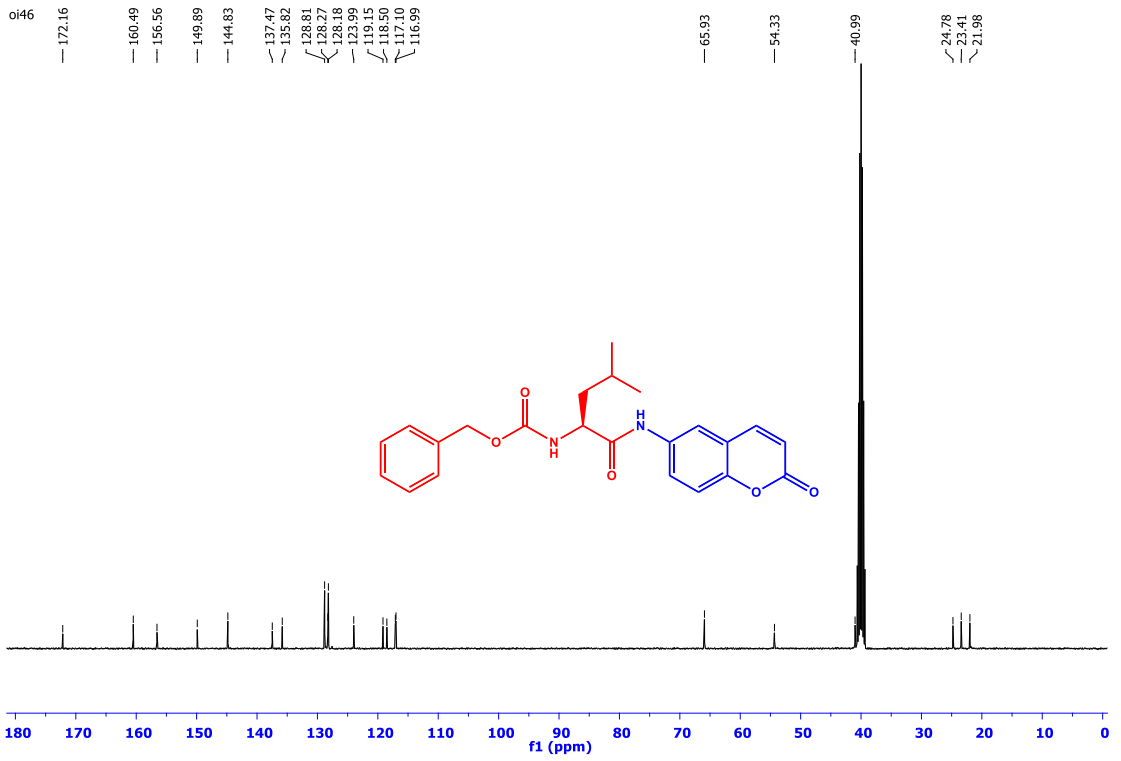
Şekil 3.10 3 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

3 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin tiyofenil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ grubuna ait pikler 3.26-3.19 ppm ve 3.44-3.39 ppm aralıklarında multiplet, amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.39 ppm’de dublet, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.06 ppm’de dublet, kumarinin 3. ve 4. konumundaki proton pikleri 6.50 ve 8.08 ppm’lerde dubletler halinde, aromatik gruplara ait pikler ise 7.39-7.17 ppm aralığında multiplet, kumarine ait aromatik pik 8.04 ppm’de singlet, amino asidin $-\text{NH}$ grubuna ait pik 7.91 ppm’de dublet, kumarinin $-\text{NH}$ protonuna ait pik ise 10.46 ppm’de singlet olarak gözlenmiştir.

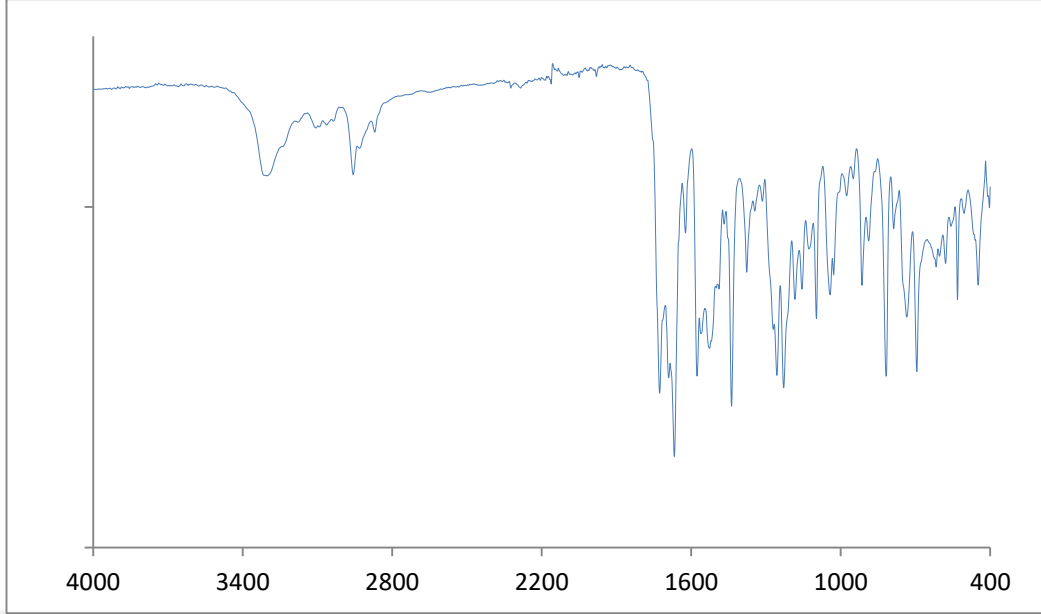
3 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin tiyofenil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ karbonuna ait pik 34.56 ppm’de, amino asidin fenilmetiyonin bağlı olan $-\text{CH}$ grubuna ait pik 54.90 ppm’de, koruma grubuna ait metilen piki 65.54 ppm’de, kumarinin 3 ve 4 numaralı karbon pikleri 116.58, 149.54 ppm’lerde, aromatik karbon pikleri 144.31, 136.79, 135.61, 135.00, 129.05, 128.32, 127.73, 125.91, 123.70, 118.59, 118.26, ppm’de, amino asidin koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 155.92 ppm’de, kumarine ait karbonil piki 159.96 ppm’de, amino asidin karbonil karbon piki 168.89 ppm’de gözlenmiştir.



Şekil 3.11. 4 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



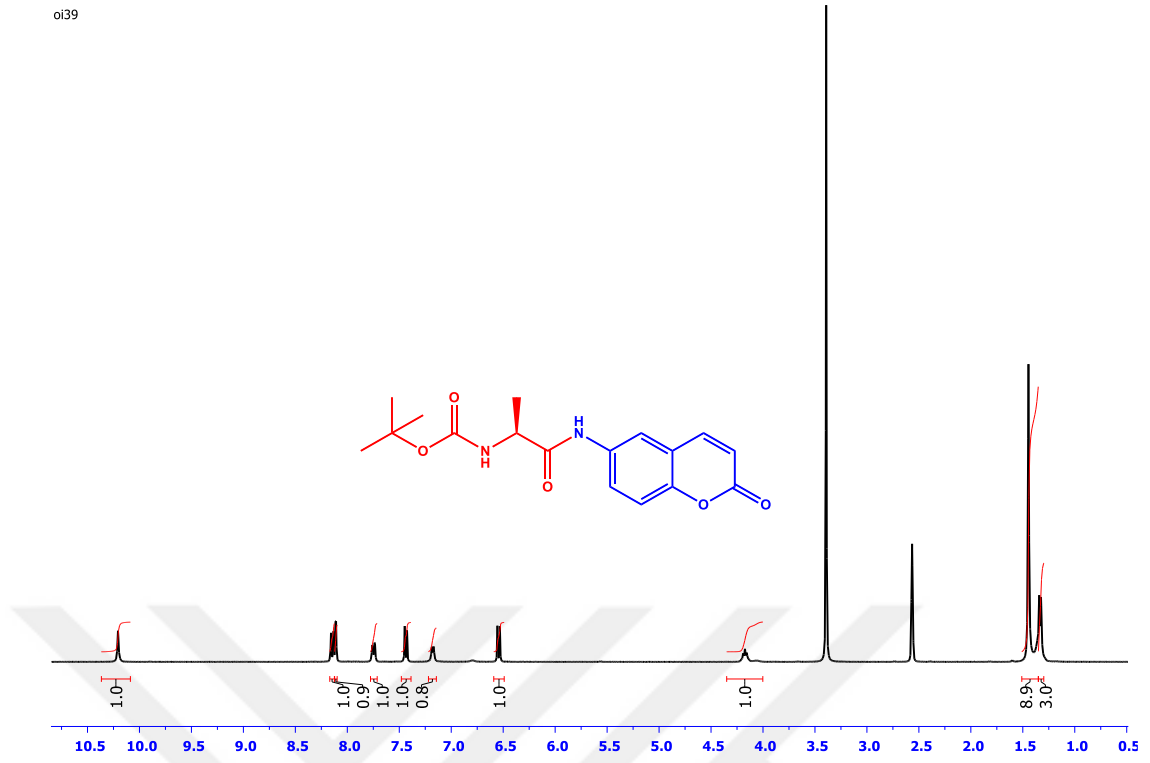
Şekil 3.12. 4 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



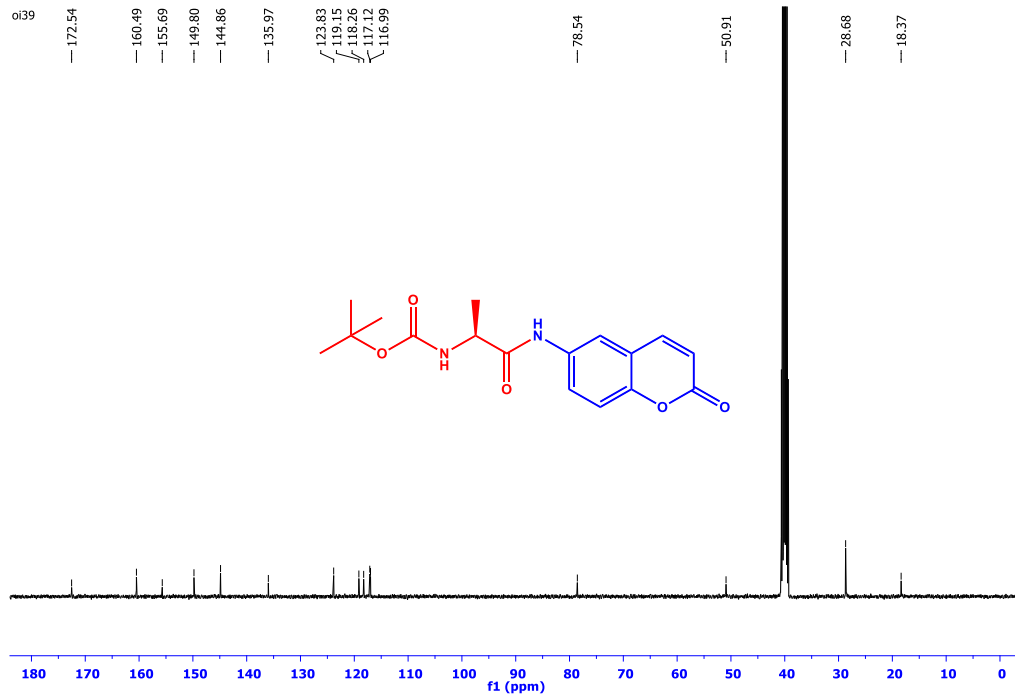
Şekil 3.13. 4 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

4 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin metil gruplarına ait pikler 0.93-0.90 ppm aralığında multiplet, metil gruplarının bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubu ve komşu $-\text{CH}_2$ gruplarına ait pikler 1.70-1.47 ppm aralığında multiplet, amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.25-4.19 ppm aralığında multiplet, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.05 ppm'de triplet, kumarinin 3. ve 4. konumundaki proton pikleri 6.49 ve 8.09 ppm'lerde dubletler halinde, aromatik gruplara ait pikler ise 7.39-7.20 ppm aralığında multiplet, diğer aromatik pikler 8.06 ppm'de singlet ve 7.72 ppm'de multiplet, amino asidin $-\text{NH}$ grubuna ait pik 7.63 ppm'de dublet, kumarinin $-\text{NH}$ grubuna ait pik 10.28 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

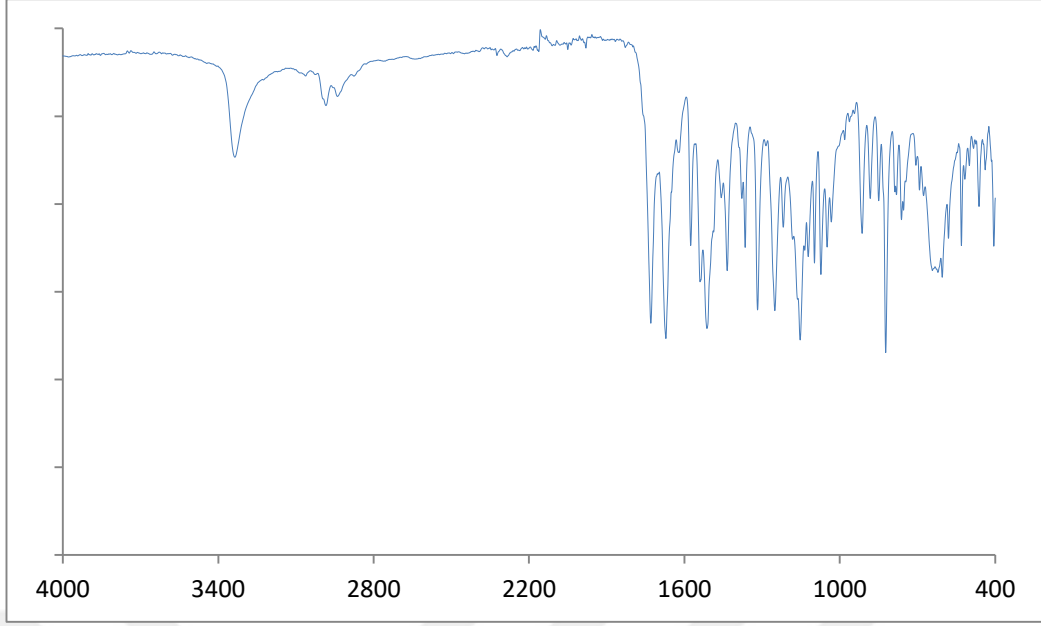
4 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin metil gruplarına ait pikler 21.98 ppm ve 23.41 ppm'de, metil gruplarının bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubu ve komşu $-\text{CH}_2$ gruplarına ait pikler 24.78 ppm ve 40.99 ppm'de amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 54.33 ppm'de, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 65.93 ppm'de, aromatik karbon pikleri 137.47, 135.82, 128.81, 128.27, 128.18, 123.99, 119.15, 118.50, 117.10, 144.83 ppm'de, kumarinin 3 ve 4 numaralı karbon pikleri 116.99, 149.89 ppm'lerde, amino asidin koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 156.56 ppm'de, kumarine ait karbonil piki 160.49 ppm'de, amino asidin karbonil karbon piki 172.16 ppm'de görülmektedir.



Şekil 3.14. 5 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



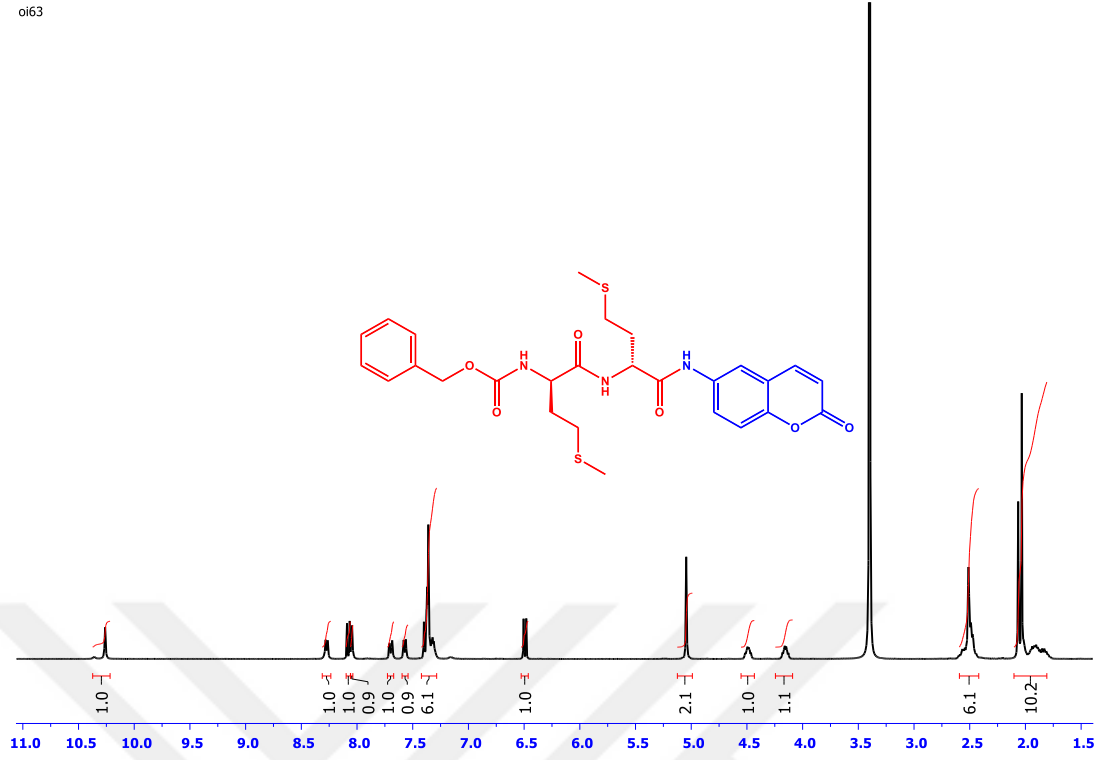
Şekil 3.15. 5 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



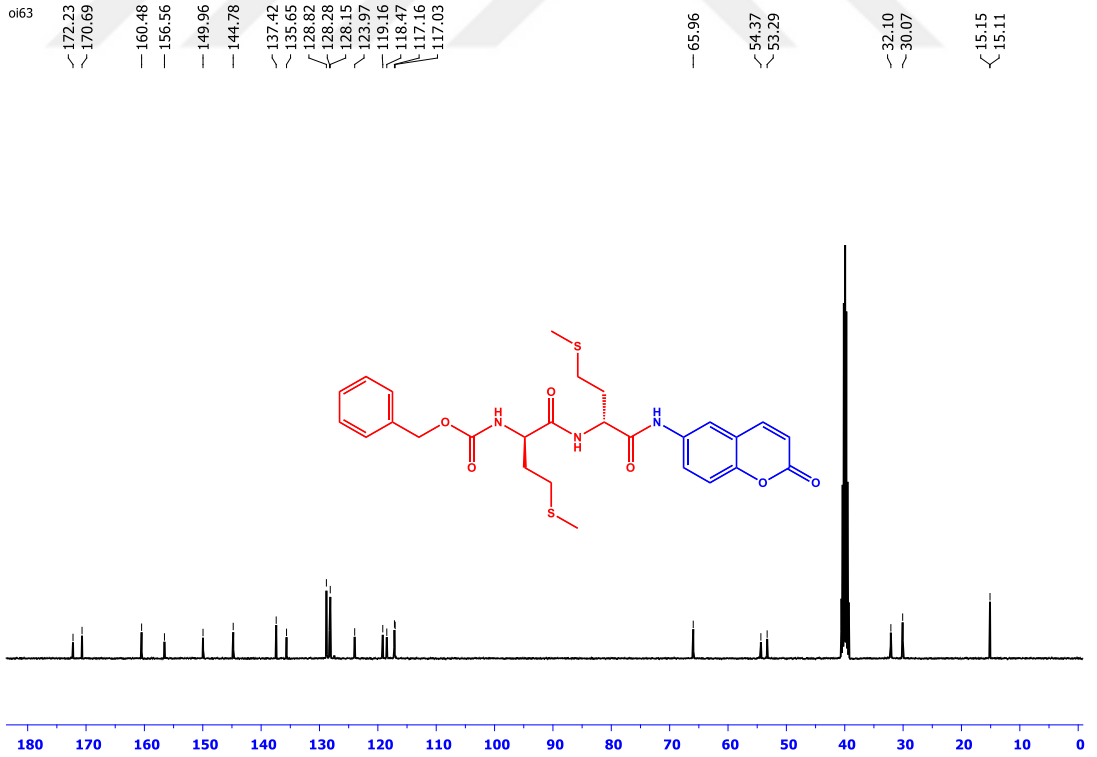
Şekil 3.16. 5 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

5 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin metil grubuna ait pik 1.33 ppm'de dublet, koruma grubuna ait metil pikleri 1.45 ppm'de singlet, amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.17 ppm'de triplet, kumarinin 3. ve 4. konumundaki proton pikleri 6.55 ve 8.15 ppm'lerde dubletler halinde, kumarine ait aromatik pik 7.18 ppm'de dublet, kumarinin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 7.44 ppm'de dublet, kumarinin 5 konumundaki $-\text{CH}$ grubuna ait pik 8.11 ppm'de singlet, amino asidin $-\text{NH}$ grubuna ait pik 7.76 ppm'de dublet, kumarinin $-\text{NH}$ grubuna ait pik 10.21 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

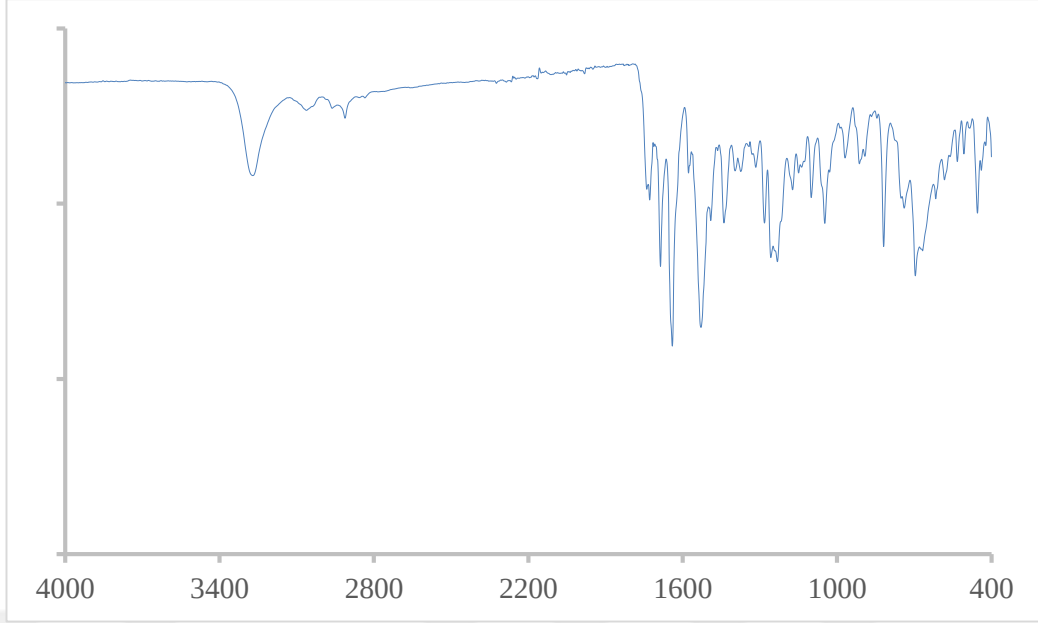
5 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin metil grubuna ait pik 18.37 ppm'de, koruma grubuna ait metil pikleri 28.68 ppm'de, amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 50.9 ppm'de, koruma grubu $-\text{C}'$ una ait pik 78.54 ppm'de, kumarinin 3 ve 4 numaralı karbon pikleri 116.99, 149.80 ppm'de, aromatik karbon pikleri 144.86, 135.97, 123.83, 119.15, 118.26, 117.12 ppm'de, amino asidin koruma grubunun karbonil karbonuna ait pik 155.69 ppm'de, kumarinin karbonil karbonuna ait pik 160.49 ppm'de, amino asidin karbonil karbon piki 172.54 ppm'de görülmektedir.



Şekil 3.17. 6 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



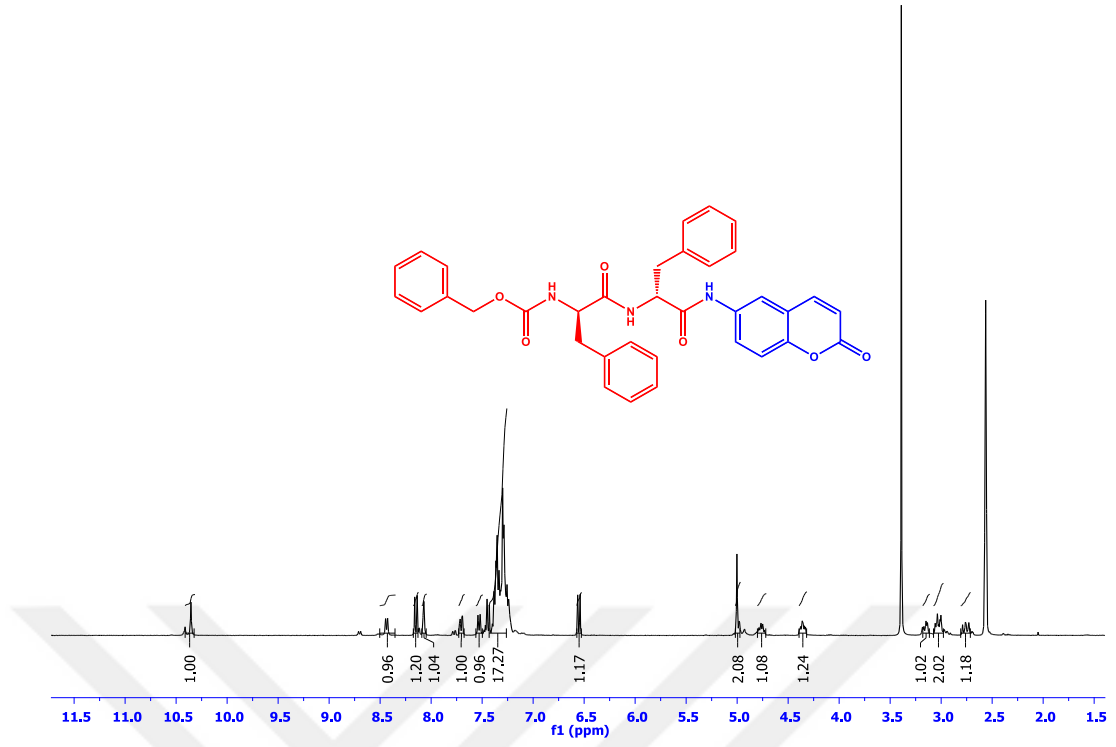
Şekil 3.18. 6 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



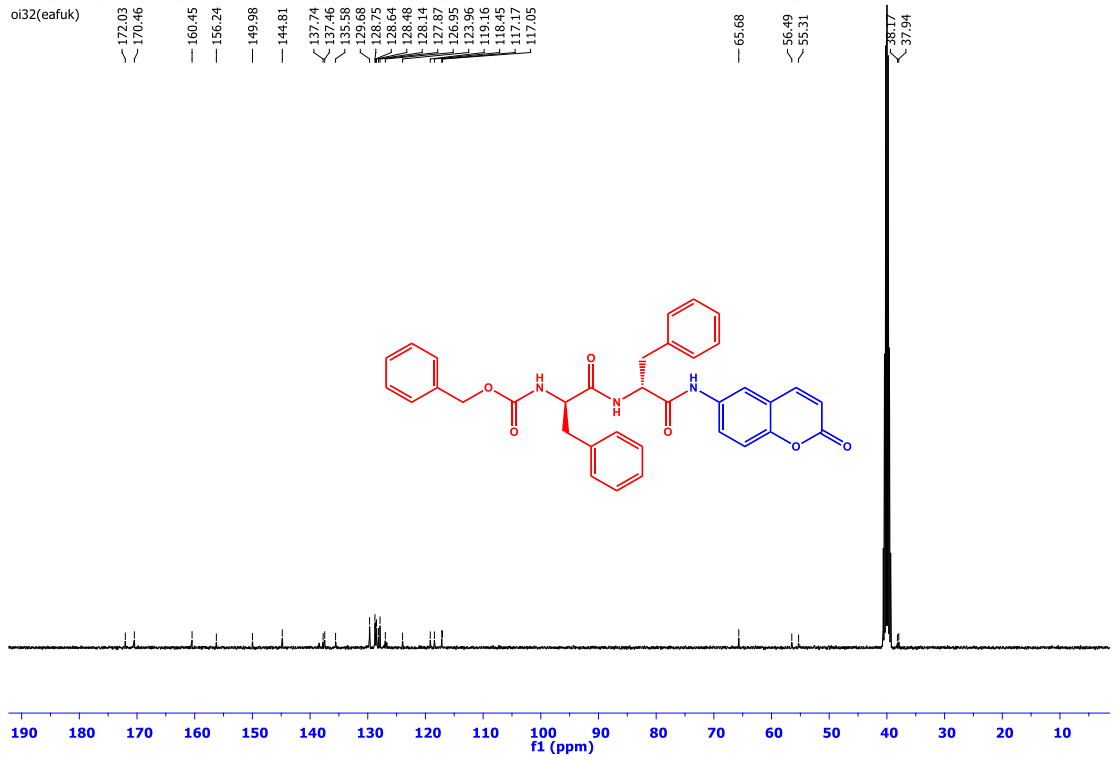
Şekil 3.19. 6 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

6 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde dipeptidin metil gruplarına ve $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ gruplarının bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ protonlarına ait pikler 2.07-1.83 ppm aralığında multiplet, dipeptidin $-\text{SCH}_3$ gruplarının bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ protonlarına ait pikler 2.59-2.44 ppm aralığında multiplet, dipeptidin koruma grubuna yakın $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.15 ppm'de multiplet, dipeptidin kumarine yakın $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.49 ppm'de multiplet, koruma grubuna ait metilen piki 5.05 ppm'de singlet, kumarinin 3. ve 4. konumundaki proton pikleri 6.49, 8.08 ppm'lerde dubletler halinde, koruma grubuna ve kumarine ait aromatik pikler; 8.04 ppm'de dublet ve 7.40-7.30 ppm aralığında multiplet, koruma grubuna yakın uçtaki $-\text{NH}$ grubuna ait pik 7.57 ppm'de dublet, kumarine ait aromatik piklerden bir diğeri 7.70 ppm'de multiplet, dipeptidin kumarine yakın olan $-\text{NH}$ grubuna ait pik 8.27 ppm'de dublet, kumarine ait $-\text{NH}$ protonuna ait pik 10.26 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

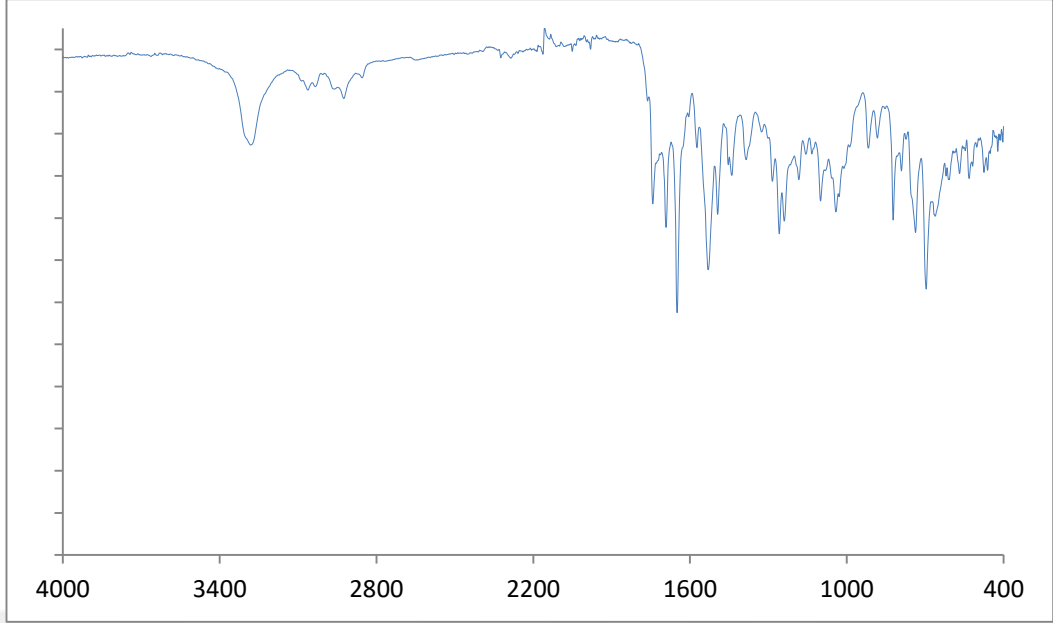
6 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde dipeptidin metil gruplarına ait pik 15.11 ppm'de, dipeptidin koruma grubuna yakın $-\text{CHCH}_2$ grubuna ait pik 15.15 ppm'de, dipeptidin etilen grubuna ait pik 30.07 ppm'de, dipeptidin kumarine yakın $-\text{CHCH}_2$ grubuna ait pik 32.10 ppm'de, dipeptidin kumarine yakın $-\text{CH}$ piki 53.29 ppm'de, dipeptidin koruma grubuna yakın $-\text{CH}$ karbonuna ait pik 54.37 ppm'de, koruma grubu metilen piki 65.96 ppm'de, kumarinin 3 ve 4 numaralı karbonlarına ait pikler 117.03, 149.96 ppm'lerde, aromatik karbon pikleri 144.78, 137.42, 135.65, 128.82, 128.28, 128.15, 123.97, 119.16, 118.47, 117.16 ppm'de, koruma grubuna yakın karbonil piki 156.56 ppm'de, kumarine ait karbonil piki 160.48 ppm'de, dipeptidin ikinci konumdaki karbonil grubuna ait pik 170.69 ppm'de, dipeptidin kumarine yakın karbonil piki 172.23 ppm'de görülmektedir.



Şekil 3.20. 7 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



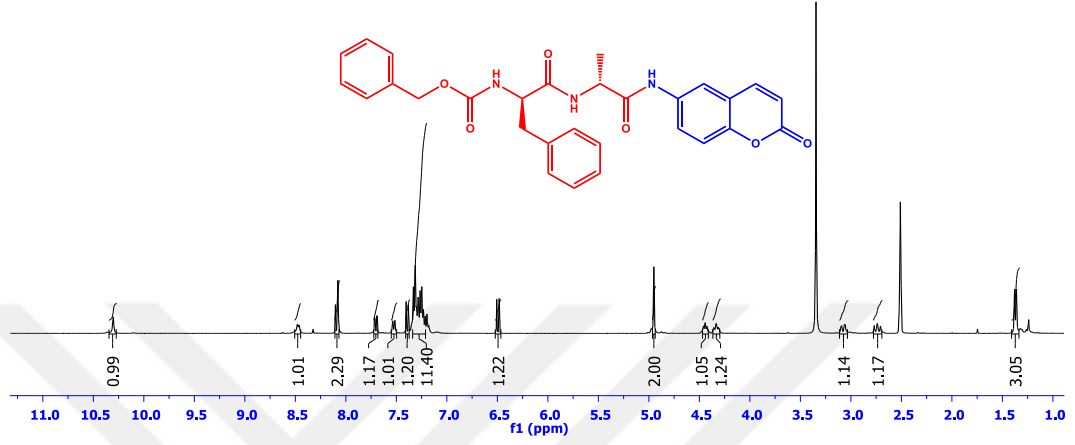
Şekil 3.21. 7 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



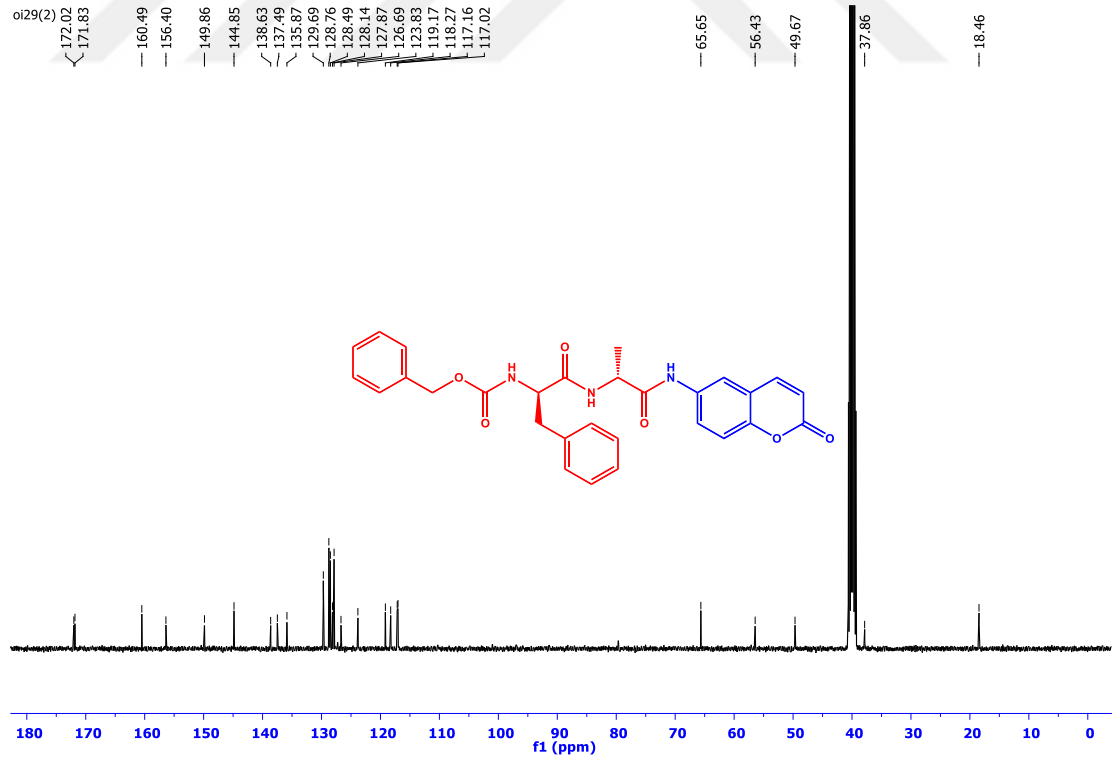
Şekil 3.22. 7 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

7 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin fenil grubuna bağlı metilenlere ait pikler 2.79-2.73 ppm aralığı ve 3.15-3.00 ppm aralığında multiplet, dipeptitte bulunan karbamat –CH grubuna ait pik 4.39-4.33 ppm aralığında multiplet, dipeptitte bulunan amit –CH grubuna ait pik 4.78 ppm’de kuarted, koruma grubuna ait metilen piki 5.00 ppm’de singlet, kumarinin 3. ve 4. konumundaki proton pikleri 6.55 ve 8.15 ppm’lerde dubletler halinde, aromatik pikler 7.45-7.24 ppm aralığında multiplet, dipeptidin karbamat –NH grubuna ait pik 7.53 ppm’de dublet, kumarinin benzen halkasına yakın aromatik piki 7.72-7.69 ppm aralığında multiplet, aromatik gruplara ait diğer pikler 8.07 ppm’de dublet, fenil metilen gruplarının arasında kalan –NH grubuna ait pik 8.44 ppm’de dublet, kumarinin –NH grubuna ait pik 10.35 ppm’de singlet olarak görülmektedir.

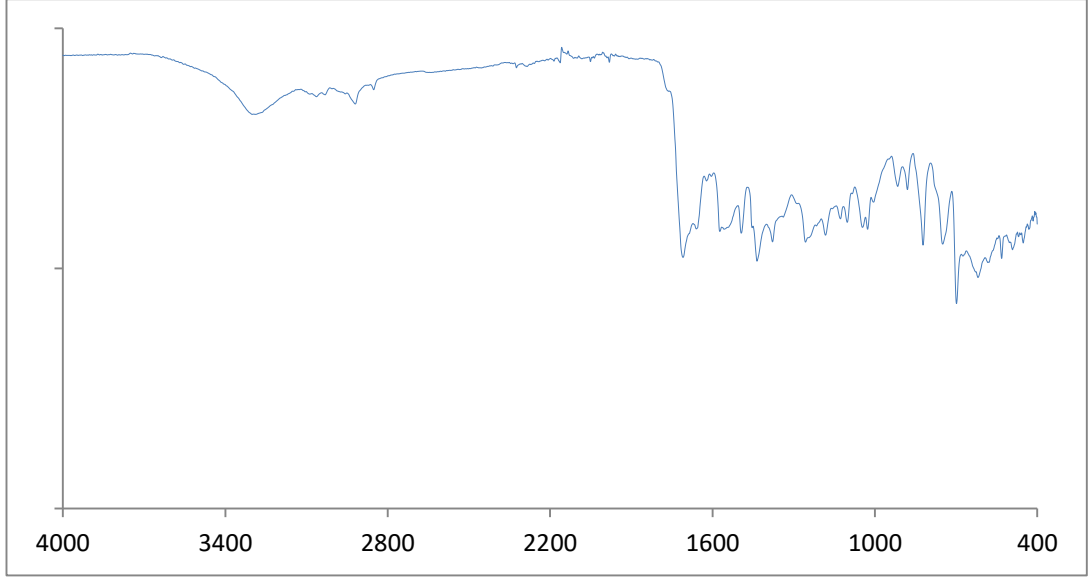
7 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin fenil gruplarına bağlı metilenlere ait pikler 37.94 ppm ve 38.17 ppm’de, dipeptidin amit –CH grubuna ait pik 55.31 ppm’de, dipeptidin karbamat –CH grubuna ait pik 56.49 ppm’de, koruma grubuna ait metilen piki 65.68 ppm’de, kumarinin 3 ve 4 numaralı karbon pikleri 117.06, 149.98 ppm’lerde , aromatik karbon pikleri 144.81, 137.74, 137.46, 135.58, 129.68, 128.75, 128.64, 128.48, 128.14, 127.87, 119.16, 118.45, 117.17 ppm’de, karbamat karbonil piki 156.24 ppm’de, kumarinin karbonil piki 160.45 ppm’de, fenil metilen grupları arasında kalan karbonil piki 170.46 ppm’de, amit karbonil piki 172.03 ppm’de görülmektedir.



Şekil 3.23. 8 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



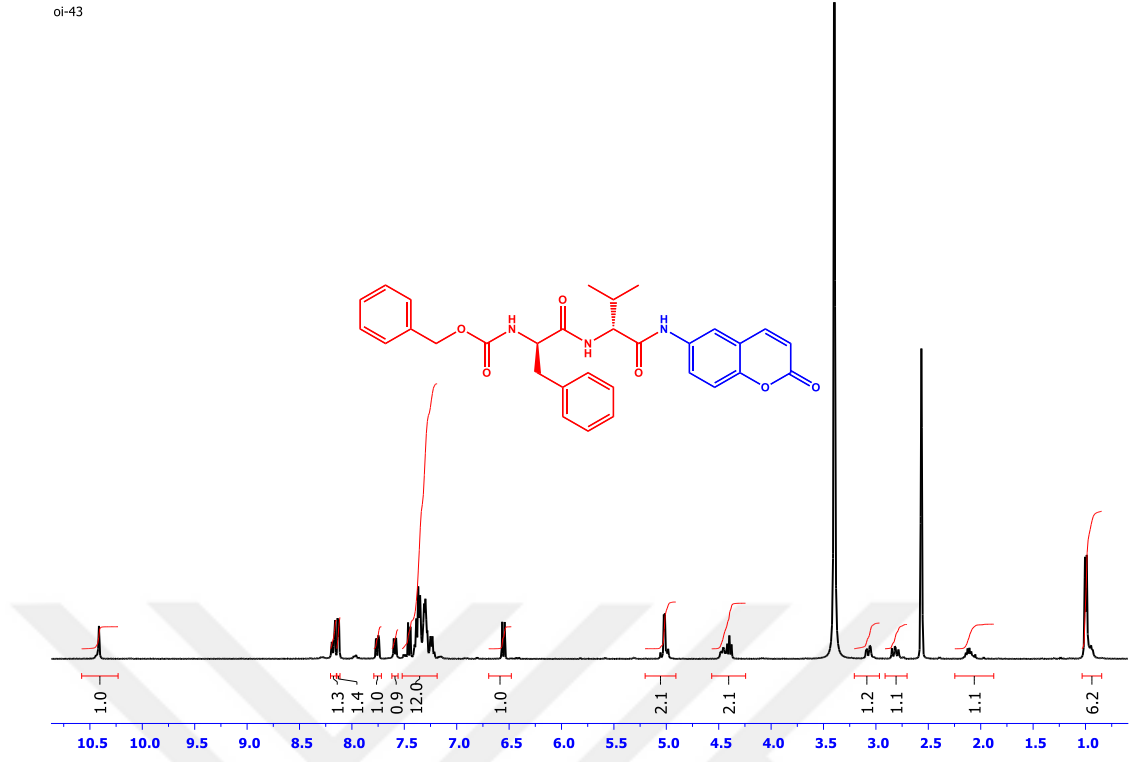
Şekil 3.24. 8 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



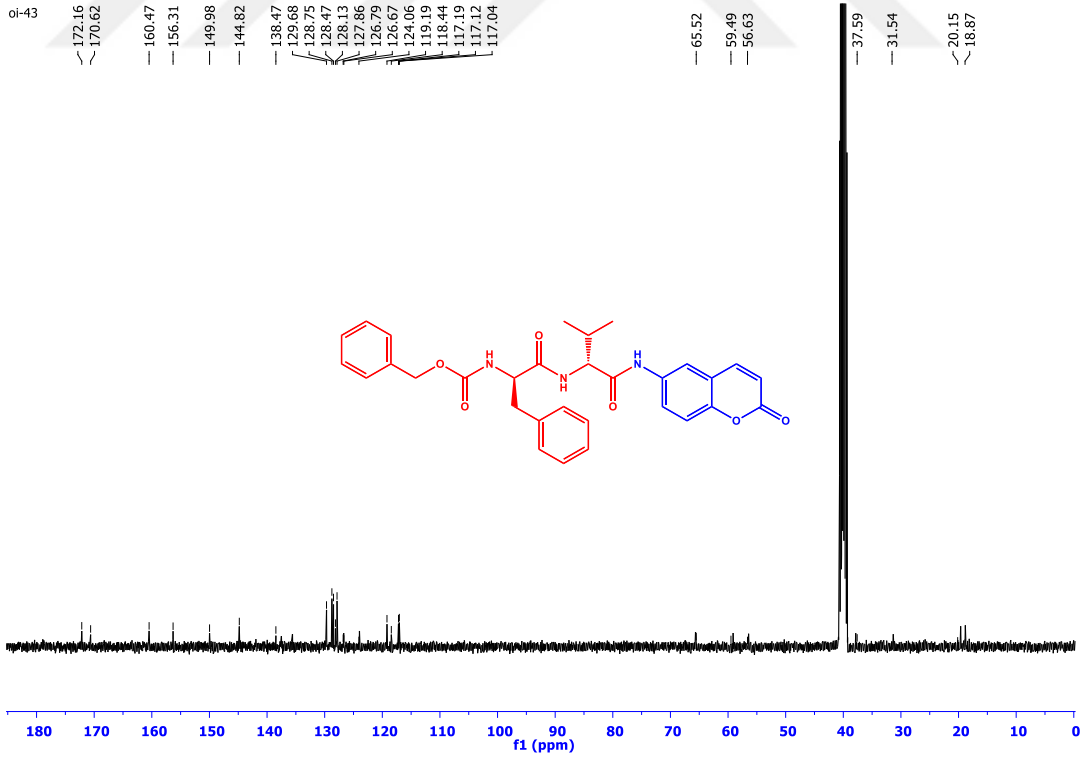
Şekil 3.25. **8** Numaralı bileşiğe ait IR Spektrumu

8 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde dipeptidin metil piki 1.37 ppm'de dublet, dipeptidin fenil metilen grubuna ait pik 3.10-2.71 ppm aralığında multiplet, dipeptidin metil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.36-4.30 ppm aralığında multiplet, dipeptidin fenil metilen grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.44 ppm'de triplet, dipeptidin koruma grubuna ait metilen piki 4.95 ppm'de singlet, kumarinin 3. ve 4. konumundaki proton pikleri 6.49 ve 8.09 ppm'lerde dubletler halinde, kumarine ait aromatik pikler; 8.08 ppm'de singlet ve 7.39 ppm'de dublet, dipeptidin karbamat $-\text{NH}$ grubuna ait pik 7.53 ppm'de dublet, amino asidin amit $-\text{NH}$ grubuna ait pik 8.47 ppm'de dublet, kumarinin $-\text{NH}$ protonuna ait pik ise 10.30 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

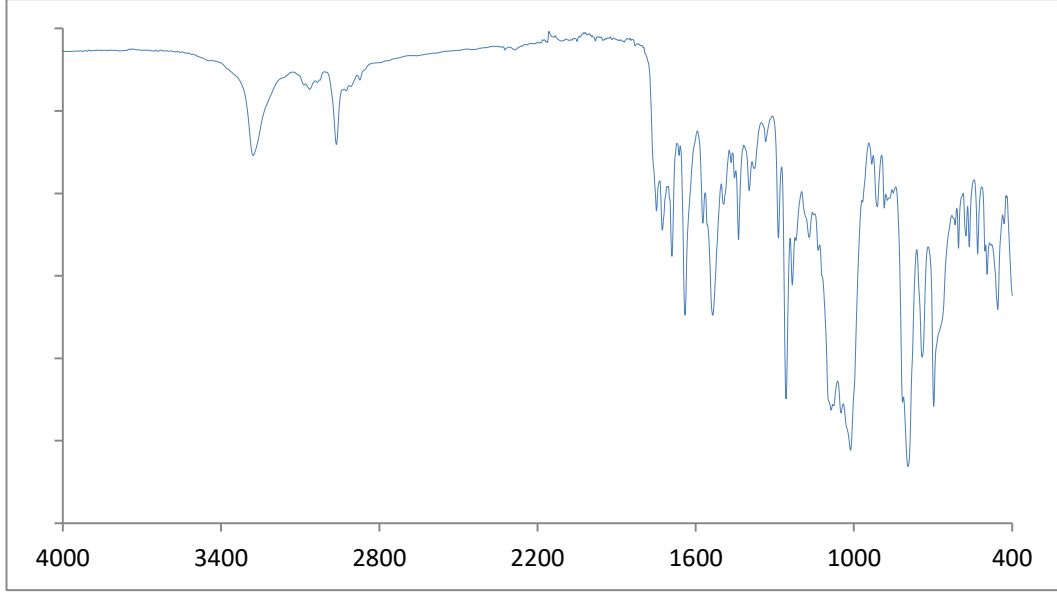
8 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde dipeptidin metil piki 18.46 ppm'de, dipeptidin fenil metilen grubuna ait pik 37.86 ppm'de, dipeptidin metil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ 'a ait pik 49.67 ppm'de, dipeptidin fenil metilen grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubuna ait pik 56.43 ppm'de, koruma grubuna bağlı metilene ait pik 65.65 ppm'de, kumarinin 3 ve 4 numaralı karbon pikleri 117.02, 149.86 ppm'de, aromatik karbon pikleri; 144.85, 138.63, 137.49, 135.87, 129.69, 128.76, 128.49, 128.14, 127.87, 126.69, 123.83, 119.17, 118.17, 117.16 ppm'de, dipeptidin koruma grubunun karbonil grubuna ait pik 156.40 ppm'de, kumarine ait karbonil piki 160.49 ppm'de, dipeptidin fenil metilen ve metil grupları arasında kalan karbonil piki 171.83 ppm'de, dipeptidin kumarine yakın karbonil karbon piki 172.02 ppm'de görülmektedir.



Şekil 3.26. 9 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



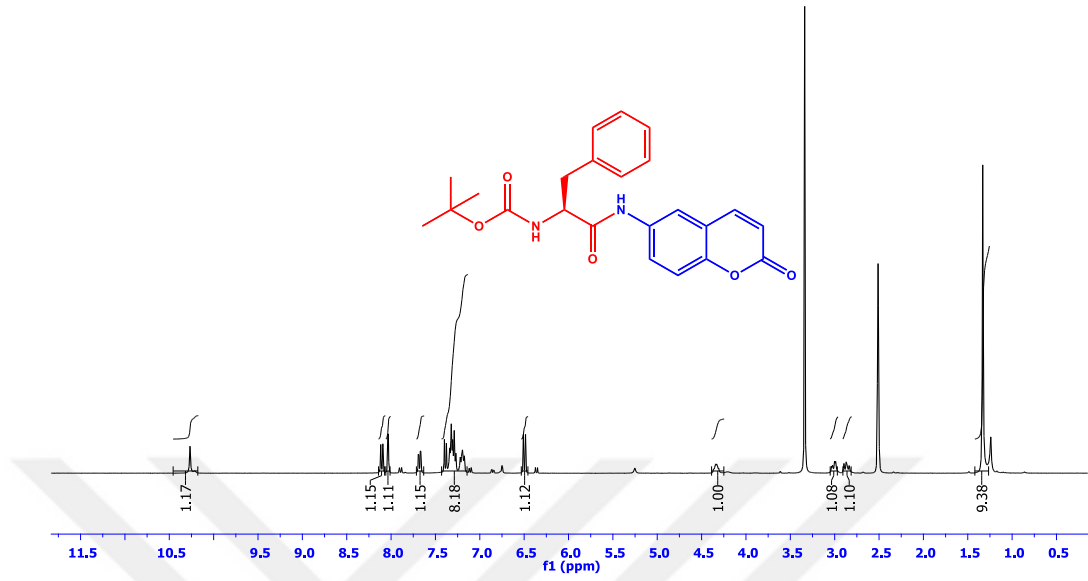
Şekil 3.27. 9 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



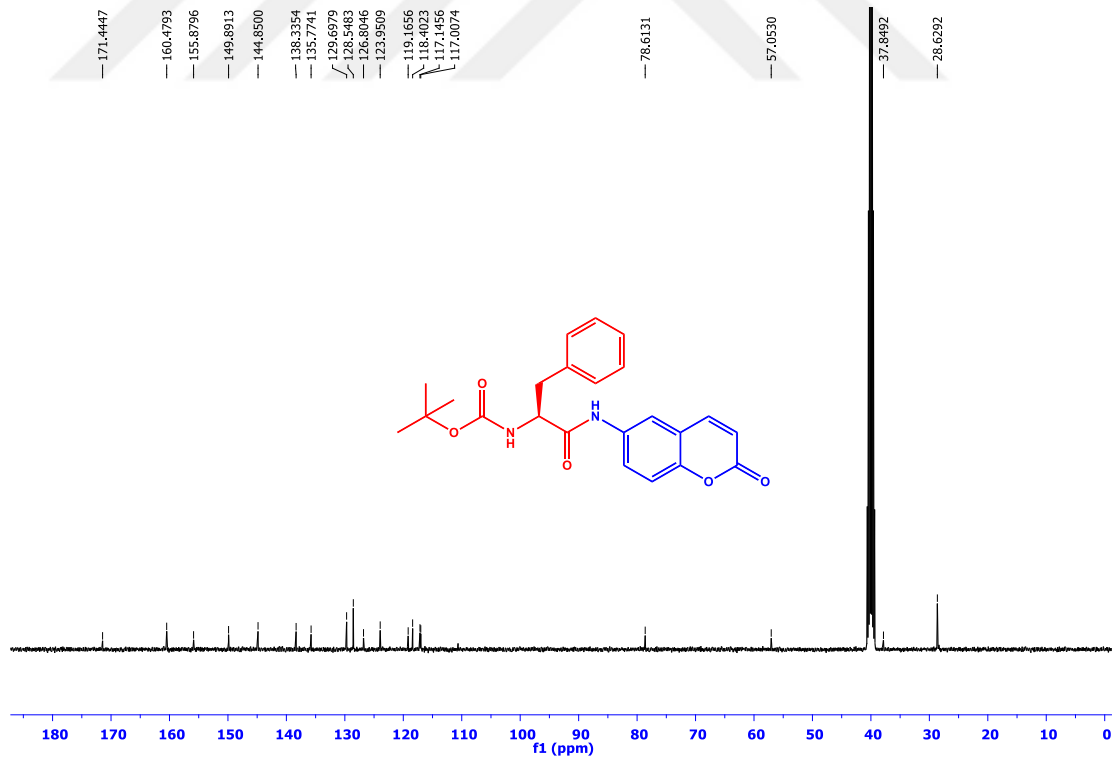
Şekil 3.28. **9** Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

9 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde dipeptidin metil gruplarına ait pik 1.00 ppm'de dublet, dipeptidin metil gruplarının bağlı olduğu karbona ait pik 2.14-2.05 ppm aralığında multiplet, dipeptidin fenil metilen grubuna ait pik 3.09-2.79 ppm aralığında multiplet, dipeptidin $-\text{CH}$ gruplarına ait pikler 4.48-4.38 ppm aralığında multiplet, koruma grubuna ait metilen piki 5.01 ppm'de dublet, kumarinin 3. ve 4. konumundaki proton pikleri 6.56 ve 8.13 ppm'lerde dubletler halinde, aromatik pikler 7.46-7.23 ppm'de multiplet, dipeptidin amit $-\text{NH}$ grubuna ait pik 7.59 ppm'de dublet, aromatik pikler 7.76 ppm'de multiplet, amino asidin koruma grubuna yakın $-\text{NH}$ piki 8.17 ppm'de dublet, kumarinin $-\text{NH}$ protonuna ait pik ise 10.41 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

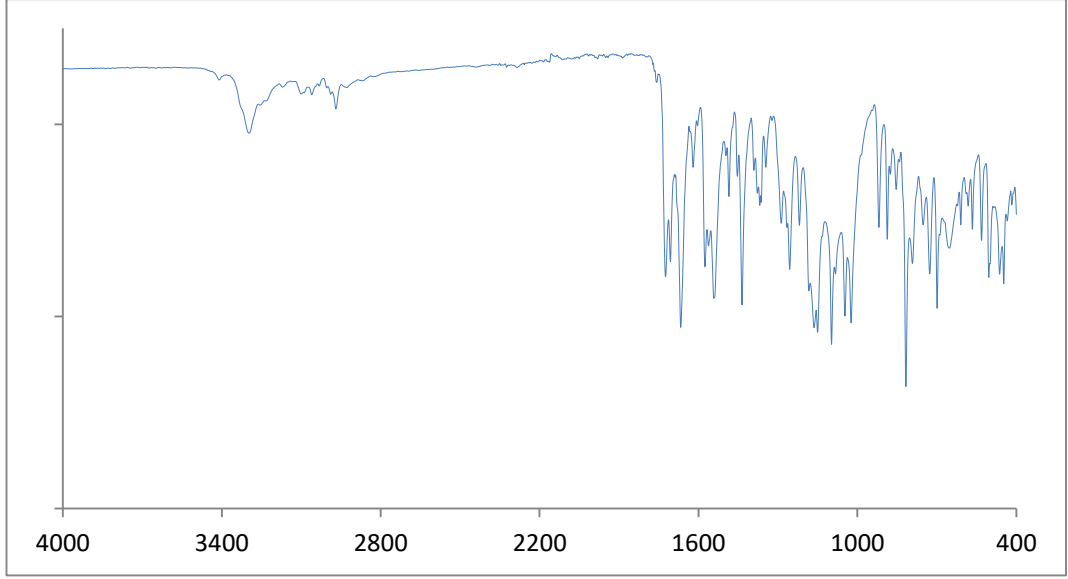
9 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, dipeptidin metil gruplarına ait 18.87 ppm ve 20.15 ppm'de, metil gruplarının bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubuna ait pik 31.54 ppm'de, dipeptidin fenil metilen karbonuna ait pik 37.59 ppm'de, fenil metilen grubunun komşu karbonuna bağlı pik 56.63 ppm'de, metil gruplarını bağlı olduğu karbon atomuna komşu $-\text{CH}$ grubuna ait pik 59.49 ppm'de koruma grubuna bağlı metilen piki 65.52 ppm'de, kumarinin 3 ve 4 numaralı karbon pikleri 117.04, 149.98 ppm'lerde, aromatik karbon pikleri; 144.98, 144.82, 138.47, 137.51, 137.36, 135.66, 129.68, 128.75, 128.47, 128.13, 127.86, 126.87, 126.67, 124.08, 123.88, 119.19, 118.38, 117.19 ppm'de, koruma grubuna ait karbonil piki 156.39 ppm'de, kumarine ait karbonil piki 160.47 ppm'de, dipeptidin karbamat karbonil piki 170.50 ppm'de, dipeptidin amit karbonil piki 172.16 ppm'de görülmektedir.



Şekil 3.29. 10 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.30. 10 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu

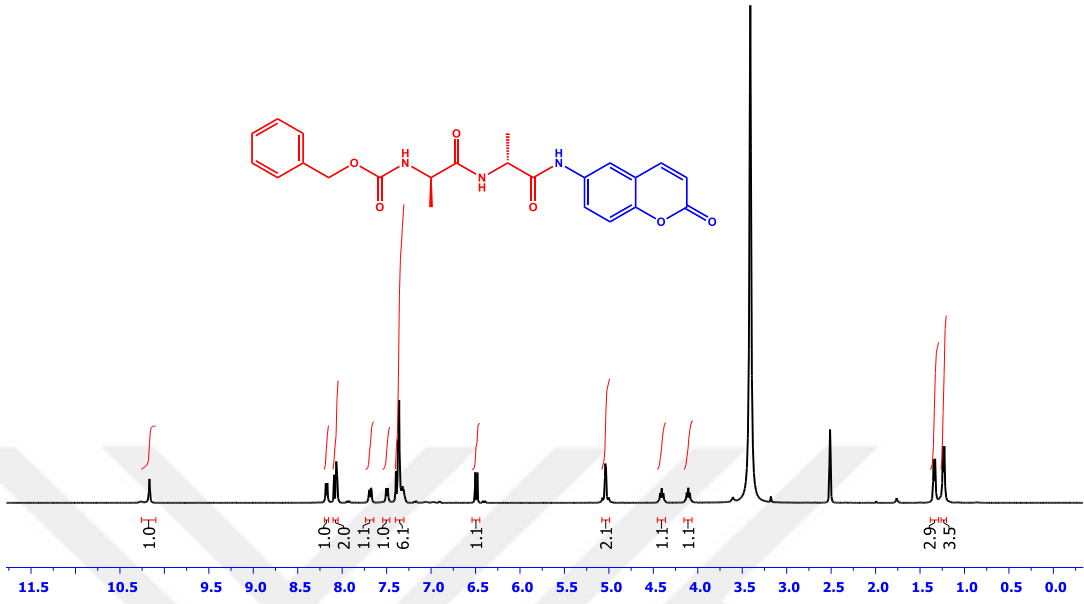


Şekil 3.31. **10** Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

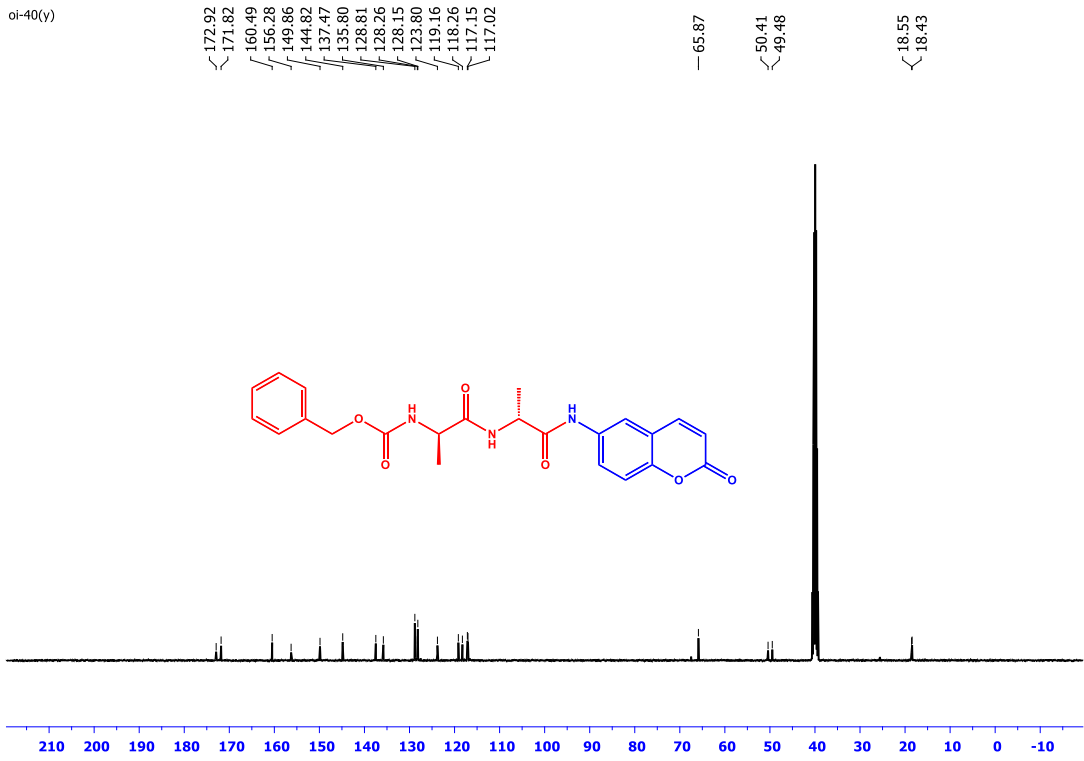
10 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin koruma grubu metillerine ait pik 1.33 ppm’de singlet, amino asidin fenil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ ’ye ait pik 3.0-2.84 ppm aralığında multiplet, amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.33 ppm’de kuarted, kumarinin 3. ve 4. konumundaki proton pikleri 6.50 ve 8.10 ppm’lerde dubletler halinde, aromatik pikler 7.34-7.17 ppm aralığında multiplet, amino asidin $-\text{NH}$ piki 7.39 ppm’de dublet, kumarinin benzen halkasına ait aromatik pik 7.69-7.67 ppm aralığında multiplet, kumarine ait aromatik pik 8.03 ppm’de singlet, kumarinin $-\text{NH}$ protonuna ait pik 10.27 ppm’de singlet olarak görülmektedir.

10 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin koruma grubu metillerine ait pik 28.63 ppm’de, amino asidin fenil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ ’ye ait pik 37.85 ppm’de, amino asidin $-\text{CH}$ piki 57.06 ppm’de, koruma grubu $-\text{C}'$ una ait pik 78.61 ppm’de, kumarinin 3 ve 4 numaralı karbon pikleri 117.01, 149.89 ppm’de, aromatik karbon pikleri; 144.85, 138.34, 135.77, 129.70, 128.55, 126.80, 123.95, 119.17, 118.40, 117.15, ppm’de, koruma grubuna ait karbonil piki 155.88 ppm’de, kumarine ait karbonil piki 160.48 ppm’de, amino asidin amit karbonil piki 171.44 ppm’de görülmektedir.

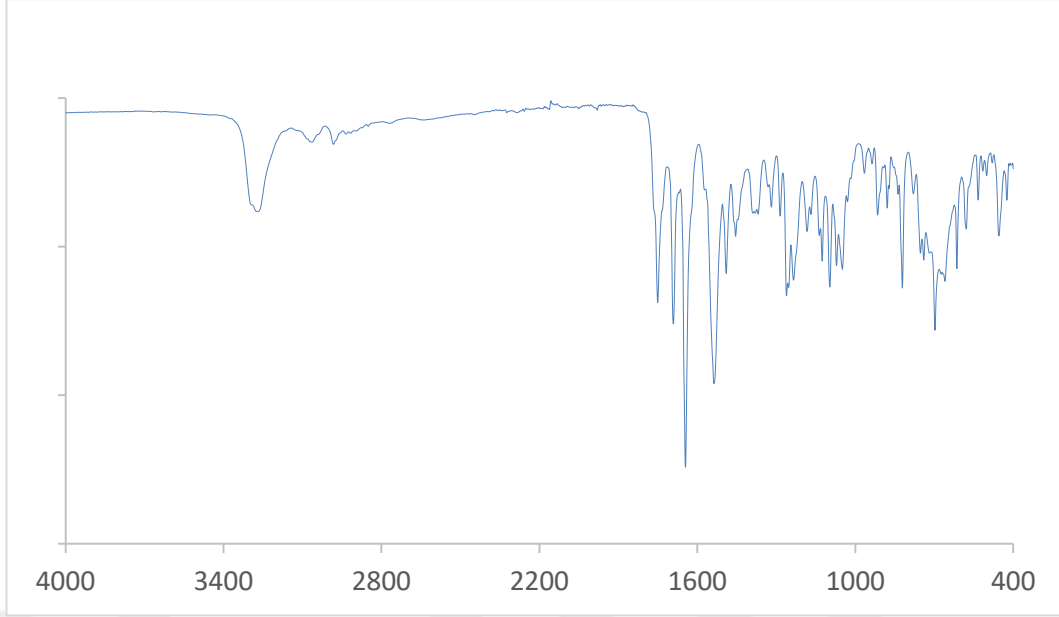
oi-40(y)



Şekil 3.32. 11 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.33. 11 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.34. **11** Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

11 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde dipeptidin metil gruplarına ait pikler 1.23 ve 1.34 ppm'de dublet, dipeptidin koruma grubuna yakın $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.11 ppm'de triplet, dipeptidin kumarine yakın $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.41 ppm'de triplet, dipeptidin koruma grubuna ait metilen piki 5.04 ppm'de dublet, kumarinin 3. ve 4. konumundaki proton pikleri 6.49, 8.09 ppm'lerde dubletler halinde, dipeptidin koruma grubuna yakın $-\text{NH}$ grubuna ait pik, koruma grubu ve kumarine ait aromatik pikler 7.40-7.31 ppm aralığında multiplet, kumarinin benzen halkasındaki aromatik pik 7.50 ppm'de dublet, kumarine ait aromatik piklerden biri 7.69 ppm'de multiplet, kumarine ait aromatik piklerden bazıları 8.09-8.06 ppm aralığında multiplet, dipeptidin kumarine yakın $-\text{NH}$ grubuna ait pik 8.18 ppm'de dublet, kumarinin $-\text{NH}$ protonuna ait pik 10.17 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

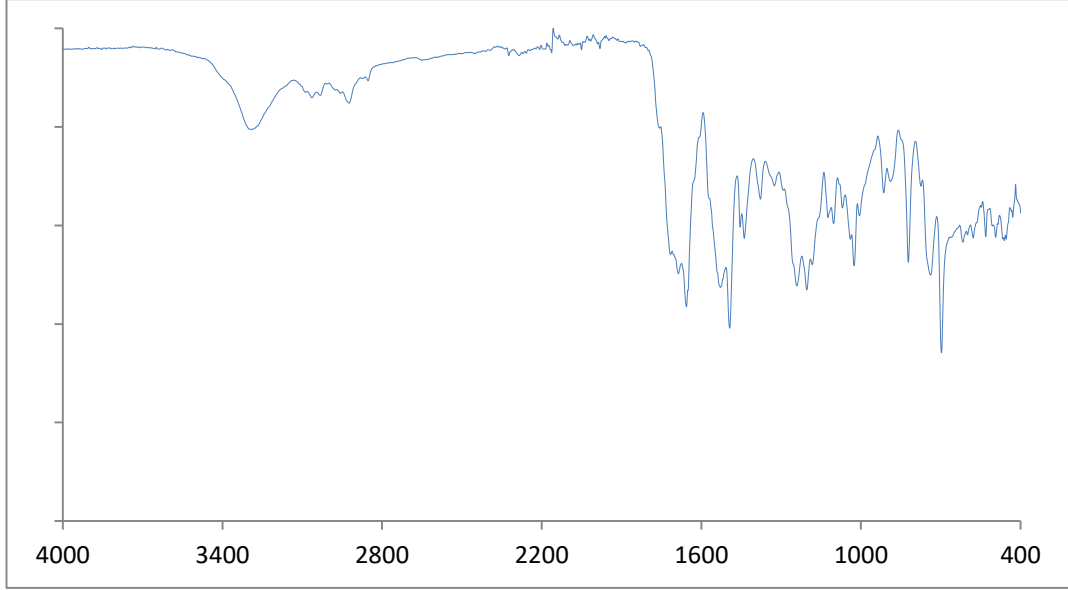
11 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde dipeptidin metil gruplarına ait pikler 18.43 ppm ve 18.55 ppm'de, metil gruplarının bağlı olduğu $-\text{CH}$ gruplarından kumarine yakın olan 49.48 ppm'de, koruma grubuna yakın olan 50.41 ppm'de koruma grubu metilenine ait pik 65.87 ppm'de, kumarinin 3 ve 4 numaralı karbon pikleri 117.02, 149.86 ppm'lerde, aromatik karbon pikleri; 144.82, 137.47, 135.80, 128.81, 128.26, 123.80, 119.16, 118.26, 117.15 ppm'de, dipeptidin koruma grubuna yakın karbonil karbonuna ait pik 156.28 ppm'de, kumarinin karbonil grubuna ait pik 160.49 ppm'de, dipeptidin $-\text{NH}$ grupları arasında kalan karbonil karbonuna ait pik 171.82 ppm'de, kumarinin $-\text{NH}$ grubuna komşu karbonil karbonuna ait pik 172.92 ppm'de görülmektedir.

oi26(2)

Chemical structure of compound 26 is shown above the spectrum. The structure consists of a benzodioxole core (blue) linked via an amide bond to a chiral center (red). This chiral center is further linked to another amide bond, which is connected to a benzyl group (red). The structure is labeled with stereochemistry: (R) for the chiral center and (S) for the amide nitrogen.

¹H NMR spectrum (CDCl₃) of compound 26. The x-axis represents the chemical shift in ppm (f1), ranging from 0.5 to 10.5. The spectrum shows several peaks corresponding to the structure, with integration values provided below the baseline.

Integration values (from left to right): 0.96, 1.01, 2.04, 1.03, 12.20, 1.02, 2.00, 1.00, 1.04, 1.07, 1.04, 1.39, 1.26.



Şekil 3.37. 12 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

12 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde dipeptidin fenil metilen grubuna ait pikleri 1.0 ppm'de dublet ve 1.16 ppm'de dublet, dipeptidin metil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.06 ppm'de, kuarted, koruma grubuna ait metilen piki 5.07-4.98 ppm aralığında multiplet, kumarinin 3. ve 4. konumundaki proton pikleri 6.50 ve 8.08 ppm'lerde dubletler halinde, aromatik pikler ile bir NH piki 7.49-7.20 ppm aralığında multiplet, kumarine ait aromatik pik 7.73-7.65 ppm aralığında multiplet, dipeptidin kumarine yakın olan $-\text{NH}$ protonuna ait pik 8.41-8.17 ppm aralığında multiplet, kumarinin $-\text{NH}$ protonuna ait pik 10.20 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

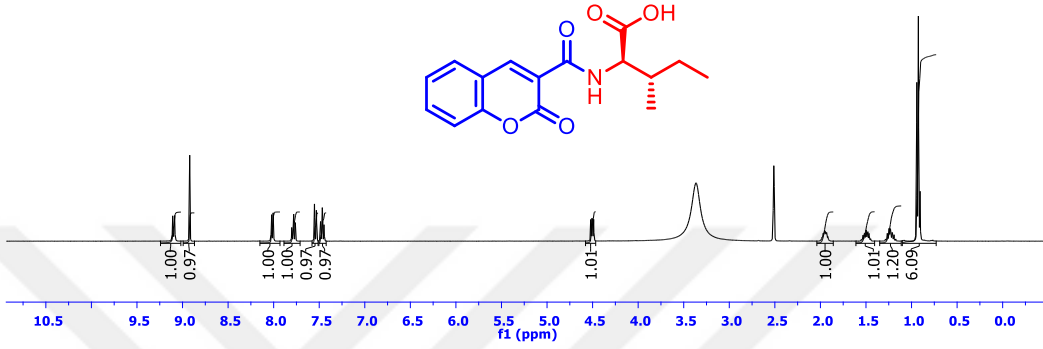
12 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde dipeptidin metil piki 18.85 ppm'de, dipeptidin fenil metilen grubuna ait pik 37.61 ppm'de, dipeptidin metil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubuna ait pik 54.67 ppm'de, dipeptidin fenil metilen grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubuna ait pik 55.70 ppm'de, dipeptidin fenil grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ karbonuna ait pik 65.90 ppm'de, kumarinin 3 ve 4 numaralı karbon pikleri 117.07, 149.97 ppm'de, aromatik karbon pikleri, 144.80, 137.41, 135.72, 129.69, 128.81, 128.58, 128.52, 128.18, 128.14, 126.69, 124.03, 123.94, 119.18, 118.57, 118.43, 117.17 ppm'de, koruma grubuna ait karbonil piki 156.29 ppm'de, kumarine ait karbonil piki 160.45 ppm'de, dipeptidin karbamat karbonil piki 170.48 ppm'de, dipeptidin amit karbonil piki 173.03 ppm'de görülmektedir.

Çizelge 3.4. **13-16** Numaralı bileşikler ait ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri.

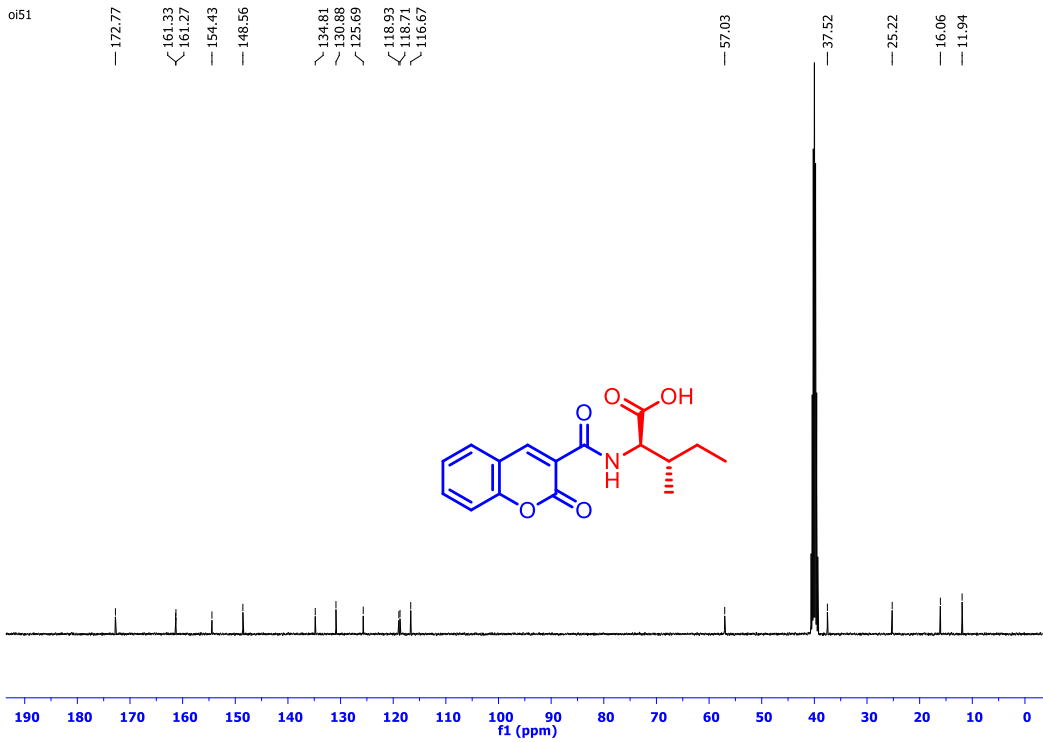
Bileşik	^1H -NMR değerleri (NMR çözgeni olarak DMSO- d_6 kullanılmıştır.)
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-metil-2-(2-okso-2H-kromen-3-karboksamido)pentanoik asit (13)	σ : 9.10 (d, 1H, NHCHCOOH , $J= 8.0$ Hz), 8.92 (s, 1H, OCOCCH), 8.02 (m, 1H, Ar-H), 7.80-7.76 (m, 1H, Ar-H), 7.55-7.45 (m, 2H, Ar-H), 4.51 (q, 1H, NHCHCOOH , $J= 4.0$ Hz), 1.97-1.93 (m, 1H, NHCHCH), 1.53-1.47 (m, 1H, CHCH_2CH_3), 1.27-1.19 (m, 1H, CHCH_2CH_3), 0.94-0.90 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$).
3-Benzilsülfanil-2-[(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)-amino]-propiyonik asit (14)	σ : 9.31 (d, 1H, NHCHCOOH , $J= 8.0$ Hz), 8.95 (s, 1H, OCOCCH), 8.03 (d, 1H, Ar-H , $J= 8.0$ Hz), 7.81-7.77 (m, 1H, Ar-H), 7.55 (d, 1H, Ar-H , $J= 8.0$ Hz), 7.47 (t, 1H, Ar-H , $J= 8.0$ Hz), 7.31-7.20 (m, 5H, Ar-H), 4.78 (q, 1H, NHCHCOOH , $J= 5.33$ Hz), 3.79 (s, 2H, SCH_2Ph), 2.99 (d, 2H, $\text{PhCH}_2\text{SCH}_2\text{CH}$, $J= 4.0$ Hz).
4-Metil-2-[(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)-amino]-pentanoik asit (15)	σ : 8.99 (d, 1H, NHCHCOOH , $J= 8.0$ Hz), 8.90 (s, 1H, OCOCCH), 8.01-7.99 (m, 1H, Ar-H), 7.79-7.75 (m, 1H, Ar-H), 7.53 (d, 1H, Ar-H , $J= 8.0$ Hz), 7.48-7.44 (m, 1H, Ar-H), 4.53 (q, 1H, CONHCHCO , $J= 8.0$ Hz), 1.69 (t, 3H, $\text{NHCHCH}_2 + \text{NHCHCH}_2\text{CH}$, $J= 4.0$ Hz), 0.93 (t, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J= 6.0$ Hz).
3-Merkapto-2-[(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)-amino]-propiyonik asit (16)	σ : 9.27 (d, 1H, NHCHCOOH , $J= 8.0$ Hz), 8.89 (s, 1H, OCOCCH), 7.99 (d, 1H, Ar-H , $J= 4.0$ Hz), 7.81-7.77 (m, 1H, Ar-H), 7.53 (d, 1H, Ar-H , $J= 8.0$ Hz), 7.47 (t, 1H, COOCCHCHCH , $J= 6.0$ Hz), 4.88 (q, 1H, NHCHCOOH , $J= 6.66$ Hz), 3.44-3.29 (m, 2H, NHCHCH_2SH), 2.56 (s, 1H, NHCHCH_2SH).

Çizelge 3.5. **13-16** Numaralı bileşiklere ait ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri.

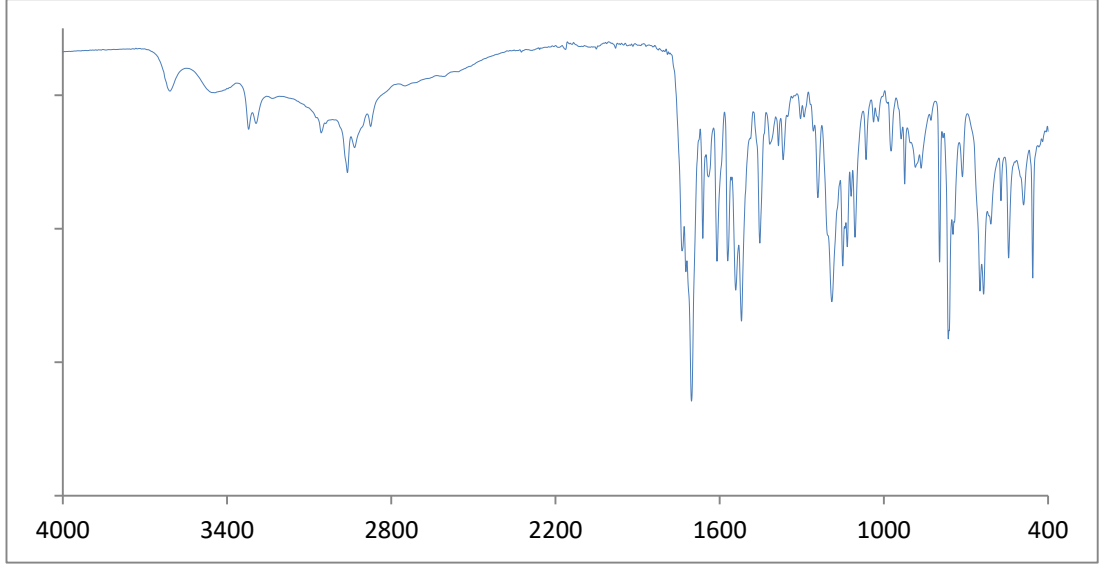
Bileşik	^{13}C -NMR değerleri (NMR çözgeni olarak DMSO- d_6 kullanılmıştır.)
(2R,3S)-3-metil-2-(2-okso-2H-kromen-3-karboksamido)pentanoik asit (13)	σ : 172.77 (NHCHCOOH), 161.33 (CONHCHCO), 161.27 (OCOCCH), 154.43 (COOCCH), 148.56 (COOCCHCH) , 134.81, 130.88, 125.69, 118.93, 118.71, 116.67 (Ar-C), 57.03 (NHCHCOOH), 37.52 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 25.22 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 16.06 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 11.94 ($\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$).
3-Benzilsülfanil-2-[(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)-amino]-propiyonik asit (14)	σ : 171.96 (NHCHCOOH), 161.26 (CONHCHCO), 161.08(OCOCCH), 154.51 (COOC), 148.86 (SCH_2C), 138.60, 134.92, 130.95, 129.35, 128.85, 127.36, 125.71, 118.90, 118.39, 116.69 (Ar-C), 52.70 (NHCHCOOH), 36.08 (SCH_2Ph), 33.01 ($\text{PhCH}_2\text{SCH}_2$).
4-Metil-2-[(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)-amino]-pentanoik asit (15)	σ : 173.87 (NHCHCOOH), 161.34 (CONHCHCO), 161.07 (OCOCCH), 154.43 (COOCCH), 148.48 (COOCCHCH), 134.78, 130.84, 125.67, 118.89, 118.79, 116.66 (Ar-C), 51.33 (NHCHCCOOH), 41.11 (NHCHCH_2CH), 24.99 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.21 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.20 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).
3-Merkapto-2-[(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)-amino]-propiyonik asit (16)	σ : 171.71 (NHCHCOOH), 161.38 (CONHCHCO), 160.89 (OCOCCH), 154.45 (COOCCH), 148.77 (COOCCHCH), 134.85, 130.87, 125.62, 118.79, 118.30, 116.63 (Ar-C), 52.42 (NHCHCOOH), 26.19 (NHCHCH_2SH).



Şekil 3.38. 13 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



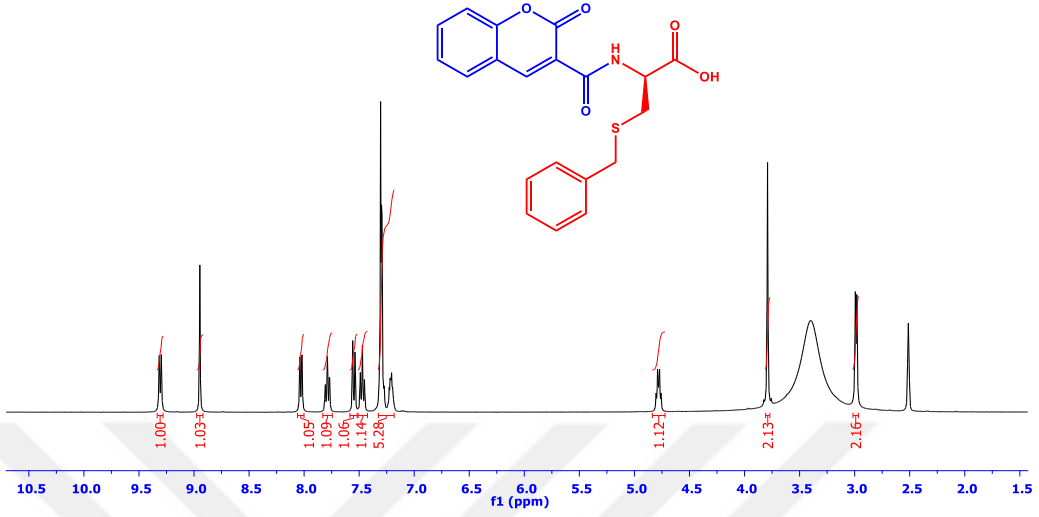
Şekil 3.39. 13 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



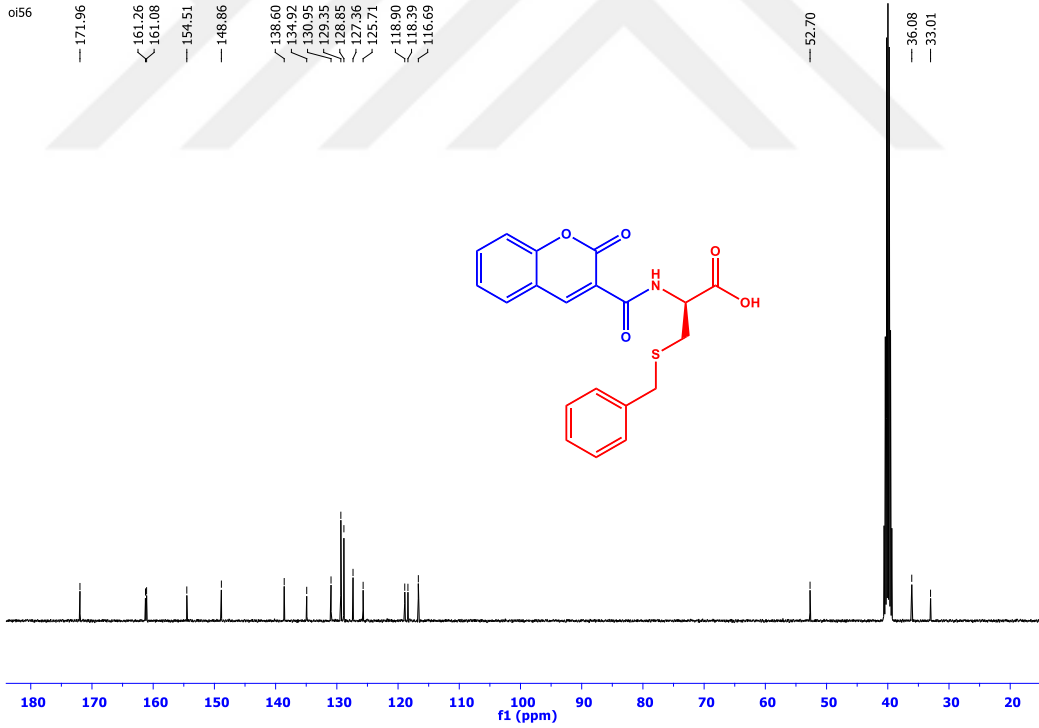
Şekil 3.40. 13 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

13 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin metil gruplarına ait pik 0.94-0.90 ppm aralığında multipler, amino asidin $-\text{CH}_2$ grubuna ait pik 1.27-1.19 ppm aralığında ve 1.53-1.47 ppm aralığında multipler, metil ve etilenlerin bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubuna ait pik 1.97-1.93 ppm aralığında multipler, $-\text{NH}$ grubuna komşu $-\text{CH}$ 'a ait pik 4.51 ppm'de kuartet, aromatik pikler 7.55-7.45 ppm, 7.80-7.76 ppm ve 8.02 ppm aralıklarında multipler, kumarinin 4. konumundaki proton piki 8.92 ppm'de singlet, amino asidin $-\text{NH}$ grubuna ait pik 9.10 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir.

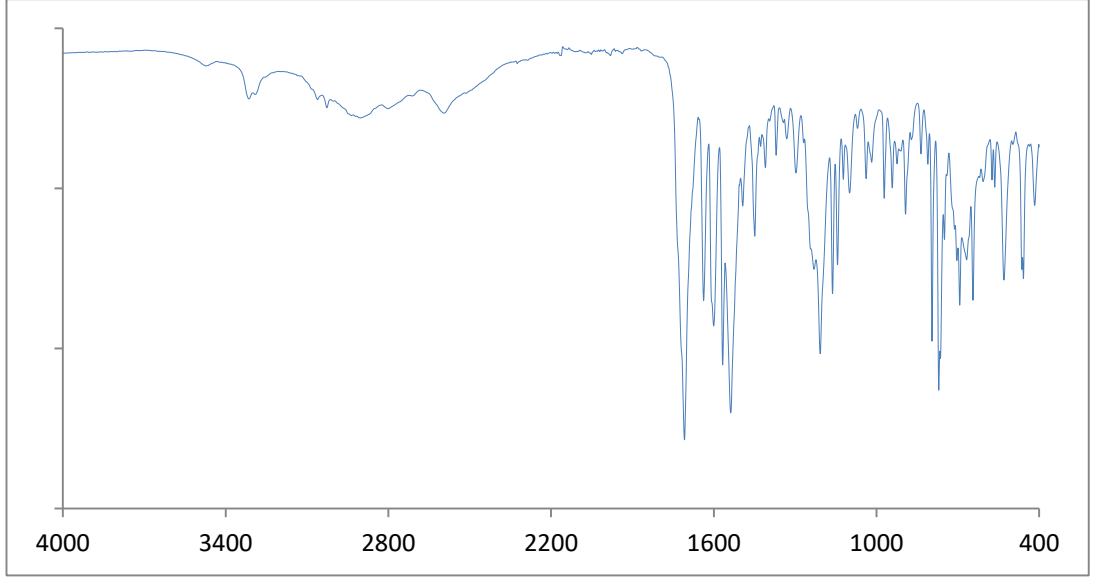
13 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin metil gruplarına ait pikler 11.94 ppm ve 16.06 ppm'de, etilen grubuna ait karbon piki 25.22 ppm'de, metil ve etilen gruplarının bağlı olduğu $-\text{CH}$ 'a ait pik 57.03 ppm'de, aromatik pikler 134.81, 130.88, 125.69, 118.93, 118.71, 116.67 ppm'de, kumarinin 7- konumundaki $-\text{C}$ 'a ait pik 148.56 ppm'de, kumarinin piron grubuna komşu $-\text{C}$ atomuna ait pik 154.43 ppm'de, kumarinin karbonil piki 161.27 ppm'de, kumarinin asit karbonil piki 161.33 ppm'de, amino asidin asit karbonil piki 172.77 ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 3.41. 14 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



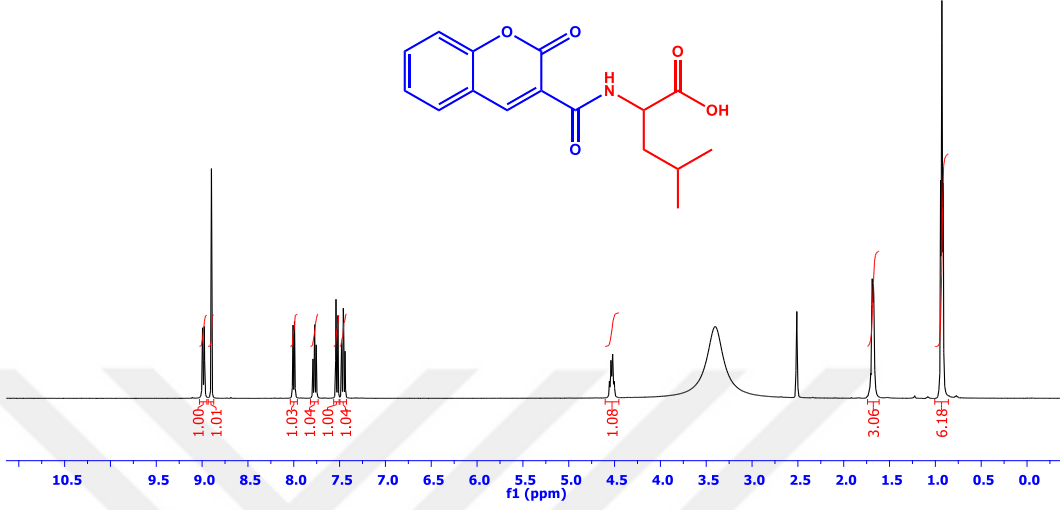
Şekil 3.42. 14 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



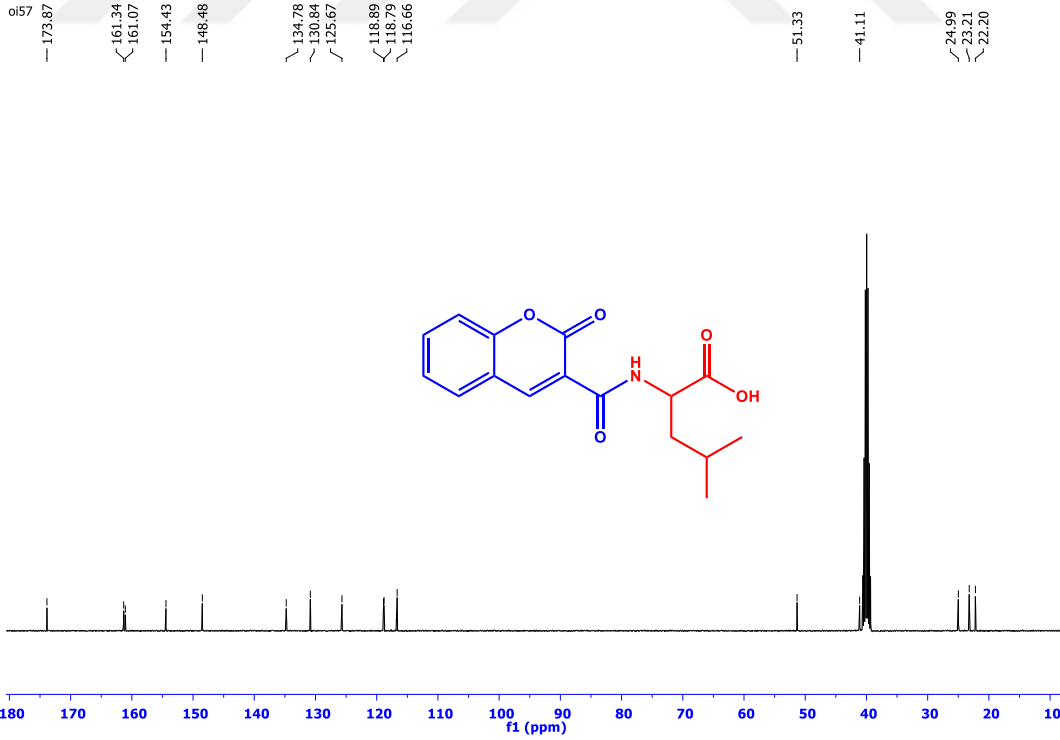
Şekil 3.43. **14** Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

14 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin S-etilen grubu – CH_2 'sine ait pik 2.99 ppm'de dublet, fenil metilen grubuna ait pik 3.79 ppm'de singlet, –NH grubuna komşu –CH'a ait pik 4.78 ppm'de kuarted, aromatik pikler 7.31-7.20 ppm aralığında multiplet, 7.47 ppm'de triplet, 7.55 ppm'de dublet, 7.81-7.77 ppm aralığında multiplet ve 8.03 ppm'de dublet, kumarinin 4. konumundaki proton piki 8.95 ppm'de singlet, amino asidin –NH piki 9.31 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir.

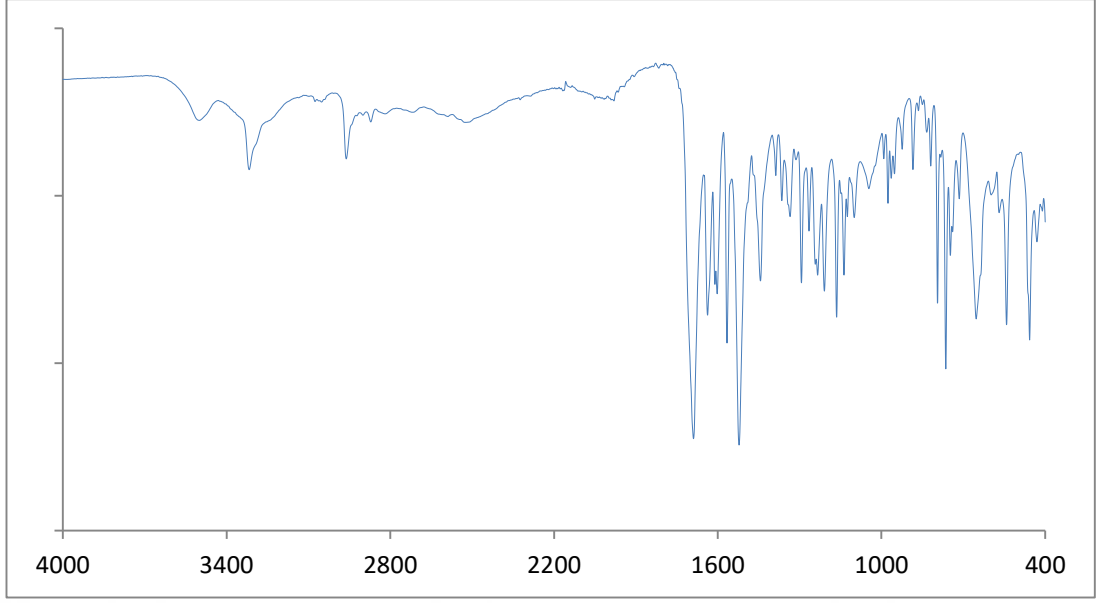
14 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin S-etilen grubu – CH_2 'sine ait pik 33.01 ppm'de, fenil metilen grubuna ait pik 36.08 ppm'de, amino asidin –NH grubuna komşu –CH'a ait pik 52.70 ppm'de, aromatik pikler 138.60, 134.92, 130.95, 129.35, 128.85, 127.36, 125.71, 118.90, 118.39, 116.69 ppm'de, amino asidin –C grubuna ait pik 148.86 ppm'de, kumarinin piron grubuna komşu –C'a ait pik 154.51 ppm'de, kumarinin karbonil piki 161.08 ppm'de, kumarinin asit karbonil piki 161.26 ppm'de, amino asidin asit karbonil piki 171.96 ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 3.44. 15 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



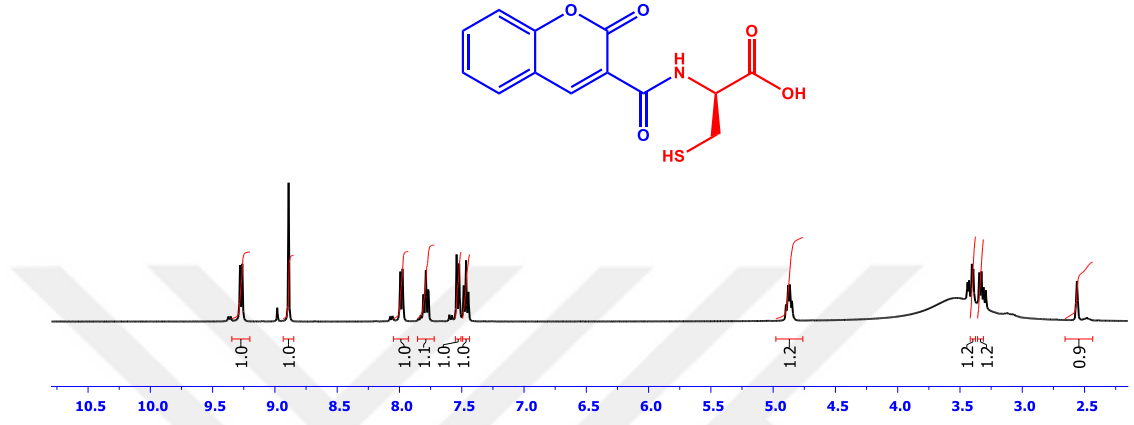
Şekil 3.45. 15 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



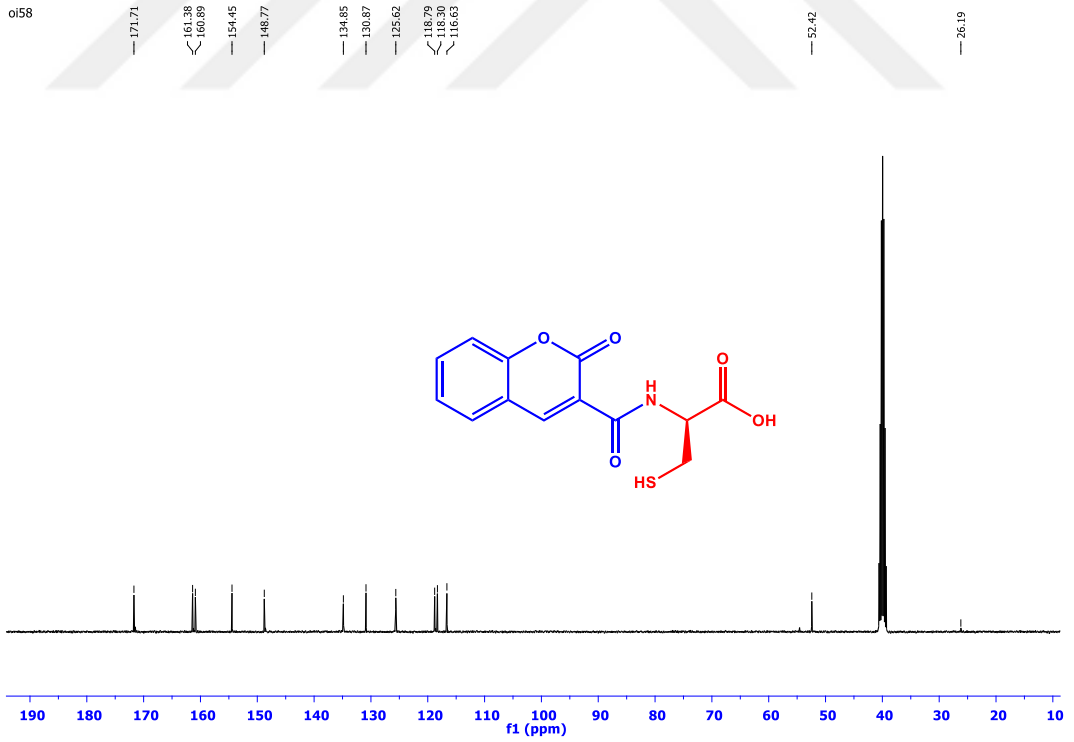
Şekil 3.46. 15 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

15 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin metil gruplarına ait pik 0.93 ppm'de triplet, amino asidin metil gruplarının bağlı olduğu $-\text{CH}$ ve onun komşu $-\text{CH}_2$ gruplarına ait pik 1.69 ppm'de triplet, amino asidin asit grubuna komşu $-\text{CH}'$ a ait pik 4.53 ppm'de kuartet, aromatik pikler; 7.48-7.44 ppm aralığında multiplet, 7.53 ppm'de dublet, 7.79-7.75 ppm ve 8.01-7.99 ppm aralığında multiplet, kumarinin 4. konumundaki proton piki 8.90 ppm'de singlet, amino asidin $-\text{NH}$ grubuna ait pik 8.99 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir.

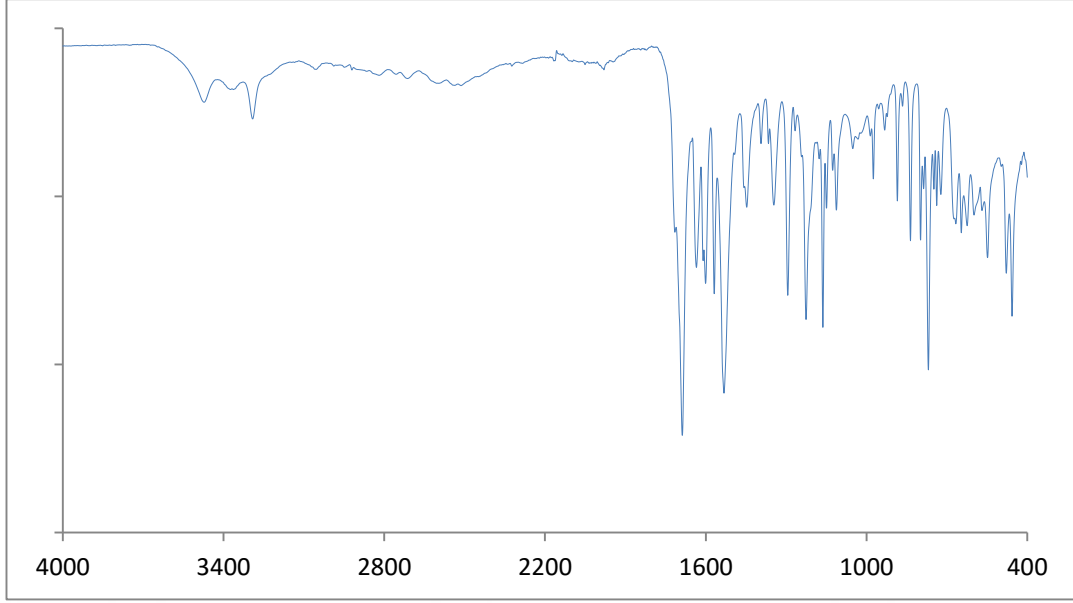
15 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin metil gruplarına ait pik 22.20 ppm ve 23.21 ppm'de, metil gruplarının bağlı olduğu $-\text{CH}$ grubuna ait pik 24.99 ppm'de, amino asidin $-\text{CH}_2$ grubuna ait pik 42.11 ppm'de, amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 51.33 ppm'de, aromatik pikler 134.78, 130.84, 125.67, 118.89, 118.79, 116.66 ppm'de, kumarinin 7- konumundaki $-\text{CH}$ grubuna ait pik 148.48 ppm'de, kumarinin piron halkasına komşu $-\text{C}'$ a ait pik 154.43 ppm'de, kumarinin karbonil grubuna ait pik 161.07 ppm'de, kumarinin asit karbonil grubuna ait pik 161.34 ppm'de, amino asidin asit karbonil grubuna ait pik 173.87 ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 3.47. 16 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.48. 16 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.49. **16** Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu

16 numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin $-\text{SH}$ grubuna ait pik 2.56 ppm'de singlet, amino asidin $-\text{SH}$ grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ 'ye ait pik 3.44-3.32 ppm aralığında multiplet, amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 4.88 ppm'de kuarted, kumarinin 6-konumundaki $-\text{CH}$ 'a ait pik 7.74 ppm'de triplet, aromatik pikler 7.81-7.77 ppm aralığında multiplet ve 7.99 ppm'de dublet, kumarinin 4. konumundaki protona ait pik 8.89 ppm'de singlet, amino asidin $-\text{NH}$ piki 9.27 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir.

16 numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino asidin $-\text{SH}$ grubunun bağlı olduğu $-\text{CH}_2$ 'ye ait pik 26.19 ppm'de, amino asidin $-\text{CH}$ grubuna ait pik 52.42 ppm'de, aromatik pikler 134.85, 130.87, 125.62, 118.79, 118.30, 116.63 ppm'de, kumarinin 7 konumundaki karbona ait pik 148.77 ppm'de, kumarinin piron halkasına komşu $-\text{C}$ 'a ait pik 154.45 ppm'de, kumarinin karbonil piki 160.89 ppm'de, amino asidin karbonil piki 171.71 ppm'de gözlenmiştir.

Genel Sonuç

Bu tez kapsamında amino asit içeren 6 adet, dipeptit içeren 6 adet ve serbest karboksil grubu içeren 4 adet yeni kumarin türevi sentezlenerek yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, kütle, IR ve elementel analiz yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri radikal süpürme yöntemi kullanılarak yapılmış ve **8** nolu bileşik 62.5 ve 125 $\mu\text{g/mL}$ derişimlerde güçlü antioksidan aktivite göstermiştir.

Bileşiklerden **13**, **12**, **10** ve **16** ise orta derecede antioksidan etki gösterirken, **1**, **2**, **3** ve **4** etkisiz, diğerleri ise zayıf antioksidan aktivite göstermiştir.

Kumarin türevleri daha çok karbonik anhidraz XII (hCA XII)'ye karşı inhibisyon etkisi gösterdiği bilindiğinden, bileşiklerin hCA XII inhibisyon özellikleri Firenze Üniversitesi'nden Prof. Dr. C. T. Supuran ile iş birliğimiz çerçevesinde belirlenecektir.

Kaynaklar

- [1] PubChem, (2017), NIH, U.S.National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/coumarin#section=Top>, (10 Ağustos 2017).
- [2] F. Z. Küçükbay, H. Küçükbay, M. Tanc, C. T. Supuran, *Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of amino acid – coumarin/quinolinone conjugates incorporating glycine, alanine and phenylalanine moieties* , **J. Enzyme Inhib. Med. Chem.**, 31;6 (2016) 1198–1202.
- [3] M. A. Bhat, M. A. Al-Omar, *Antimicrobial activity of Schiff bases of coumarin-incorporated 1,3,4-oxadiazole derivatives : an in vitro evaluation* , **Med. Chem. Res.**, (2013), 4455–4458.
- [4] B. B. Sökmen, G. Aydın, A. Gümüş, Ş. Karadeniz, *Synthesis, antielastase, antioxidant and radical scavenging activities of 4-(aza substituted) methylene substituted dihydroxy coumarines* , **J. Enzyme Inhib. Med. Chem.**, (2012), 1–6.
- [5] E. Oliveira, J. L. Capelo, J. C. Lima, C. Lodeiro, *Novel emissive bio-inspired non-proteinogenic coumarin-alanine amino acid: Fluorescent probe for polyfunctional systems* , **Amino Acids**, 43;4 (2012) 1779–1790.
- [6] S. Rajasekaran, G. K. Rao, A. Ranjan, *Design , Synthesis , antibacterial and invitro antioxidant activity of substituted 2H- benzopyran-2-one derivatives* , **Int. J. Chem. Tech. Res.**, 3;2 (2011) 555–559.
- [7] S. M. Setena, *The chemistry of coumarins* , Chem. Rev., 33, (1945), 1–62.
- [8] A. Bandyopadhyay, H. N. Gopi, *A facile transformation of amino acids to functionalized coumarins* , **Org. Biomol. Chem.**, 9;23 (2011) 8089–8095.
- [9] W. H. Perkin, VI. *on the artifical production of coumarin and formation of its homologues*, **J. Chem. Soc.**, 11, (1868), 53–63.
- [10] S. Kumar, A. Saini, J. S. Sandhu, *LiBr-mediated, solvent free von Pechmann reaction: facile and efficient method for the synthesis of 2H-chromen-2-ones*, **Arkivoc**, 15, (2007), 18–23.
- [11] A. Russell, J. R. Frye, *2,6-Dihydroxyacetophenone*, Org. Synth. , 21; 22, (1941).

- [12] E. Knoevenagel, Chem. Ber., 31, (1868), 2585- 2596.
- [13] A. Sonn, 2-phenylcoumarins, Chem. Ber., 51, (1918) 821-827.
- [14] R. Weiss, E. Merksammer, *New synthesis of coumarin derivatives*, **Monatsh. Chem.**, 50, (1928), 115-122.
- [15] W. Baker, R. Robinson, *CCLXVI- Synthetical experiments in the isoflavone group. Part I*, **J. Chem. Soc.**, 127; 1981, (1925).
- [16] G. Koçak, *Kumarin halkası içeren metakrilat monomerlerinin sentezi*, Yüksek lisans tezi, Adıyaman Üniversitesi, Adıyaman, 2011.
- [17] J. Allan, R. Robinson , *Accessible derivative of chromonol* , **J. Chem.Soc.**, 2192, (1924).
- [18] M. Kiani, B. Karami, *Synthesis of Novel and Thermally Stable Water Insoluble Coumarin-based Azo Dyes via a Mild and Green Procedure*, **J. Chin. Chem. Soc.**, 62, (2015), 756-760.
- [19] K.Sunitha, K. Balasubramanian, K. Rajagopalan, *Thermal rearrangement of α -(aryloxy) methylacrylic acids: A facile synthesis of 3-methylcoumarins*, **J. Org. Chem.**, 50, (1985), 1530-1531.
- [20] K. M. Shamsuddin, M. J. A. Siddiqui , *One-pot synthesis of 4-phenylcoumarins* , **J. Chem. Res. (Synopsis)**, (1998), 392-393.
- [21] C. Chen, W. Liu, C. Xu, W. Liu, *A colorimetric and fluorescent probe for detecting intracellular biothiols*, **Biosens. Bioelectron.**, 85, (2016), 46–52.
- [22] R. I. Khan, K. Pitchumani, *Selective fluorescent sensors for Cu^{2+} ions in Hela*, **RSC Adv.**, 6, (2016), 20269–20275.
- [23] A. Sinhamahapatra, N. Sutradhar, S. Pahari, H. C. Bajaj, A. B. Panda, *General Mesoporous zirconium phosphate : An efficient catalyst for the synthesis of coumarin derivatives through Pechmann condensation reaction*, **Appl. Catal. A. Gen.**, 394;1–2, (2011), 93–100.
- [24] Y. C. Liao, P. Venkatesan, L. F. Wei, S. P. Wu, *A coumarin-based fluorescent probe for thiols and its application in cell imaging*, **Sensors Actuators, B. Chem.**, 232, (2016), 732–737.

- [25] R. T. Taylor, R. A. Cassell, *Trimethylsilylketene: synthesis of coumarins via cyclization-elimination*, **Synthesis**, 8, (1982), 672-673.
- [26] O. Dann, G. Mylius, *Rearrangements of phenol esters in hydrogen fluoride. Condensation of β -oxo esters with phenols in HF*, **Liebigs Annalen**, 587, (1954), 1-15.
- [27] B. M. Reddy, V. R. Reddy, D. Giridhar, *Synthesis of coumarins catalyzed by eco-friendly W/ZrO₂ solid acid catalyst*, **Synth. Commun.**, 31, (2001), 3603–3607.
- [28] D. V. Kadnikov, R. C. Larock, *Synthesis of coumarins via palladium-catalyzed carbonylative annulation of internal alkynes by o-iodophenols*, **Organic Letters**, 2(23), (2000), 3643-3646.
- [29] C. Tüzün, *Biyokimya*, Ankara, 1992, p. 485.
- [30] E. M. Gözükar, *Biyokimya*, Ankara , 1989, p. 1104.
- [31] P. Öner, *Amino Asitlerin Genel Özellikleri. İnsan Biyokimyası (2)*, Editörler: Onat, T. , Emerk, K. , Sözmen, E. Y. , Ankara, 2006.
- [32] G. Okay, Y. Yıldırım, (Editör), 1179-1205, *Organik Kimya* , Solomons, T.W. G. Fryhle, C. B. , İstanbul, 2002.
- [33] V. Dekic, B. Dekic, N. Radulovic, *¹H and ¹³C NMR spectral assignments of an amino acid-coumarin hybrid*, **Facta Universitatis**, Series: Physics, Chemistry and Technology, 11, Project 172061, (2013), 101–107.
- [34] X. Xu, X. Hu, J. Wang, *A new synthetic protocol for coumarin amino acid*, **Beilstein J. Org. Chem.**, 9, (2013), 254–259.
- [35] D. Desai, R. H. Mehta, *Synthesis of Some Mannich Bases from coumarin derivatives and their antibacterial activities*, **Ind. J. Het. Chem.**, 5, (1996), 319-320.
- [36] R. A. Al-Dawaf, K. Y. Saour, *Synthesis of Coumarin Derivatives Coupled to Amino Acid Esters and Studying their Biological Activity as Antimicrobial Agents*, **Iraqi J. Pharm. Sci.**, 21;2 (2012).
- [37] S. Biswas, I. Avan, A. K. Basak, N. E. Abo-Dya, A. Asiri, A. R. Katritzky, *Photophysics of novel coumarin-labeled depsipeptides in solution: Sensing interactions with SDS micelle via TICT model*, **Amino Acids**, 45;1 (2013) 159–170.
- [38] E. Oliveira, C. Nunez, B. Rodriguez-Gonzalez, J. L. Capelo, C. Lodeiro, *Novel small stable gold nanoparticles bearing fluorescent cysteine-coumarin probes as new metal-*

modulated chemosensors, **Inorg. Chem.**, 50;8 (2011) 8797–8807.

- [39] Z. Xing, Y. Fu, J. Zhou, C. Zhu, Y. Cheng, *Coumarin-based chiral fluorescence sensor incorporating a thiourea unit for highly enantioselective recognition of N-Boc-protected proline*, **Org. Biomol. Chem.**, 10;20 (2012) 4024.
- [40] A. S. C. Fonseca, M. S. T. Gonçalves, S. P. G. Costa, *A photoactivable amino acid based on a novel functional coumarin-6-yl-alanine*, **Amino Acids**, 43;6 (2012) 2329–2338.
- [41] A. S. C. Fonseca, A. M. S. Soares, M. S. T. Gonçalves, S. P. G. Costa, *Thionated coumarins and quinolones in the light triggered release of a model amino acid: synthesis and photolysis studies*, **Tetrahedron**, 68;38 (2012) 7892–7900,
- [42] A. R. Katritzky, T. Narindoshvili, P. Angrish, *Chiral N-(Coumarin-3-ylcarbonyl)- α -amino Acids: Fluorescent Markers for Amino Acids and Dipeptides*, **Synthesis**, 13, (2008), 2013–2022.
- [43] M. M. Garazd, Y. L. Garazd, S. V. Shilin, V. P. Khilya, *Modified coumarins. 5. Amino-acid derivatives of 3-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[c]chromen-6-one*, **Chem. Nat. Compd.**, 38;5 (2002) 338–344.
- [44] A. R. Katritzky, K. Suzuki, S. K. Singh, *Highly diastereoselective peptide chain extensions of unprotected amino acids with N-(Z- α -Aminoacyl)benzotriazoles*, **Synthesis**, 16, (2004), 2645-2652.
- [45] A. R. Katritzky, T. S. İbrahim, S. R. Tala, N. E. Abo-Dya, Z. K. Abdel-Samii, S. A. El-Feky, *Synthesis of Coumarin Conjugates of Biological Thiols for Fluorescent Detection and Estimation*, **Synthesis**, 9, (2011), 1494-1500.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Özgül İLGEN

Doğum Yeri ve Tarihi: Malatya/ 07-12-1991

E-Posta: ilgenozgul@gmail.com

Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü (2008-2012)

Yüksek Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı (2015-)

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl: Milli Eğitim Bakanlığı, Öğretmen, Malatya, (2015-2016)

Gençlik ve Spor Bakanlığı Kredi ve Yurtlar Kurumu, Yurt
Yönetim Personeli, Malatya, (2017-2018)

Diyarbakır Büyükşehir Belediyesi, Memur, Diyarbakır, (2018-)

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR/ SUNUMLAR:

- 1) İlgen Ö. , Küçükbay F. Z. , Küçükbay H. , "Synthesis and *in vitro* antioxidant activity of some amino acids / dipeptide conjugates of coumarin derivatives", EASTWEST Chemistry Conference, Skopje, MAKEDONYA, 12-14 Ekim 2017, no P-029, pp13-13.
- 2) İlgen Ö. , Küçükbay H. , Küçükbay F. Z. , Synthesis and radical scavenging properties of some coumarin derivatives incorporating dipeptide/amino acid, Eurasianbiochem 2018, Ankara, 26-27 April.