

**Azot Atomu İçeren Polisiklik Bileşiklerin Alkin Siklizasyonu İle Sentezi
İçin Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi**

Program Kodu: 1002

Proje No: 113Z901

Proje Yürütücüsü:

Prof. Dr. Metin BALCI

Araştırmacı(lar):

....

Danışman(lar):

....

Bursiyer(ler):

Dılgeş Baskın

NİSAN 2015

ANKARA

Önsöz

Halkalı hidrokarbon bileşiklerinde, karbon atomlarından en az biri; kükürt, azot veya oksijen ile değiştirildiği zaman oluşan bileşiklere heterosiklik bileşikler denir. Heterosiklik bileşikler, organik kimyanın en önemli sahalarından birisini kapsamaktadır. Bugün sentezlenen bileşiklerin üçte ikisi heterosiklik bileşiklerdir. Heterosiklik bileşikler yaygın bir şekilde doğal ürünlerin yapısında bulunduğu gibi DNA ve RNA'nın da ana bileşenlerini oluşturmaktadır. Bunların yanı sıra heterosiklik bileşikler, ilaçların önemli kısmında bulunmakta ve vitaminlerin de çoğunu heterosiklik bileşikler oluşturmakta olup çok çeşitli biyolojik aktivite göstermektedirler.

Heterosiklik bileşiklerin yaşamımızda bu kadar önemli rol oynamaları, onları her zaman sentetik kimyacıların ilgi odağı haline getirmiştir. Bu nedenle sentetik kimyacılar sürekli olarak yeni sentez yöntemleri geliştirmekte ve ayrıca yeni iskelet yapısına sahip bileşiklerin tasarımı ve sentezi üzerinde çalışmaktadırlar.

Heterosiklik bileşiklerin sentezi için sayısız derecede yöntemler bulunmaktadır. Son yıllarda araştırma gruplarının, heterosiklik bileşiklerin sentezinde, alkin bileşiklerini kullandıkları çok yaygınlaşmıştır. Alkin bileşiklerinden halkalı yapılara geçmek için genel olarak metal katalizörlüğünde siklizasyon tepkimeleri gerçekleştirilmektedir. Sentetik kimyacılar bir taraftan metalleri katalizör olarak yoğun bir şekilde kullanırken, diğer taraftan çevreye karşı daha duyarlı olma açısından, metal kullanmadan siklizasyon tepkimeleri için yeni yöntemler arayışları içerisindeyler. Bu çalışmada metal kullanılmadan ve 2-3 kademede alkinlerden çıkarak trisiklik ve bileşiklerin sentezleri gerçekleştirildi.

113Z901 nolu bu Hızlı Destek projesi TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

İçindekiler

Giriş	1
Birinci Bölüm	6
Sübstitüe kromenopiridinlerin O-propargilli aromatik hidroksialdehitlerden metalsiz ortamda intramoleküler hetero halkalaşma yöntemi ile sentezi	6
1. Kromenopiridin ve kromenon bileşikleri	6
2. İlgili literatür özeti	7
3. Yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlar	9
4. Sonuç	12
5. Deneysel Kısım	14
1. Sübstitüe 2-(Prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit sentezi için genel prosedür	14
1.1. 2-(Prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit (9)	14
1.2. 5-Bromo-2-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit (21)	14
1.3. 3-Metoksi-2-(prop-2-iniloksi)benzaldehit (25)	15
1.4. 2-(But-2-iniloksi)benzaldehit (28)	15
1.5. 5-Bromo-2-(büt-2-iniloksi)benzaldehit (31)	15
1.6. 3-Methoksi-2-(büt-2-iniloksi)benzaldehit (34)	16
1.7. 2-[(3-Fenilprop-2-inil)oksi]benzaldehit (37)	16
1.8. 2-[(3-Piridin-2-ilprop-2-inil)oksi]benzaldehit (38)	16
2. Sübstitüe aldehitlerin propargil amin ile halkalaşma reaksiyonu için genel prosedür	17
2.1. 3-Metil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (15)	17
2.2. 9-Bromo-3-metil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (22)	18
2.3. 7-Metoksi-3-metil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (26)	18
2.4. 3,4-Dimetil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (29)	18
2.5. 9-Bromo-3,4-dimetil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (32)	19
2.6. 7-Methoksi-3,4-dimetil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (35)	19
2.7. 3-Methyl-4-fenil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (39)	19
2.8. 3-Methyl-4-piridin-2-il-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (40)	20
3. Kromenopiridinün yükseltgenmesi için genel prosedür	20
3.1. 3-Metil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-5-on (16)	20
3.2. 9-Bromo-3-metil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-5-on (23)	20

3.3. 7-Metoksi-3-metil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-5-on (27)	21
3.4. 3,4-Dimetil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-5-on (30)	21
3.5. 9-Bromo-3,4-dimetil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-5-on (33)	21
3.6. 7-Metoksi-3,4-dimetil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-5-on (36)	22
3.7. 3-Metil-4-fenil-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-5-on (41)	22
3.8. 3-Metil-4-piridin-2-il-5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-5-on (42)	23
4. Propargilnaftaldehit türevlerinin sentezi	23
4.1. 1-(Prop-2-iniloksi)-2-naftaldehit (46)	23
4.2. 2-(Prop-2-iniloksi)-1-naftaldehit (47)	23
4.3. 3-(Prop-2-iniloksi)-2-naftaldehit (48)	24
5. Benzokromenopiridinlerin sentezi	24
5.1. 3-Metil-5 <i>H</i> -benzo[5,6]kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (50)	24
5.2. 2-Metil-12 <i>H</i> -benzo[7,8]kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (49)	24
5.3. 3-Metil-5 <i>H</i> -benzo[6,7]kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (51)	25
6. Benzokromenopiridinonların sentezi	25
6.1. 3-Metil-5 <i>H</i> -benzo[5,6]kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-5-on (53)	25
6.2. 2-Metil-12 <i>H</i> -benzo[7,8]kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-12-on (52)	26
6.3. 3-Metil-5 <i>H</i> -benzo[6,7]kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-5-on (54)	26
Referanslar	26
II. Bölüm	29
Giriş	29

Tablo ve şekil listeleri

Giriş

Şema 1. Alkinlerin nükleofil saldırısıyla kapanması	1
Şema 2. Alkinlerin elektrofil saldırısıyla kapanması	2
Şema 3. Alkin siklizasyonu ile pirol sentezi	2
Şema 4. Radikalik alkin siklizasyonu ile pirol sentezi	2
Şema 5. Dihidrofuran ve dihidropiran halkalarının oluşumu	3
Şema 6. Benzopiran ve benzofuran sentezi	3
Şema 7. Benzofuranın intermoleküler bir tepkimeyle sentezi	4
Şema 8. Kinolin türevlerinin altın katalizöründe siklizasyonu ile sentezi	4
Şema 9. Pirolo-triazepine türevlerinin alkin siklizasyonu ile sentezi	4
Şema 10. Kromenopiridin halkasının sentez planı	5
Şema 11. Pirolopiridizon halkasının sentez planı	6

1. Bölüm

Şema 1. 5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (1) ve 5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-5-on (2) yapıları	7
İlgili literatür çalışmaları:	
Şema 2. 5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin (3) ve 5 <i>H</i> -kromeno[4,3- <i>b</i>]piridin-5-on yapıları	7
Şema 3. Molekül içi [4 + 2] halkalaşma reaksiyonuyla kromenopiridin 8 'in sentezi	8
Şema 4. Kromenopiridin 12 'nin sentez için yapılan girişim	8
Şema 5. Kromenopiridin 15 ve kromenopiridinon 16 'nın sentezi	9
Şema 6. 15 numaralı kromenopiridin türevinin oluşum mekanizması	10
Şema 7. Kromenopiridinon türevleri; 23 , 27 , 30 , 33 , 36 ve öncüleri	11
Şema 8. Sübstitüe kromenopiridinlerin sentezi	12
Şema 9. 52 , 53 ve 54 numaralı benzokromenopiridinon türevleri	13

Özet

Azot Atomu İçeren Polisiklik Bileşiklerin Alkin Siklizasyonu ile Sentezi için Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi

Geçiş-metal kompleksleri katalizörlüğünde yapılan reaksiyonlar sentetik organik kimyada büyük gelişmelere neden olmuştur. Reaktif fonksiyonel grupların organometalik reaksiyonlar aracılığı ile oluşturulabilmesi yeni iskelet yapısına sahip heterosiklik bileşiklerin sentezine yol açmıştır. Bu reaksiyonların en can alıcı noktası yeni karbon-karbon bağlarının oluşumunun yanı sıra yeni karbon-azot bağlarının oluşumudur. Bu projenin ana hedefi; yeni heterosiklik bileşiklerin tasarımında, metal kullanmadan, alkin siklizasyonunu ana tepkime olarak uygulayarak yeni sentetik yöntemlerin geliştirilmesidir. Çıkış bileşikleri olarak orto konumunda aldehit ve hidroksil grubu bulunduran basit aromatik bileşikler kullanıldı. Projede farklı iki alkin grubu aromatik halkaya bağlandı. İlk aşamada O-atomuna propargil grubunun bağlı olduğu salisilaldehit sentezlendi. İkinci propargil grubunun moleküle takılması için molekül propargil amin ile tepkimeye sokuldu. Amin grubunun aldehit grubu ile kondenzasyonu sonucu aynı molekül üzerinde iki farklı propargil grubu içeren imin türevleri sentezlendi. Bazik koşullarda imin grubuna komşu propargil grubu, imin grubu ile konjüğe allene dönüştürüldü. İnamoleküler [2+4] siklokatalıma tepkimesi sonucunda kromenopiridin türevleri sentezlendi. Bu yöntemin genel anlamda diğer sistemlere uygulanabilirliği sübstitüe salisilaldehit ve naftalin türevleri ile yapılan deneylerle belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Alkin, alkin siklizasyonu, kromenopiridin, benzokromenopiridin, Diels-Alder katılma

Abstract

Development of new Synthetic Strategies for Aza Polycyclic Compounds via Intramolecular Alkyne Cyclization

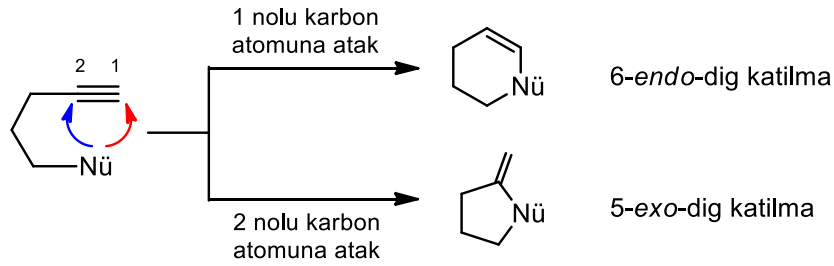
Transition-metal catalyzed reactions have brought a revolution in the field of organic synthesis. When reactive functionalities are created by organometallic reactions, new heterocyclic scaffolds can be synthesized in an excellent way. The most important part of these reaction is transition-metal catalyzed construction of a carbon-carbon as well as carbon-nitrogen bonds. The objective of this project was development of new synthetic methodologies leading to the formation of new heterocyclic compounds where alkyne cyclization was used as the major reaction without metal. We started from the simple starting materials; aromatic compounds bearing aldehyde and hydroxyl groups in the *ortho*-position. Two different alkyne functionalities were attached to the aromatic rings. First *O*-propargyl salicylaldehyde was synthesized. For incorporation of the second propargyl group, the appropriate compounds were reacted with propargylamine. The condensation between the amine functionality and carbonyl group resulted in the formation of imine derivatives with two propargyl groups in the same molecule. Under basic condition, the alkyne was rearranged to the corresponding allene, which is in conjugation with the imine functionality. Intramolecular [2+4] cycloaddition reaction gave the chromenopyridine derivatives. The general applicability of this reaction was shown with different substituted salicylaldehyde as well as with naphthalene ring.

Keywords: Alkyne Alkyne, alkyne cyclization, chromenopyridine, benzochromenopyridine Diels-Alder cycloaddition

1. Giriş

Aza polinükleer aromatik bileşikler doğada yaygın bir şekilde bulunmaktadırlar. Ancak, bunların doğal bileşiklerden izolasyonu çok zahmetli olduğu gibi sentezleri de zordur. Bu bileşiklerin çeşitli biyomoleküllerle etkileşiminin incelenmesi ve kimyası bu bileşikleri çok önemli bir duruma getirmektedir.¹ Bu nedenle azot atomu içeren polinükleer aromatik bileşiklerin sentezi her zaman için araştırmacıların ilgi odağı olmuştur.²

Doğada bulunan bileşiklerin %90'ı karbosiklik veya heterosiklik bileşiklerden oluşmaktadır. Bu bileşiklerin sentezinde en önemli nokta halka uygulanan yöntemlerdir. Bu yöntemlerde yerseçiciliği ve stereoseçicilik de önemli olup kompleks yapıda bileşiklerin sentezi bugün mümkün kılınmaktadır. Bu yöntemlerden birisi çok iyi bilinen ve bir çok grup tarafından uygulanan alkin siklizasyonudur. Bu tepkimeler çoğu zaman "Baldwin Kuralları"na göre adlandırılmaktadır.³ Siklizasyon bir nükleofilin çift bağa veya üçlü bağa katılması ile gerçekleşebildiği gibi elektrosiklik proseslerle de mümkündür. Katılma sonucu oluşan siklizasyonlarda, halka büyüklüğü kullanılan açık zincirli molekülün büyüklüğüne ve yapısına göre değişmektedir. Alkin siklizasyonunda nükleofil ile alkinin açık bir zincirin uçlarında bulunması gerekmektedir. Kapanma nükleofilin saldıracağı karbon atomuna bağlı olarak iki şekilde gerçekleşebilir (Şema 1).

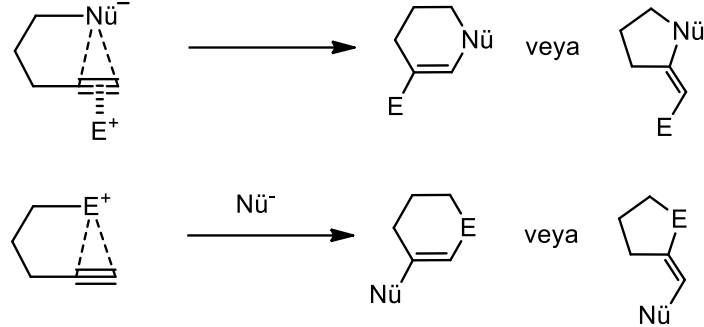


Şema 1. Alkinlerin nükleofil saldırısıyla kapanması

Nükleofil, C-1 nolu karbon atomuna saldırır ve oluşan çift bağ halka içerisinde kalırsa bu tür katımlara *endo*-katılma, saldırı C-2 nolu karbon atomuna gerçekleşir ve çift bağ halka dışında kalırsa bu tür katımlara ise *exo*-katılma denir. Rakamlar oluşan halkanın büyüklüğünü gösterirken "dig" (diagonal) ifadesi ise katılmanın bir üçlü bağa olduğunu ortaya koymaktadır.

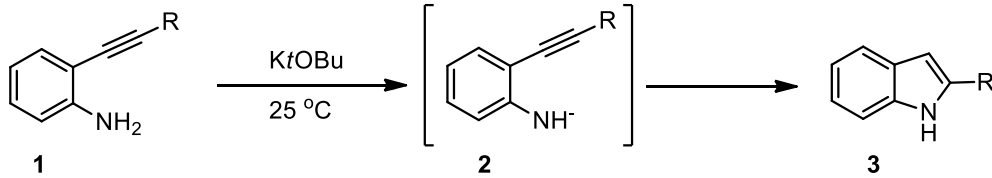
Siklizasyon reaksiyonları bir nükleofil tarafından başlatıldığı gibi elektrofil tarafından da başlatılabilir. Nükleofilik kapanmada çoğu zaman üçlü bağın metal tuzları veya farklı elektrofillerle aktif hale getirilmesi gerekmektedir. Elektrofilik kapanmada ise siklizasyon

doğrudan bir elektrofilin üçlü bağa saldırısı ile başlar ve sonra bir nükleofil atağı ile siklizasyon tamamlanır (Şema 2).



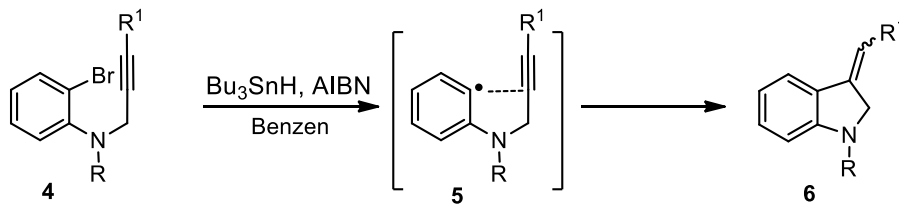
Şema 2. Alkinlerin elektrofil saldırısıyla kapanması

Bu yöntem bir çok heterosiklik bileşiğin sentezine başarılı bir şekilde uygulanmış ve uygulanmaya devam edilmektedir. Örneğin, pirol türevleri **3**, o-etinilanilin türevleri **1**'in uygun baz eşliğinde 5-*endo*-dig siklizasyonu ile kolayca elde edilebilmektedir (Şema 3).⁴



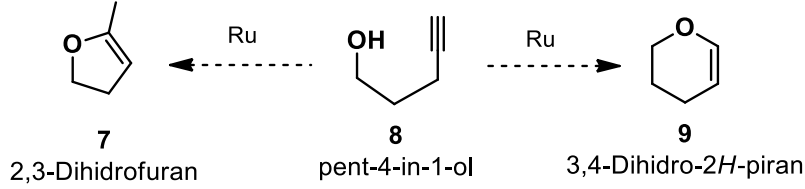
Şema 3. Alkin siklizasyonu ile pirol sentezi

Alkin siklizasyonu ile heterosiklik bileşikler sentezlemede, karbon atomları da nükleofil olarak davranabilirler. Bu kez heteroatomun zincir içinde herhangi bir konumda olması gerekir. 5-Halkalı heterosiklik bileşikler aril radikallerinin siklizasyonu ile kolayca sentezlenebilir. Çıkış bileşiği olarak o-bromoanilin alınır. Azot atomuna propargil grupları bağlanarak **4** nolu bileşik elde edilir. Daha sonra aril radikali **5**, $Bu_3SnH/AIBN$ aracılığı ile oluşturulur. Oluşan aril radikali regiospesifik olarak üçlü bağa katılarak kinetik kontrollü ürün **6**'yı oluşturur. Burada altılı halkanın oluşmaması geçiş kompleks enerjileri ile açıklanmaktadır (Şema 4).⁵



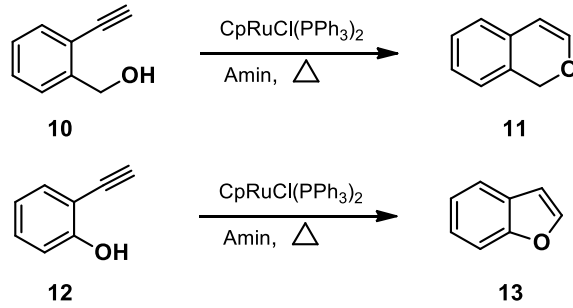
Şema 4. Radikalik alkin siklizasyonu ile pirol sentezi

Benzer yöntemlerin uygulanması ile heterosiklizasyon aracılığı ile furan (7) ve pıran (9) türevleri başarılı bir şekilde sentezlenebilmektedir. Örneğin, Trost ve grubu Ru kompleksleri aracılığı ile pent-4-in-1-ol (21) türevlerini kolayca dihidrofuran türevlerine çevirebilmektedir (Şema 5).⁷



Şema 5. Dihidrofuran ve dihidropıran halkalarının oluşumu

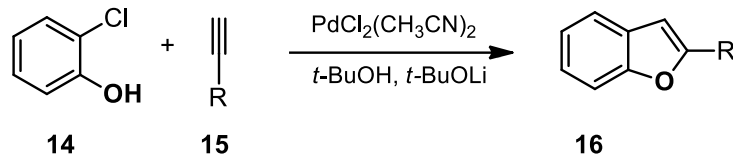
Bu tepkimeler kontrollü bir şekilde yapıldığı zaman kemoselektif olarak dihidropıran sentezini gerçekleştirmek mümkündür. Saa ve grubu bu yöntemi sübstitüe aromatik bileşiklere uygulayarak benzopıran türevlerini başarılı bir şekilde sentezlediler.⁸



Şema 6. Benzopıran ve benzofuran sentezi

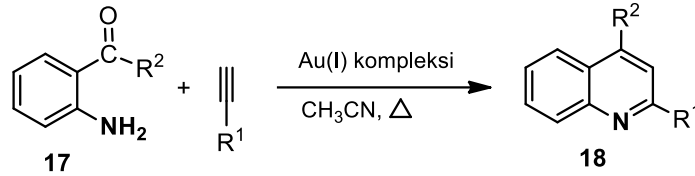
Ru-katalizörleri eşliğinde aromatik (2-etinilfenil)metanol (10) etkin bir şekilde izokromen 11'e dönüşürken 2-etinilfenol (12) benzer koşullarda benzofurana (13) dönüşmektedir. Her iki dönüşümde *endo*-siklizasyon oluşmaktadır (Şema 6).⁸

Yukarıda verilen örneklerde siklizasyon tepkimeleri intramoleküler gerçekleşmektedir. Hidroksil grubu ve alkin grubu aynı molekül üzerinde bulunmaktadır. İntermoleküler siklizasyon tepkimeleri de mümkündür. Örneğin aşağıda verilen örnekte olduğu gibi furan halkası benzen halkasına kenetlenerek yüksek verimle benzofuran türevleri sentezlenebilmektedir (Şema 7).⁹



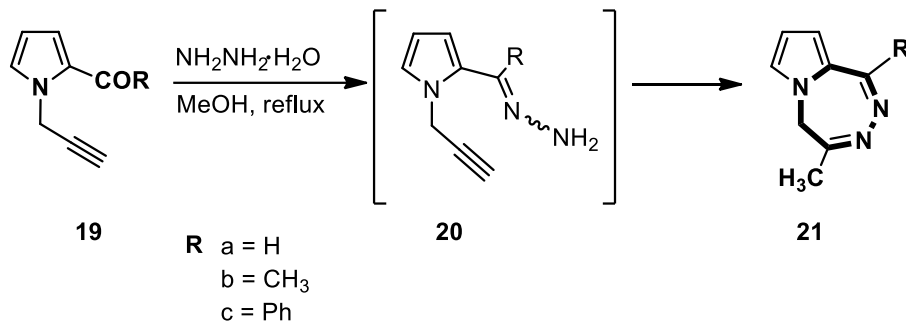
Şema 7. Benzofuranın intermoleküler bir tepkimeyle sentezi

Bu tepkimede ilk etapta **14** ile **15** arasında Sonogashire tipi bir kenetlenme gerçekleşmekte ve araürün olarak oluşan alkinbenzen heterosiklizasyona uğrayarak benzodihidrofuran türevleri **16** oluşmaktadır. Benzer şekilde anilin türevleri **17**, Au(I) katalizörleri eşliğinde asetilen bileşikleriyle yüksek sıcaklıklarda tepkimeye sokulduğu zaman kinolin türevleri **18** oluşmaktadır (Şema 8).¹⁰ Bu ve benzeri örnekleri çoğaltmak mümkündür.



Şema 8. Kinolin türevlerinin altın katalizörlüğünde siklizasyonu ile sentezi

Grubumuzda yürütülen bir proje çerçevesinde, pirol halkasına bağlı alkin gruplarının çeşitli yöntemlerle (metal katalizörlüğünde, hidrazin ve amin bileşikleriyle eşliğinde) siklizasyonu sonucunda literatürde iskelet yapısı bilinmeyen bir dizi yeni bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan biri pirolotriazepin türevlerinin sentezidir.¹¹



Şema 9. Pirolotriazepine türevlerinin alkin siklizasyonu ile sentezi

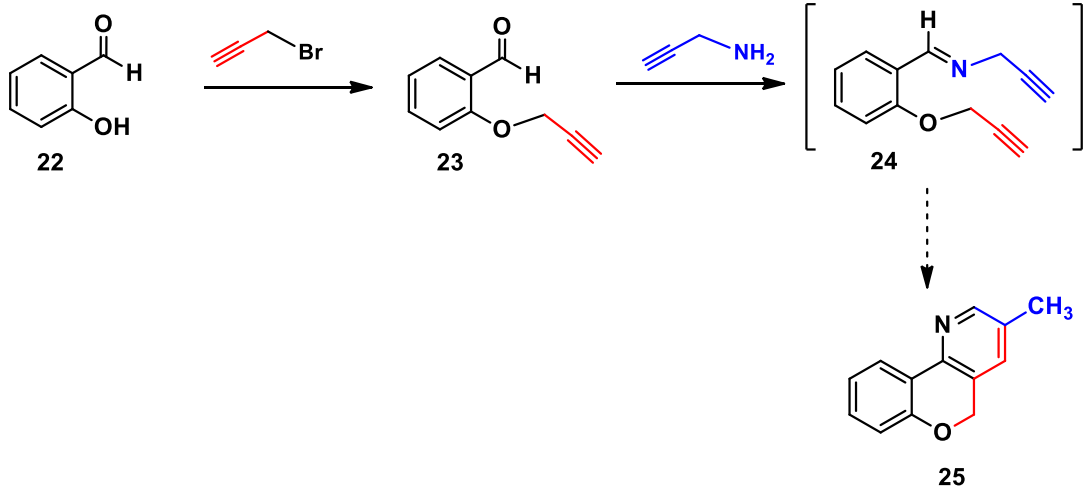
Pirol halkasının α -konumuna karbonil grubu ve azot atomuna da propargil grubunun takılı olduğu sistemler **19**, hidrazin ile tepkimeye sokulduğunda pirolotriazepin türevleri oluşmaktadır (Şema 9).¹¹ Bu reaksiyon esnasında önce hidrazon **20** oluşmakta ve daha sonra alkin grubu

allene izomerize olmakta ve hidrazon grubunun uç azot atomunun allene katılmasıyla halka siklizasyonu gerçekleşmekte ve **21** nolu pirolotriazepin türevi oluşmaktadır.

Alkin siklizasyonu çok geniş bir konu olduğu gibi şu an organik kimyanın en çok çalışılan konularından birisidir. Bu nedenle üzerinde çalışmakta olduğumuz konu geniş kapsamlı olmakla beraber bir çok yeni proje üretecek potansiyele sahiptir.

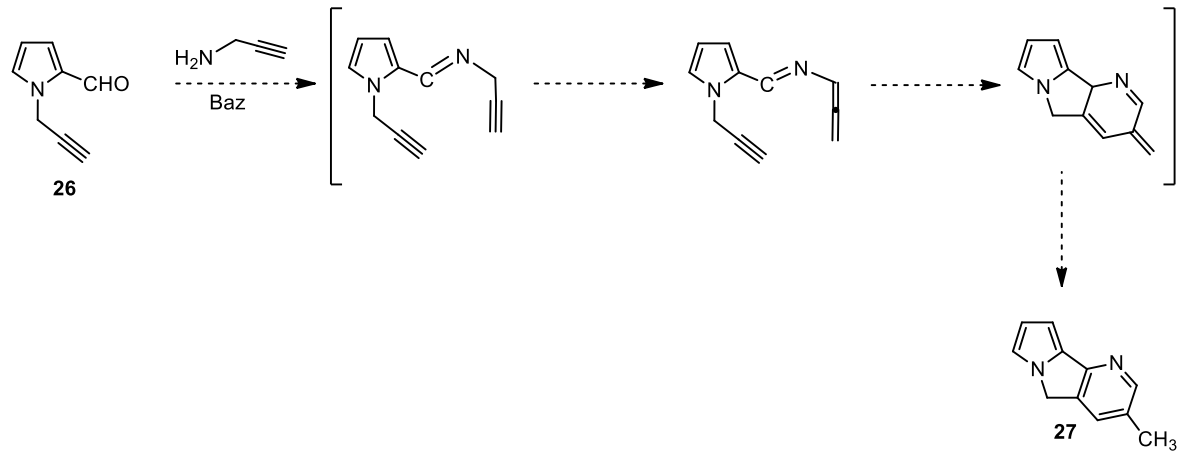
Benzen halkasına bağlı olan süstitüentlerle yapılacak olan kenetlenme tepkimeleri, benzen halkasının kondenze olduğu yeni heteroaromatik bileşiklerin sentezi için yeni bir yöntem oluşturacaktır.

Bu proje çerçevesinde amacımız şimdiye kadar yapılan çalışmalardan çok farklı olarak metal kullanmadan benzen halkasına iki alkin grubu bağlayarak bunlardan birinin dien sistemine çevrilmesi ve intramoleküler Diels-Alder tepkimeleri ile domino siklizasyonu gerçekleştirerek yeni heterosiklik bileşiklerin sentezlemek ve aynı zamanda yeni sentetik yöntemler geliştirmektir.



Şema 10. Kromenopiridin halkasının sentez planı

Çalışmanın birinci bölümünde ilk hedef ticari bir molekül olan salisilaldehitten (**22**) çıkılarak önce hidroksil grubuna propargil grubunun takılması ve daha sonra oluşacak olan ürün **23**'ün aldehit fonksiyonel grubu propargil amin ile tepkimeye sokulacaktır. Yüksek sıcaklıkta yapılması planlanan bu tepkime sonucunda kromenopiridin türevi **25**'in **24** nolu ara ürün üzerinden oluşması beklenmektedir (Şema 10).



Şema 11. Pirolopiridizon halkasının sentez planı

Çalışmanın ikinci bölümünde ise pirol karbaldehit (**26**) literatür verilerine göre sentezlenecek va daha sonra benzklizasyon tepkimeleri propargilamin ile yapılacak ve **27** nolu molekülün oluşup oluşmaması araştırılacaktır. Böylece iskelet yapısı literatürde bilinmeyen, pirolopiridizon türevleri sentezlenmiş olacaktır.

BİRİNCİ BÖLÜM

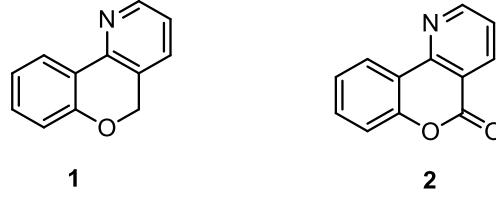
Süstitüe Kromenopiridinlerin O-Propargilli Aromatik Hidroksialdehitlerden Metalsiz Ortamda İntramoleküler Hetero Halkalaşma Yöntemi ile Sentezi

1. Kromenopiridin ve Kromenon Bileşikleri

Azot içeren hetero halkalı moleküller, çeşitli doğal ürünlerde ve sentetik organik molleküllerde bulunması sebebiyle oldukça önemlidir. Bununla bağlantılı olarak, C-N bağının oluşturulması organik molekülleri azot içerir hale getirmesinden ötürü büyük öneme sahiptir. Hetero halkalı bileşik grubu olan kumarinler¹³ doğada kayda değer fonksiyonlara sahip olmakla birlikte farmakolojik uygulamalarda da yer almaktadır.¹⁴ Bu bağlamda, kumarinler; çok sayıda doğal ürünün yapısında, boyar maddelerde, tıbbi ilaçlarda, kimyasal tarım ürünlerinde ve malzeme biliminde oldukça yaygın kullanılırlar.

2*H*-kromen ve 2*H*-kromen-2-on halkalarına kondenze piridin halkası içeren kromenopiridin **1** ve kromenopiridinon **2**; antimikrobiyal,^{15,16} antiinflamatuvar,¹⁵ antibakteriyel,^{17,18} antifungal¹⁸ ve antikanser¹⁹ gibi farmakolojik özelliklere sahip bileşiklerdir. Ayrıca TNF-α inhibisyonunda²⁰ ve anti-inflamatuvar prosesinde²¹ β ligant seçici²² östrojen reseptörü olarak da kullanılan bileşiklerdir.

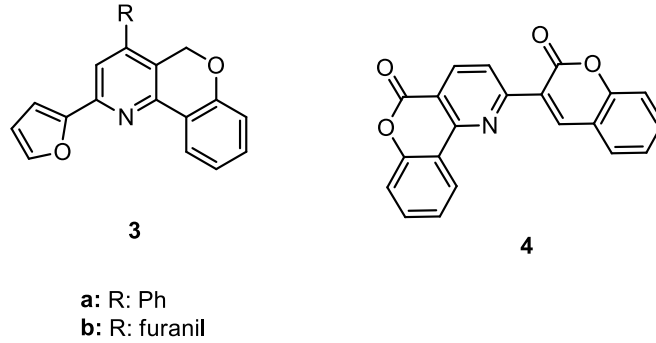
Bunlara ek olarak, kromeno[4,3-*b*]kinolin ve kromen türevlerinin floresans pH sensörü²³ gibi başka aktiviteleri de mevcuttur.



Şema 1. 5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin (**1**) ve 5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin-5-on (**2**) yapıları.

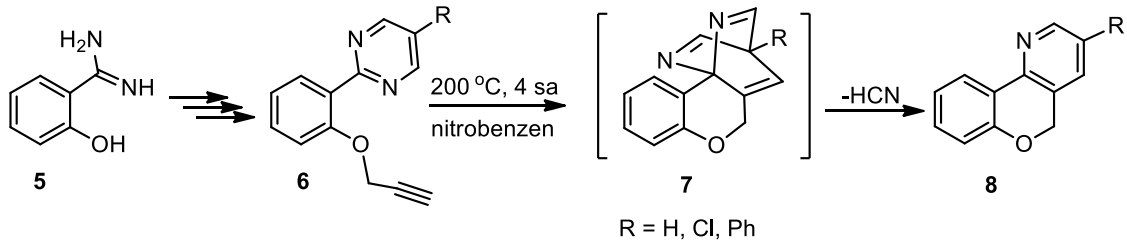
2. İlgili Literatür Özeti

3-Formilkromonlar, aminler ve dialkil asetilendikarboksilatın katalizörsüz ortamda aynı anda kullanılmasıyla kromenopiridinlerin sentezi için etkili bir metot Bazgir ve grubu tarafından geliştirilmiştir.²⁴ Lee ve grubu kromenopiridin türevi olan **3a** bileşiğini sentezleyerek, bu bileşiğin bazı kanser hücrelerine karşı sitotoksit aktivite gösterdiğini belirlemiştir.²⁵ 2-(2-Okso-2*H*-kromen-3-il)-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin-5-on (**4**) iskeleti içeren bileşiklerin antibakteriyel ve antimikrobiyel aktivite gösterdikleri de literatürde bilinmektedir.²⁶



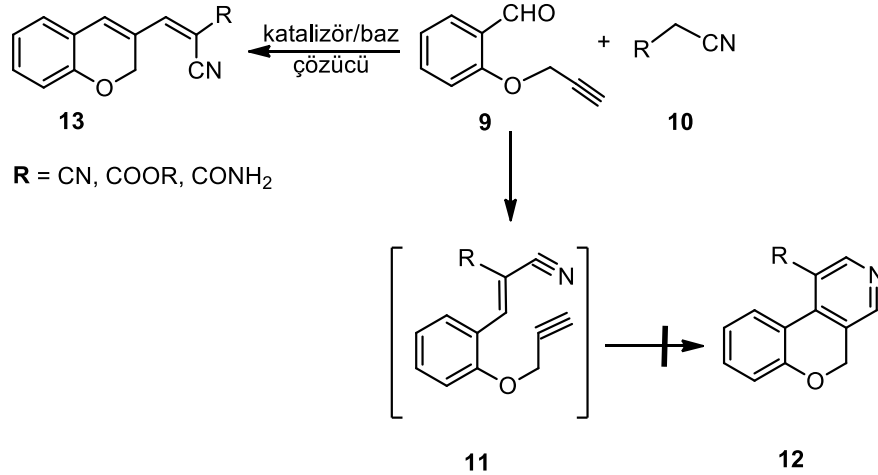
Şema 2. 5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin (**3**) ve 5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin-5-on yapıları.

İntramoleküler [4+2] Diels-Alder halka katılma reaksiyonları hetero halkalı molekül tasarımında oldukça önemli bir role sahiptir. Başlangıç maddesi olarak *o*-hidroksibenzamidin **5** kullanılarak birkaç intramoleküler tepkime sonucunda sentezlenen **6** numaralı bileşiğin yüksek sıcaklığa ısıtılmasıyla önce Diels-Alder reaksiyonu ve ardından gerçekleşen retro Diels-Alder reaksiyonu sonucu kromenopiridin türevleri **8** oluşturulmuştur (Şema 3).²⁷



Şema 3. Molekül içi [4 + 2] halkalaşma reaksiyonuyla kromenopiridin **8** 'in sentezi

Palacios ve grubu,²⁸ N-vinilik fosfazenlerin aldehit türevleri ile aza-Wittig reaksiyonlarını kullanarak çeşitli üç ve dört halkalı kondenze kromenopiridinlerin sentezini gerçekleştirmiştir. Son zamanlarda, 5*H*-kromeno[4,3-*c*]piridin gibi kondenze olmuş üç halka içeren hetero halkalı bileşiklerin sentezini gerçekleştirmek amacıyla, [3+2+1] halka katılma stratejisi bir aldehit, glisin esterinin aldimini ve uç alkin kullanılarak AuCl₃ katalizörlüğünde geliştirilmiştir.²⁹ Yakın zamanda, Singh ve grubu,³⁰ O-propargil salisilaldehit (**9**) ile birlikte malononitril, etil siyanoasetat ya da siyanoasetamit kullanarak domino Knoevenagel/Diels-Alder reaksiyonu ile 5*H*-kromeno[3,4-*c*]piridin türevlerini **12** elde etmeye çalışmışlar, fakat beklenen ürün **12** yerine **13** numaralı ürünü elde etmişlerdir (Şema 4).

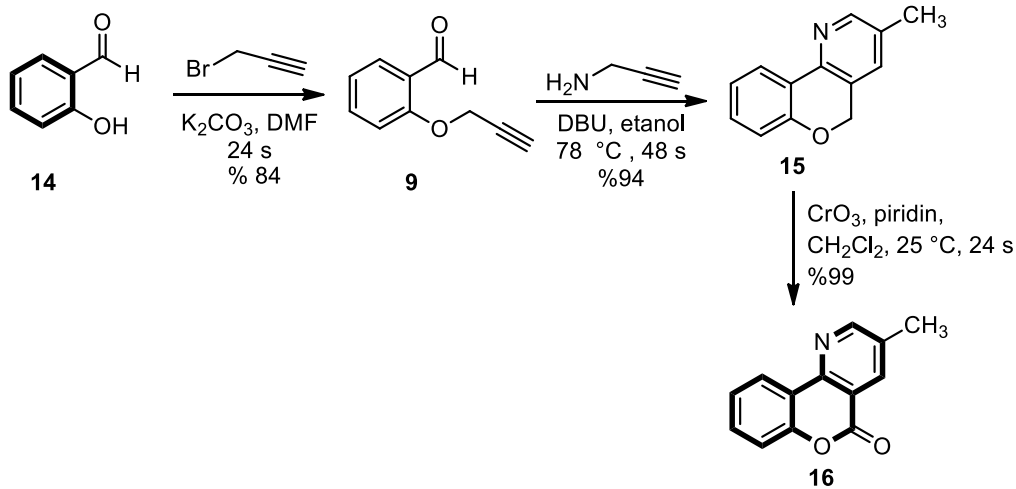


Şema 4. Kromenopiridin **12**'nin sentez için yapılan girişim

Bu nedenle, sübstitüe piridin ve benzen halkası içeren kromenopiridin türevlerinin eldesi için sentez yöntemlerinin geliştirilmesi araştırmacıların ilgisini çekmektedir.³¹ Bu çalışmada, kromenopiridin iskeleti içeren bileşiklerin sentezi için sadece 2 kademedен oluşan yeni bir sentetik yöntem geliştirildi. Metalsiz ortamda gerçekleştirilen alkin halkalaşma reaksiyonu çalışmanın ana kademesini oluşturmaktadır.

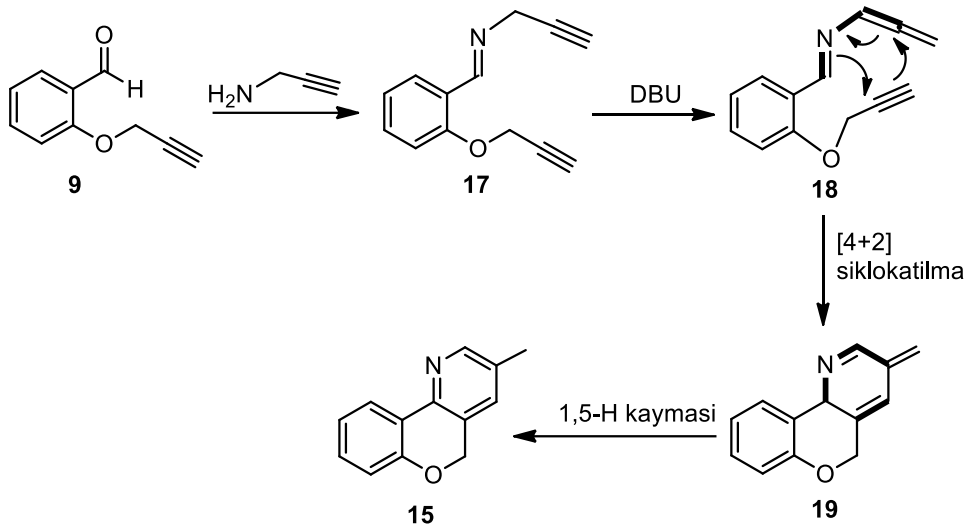
3. Yapılan Çalışmalar ve Elde Edilen Sonuçlar

Kromenopiridin iskeletinin oluşturulması için, öncelikle, salisilaldehitten (**14**) başlayarak 2-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit (**9**) sentezlendi. Salisilaldehitin potasyum karbonat varlığında propargil bromür ile muamelesi sonucu **9** numaralı bileşiğin eldesi %84 verimle sağlandı (Şema 3).³² İkinci propargil grubunu yapıya katmak amacıyla **9** numaralı bileşik DBU varlığında propargil amin ile muamele edildi (Şema 5). Bu reaksiyon sonucunda halkalaşma ürünü **15**, imin **17** ara ürünü üzerinden %94 verimle elde edildi. Yapı 1 ve 2 boyutlu NMR spektrumları (DEPT, COSY, HSQC VE HMBC) aracılığı ile aydınlatıldı. **15** numaralı kromenopiridinin CrO₃ ile piridin/metilen klorür içerisinde oksidasyonu sonucu, hedeflenen 5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin-5-on **16** bileşiğin sentezi kantitatif verimle gerçekleştirildi.



Şema 5. Kromenopiridin **15** ve kromenopiridinon **16**'nın sentezi.

Kromenopiridin **15**'in oluşum mekanizması Şema 6'da verilmiştir. Tahminimize göre ilk aşamada propargil amin, aldehit grubu ile tepkimeye girerek **17**'yi oluşturmaktadır. Alkin grubuna komşu metilen protonlarının asidikliği imin grubu nedeniyle daha da artmaktadır. Bu nedenle reaksiyon ortamında bulunan baz metilen protonlarından birisini kopararak alkin grubunun ilgili allen **18**'e dönüşmesini sağlamaktadır.

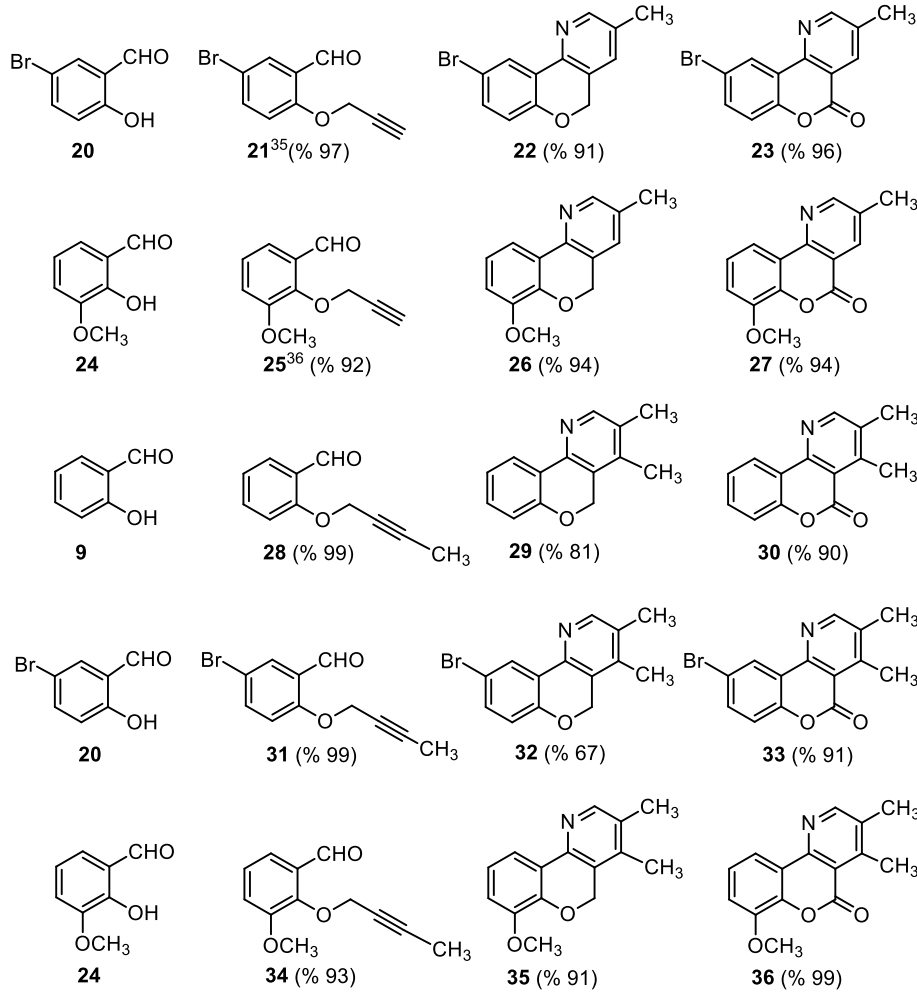


Şema 6. 15 numaralı kromenopiridin türevinin oluşum mekanizması.

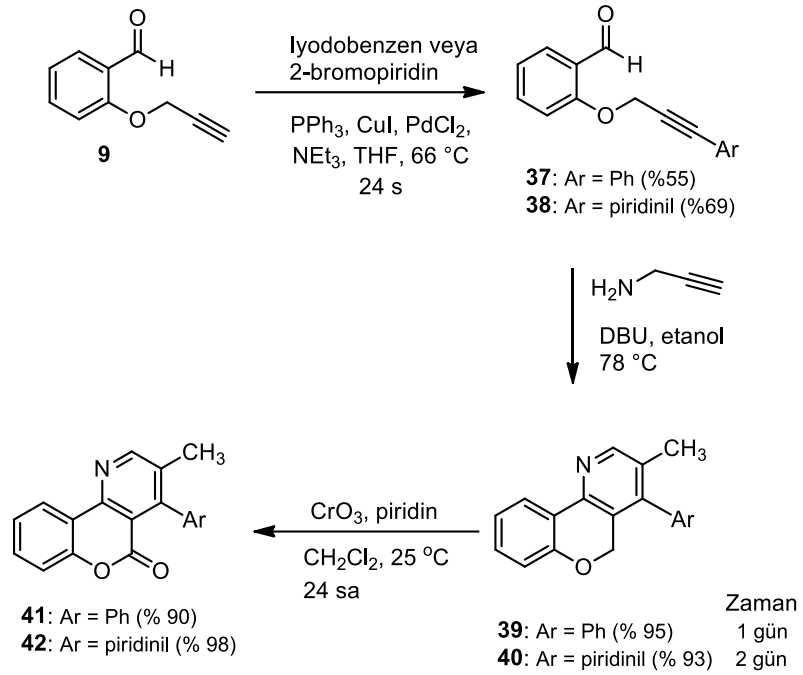
Son yaptığımız çalışmalarda, buna benzer alkinlerin baz muamelesiyle kolayca ilgili allen izomerasyonu oluşturduğunu kanıtladık.³³ Daha sonra, alkin ile oluşan dien sistemi (imin ve allen sisteminin çift bağlarından biri) arasında molekül içi [4+2] Diels-Alder katılma reaksiyonu gerçekleşmekte ve akabinde 1,5-H kaymasıyla ilgili kromenopiridin **15** oluşmaktadır.

Elde etmiş olduğumuz bu umut verici sonuçlardan dolayı, bu halkalaşma metodunu farklı moleküllere de uygulayarak hem benzen halkası hem de piridin halkası üzerinden çeşitli türevler elde etmeyi amaçladık. Ayrıca bu tepkimenin genel bir tepkime olduğunu ortaya koymak için benzen halkasına ve alkin gruplarına çeşitli fonksiyonel gruplar takarak tepkimeleri süstitüe ürünlerle gerçekleştirdik. Öncelikle, aldehit fonksiyonel grubuna göre meta pozisyonunda süstitüent bulunan iki aromatik alkin **21** ve **25** sentezlendi. Bu bileşikler de propargil amin ile muamele edildi ve daha sonra aynı koşullarda tepkimeye sokularak ilgili halkalaşma ürünleri **23** ve **27**'nin sentezi gerçekleştirildi (Şema 7). Sonrasında süstitüent olarak metil grubu içeren **28**, **31** ve **34**'ün numaralı alkinler için aynı yöntem uygulandı. Başlangıç ürünlerinin sentezi için, propargil bromür yerine 1-bromo-2-bütün kullanıldı. Hedeflenen **29**, **32** ve **35** numaralı hetero halkalı ürünler yüksek verimlerle sentezlendi. Elde edilen tüm kromenopiridin türevlerindeki metilen grupları CrO₃ kullanılarak yükseltgendi ve ilgili ürünler **23**, **27**, **30**, **33**, **36** elde edildi. Yaptığımız çalışmada, genel olarak süstitü alkinlerin diğerlerine göre daha az reaktif oldukları gözlemlendi. (Şema 7).

Sonrasında, alkin sistemiyle konjuge olan sübstitüentlerin etkisi test edildi. Bunun için alkin uç karbon atomuna benzen ve sübstitüe benzen türevlerini takma planlandı. **37** ve **38** numaralı ürünlerin sentezi için Sonogashira kenetlenme reaksiyonu³⁴ uygulandı. Sonogashira tepkimesinde paladyum tuzları katalizör olarak kullanılırken ve bakır(I) ise kokatalizör olarak kullanıldı. **37** ve **38** numaralı bileşiklerin propargil amin ve DBU ile etanolün kaynama sıcaklığında muamelesi sonucu halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirildi ve ilgili ürünler **39** ve **40** elde edildi (Şema 8). Yukarıda bahsedilen yöntemin bu bileşiklere uygulanması sonucunda arzu edilen kromenopiridin türevleri yüksek verimlerle sentezlendi (Şema 7). Oluşan bu ürünlerin CrO₃ ile oksitlenmesi sonucunda **41** ve **42** numaralı kromenopiridinon türevleri elde edildi.

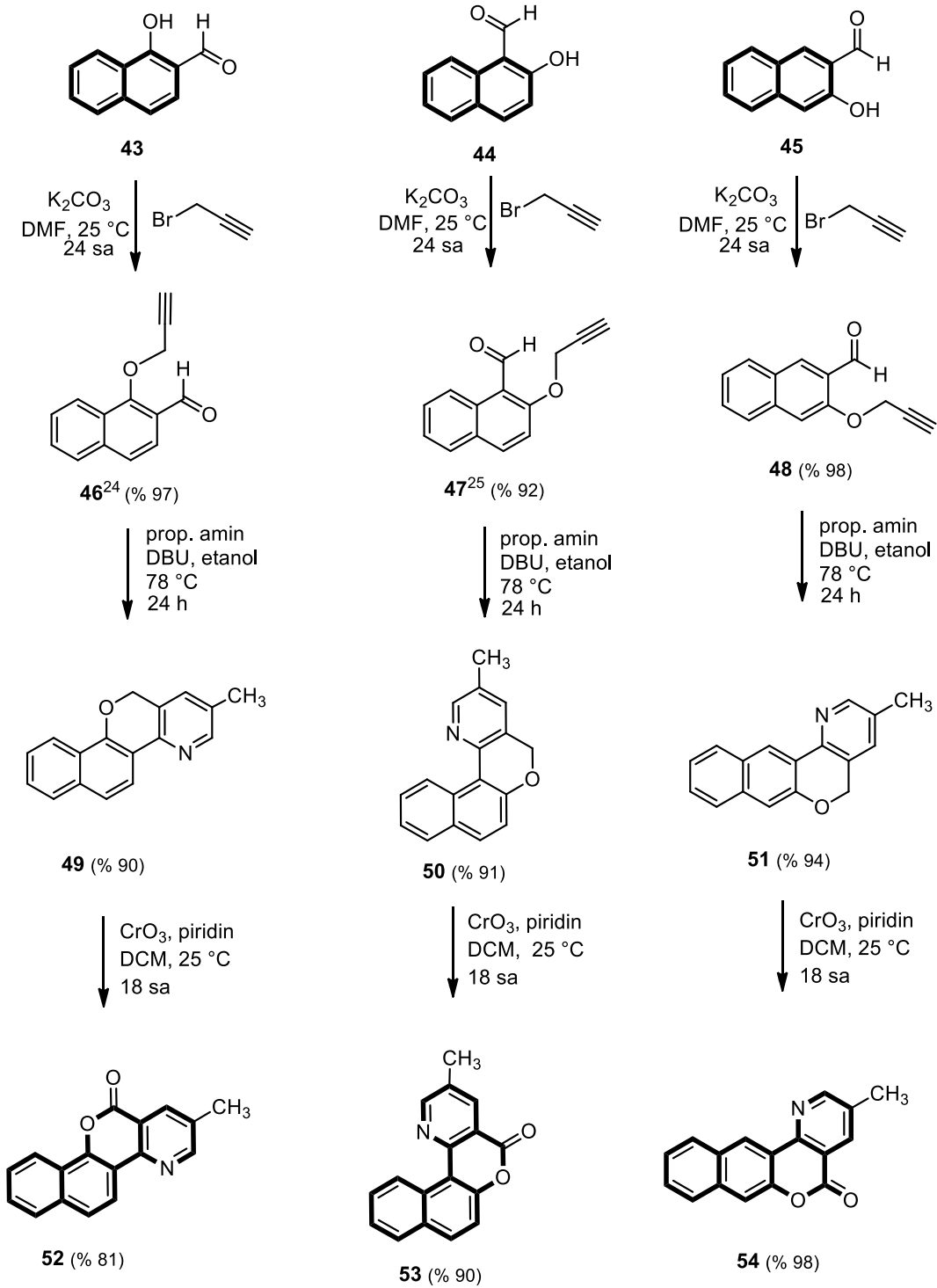


Şema 7. Kromenopiridinon türevleri; **23**, **27**, **30**, **33**, **36** ve öncüleri. Verimler parantez içinde verilmiştir.



Şema 8. Süstitüe kromenopiridinlerin sentezi

Son olarak, ilgili reaksiyonun farklı sistemlerdeki uygulamasını görmek için, izomerik yapıdaki hidroksinaftaldehitlerle (**43-45**) çalışıldı. Öncelikle, **46-48** numaralı O-propargil naftaldehitler ilgili hidroksinaftaldehitlerden çıkarak oldukça yüksek verimlerle hazırlandı (Şema 9). Daha sonra, **46-48** numaralı naftaldehitler propargil amin ve DBU ile etanol içerisinde etanolün kaynama sıcaklığında muamele edilerek izomerik benzokromenopiridin türevleri sentezlendi. Bu bileşiklerin yükseltgenmesi için diklorometan içerisinde, CrO₃ kullanılarak ilgili **52-54** numaralı benzokromenopiridinon türevleri elde edildi (Şema 9).



Şema 9. 52, 53 ve 54 numaralı benzokromenopiridinon türevlerinin sentezi. İlgili verimler parantez içinde yazılmıştır.

4. Sonuç

Sonuç olarak; (benzo)kromenopiridin ve (benzo)kromenopiridinon türevlerinin sentezi için kısa ve öz bir sentetik yöntem geliştirildi. Geliştirmiş olduğumuz bu yöntemde dört ana tepkime uygulandı.

1. Benzaldehitlerin ve naftaldehitlerin O-propagillenmesi,
2. Sonogashira kenetlenme tepkimesiyle alkin fonksiyonel grubuna sübstitüent takılması,
3. İnamoleküler Diels-Alder Katılma tepkimesi ile hetero halkalaşması
4. CrO₃ ile metilen grubunun ilgili ketona yükseltgenmesi

Bu tepkimelerin uygulanması ile basit moleküllerden çıkarak 2 veya 3 kademedeki trisiklik bir yapının, kromenopiridin türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Ayrıca, araştırmalarımız bu yöntemin genel bir yöntem olduğunu bu yöntemin farklı sistemlere de uygulanması sonucunda çok farklı yapıda çeşitli bileşiklerin sentezlenebileceğini göstermektedir.

5. Deneysel Kısım

1. Sübstitüe 2-(Prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit Sentezi için Genel Prosedür

Aromatik hidroksialdehit (10 mmol) 5 mL DMF içerisinde çözüldü ve susuz K₂CO₃ (12.0 mmol) ilave edildi. 20 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, propargil bromür (11.0 mmol) ilave edildi ve karışım aynı sıcaklıkta bir gece karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, etil asetat (30 mL) eklendi, organik faz su ile yıkandı (3 × 50 mL) ve sonra MgSO₄ ile kurutuldu. Solventin düşük basınçta uzaklaştırılmasıyla ürün elde edildi.

1.1. 2-(Prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit (9)

Salisilaldehit (**14**) (1.0 g, 8.19 mmol), susuz K₂CO₃ (1.7 g, 12.3 mmol) ve propargil bromür (1.05 mL, 9.82 mmol) yukarıdaki genel prosedüre uygun olarak reaksiyona sokuldu **9** numaralı ürün elde edildi (1.1 g, %84). Bu ürün kloroform içerisinde kristallendirildi (renksiz kübik kristaller), e.n. 68-69 °C (Lit. e.n., 69-70 °C³⁵). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.49 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 4.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.6, 159.9, 135.8, 128.6, 125.6, 121.8, 113.3, 77.8, 76.6, 56.5; IR (KBr, cm⁻¹) 3270, 2887, 2117, 1678, 1594, 1456, 1286,

1221, 1191, 1006, 757, 676, 654, 609; HRMS-TOF [M - H]⁻ C₁₀H₇O₂ için hesaplanan; 159.04515, bulunan: 159.04432.

1.2. 5-Bromo-2-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit (21)

5-Bromo-salisilaldehit (**20**) (2.0 g, 9.95 mmol), susuz K₂CO₃ (2.1 g, 14.9 mmol) ve propargil bromür (1.3 mL g, 11.9 mmol) yukarıdaki genel prosedüre uygun olarak reaksiyona sokuldu **21** numaralı ürün elde edildi (2.3 g, 97%). Elde edilen ürün kloroform/hegzan içerisinde kristallendirildi (beyaz iğne kristaller), e.n. 94-95 °C (Lit. e.n., 94-96 °C³⁵). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.40 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.2, 158.7, 138.2, 131.3, 126.9, 115.5, 114.7, 77.3, 77.1, 56.8; IR (KBr, cm⁻¹) 3099, 3080, 2870, 2762, 2120, 1680, 1589, 1472, 1454, 1395, 1291, 1275, 1216, 1183, 1124, 1011, 927, 906, 877, 815, 784, 684, 620, 588; HRMS-TOF; [M - H]⁻ C₁₀H₆BrO₂ için hesaplanan 236.95567, bulunan: 236.95485.

1.3. 3-Metoksi-2-(prop-2-iniloksi)benzaldehit (25)

3-Metoksi-salisilaldehit **24** (2.0 g, 13.1 mmol), susuz K₂CO₃ (2.7 g, 19.7 mmol), ve propargil bromür (1.7 mL, 15.8 mmol) yukarıdaki genel prosedüre uygun olarak reaksiyona sokuldu **25** numaralı ürün elde edildi (2.3 g, 92%). Elde edilen ürün kloroform/hegzan içerisinde kristallendirildi (renksiz kübik kristal), e.n. 49-50 °C (Lit. e.n. (49-50 °C³⁶). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.50 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.48 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 190.64, 152.95, 149.58, 131.25, 125.00, 118.97, 117.86, 77.29, 77.11, 60.94, 56.14; IR (KBr, cm⁻¹) 3266, 2950, 2890, 2838, 2118, 1681, 1583, 1476, 1437, 1383, 1317, 1266, 1250, 1202, 1178, 1066, 982, 913, 782, 749, 666, 650, 602; HRMS-TOF; [M-H]⁻ C₁₁H₉O₃ için hesaplanan: 189.05572, bulunan: 189.05505.

1.4. 2-(But-2-iniloksi)benzaldehit (28)

Salisilaldehit (**14**) (0.5 g, 4.1 mmol), 1-bromobüt-2-in (0.66 mL, 6.14 mmol), ve susuz K₂CO₃ (0.68 g, 4.9 mmol) 5 mL DMF içerisinde reaksiyona sokuldu ve yukarıdaki genel prosedüre uygun olarak sonlandırılan reaksiyondan renksiz yağimsı ürün **28** elde edildi (0.71 g, 99%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.49 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.5, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (br t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.78 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 1.86

(t, $J = 2.3$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 189.5, 160.1, 135.7, 128.2, 125.3, 121.2, 113.3, 84.7, 73.4, 57.0, 3.5; IR (KBr, cm^{-1}) 2917, 2864, 2231, 1686, 1597, 1480, 1458, 1397, 1369, 1286, 1261, 1217, 1190, 1162, 1102, 1042, 995, 831, 755, 645, 595. HRMS-TOF; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NaO}_2$ için hesaplanan: 197.05785, bulunan: 197.05761.

1.5. 5-Bromo-2-(büt-2-iniloksi)benzaldehit (31)

5-Bromo-salisilaldehit (**20**) (2.0 g, 9.95 mmol), 1-bromobüt-2-in (1.05 mL, 11.9 mmol), ve K_2CO_3 (2.1 g, 14.9 mmol) 10 mL DMF içerisinde yukarıdaki genel prosedüre uygun olarak reaksiyona sokuldu ve **31** numaralı ürün elde edildi (2.5 g, 99%). Reaksiyon ürünü etil asetat içerisinde kristallendirildi (beyaz küçük iğne), e.n. 79-80 °C. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.39 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.77 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 1.86 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 188.4, 159.1, 138.2, 131.1, 126.9, 115.7, 114.3, 85.5, 73.0, 57.5, 3.8; IR (KBr, cm^{-1}) 2861, 2246, 1680, 1588, 1474, 1382, 1270, 1235, 1184, 1125, 989, 880, 810, 643; HRMS-TOF; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrNaO}_2$ için hesaplanan: 274.96781, bulunan: 274.97018.

1.6. 3-Metoksi-2-(büt-2-inil)oksi)benzaldehit (34)

3-Metoksi-salisilaldehit (**24**) (2.0 g, 13.1 mmol), propargil bromür (1.4 mL, 15.8 mmol), ve K_2CO_3 (2.7 g, 19.7 mmol) 10 mL DMF içerisinde yukarıdaki genel prosedüre uygun olarak reaksiyona sokuldu ve **34** numaralı ürün elde edildi. Elde edilen ürün EtOAc/petrol eteri içerisinde kristallendirildi (küçük beyaz iğne), e.n. 51-52 °C. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.47 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.19 (dd, AB-sistemin A-Kısmı, $J = 8.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, AB-sistemin B-Kısmı, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.80 (q, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.76 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 190.8, 153.2, 149.9, 131.6, 124.9, 118.8, 117.8, 85.7, 74.1, 62.0, 56.1, 3.56; IR (KBr, cm^{-1}) 2843, 1682, 1583, 1479, 1442, 1248, 1064, 961, 775, 7461; HRMS-TOF; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NaO}_3$ için hesaplanan: 227.06787, bulunan: 227.06991.

1.7. 2-[(3-Fenilprop-2-inil)oksi]benzaldehit (37)

İyodobenzen (0.6 mL, 5.5 mmol), PPh_3 (52 mg, 0.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 mg, 0.05 mmol), kuru trietilamin (1.5 mL, 7.5 mmol) ve CuI (28 mg, 0.15 mmol), 2-(prop-2-iniloksi)benzaldehitin (**9**) (0.8 g, 5 mmol) kuru THF (8 mL) içerisindeki çözeltisine eklendi. Karışım bir gece boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü düşük basınç altında uçuruldu ve ham karışım etilasetat (75 mL) ve su (3 × 50 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra,

organik faz doymuş NaCl çözeltisiyle (50 mL) ile yıkanıp MgSO₄ kullanılarak kurutuldu. Düşük basınç altında çözücüsü uzaklaştırılan ham madde (1:8) etil asetat/hegzan elüenti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve **37** numaralı ürün kloroform/hegzan karışımı kullanılarak kristallendirildi (beyaz iğnemsiz kristal). (ham verim: 0.96 g, 81%, izole verim: 0.65 g, 55%), e.n. 79-80 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.53 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 8.5, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.21 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (br t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.8, 160.2, 135.8, 131.9 (2 C), 129.1, 128.7, 128.5 (2 C), 125.8, 122.0, 121.7, 113.6, 88.2, 83.1, 57.5; IR (KBr, cm⁻¹) 2888, 1679, 1596, 1479, 1459, 1400, 1284, 1222, 1005, 958, 757, 687; HRMS-TOF; [M +Na]⁺ C₁₆H₁₂NaO₂ için hesaplanan 259.07295, bulunan: 259.07528.

1.8. 2-[(3-Piridin-2-ilprop-2-inil)oksi]benzaldehit (**38**)

2-(Prop-2-iniloksi)-benzaldehit (**9**) (0.8 g, 5 mmol), 2-bromopiridin (1.4 mL, 6 mmol), PPh₃ (52 mg, 0.2 mmol), Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.05 mmol), kuru trietilamin (1.5 mL, 7.5 mmol) ve CuI (28 mg, 0.15 mmol) THF (7 mL) içerisinde yukarıdaki prosedüre benzer şekilde reaksiyona sokuldu. Reaksiyondan elde edilen karışım etil asetat/hegzan (1:4 den 1:1 e) elüenti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve **38** numaralı bileşik kloroform/hegzan içerisinde kristallendirildi (beyaz iğnemsiz kristal). (1.14 g; NMR verimi: 96%, 0.81 g; izole verim: 69%), e.n. 103-104 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.53 (s, 1H), 8.58 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (dt, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.21 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.07 (br t, *J* = 7.4, 1H), 5.09 (s, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.6, 160.0, 150.2, 142.3, 136.4, 135.9, 128.7, 127.5, 125.6, 123.6, 121.8, 113.4, 87.2, 82.9, 57.0. IR (KBr, cm⁻¹) 2858, 1682, 1600, 1464, 1379, 1239, 995, 985, 844, 761; HRMS-TOF; [M - H]⁻ C₁₅H₁₀NaNO₂ için hesaplanan: 260.0682, bulunan: 260.07134.

2. Sübstitüe aldehytlerin propargil amin ile halkalaşma reaksiyonu için genel prosedür:

Substitüe benzaldehyt (5 mmol) 15 mL etanol içerisinde çözüldü. Bu çözücü karışımına, DBU (0.8 mL, 5 mmol) ve propargil amin (0.66 mL, 10.44 mmol) oda sıcaklığında eklendikten sonra, karışım 2 gün kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uzaklaştırılarak kalan ham madde etil asetat (50 mL) içerisinde çözüldü. Organik çözücü, su (3 × 50 mL) ile yıkandı ve MgSO₄ ile

kurutuldu. Çözücünün düşük basınç altında uzaklaştırılmasıyla, ham madde karışımı ilgili ürünü vermek üzere uygun çözücüden kristallendirildi.

2.1. 3-Metil-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin (15)

2-(Prop-2-iniloksi)benzaldehit (**9**) (0.5 g, 3.12 mmol), DBU (0.47 mL, 3.12 mmol), ve propargil amin (0.4 mL, 6.27 mmol) yukarıdaki bileşiği vermek üzere reaksiyona sokuldu. Ham madde CHCl₃/petrol eteri ile kristallendirilerek **15** numaralı ürün beyaz kristaller şeklinde elde edildi (580 mg, 94%), e.n. 174-176 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (br d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.1, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (dt, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 149.8, 146.2, 132.8, 132.4, 131.0, 125.9, 124.5, 123.3, 122.5, 117.1, 68.0, 18.5; IR (KBr, cm⁻¹) 2920, 1719, 1605, 1455, 1254, 1174, 1151, 936, 751; HRMS-TOF; [M + H]⁺ C₁₃H₁₂NO için hesaplanan: 198.09134, bulunan: 198.09148.

2.2. 9-Bromo-3-metil-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin (22)

5-Bromo-2-(prop-2-iniloksi)benzaldehit (**21**) (0.4 g, 1.67 mmol), DBU (0.25 mL, 1.67 mmol) ve propargil amin (0.22 mL, 3.34 mmol) 10 mL etanol içerisinde, **22** numaralı ürünü vermek üzere bir gece kaynama sıcaklığında karıştırıldı ve ham madde EtOH/petrol eteri içerisinde kristallendirilerek beyaz kübik kristaller halinde elde edildi. (420 mg, 91%), e.n. 91-93 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (br s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.1, 150.0, 144.9, 133.4, 133.1, 132.8, 127.1, 125.7, 125.0, 118.8, 115.0, 68.0, 18.5; IR (KBr, cm⁻¹) 2917, 1685, 1586, 1456, 1259, 1216, 1026, 875, 809, 750; HRMS-TOF; [M + H]⁺ C₁₃H₁₁BrNO için hesaplanan: 276.00185, bulunan: 275.99979.

2.3. 7-Metoksi-3-metil-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin (26).

3-Metoksi-2-(prop-2-iniloksi)-benzaldehit (**25**) (0.4 g, 2.1 mmol), DBU (0.31 mL, 2.1 mmol) ve propargil amin (0.27 mL, 4.2 mmol) 10 mL etanol içerisinde bir gece kaynama sıcaklığında karıştırıldı ve ilgili ürün **26** elde edildi. Oluşan ürün EtOH içerisinde kristallendirilerek beyaz iğnemsî kristaller elde edildi. (0.45 g, 94%), e.n. 105-106 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.8, 146.0, 143.7, 143.1, 138.4, 134.6, 128.2, 123.1, 118.5, 117.5, 115.6, 67.3, 56.3, 18.4; IR (KBr, cm⁻¹)

2943, 2842, 1689, 1581, 1482, 1441, 1270, 1255, 1184, 1103, 1075, 952, 867, 797, 761, 738, 658; HRMS-TOF; $[M + H]^+$ $C_{14}H_{14}NO_2$ için hesaplanan: 228.10191, bulunan: 228.10159.

2.4. 3,4-Dimetil-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin (29)

2-(Büt-2-iniloksi)benzaldehit (28) (0.4 g, 2.3 mmol), DBU (0.35 mL, 2.3 mmol), ve propargil amin (0.3 mL, 4.6 mmol) 10 mL etanol içerisinde yukarıdaki 29 numaralı bileşiği vermek üzere reaksiyona sokuldu ve ham madde kloroform/petrol eteri içerisinde beyaz iğnemsî kristaller elde edildi. (0,39 g, 81%), e.n. 153-154 °C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (dt, $J = 1.0, 7.6$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.8, 149.5, 146.2, 140.7, 131.5, 130.7, 124.8, 124.7, 123.6, 122.4, 116.7, 65.7, 17.1, 14.1; IR (KBr, cm^{-1}) 2993, 1595, 1497, 1458, 1385, 1218, 1036, 1012, 857, 750; HRMS-TOF; $[M + H]^+$ $C_{14}H_{14}NO$ için hesaplanan: 212.10699, bulunan: 212.10710.

2.5. 9-Bromo-3,4-dimetil-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin (32)

5-Bromo-2-(büt-2-iniloksi)benzaldehit (31) (0.5 g, 1.98 mmol), DBU (0.3 mL, 1.98 mmol) ve propargil amin (0.5 mL, 7.9 mmol) 10 mL etanol içerisinde yukarıdaki 32 numaralı bileşiği vermek üzere reaksiyona sokuldu. Ürün kloroform/petrol eteri içerisinden beyaz toz halinde elde edildi. (0,38 g, 67%), e.n. 143-144 °C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.5, 149.4, 144.7, 140.9, 133.1, 132.0, 127.2, 125.1, 124.5, 118.4, 114.8, 65.6, 16.9, 13.9; IR (KBr, cm^{-1}) 2917, 1595, 1455, 1381, 1315, 1219, 1012, 812; HRMS-MALDI; $[M + H]^+$ $C_{14}H_{13}BrNO$ için hesaplanan: 290.01750, bulunan: 290.01743.

2.6. 7-Metoksi-3,4-dimetil-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin (35)

3-Metoksi-2-(büt-2-iniloksi)-benzaldehit (34) (0.5 g, 2.4 mmol), DBU (0.36 mL, 2.4 mmol), ve propargil amin (0.3 mL, 4.9 mmol) 10 mL etanol içerisinde 35 numaralı ürün vermek üzere reaksiyona sokuldu. İlgili ürün EtOAc içerisinde beyaz iğnemsî formda kristallendirildi. (540 mg, 91%), e.n. 147-148 °C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (br s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.5, 148.5, 146.2, 145.0, 140.7, 131.6, 124.7, 124.4, 121.9, 116.7, 112.9, 66.0, 56.3, 17.1, 14.1; IR (KBr, cm^{-1}) 2916, 1595, 1561, 1441, 1390,

1218, 1176, 1059, 878, 743; HRMS-TOF; $[M + H]^+$ $C_{15}H_{16}NO_2$ için hesaplanan: 242.11756, bulunan: 242.11759.

2.7. 3-Methyl-4-fenil-5H-kromeno[4,3-b]piridin (39)

2-[(3-fenilprop-2-inil)oksi]benzaldehit (37) (170 mg, 0.7 mmol), DBU (0.1 mL, 0.7 mmol), ve propargil amin (0.14 mL, 2.15 mmol) 39 numaralı bileşiği vermek üzere bir gece kaynama sıcaklığında karıştırıldı. İlgili ürün kloroform/hegzan içerisinde kristallendirilerek beyaz kübik kristaller elde edildi. (186 mg, 95%), e.n. 140-141 °C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 3H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 7.11 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.11 s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.0, 150.0, 146.7, 146.2, 136.1, 131.0, 130.6, 129.0 (2C), 128.4, 128.2 (2 C), 124.7, 124.1, 123.6, 122.5, 116.9, 66.3, 17.3.; IR (KBr, cm^{-1}) 2922, 1605, 1511, 1456, 1245, 1176, 1030, 832; HRMS-TOF; $[M + H]^+$ $C_{19}H_{16}NO$ için hesaplanan: 274.12264, bulunan: 274.12436.

2.8. 3-Methyl-4-piridin-2-il-5H-kromeno[4,3-b]piridin (40)

2-[(3-piridin-2-ilprop-2-inil)-oksi]benzaldehit (38) (0.5 g, 2.1 mmol), DBU (0.3 mL, 2.1 mmol) ve propargil amin (0.5 mL, 8.4 mmol) 10 mL etanol içerisinde 40 numaralı ürünü vermek üzere bir gece kaynama sıcaklığında karıştırıldı. İlgili ürün EtOH/petrol eteri içerisinde kristallendirilerek açık kahverengi toz şeklinde elde edildi. (540 mg, 93%), e.n. 115-116 °C. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (ddd, $J = 4.9, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (dt, $J = 1.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 7.7, 4.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.11 (dt, $J = 1.1, 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 156.1, 155.2, 150.4, 150.2, 147.0, 144.4, 136.8, 131.0, 130.0, 124.70, 124.2, 124.1, 123.5, 123.1, 122.4, 116.9, 66.2, 17.1; IR (KBr, cm^{-1}) 2933, 2848, 1732, 1589, 1494, 1459, 1434, 1385, 1303, 1275, 1248, 1212, 1039, 1009, 955, 837, 786, 756, 719, 662, 598; HRMS-TOF; $[M + H]^+$ $C_{18}H_{15}BrN_2O$ için hesaplanan: 275.11789, bulunan : 275.11910.

3. Kromenopiridin yükseklenmesi için genel prosedür

CrO_3 (10 mmol), 15 mL diklorometan süspansiyonuna, oda sıcaklığında piridin (15 mmol) eklenerek 20 dakika karıştırıldı ve 0 °C ye soğutuldu. Daha sonra, karışıma 4 mL diklorometan içerisindeki kromenopiridin türevi eklenerek oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon

tamamlandıktan sonra, karışım silika üzerinden diklorometan ile süzüldü ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak yükseltgenme ürün elde edildi.

3.1. 3-Metil-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin-5-on (16)

CrO₃ (710 mg, 7.10 mmol), piridin (0.86 mL, 10.7 mmol), ve kromenopiridin türevi **15** (70 mg, 0.355 mmol) 10 mL diklorometan içerisinde **16** numaralı bileşiği oluşturmak üzere reaksiyona sokuldu ve reaksiyon genel prosedüre uygun bir şekilde sonlandırıldı. Oluşan ürün EtOAc içerisinde kristallendirilerek beyaz iğnemsî kristaller elde edildi. (74 mg, 99%), e.n. 182-183 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (br s, 1H), 8.56 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H), 7.56 (dt, *J* = 1.3, 7.8, Hz, 1H), 7.40 (br t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.4, 156.7, 152.3, 149.5, 137.7, 134.0, 131.7, 124.9, 124.4, 119.4, 117.2, 116.9, 18.5; IR (KBr, cm⁻¹) 2923, 1737, 1608, 1563, 1452, 1254, 1113, 938, 756; HRMS-TOF; [M + Na]⁺ C₁₃H₉NaNO₂ için hesaplanan 234.05255, bulunan: 234.05422.

3.2. 9-Bromo-3-metil-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin-5-on (23)

CrO₃ (815 mg, 8.15 mmol), piridin (0.65 mL, 8.15 mmol) ve kromenopiridin türevi **22** (75 mg, 0.272 mmol) 10 mL diklorometan içerisinde **23** numaralı ürünü oluşturmak üzere reaksiyona sokuldu ve reaksiyon genel prosedüre uygun bir şekilde sonlandırıldı. Elde edilen ürün EtOAc kullanılarak küçük beyaz iğne kristaller elde edildi. (75 mg, 96%), e.n. 207-208 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 2,4 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.9, 156.9, 151.2, 148.4, 137.9, 134.9, 134.6, 127.3, 121.2, 119.0, 118.1, 117.2, 18.7; IR (KBr, cm⁻¹) 2923, 1727, 1603, 1496, 1451, 1252, 1109, 1059, 789, 770; HRMS-TOF; [M - H]⁻ C₁₃H₉BrNO₂ için hesaplanan: 287.96656, bulunan: 287.96444.

3.3. 7-Metoksi-3-metil-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin-5-on (27)

CrO₃ (100 mg, 0.44 mmol), piridin (0.7 mL, 8.8 mmol), ve kromenopiridin türevi **26** (0.88 g, 8.8 mmol) 10 mL diklorometan içerisinde **27** numaralı ürünü oluşturmak üzere reaksiyona sokuldu ve reaksiyon genel prosedüre uygun bir şekilde sonlandırıldı. Elde edilen ürün EtOAc içerisinde kristallendirilerek küçük iğne kristaller elde edildi. (100 mg, 94%), e.n. 222-223 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz CDCl₃) δ 161.0, 156.8, 149.7, 147.7, 142.2, 137.8, 134.2, 124.7, 120.4,

117.1, 115.8, 113.7, 56.4, 18.6; IR (KBr, cm^{-1}) 2923, 1725, 1564, 1482, 1452, 1186, 1073, 938, 765; HRMS-TOF; $[\text{M} + \text{Na}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NaNO}_3$ için hesaplanan 264.06311, bulunan: 264.06525.

3.4. 3,4-Dimetil-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin-5-on (30)

CrO_3 (284 mg, 2.84 mmol), piridin (0.228 mL, 2.84 mmol), ve kromenopiridin türevi **29** (20 mg, 0.095 mmol) 10 mL diklorometan içerisinde **30** numaralı ürünü oluşturmak üzere reaksiyona sokuldu ve reaksiyon genel prosedüre uygun bir şekilde sonlandırıldı. Elde edilen ürün beyaz toz şeklinde elde edildi. (19.0 mg, 90%), e.n. 181-182 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (br s, 1H), 8.56 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 161.1, 155.5, 152.3, 151.7, 151.4, 133.6, 131.69, 125.1, 124.6, 119.9, 116.7, 116.2, 17.9, 17.8; IR (KBr, cm^{-1}) 2921, 1726, 1598, 1452, 1257, 1129, 1016, 761; HRMS-TOF; $[\text{M} - \text{H}]^- \text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ için hesaplanan: 224.07170, bulunan: 224.06787.

3.5. 9-Bromo-3,4-dimetil-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin-5-on (33)

CrO_3 (207 mg, 2.07 mmol), piridin (0.166 mL, 2.07 mmol) ve kromenopiridin türevi **32** (20 mg, 0.069 mmol) 10 mL diklorometan içerisinde **33** numaralı ürünü oluşturmak üzere reaksiyona sokuldu ve reaksiyon genel prosedüre uygun bir şekilde sonlandırıldı. Elde edilen ürün EtOAc içerisinde kristalendirilerek beyaz iğne kristaller elde edildi. (19 mg, 91%), e.n. 210-211 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (br s, 1H), 8.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 160.4, 155.5, 151.8, 151.1, 150.0, 134.4, 134.3, 127.8, 121.6, 118.4, 117.7, 116.2, 17.8, 17.8; IR (KBr, cm^{-1}); 2919, 1734, 1553, 1454, 1379, 1251, 1094, 1012, 828, 803; HRMS-TOF; $[\text{M} + \text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrNO}_2$ için hesaplanan: 303.99677, bulunan: 303.99939.

3.6. 7-Metoksi-3,4-dimetil-5*H*-kromeno[4,3-*b*]piridin-5-on (36)

CrO_3 (498 mg, 4.98 mmol), piridin (0.4 mL, 4.98 mmol) ve kromenopiridin türevi **35** (60 mg, 0.249 mmol) 10 mL diklorometan içerisinde **36** numaralı ürünü oluşturmak üzere reaksiyona sokuldu ve reaksiyon genel prosedüre uygun bir şekilde sonlandırıldı. Elde edilen ürün EtOH içerisinde kristalendirilerek renksiz kübik kristaller elde edildi. (63 mg, 99%), en 213-214 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (br s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 160.3, 155.4, 151.6, 151.3, 147.2, 142.0, 133.6, 124.2, 120.7, 116.2, 116.1, 113.3, 56.4, 17.8, 17.7; IR

(KBr, cm^{-1}) 2918, 1734, 1558, 1485, 1436, 1278, 1129, 1062, 898, 785 ; HRMS-TOF; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NaNO}_3$ için hesaplanan: 278.07876, bulunan: 278.08066.

3.7. 3-Metil-4-fenil-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (41)

CrO_3 (384 mg, 3.85 mmol), piridin (0.31 mL, 3.85 mmol), ve kromenopiridin türevi **39** (35 mg, 0.128 mmol) 10 mL diklorometan içerisinde **41** numaralı ürünü oluşturmak üzere reaksiyona sokuldu ve reaksiyon genel prosedüre uygun bir şekilde sonlandırıldı. Elde edilen ürün EtOAc/petrol eteri içerisinde kristallendirilerek beyaz iğne kristaller elde edildi. (33 mg, 90%), en 134-135 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (br s, 1H), 8.63 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.56–7.43 (m, 4H), 7.41–7.35 (m, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 2H), 2.14 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 156.2, 153.2, 152.6, 151.0, 138.2, 133.5, 131.8, 128.6 (2 C), 127.8, 126.9 (2 C), 125.0, 124.6, 119.7, 116.8, 115.2, 17.7; IR (KBr, cm^{-1}) 2922, 1737, 1612, 1450, 1252, 1155, 1111, 939, 758, 746; HRMS-TOF; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NaNO}_2$ için hesaplanan: 310.08385, bulunan: 310.08615.

3.8. 3-Metil-4-piridin-2-il-5H-kromeno[4,3-b]piridin-5-on (42)

CrO_3 (546 mg, 5.46 mmol), piridin (0.44 mL, 5.46 mmol) ve kromenopiridin türevi **40** (50 mg, 0.182 mmol) 10 mL diklorometan içerisinde **42** numaralı ürünü oluşturmak üzere reaksiyona sokuldu ve reaksiyon genel prosedüre uygun bir şekilde sonlandırıldı. Elde edilen ürün EtOAc ile kristallendirilerek küçük beyaz iğnemsî kristaller şeklinde elde edildi (49 mg, 98%), e.n. 199-200 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.94 (br s, 1H), 8.75 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.86 (br t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.55 (dt, $J = 1.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (br t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 2.17 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 156.7, 156.6, 152.3, 150.7, 150.5, 149.6, 136.5, 133.0, 131.7, 124.8, 124.6, 122.7, 122.7, 119.4, 116.7, 114.8, 16.9; IR (KBr, cm^{-1}) 2915, 1739, 1611, 1454, 1256, 1119, 941, 761; HRMS-TOF; $[\text{M} + \text{Na}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{NaN}_2\text{O}_2$ için hesaplanan: 311.07910, bulunan: 311.08191.

4. Propargilnaftaldehit türevlerinin sentezi

4.1. 1-(Prop-2-iniloksi)-2-naftaldehit (46)

1-Hidroksi-2-naftaldehit (**43**) (160 mg, 0.93 mmol), susuz K_2CO_3 (0.19 g, 1.14 mmol), ve propargil bromür (0.12 mL, 1.12 mmol) 7 mL DMF içerisinde genel prosedüre uygun olarak reaksiyona sokuldu ve **46** numaralı açık sarı katı elde edildi. (190 mg, 97%), e.n. 77-78 °C (Lit.

en, 78-81 °C³⁶). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.65 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 4.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 190.1, 159.3, 138.1, 129.4, 128.6, 127.7, 127.1, 126.5, 125.5, 123.2, 122.6, 78.4, 77.8, 64.2; HRMS-TOF [M + Na]⁺ C₁₄H₁₀NaO₂ için hesaplanan: 233.0573, bulunan: 233.05974.

4.2. 2-(Prop-2-iniloksi)-1-naftaldehit (47)

2-Hidroksi-1-naftaldehit (44) (2.0 g, 11.63 mmol), susuz K₂CO₃ (2.4 g, 17.44 mmol) ve propargil bromür (1.5 mL, 13.95 mmol) 10 mL DMF içerisinde genel prosedüre uygun olarak reaksiyona sokuldu ve 47 numaralı renksiz kristaller elde edildi. (2.2 g, 92%), e.n. 113-115 °C (Lit. e.n. 113-115 °C³⁷). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.91 (s, 1H), 9.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.0, 162.0, 137.4, 131.5, 130.0, 129.2, 128.3, 125.3, 125.2, 118.1, 114.1, 77.8, 76.9, 57.5; HRMS-TOF [M + Na]⁺ C₁₄H₁₀NaO₂ için hesaplanan: 233.0573 bulunan: 233.05935.

4.3. 3-(Prop-2-iniloksi)-2-naftaldehit (48)

3-Hidroksi-2-naftaldehit (45) (46 mg, 0.267 mmol), susuz K₂CO₃ (55 mg, 0.4 mmol), ve propargil bromür (35 µL, 0.32 mmol) 5 mL DMF içerisinde genel prosedüre uygun olarak reaksiyona sokuldu ve 48 numaralı ürün beyaz toz halde elde edildi. (55 mg, 98%), e.n. 107-109 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.59 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 190.0, 155.6, 137.3, 131.1, 130.1, 129.4, 128.3, 127.0, 126.0, 125.2, 108.3, 77.9, 76.6, 56.5; HRMS-TOF [M + H]⁺ C₁₄H₁₁O₂ için hesaplanan: 211.07536, bulunan: 211.0757.

5. Benzokromenopiridinlerin sentezi

5.1. 3-Metil-5*H*-benzo[5,6]kromeno[4,3-*b*]piridin (50)

2-(Prop-2-iniloksi)-1-naftaldehit (47) (150 g, 0.71 mmol), DBU (0.10 mL, 0.71 mmol), ve propargil amin (93 µL, 1.42 mmol) 10 mL etanol içerisinde bir gece geri soğutucu altında karıştırılarak kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü uzaklaştırılarak kalan ham madde etil asetat (50 mL) içerisinde çözüldü. Organik çözücü, su (3 × 50 mL) ile yıkandı ve

MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücünün düşük basınç altında uzaklaştırılmasıyla reaksiyon ürünü **50** elde edildi (160 mg, 91%). Elde edilen ürün EtOH içerisinde kristallendirildi (sarı iğnemsî kristal). E.n. 108-109 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 2H), 7.61 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.0, 149.1, 148.1, 132.7, 131.8, 131.2, 130.9, 130.6, 128.4, 127.5, 127.0, 126.8, 124.3, 118.1, 116.5, 68.4, 18.3; IR (KBr, cm⁻¹) 2964, 1597, 1512, 1456, 1383, 1244, 1211, 972, 819, 738; HRMS-TOF; [M + H]⁺ C₁₇H₁₄NO için hesaplanan: 248.10699, bulunan: 248.10883.

5.2. 2-Metil-12*H*-benzo[7,8]kromeno[4,3-*b*]piridin (49)

1-(Prop-2-iniloksi)-2-naftaldehit (**46**) (190 mg, 0.90 mmol), DBU (0.14 mL, 0.90 mmol), ve propargil amin (0.18 mL, 2.83 mmol) 15 mL etanol içerisinde yukarıdaki prosedüre uygun olarak reaksiyona sokuldu ve ilgili ürün **49** elde edildi (200 mg, 90%). Bu ürün EtOAc içerisinde kristallendirilerek sarı iğnemsî kristaller elde edildi, e.n. 148-149 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (br s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.25 – 8.22 (m, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.27 (br s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.3, 149.9, 146.9, 135.4, 132.6, 132.0, 127.9, 127.2, 125.8, 125.2, 125.1, 122.4, 121.8, 121.5, 117.8, 68.6, 18.5; IR (KBr, cm⁻¹) 2964, 1581, 1453, 1403, 1344, 1256, 1242, 1101, 1002, 954, 818, 778, 749; HRMS-TOF; [M + H]⁺ C₁₇H₁₄NO için hesaplanan: 248.10699, bulunan: 248.1086.

5.3. 3-Metil-5*H*-benzo[6,7]kromeno[4,3-*b*]piridin (51)

3-(Prop-2-iniloksi)-2-naftaldehit (**48**) (50 mg, 0.238 mmol), DBU (35 µL, 0.238 mmol), ve propargil amin (46 µL, 0.71 mmol) 10 mL etanol içerisinde yukarıdaki prosedüre uygun olarak reaksiyona sokuldu ve ilgili ürün **51** elde edildi (55 mg, 94%). Elde edilen ürün CHCl₃/hegzan içerisinde kristallendirilerek renksiz iğnemsî kristaller oluşturuldu, e.n. 128-129 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.7 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 7.9 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2, Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.3 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.40 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 150.2, 146.1, 135.3, 132.9, 132.7, 130.1, 128.9, 127.2, 127.1, 126.8, 124.5, 124.2, 112.3, 106.4, 68.0, 18.6; IR (KBr, cm⁻¹) 2920, 1630, 1443, 1241, 1163, 1030, 947, 884, 869, 743; HRMS-TOF; [M + H]⁺ C₁₇H₁₄NO için hesaplanan: 248.10699, bulunan: 248.10771.

6. Benzokromenopiridinonların sentezi

6.1. 3-Metil-5*H*-benzo[5,6]kromeno[4,3-*b*]piridin-5-on (53)

CrO₃ (1.62 g, 16.2 mmol), piridin (1.3 mL, 16.2 mmol), ve **50** (200 mg, 0.81 mmol) 15 mL diklorometan içerisinde ilgili yükseltgenme ürününü oluşturmak üzere reaksiyon kuruldu. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım silika üzerinden diklorometan elüentiyle süzüldü ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak yükseltgenen ürün elde edildi. Oluşan bu ürün **53** kloroform içerisinde kristallendirilerek, beyaz renkli, iğnemsiz kristaller elde edildi. (190 mg, 90%), e.n. 244-245 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.03 (dd, *J* = 2.4, 0.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.7, 155.7, 152.6, 152.1, 138.0, 133.4, 132.9, 131.6, 130.7, 128.8, 128.5, 128.0, 125.9, 117.6, 117.5, 112.1, 18.5; IR (KBr, cm⁻¹) 2920, 1725, 1554, 1474, 1269, 1218, 1156, 1014, 815, 752; HRMS-TOF; [M + Na]⁺ C₁₇H₁₁NaNO₂ için hesaplanan: 284.0692, bulunan: 284.0707.

6.2. 2-Metil-12*H*-benzo[7,8]kromeno[4,3-*b*]piridin-12-on (52)

CrO₃ (0.80 mg, 8.5 mmol), piridin (0.68 mL, 8.5 mmol), ve benzokromenopiridin **49** (70 mg, 0.283 mmol) 10 mL diklorometan içerisinde ilgili yükseltgenme ürününü oluşturmak üzere reaksiyon kuruldu ve genel prosedüre göre reaksiyon sonlandırıldıktan sonra **52** numaralı ürün EtOAc içerisinde kristallendirilerek beyaz iğnemsiz kristaller elde edildi. (74 mg, 81%), e.n. 260-261 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.61 – 8.57 (m, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 2.55 (s, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.6, 157.0, 150.2, 148.9, 137.8, 135.3, 133.8, 128.4, 128.0, 127.2, 124.8, 123.6, 122.4, 120.4, 117.0, 114.9, 18.6; IR (KBr, cm⁻¹) 2918, 1731, 1603, 1492, 1448, 1348, 1295, 1147, 1111, 1061, 943, 776; HRMS-TOF; [M - H]⁻ C₁₇H₉NO₂ için hesaplanan: 260.06716, bulunan: 260.0717.

6.3. 3-Metil-5*H*-benzo[6,7]kromeno[4,3-*b*]piridin-5-on (54)

CrO₃ (340 mg, 3.4 mmol), piridin (0.27 mL, 3.4 mmol), ve benzokromenopiridin **51** 10 mL diklorometan içerisinde ilgili yükseltgenme ürününü oluşturmak üzere reaksiyon kuruldu ve genel prosedüre göre reaksiyon sonlandırıldıktan sonra **54** numaralı ürün kloroform içerisinde kristallendirilerek kübik kristal elde edildi. (43 mg, 98%), e.n. 287-288 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (br s, 1H), 8.89 (bd, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.45 (bd, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (bd, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H) 7.58 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.5, 156.8, 149.7,

149.5, 138.1, 135.0, 134.3, 130.7, 129.1, 128.2, 127.6, 126.0, 124.9, 119.3, 117.4, 113.4, 18.6; IR (KBr, cm⁻¹) 2920, 1724, 1601, 1486, 1292, 1258, 1179, 1130, 1074, 888, 793, 752; HRMS-TOF; [M + H]⁺ C₁₇H₁₂NO₂ için hesaplanan: 262.0868, bulunan: 262.08324.

Referanslar

1. (a) Matzanke, N.; Gregg, R. J.; Weinreb, S. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 1-51. (b) Streng, W. H. *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 415. (c) Schneider M. J. In *Alkaloids. Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 10, p 155. (d) Ciufolini, M. A. In *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis*; Pearson, W. H., Ed.; JAI Press Inc.: London, **1996**; Vol. 3.
2. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., McKillop, A., Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 5.
3. (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734. (b) Johnson, C. D. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 476. (c) Baldwin, J. E.; Kruse, L. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 233.
4. Gilmore, K; Alabugin, Igor V. *Chem Rev.* **2011**, *111*, 6513-6556.
5. Rodriguez, A. L.; Koradin, C.; Dohle, W.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2488. (b) Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A. L.; Schmid, B.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1571.
6. Dittami, J. P.; Ramanathan, H. *Tetrahedron Lett.* 1988, *29*, 45.
7. (a) Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11680. (b) Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2528. (c) Trost, B. M.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7482
8. Varela-Fernández, A.; González-Rodríguez, C.; Varela, J. A.; Castedo, L.; Saa, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5350.
9. Wang, J.-R.; Manabe, K. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5340.
10. Liu, X.-Y.; Ding, P.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2645.
11. Mengeş, N.; Sarı, Ö.; Abdullayev, Y.; Erdem, S. S.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *82*, 5184.
12. Palacios, F.; Alonso, C.; Amezua, P.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1941.
13. (a) Vekariya R. H.; Patel H. D. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2756. (b) Sandhu S.; Bansal Y.; Silakari O.; Bansal G. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3806. (c) Spevak A.; Hrobonova K. *Chem. Listy* **2014**, *108*, 251. (d) Peng X.-M.; Damu G. L. V.; Zhou C.-H. *Curr. Pharm. Des.*, **2013**, *19*, 3884. (e) Bubols G. B.; Vianna D. R.; Medina-Remon A.; von Poser G.; Lamuela-Raventos R. M.; Eifler-Lima V. L.; Garcia S. *Med. Chem.* **2013**, *13*, 318. (f) Bansal Y.; Sethi P.; Bansal G. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 3049. (g) Song Y.; Chen Z.; Li H. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2690. (h) Fedorov A. Y.; Nyuchev A. V.; Beletskaya I.P. *Chem. Heterocycl.*

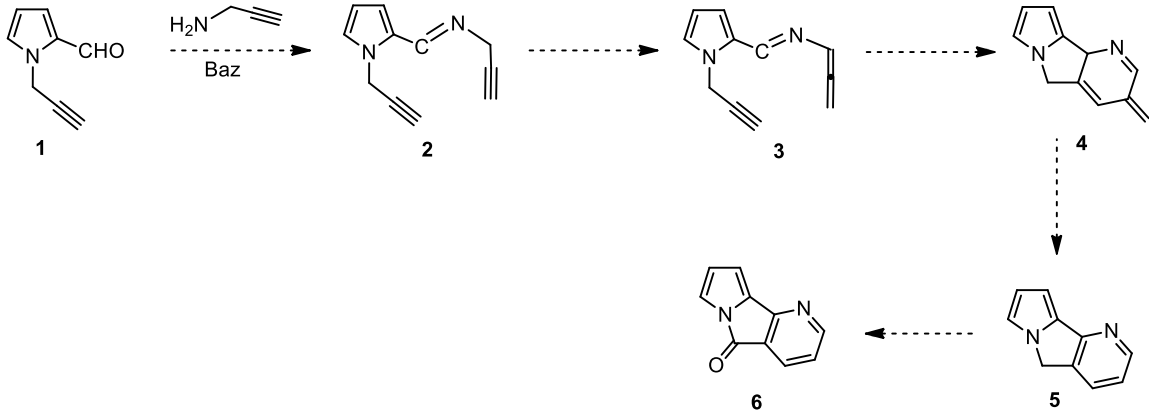
- Compd.* **2012**, *48*, 166. (i) Musa M. A.; Cooperwood J. S.; Khan M. O. F. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2664.
14. (a) Riveiro M. E.; De Kimpe N.; Moglioni A.; Vazquez R.; Monczor F.; Shayo C.; Davio C. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1325. (b) Raboin J. C.; Beley M.; Kirsch G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1175. (c) Nunez-Vergara L. J.; Pardo-Jimenez V.; Barrientos C.; Olea-Azar C. A.; Navarrete-Encina P. A.; Squella J. A. *Electrochim. Acta* **2012**, *85*, 336. (d) Brun M.-P.; Bischoff L.; Garbay C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3432. (e) Bochkov A. Y.; Akchurin I. O.; Dyachenko O. A.; Traven V. F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11653. (f) Khan I. A.; Kulkarni M. V.; Gopal M.; Shahabuddin M. S.; Sun C. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3584. (g) Zhu S.; Lin W.; Yuan L. *Dyes Pigm.* **2013**, *99*, 465. (h) Cervi A.; Aillard P.; Hazeri N.; Petit L.; Chai C. L. L.; Willis A. C.; Banwell M. G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9876. (i) Dugrand A.; Olry A.; Duval T.; Hehn A.; Froelicher Y.; Bourgaud F. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 10677.
15. Khan I. A.; Kulkarni M. V.; Gopal M.; Shahabuddin M.S.; Sun C. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3584.
16. El-Essawy F. A.; El-Etrawy A. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 191.
17. Frolova L. V.; Malik I.; Uglinskii P. V.; Rogelj S.; Kornienko A.; Magedov I.V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6643.
18. Ramalingam P.; Ganapaty S.; Rao C. B.; Ravi T. K. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *15*,359.
19. Al-Said M. S.; Ghorab M. M.; Nissan Y. M. *Chem. Cent. J.* **2012**, *64*, 1.
20. Vu A. T.; Campbell A. N.; Harris H. A.; Unwalla R. J.; Manas E. S.; Mewshaw R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4053.
21. Cheng J. F.; Ishikawa A.; Ono Y.; Arrhenius T.; Nadzan A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3647.
22. Gebhardt P.; Dornberger K.; Gollmick F. A.; Grafe U.; Hartl A.; Schlegel B.; Hertweck C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2558.
23. Huang W.; Lin W.; Guan X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 116.
24. Dolatkah Z.; Nasiri-Aghdam M.; Bazgir A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1960.
25. Thapa U.; Thapa P.; Karki R.; Yun M.; Choi J.H.; Jahng Y.; Lee E.; Jeon K. H.; Na Y.; Ha E.; Cho W.; Kwon Y.; Lee E. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3201.
26. Patel A. A.; Lad H. B.; Pandya K. R.; Patel C. V.; Brahmhatt D. I. *Med. Chem. Res.*, **2013**, *22*, 4745.

27. Stolle W. A. W.; Frissen A. E.; Marcelis A. T. M.; van der Plas H. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3000.
28. (a) Palacios F.; Alonso C.; Amezua P.; Rubiales G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1941. (b) Palacios F.; Alonso C.; Rubiales G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1146.
29. Gayen K. S.; Maiti D. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 10204.
30. Kumari K.; Raghuvanshi D. S.; Singh K. N. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 82.
31. For selected recent literature see: (a) Hamama W. S.; Ibrahim M. E.; Metwalli A. E.; Zoorob H. H. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 2615. (b) Thapa P.; Lee E.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 3103. (c) Chen J.; Liu W.; Ma J.; Xu H.; Wu J.; Tang X.; Fan Z.; Wang P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3475. (d) Patel M. A.; Bhila V. G.; Patel N. H.; Patel A. K.; Brahmabhatt D. I. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 4381. (e) Kudale A. A.; Miller D. O.; Dawea L. N.; Bodwell G. *J. Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7196. (f) Xiang H.; Chen J.; Miao Z.; Yang C., *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16132. (g) Ramesh S.; Nagarajan R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4857. (h) Iaroshenko V. O., Ali S., Babar T. M., Dudkin S., Mkrtchyan S., Rama N. H., Villinger A.; Langer P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 373. (i) Ramesh S.; Gaddam V.; Nagarajan R. *Synlett*, **2010**, *5*, 757. (j) Navarrete-Encina P. A.; Salazar R.; Vega-Retter C.; Perez K.; Squella J. A.; Nunez-Vergara L. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 413. (k) Sosnovskikh V. Y.; Irgashev R. A.; Kodess M. I. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 2997. (l) An H.; Eum S.-J.; Koh M.; Lee S. K.; Par S. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1752. (m) Vu A. T.; Campbell A. N.; Harris H. A.; Unwalla R. J.; Manas E. S.; Mewshaw R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4053. (n) Beccalli E. M.; Contini A.; Trimarco P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3447.
32. (a) Khoshkholgh M. J.; Balalaie S.; Gleiter R.; Rominger F.; *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10924. (b) Rohlmann R.; Daniliuc C.-G.; Mancheno O. G. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11665. (c) Bashiardes G.; Safir I.; Barbot F.; Laduranty J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1567.
33. (a) Menges N.; Sari O.; Abdullayev Y.; Erdem S. S.; Balci M., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 5184-5195; (b) Cetinkaya Y.; Balci M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6698.
34. (a) Chinchilla R.; Najera C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874. (b) Douchet H.; Hierso J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834. (c) Sonogashira K.; Tohda Y.; Hagihara N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467. (d) Kost A. N.; Grandberg I. I. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1966**, *6*, 347. (e) Caporale A.; Tartaggia S.; Castellin A.; de Lucchi O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 384.
35. Khoshkholgh M. J.; Balalaie S.; Bijanzadeh H. R.; Gross J. H. *Arkivoc*, **2008**, *9*, 114.
36. Sze E. M. L.; Rao W.; Koh M. J.; Chan P. W. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1437.

II. BÖLÜM

1. Giriş

Birinci Bölümde uygulamış olduğumuz yöntem sonucunda 2-3 kademede kromenopiridin ve benzokromenopiridin türevlerinin kolayca sentezlenebileceğini gösterdik. Buradan hareket ederek “Acaba aynı yöntem pirol halkasına da uygulanabilir mi?” sorusundan hareket ederek pirol halkası üzerinde bazı denemeler yaptık. Daha önce grubumuz tarafından sentezlenmiş olan 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-pirole-2-karbaldehit (**1**) yeniden sentezlenerek çeşitli koşullarda propargil amin ile tepkimeye sokuldu ve yukarıdaki yöntem uygulandı (Şema 1). Ancak yapmış olduğumuz tüm denemelerde her seferinde karşımıza oldukça karmaşık bir karışım çıktı ve çıkış bileşiğinin önemli bir kısmı da parçalanmıştı.



Şema 1. 5H-pirido[2,3-a]pirolizin-5-on **6**'nın sentez şeması

Burada benzer bir tepkimenin olmamasını şu şekilde açıklıyoruz. İmin **2** ara ürün olarak oluşmakta ve büyük bir olasılıkla allen **3** de oluşmaktadır. Daha önce yapmış olduğumuz çalışmalarda, propargil grubunun da kolayca allene dönüştüğünü gösterdik. Diels-Alder katılmasında geçiş kompleksinin enerji seviyesinin yüksek olduğunu belki de katılmanın hiç gerçekleşmediğini düşünmekteyiz. Çünkü burada teorik olarak oluşması beklenen **5** nolu üründe iki beş üyeli halka bulunmaktadır. Bu da tepkimenin aktivasyon bariyerini oldukça artıracaktır. Bu

tepkimenin gerçekleşebilmesi için büyük bir olasılıkla propargil grubunun azot atomuna bağlı olduğu karbon atomuna bir $-CH_2-$ grubu daha ilave ederek zinciri uzatmak olacaktır.

Yukarıda söz konusu olan çalışma proje önerisinde yoktu. Gelişmeler bizi bu yönde de bir çalışma yapmaya yönlendirdi.

Proje içeriği uluslararası bir dergide yayımlandı.

Selbi Keskin, Metin Balci
Organic Letters, **2015**, 17, 964-967.
Derginin impact factörü: 6.13 (2013)

Proje konusu çeşitli kongrelerde kısmen sunuldu.

1. Selbi Keskin, Metin Balci (Oral Presentation)
Synthesis of Chromenopyridinone and Benzoprazolooxazepine Derivatives via Alkyne
Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry, 16-19 March 2015, **Antalya**, Abstract book, 57.
2. Metin Balci (Plenary Lecturer)
A new Gateway to the Synthesis of new Pyrrole- and Indole-Condensed
Heterocycles via Gold-catalyzed and Base-Supported Alkyne Cyclization
Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry, 16-19 March 2015, **Antalya**, Abstract book, 30.
3. Metin Balci (Invited Speaker)
A new Gateway to the Synthesis of new Pyrrole- and Indole-Condensed
Heterocycles via Gold-catalyzed Alkyne Cyclization
13th Ibn Sina International Conference on Pure and Applied Heterocyclic Chemistry, 14-17 February 2015, **Hurghada, Egypt**, Abstract
book, 27.
4. Selbi Keskin, Metin Balci
Heterocycles via Gold-catalyzed Alkyne Cyclization
13th Ibn Sina International Conference on Pure and Applied Heterocyclic Chemistry, 14-17 February 2015, **Hurghada, Egypt**, Abstract
book, 62.
5. Metin Balci (Invited Speaker)
Design and Synthesis of New Heterocycles via Gold-catalyzed Alkyne Cyclization 13th Eurasia Conference on Chemical Sciences, Indian
Institut of Science, **Bangalore, India**, 14-18 December 2014.
6. Metin Balci
Design and Synthesis of new Pyrrole- and Indole-Condensed Heterocycles via Alkyne Cyclization
2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Bilkent Üniversitesi, 24-26 Eylül **Ankara**, Özet Kitabı 8.
7. Selbi Keskin, Metin Balci
Yeni Bir Yöntemle Kromenopiridin, Benzokromenopiridin ve Kromenopiridinon Türevlerinin Sentezleri
2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Bilkent Üniversitesi, 24-26 Eylül **Ankara**, Özet Kitabı 14.

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Prof. Dr. METİN BALCI
Proje No:	113Z901
Proje Başlığı:	Azot Atomu İçeren Polisiklik Bileşiklerin Alkin Siklizasyonu İle Sentezi İçin Yeni Yöntemlerin Geliştirilmesi
Proje Türü:	1002 - Hızlı Destek
Proje Süresi:	12
Araştırmacılar:	
Danışmanlar:	
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	ORTA DOĞU TEKNİK Ü. FEN-EDEBİYAT F. KİMYA B.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/04/2014 - 01/04/2015
Onaylanan Bütçe:	30000.0
Harcanan Bütçe:	30000.0
Öz:	<p>Geçiş-metal kompleksleri katalizörlüğünde yapılan reaksiyonlar sentetik organik kimyada büyük gelişmelere neden olmuştur. Reaktif fonksiyonel grupların organometalik reaksiyonlar aracılığı ile oluşturulabilmesi yeni iskelet yapısına sahip heterosiklik bileşiklerin sentezine yol açmıştır. Bu reaksiyonların en can alıcı noktası yeni karbon-karbon bağlarının oluşumunun yanı sıra yeni karbon-azot bağlarının oluşumudur. Bu projenin ana hedefi; yeni heterosiklik bileşiklerin tasarımında, metal kullanmadan, alkin siklizasyonunu ana tepkime olarak uygulayarak yeni sentetik yöntemlerin geliştirilmesidir. Çıkış bileşikleri olarak orto konumunda aldehit ve hidroksil grubu bulunduran basit aromatik bileşikler kullanıldı. Projede farklı iki alkin grubu aromatik halkaya bağlandı. İlk aşamada O-atomuna propargil grubunun bağlı olduğu salisilaldehit sentezlendi. İkinci propargil grubunun moleküle takılması için molekül propargil amin ile tepkimeye sokuldu. Amin grubunun aldehit grubu ile kondenzasyonu sonucu aynı molekül üzerinde iki farklı propargil grubu içeren imin türevleri sentezlendi. Bazı koşullarda imin grubuna komşu propargil grubu, imin grubu ile konjüge allene dönüştürüldü. İntramoleküler [2+4] siklokatalıma tepkimesi sonucunda kromenopiridin türevleri sentezlendi. Bu yöntemin genel anlamda diğer sistemlere uygulanabilirliği sübtitüe salisilaldehit ve naftalin türevleri ile yapılan deneylerle belirlendi.</p>
Anahtar Kelimeler:	Alkin, alkin siklizasyonu, kromenopiridin, benzokromenopiridin, Diels-Alder katılma
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır