

## ÇİNKO-TRİFLAT KATALİZÖRÜ KULLANILARAK FARKLI SÜBSTİTÜYE İZOKUMARİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Nesimi ULUDAĞ<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Tekirdağ Namık Kemal University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Chemistry, 59030, Tekirdağ, Türkiye

**Özet:** Geniş bir doğal bileşik sınıfı oluşturan kumarinler, 19. yüzyıldan günümüze değin oldukça ilgi çeken ve çok sayıda pratik uygulamaya sahip olan organik bileşiklerdir. Kumarin bileşikleri, endüstride ve birçok ticari ilacın yapısında bulunan heterosiklik bileşikler olup, bu çalışmada izokumarinlerin sentezleri için farklı bir yöntem izlenerek metil 2-(feniletil) benzoat (1a-g) ve but-3-en-2-one (2)'nin çinko-triflat-katalizli tandem reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Söz konusu yöntemde, yüksek verimli ve çevre dostu bir reaksiyon oksijensiz ortamda gerçekleştirilmiş ve yeni bir katalizör kullanılarak hedeflenen izokumarin türevleri tek basamakta sentezlenmiştir. Diğer taraftan, elektron çekici ve elektron verici yan grupların reaksiyon oluşumuna ve verimine olan etkileri de araştırılmıştır. Özet olarak bu çalışmada, paladyum(II)-katalizli yüksek oranda regioselektif but-3-en-2-one ile cascada reaksiyonu ile geliştirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** İzokumarin, Antimikrobiyal, Lakton, İnhibitör, Biyolojik özellik, Cascada

### Synthesis of Different Substituted Isocoumarin Derivatives Using Zinc Triflate Catalyst

**Abstract:** Coumarins, which constitute a large class of natural compounds, are organic compounds that have attracted interest since the 19th century and have numerous practical applications. Coumarin compounds are heterocyclic compounds found in industry and in the structure of many commercial drugs. In this study, zinc-triflate-catalyzed tandem reactions of methyl 2-(phenylethyl) benzoate with but-3-en-2-one were applied for the synthesis of isocoumarins by a different method. The reaction was carried out under oxygen-free conditions using a convenient and environmentally benign reaction method in high yields and synthesized the targeted isoquamarine derivatives in a single step with the help of a novel catalyst. In addition, the effect of electron-withdrawing-electron-donating side groups on the formation and percentage yield of the reaction was investigated in this study. In summary, in this study, cascada reaction with palladium (II)-catalyzed highly regioselective but-3-en-2-one was developed.

**Keywords:** Isocoumarin, Antimicrobial, Lactone, Inhibitor, Biological property, Cascada

\*Sorumlu yazar (Corresponding author): Tekirdağ Namık Kemal University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Chemistry, 59030, Tekirdağ, Türkiye

E mail: nuludag@nku.edu.tr (N. ULUDAĞ)

Nesimi ULUDAĞ  <https://orcid.org/0000-0002-2819-3612>

Gönderi: 01 Mart 2023

Kabul: 31 Mart 2023

Yayınlanma: 01 Nisan 2023

Received: March 01, 2023

Accepted: March 31, 2023

Published: April 01, 2023

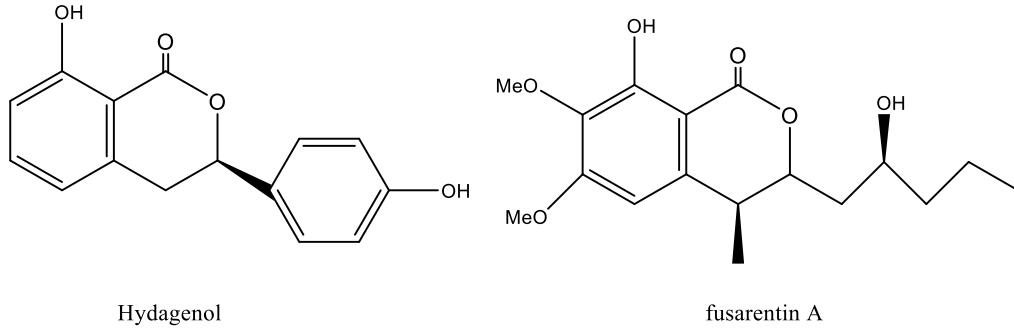
Cite as: Uludağ N. 2023. Synthesis of different substituted isocoumarin derivatives using zinc triflate catalyst. BSJ Eng Sci, 6(2): 127-131.

### 1. Giriş

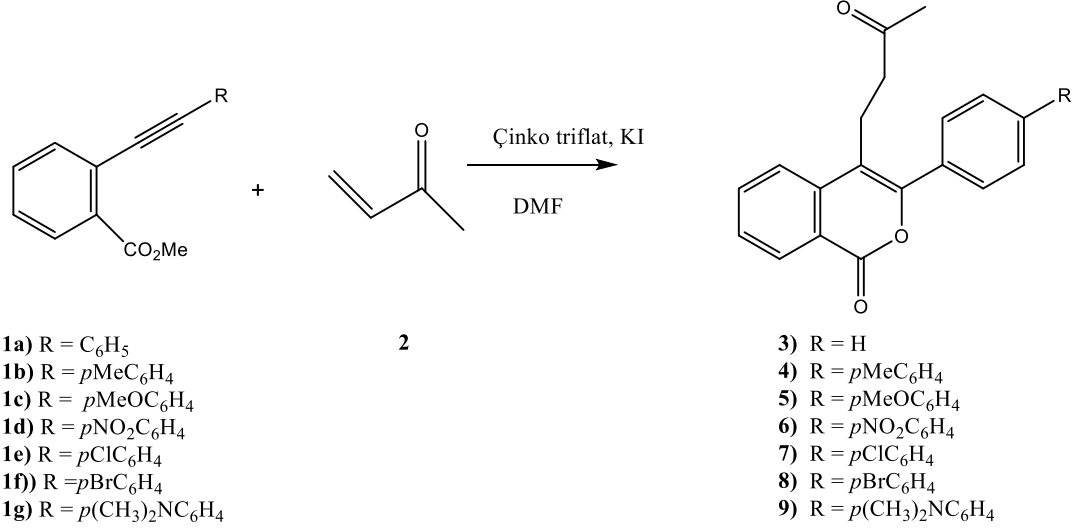
Fonksiyonel izokumarinler, önemli tıbbi özellikleri ve geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergilemeleri nedeniyle, son yıllarda organik ve farmasötik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Yoshikawa ve ark., 1994; Engelmeier ve ark., 2004). Bilindiği gibi, izokumarin türevleri kanser, yangı ve mikrop önleyici ve kan basıncını düşürücü etkiler de dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktiviteler sergilemektedirler (Whyte ve ark., 1996). İzokumarinler, kanser, yangı ve mikrop önleyici ve benzeri aktiviteler dahil olmak üzere bir dizi farmakolojik özellik sergileyen doğal olarak oluşan aromatik laktonların önemli bir sınıfını oluştururlar (Pal ve ark., 2011). Örneğin, izokumarin türevi olan NM-3, insan miyolem hücrelerinin mitotik fazlarını ve apoptozunu etkileyerek kanser önleyici özellikler göstermiş (Kawano ve ark., 2007; Suman ve ark., 2018) ve antioksidan etkilerine olan ilginin devam etmesini sağlamıştır. Bu yararlı izokumarin sentezlerine rağmen, farmakolojik çalışmalar

için C-4 pozisyonunda 3-oksoetil format içeren bir izokumarin iskeletinin ve alt yapısının doğrudan inşası için yeni bir sentetik stratejinin araştırılması ayrıca önemli bir yere sahiptir. Bilinen biyolojik öneme sahip olan izokumarin örnekleri Şekil 1'de verilmiştir. Son yıllarda geçiş metali katalizli konjuge yapılarla katılma reaksiyonu, stokiyometrik miktarlarda organometalik reaktiflere ihtiyaç duymama avantajı nedeniyle, giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Bunlar arasında paladyum en çok kullanılan geçiş metallerinden biridir ve çok sayıda örnek yaygın olarak rapor edilmiştir (Nishikata ve ark., 2003; Lin ve ark., 2010; Custar ve ark., 2010). Patir ve ark. (2009) ve Uludağ ve ark. (2018) izokumarinlerin farmasötik özelliklerinin daha önce araştırılmamış olmasından esinlenerek bu tip katalizörlerin yeni bir sentezde kullanılmasını gerçekleştirmişlerdir. Biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezlenmelerinin bir devamı olarak izokumarin türevleri (3- 9)'ne ulaşmak için alternatif ve farklı bir strateji geliştirmesi öngörülmüştür.





Şekil 1 Biyolojik öneme sahip olan bazı izokumarinler.



Şekil 2. Reaksiyonun sentez planı.

Ayrıca, bu yeni yöntemde paladyum (II) klorür ve potasyum iyodür katalizör olarak kullanılarak izokumarin türevlerinin sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda, metil 2-(feniletıl)benzoat ve türevleri (1a-g) ile but-3-en-2-one (2) reaksiyona sokulmuş ve Şekil 2'de sentez planı verilen oluşan yedi izokumarin türevi cascada reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir.

İzokumarinlerin çeşitli aktivitelerini göz önünde bulundurarak, bu tür bileşiklerin alkenlerin çinko katalizasyonu ile başlatılan ve konjuge enonların ilavesi ile gerçekleştirilen but-3-en-2-one çinko-triflat katalizli siklizasyonu yoluyla elde edilip edilemeyeceği bu çalışmada incelenmiştir. Çinko triflat'ın bir Lewis asidi gibi davranması ve çiftli bağa nükleofilik saldırıyı başlatması ile halkalaştığı saptanmıştır. Konjuge yapılar olan o-alkinilbenzoat ve enonların tandem siklizasyonu yoluyla çinko-triflat kompleksleri tarafından katalize edilen izokumarinlerin sentezi için literatürde sadece birkaç örnek bulunmaktadır (Zhao ve ark, 2012). Bu çalışmada ise farklı bir katalizör kullanımı yöntemi önerilmiştir. Bu sentezin planı iki aşamalı olup, birinci aşamada metil 2-(feniletıl)benzoat (1a-g) ile but-3-en-2-one (2) reaksiyona sokularak hedeflenen cascada kondenzasyonu ile izokumarin türevlerinin sentezi, ikinci aşamada ise sentezlenen bileşiklerin saflaştırılması ve spektroskopik analizleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 2'de

verilen sentez planına göre farklı yan grup bileşikleri için farklı bir sentez planı uygulanmıştır. Söz konusu sentez planında, çok çeşitli süstitüye izokumarin türevlerini elde etmek için izokumarin halkasının bölge-seçici oluşumu ile çinko-triflat kullanılarak hedeflenen kumarin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2). Yan gruplar olarak elektron çekici veya elektron verici grupların reaksiyon oluşumu üzerindeki, bağlı bulunduğu halkaya olan indüktif ve rezonans etkileri incelenmiştir. Diğer taraftan, bu yöntem benzer diğer izokumarin türevlerinin sentezleri için uygulanabilecek şekilde genişletilebilir.

## 2. Materyal ve Yöntem

### 2.1. Materyal

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) ve <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) spektrumları Bruker DPX-400 MHz Yüksek Performanslı Dijital FT-NMR spektrometresinde CDCl<sub>3</sub> içinde uluslararası standart olarak tetrametilsilan (TMS) ile 25 °C'de kaydedilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektrumları için A Matson 10 0 0 FT-IR spektrometre cihazı ile KBr pellet tekniği uygulanmıştır. Tüm reaktifler analitik sınıfta Aldrich Chemical firmasından satın alınmıştır. Reaksiyonda kullanılan çözücüler uluslararası standartlara göre saflaştırılmıştır. Reaksiyonun kontrolü TLC (İnce Tabaka Kromatografisi) analizi ile doğrulanmıştır. Deney prosedürü aşağıda açıklanmıştır.

**2.1. Bileşiklerin (3-9) Hazırlanması için Genel Prosedür**

Metil 2-(feniletıl)benzoat (1a-g) (0,5 g, 2,23 mmol) ve (2,3 mmol) but-3-en-2-one (2) (0,15 g), çınko-triflat (0,28 g) ve potasyum iyodür (0,34 g) karışımının her biri DMF (15 ml) içinde 4 saat boyunca azot atmosferi altında refluks edildi. Soğutulduktan sonra karışım buz/su karışımına eklendi. Elde edilen karışım etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik katman konsantre edildi ve kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (etil asetat). Elde edilen çözelti vakumda konsantre edildi ve çözücü uzaklaştırılıp kurutuldu ve sırasıyla 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9 hedef bileşiklerini elde etmek üzere (etanol/DMF)'den kristallendirildi.

**2.2. 4-(3-oxobutyl)-3-phenyl-1H-izochromen-1-one (3)**

Ürün katı olarak elde edildi, yüzde verim: %79, en. 102–104 °C; IR (KBr):  $\nu$  3057, 2971, 2924, 1727, 1701, 1638, 1600, 1486, 765, 710  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,39 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,82–7,78 (m, 1H), 7,58–7,44 (m, 7H), 3,01–2,97 (m, 2H), 2,73–2,69 (m, 2H), 2,12 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206,9, 162,1, 152,1, 137,2, 134,9, 133,0, 130,2, 129,6, 128,9, 128,5, 128,1, 122,9, 121,2, 112,4, 43,3, 29,8, 20,6.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3$ . Hesaplanan: C, %78,03; H, %5,50. Bulunan: C, %78,21; H, %5,38.

**2.3. 4-(3-oxobutyl)-3-(p-tolyl)-1H-izochromen-1-one (4)**

Ürün katı olarak elde edildi, yüzde verim: %81, en.119–120 °C; IR (KBr):  $\nu$  3031, 2991, 2918, 1714, 1711, 1621, 1511, 1104, 763, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,6–8,34 (m, 1H), 7,84–7,75 (m, 1H), 7,59–7,51 (m, 2H), 7,43 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 7,23 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 3,11–2,93 (m, 2H), 2,77–2,63 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,21 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  208,0, 163,2, 153,2, 138,7, 136,3, 135,9, 131,1, 128,1, 128,3, 126,9, 123,8, 122,1, 111,1, 44,3, 24,9, 20,4, 20,1. MS ( $m/z$ , EI): 306 ( $\text{M}^+$ ), 278, 249, 221, 178, 119, 91, 71, 65, 43 (100).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$ . Hesaplanan: C, %78,40; H, %5,88. Bulunan: C, %78,37; H, %6,10.

**2.4. 3-(4-metoksifenil)-4-(3-oksobütıl)-1H-izokromen-1-on (5)**

Ürün katı olarak elde edildi, yüzde verim: %83, en.123–125 °C; IR (KBr):  $\nu$  3053, 2964, 2928, 2817, 1713, 1610, 1601, 1526, 1211, 1134, 1109, 846, 771, 688  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,34–8,31 (m, 1H), 7,79–7,71 (m, 1H), 7,61–7,58 (m, 2H), 7,43 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 7,21 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 3,14–2,93 (m, 2H), 2,71–2,64 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,11 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  208,0, 162,3, 161,5, 153,1, 138,4, 135,9, 133,4, 131,1, 126,8, 124,4, 123,8, 122,1, 112,9, 110,9, 57,3, 44,3, 26,9, 21,7;

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$ . Hesaplanan: C, %74,52; H, %5,63. Bulunan: C, %74,47; H, %5,69.

**2.5. 3-(4-nitrophenil)-4-(3-oxobutyl)-1H-izochromen-1-one (6)**

Ürün katı olarak elde edildi, yüzde verim: %67, en. 195–196 °C; IR (KBr):  $\nu$  3101, 3068, 2941, 1750, 1703, 1561, 1524, 1344, 771, 693  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

8,40 (dd,  $J=8,3$ , 1,1 Hz, 1H), 8,2 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,81–7,79 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68–7,62 (m, 2H), 3,12 (t,  $J=8,2$  Hz, 2H), 2,73 (t,  $J=8,2$  Hz, 2H), 2,13 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  207,3, 164,4, 143,4, 142,1, 137,1, 136,3, 134,2, 131,4, 129,1, 127,9, 124,8, 122,3, 120,4, 111,2, 44,1, 32,0, 22,4

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ . Hesaplanan: C, %57,65; H, %4,48. Bulunan: C, %57,58; H, %4,41.

**2.6. 3-(4-klorofenil)-4-(3-oksobütıl)-1H-izokromen-1-on (7)**

Ürün katı olarak elde edildi, yüzde verim: %74 en. 141–143 °C; IR (KBr):  $\nu$  3111, 2958, 1713, 1642, 1413, 1088, 771, 691  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,44–8,34 (m, 1H), 7,81–7,73 (m, 1H), 7,61–7,58 (m, 2H), 7,49–7,41 (m, 4H), 2,78 (t,  $J=8,1$  Hz, 2H), 2,73 (t,  $J=8,6$  Hz, 2H), 2,17 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  205,7, 163,9, 151,8, 136,9, 134,9, 134,0, 133,4, 131,3, 129,2, 127,8, 127,3, 124,0, 122,2, 113,8, 41,1, 28,9, 22,5.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClO}_3$ . Hesaplanan: C, %69,84; H, %4,63. Bulunan: C, %69,78; H, %4,57.

**2.7. 3-(4-bromofenil)-4-(3-oxobutyl)-1H-izochromen-1-one (8)**

Ürün katı olarak elde edildi, yüzde verim: %73, en. 147–149 °C; IR (KBr):  $\nu$  3071, 2962, 2919, 1717, 1634, 1487, 1366, 1094, 771, 697  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,39 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,81 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,62–7,56 (m, 4H), 7,41–7,39 (m, 2H), 2,98 (t,  $J=8,0$  Hz, 2H), 2,71 (t,  $J=8,4$  Hz, 2H), 2,14 (d,  $J=1,2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206,6, 161,8, 150,9, 136,9, 135,0, 131,9, 131,8, 130,5, 130,2, 128,3, 124,0, 123,0, 121,3, 112,8, 43,1, 29,9, 20,5.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ . Hesaplanan: C, %61,47; H, %5,88. Bulunan: C, %61,59; H, %5,78.

**2.8. 3-(4-(dimetilamino)fenil)-4-(3-oksobütıl)-1H-izokromen-1-on (9)**

Ürün katı olarak elde edildi, yüzde verim: %92; en. 152–153 °C;  $R_f$  (Etil asetat): 0,65. IR (KBr): 3111 (C-H), 3069 (C-H), 2918(C-H), 1710 (C=O), 1703 (C=O), 1561 (C=C), 1348 (C-N), 1115 (C-O), 763, 697  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,28 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,81 (t,  $J=8,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,63–7,56 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7,41 (t,  $J=8,45$ Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6,83 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4,117 (q,  $J=7,3$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,14 and 3,11 (2s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,83–2,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,28–2,19 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,14 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  209,1, 165,2, 154,7, 152,1, 141,9, 141,2, 138,4, 137,7, 134,6, 129,3, 128,4, 124,0, 123,7, 121,4, 114,2, 112,6, 64,4, 41,6, 39,1, 34,3, 21,3, 18,3.

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ . Hesaplanan: C, %75,20; H, %6,31; N, %4,18. Bulunan: C, %75,14; H, %6,39; N, %3,24.

**3. Bulgular ve Tartışma**

İzokumarin bileşiklerinin birçok doğal üründe ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaları nedeniyle, yeni bir halkalaşma sentezinin araştırılması bu alanda literatüre katkı olarak sunulmuştur. Literatürde birçok izokumarin sentezi bulunmaktadır (Larock ve ark., 1999; Zeni ve ark., 2004; Ueura ve ark., 2007; Ueura ve ark.,

2007; Shimizu ve ark., 2009; Zhao ve ark., 2012; Chinnagolla ve ark., 2012; Ackermann ve ark., 2012; Kavala ve ark., 2012; Guo ve ark., 2013). Çinko-triflat cascada reaksiyonları, modern organik sentezde değerli araçlar olarak ortaya çıkmıştır (Uludağ, 2022). Bunun nedeni; yüksek verimlilikle tek basamaklı sentez işleminde basit başlangıç malzemeleriyle iyi tanımlanmış karmaşık sentetik hedeflerin oluşturulmasına yardımcı olmalarıdır. Bu amaçla literatüre farklı bir bakış açısı kazandırmak için, izokumarin sentezindeki halkalaşma reaksiyonunun oluşması için KI varlığında çinko-triflat tuzlarının katalizi ile (1a-g) ve but-3-en-2-one (2) reaksiyonları gerçekleştirilip incelenmiştir.

Bu çalışmadaki ilk aşamada, reaksiyonun optimize edilmesi için ilk denememizi metil 2-(feniletıl)benzoate (1a) ile but-3-en-2-one (2) tepkimeye sokularak belirlenmiş koşullarda söz konusu dönüşümün kapsamı araştırılmıştır. Deneysel bölümde gösterildiği gibi, optimum koşullar çeşitli but-3-en-2-one (2) için başarıyla uygulanmış ve karşılık gelen ürünler ile mükemmel verimlerde oluşturulmuştur. Elektron çeken ve elektron veren gruplara karşı reaksiyona etkisi araştırıldığında, test edilen (1a-g), but-3-en-2-one (2) ve çinko-triflat katalizörü varlığında mükemmel verimlerde elektron verici grupların reaksiyonu sonucu oluşan ürünleri (4,5,7,8,9) elde etmek için sorunsuz bir şekilde halkalaşma tepkimesi ile hedeflenen bileşiklerin sentezlendiği, ancak -NO<sub>2</sub> grubunun halkada elektron çekici özelliğinden dolayı elektron vericilere göre reaksiyon veriminin biraz daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Örneğin, halo-sübstitüye benzoatlar prostenen iyi bir şekilde geçmiş ve sırasıyla %74 ve %73 verimle istenen ürünler olan 7 ve 8'e dönüştürülmüştür. İlginç bir şekilde, başka bir aril sübstitüye amin de iyi bir verimle (%93) beklenen izokumarin ürününe dönüştürülmüştür.

Daha sonra, izokumarin sentezi için metkosi (5) ve metil (4) grubu içeren bileşikler elde edilmiştir. Alkil sübstitüye ve metoksi sübstitüye bu dönüşüm için uygun substratlar olarak bulunmuş ve yüksek verimlilikle (%81 ve %83) istenilen ürünlere dönüştürülmüşlerdir. Diğer izokumarin verimleri için de elde edilen sonuçlar deneysel bölümde verilmiştir. Bu çalışmada, literatürde mevcut olmayan farklı bir yöntem kullanılarak ilk kez izokumarin sentezlenmiş ve daha sonra da farklı yan gruplar (3-9) içeren izokumarin türevlerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bu dönüşümün dikkate değer özellikleri arasında kolayca bulunabilen malzemelerin kullanımı, aktive edilmemiş alkenler ve iyi fonksiyonel grup toleransı söz konusudur. Bu protokolün doğal ürün sentezinde yer alabileceği ve tıbbi kimyada potansiyel uygulamalarının olabileceği düşünülmektedir. Sentezlenen bileşiklerin oluştuğu <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR ve element analizleri ile kanıtlanmıştır.

## 4. Sonuç

Özet olarak bu çalışmada, paladyum(II)-katalizli yüksek oranda regioselektif but-3-en-2-one ile cascada

reaksiyonu geliştirilmiştir. Bu metod ile yeni izokumarin türevleri (3-9) yeni bir yöntem kullanılarak ilk kez sentezlenip incelenmiştir. Bu reaksiyonun en büyük avantajı, iyi bir bölge seçiciliğine sahip olması ve sadece üç üyeli halka bileşik olan laktonların sentezini oluşturmasıdır. Bununla bağlantılı olarak izokumarin ve türevlerinin tıbbi önemleri nedeniyle, bu tür uygulamalar gelecekteki araştırmalarda kullanılabileceklerdir.

## Katkı Oranı Beyanı

Yazarın katkı yüzdesi aşağıda verilmiştir. Yazar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	N.U.
K	100
T	100
Y	100
VTI	100
VAY	100
KT	100
YZ	100
KI	100
GR	100
PY	100
FA	100

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, VTI= veri toplama ve/veya işleme, VAY= veri analizi ve/veya yorumlama, KT= kaynak tarama, YZ= Yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon, PY= proje yönetimi, FA= fon alımı.

## Çatışma Beyanı

Yazar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

## Destek ve Teşekkür Beyanı

Çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmış olup, mevcut olanakları sağlayan Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi'ne teşekkürü borç bilirim.

## Kaynaklar

- Ackermann L, Pospech J, Graczyk K, Rauch K. 2012. Versatile synthesis of isocoumarins and  $\alpha$ -pyrones by ruthenium-catalyzed oxidative C-H/O-H bond cleavages. *Org Lett*, 14: 930-933.
- Chinnagolla RK, Jeganmohan M. 2012. Regioselective synthesis of isocoumarins by ruthenium-catalyzed aerobic oxidative cyclization of aromatic acids with alkynes. *Chem Commun*, 48: 2030-2032.
- Custar DW, Le H, Morken JP. 2010. Pd-catalyzed carbonylative conjugate addition of dialkylzinc reagents to unsaturated carbonyls. *Org Lett*, 12: 3760-3763.
- Engelmeier D, Hadacek F, Hofer O, Lutz-Kutschera G, Lutz-Kutschera M, Nagl M, Wurz G, Greger, H. 2004. Antifungal 3-Butylisocoumarins from Asteraceae-Anthemideae. *J Nat Prod*, 67: 19-25.
- Guo XX. 2013. Synthesis of isocoumarin derivatives by copper-catalyzed addition of o-halobenzoic acids to active internal alkynes. *J Org Chem*, 78: 1660-1664.
- Kavala V, Wang CC, Barange DK, Kuo CW, Lei PM, Yao CF. 2012. Synthesis of isocoumarin derivatives via the copper-catalyzed

- tandem sequential cyclization of 2- halo-n-phenyl benzamides and acyclic 1,3-diketones. *J Org Chem*, 77: 5022-5029.
- Kawano T, Agata N, Kharbanda S, Avigan D, Kufe D. 2007. A novel isocoumarin derivative induces mitotic phase arrest and apoptosis of human multiple myeloma cells, *Cancer Chemother Pharmacol*, 59: 329-335.
- Larock RC, Doty MJ, Han X. 1999. Synthesis of isocoumarins and  $\alpha$ -pyrones via palladium-catalyzed annulation of internal alkynes. *J Org Chem*, 64: 8770-8779.
- Lin S, Lu X. 2010. Cationic Pd(II)/bipyridine-catalyzed conjugate addition of arylboronic acids to  $\beta,\beta$ -disubstituted enones: Construction of quaternary carbon centers. *Org Lett*, 12: 2536-2539.
- Nishikata T, Yamamoto Y, Miyuara N. 2003. Conjugate addition of Aryl boronic acids to enones catalyzed by cationic palladium(ii)-phosphane complexes. *Angew Chem Int*, 42: 2768-2770.
- Pal S, Chatare V, Pal M. 2011. Isocoumarin and its derivatives: an overview on their synthesis and applications. *Curr Org Chem*, 15: 782-800.
- Patır S, Uludağ N. 2009. A novel synthetic route for the total synthesis of ( $\pm$ )-uleine. *Tetrahedron*, 65: 115-118.
- Shimizu M, Hirano K, Satoh T, Miura, M. 2009. Waste-free synthesis of condensed heterocyclic compounds by rhodium-catalyzed oxidative coupling of substituted arene or heteroarene carboxylic acids with alkynes *J Org Chem*, 74: 3478-3483.
- Suman K, Rao KP, Anuradha V, Rao MVB, Pal M. 2018. Ultrasound assisted synthesis of 3,4-diyne substituted isocoumarin derivatives: identification of potential cytotoxic agents, *Mini-Rev Med Chem*, 18: 1064-1070.
- Ueura K, Satoh T, Miura M. 2007. Rhodium- and iridium-catalyzed oxidative coupling of benzoic acids with alkynes via regioselective C-H bond cleavage. *Org Chem*, 72: 5362-5367.
- Ueura T, Satoh T, Miura M. 2007. An efficient waste-free oxidative coupling via regioselective C-H bond cleavage: Rh/Cu-catalyzed reaction of benzoic acids with alkynes and acrylates under A. *Org Lett*, 9: 1407-1407.
- Uludag N, Serdaroğlu G. 2018. An improved synthesis, spectroscopic (FT-IR, NMR) study and DFT computational analysis (IR, NMR, UV-Vis, MEP diagrams, NBO, NLO, FMO) of the 1,5-methanoazocino[4,3-b]indole core structure. *J Mol Strct*, 1155: 548-560.
- Uludag N. 2022. A simple and efficient acylation reaction over zinc triflate as a new catalyst *Eur J Sci Technol*, 35: 295-298.
- Whyte AC, Gloer JB, Scott JA, Mallock D. 1996. Cercophorins A-C: novel antifungal and cytotoxic metabolites from the coprophilous fungus *cercophora areolata*. *J Nat Prod*, 59: 765-769.
- Yoshikawa M, Harada E, Naitoh Y, Inoue K, Matsuda H, Yamahara, HJ, Murakami N. 1994. Development of bioactive functions in *hydrangeae dulcis folium*. III. On the antiallergic and antimicrobial principles of *hydrangeae dulcis folium*. (1). Thunberginols A, B, and F. *Chem Pharm Bull*, 42: 2225-2230.
- Zeni G, Larock RC. 2004. Synthesis of heterocycles via palladium  $\pi$ -olefin and  $\pi$ -alkyne. *Chemistry Chem Rev*, 104: 2285-2310.
- Zhao P, Chen D, Song G, Han K, Li X. 2012. Palladium-catalyzed cascade cyclization-oxidative olefination of tert-butyl 2-alkynylbenzoates. *J Org Chem*, 77: 1579-1584.