



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI BİYOLOJİK AKTİF İMİN BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ ve YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Didem ERDOĞAN

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR

Nisan, 2014

İSTANBUL

Bu çalışma 25/04/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi:



Yard.Doç.Dr.Hülya ÇELİK ONAR(Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof.Dr.Ayşe YUSUFOĞLU
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof.Dr.Gamze GÜÇLÜ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Doç.Dr.Nihal ONUL
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Yard.Doç.Dr.Belma HASDEMİR
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliđinin 26963 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrenimim sırasında ve tez çalışmalarım boyunca gösterdiği her türlü destek ve yardımından dolayı çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hülya Çelik Onar'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

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

Öğrenimim süresince ve tüm hayatım boyunca eğitimim için sonsuz desteğini esirgemeyen canımdan çok sevdiğim annem ve babama, en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Hep yanımda olan, manevi desteğini gördüğüm tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu çalışma boyunca çalışmamın uygulama kısmını destekleyen İstanbul Üniversitesi'ne teşekkürü borç bilirim.

Nisan 2014

Didem ERDOĞAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR	3
2.1. İMİN BİLEŞİKLERİ	3
2.1.1. İmin Bileşiklerinin Sınıflandırılması	5
2.1.1.1. Primer Bir Aminden Meydana Gelen İminler	6
2.1.1.2. Anilinden Meydana Gelen İminler (Aniller)	6
2.1.1.3. Hidrazinden Meydana Gelen İminler (Hidrazon ve Azinler).....	6
2.1.1.4. Hidroksil Aminden Meydana Gelen İminler (Oksi-iminler).....	6
2.1.1.5. Aminoasitlerden Meydana Gelen İminler	7
2.1.1.6. Süstitüe Aromatik Aminlerden Meydana Gelen İminler	7
2.1.1.7. Diaminlerden Meydana Gelen İminler	7
2.1.2. İmin Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri	11
2.1.2.2. İmin Bileşiklerinin Oluşum Mekanizması	14
2.1.3. İmin Bileşiklerinin Reaksiyonları	16
2.1.4. İmin Bileşiklerinin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	17
2.1.5. İmin Bileşiklerinin Stereokimyası	19
2.1.6. İmin Bileşiklerinin Biyolojik Aktivitesi ve Kullanım Alanları	22
2.1.7. İmin Bileşiklerinin Spektroskopik Özellikleri	25
2.2. KUMARİN BİLEŞİKLERİ	28
2.2.1. Kumarinlerin Sınıflandırılması	29
2.2.1.1. Substituentsiz kumarinler	29
2.2.1.2. Hidroksi, -metoksi (alkoksi), -metilendihidroksi ve glikozid içeren kumarinler	29

2.2.1.3. Furanokumarinler	30
2.2.1.4. Piranokumarinler	30
2.2.1.5. 3,4-Benzokumarinler	31
2.2.1.6. Kumestranlar	31
2.2.2. Kumarinlerin Sentez Yöntemleri	31
2.2.2.1. Pechmann Reaksiyonu İle Kumarin Sentezi	31
2.2.2.2. Pechmann-Duiserborg Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi	32
2.2.2.3. Perkin Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi	34
2.2.2.4. Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi	34
2.2.2.5. Benzopirilyum Tuzlarından Kumarin Sentezi	35
2.2.2.6. o-Hidroksiarilketon'dan Kumarin Sentezi	35
2.2.2.7. Perkin-Olialoro Kumarin Sentezi	36
2.2.2.8. Houben Hoesch Kumarin Sentezi	37
2.2.2.9. Reformatsky Kumarin Sentezi	37
2.2.3. Kumarinlerin Kimyasal Reaksiyonları	38
2.2.4. Kumarinlerin Yapı Tayininde Kullanılan Metodlar	41
2.2.4.1. UV Spektroskopisi	41
2.2.4.2. Infrared (IR) Spektroskopisi	42
2.2.4.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	43
2.2.5. Kumarin Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri ve Kullanım Alanları	45
2.3. FORMİL GRUBU KATILMASI REAKSİYONLARI	49
2.3.1. Duff Reaksiyonu	49
2.3.2. Gattermann-Koch Reaksiyonu	51
2.2.3. Reimer-Tiemann Reaksiyonu	52
2.3.4. Sommelet Reaksiyonu	54
2.3.5. Vilsmeier-Haack Reaksiyonu	54
2.4. İMİN SENTEZİNDE KULLANILAN AMİNLERİN VE ALDEHİTLERİN ÖZELLİKLERİ	57
2.4.1. 2-Aminobenzimidazol	57
2.4.2. 2-Aminobenzotiyazol	58
2.4.3. 2-Aminobenzamit	58
2.4.4. 6-Amino-1,4-Benzodioksan	59
2.4.5. 2-Hidroksi Benzaldehit	59
2.4.6. 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarin	60
3. MALZEME VE YÖNTEM	61

3.1. KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER	61
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER	62
3.3. KUMARİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ	63
3.3.1. 4-Metil-7-Hidroksi Kumarin Sentezi	63
3.3.2. Kumarin Bileşiklerine Formil Grubu Katılması	63
3.3.2.1. 4-Metil-7-Hidroksi-8-Formil Kumarin Sentezi	63
3.3.3. İmin Bileşiklerinin Sentezi	64
3.3.3.1. 2-(2-Hidroksifenil)iminometilbenzimidazol Sentezi	64
3.3.3.2. 2-[[2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imino]metil]fenol Sentezi	64
3.3.3.3. 2-[(2-benzotiyazolilimino)metil]fenol Sentezi	65
3.3.3.4. 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on Sentezi	65
3.3.3.5. 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)iminometil]- 2H-1-benzopiran-2-on Sentezi	66
3.3.3.6. 2-(2'-hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on sentezi	66
4. BULGULAR	68
4.1. 4-METİL-7-HİDROKSİ KUMARİN	68
4.2. 4-METİL-7-HİDROKSİ-8-FORMİL KUMARİN	69
4.3. 2-(2-HİDROKSİFENİL)İMİNOMETİLBENZİMİDAZOL (1)	70
4.4. 2-[[2,3-DİHİDRO-1,4-BENZODİOKSİN-6-İL)İMİNO]METİL]FENOL (2)	75
4.5. 2-[(2-BENZOTİYAZOLİLİMİNO)METİL]FENOL (3)	80
4.6. 2-(2-HİDROKSİFENİL)-2,3-DİHİDROKİNAZOLİN-4(1H)-ON (4)	85
4.7. 7-HİDROKSİ-4-METİL-8-[(2,3-DİHİDRO-1,4-BENZODİOKSİN-6-İL) İMİNOMETİL]-2H-1-BENZOPİRAN-2-ON (5)	90
4.8. 2-(2'-HİDROKSİ-5-METİL-KUMARİN-1-İL)-2,3-DİHİDROKİNAZOLİN- 4(1H)-ON (6)	95
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	100
5.1. BİLEŞİKLERİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	100
5.1.1. 2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol (1)	100
5.1.2. 2-[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imino]metil]fenol (2)	101
5.1.3. 2-[(2-benzotiyazolilimino)metil]fenol (3)	102
5.1.4. 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on (4)	103
5.1.5. 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)iminometil]-2H- 1-benzopiran-2-on (5)	104
5.1.6. 2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on (6) ...	105
KAYNAKLAR	107

ÖZGEÇMİŞ.....	115
----------------------	------------

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Primer bir aminden meydana gelen iminler.	6
Şekil 2.2: Anilinden meydana gelen iminler.	6
Şekil 2.3: Hidrazinden meydana gelen iminler (Hidrazon).	6
Şekil 2.4: Hidrazinden meydana gelen iminler (Azin).	6
Şekil 2.5: Hidroksil aminden meydana gelen iminler (Oksi-imin).....	6
Şekil 2.6: Aminoasitlerden meydana gelen iminler.....	7
Şekil 2.7: Sübstitüe aromatik aminlerden meydana gelen iminler.	7
Şekil 2.8: N,N'-etilenbis-salisiliden-diimin(salen).....	7
Şekil 2.9: Amonyak ile keton reaksiyonu.....	8
Şekil 2.10: Amonyak ile formaldehit reaksiyonu.....	8
Şekil 2.11: Aromatik aldehitlerin susuz amonyak ile reaksiyonu.	9
Şekil 2.12: N-sübstitüe hemiaminallerin reaksiyonu.....	9
Şekil 2.13: Benzofenoimin, p-Benzokinon.....	10
Şekil 2.14: İmin bileşiklerinde halka kapanması.	11
Şekil 2.15: Siklik trimer bileşiklerin genel sentez yöntemi.	12
Şekil 2.16: β -aminoketon oluşumu.	12
Şekil 2.17: Epoksit ara kademesi üzerinden, α -hidroksiiminlerin genel sentez reaksiyonu.....	13
Şekil 2.18: o-nitroanilin'in aşırısı ile benzaldehit reaksiyonu.	13
Şekil 2.19: İmin bileşiklerinin oluşum mekanizması.	15
Şekil 2.20: İmin bileşiklerinin hidroliz reaksiyonu.	18
Şekil 2.21: İmin bileşiklerinin tercih edilen konformasyonu.	20
Şekil 2.22: Keton yapısının keto-enol tautomerizasyonu.	21
Şekil 2.23: İmin bileşiklerinin keto-enamin enol-imin tautomerleri.	22

Şekil 2.24: Transaminasyon reaksiyonu.....	23
Şekil 2.25: Pridoksal (B ₆) vitamini yapısı.	23
Şekil 2.26: Kumarin ve kromon bileşiği.....	28
Şekil 2.27: Kumarin (coumarin).....	29
Şekil 2.28: Benzen halkasında hidroksi ve alkoksi içeren kumarinler.	29
Şekil 2.29: Psoralen türevleri.	30
Şekil 2.30: Anjelisin.	30
Şekil 2.31: Piranokumarinler.....	30
Şekil 2.32: Ellagic asit.....	31
Şekil 2.33: Kumestranlar.	31
Şekil 2.34: Pechmann reaksiyonu ile 4-metil-7-hidroksi kumarin sentezi.	32
Şekil 2.35: Pechmann reaksiyon mekanizması.....	32
Şekil 2.36: Pechmann-Duisberg reaksiyonu ile kumarin sentezi.	33
Şekil 2.37: Perkin reaksiyonu ile kumarin sentezi.....	34
Şekil 2.38: Knoevenagel reaksiyonu ile kumarin sentezi.	35
Şekil 2.39: Benzopirilyum tuzlarından kumarin sentez reaksiyonu.	35
Şekil 2.40: o-Hidroksiarilketon'dan kumarin sentez reaksiyonu.	36
Şekil 2.41: Perkin-Olialoro kumarin sentez reaksiyonu.	37
Şekil 2.42: Houben Hoesch kumarin sentez reaksiyonu.	37
Şekil 2.43: 3,4-dialkil sübstitüentli kumarin sentezi.	38
Şekil 2.44: Kumarin' in alkali ve asit ile reaksiyonu.....	39
Şekil 2.45: Umbelliferon' dan lakton halkası açılma reaksiyonu ile 4-metoksifenilumbellat eldesi.....	40
Şekil 2.46: Melilotik asit sentezi.	40
Şekil 2.47: 7-Hidroksikumarin' den 7-(8-trimetoksisililoksi) kumarin sentezi.....	41
Şekil 2.48: Kumarin' in ¹³ C-NMR için numaralandırılması.....	43
Şekil 2.49: Kumarin' in rezonans yapısı.	44
Şekil 2.50: Kumarinlerin kütle spektrum fragmentleri.....	45

Şekil 2.51: Duff reaksiyonu.....	49
Şekil 2.52: Duff reaksiyon mekanizması.....	50
Şekil 2.53: Gattermann-Koch reaksiyonu.	51
Şekil 2.54: Formil klorür eldesi.....	51
Şekil 2.55: Reimer-Tiemann reaksiyonu.	52
Şekil 2.56: Sommelet reaksiyonu.	54
Şekil 4.1: 2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol' ün ¹ H-NMR spektrumu.	71
Şekil 4.2: 2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol' ün ¹³ C-NMR spektrumu.	72
Şekil 4.3: 2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol' ün IR spektrumu.	73
Şekil 4.4: 2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol' ün MS spektrumu.	74
Şekil 4.5: 2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)imino]metil]fenol' ün ¹ H-NMR spektrumu...	76
Şekil 4.6: 2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)imino]metil]fenol' ün ¹³ C-NMR spektrumu. .	77
Şekil 4.7: 2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)imino]metil]fenol' ün IR spektrumu.	78
Şekil 4.8: 2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)imino]metil]fenol' ün MS spektrumu.	79
Şekil 4.9: 2-[(2-benzotiyazolilimino)metil]fenol' ün ¹ H-NMR spektrumu.....	81
Şekil 4.10: 2-[(2-benzotiyazolilimino)metil]fenol' ün ¹³ C-NMR spektrumu.....	82
Şekil 4.11: 2-[(2-benzotiyazolilimino)metil]fenol' ün IR spektrumu.	83
Şekil 4.12: 2-[(2-benzotiyazolilimino)metil]fenol' ün MS spektrumu.....	84
Şekil 4.13: 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin- 4(1H)-on' un ¹ H-NMR spektrumu.	86
Şekil 4.14: 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin- 4(1H)-on' un ¹³ C-NMR spektrumu.	87
Şekil 4.15: 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin- 4(1H)-on' un IR spektrumu.	88
Şekil 4.16: 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin- 4(1H)-on' un MS spektrumu.	89
Şekil 4.17: 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on' un ¹ H-NMR spektrumu.	91
Şekil 4.18: 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on' un ¹³ C-NMR spektrumu.	92
Şekil 4.19: 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on.....	93
Şekil 4.20: 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on.....	94

Şekil 4.21: 2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on ^1H -NMR spektrumu.	96
Şekil 4.22: 2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on ^{13}C -NMR spektrumu.	97
Şekil 4.23: 2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on IR spektrumu.	98
Şekil 4.24: 2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on MS spektrumu.	99

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 2.1: Amonyak türevleri ve aldehit-ketonlar ile etkileşimleri sonucu oluşan iminler ve adları.....	14
Tablo 2.2: İminlerin IR frekansları.	27
Tablo 2.3: Kumarin' in iskelet yapısındaki karbonların ¹³ C-NMR değerleri.....	43
Tablo 2.4: Kumarin ve türevlerinin biyolojik aktiviteleri.	48
Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.	62
Tablo 4.1: 4-metil-7-hidroksi kumarin' in özellikleri	68
Tablo 4.2: 4-metil-7-hidroksi-8-formil kumarin' in özellikleri	69
Tablo 4.3: 2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol' ün özellikleri	70
Tablo 4.4: 2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)imino]metil]fenol'ün özellikleri.	75
Tablo 4.5: 2-[(2-benzotiyazolilimino)metil]fenol'ün özellikleri.	80
Tablo 4.6: 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on' un özellikleri	85
Tablo 4.7: 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on.	90
Tablo 4.8: 2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on özellikleri.....	95

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI BİYOLOJİK AKTİF İMİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

Didem ERDOĞAN

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Yard. Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR

Azometin grubu ($-C=N-$) içeren imin bileşikler, Schiff bazları olarak ta tanımlanırlar ve primer aminlerin aktif karbonil bileşikleriyle kondenzasyonundan sentezlenirler. İminler boya, ilaç ve plastik sanayii gibi pek çok sanayii dalında çeşitli amaçlar için kullanılmasının yanı sıra birçok biyolojik reaksiyonda da rol oynamaktadır. Organizma için hayati önem taşıyan transaminasyon, dekarboksilasyon, rasemizasyon gibi reaksiyonlarda ise iminler ara ürün olarak meydana gelmektedirler.

İmin bileşikler ilaç ve tıp endüstrilerinde antibakteriyel, antifungal ve antitümör aktiviteleri ile önemli bir yer tutarlar.

Yapılan literatür taramasına göre çok sayıda imin türevleri farklı yöntem ve farklı katalizörler kullanılarak sentezlenmiştir.

Biz de bu çalışmamızda 2-hidroksi benzaldehit ile 4-metil-7-hidroksi-8-formil kumarinin ; 2-aminobenzimidazol, 2-aminobenzotiyazol, 2-aminobenzamid ve 6-amino-1,4-benzodioksan ile kondenzasyonundan altı adet bileşik sentezledik. Sentezlediğimiz bileşikler kolon kromatografisi veya kristallendirme yöntemleri ile saflaştırılarak, yapıları spektroskopik yöntemlerle (IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve MS) aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerden iki tanesi orjinaldir.

Nisan 2014, 127

Anahtar kelimeler: İmin bileşikler, Schiff bazları, yapı aydınlatılması

SUMMARY

M.Sc. THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME BIOLOGICALLY ACTIVE IMINE COMPOUNDS

Didem ERDOĞAN

Istanbul University

Graduate School of Science and Engineering

Department of Chemistry

Supervisor : Asst. Prof. Dr. Hülya ÇELİK ONAR

The imine compounds which contains azomethine ($-C=N-$) group, also named as Schiff bases and they are synthesized by primary amines condensation with active carbonyl compounds. Imines are used for various purposes in some industries like dye, pharmaceuticals and plastics, in addition to use an important role for many biological reactions. Imines are consist of intermediate in vital reactions for the organism like transamination, decarboxylation and racemization.

Imine compounds have an important place in pharmaceutical and medical industries with their antibacterial, antifungal and antitumor activities.

According to literature search, many of imine derivatives were synthesized by using different methods and different catalysts.

In this practice, we have synthesized six compounds by condensation of 2-hydroxy benzaldehyde and 4-methyl-7-hydroxy-8-formyl coumarin with 2-aminobenzimidazole, 2-aminobenzotiyazol, 2-aminobenzamide and 6-amino-1,4-benzodioxan. The compounds, purified by column chromatography or crystallization methods and their structures were characterized by spectroscopic methods (IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR and MS). Two of these compounds are original.

April 2014, 127

Keywords: Imine compounds, Schiff bases, characterization.

1. GİRİŞ

Karbonil bileşiklerinin primer aminlerle kondenzasyonu sonucu meydana gelen iminler; organometalik bileşiklere nükleofilik katılma reaksiyonlarında, halka-katılma reaksiyonlarında, ayrıca lipoksigenaz inhibitörleri, ağrı kesici ve anti-kanser etken maddeleri olarak tedavi edici uygulamalarda kullanılmaktadırlar (Chakraborti ve diğ., 2004).

Son zamanlarda özellikle ilaç ve boya endüstrilerindeki kullanılabilirliklerinin artması nedeniyle daha güncel bir konuma gelmişlerdir. Özellikle imin bileşiklerinin çeşitli metallerle oluşturulan ligandlarının farklı biyolojik özelliklere sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca sentezlenen pigment boyarmaddeler de boya endüstrisindeki önemini arttırmaktadır (Singh ve diğ., 2006).

İmin bileşiklerinin yapılarında oksokrom gruplar bulunduğu takdirde, bunlardan elde edilen metal kompleksleri renkli maddeler olduklarından boya endüstrisinde özellikle tekstil boyacılığında pigment boyar maddesi olarak kullanılmaktadır. İmin bileşiklerinin komplekslerinin antikanser aktivitesi göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmaktadır ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır. Aromatik aminlerin imin bileşiklerinin kompleksleri özellikle kemoterapi alanında, bazı kimyasal reaksiyonlarda çeşitli substratlara oksijen taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bunların kompleksleri tarım sahasında ve polimer teknolojisinde de kullanım alanı bulmaktadır (Walsh ve diğ., 1996).

İmin bileşiklerinin sentezi için çeşitli sentez yöntemleri bulunmaktadır. Uygun çözücüdeki amin ve karbonil bileşikleri genelde asidik ortamda refluks ettirilerek gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonu sonucu imin bileşikleri elde edilmektedir. (Chakraborti ve diğ., 2004).

Çalışmamızda, başlangıç maddesi olarak Pechmann yöntemiyle okzalik asit katalizörü varlığında 4-metil-7-hidroksi kumarin, sonrasında da Duff yöntemi ile bu kumarin bileşiğinden 4-metil-7-hidroksi-8-formil kumarin bileşiği elde edilmiştir.

Gerçekleştirilen kondenzasyon reaksiyonlarında karbonil bileşikleri olarak 2-hidroksi benzaldehit ve 4-metil-7-hidroksi-8-formil kumarin; amin bileşikleri olarak ise 2-aminobenzimidazol, 2-aminobenzotiyazol, 2-aminobenzamid ve 6-amino-1,4-benzodioksan bileşikleri kullanılmıştır. Reaksiyon sonunda elde edilen bileşikler kolon kromatografisi veya kristallendirme yöntemleri kullanılarak saflaştırılmış ve yapıları spektroskopik yöntemlerle (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve MS) aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden; iki tanesi ilk defa sentezlenmiş orjinal bileşiklerdir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. İMİN BİLEŞİKLERİ

İminler, aldehit ve ketonların primer aminlerle verdiği kondenzasyon ürünleridir. Bu reaksiyonlar sonucu meydana gelen karbon-azot çift bağına ($-C=N-$) azometin veya imin bağı adı verilmektedir (Tunalı ve Özkar, 1999). Bu tepkime asitle katalizlenir. İminler çoğunlukla kristal yapılı bileşiklerdir. Bu sebeple keskin bir erime noktasına sahiptirler. Zayıf bazik özelliğe sahip olan bu bileşiklerin tuz oluşturma özellikleri düşük olmakla birlikte kuvvetli asitlerde çözünmeleri mümkündür (Erdik, 1987).

Aromatik amin ve aldehitlerin kullanılması ile hazırlanan imin bileşikleri, ilk defa 1864 yılında Alman kimyacı H.Schiff tarafından sentezlenmiş ve o tarihten beri Schiff bazları olarak adlandırılmaktadırlar (Nartop, 2006).

Azot atomları üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftleri sayesinde hemen hemen tüm geçiş metalleri ile kompleks oluşturabilmektedirler (Fessenden ve diğ., 1990).

İmin bileşikleri iyi bir azot donör ligandı ($-C=N-$) olarak da bilinmektedir. Bu ligandlar koordinasyon bileşiğinin oluşumu sırasında metal iyonuna bir ya da daha çok elektron çifti vermektedir. İmin bileşiklerinin oldukça kararlı 4,5 veya 6 halkalı kompleksler oluşturabilmesi için azometin grubuna komşu ve yerdeğiştirebilir hidrojen atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grubun bulunması gerekmektedir (Vigato ve Tamburuni, 2004). Bu grup tercihen $-OH$, $-SH$, $-NH_2$ olabilir (Patai, 1970). Bu kompleksler daha önceleri metallerin koordinasyon özelliklerinin incelenmesinde kullanılmış, son zamanlarda ise tıp alanında antibakteriyel ve antifungal özellikleri incelenmektedir. Bu özellikler kullanılan metale ve liganda bağlı olarak değişmektedir (Fessenden ve diğ., 1990).

İmin bileşiklerinin özellikleri arasında üzerinde en çok durulanı biyolojik sistemlerdeki aktiviteleridir.

Geçiş metalleri ile biyokimyasal reaksiyonlarda oynamış oldukları rol uzun zamandan beri araştırma konusu olmuş ve bu alanda bir çok çalışma yapılmıştır. Bu reaksiyoların mekanizmalarının aydınlatılması için yapılan çalışmalarda imin bileşiklerinin geçiş metalleri ile vermiş oldukları kompleksler geniş ölçüde kullanım alanı bulmuştur. Bu tür bileşiklerin sentezi ilk defa Pfeiffer tarafından gerçekleştirilmiştir (Pfeiffer ve diğ., 1933).

İmin bileşikleri ilk defa Pfeiffer tarafından ligand olarak kullanılmıştır. Bu tarihe kadar ligand olarak sadece (CN^- , NH_3 , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$) gibi küçük moleküller kullanıldığından, bu büyük moleküller ilginç birer ligand olarak kabul edilmiş ve bu ligandların birçok metalle imin bileşiklerinin kompleksleri hazırlanmıştır (Pfeiffer ve diğ., 1932).

İminlerin koordinasyon bileşiklerinin incelenmesine Pfeiffer'den sonra da devam edilmiştir. Son yıllarda ise imin bileşiklerinin indirgenmesiyle elde edilen karışık aminlerin koordinasyon bileşikleri de hazırlanmaktadır.

1946' lı yıllarda Calvin ve çalışma arkadaşları; imin bileşiklerinin geçiş elementleri ile verdiği komplekslerin oksijen taşıyıcı özellikleri üzerine olan çalışmalar yapmışlardır (Harle ve Calvin, 1946).

İminlerin ligand olarak kullanılması Alfred Werner'in çalışmalarından sonra koordinasyon kimyasında en önemli olay sayılmıştır. Bu tarihten sonra koordinasyon kimyasını geliştirmek amacıyla yapılan çalışmalarda elde edilen komplekslerden bir çoğu analitik amaçlarla kullanılmaya başlanmıştır (Gündüz, 1987).

Son yıllarda, imin bileşiklerinin antikanser aktivitesi göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmakta ve kanserle mücadele reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır (Telep ve diğ., 1993).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalardan ve yayınlardan yola çıkarak imin bileşikleri ile ilgili yapılan çalışmalar ve yayınlanan makaleler artmaktadır.

İmin bileşikleri ile bu kadar çalışılmasının nedenlerini birkaç madde altında toplanabilir (Vigato ve Tamburuni, 2004).

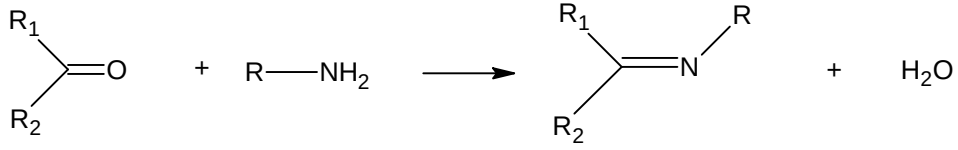
- 1) İminler, uygun aldehit veya ketonun primer aminle kondenzasyonu ile elde edilebilir.
- 2) Genellikle ilave olarak donör grupları (O, S, P v.b.) içerebilir ve bu yapılar biyolojik sistemlerin aydınlatılması ve metal iyon kompleksleri için uygun yapılardır.
- 3) İmin bileşikleri aldehit ya da ketonun ve amin gruplarının alifatik ya da aromatik zincirlere uygun grupların eklenmesiyle işlevsel hale gelebilir.
- 4) Daha esnek ve hidrolize daha az duyarlı poliiimin türevleri, uygun indirgenlerle muamele edildiğinde indirgenerek kompleksin bozunmasına yol açabilir. Bunlar uygun sentez yöntemleriyle indirgenirse -NH grupları içeren bileşikler oluşur ve daha fazla işlevsel hale gelebilir.
- 5) Bazı imin bileşiklerinde olağandışı kompleksleşme görülebilir. Örneğin; sarmal yapılar uygun donör ya da uygun zincirler içeren imin türevleriyle elde edilebilir.
- 6) Silika gibi uygun bir desteğe bağlanabilir. Böylece değişik katalizör ve değişik yüzey elde edilmiş olur (Vigato ve Tamburuni, 2004).

2.1.1. İmin Bileşiklerinin Sınıflandırılması

İmin bileşiklerinin oluşumunda en fazla kullanılan karbonil bileşikler; salisilaldehit, β -diketonlar, fenonlar, pridoksal, o-hidroksi naftaldehit, piridin-2-aldehit, diasetil piridin, 4-propanoil pirazolen, diformil fenol ve pirüvik asittir. Kullanılan amin bileşikler ise diaminler, aminopirinler, alkil aminler ve aminoasitlerdir (Forman, 1964).

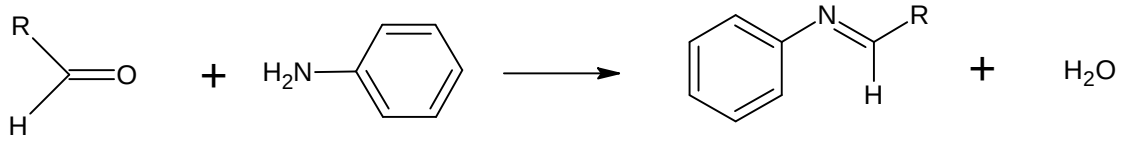
İmin bileşiklerinin sınıflandırılması tükredikleri amin bileşiğine göre yapılabilir. Aşağıda bazı amin bileşiklerinden türeyen imin bileşiklerine örnekler verilmiştir.

2.1.1.1. Primer Bir Aminden Meydana Gelen İminler



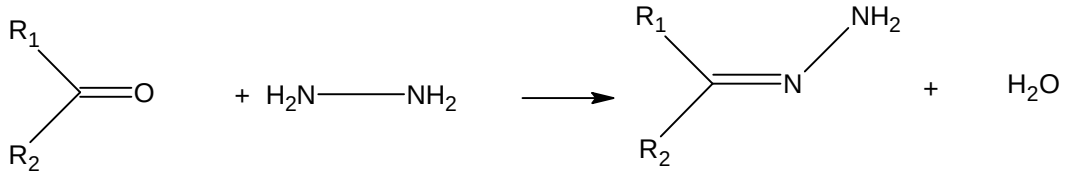
Şekil 2.1: Primer bir aminden meydana gelen iminler.

2.1.1.2. Anilinden Meydana Gelen İminler (Aniller)

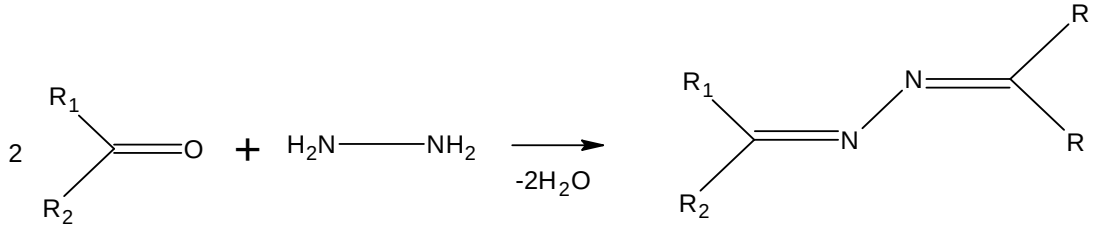


Şekil 2.2: Anilinden meydana gelen iminler.

2.1.1.3. Hidrazinden Meydana Gelen İminler (Hidrazon ve Azinler)

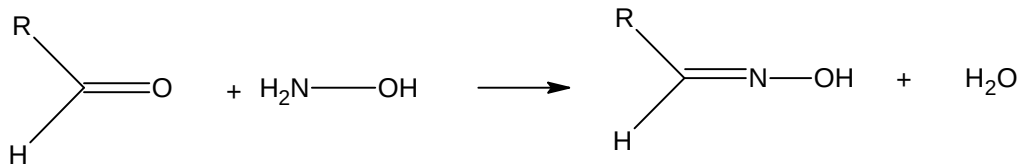


Şekil 2.3: Hidrazinden meydana gelen iminler (Hidrazon).



Şekil 2.4: Hidrazinden meydana gelen iminler (Azin).

2.1.1.4. Hidroksil Aminden Meydana Gelen İminler (Oksi-iminler)

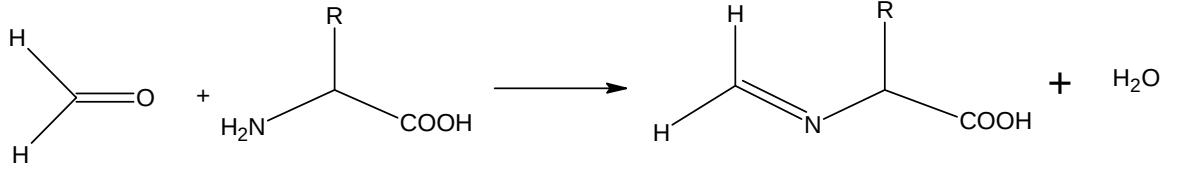


Şekil 2.5: Hidroksil aminden meydana gelen iminler (Oksi-imin).

Bu oksimler aldehitten meydana gelmişlerse aldoksim, ketondan türemiş ise ketoksim adını almaktadır.

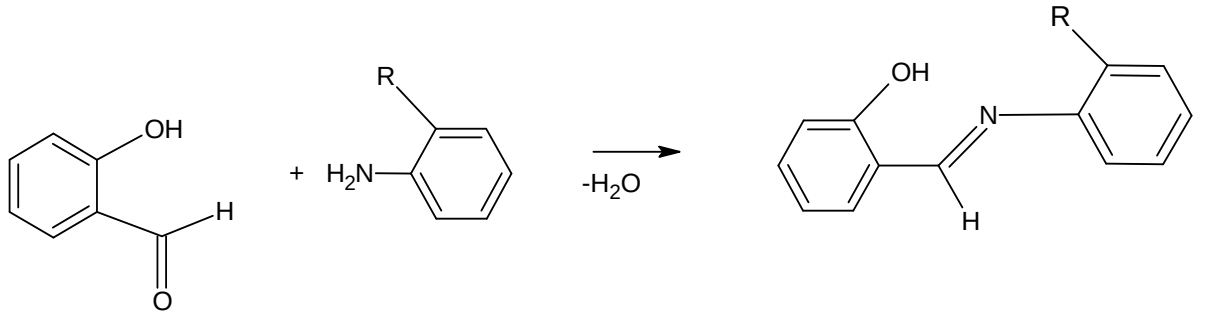
2.1.1.5. Aminoasitlerden Meydana Gelen İminler

Aminoasitler ile aldehitlerin reaksiyonu sonucu imin bileşikleri oluşmaktadır.



Şekil 2.6: Aminoasitlerden meydana gelen iminler.

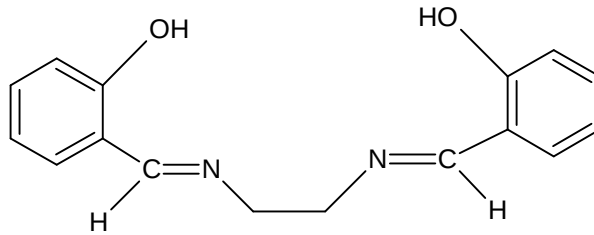
2.1.1.6. Sübstitüe Aromatik Aminlerden Meydana Gelen İminler



Şekil 2.7: Sübstitüe aromatik aminlerden meydana gelen iminler.

2.1.1.7. Diaminlerden Meydana Gelen İminler

En popüler imin bileşiklerinden biri olan N,N'-etilenbis-salisiliden-diimin(salen) bu kısımda yer almaktadır. Etilendiaminden türeyen salen'in alifatik poliaminlerden türeyen birçok homologue sentezlenmiştir (Öztürk, 1998).

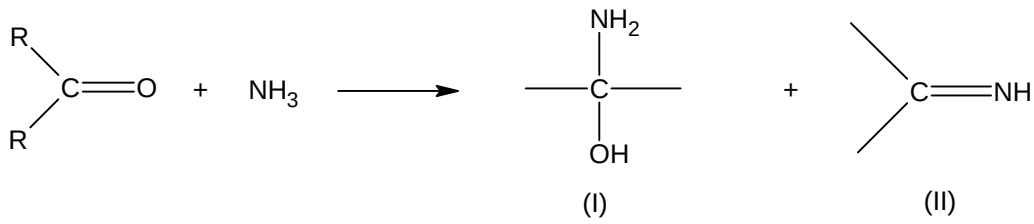


Şekil 2.8: N,N'-etilenbis-salisiliden-diimin(salen).

2.1.2. İmin Bileşiklerinin Sentezi

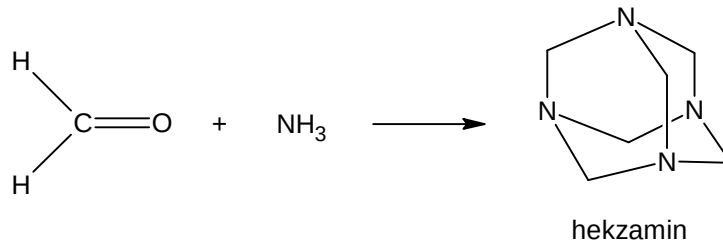
Aldehit ve ketonlar azometin (C=N) bağı ve su içeren ürünler vermek üzere primer aminlerle tersinir kondenzasyon reaksiyonu vermektedirler (March, 1972).

Amonyakın aldehit veya ketonlara katılması ile hemiaminler (I) ve / veya iminler (II) elde edilir.



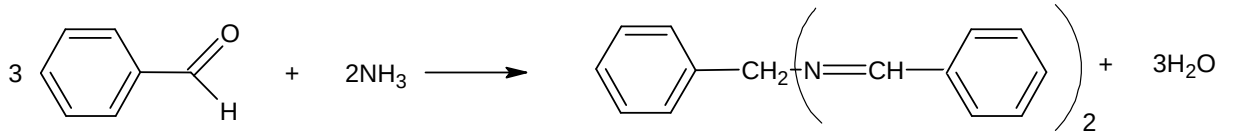
Şekil 2.9: Amonyak ile keton reaksiyonu.

Bununla birlikte, bu bileşikler genellikle kararsızdır. Azot atomu üzerinde hidrojen bulunduran birçok imin bileşiği kendiliğinden polimerleşir. Formaldehit ve amonyağın reaksiyon ürünü hekzamin'dir. Diğer alifatik aldehitlerin amonyak ile reaksiyonları hekzahidrotiyonize bileşiklerin veya α -amino alkollerin oluşumu ile sonuçlanır (March, 1972).



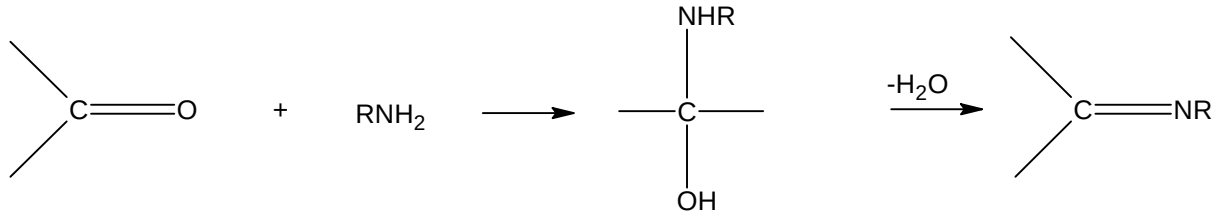
Şekil 2.10: Amonyak ile formaldehit reaksiyonu.

Aromatik aldehitler, susuz veya alkollü amonyak ile oda sıcaklığında hidroamidleri vermelerine rağmen, oldukça seyreltik bir aldehit çözeltisi içinde gerçekleştirildiğinde reaksiyonun iminde sonlandığı bulunmuştur (March, 1972).



Şekil 2.11: Aromatik aldehytlerin susuz amonyak ile reaksiyonu.

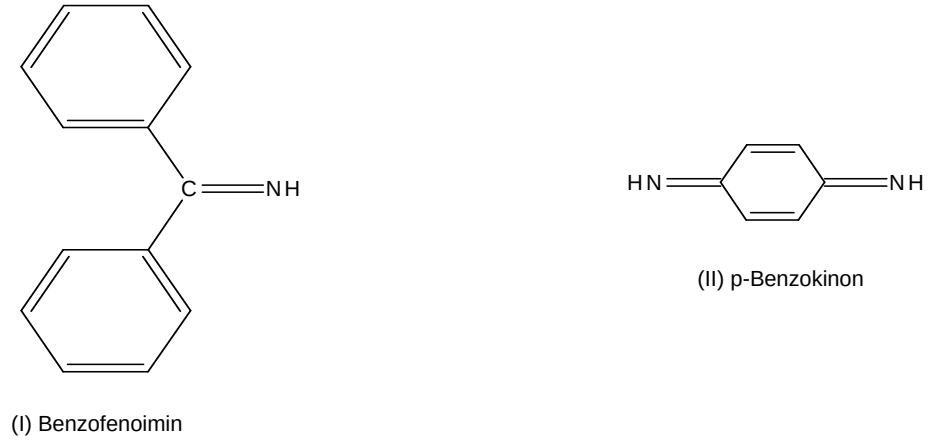
N-süstitüe iminlerin yaygın adlandırılması olan Schiff bazları, genellikle primer aminlerin karbonil bileşikleri ile kondenzasyonundan elde edilmektedir. İmin bileşiklerini elde etmede en iyi reaksiyon budur. Reaksiyon tek yönlüdür ve yüksek verimle gerçekleşmektedir. Başlangıçta oluşan N-süstitüe hemiaminaller kararlı imin bileşiklerini vermek üzere su kaybetmektedirler (March, 1972).



Şekil 2.12: N-süstitüe hemiaminallerin reaksiyonu.

Kararlı hemiaminaller, poliklorlanmış ve poliflorlanmış aldehyt ve ketonlardan hazırlanabilmektedir.

Diaril ketiminler, konjugasyonla azometin bağının termodinamik kararlılığını arttırdığından, bütün alifatik ketiminler ve alkil-aril ketiminlerden de daha kararlıdır (Patai, 1968).



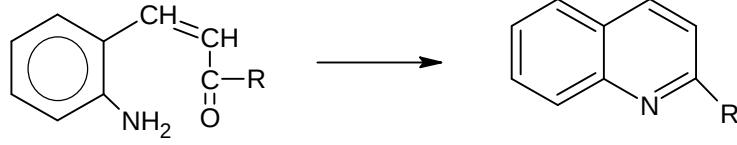
Şekil 2.13: Benzofenoimin, p-Benzokinon.

Benzofenoimin (I), 48°C erime noktası ile oldukça kararlıdır. p-Benzokinon'un monoimin formu oldukça kararsız olmasına rağmen, diimin (II) formu spektroskopik olarak çalışmaya yetecek kadar kararlıdır.

Denge kondenzasyonlarına ek olarak, kinetik çalışmalar da iminlerin bağıl reaktivitelerini açıklamada kullanılmıştır. Azometin bağının reaktivitesi üzerine elektron çekici ve verici etki, bir seri meta- ve para- süstitüe difenilketiminlerin hidroliz oranlarının araştırılması yoluyla bulunmuştur (Patai, 1968).

Genelde, ketonlar aldehitlerden daha yavaş reaksiyona girmektedirler. Yüksek sıcaklıklar ve uzun reaksiyon süreleri çoğu kez gerekmektedir. Ayrıca denge, genellikle azeotropik destilasyon yoluyla veya TiCl_4 gibi bir kurutma reaktifi ile suyun ayrılması veya moleküler eliminasyon ile ürünler tarafına kaydırılmalıdır (March, 1972).

Reaksiyon çoğu kez Friedlander kinolin sentezlerinde olduğu gibi halka kapanmasını sağlamak için de kullanılmaktadır (March, 1972).



Şekil 2.14: İmin bileşiklerinde halka kapanması.

2.1.2.1. İmin Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri

Aldehit ve ketonların aminlerle kondenzasyon reaksiyonu sonucu gerçekleştirilen sentezlerde H_2O ayrılması ile beraber karbon-azot çift bağı ($C=N$) oluşmaktadır.

İmin bileşiklerinin oluşumunda en çok kullanılan karbonil bileşikleri; salisilaldehit, β -diketonlar, fenonlar, pridoksal, o-hidroksi naftaldehit, pridin-2-aldehit, diasetil pridin, diformil fenol ve pirüvik asittir. Kullanılan amin bileşikleri ise aminopiridinler, alkil aminler ve aminoasitlerdir (Forman, 1964).

İmin bileşikleri hidrolize yatkın olmaları nedeniyle, sentezleri sırasında susuz ortamda çalışılmalıdır. Reaksiyon sırasında oluşan su, azeotrop bir karışım oluşturabileceği bir çözücü ile uzaklaştırılmalıdır. (Yazıcı, ve Karabağ, 1988).

Diaril ve alkil-aril ketonlardan imin bileşikleri elde edilirken reaksiyon sırasında oluşan suyun uzaklaştırılması gerekli değildir. Yani diaril ve alkil ketiminler hidrolize karşı aldiminler ve dialkil ketiminlere göre daha dayanıklıdırlar (Bıçak, 1980).

Aromatik aldehitler düşük sıcaklıkta ve uygun bir çözücü ortamında aminlerle reaksiyona girerek imin bileşiklerini oluşturmaktadırlar.

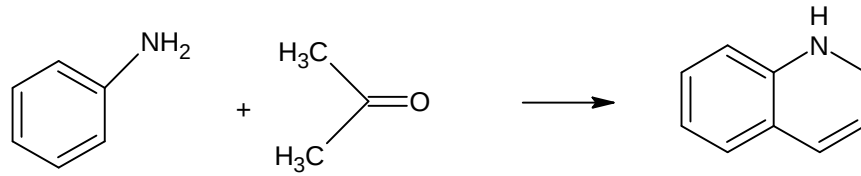
Aromatik aldehitlerin aromatik aminlerle kondenzasyonunda para konumunda elektron çekici bir sübstitüentin aldehitte bulunması durumunda reaksiyon hızının arttığı görülürken, bu grubun aminde bulunması halinde ise reaksiyon hızının azaldığı görülmüştür.

Ketonlardan özellikle aromatik ketonlardan imin bileşikleri elde edebilmek için yüksek sıcaklık, uzun reaksiyon süresi ve katalizör gereklidir.

Katalizör olarak, asidik katalizörler kullanılır. Zayıf asidik ortamda aldolize olmayan aldehit ve ketonlar kuvvetli asidik ortamda aminlerle kondenzasyon yapabilirler (Mahmoud ve ark., 1980).

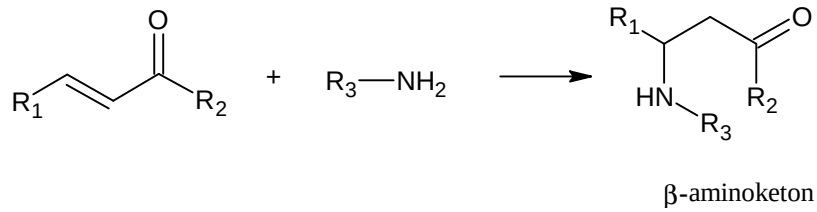
Küçük molleküllü aldehitlerden meydana gelen imin bileşikleri doymamış karakterli olduklarından polimerizasyona uğrar ve siklik trimer bileşikleri meydana getirirler (Mahmoud ve El-Hayt, 1980).

Örnek olarak, asetonun aromatik aminlerle süstitüe dihidrokinolin vermesi gösterilebilir.



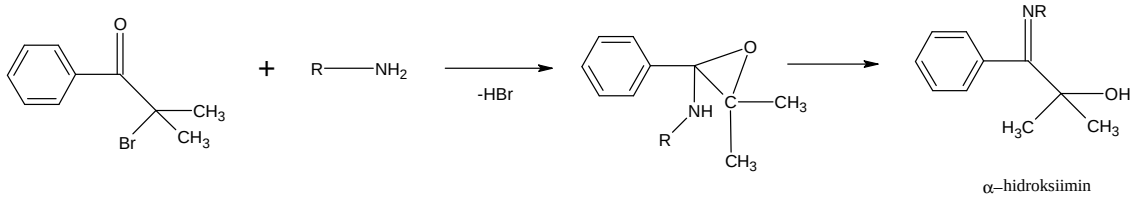
Şekil 2.15: Siklik trimer bileşiklerin genel sentez yöntemi.

α - β doymamış ketonlar ise aminlerle veya amonyakla azometin bileşikleri vermezler. Fakat; çift bağa katılma sonucu β -aminoketonlar oluşur (Yazıcı ve Karabağ, 1988).



Şekil 2.16: β -aminoketon oluşumu.

α -Bromoketonlar alkil aminlerle epoksit ara kademesi üzerinden yürüyen bir reaksiyonla α -hidroksiiminleri verirler.

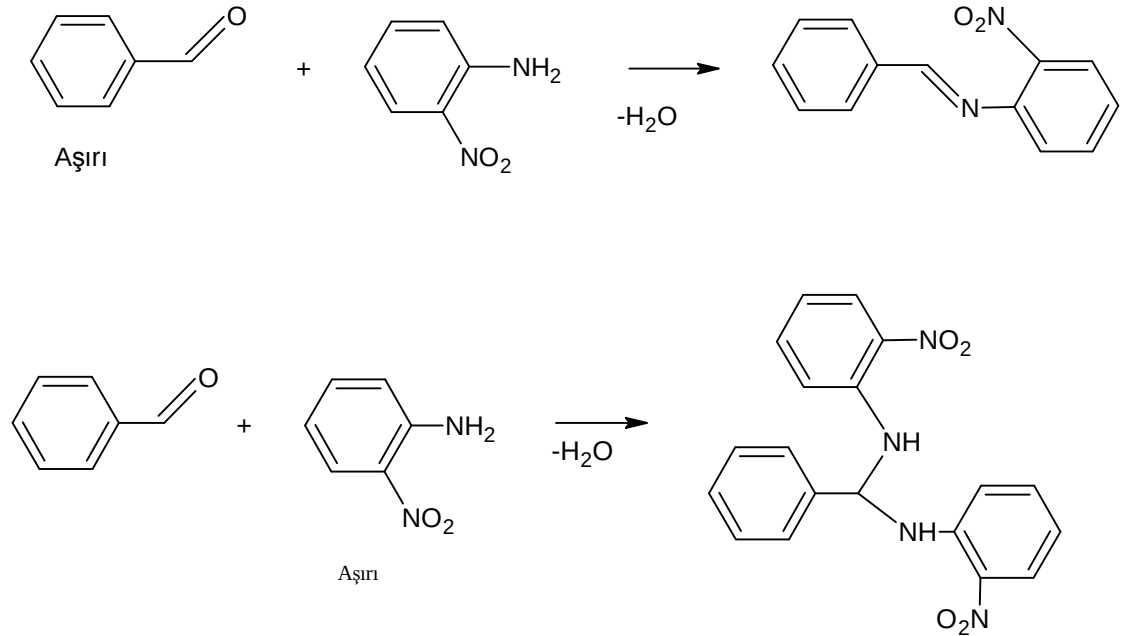


Şekil 2.17: Epoksit ara kademesi üzerinden, α -hidroksiiminlerin genel sentez reaksiyonu.

α -aminoasitlerden türeyen imin bileşikleri yeteri kadar kararlı olmadıklarından izole edilemezler. Ancak α -aminoasitlerin salisilaldehit veya benzer aldehitlerle verdikleri imin bileşikleri, şelat bağları nedeniyle kararlılık kazandıklarından izole edilebilirler (Yazıcı ve Karabağ, 1988).

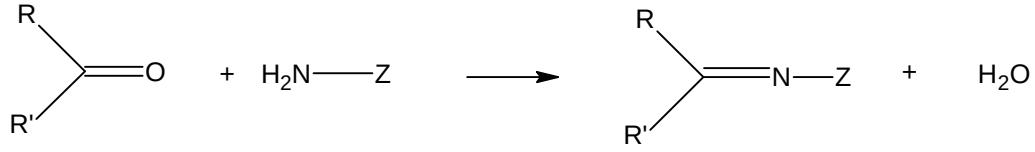
İmin bileşiklerinin oluşumunda reaksiyon şartlarının etkisi kadar, kullanılan aldehit miktarlarının da önemli olduğu anlaşılmıştır.

Örneğin; *o*-nitroanilin aşırı benzaldehitte ısıtılırsa imin bileşikleri meydana gelir. Aynı reaksiyon *o*-nitroanilin'in aşırısı ile yapıldığında imin bileşikleri oluşmamaktadır.



Şekil 2.18: *o*-nitroanilin'in aşırısı ile benzaldehit reaksiyonu.

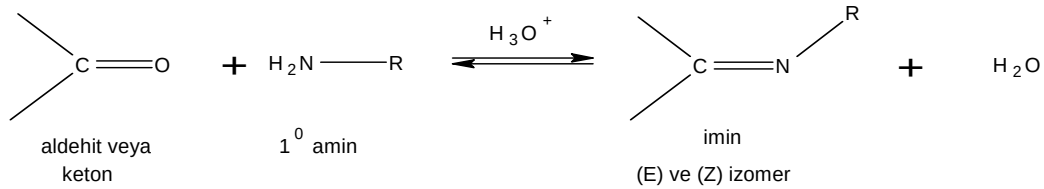
Tablo 2.1: Amonyak türevleri ve aldehit-ketonlar ile etkileşimleri sonucu oluşan iminler ve adları.



$\text{NH}_2\text{-Z}$	$\text{R}_2\text{C} = \text{N-Z}$
Hidroksilamin	Ketoksim / Aldoksim
Anilin	Keton Anil / Aldehit Anil
Hidrazin	Keton Hidrazon / Aldehit Hidrazon
Semikarbazit	Keton Semikarbazon / Aldehit Semikarbazon
Fenil hidrazin	Keton Fenil hidrazon/ Aldehit Fenil hidrazon
p-Nitrofenil hidrazin	Keton p-Nitrofenil hidrazon/ Aldehit p-Nitrofenilhidrazon
2,4-Dinitrofenil hidrazin	Keton 2,4-Dinitrofenil hidrazin/Aldehit 2,4-Dinitrofenil hidrazin

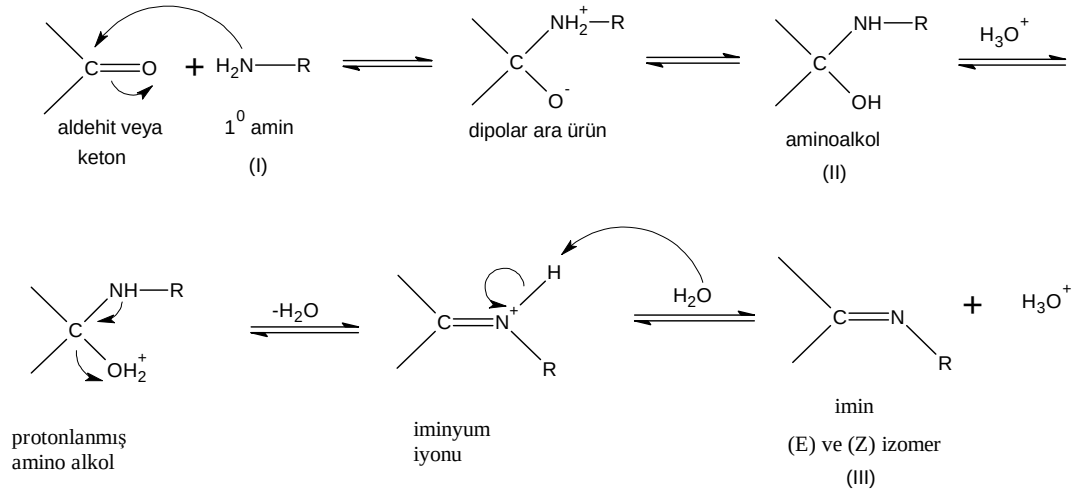
2.1.2.2. İmin Bileşiklerinin Oluşum Mekanizması

Daha önce ifade edildiği gibi aldehitler ve ketonlar birincil aminler ile (RNH_2) tepkime vererek iminler ($\text{RCH} = \text{NR}$ veya $\text{R}_2\text{C} = \text{NR}$) olarak adlandırılan karbon-azot ikili bağına sahip bileşikler oluştururlar. Tepkime asitle katalizlenir ve ürün (E) ve (Z) izomerlerinin bir karışımı olarak oluşabilir (Solomons ve Fryhle, 2002).



İmin bileşiklerinin oluşumu çok düşük ve çok yüksek pH' larda yavaştır. Genel olarak pH=4-5 arasında en hızlı gerçekleşmektedir. Asit katalizörlüğünde gerçekleşen bu reaksiyonların iki ana kademedan oluştuğu belirlenmiştir (Nimitz, 1991).

Birinci kademedede; primer aminle karbonil bileşiminin kondenzasyonu ile bir aminoalkol ara bileşiği oluşmaktadır. İkinci kademedede ise; aminoalkol ara ürününün dehidratasyonu sonucunda imin bileşikler oluşmaktadır (Nimitz, 1991).



Şekil 2.19: İmin bileşiklerinin oluşum mekanizması.

İ; amonyak türevidir. Karbonil grubu ile etkileşerek bir alkol (II) oluşturur ve su kaybederek imin (III) bileşimini verir. Karbonil bileşiklerinin amonyak türevleriyle kondenzasyonu asitlerle katalizlenir. Fakat; güçlü asitlerle kataliz etkin değildir.

Bu mekanizmada önemli olan bir diğer faktör ise ortamın pH değeridir. Çözelti ortamının çok asidik olması durumunda; reaksiyon ortamında yer alan serbest amin' in derişimi ihmal edilecek kadar azalır. Bu da normalde hızlı bir şekilde gerçekleşen amin katılması basamağının yavaşlamasına ve hız belirleyen basamak haline gelmesine neden olur.

İmin oluşum reaksiyonlarının dehidratasyon kademesi, amin katılması aksine asit derişiminin artması ile hızlanır. Yani, asitliğin yüksek olması dehidratasyon kademesinin daha hızlı, fakat amin katılması basamağının daha yavaş yürümesine sebep olur.

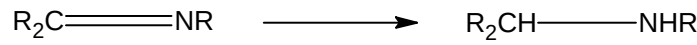
İmin oluşumu için en uygun pH, bu iki aşırı ucun arasında ki pH 4-5 civarındır. Uygun pH' ta tepkimenin toplam hızı en yüksek olur.

Bu pH' ta amin' in bir kısmı protonlanmıştır. Fakat nükleofilik katılma tepkimesini başlatabilmek için yeterli miktarda serbest amin de bulunmaktadır.

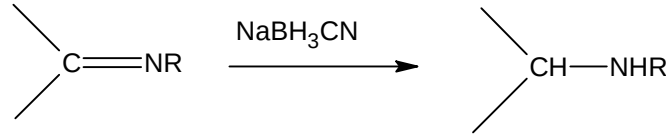
Bu pH' ta yeterli hızda ayrılmanın gerçekleşmesi için gerekli asit, reaksiyon ortamında bulunmalıdır (Uyar, 1998).

2.1.3. İmin Bileşiklerinin Reaksiyonları

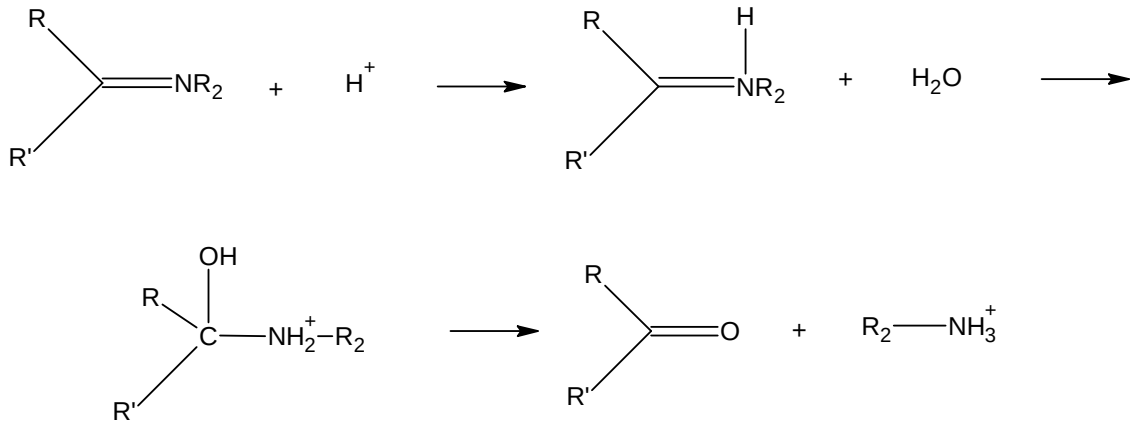
* İmin bileşiklerine nikel katalizörlüğünde hidrojen eklenmesi sonucu sekonder aminler oluşur.



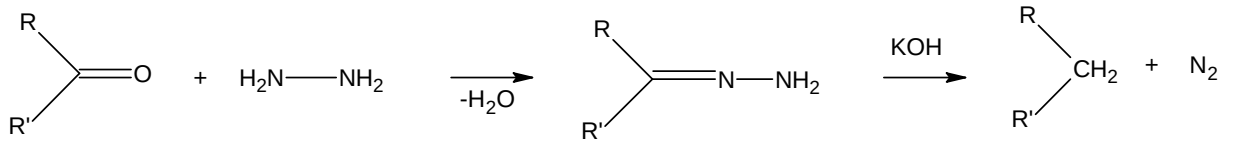
* İmin bileşiklerine metal hidrür olan sodyum siyanoborhidrür ($NaBH_3CN$) ilave edildiğinde imin indirgenir ve ikincil amin oluşur.



* Schiff bazları asidik ortamda hidroliz edildiklerinde karbonil grubu ve amonyum iyonu oluşur.



* Kischer indirgenmesinde bir aldehit veya keton, hidrazin ve baz ile muamele edilerek yaklaşık 200°C ' ye ısıtılır. Reaksiyon sonunda bir alkan ve azot gazı oluşur.

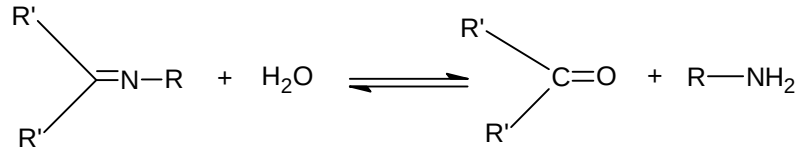


2.1.4. İmin Bileşiklerinin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

İmin bileşiklerinde karbon-azot çift bağı etrafındaki dönmenin karbon-karbon çift bağındakine göre kolay olması stereoizomerlerin birbirine dönüşebilmesini sağlar. Bunun nedeni ise; daha elektronegatif olan azotun azometin bağında polarizasyona neden olmasıdır. Fakat imin bileşiklerinin stereoizomerlerinin aralarında çok az enerji farkı olması nedeniyle birkaç istisna dışında izole edebilmek mümkün değildir. Eğer azometin grubundaki azot atomunda elektronegatif bir grup var ise elektronegatif grubun azot atomunun negatif yüklerini karbona doğru itmesi, polarizasyonun azalmasına, dolayısıyla kovalent çift bağ karakterinin artmasına neden olur. Azot atomunda elektronegatif bir grubun bulunması, azometin bağı etrafındaki dönme kolaylığını azaltır ve böyle stereoizomerler izole edilebilirler (Yazıcı ve Karabağ, 1988).

Azot atomunda hidrojen içermedikleri için imin bileşikleri kararlıdır. Salisilaldimin bileşiğinin o-pozisyonundaki hidroksil grubunun protonunun ayrılması sonucu hidrojen üzerindeki negatif yük anyonik bir uç meydana getirir. Bu fenolik oksijen, bağlı bulunduğu benzen halkasıyla kısmi bir çift bağ özelliği göstererek rezonansa girer ve halkayı elektronca zenginleştirir. Bu durum, aromatik halka üzerinde elektron veren veya çeken süstitüentleri de rezonans nedeniyle etkiler. Bu nedenle bir elektron çifti bulunan azot üzerinde de negatif yük birikimi oluşur (Akkuş, 1999).

Azometin bileşiğinin kararlılığı azot atomunda elektronegatif bir süstitüent bulunduğunda artmaktadır. Örnek olarak; azot atomunda hidroksil grubu taşıyan oksimler ile -NH grubu taşıyan fenilhidrazon ve semikarbazonlar, azot atomunda alkil ya da aril süstitüent taşıyan imin bileşiklerine göre hidrolize çok daha dayanıklıdır. İmin bileşikler mutlak olarak alkalilere karşı kararlı oldukları halde özellikle düşük pH aralıklarında hidrolize olurlar ve şekildeki gibi kendisini oluşturan karbonil ve amin bileşiğine ayrılırlar (Yazıcı ve Karabağ, 1988).



Şekil 2.20: İmin bileşiklerinin hidroliz reaksiyonu.

Bu reaksiyon iki yönlüdür ve denge genel olarak hissedilir bir hızla gerçekleşmektedir (Pratt, 1961). Eğer azot atomunda en az bir tane çiftleşmemiş elektron içeren elektronegatif atom bulunan aminler kullanılırsa reaksiyon tümüyle tamamlanır ve hidroliz gerçekleşmeyeceği için yüksek verimle izole edilebilirler (Yazıcı ve Karabağ, 1988).

Hidrolize yatkın olmaları nedeniyle, imin bileşiklerinin elde edilmesinde, daha çok susuz ortamda çalışılmaktadır. Reaksiyon sonucu meydana gelen su, azeotrop oluşturan bir çözücü ile uzaklaştırılmaktadır. Diaril ve alkil-aril ketonlardan imin bileşikleri elde edilirken, reaksiyon suyunun uzaklaştırılması gerekli olduğu halde, aldehit ve dialkil ketonlardan imin bileşikleri sentezlenirken suyun uzaklaştırılması gerekli olmamaktadır.

Bu nedenle, diaril ve alkilaril ketiminlerin hidrolize karşı aldiminlerden ve dialkil ketiminlerden daha az dayanıklı oldukları görülmektedir (Pratt ve Kamlet, 1961).

Azometin grubunun reaktivitesine etki eden faktörlerden biri de indüktif etkidir. Orto ve para süstitüe diaril ketiminler hidrolize karşı dayanıklıdırlar. Bunun nedeni fenol $\longleftrightarrow$ imin, keto $\longleftrightarrow$ imin tautomerizmidir.

Keto-amin halindeki *o*- ve *p*- süstitüe ketiminlerin hidroliz hızının yavaş olması, keto halinin hidrolize dayanıklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Orto ve para metoksi süstitüentli diaril ketiminlerde oldukça yavaş hidrolizlenirler. Bu bileşiklerin tautomerleşmesi mümkün değildir. Rezonans yapabildikleri için hidrolize karşı dayanıklıdırlar.

İmin bileşiklerinin hidrolize karşı dayanıklı olmalarında sterik etkinin de rolü vardır. Orto pozisyonundaki bir sübstitüent *m*- ve *p*- pozisyonlarında bulunduğu konumlara göre yapıyı hidrolize karşı daha dayanıklı kılmaktadır (Yazıcı ve Karabağ, 1988).

Aromatik aldehitler düşük sıcaklıkta ve uygun çözücü ortamında aminlerle reaksiyona girmektedirler. Aromatik aldehitlerin aromatik aminlerle kondenzasyonunda, para pozisyonunda elektron çekici bir sübstitüentin aldehitte bulunması halinde reaksiyon hızının arttığı, aminde bulunması halinde ise reaksiyon hızının azaldığı anlaşılmıştır (Pratt ve Kamlet, 1961).

Aldehitler primer aminlerle kolayca imin bileşikleri verdikleri halde, ketonlardan imin bileşikleri elde edilmesi oldukça zordur. Ketonlardan imin bileşikleri elde edebilmek için reaksiyon sırasında açığa çıkan su ile azeotrop oluşturan bir çözücü seçilmesi, katalizör seçimi, uygun pH aralığı ve uygun reaksiyon sıcaklığının seçimi gibi çok sayıda faktörün dikkate alınması gerekmektedir. Özellikle aromatik ketonlardan imin bileşiklerini elde edebilmek için yüksek sıcaklık, uzun reaksiyon süresi ve katalizör gerekmektedir (Bilman ve Tai, 1958).

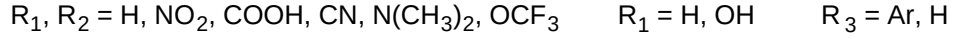
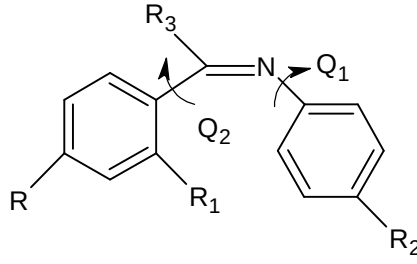
İmin bileşikleri koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılmaktadır. Yapılarında bulunan donör atomların sayısına bağlı olarak çok dişli ligand olarak davranmaktadırlar.

Ligandın yapısında azometin bağına komşu orto konumunda -OH, -SH gibi gruplar varsa bunlar metalle birlikte altılı halka oluşturdıkları için dayanıklı kompleksler meydana getirmektedirler (Ancin ve diğ., 2002).

2.1.5. İmin Bileşiklerinin Stereokimyası

İmin bileşiklerinin enerjetik olarak tercih edilen konformasyonu düzlemsel olmayan konformasyonudur.

N-Ar sübstitüe olanlar genellikle C=N düzlemi ile Q_2 açışı ile döndürülmüş iken, aldehit aromatik halkalı azometin grubu ile aynı konumdadır ($Q_1=0^0$).



Şekil 2.21: İmin bileşiklerinin tercih edilen konformasyonu.

Sterik ve elektronik etkilerin toplamı ile imin bileşiklerinin düzlemsel olmayan yapıları hesaplanabilmektedir. Örneğin; amin tarafındaki R_2 grubu elektron çekici bir grup ise Q_2 açısı büyümekte, elektron verici bir grup ise Q_2 açısı küçülmektedir. Orto hidroksi süstitüe olanlarda OH grubu molekülün konformasyonuna az bir etki etmektedir. Örneğin; N-fenilbenzaldiminde ($R=R_1=R_2=R_3=\text{H}$) Q_2 açısı 55.2° iken, N-fenilsalisilaldimin'de ($R=R_2=R_3=\text{H}$, $R_1=\text{OH}$) Q_2 açısı 49° bulunmuştur. Bu açı katı halde ve çözeltide pek değişmemektedir.

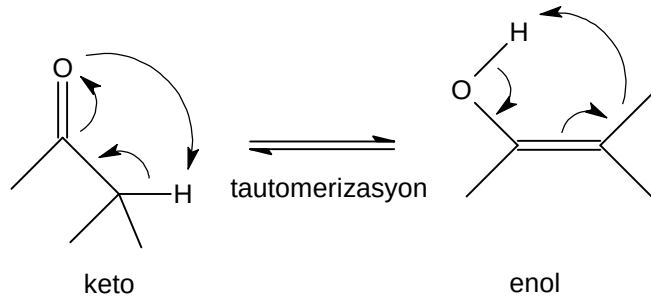
İmin bileşiklerinin yapılarını tautomerik transformasyonlar ve farklı tiplerde oluşan hidrojen bağları belirlemektedir (Garnovskii ve diğ., 1993). Orto pozisyonunda OH grubu içeren aromatik aldehytlerden hazırlanan imin bileşiklerinde iki tip molekül içi hidrojen bağı ($\text{O-H} \cdots \text{N}$ veya $\text{O} \cdots \text{H-N}$) oluşmaktadır. Hidrojen bağının tipi molekülün stereokimyasına ve azot atomuna bağlı süstitüe gruba bağlı olmayıp sadece kullanılan aldehytin türüne bağlıdır (Gavranic ve diğ., 1996).

Hidrojen bağının varlığı IR, $^1\text{H-NMR}$, X-ışınları kristallografisi gibi yöntemlerle bulunabilir. IR spektrumlarında hidrojen bağı yapmamış bileşiklerde 3600 cm^{-1} 'de görülen OH gerilme titreşimi, hidrojen bağı oluşturmuş bileşiklerde $2300\text{-}3600 \text{ cm}^{-1}$ arasında geniş bir bölgeye yayılmış olarak gözlenir.

İmin bileşiklerinde $\text{O-H} \cdots \text{N}$ hidrojen bağının varlığı, orto süstitüe OH grubu bulunduran ve bulundurmayan bir seri imin bileşiği ligandlarının potansiyometrik titrasyonu ile baziklikleri karşılaştırılarak bulunmuştur (Gündüz ve diğ., 1991).

İmin bileşiklerinin tautomerik formlarını tanımlamadan önce karbonil bileşiklerinin tautomerik formlarını tanımlamak gerekir. Karbonil bileşiklerinde α -hidrojeninin asitliği, kuvvetli bir baz olmaksızın bile belirgindir. Asidik α -hidrojeni taşıyan karbonil bileşikler, **tautomer** adıyla bilinen iki yapıda bulunabilirler. Tautomer, birbirine dönüşebilen özel bir yapı izomeridir (Fessenden ve diğ., 2001).

İki yapının birbirine göre farkı yalnızca çift bağın ve α -hidrojeninin yerinden kaynaklanır. Basit bir ketonun enol ve keto olmak üzere iki tautomeri vardır. Karbonil bileşiğinin bilinen yapısı, aynı zamanda onun keto tautomeridir. Vinil alkol yapısında olan enol (-en + -ol) tautomeri ise alfa karbonundan asidik bir hidrojenin karbonil oksijenine geçmesi ile oluşur. Bir hidrojen atomu iki farklı yerde bulunduğu için, iki tautomer birbirinin rezonans yapıları değildir. Bunlar dengede bulunan iki farklı yapıdır (Yılmaz, 2003).



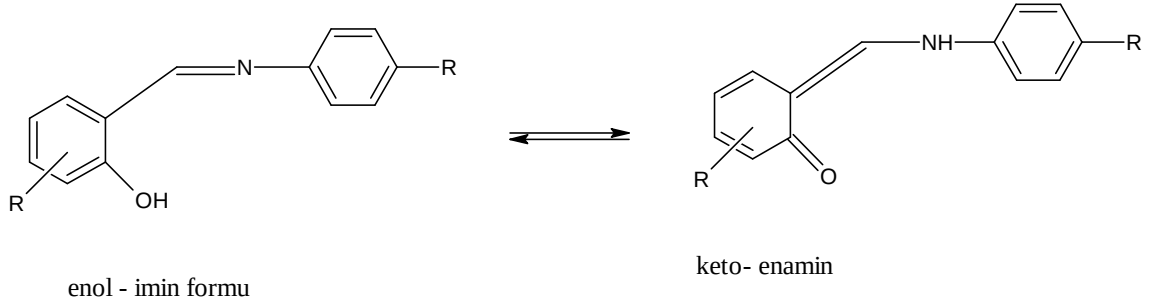
Şekil 2.22: Keton yapısının keto-enol tautomerizasyonu.

Salisilaldehit ve türevlerinin primer aminlerle kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan imin bileşikler farklı tautomerik dengeler meydana getirmektedir (Metzler ve Christen., 1985).

Spektrofotometrik olarak yapılan bu çalışmalarda, keto-enamin ve enol-imin türlerinin yüzdesinin çözücü polaritesine bağlı olarak değiştiği ve düşük polaritedeki çözücülerde, polar enol-amin' in tautomerisinin daha fazla bulunduğu ispatlanmıştır (Salman ve diğ., 1991).

Su ve dimetilformamid gibi yüksek dielektrik sabitine sahip çözücülerde ise keto-enamin türleri baskındır.

İmin bileşiklerinin, spektrofotometrik olarak yapı aydınlatılması, tautomerik dengeler esas alınarak yapılmaktadır (Yılmaz, 2003).



Şekil 2.23: İmin bileşiklerinin keto-enamin enol-imin tautomerleri.

2.1.6. İmin Bileşiklerinin Biyolojik Aktivitesi ve Kullanım Alanları

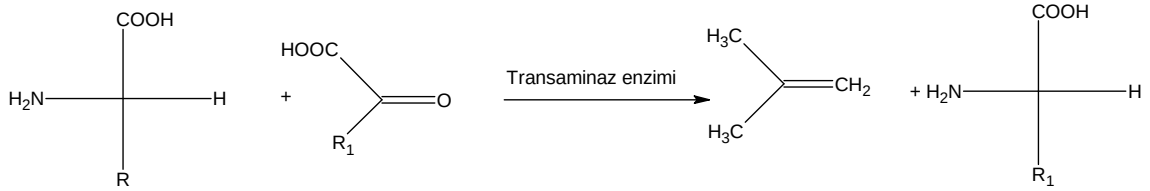
İmin bileşikleri biyolojik sistemler için oldukça önemli bileşiklerdendir. Bazı imin bileşikleri ve bunların bazı metal komplekslerinin antitümör, antikanser ve antimikrobiyal özellikleri nedeniyle oldukça büyük bir öneme sahiptirler. Salisilaldehit ile propan, bütan, pentan diamin' den türeyen imin bileşiklerinin galyum kompleksi kanser kemoterapisinde kullanılmaktadır (Gabarik ve diğ., 1993).

Kemoterapik özelliği nedeniyle ilaç sanayinde ve endüstride kullanım alanının olduğu bilinmektedir. Özellikleri arasında en önemli olanı biyolojik sistemlerdeki aktiviteleridir. Biyolojik aktiviteleri, eser elementlerle yaptıkları şelatlardan kaynaklanmaktadır. Buna bağlı olarak; çok geniş farmakolojik aktiviteye sahiptirler (Ansel, 1982).

İmin bileşikleri biyokimyasal tepkimelerde, özellikle pek çok enzimde bulunan amino grubuna karbonil bileşiklerinin bağlanmasında önemli ara ürünler olup, pek çok organik bileşiğin sentezinde de kullanılmaktadır (Jayabalakrishnan ve diğ., 2002).

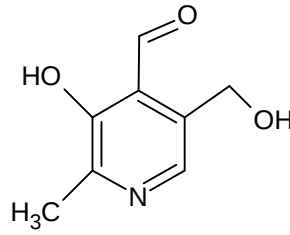
İmin bileşiklerinin en önemli biyolojik aktivitesi, aminoasit biyosentezinde oynadıkları roldür. İminler; α -aminoasitlerin, $RCH(NH_2)COOH$ biyosentezinde önemli ara bileşiklerdir. α -aminoasitler organizmada proteinlerin sentezinde kullanılmaktadır.

Yiyeceklerin yeteri miktarda alınması zorunlu aminoasit içermemesi halinde organizma bazı durumlarda ihtiyaç fazlası bir aminoasit' i transaminasyon tepkimesiyle gereksinim duyduğu aminoasite dönüştürür. İhtiyaç fazlası aminoasit' in amino grubu, bir seri imin ara ürünü üzerinden bir keto-asite taşınır (Fessenden ve diğ., 1992).



Şekil 2.24: Transaminasyon reaksiyonu.

Ayrıca imin bileşikleri verebilen şekilde ki N-alkil-Salisilaldehit yapısı pridoksal için önemli özellikleri olan temel moleküllere ışık tutmuştur.



Pridoksal (B₆ Vitamini)

Şekil 2.25: Pridoksal (B₆) vitamini yapısı.

Pridoksal, fosfat ile birleşerek pridoksal fosfatı oluşturur ki bu da aldehit grubu ile enzim içindeki aminoasit, imin bileşiklerini meydana getirir. Ayrıca fosfat grubu da enzimin başka bir yerine bağlanır. Böylece, enzim sistemine bir aminoasit etki ederek imin bileşiğinin bağını açar ve kendisi bağlanır, yeni bir imin bileşiği oluşturur. Oluşan imin bileşiği hidroliz olur ve pridoksamini oluşturur (Tekman ve Öner, 1994).

İmin bileşikleri, bazı ilaçların hazırlanmasında, boyarmaddelerin üretiminde, elektrik endüstrisinde, plastik sanayinde, kozmetik, polimer üretiminde, analitik kimyada ve sıvı kristal teknolojisi gibi çeşitli dallarda giderek artan öneme sahip maddelerdir (Metzler ve diğ., 1980).

İmin bileşikleri, genellikle renkli ve saydam katılardır. Bu özelliklerinden yararlanılarak boya endüstrisinde kullanılabilmektedirler.

Ayrıca parfüm ve ilaç endüstrisinde de oldukça fazla kullanılabilmektedirler. Bunun yanında özellikle biyokimya ve analitik kimya açısından da gittikçe artan öneme sahip maddelerdir.

Bu bileşiklerin sentetik oksijen taşıyıcı, enzimatik reaksiyonlarda ara ürün oluşturu, antitümör oluşturu gibi özelliklerinin yanında bazı metal iyonlarına karşı seçici ve spesifik reaksiyon vererek spektrofotometrik reaktif olarak analitik kimyada kullanımları da önem taşımaktadır (Erturan ve diğ., 1997). Bunun dışında elektronik gösteri sistemleri içinde sıvı kristal olarakta kullanılabilmektedirler. İmin bileşikleri, kesin erime noktalarına sahip oldukları için karbonil bileşiklerinin tanınmasında ve metallerle kompleks verebilme özelliklerine sahip olmaları nedeniyle metal miktarlarının tayininde kullanılmaktadırlar (Yazıcı ve Karabağ, 1988).

Farklı ligandlarla geçiş metallerinin oluşturduğu kompleks bileşiklerinin, uygulama alanlarının geniş olması nedeniyle yapı ve özelliklerinin incelenmesi son derece önemlidir.

Son yıllarda koordinasyon bileşiklerinin incelenmesinde en fazla yeri imin bileşiği ligandlı geçiş metal kompleksleri almaktadır. Boyarmadde ve polimer teknolojisinde, ilaç sanayisinde, tıpta biyolojik olayların açıklanmasında, tarım alanında, roket yakıtı hazırlanmasında bu bileşiklerden yararlanılmaktadır (Zishen ve diğ., 1987).

Geçiş metalleri ile elektron verici gruplara sahip ligandlardan meydana gelen komplekslerin reaksiyon mekanizmalarının incelenmesi ve yapılarının aydınlatılması, koordinasyon kimyasının yanı sıra biyokimya, ilaç kimyası, polimer kimyası, boyar maddeler ve tarım gibi birçok alanda önem kazanmaktadır. Bazı platin komplekslerinin kanser tedavisinde kullanılması ile ilgili araştırmalar, bu bileşiklere olan ilgiyi daha da arttırmaktadır (Bekaroğlu, 1972).

Radyoaktif metallerin uzaklaştırılmasında, enzimleri inaktif kılmada, oksijen taşıyıcı olarak, metal iyonlarının titrasyonunda, kağıt kromatografiyle amino asitlerin nicel miktar tayinlerinde, metallerin saf olarak elde edilmesinde, peroksitlerin ve C vitaminin stabilize edilmesinde, bitkilerdeki bazı metal eksikliklerinin giderilmesinde ve bir çok alanda koordinasyon bileşikleri kullanılmaktadır (Bekaroğlu, 1972).

Aromatik aminlerin, imin bileşiklerinin metal kompleksleri özellikle kemoterapi alanında ve bazı kimyasal reaksiyonlarda çeşitli substratlara oksijen taşıyıcı olarak kullanılmaktadır (Tarafter ve Mihial, 1986). Ayrıca bunların kompleksleri tarım sahasında, polimer teknolojisinde polimerler için anti-statik madde olarak ve yapılarında ki bazı grupların özelliklerinden dolayı da boya endüstrisinde kullanılmaktadır (Allen ve Leubner, 1992).

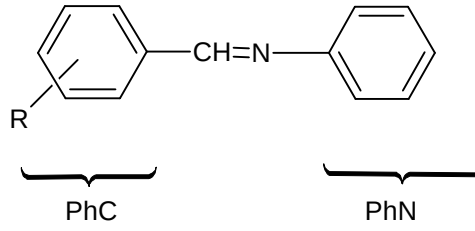
Ayrıca fungisid ve böcek öldürücü ilaçların bileşiminde de bulunabilmektedirler (Yazıcı ve Karabağ, 1988).

2.1.7. İmin Bileşiklerinin Spektroskopik Özellikleri

UV-VIS Spektroskopileri:

Basit iminler orta şiddette $\pi \rightarrow \pi^*$ soğurması ve zayıf $n \rightarrow \pi^*$ soğurması göstermektedirler. Konjuge iminlerle K bandı 220-230 nm' de gözlenmektedir ve soğurma şiddetlidir ($\epsilon_{\max} > 10000$). İmin bileşiklerinin asitlendirilmesi ile K bandı kırmızıya 270-290 nm' ye kayar. Aşağıda basit bir iminin $n \rightarrow \pi^*$ geçişine ait veriler yer almaktadır (Erdik, 1998).

Aromatik aldehitler ile aromatik aminlerin (anilin ve anilin türevleri) oluşturduğu imin kromoforlu bileşiklerin (Schiff bazları) elektronik absorpsiyonları Band I, Band II, Band III ve Band IV şeklinde tanımlanır. Bu absorpsiyonlar imin grubu ve aromatik halkalar arasındaki rezonanstan kaynaklanmaktadır (Williams ve Fleming, 1989).



Band I; PhN süstitüsüonu ile ilgili elektronik geçişi temsil etmekte olup imin azotuna bağıli aromatik halkanın $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi olarak tanımlanır.

Band II; molekülde imin karbonuna bağıli aromatik halka (PhC) ile imin grubu arasındaki konjugasyondan ileri gelen $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişini temsil eder. Bu rezonasta aromatik halka elektron verici imin grubu elektron alıcı olarak davranarak bir yük transfer geçişi meydana gelir.

Band III; moleküldeki imin grubuna ait olan $n \rightarrow \pi^*$ geçişi ile gözlenen absorbsiyondur.

Band IV; PhC süstitüsüonu ile ilgili elektronik geçişi temsil eder ve molekülün imin grubu karbonuna bağıli aromatik halkanın $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden ileri gelen absorbsiyondur.

İmin bileşiklerinde her iki aromatik halka aynı anda konjuge değildir. Bu sebeple bazı bileşiklerde süstitüentlerin değişmesiyle bazı bandlar ya hiç kaymaz ya da çok az kayar. Bu tür bileşikler eğer - para pozisyonlarında elektronegatif grup taşıyorlarsa her iki halka daha fazla düzlemselleşir ve yapıda daha büyük oranda konjugasyon meydana gelir (Williams ve Fleming, 1989).

IR ve NMR Spektroskopileri:

İmin bileşikleri (-CH=N-, iminler), hidrazonlar, oksimler, tiyazoller, guanidinler, iminokarbonatlar, 1689- 1417 cm^{-1} bölgesinde C=N gerilme titreşimine ait absorbsiyon gösterirler. C=N gerilme titreşimi değişken şiddette olmakla beraber C=C gerilme titreşiminden daha şiddetlidir.

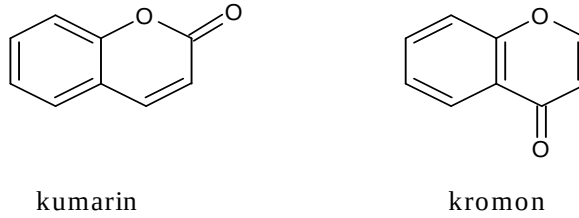
Konjuge olmayan C=N bağı zayıf, aromatik halkaya bağlı veya bir başka doymamış grupla rezonansa girebilen C=N bağı kuvvetli absorbsiyon bandı verir. Aşağıda imin bileşiklerinin belirgin IR frekansları yer almaktadır (Williams ve Fleming, 1989).

Tablo 2.2: İminlerin IR frekansları.

İMİN BİLEŞİKLERİ	Frekans, cm^{-1}	Dalga boyu, μm	Yorum	
R-C=N-H	3400-3300 (z)	6,29-6,67	N-H gerilmesi	
	1590-1500	2,49-3,33	N-H eğilmesi	
R-C=N	~1690	~5,99	C=N gerilmesi	C=C gerilmesine yakın olduğu için belirtilmesi zor
Ar-C=N-	~1640	~6,10	C=N gerilmesi	
R-C=N-	~1620	~6,18	C=N gerilmesi	

2.2. KUMARİN BİLEŞİKLERİ

Piron halkasının benzen halkasıyla kondenzasyonu sonucu meydana gelen benzopiran olarak bilinen heterosiklik bileşikler iki ana gruba ayrılır. Bunlardan birincisi benzo- α -piron (2H-1-benzopiran-2-on) bileşikler, diğeri benzo- γ -piron (4H-1-benzopiran-4-on) bileşiklerdir. Bu bileşikler, benzopiran halkasında bulunan karbonil grubunun pozisyonuna göre farklılık göstermektedirler. Halkanın α - pozisyonunda karbonil grubu bulunan benzopiran bileşikler kumarin (2H-1-benzopiran-2-on), halkanın γ -pozisyonunda karbonil grubu bulunan benzopiran bileşikler ise kromon (4H-1-benzopiran-4-on) olarak adlandırılmaktadırlar.



Şekil 2.26: Kumarin ve kromon bileşiği.

Kumarin ve türevlerine bitkilerde tek başlarına ya da kombine halde yaygın olarak rastlanmaktadır. Bu tür bileşikler çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle son yıllarda önem kazanmış doğal bileşiklerdir (Sethna ve Shah, 1945).

Kumarin serbest halde ilk defa 1820 yılında Vogel tarafından tonka baklası adı verilen ve Güney Amerika’da yetişen fabaceae familyasından dipteryx odorata (coumarouna odorata) isimli ağacın kurutulmuş hoş kokulu tohumlarından izole edilmiştir. Bileşik ilk defa bu bitkiden izole edildiğinden, bitkinin cins adına dayanılarak “coumarin” adı verilmiştir. Literatürde “coumarin” olarak bilinen bu bileşik, Türkçe kaynaklarda “kumarin” adı ile anılmaktadır (Coffey, 1977).

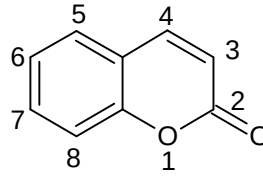
Kumarin bileşiğinin kimyasal yapısı Strecker (1867) ve Fitting (1870) tarafından aydınlatılmıştır. Bugün tonka baklası dışında, yaklaşık 600 cins bitkiden kumarin türevleri elde edilmiştir (Murray ve diğ.,1982).

Kumarin renksiz bileşik olmasına rağmen, kumarin halkasına takılan süstituentler, kumarinleri renkli yapmakta ve onlara çok güçlü floresans özellik kazandırmaktadırlar.

2.2.1. Kumarinlerin Sınıflandırılması

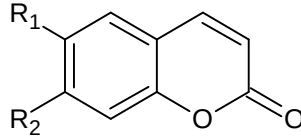
Kumarin türevleri koşullara bağlı olarak bazı gruplara ayrılırlar (Lozhkinant ve Sakanyan, 2006).

2.2.1.1. *Substituentsiz kumarinler*



Şekil 2.27: Kumarin (coumarin).

2.2.1.2. *Hidroksi, -metoksi (alkoksi), -metilendihidroksi ve glikozid içeren kumarinler*



Umbelliferone; $R_1=H$, $R_2= OH$

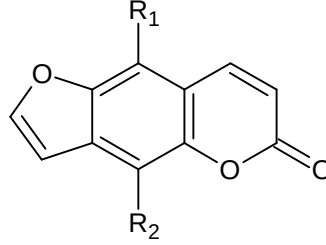
Esculetin; $R_1=R_2= OH$

Scopoletin; $R_1= OCH_3$, $R_2= OH$

Şekil 2.28: Benzen halkasında hidroksi ve alkoksi içeren kumarinler.

2.2.1.3. Furanokumarinler

Bu bileşikler kumarine beş üyeli furan halkasının bağlanmasıyla oluşur.

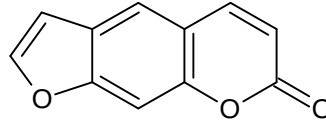


Psoralen; $R_1 = H$, $R_2 = H$

Xanthotoxin; $R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$

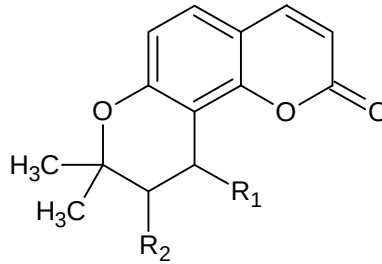
Bergapten; $R_1 = OCH_3$, $R_2 = H$

Şekil 2.29: Psoralen türevleri.



Şekil 2.30: Anjelisin.

2.2.1.4. Piranokumarinler

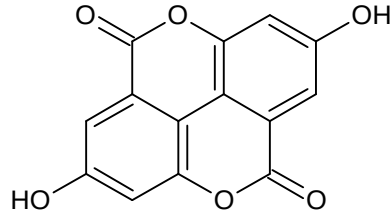


$R_1 = COOMe$ $R_1 = COOCH_3$ $COOCH_2CH(CH_3)_2$ (Dihidrosamidin)

$R_1 = COOMe$ $R_1 = COOCOCH(CH_3)CH_2CH_3$ (Visnadin)

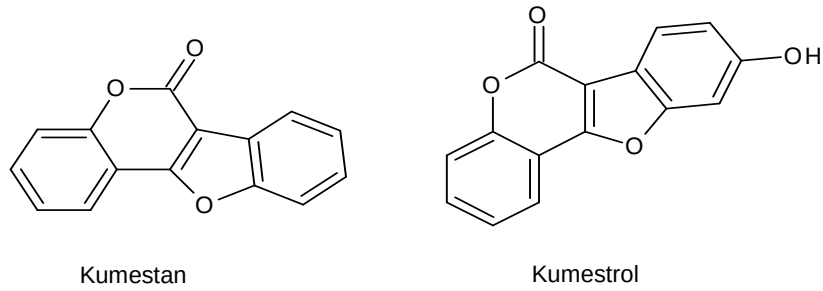
Şekil 2.31: Piranokumarinler.

2.2.1.5. 3,4-Benzokumarinler



Şekil 2.32: Ellagic asit.

2.2.1.6. Kumestranlar



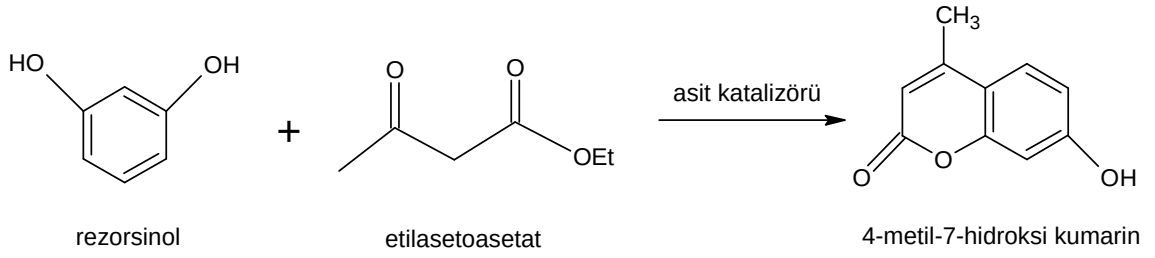
Şekil 2.33: Kumestranlar.

2.2.2. Kumarinlerin Sentez Yöntemleri

Doğal bitki hücrelerinde sentezlenen kumarin bileşikler kabaca; hidroksi ve metoksi-kumarinler ile bunların glikozitleri, furokumarinler ve piranokumarinlerdir. Bu bileşikler laboratuvar koşullarında da farklı metotlarla sentezlenebilmektedir.

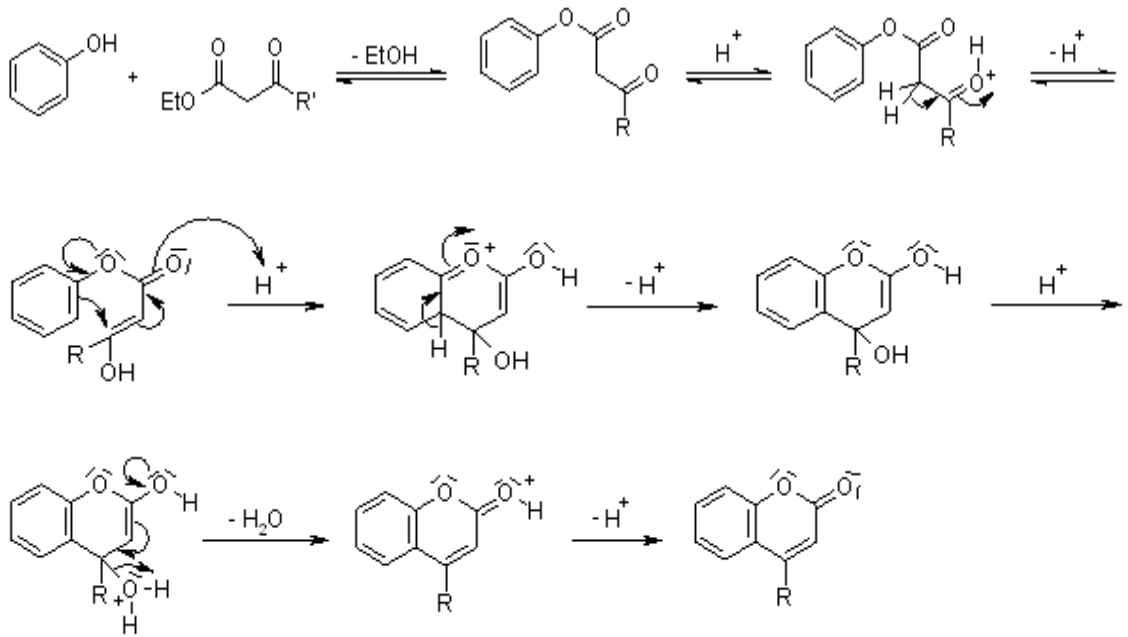
2.2.2.1. Pechmann Reaksiyonu İle Kumarin Sentezi

Organik sentezlerde tek basamakta çoklu reaksiyonlar ile oldukça kompleks yapı üretimi yaygın değildir. Örneğin; rezorsinol bir asit katalizi varlığında etilasetoasetat ile reaksiyona girerek hidroksialkilasyon, transesterifikasyon ve dehidrasyon gibi üç reaksiyon üzerinden kumarin (7-hidroksi-4-metil kumarin) yapısı sentezlenmektedir. 7-hidroksi-4-metil kumarin daha çok ticari lazer boyası ve böcek öldürücü (insektisit) olarak kullanılmaktadır (Thimons ve diğ., 1998).



Şekil 2.34: Pechmann reaksiyonu ile 4-metil-7-hidroksi kumarin sentezi.

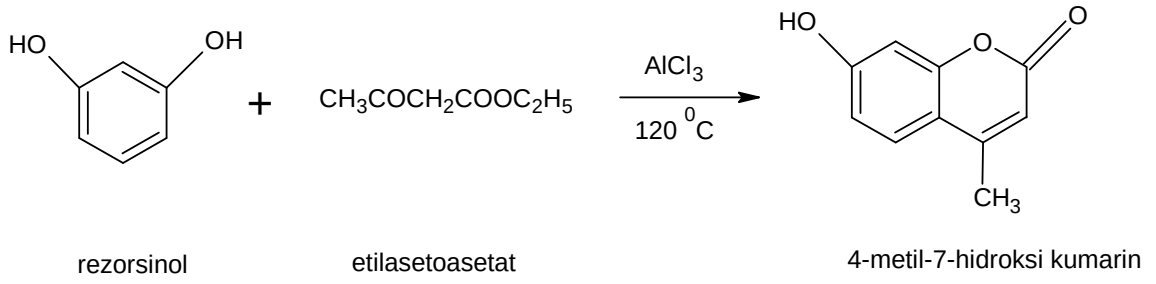
Pechmann reaksiyon mekanizması:



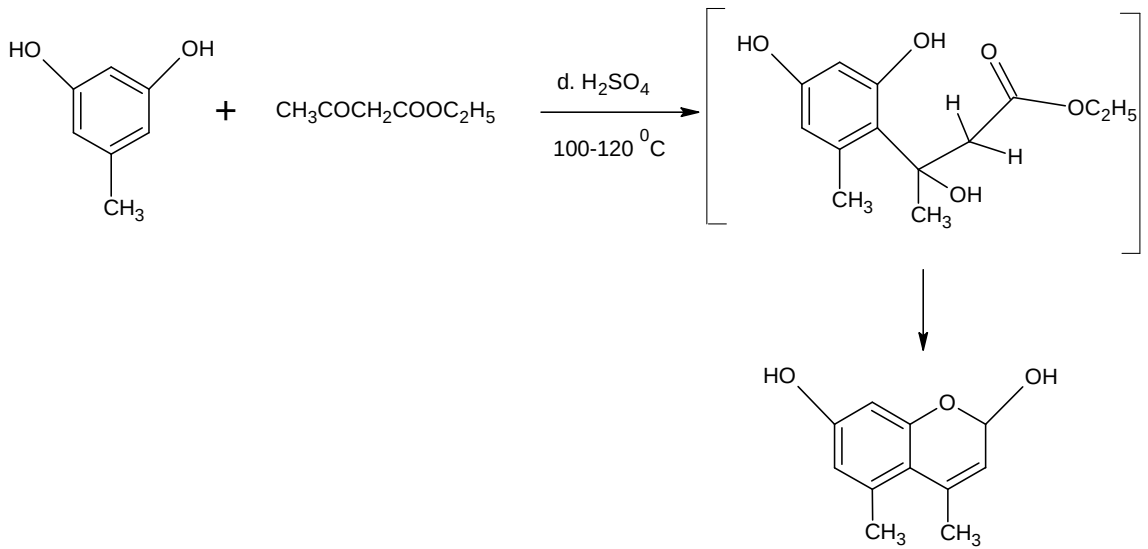
Şekil 2.35: Pechmann reaksiyon mekanizması.

2.2.2.2. Pechmann-Duiserborg Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

Bu reaksiyonda kumarin türevleri, fenollerin asetoasetik ester gibi 3-ketonik esterlerle sülfürik asit varlığında 100-120 °C de ısıtılmalarıyla sentezlenmektedir. Bu reaksiyon hem aromatik halkada hem de piron halkasında sübstitüent bulunan kumarinlerin sentezinde kullanılmaktadır. Bazı kumarin sentezlerinde sülfürik asit yerine AlCl_3 , CF_3COOH , POCl_3 gibi asitler de kullanılmaktadır (Palmer, 1967).



veya



Şekil 2.36: Pechmann-Duisberg reaksiyonu ile kumarin sentezi.

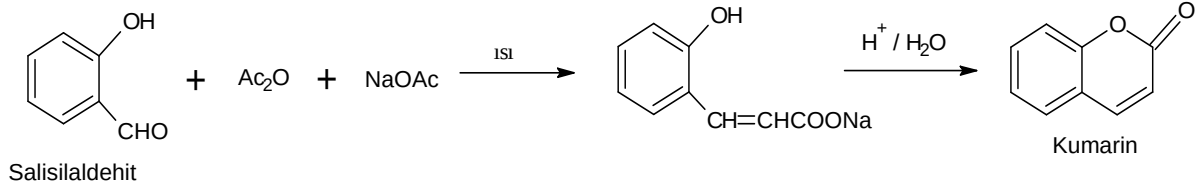
Polihidroksi fenollerden olan rezorsinol, orsinol, pirogallol, floroglusinol bu tür reaksiyona oldukça yatkındırlar. Fenolde bulunan elektron çekici gruplar kondenzasyonu engelleyecek şekilde davranırlar. Bu grupların etkisi reaktivlik sırasına göre ; $\text{CN} > \text{CHO} > \text{SO}_3 > \text{COCH}_3 > \text{NO}_2 > \text{COOH} > \text{COOCH}_3$ şeklindedir. Peachmann reaksiyonunda farklı ester türevleri kullanılarak da kumarin sentezlenebilir.

Kullanılan başlıca ester türevleri, metil-, etil-, propil-, butil-, fenil-, allil benzil- ve p-metoksifenilasetikasit ester'lerdir (Palmer, 1967).

2.2.2.3. Perkin Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

Kumarin bileşiğinin ilk kimyasal sentezi 1868’ de Perkin tarafından salisilaldehidin susuz sodyum asetat ve asetik anhidrit ile ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir.

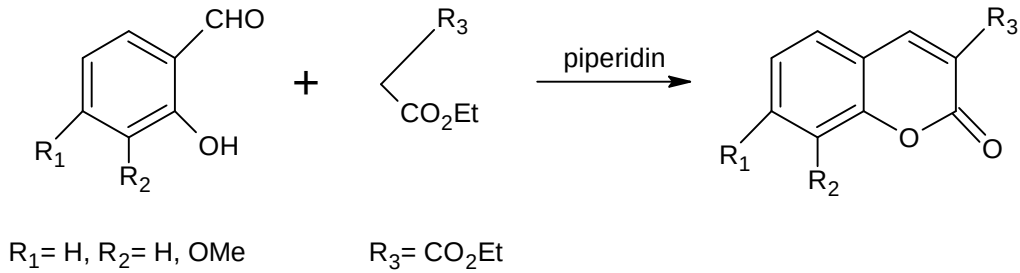
Bu reaksiyon, sodyum tuzundan ayrıldığında kendiliğinden lakton halkasına dönüşen bir ara ürün olan *o*-hidroksisinnamikasit türevinin oluşumuyla gerçekleşir. Perkin kumarin sentez metodunun bazı sınırlamaları da vardır. Sübstitüent içeren fenollerin birçoğunda *o*-hidroksialdehitleri elde etmek son derece zordur. Bunun yanı sıra çoğu zaman ürün verimi de düşüktür. Reaksiyonda katalizör olarak iyot kullanıldığında verimin artabileceği ileri sürülmüştür (Atay, 2005).

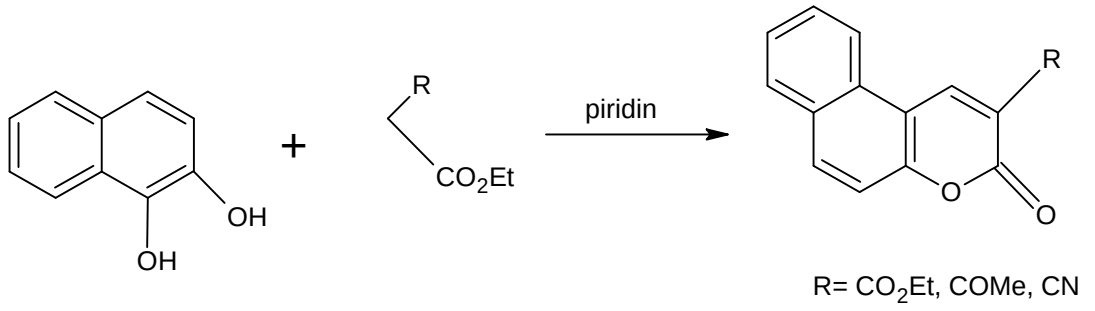


Şekil 2.37: Perkin reaksiyonu ile kumarin sentezi.

2.2.2.4. Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi

2-Hidroksibenzaldehit ve türevlerinin etilasetoasetat gibi, reaktif metilen grubu bulunduran bileşiklerle piridin veya piperidin gibi organik bazların varlığında alkol çözeltisinde ısıtılması ile kumarin bileşikleri sentezlenmektedir (Bogdal, 1988).

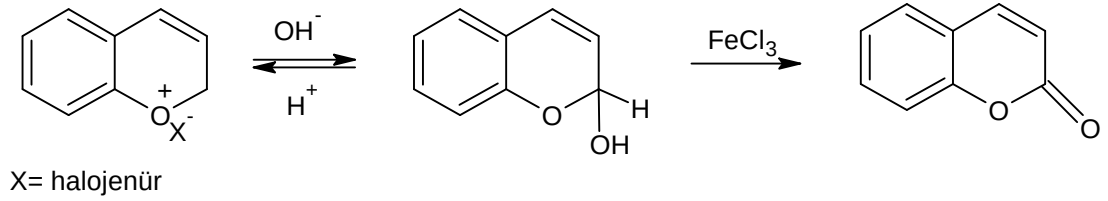




Şekil 2.38: Knoevenagel reaksiyonu ile kumarin sentezi.

2.2.2.5. Benzopirilyum Tuzlarından Kumarin Sentezi

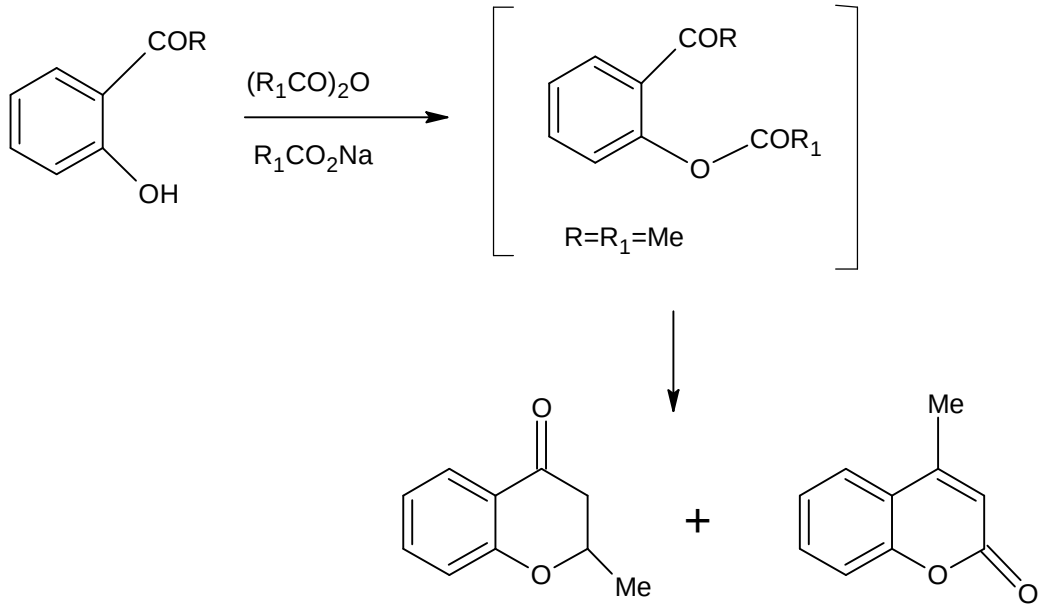
Benzopirilyum tuzlarının, Lewis asiti varlığında NaOH ile reaksiyonundan gerçekleşmektedir.



Şekil 2.39: Benzopirilyum tuzlarından kumarin sentez reaksiyonu.

2.2.2.6. o-Hidroksiarilketon'dan Kumarin Sentezi

Bu yöntem Allan-Robinson ya da Kostanecki-Robinson reaksiyonu olarak da bilinir. o-Hidroksiarilketon sıcakta asitanhidrit ve bu asidin sodyum tuzu ile reaksiyona girmektedir (Palmer, 1967).



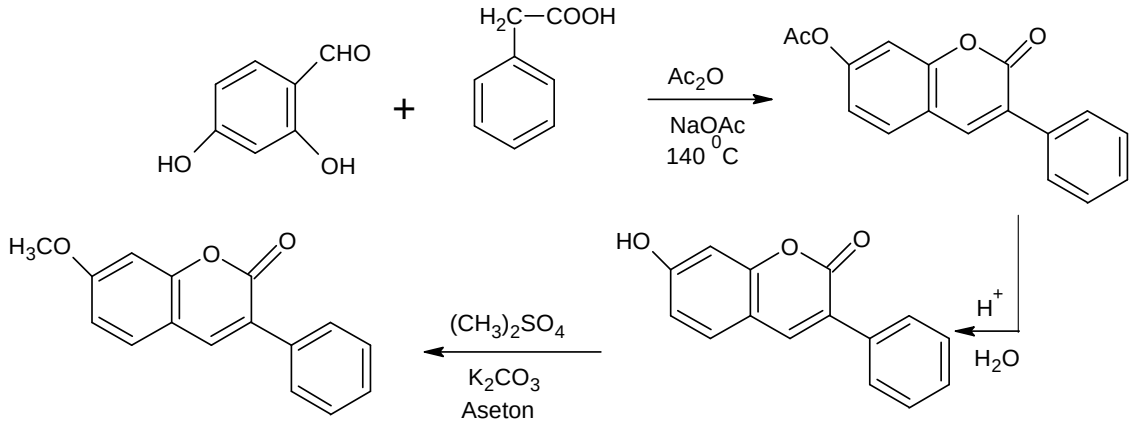
Şekil 2.40: o-Hidroksiarilketon'dan kumarin sentez reaksiyonu.

Sentezlenen bu bileşiklerin IR ve UV spektroskopi tekniği ile benzerlikleri tespit edilmiştir. Komponentlerin ayrımı ise asidik ve bazik iki ayrı sistemle yapılmaktadır. Kromon, HCl ile kristalin yapıda tuz verir ve temel kumarin yapısından ayrılır.

Kumarin ise NaOH çözeltisi içinde fenolik asitin alkali tuzunu verir. Bu bileşiğin de asidifikasyonu ile kumarin yeniden oluşur (Palmer, 1967).

2.2.2.7. Perkin-Olialoro Kumarin Sentezi

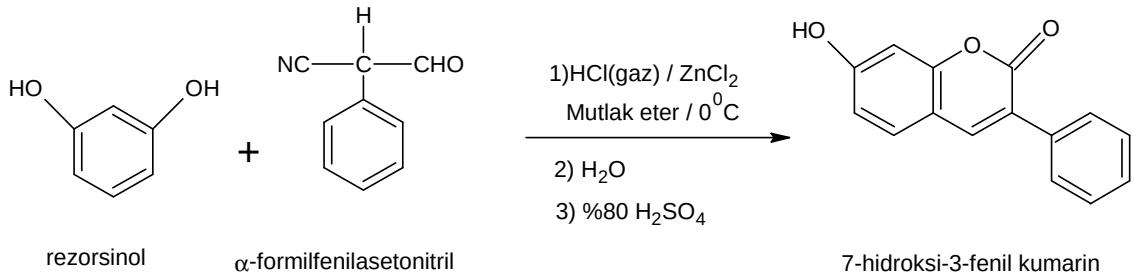
Bu metot rezorsilaldehitin fenilasetikasit ile baz katalizli kondenzasyonunu ve daha sonra elde edilen ara ürünün hidrolizini ve hidroksil grubunun alkilasyonunu içerir (Vilar ve diğ., 2006).



Şekil 2.41: Perkin-Oliadoro kumarin sentez reaksiyonu.

2.2.2.8. Houben Hoesch Kumarin Sentezi

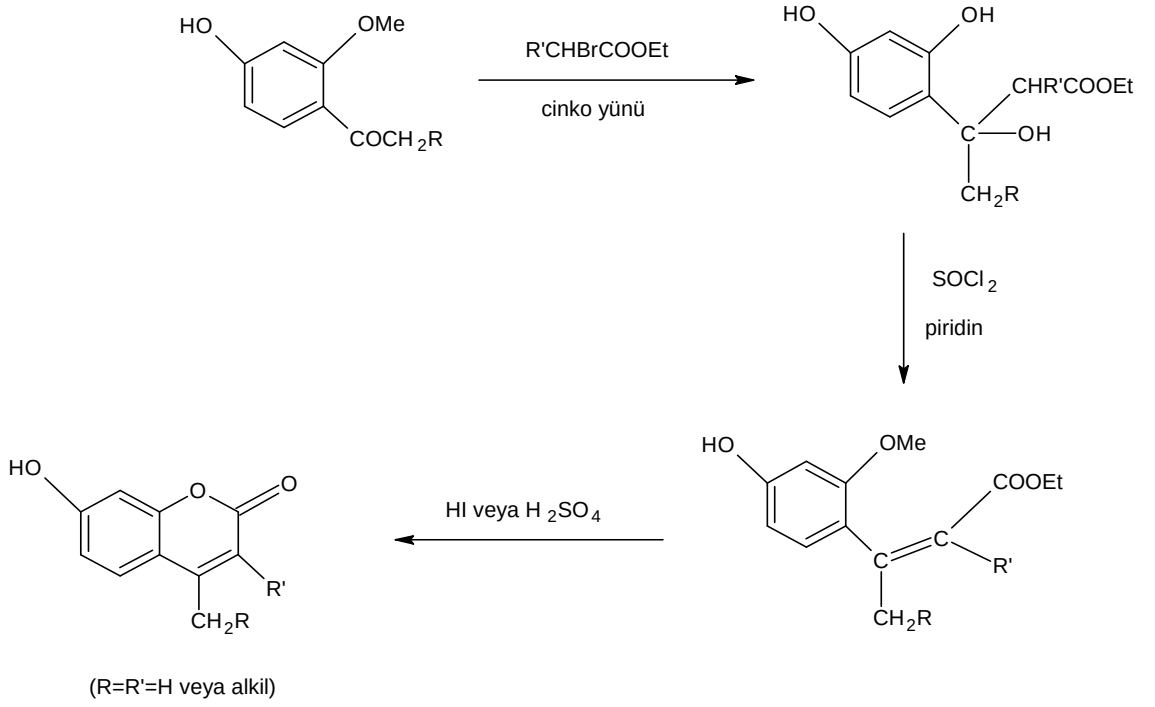
α -Formilfenilasetonitril ve türevlerinin rezorsinol veya diğer fenollerle HCl ve susuz ZnCl_2 varlığında kondenze edilmesiyle 3-fenilkumarin türevleri meydana gelir (Badhwar ve diğ., 1931).



Şekil 2.42: Houben Hoesch kumarin sentez reaksiyonu.

2.2.2.9. Reformatsky Kumarin Sentezi

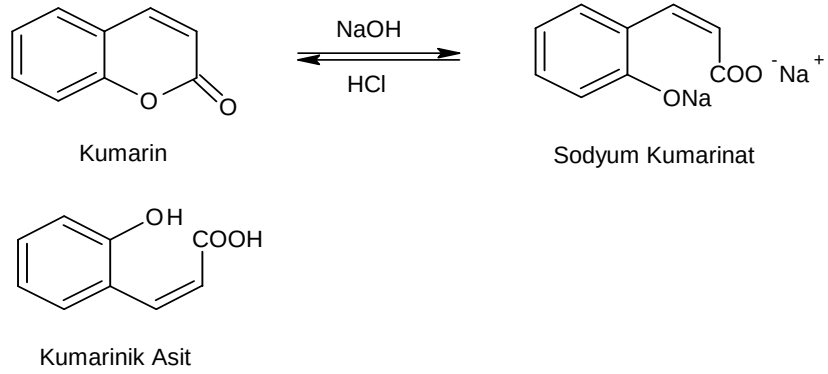
3,4-Dialkil sübstitüeli kumarinlerin sentezlenebilmesi için uygun bir metod geliştirilmiştir. Reformatsky reaksiyon şartları altında *o*-hidroksiaril alkil ketonlar kumarin türevlerine dönüşürler (Atay, 2005).



Şekil 2.43: 3,4-dialkil sübstitüentli kumarin sentezi.

2.2.3. Kumarinlerin Kimyasal Reaksiyonları

Kumarin ailesinin bütün üyeleri alkali ile reaksiyona girerek kumarinin lakton halkası açılabilir; asit ile muamelesinde ise açılmış olan lakton halkası tekrar kapatılabilir (her iki reaksiyonda asit ve alkalinin kuvvetine bağlı olarak gerçekleşir). Sulu sodyum hidroksit ile kumarinin reaksiyonundan kumarin lakton halkasının açılması ile sodyum kumarinat oluşur (O' Kennedy ve Thornes, 1997).

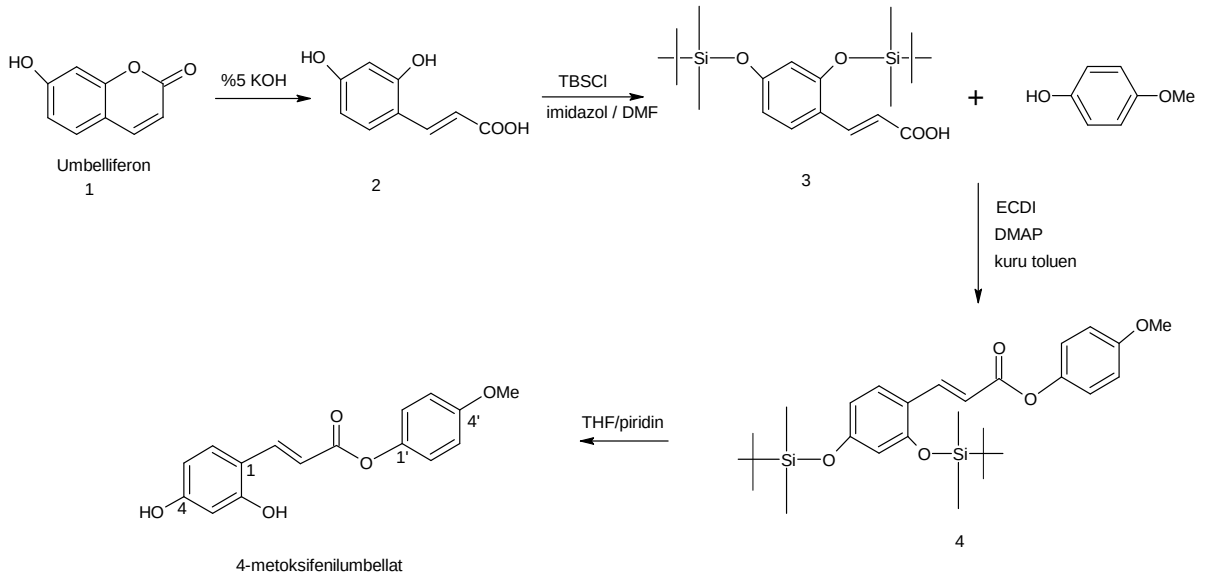


Şekil 2.44: Kumarin' in alkali ve asit ile reaksiyonu.

Kumarinler indirgenme ve yükseltgenme reaksiyonlarına uğrayabilirler. İndirgeme sırasında hidrojenasyon, metal-amonyak, sodyum amalgam ve sodyum borhidrür kullanılır.

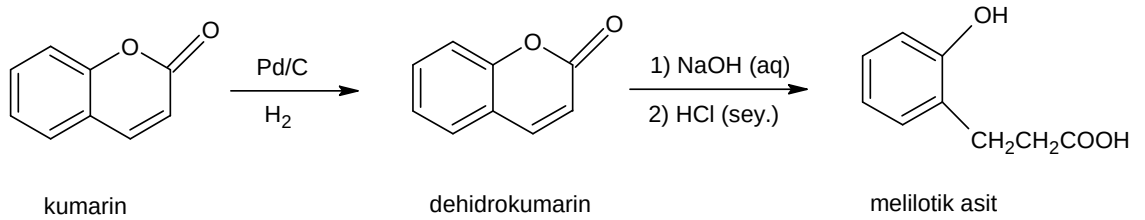
Kumarin bileşiklerinin oksidasyonu ise potasyum permanganat, kromtrioksit, nitrik asit, ozon, hidrojen peroksit ve diğer yükseltgeme ajanları ile gerçekleşir (O'Kennedy ve Thornes, 1997).

Kumarinlerin kimyasal reaksiyonlarından biri de alkali hidroksit çözeltisi ile lakton halkasının açılması sonucu kumarinik asitlerin oluşması ve kumarinik asit türevlerinin de fotokimyasal reaksiyonlarla kumarik asitlere dönüşmesidir. Kumarin çeşidi olan Umbeliferon (1)'dan 4-Metoksifenilumbellat (3) oluşması, lakton halkasının açılması ile gerçekleşmektedir (Abdel-Kader, 2003).



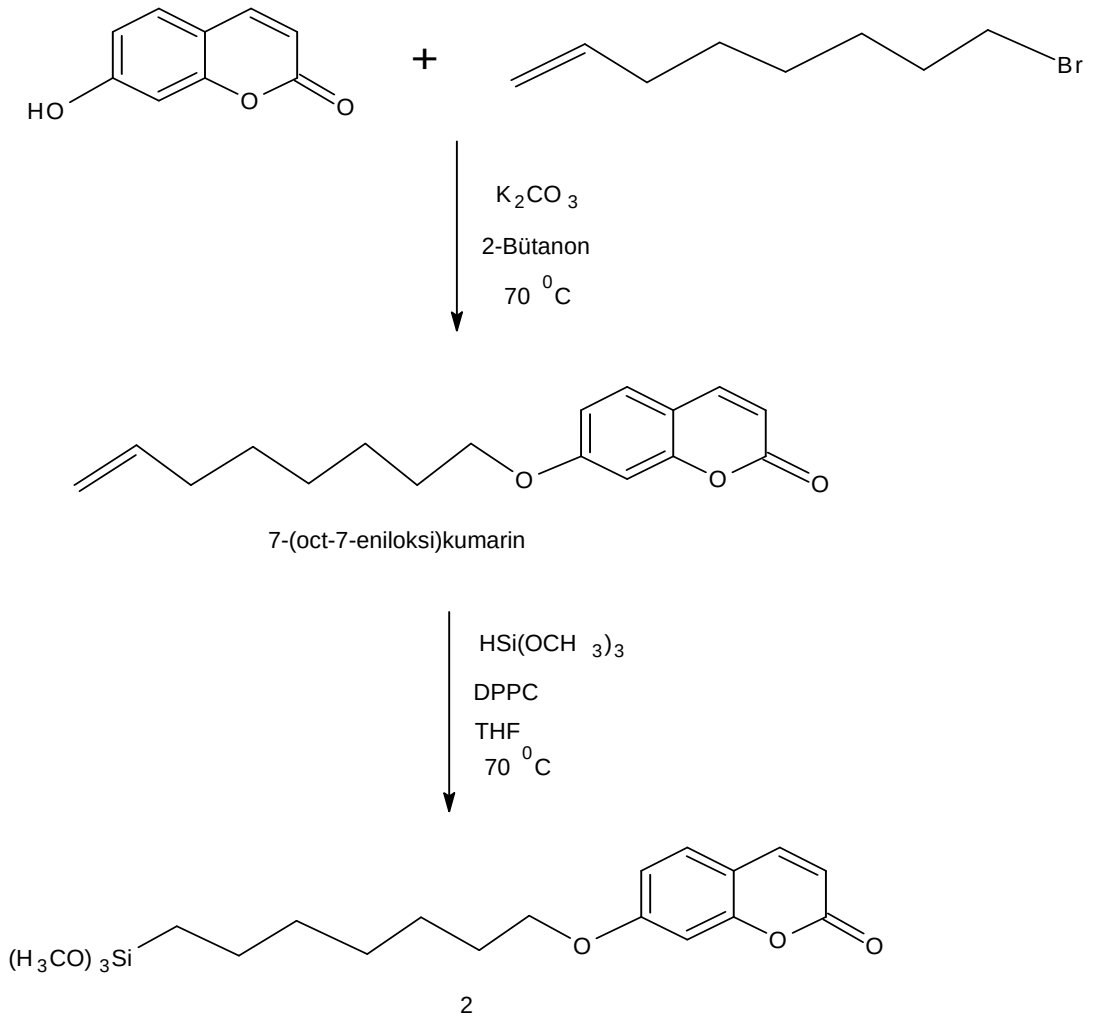
Şekil 2.45: Umbelliferon' dan lakton halkası açılma reaksiyonu ile 4-metoksifenilumbellat eldesi.

Kumarin ve türevleri çeşitli indirgeme reaktifleriyle dehidrokumarinlere dönüştürülür, bunların da hidrolizi sonucu asitler oluşur. Kumarin bileşiğinden bu şekilde önce dehidrokumarin, hidroliz sonucunda melilotik asit elde edilir. Bu asit oda sıcaklığında dehidrokumarine dönüşmez (Boğa, 2005).



Şekil 2.46: Melilotik asit sentezi.

Ayrıca, hidroksikumarinlere alkil grubu takılarak kumarinlerin çeşitli solventlerdeki çözünürlükleri arttırılabilir. Aşağıda 7-hidroksikumarin'in 7-pozisyonuna alkil grubu takılarak zincir uzatma reaksiyonuna ait bir örnek verilmiştir (Fang ve diğ., 2001).



Şekil 2.47: 7-Hidroksikumarin’ den 7-(8-trimetoksisililoksi) kumarin sentezi.

2.2.4. Kumarinlerin Yapı Tayininde Kullanılan Metodlar

2.2.4.1. UV Spektroskopisi

UV spektrumu; izomer olan kumarinler ile kromonları ayırt etmekte faydalıdır. UV spektrumlarından alınan sonuçlar kumarinlerin teşhisinde veya yapı ile spektral özellikler arasındaki ilişkinin tespitinde kullanılır.

Kumarinler 274 nm ve 311 nm de absorbsiyon bandı gösterirler (Masreni ve diğ., 1974). Kromonlar ise 240-250 nm de güçlü bir absorbsiyon bandı gösterirler. Bu farklılıklarından dolayı her iki bileşik birbirinden UV spektrumları ile ayırt edilebilir. Alkil grubu taşıyan kumarinlerde çok küçük bir kayma görülür.

Kumarin iskeletinde C-3' de bir metil grubunun bulunması 311 nm' deki maksimumda küçük bir hipsokromik kaymaya neden olur. Diğer maksimumlarda önemli bir değişiklik olmaz (Nielsen, 1971).

6,7,8-trihidroksikumarinler 335-350 nm' de maksimum gösterirler ve 6,7-dihidroksikumarinler' e daha çok benzerlik gösterirler. 5,6,7-trihidroksikumarinler 325-330 nm' de maksimum gösterirler ve 5,7-dihidroksikumarinlere daha çok benzerlik gösterirler.

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

2.2.4.2. Infrared (IR) Spektroskopisi

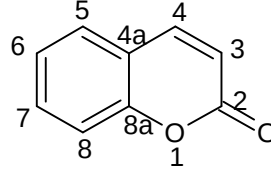
İnfrared spektroskopisi temelde fonksiyonel grupların saptanmasında, bilinmeyen bir bileşiğin ya da sentetik bir örneğin bilinen bir yapı ile tanınmasında kullanılır. Kumarinler, kromonlarla izomerdirler.

Fakat bu iki sınıf bileşikler IR spektrumlarında önemli ölçüde farklıdır. α -piron halkası içerenlerde (kumarinler) lakton gerilme frekansı $1700-1750\text{ cm}^{-1}$ de gözlenirken (Nielsen ve Lennich, 1964). γ -piron halkası içerenlerde (kromonlar) yaklaşık 1650 cm^{-1} de gözlenir (Değerli ve diğ., 1984).

Piranokumarinler $1717-1730\text{ cm}^{-1}$ de güçlü bir adsorpsiyon bandı gösterir. Bu değer dihidropiranokumarinlerde $1735-1750\text{ cm}^{-1}$ de gözlenir. C-5'de süstitüe pisoralenlerin IR spekturumlarında $1600-1625\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözlenen ikiz band, C-8 süstitüe izomerlerinden ayırt etmekte kullanılmaktadır (Chatterjee ve diğ., 1972). C-5 ve C-8 süstitüe pisoralenin spektrumunda $1550-1625\text{ cm}^{-1}$ aralığında dört karakteristik absorpsiyon kaydedilir (Masreni ve diğ., 1974). Diğer kumarinlerin spektrumlarında $1500-1515\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında orta şiddette bir bant görülür. Bu bandın varlığı veya yokluğu, bir bileşiğin kumarin ya da bir süstitüe pisoralen olup olmadığına karar verilen birinci kriterdir.

2.2.4.3. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

* ^{13}C Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi:



Şekil 2.48: Kumarin' in ^{13}C -NMR için numaralandırılması.

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

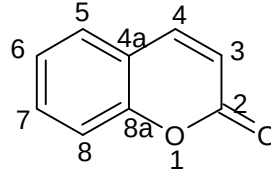
Hidroksi ve metoksi gruplarının benzen halkasına etkisi ile kumarin' deki karbon atomları yaklaşık olarak 30 ppm aşağı bölgede gözlenir. Sübstitüentler orto ve para pozisyonunda olduğu zaman, karbonlar yaklaşık olarak 13 ppm ve 8 ppm üst bölgeye çıkar (Erdik, 1993).

Tablo 2.3: Kumarin' in iskelet yapısındaki karbonların ^{13}C -NMR değerleri.

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

* $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopisi:

Bu yöntem bitkilerden ekstraksiyon ile elde edilen kumarinlerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılmaktadır. Doğal bir kumarinin döterokloroform (CDCl_3)’da kaydedilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 6.1-6.4 ppm ve 7.5-8.3 ppm de görülen iki dublet, piron halkasındaki C3-H ve C4-H daki 2H signal değerlerine aittir.



Kumarinlerin 7. karbonunda genelde bir oksijen fonksiyonel grubu bulunur. C-7’de oksijen atomun bulunması elektron delokalizasyonu ile C-3’deki H atomu elektron yoğunluğunun artmasını sağlar. Bu sebeple C-3’e bağlı protonun rezonansı ~ 0.17 ppm daha yüksek alana kayar.



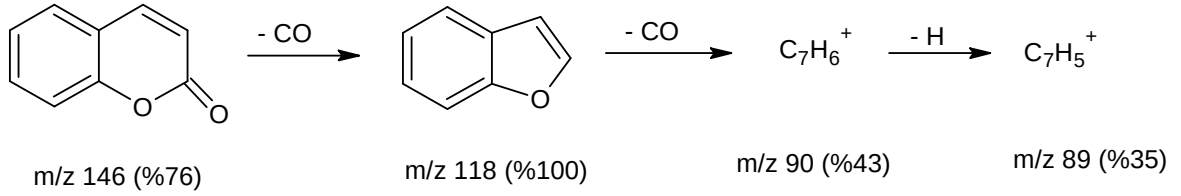
Şekil 2.49: Kumarin’ in rezonans yapısı.

C-4’de bir metil grubu bağlanırsa C-3 protonu ~ 6.15 ppm de signal verir. 4. karbondan aril bulunursa ~ 6.0 ppm de, metoksi bulunursa ~ 5.55 ppm de signal gözlenir. C-3’de bir alkil grubu varsa ve C-5 süstitüe değilse C-4 protonu ~ 7.65 ppm de signal verir. C-5’de bir oksijen süstitüe grubu varsa ~ 7.95 ppm de signal verir (Boğa, 2005).

* Kütle Spektroskopisi:

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

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



Şekil 2.50: Kumarinlerin kütle spektrum fragmentleri.

2.2.5. Kumarin Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri ve Kullanım Alanları

Kumarinlerin antibakteriyel, antihelminitik, hipotermal, antikoagülan özellikler gibi çeşitli fizyolojik aktiviteleri vardır (Nofal ve diğ., 2000).

Ayrıca, kumarinler; kozmetikte, eczacılıkta, sabunlarda, diş macununda, tatlandırıcılarda, boyar madde ve bitki öldürücü (herbisit) üretiminde ara ürün olarak , antikoagülant olarak, optik parlatma ajanları, fluoresans dağıtıcı ve lazer boyalarında kullanılmaktadırlar (Şener ve Mutlugil, 1987).

Kumarin ve türevleri; antikanser, antibiyotik ve bakteriyostatik etkilere sahip olmaları nedeniyle özellikle biyoloji ve tıp alanında araştırmalara konu olmaktadır. Ayrıca eter bileşiklerinin bir metal katyonu ile bağlanması sonucu oluşan molekülün tedavi edici özellik göstermesi nedeniyle, kumarin makrohalkalı polieter bileşiklerinin de metal katyonu ile bağlanmasından meydana gelen molekülün de tedavi edici özellik gösterebileceği düşünülmektedir. (Sethna ve Shah, 1945).

Kumarinler hoş kokulu olmaları nedeniyle parfüm sanayinde koku verici olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda hoş kokularından dolayı hoş gitmeyen kokuları maskelemek amacıyla da haricen kullanılmaktadır (Guenther, 1975).

Gıda sanayinde hoş kokusu nedeniyle bir dönem kullanılmış olsa da hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda toksik özelliği bulunduğundan dolayı bu alanda kullanılmasından vazgeçilmiştir (Sunam, 1968).

Kumarin ve bazı benzen halkası içeren hidroksilli türevleri antibakteriel, antioksidan, antikanserojen ve antialerjik aktiviteye sahiptir. 4-hidroksikumarin türevleri zehirlilik oranı düşük, güçlü etkili warfarin tipi antikoagülanlar olarak kullanılmışlardır (bromadiolene, brodifacoum, flocoumafen, thioflocoumafen). Bu bileşikler kemirgenler üzerinde çok etkilidir, flocoumafen 4-hidroksikumarin türevi olan en etkili antikoagülan ajandır. Son zamanlarda yapılan açıklamalarda 4-hidroksikumarin türevlerinin antikoagülan ve HIV (Human Immunodeficiency Virus) proteaz inhibitörü olarak etkili biyolojik aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Jung ve diğ., 2004).

Doğal olarak meydana gelen kumarinin memeli kanser hücrelerine karşı sitotoksik ajan olarak davrandığı tespit edilmiştir. Bazı kumarin-3-karboksiamidler insan lökosit elastaz (HLE) ve α -sitmotripsin (CT) gibi proteaz enzimlerinin güçlü inhibitörleri olarak tespit edilmişlerdir. Çoğu kanserler hücre bölünmesi olmaksızın kontrolsüz çoğalan hücreler ile keşfedilmiştir.

Son günlerde yapılan araştırmalarda arilsülfonamidlerin bir çeşidinin çok düşük konsantrasyonlardaki kanser hücrelerini güçlü bir şekilde inhibe ettikleri bildirilmiştir (Reddy ve diğ., 2004).

Kumarinler ağız yoluyla alındıklarında 4-hidroksikumarine dönüşmekte bu da toksik bir etki yaratmaktadır. Kumarin bugün daha ziyade haricen kullanılan iyodoform ve hint yağı gibi maddelerin hoşla gitmeyen kokularını maskeleyerek için kullanılmaktadır. Parfümeri sanayinde hem koku verici olarak hem de esansların kokularının değişmesini önleyici fikzator olarak kullanılır. Kumarinler sigara imalinde tütüne karıştırılarak kokulu tütünlerin, bilhassa pipo tütünlerinin hazırlanmasında kullanılmaktadırlar. Bunların dışında bazı insektisitlere koku verici olarak da ilave edilmektedirler.

Ayrıca yapılan çalışmalarla, kumarinin böceklerde larvaların gelişmesini, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Escherichia Coli* gibi bakterilerde de üremeyi inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Kumarinin santral sinir sistemi üzerinde sedatif etkisi olduğu halde kumarin türevleri değişik biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir (Şener, 1987).

6,7-Dihidroksi-3-fenilkumarin'in vitamin K'nın inhibisyonu üzerinde etkili olduğu tespit edilmiştir (Tunalı ve diğ., 2004).

1950'lerde Mead ve çalışma arkadaşları, tavşanlarda kumarinlerin metabolik çalışmalarını tanımlarken pH 9–10 da ultraviyole ışığı altında Umbelliferon'un (7-hidroksikumarin) güçlü floresans verdiğini incelemişlerdir. Aynı zamanda onlarla eşit derecede floresans veren daha kolay izole edilen 4-metilumbelliferon (7-hidroksi-4-metilkumarin) ile glikozidinin saf olduğu zaman floresans vermediğini saptamışlardır (O'Kennedy ve Thornes, 1997).

8-Süstitüe-4-metil-7-hidroksikumarin ve 6-süstitüe-4-metil-7-hidroksikumarinler bitki gelişimini düzenleyici özelliklere sahiptirler ve antikoagülan aktivite gösterirler. 4-metil-7-hidroksikumarinin birkaç metal ile olan kompleksi antikoagülan ve spazmolitik ajan olarak kullanılmaktadır (Kostova ve diğ., 2004).

Tablo 2.4: Kumarin ve türevlerinin biyolojik aktiviteleri.

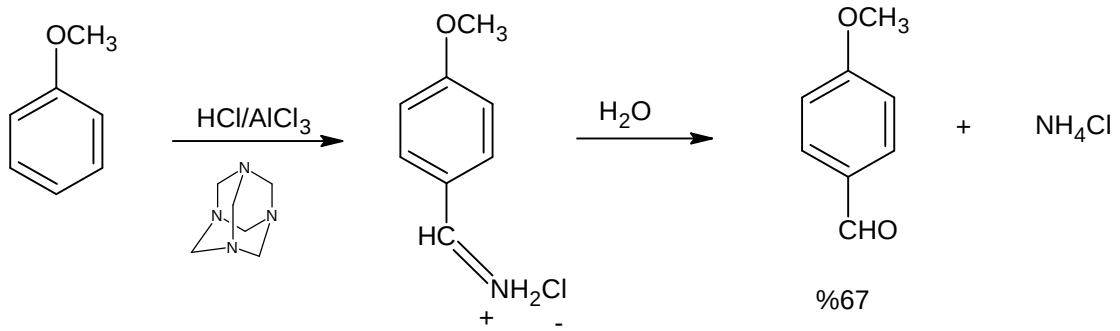
Kumarin Türevinin Adı	Gösterdikleri Biyolojik Aktivite
Herniarin (7-metoksikumarin türevi)	İltihap önleyici etki
Dafnetin (7,8-dihidroksikumarin türevi)	Antiromatizmal etki
Umbelliferon (7-hidroksi kumarin türevi)	Antibakteriyel ve hücre büyümesini önleyici etki
Skopoletin (6-metoksi-7-hidroksi kumarin türevi)	Spazmolitik Etki
Eskuletin (6,7-dihidroksi kumarin)	P vitamini aktivitesi göstermesi
Fraksetin (7.8-dihidroksi-6-metoksi kumarin türevi)	Diüretik etki
Furanokumarinler (Ksantotoksin, Bergopten, Anjelisin, Pimpinellin)	Deride pigment oluşumunu arttırıcı etki
Bergapten (5-metoksi psoralen türevi)	Derinin bronzlaşmasında ve sedef hastalığı tedavisinde etkili
Visnadin (Piranokumarin türevi)	Antispazmatik etki
3-Fenilkumarinler	Östrojenik aktivite etkisi ve monomer ile dimer kumarinlerde antikoagulan etki
Novobiosin ve Kumermisin (4-Hidroksikumarin türevi)	Antibakteriyel
Mammein, Gerpavein ve Mikromelin	Antikanserojen etki

2.3. FORMİL GRUBU KATILMASI REAKSİYONLARI

2.3.1. Duff Reaksiyonu

Duff reaksiyonu genellikle, gliserol ya da asetik asitli ortamda, heksametilentetraamin ile elektronca zengin fenoller ya da aromatik aminler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Koşulları kesindir ve verimi genellikle düşüktür. Ana ürün, orto pozisyonunda oluşur (Allen ve Leubner, 1963).

Kreutzberger ve arkadaşları, alkil benzenler, fenoller ve fenol eterler' den iyi verimlerde aldehitleri elde etmek için HCl/AlCl₃ sistemini kullanmışlardır (Kreutzberger, 1971).

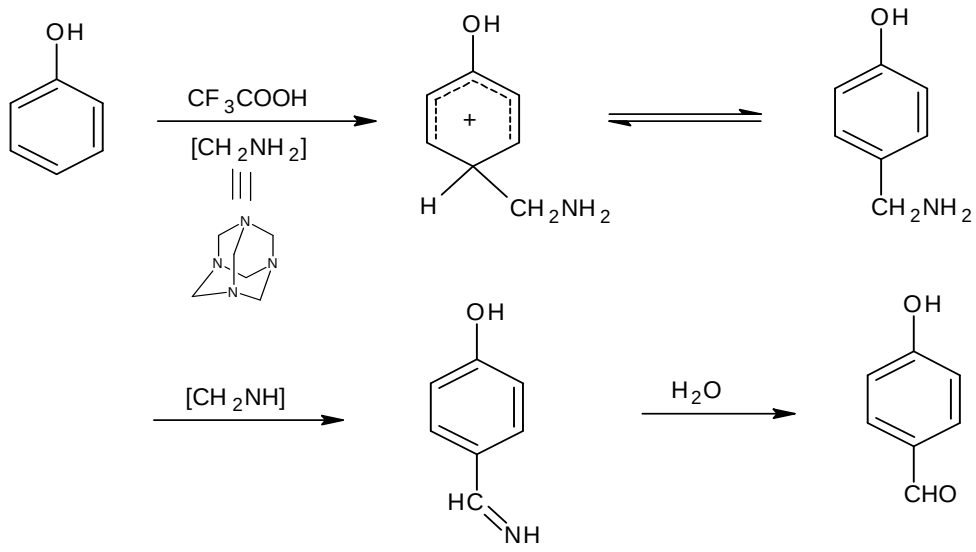


Şekil 2.51: Duff reaksiyonu.

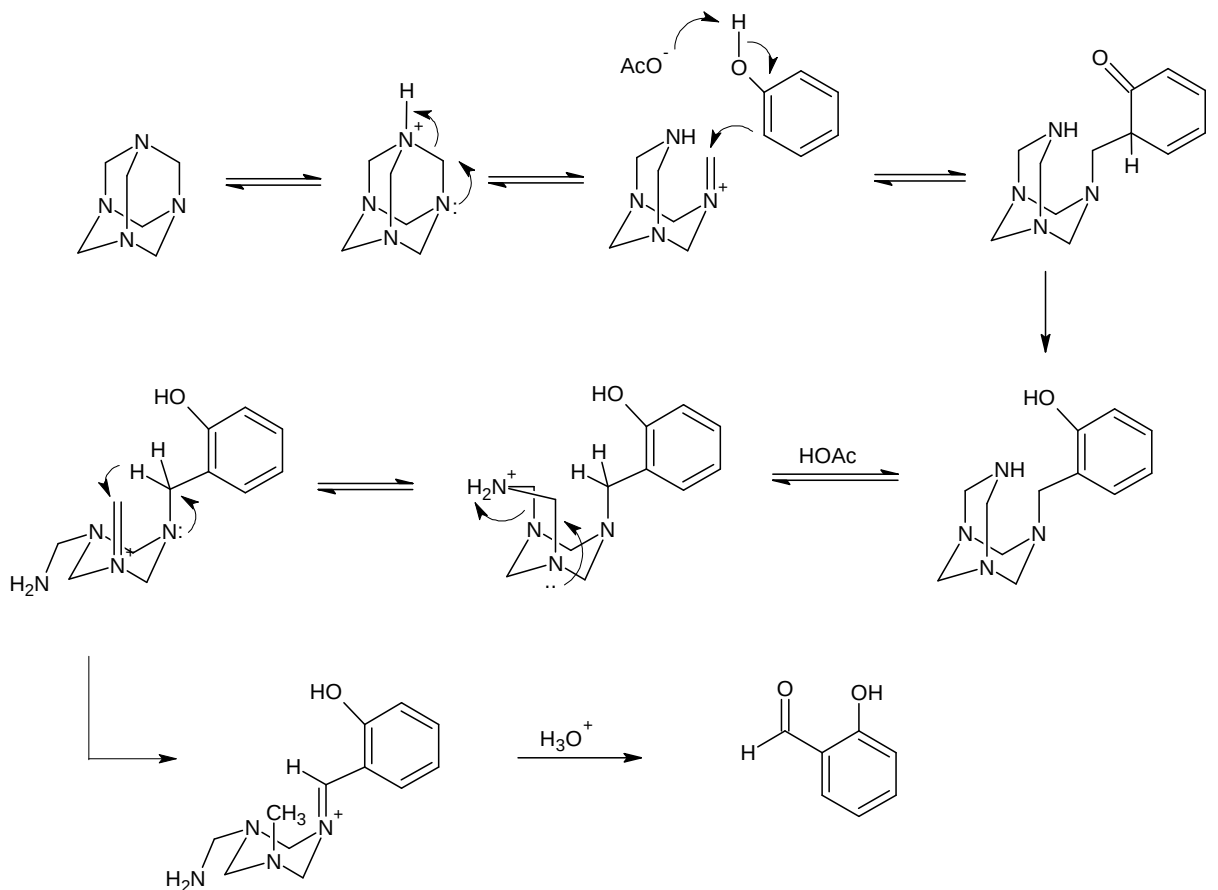
Hidroflorik asit ile alüminyum triklorür süstitüsüyonu için bu yöntem kullanılarak, triflorometoksi benzen (C₆H₅OCF₃), 5 saat 80 °C'de ısıtılmış, para seçicilik için formillenerek, çok iyi verimde elde edilmiştir (Kysela ve Klauke, 1984).

En yeni adaptasyon da katalizör olarak trifloroasetik asit kullanılmıştır. Örneğin, toluen ve ksilen gibi aromatikler ve eksik elektronlu fenoller bile (2,4-diflorofenol) iyi verimlerde uygun koşullar altında formilasyona izin vermektedir (Weidner-Wells ve Fraga-Spano, 1996). Yüksek değerde para bölgesel seçicilik fenoller için de gösterilmektedir.

Bu mekanizma, Sommolet reaksiyonuna benzer şekilde iminler için hız belirleyici dehidrojenasyon basamağını takiben hızlı aminometilasyonu içerir; hidrolizden sonra aldehiti vermektedir (Ogata, 1968).



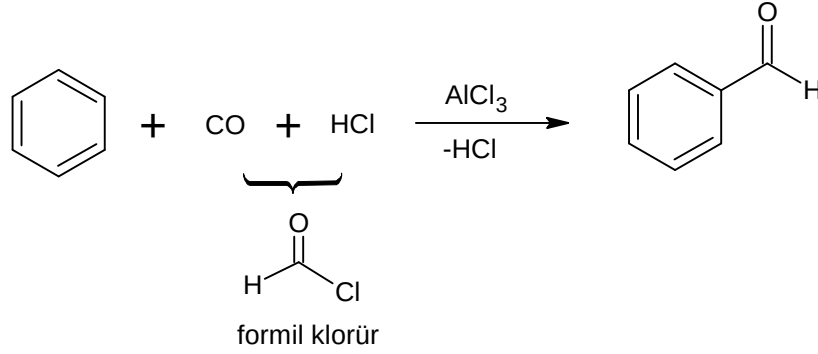
Duff reaksiyon mekanizması:



Şekil 2.52: Duff reaksiyon mekanizması.

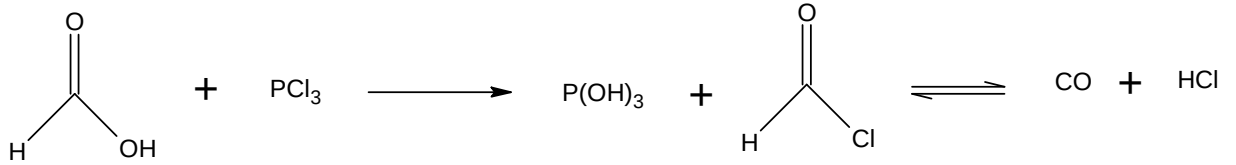
2.3.2. Gattermann-Koch Reaksiyonu

Aromatik hidrokarbon' a susuz AlCl_3 beraberinde CO ve kuru HCl ile aldehit grubu bağlanabilir. Bu bir çeşit Friedel-Crafts reaksiyonudur (Gattermann, 1906).



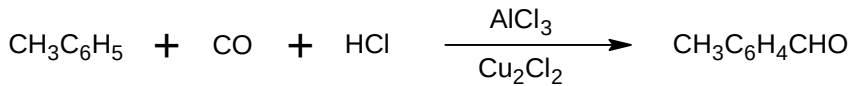
Şekil 2.53: Gattermann-Koch reaksiyonu.

Formil klorür eldesi:



Şekil 2.54: Formil klorür eldesi.

Gattermann ve Koch formil klorür hazırlayamamışlardır. Fakat, bunun yerine AlCl_3 ve bakır klorür varlığında CO ve HCl'in formil klorür gibi davranışlarını ve diğer asit klorürler için de benzer biçimde toluen ile reaksiyona girdiklerini keşfetmişlerdir. (Gattermann, 1906).



Gattermann-Koch reaksiyonunda benzen, alkilbenzenler, naftalenler gibi basit aromatik hidrokarbonlar kullanılarak aldehitlerin hazırlanması için bazı endüstriyel uygulamalar da bulunmuştur. p-Tolualdehit 20-25 °C' de %50 verimde elde edilmiştir. Sentezler, benzen için başarılı olmuştur. Alüminyum bromür kullanıldığında %90 verimde benzaldehit elde edilmiştir. Alüminyum klorür-benzaldehit kompleksi, benzaldehit sentezleri için uygun katalizör olarak tanımlanmıştır (Blank ve diğ., 1982).

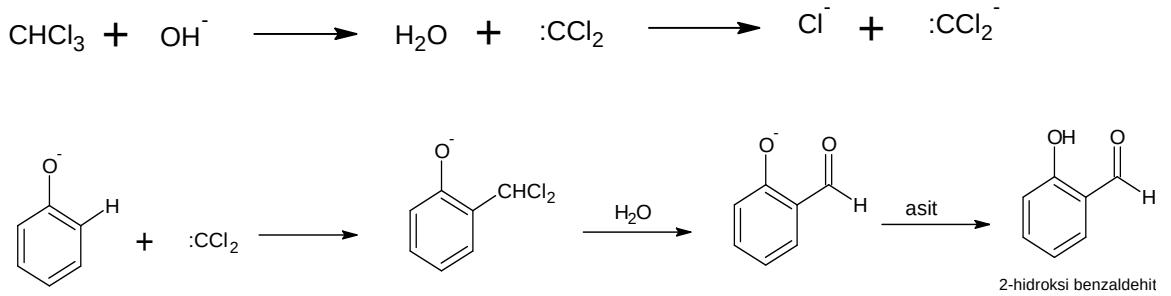
Holloway ve arkadaşları tarafından alüminyum klorür ile benzaldehit' in yüksek basınçlı sentezlerinde indüksiyon periyodu indirgenme için kullanılmıştır. Hardy, alüminyum klorür ile bezaldehit'in yüksek basınçlı sentezleri için uygun sıcaklık değerini 35 °C olarak bulmuştur. Eley ve Campbell tarafından yapılan tahminler, benzaldehit sentezlerinin sadece uygun termodinamik koşullarda, son ürün olarak benzaldehit alüminyum klorür kompleksi oluşturduğunu açıklamıştır (Gattermann ve Koch, 1897).

Gattermann-Koch reaksiyonu, atmosferik basınçta Cu_2Cl_2 varlığında (düzenleyici ya da kompleks ayırıcı olarak gereklidir) ve yüksek basınçta Cu_2Cl_2 olmadan gerçekleştirilebilir.

Gattermann-Koch aldehit sentezleri basit aromatik aldehitlerin örneğin; benzaldehit ve tolualdehit hazırlanması için uygun metottur. Orto ve para-yönlendirici mono-süstitüe benzenlerin formilasyonu ana ürün olarak para-izomer ürün vermiştir. Örneğin; toluen, etilbenzen, izopropilbenzen, t-bütilbenzen, t-amilbenzen, sikloheksilbenzen, 3-metilsikloheksilbenzen, di-fenil, floro-benzen ve klorobenzen içeren para-süstitüe benzenler mono-süstitüe benzenlere dönüştürülmüştür (Blank ve diğ., 1982).

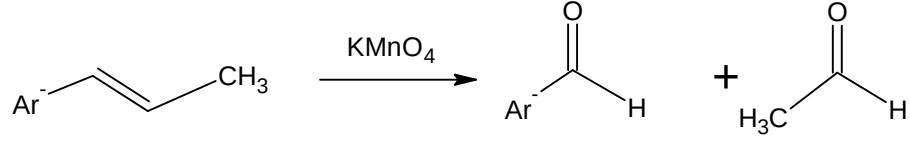
2.2.3. Reimer-Tiemann Reaksiyonu

Kuvvetli alkali çözeltide fenoller, kloroform ile reaksiyona girerek aromatik aldehitleri verir (Komiya ve Hirai, 1983).



Şekil 2.55: Reimer-Tiemann reaksiyonu.

Aromatik hidrokarbonlarda doymamış yan zincir varsa bunun KMnO_4 ile oksidasyonundan bir aromatik aldehit ve bir alifatik aldehit elde edilmektedir (Komiya ve Hirai, 1983).



Bazı ortamda kloroform ile fenol'ün formilasyonu, ilk olarak Reimer ve Tiemann tarafından 1876' da önerilmiştir. Ağırlıklı olarak orto aldehit üretmek için, fenol'ün sulu kloroform ve sodyum hidroksit ile alkali ortamda hızlı bir şekilde hidrolizi benzal klorürlerin oluşumuyla sonuçlanmıştır (Weynberg, 1960).

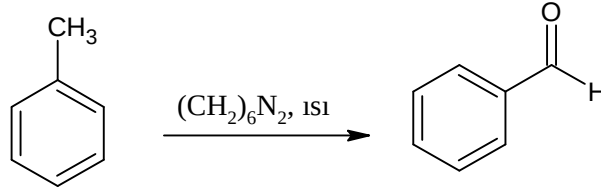
Bazı denemeler, para-ürün' e karşı, regioseçici (bölgesel seçicilik) değişim için yapılmıştır. Baz olarak, sodyum hidroksit yerine sezyum, potasyum ve amonyum hidroksit kullanılarak, artan para seçicilik rapor edilmiştir.

Fenolat iyonu, BCD ve diklorokarben ara ürün arasında %100 para seçici tercihen para üçlü moleküler kompleks oluşumuna karşı B-siklodekstrin' e katılma sağlanmıştır (Komiya ve Hirai, 1983).

Değiştirilmiş Reimer-Tiemann reaksiyonu, tersiyer aminler kullanılarak ana ürün olarak para-aldehit vermek için kullanılmıştır. Toplam fenol dönüşümünde, para ve orto aldehit sırasıyla %74, %66 ve %7 verimde elde edilmiştir. Benzer şekilde, fenol'ün reaksiyonu ve polietilen glikol aracılığıyla sulu alkali çözeltinin içinde CHCl_3 , asit hidrolizinden sonra sırasıyla %75 ve %16 verimde para ve orto aldehit vermiştir (Yongita ve diğ., 1989).

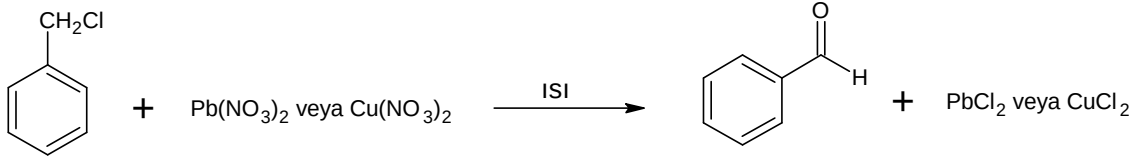
2.3.4. Sommelet Reaksiyonu

Benzilklörür ve heksametilentetraamin' in sulu alkali ortamda ısıtılarak benzaldehit'e dönüşmesi reaksiyonudur (March, 1985).



Şekil 2.56: Sommelet reaksiyonu.

Benzilklörür' ün sulu çözeltide $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ veya $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ile yükseltgenmesinden benzaldehit oluşur (March, 1985).

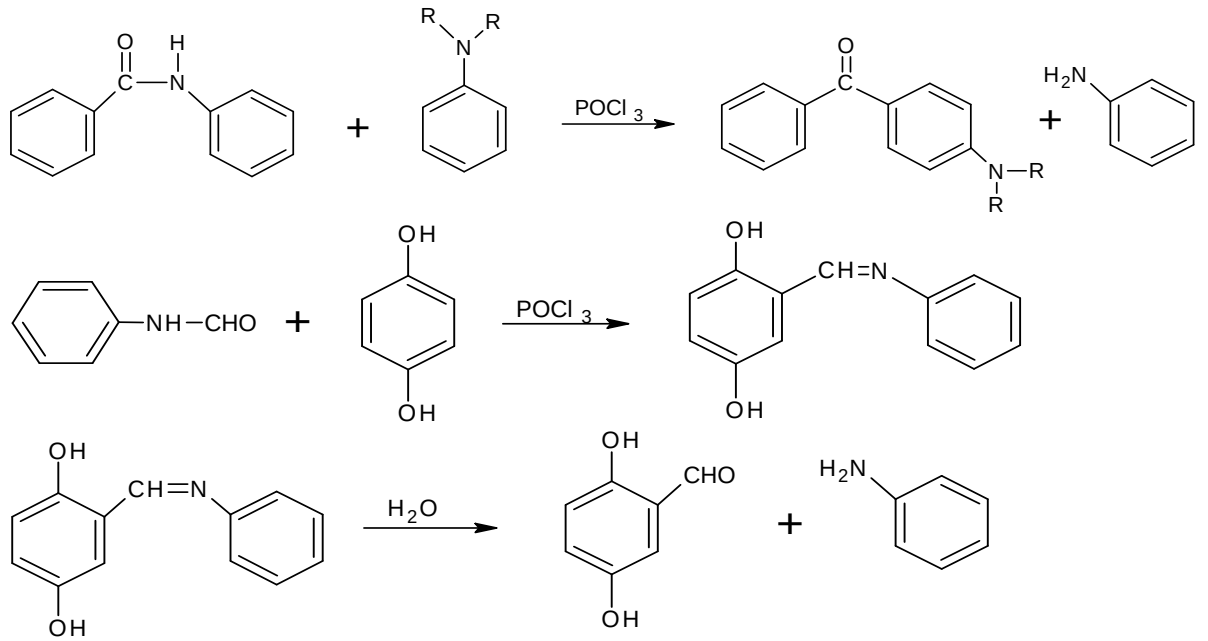


2.3.5. Vilsmeier-Haack Reaksiyonu

Vilsmeier-Haack reaksiyonu, (N-metilformanilid, dimetilformamid vs.) gibi formilasyon ajanları ile fosfor oksitriklorür (POCl_3) varlığında, formamidlerden aldehitlerin elde edilmesini içermektedir.

Vilsmeier-Haack sentezi, açılasyon reaksiyonunun özel bir uygulamasıdır. Bu reaksiyonda, ketonların hazırlanması için karboksilik asit amidleri ve POCl_3 kullanılır.

Aromatik bileşiklerin ilk açılasyonu, karboksilik asit amidleri ve POCl_3 kullanılarak, keton elde etmek üzere, 1887 yılında N,N-dialkylanilinler ve benzanilid reaksiyonundan gerçekleştirilmiştir (Farbwerke, 1887).



Dimorth ve Zeopritz , aldehit hazırlamak için, 1902’ de asit amidler yerine formanilid kullanarak açılasyon reaksiyonunu genişletmeyi denemişlerdir (Dimroth ve Zoepritz, 1902). Buna rağmen; formilasyon reaksiyonu N,N-dialkylanilinler için başarısız olmuştur. Fakat; poli-hidroksi aromatikler iyi verimlerde elde edimşlerdir (Vilsmeier ve Haack, 1927).

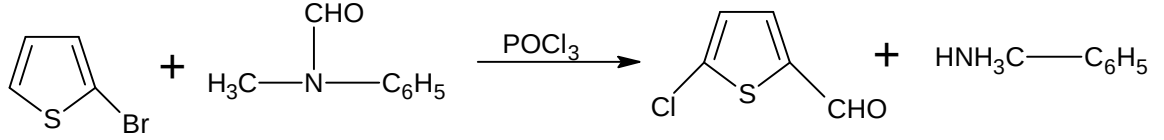
Vilsmeier ve ilgili reaksiyonlar organik kimyada en yaygın kullanılan reaksiyonlar arasındadır. Poli-oksibenzaldehitler’ in hazırlanması için ilk uygulanan reaksiyon olmasına rağmen, daha sonra sadece N-alkil- ve N,N-dialkilaminobenzaldehitlere değil, alkil- ve di-alkilanilinlerin aldehitlerine, fenoller, naftoller , fenol eterler, naftol eterler ve türevleri, pirin, pirol ve türevleri, tiyofenon ve türevleri, indol ve türevleri ve birçok bileşiğe de uygulanmıştır (Lambooy, 1956).

Yeni formamid türevleri reaksiyon haline getirilmiştir ve dimetilformamid, bu tip çok sık kullanılan formilasyon ajanları arasında yer almıştır.

Lambooy, metilformanilin ve dimetilformamid’in Vilsmeier reaksiyonunda benzer aktivite gösterdiğini bulmuştur (POCl_3 katalizör) (Lambooy, 1956).

Bazı özel durumlarda POCl_3 kullanımı ile ilgili genel yöntemin değiştirilmesi gerekmektedir. Bu durumlarda halojen gibi yer değiştirilebilir.

Örneğin, aşağıdaki şekilde 2-bromotiyofenon standart reaksiyon koşulları altında 5-kloro-tiyofenon-aldehit biçimine dönüştürülmektedir (King ve Nord, 1948).

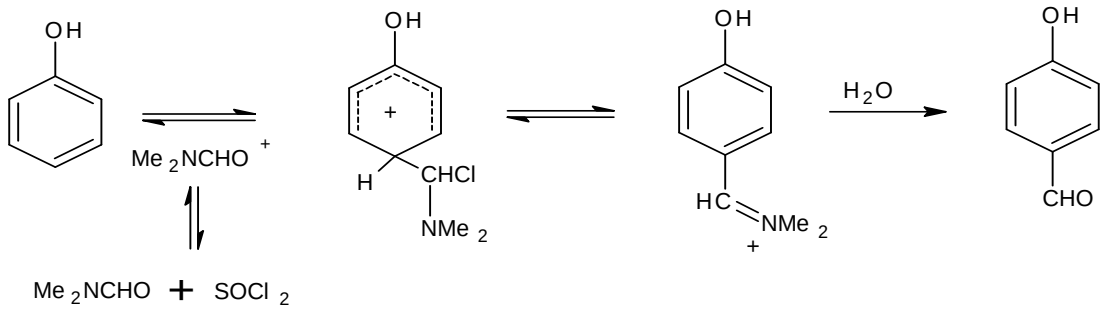


King ve Nord, POBr₃ ile POCl₃ yer değiştirirse, iyi verimde bromofenon aldehit elde edilebileceğini bulmuştur (King ve Nord, 1949).

Genellikle, Vilsmeier reaksiyonu naftalin, alkilbenzenler ve benzen için başarısızdır. Fenol eterlerin para-pozisyonunun zaten dolu olması durumunda, söz konusu reaksiyon düşük verimler verir ve yüksek derecede süstitüe benzofuranlar için bu reaksiyon başarısızdır. Aromatik halka üzerinde yeteri kadar reaktif hidrojen atomu varlığı, başarılı bir uygulama için gereklidir.

Bununla birlikte, Martinez ve ark., triflorometansülfonik anhidrit /dimetilformamid kompleksi kullanarak eşit verimde 1,3,5-trimetilbenzen, naftalen, asenaften, fenantren ve antrasen'in formilasyonunu rapor etmiştir (Naik ve Thakor, 1957).

Tiyonil klorür gibi diğer reaktif halojenürler (SOCl₂) ve fosgen (COCl₂) formamid türevleriyle tepkime verirler. Bu tepkimenin aktif formilasyon türleriyle (kloroiminyum tuzları) benzer olduğu gösterilmiştir. Orta ve para aldehitlerin hidrolizi için, kloroiminyum tuzları ile elektronca zengin aromatikler reaksiyon verir (Martin ve Poignant, 1974).



2.4. İMİN SENTEZİNDE KULLANILAN AMİNLERİN VE ALDEHİTLERİN ÖZELLİKLERİ

2.4.1. 2-Aminobenzimidazol

Benzimidazol ihtiva eden bileşiklerin; antitüberküloz, antikanser, antioksidan (Kreimeyer, A. ve ark., 1998), antimikrobiyal, antihistaminik ve antialerjik gibi ilginç biyolojik aktivitelere sahip oldukları rapor edilmiştir (Özden ve diğ., 2004).

5-nitro-2-fenil-1-propilbenzimidazol ve 5-amino-2-(p-florofenil)-1-propilbenzimidazol gibi (El-Gaby, M.S. ve ark., 2002) 2-aminobenzimidazol' den türeyen imin bileşiklerinin, literatürde antifungal ve antimikrobiyal aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Kuş ve diğ., 1996).

Literatürde, anjiyojenez üzerine etkili olan bileşikler incelendiğinde, benzimidazol yapısı taşıyan bileşiklere de rastlanmaktadır. Benzimidazol halkasının anjiyojenezde etkili olduğunu gösteren ilk çalışma, 1998 yılında Kreimeyer ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Kreimeyer ve diğ., 1998).

Bu çalışmada, retro virüslerde ki revers transkriptaz enziminin güçlü inhibitörü ve antikanserojen etkileri olan suramin isimli bileşiğin, tümör büyüme faktörlerini inhibe ettiği belirlenmiştir. Suramin bileşiğindeki bazı bölgelerin benzimidazol halkası ile yer değiştirerek sentezlenen yeni bileşiklerin; anti-HIV, sitostatik etkileri ile antiyojenez aktivitelerinin olduğu tespit edilmiştir (O'Byrne ve diğ., 1998).

Ayrıca, antiülseratif, antiviral, antifungal, antihistaminik ve antihelminetik etkileri nedeniyle, günümüzde ilaç etken maddesi olarak kullanılan benzimidazol türevi bileşiklerin; antianjiyojenik ve antitümör etkileri de tespit edilmiştir (Gowda ve diğ., 2009).

Benzimidazol bileşikleri, farmokolojik aktivitelerinden dolayı önemli heterosiklik sistemleri temsil etmektedirler.

Benzo-fused-imidazol (Rifaximin); antineoplastik ve antikanser etkin maddesi olarak kullanılmaktadırlar (Abdel-Rahman ve diğ., 1983).

2.4.2. 2-Aminobenzotiyazol

Benzotiyazol türevleri; antiviral, antibakteriyal, antimikrobiyal, fungusidal aktiviteye sahip oldukları için büyük ilgi alanına sahip bileşiklerdir. Ayrıca, antialerjik, ateş düşürücü ve sakinleştirici olarak, bitki koruyucusu olarak ta kullanılmaktadırlar (Selim ve diğ., 2000).

2-Aminobenzotiyazoller; veterinerlik ve tıp bilimi de dahil olmak üzere sayısız uygulamaları içeren kimyasal türlerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadırlar (Lynch ve diğ., 1999).

Bu bileşiklerin diğ er bir önemli olanı ise pestisit olarak kullanılmalarıdır. Pestisitler, önemli bir çevre sorunudur (Vara-Prasad ve diğ., 2000).

Kurkumin; antimikrobiyal, antioksidan, anti-HIV proteaz aktivitesi ve kanser önleyici özelliklere sahiptir. Kurkumin ve 2-aminobenzotiyazol' den sentezlenen bileşiklerde de bu biyolojik aktiviteler gözlenmektedir. Bu bileşiğ e örnek; 4H-primido[2,1-b][1,3]benzotiyazol kurkumin verilebilir. Ç eşı tli sü bstitü e tiyazollerin; antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Potansiyel aktif antimikrobiyal etkin maddeleri olarak, asetik asit kullanılarak kurkumin pirazoller geliştirilmiştir (Mazumdar ve diğ., 1997).

2.4.3. 2-Aminobenzamit

Heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfı olan, 2,3-dihidrokinazolin-4(1H)' ler 2-aminobenzamit' ten türetilmiştir ve pek çok hücre sel iş lemi etkilemektedir. Bu bileşiklerin; antitümör, antikanser, antibiyotik, ateş düşürücü ve ağ rı kesici ila ç , idrar sö ktürücü aktiviteleri gibi geniş farmakolojik özellikleri kanıtlanmıştır (Yale ve Kalkstein, 1967). Bazı kinazolinlerin, tü berkü loz tedavisinde güçlü kemoterapik maddeler gibi oldukları rapor edilmiştir (Waisser ve diğ., 2001).

Ayrıca, antihistaminik, antidepresan ve damar genişletici maddeler olarak ta kullanımının yararları gözlenmiştir (Jianguang ve Jie, 2011).

4(3H)-kinazolin türevlerinin farmakolojik ve biyolojik aktiviteleri geniş bir spektruma sahiptirler. Klinik ilaçların bazıları, bu yapı iskelesine dayanmaktadır.

Özellikle 2-süstitüe kinazolinler; kolesistokinin (ince bağırsakta serbest kalan hormon), anjiyotensin ve hücre tutan reseptörler için peptidomimetik iskele gibi değerlendirilmektedir. Bu nedenle, 4-(3H)-kinazolin yapısı için basit yöntemlerin araştırması yapılmaktadır (Connolly ve diğ., 2005).

2.4.4. 6-Amino-1,4-Benzodioksan

4-oxo-4H-1-benzopiran-3-karboksaldehit; 3-formil kromon ve 6-amino-1,4-benzodioksan reaksiyonundan elde edilmiştir. Bu bileşiğin, antikanser etkin maddesi olarak, insanda karaciğer kanseri hücrelerini baskılamakta güçlü bir etki gösterdiği rapor edilmiştir (Dziewulska ve Mazur, 2010).

2.4.5. 2-Hidroksi Benzaldehit

2-Hidroksi benzaldehit' in 6-amino-5-hidroksi piridin ile reaksiyonu sonucu oluşan imin bileşiklerinin metal komplekslerinde, antibakteriyel aktivite gözlenmiştir.

Çeşitli çalışmalar, değişik heterosiklik bileşikler ile 2-hidroksi benzaldehit' in kondenzasyonundan (Singh, R.V. ve ark., 1986), güçlü antifungal ve antibakteriyel aktiviteye sahip imin bileşiklerinin elde edilebilir olduğunu ortaya koymuştur (Shah ve Parkash, 1982).

Osman ve arkadaşları, 2-hidroksi benzaldehit ve tiyadiazol' den hazırladıkları bileşiklerde güçlü antibakteriyel ve antifungal özelliklere rastlamışlardır (Dash ve Patra., 1980).

Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar, 2-hidroksi benzaldehit' in tiyazolidin türevlerinin çok güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir (Shah ve Parkash, 1982).

2.4.6. 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarin

4-Metil-7-hidroksi-8 formil kumarin, 4-metil-7-hidroksi kumarin'den türetilmiştir. Bu nedenle benzer biyolojik aktivitelere sahiptir (Nofal ve diğ., 2005).

Kumarinlerin; anti-koagülant, iltihap ilacı (Mulwad, V.V. ve ark., 2004), oksidan, HIV, alerjik, kanser (Rajeshwarrao, V. ve ark., 2004) özellikleri bulunmaktadır (Nofal ve diğ., 2005).

Son zamanlarda, 4-metil-7-hidroksi kumarin' in anti cilt kanseri aktivitesi rapor edilmiştir (Bhattacharyya ve diğ., 2009).

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. KULLANILAN CİHAZ VE YARDIMCI GEREÇLER

Ürünlerin elde edilmesi ve kristallendirilme işlemleri sırasında çözücülerin geri kazanılması “BÜCHI Rotavapor R-200” marka döner buharlaştırıcıda yapıldı.

İnce tabaka kromatografisinde (TLC) Merck, 60F₂₅₄ silikajel tabaka kullanıldı.

UV lamba ile aydınlatma yapılarak ince tabaka kartları üzerindeki noktalar görünür hale getirildi.

İmin bileşiklerinin erime noktalarına, Buchi Melting Point B-540 marka erime noktası cihazında bakıldı.

Sentezlenen imin bileşiklerinin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları, Mattson 1000 Series FT-IR spektrofotometresinde alındı.

Nükleer magnetik rezonans (¹H-NMR ve ¹³C-NMR) spektrumları, maddelerin çözünürlüklerine göre tetrametilsilan (TMS) standardı kullanılarak kloroform-D (CDCl₃) ve dimetilsülfoksit (DMSO) de H-NMR için “Bruker 500 MHz Gemini” ve ¹³C-NMR için “Varian 125 MHz Gemini” spektrofotometresinde alındı.

LC-MS Spektrumları, Thermo Finnigan LCQ Advantage Max LC/MS/MS Spectrometer de yapıldı.

İmin bileşiklerinin FT-IR spektrumları ve erime noktası tayinleri İ.Ü. Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarı’ nda, LC-MS ölçümleri İ.Ü. İleri Analizler Laboratuvarı’ nda, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Y.T.Ü. Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü NMR Laboratuvarı’ nda yapıldı.

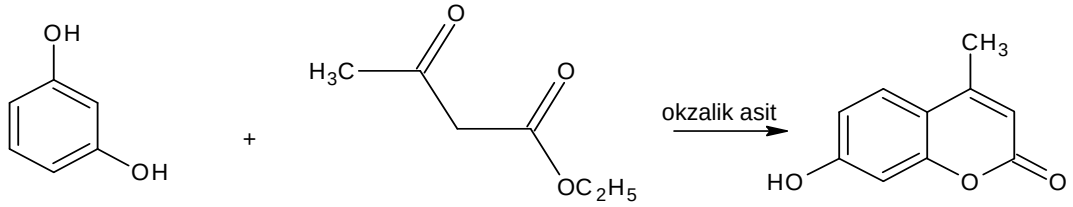
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.

Madde Adı	Firma Adı	Katalog No
Rezorsinol	Merck	822303
Okzalik asit	Merck	816144
Etil aseto asetat	Merck	809622
Hekzametilentetraamin	Merck	818712
2-Aminobenzimidazol	Merck	821948
2-Aminobenzotiyazol	Merck	801268
2-Aminobenzamid	Merck	820065
6-Amino-1,4-benzodioksan	Merck	818480
2-Hidroksi benaldehit	Merck	800640
Etanol	Merck	101040
Metanol	Merck	106007
Asetik asit	Merck	100056
Sodyum karbonat (Na_2CO_3)	Merck	106398
Sodyum sülfat (Na_2SO_4)	Merck	106649
Diklorometan	Merck	109385
Silika Jel 60 (0.063-0.200 mm)	Merck	107734
TLC Silika Jel 60 F ₂₅₄ (20x20)	Merck	105554
Hidroklorik asit	Merck	100314
Dietil eter	Honeywell	447522

3.3. KUMARİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

3.3.1. 4-Metil-7-Hidroksi Kumarin Sentezi

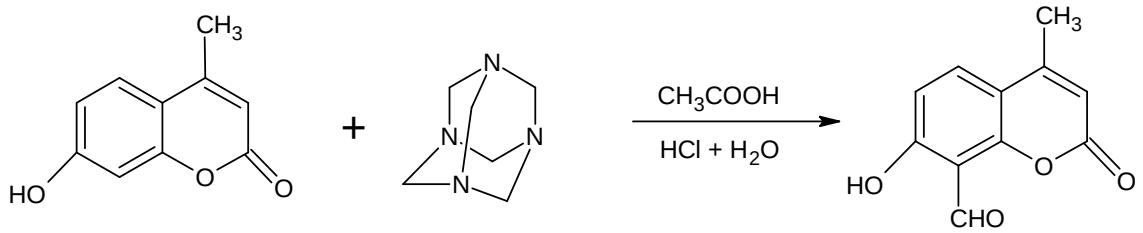


Okzalik asit katalizörlüğünde, Pechmann reaksiyonu ile sentezlenmiştir.

1.1 gr (10 mmol) Rezorsinol (3-OH fenol) ile 2.54 ml (20 mmol) Etilasetoasetat, 0.09 gr Okzalik asit katalizörlüğünde 80⁰C’de reaksiyona sokuldu. TLC ile reaksiyon izlenerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Tamamen başlangıç maddeleri bitince reaksiyon kapatılıp soğumaya bırakıldı. Reaksiyon soğuyunca içine buz ilave edildi ve ardından süzme işlemi yapıldı. Kalan katı kısım alkolden kristallendirildi. TLC ile kontrol edildiğinde ürünün yeterince saf oluştuğu gözlemlendi.

3.3.2. Kumarin Bileşiklerine Formil Grubu Katılması

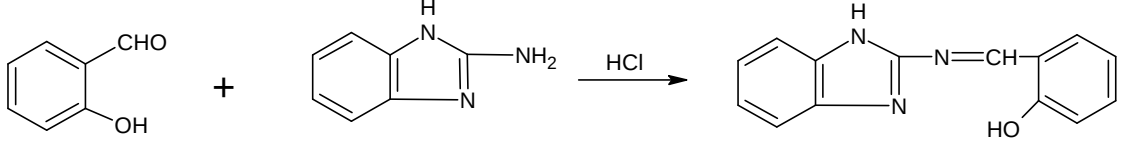
3.3.2.1. 4-Metil-7-Hidroksi-8-Formil Kumarin Sentezi



0,1 gr 4-Metil-7-hidroksi kumarin; 0,2 gr. Hekzametilentetraamin (Ürotropin) ve 2 ml Glacial asetik asit reaksiyon balonunda 130 ⁰C’ de 6 saat refluks edildi. Üzerine 1,5 ml H₂O ve 1,5 ml HCl karışımı katılarak, 1 saat daha refluks işlemine devam edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Oda sıcaklığına soğutuldu. Dietil eter ile ekstrakte edildi. Eter evaporatörde uzaklaştırılarak, uçuk sarı katı madde elde edildi. Tekrar etanolden kristallendirilerek saf ürün elde edildi.

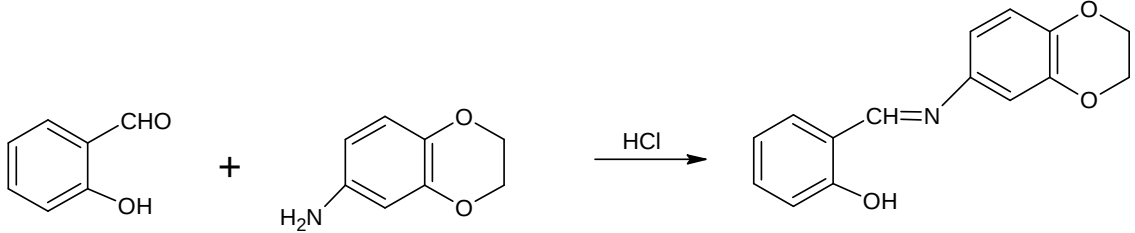
3.3.3. İmin Bileşiklerinin Sentezi (Bilgiç, 2008).

3.3.3.1. 2-(2-Hidroksifenil)iminometilbenzimidazol Sentezi



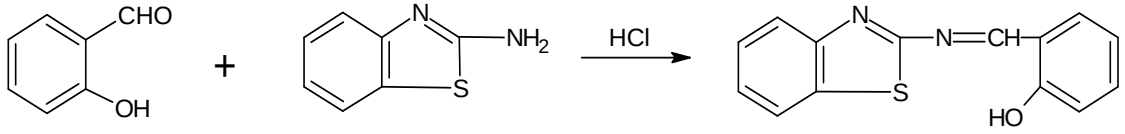
1,3 gr (0,01 mol) 2-Aminobenzimidazol 3 ml etanolde çözülerek, refluks edildi. Üzerine; 3 ml etanolde çözülmüş 1,2 gr (0,01 mol) 2-Hidroksi benzaldehit azar azar eklendi ve 150 °C' de refluks işlemine devam edildi. pH 4-5 olana kadar HCl ile asitlendirildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Yeni madde oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon kapatıldı. Oluşan katı süzüldü. Etanolde kristallendirildi. İçinde safsızlıklar olduğu tespit edildi. Kristalleri saflaştırmak için yürütücü faz olarak, diklormetan: etanol: trietilamin (9:1:0,1) kullanılarak preparatif TLC ile ayırma yapıldı. Sarı renkli katı madde saf elde edildi.

3.3.3.2. 2-[[[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imino]metil]fenol Sentezi



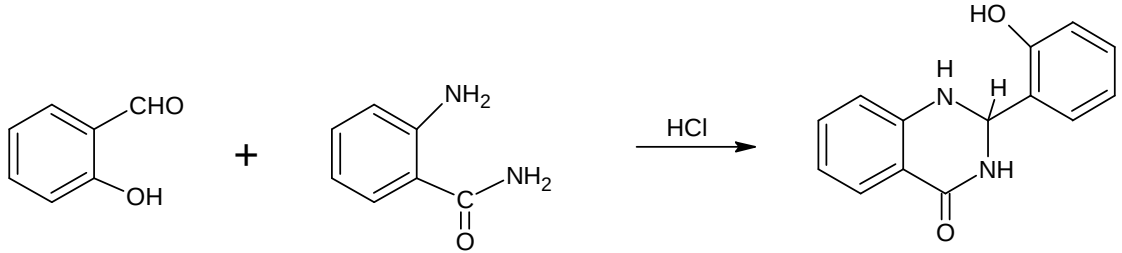
2,45 gr (0,01 mol) 6-Amino-1,4-benzodioxan 3 ml etanol içinde çözüldü. Üzerine; 3 ml etanol içinde çözülmüş, 2 gr (0,01 mol) 2-Hidroksi benzaldehit azar azar eklendi. Karışım, 1-2 damla HCl katalizörlüğünde 150 °C' de refluks edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon balonunda ki sarı-kahverengi renkli çözelti buz dolabına konuldu. 1-2 saat sonra oluşan sarı-kahve rengi çökelti süzüldü. Etanol' den kristallendirildi. Sarı-kahverengi renkli saf kristaller elde edildi.

3.3.3.3. 2-[(2-benzotiyazolilimino)metil]fenol Sentezi



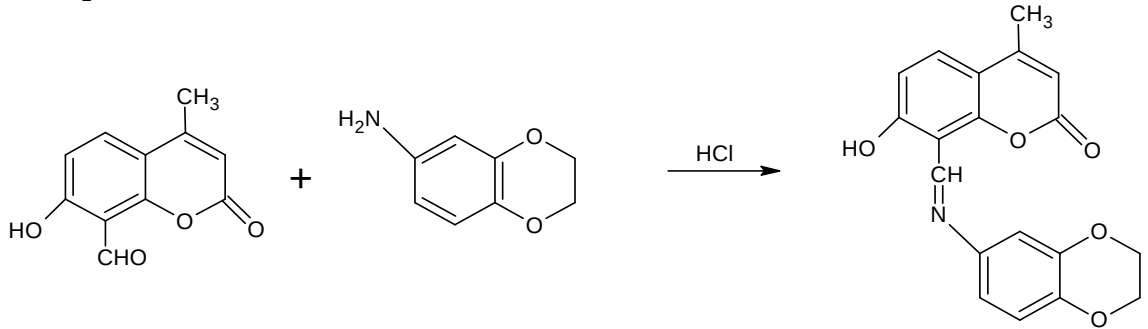
1,5 gr (0,01 mol) 2-Aminobenzotiyazol 3 ml metanol içinde çözüldü. Üzerine; 3 ml metanol içinde çözülmüş, 1,2 gr (0,01 mol) 2-Hidroksi benzaldehit azar azar eklendi. pH 4-5 arasına gelene kadar HCl asit eklendi. Reaksiyon karışımı 150 °C' de refluks edildi. TLC ile yeni ürün oluşumu gözlemlendi. Başlangıç maddeleri bitince, reaksiyon kapatıldı. Oluşan turuncu katı madde nuçeden süzöldü. Etanolden kristallendirildi. İçerisinde safsızlıklar gözlemlendi. Yürütöcö faz olarak, diklormetan:aseton (7:1) kullanılarak preparatif TLC ile saflaştırma işlemleri yapıldı ve sarı renkli toz madde elde edildi.

3.3.3.4. 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on Sentezi



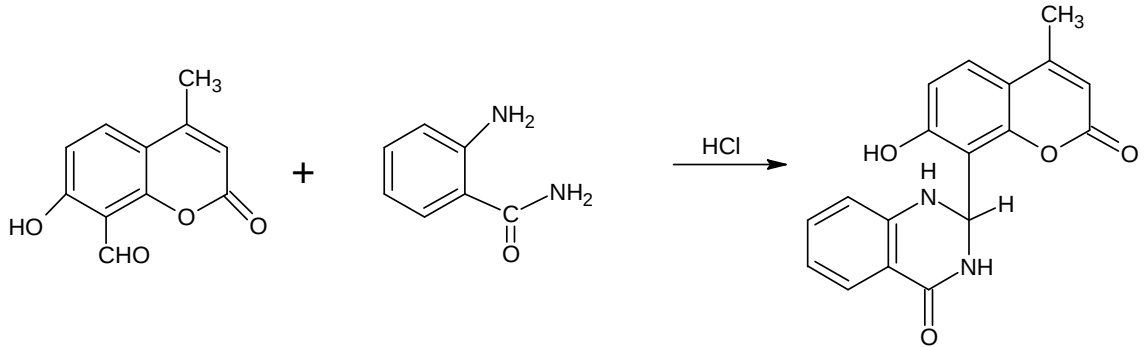
1.36 gr (0,01 mol) 2-Aminobenzamid 3 ml metanol içinde çözüldü. Üzerine; 3 ml metanol içinde çözülmüş, 1,2 gr (0,01 mol) 2-Hidroksi benzaldehit azar azar eklendi. pH 4-5 arasına gelene kadar HCl asit eklendi. Reaksiyon karışımı 150 °C' de, refluks edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve yeni ürün oluştuğı gözlemlendi. Başlangıç maddeleri tamamen bittiğinde, reaksiyon kapatıldı. Oluşan uçuk yeşil katı madde süzöldü. Etanolden kristallendirildi. Uçuk yeşil renkte madde saf olarak elde edildi. Reaksiyonda halka kapanması gözlemlenmiştir.

3.3.3.5.7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi



0,015 gr ($1 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-Amino-1,4-benzodioxan, 2 ml metanol içinde çözüldü. Üzerine; 2 ml 0,02 gr (10^{-4} mol) 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarin azar azar eklendi. pH 3-4 arasına gelene kadar HCl asit ile asitlendirildi. Karışım 150°C ' de refluks edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon balonunda ki sarı katı etanolden kristallendirildi. Fakat; safsızlıklar gözlemlendi. Yürütücü faz olarak kloroform : metanol (8:0,5) kullanılarak, preparatif TLC ile saflaştırma işlemi yapıldı. Kahverengi renkli saf madde elde edildi.

3.3.3.6. 2-(2'-hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on sentezi



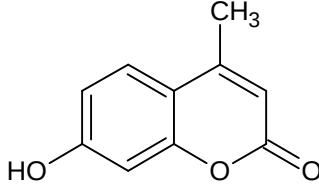
0,0136 gr ($1 \cdot 10^{-4}$ mol) 2-Aminobenzamid, 2 ml metanol içinde çözüldü. Üzerine; 2 ml metanol içinde çözülmüş 0,002 gr (10^{-4} mol) 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarin azar azar eklendi. pH 4-5 arasına gelene kadar HCl asit ile asitlendirildi. Reaksiyon karışımı, 150°C ' de refluks edildi. TLC ile kontrol edildiğinde, yeni ürün oluştuğu gözlemlendi ve reaksiyon kapatıldı. Oluşan katı madde etanolden kristallendirildi. İçerisinde safsızlıklar gözlemlendi.

Yürütücü faz olarak, diklormetan : metanol : trietilamin (9:1:0,1) karışımı kullanılarak, preparatif TLC ile saflaştırma işlemi yapıldı. Uçuk yeşil renkte ki madde saf olarak elde edildi. Reaksiyonda halka kapanması gözlenmiştir.

4. BULGULAR

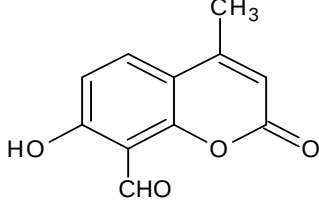
4.1. 4-METİL-7-HİDROKSİ KUMARİN

Tablo 4.1: 4-metil-7-hidroksi kumarin' in özellikleri (Nagnnath ve diğ., 2007).

Reaksiyon Adı	4-metil-7-hidroksi kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₀ H ₈ O ₃]
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	176
Renk	Beyaz
Erime Noktası (°C)	189.0-189.9
Verim (%)	%85
IR(KBr, cm ⁻¹)	3500, 1669, 1615, 1284
H-NMR (DMSO)	2.4 (s, -CH ₃ , 3H), 6.1 (s, Ar-H, 1H), 6.7 (s, Ar-H, 1H), 6.78-6.8 (dd, Ar-H, 1H, J ₁ = 2.44 J ₂ = 6.34), 7.56-7.6 (d, Ar-H, 1H, J=8.79), 10.5 (s, -OH, 1H)
MS(EI) m/z	91,120,131,147,148,176

4.2. 4-METİL-7-HİDROKSİ-8-FORMİL KUMARİN

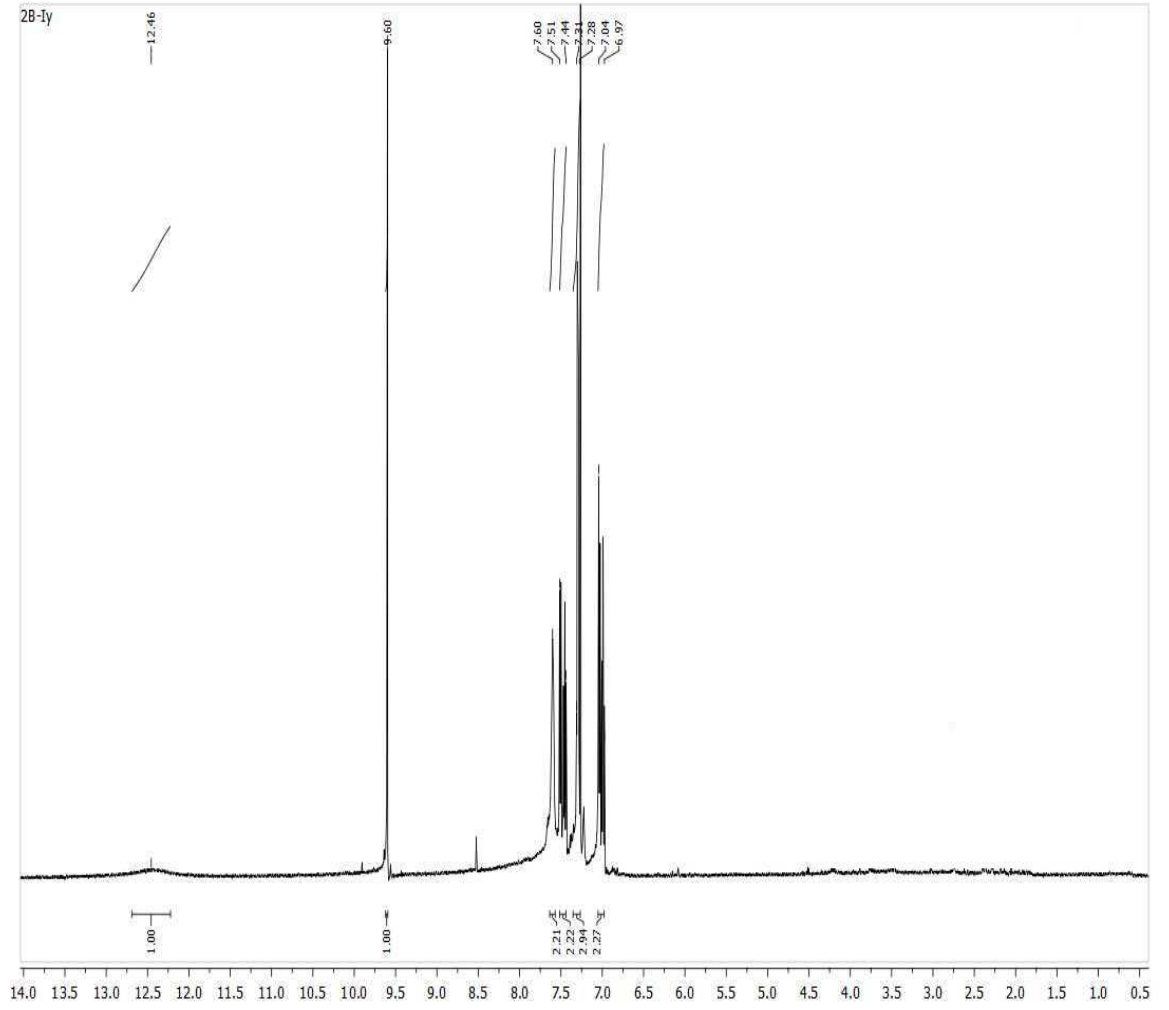
Tablo 4.2: 4-metil-7-hidroksi-8-formil kumarin' in özellikleri (Kumar Sanjeev ve diğ., 2009).

Reaksiyon Adı	4-metil-7-hidroksi-8-formil kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₁ H ₈ O ₄]
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	204
Renk	Sarı
Erime Noktası (°C)	176.0-176.5
Verim (%)	22
IR(KBr, cm ⁻¹)	3442 (-OH), 1742 (-CO), 1644 (-CHO), 1594 (-C=C-)
H-NMR (DMSO)	2.44 (s, <u>CH</u> ₃ , 3H), 6.22-7.66 (m, Ar-H, 3H), 10.63 (s, <u>H</u> CO, 1H), 12.28 (s, OH, 1H)

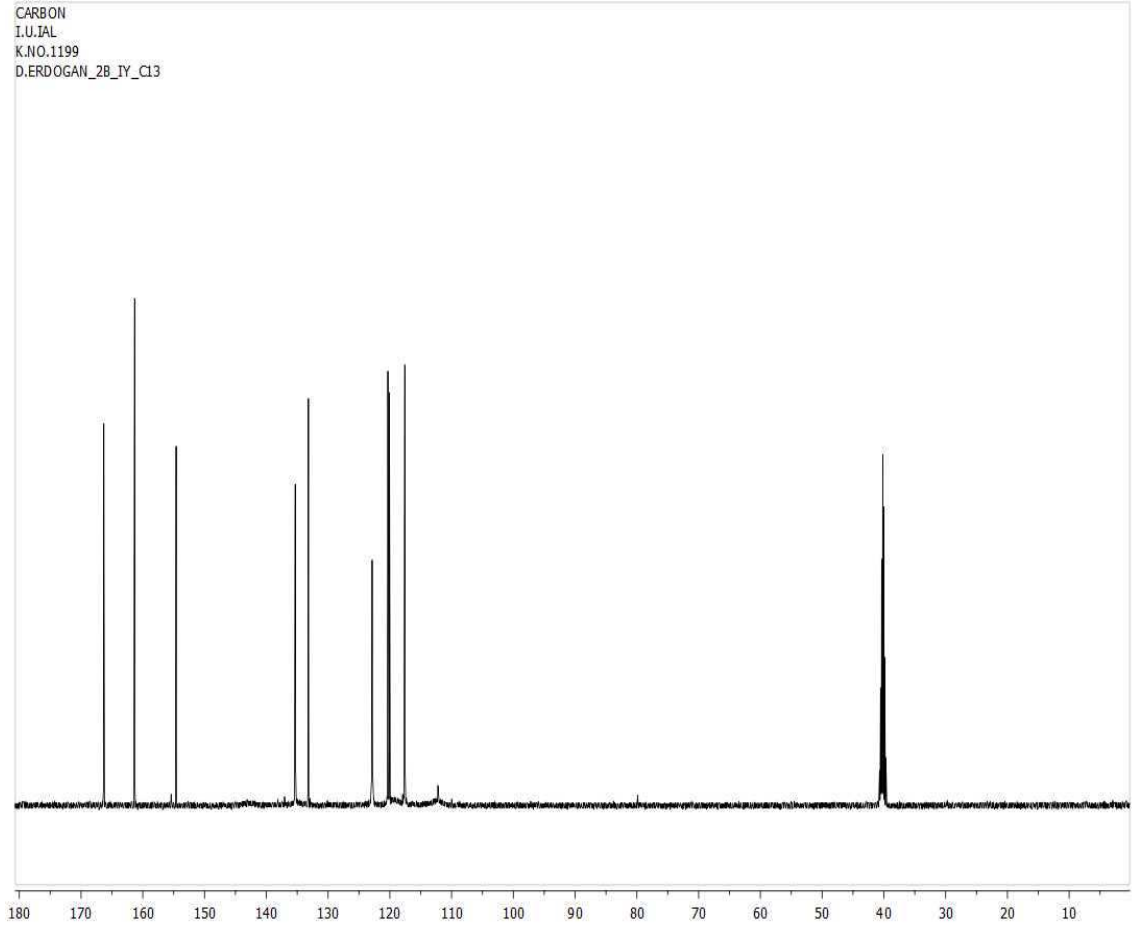
4.3. 2-(2-HİDROKSİFENİL)İMİNOMETİLBENZİMİDAZOL (1)

Tablo 4.3: 2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol' ün özellikleri (Mobinikhaledi ve diğ., 2010 ; Kuzmierkiewicz ve Tyczynska, 1980 ; Murali ve diğ., 2010).

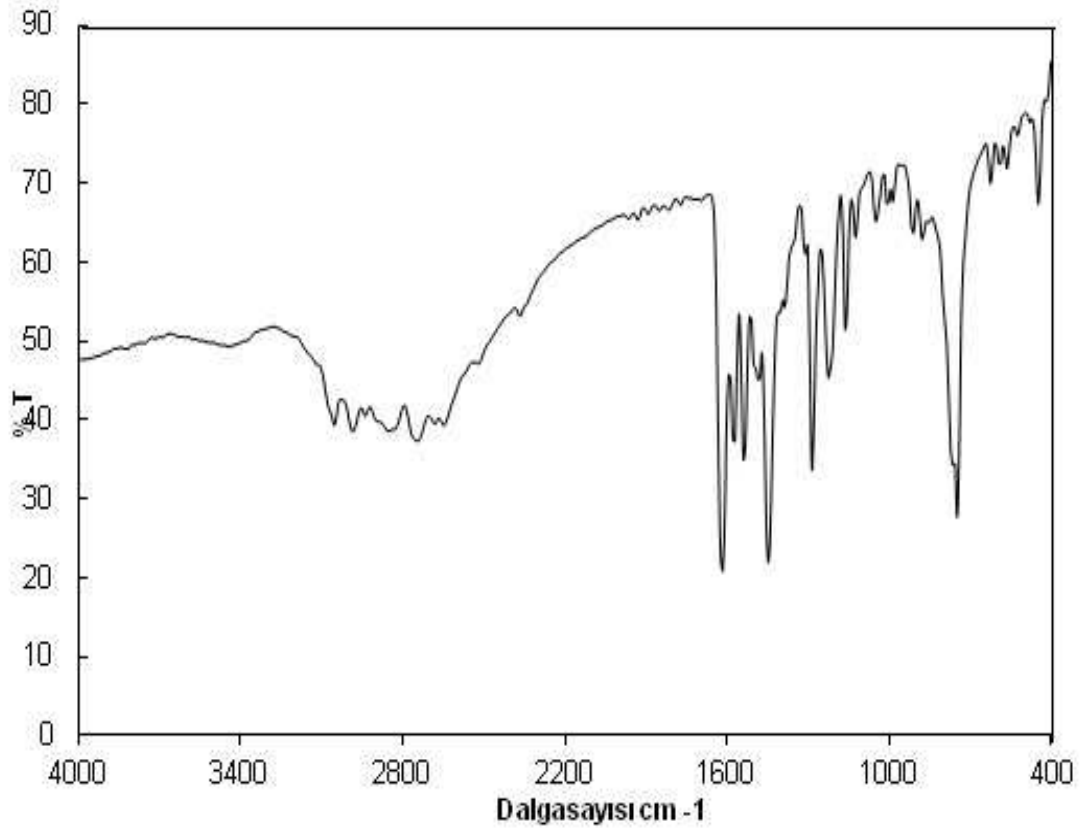
Reaksiyon Adı	2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O]
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	237
Renk	Sarı
Erime Noktası (°C)	230.3-230.5
Verim (%)	15
IR(KBr, cm ⁻¹)	3423, 3069, 1623, 1530
¹ H-NMR (CDCl ₃)	6.8-7.8 (m, Ar-H, 8H), 7.2 (s, NH, 1H), 9.6 (s, CH=N, 1H), 12.5 (s, OH, 1H)
¹³ C-NMR (DMSO)	166.3 (1C, N=CH), 161.3 (1C, C-OH), 155.4 (1C, =C-N), 117.5-132.9 (8C, Ar-CH), 133.1-154.6 (3C, Ar-C)
MS(EI) m/z	119, 144, 221, 238



Şekil 4.1: 2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol' ün ^1H -NMR spektrumu.

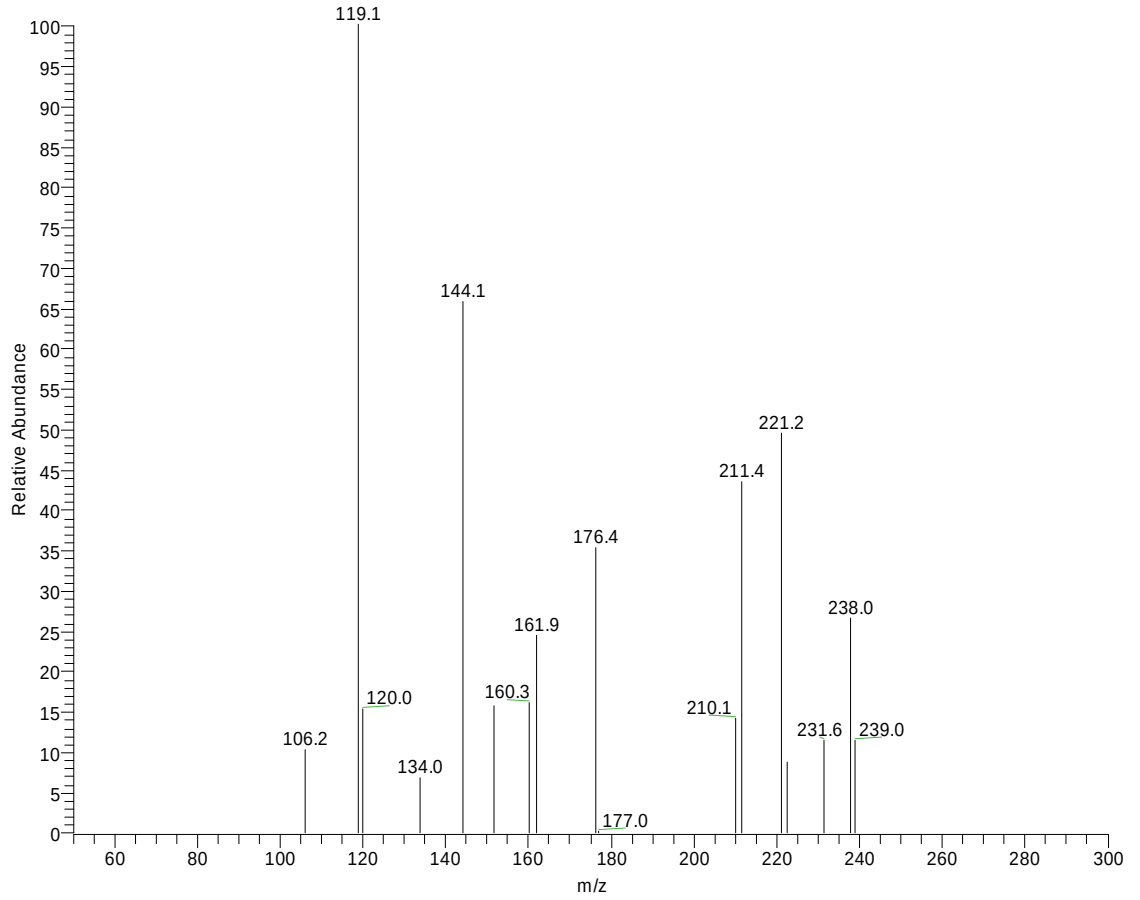


Şekil 4.2: 2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol' ün ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 4.3: 2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol' ün IR spektrumu.

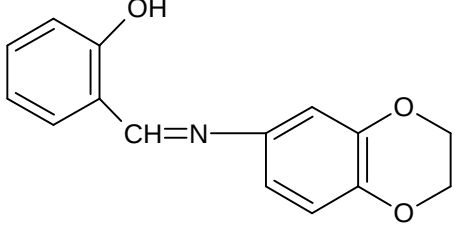
131104-Didem ERDOGAN-ZB-IY #89 RT: 2.65 AV: 1 NL: 1.52E4
F: + c ESI Full ms2 238.30@46.00 [65.00-2000.00]

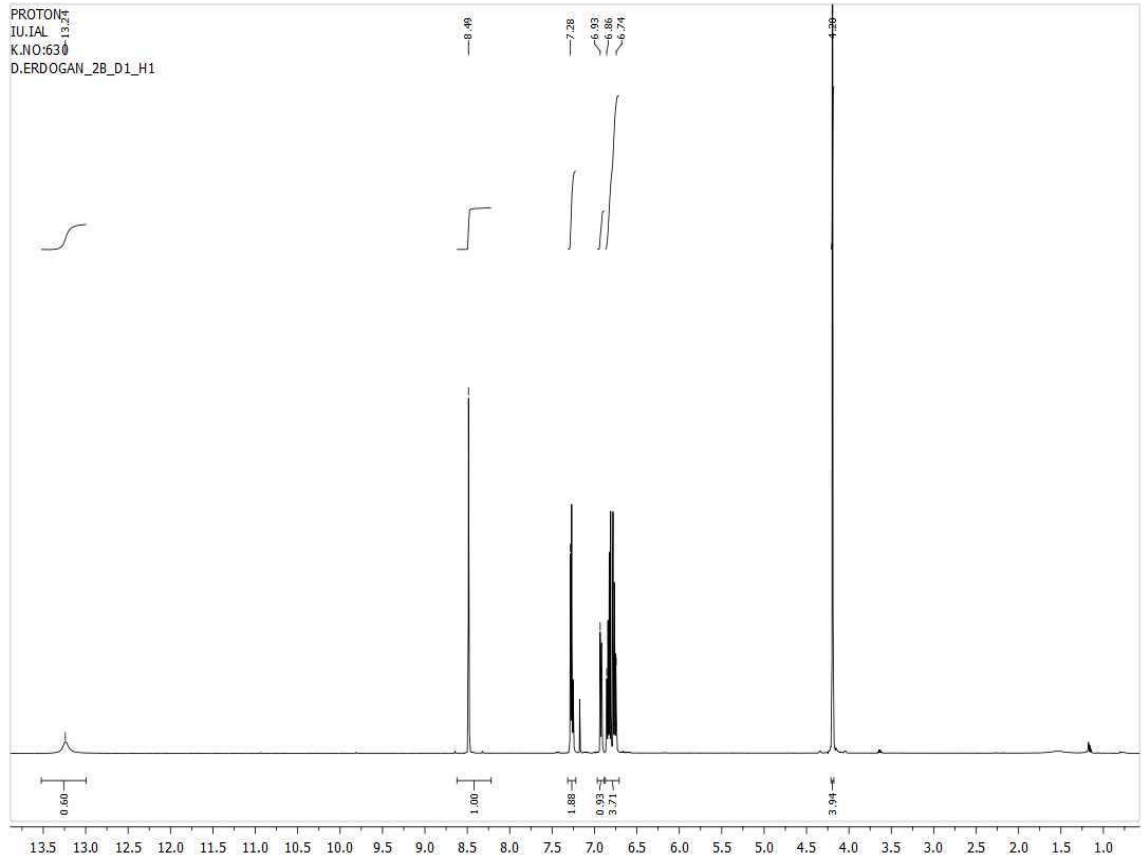


Şekil 4.4: 2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol' ün MS spektrumu.

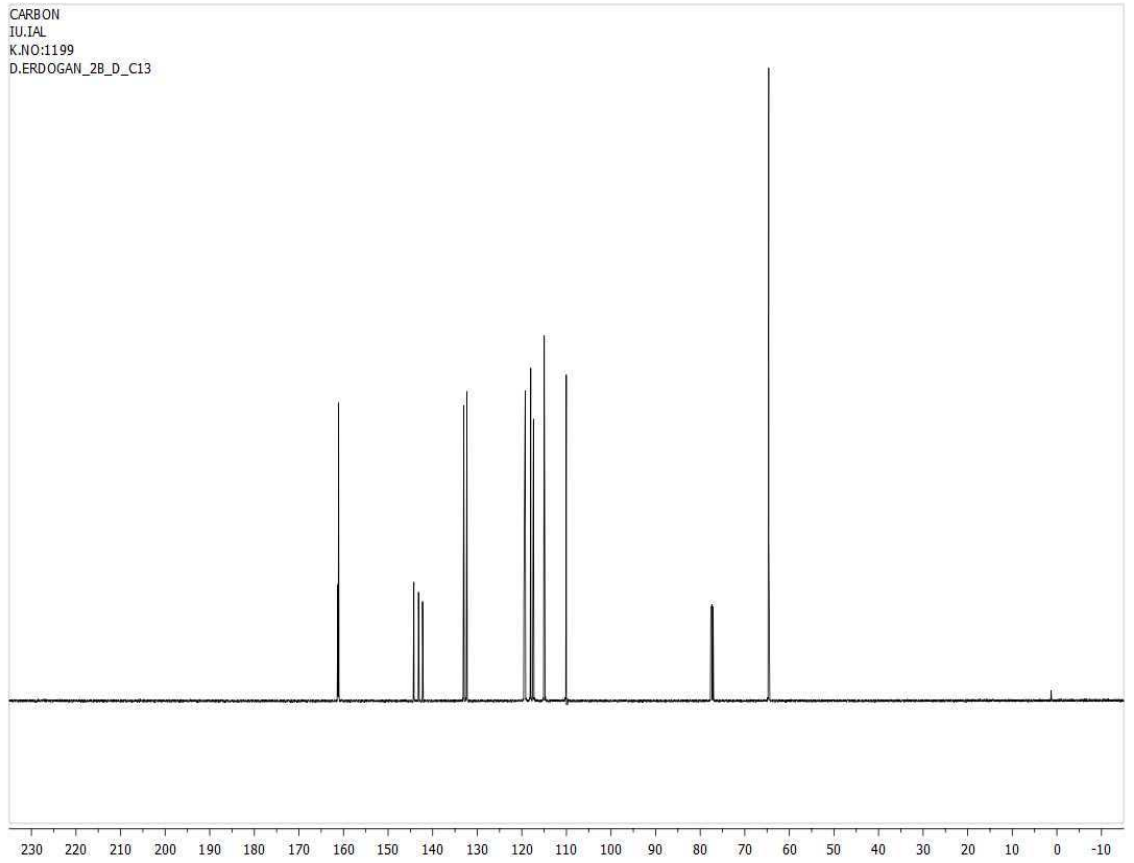
4.4. 2-[[2,3-DİHİDRO-1,4-BENZODİOKSİN-6-İL)İMİNO]METİL]FENOL (2)

Tablo 4.4: 2-[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imino]metil]fenol'ün özellikleri.

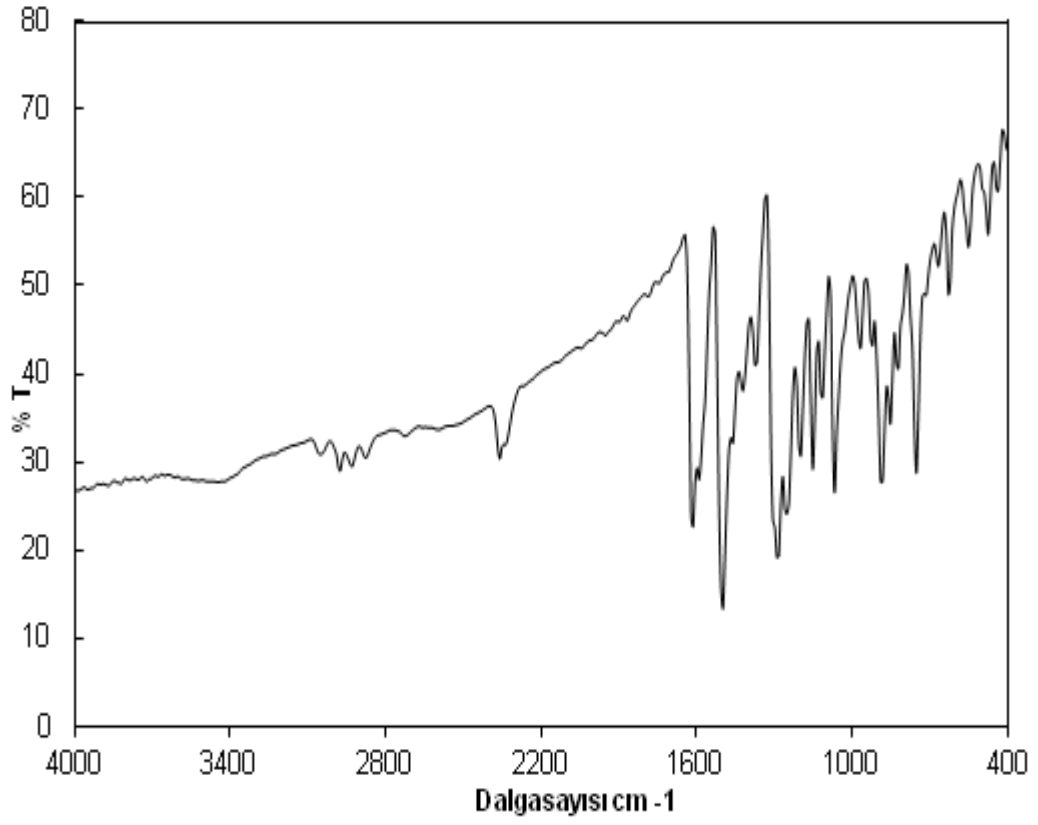
Reaksiyon Adı	2-[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imino]metil]fenol
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₅ H ₁₃ NO ₃]
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	255.2
Renk	Sarı-Kahverengi
Erime Noktası (°C)	68.2-68.4
Verim (%)	96
IR(KBr, cm ⁻¹)	3423, 3054, 1623, 1507, 1296
¹ H-NMR (CDCl ₃)	4.2 (s, -CH ₂ -CH ₂ , 2H), 6.74-7.28 (m, Ar-H, J=7.81, 7H), 8.49 (s, -CH=N-, 1H), 13.24 (s, -OH, 1H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	161.2 (1C, C-OH), 160 (1C, -CH=N-), 144.2-143 (2C, =C-O), 142.2 (1C, =C-N), 133-114.9 (7C, Ar-CH), 110 (1C, Ar-C) 64.6 (2C, -CH ₂ -CH ₂ -)
MS(EI) m/z	256.2



Şekil 4.5: 2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imino]metil]fenol' ün ^1H -NMR spektrumu.

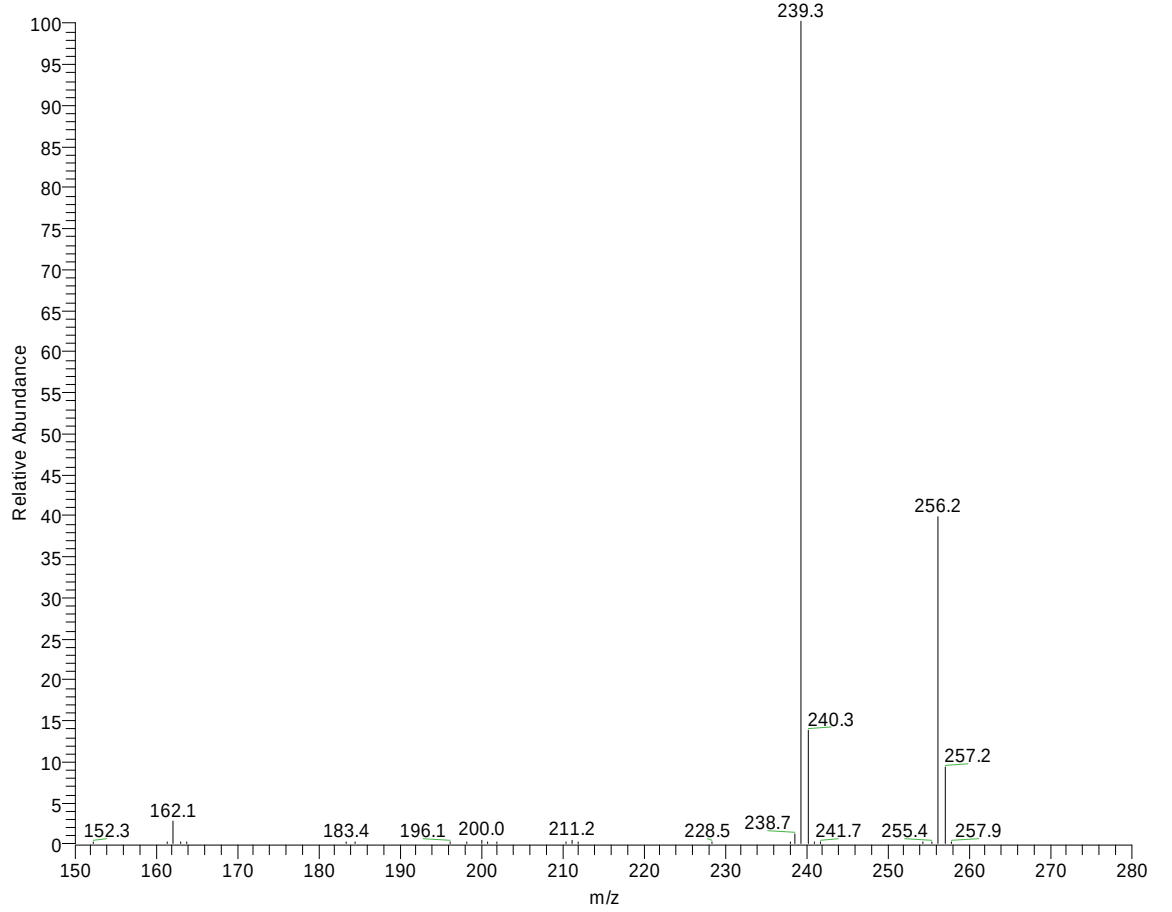


Şekil 4.6: 2-[[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imino]metil]fenol' ün ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 4.7: 2-[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imino]metil]fenol' ün IR spektrumu.

131104-Didem ERDOGAN-ZB-D #46-48 RT: 1.33-1.40 AV: 3 NL: 2.33E6
 F: + c ESI Full ms2 256.30@38.00 [70.00-2000.00]

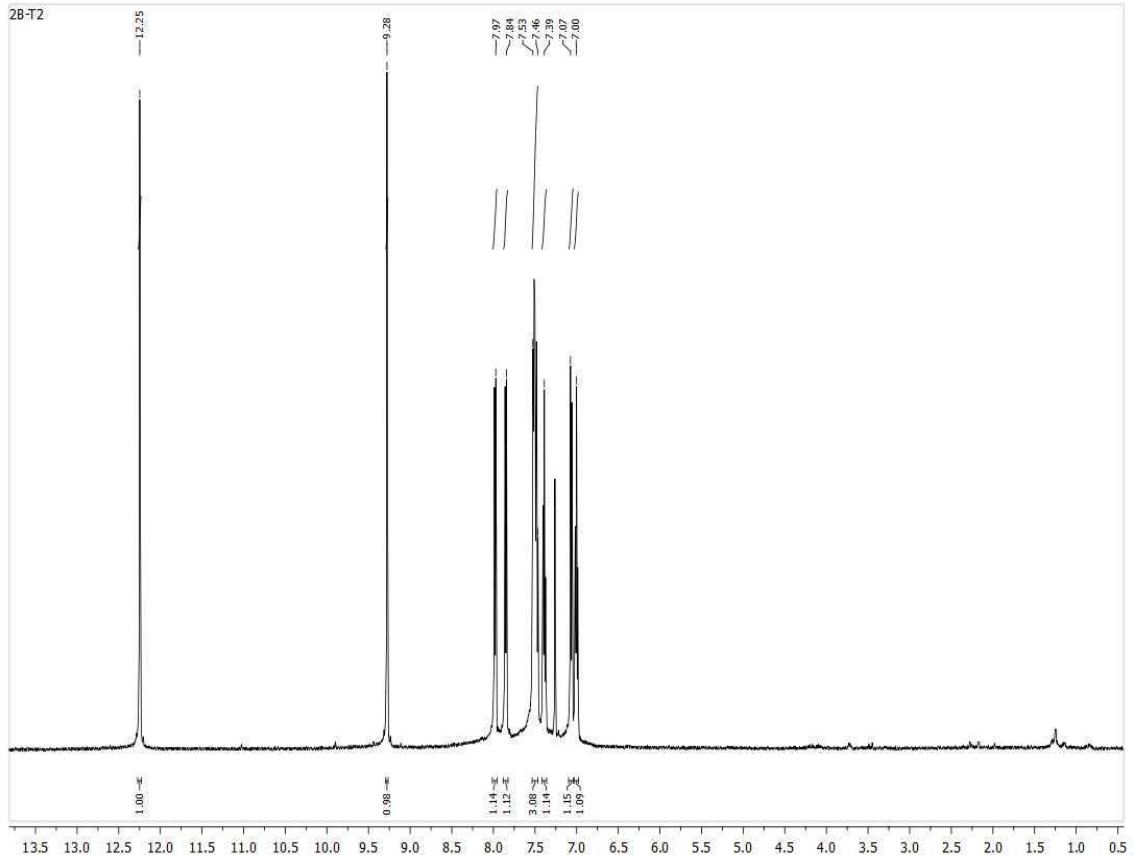


Şekil 4.8: 2-[[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)imino]metil]fenol' ün MS spektrumu.

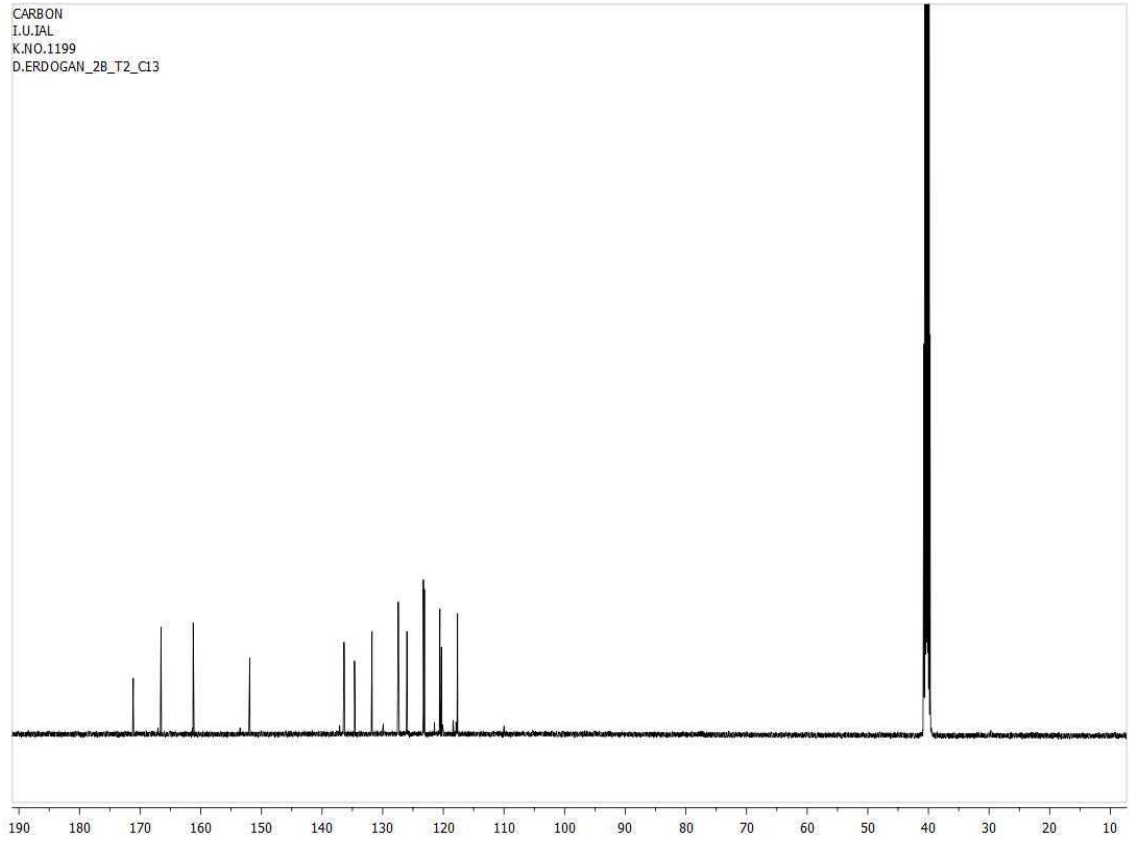
4.5. 2-[(2-BENZOTİYAZOLİLİMİNO)METİL]FENOL (3)

Tablo 4.5: 2-[(2-benzotiyazolilimino)metil]fenol'ün özellikleri (Subramanian ve diğ., 2009 ; Coombs ve diğ., 2005 ; Abu-Elwafa ve diğ., 1953).

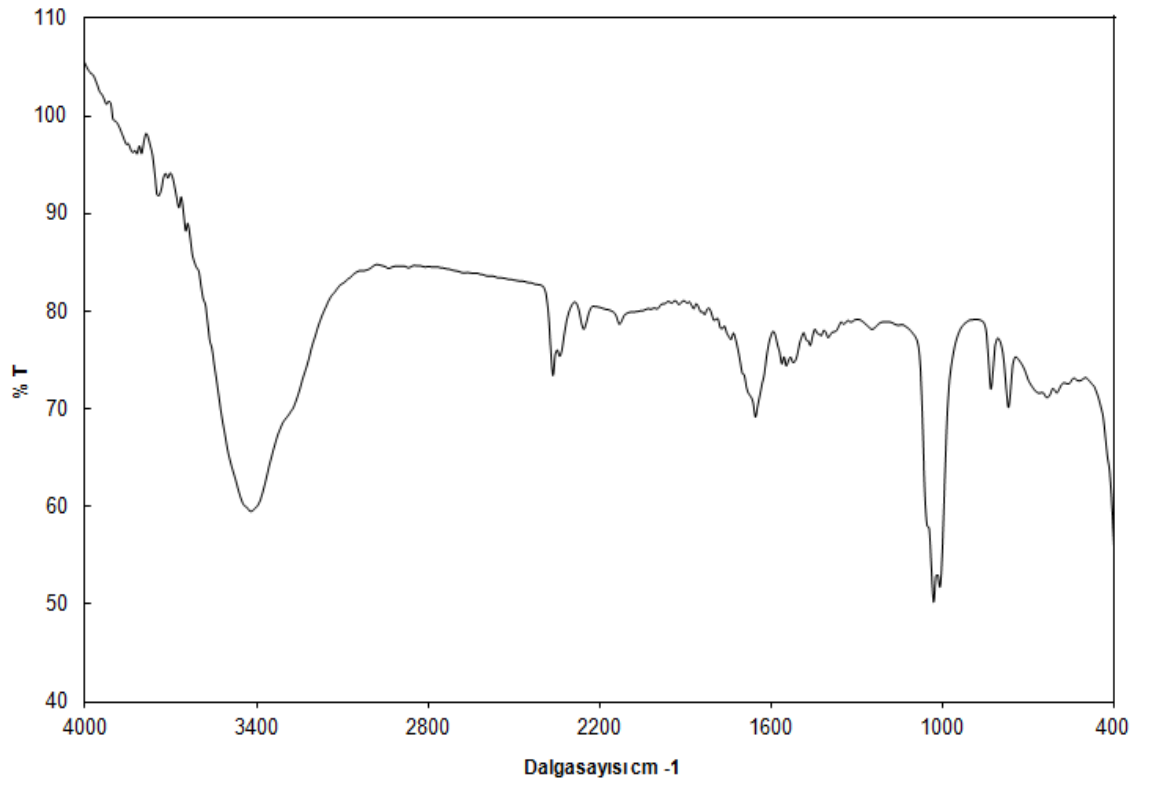
Reaksiyon Adı	2-[(2-benzotiyazolilimino)metil]fenol
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₄ H ₁₀ N ₂ SO]
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	254.3
Renk	Sarı
Erime Noktası (°C)	154.3-155.2
Verim (%)	45
IR(KBr, cm ⁻¹)	3423, 1662, 1653, 1553, 793
¹ H-NMR (CDCl ₃)	7.0-7.97 (m, Ar-H, 8H), 9.28 (s, N=CH, 1H) 12.25 (s, -OH, 1H)
¹³ C-NMR (DMSO)	171 (1C, CH=N), 166.5 (1C, C-OH), 161.2 (1C, =C-N), 151.9 (1C, C-N=C), 136.3 (1C, =C-S-C), 134.6 (1C, Ar-C), 117.6-131.7 (8C, Ar-CH)
MS(EI) m/z	255.1



Şekil 4.9: 2-[(2-benzotriazolilimino)metil]fenol' ün ¹H-NMR spektrumu.

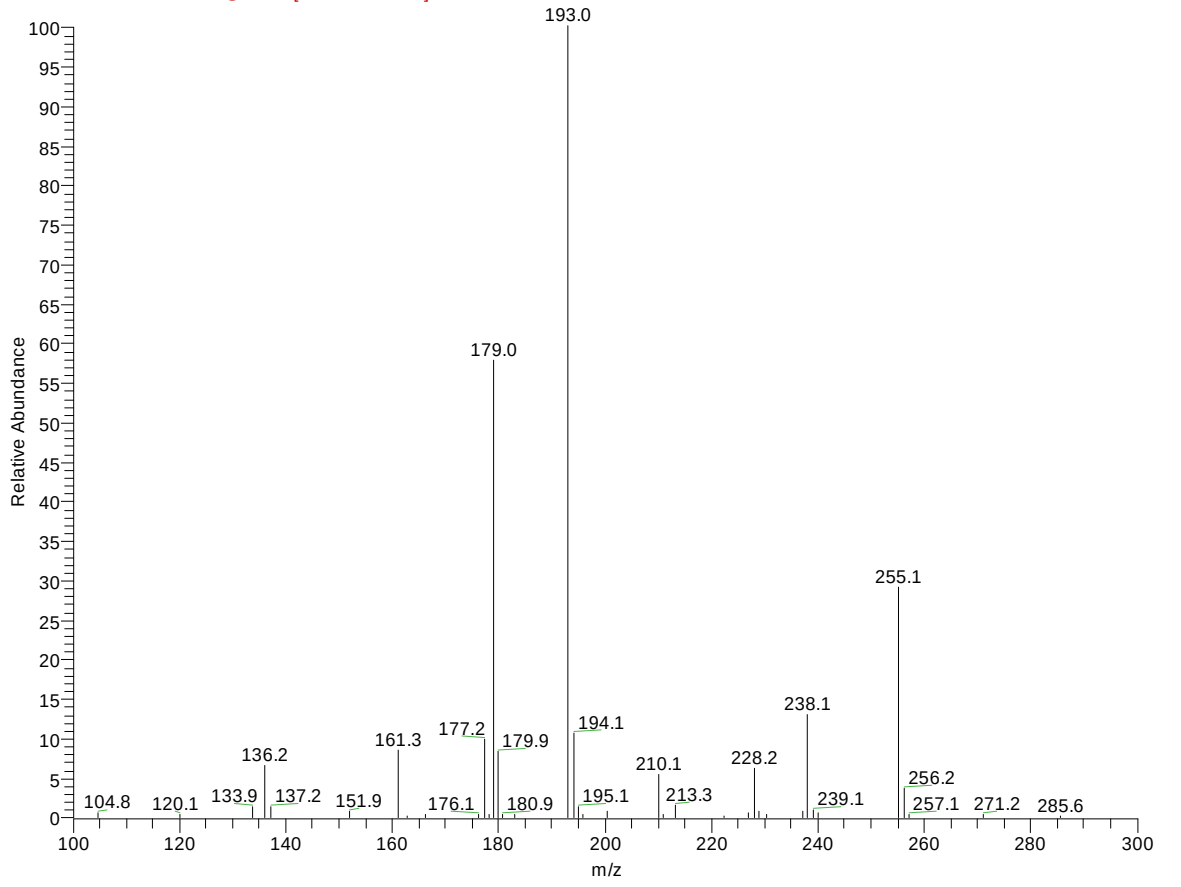


Şekil 4.10: 2-[(2-benzotriazolilimino)metil]fenol' ün ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 4.11: 2-[(2-benzotriazolilimino)metil]fenol' ün IR spektrumu.

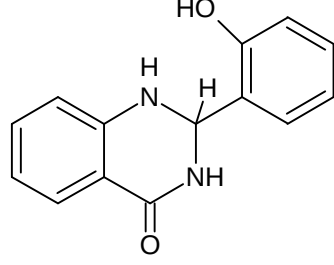
131106-Didem ERDOGAN-ZBT-2 #126-130 RT: 3.91-4.06 AV: 5 NL: 1.31E5
F: + c ESI Full ms2 255.30@43.00 [70.00-2000.00]

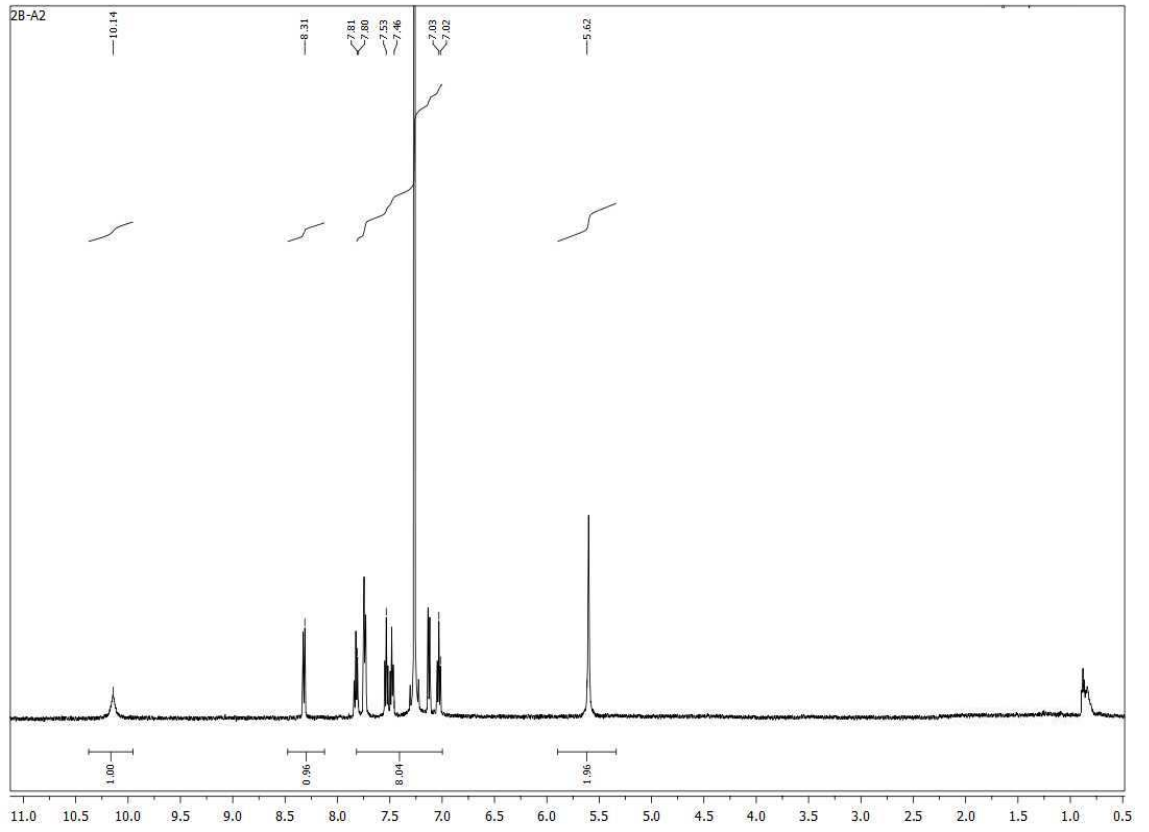


Şekil 4.12: 2-[(2-benzotriazolilimino)metil]fenol' ün MS spektrumu.

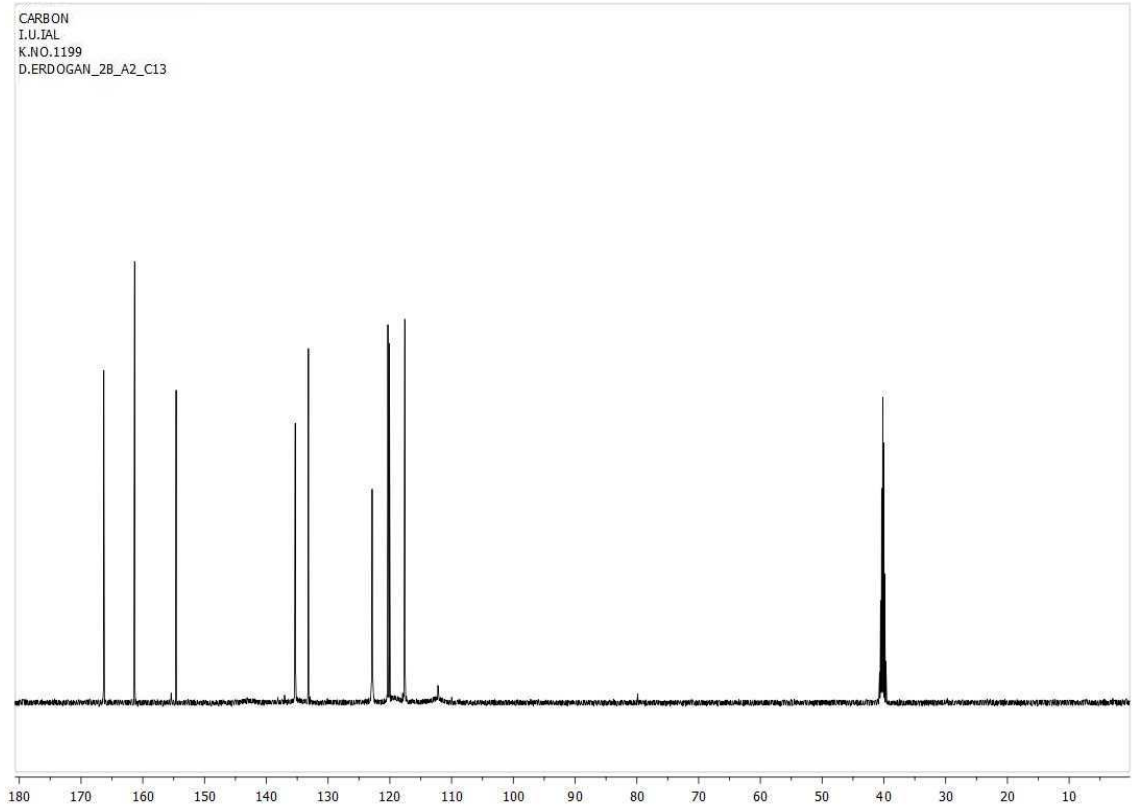
4.6. 2-(2-HİDROKSİFENİL)-2,3-DİHİDROKİNAZOLİN-4(1H)-ON (4)

Tablo 4.6: 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on' un özellikleri (Wong, 2011).

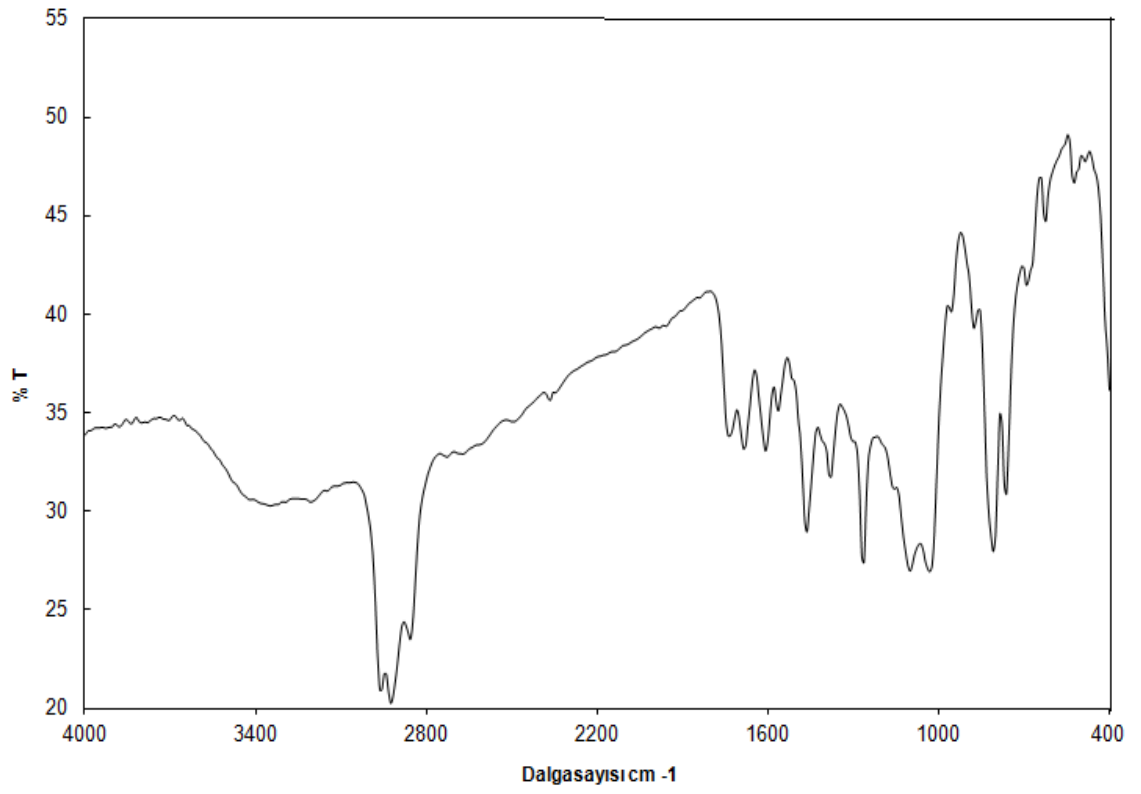
Reaksiyon Adı	2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂]
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	240
Renk	Uçuk yeşil
Erime Noktası (°C)	330.1-330.8
Verim (%)	58
IR(KBr, cm ⁻¹)	3438, 3354, 1684, 1553
¹ H-NMR (CDCl ₃)	5.6 (s, -CH, -OH, 2H), 7.03-7.84 (m, Ar-H, 8H), 8.31 (s, -NH, 1H), 10.1 (s, -CONH, 1H)
¹³ C-NMR (DMSO)	166 (1C, -CO), 162 (1C, -CH), 154 (1C, C-OH), 133.1-136 (3C, Ar-C), 117.5-132 (8C, Ar-CH)
MS(EI) m/z	240.6



Şekil 4.13: 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin- 4(1H)-on' un ^1H -NMR spektrumu.

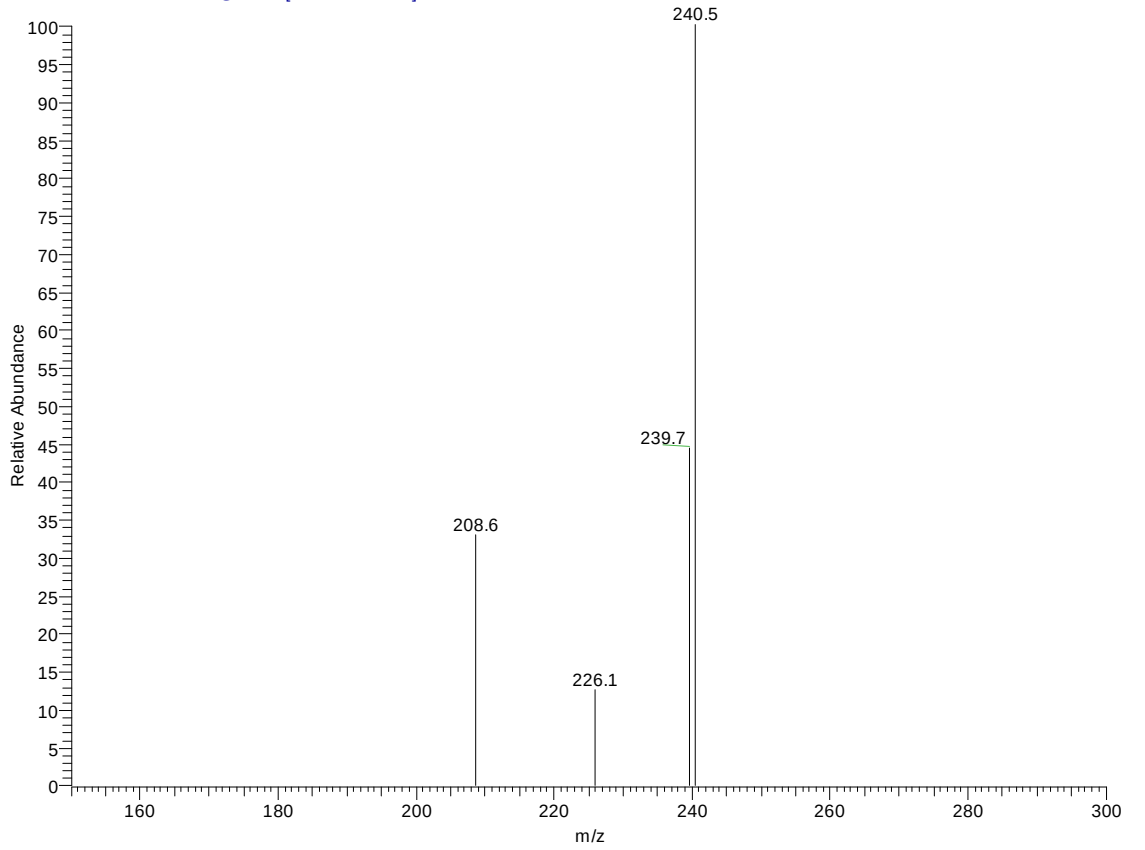


Şekil 4.14: 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin- 4(1H)-on' un ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 4.15: 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin- 4(1H)-on' un IR spektrumu.

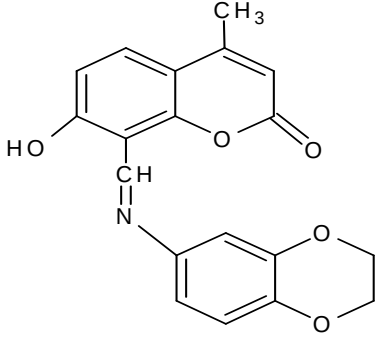
131104-Didem ERDOGAN-ZB-A2 #180 RT: 5.42 AV: 1 NL: 1.15E4
T: + c ESI Full ms2 240.60@95.00 [65.00-2000.00]

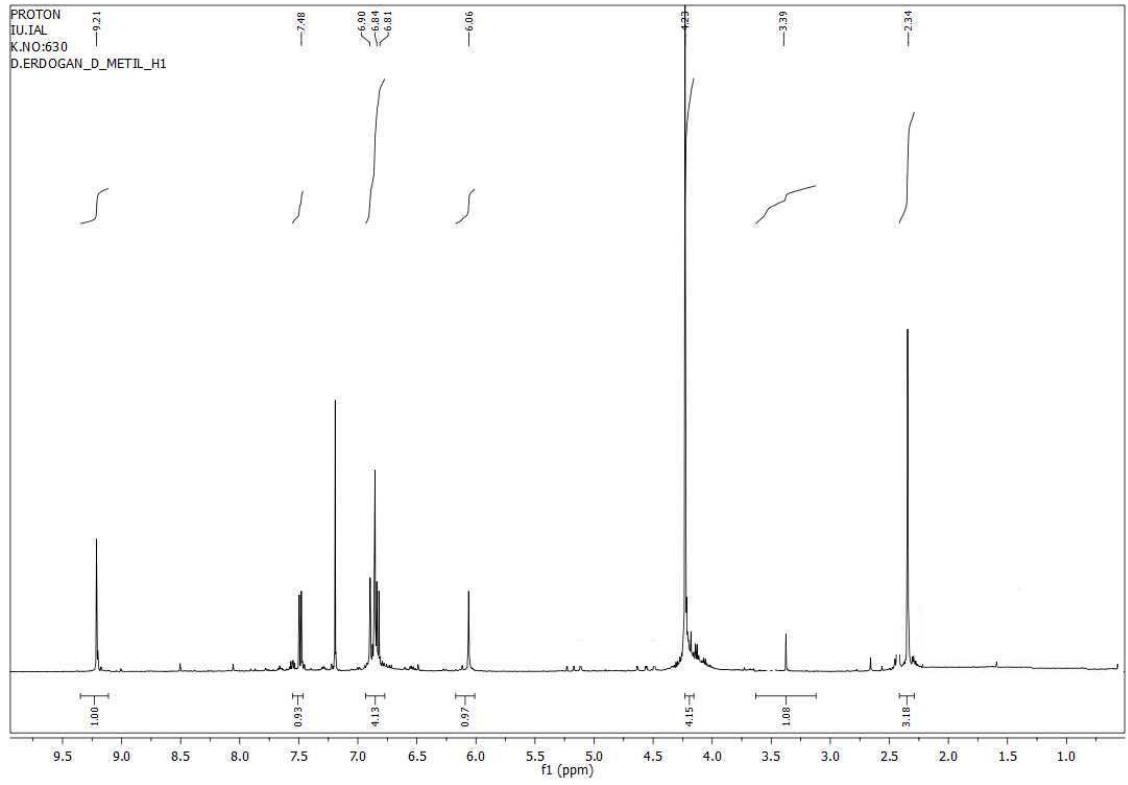


Şekil 4.16: 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin- 4(1H)-on' un MS spektrumu.

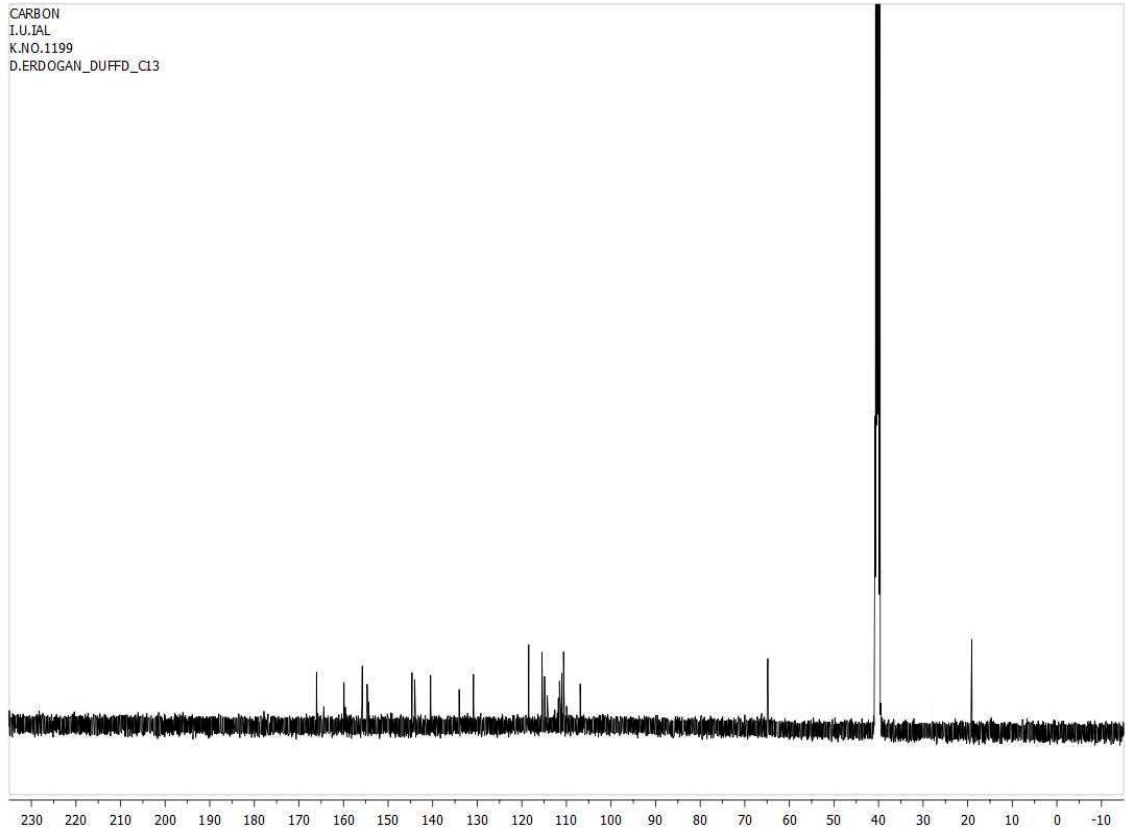
4.7.7-HİDROKSİ-4-METİL-8-[(2,3-DİHİDRO-1,4-BENZODİOKSİN-6-İL) İMİNOMETİL]-2H-1-BENZOPİRAN-2-ON (5)

Tablo 4.7: 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodiyoksin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on.

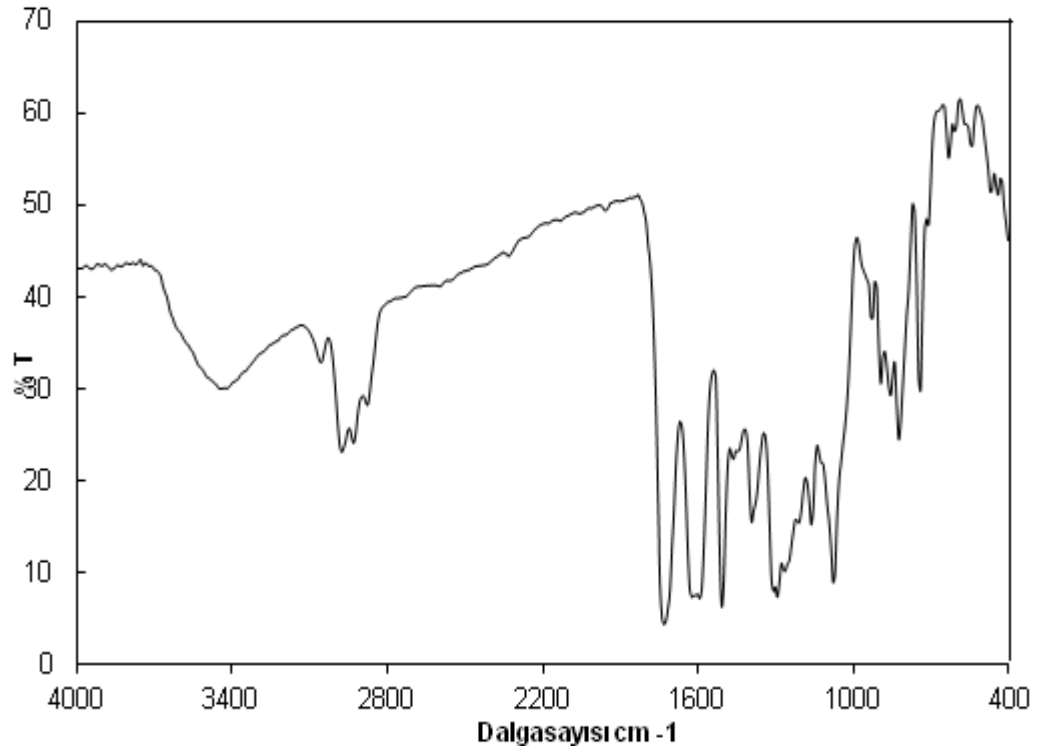
Reaksiyon Adı	7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzo dioksin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₉ H ₁₅ NO ₅]
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	337
Renk	Kahverengi
Erime Noktası (°C)	106.4-107
Verim (%)	90
IR(KBr, cm ⁻¹)	3438, 1623, 1600, 1515, 1392
¹ H-NMR (CDCl ₃)	2.34 (s, -CH ₃ , 3H), 2.39 (s, -CH, 1H), 4.23 (s, -CH ₂ -CH ₂ -, 4H), 6.06 (s, OH, 1H), 6.84-7.48 (m, Ar-H, 5H), 9.21 (s, -CH=N, 1H)
¹³ C-NMR (DMSO)	166 (1C, -C=N), 159.6 (1C, C-OH), 159.6 (1C, -C=O-), 155.9 (1C, kumarin =C-O), 154.6 (1C, C-CH ₃), 144.6-144.4 (2C, C=C-O), 134-130.8 (3C, Ar-C), 118.4 (1C, -CH), 115.5-106.9 (5C, Ar-CH), 64.6 (2C, -CH ₂ -CH ₂ -), 29.7 (1C, CH ₃)
MS(EI) m/z	338.1



Şekil 4.17: 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on' un ^1H -NMR spektrumu.

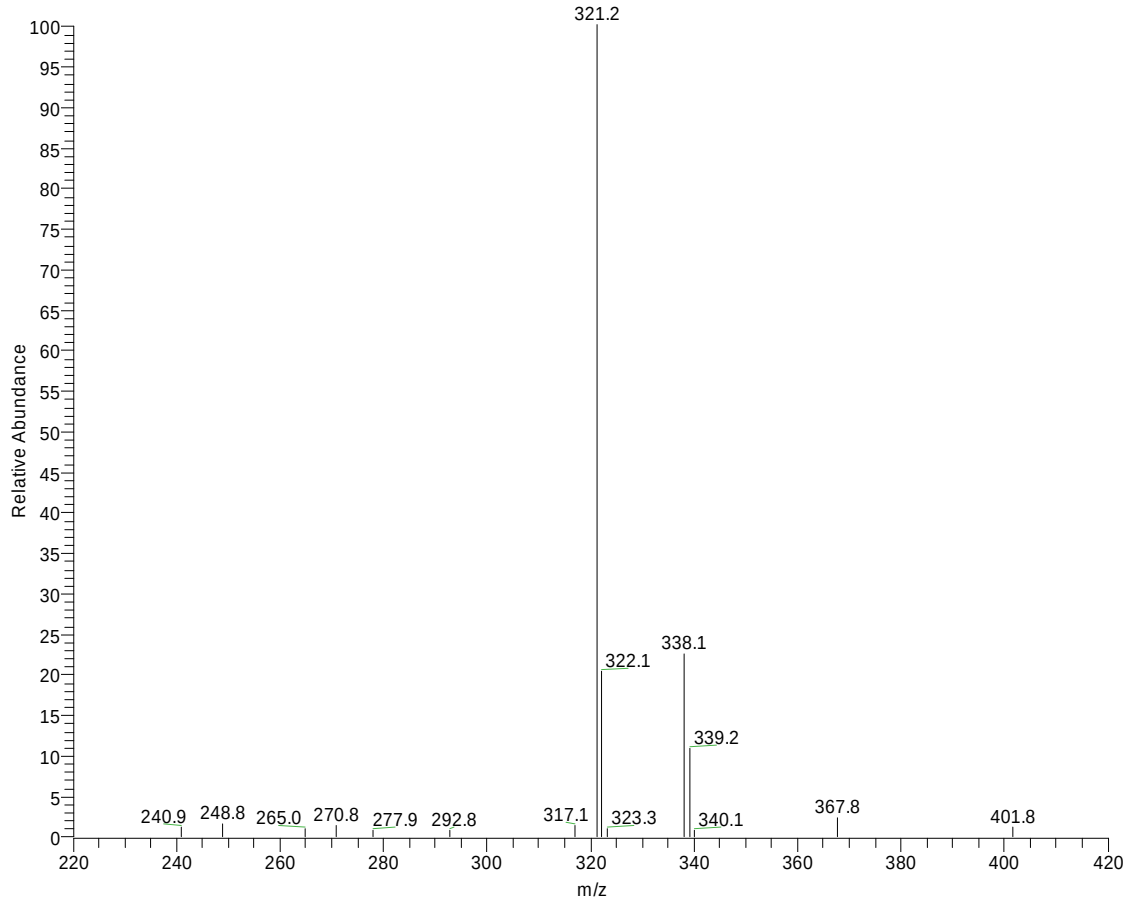


Şekil 4.18: 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on' un ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 4.19: 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on.

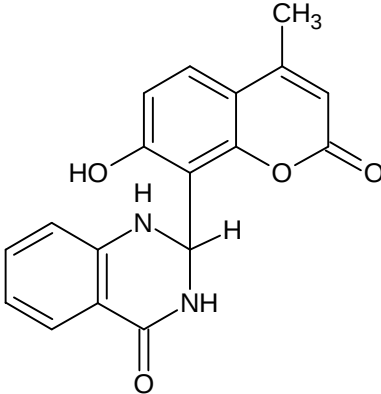
131104-Didem ERDOGAN-Duff-D #202-203 RT: 5.72-5.76 AV: 2 NL: 9.33E4
F: + c ESI Full ms2 338.30@42.00 [90.00-2000.00]

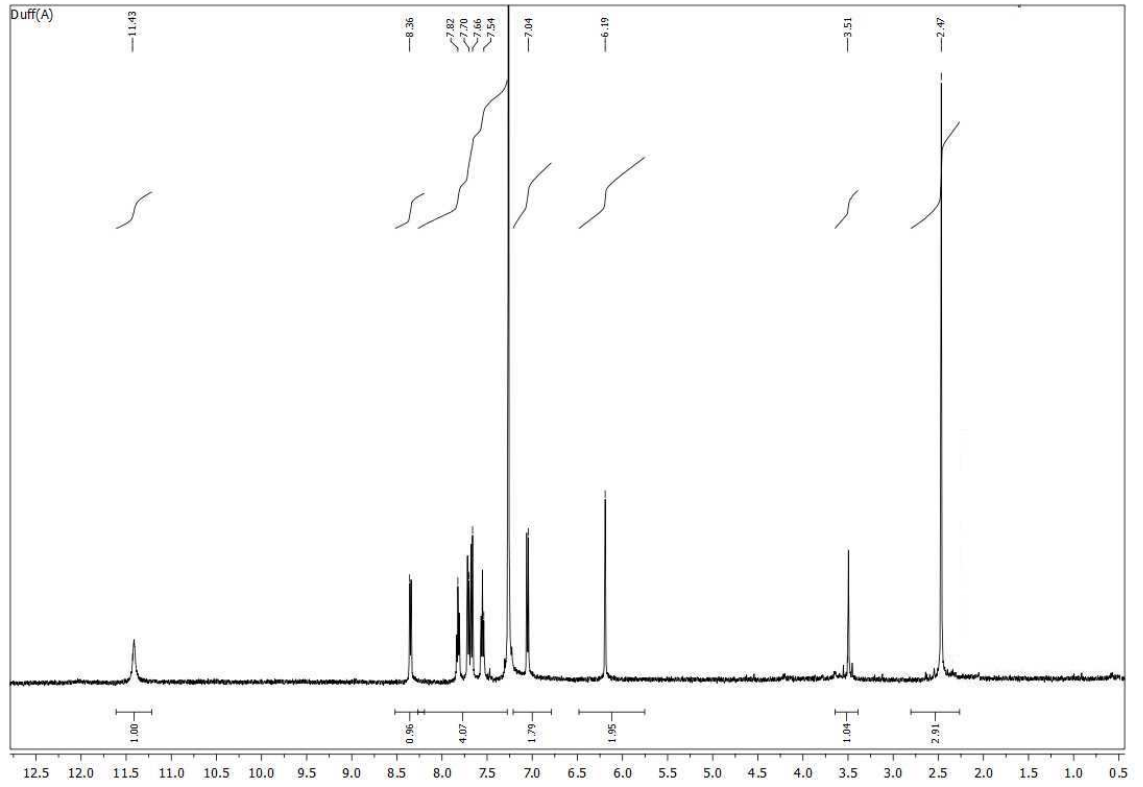


Şekil 4.20: 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on.

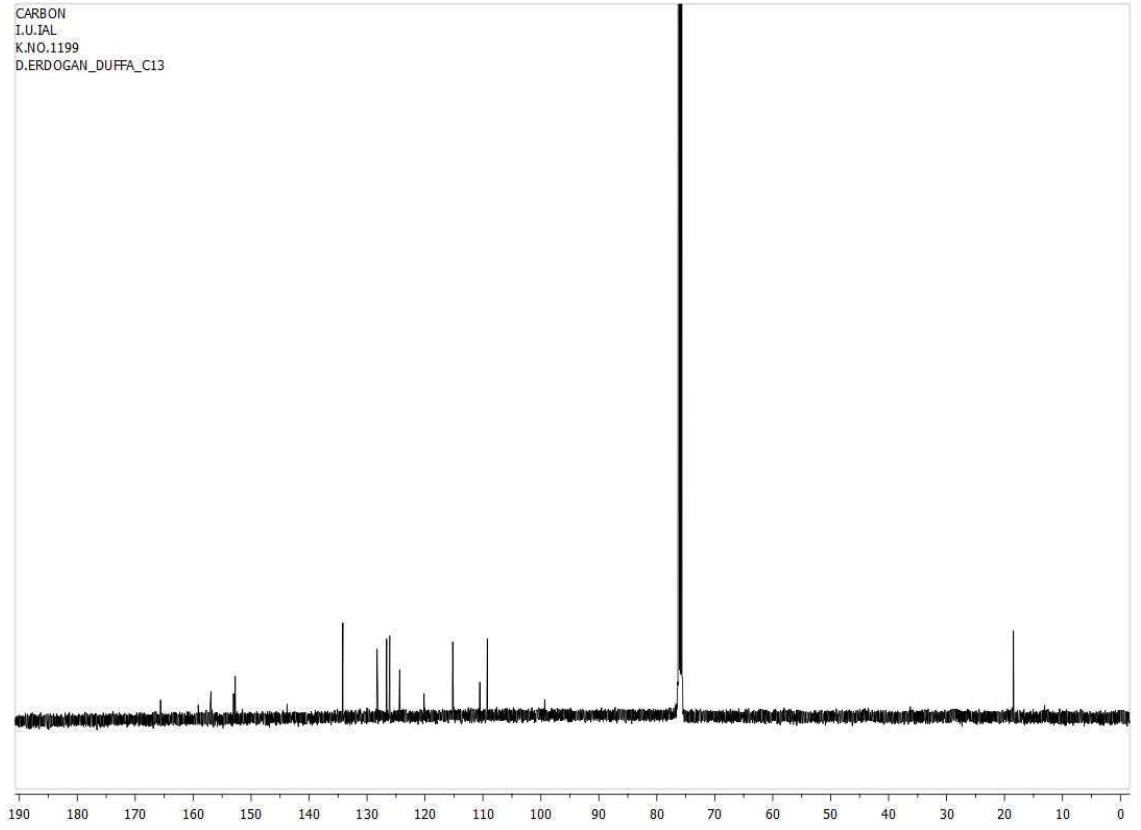
4.8. 2-(2'-HİDROKSİ-5-METİL-KUMARİN-1-İL)-2,3-DİHİDROKİNAZOLİN-4(1H)-ON (6)

Tablo 4.8: 2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on özellikleri.

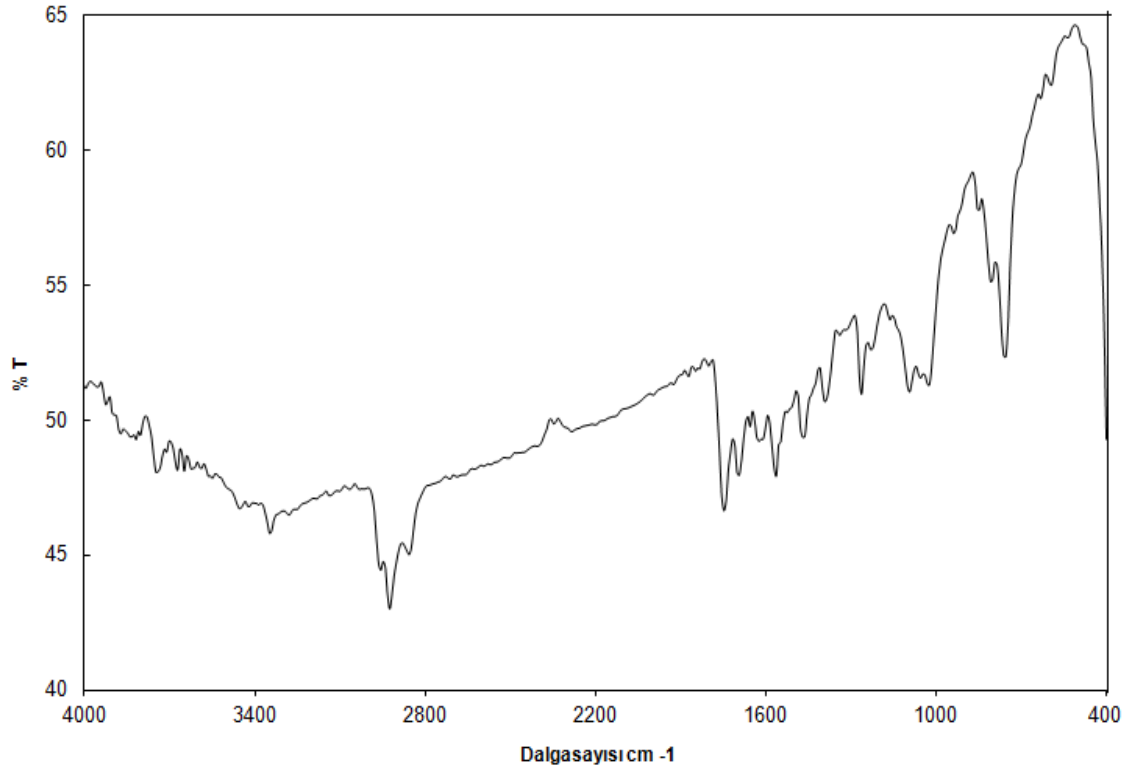
Reaksiyon Adı	2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₄]
Mol Tartısı (g/mol ⁻¹)	322
Renk	Uçuk yeşil
Erime Noktası (°C)	340.1-340.5
Verim (%)	18
IR(KBr, cm ⁻¹)	3476, 3338, 1746, 1553, 1296
¹ H-NMR (CDCl ₃)	2.47 (s, -CH ₃ , 3H), 3.51 (s, COCH, 1H), 6.19 (s, CH, 1H), 7.04-7.1 (d, J=8.95, Ar-H, 2H), 7.5-7.85 (m, Ar-H, 4H), 8.36 (d, J=7.95, NH, 1H), 11.43 (s, CONH, -OH, 2H)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	165.6 (1C, CO), 160.1 (1C, CO), 156 (1C, -CH), 153 (1C, C-OH), 152.7 (1C, -CH), 143 (1C, -C=C), 134.1-124 (5C, Ar-C), 120-99.3 (6C, Ar-CH), 18.4 (1C, CH ₃)
MS(EI) m/z	322.2



Şekil 4.21: 2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on ^1H -NMR spektrumu.

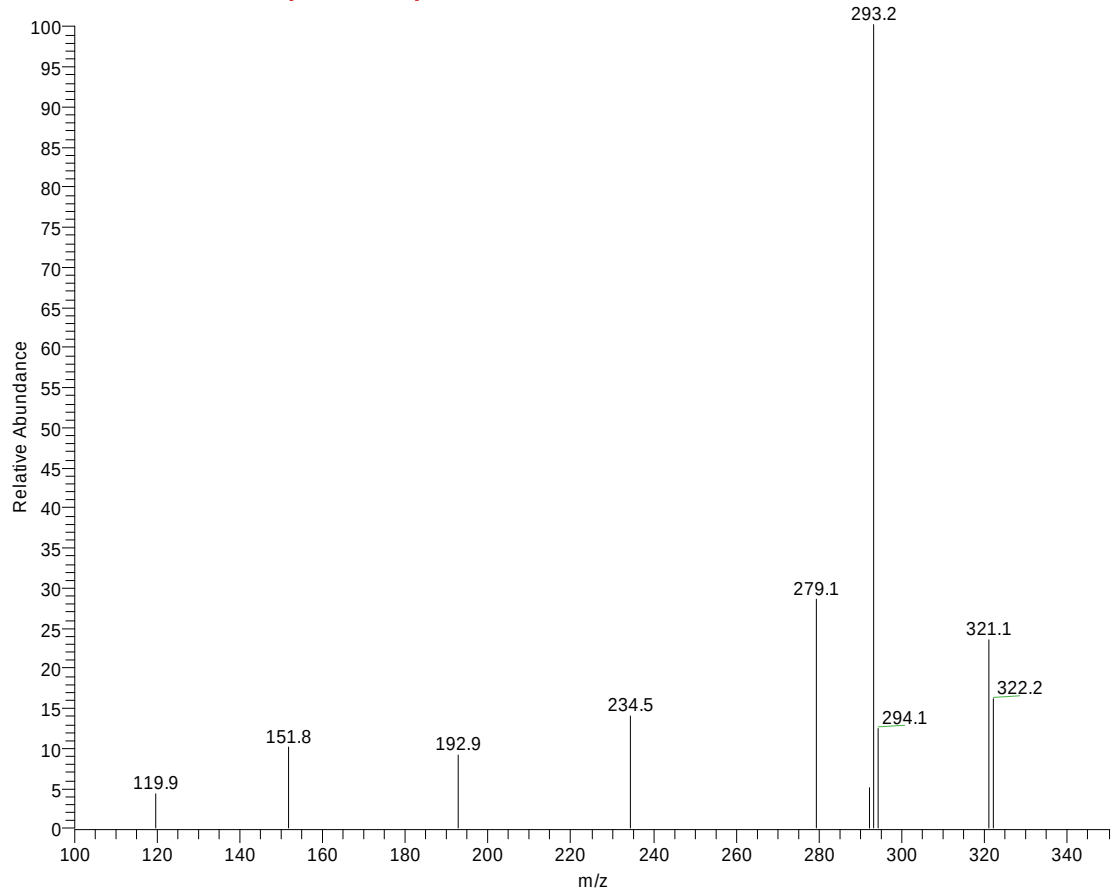


Şekil 4.22: 2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 4.23: 2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on IR spektrumu.

131104-Didem ERDOGAN-Duff-A #219 RT: 6.57 AV: 1 NL: 2.08E4
F: + c ESI Full ms2 321.20@49.00 [85.00-2000.00]



Şekil 4.24: 2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on MS spektrumu.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. BİLEŞİKLERİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

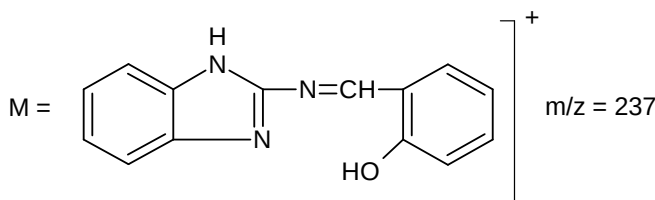
5.1.1. 2-(2-hidroksifenil)iminometilbenzimidazol (1)

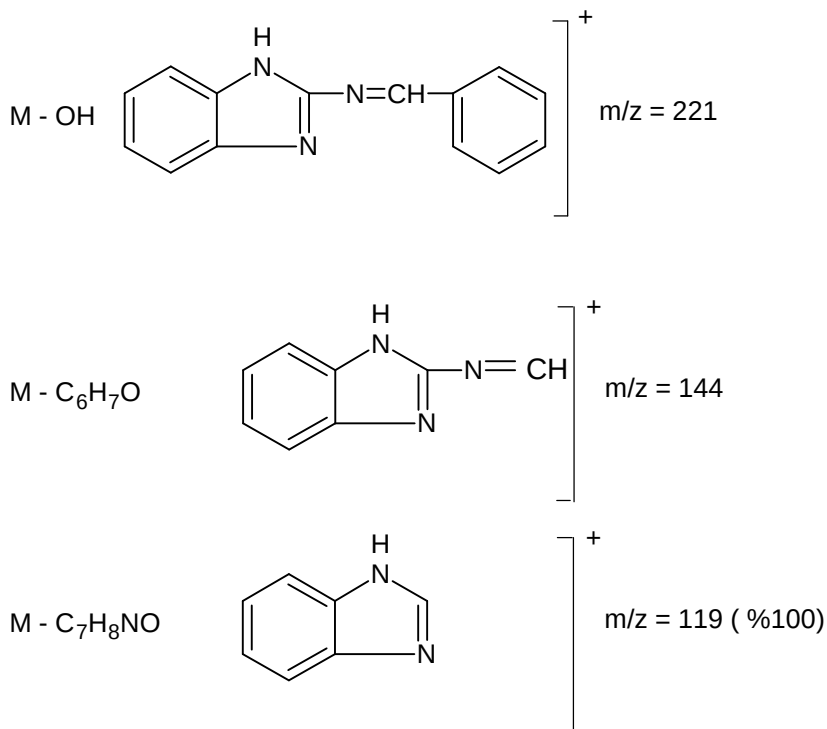
1 bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda; bileşikte bulunan hidroksi grubuna ait OH bandı $\nu = 3423 \text{ cm}^{-1}$ de, yapıda ki pirol halkasına ait NH bandı $\nu = 3069 \text{ cm}^{-1}$ de, imin bileşiklerinde belirleyici grup olan azometin ($\text{N}=\text{CH}$) piki $\nu = 1623 \text{ cm}^{-1}$ de ve aromatik $\text{C}=\text{C}$ bandı ise $\nu = 1530 \text{ cm}^{-1}$ de görülmüştür.

1 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) spektrumu incelendiğinde; halkadaki aromatik hidrojenler $\delta = 6.97\text{-}7.60 \text{ ppm}$ de multiplet olarak gözlenmiştir. $\delta = 7.2 \text{ ppm}$ de $-\text{NH}$ hidrojenleri gözlenmiştir. Azometin bağında ki hidrojenler $\delta = 9.6 \text{ ppm}$ de singlet ve aromatik halkaya bağlı $-\text{OH}$ grubu hidrojenleri ise $\delta = 12.46 \text{ ppm}$ de singlet olarak gözlenmiştir.

1 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO) spektrumu incelendiğinde; aromatik CH sinyalleri $117.5\text{-}132.9 \text{ ppm}$ aralığında, aromatik karbon atomları $133.1\text{-}154.6 \text{ ppm}$ arasında gözlenmiştir. Azometin azotunun bağlı olduğu karbonun 155.4 ppm de, OH grubunun bağlı olduğu karbonun 161.3 ppm de ve azometin ($\text{N}=\text{CH}$) karbonunun 166.3 ppm de verdiği sinyaller yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

1 bileşiğinin kütle spektrumunda moleküler iyon piki beklenildiği gibi $m/z = 238$ ' de görülmüştür. Bileşiğin MS spektrumunda gözlenen fragmentler aşağıda ki gibidir:





1 bileşiminin tüm spektroskopik verileri literatür ile uyum halindedir ve yapıyı doğrulamaktadır.

5.1.2. 2-[[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)imino]metil]fenol (2)

2 bileşiminin IR (KBr) spektrumunda; bileşikte bulunan hidroksi grubuna ait OH bandı $\nu = 3423 \text{ cm}^{-1}$ de, aromatik CH pikleri $\nu = 3054 \text{ cm}^{-1}$ de görülmüştür. İmin bileşiklerinde belirleyici grup olan azometin (N=CH) bandı $\nu = 1623 \text{ cm}^{-1}$ de, aromatik C=C bandı $\nu = 1507 \text{ cm}^{-1}$ de ve yapıda ki eter gruplarına ait (C-O-C) pikleri $\nu = 1296 \text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir.

2 bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ hidrojenleri $\delta = 4.20 \text{ ppm}$ ' de singlet, bileşikte ki aromatik hidrojenler $\delta = 6.74\text{-}7.28 \text{ ppm}$ ' de multiplet olarak görülmüştür. İmin bileşiklerinde belirleyici grup olan azometin hidrojenleri $\delta = 8.49 \text{ ppm}$ ' de singlet ve aromatik halkaya bağlı OH hidrojenleri ise $\delta = 13.24 \text{ ppm}$ ' de singlet olarak gözlenmiştir.

2 bileşiğinin ^{13}C -NMR (CDCl_3) spektrumu incelendiğinde; 64.6 ppm' de ($-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-$) karbon atomlarının sinyali, 110 ppm' de aromatik karbon atomu, 114.9-133 ppm' de aromatik CH sinyalleri gözlenmiştir. 142.2 ppm' de azometin azotunun bağlı olduğu karbon sinyali, 143.1-144.2 ppm aralığında eter grubunun ($=\underline{\text{C}}-\text{O}-\text{C}$) bağlı olduğu karbon atomlarının sinyali, 160.0 ppm' de azometin karbonu ve 161.2 ppm' de OH grubunun bağlı olduğu karbon atomunun sinyali gözlenmiştir.

2 bileşiğinin kütle spektrumunda moleküler iyon piki beklenildiği gibi $m/z = 256.2$ ' de görülmüştür.

2 bileşiğinin tüm spektroskopik verileri literatür ile uyum halindedir ve yapıyı doğrulamaktadır.

5.1.3. 2-[(2-benzotiyazolilimino)metil]fenol (**3**)

3 bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda; bileşikte bulunan hidroksi grubuna ait OH bandı $\nu = 3423 \text{ cm}^{-1}$ 'de, imin bileşiklerinde belirleyici grup olan ($\text{CH}=\text{N}$) azometin bandı $\nu = 1653 \text{ cm}^{-1}$ ' de gözlenmiştir. Bileşikte ki halka içi $\text{C}=\text{N}$ piki $\nu = 1553 \text{ cm}^{-1}$ ' de ve $\text{C}-\text{S}-\text{C}$ titreşimleri $\nu = 793 \text{ cm}^{-1}$ ' de görülmüştür.

3 bileşiğinin ^1H -NMR (CDCl_3) spektrumu incelendiğinde; $\delta = 7.0$ -7.97 ppm aralığında aromatik CH hidrojenleri multiplet, imin bileşiklerinde belirleyici grup olan azometin hidrojenleri $\delta = 9.28$ ppm' de singlet ve aromatik halkaya bağlı OH hidrojenleri ise $\delta = 12.25$ ppm' de singlet olarak görülmüştür.

3 bileşiğinin ^{13}C -NMR (DMSO) spektrumu incelendiğinde; 111.7-131.7 ppm aralığında aromatik CH sinyalleri, 134.6 ppm' de aromatik karbon sinyali, halkada kükürtün bağlı olduğu karbon sinyali ise 136.3 ppm' de gözlenmiştir. Azometin azotunun bağlı olduğu karbon 151.9 ppm' de, halkada azotun bağlı olduğu karbon 161.2 ppm' de, OH grubunun bağlı olduğu karbon 166.5 ppm' de ve azometin karbonunun 171.0 ppm' de verdiği sinyaller yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

3 bileşiğinin kütle spektrumunda moleküler iyon piki beklenildiği gibi $m/z = 255.1$ 'de görülmüştür.

3 bileşiğinin tüm spektroskopik verileri literatür ile uyum halindedir ve yapıyı doğrulamaktadır.

5.1.4. 2-(2-Hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on (4)

4 bileşiğinde halka kapanması ile kinazolin bileşiği meydana gelmiştir. Buna göre;

4 bileşiğinin IR (KBr) spektrumu incelendiğinde; bileşikte bulunan hidroksi grubuna ait OH bandı $\nu = 3438 \text{ cm}^{-1}$ de, halkada ki –NH gruplarına ait pik $\nu = 3354 \text{ cm}^{-1}$ de, C=O grubuna ait pik $\nu = 1684 \text{ cm}^{-1}$ de ve aromatik C=C pikleri $\nu = 1553 \text{ cm}^{-1}$ de görülmüştür.

4 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) spektrumu incelendiğinde; –CH ve aromatik halkaya bağlı –OH hidrojenleri, $\delta = 5.60 \text{ ppm}$ de singlet, halkada ki aromatik hidrojenler $\delta = 7.02\text{-}7.84 \text{ ppm}$ de multiplet, halkada ki –NH hidrojenleri $\delta = 8.31 \text{ ppm}$ de singlet ve karbonil grubuna komşu –CONH hidrojenleri ise $\delta = 10.14 \text{ ppm}$ de singlet olarak gözlenmiştir.

4 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) spektrumu incelendiğinde; 117.5-123.0 ppm aralığında aromatik CH sinyalleri, 133.1-136.0 ppm de aromatik karbon atomlarının sinyali, hidroksi grubunun bağlı olduğu karbon atomunun sinyali 154.0 ppm de, halkada ki CH sinyali 162.0 ppm de ve karbonil karbonunun 166.0 ppm de verdiği sinyaller yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

4 bileşiğinin kütle spektrumunda moleküler iyon piki beklenildiği gibi $m/z = 240.5$ de görülmüştür. Bileşiğin MS spektrumunda gözlenen fragmentler aşağıda ki gibidir:

4 bileşiğinin tüm spektroskopik verileri literatür ile uyum halindedir ve yapıyı doğrulamaktadır.

5.1.5. 7-Hidroksi-4-metil-8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)iminometil]-2H-1-benzopiran-2-on (5)

5 bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda; bileşikte bulunan hidroksi grubuna ait OH bandı $\nu = 3423 \text{ cm}^{-1}$ de, imin bileşiklerinde belirleyici grup olan azometin piki $\nu = 1623 \text{ cm}^{-1}$ de gözlenmiştir. Kumarin halkasında ki karbonil grubuna ait pik $\nu = 1600 \text{ cm}^{-1}$ de, yapıda ki eter grubuna (C-O-C) pik ise $\nu = 1392 \text{ cm}^{-1}$ de görülmüştür.

5 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ hidrojenleri $\delta = 2.35$ ppm' de singlet, kumarin halkasında ki $-\text{CH}$ hidrojenleri $\delta = 3.39$ ppm' de singlet, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ hidrojenleri $\delta = 4.23$ ppm' de singlet, aromatik halkaya bağlı OH hidrojenleri $\delta = 6.06$ ppm' de singlet olarak gözlenmiştir. Yapıda ki aromatik hidrojenler $\delta = 6.84-7.48$ ppm' de multiplet ve imin bileşiklerinde belirleyici grup olan azometin hidrojenleri $\delta = 9.21$ ppm' de singlet olarak görülmüştür.

5 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO) spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ sinyali 29.7 ppm' de, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ yapısında ki karbon sinyalleri 64.6 ppm' de gözlenmiştir. Aromatik CH sinyalleri 106.9-115.5 ppm aralığında, kumarin halkasında ki CH karbonu 118.4 ppm' de, aromatik karbon sinyalleri 130.8-134.0 ppm aralığında ve 144.4-144.6 ppm aralığında eter grubunun ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$) bağlı olduğu karbon sinyalleri görülmüştür. Metil grubunun bağlı olduğu karbonun 154.4 ppm, kumarin halkasında ki oksijenin bağlı olduğu karbonun 155.9 ppm, OH grubunun bağlı olduğu karbonun 159.0 ppm' de, kumarin halkasında ki karbonil karbonun 159.9 ppm' de ve azometin karbonunun 166.0 ppm' de verdiği sinyaller yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

5 bileşiğinin kütle spektrumunda moleküler iyon piki beklenildiği gibi $m/z = 338.1$ ' de görülmüştür.

5 bileşiğine literatür taramalarında rastlanmamıştır. 5 bileşiği orjinaldir. Spektroskopik veriler yorumlandığında yapı ile uyum içinde olduğu görülmüştür.

5.1.6. 2-(2'-Hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on (6)

6 bileşiğinde halka kapanması ile kinazolin bileşiği meydana gelmiştir. Buna göre;

6 bileşiğinin IR (KBr) spektrumunda; bileşikte hidroksi grubuna ait OH bandı $\nu = 3476 \text{ cm}^{-1}$ de, halkada ki $-\text{NH}$ piki $\nu = 3338 \text{ cm}^{-1}$ de, kumarinin belirleyici keskin lakton piki $\nu = 1746 \text{ cm}^{-1}$ de, mmmömaromatik $\text{C}=\text{C}$ pikleri $\nu = 1553 \text{ cm}^{-1}$ de ve $\nu = 1296 \text{ cm}^{-1}$ de C-O gerilme bandı görülmüştür.

6 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ hidrojenleri $\delta = 2.47 \text{ ppm}$ ' de singlet, kumarin halkasında ki karbonile komşu CH hidrojenleri $\delta = 3.51 \text{ ppm}$ ' de singlet, aromatik halkaya bağlı hidroksil grubunun hidrojenleri ve kinazolin halkasında ki CH hidrojeni $\delta = 6.19 \text{ ppm}$ ' de singlet olarak görülmüştür. Yapıda ki aromatik hidrojenler $\delta = 7.04\text{-}7.1 \text{ ppm}$ arasında doublet ve $\delta = 7.5\text{-}7.85 \text{ ppm}$ arasında multiplet olarak gözlenmiştir. Kinazolin halkasında ki NH hidrojeni $\delta = 7.95 \text{ ppm}$ ' de doublet ve karbonile komşu NH hidrojenleri $\delta = 11.43 \text{ ppm}$ ' de singlet olarak görülmüştür.

6 bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) spektrumu incelendiğinde; $-\text{CH}_3$ karbonu 18.4 ppm ' de, $99.3\text{-}120.0 \text{ ppm}$ aralığında aromatik CH sinyalleri, $124.0\text{-}134.0 \text{ ppm}$ aralığında ise aromatik karbon sinyalleri, 143.0 ppm ' de $\text{C}=\text{C}$ sinyali gözlenmiştir. 152.7 ppm ' de kumarin halkasında ki CH karbonunun sinyali, 153.0 ppm ' de kumarin halkasında ki hidroksil grubunun bağlı olduğu karbon, 156.0 ppm ' de kinazolin halkasında ki CH karbonu, 160.1 ppm ' de kumarin halkasında ki karbonil karbonu ve 165.6 ppm ' de kinazokin halkasında ki karbonil karbonunun verdiği sinyaller yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.

6 bileşiğinin kütle spektrumunda moleküler iyon piki beklenildiği gibi $m/z = 322.2$ ' de görülmüştür.

6 bileşiğine literatür taramalarında rastlanmamıştır. **6** bileşiği orjinaldir. Spektroskopik veriler yorumlandığında yapı ile uyum içinde olduğu görülmüştür.

Tüm bu değerlendirmeler sonucunda sentezlenen bileşiklerin yapılarının doğru olduğu kanıtlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerden iki tanesi 2-(2-hidroksifenil)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on, 2-(2'-hidroksi-5-metil-kumarin-1-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on orjinaldir ve ilk kez sentezlenmiştir. Sentezlenen imin ve kinazolin türü bileşiklerin literatürde kanıtlanmış birçok biyolojik aktivitesi mevcuttur. Bizim bileşiklerimizin de biyolojik aktivite gösterdiği düşünülmektedir. Konu bu yönü ile daha sonra ayrıntılı olarak araştırılacaktır.

KAYNAKLAR

- Abdel-Kader, M.S., 2003, New Ester and Furocoumarins from the Roots of *Pituranthos tortuosus*, *J.Braz.Chem.Soc.*, 14 (1), 48-51.
- Abdel-Rahman, A.E., Mahmoud, A.M., El-Naggar G.M., El-Sherief, H.A., 1983, *Pharmazie* 38, 589-590.
- Abu-Elwafa, S.M., Issa, R.M., Rizk, H.F., 1953, Synthesis and characterization of new Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Schiff base complexes containing a heterocyclic nucleus: spectral, thermal and magnetic studies, *Journal of the American Chemical Society*, V75, 712-14
- Akkuş, Ö.N., 1999, *Substitüe/Non-substitüe İmin Bileşiklerinin ve Onların Bakır(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*, Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Allen C.F.H., Leubner G.W., 1963, *Org. Synth. Coll. Vol. 4*, 866-869.
- Ancin, N., İde S., Öztaş, S.G., Tüzün M., 2002, *Journal Of Molecular Structure*, 606, 45-50.
- Ansell, B.A., 1982, *Drup treatmentof the Rheumtic Diseises*, 2nd Edn., ADIS Healt Science , Sdney, 186.
- Atay Z., 2005, *Yeni Benzokumarin Türevi Taç Eterlerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması*, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniv. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Badhwar, I.C., Baker, W., Menon, B.K., and Venktramer, K., 1931, *J. Chem. Soc.*, 1541.
- Barnes, C.S. and Occolowtz, J.L., 1964, *Aust. J. Chem.*, 17, 975.
- Bekaroğlu, Ö., 1972, *Koordinasyon Kimyası*, Kurtuluş Matbaası, İst.
- Bhattacharyya, S. S., Paul, S., Mandal, K. S., Antara, B., Naoual, B., Anisur, R. K., 2009, *Eur. J. Phram.*, 614, 128.
- Bıçak, N., 1980, Doktora Tezi, İ.T.Ü. Kimya Fak.
- Bilgiç, R., 2008, *Schiff Bazlarının Bor Bileşikleri ile Verdiği Komplekslerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması*, Doktora Tezi, Ankara Üniv., Fen Bilimleri Enstitüsü.

- Bilman, J.H. ve Tai, K.M., 1958, Reduction of Schiff bases, II. Benzhydrylamines and structurally related compounds, *J. Of Org. Chem.*, 23, 535-539.
- Blank, H.U., Wolters E., Neuner O., 1982, *EP 64690 to Bayer A.G.*
- Bogdal, D., 1998, Coumarins-Fast Synthesis by the Knoevenagel Condensation Under Microwave Irradition, *Institute of Organic Chemistry, Politecnica Krakowskaul, Warszawska 24*, 31-155 Krakow, Poland.
- Boğa M., 2005, *Kumarin Türevi Yeni 14:4 Taç Eter Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Budzikiewicz, H., Djerassi, C., Williams, D.H., 1964, *Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry*, Holden- Day, San Fransisco.
- Chakraborti, A. K., Bhagat, S., Rudrawar, S., 2004, Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones, *Tetrahedron Letters*, 45, 7641-7644.
- Chakraborty, D.P., Chakraborty, S.K., 1961, *Trans. Bose Res. Inst.*, Calcutta, 27,15.
- Chatterjee, A., Baneji, J., Basa, S.C., 1972, *Tetrahedron*, 28,5175.
- Coffey., S., 1977, *Rood's Chemistry of Carbon Compounds*, Vol.IV(E), 2nd ed., Elsevier, New York.
- Coombs, R.R., Ringer, M.K., Blacquiere, J.M., Smith, J.C., Neilsen, J.S., Uh, Y.S., Gilbert, J.B., Leger, L.J., Zhang, H., Irving, A.M., Wheaton, S.L., Vogels, C.M., Westcott, S.A., Decken, A.B., Felix, J., 2005, Palladium (II) Schiff base complexes derived from sulfanilamides and aminobenzothiazoles, *Transition Metal Chemistry*, V30(4), 411-418.
- Connolly, D.J., Cusack, D., Sullivan, T.P., 2005, *Tetrahedron Letters*, (61), 10153.
- Dash, B., Patra,M., 1980, *Ind. J. Chem*, (19B), 894.
- Değerli, Ü., Çalangu, S., Dilmener, M., Bozfakıoğlu, Y., 1984, *Özet Tanı ve Tedavi*, Nobel Tıp Kitapevi.
- Dimorth O., Zoepritz R., 1902, *Ber.*, (35), 993-997.
- Dziewulska-Kułaczkowska A., Mazur, L., 2010, *Department of General and Coordination Chemistry*, Maria Curie-Sklodowska University, Poland, Sq. 2, 20-031.
- Ekenel, R., 2002, *Kumarin Türevi Yeni Taç Eter Bileşiklerinin Sentezi*”, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniv. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Erdik, E., 1987, *Denel Organik Kimya*, Ankara Üniv. Yayınları., Ankara.

- Erdik, E., 1993, *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Ankara, 338.
- Erdik, E., 1998, *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Gazi Kitabevi, Ankara.
- Erturan, S., Yalçın, M., Cankurtaran, H., ve Kunt, G., 1997, *XI. Kimya Kongresi*, 494p
- Fang, J., Whitaker, C., Weslowski, B., Chen, M.S., Naciri, J., Shashidhar, R., 2001, Synthesis and photodimerization in self-assembled monolayers of 7-(8-trimethoxysilyloctyloxy)coumarin, *Journal of Materials Chemistry*, 2001- 2005.
- Farbwerke H., German Pat., 1887, 44077, *Frld.*, 2,1887,23.
- Fessenden, R.J., Fessenden, J.S., 1990, *Organik Kimya*, Güneş Kitabevi, 16-192.
- Fessenden, R.J. ve Fessenden, J.S., 1992, *Organik Kimya*, Güneş Kitabevi (Çeviri Editörü: Uyar, T.), Dördüncü Baskı, Ankara.
- Fessenden, R.J., Fessenden, J.S., Louge, M.W., 2001, *Organik Kimya*, Güneş Kitabevi, Ankara, 577.
- Forman, S.E., 1964, *Synthesis of Oximes*, *J.Org.Chem.*, 29(11), 3323-3327.
- Gabarik, Z., Lazarevic, Z. Ve Koprivanac, N., 1993, Simultaneous 1st – Derivate Spectrophotometric Determination of Nickel and Manganese Complexes with 2-(2-Pyridylmethyleneamino)Phenol, *Anal.Lett.*, 26(11), 2455-2471.
- Garnovskii, A.D., Nivorozhkin, A.L. and Minkin, V.I., 1993, Ligand Environment and the Structure of Schiff Base Adducts and Tetracoordinated Metal-Chelates, *Coord. Chem. Rev.*, 126(1-2),1-69.
- Gattermann, L., 1906, *Ann.*, 347-386.
- Gattermann, L., Koch, J.A., 1897, *Ber.*, (30), 1622-1624.
- Gavranic, M., Kaitner, B. And Mestrovic, E., 1996, Intramolecular N-H---O Hydrogen Bonding, Quinoid Effect and Partial π -Electron Delocalization in N-Aryl Schiff Bases of 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde: the Crystal Structures of Planar N-(Alpha-Naphthyl) and N-(Beta-Naphthyl)-2-Oxy-1-Naphthalimine, *J.Chem. Crystallogr.*, 26(1), 23-28.
- Gowda N.R.T, Kavitha C.V., Chiruvella K.K., Joy O., Rangappa K.S., Raghavan S.C., 2009, Synthesis and biological evaluation of novel 1-(4-methoxyphenethyl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their precursors as antileukemic agents, *Bioorgan Med Chem Lett*, (19), 4594- 4600.
- Guenther, E., 1975, *The Essential Oils*, Vol II. D. Von Nostrand Ltd., New York.

- Gündüz, T., Gündüz, N., Kılıç, E., Atakol, O. And Köseoğlu, F., 1991, Potentiometric Investigations of Intramolecular 9-Membered and 10-Membered Ring Hydrogen Bonds Observed in Schiff Bases, *Anal. Chim. Acta.*, 249(2), 427-431.
- Gündüz, T., 1987, *Enstrümental Analiz*, Gazi Kitabevi, 71-185.
- Harle, O.L. and Calvin, M., *J.Am.Chem.Soc.*, 68, 2612.
- Jayabalakrishnan, C., Karvemb, R., Natarajan, K., 2002, Catalytic and Antimicrobial Activities of New Ruthenium (II) Unsymmetrical Schiff Base Complexes, *Transation Metal Chemistry*, 27, 295-300.
- Jianguang, Z., Jie, F., 2011, *J. Org. Chem.*, dx. doi: org/10.1021/jo201054k.
- Jung, J.C., Lee, J.H., Oh, S., Lee, J.G., Park, O.S., 2004, Synthesis and antitumor activity of 4-hydroxycoumarin derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 5527-5531.
- King W.J., Nord F.F., 1948, *J.Org. Chem.*, (13), 635-640.
- King W.J., Nord F.F., 1949, *J.Org. Chem.*, (14), 405-410, 638-642.
- Komiyana M., Hirai H., 1983, *J.Am.Chem. Soc.*, (105), 2018.
- Kostova, I.P., Manolov, I.I., Radulova, M.K., 2004, Stability of the complexes of some lanthanides with coumarin derivatives I. Cerium(III)-4-methyl-7 hydroxycoumarin, *Acta Pharm.*, (54), 37-47.
- Kreimeyer A, Müller G, Kassack M, Nickel P, 1998, Sulfanilic acid, benzenedisulfonic acid and naphthalenetrisulfonic acid analogues, *Arch Pharm Pharm Med Chem.*, 331: 97-103.
- Kreutzberger A., 1971, *Arch. Pharm.*, 304-362.
- Kumar, S., Lamani, S., Oblennavar, K., Mohammedshafi, A.P., Jagannath, C.K., 2009, Synthesis, characterization and antimicrobial properties of Schiff bases derived from condensation of 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl coumarin and substituted triazole derivatives, *E-Journal of Chemistry*, ISSN: 0973-4945, 6(S1), 239-246.
- Kuş, C., Göker, H., Ayhan, G., Ertan, R., Altanlar, N., Akın, A., 1996, *II Farmaco* (51), 415-417.
- Kuzmierkiewicz, W., Tyczynska, B., 1980, Schiff bases derived from 2-aminobenzimidazole, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, V37(1), 39-42.
- Kysela E., Klauke E., 1984, *DE 3304202* to Bayer A.G.
- Lambooy J.P., 1956, *J.Am. Chem. Soc.*, (78), 771-774.

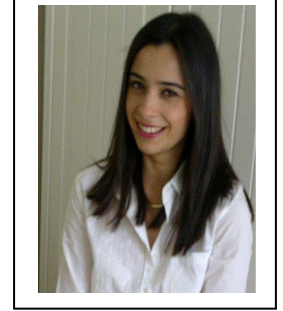
- Lozhkinand, A.V., Sakanyan, E.I., 2006, Structure of Chemical Compounds, Methods of Analysis and Process Control, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, Vol.40, 6.
- Lynch, D.E., Nicholls, L.J., Smith, G., Byriel, K.A., Kennard, C.H.L., 1999, *Acta Cryst.*, B 55, 758.
- Maeda, S., Masuda, H., Tokoroyama, T., 1994, Studies on the Preparation of Bioactive Lignans by Oxidative Coupling Reaction. III. Synthesis of Polyphenolic Benzofuran and Coumestan Derivatives by Oxidative Coupling Reaction of Methyl (E)-3-(4-Hydroxy-2-methoxyphenyl)propenoate and Their Inhibitory Effect on Lipid Peroxidation, *Chem.Pharm.Bull.*, 42(12), 2536-2545.
- Mahmoud, R.M., El-Hayt, T.M., 1980, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 42, 349.
- March, J., 1972, *Advanced Organic Chemistry*, A Wiley-Interscience Publication, New York.
- March, J., 1985, *Advanced Organic Chemistry*, Reactions, Mechanisms, and Structure (3rd ed.), New York: Wiley, ISBN 0-471-85472-7.
- Martin G.J., Poignant S., 1974, *J.C.S. Perkin II*, 642-646.
- Masreni, K.V., Rama, H.S., Bafna, S.L., 1974, *J. Apple. Chem. Biotechnical*, 24,331.
- Mazumdar, A., Neamate, N., Sunder, S., Sehulz, J., Pertz, H., Eich, E., Y. Pommier, 1997, *J. Med. Chem.*, (40), 3057-3063.
- Metzler, C.M., Cahil, A., Metzler, D.E., 1980, *J.Am.Chem.Soc.*, 102(19), 6075-6082.
- Metzler, D.E. ve Christen, P., 1985, *Transaminases*, John Wiley, New York, 56-102.
- Mobinikhaledi, A., Forughifar, N., Kalhor, M., 2010, An efficient synthesis of Schiff bases containing benzimidazole moiety catalyzed by transition metal nitrotes, *Turkish Journal of Chemistry*, V34(3), 367-373.
- Murali, M., Nayak, S., Costa, J.S., Ribas, J., Mutikainen, I., Turpeinen, U., Clemencey, M., Garcia-Serres, R., Latour, J.M., Gamez, P., Blandin, G., Reedijk, J., 2010, Discrete tetration (III) cluster exhibiting a square-planar $\text{Fe}_4(\mu_4\text{-O})$ core: Structural and magnetic properties, *Inorganic Chemistry*, V49(5), 2427-2434.
- Murray, R.D.H., Mendez, J., Brown, S.A., 1982, *The Natural Coumarins*, John Willey and Sons Ltd., New York.
- Naik R.M., Thakor V.M., 1957, *J. Org. Chem.*, (22), 1630-1633.
- Nagnn D. Kokare, Jaiprkash N. Sanshetti, Devanand B. Shinde, 2007, Oxalic acid catalyzed solvent-free one pot synthesis of coumarins, *Science Direct, Chinese Chemical Letters* 18, 1309-1312.

- Nartop, D., 2006, *Aromatik Nitro Bileşiklerinin İndirgenmesiyle Hazırlanan Aminlerden Yeni Schiff Bazlarının Metal komplekslerinin sentezi*, Doktora Tezi, Gazi Üniv. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Nielsen, B.E., 1971, DAN. Tidski Farm., *Chem. Abstr.*, 74, 20314.
- Nielsen, B.E., Lennich, J., 1964, *Acta Chem. Scand.*, 18,932.
- Nimitz, J., S., 1991, *Experiment in Org. Chem.*, from microscale to macroscale, Prentice Hall.
- Nofal, Z. M., El-Zahar, M. I., Abd El-Karim, S.S., 2005, *J. Antimicrob. Chemother.*, (5), 483.
- Nofal, Z.M., El-Zahar, M.I., Abd El-Karim, S.S., 2000, Novel Coumarin Derivatives with Expected Biological Activity, *Molecules*, 5, 99-116.
- O'Byrne K.J., Han C., Mitchell K., Lane D., Carmichael J., Haris A.L., Talbot D.C., 1998, Phase II study of liarozole in advanced non-small cell lung cancer, *Eur Jour. Cancer*, 34(9): 1463-1466.
- Ogata Y. ve ark., 1968, *Tetrahedron*, (24), 5001.
- O'Kennedy, R.; Thornes, R.D., 1997, *Coumarins Biology, Applications and Made of Action*, John Wiley & Sons Ltd., England, 1-336.
- Özden, S., Atabey, D., Yıldız S., Göker, H., 2004, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 337, 556
- Öztürk, N.S., 1998, *Değişik Piridin Aldehitler ile Çeşitli Anilinlerden Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması*, Doktora Tezi, İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Palmer, M.H., 1967, 'Benzopyrylium Salts and Benzopyranones', *The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds*, Edward Arnold(Publishers), 9.
- Patai, S., 1970, *Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, New York, 238-247.
- Patai, S., 1968, *The Chemistry of the Amino Group*, Interscience Publishers, London.
- Patai, S., 1966, *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Interscience Publishers, London.
- Pfeiffer, P., Breith, E., Lüble, E. and Tsumaki, T., 1993, *Liebigs Am.*, 503, 84.
- Pratt, E.F. and Kamlet, M.J., 1961, Reaction rates by distillation. IX the condensation of Anilines with benzaldehydes, *J. Of Org. Chem.*, 26, 4029-4032.
- Rajeshwarrao, V., Srimanth, K., Vijayakumar, P., 2004, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, (14), 141.

- Reddy, N.S., Mallireddigari, M.R., Cosenza, S., Gumireddy, K., Bell, S.C., Reddy, P., Reddy, M.V., 2004, Synthesis of new coumarin 3-(N-aryl) sulfonamides and their anticancer activity”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 4093-4097.
- Salman, S.R., Farrant, R.D. ve Lindon, J.C., 1991, Studies of Tautomerism in 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde Schiff-Bases by Multinuclear Magnetic-Resonance, *Spectrosc. Lett.*, 24(9), 1071-1078.
- Sethna, S.M., Shah, N.M., 1945, The Chemistry of Coumarins, *Chemical Reviews*, (36), 1-62.
- Sethna, S., Phadke, R., 1953, *Org. React.*, New York, (7), 1-58.
- Shah, V.H., Parkash, A.R., 1982, *Ind. J. Chem*, (54), 41.
- Singh, K., Barwa, M.S., Tyagi, P., 2006, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, 1.
- Singh, R.V., 1986, *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem*, (16), 21.
- Solomons, G., Fryhle, C., Çeviri Editörleri: Okay, G., Yıldırım, Y., 2002, *Organik Kimya*, Literatür Yayıncılık, İstanbul.
- Subramanian, N.S., Omprakash, G., Anjaneyulu, Y., Gupta, V.R.M., Ramadevi, M., 2009, Synthesis characterization and antimicrobial screening of novel thiazolidino-fused compounds, *International Journal of Chemical Sciences*, V7(3), 1537-1552.
- Sunam, G., 1968, *Genel Farmakoloji*, Kutulmuş Matbaası, İstanbul.
- Şener, B.; Mutlugil A., 1987, Doğal Kumarinlerin Kimyasal Yapıları ve Biyolojik Aktiviteleri , *FABAD J. Pharm. Sci*, 12, 99-114.
- Tarafder, M.T.H., Mihall, M.A.L., 1986, *Novel Peroxy Complexes of Zirkonium Containing Organic Ligands*, *Inorganic Chemistry*, 25, 2265-2268.
- Tekman, Ş., Öner, N., 1994, Genel Biyokimya Dersleri. İstanbul Üniversitesi Yayınları, İstanbul.
- Telep, S.M., Sadeek, S.A., Nour, E.M., 1993, *Spectroscopic Letters*, 1-169.
- Thimons, M., Chua, C.A., Achalabun, M., 1998, The Pechmann Reaction, *J. Chem. Ed.*, 75, 12.
- Tunalı, N.K., Özkar, S., 1999, *Koordinasyon Bileşikleri*, Anorganik Kimya, 263-286.
- Tunali, T., Yarat, A., Bulut, M., Emekli, N., 2004, 6,7-Dihydroxy-3-Phenylcoumarin inhibits thromboplastin induced disseminated intravascular coagulation, *Journal of Haematology*, (126), 226-230.

- Uyar, T., 1998, *Organik Kimya*, Palme Yayıncılık, 9.Baskı.
- Vara-Prasad, J.V.N., Panapoulous, A., Rubin, J.R., 2000, *Tetrahedron Lett.*, (41), 4065.
- Vilar, S., Quezada, E., Santana, L., Uriarte, E., Yáñez, M., Fraiz, N., Alcaide, C., Cano, E., Orallo, F., 2006, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 257.
- Vilsmeier A., Haack A., 1927, *Ber.*, (60), 119-122.
- Vitago, P.A., Tamburini, S., 2004, *The challenge of cyclic and acyclic Schiff Bases and related derivatives*, *Coord. Chem. Rev.*, Vol 248, 1717-2128.
- Yale, H. L.; Kalkstein, M., 1967, *J. Med. Chem.*, (10), 334.
- YAZICI, A. ve Karabağ, E.T., 1988, *Aminoasitlerden Türeyen Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinin Araştırılması*, Bitirme Projesi, İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi
- Yılmaz, İ., 2003, *Bazı Schiff Bazları ile Metal Komplekslerinin Sentezi, Protonasyon ve Kararlılık Sabitlerinin Potansiyometrik Metotla Tayini*, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yongita Y. ve ark., 1989, *Hunan Shifan Daxue Ziran Kexue Xuebao*, (12), 318.
- Zishen, W., Huxia, W., Zhenhvan, Y. and Changhall, H., 1987, *XXV International Conference on Coordination Chemistry*, Book of Abstract, 663.
- Waisser, K., Gregor, J., Dostal, H., Kunes, J., Kubicova, L., Klimesova, V., 2001, *J. Farmaco*, (56), 803.
- Walsh, O.M., Meegan, M.J., Prendergast, R.M., 1996, *Eur.J.Med.Chem.* 31, 989.
- Weidner-Wells M.A., Fraga-Spano S.A., 1996, *Synth. Commun.*, 26(14), 2775-2781.
- Weynberg H., 1960, *Chem. Rev.* ,(60), 169-184.
- Williams, D.H., Fleming, I., 1989, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, McGraw-Hill Book Company, London.
- Wong, M., 2011, Cerium(IV) ammonium nitrate catalyzed green synthesis of 2-substituted 2,3-dihydro-quinazolin-4(1H)-ones using a grinding technique, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, V47(7), 851-855.

ÖZGEÇMİŞ



Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Didem ERDOĞAN
Uyruğu	T.C.
Doğum tarihi, Yeri	07/11/1987
Telefon	0554 747 30 31
E-mail	didem-111987@hotmail.com

Eğitim

Derece	Kurum/Anabilim Dalı/Programı	Yılı
Yüksek Lisans	İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü/ Kimya/ Organik Kimya	2014
Lisans	Sakarya Üniversitesi/ Fen-Edebiyat Fakültesi/ Kimya Bölümü	2009
Lise	Nevzat Ayaz Anadolu Lisesi	2004

Makaleler / Bildiriler

Çelik Onar, H., Erdoğan, D., 2013, I. Ulusal Organik Kimya Kongresi, <i>Bazı Biyolojik Aktif İmin Bileşiklerinin Sentezi</i> , 25-29 Ekim 2013, Sakarya (Poster Bildiri).
