

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet ERŞATIR

ÇEŞİTLİ KALKON-KUMARİN HİBRİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

ADANA, 2015

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ÇEŞİTLİ KALKON-KUMARİN HİBRİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Mehmet ERŞATIR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Bu Tez 14/01/2015 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından Oybirliği/Oyçokluğu ile Kabul Edilmiştir.

.....
Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
DANIŞMAN

.....
Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL
ÜYE

.....
Prof.Dr.Mesut BAŞIBÜYÜK
ÜYE

Bu Tez Enstitümüz Kimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Kod No:

**Prof. Dr. Mustafa GÖK
Enstitü Müdürü**

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇEŞİTLİ KALKON-KUMARİN HİBRİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

Mehmet ERŞATIR

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman : Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
Yıl 2015, Sayfa: 70
Jüri : Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
: Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL
: Prof. Dr. Mesut BAŞIBÜYÜK

Oksijen içeren heterosiklik bileşiklerden olan kumarinler; geniş bir bitki grubunda doğal olarak bulunan ve ticari kullanımları için yıllardır bitkilerden izole edilmelerinin yanında sentetik olarak da üretilen önemli bir gruptur.

Kumarin türevleri, geniş bir biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle özellikle ilaç sektörü için önemli bileşiklerdir. Ayrıca parfüm, gıda, plastik, boya endüstrisi gibi geniş kullanım alanları mevcuttur.

Kalkonlar flavonoid ailesine ait doğal ya da sentetik bileşiklerdir. Kimyasal olarak üç karbonlu bir α , β -doymamış karbonil sistemiyle birbirine bağlanan iki aromatik halkadan oluşurlar. Pek çok kalkon türevi geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu yüzden kalkon türevleri üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Bu çalışmada kalkon sentezinde kullanılacak 3-asetilkumarin bileşiği geleneksel yöntem ve ultrasonik titreşimle sentezlenmiş, ikinci basamakta ise benzaldehit türevleriyle reaksiyona sokularak ve üç farklı katalizör kullanılarak 5-24 saat zaman aralığında %40-92 verimle beş farklı kalkon türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: 3-asetilkumarin, kalkon, Amberlist 26A, ultrasonik titreşim.

ABSTRACT

MSc.THESIS

SYNTHESIS OF VARIOUS CHALCONE-COUMARIN HYBRID COMPOUNDS

Mehmet ERŞATIR

ÇUKUROVA UNIVERSITY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Supervisor : Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
Year 2015, Pages: 70
Jury : Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
: Prof. Dr. Bilgehan GÜZEL
: Prof. Dr. Mesut BAŞIBÜYÜK

Coumarins, heterocyclic compounds having oxygen, occur naturally in a number of plants. They are isolated from various plants or obtained synthetically, in the commercial uses. Coumarin derivatives are especially important in medicine due to variety of biological activity. Furthermore, their applications range in perfume, food, plastic and dye industries.

Chalcones are natural or synthetic compounds belonging to the flavonoid family. Chemically, they consist of two aromatic rings are joined by a three-carbon α , β -unsaturated system. Both extracted from plants and chemical synthesized most chalcone derivatives have largely biologically active. Therefore, many investigations have been done on the chalcone derivatives. In this study, we synthesized 3-acetylcoumarin, which is going to be used for synthesis of chalcone, with traditional method and ultra sonic vibration. In the second step this coumarin compound reacted with benzaldehyde derivatives and three different catalysts. The five desired chalcone derivatives were obtained in %40-92 yields after 2-5 hours reaction time.

Key Words: 3-acetylcoumarin, chalcone, Amberlyst 26A, ultrasonic vibration

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitime başladığım andan itibaren danışmalığımı üstlenen, her zaman yanımda yer alarak beni destekleyen, çalışmalarım sırasında aydınlatıcı ve yönlendirici bilgilerini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. E. Sultan GİRAY ‘a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarım esnasında desteklerini ve bilgilerini paylaşan Dr. Onur DEMİRKOL, Arş. Gör. Dilek AKBAŐLAR, Beyza BEYHAN, Kemal CELLAT ve bana destek olan tüm organik grup arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitime başlamama yardımcı olan ve benden manevi desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Murat ÖZEN’e teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar gösterdikleri maddi, manevi fedakârlıklarla beni her daim destekleyen, ayakta tutan, yönlendiren, sabır gösteren ve varlıklarıyla beni her zaman onurlandıran aileme; annem Münire ERŞATIR, babam Hüseyin ERŞATIR, kardeşlerim Sultan ERŞATIR, Serhat ERŞATIR ve Ahmet ERŞATIR’a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ	I
ABSTRACT	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÇİZELGE DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ	1
1.1. Flavanoidler	2
1.2. Kumarinler	4
1.2.1. Kumarin Sentezi	8
1.2.1.1. Perkin Kumarin Sentezi	8
1.2.1.2. Pechmann Kumarin Sentezi	9
1.2.1.3. Terminal Alkinlerden Paladyum Katalizörü ile Kumarin Sentezi ..	9
1.2.1.4. Knoevenagel Kumarin Sentezi	10
1.2.1.5. Allan- Robinson Kumarin Sentezi	12
1.2.1.6. Houben- Hoesch Kumarin Sentezi	12
1.2.1.7. Reformatsky Kumarin Sentezi	12
1.2.1.8. Witting Kumarin Sentezi	13
1.2.1.9. Panndorf Kumarin Sentezi	13
1.2.1.10. Rasching Kumarin Sentezi	13
1.3. Kalkonlar	14
1.3.1. Kalkonların Sentez Yöntemleri	15
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	17
2.1. Kalkonların Biyolojik Aktivite Çalışmaları	22
2.2. Kumarinlerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları	25
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. Materyal	27
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar	27

3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	27
3.2. Metod.....	28
3.2.1. Geleneksel Yöntemle Sentez	28
3.2.2. Ultra sonik Titreşimle Sentez	28
3.2.3. Kalkon Sentezi	29
3.2.3.1. 3-Asetil-2H-Kromen-2-on	30
3.2.3.2. 3-Sinamoil-2H-Kromen-2-on.....	31
3.2.3.3. (Z)-3-(3-(2-hidroksifenil)akriloil)-2H-Kromen-2-on.....	31
3.2.3.4. (Z)-3-(3-(p-tolil)akriloil)-2H-Kromen-2-on.....	32
3.2.3.5. (Z)-3-(3-(4-metoksifenil)akriloil)-2H-Kromen-2-on	32
3.2.3.6. (Z)-3-(3-(4-klorofenil)akriloil)-2H-Kromen-2-on	33
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	35
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	55
EKLER.....	56

ÇİZELGE DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 2.1. Doğal Fosfat Katkılı Katalizörle Sentez Verimleri ve Sentez Süresi ..	22
Çizelge 2.2. Tüberküloza karşı İnhibisyon Gösteren bazı Kalkon Türevleri.....	22
Çizelge 2.3. 2'-Oksijenlenmiş Kalkon Türevlerinin İnhibisyon Aktiviteleri	24
Çizelge 2.4. Kumarin ve Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	25
Çizelge 4.1. -3-asetil kumarin 3 sentezi elde edilen verimler	36
Çizelge 4.2. Elde Edilen Verim Değerleri (katalizör: Piperidin).....	39
Çizelge 4.3. Elde Edilen Verim Değerleri (katalizör: Amberlist).....	39
Çizelge 4.4. Elde Edilen Verim Değerleri (katalizör: NaOH)	39
Çizelge 4.5. NaOH'in Sulu Çözeltisi ile Kalkon Sentezi Verim Değerleri	40
Çizelge 4.6. NaOH kullanıldığında yapılan kalkon sentezi	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1.1. Flavanoidlerin Temel İskeletleri ve Gösterimleri	3
Şekil 1.2. Flavanoidlerin Başlıca Üyeleri.....	4
Şekil 1.3. Benzopiron Bileşikleri	5
Şekil 1.4. Kumarinin Yapısı	5
Şekil 1.5. Benzen Halkasında Sübstitüent Taşıyan Kumarinler	6
Şekil 1.6. Piron Halkasında Sübstitüent Taşıyan Kumarinler	6
Şekil 1.7. Benzen ve Piron Halkalarında Sübstitüent Taşıyan Kumarinler.....	6
Şekil 1.8. Benzen Halkasına Halkalı yapıların Kondense Olması	7
Şekil 1.9. Piron Halkasına Halkalı Yapıların Kondense Olması.....	7
Şekil 1.10. Dimerkumarinler	8
Şekil 1.11. Perkin Kumarin Sentezi	8
Şekil 1.12. Pechmann Kumarin Sentezi	9
Şekil 1.13. Terminal Alkinlerden Kumarin Sentezi	9
Şekil 1.14. Knoevenagel Kumarin Sentezi.....	10
Şekil 1.15. Knoevenagel Kumarin Sentezi Mekanizması	11
Şekil 1.16. Robinson Kumarin Sentezi	12
Şekil 1.17.. Houben-Hosch Kumarin Sentezi.....	12
Şekil 1.18. Reformatsky Kumarin Sentezi	12
Şekil 1.19. Witting Kumarin Sentezi.....	13
Şekil 1.20. Porndorf Kumarin Sentezi.....	13
Şekil 1.21. Rasching Kumarin Sentezi.....	13
Şekil 1.22. Kalkonun Yapısı.....	14
Şekil 1.23. Claisen-Schmidt Kondenzasyonu Genel Reaksiyon Şeması	15
Şekil 2.1. Kalkon Türevlerinin Sentezi	17
Şekil 2.2. Claisen-Schmidt Kondenzasyonu ile Asetilenik Kalkonların Sentezi	17
Şekil 2.3. Aldol Kondenzasyon Reaksiyonu ile Kalkonların Sentezi	18
Şekil 2.4. 3-asetilkumarinden Kalkon Sentezi	18
Şekil 2.5. 3-asetilkumarin türevlerinden Kalkon Sentezi.....	19

Şekil 2.6.	Retinoid Kalkon Hibritlerinin Sentezi	19
Şekil 2.7.	Asetofenon ve Aldehit Türevlerinden Kalkon Sentezi	20
Şekil 2.8.	NaOH Katalizörlüğünde Kalkon Sentezi	20
Şekil 2.9.	2-asetil 1-naftolden KOH Katalizörlüğünde Kalkon Sentezi.....	20
Şekil 2.10.	2 Farklı Yöntemle Kalkon Sentezi	21
Şekil 2.11.	Doğal Fosfat Katkılı Katalizörle Kalkon Sentezi.....	21
Şekil 2.12.	6-fluoro-3,4-dihidroksi-2',4'-dimetoksikalkon.....	23
Şekil 2.13.	Tümör Hücreleri Üzerine Etkili Kalkon Sentezi.....	24
Şekil 3.1.	3-asetilkumarin Sentezi Genel Reaksiyon Denklemi.....	29
Şekil 3.2.	Ultrasonik Titreşimlerle Gerçekleştirilen 3-asetilkumarin Sentezi.....	30
Şekil 3.3.	Çeşitli Kalkon Türevlerinin Sentezi İçin Genel Reaksiyon	30
Şekil 4.1.	3-asetilkumarin Sentezi Genel Tepkime	36
Şekil 4.2.	3-asetilkumarin Oluşum Mekanizması.....	37
Şekil 4.3.	Kalkon Oluşum Mekanizması.....	38
Şekil 4.4.	3-asetilkumarin Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

FT-IR	: Infra-Red
MS	: Kütle Spektroskopisi
GC	: Gaz Kromatografisi
¹ H-NMR	: Hidrojen NMR
¹³ C-NMR	: Karbon MNR
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
T	: Sıcaklık
dk	: Dakika
h	: Saat
DMF	: Dimetil formamid
THF	: Tetrahidrofuran
Pd/C	: Paladyum Katalizörü
CDCl ₃	: Kloroform
KBr	: Potasyum Bromür
CH ₃ CN	: Asetonitril
(tBu)	: Tersiyel Butil
(nBu)	: N-Butil
PPh ₃	: Trifenil Fosfin
Ac ₂ O	: Asit Anhidrit
H ₂ SO ₄	: Sülfürik Asit
H ₃ PO ₄	: Fosforik Asit
UV	: Ultra Viyole
CF ₃ COOH	: Trifloro Asetik Asit
AlCl ₃	: Alüminyum Klorür
KOH	: Potasyum Hidroksit
NaOH	: Sodyum Hidroksit
MeOH	: Metil Alkol
EtOH	: Etil Alkol
CH ₂ Cl ₂	: Dikloro metan

LiNO_3	: Lityum Nitrat
NaNO_3 :	: Sodyum Nitrat
NP	: Doğal Fosfat
IC	: İnhibisyon Konsantrasyonu
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
HCl	: Hidroklorik Asit
$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$: Bizmut Nitrat
POCl_3	: Fosfor Oksiklorür
TiCl_4	: Titanyum Tetraklorür
ZnI_2	: Çinko İyodür

1.GİRİŞ

Flavanoidler, çoğu bitkinin tohum, yaprak, meyve ve çiçeklerinde yoğun olarak bulunan doğal bileşiklerdir. Flavanoidlerin hidroksil radikallerini, süperoksit anyonlarını ve lipid peroksi radikallerini yakaladığı bu yüzden de çok iyi bir antioksidan olduğu çeşitli araştırmalar sonucunda tespit edilmiştir (Bilaloğlu ve ark, 1997).

Kumarinler bitkilerden, özellikle de yeşil bitkilerden izole edilen ve oksijen içeren heterosiklik bileşiklerdendir. Farmakolojik açıdan flavanoid grubuna girerler. Doğal olarak elde edilen yaklaşık 1300 kadar kumarin türevi bilinmektedir. Tonka fasülyesi, akasya, lavanta, geyikdili, kayısı, çilek, kiraz ve tarçını kapsayan pek çok bitkinin meyve, kabuk, gövde ve yapraklarında doğal olarak bulunurlar (Pengelly, 2004). Bitkilerden izole edilen doğal kumarinlerin yanında, sentetik ve yarı sentetik kumarin türevleri de mevcuttur. Kumarin türevleri özellikle biyolojik aktiviteye sahip oldukları için ilaç endüstrisinde antibakteriyal (Torre ve ark, 2002), antifungal (Ito ve ark, 2003), antikoagulan madde olarak (Kidane ve ark, 2004), bunun yanında, optik beyazlatıcı madde olarak; floresans ve lazer boyar madde yapısında (Murray ve ark, 1982), parfümlerde, sabunlarda, temizlik ürünlerinde ve gıda maddelerinde hoş kokusu nedeniyle ve tatlandırıcı olarak kullanılmaktadırlar (O'Kennedy, 2004).

Kumarinler genellikle Pechmann, Perkin, Knoevenagel, Reformatsky ve Witting reaksiyonlarından biri ile sentezlenirler. Bu reaksiyonlarda H_2SO_4 , H_3PO_4 , CF_3COOH , para toluen sülfonik asit, $POCl_3$, $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$, $AlCl_3$, $TiCl_4$, ZnI_2 ve iyonik likitler gibi çeşitli katalizörler kullanılır. Basit başlangıç maddelerinden çıkarak iyi bir verimle, kumarin türevlerinin sentezine olanak veren Pechmann reaksiyonu en çok kullanılan metottur.

Kumarin, altı noktadan süstitue olmaya elverişli bir bileşiktir. Farklı noktalara farklı süstituentlerin bağlanması kumarin bileşiklerine farklı özellikler katmaktadır. Bu yüzden kumarin türevleri üzerine olan çalışmalar günümüzde de artarak devam etmektedir.

Kalkon, kimyasal olarak açık zincirli bir flavanoid yapısına sahiptir. İki aromatik halka üç karbonlu bir α,β -doymamış karbonil sistemi ile birbirine

bağlanmıştır. Bu bileşiklere, piran halkası açılmış flavanoidler olarak bakılabilir. Hem doğal hem de sentetik olarak elde edilebilen kalkonlar, geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptirler (Lunardi ve ark, 2003).

Bitkilerde yaygın olarak bulunmakla birlikte, miktarlarının az oluşunun yanı sıra önemli farmakolojik aktivitelere sahip olmaları da araştırmacıları bu bileşiklerin sentezine ve biyolojik aktiviteleri üzerine çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. Yapılan çalışmalarda kalkonların; anti oksidant, anti sıtma, anti ülser, antiviral, antitümör, antimalarial, antileishmanyal (Satyanarayana ve ark, 2004) böcek öldürücü (Rao, Fang ve Tzeng, 2004), anti kanser (Boulamwini ve ark, 2005), anti inflamatuvar (Herencia ve ark, 1998) ve anti-HIV (Jiu-Hong Wu ve ark, 2003) aktivitesi gösterdikleri belirtilmiştir.

Kalkonlar tıbbi tedavinin yanı sıra polimerlerde UV absorpsiyon filtresi olarak, farklı tipteki optik materyallerde ve holografik kayıt teknolojisi gibi pek çok uygulama alanında da kullanılmaktadır (Fayed ve Awad, 2004). Ayrıca, özellikle hidroksil grubu içeren kalkonlar gıda endüstrisinde anti-oksidant (Mukherje ve ark, 2001), tatlandırıcı ilaç (Mrisra ve ark, 1973), kozmetikte güneşten koruyucu madde (Suetsugu ve ark, 1987) ve fotografik emülsiyon ajanı (Yasui ve ark, 1992) olarak da kullanılmaktadır. Literatürden de görüleceği gibi endüstri sektöründe değişik uygulama alanlarına sahip olan ve gösterdikleri biyolojik aktivitelerle ön plana çıkan kalkonlar oldukça önemli bileşikler arasındadır. Bu nedenle kalkon türevlerinin sentezi, özelliklerinin belirlenmesi güncel ve önemli bir konudur.

Hibrid ilaçlar farmakolojik olarak önemli ve popüler bileşiklerdir. Tek bir ilacın yeterli olmadığı durumlarda hibrid ilaçlar daha da önem kazanmaktadır. Hibrid ilaçların en önemli örnekleri kalp rahatsızlıkları ve malarya ile ilgili olanlarıdır (Bisi ve ark, 2003).

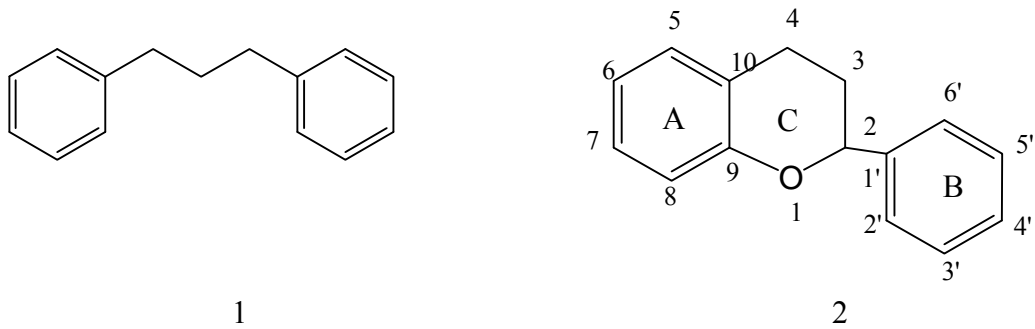
1.1 Flavanoidler

Flavanoidler, doğada bitkilerin bünyelerinde (yaprak, meyve, tohum, çiçek ve dallarında) bol miktarda bulunan ve biyolojik olarak aktivite gösterdikleri belirlenen bileşiklerdir. Özellikle yenilebilen bitkilerin birçoğunda (üzüm, turuncgiller, soğan,

yeşil çay, kakao, soya fasulyesi vb.) bulunmaları ve sağlık açısından faydalı olmaları nedeniyle dikkat çeken doğal bileşikler arasında önemli bir yere sahiptirler. Bitki fizyolojisinde dokuyu UV-ışınının zararlı etkisinden koruma, antioksidan olarak rol oynama, enzim inhibitörlüğü ve enfeksiyona karşı savunma gibi bir dizi önemli işlevin yerine getirilmesinde görev yaparlar (Pengelly, 2004).

Flavanoidler, ilk olarak 1936 yılında Albert Szent-Györgyi tarafından limondan elde edilmiş ve kılcal damar geçirgenliğini ve kırılgenliğini azalttıkları, yani kan sızmasını önledikleri ortaya konmuştur. Bu özelliklerinden dolayı ilk olarak elde edilen iki flavanoid, P-vitamini (geçirgenlik vitamini) olarak adlandırılmıştır (Hertog ve Hollman, 1996). Sonraki yıllarda flavanoidler üzerine ilgi artmış ve yapılan çalışmalarla günümüze kadar 5000'in üzerinde flavanoid türevi izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.

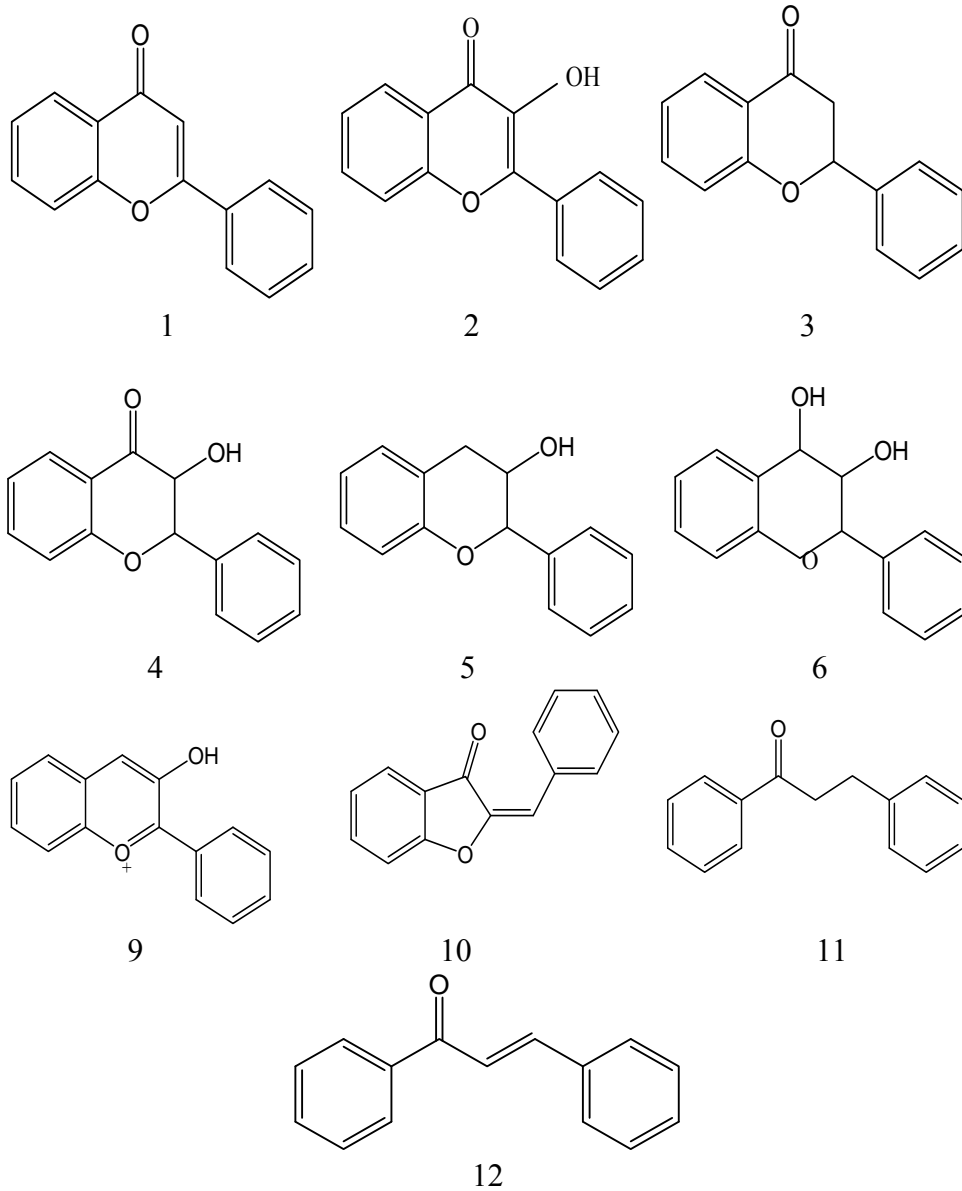
Flavanoidlerin kimyasal yapısı temel olarak iki fenil halkasının bir propan zinciriyle birleşmesinden oluşan 15 karbonlu 1,3-difenil propan iskeletinden ibarettir. Bu iskelet üzerindeki propan zinciri (1) oksijen atomu vasıtasıyla fenil halkalarından birisiyle birleşerek heterosiklik bir yapı (2) oluşturabilir, oluşan bu yapıdaki grupların yerlerini belirtmek için fenil halkaları A ve B simgeleri ile hetero halka ise C simgesiyle gösterilirken karbon atomları oksijenden başlayarak numaralandırılır. B halkasındaki karbonlara ise üssü (') numaralar verilir (Bilaloğlu ve Harmandar, 1999).(Şekil 1.1)



Şekil 1.1. Flavanoidlerin Temel İskeletleri ve Gösterimleri

Bu iskeletlerin farklı şekillerde düzenlenmesiyle ve halkalara değişik süstitüentlerin bağlanmasıyla flavanoid ailesinin üyeleri ortaya çıkar. Bu üyeler

flavon (3), flavanol (4), flavanon (5), flavanonol (6), katekin (7), leukosiyanidin (8), antosiyanidin (9), auron (10), dihidrokalkon (11) ve kalkon (12) ana sınıfları altında yer alırlar (Bilaloğlu ve Harmandar, 1999).(Şekil 1.2.)

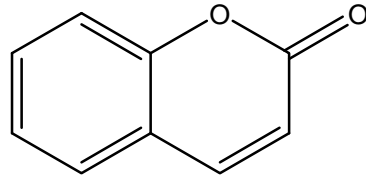
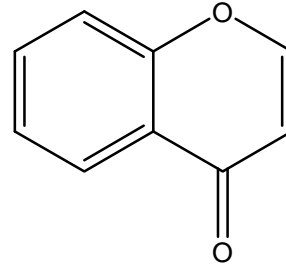


Şekil 1.2. Flavaoidlerin Başlıca Üyeleri (Bilaloğlu ve Harmandar, 1999)

1.2. Kumarin

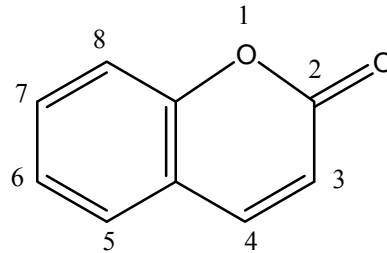
Piron halkasının benzen halkası ile kondense olması sonucu benzopiranlar olarak bilinen bir heterosiklik bileşik sınıfı oluşur. Heterosiklik halkadaki karbonil

grubunun konumuna göre iki tür benzopiron bileşikler tanımlanır. Birincisi kumarin olarak adlandırılan α -piron halkasının benzen halkasına kondense olmasıyla oluşan bileşiktir. Diğer kromon olarak adlandırılan γ -piron halkasının benzen halkasına kondense olmasıyla oluşan bileşiktir (Sethna ve Shah 1944, Boğa 2005).

Kumarin (benzo- α -piron)Kromon (benzo- γ -piron)

Şekil 1.3. Benzopiron Bileşikler

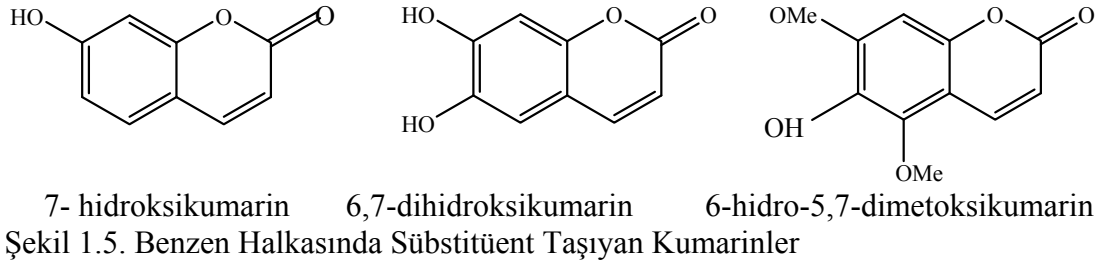
Kumarin bitkilerde yaygın olarak bulunan kimyasal bileşiklerden biridir. Benzo- α -piron grubunun ana bileşiği olan kumarin, ilk defa 1820'de Vogel tarafından Tonka baklası (*Dipteryx odorata*) adı verilen ağacın tohumlarından izole edilmiştir. Kumarinin yapısı hakkında çeşitli kimyasal yapılar önerilmiş olup ilk doğru yapı Strecker (1867) ve Fitting (1868) tarafından ortaya konulmuştur (Sethna ve Shah, 1944).



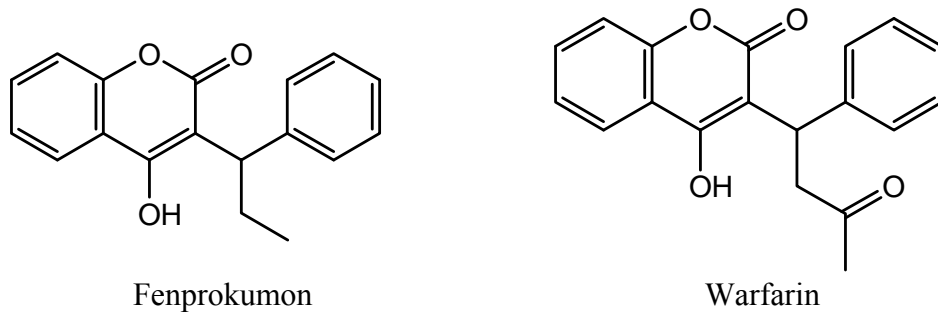
Şekil 1.4. Kumarinin Yapısı

6 farklı kumarin türevidir. Bunlar ve bu türlere ait örnekler;

a) Benzen halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler

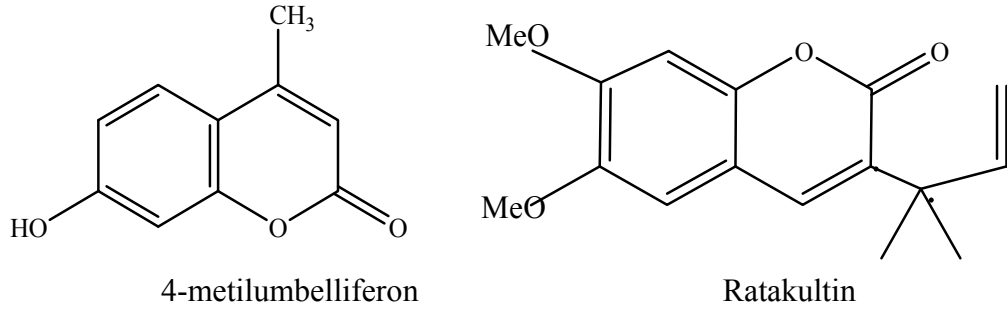


b) Piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler



Şekil 1.6. Piron Halkasında Süstitüent Taşıyan Kumarinler

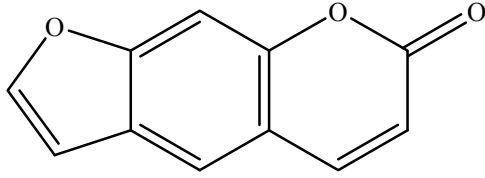
c) Hem benzen hem de piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler



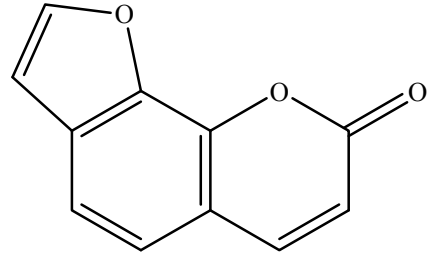
Şekil 1.7. Benzen ve Piron Halkalarında Süstitüent Taşıyan Kumarinler

d) Benzen halkasına halkalı yapıların kondense olması ile meydana gelen kumarinler
(Furanokumarinler, Piranokumarinler, Benzokumarinler)

I. Furanokumarinler

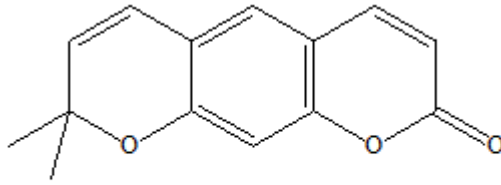


Psoralen

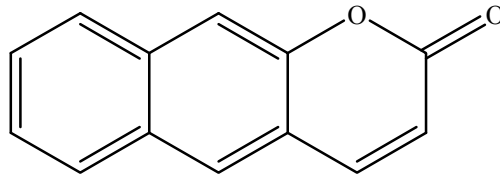


Anjelisin

II. Piranokumarinler

Xsantiletin

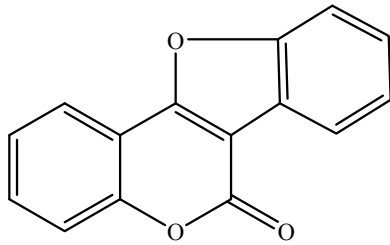
III. Benzokumarinler



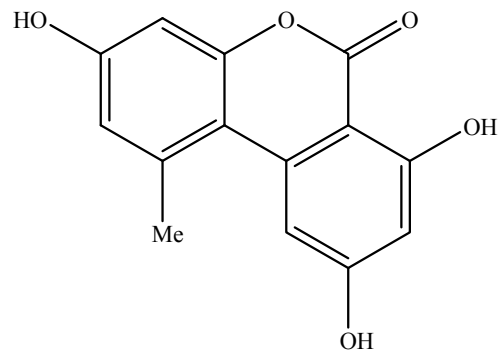
6,7-benzokumarin

Şekil 1.8. Benzen Halkasına Halkalı Yapıların Kondense Olduğu Kumarinler

e) Piron halkasına halkalı yapıların kondense olması ile meydana gelen kumarinler



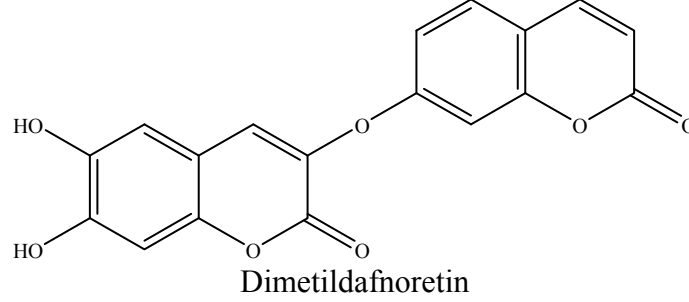
Kumestan



Aeterniyol

Şekil 1.9. Piron Halkasına Halkalı Yapıların Kondense Olduğu Kumarinler

f) Dimerkumarinler



Şekil 1.10. Dimerkumarinler

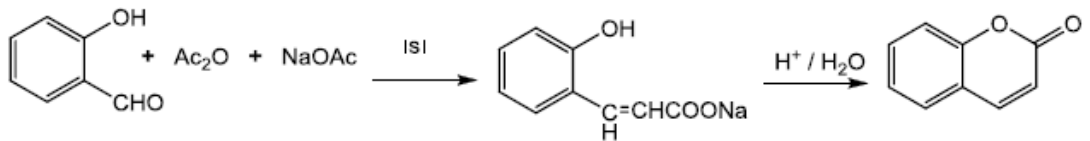
1.2.1.Kumarin Sentezi

Kumarinin kimyasal sentezinde piron halkasının oluşumu en önemli basamaktır. Çeşitli metotlarla bu yapıya fonksiyonel grupların bağlanması amaçlanmıştır. Birinci yaklaşım piron halkası oluşmadan kumarin süstitüentini içeren bir fenol hazırlamaktır. Diğer bir alternatif yaklaşım ise ilk olarak süstitüent taşımayan kumarin çekirdeği sentezlenir ve ardından istenilen bileşiği elde etmek için C- veya O-alkilasyonu gerçekleştirilir (O’Kennedy ve Thornes, 1997).

Perkin, Pechmann, Reformatsky, Witting, Allan-Robinson, Terminal alkinlerden Paladyum katalizörüyle kumarin sentezi, Houben-Hoesch, Ponndorf ve Raschig gibi önemli kumarin sentez yöntemleri mevcuttur. Bu yöntemlerin dışında kumarin sentezlemek için pek çok çalışma yapılmıştır.

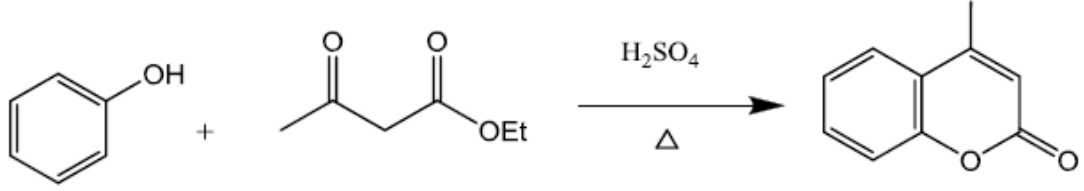
1.2.1.1. Perkin Kumarin Sentezi (Perkin 1868, Perkin 1877)

Şekil 1.11.’de görüldüğü gibi salisilaldehitin asetik anhidritle ısıtılması sonucu kumarin elde edilir.



Şekil1.11. Perkin Kumarin Sentezi (Sethna ve Shah, 1944)

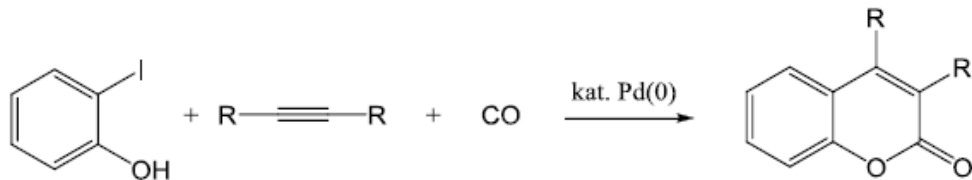
1.2.1.2. Pechmann Kumarin Sentezi



Şekil1.12. Pechmann kumarin sentezi (Pechmann ve Duisberg, 1883)

Pechmann reaksiyonunda katalizör olarak sülfürik asit kullanılır. (Şekil 1.12.). Bu yöntemde ürünlerin oluşması için uzun reaksiyon süresine ihtiyaç duyulur ve korozyon problemleri ortaya çıkar. Üstelik katalizör olarak kullanılan sülfürik asidin aşırısı (10-11 katı) kullanılmalıdır (Russell ve Frye, 1941). Ancak çok fazla kullanımı çevre kirliliğine neden olur. Bu nedenle bu reaksiyon için çevreye duyarlı alternatif yöntemler geliştirilmiştir. Bu amaçla daha çok heterojen asit katalizörleri kullanılmıştır. Nafion H (Chaudhari, 1983), Zeolit H-BEA Amberlist 15 15 (Gunnewegh ve ark, 1995), nafion/silika (Laufer ve ark, 2003), Y zeolites (Rao ve ark, 1993), aktif kil ve diğer killer (Li ve ark, 2002), InCl₃ (Bose ve ark, 2002), W/ZrO₂ (Reddy ve ark, 2001), polianilin destekli asit katalizör (Palaniappan ve Sekhar), iyonik sıvı (Potdar ve ark, 2001, Potdar ve ark, 2005), heteropoliasit (Romanelli ve ark, 2004), fosfor pentaoksit (Simmonis ve Remmert, 1914; Robertson ve ark, 1931), alüminyum klorür (Sethna ve ark, 1938), trifloro asetik asit (Woods ve Sapp, 1962) gibi katalizörler Pechmann reaksiyonlarında bu amaçla kullanılmıştır.

1.2.1.3. Terminal Alkinlerden Paladyum Katalizörü ile Kumarin Sentezi

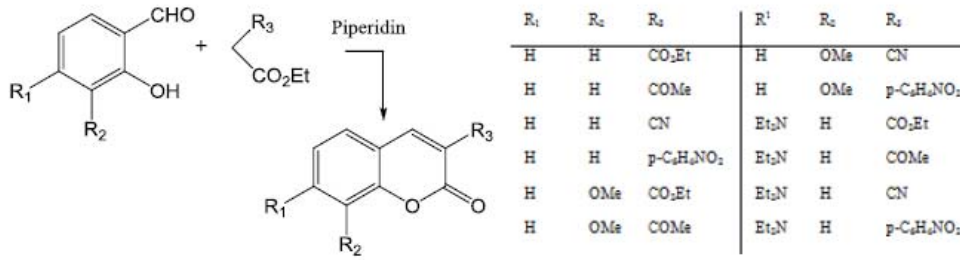


Şekil1.13. Terminal Alkinlerden Paladyum Katalizörlüğünde Kumarin Sentezi (Kadnikov ve Larock, 2000)

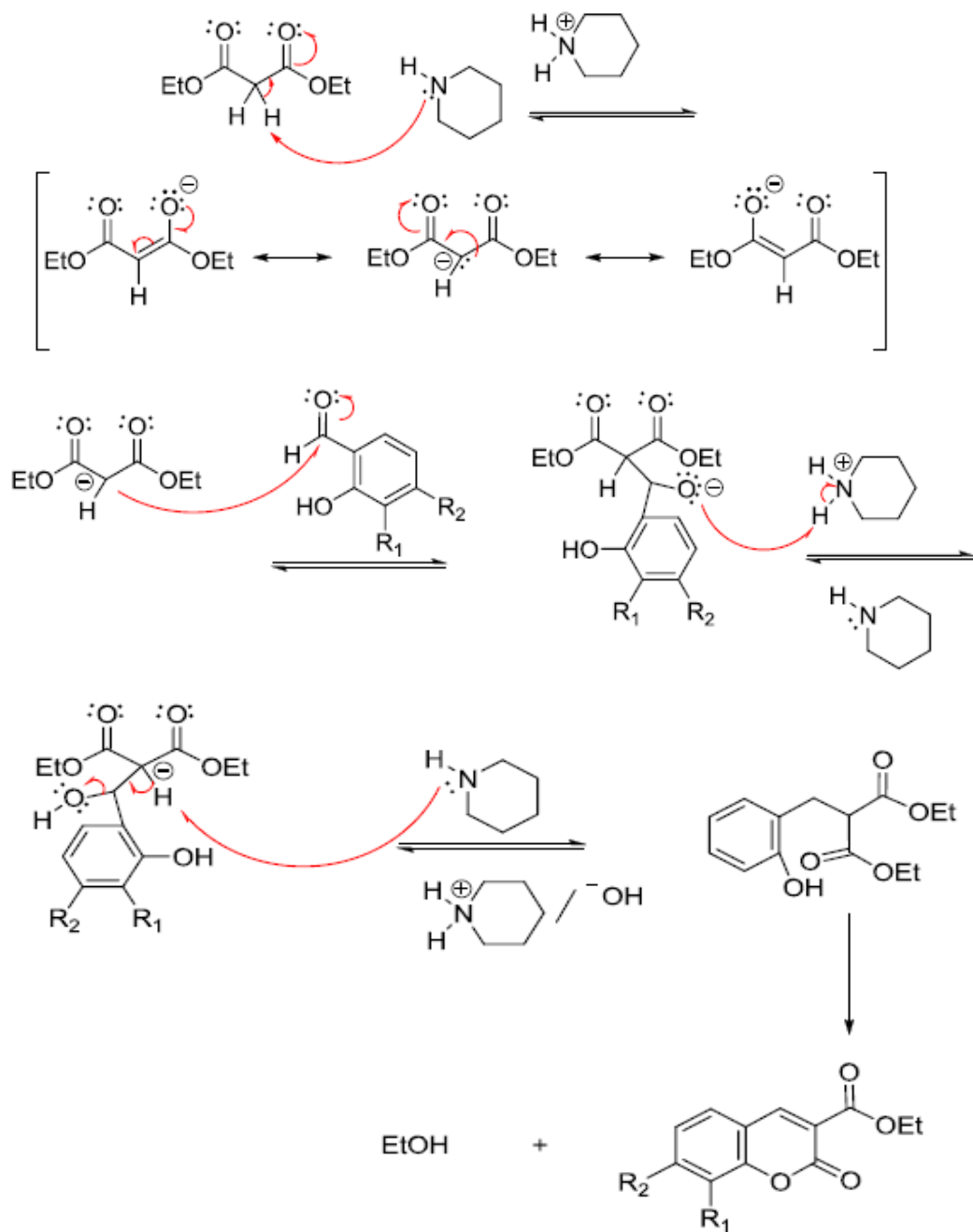
1.2.1.4. Knoevenagel Kumarin Sentezi

Knoevenagel, piperidin, pridin ve diğer organik bazların varlığında etil manolat, etilasetoasetat, etilsiyanoasetat vb. ile o-hidroksialdehitlerin kondenzasyonu ile kumarin türevlerinin sentezlenmesi için bir yöntem geliştirmiştir (Knoevenagel E, 1898; Adams ve Bockstahler, 1952; Scheimenenez, 1962; Kadin, 1966; Jones, 1967). (Şekil 1.14.).

Geleneksel Knoevenagel yöntemiyle kumarin sentezlerinin çevre dostu ve daha yüksek verimle elde edilmesine yönelik çalışmalar mevcuttur. Mg-Al hidrotalsit (Ramani ve ark, 1999), mikrodalga ışını (Bogdal, 1998) ve piperidinyum asetat (Song ve ark, 2003) bu amaçla Knoevenagel kumarin sentezinde kullanılmıştır.

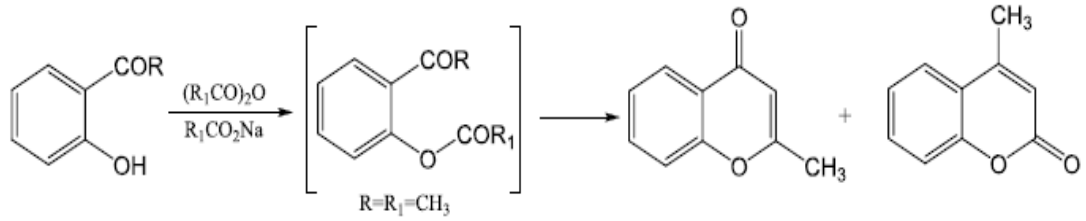


Şekil1.14. Knoevenagel Kumarin Sentezi (Bogdal, 1998)



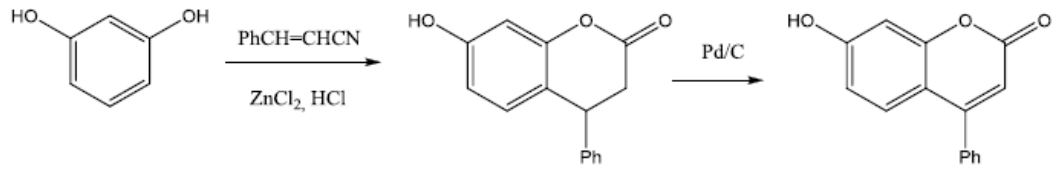
Şekil1.15. Knoevenagel Kumarin Sentez Mekanizması

1.2.1.5. Allan-Robinson Kumarin Sentezi (Kostanecki ve Rozycki, 1901)



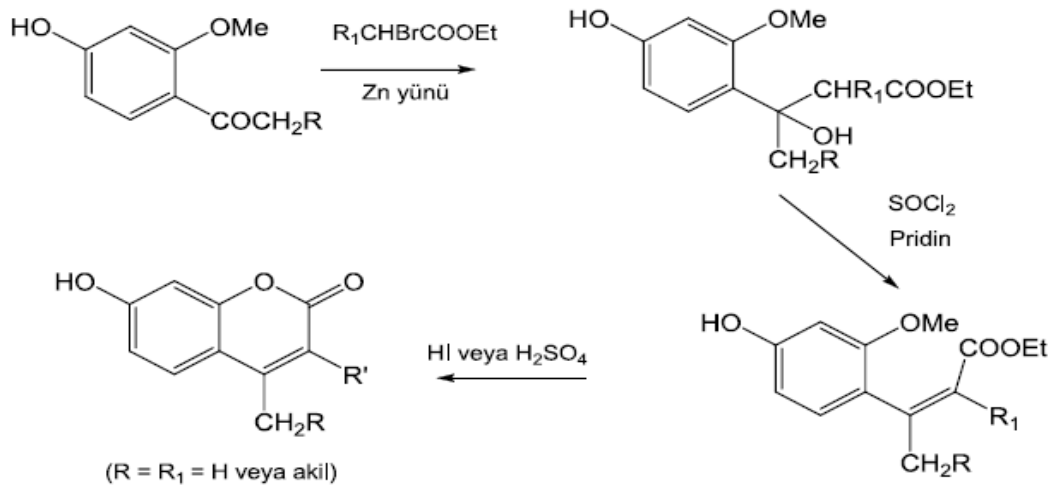
Şekil1.16. Allan-Robinson Kumarin Sentezi

1.2.1.6. Houben-Hoesch Kumarin Sentezi (Bargellini ve Forti; Hoesch 1915)

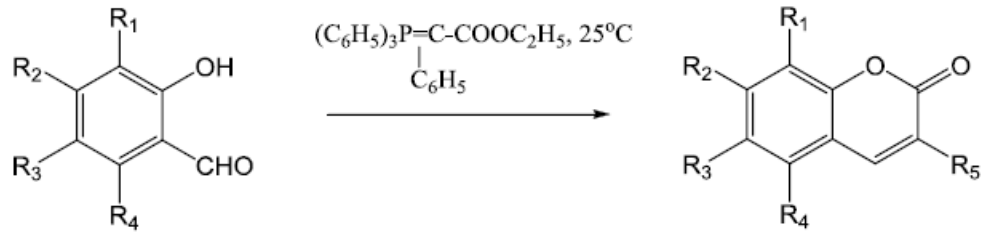


Şekil1.17. Houben-Hoesch Kumarin Sentezi

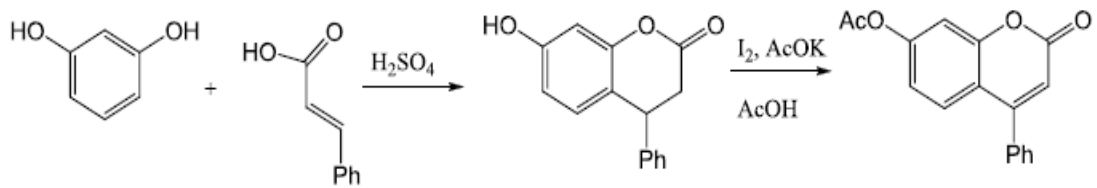
1.2.1.7. Reformatsky Kumarin Sentezi (Reformatsky 1887)



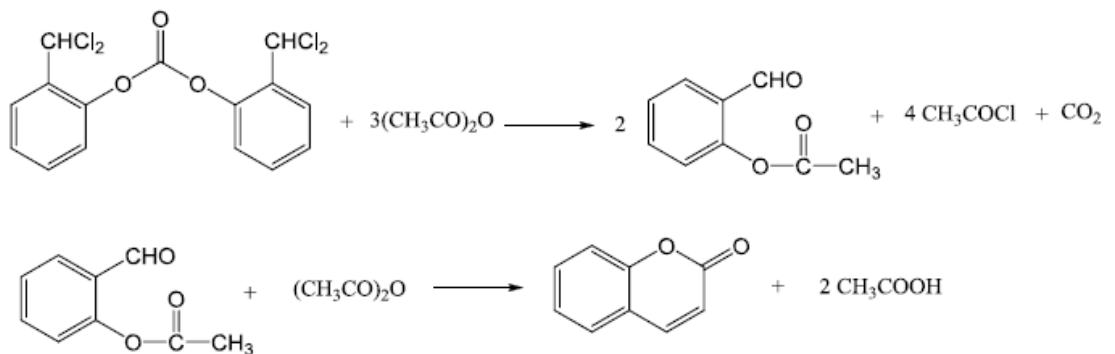
Şekil1.18 Reformatsky Kumarin Sentezi

1.2.1.8. Wittig Kumarin Sentezi (Narasimahan ve ark, 1979)

Şekil1.19. Wittig Kumarin Sentezi

1.2.1.9. Ponndorf Kumarin Sentezi (Simpson, 1956)

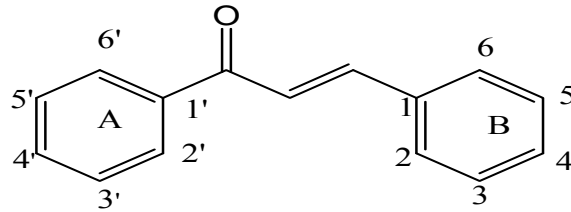
Şekil1.20. Ponndorf Kumarin Sentezi

1.2.1.10. Rasching Kumarin Sentezi (Rasching, 1909)

Şekil1.21. Rasching Kumarin Sentezi

1.3. Kalkonlar

Kalkon türevleri, flavanoidlerin heterosiklik karbon halkasına sahip olmayan üyelerinden biridir. Flavanoidlerin temel yapısındaki propan zinciri üzerinde α,β -doymamış karbonil grubunun bulunması yani bir çift bağ ve bir keton grubunun yer alması kalkonları ortaya çıkarır. Kalkon ifadesi 1,3-diaril-2propen-1-on yapısı içeren bütün bileşikler için kullanılır. Kalkon yapısındaki iki halkadan keton grubuna komşu olanı A simgesi ile gösterilir ve karbonlar numaralandırılırken üssü (') numaralar verilir. Diğer aromatik halka ise B ile simgelenir ve normal numaralandırma yapılır.(Şekil 1.22).



Şekil 1.22. Kalkonun Yapısı ve Gösterimi

Doğal ya da sentetik bileşikler olan kalkonlar flavanoid ailesine üye bileşiklerdir. Flavonlar gibi doğal olarak oluşan birçok pigmentin iyi bilinen öncüleridirler ve geniş bir biyolojik aktivite sınıfına sahip bileşiklerdir (Lunardi ve ark, 2003). Kalkonlar insan kanserlerinin yönetimi için umut verici iyileştirici etki gösteren anti kanser ajanlarının bir sınıfıdır. Yenilebilir bitkilerde bol olan flavanoid ve izoflavanoidlerin öncüsü sayılırlar (Rao, Fang ve Tzeng, 2004).

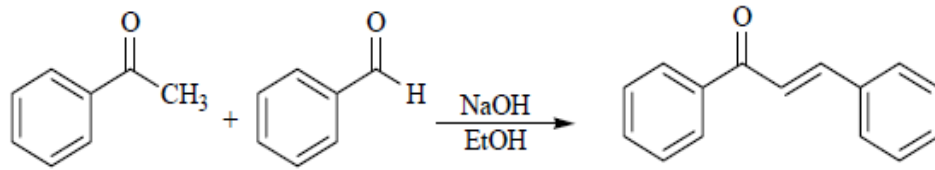
Araştırmalar sonucunda kalkonların anti kanser (Boulamwini ve ark, 2005), antiinflamatuvar (Herencia ve ark, 1998), antiinvasiv , anti tüberkuloz ve antifungal (Rao, Fang ve Tzeng, 2004) aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Bunların yanı sıra antioksidant, antimalaryal, antileishmanyal ve antitümör ajanı oldukları da rapor edilmiştir (Satyanarayana ve ark, 2004). Bazı kalkon ve flavanoid türevlerinin anti-HIV aktivitesi gösterdikleri de belirtilmiştir (Jiu Hong Wu ve ark, 2003).

Tıbbi tedavide kullanıldıkları kadar diğer birçok alanda geniş uygulamalara sahip önemli bileşiklerdir. Örneğin; polimerlerde UV-absorbsiyon filtreleri olarak farklı

türdeki optik materyallerde, yiyecek endüstrisinde ve holografik kayıt teknolojisinde kullanılmaktadırlar (Fayed ve Awad, 2004).

1.3.1 Kalkonların Sentez Yöntemleri

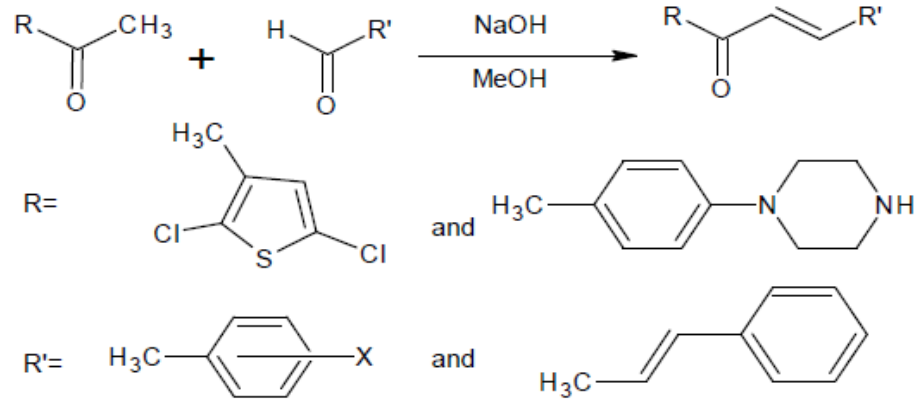
Kalkonlar en bilindik yöntemle asetofenon ve benzaldehit türevlerinden bazik ortamda aldol kondenzasyonu (Claisen-Schmidt) yöntemiyle kolayca sentezlenebilirler. Aldehit ve ketonun etanol veya metanol içersinde çözülerek NaOH veya KOH gibi bir bazla etkileştirilerek yapılan sentez en klasik yöntemdir. Literatürde kalkonların sentezi için farklı katalizörler kullanılarak gerçekleştirilen benzer yöntemler bulunmaktadır (Şekil 1.23).



Şekil 1.23. Claisen-Schmidt Kondenzasyonu Genel Reaksiyon Şeması

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

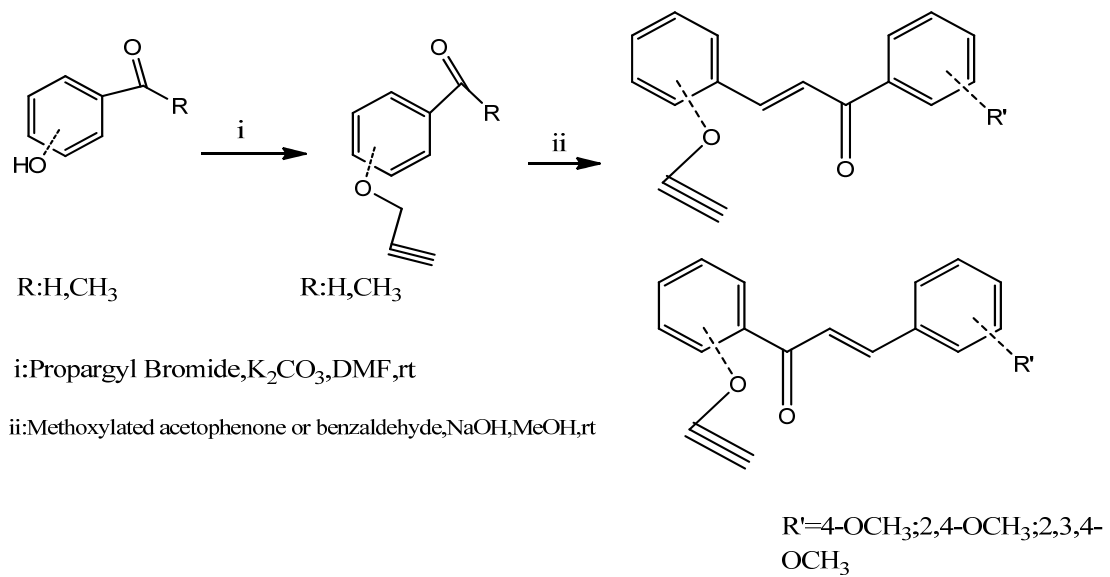
Tomar ve ark, (2007), 4'-piperizano asetofenon veya 3-asetil-2,5-diklorotiyofeni aromatik aldehitlerle reaksiyona sokarak çeşitli kalkon türevleri sentezlemişlerdir.



X:H,3-CH₃,4-CH₃,4-OCH₃,3,4,5-trimetoksi,4-Cl,3-NO₂

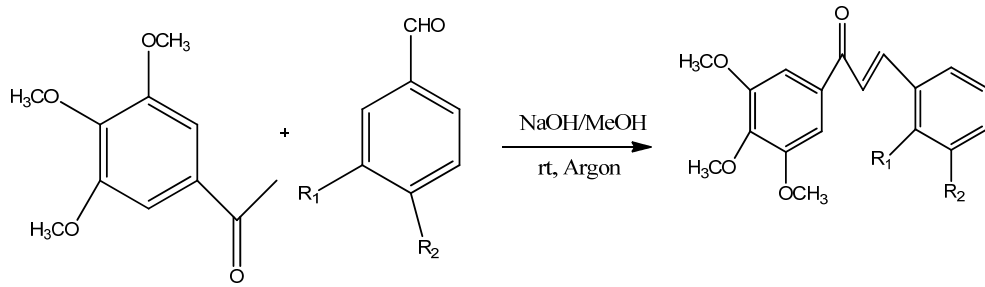
Şekil 2.1. Kalkon Türevleri Sentezi

Hans ve ark, (2010) hidroksiasetofenon veya benzaldehitin vanilin veya asetovanilondan Claisen-Schmidt kondenzasyonu sonucu asetilenik kalkonları sentezlemişlerdir.



Şekil 2.2. Claisen-Schmidt kondenzasyonu sonucu asetilenik kalkonların sentezi (Hans ve ark. 2010)

Bonesi ve ark, (2010) 3,4,5-trimetoksi asetofenonun substitue benzaldehitlerle aldolik kondenzasyon reaksiyonu sonucu bir dizi kalkon bileşiği sentezlemişlerdir (Şekil 2.3).

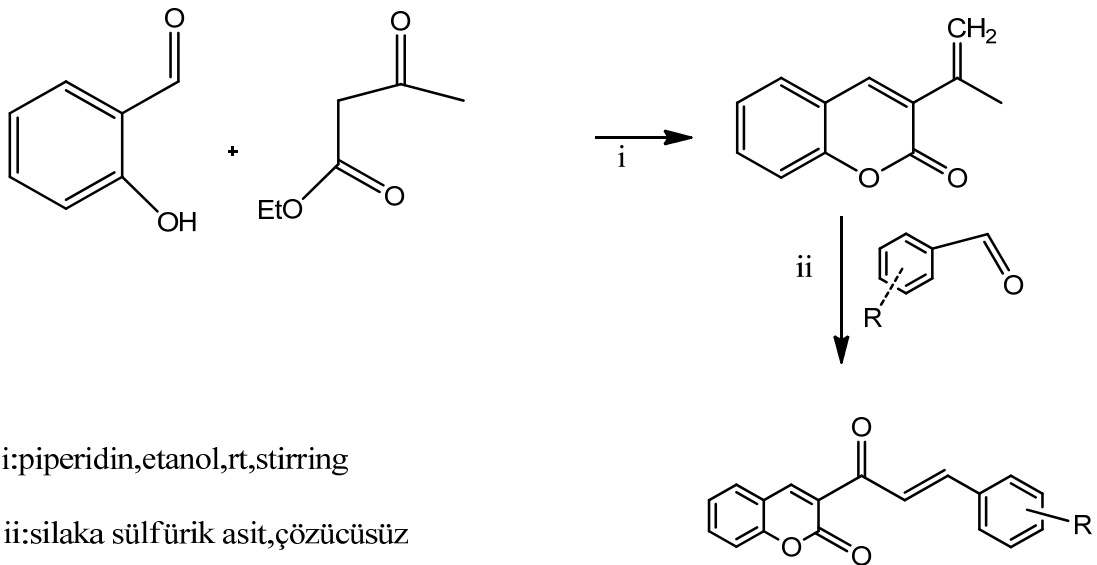


R₁:H,OCH₃,OH,NO₂,NH₂F

R₂:H,OCH₃,OH,NO₂

Şekil 2.3. Aldol kondenzasyon reaksiyonu ile kalkonların sentezi (Bonesi ve ark. 2010)

Wanare ve ark, (2010) 3-asetil kumarinin benzaldehit türevleriyle kondenzasyonunu heterojen katalizör (silika sülfürik asit) kullanarak çözücüsüz ortamda gerçekleştirerek α -piranokalkonları sentezlemişlerdir (Şekil 2.4 ve şekil 2.5).

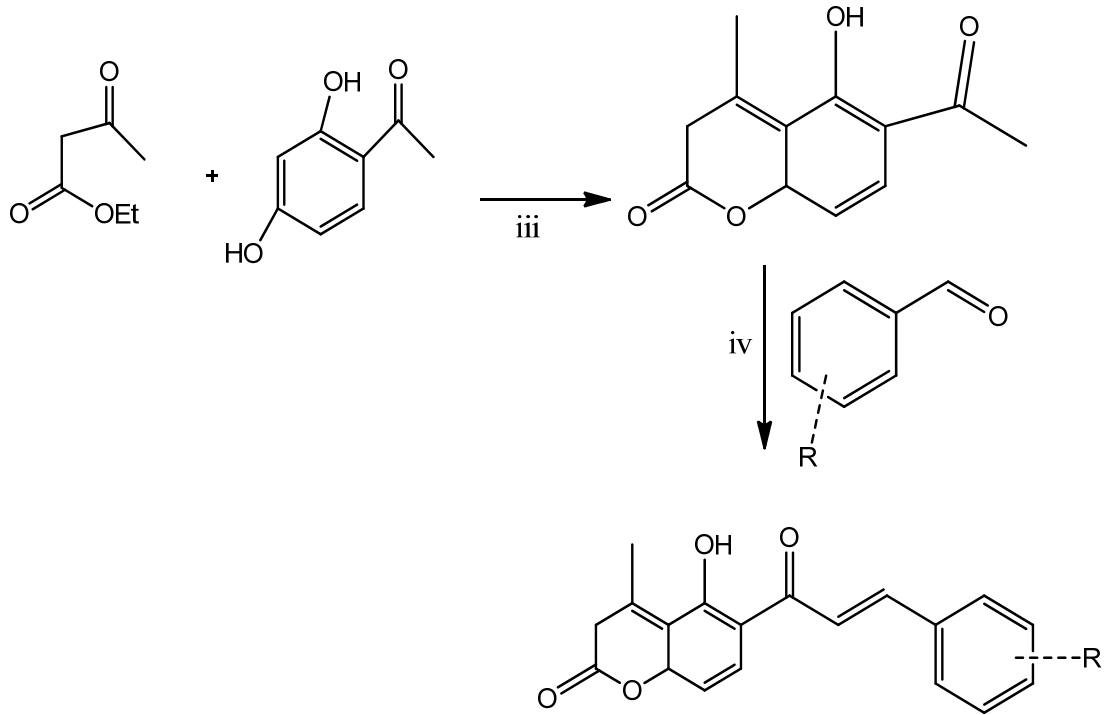


i:piperidin,etanol,rt,stirring

ii:silika sülfürik asit,çözücüsüz

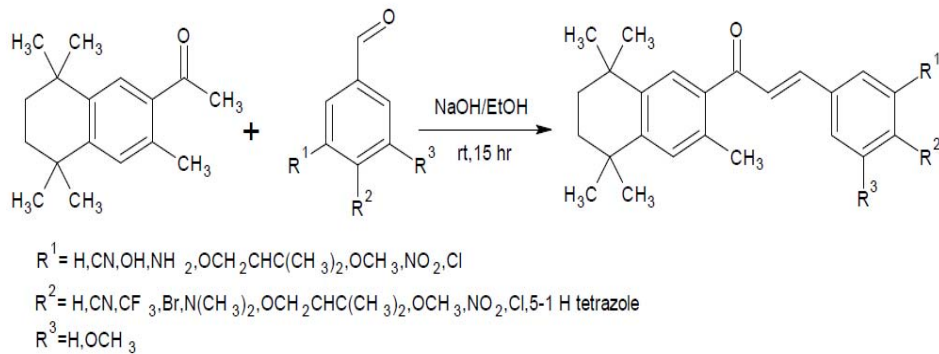
R:3,4,5-OCH₃;3-OCH₃;4-H;3,4OCH₃;4-OCH₃;2,5-OCH₃;2,3,4-OCH₃;2,4,5-OCH₃;2-OCH₃

Şekil 2.4. 3-asetil kumarinden α -piranokalkonların sentezi (Wanare ve ark. 2010)



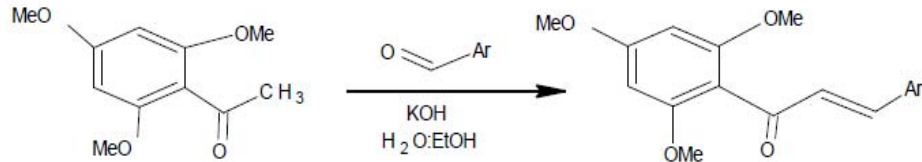
Şekil 2.5. 3-asetil kumarin türevlerinden kalkon sentezi (Wanare ve ark. 2010)

Mizuno (2010), asetofenon ve benzaldehit türevlerinden NaOH ve etanol varlığında retinoid-kalkon hibritlerini sentezlemiştir .



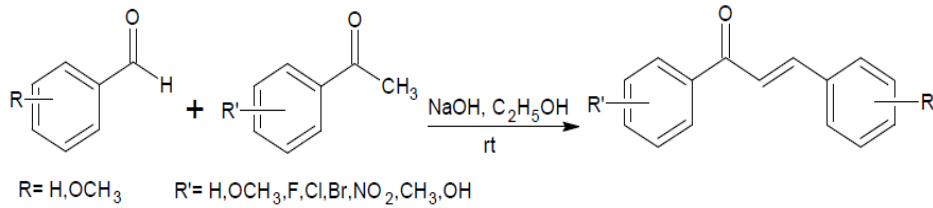
Şekil 2.6. Retinoid kalkon hibritlerinin sentezi (Mizuno ve ark.2010)

Champelovier ve ark, (2013) 2',4',6'-trimetoksiasetofenonun etanol içerisinde sulu KOH katalizörlüğünde aril aldehitlerle reaksiyonu sonucu kalkon sentezlemişlerdir.



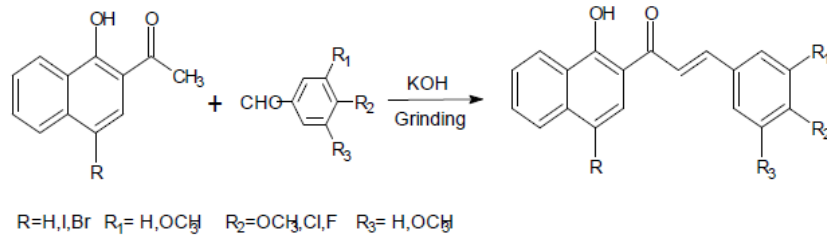
Şekil 2.7. Asetofenon ve aldehit türevlerinden kalkon sentezi (Champelovier ve ark. 2013)

Bandgar ve ark, (2010) 1-fenil etanonun 2,4- dimetoksi benzaldehit veya 3,4,5- trimetoksi benzaldehit ile NaOH katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu 3- (2,4- dimetoksi fenil)-1-fenil propenonu sentezlemişlerdir.



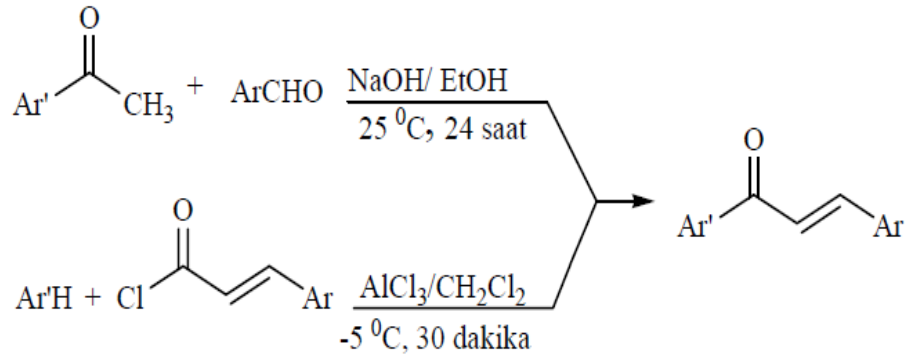
Şekil 2.8. NaOH katalizörlüğünde kalkon sentezi (Bandgar ve ark. 2010)

Zangade ve ark, (2011).2-asetil 1-naftol ile çeşitli benzaldehit türevlerinin KOH varlığında reaksiyonu sonucu kalkon türevlerini sentezlemişlerdir.



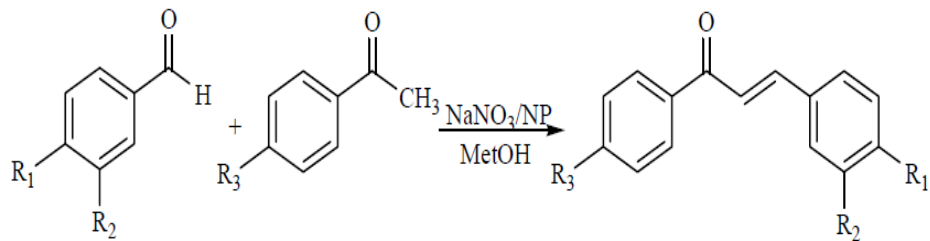
Şekil 2.9. 2-asetil 1-naftolden KOH katalizörlüğünde kalkon sentezi (Zangade ve ark. 2011)

Batt ve ark, 1993 yılında kalkonların sentezi için 2 farklı yöntem kullanmıştır. İlk yöntemde asetofenon ve benzaldehit türevleri oda sıcaklığında NaOH ile muamele edilmesiyle diğer yöntemde ise sübtitue aromatik bileşik ve sübtitue sinnamoil klorürden AlCl₃ varlığında Friedel-Crafts açilasyonu yoluyla kalkonları sentezlemiştir.



Şekil 2.10. 2 farklı yöntemle kalkonların sentezi (Batt ve ark. 1993)

Sebti ve grubu 2001 ve 2002 yıllarında ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda benzaldehit ve asetofenon türevlerini doğal fosfat katkılı sodyum nitrat ve lityum nitrat katalizörleriyle (NaNO₃/NP ve LiNO₃/NP) etkileştirerek yüksek verimle kalkon türevleri sentezlemiştir. Sonuçların bir özeti çizelge 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.11. Doğal fosfat katkılı katalizörlerle yüksek verimle kalkon türevlerinin sentezi (Sebti ve ark. 2001, 2002)

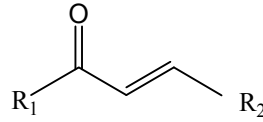
Çizelge 2.1. Doğal fosfat katkılı % verimleri ve sentez süreleri (Sebti ve ark, 2001).

Ürün			% Verim / zaman (saat)	
R ¹	R ²	R ³	Na ₂ NO ₃ / NP	LiNO ₃ / NP
H	H	H	98/18	98/12
Cl	H	H	94/16	97/12
H	NO ₂	H	94/16	98/12
OCH ₃	H	H	91/36	88/24
H	H	OCH ₃	90/24	90/24
Cl	H	OCH ₃	93/48	80/24
H	NO ₂	OCH ₃	81/48	83/24
OCH ₃	H	OCH ₃	70/48	89/48
H	H	NO ₂	92/16	98/12
Cl	H	NO ₂	94/16	98/12
H	NO ₂	NO ₂	95/24	97/12
OCH ₃	H	NO ₂	93/16	94/12

2.1. Kalkonların Biyolojik Aktivite Çalışmaları

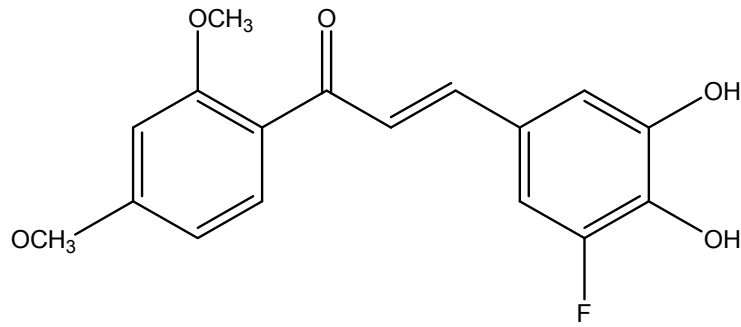
Lin ve grubu bir dizi kalkon ve flavanoid türevinin öldürücü ve bulaşıcı bir hastalık olan tüberküloza karşı aktivitelerini incelemişlerdir. Yaptıkları çalışma sonucunda iki kalkon türevinin (a ve b) ve dört kalkon tipi bileşiğin (c, d, e ve f) tüberküloz bakterisine karşı %90'ın üzerinde inhibisyon gösterdiğini tespit etmişlerdir (Lin ve ark. 2002). Çizelge 2.2'de sonuçların bir özeti verilmiştir.

Çizelge 2.2. Tüberküloza karşı inhibisyon gösteren kalkon türevleri.



Bileşik	R ₁	R ₂	12,5 mg/ ml'de % inhibisyon aktivitesi
a	2- Hidroksifenil	3- Klorofenil	90
b	2- Hidroksifenil	3-İyodofenil	92
c	4-Florofenil	3- Piridin-3-yl	98
d	3- Hidroksifenil	Fenantren-9-yl	97
e	Piridin-3-yl	Fenantren-9-yl	96
f	Furan-2-yl	3-fenil	96

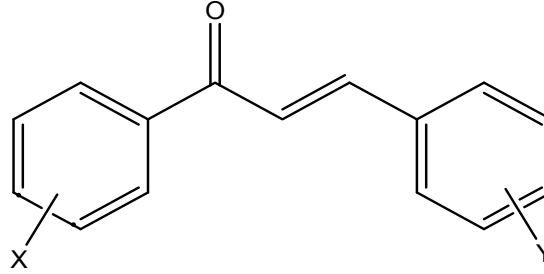
Nakamura ve ark, (2002), florlanmış 3,4-dihidroksikalkonlar üzerinde yaptıkları çalışmada, kalkonların antiperoksidasyon ve in vitro (bir test tüpü içerisinde) şartlarda antitümör olarak biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Bu kalkonların fare bazofilik lösemi-1 hücreleri üzerinde 5-lipoksigenaz inhibisyonu gösterdikleri belirlenmiştir. Ayrıca 6-floro-3,4-dihidroksi-2',4'-dimetoksikalkonun (Şekil 2.12) kullanılan bir insan kanser kültür paneli üzerinde oldukça etkili olduğu görülmüştür .



Şekil 2.12. 6-fluoro-3,4-dihidroksi-2',4'-dimetoksikalkon

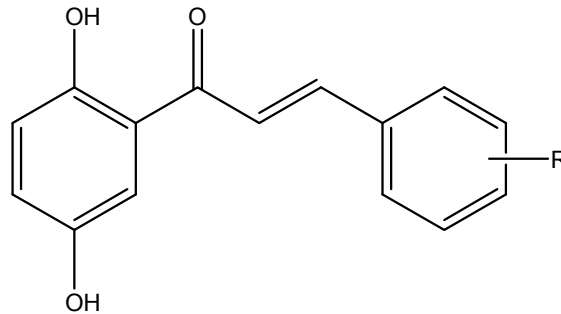
Koteswara ve ark, (2004), 2'-oksijenlenmiş kalkon türevlerinin, laboratuvar şartlarında insan tümör hücrelerine (Jurkat, U937 vb.) ve normal hücrelere (tek çekirdekli kan hücreleri) karşı sitotoksik etkilerini araştırmıştır. Bu kalkon türevlerinin normal hücreler üzerinde de inhibisyon etkisi gösterdiği tespit edilmiş ancak tümör hücreleriyle IC₅₀ (%50 inhibisyon konsantrasyonu) değerleri karşılaştırıldığında normal hücreler için bu değerin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Sonuçlar Çizelge 2.3'de verilmiştir.

Çizelge 2.3. Tümör hücrelerine karşı inhibisyon değerleri



X	Y	IC50 Konsantrasyonlu	
		Jurkat	U937
2, 4, 6-OCH3	-	2,5µM	6,7µM
2-OH-4, 6-OCH3	2,3-OCH3	1,7µM	1,5µM
2-OH-4-OCH3	2,5-OCH3	3,2µM	16,0µM
2-OH-3, 4-OCH3	2,3,4-OCH3	5,3µM	5,3µM

Nam ve grubu bir dizi 2',5'-dihidroksikalkon türevlerinin tümör hücre kültürlerine (fare cilt tümörü, insan kalın bağırsak kanseri ve insan epitelyum tümörü) karşı ve insan göbeğine karşı damarlı endotel hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. İncelenen kalkon türevleri arasından birkaçının belirgin sitotoksik seçicilik gösterdiği rapor edilmiştir. Yeni kan damarlarının endotel hücrelerinden oluşumu (anjyogenez) katı tümör gelişmesinin bir ön koşuludur, anjyogenezin inhibisyonu gelişmeyi ve kanserli tümörlerin çoğalmasını sınırlayacaktır. Bu sonuçlara dayanarak Nam ve grubu kalkonların potansiyel anjyogenez inhibitörü olabileceğini öne sürmüşlerdir (Nam ve ark, 2003).



R= -H, -F, -Cl, -Br, -NO₂, OH, -OCH₃, N(CH₃)₂, -fenil, -naftil,-piridin-3-yl, indol-3-yl, -kinolin-2-yl, -CH=CHPh
2', 5'- Dihidroksikalkon türevleri

Şekil 2.13. Tümör Hücreleri Üzerine Etkili Kalkon Sentezi

2.2. Kumarinlerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Literatürde yer alan kumarin türevlerinin gösterdikleri biyolojik aktivite çalışmalarının bir özeti çizelge 2.4’de verilmiştir.

Çizelge 2.4. Kumarin ve türevlerinin biyolojik aktiviteleri

Analjezik (Ağrı kesici)	(O’ Kennedy ve Thornes 1997)
Antibakteriyel ve Kolodziej 1997)	(Soine 1964; Inoue ve ark. 1994; Kayser ve
Anti-fungisit	(O’ Kennedy ve Thornes 1997)
Anti-helminitik (Solucan düşürücü ilaç)	(Soine 1964)
Anti- HIV ark. 1998;	(O’ Kennedy ve Thornes 1997; Spino ve Ivezic ve Trkovnik 2003)
Anti- inflamasyon (İltihaplanma Kesici)	(O’ Kennedy ve Thornes 1997)
Antikanserojen ark.2002, Kempen ve ark.2003; Reddy ve ark. 2004)	(Sener ve Mutlugil 1987; Wang ve
Antikoagülan Murray 1982; (Kan sulandırıcı)	(Soine 1964; Sinser ve Kong 1966;
ve Manolov 2003)	Wolfbeis, Fierlinger ve ark. 1983, Sener ve Mutlugil 1987; Takadate, Masuda ark. ;O’Kennedy ve Thornes 1997;
Antioksidan	(Kontogiorgis ve Hadjipavlou- Litina 2003)

Çizelge 2.4. Devamı

Düretik (İdrarı artıran bir ilaç)	(O' Kennedy ve Thornes 1997)
Hipotermal (Ateş düşürücü)	(Soine 1964)
İltihaplanmayı azaltmak	(Khan ve Sharma 1993)
Koloretik Karaciğerden safra salgılanmasını uyaran madde	(Soine 1964)
Lipit düşürücü ajanlar	(Madhab-van ve ark. 2003)
Östrojenik	(Soine 1964)
Solunum stimülasyonu	(Soine 1964)
Steroid 5 α – redüktaz'ın inhibesi	(Fan ve ark. 2001)
Vazodilatör O'Kennedy ve (Damar genişletici)	(Soine 1964; Hoult ve Paya 1996; Thornes 1997)

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

Etil asetoasetat, Salisilaldehit, Benzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 4-metilbenzaldehyt, Etanol, Piperidin, Amberlyst 26A, NaOH, Dietil eter, Aseton, Kloroform, Etil asetat, Dimetil sülfoksit (DMSO), sodyum sülfat, Merck ve Sigma Aldrich firmalarından temin edilmiştir. Bu kimyasallar deneylerde herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan kullanılmıştır.

3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Erime Noktası Tayini: Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının saptanması, toz haline getirilmiş maddenin bir ucu açık kapiler borulara ½ cm kadar doldurularak Elektrotermal 9100 erime noktası için kullanılmıştır.

IR Spektroskopisi ile Analiz: Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, KBr içinde madde miktarının yaklaşık % 1 oranında olduğu karışımla hazırlanan tabletler kullanılarak bir Perkin Elmer 55148 Spektrofotometre’de alınmıştır.

¹H ve ¹³C NMR: NMR spektrumları İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde bulunan Bruker 600 Mhz Ultrashield marka NMR cihazında (¹H 600 Mhz , ¹³C 150 Mhz) alınmıştır. NMR analizlerinde çözücü olarak CDCl₃ (çözücü pikleri; δppm H 7.24; δ C 77.23) veya DMSO_{4-d₆} (çözücü pikleri; δppm H 2.50; δ C 39.51) kullanılmıştır.

3.2. Metot

Deneyler iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada kalkonların sentezinde de kullanılacak olan 3-asetilkumarin bileşiği **3** sentezlenmiştir. **3** nolu bileşiğin sentezi iki farklı katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bunun ilki geleneksel olan yöntemdir ve oda sıcaklığında iki boyunlu balonda çözücüsüz ortamda gerçekleştirilmiştir. İkinci yöntemde ise ultra sonik banyoda yine çözücüsüz ortamda deney gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1).

3.2.1. Geleneksel Yöntemle Sentez

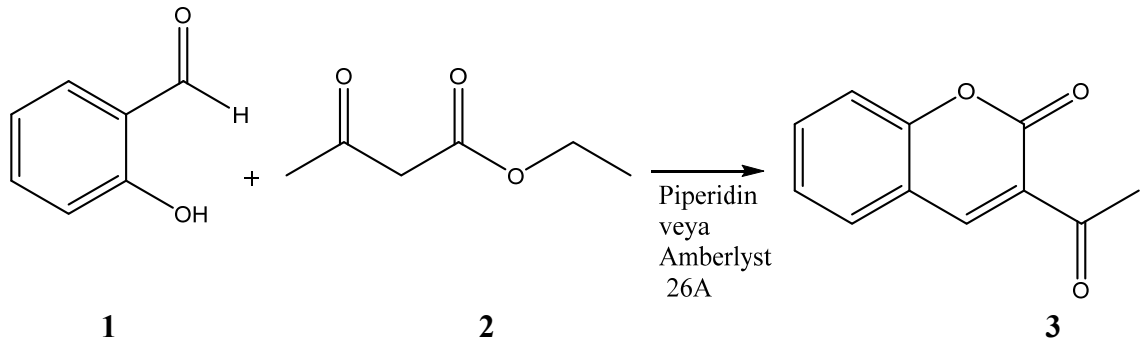
İki boyunlu balona etil asetoasetat **1** (10 mmol), salisilaldehit **2** (10 mmol) eklenerek magnetik karıştırıcıda oda sıcaklığında karıştırılmış daha sonra katalitik miktarda (molce %10) piperidin damla damla eklenmiştir. Piperidin eklenmesiyle birlikte ortam önce sarımsı sonra turuncu renk almıştır. 5 dakika sonra katılaşma gözlenmiş ve deney sonlandırılmıştır. Ortamı nötrleştirmek için %5'lik HCl kullanılmıştır. Katalizörün fazlası asit ile alındıktan sonra sarımsı katı etanolde kristallendirilmiştir. Ürün oluşumu ince tabaka kromatografisi (İTK) [hekzan:etil asetat (4:1)] ile kontrol edilmiştir. Aynı işlem katalizör olarak Amberlyst 26A kullanılarak da tekrarlanmış ve sentezlenen 3-asetil kumarin **3** etanolde kristallendirilmiştir.

3.2.2. Ultrasonik Titreşimle Sentez

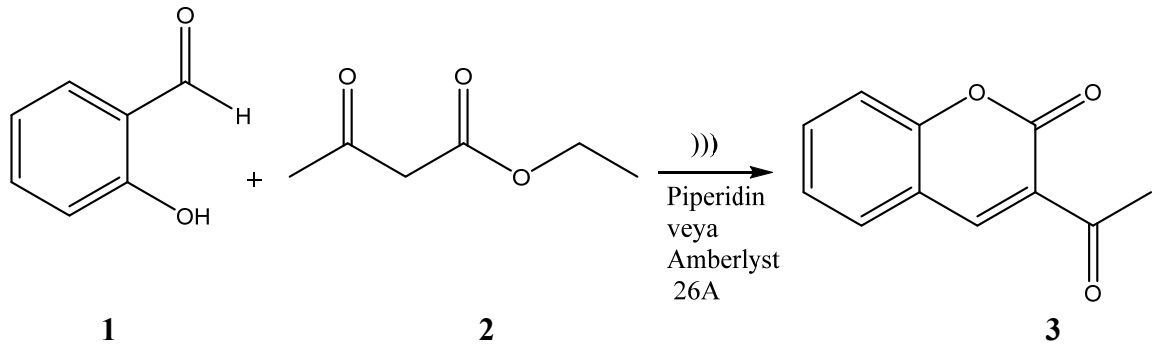
Hem piperidin kullanılarak yapılan hem de Amberlyst 26A kullanılarak yapılan deneyler 10 mmol salisilaldehit **1** ve 10 mmol etilasetoasetat **2** kullanılarak ultrasonik banyoda da gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.2). Sentez sırasında herhangi bir çözücü kullanılmamıştır.

3.2.3. Kalkon Sentezi

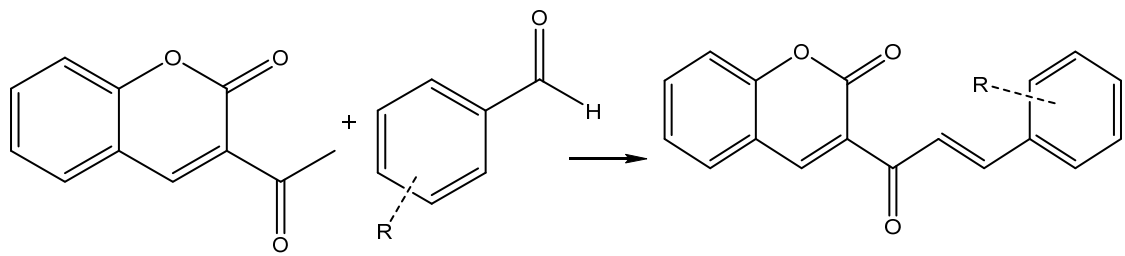
Sentezlenen 3-asetilkumarin bileşiği **3** ikinci aşamada çeşitli kalkon türevlerinin sentezi için kullanılmıştır. Her bir kalkon türevi için iki boyunlu balonda 3-asetil kumarin **3** (10 mmol) ve aldehit bileşiği (10 mmol) (salisilaldehit **4**, 4-metoksibenzaldehit **5**, 4-metilbenzaldehit **6**, benzaldehit **7** ve 4-klorobenzaldehit **8**), 50 ml etanol içinde çözülerek yağ banyosunda magnetik ısıtıcı kullanılarak geri soğutucu altında ısıtılmış, tam çözünme gerçekleştikten sonra katalitik miktarda katalizör (molce %10) (piperidin, NaOH veya Amberlyst 26A) eklenmiştir. Katalizör ilavesi tamamlandıktan sonra karışım magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak geri soğutucu altında 3-9 saat ısıtılmıştır (Şekil 3.3). Reaksiyon süresince sıcaklık 80°C'yi geçmemiş ve katalizör ilavesinden itibaren katı oluşumu gözlenmiştir. Ürün oluşup oluşmadığı İTK [hekzan:etil asetat (3:2)] ile kontrol edilmiştir. Reaksiyon sonunda oluşan katı soğukta süzülerek alınmış, etanol ile 3 defa yıkama işlemi yapıldıktan sonra kalan katı kloroformda çözülerek kristallendirilmiştir.



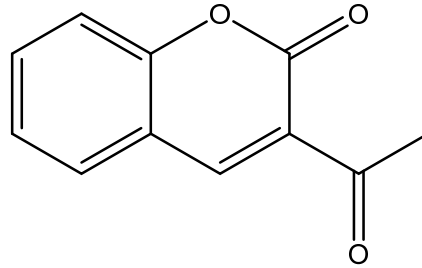
Şekil 3.1. 3-asetilkumarin sentezi genel reaksiyon denklemi



Şekil 3.2. Ultrasonik titreşimlerle gerçekleştirilen 3-asetilkumarin sentezi

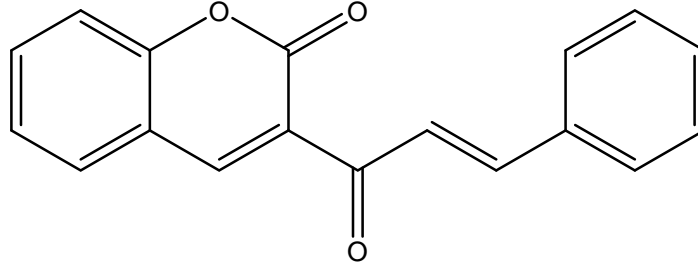
R: H; OH; CH₃; OCH₃; Cl

Şekil 3.3. Çeşitli kalkon türevlerinin sentezi için genel reaksiyon

3.2.3.1. 3-asetil-2H-kromen-2-on (3)

Sarı kristal madde; Erime Noktası: 119,8-120,0°C; Verim (%99)

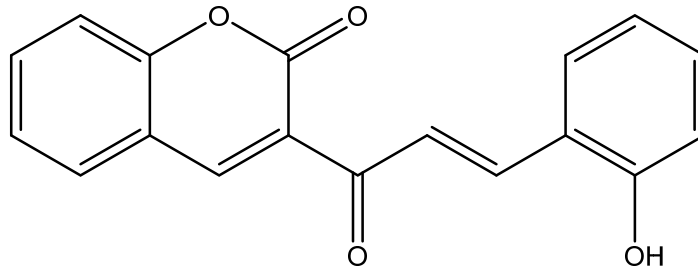
IR V_{\max} (KBR)/ cm^{-1} :3029.59(k,C-H), 1738.64(k,C=O), 1674.0(k,C=O),1555.79 ve 1452.87(k,C=C), 1264.24(k,C-O) δ_{H} (300 MHz, DMSO₄-d₆) 8.65 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 2.58 (s, 3H); δ_{C} (75 MHz, DMSO₄-d₆) 195.06, 158.39, 154.56, 147.01, 134.45, 130.74, 124.90, 118.12, 116.07, 30.01.

3.2.3.2. 3-Sinnamoil-2H-kromen-2-on (3a)

Sarı kristal madde; Erime Noktası: 201-202°C; Verim (%88)

IR V_{\max} (KBR)/ cm^{-1} :3029.59(k,C-H), 1738.64(k,C=O), 1674.0(k,C=O),1555.79 ve 1452.87(k,C=C), 1264.24(k,C-O)

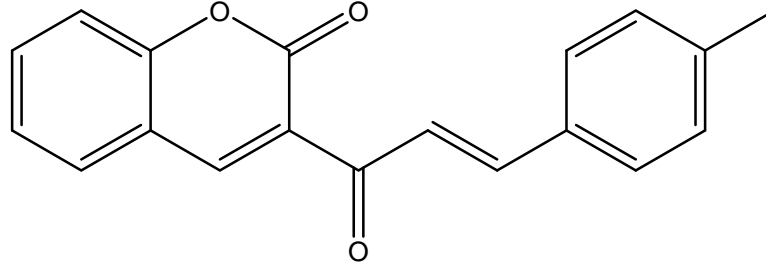
δ_{H} (300 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-d}_6$) 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, $J= 8.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J= 1.2$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J_1= 7.8$ Hz, $J_2= 1.2$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 5H) ;

3.2.3.3. (Z)-3-(3-(2-hidroksifenil)akriloil)-2H-kromen-2-on (3b)

Beyaz kristal madde; Erime Noktası: 280-281°C; Verim (%55)

IR V_{\max} (KBR)/ cm^{-1} :3121.17(k,OH), 3029.59(k,C-H), 1738.64(k,C=O), 1674.0(k,C=O),1555.79 ve 1452.87(k,C=C), 1264.24(k,C-O)

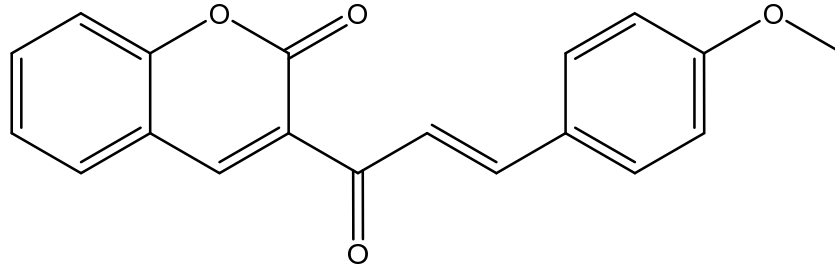
δ_{H} (300 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-d}_6$) 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, $J= 7.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J= 1.2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1= 7.8$ Hz, $J_2= 1.5$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 5.35 (s, 1H);

3.2.3.4. (Z)-3-(3-(p-tolil)akriloil)-2H-kromen-2-on (3c)

Sarı kristal madde; Erime Noktası: °C; Verim (%87)

IR V_{\max} (KBR)/ cm^{-1} :3029.59(k,C-H), 1738.64(k,C=O), 1674.0(k,C=O),1555.79 ve 1452.87(k,C=C), 1264.24(k,C-O)

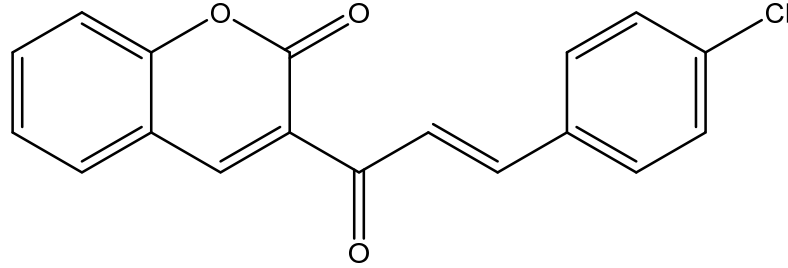
δ_{H} (300 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-d}_6$) 8.59 (s, 1H), 8.39 (d, $J= 7.8$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, $J= 6.9$ Hz, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 4H), 2.43 (s, 3H) ;

3.2.3.5. (Z)-3-(3-(4-metoksifenil)akriloil)-2H-kromen-2-on (3d)

Sarı kristal madde; Erime Noktası: 205-206°C; Verim (%92)

IR V_{\max} (KBR)/ cm^{-1} :3029.59(k,C-H), 1738.64(k,C=O), 1674.0(k,C=O),1555.79 ve 1452.87(k,C=C), 1264.24(k,C-O)

δ_{H} (300 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-d}_6$) 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, $J= 8.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J= 1.2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1= 7.8$ Hz, $J_2= 1.2$ Hz, 1H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 4H), 3.84 (s, 3H) ;

3.2.3.6. (Z)-3-(3-(4-klorofenil)akriloil)-2H-kromen-2-on (3e)

Sarı kristal madde; Erime Noktası: 188-190°C; Verim (%78)

IR V_{\max} (KBR)/ cm^{-1} :3029.59(k,C-H), 1738.64(k,C=O), 1674.0(k,C=O),1555.79 ve 1452.87(k,C=C), 1264.24(k,C-O), 756.12(k,C-Cl)

δ_{H} (300 MHz, $\text{DMSO}_4\text{-d}_6$) 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, $J= 6.9$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87-7.55 (m, 5H), 7.52-7.42 (m, 3H) ;

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Oksijen içeren doğal heterosiklik bileşiklerden olan kumarinler; geniş bir bitki grubunda doğal olarak bulunan ve ticari kullanımları için yıllardır bitkilerden izole edilmelerinin yanında sentetik olarak da üretilen önemli bir bileşik grubudur. Kumarinler ile birlikte kalkon ve türevleri de yüksek biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle özellikle ilaç sektöründe antioksidan, antiviral, antifungal, antikanser, anti-HIV, antikoagülan etki göstermeleri sebebiyle önemlidirler. Ayrıca parfüm, gıda, plastik, boya endüstri gibi geniş kullanım alanına sahiptirler. Kumarinler üzerinde son yıllarda yapılan çalışmalar bu bileşiklerden elde edilen polimerlerin lüminesans etki gösterdiklerini, aynı zamanda da güneş ışığını absorbe edebildiklerini göstermiştir.

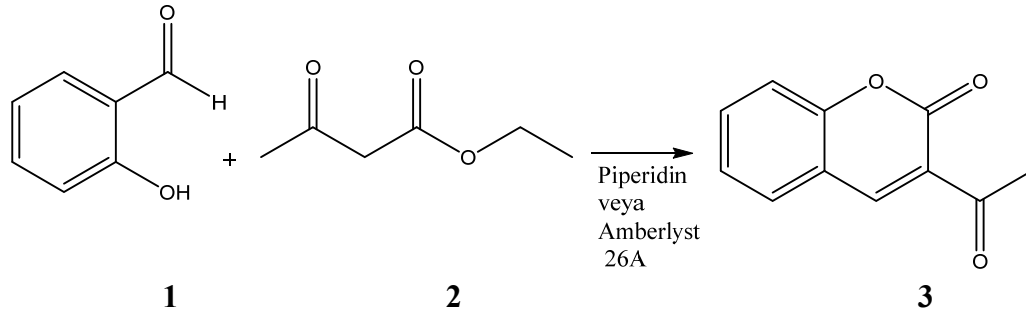
Yapılan literatür taramasına göre çok sayıda kalkon türevi, farklı yöntem ve farklı katalizörler kullanılarak sentezlenmiştir. Kalkonlara bağlı fonksiyonel grupların çeşitliliği bileşiğe farklı özellikler katarak o bileşiklerin farklı biyolojik etki göstermelerine sebep olmaktadır. Bu yüzden kalkon üzerine olan çalışmalar günümüzde de farklı sektörlerde devam etmektedir.

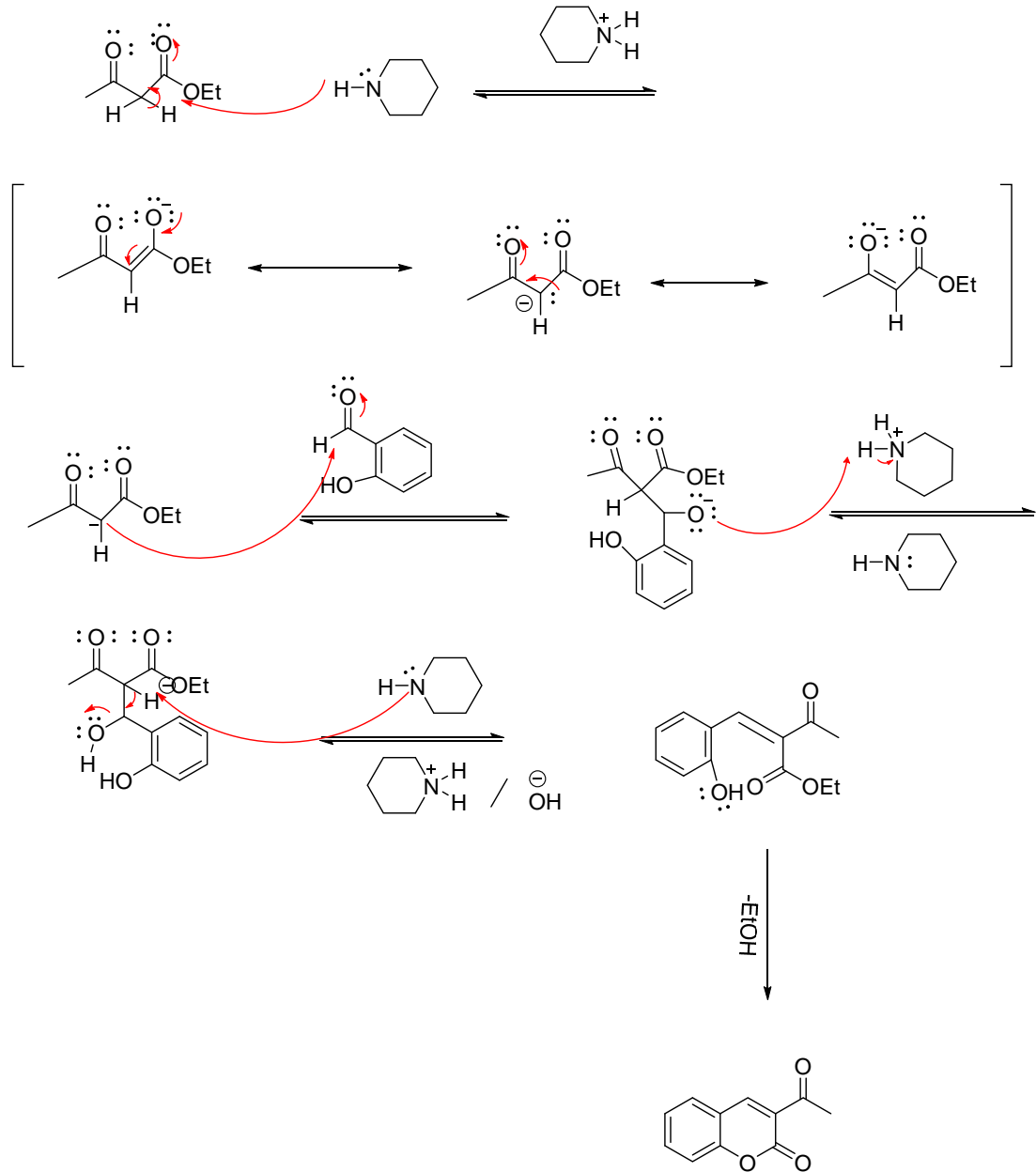
Bu bilgiler dahilinde tez çalışmasında çözücüsüz ortamda piperidin ve Amberlyst 26A katalizör olarak kullanılarak oda sıcaklığında ve ultrasonik titreşimle 20-25°C sıcaklık aralığında iki farklı yöntemle 3-asetilkumarin **3** sentezlenmiştir. Genel tepkime denklemi ve bu tepkimeye ait mekanizma Şekil 4.1 ve Şekil 4.2 de verilmiştir. 10 mmol salisilaldehit **1** ve 10 mmol etilasetoasetat **2** kullanılarak oda sıcaklığında çözücü kullanmadan geleneksel yöntemle gerçekleştirilen deneylerden piperidinin katalizör olarak kullanılarak literatürde bilinen şekliyle yapılmış ve %93 verim elde edilmiştir. Etil asetoasetat **2** ve salisilaldehitten **1** (1:1) oranında alınarak yapılan her deney sonunda elde edilen sarımsı madde üzerinde turuncu renkte katalizör kalıntısı kalmış ve yapılan ince tabaka kromatografisi (İTK) analizinde ortamda salisilaldehitin **1** de az miktarda bulunduğunu göstermiştir. Aynı deneyin Amberlyst 26A kullanılarak yapılmasıyla da verim %70 olarak elde edilmiştir (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. 3-asetil kumarin **3** sentezi elde edilen verimler

Reaksiyon Ortamı	Verim (%)	
	Piperidin	Amberlyst 26A
Oda sıcaklığı	93	70
Ultrasonik Banyo	99	85

Tam homojen karışımın elde edilmesi için aynı reaksiyon ultrasonik titreşimlerle gerçekleştirilmiştir. Salisilaldehit (**1**) (10 mmol) ve etil asetoasetat (**2**) (10 mmol) eklenerek çözücü kullanmadan beş dakika reaksiyon süresinde piperidin ile yapılan deneyde tam sarımsı madde elde edilmiştir. Bu reaksiyon sonunda verim %99 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.1). Amberlyst 26A ile ultrasonik banyoda yapılan deneyde de verim artışı elde edilmiştir (Verim %85). Burada ultrasonik banyodaki titreşim dalgaları reaktantların daha iyi homojenize olmalarına yardımcı olarak ve çarpışma olasılığını arttırarak manyetik karıştırıcıdan daha etkili bir karışma sağlamış dolayısıyla verimi de arttırmıştır (Şekil 4.2’de 3 nolu bileşiğin oluşum mekanizması verilmiştir).

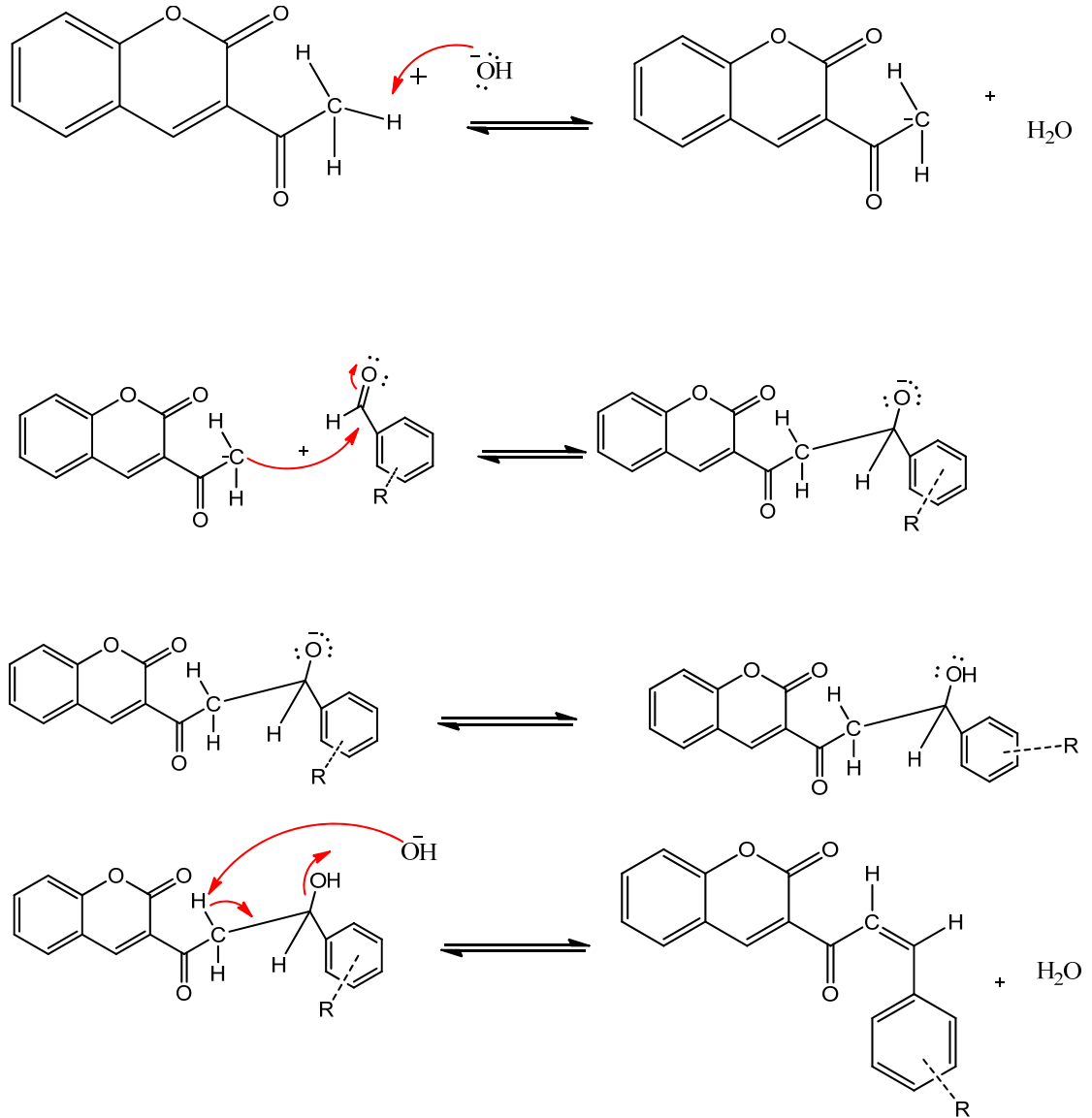
Şekil 4.1. 3-asetilkumarin **3** sentezi genel tepkime



Şekil 4.2. 3-asetilkumarin 3 oluşum mekanizması

Elde edilen 3-asetil kumarin 3 bileşiği kalkon sentezi için başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Beş farklı aldehit bileşiğinin 3-asetilkumarin 3 ile reaksiyonundan beş-farklı kalkon türevi sentezlenmiştir. (Şekil 4.3). Çözücü olarak etanol, katalizör olarak da NaOH, piperidin ve Amberlyst 26A kullanılmıştır. Ortalama 80°C sıcaklıkta 5-7 saat aralığındasürdürülen deneylerde ürün oluşumu İTK ile takip edilmiş ve tüm deneylerde 7 saat sonunda ısıtıcı kapatılarak 1 gün

boyunca karıştırılmaya devam edilmiş ve bu şekilde verim artışı tespit edilmiştir (Tablo 4.2, Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).



Şekil 4.3. Kalkon oluşum mekanizması

Çizelge 4.2. Elde edilen verim değerleri (Katalizör: Piperidin)

Kalkonlar	Verim (%)	
	7 saat	24 saat
3a	82*	88
3b	40	55
3c	78	87
3d	80	92
3e	70	78

*benzaldehit deneyi 5 saat sonunda tamamlanmıştır.

Çizelge 4.3. Elde edilen verim değerleri (katalizör: Amberlist 26A)

Kalkonlar	Verim (%)	
	7 saat	24 saat
3a	72*	80
3b	40	55
3c	75	85
3d	75	85
3e	61	72

*benzaldehit deneyi 5 saat sonunda tamamlanmıştır.

Çizelge 4.4. Elde edilen verim değerleri (katalizör: NaOH)

Kalkonlar	Verim (%)	
	7 saat	24 saat
3a	70*	78
3b	50	55
3c	60	72
3d	63	74
3e	55	63

*benzaldehit deneyi 5 saat sonunda tamamlanmıştır.

Katalizör miktarı ile ilgili çalışmalar NaOH ile denenmiştir. NaOH çözeltisi kullanıldığında kalkon oluşumunun olumsuz etkilendiği sonucu verimlerden anlaşılmaktadır (Çizelge 4.5). Bu nedenle NaOH'ın katı halde kullanılması tercih edilmiştir. Bu denemeler sonucunda en iyi verim molce %10 NaOH kullanılması halinde gözlenmiştir. (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.5. NaOH'in sulu çözeltisi yapılan kalkon sentezi verim değerleri

NaOH çözeltisi	Verim (%)				
	3a	3b	3c	3d	3e
%5	30	-	25	28	18
%10	33	-	30	30	22
%20	40	-	30	35	25
%40	50	18	40	42	33

Çizelge 4.6. Katı NaOH kullanıldığında yapılan kalkon sentezi

NaOH	Verim (%)				
	3a	3b	3c	3d	3e
%5	50	35	42	45	33
%10	70	50	60	63	55
%20	-	-	-	-	-
%40	-	-	-	-	-

NaOH derişiminin molce %10'dan daha fazla olması durumunda (%20 ve 40) reaksiyon ortamının kontrolü sırasıyla, 120 ve 30 dk sonunda zorlaştığı için deneylere devam edilememiştir.

Yapılan kalkon sentez deneylerinde en yüksek verimlerin, literatürde en iyi katalizör olarak yer alan piperidin kullanılması durumunda elde edilmiştir. Bu çalışmada literatürde yer almayan Amberlyst 26A katalizörü kullanılarak da kalkon sentezleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca kalkon sentezlerine katalizör ve katalizör miktarının etkisi araştırılmıştır. Kalkon sentezlenirken ortamda su oluşmaktadır. Bu

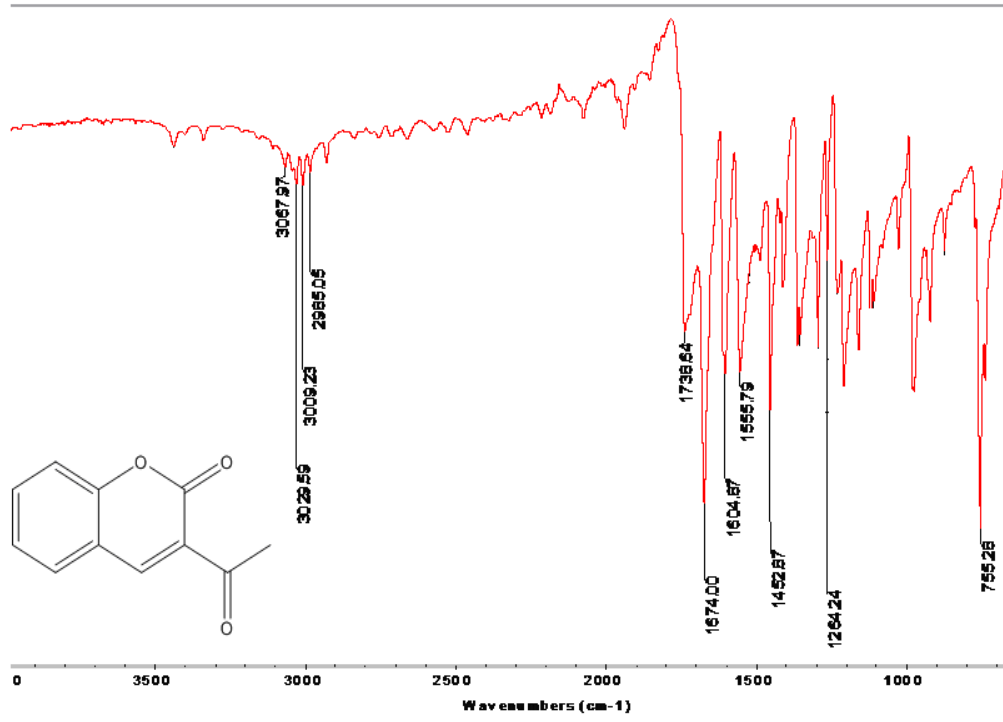
da katalizör verimliliğini etkilediği için NaOH'in sulu çözeltisi yerine direkt katı halde kullanma yoluna gidilmiştir. Katı halde kullanımında da fazla miktarda kullanıldığında reaksiyon ortamının kontrolünü güçleştirmiş deneyin tamamlanamamasına neden olmuştur. Yapılan bu çalışmalarda en iyi oranın molce %10 olduğu sonucuna varılmış ve diğer katalizörlerin de bu oranda kullanılmasına karar verilmiştir.

Yapılan deneylerde kalkon sentezinde kullanılan benzaldehit türevlerinde, substitüentin elektron verici grup olması durumunda sentezlenen kalkonun verimi genellikle yüksek olmuştur. Sadece salisilaldehit ile yapılan deneyde düşük verim elde edilmiştir. Bunun nedeni olarak da substitüe -OH grubu ile aldehitin karbonil grubu arasında molekül içi hidrojen bağı etkileşimi olduğu düşünülmektedir.

Çıkış maddemiz olan kumarini ultrasonik banyo kullanarak daha saf elde etmekle birlikte, kalkon türevlerinin sentezi için gerekli katalizör miktarının yapılan deneyler sonucunda molce %10 olması gerektiği sonucuna da ulaşılmıştır.

Kromotografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR verileriyle aydınlatılmıştır.

Elde edilen 3-asetil kumarinin (**3**) FT-IR spektrumları incelendiğinde; aromatik sp² C-H gerilimi, alifatik sp³ C-H gerilimi, C=O gerilimi, aromatik C=C gerilimi, alifatik C=C, C-O gerilim titreşimleri kendileri için belirgin olan bölgelerde gözlenilmektedir (Şekil 4.3). Şekil 4.3 incelendiğinde aromatik sp² C-H gerilimleri 3029 cm⁻¹'de yer almaktadır. Aynı şekilde alifatik sp³ C-H gerilimi de 2985 cm⁻¹ de görülmektedir. Bileşiğin lakton grubuna ait C=O gerilimi de 1738 cm⁻¹'de görülmektedir. Ayrıca diğer C=O gerilimi 1674 cm⁻¹'de görülmektedir Aromatik halkaya ait C=C gerilimleri 1604 ve 1555 cm⁻¹'de görülürken C-O gerilimleri de 1264.24 cm⁻¹'de görülmektedir.



Şekil 4.4. 3-asetilkumarin 3 bileşiğinin FT-IR spektrumu

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada önce kalkon sentezinde kullanılacak olan kumarin bileşiği iki farklı ortamda ve 2 farklı katalizörle ayrı ayrı sentezlenmiştir. Daha sonra ikinci aşamada kalkon bileşiklerinin sentezi 3 farklı katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Literatür çalışmalarında kumarin ve kalkon sentezi ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu bileşiklerin yaygın kullanım alanı ve farmakolojik alandaki yararları sebebiyle çeşitli sentez yöntemleri geliştirilmekte, verimli ve etkin bir şekilde sentezlenmelerine çalışılmakta ve her geçen gün farklı grupların bağlanmasıyla elde edilen kumarin ve kalkon bileşiği literatüre kazandırılmaktadır.

Bu çalışmada literatürde daha önce yer almayan farklı bir katalizör kalkon ve kumarin sentezinde denenmiş ve verime olan etkisi literatürdeki örnekleriyle kıyaslanmıştır. Ayrıca kumarin sentezine ultrasonik titreşimlerin etkisi çalışılmış ve olumlu etki yaptığı sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda sentezlenen bileşiklerin polimer, sentetik kimya ve farmakolojik alanda yararları vardır.

Kumarin sentezi çözücüsüz ortamda katalizör ile gerçekleşmektedir. Etkin bir katalizör bulunursa kalkon sentezi de çözücüsüz ortamda gerçekleştirilebilir. Aynı zamanda reaksiyon süresi kısaltılabilir. Elde edilen 3-asetilkumarin bileşiğinin türevleri ya da çeşitli halkalı aldehit türevleri kullanılarak farklı kalkon türevleri sentezlenebilir. Ya da elde edilen kalkon türevlerine çeşitli azot içeren substitüe gruplar yerleştirilerek buradan kalkon-imin bileşiklerine gidilebilir ki bu bileşikler hibrit bileşikler olarak bilinmekte birlikte ilaç endüstrisi için oldukça önemli yapılardır. Hem kumarin hem de kalkonda bulunacak substitüe gruplar yardımı ile bu hibrit bileşiklere geçiş yapılarak ilaç endüstrisi için önemli yeni bileşikler literatüre kazandırılabilir.

KAYNAKLAR

- AL-AYED, A. S., 2011 Synthesis, Spectroscopy And Electrochemistry Of New 3-(5-Aryl-4,5-Dihydro-1H-Pyrazol-3-yl)-4-Hydroxy-2H-Chromene-2-One 4,5 As A Novel Class Of Potential Antibacterial And Antioxidant Derivatives, *International Journal Of Organic Chemistry*, 1, 87-96.
- BANGDAR, B. P., GAWANDE, S. S., BODADE, R. G., TOTRE, J. V., KHOBRADE, C. N., 2010 Synthesis and Biological Evaluation of Simple Methoxylated Chalcones as Anticancer, Anti-inflammatory and Antioxidant Agents, *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 18; 1364-1370.
- BANDGAR, B. P., PATIL, S. A., GACCHE, R. N., KORBAD, B. L., HOTE, B. S., KINKAR, S. N., JALDE, S. S., 2010. Synthesis and Biological Evaluation of Nitrogen-Containing Chalcones as Possible Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents, *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 20; 730-733.
- BARGELLINI, L., FORTI-FORTI, 1911 Gazz. Chim. Ital., 41 (I); 750.
- BATT, D. G., GOODMAN, R., JONES, D. G., KERR, J. S., MANTEGNA, L. R., McALLESTER, C., NEWTON, R. C., NURNBERG, S., WELCH, P. K., COVINGTON, M. B., 1993. 2'-Substituted Chalcone Derivatives as Inhibitors of Interleukin-1 Biosynthesis, *J. Med. Chem.*, 36; 1434-1442.
- BEZWADA, S. R., 2008 Chemistry Of Coumarins, *Indofine Chemical Company*.
- SINGH, I., KAUR, H., KUMAR, S., KUMAR, A., LATA, S., KUMAR, A., 2010 Synthesis Of New Coumarin Derivatives As Antibacterial Agents, *International Journal Of ChemTech Research CODEN (USA)*, 2, 3, 1745-1752.
- BOGDAL, D., 1998 Coumarins: Fast Synthesis by Knoevenagel Condensation Under Microwave Irradiation, *Journal of Chemical Research (S)* 468-469.
- BOĞA, M., 2005 Kumarin Türevi Yeni 14:4 Taç Eter Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması, *Kimya, İstanbul Marmara Üniversitesi*.
- BİLALOĞLU, G. V., HARMANDAR, M., 1997 Flavonoidler, *Aktif Yayınevi, İstanbul*, Syf. 1-21, 107-127.

- BONESÌ, M., LOÌZZO, M. R., STATTÌ, G. A., MÌCHEL, S., TÌLLEQUÌN, F., MENÌCHÌNÌ, F., 2010 The Synthesis and Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitory Activity of Chalcones and Their Pyrazole Derivatives, *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 20; 1990-1993.
- BUHLER, D. R., MIRANDA, C., 2000. Antioxidant Activities of Flavonoids, *Department Of Environmental And Molecular Toxicology Oregon State University*, <http://lpi.oregonstate.edu/f-w00/flavonoid.html>
- BUOLAMWINI, J. K., ADDO, J., KAMATH, S., PATIL, S., MASON, D., ORES, M., 2005. Small Molecule Antagonists of The MDM2 Oncoprotein as Anticancer Agents, *Current Cancer Drug Targets* , 5; 57-68.
- CHAMPELOVIER, P., CHAUCHET, X., PUCH, F. H., VERGNAUD, S., GARREL, C., LAPORTE, F., BOUTONNAT, J., BOUMENDJEL, A., 2013 Cellular and Molecular Mechanisms Activating The Cell Death Processes by Chalcones: Critical Structural Effects, *Toxicology In Vitro*, 27; 2305-2315.
- CHOWDUHRY, A. R., SHARMA, S., MANDAL, S., GOSWAMI, A., MUKHOPADHYAY, S., MAJUMDER, H. K., 2002. Luteolin An Emerging Anticancer Flavonoid Poisons Eukaryotic DNA Topoisomerase I, *Biochem, J.*, 366; 653-661. India.
- FAYED, T. A., AWAD, M. K., 2004. Dual Emission of Chalcone-Analogue Dyes Emitting in The Red Region, *Chemical Physics*, 303; 317-326.
- FAN, G. J., MAR, W., PARK, M. K., CHOI, E. W., KIM, K., KIM, S., 2001 A Novel Class of Inhibitors for Steroid 5 α -reductase: Synthesis And Evaluation of Umbelliferone Derivatives, *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 11; 2361-2363.
- HAMLIN, A. T., LEADBEATER, N. E., 2013 Raman Spectroscopy As A Tool For Monitoring Mesoscale Continuous-Flow Organic Synthesis: Equipment Interface And Assessment In Four Medicinally-Relevant Reactions, *Beilstein Journal Of Organic Chemistry*, 9, 1843-1852.

- HANS, R. H., GUANTAÍ, E. M., LATEGAN, C., SMÍTH, P. J., WANC, B., FRANZBLAU, S. G., GUT, J., ROSENTHAL, P. J., CHÍBALE, K., 2010 Synthesis, Antimalarial and Antitubercular Activity of Acetylenic Chalcones, *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 20; 942-944.
- HARSHALL, A. D., HIMANI N. J., CHANDRASHAKER, P. P., RAMESHKUMAR, J. B., 2013 Synthesis, Characterization And Testing O f Biological Activity O f Some Novel Chalcones Derivatives O f Coumarin, *Chemical Science Transactions*, 2, 621-627
- HASNAH, O., ARSHAD, A., CHAN, K. L., BAGLEY, M. C., 2012 Microwave-Assisted Synthesis And Antioxidant Properties O f Hydrazinyl Thiazolyl Coumarin Derivatives, *Chemistry Central Journal*, 6, 32, 1-10.
- HERENCIA, F., FERRANDIZ, M. L., UBEDA, A., DOMINGUEZ, J. N., CHARRÍS, J. E., LOBO, G. M., ALCAREZ, M. J., 1998. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Chalcone Derivatives, *Bioorg. And Med. Chem.* 8; 1169-1174.
- HERTOG, M. G. L., HOLLMAN, P. C. H., 1996. Potential Health Effects of Dietary Flavonol Quercetin . *European Journal Of Clinical Nutrition*, 50; 63-71. Netherlands. www.vitaflex.com/res_potquera.php.
- HOESCH, K., 1915 A New Synthesis of Aromatic Ketones. I. Preparation of Some Phenol Ketones. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 48; 1122-1133.
- HOULT, J. R. S., PAYA, M., 1996 Pharmacological And Biochemical Actions of Simple Coumarins: Natural Products With Therapeutic Potential, *General Pharmacology*, 27(4); 713-722.
- INOUE, Y., KONDO, H., TAGUCHÍ, M., JÍNBO, Y., SAKAMOTO, F., TSUKAMOTO, G., 1994 Syntesis and Antibacterial Activity of Thiazolopyrazine-Incorporated Tetracyclic Quinolone Antibacteria, *J. Med. Chem*, 37; 586-592.

- ITO, C., ITOIGAWA, M., MISHINA, Y., FILHO, V. C., ENJO, F., TOKUDA, H., NISHINO, H., FURUKAWA, H., 2003. Chemical Constituent of Calophyllum Brasiliense. 2. Structure of Three New Coumarins and Cancer Chemopreventive Activity of 4-Substitue Coumarins, *Faculty Of Pharmacy, Meijo University, Tempaku, Nagoya.* p., 468-503.
- IVEZIC, Z., TRKOVNIK, M., 2003 *PCT Int. Appl.*, 41.
- JOULE, J. A. V., MILLS, K., 2000 *Heterocyclic Chemistry, Fourth Edition*, Bleakwell, Uk.
- KADNIKOV, D. V., LAROCK, R. C., 2000 Synthesis of Coumarins Via Palladium-Catalyzed Carbonylative Annulation of Internal Alkynes by o-iodophenols, *Organic Letters*, 2(23); 3643-3646.
- KAYSER, O., KOLODZIEJ, H., 1997 Antibacterial Activity of Extracts and Constituents of Pelargonium Sidoides and Pelargonium Reniforme, *Planta Medica*, 63(6); 508-510.
- KEMPEN, I., PAPAPOSTALOU, D., THIERRY, N., POCHE, L., COUNEROTTE, S., MASEREEL, B., FOIDART, J-M., REBOUDRAVAUX, M., NOEL, A., PIROTTE, B., 2003 3-Bromopheyl 6-acetoxymethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylate Inhibits Cancer Cell Invasion in Vitro And Tumour Growth in Vivo, *British Journal Of Cancer*, 88; 1111-1118.
- KHAN, M. S. Y., SHARMA, P., 1993 Syntesis of New α -pyranoflavanes And Related Products. Part II. *Indian Journal Of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* 32B (8); 817-821.
- KIDANE, A. G., SALACINSKI, H., TIWARI, A., BRUCKDORFER, K. R., SEIFAILAN, A. M., 2004. Antikoagulant and Antiplatane Agents: Their Clinical and Device Application(s) Together With Usages to Engineer Surfaces, *Biomacromolecules, May-June*; (3). 798-813.
- KNOEVENAGEL, E., 1898 *Chem. Ber.*, 31; 2585-2596.

- KONTOGIORGIS, C., HADJIPAVLOU-LITINA, D., 2003 Biological Evaluation of Several Coumarin Derivatives Designed as Possible Anti-Inflammatory/Antioxidant Agents, *Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry*, 18(1); 63-69.
- KOSTANECKI, S. V., ROZYCKI, A., 1901 A Formation of Chromone Derivatives, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 34; 102-109.
- KRASNIQI, I., BEHRAMI, A., DEMAKU, S., 2012 Synthesis And Antibacterial Activities Of Some 3-Acetyl-4-Chloro-Chromen-2-One Derivatives, *International Journal Of Research In Pharmaceutical And Biomedical Sciences*, 3, 1317-1321.
- KUMAR, D., KUMAR, N. M., AKAMATSU, K., KUSAKA, E., HARADA, H., ITO, T., 2010 Synthesis and Biological Evaluation of Indolyl Chalcones as Antitumor Agents, *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 20; 3916-3919.
- LACYAND, A., O'KENNEDY, R., 2004. Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine Their Therapeutic Role in The Treatment of Cancer, *Current Pharmaceutical Design*, 10,3797-3811.
- LI, J. T., YANG, W. Z., WANG, S. X., LI, S. H., LI, T. S., 2002. Improved Synthesis of Chalcones Under Ultrasound Irradiation, *Ultrasonics Sonochemistry*, 9; 237-239.
- LIN, Y. M., ZHOU, Y., FLAVIN, M. T., ZHOU, L. M., NIE, W., CHEN, F. C., 2002. Chalcones and Flavonoids as Anti-Tuberculosis Agents, *Bioorganic And Medicinal Chemistry*, 10; 2795-2802.
- LIU, W. Y., XU, Q. H., LIANG, Y. M., CHEN, B. H., LIU, W. M., MA, Y. X., 2001. Preparation of 1,5-Diketone Derivatives Containing Ferrocenyl by Michael Reaction Under Solvent-Free Condition, *Journal Of Organometallic Chemistry*, 637-639, 719-722.

- LUNARDI, F., GUZELA, M., RODRIGUES, A. T., CORREA, R., EGERMANGRICH, I., STEINDEL, M., GRISARD, E. C., ASSREUY, J., CALIXTO, J. B. ve SANTOS, A. R. S., 2003 Tripanocidal and Leishmanicidal Properties of Substitution-Containing Chalcones. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 1449-1451.
- MADHAVAN, G. R., BALRAJU, V., MALLESHAM, B., CHAKRABATI, R., LOHRAY, V. B., 2003 Novel Coumarin Derivatives of Heterocyclic Compounds as Lipit-Lowering Agents, *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 13; 2547-2551.
- MAJUMDER, P. L., MAJUMDE, S., 2007 Further Evidence For The Mechanism of Formation Of Coumarin By Perkin Reaction From Salicylaldehyde And A Novel Synthesis Of 1,1-Diphenylacetylsalicylaldehyde With Et₃ N, *11th International Electronic Conference On Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-11)* 1-30 November 2007.
- MANOJKUMAR, P., 2009 Synthesis Of Coumarin Heterocyclic Derivatives With Antioxydant Activity And In Vitro Cytotoxic Activity Against Tumour Cells, *Acta Pharm.* 59, 159-170.
- MANOLOV, I. D., 2003 Synthesis And Pharmacological Investigations of Some 4-Hydroxycoumarins Derivatives, *Arch. Pharm.*, 336; 83.
- MARVA SAYED, E. G., ANHAR, A. A., ABDUO, O. A., 2013 Reactions And Antimicrobial Activity Of (3-(3-(4-Methoxyphenyl)acryloyl)-2H-Chromen-2-one, *International Journal Of Advanced Research*, 1, 10, 557-568.
- MIZUNO, C. S., PAUL, S., SUH, N., RIMANDO, A. M., 2010 Synthesis and Biological Evaluation of Retinoid-Chalcones as Inhibitors of Colon Cancer Cell Growth, *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 20; 7385-7387.
- MOLAVERDI, F., KHOUBI, M., EMAMI, S., ALIPOUR, M., FIRUZI, O., FOROUMADI, A., JAFARPOUR, A., SHAFIEE, A., 2013 Polyoxigenated Cinnamoylcoumarins As Conformationally Constrained Analogs Of Cytotoxic Diarylpentanoids: Synthesis And Biological Activity, *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 68, 103-110.

- MURRAY, D. H. R., MENDEZ, J., STEWART, A. B., 1982. The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry And Biochemistry, *Wiley*, p.,595-667.
- NAKAMURA, C., KAWASAKI, N., MIYATAKA, H., JAYACHANDRAN, E., KIM, I. H., KIRK, K. L., TAGUCHI, T., TAKEUCHI, Y., HORI, H., SATOH, T., 2002. Synthesis and Biological Activities of Fluorinated Chalcone Derivatives, *Bioorganic And Medicinal Chemistry*, 10; 699-706.
- NAM, N. H., KIM, Y., YOU, Y. J., HONG, D. H., KIM, H. M., AHN, B. Z., 2003. Cytotoxic 2',5'-Dihydroxychalcones With Unexpected Antiangiogenic Activity, *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 38, 179-187.
- NARASIMAHAN, N. S., MALI, R. S., BARVE, M. V., 1979 Synthetic Application of Lithiation Reactions; Part XIII. *Synthesis of 3-Phenylcoumarins And Their Benzo Derivatives Synthesis*, 906-909.
- OMAIMA, M. A., KAMELIA, M. A., RASHA, Z. B., 2010 Synthesis, Anticoagulant And PIVKA-II Induced By New 4-Hydroxycoumarin Derivatives, *Bioorganic And Medicinal Chemistry*, 18, 3371-3378.
- PANGAL, A., SHAIKH, J. A., GAZGE, M., MANE, V., AHMED, K., 2013 Novel 3-Acetyl Coumarin Schiff's Base Synthesis From Different Acid Hydrazide, *Internal Research Journal Of Pharmacy*, 4, 10, 108-110.
- PECHMANN, H. V., 1884 *Chem. Ber.*, 117; 929-936.
- PECHMANN, H. V., DUISBERG, C., 1883 *Ber. Dtsh. Chem. Ges.*, 16; 2119-2128.
- PENGELLY, A., 2004. The Constituents of Medicinal Plants 2nd Ed. *Allen and Unwin*, 28, Australia.
- PERKIN, W. H., 1868 On The Artificial Production of Coumarin and Formation of Its Homologues, *Journal Of The Chemical Soc., Transactions*, 21; 53-63.
- PERKIN, W. H., 1877 On The Formation of Coumarin And of Cinnamic And of Other Analogous Acids From The Aromatic Aldehydes, *Journal Of The Chemical Society, Transactions*, 31; 388-427.
- RAO, Y. K., FANG, S. H., TZENG, Y. M., 2004. Differential Effects of Synthesized 2'-Oxygenated Chalcone Derivatives : Modulation of Human Cell Cycle Phase Distribution, *Bioorganic And Medicinal Chemistry*, 12; 2679-2686.
- RASCHING, F., 1909 Verfahren zur Derstellung von Coumarin.

- 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 Cancer Activity, *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 14(14); 4093-4097.
- REFORMATSKY, 1887, *Ber.*, 20; 1210.
- SALETA, V. R., MATOS, M. J., SANTANA, L., URIARTE, E., BORGES, F., 2012 Chalcone-Based Derivatives As A New Scaffolds For hA3 Adenosine Receptor Antagonists, *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*, 65, 697-703.
- SATYANARAYANA, M., TIWARI, P., TRIPATHI, B. K., SRIVASTAVA, A. K., PRATAP, R., 2004. Synthesis and Antihyperglycemic Activity of Chalcone Based Arlyoxypropanolamines, *Bioorganic And Medicinal Chemistry*, 12; 883-889.
- SEBTI, S., SOLHY, A., TAHIR, R., BOULAAJAJ, S., MAYORAL, J. A., FRAILE, J. M., KOSSIR, A., OUMIMOUN, H., 2001. Calcined Sodium Nitrate/Natural Phosphate: An Extremely Active Catalyst for the Easy Synthesis of Chalcones in Heterogeneous Media, *Tetrahedron Letters*, 42; 7953-7955.
- SEBTI, S., SOLHY, A., SMAHI, A., KOSSIR, A., OUMIMOUN, H., 2002. Dramatic Activity Enhancement of Natural Phosphate Catalyst by Lithium Nitrate An Efficient Synthesis of Chalcones, *Catalysis Communications*, 3; 335-339.
- SEKAR, N., 2014 Red Emitting Coumarin: Design And Synthesis, *International Conference On Pure And Applied Chemistry*
- SENER, B., MUTLUGİL, A., 1987 Naturally Occurring Coumarins and Their Biological Activities, *Farmasötik Bilimler Dergisi*, 12(2); 99-114.
- SETHNA, S. M., SHAH, N. M., 1944 *The Chemistry of Coumarins*, 36; 1-62.
- SHAH, R. C., 1938 New Syththetical Methods In Coumarin Chemistry, *Read At Symposium* September 26-27.

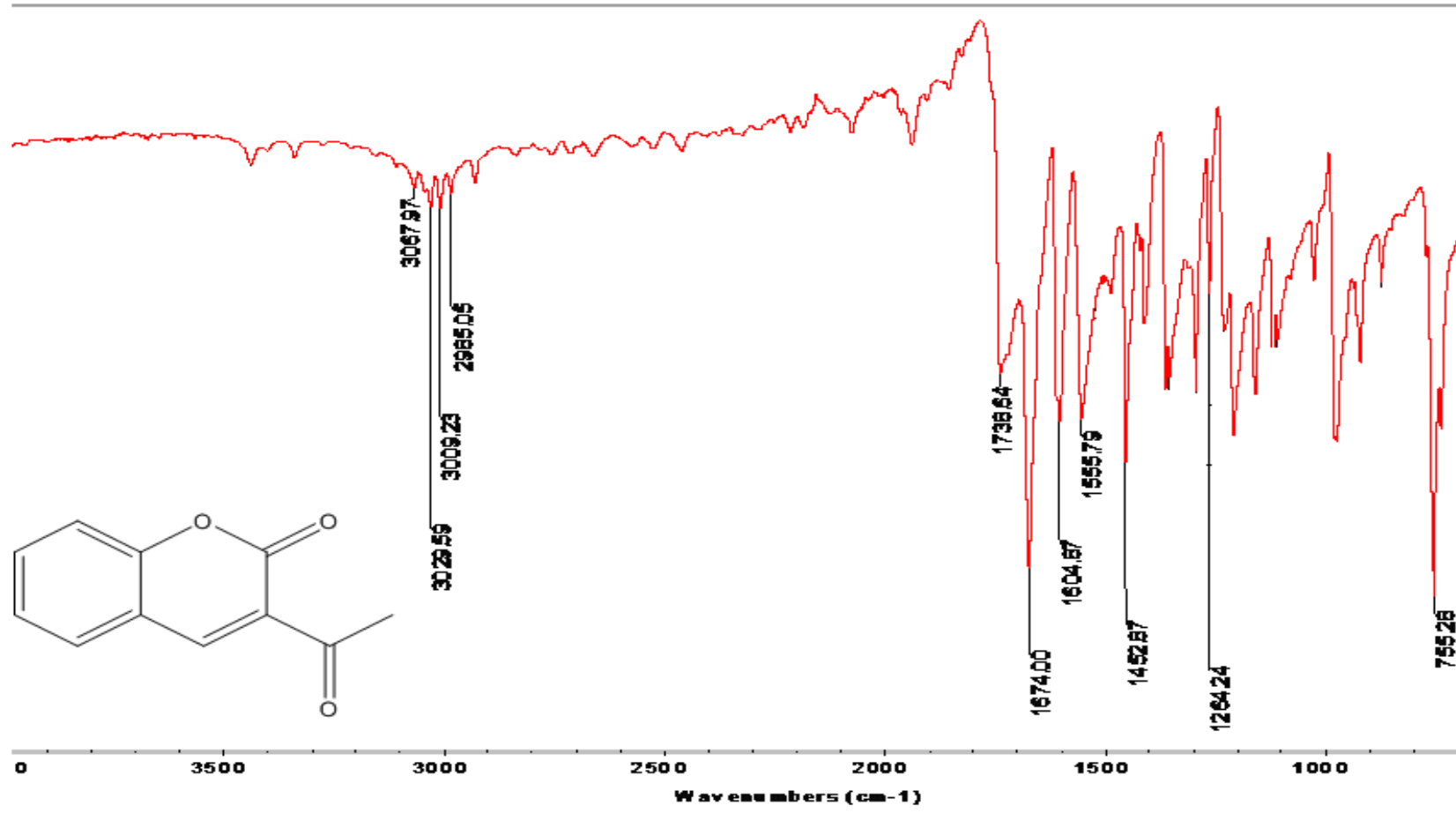
- SIMPSON, J. D. S., HENRY, 1956 Reaction Between Cinnamic Acid And Phenols In Presence of Hydrochloric Acid. Preparation of 3,4-Dihydro-4-phenylcoumarins, *Journal Of Chemical Society*, 1382-1386.
- SINGER, L. A., KONG, N. P., 1966 Vinyl Radicals. Stereoselectivity in Hydrogen Atom Transfer to Equilibrated Isomeric Vinyl Radicals, *J. Am. Chem. Soc.*, 88; 5213-5219.
- SOINE, T. O., 1964 Naturally Occurring Coumarins and Related Physiological Activities. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 53(3), 231-264.
- SPINO, C., DODIER, M., SODHEESWARANAUDE, S., 1998 Anti-HIV Coumarins From Calaphyllum Seed Oil, *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 8; 3475-3478.
- SUN, Y. F., CUI, Y. P., 2008 The Synthesis Characterizations And Properties Of Coumarin-Based Chromophores Containing A Chalcone Moiety, *Dyes And Pigments*, 78, 65-76.
- STADLBAUER, W., HOJAS, G., FIALA, W., 2008 Thermal Cyclization Of 2-Hydrazonoacyl-3-Oxo Heterocycles To Pyrazolo [4,3-c]Fused Heterocycles *2nd International Electronic Conference On Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-2)*, September 1-30,
- TAKADATE, A., MASUDA, T., MURATA, C., TANAKA, T., IRİKURA, M., GOYA, S., 1995 Fluorescence Characteristic as Novel Fluorophores of Methoxycoumarins, *Anal. Sci.*, 11; 97.
- TAMAM, G. H., BAKEER, H. M., ABDEL-MOTELAB, R. M., ARAFA, W. A., 2005. Synthesis And Some Reaction Of Coumarin-3-yl Crotononitrile Derivatives, *Journal Of The Chinese Chemical Society*, 52, 1191-1199.
- TANAKA, K., SUGINO, T., 2011. Solvent-Free Coumarin Synthesis, *The Chemical Society Of Japan*, , 20, 110-111.
- TROPP, K., YE, F., YU, Y., DUUS, F., 2007 Attempts To Synthesize 3-Acyl-4-Hydroxycoumarins From Meldrum's Acid And Related Chemistry, *Department Of Science , Systems And Models , RUC Fall Semester*.

- TOMAR, V., BHATTACHARJEE, G., KAMALUDDINA, KUMAR, A., 2007 Synthesis and Antimicrobial Evaluation of New Chalcones Containing Piperazine or 2,5-Dichlorothiophene Moiety, *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 17; 5321-5324.
- TORRE, M. D. L., MARCORIN, G. L., PIRRI, G., TOME, A. C., SILVA, A. M. S., CAVALEIRO, J. A. S., 2002. Synthesis of Novel [60] Fullerene-Flavonoid Dyads, *Tetrahedron Letters*, 43; 1689-1691. Portugal.
- VAZQUEZ-RODRIGUEZ, S., SERRA, S., SANTOS, Y., SANTANA, L., 2010. Efficient Synthesis Of Coumarin-Chalcones Hybrids As New Scaffold With Antibacterial Interest, *14th International Electronic Conference On Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-14)*, 1-30 November 2010.
- VOGEL, A. I., 1956 A Text Book Of Practical Organic Chemistry, 3rd Edn . *ELBS And Longmans ,Green And Co.Ltd.London .*
- WANARE, G., AHER, R., KAWATHEKAR, N, RANJAN, R., KAUSHIK, N. K., SAHAL, D., 2010 Synthesis of Novel α -Pyranochalcones and Pyrazoline Derivatives as *Plasmodium falciparum* Growth Inhibitors, *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 20; 4675-4678.
- WOLFBEIS, O. S., FUERLINGER, E., KRONEIS, A., MARSONER, H., 1983 Fluorimetric Analysis. 1. A Study On Fluorescent Indicators for Measuring Near Neutral ("Physiological") pH Values. *Fresenius' Zeitschrift Fuer Analytische Chemie*, 314(2); 119-124.
- WU, J. H., WANG, X. H., YI, Y. H., LEE, K. H., 2003. Anti-AIDS Agents 54. A Potent Anti-HIV Chalcone and Flavonoids From *Genus desmos* , *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 13; 1813-1815.
- ZANGADE, S., MOKLE, S., VIBHUTE, A., VIBHUTE, Y., 2011 An Efficient and Operationally Simple Synthesis of Some New Chalcones by Using Grinding Technique, *Chemical Sciences Journal*, 13; 1-6.
- ZAVRSNIK, D., HALILOVIC, S. S., SOFTIC, D., 2011 Synthesis , Structure And Antibacterial Activity Of 3-Substituted Derivatives Of 4-Hydroxycoumarin, *Periodicum Biologorum*, 113, 1, 93-97.

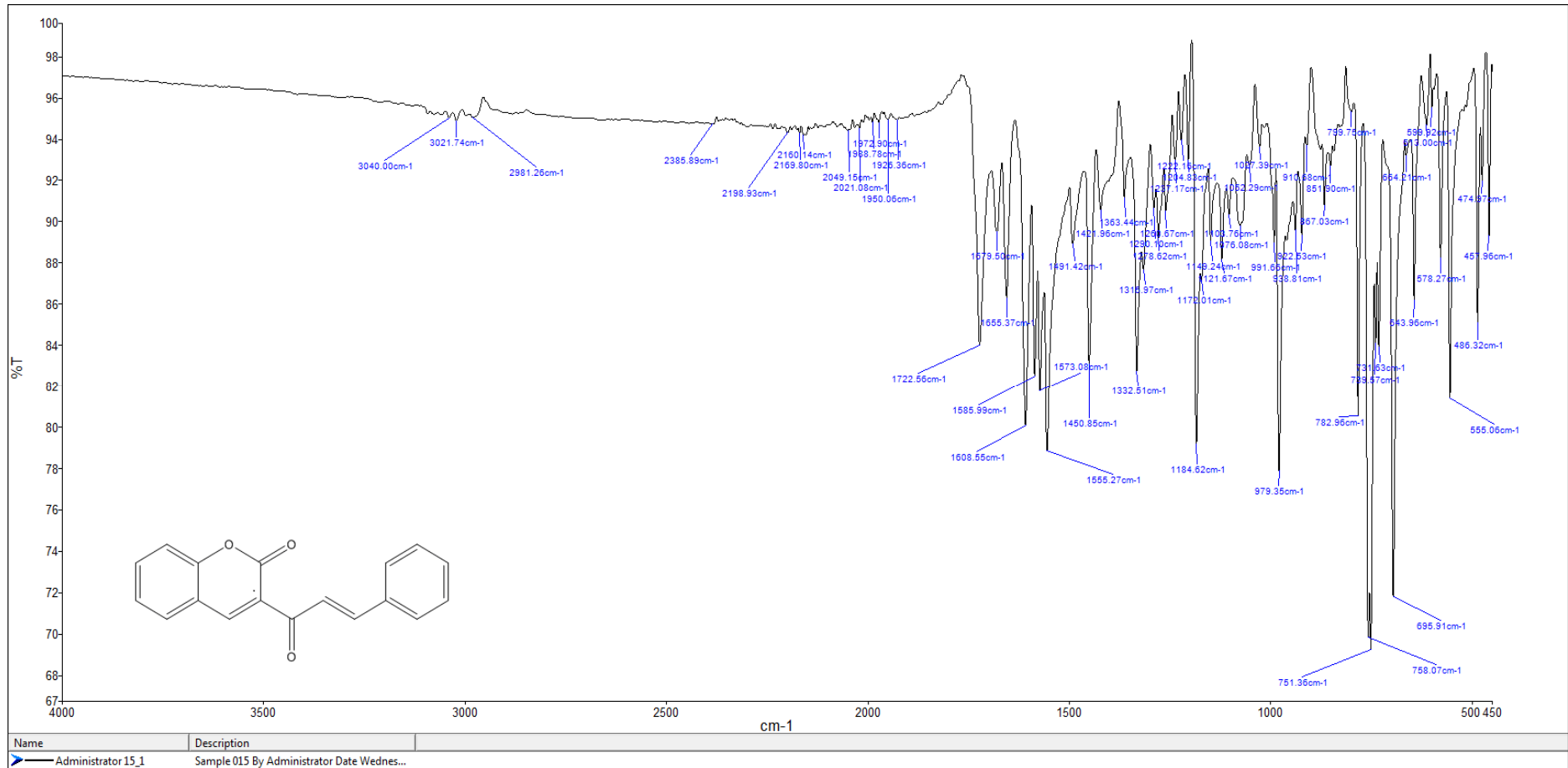
ÖZGEÇMİŞ

01/01/1988 yılında Afyonkarahisar'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Afyonkarahisar'da tamamladı. 2007 yılında başladığı Mersin Üniversitesi Kimya Bölümünü Bölüm birinciliği ile bitirip, 2011 aynı üniversitede yüksek lisansa başladı. 2012 yılında Çukurova Üniversitesi Kimya Bölümünde araştırma görevlisi olarak göreve başladı, görevini devam ettirmektedir.

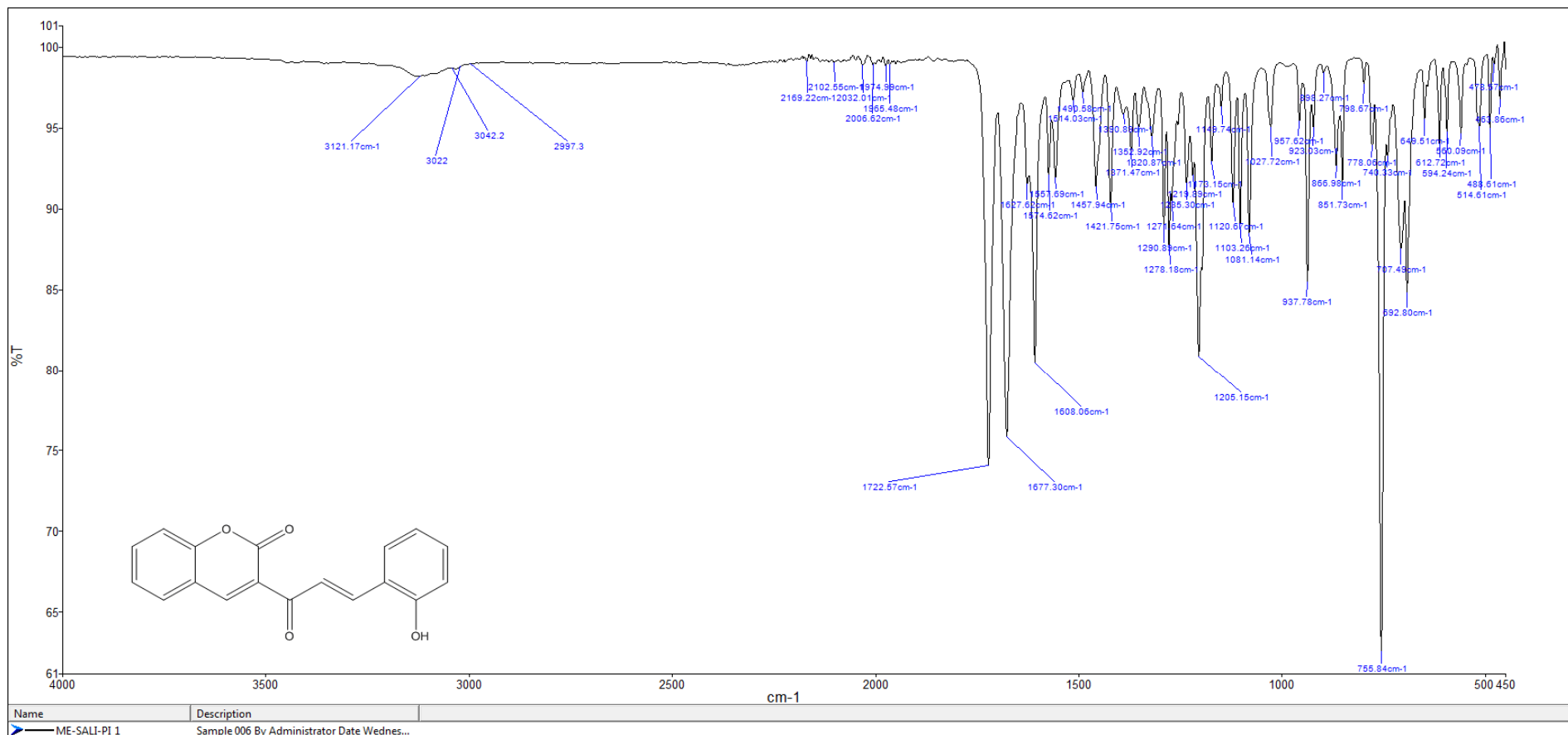
EKLER



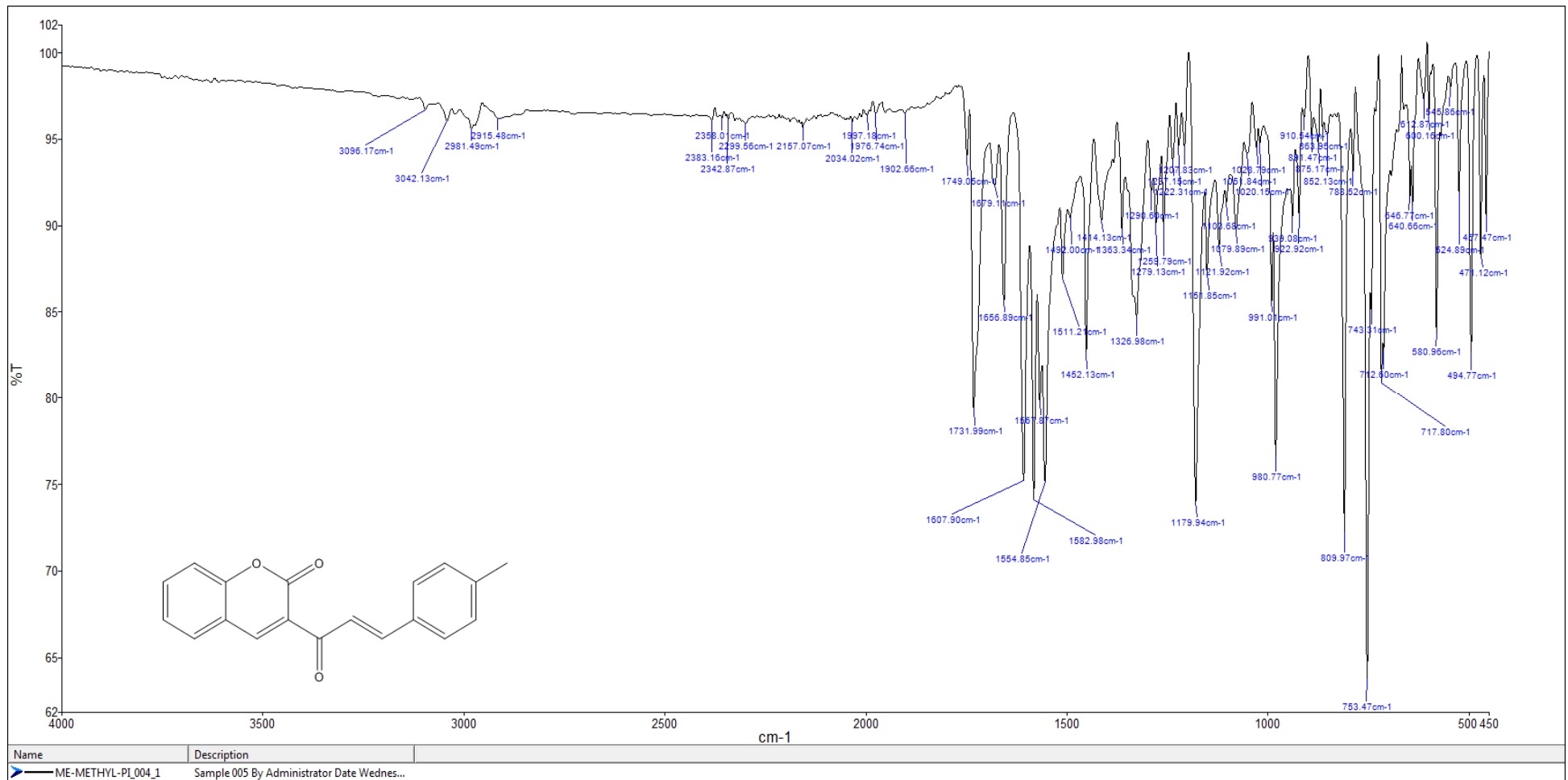
3-asetil-2H-kromen-2-on 3 bileşğinin FT-IR Spektrumu



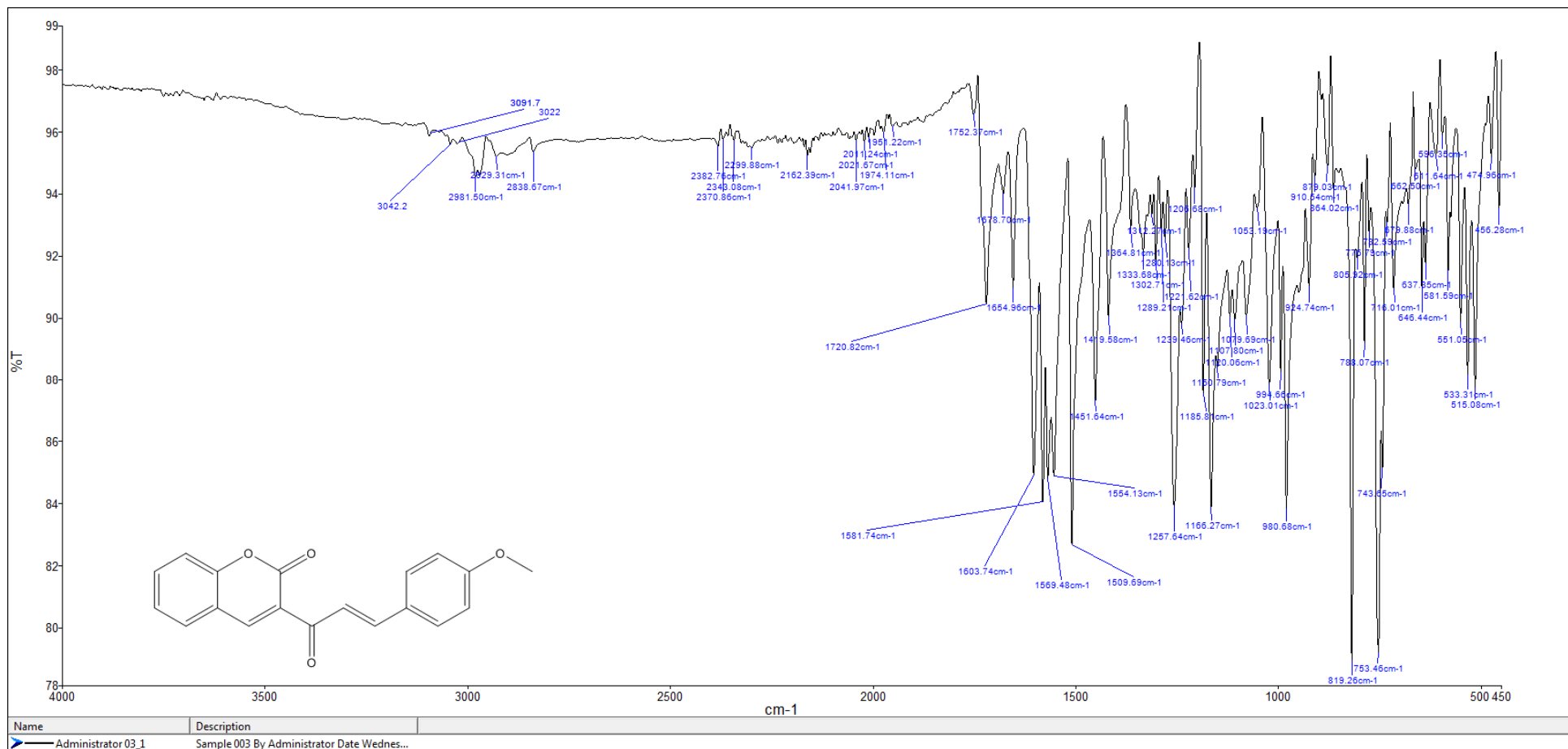
3-Sinamoyl-2H-kromen-2-on-3a bileşiminin FT-IR Spektrumu



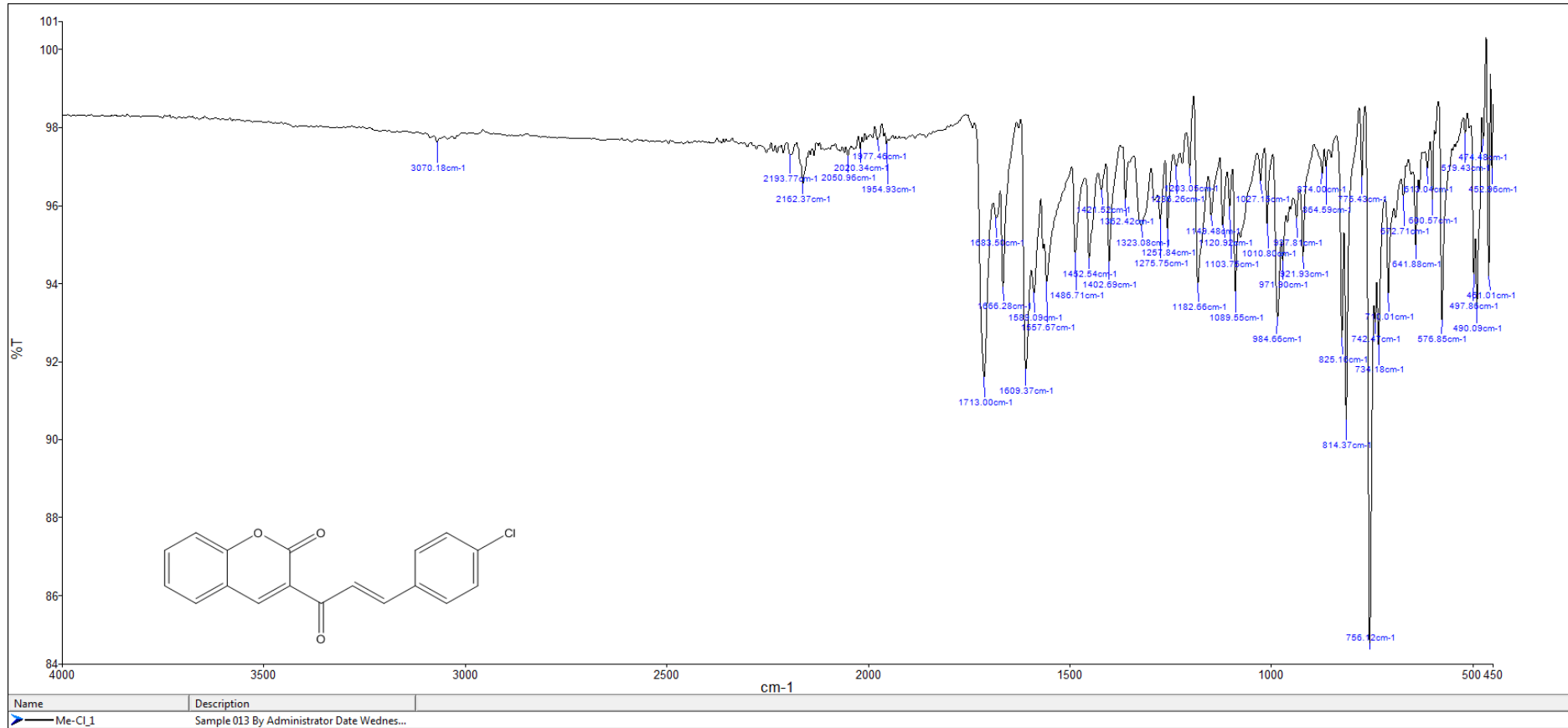
(Z)-3-(3-(2-hidroksifenil)akriloil)-2H-kromen-2-on 3b bileşiği FT-IR Spektrumu



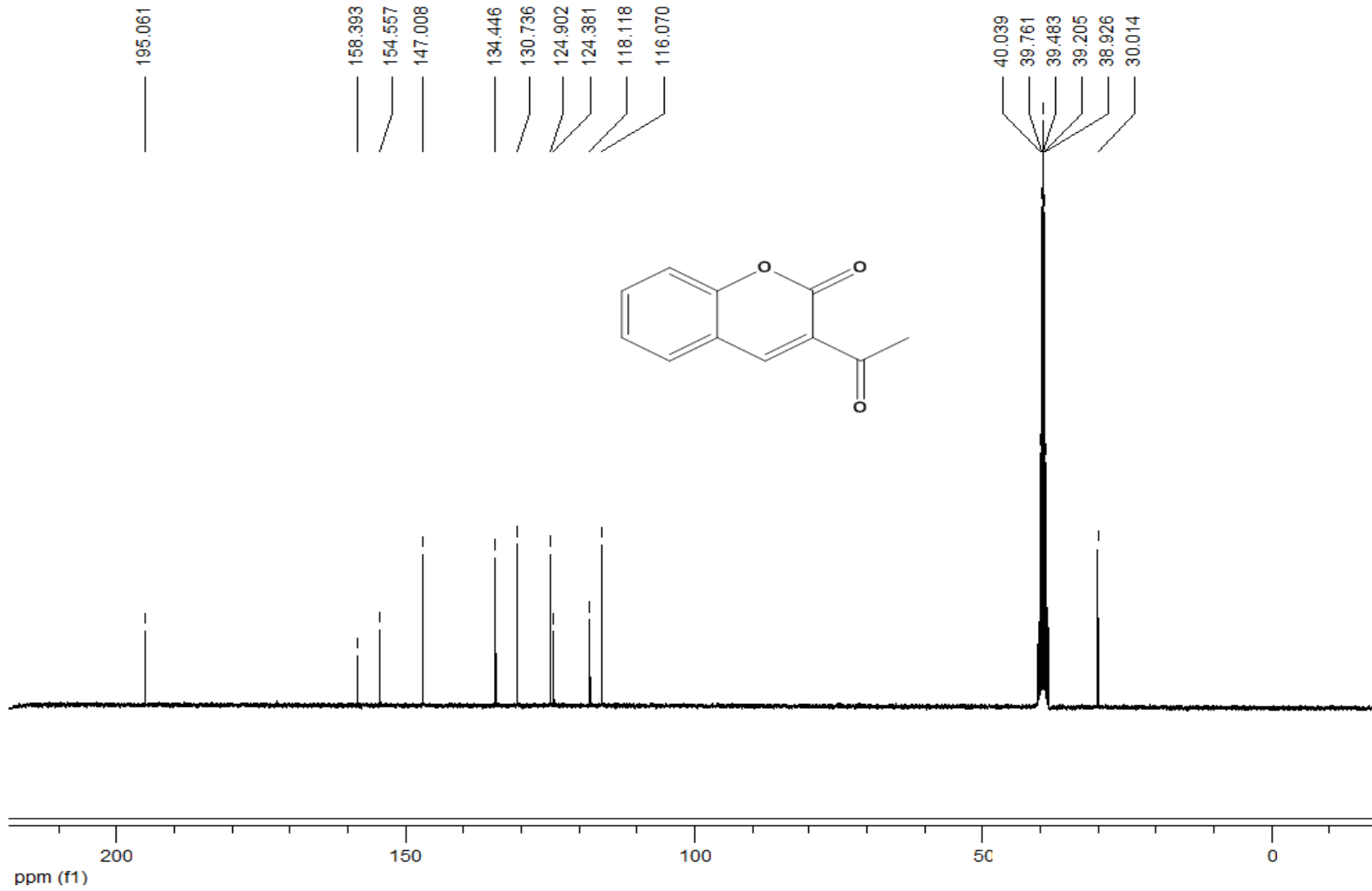
(Z)-3-(3-(p-tolil)akriloil)-2H-kromen-2-on 3c bileşiği FT-IR Spektrumu



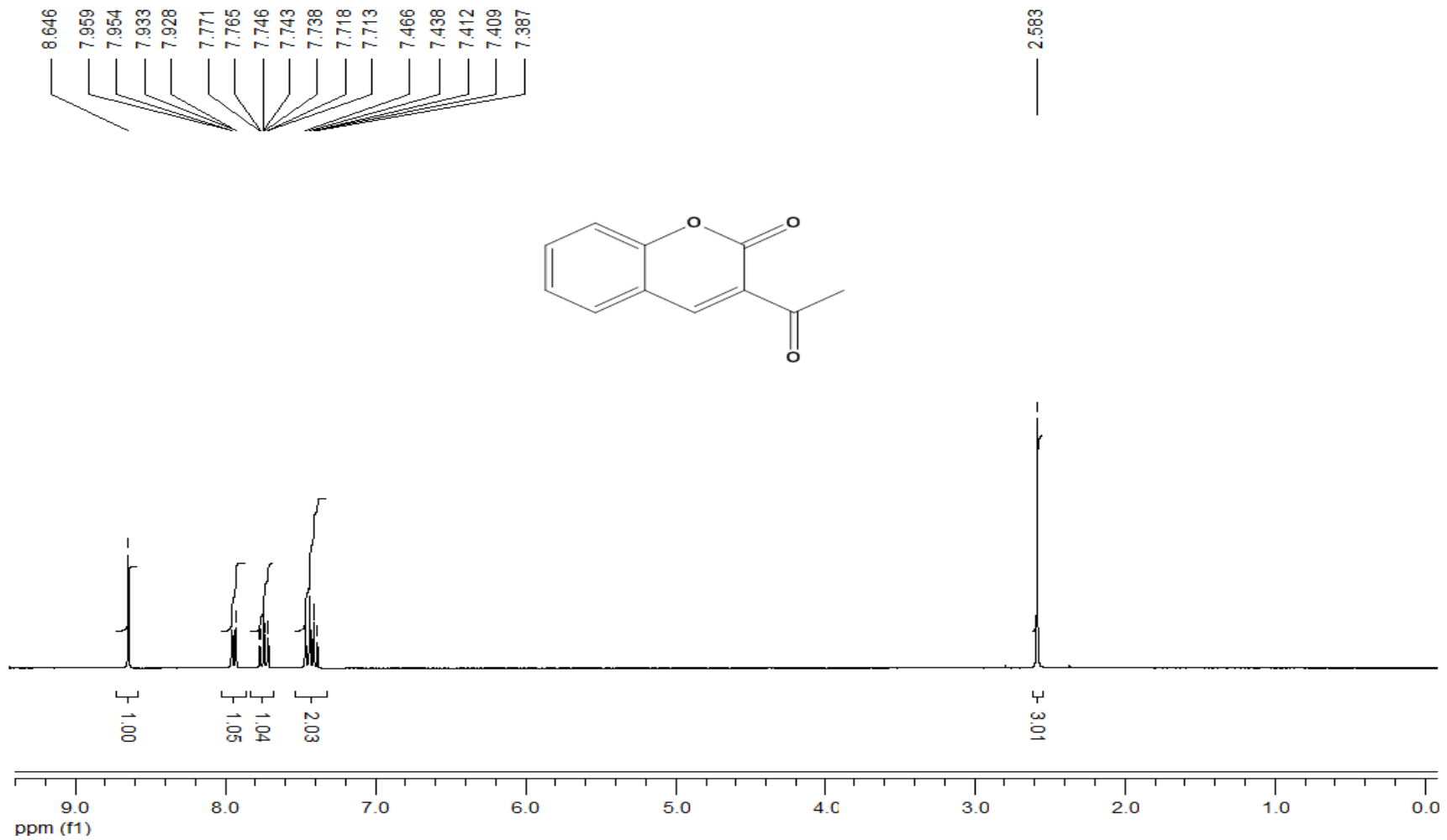
(Z)-3-(3-(4-metoksifenil)akriloil)-2H-kromen-2-on 3d bileşiği FT-IR Spektrumu



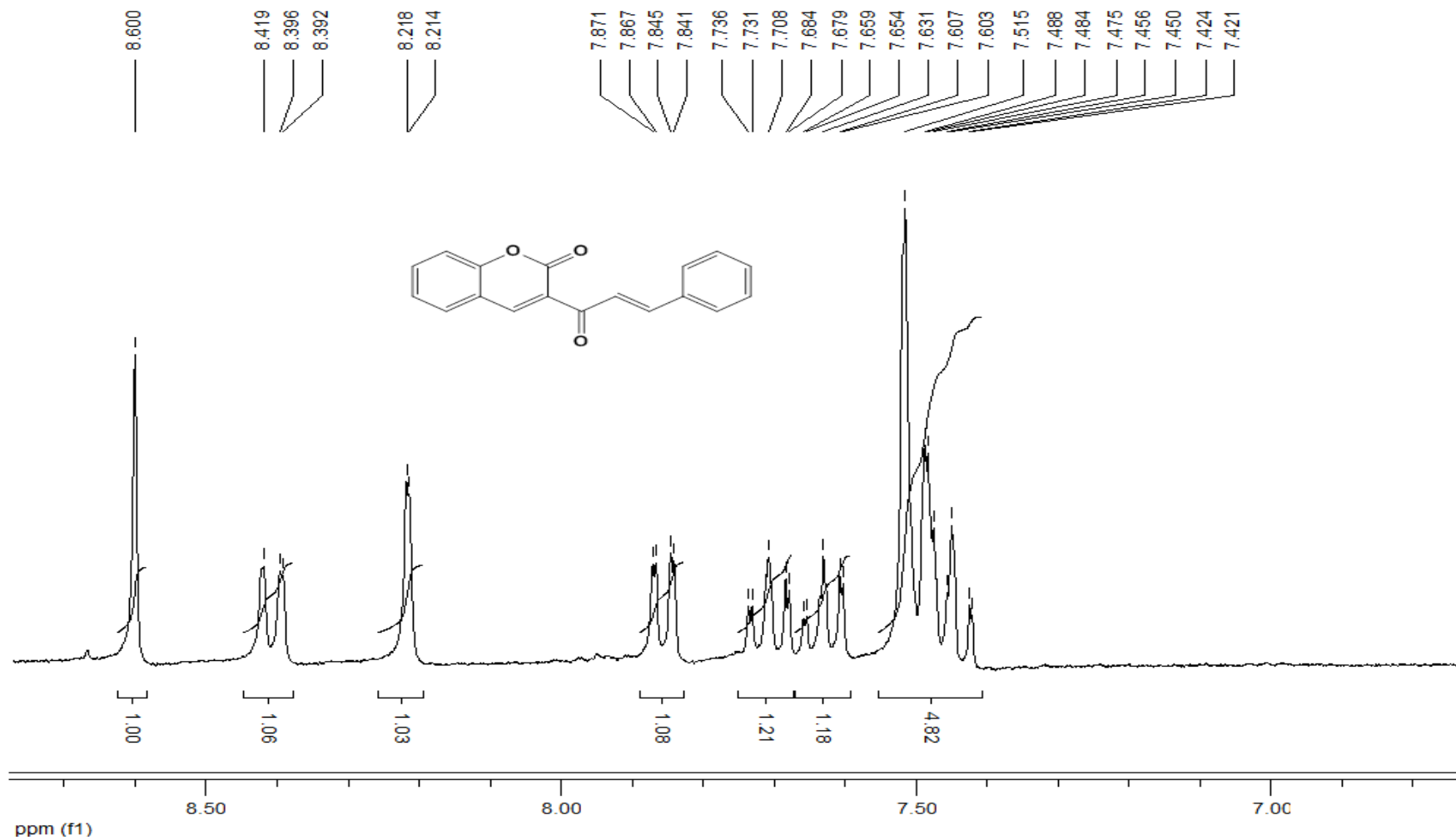
(Z)-3-(3-(4-klorofenil)akriloil)-2H-kromen-2-on 3e bileşiği FT-IR Spektrumu



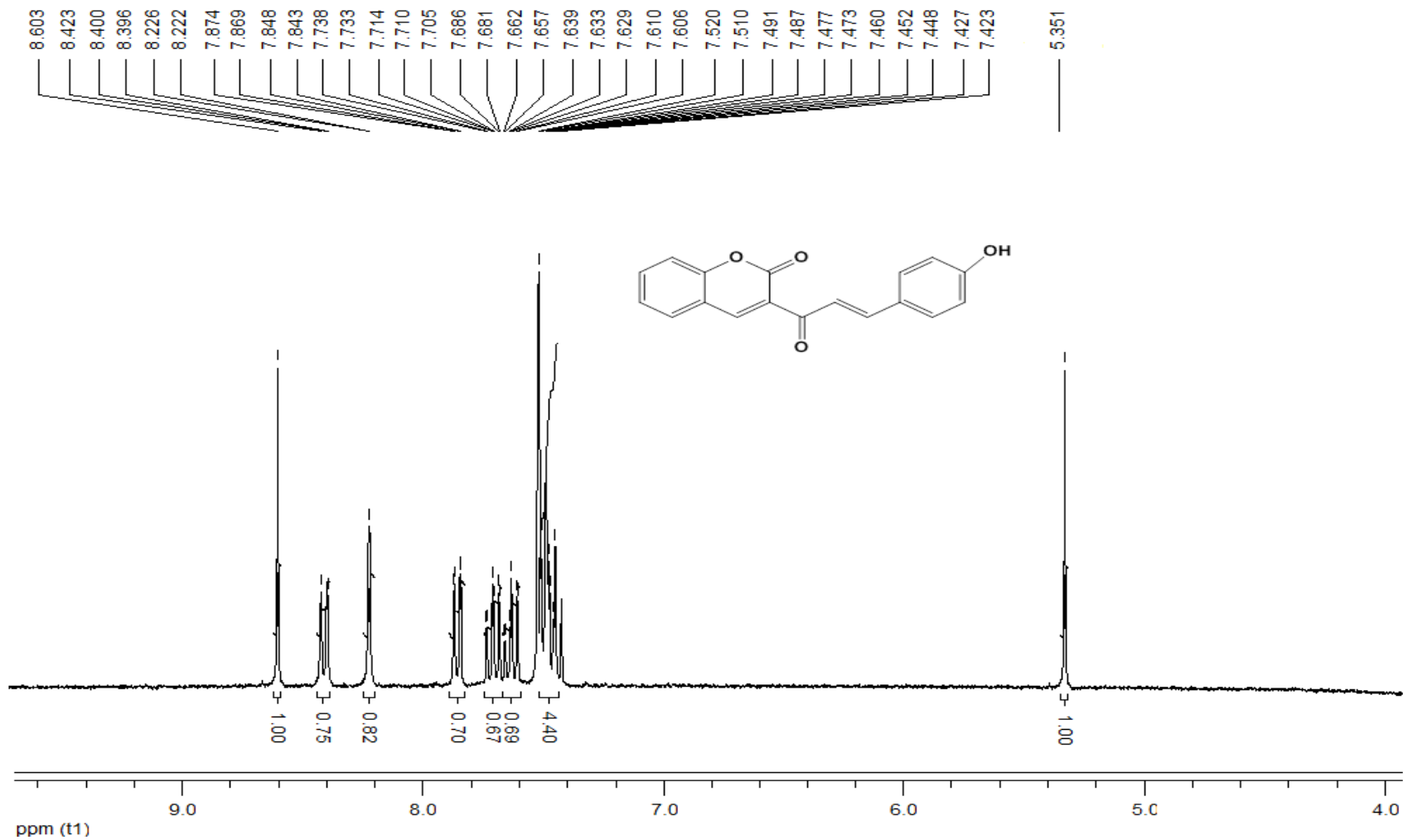
3-asetil-2H-kromen-2-on 3 bileşğinin ^{13}C NMR Spektrumu



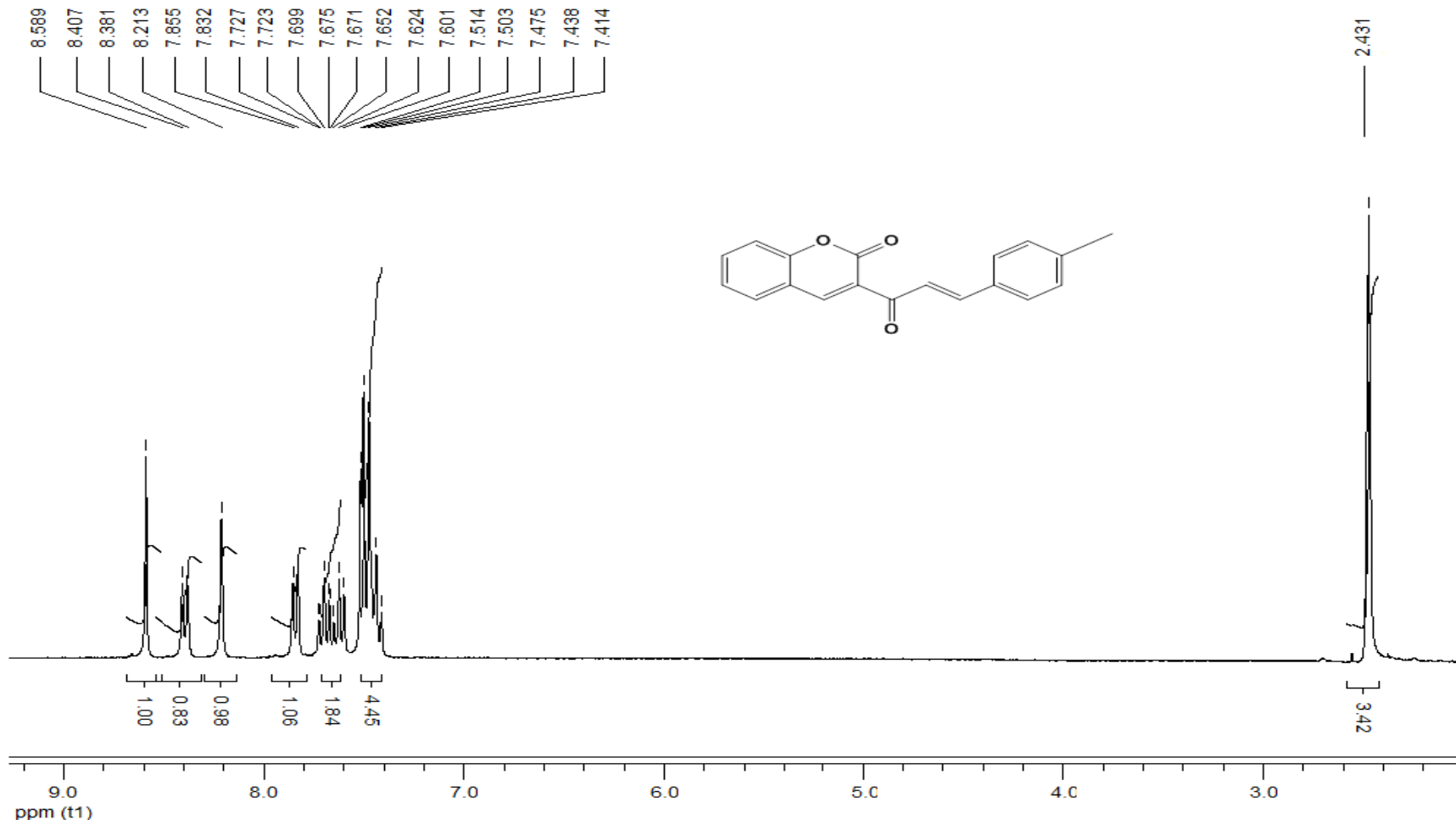
3-asetil-2H-kromen-2-on 3 bileşiminin ¹H NMR Spektrumu



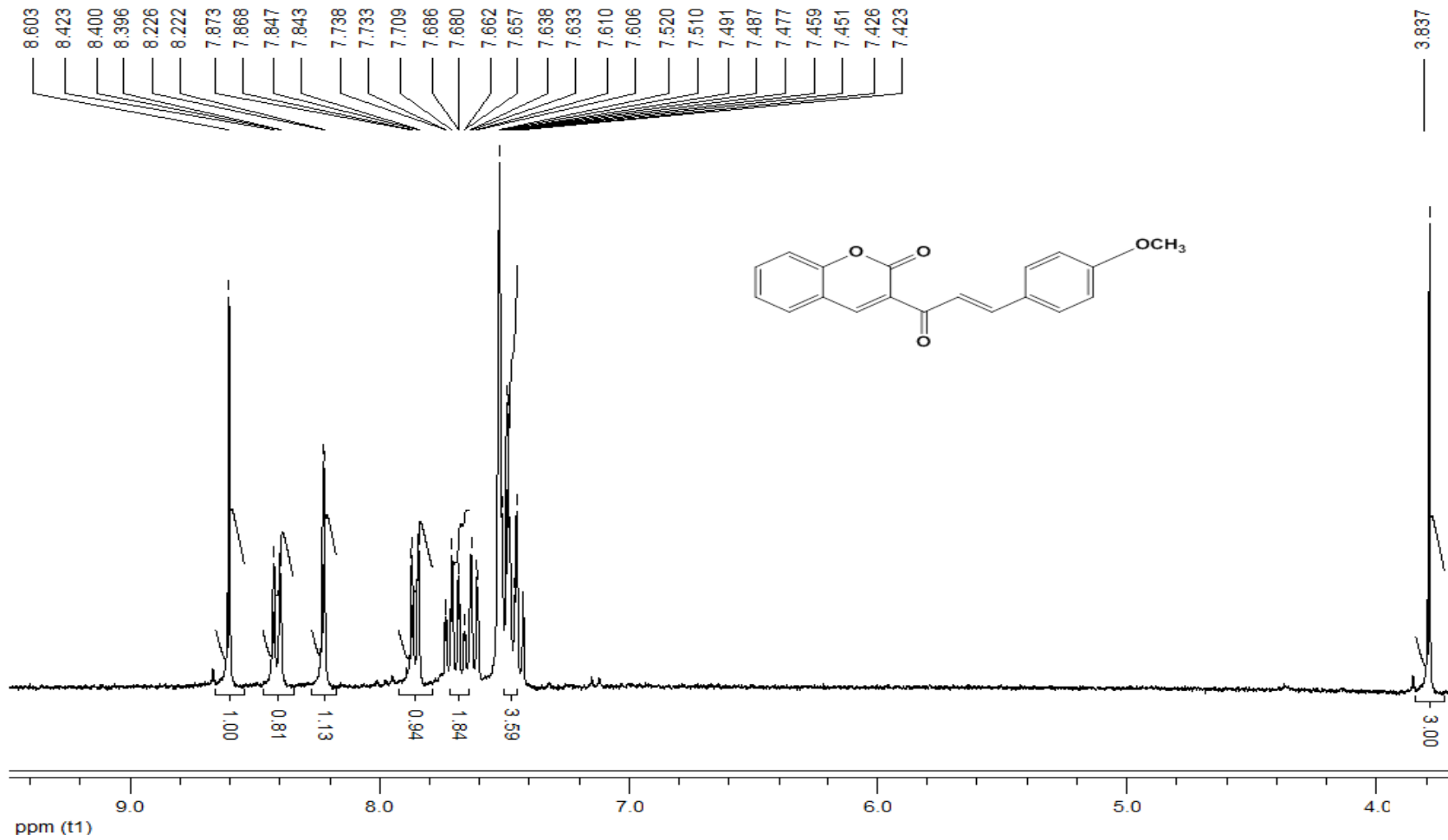
3-Sinamoyl-2H-kromen-2-on -3a bileşğinin ¹H NMR Spektrumu



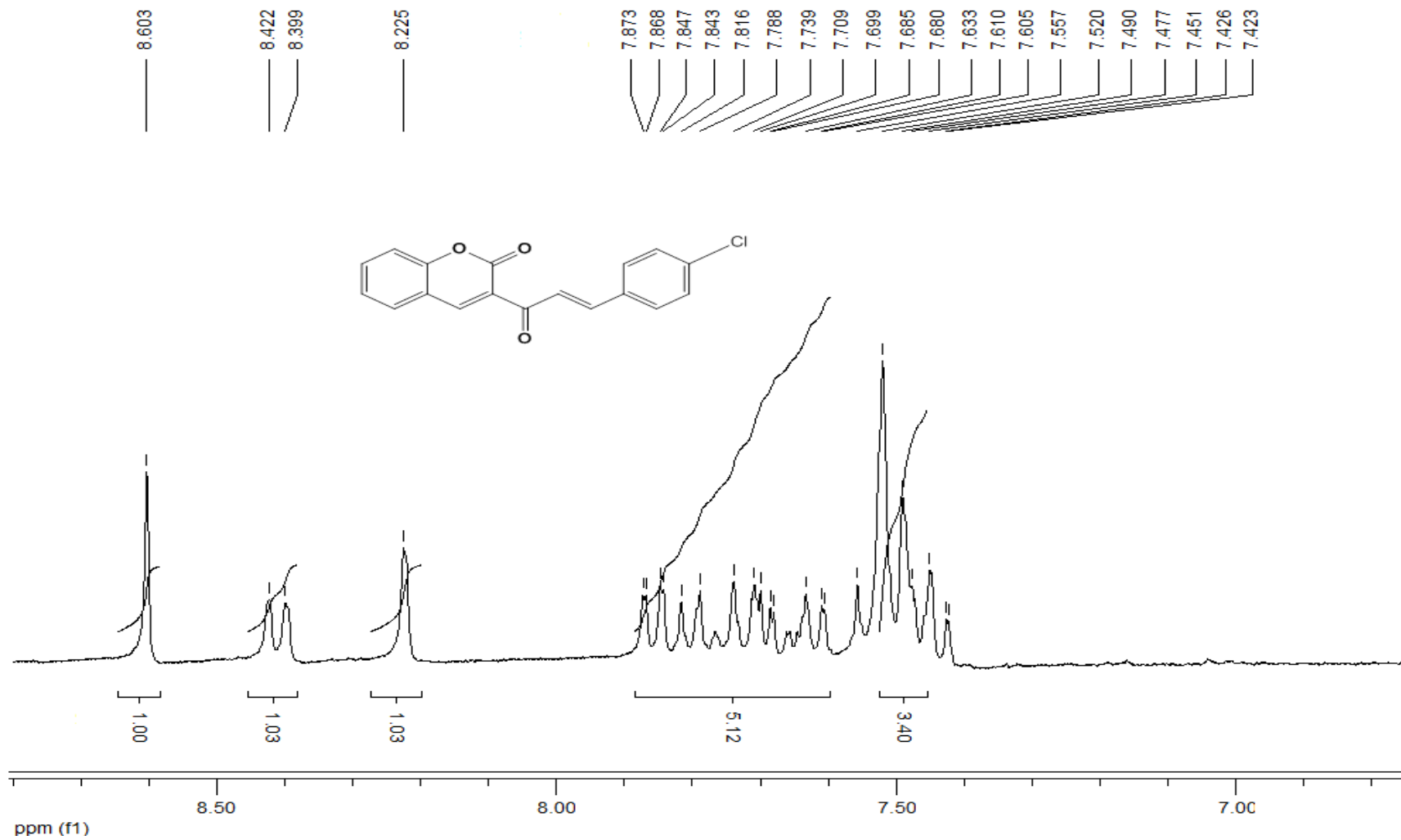
(Z)-3-(3-(2-hidroksifenil)akriloil)-2H-kromen-2-on 3b bileşiği ¹H NMR Spektrumu



(Z)-3-(3-(p-tolil)akriloil)-2H-kromen-2-on 3c bileşiği ¹H NMR Spektrumu



(Z)-3-(3-(4-metoksifenil)akriloil)-2H-kromen-2-on 3d bileşigi ¹H NMR Spektrumu



(Z)-3-(3-(4-klorofenil)akriloil)-2H-kromen-2-on 3e bileşigi ¹H NMR Spektrumu