



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI MONO-, Dİ-, VE TRİ- SUBSTİTÜE KUMARİNLERİN
SENTEZİ VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Oktay SİN

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

DANIŞMAN
Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR

Eylül, 2017

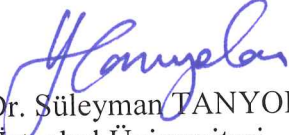
İSTANBUL

Bu çalışma 18.09.2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı,
Organik Kimya Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi



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



Prof. Dr. Süleyman TANYOLAÇ
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Çiğdem SAYIL
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Feray AYDOĞAN
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi



20.04.2016 tarihli resmi gazetede yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi'nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin FYL-2017-23395 numaralı tez projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Çalışmamızın; kumarinlere ilgi duyan tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma fayda sağlayacağı kanaatindeyim. Tez çalışması bana hem literatür toplama, hem de deneysel olarak tecrübe kazandırmıştır .

Yüksek lisans öğrenimim süresince ve tez çalışmalarım boyunca gösterdiğiniz her türlü destek ve yardımlarınızdan dolayı değerli öğretmenim Doc. Dr. Hülya ÇELİK ONAR'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

Bilimsel çalışma ve tez döneminde her türlü destek gördüğüm Prf. Dr. Ayşe YUSUFOĞLU ve diğer Organik Kimya Ana Bilim Dalı öğretmenlerime, birlikte bu süreci paylaştığım tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Öğrenim süresince ve tüm hayat boyunca sonsuz eğitim ve desteğini eksik etmeyen çok sevdiğim anne ve babama en içten dileklerle teşekkür ederim.

Eylül 2017

Oktay SİN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ.....	xiv
SİMGE VE KISALTIMA LİSTESİ	xv
ÖZET	xvi
SUMMARY	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL KISIMLAR.....	2
2.2. KUMARİNLERİN SINIFLANDIRILMASI	5
2.2.1. Basit Kumarinler	5
2.2.1.1. Sübtitüent İçermeyen Kumarinler	5
2.2.1.2. Mono- Sübtitüe Kumarinler	5
2.2.1.3. Di- Sübtitüe Kumarinler.....	5
2.2.1.4. Tri- Sübtitüe Kumarinler.....	6
2.2.1.5. Poli Sübtitüe Kumarinler	7
2.2.2. Furano Kumarinler	7
2.2.3. Pirano Kumarinler	8
2.2.4. Benzo Kumarinler	8
2.2.5. Birleşik Kumarinler.....	8
2.2.6. Dimerkumarinler	9
2.2.7. Glikozit Kumarinler	9
2.3. KUMARİN TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ.....	10
2.3.1. Perkin Reaksiyonu.....	10
2.3.2. Pechmann Reaksiyonu	11
2.3.3. Knoevenagel Reaksiyonu	14
2.3.4. Wittig Reaksiyonu.....	16
2.3.5. Allan-Robinson Reaksiyonu.....	16
2.3.6. Tsugio Kitamura Reaksiyonu.....	17
2.3.7. N,N-Dietilasetamid ve Türevlerinin Salisilaldehit ile Reaksiyonu	18
2.3.8. 3-Metoksi Fenolden Başlayan Reaksiyonlar	18
2.3.9. Benzokumarinlerin Sentezi	18
2.3.10. Terminal Alkinlerden Başlayan Reaksiyonlar.....	19

2.3.11. Benzopirilyum Tuzlarından Başlayan Reaksiyonlar	20
2.3.12. Heuben-Hoesch Reaksiyonu	20
2.3.13. Reformatsky Reaksiyonu	20
2.4. KUMARİNLERİN KİMYASAL REAKSİYONLARI.....	21
2.4.1. Kumarinlerin Sodyum Hidroksit Çözeltisiyle Reaksiyonu	21
2.4.2. Kumarinlerin İndirgenme Reaksiyonu	21
2.4.3. Kumarinlerin Diels-Alder Reaksiyonu.....	21
2.4.4. Kumarinlerin Halojenlenme Reaksiyonu	22
2.4.5. Kumarinlerin Sülfolanma Reaksiyonu	24
2.4.6. Kumarinlerin Nitrolanma Reaksiyonu	24
2.4.7. Kumarinlerin Frediel-Crafts Açılma Reaksiyonu.....	25
2.4.9. Kumarinlerin Tiyolanma Reaksiyonu	26
2.4.10. Kumarinlere Aldehit Grubu Takma Reaksiyonu (Duff Sentezi).....	26
2.4.11. Kumarinlerin Sodyum sülfid ile Hidroliz Reaksiyonu.....	27
2.4.12. Amino Kumarinlerin Nitröz Asit ile Reaksiyonu.....	28
2.4.13. Kumarinlerde Claisen Çevrilmesi	28
2.4.14. Kumarinlere Hidroksil Grubu Bağlama Reaksiyonu	28
2.5 KUMARİNLERİN ANALİZİ.....	28
2.6. KUMARİNLERİN YAPI TAYİNİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER	29
2.6.1. IR (Infrared) Spektroskopisi.....	29
2.6.2. UV Spektroskopisi	30
2.6.3. ¹ H- Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	30
2.6.4. ¹³ C Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi.....	32
2.6.5. Kütle Spektroskopisi	32
2.7. KUMARİNLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ.....	33
2.8. ANTİOKSİDANLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	39
2.9. ANTİOKSİDANLARIN SINIFLANDIRILMASI.....	42
2.9.1. Antioksidanların Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	42
2.9.1.1. Polifenolik Yapıdaki Antioksidanlar	42
2.9.1.2. Amino Asit İçeren Fenolik Yapıdaki Antioksidanlar.....	42
2.9.2. Antioksidanların Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması	43
2.9.2.1. Primer Antioksidanlar.....	43
2.9.2.2. Sekonder Antioksidanlar	43
2.9.3. Antioksidanların Doğada Bulunuşlarına Göre Sınıflandırılması	44
2.9.3.1. Doğal Antioksidanlar	44
2.9.3.2. Sentetik Antioksidanlar	54
2.10. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE TAYİN YÖNTEMLERİ.....	56

2.10.1. Hidrojen Atomu Aktarımına Dayalı Yöntemleri (HAT).....	56
2.10.2. Elektron Transferine Dayalı Yöntemler (ET).....	56
2.10.2.1. Ferrik Tiyosiyanat Yöntemi ile Total Antioksidan Aktivite Tayini (FTC).....	56
2.10.2.2. DPPH Radikal Süpürücü Aktivite Tayini.....	57
2.10.2.3. İndirgeme Gücü Tayini	58
2.10.2.4. Troloks Eşdeğeri Antioksidan Kapasite Tayini (TEAC)	58
2.10.2.5. Kuprik İyon İndirgeme Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC).....	59
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	61
3.1. DENEYLERDE KULLANILAN ALETLER VE YARDIMCI GEREÇLER.....	61
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER.....	61
3.3. KUMARİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ	63
3.3.1. Mono-Süstitüe Kumarinlerin Sentezi.....	63
3.3.1.1. Kumarin-3-Karboksilik Asit Sentezi.....	63
3.3.1.2. Kumarin-3-Karboksilik Asit Klorür Sentezi.....	63
3.3.1.3. 3-Asetil Kumarin Sentezi.....	64
3.3.1.4. 3-Benzoil Kumarin Sentezi.....	64
3.3.2. Di-Süstitüe Kumarinlerin Sentezi	65
3.3.2.1. 4-Metil-7-hidroksi Kumarin Sentezi.....	65
3.3.2.2. 4-Metil- 7-amino Kumarin Sentezi.....	66
3.3.2.3. 4-Metil-7-metoksi Kumarin Sentezi.....	67
3.3.2.4. 4-Fenil-7-amino Kumarin Sentezi.....	67
3.3.2.5. 4-Propil-7-hidroksi Kumarin Sentezi.....	68
3.3.2.6. 4-Fenil-7-Hidroksi Kumarin Sentezi.....	68
3.3.3. Tri-Süstitüe Kumarinlerin Sentezi.....	69
3.3.3.1. 4-Metil-7-hidroksi-8-formil Kumarin Sentezi	69
3.3.3.2. 4-Metil-7-Hidroksi-8-Nitro Kumarin ve 4-Metil-7-Hidroksi-6-Nitro Kumarin Sentezi.....	69
3.4.DPPH YÖNTEMİ İLE ANTİOKSİDAN TAYİNİ.....	70
3.5. CUPRAC YÖNTEMİ İLE ANTİOKSİDAN TAYİNİ	71
4. BULGULAR.....	72
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	87
5.1. BİLEŞİKLERİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	87
5.1.1. Kumarin-3-karboksilli asit	87
5.1.2. Kumarin-3-karboksilli asit klorür.....	87
5.1.3. 3-Asetil kumarin.....	87
5.1.4. 3-Benzoil kumarin.....	88
5.1.5. 4-Metil-7-hidroksi kumarin.....	88

5.1.6. 7-Amino-4-metil kumarin	89
5.1.7 4-metil-7-metoksi kumarin.....	89
5.1.8. 7-Amino-4-fenil kumarin	89
5.1.9. 4-Propil-7-hidroksi kumarin.....	90
5.1.10. 7-Hidroksi-4-fenil kumarin	90
5.1.11. 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarin	90
5.1.12. 4-Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarin.....	91
5.1.13. 4-Metil-6-nitro-7-hidroksi kumarin.....	91
5.2. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	92
5.2.1. DPPH antioksidan kapasite tayini	92
5.2.2. CUPRAC antioksidan kapasite tayini	92
KAYNAKLAR	93
ÖZGEÇMİŞ.....	107

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Kumarin ve kromonun yapısı.....	2
Şekil 2.2: α -piron ve γ -piron halkası.....	2
Şekil 2.3: Tonka fasulyesi.....	3
Şekil 2.4: Sübtitüe içermeyen kumarinler.....	5
Şekil 2.5: Mono- Sübtitüe kumarinler.....	5
Şekil 2.6: Di-Sübtitüe kumarinler.....	6
Şekil 2.7: Tri-Sübtitüe kumarinler.....	7
Şekil 2.8: Poli Sübtitüe kumarinler.....	7
Şekil 2.9: Furano kumarinler.....	7
Şekil 2.10: Pirano kumarinler.....	8
Şekil 2.11: Ellagik asit.....	8
Şekil 2.12: Birleşik Kumarinler.....	9
Şekil 2.13: Dimerkumarinler.....	9
Şekil 2.14: Glikozit Kumarinler.....	9
Şekil 2.15: Perkin reaksiyonu.....	10
Şekil 2.16: Pechmann Reaksiyonu ile 7-hidroksi-4-metil kumarin sentezi.....	11
Şekil 2.17: Pechmann reaksiyonunun mekanizması.....	11
Şekil 2.18: İndinyum klorürle Pechmann reaksiyonunda kumarin sentezi.....	13
Şekil 2.19: Well-Dawson asiti katalizörlüğünde Pechmann kumarin sentezi.....	13
Şekil 2.20: İyonik sıvı katalizörlüğünde Pechmann kumarin sentezi.....	14
Şekil 2.21: Amberlist 15 katalizörlüğünde Pechmann kumarin sentezi.....	14
Şekil 2.22: Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonuyla kumarin sentezi.....	14
Şekil 2.23: Knoevenagel kumarin türevi sentez mekanizması.....	15
Şekil 2.24: Wittig reaksiyonu ile kumarin sentezi.....	16
Şekil 2.25: Wittig reaksiyonu ile kumarin sentezi.....	16

Şekil 2.26: Allan-Robinson reaksiyonu ile kumarin sentezi.	16
Şekil 2.27: 4-Fenil-7-Hidroksikumarin sentezi.	17
Şekil 2.28: Tsugio Kitamura reaksiyonuyla kumarin türevlerinin sentezi.	17
Şekil 2.29: Termal alkin grubu içeren kumarin türevlerinin sentezi.	17
Şekil 2.30: 3-sübstitüe kumarin türevlerinin sentezi.	18
Şekil 2.31: 3-metoksifenolden kumarin sentezi.....	18
Şekil 2.32: Benzokumarinlerin sentezi.....	19
Şekil 2.33: Benzokumarinlerin sentezi.....	19
Şekil 2.34: Terminal alkinlerden palladyumla kumarinlerin sentezi.....	20
Şekil 2.35: Benzoprilyum tuzundan kumarin sentezi.....	20
Şekil 2.36: Heuben-Hoesch kumarin sentezi	20
Şekil 2.37: Reformatsky yöntemiyle 3-sübstitüe kumarin sentezi.	20
Şekil 2.38: Kumarinin NaOH ile reaksiyonu.....	21
Şekil 2.39: Kumarinin indirgenmesi.....	21
Şekil 2.40: Diels-Alder reaksiyonu.	22
Şekil 2.41: Hetero Diels-Alder siklo katılma reaksiyonu.	22
Şekil 2.42: Kumarinin bromlanma reaksiyonu.....	22
Şekil 2.43: Kumarinlerin klorlanma reaksiyonları.	23
Şekil 2.44: Kumarin-3-karboksilik asit klorürün aminlerle reaksiyonu.	23
Şekil 2.45: Kumarin-3-karboksilik asit klorürün fenollerle reaksiyonu.....	23
Şekil 2.46: 4-metil-7-kloro kumarin sentezi.....	24
Şekil 2.47: Kumarinin sülfolanma reaksiyonları.	24
Şekil 2.48: Kumarinlerin nitrolanma reaksiyonları	25
Şekil 2.49: Monohidroksi kumarinlerin açillenme reaksiyonu.....	25
Şekil 2.50: Kumarinlerin yükseltgenme reaksiyonu.....	26
Şekil 2.51: Tiyokumarin sentezi.....	26
Şekil 2.52: Hekzametilentetraaminin sentezi.	26
Şekil 2.53: 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarinin sentezi.....	26

Şekil 2.54: 4-Metil-7-hidroksi-8-hidrazono kumarinin sentezi.	27
Şekil 2.55: 4-Metil-7-hidroksi-8-oksim kumarinin sentezi.	27
Şekil 2.56: 4-Metil-7-hidroksi-8-tiy semikarbazono kumarinin sentezi.....	27
Şekil 2.57: Kumarinin sodyumsülfid ile reaksiyonundan kumarik asit eldesi.	27
Şekil 2.58: 7-Amino-4-metil kumarinde diazonyum tuzu oluşturma.	28
Şekil 2.59: Claisen çevrilmesi.	28
Şekil 2.60: 6-Hidroksi kumarin sentezi.	28
Şekil 2.61: Kumarin ¹ H NMR numaralandırılması.	31
Şekil 2.62: Kumarinin rezonans yapısı.....	31
Şekil 2.63: Kumarin ¹³ C NMR numaralandırılması.	32
Şekil 2.64: Kütle Spektrometresinde İyonlaştırmaya Göre Adlandırma.	32
Şekil 2.65: Kumarinin kütle spekturumu parçalanması.....	33
Şekil 2.66: Antioksidan indirgenme reaksiyonuyla elektron transferi.	41
Şekil 2.67: Hidrokinonun yükseltgenme reaksiyonu.....	42
Şekil 2.68: Polifenolik Antioksidanlar.	42
Şekil 2.69: Amino asit içeren fenolik yapıdaki antioksidanlar.....	43
Şekil 2.70: Askorbik asit (C vitamini).....	44
Şekil 2.71: Tokoferoller ve Tokotrienoller.....	44
Şekil 2.72: δ-tokoferol.....	45
Şekil 2.73: Vitamin A Retinol.....	45
Şekil 2.74: β – Karoten.....	45
Şekil 2.75: Lutein.	45
Şekil 2.76: Likopen.	46
Şekil 2.77: B ₁₂ Vitamini (Folik Asit).....	46
Şekil 2.78: Sinnamik asit türevleri.	47
Şekil 2.79: Hidroksibenzoik asit türevleri.	47
Şekil 2.80: Kalkon ve dihidrokalkon.....	48
Şekil 2.81: Flavonolün iskelet yapısı.....	48

Şekil 2.82: Önemli Flavonoller.	49
Şekil 2.83: Flavon iskelet yapısı.....	50
Şekil 2.84: Önemli Flavonlar.....	50
Şekil 2.85: Önemli Flavonol glikozitlerin yapısı.....	50
Şekil 2.86: Rutin.....	51
Şekil 2.87: Dihidroflavonoller.....	51
Şekil 2.88: Kateşinleri Genel İskelet Yapısı.....	51
Şekil 2.89: Epikateşinler.....	52
Şekil 2.90: Flavanonların Genel İskelet Yapısı.....	52
Şekil 2.91: Hesperidin.....	52
Şekil 2.92: İzoflavonların Genel İskelet Yapısı.....	53
Şekil 2.93: En önemli İzoflavonlar.....	53
Şekil 2.94: Antosiyaninin Genel İskelet Yapısı.....	53
Şekil 2.95: Delfinidin ve Siyanidin.....	53
Şekil 2.96: Butillenmiş hidroksi anisol (BHA).....	54
Şekil 2.97: Butillenmiş hidroksi toluen(BHT).....	55
Şekil 2.98: Tersiyer bütül hidrokinon (TBHQ).....	55
Şekil 2.99: Nordihidroguaiarietik asit (NDGA).....	55
Şekil 2.100: Hidrojen aktarma yöntemiyle antioksidan tayini.....	56
Şekil 2.101: Ferrik tiyosiyanat yöntemiyle antioksidan tayini.....	57
Şekil 2.102: DPPH yöntemiyle antioksidan tayini.....	57
Şekil 2.103: İndirgeme yöntemiyle antioksidan tayini.....	58
Şekil 2.104: BTS radikal katyonu.....	58
Şekil 2.105: ABTS radikal katyonunun reaksiyonu.....	59
Şekil 2.106: CUPRAC yöntemiyle antioksidan tayini.....	59
Şekil 2.107: CUPRAC yöntemiyle polifenolün kinon grubuna dönüşmesi.....	60
Şekil 4.1: Kumarin-3-karboksilli asitin IR spektrumu.....	72
Şekil 4.2: Kumarin-3-karboksilli asit klorürün IR spektrumu.....	73

Şekil 4.3: 3-Asetil kumarinin IR spektrumu.....	74
Şekil 4.4: 3-Benzoil kumarinin IR spektrumu.....	75
Şekil 4.5: 4-Metil-7-hidroksi kumarinin IR spektrumu.....	76
Şekil 4.6: 7-Amino-4-metil kumarinin IR spektrumu.	77
Şekil 4.7: 4-Metil-7-metoksi kumarinin IR spektrumu.	78
Şekil 4.8: 7-Amino-4-fenil kumarinin IR spektrumu.	79
Şekil 4.9: 4-Propil-7-hidroksi kumarinin IR spektrumu.....	80
Şekil 4.10: 7-Hidroksi-4-fenil kumarinin IR spektrumu.	81
Şekil 4.11: 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarinin IR spektrumu.	82
Şekil 4.12: -Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarinin IR spektrumu.....	83
Şekil 4.13: 7-Hidroksi-4-metil-6-nitro kumarinin IR spektrumu.	84
Şekil 4.14: DPPH Yöntemiyle Antioksidan kapasite tayin şeması,	86

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: Kumarinin ¹³ C-NMR göre kayma değerleri.	32
Tablo 2.2: Kumarin türevlerinin biyolojik aktiviteleri.....	33
Tablo 2.3: Oksidatif strese neden olan reaktif türler.....	40
Tablo 2.4: Flavanol İskelet Yapısına Göre Bulunan Gruplar.....	49
Tablo 2.5: Antosiyanin İskelet Yapısına Göre Bulunan Gruplar	54
Tablo 2.6: Antioksidan aktivite tayin yöntemleri.....	60
Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.	61
Tablo 4.1: Kumarin-3-karboksilli asitin özellikleri.....	72
Tablo 4.2: Kumarin-3-karboksilli asit klorürün özellikleri.....	73
Tablo 4.3: 3-Asetil kumarinin özellikleri.....	74
Tablo 4.4: 3-Benzoil kumarinin özellikleri.....	75
Tablo 4.5: 4-Metil-7-hidroksi kumarinin özellikleri.....	76
Tablo 4.6: 7-Amino-4-metil kumarinin özellikleri.	77
Tablo 4.7: 4-Metil-7-metoksi kumarinin özellikleri.	78
Tablo 4.8: 7-Amino-4-fenil kumarinin özellikleri.	79
Tablo 4.9: 4-Propil-7-hidroksi kumarinin özellikleri.....	80
Tablo 4.10: 7-Hidroksi-4-fenil kumarinin özellikleri.	81
Tablo 4.11: 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarinin özellikleri.	82
Tablo 4.12: 4-Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarinin özellikleri.....	83
Tablo 4.13: 7-Hidroksi-4-metil-6-nitro kumarinin özellikleri.	84
Tablo 4.14: DPPH Antioksidan kapasite tayin sonuçları.....	85
Tablo 4.15: CUPRAC Antioksidan kapasite tayin sonuçları.....	86

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	Açıklama
±	: Standart Sapma
δ	: Kimyasal kayma değeri
°C	: Sıcaklık

Kisaltmalar	Açıklama
ABTS	: [2,2'-azinobis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)]
BHA	: Bütilenmiş hidroksi anisol
BHT	: Bütilenmiş hidroksi toluen
DPPH	: 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
DMF	: N,N-dimetilformamit
DOPA	: 3,4-Dihidroksi fenilalanin (L)
EDTA	: Etilen diamin tetraasetik asit
EC	: Epikateşin
ECG	: Epikateşingallat
EGC	: Epigallokateşin
EGCG	: Epigallokateşingallat
NDGA	: Nordihidroguaiarietik asit
TBHQ	: Tersiyer butil hidrokinon
TCT	: 2,4,6 triklor-[1,3,5]triazin
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
rt	: Oda sıcaklığında karıştırma

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI MONO-, Dİ-, VE TRI- SUBSTİTÜE KUMARİNLERİN SENTEZİ VE ANTIOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Oktay SİN

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR

Yüksek Lisans tez çalışmamızda mono-, di-, ve tri- sübstitüe olmak üzere toplam on üç adet kumarin bileşiği sentezlendi. Sentezlerde genel olarak Pechmann ve Knoevenagel yöntemleri kullanıldı. Sentezlenen maddelerin bazıları kristalizasyonla saflaştırılırken, bazıları ancak kolon kromatografisi ile saflaştırılabildi. Literatür değerleri mevcut olan bu maddelerin erime noktaları, IR ve GC/MS spektrumlarına bakılarak yapılar doğrulandı.

Çalışmamızda bu iki sentez yöntemi dışında, klorürleme, nitrolama gibi reaksiyon türleri üzerine de çalışıldı. Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin DPPH ve Cuprac yöntemleriyle antioksidan aktiviteleri ölçüldü ve BHA, BHT, Askorbik asit, Nordihidroguanidin ve α -Tokoferol antioksidan standartlarıyla sonuçlar karşılaştırıldı.

Eylül 2017, 124 sayfa.

Anahtar kelimeler: Kumarinlerin sentezi, antioksidan aktivite

SUMMARY

M.Sc. THESIS

SYNTHESIS OF SOME MONO-, DI- AND TRI- SUBSTITUE COUMARINS AND THEIR COMPARISON OF ANTIOXIDANT ACTIVITIES

Oktay SİN

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Science and Engineering

Department of Chemistry

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Hülya ÇELİK ONAR

A total of thirteen mono-, di-, and tri-substituted, coumarin compounds, were synthesized in our M.Sc. thesis study. Generally Pechmann and Knoevenagel methods were used in the syntheses. Some of the synthesized materials could be purified by crystallization while others could only be purified by column chromatography. The literature values of these materials are confirmed by looking at their melting points, IR and GC-MS spectra.

In addition to these two synthesis methods, we also studied the reaction types such as chlorination and nitration. Furthermore, antioxidant activities of these synthesized compounds were measured by DPPH and Cuprac methods and the results were compared with BHA, BHT, Ascorbic acid, Nordihydroguanine and α -tocopherol antioxidant standards.

September 2017, 124 pages.

Keywords: Synthesis of coumarins, antioxidant activity

1. GİRİŞ

Kumarinlerin ilk kimyasal sentezini 1868 yılında Perkin gerçekleştirmiştir. Kumarinler bitkilerden, özellikle de yeşil bitkilerden (kereviz vb) izole edilen ve oksijen içeren heterosiklik bileşiklerdendir. Farmokolojik olarak flavonoid grubuna (polifenoller) girerler. Doğal olarak elde edilen yaklaşık 1300 kadar kumarin versiyonu bilinmektedir.

Kumarinler genellikle Pechmann, Perkin, Knoevenagel, Reformatsky ve Wittig reaksiyonlarından biri ile sentezlenirler. Bu reaksiyonlarda H_2SO_4 , H_3PO_4 , CF_3COOH , p-toluensülfonik asid, $POCl_3$, $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$, $AlCl_3$, $TiCl_4$, ZnI_2 ve iyonik likidler gibi çeşitli katalizörler kullanılmıştır. Basit başlangıç maddelerinden çıkarak, iyi bir verimle 4-sübtitüe kumarin türevlerinin sentezine olanak veren Pechmann reaksiyonu en çok kullanılan metottur.

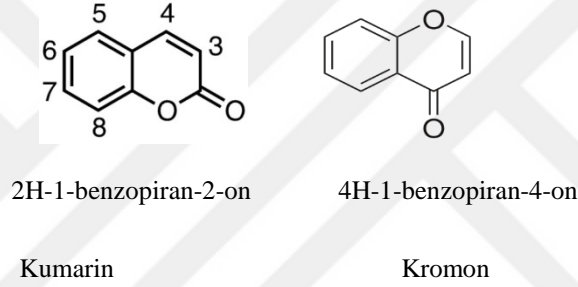
Kumarin bileşiği altı noktadan sübtitüe olmaya elverişli bir bileşiktir. Farklı noktalara farklı sübtitüentlerin bağlanması kumarin bileşiklerine farklı özellikler katmaktadır. Bu yüzden tez çalışmamız bazı mono-, di-, tri-sübtitüe kumarinlerin sentezi üzerinedir. Mono sübtite kumarinlere örnek olarak; 3-asetilkumarin, 3-benzoilkumarin, kumarin-3-karboksilik asit; di sübtitüe kumarinlere örnek olarak; 4-metil-7-hidroksi kumarin, 4-metil-7-amino kumarin, 4-metil-7-metoksi kumarin, 4-fenil-7-amino kumarin, 4-propil-7-hidroksi kumarin; tri sübtitüe kumarinlere örnek olarak da 4-metil-7-hidroksi-8-formil kumarin, 4-metil-7-hidroksi-8-nitro kumarin ve 4-metil-7-hidroksi-6-nitro kumarin sentezi yapılmıştır.

Ayrıca yapılan literatür çalışmasında mono-, di-, tri-sübtitüe kumarinlerin antioksidan aktivite gösterdikleri de belirtilmiştir. Biz de bu bilgiler ışığında sentezlediğimiz kumarin türevlerinin antioksidan aktivitelerini karşılaştırmak istedik ve antioksidan aktivite tayin yöntemlerinden olan DPPH ve Cuprac yöntemlerini kullanarak elde ettiğimiz kumarin bileşiklerini antioksidan aktiviteleri açısından karşılaştırdık.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. KUMARİNLER

Piron ve benzen halkalarının kondenzasyonu sonucu oluşan ve bir aromatik lakton grubu içeren heterosiklik bileşik sınıfı genelde benzopiranlar olarak bilinmektedir. Bu heterosiklik yapıya “kumarin” adı verilir. Kumarin bileşikleri 2H-1-benzopiran-2-on; 1,2-benzopiron; benzo- α -piron ve cis-o-kumarinik asit lakton gibi isimlendirilmektedir. Kumarinin kimyasal yapısı hakkında ilk doğru yapılar 1867 yılında Strecker , 1868 yılında Fitting tarafından ortaya atılmıştır. (Sethna ve Shah, 1945).



Şekil 2.1: Kumarin ve kromonun yapısı.



Şekil 2.2: α -piron ve γ -piron halkası.

Kumarin, ilk defa Almanya'nın Münih şehrinde tonka fasulyesi adı verilen ağacın hoş kokulu tohumlarından A. Vogel tarafından 1820 yılında izole edilmiştir. Kumarinlerin saman kokusu ve acı bir tat olarak kabul edilen bir tatlı kokusu vardır.Yapı izomeri (benzo- γ -piron) kromondur. Aynı zamanda türevidir(Vogel, 1820)



Şekil 2.3: Tonka fasulyesi.

1882 yılından sonra parfüm olarak kullanılmış hatta hoş aroma kokusu nedeniyle tatlandırıcı olarak pipo tütününe, bazı alkollü içeceklere (Mulled şarap) ilave edilmiştir. Ancak hepatotoksisite kaygıları nedeniyle A.B.D tarafından 1960 yılında bazı kumarin içerikli besin katkı maddeleri yasaklamıştır.

Kumarinler bitkilerden, özellikle de yeşil bitkilerden izole edilen ve oksijen içeren lakton içerikli heterosiklik bileşiklerdendir. Vanilya kokusuyla tanınırlar. Farmakolojik açıdan flavonoid grubuna girerler. Doğal olarak elde edilen yaklaşık 1300 kadar kumarin türevi bilinmektedir. Tonka fasulyesi, Hint baklası, akasya, lavanta, meyan kökü, geyikdili, kayısı, böğürtlen, çilek, kiraz, vişne, şeftali, ahududu, maydonoz, kereviz, turunçgiller, havuç , at kestanesi ve tarçını kapsayan pek çok bitkinin meyve, kabuk, gövde ve yapraklarında doğal olarak bulunurlar (Felter ve ark., 2006). Kumarin ve türevleri bitki çaylarının pek çoğunda bulunur. Antioksidan özelliğine sahiptirler. Yeşil çayda flavonoid grubundan olan kateşin, flavonol grubu olarak bilinen epigallokateşingallat (EGCG) bulunur.

Kumarinin kapalı formülü $C_9H_6O_2$ dir. Molekül ağırlığı 146.15 g/mol dır. Erime noktası $68-73^{\circ}C$, kaynama noktası $298^{\circ}C$, yoğunluğu $0,935 \text{ gr/m}^3$ ve buhar basıncı $47^{\circ}C$ $0,01\text{mmHg}$ dır. Kumarinler kloroformda çözüldüğünde UV'de 273 nm'de maksimum absorpsiyon göstermektedirler. Etanol, metanol, kloroform, dietil eter ve yağlarda kolay çözünürler. Kumarinler beyaz parlak kristal yapıli maddelerdir. Ancak kumarin halkasına takılan süstitüentlere ve takılan süstitüentin konumuna göre farklı renk ve farklı özellik göstermektedirler. Örneğin 7 konumunda elektron verici gruplar bulunduran yapılar, ve 3 veya 4 konumunda elektron çekici grup bulunduran yapılar

floresans özellik, 6 konumunda hidroksit yapıları olanlar ise antifungal özellik gösterirler. Sübstitüe 7-Amino kumarinler floresans özelliklerden dolayı optik parlatici olarak güneş panellerinde, mavi-yeşil bölgeler için lazer boyarmadde yapımında kullanılmaktadırlar (Yao ve ark., 2011).

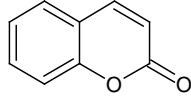
Bitkilerden izole edilen doğal kumarinlerin yanında, sentetik ve yarı sentetik kumarin türevleri de mevcuttur. Kumarin ve türevleri özellikle biyolojik aktiviteye sahip oldukları için ilaç endüstrisinde antibakteriyal, antimikrobiyal, antifungal, antimalarial (sıtmaya karşı ilaç), analjezik (ağrı kesici ateş düşürücü), antioksidan, antikoagülan madde ve böcek ilacı (Khan ve ark., 2002) olarak, bunun yanında, optik beyazlatıcı reaktif olarak; floresans ve lazer boyarmadde yapısında güneş panelinde boyarmadde olarak (Yao ve ark., 2011; Alghool, 2010), parfümlerde, sabunlarda, temizlik ürünlerinde ve hoş kokusu nedeniyle gıdalarda tatlandırıcı (O' Kennedy ve Thornes, 1997) olarak kullanılmaktadırlar.

Farmakolojik olarak önemli iskeletlerden biri olan kumarin ve türevleri; mantarlar, tümörler, virüsler, sıtma ve özellikle HIV proteaza karşı dikkate değer biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Aynı zamanda makrofaj özellikleri sayesinde vücuttaki ölü hücreleri yutulmasına yardımcı olup bağışıklık sistemini güçlendirip vücudu kansere karşı korur ve bazılarını da öldürürler. İmmün uyarıcı maddelerdir. Antikoagülan özellikleri nedeniyle, kumarin ve türevlerinin damar hastalıklarını önleyici biyolojik aktivitesi vardır. Kumarin ve türevleri anti-iltihap, anti-enflamatuvar, antidiyabet, sıtma önleyici, antioksidan, antialerjik, antitrombotik (kan sulandırıcı), anti-viral, karaciğer koruyucu, östrojenik, diüretik, damar genişletici, lipit düşürücü, immün uyarıcı, Sedef hastalığı, Alzheimer hastalığı, analjezik ve anti-kanserojen aktivite gösterme özellikleriyle tanımlanmaktadırlar. Bu özelliklerinden dolayı biyoloji ve tıp alanında özellikle veterinerlik alanında araştırmalara konu olmaktadır.

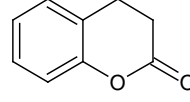
2.2. KUMARİNLERİN SINIFLANDIRILMASI

2.2.1. Basit Kumarinler

2.2.1.1. Sübtitüent İçermeyen Kumarinler



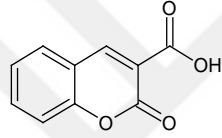
Kumarin



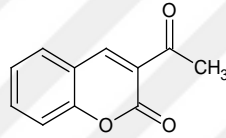
Dehidrokumarin

Şekil 2.4: Sübtitüent içermeyen kumarinler.

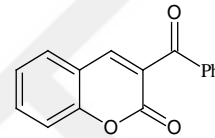
2.2.1.2. Mono- Sübtitüent Kumarinler



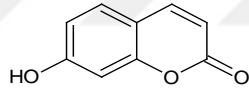
Kumarin-3-karboksilik asit



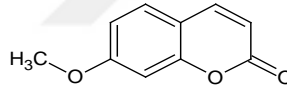
3-Asetil kumarin



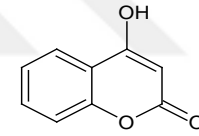
3-Benzoil kumarin



7-Hidroksi kumarin (Umbelliferone)



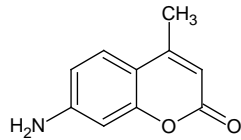
7-Metoksi kumarin(Herniaren)



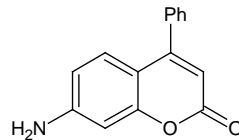
4-Hidroksi kumarin

Şekil 2.5: Mono- Sübtitüent kumarinler.

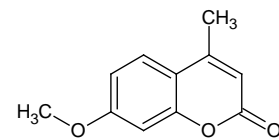
2.2.1.3. Di- Sübtitüent Kumarinler



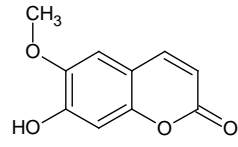
7-Amino-4-metil kumarin



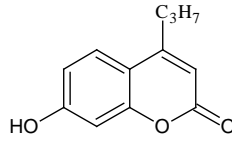
7-Amino-4-fenil kumarin



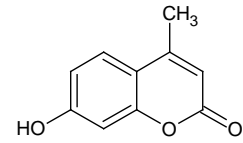
4-Metil-7-metoksi kumarin



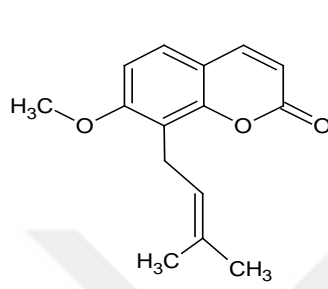
7-Hidroksi-6-metoksi kumarin(Scopolitin)



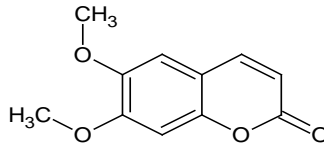
7-Hidroksi-4-propil kumarin



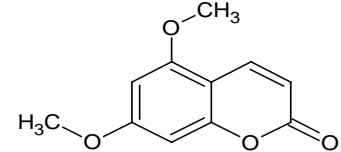
7-Hidroksi-4-metil kumarin



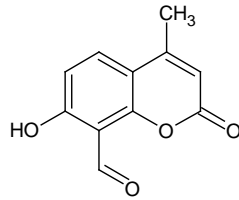
Osthol



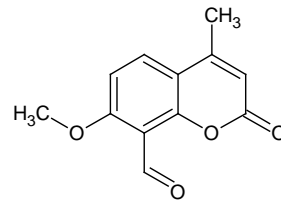
6,7-dimetoksi kumarin(Skoparon)



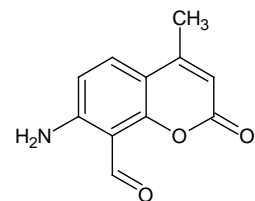
5,7-Dimetoksi kumarin (Citropten)

Şekil 2.6: Di-Sübtitüe kumarinler.**2.2.1.4. Tri- Sübtitüe Kumarinler**

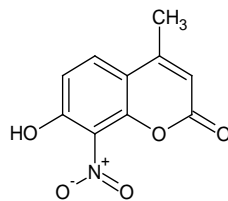
4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarin



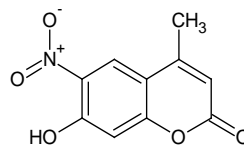
4-Metil-7-metoksi-8-formil kumarin



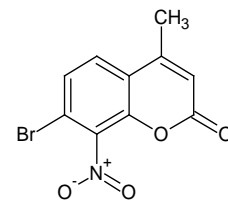
4-Metil-7-amino-8-formil kumarin



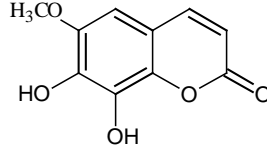
4-Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarin



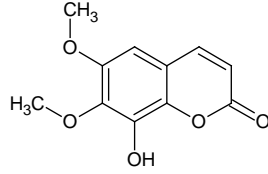
4-Metil-7-hidroksi-6-nitro kumarin



4-Metil-7-bromo-8-nitro kumarin



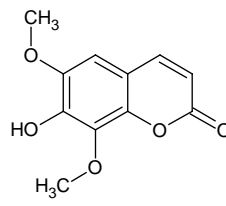
6-Metoksi-7,8-dihidroksi kumarin(Fraksetin)



Fraxidin

6,7-Dimetoksi-8-hidroksi

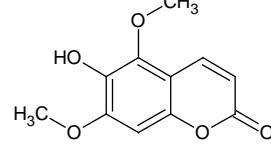
Kumarin



İzofraxidin

6,8-Dimetoksi-7-hidroksi

kumarin



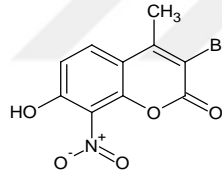
Fraxinol

5,7-Dimetoksi-6-hidroksi

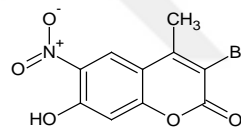
kumarin

Şekil 2.7: Tri-Sübtitüe kumarinler.

2.2.1.5. Poli Sübtitüe Kumarinler



3-Bromo-4-metil-7-hidroksi-8-nitro kumarin

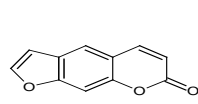


3-Bromo-4-metil-6-nitro-7-hidroksi kumarin

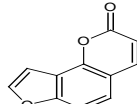
Şekil 2.8: Poli Sübtitüe kumarinler.

2.2.2. Furano Kumarinler

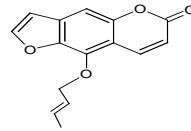
Furano kumarinler; kumarin ile furan halkasının bağlanmasıyla meydana gelir. Altı adet önemli furano kumarin türevi vardır.



Psoralen

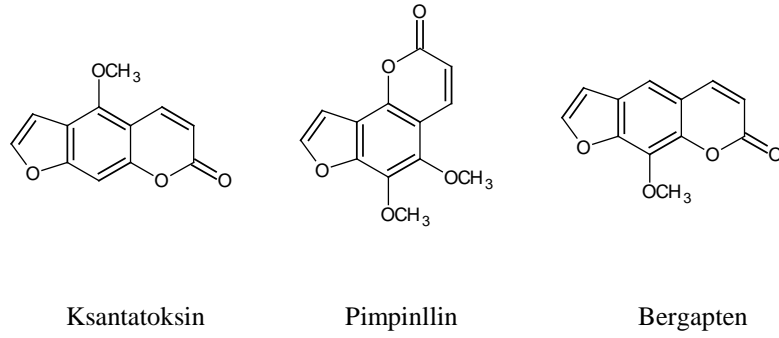


Angelicin



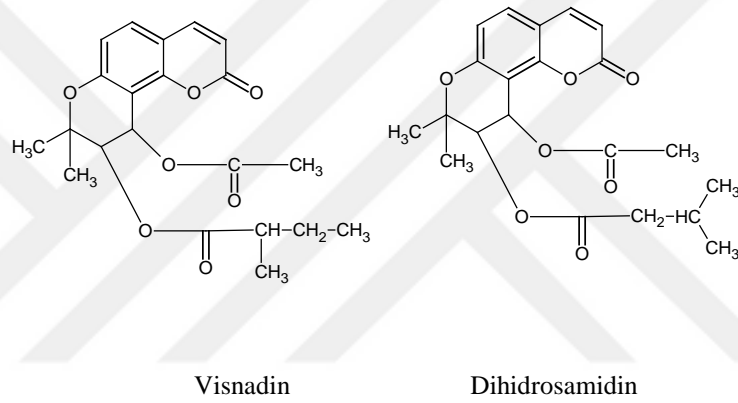
İmperatorian

Şekil 2.9: Furano kumarinler.



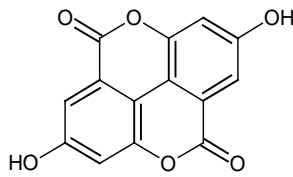
Şekil 2.9: (devamı) Furano kumarinler.

2.2.3. Pirano Kumarinler



Şekil 2.10: Pirano kumarinler

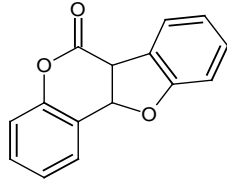
2.2.4. Benzo Kumarinler



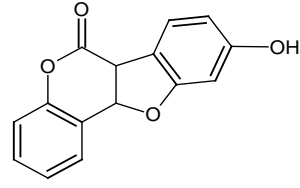
Şekil 2.11: Ellagik asit.

2.2.5. Birleşik Kumarinler

Bu yapılarda kumarin bileşiği, hem benzen hem de piran halkasıyla birleşmiştir.



Kumestan

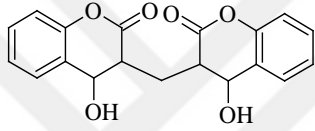


Kumestrol

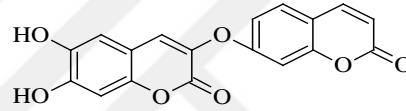
Şekil 2.12: Birleşik Kumarinler.

2.2.6. Dimerkumarinler

İki kumarin biriminin birbirine bağlanmasıyla oluşurlar.



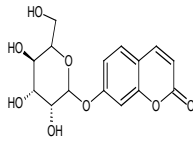
Dikumarol(Bishidroksikumarin)



Dimetildafnoretin

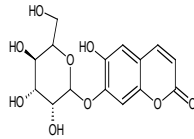
Şekil 2.13: Dimerkumarinler.

2.2.7. Glikozit Kumarinler



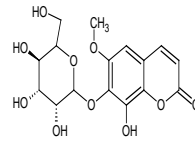
Skimmin

7-glikozit kumarin



Cichorin

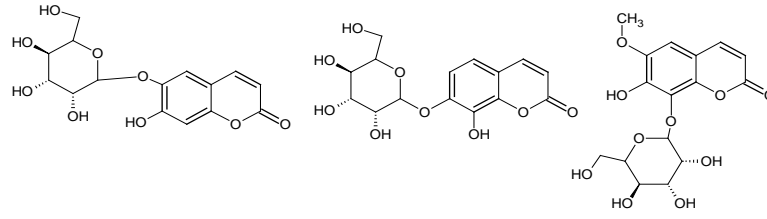
6-hidroksi-7-glikozit kumarin



Scopolin

6-Metoksi-7-glikozit kumarin

Şekil 2.14: Glikozit Kumarinler.



Esculin

Daphnin

Fraxin

6-glikozit-7-hidroksi kumarin 7-glikozit-8-hidroksi kumarin. 6-Metoksi-7-hidroksi-8-glikozit kumarin

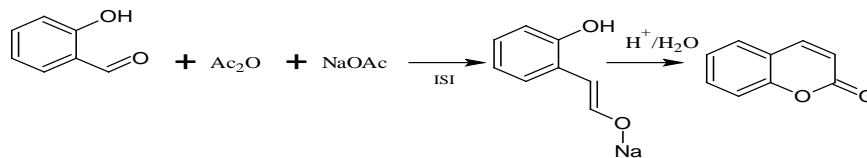
Şekil 2.14 (devamı): Glikozit Kumarinler.

2.3. KUMARİN TÜREVLERİNİN SENTEZ YÖNTEMLERİ

Kumarinler genellikle Pechmann, Perkin, Knoevenagel, Reformatsky, Wittig, Allan-Robinson, Houben-Hoesch, Ponndorf ve Rasching tepkimelerinden biri ile sentezlenirler. Bu tepkimelerde okzalik asit, H_2SO_4 , H_3PO_4 , CF_3COOH , p-toluensülfonik asit (p-TsOH), $POCl_3$, $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$, $AlCl_3$, $TiCl_4$, ZnI_2 , iyonik likitler, amberlist, KSF, piridin, piperidin gibi çeşitli katalizörler kullanılmıştır. Pechmann tepkimesi en çok kullanılan metottur. Bunlardan sentezlerimizde kullandığımız Pechmann ve Knoevenagel tepkimelerinin mekanizmaları üzerinde durulacaktır.

2.3.1. Perkin Reaksiyonu

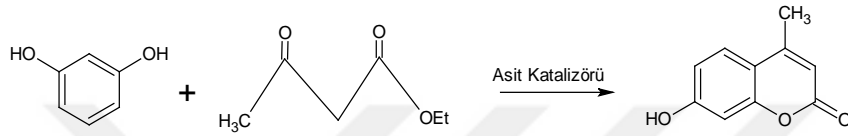
William Henry Perkin, ilk anilin boyası olan kumarini; 1868 tarihinde salisilaldehit, asetikasitanhidrit ve sodyum asetatın $180^\circ C$ sıcaklığa ısıtılmasıyla ara ürün olarak elde etti. Ara ürünü asidik ortamda hidroliz ederek düşük verimle kumarin sentezledi. Düşük verimli olmasına rağmen metoksi veya hidroksil gruplu basit kumarinlerin sentezinde kullanılmaktadır (Sethna ve Shah ,1945).



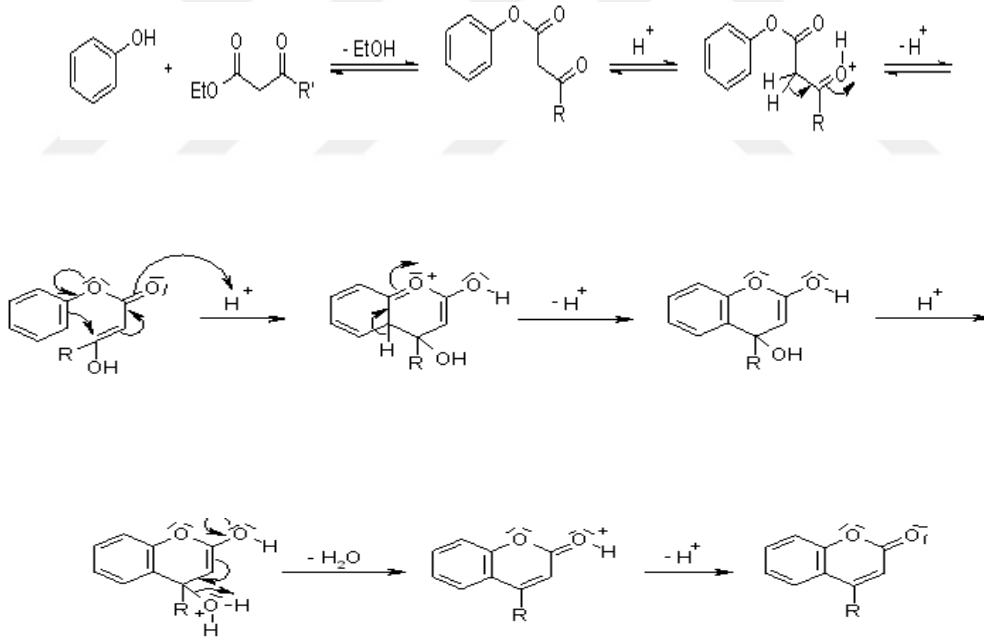
Şekil 2.15: Perkin reaksiyonu.

2.3.2. Pechmann Reaksiyonu

Pechmann reaksiyonu kumarinlerin sentezi için kullanılan en kolay yöntemlerden biridir. Genel olarak metot fenoller ile β -ketoesterlerin kondenzasyonundan oluşur ve iyi verimle 4-süstitüe kumarinleri verir. Reaksiyonda H_2SO_4 , $AlCl_3$, P_2O_5 , $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$, okzalik asit, amberlist, p-toluen sülfonik asit (p-TsOH), iyonik likitler ve CF_3COOH gibi asit katalizörler kullanılmaktadır.



Şekil 2.16: Pechmann Reaksiyonu ile 7-hidroksi-4-metil kumarin sentezi.



Şekil 2.17: Pechmann reaksiyonunun mekanizması.

Pechmann reaksiyonu ile kumarinlerin sentezinde katalizör olarak der. H_2SO_4 kullanılmasının; yan ürün oluşması, uzun reaksiyon süresi gerektirmesi ve korozyon

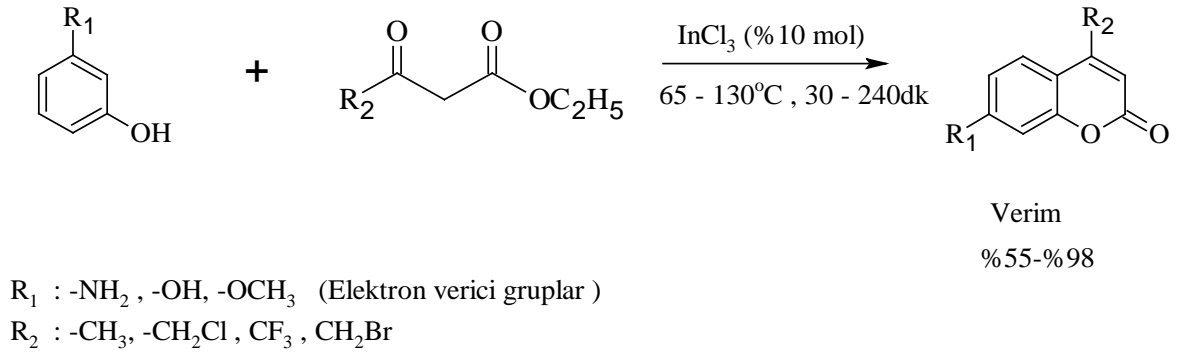
oluşumu gibi dezavantajları vardır. Bundan dolayı heterojen asit katalizörler kullanılarak ekipmanın katalizörden etkilenmesi azaltılır. Amberlyst 15 (Gunnewegh ve ark., 1995) aktif kil (KSF) (Zhang ve ark., 1998), InCl_3 (Bose ve ark., 2002), W/ZrO_2 (Reddy ve ark., 2001) , iyonik likit (Potdar ve ark., 2005) AlCl_3 (Sethna ve ark., 1938) , CF_3COOH (Woods ve Sapp, 1962) gibi asidik katalizörler de bu reaksiyonda kullanılmıştır.

Pechmann reaksiyonunda, yapılan çalışmalarda fenolün meta ve para konumunda bulunan elektron verici gruplar ($-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, OCH_3 , $-\text{NH}_2$) reaksiyonu kolaylaştırırken; elektron çekici gruplar ($-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, CHO) kondenzasyonu engelleyecek şekilde davranırlar. Bu grupların azalan etkinlik sırası aşağıda verilmiştir.

$\text{CN} > \text{CHO} > \text{SO}_3\text{H} > \text{COCH}_3 > \text{NO}_2 > \text{COOH} > \text{COOCH}_3$ şeklindedir.

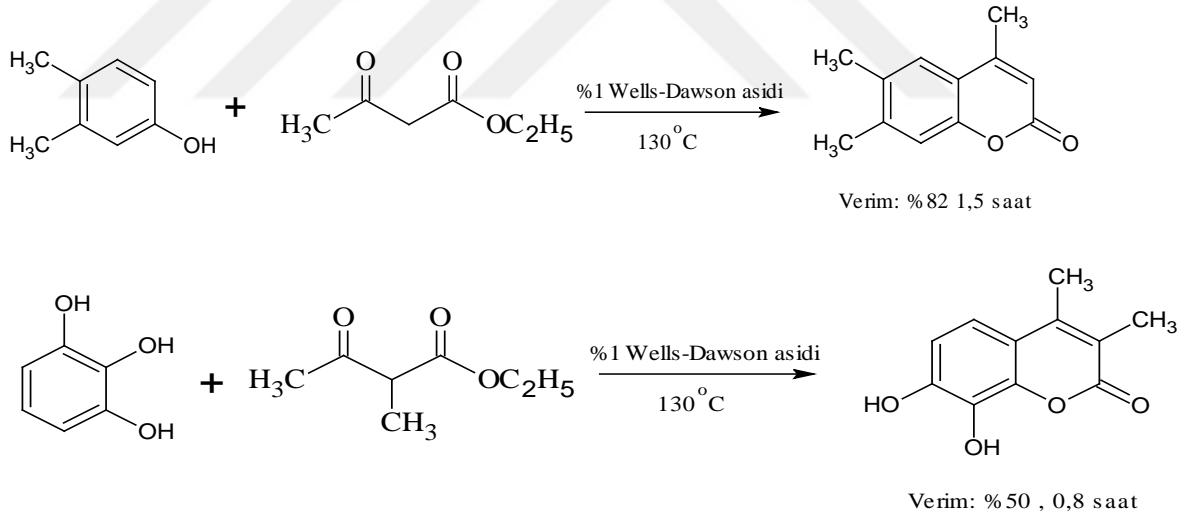
Pechmann reaksiyonunda Nafionresin/silika kullanılarak 7- hidroksikumarinler elde edilmiştir. Toluen çözücüsü içinde rezorsinol ve etilasetoasetattan, 7-hidroksi-4-metil kumarin sentezi (% 81-96 verimle) silika üzerinde Nafion maddesi (% 40-80) kullanılarak kısa sürede gerçekleşmiş ve katalizör geri kazanılmıştır.

Pechmann reaksiyonunda, güçlü bir Lewis asit katalizörü olan InCl_3 kullanıldığında daha iyi verimle 4-süstitüe kumarinler oluşmuştur (Bose ve ark., 2002). Kumarinlerin sentezi için % 10 mol InCl_3 kullanılması yeterli olmuştur. Verimi β -ketoesterler ve fenolün yapısal değişiklikleri dikkate alınmazsa çok yüksektir. Bu yöntemin özelliklerinden biri de, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ ve $-\text{NH}_2$ gibi fonksiyonel grupların bileşiğin yapısında kalabilmesidir. Bunun dışında fenol yerine 1-naftol ve 1,3,5-trihidroksi benzen de kullanılabilir (Bose ve ark., 2002).



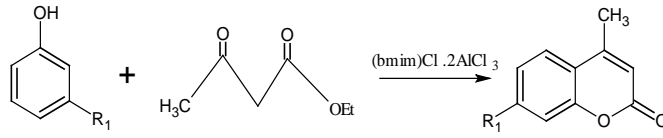
Şekil 2.18: İndinyum klorürle Pechmann reaksiyonunda kumarin sentezi.

Well-Dawson heteropoliasiti ($H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$) olan ve süper asit olarak bilinen katalizörü kullanılarak iyi bir verimle kumarin türevleri sentezlenmiştir (Romanelli ve ark., 2004).

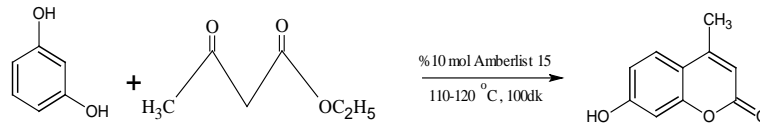


Şekil 2.19: Well-Dawson asiti katalizörlüğünde Pechmann kumarin sentezi.

Kloroalüminat ($Cl_2 \cdot AlCl_3$) iyonik sıvısı lewis asitidir. $80^\circ C$ de reflüks edilerek kumarin sentezlenir (Potdar ve ark., 2001). Amberlist 15 katalizörüyle de %90-95 verim ile 4-metil-7-hidroksi kumarin sentezlenmiştir (Al-haj Hussien ve ark., 2016).



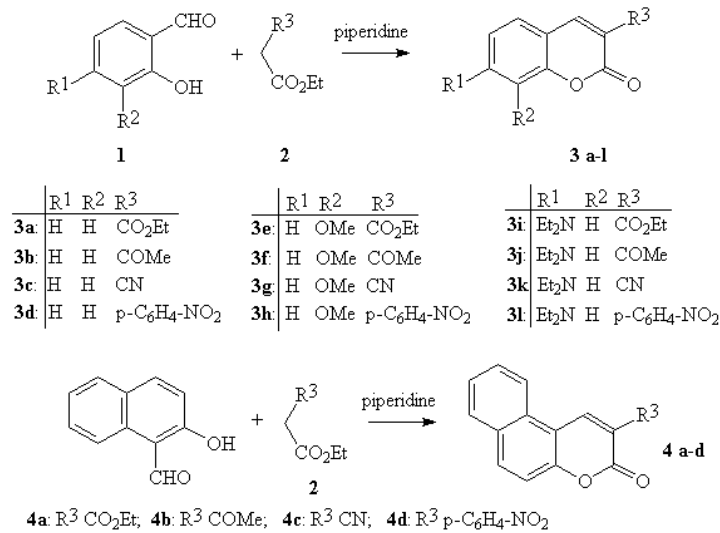
Şekil 2.20: İyonik sıvı katalizörlüğünde Pechmann kumarin sentezi.



Şekil 2.21: Amberlist 15 katalizörlüğünde Pechmann kumarin sentezi.

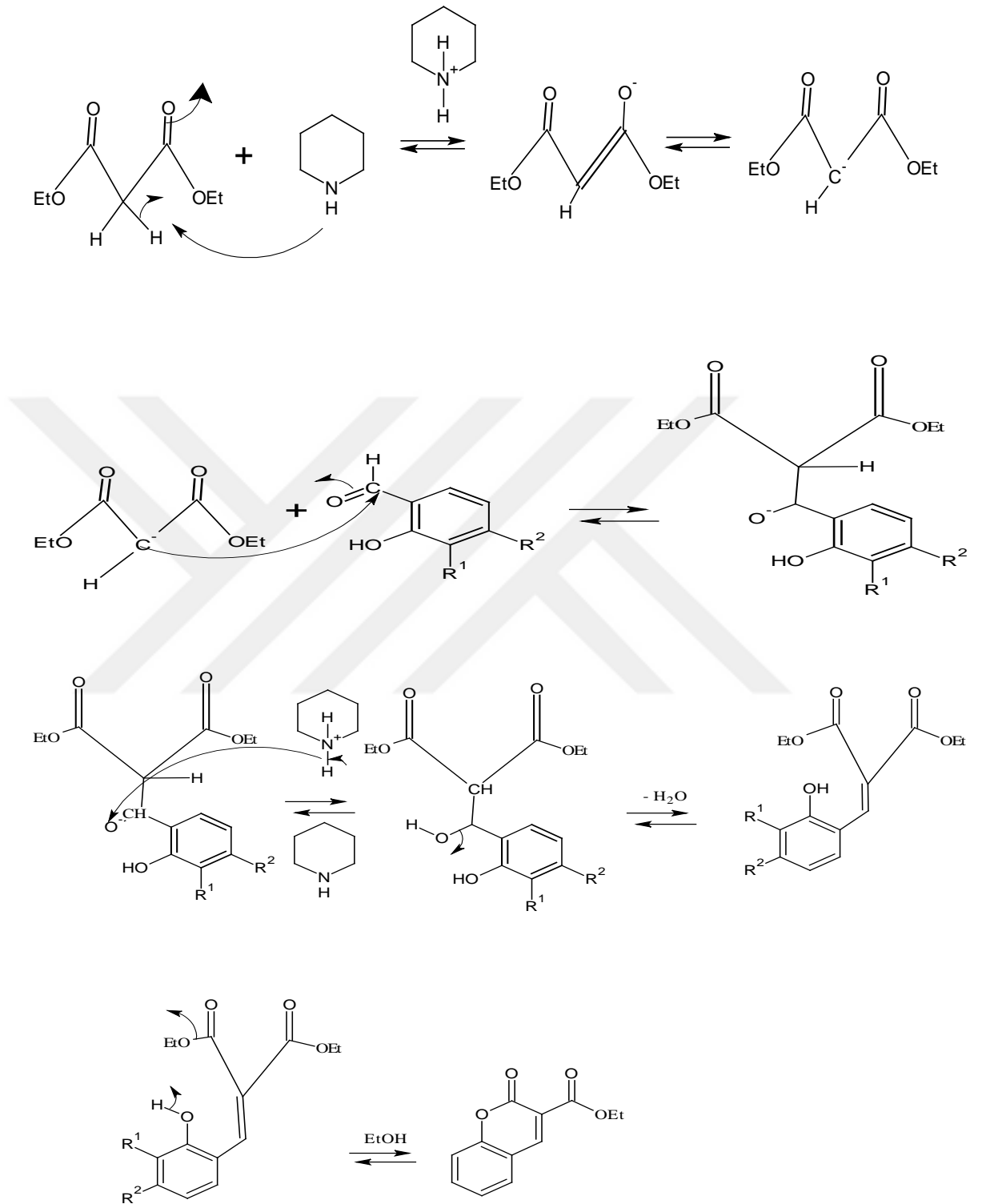
2.3.3. Knoevenagel Reaksiyonu

Bu reaksiyonda; 2-hidroksibenzaldehit ve türevlerinin reaktif metilen grubu içeren etilasetoasetat gibi bileşiklerle piperidin, piperidin, trietilamin gibi organik bazların varlığında etanol çözeltisinde 80°C ye ısıtılması ile 3-sübstitüe kumarin bileşikleri sentezlenmektedir (Jones, 1967; Bogdal, 1998).



Şekil 2.22: Knoevenagel kondenzasyon reaksiyonuyla kumarin sentezi.

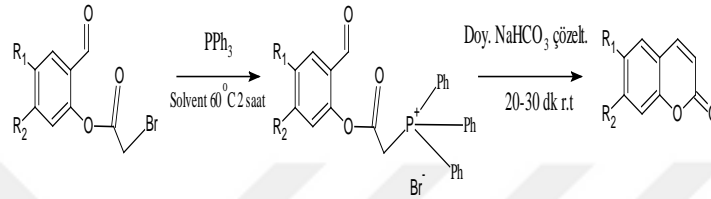
Baz katalizörlüğünde;



Şekil 2.23: Knoevenagel kumarin türevi sentez mekanizması.

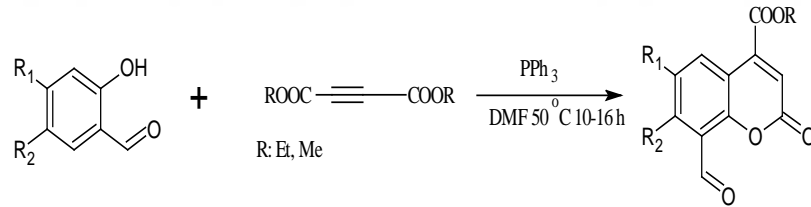
2.3.4. Wittig Reaksiyonu

Wittig reaksiyonunda, 2-formilfenil-2-bromo asetat, trifenil fosfin ile reaksiyona sokularak moleküle fosfin grubu bağlanır. Daha sonra doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile oda sıcaklığında karıştırılarak kumarin türevi sentezlenir. Verimi iyi düzeyde yürüten bir reaksiyondur. Fenil halkasında bulunan R_1 ve R_2 gruplarının elektron verici olması halka kapanma reaksiyonunu kolaylaştırır (Belavagi ve ark., 2014).



Şekil 2.24: Wittig reaksiyonu ile kumarin sentezi.

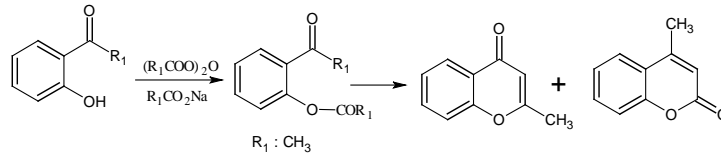
Aşağıdaki reaksiyonda vinil trifenil fosfinyum tuzu aromatik süstitüsyon reaksiyonuyla bağlanır. Ara ürün oluşuktan sonra alkol çıkarak çift bağın oluşmasıyla kondenzasyon olup kumarin türevi sentezlenir (Majumdar ve ark., 2011).



Şekil 2.25: Wittig reaksiyonu ile kumarin sentezi.

2.3.5. Allan-Robinson Reaksiyonu

Bu yöntem Allan-Robinson ya da Kostanecki-Robinson reaksiyonu olarak da bilinmektedir. 2-Hidroksiarilketon sıcak asit anhidrit ve bu asidin sodyum tuzu ile tepkimeye girmektedir (Allan ve Robinson, 1924).



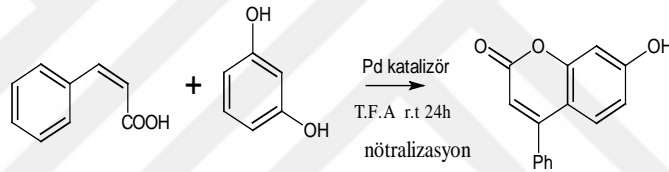
2-metil kromon 4-metil kumarin

Şekil 2.26: Allan-Robinson reaksiyonu ile kumarin sentezi.

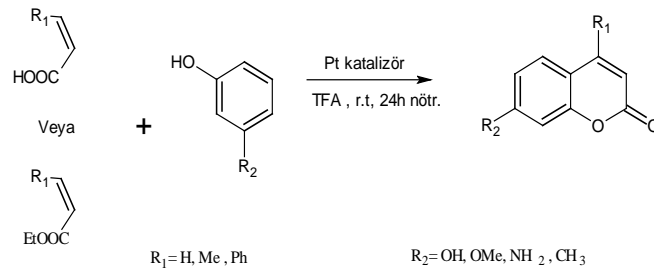
Komponentlerin ayrımı asidik ve bazik olmak üzere iki ayrı yöntem ile yapılmaktadır. Kromon; HCl ile kristalin yapıda tuz verir ve temel kumarin yapısından ayrılır. Kumarin ise NaOH çözeltisi içinde kumarik asidin alkali tuzunu verir. Bu bileşiğin asitlendirilmesi ile kumarin yeniden oluşur. Eğer R_1, R_2 farklı olursa göç sırası olur; Göç sırası, $Ph > CH_2Ph > CH_3 > OCH_3 > H$ şeklindedir. Bu grupta en hızlı göç eden kromona, en yavaş göç eden grup ise kumarine bağlanır.

2.3.6. Tsugio Kitamura Reaksiyonu

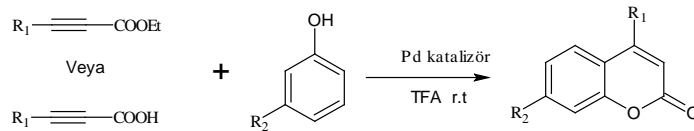
Rezorsinol veya 3-sübtitüe fenol türeği, sinamik asitle triflorasetikasit ve Pd veya Pt katalizörlüğünde 24 saat karıştırılıp Na_2CO_3 çözeltisinde nötürleştirilerek 4- sübtitüe fenilkumarin sentezlenir (Aoki ve ark., 2005).



Şekil 2.27: 4-Fenil-7-Hidroksikumarin sentezi.



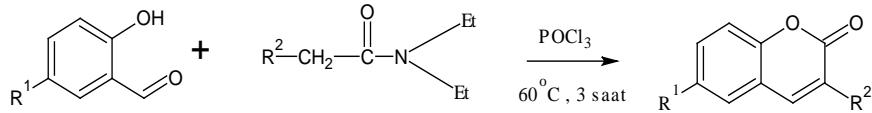
Şekil 2.28: Tsugio Kitamura reaksiyonuyla kumarin türevlerinin sentezi.



Şekil 2.29: Termal alkin grubu içeren kumarin türevlerinin sentezi.

2.3.7. N,N-Dietilasetamid ve Türevlerinin Salisilaldehit ile Reaksiyonu

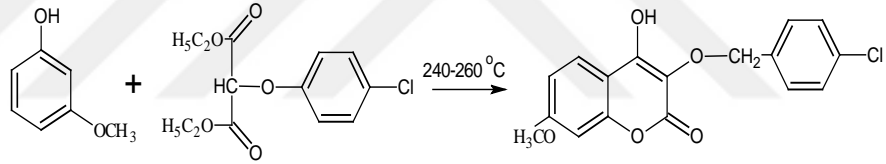
N,N-dietilasetamid ve türevlerinin, POCl_3 ile kompleksleştirilmesi ve salisilaldehit türevleri ile 60°C 'de bir süre ısıtılmasıyla 3-sübstitüe kumarin türevleri sentezlenir.



Şekil 2.30: 3-sübstitüe kumarin türevlerinin sentezi.

2.3.8. 3-Metoksi Fenolden Başlayan Reaksiyonlar

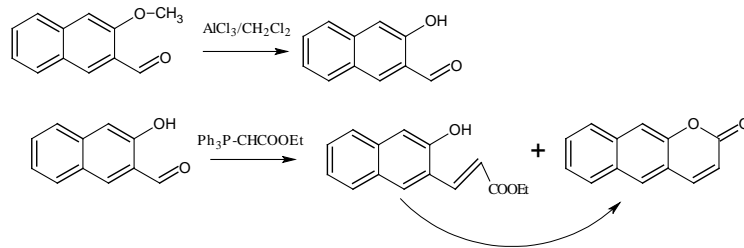
Dietil-(4-klorofenoksi) malonatın 3-metoksi fenol ile termal kondenzasyonu sonucu 3-(4-klorofenoksi)-4-hidroksi-7-metoksikumarin sentezlenir. 3-metoksi fenol ile kondenzasyonundan kumarin türevi sentezlenir.

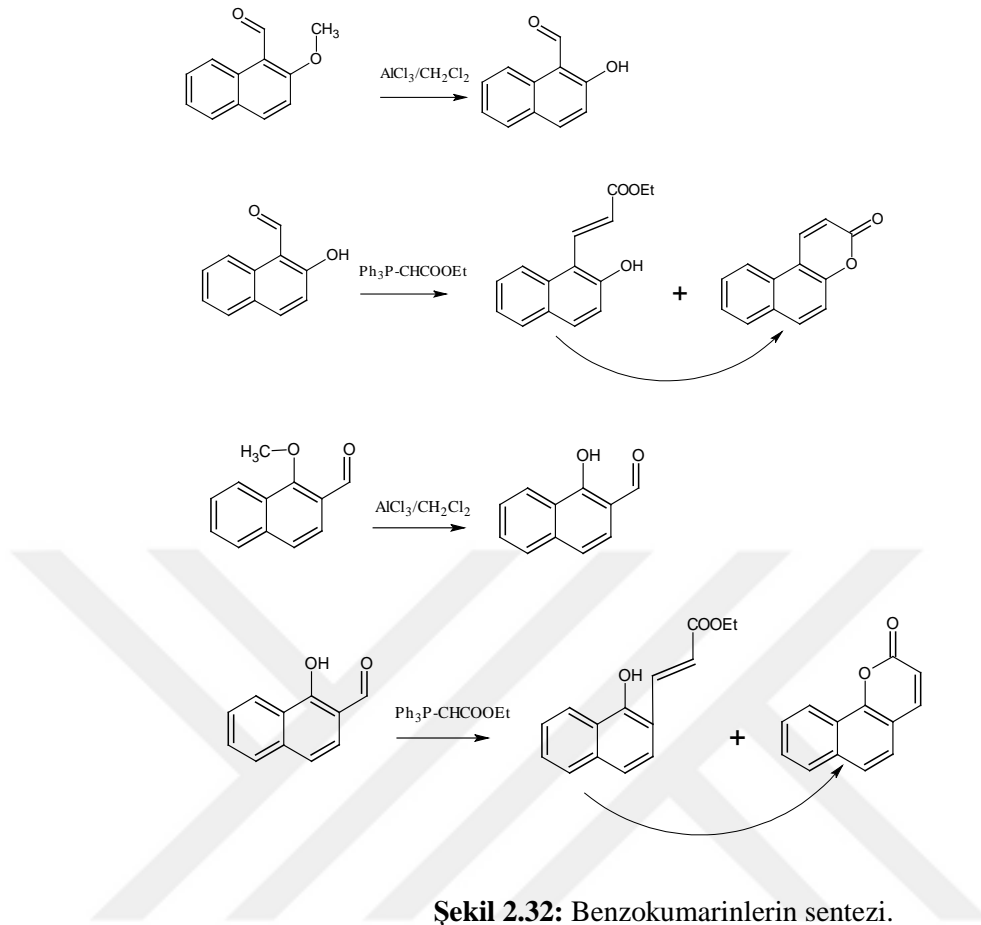


Şekil 2.31: 3-metoksifenolden kumarin sentezi.

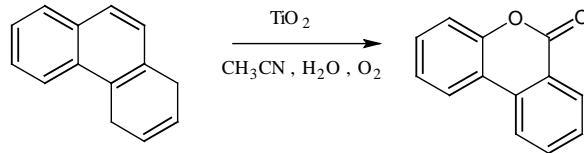
2.3.9. Benzokumarinlerin Sentezi

Metoksinaftilaldehitlerin AlCl_3 ile demetillenmesi ve hidroksialdehitlerin karbetoksi metilentrifenilfosforan ile kondenzasyonu benzokumarinler sentezlenir. Elde edilen benzokumarinler ve açık halkalı trans doymamış esterlerden oluşan karışım kolon kromatografi ile ayrılır. Açık halkalı esterler çok iyi verimle asidik ortamda hidroliz edilerek benzokumarinlere dönüştürülürler (Narasimhan ve ark., 1975).



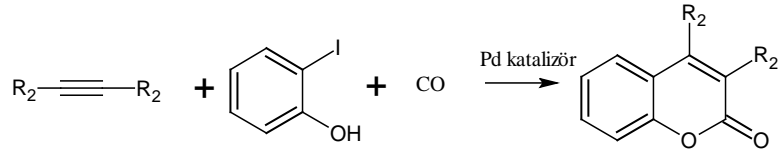


Fenantrenin titanyum dioksit katalizörlüğünde oksijenle oksidasyonunda 3,4-benzo kumarin sentezlenir. Oksidasyon %8 asetonitrilin sulu çözeltisi içinde çözünen moleküler oksijenle yapılır (Higashida ve ark., 2006).



2.3.10. Terminal Alkinlerden Başlayan Reaksiyonlar

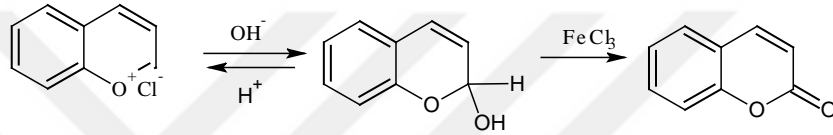
Terminal alkin türevi ile 2-İyodo fenol karbon monoksitli ortamda Pd katalizörüyle kumarin türevi oluşturur (Kadnikov ve Larock, 2000).



Şekil 2.34: Terminal alkinlerden palladyumla kumarinlerin sentezi.

2.3.11. Benzopirilyum Tuzlarından Başlayan Reaksiyonlar

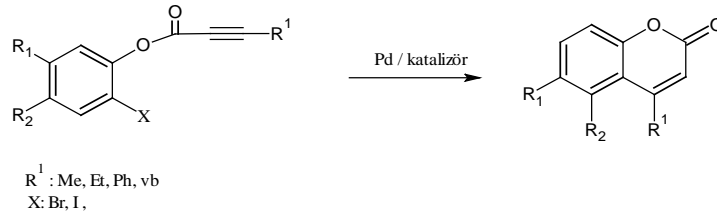
Benzopirilyum tuzlarının, Lewis asiti varlığında NaOH ile tepkimesinden FeCl₃ katalizör ortamında kumarin bileşikleri sentezlenmektedir.



Şekil 2.35: Benzopirilyum tuzundan kumarin sentezi.

2.3.12. Heuben-Hoesch Reaksiyonu

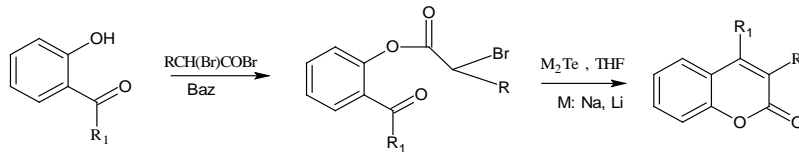
Alkin grubunun indirgenip halkaya bağlanmasına dayanır.



Şekil 2.36: Heuben-Hoesch kumarin sentezi .

2.3.13. Reformatsky Reaksiyonu

Reformatsky reaksiyonu ile 2-hidroksi aril alkil ketonlar kumarin türevlerine dönüşür. Ara ürün lityum tellürlü ortamda halkalaşma reaksiyonu verir (Shriner, 1942).

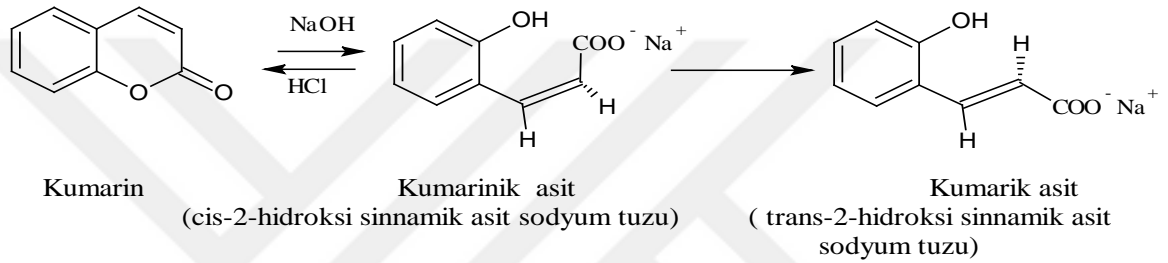


Şekil 2.37: Reformatsky yöntemiyle 3-süstitüe kumarin sentezi.

2.4. KUMARİNLERİN KİMYASAL REAKSİYONLARI

2.4.1. Kumarinlerin Sodyum Hidroksit Çözeltisiyle Reaksiyonu

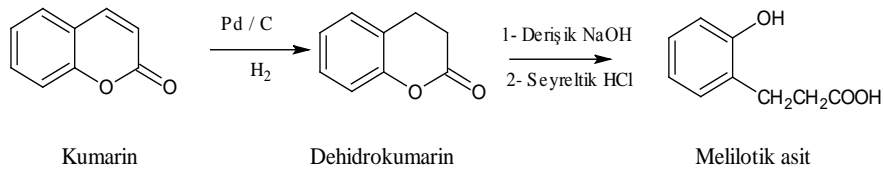
Kumarin bileşikleri lakton grubu içeren bileşiklerdir ve alkali hidroksit çözeltisi ile lakton halkası kolaylıkla açılarak ilgili kumarinik asit tuzlarını oluşturur. Kuvvetli asitlerle bu halka tekrar kapanır. Oluşan asitin cis- ve trans- diye iki izomeri vardır; cis-izomeri kumarinik asit olarak, trans- izomeri de kumarik asit olarak adlandırılır.



Şekil 2.38: Kumarinin NaOH ile reaksiyonu.

2.4.2. Kumarinlerin İndirgenme Reaksiyonu

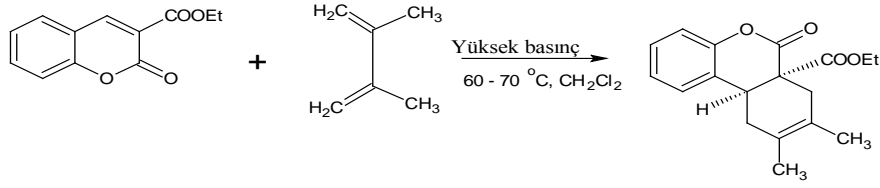
Kumarinler çeşitli indirgenme reaktifleriyle dehidrokumarinlere dönüştürülür, bunların da hidrolizi sonucu aromatik asitlere dönüşürler. Kumarin bileşiğinden bu şekilde önce dehidrokumarin, hidroliz sonucunda melilotik asit elde edilir (Boğa, 2005).



Şekil 2.39: Kumarinin indirgenmesi.

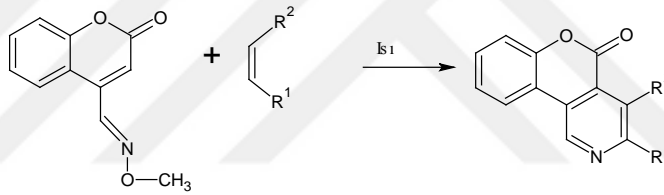
2.4.3. Kumarinlerin Diels-Alder Reaksiyonu

Kumarinin piron halkasındaki çift bağ, olefinik karakterdedir. Bundan dolayı 3-sübstitüe kumarinler Diels-Alder reaksiyonu verir. 3-Sübstitüe kumarin 2,3-dimetil bütadienlerle 60-70°C'de diklormetanlı ortamda 9 kbar basınçta %85-95 verimle reaksiyon verir (Gorotti ve ark., 2006).



Şekil 2.40: Diels-Alder reaksiyonu.

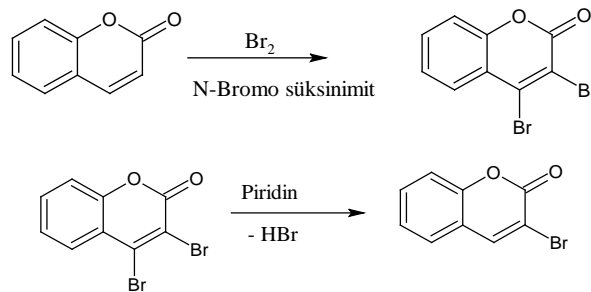
Kumarin-4-karbaldehitoksim azodien olduğundan Diels-Alder reaksiyonu verir. Azodien elektronca fakir, dienimiz ise elektronca zengindir. Kolaylıkla elektron transferi halkalaşma ile sonuçlanır ve piridinkumarin türevi oluşur (Gautam ve ark, 2009).



Şekil 2.41: Hetero Diels-Alder siklo katılma reaksiyonu.

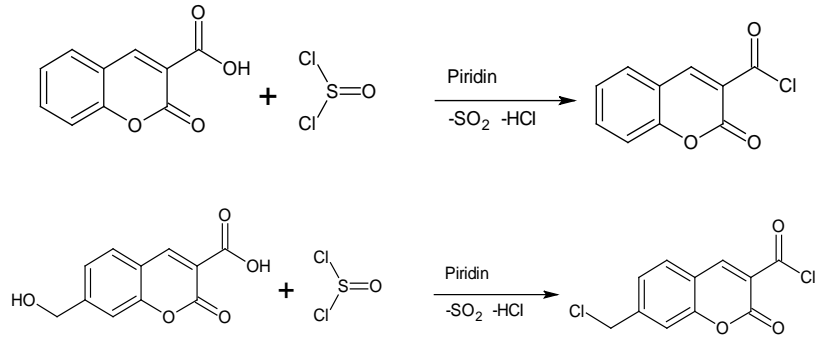
2.4.4. Kumarinlerin Halojenlenme Reaksiyonu

N-bromsüksinimit ile kumarin bromlanır. Elde edilen kumarin 3,4- dibroma kumarindir. Piridinden geçirilirse bromik asit ayrılarak 3-bromo kumarin sentezlenir.



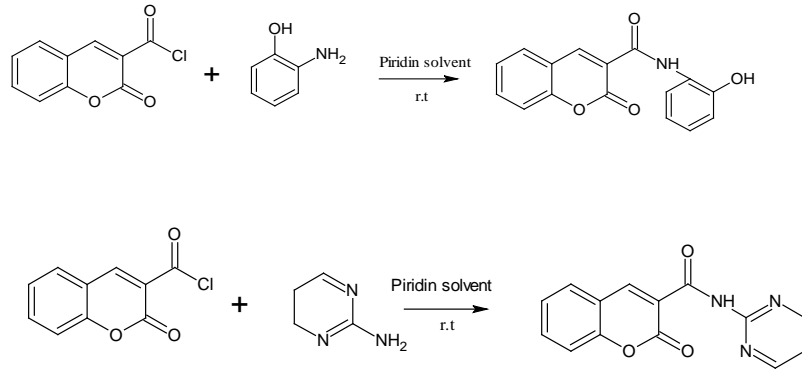
Şekil 2.42: Kumarinin bromlanma reaksiyonu.

Kumarin-3-karboksilli asit ve türevinde klorlama reaksiyonunda tiyonil klorür kullanılır. Reaksiyonda oluşan asitin buharı sodyum hidroksit çözeltisinden geçirilerek tuza dönüştürülür.

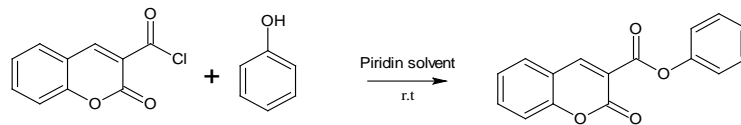


Şekil 2.43: Kumarinlerin klorlanma reaksiyonları.

Kumarin-3-karboksilli asit klorür çok reaktif olduğundan az kararlıdır. Çok bekletildiği zaman kumarin-3-karboksilli asite dönmektedir. Hemen hazırlanıp kullanılmalıdır. Kumarin-3-karboksilli asit klorür amin türevleriyle amid, fenol türevleriyle ester oluşturur. Bu reaksiyonlar fenolün o-süstitüe türevleriyle oda sıcaklığında olurken, diğer pozisyonlarda özel koşullar gerekir.

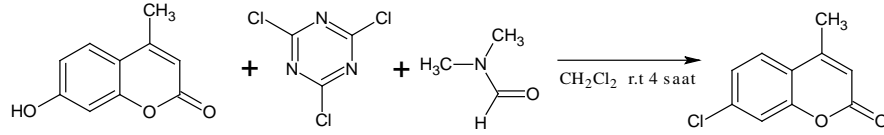


Şekil 2.44: Kumarin-3-karboksilik asit klorürün aminlerle reaksiyonu.



Şekil 2.45: Kumarin-3-karboksilik asit klorürün fenollerle reaksiyonu.

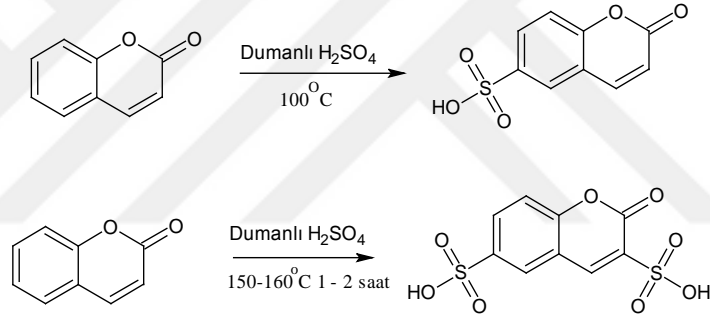
4-Metil-7-hidroksikumarin, TCT (2,4,6-triklor-[1,3,5]triazin), DMF (N,N-dimetilformamit) ve çözücü olarak diklormetan kullanılarak oda sıcaklığında 4 saat karıştırılarak -OH grubu klorlanır.



Şekil 2.46: 4-metil-7-kloro kumarin sentezi.

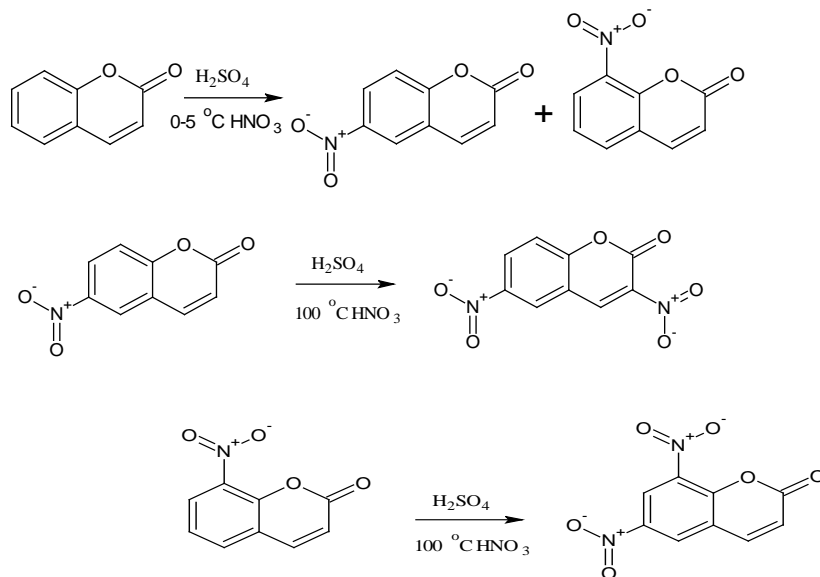
2.4.5. Kumarinlerin Sülfolanma Reaksiyonu

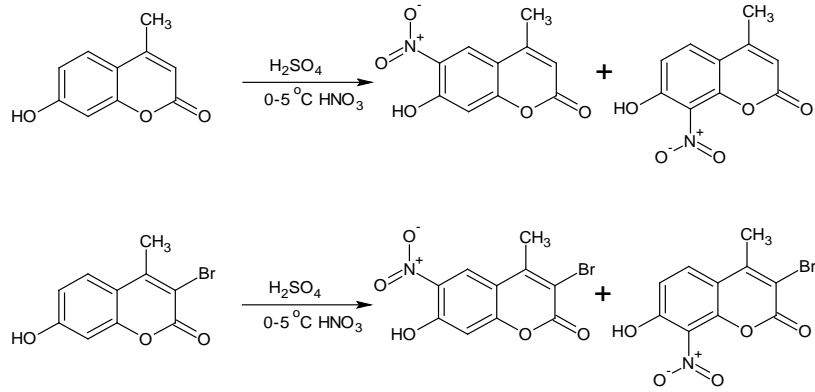
Kumarin 100°C de dumanlı sülfürik ile reaksiyona uğratılırsa kumarin-6-sülfonik asit, 150-160°C de 1-2 saat sülfürik asit dumanından geçirilirse; kumarin-3,6-disülfonik asit sentezlenir.



Şekil 2.47: Kumarinin sülfolanma reaksiyonları.

2.4.6. Kumarinlerin Nitrolanma Reaksiyonu

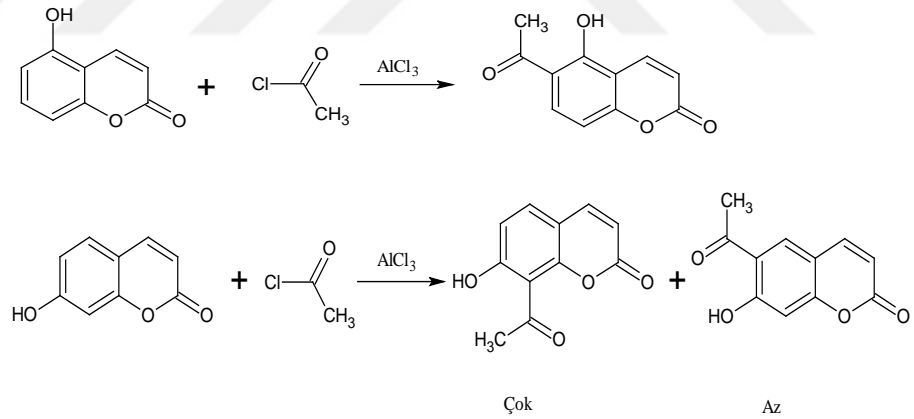




Şekil 2.48: Kumarinlerin nitrolanma reaksiyonları

2.4.7. Kumarinlerin Friedel-Crafts Açılme Reaksiyonu

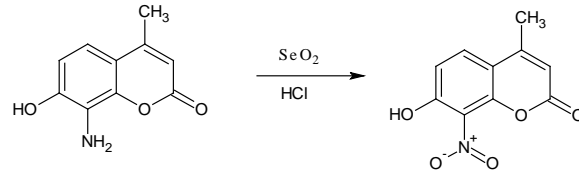
Kumarin türevleri olan mono süstitüe hidroksi kumarinler, asetil klorür/ AlCl_3 ortamda bu tepkimeyi vermekteler. Reaksiyon sonunda benzen halkasına asetil grubu bağlanır.



Şekil 2.49: Monohidroksi kumarinlerin açillenme reaksiyonu.

2.4.8. Kumarinlerin Yükseltgenme Reaksiyonu

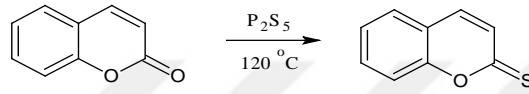
Kumarin ve türevleri SeO_2 , H_2O_2 , KMnO_4 gibi yükseltgenlerle yükseltgenirler.



Şekil 2.50: Kumarinlerin yükseltgenme reaksiyonu.

2.4.9. Kumarinlerin Tiyolanma Reaksiyonu

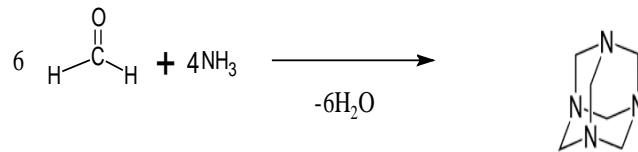
Kumarinler fosforpentasülfür ile 120°C'ye ısıtılırsa tiyokumarin sentezlenir.



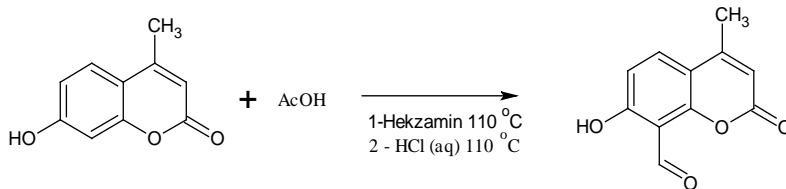
Şekil 2.51: Tiyokumarin sentezi.

2.4.10. Kumarinlere Aldehit Grubu Takma Reaksiyonu (Duff Sentezi)

Hekzamin (Hekzametilentetraamin) 6 mol formaldehit ve 4 mol amonyaktan 6 mol su çıkarılmasıyla elde edilir. Tıpta idrar yolu antiseptiği olarak kullanılır. 4-metil-7-hidroksi kumarin, hekzamin (C₆H₁₂N₄) ve asetik asitle 110°C reflüks edilerek 4-metil-7-hidroksi-8-formil kumarin elde edilir. Verimi düşüğe olsa elde edilen ürün kararlıdır.

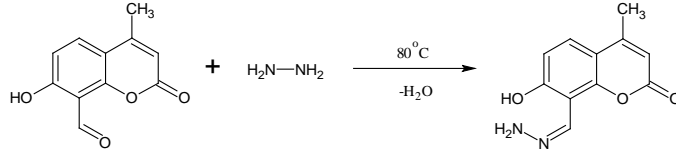


Şekil 2. 52: Hekzametilentetraaminin sentezi.

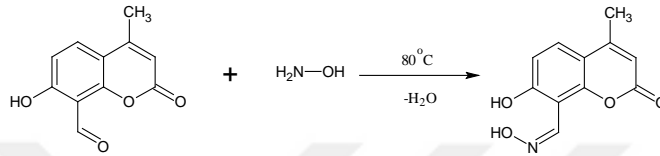


Şekil 2.53: 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarinin sentezi.

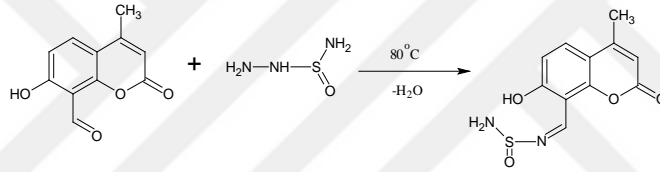
Aldehit grubunun verdiği reaksiyonlar;



Şekil 2.54: 4-Metil-7-hidroksi-8-hidrazono kumarinin sentezi.



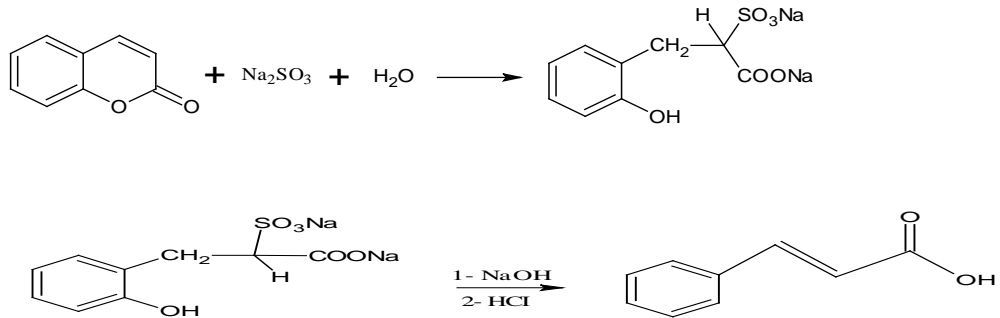
Şekil 2.55: 4-Metil-7-hidroksi-8-oksım kumarinin sentezi.



Şekil 2.56: 4-Metil-7-hidroksi-8-tiyo semikarbazono kumarinin sentezi.

2.4.11. Kumarinlerin Sodyum sülfıt ile Hidroliz Reaksiyonu

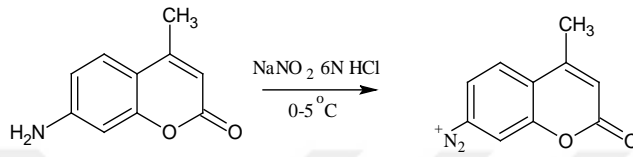
Kumarin sulu ortamda sodyum sülfıt reaksiyonundan elde edilen ara ürün, önce alkali hidroksit sonra hidroklorik asitten geçirilirse kumarik asit elde edilir.



Şekil 2.57: Kumarinin sodyumsülfıt ile reaksiyonundan kumarik asit eldesi.

2.4.12. Amino Kumarinlerin Nitroz Asit ile Reaksiyonu

Aromatik diazonyum tuzları az kararlıdır. Aromatik diazonyum tuzu diasetilklorometan ile sulu piridin çözeltilisinde reaksiyona sokulursa oluşan ürün çok reaktiftir. Elde edilen ürün piperidin veya piperazinle reaksiyona sokulursa oluşan kumarin türevi anti-kanser aktiviteye sahiptir.



Şekil 2.58: 7-Amino-4-metil kumarinde diazonyum tuzu oluşturma.

2.4.13. Kumarinlerde Claisen Çevrilmesi

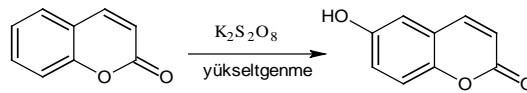
Kumarin türevlerinin göç reaksiyonudur.



Şekil 2.59: Claisen çevrilmesi.

2.4.14. Kumarinlere Hidroksil Grubu Bağlama Reaksiyonu

Kumarinin potasyumpersülfatlı ortamda oksidasyonu ile 6-hidroksi kumarin sentezlenir.



Şekil 2.60: 6-Hidroksi kumarin sentezi.

2.5 KUMARİNLERİN ANALİZİ

Endüstri, ilaç, çevre, gıda ve enerji kazanımı alanında kumarinin çok kullanılması araştırmacıları kumarin ve türevlerini analiz metodlarını kullanmaya ve yeni metotları araştırmaya yöneltmiştir.

Kumarinlerin anlaşılmasında, ince tabaka kromatografisi kısa sürede sonuç alınması nedeniyle sık kullanılan bir yöntemdir. İnce tabaka kromatografisi (TLC) genellikle kolondan alınan örneğin anlaşılabilmesi için kolon kromatografisi ile birlikte kullanılır. Reaksiyonu takip etmek için de TLC kullanılır. Solvent sistemi olarak TLC sisteminde en iyi düzeyde sürüklenip reaksiyon sonucunu veren ikili, üçlü karışım sistemi kullanılır. Kumarin türevlerinde çok kullanılan sürükleyici fazlar etilasetat-hekzan(1:1), metanol-kloroform(1:5) dir. İsteğe göre başka sürükleyici fazlar hazırlanabilir. Ayırım sonucu elde edilen lekeler UV ışığı altında incelenmektedir. TLC yönteminde eğer lekeler görülmezse potasyum permanganat çözeltisinden geçirilip yakılıp verdiği lekeler bakılır. Pahalı yöntem olduğu için ince tabaka yöntemiyle ürün oluştuğu anlaşılırsa kolon kromatografisi yapılmadan önce kristalizasyona başvurulur.

HPLC(yüksek basınçlı sıvı kromatografisi)de de moleküllerin fiziksel ya da kimyasal farklılıklarından yararlanılarak ayırma yapılır. Ayırma polarite farkına ilgisine yani iki faz yapmasına dayanır. Bitki ekstraktlarında, kumarin içerikli ilaçların dozaj formu ve safsızlıkların giderilmesi ve gıda sektöründe tatlandırıcı içerikli çalışmalarda ve gıda güvenlik kontrolünde HPLC yöntemi kullanılır.

Uçucu organik bileşiklerinde ise gaz kromatografisi (GC), tercih edilir. Kolondan geçen organik maddeler hidrojen aleviyle iyonlaştırılarak sinyal alınması sağlanır. Gaz kromatografisi pipo tütün ve kumarin içerikli baklagil ve maydonozgiller içerikli sebzelerde kullanılan bir yöntemdir. Saflık kontrolü için de kullanılır.

2.6. KUMARİNLERİN YAPI TAYİNİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

2.6.1. IR (Infrared) Spektroskopisi

İnfrared spektroskopisi fonksiyonel grupların tayin edilmesi için kullanılır. Kumarinin yapı izomeri kromondur. IR spektrumunda bu iki yapı arasında gerilmelerde önemli farklılık görülmektedir. α -piron halkası içerenlerde (kumarinler) lakton karbonil gerilme frekansı $1720-1750\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenirken, γ -piron halkası içerenlerde (kromonlar) lakton karbonil gerilme frekansı 1700 cm^{-1} 'de gözlenir (Boğa, 2005).

Dikumarolda karbonil grubu (C=O) gerilme frekansı 1660 cm^{-1} absorbans bandı verir. Metoksi içeren kumarin yapılarında eter gerilme frekansı $1237\text{-}1272\text{ cm}^{-1}$ de bant verir.

Kumarin grubunda karboksilik asit grubu varsa (-OH) gerilme frekansı 3418 cm^{-1} karboksilik asit karbonil gerilme frekansı (C=O) 1685 cm^{-1} , lakton karbonil gerilme frekansı da (C=O) 1746 cm^{-1} de sinyal verir. Aromatik hidroksil grubu ve karboksil hidroksil grubu varsa gözlenen frekans 3400 cm^{-1} ve 3168 cm^{-1} tir.

Piranokumarinler, $1717\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$ de güçlü bir absorbans bandı verirler. Bu değer Dihidropiranokumarinlerde $1735\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ aralığında izlenir. Diğer kumarinlerin spektrumlarında $1500\text{-}1515\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında orta şiddette bir absorbans bandı gözlenir. Bu bandın varlığı veya yokluğu, bu bileşiğin kumarin ya da furano kumarin olan psoralen olup olmadığına karar vermemize yardımcı olur.

2.6.2. UV Spektroskopisi

UV spektrumu; kumarin ve yapı izomeri olan kromonu ayırt etmekte yardımcı olur. UV spektrumlarından alınan sonuçlar kumarin ve kromonun yapısını aydınlatmada kullanılır (Yao ve ark., 2011).

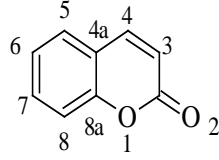
Kumarinler 274 nm ve 311 nm de absorpsiyon bandı gösterirler. Kromon ise $240\text{-}250\text{ nm}$ de güçlü absorpsiyon bantı gösterir. Bu farklılıklarından dolayı her iki bileşik birbirinden UV spektrumları ile ayırt edilebilir. Alkil grubu taşıyan kumarinlerde çok küçük bir kayma görülür.(Yao ve ark., 2011).

7-Hidroksi kumarinlerin maksimum absorbans dalga boyları $300, 305, 325\text{ nm}$ ve 6-Hidroksi kumarinlerin 349 nm . ve 5,7-dihidroksi kumarinlerin $282, 326, 372\text{ nm}$ dir.

2.6.3. ^1H - Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

Bu yöntem bitkilerden ekstraksiyon ile elde edilen kumarinlerin yapılarının bulunmasında kullanılmaktadır. Doğal bir kumarinin döterokloroform (CDCl_3)'da kaydedilen ^1H -NMR spektrumunda $6.1\text{-}6.4\text{ ppm}$ ve $7.5\text{-}8.3\text{ ppm}$ de görülen iki dublet,

piron halkasındaki C₃ ve C₄ deki protonlara ait sinyal değerleridir.



Şekil 2.61: Kumarin ¹H NMR numaralandırılması.

Kumarinlerin 7. karbonunda genelde bir oksijen fonksiyonel grubu bulunur. C-7'de oksijen atomun bulunması elektron delokalizasyonu ile C-3'deki H atomu electron yoğunluğunun artmasını sağlar. Bu sebeple C-3'e bağlı protonun rezonansı ~0.17 ppm daha yüksek alana doğru kayar(Boğa, 2005).

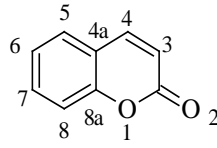


Şekil 2.62: Kumarinin rezonans yapısı.

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

¹H-NMR spektrumunda kumarin türevinde metoksi grubu varsa 3,93 ppm de singlet pik verir. Aromatik protonlar 7,33 ppm ve 7,42 ppm de multipler verir. Karboksilik asit proton grubu 13,26 ppm kayma değerlerinde singlet pik verir.

2.6.4. ^{13}C Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi



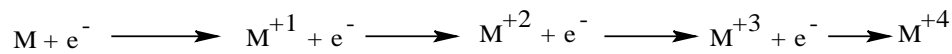
Şekil 2.63: Kumarin ^{13}C NMR numaralandırılması.

Tablo 2.1: Kumarinin ^{13}C -NMR göre kayma değerleri.

Kumarin ^{13}C NMR numaralandırması	Kayma Değerleri(δ) ppm
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

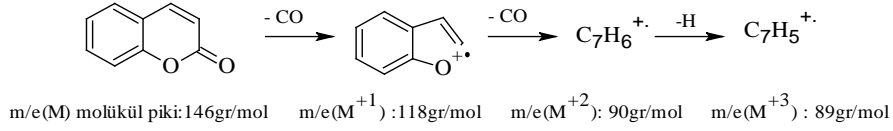
2.6.5. Kütle Spektroskopisi

Yüksek enerjili elektronlarla bombardıman edilerek oluşan parçalanma ürünleri kumarinlerin molekül yapısının aydınlatılmasında kullanılmaktadır. Kütle spektrometresinde en şiddetli ölçülen pike temel pik denir. Bu pik parçalanma ürünleri arasında en kararlı olan piktir. Molekülün ana yapısına ait pik molekül piki M ile gösterilir. Kumarin yüksek enerjili elektronlarla bombardıman edilirse, bir iyon oluşur. Her iyonlaşma için sırasıyla M^{+1} , M^{+2} , M^{+3} vb. sembolize edilir.



Şekil 2.64: Kütle Spektrometresinde İyonlaştırmaya Göre Adlandırma.

Kumarinde birinci iyonlaşma -CO ayrılmasıyla olur. Benzofuran radikal iyonu oluşur.İkinci iyonlaşmada yine -CO ayrılır.Elde edilen radikalik iyon $C_7H_6^+$ dir.Üçüncü iyonlaşmada hidrojen kaybeder. $C_7H_5^+$ iyonik radikali oluşur.



Şekil 2.65: Kumarinin kütle spekturumu parçalanması.

2.7. KUMARİNLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Tablo 2.2: Kumarin türevlerinin biyolojik aktiviteleri.

Kumarinin Türevinin Adı	Gösterdiği Biyolojik Aktivite	Literatür
Herniarin (7-metoksi kumarin)	İltihap önleyici etki antibakteriyel etki	(O'Kennedy ve Thornes,1997; Gottlieb ve ark., 1979)
4-Metil-7-hidroksi kumarin	Anti-cilt kanseri aktivitesi	(Bhattacharyya ve ark., 2009)
Dafnetin (7,8-dihidroksi kumarin)	Antiromatizmal etki	(Soine, 1964; Alghool, 2010)
Umbelliferon (7-hidroksi kumarin)	Antibakteriyel, antifungal, hücre büyümesini önleyici etki, tüberküloza karşı etkili ilaç	(Kayser ve Kolodziej 1997; Inoue ve ark., 1994; Chiang ve ark., 2010; Soine, 1964)
Skopoletin (6-metoksi-7-hidroksi kumarin)	Antispazmolitik Etki (Düz kas gevşeticiler)dz	(Soine, 1964)
Eskuletin (6,7-dihidroksi kumarin)	P vitamini aktivite , antifungal etki insülin hormonunu salgılamaya teşvik etme, nöronal hasarı önüne geçiren antioksidan, tüberküloza karşı etkili ilaç	(Alghool, 2010; Witaicenis ve ark., 2010; Shin ve ark., 2010; Maa ve ark., 2015)

Tablo 2.2 (devam) : Kumarin türevlerinin biyolojik aktiviteleri.

3-amino flavon	Anti- lösemi kanseri aktivite	(Kosmider ve ark., 2006)
Narigin (Flavonol türevi)	Anti- lösemi kanseri aktivite	(Domaille ve ark., 2008)
Allixin (3-hidroksi-5-metoksi-6-metil-2-pentil-4H-piran-4-on)(Flavonol türevi)	Anti-diyabet aktivite	(Zhou ve ark., 2001)
3,3-benzilidenbis[4 hidroksikumarin]	HIV proteaza inhibitörleri	(Montefiori ve ark.,1988)
Fraksin(6-OMe-7-OH-8-glikozit kumarin)	Antikanserojen, tüberkiloza karşı etkili ilaç, antioksidan	(Whang ve ark., 2005)
Fraksetin(7,8-dihidroksi-6-metoksi kumarin)	Diüretik etki(idrar hacmini artıran ilaç), tüberkiloza karşı etkili ilaç	(O'Kennedy ve Thornes, 1997) (Shin ve ark., 2010)
Furanokumarinler (Ksantotoksin, Bergapten, Anjelisin, Pimpinellin)	Deride pigment oluşumunu arttırıcı etki ,sedef hastalığı tedavisinde etkili	(Abdel-Kader, 2003)

Tablo 2.2 (devam) : Kumarin türevlerinin biyolojik aktiviteleri.

(Bergapten, 5-metoksi psoralen)(Furano kumarin)	Derinin bronzlaşmasında ve sedef hastalığı tedavisinde etkili tüberkuloza karşı etkili ilaç	(Abdel-Kader, 2003) Bourgaud, 2006) (Chiang, 2010)
Visnadin	Antispazmodik etki (düz kas gevşetici), damar genişletici	(Hashim ve ark., 2014)
3-Fenilkumarin	Östrojenik aktivite etkisi ve antikoagülan etki	(Soine, 1964)
Fenprokumon	HIV-1 proteaza engelleyici (Antiviral etki)	(Thimons ve ark., 1998)
Walfarin, Dikumarol (Bishidroksikumarin)	Antikoagülan etki	(O'Kennedy ve Thornes, 1997)
İmperatorin(Furano kumarin türevi)	HIV proteaza inhibitörleri(antiviral) Anti- lösemi kanseri aktivite ve anti-kanser, anti-hipertansiyon, anti –kalp damar hastalıkları analjezik ve antiepilepsi ilacı	(Wu ve ark., 2013; Wu ve ark., 2015)

Tablo 2.2 (devam) : Kumarin türevlerinin biyolojik aktiviteleri.

Kumestan ve kumestrol	Fitoöstrojenik aktivite etkisi	(Soine, 1964)
Furanokumarinler (Psoralen, Anjelisin)	Analjezik, antibakteriyel, antiviral, antikoagülan, etki antifungal etki ve anti – tüberküloz etki	(Abdel-Kader, 2003) (Bourgaud, 2009)
Walfarin	Antikanser aktivite, antikoagülan madde	(Suttie, 1987; Weight ve ark., 2012)
Resveratrol (trans-3,4',5 trihydroxystilbene)	Antikanserojen, antioksidan, antiviral antimikrobiyal, lipit düşürücü (kolesterol düşürücü), P vitamini aktivite edici, anti-inflammatory, östrojenik aktivite	(Piotrowska ve ark., 2012)
Murrayatin, Auraptene, Phellodenol- A	Tüberküloza karşı etkili ilaç	(Barik ve ark., 1983; Farooq ve ark., 2005)
p-Kumarik asit (4-hidroksi sinamik asit)	Antikanser , antioksidan	(Pei ve ark., 2016)
Kehlin (Furano kumarin türevi)	Antispazmodik etki (düz kas gevşetici), damar genişletici	(Hasım ve ark., 2014)

Tablo 2.2 (devam) : Kumarin türevlerinin biyolojik aktiviteleri.

Novobiosin , Kumermisin, Chartreusin (4-Hidroksikumarin türevleri)	Antibakteriyal, antikoagulan, HIV proteaz inhibitörleri	(Gellert ve ark., 1976; Innue ve ark; 1994; Jung ve ark., 2004)
Novobiosin , Albimisin, Katomisin,Kloromisin ve Kumermisin (Amino kumarin türevi)	Antibiyotik etki	(Swing ve ark., 2002)
Mammein, Gerpavein ve Mikromelin	Antikanserojen etki	(Reddy ve ark., 2004)
Fenprokumon (pirano kumarin türevi)	HIV-1 proteaza engelleyici (Antiviral etki)	(Thimons ve ark.,1998)
Balisilin(Flavonol türevi)	Anti-Thalassemia kan hastalığı	(Grazul ve ark., 2009)
7-Monohydroxyethylrutoside(Flavonol türevi)	Anti-Thalassemia kan hastalığı	(Grazul ve ark., 2009)
Osthole	Antioksidan, antikanser, antiepilepsi ilacı(sinirsel epilepsi kullanılan ilaç)	(Wang ve ark., 2009)

Tablo 2.2 (devam) : Kumarin türevlerinin biyolojik aktiviteleri.

Flavonoid ve türevleri (Rutin,Sitrin,hesperidin)	Antioksidan, damar açıcı, antiinflamatuvar, antikanser kolesterol düşürücü (lipit düşürücü) antibakteriyel, immün-uyarıcı, antialerjik ve antiviral etkileri	(Gao ve ark., 2003; Cirico ve Omaye ,2006)
Glukonorik asit	İdrar azaltıcı aktivite	(Mulder ve ark., 1992)
Mendiaxon ,Coumachlor ,Niffcumar	Anti- lösemi	(Arezzini ve ark., 2003)
Kumarin-3-karboksilik asit	Anti- lösemi	(Kostova ve ark., 2001)
Osthenol	Antibakteriyel aktivite	(Cuca-Suarez ve ark., 1998)
7-Glikozit eskuletin kumarin türevi	Antibakteriyel aktivite	(Souza ve ark., 2005)
Kolumbianetin, anjelisin (furano kumarin türevi)	Antibakteriyel aktivite	(Cuca-Suarez, ark.,1998) (Erazo, ark., 1990)
Hortiline, Alloxanthoxyletin	Antibakteriyel aktivite antimikrobiyel ve antikanser	(Delle Monache ve ark.,1976) Cuca-Suarez ve ark., 2002)

Tablo 2.2 (devam) : Kumarin türevlerinin biyolojik aktiviteleri.

Umberifenol-6-karboksilik asit, Dafnetin Eskuletin, Skopoletin, İzoskopoletin, 7-metoksi kumarin, Skopolin, Skoparon	Anti-alzheimer aktivite	(Ali ve ark., 2016)
Morin(Flavonol Türevi)	Antibakteriyel aktivite, anti-diyabet, hücre düzenleyici, Anti-alzheimer aktivite	(Grazul ve ark., 2009)
6-Metilkumarin, 6-Hidroksi kumarin, 6-Metoksi kumarin, 6-Kloro kumarin, 6-İyodo kumarin, 6-karboksi kumarin, 6-formil kumarin, 6-Nitro kumarin(6-mono süstitüe kumarin türevleri)	Antibakteriyel aktivite	(Gottlieb ve ark., 1979)
7-Metilkumarin, 7-Asetil kumarin, 7-Kloro kumarin, 7-nitro kumarin(7-mono süstitüe kumarin türevleri)	Antibakteriyel aktivite	(Gottlieb ve ark., 1979)
İmperatorin(Furano kumarin türevi)	Antibakteriyel aktivite, anti-enflamatuvar, anti-kanser anti-hipertansiyon, anti –kalp damar hastalıkları	(Trani ve ark., 1997; Wu ve ark., 2013; Wu ve ark., 2015)

2.8. ANTİOKSİDANLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde ortaklaşmamış bir yada daha fazla değerlik elektronu bulunan atom, iyon yada moleküllerdir. Oktetlerini tamamlamamış bu tip maddeler, dış yörüngelerinde ortaklaşmamış elektronları bulunduğu için genellikle kararsız ve çok reaktiflerdir. Serbest olarak nötür atom ve moleküller yada artı veya eksi

yüklü iyonlar halinde bulunurlar.Radikallerin vücudumuzda oluşturduğu etki “Oksidatif Stres” diye tanımlanır. Anlamı; vücudumuzdaki lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerin bu radikaller aracılığı ile oksidasyona uğrayarak organizma için zararlı olabilecek oksidasyon ürünlerini oluşturmasıdır(Jensen, 2003).

Reaktif oksijen ve azot türleri oksidatif stresin başlıca sorumlularıdır. Özellikle radikalik oksijen türleri yaygın olmakla birlikte, radikal yapıda olmadığı halde reaktif olan oksijen türleri de mevcuttur. Bu yüzden bu tür bileşiklere kısaca reaktif bileşikler denir(Jensen, 2003).

Tablo 2.3: Oksidatif strese neden olan reaktif türler.

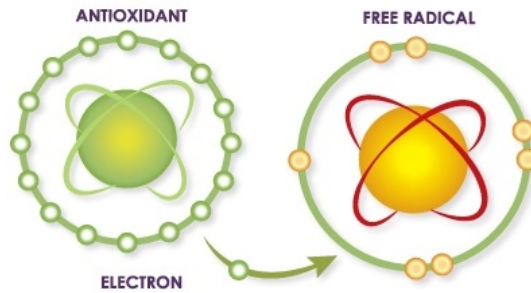
İçerik	Radikaller	Radikal Olmayanlar
Oksijen içerikli	Süperoksit iyonu ($O_2^{\cdot-}$) Hidroksil radikali (OH^{\cdot}) Hidroperoksil radikali (HO_2^{\cdot}) Alkoksil radikali ($\cdot OR$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2) Hipobromöz asit ($HOBr$) Ozon (O_3) Singlet oksijen (O_2)
Klor içerikli	Atomik klor radikali (Cl^{\cdot})	Hipokloröz asit ($HOCl$) Nitril klorür (NO_2Cl)
Azot içerikli	Nitrik oksit (NO^{\cdot}) Azot dioksit (NO_2^{\cdot})	Nitröz asit (HNO_2) Nitrozil katyonu (NO^+) Nitroksil anyonu (NO^-) Diazot tetraoksit (N_2O_4) Diazot trioksit (N_2O_3) Peroksinitrit ($ONOO^-$) Peroksinitröz asit ($ONOOH$) Nitril katyonu (NO_2^+) Alkil peroksinitritler ($ROONO$)

Vücutumuzda oksidatif strese sebep olan etmenler; ilaçlar, yağ oksidasyonu, immunolojik reaksiyonlar, radyasyon, stres, sigara, alkol ve biyokimyasal redoks reaksiyonlarıdır. Oluşan serbest radikaller, aralarında kalp hastalıkları, kanser, akciğer hastalıkları, diyabet vb. hastalığın oluşumuna katkıda bulunurlar .

Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek veya mevcut radikalleri süpürerek hücrenin zarar görmesini engelleyen ve yapısında genellikle polifenolik grup taşıyan moleküllerdir (Kahkönen ve ark., 1999).

Antioksidanlar, prooksidanları (azot veya oksijen radikali içeriği taşıyan maddeler) etkin bir şekilde indirgeyerek düşük toksisiteli veya toksik olmayan ürünlere dönüştürürler (Cao ve Prior, 1999).

Antioksidanlar yükseltgenebilen maddelerdir. Yükseltgindikleri zaman bozunurlar. Antioksidanlar yükseltgenecek maddeyi yalnız sınırlı bir zaman koruyabilir. Hiç antioksidan yokmuş gibi yükseltgenme devam eder. Kısaca antioksidanlar elektron verici olarak indirgenme reaksiyonlarında serbest radikal tutucu olarak görev yaparlar.



Şekil 2.66: Antioksidan indirgenme reaksiyonuyla elektron transferi.

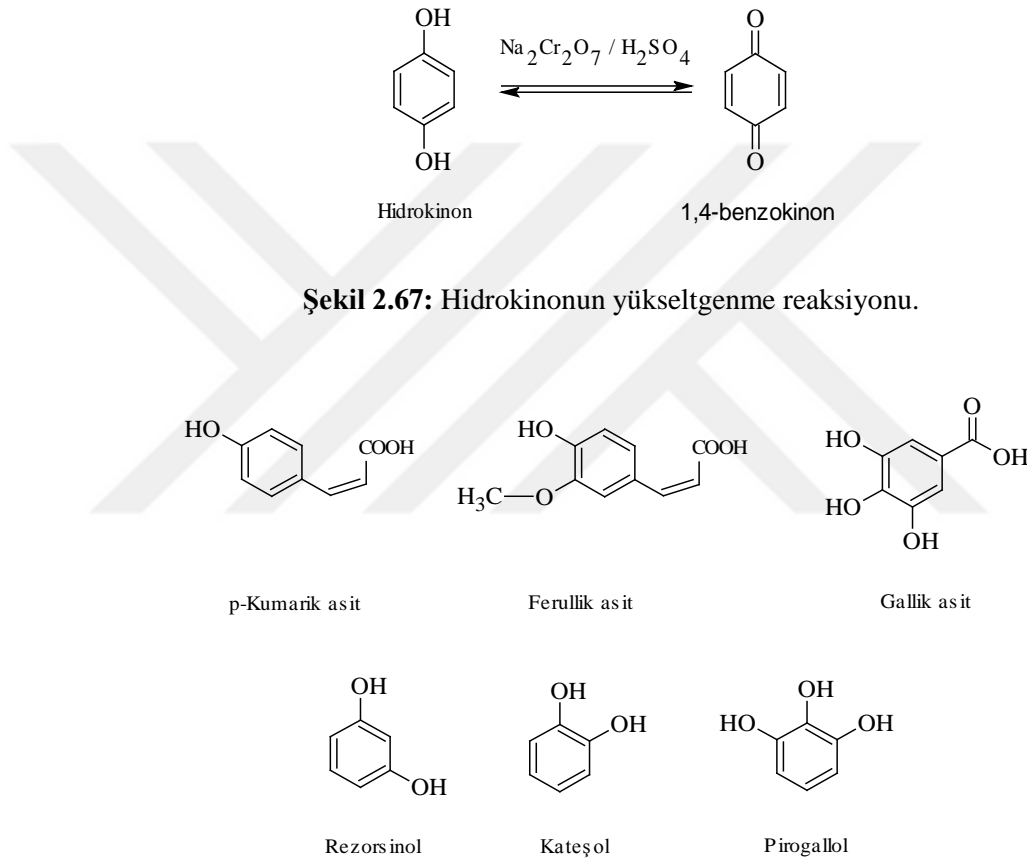
Vücutumuzu koruyan doğal antioksidanlar; polifenoller grubuna giren fenolik asitler, vitaminler (A, B₁₂, C ve E vitamini) ve flavonoidlerdir. Bu tür grup içeren meyve sebze tüketiminin kanser ve kalp hastalıklarını önlediği anlaşılmıştır.

2.9. ANTİOKSİDANLARIN SINIFLANDIRILMASI

2.9.1. Antioksidanların Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

2.9.1.1. Polifenolik Yapıdaki Antioksidanlar

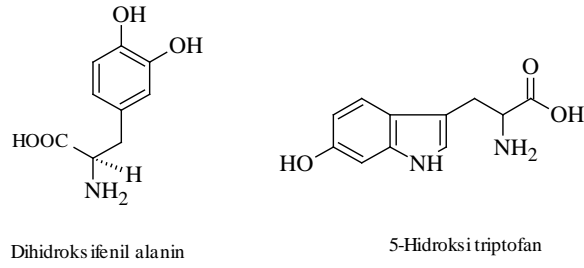
Bu gruptan olan hidrokinon yükseltgenerek 1,4-benzokininon elde edilir. Bunun dışında mono-, di-, tri-hidroksi fenol türevleri de vardır



Şekil 2.68: Polifenolik Antioksidanlar.

2.9.1.2. Amino Asit İçeren Fenolik Yapıdaki Antioksidanlar

Bu gruptaki antioksidanlar fenolik amino asitlerdir. En önemli olanı canlı metabolizmasında bulunan ve indol grubu içeren 5-hidroksi triptofan ve 3,4-dihidroksifenil(L)alanindir (DOPA).



Şekil 2.69: Amino asit içeren fenolik yapıdaki antioksidanlar.

2.9.2. Antioksidanların Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırılması

2.9.2.1. Primer Antioksidanlar

Çoğunlukla fenolik yapıdaki bu grup antioksidanlar, elektron vermek suretiyle serbest radikal zincir reaksiyonunu kırarlar. Serbest radikaller ile reaksiyona girerek, daha kararlı ürünler oluştururlar ve böylece istenmeyen hidroperoksit oluşumunu engellerler. Sentetik veya doğal yapıda olabilen primer antioksidanların en önemlileri tokoferoller, flavonoidler, izoflavonlar, flavonlar, flavonoller, alkil gallatlar, BHA, BHT ve TBHQ dur.

2.9.2.2. Sekonder Antioksidanlar

Sekonder antioksidanlar etkilerini; metal iyonlarını bağlayarak, prooksidanları ve radikal olmayan bileşikleri parçalayarak, UV ışınlarını absorblayarak, oksijen atomunu etkisiz hale getirerek ya da oksidasyonu yavaşlatarak gösterirler.

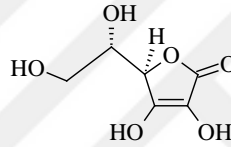
Bunlar tek başlarına antioksidan özelliği göstermedikleri halde ikili karışım içinde ikinci maddenin antioksidan etkisini arttıran diğer bir deyimle sinerjist maddelerdir. Askorbik asit, limon asiti, EDTA, bir çok amino asitler, polifosfatlar ve tartarik asit gibi asidik bileşikler sekonder antioksidanlara örnektirler.

2.9.3. Antioksidanların Doğada Bulunuşlarına Göre Sınıflandırılması

2.9.3.1. Doğal Antioksidanlar

Askorbik Asit (C Vitamini); Askorbik asit oksijeni absorblayarak dehidroaskorbik asite dönüşmektedir. Bu tersinir bir tepkimedir. Meyve ve sebzelerdeki oksidatif esmerleşmenin, et ve deniz ürünlerindeki ransiditenin ve sütte istenmeyen koku gelişiminin önlemesi bu kimyasal reaksiyon sayesinde olur.

Meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan askorbik asit, meyvelerden özellikle kuşburnu, mandalina, portakal, kivi, greyfurt, ananas, muz, çilek ve karpuzda; sebzelerden ise brokoli, brüksel lahanası, kırmızı ve yeşil biber, domates, patlıcan, beyaz lahana, patates, karnabahar ve bezelyede fazla miktarda bulunmaktadır.

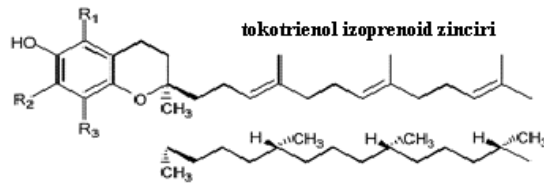


Şekil 2.70: Askorbik asit (C vitamini).

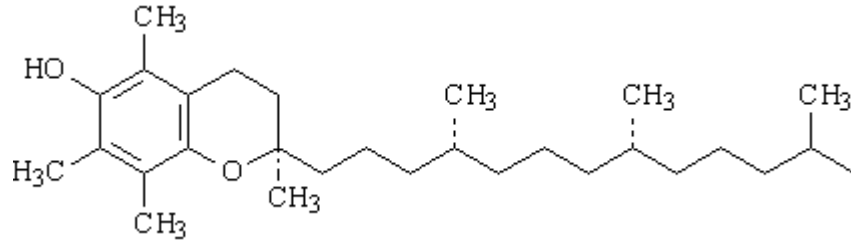
Tokoferoller ve Tokotrienoller (E Vitamini); E vitamini yağda çözülebilen önemli antioksidandır özellikle hücre zarında ve lipoproteinde önemli antioksidan özelliği göstermektedir. Tokoferoller ve tokotrienoller α , β -, γ -, δ , gibi isimlendirilmektedir. En önemli olanı δ -tokoferol dür.

tokotrienol izoformları

	R ₁	R ₂	R ₃
α :	CH ₃	CH ₃	CH ₃
β :	CH ₃	H	CH ₃
γ :	H	CH ₃	CH ₃
δ :	H	H	CH ₃

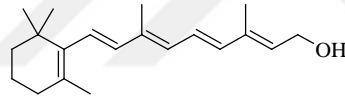


Şekil 2. 71: Tokoferoller ve Tokotrienoller.

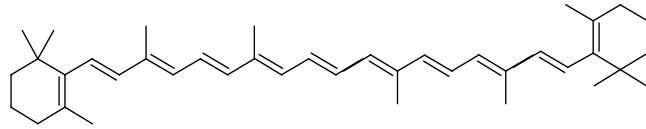


Şekil 2.72: δ -tokoferol.

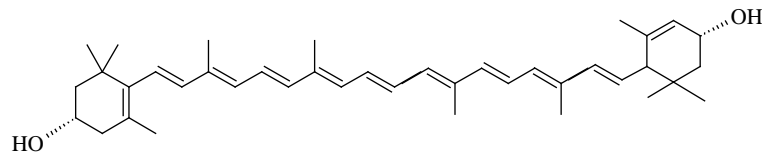
Karotenoidler; Karotenoidler insan sağlığıyla yakından ilgili olan antioksidanlardır. Canlı organizmada A vitaminine dönüşmektedirler. Gıda boyası olarak da kullanılmaktadırlar. β -Karoten en çok kullanılan gıda boyasıdır. Doğada 600 den fazla çeşidi bulunmakta olup, en basit karotenoidler 40 karbon zincirinin meydana getirdiği poliizoprenoid yapılarıdır. Yapılarında konjuge çifte bağ bulunmaktadır. Bu konjuge bağ biyolojik olarak kimyasal yapısını ve fiziksel özelliklerini etkiler (Yıldız, 2007; Van den Berg ve ark., 2000).



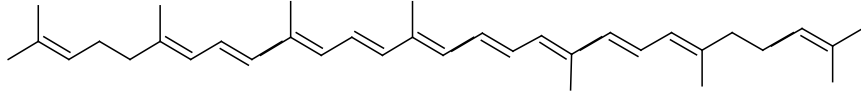
Şekil 2.73: Vitamin A Retinol.



Şekil 2.74: β – Karoten.



Şekil 2.75: Lutein.

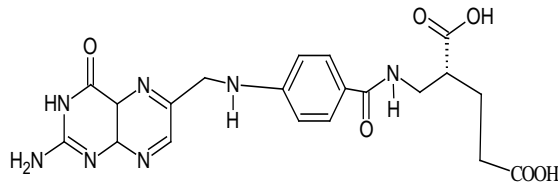


Şekil 2.76: Likopen.

Karotenoidlerin antioksidan aktivitesi yapılarındaki konjuge çifte bağlarla ilişkilidir. Böylece singlet oksijen türlerini yakalayıp serbest radikalleri süpürürler. β -karoten'in özellikle akciğer kanserini önlediği düşünülmektedir. Likopen; domates, karpuz, kırmızı greyfurtun rengini verir. Özellikle domates salçasında yapılan çalışmalarda emilimin yüksek olduğu prostat kanseri oluşum riskini azalttığı bilimsel olarak tespit edilmiştir (Gann ve ark,1999).

β – Karoten özellikle havuçta ve sarı, kırmızı, turuncu, besin maddelerinin tümünde bulunmaktadır. Karpuz, papaya, kayısı gibi meyvelerde de bulunmaktadır. A vitamini alımı için gerekli kaynaktır (Von Elbe ve Schwartz, 1996).

Folik Asit (B_{12} Vitamini veya Folat); B vitaminleri arasında antioksidan olanıdır. Kansızlığı önleyici, sinir sistemini düzenleyen vitamindir. DNA şekil yapısının korunmasında rol oynayan S-adenozil metionin yapısına katılır. (Özata, 2005).

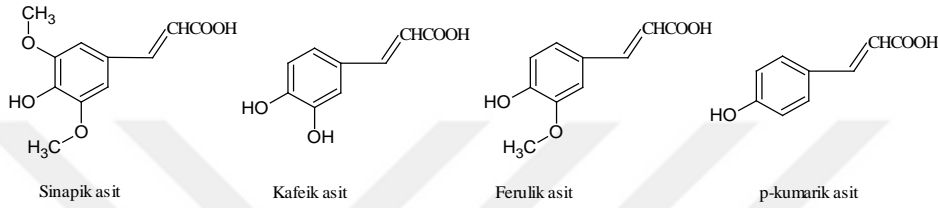


Şekil 2.77: B_{12} Vitamini (Folik Asit).

Polifenoller; Canlı metabolizmasında polifenollerin önemli yeri vardır. Bu gruptaki yapılar; fenolik asitler, fenolik polimerler (tanenler) ve flavonoidlerdir.

Sinnamik Asit (Tarçın Asiti) Türevleri;

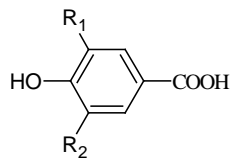
Sinnamik asit ve türevlerinin en başında gelen doğal bileşikler; kafeik asit, ferulik asit, p- kumarik asit ve sinapik asittir. En çok böğürtlen, armut, elma, şeftali, ananas, beyaz üzüm, greyfurt, kuşkonmaz ve beyaz lahanada bulunmaktadır. Bunların antioksidan özellikleri, aromatik halkaya bağlı hidroksil grubundan ve yan zincirdeki doymamış çifte bağlardan kaynaklanmaktadır (Acar, 1998; Kıncal ve ark., 2010).



Şekil 2.78: Sinnamik asit türevleri.

Hidroksi Benzoik Asit ve Türevleri;

En çok bal, yeşil çay, ahududu, çilek, siyah, kırmızı ve yeşil üzüm suyunda bulunurlar. En önemlileri; p- hidroksibenzoik asit, 3,4-dihidroksibenzoik asit, vanilik asit, siringik asit ve gallik asittir. 2-Hidroksi benzoik asit olan salisillik asit antioksidan grubuna girer. Bitkilerde hormonal görevi vardır (Acar, 1998; Kıncal ve ark., 2010).

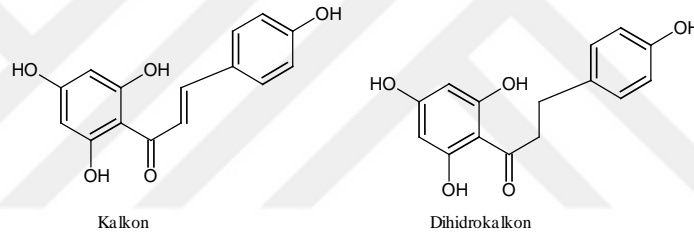


- R₁= OH , R₂= H Gentsik asit
- R₁, R₂= H p-Hidroksi benzoik asit
- R₁= OCH₃ , R₂= OCH₃ Siringik asit
- R₁= H , R₂= OH 3,4-Dihidroksi benzoik asit
- R₁= OH , R₂= OH Gallik asit
- R₁= OCH₃ , R₂= H Vanilik asit

Şekil 2.79: Hidroksibenzoik asit türevleri.

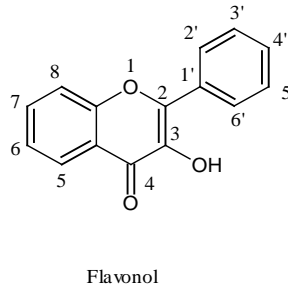
Flavonoidler;Flavonoidler (fenilkromonlar) bitkilerde geniş çapta dağılmış bir grup bileşiktir. Bu bileşikler yapılarında, aromatik amino asit, fenil alanin, tirozin ve asetat grupları barındırabilirler. Flavonoidler çiçek, bitki ve meyvelerde bulunan ve onlara renk veren pigmentler olarak da bilinirler. Çeşitli sebze, kabuklu yemişlerde, tohum, tahıl mahsüllerinde, baharat, yeşil çay, şifalı bitkiler ve çayları, kakao, kahve ve şarap gibi içeceklerde bulunurlar. Flavonoidler kendi aralarında kalkonlar, flavonoller, flavonlar, flavonol glikozitler, flovanonoller, flavanoller , flovanonlar, izoflavonlar, ve antosiyaninler olarak sınıflandırılırlar.(Kahraman ve ark., 2002)

Kalkonlar: Flavonoid grup içeren sebze ve meyvelerde bulunan antioksidan bileşiktir.Kalkonların dihidro türevleri dihidrokalkonlardır.

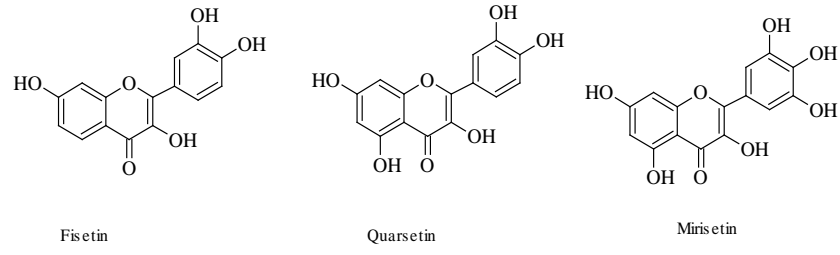


Şekil 2.80: Kalkon ve dihidrokalkon.

Flavonoller : Zeytin, bal, soğan ve sarımsak başta olmak üzere marul yaprağı, yaban mersini, domates, brokoli, elma suyu, siyah çay, kırmızı şarap, tüm üzüm çeşitlerinin suları, greyluft ve portakal suyunda bulunur.



Şekil 2.81: Flavonolün iskelet yapısı.

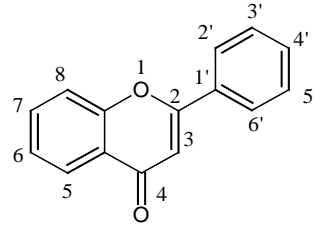


Şekil 2.82: Önemli Flavonoller.

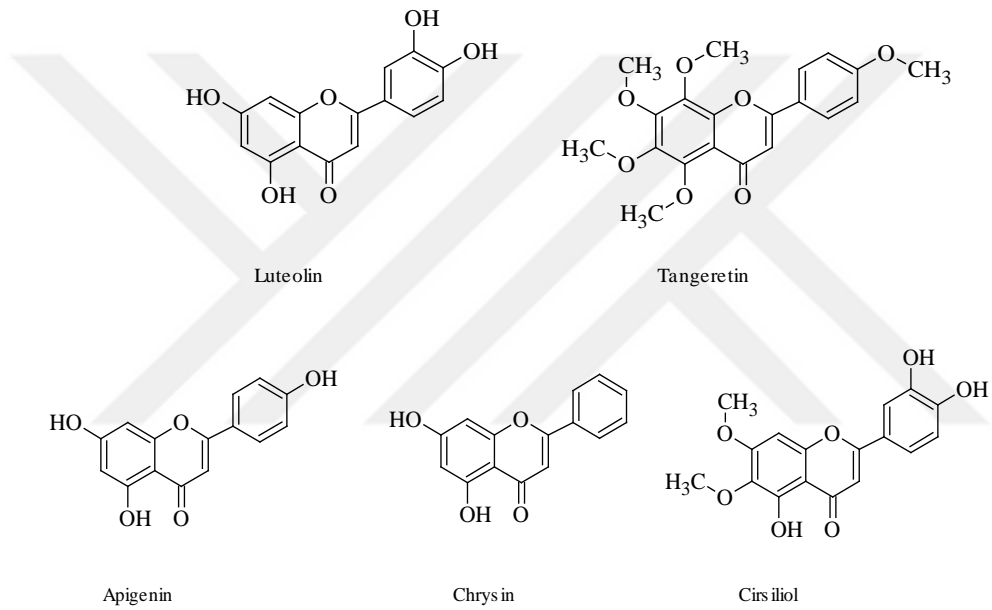
Tablo 2.4: Flavanol İskelet Yapısına Göre Bulunan Gruplar

Flavonollar	5	7	8	2'	3'	4'	5'
Quercetin	OH	OH	-	OH	OH	OH	-
Fisetin	-	OH	-	OH	OH	OH	-
Kaemferol	OH	OH	-	OH	-	OH	-
Mirisetin	OH	OH	-	OH	OH	OH	OH
Morin	OH	OH	-	OH	-	OH	-
Rhamnetin	OH	OCH ₃	-	-	OH	OH	-
Rahamnazin	OH	OCH ₃	-	OH	OCH ₃	OCH ₃	-
Natsudaidain	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	-	-	OCH ₃	OCH ₃
Keamferide	OH	OH	-	-	-	OCH ₃	-
Pachypodol	OH	OCH ₃	-	-	OCH ₃	OH	-

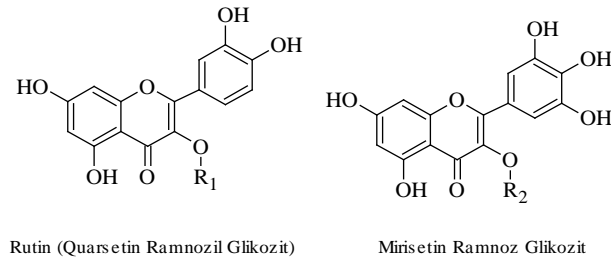
Flavonlar : En çok armut, baklagiller , kırmızı şarap, yeşil çay, beyaz şarap ve elmada suyunda bulunurlar.

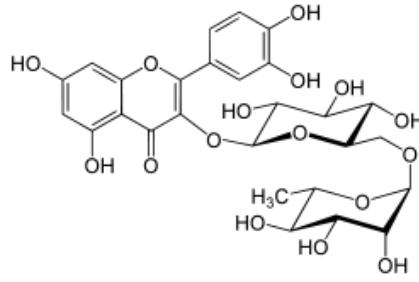


Flavon

Şekil 2.83: Flavon iskelet yapısı.**Şekil 2.84:** Önemli Flavonlar.

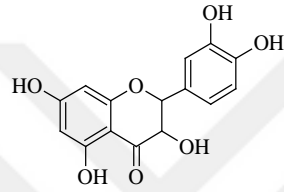
Flavonol Glikozitler: Rutin ramnozidil glikozit ve Mirisetin ramnoz glikozit flavonol glikozit grupları içerirler. Ramnoz glikozit grubunda grupta $-OH$ yerine $-OCH_3$ grubu vardır.

**Şekil 2.85:** Önemli Flavonol glikozitlerin yapısı.

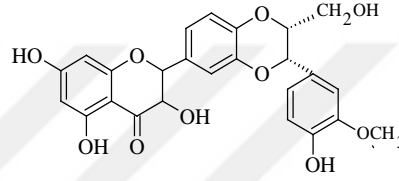


Şekil 2.86: Rutin

Flavononol: Dihidroflavonollerdir. Taksifolin, Silibinin en önemli olanlarıdır.



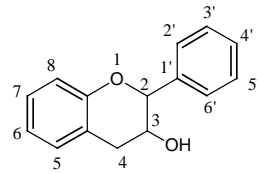
Taksifolin



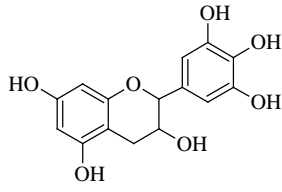
Silibinin

Şekil 2.87: Dihidroflavonoller.

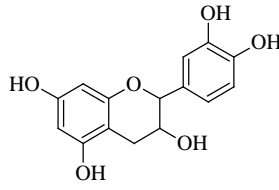
Flavanoller(Kateşinler):Flavan-3-ol olarakta adlandırılırlar. Flavonların indirgenmiş türevleridir. Kateşinlerin en önemli grupları epikateşinlerdir. Kırmızı şarap ve yeşil çay başta olmak üzere elma suyunda, şeftali ve beyaz şarapta fazla miktarda bulunurlar. En fazla antioksidan olanı epigallokateşingalat (EGCG) dır. Yeşil çayda bol miktarda bulunur.



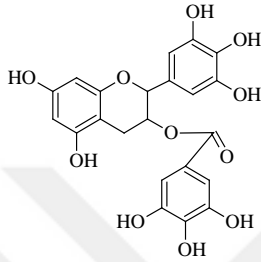
Şekil 2.88: Kateşinleri Genel İskelet Yapısı.



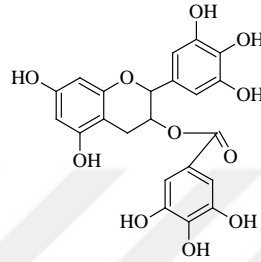
Epigallocateşin (EGC)



Epikateşin (EC)



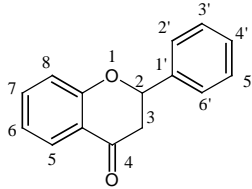
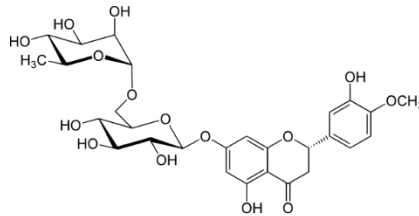
Epigallocateşingalat (EGCG)



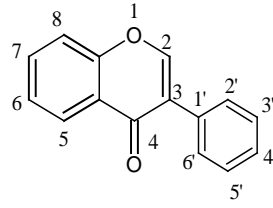
Epikateşingalat (ECG)

Şekil 2.89: Epikateşinler.

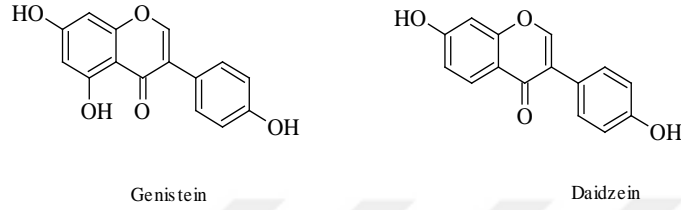
Flavanonlar: Flavonların dihidro türevleri flavanonlardır. Greyfurt ve portakalda bol miktarda bulunurlar. En önemlileri Naringerin, Eriodiktol ve flavanon glikozit olan hesparidindir.

**Şekil 2.90:** Flavanonların Genel İskelet Yapısı.**Şekil 2.91.** Hesperidin.

İzoflavonlar: Baklagillerde ve soya fasulyesinde bol miktarda bulunur. Flavonların yapı izomerisidir. Genistein ve daidzein en önemlileridir.

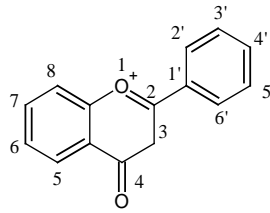


Şekil 2.92: İzoflavonların Genel İskelet Yapısı.

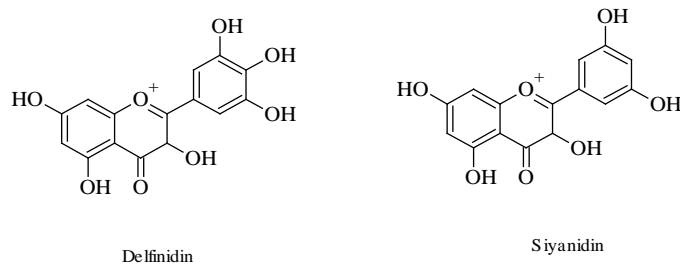


Şekil 2.93: En önemli İzoflavonlar.

Antosiyaninler: Bitkilerde kırmızı, mor, mavi renk veren pigmentlerdir. Üzüm ve kızılcık gibi meyvelerde bol miktarda bulunurlar. Bitkilerde pH değişimi yaparlar ve serbest veya glikozit halinde bulunurlar. pH değişimine bağlı olarak indikatör özelliği gösterirler. Asidik değerlerde mor, kırmızı bazik değerlerinde yeşil, mavi renk alırlar (Satué-Garcia ve ark.,1997; Stintzing ve ark., 2002; Kong ve ark., 2003).



Şekil 2.94: Antosiyaninin Genel İskelet Yapısı.



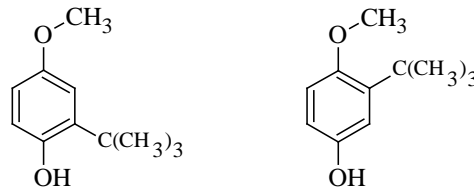
Şekil 2.95: Delphinidin ve Siyanidin.

Tablo 2.5: Antosiyanin İskelet Yapısına Göre Bulunan Gruplar

Antosiyaninler	3	5	7	3'	4'	5'	Renk
Delfinidin	OH	OH	OH	OH	OH	OH	Pembe mavi
Siyanidin	OH	OH	OH	OH	OH	-	Morumsu kırmızı
Palergonidin	OH	OH	OH	-	OH	OH	Turuncu, somon
Malvidin	OH	OH	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	Pembe
Peonidin	OH	OH	OH	OCH ₃	OH	-	Morumsu kırmızı
Petunidin	OH	OH	OH	OCH ₃	OH	OH	Pembe
Apigenindin	-	OH	OH	-	OH	-	Turuncu
Capensinidin	OH	OH	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	Mavimsi kırmızı
Rosinidin	OH	OH	OCH ₃	OCH ₃	OH	-	Kırmızı
Triacetidin	-	OH	OH	OH	OH	OH	Kırmızı
Europinidin	OH	OCH ₃	OH	OCH ₃	OH	OH	Mavimsi kırmızı
Pulchellidin	OH	OCH ₃	OH	OH	OH	OH	Mavimsi kırmızı
Apigeninidin	-	OH	OH	-	OH	-	Turuncu

2.9.3.2. Sentetik Antioksidanlar

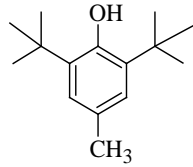
BHA (Butillenmiş Hidroksi Anisol); Hayvansal yağlar, bitkisel yağ ve malgarinlerde gıda katkı maddesi olarak veya gıda paketlemede bunun yanında kozmetikte ve petrol sektöründe de antioksidan olarak kullanılmaktadır. Gıda katkı maddesi olarak %0,01 oranında kullanılır. Bitkisel yağlarda çözünen, suda çözünmeyen antioksidandır.



Şekil 2.96: Butillenmiş hidroksi anisol (BHA).

BHT (Butillenmiş Hidroksi Toluen)

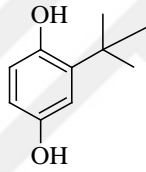
BHA ile aynı özellik göstermektedir. Gıdaların bozunmasını önlemek için katkı maddesi olarak %0,01 oranında kullanılan antioksidandır.



Şekil 2.97: Butillenmiş hidroksi tolüen(BHT).

TBHQ (Tersiyer Butil Hidrokinon)

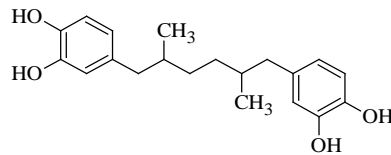
Bitkisel yağların bozulmaması için kullanılan antioksidan gıda katkı maddesidir.



Şekil 2.98: Tersiyer bütül hidrokinon (TBHQ).

NDGA (Nordihidroguaiaretik Asit)

Yüksek dozajlarda sağlığa zararlı antioksidandır. Gıda katkı maddesi olarak %0,01 oranında kullanılmaktadır. Bitkisel ilaç yapımında da kullanılır.1950 tarihinden beri çok uzun bir süre kullanılmış, 1960 yılında toksik etkisi sebebiyle Amerika Bileşik devletininde alınan kararla yasaklanmıştır.



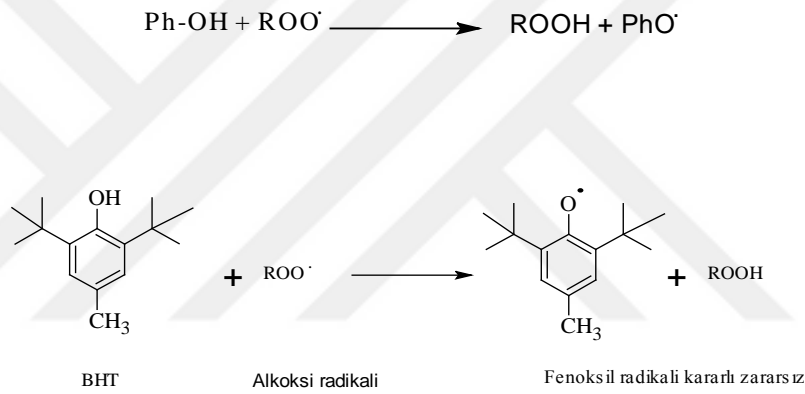
Şekil 2.99: Nordihidroguaiaretik asit (NDGA).

2.10. ANTIOKSİDAN AKTİVİTE TAYİN YÖNTEMLERİ

Antioksidan aktivite tayin yöntemleri iki temele dayanır. Hidrojen atom transferi temel analizler (HAT) ve elektron transfer analizleri (ET) temel olan analizler olarak iki sınıfa ayrılır.

2.10.1. Hidrojen Atomu Aktarımına Dayalı Yöntemleri (HAT)

HAT'a dayanan yöntemlerde antioksidanın hidrojen atomu vererek (donor) serbest radikalleri süpürme yeteneği ölçülür. Antioksidan etki fenol veya türevindeki -OH grubundan bir hidrojen atomunun (H[•]) peroksil radikaline (ROO[•]) transferi ile gerçekleşir.



Şekil 2.100: Hidrojen aktarma yöntemiyle antioksidan tayini.

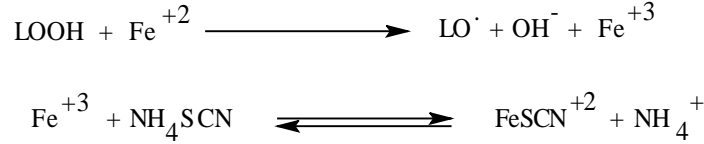
ET yöntemlerini HAT yöntemlerine göre karşılaştırsak daha yavaş gerçekleşir ve çözücü-pH faktörlerinden etkilenir. Spektrofotometrik ET yöntemleri indirgendiği zaman renk değiştiren oksidanın antioksidan tarafından ne kadar güçlü indirgenebildiğini ölçer. Renk değişimi çalışılan spektrometre cihazında dalga boyunda absorbansın artması ya da azalması ile ifade edilebilir (Apak ve ark., 2004).

2.10.2. Elektron Transferine Dayalı Yöntemler (ET)

2.10.2.1. Ferrik Tiyosiyanat Yöntemi ile Total Antioksidan Aktivite Tayini (FTC)

Bu metot doymamış bir yağ asidi olan linoleik asidin fosfat tamponu ile oluşturulan emülsiyon ortamında 40°C'de oksijen ile oksidatif stres testinde oluşan lipidperoksidin miktarının ölçümüne dayanmaktadır. Yüksek absorbans düşük antioksidan aktiviteyi,

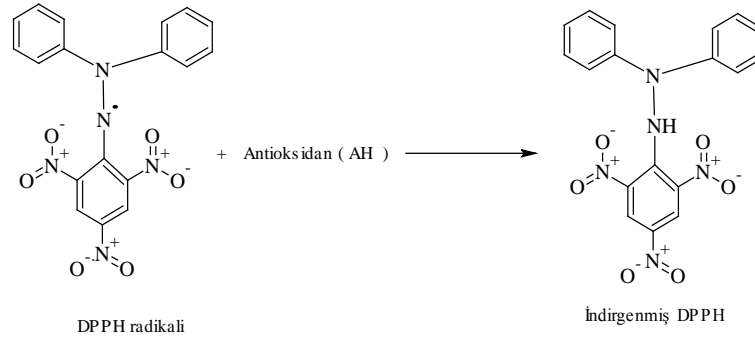
düşük absorbans ise yüksek antioksidan aktiviteyi gösterir. Ortamda bir antioksidan maddenin varlığında lipid peroksit ürünü oluşmaz ve derişimi dolayısıyla absorbansı düşük çıkar. Aşağıdaki reaksiyonda gösterilen yolla oluşan kırmızı-pembe renkli FeSCN^{2+} (Demir-3-tiyosiyanat) kompleksinin 500 nm'de absorbansının ölçülmesi ile antioksidan bileşimin lipid peroksidasyonunu ne derecede etkilediği belirlenebilir.



Şekil 2.101: Ferrik tiyosiyanat yöntemiyle antioksidan tayini.

2.10.2.2. DPPH Radikal Süpürücü Aktivite Tayini

Bu yöntem ilk kez 1958 yılında Blois tarafından öne sürülmüştür. Bitki örnekleri için en yaygın kullanılan antioksidan yöntemlerinden biridir. DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) hidrojen atomu verebilen bileşiklerle tepkimeye girebilen kararlı bir radikaldir ve 517 nm'de maksimum absorbans oluşturmaktadır. Aşağıda DPPH radikalinin yapısı ve antioksidan ile verdiği reaksiyon görülmektedir:

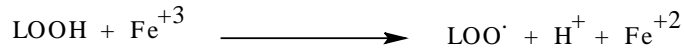


Şekil 2.102: DPPH yöntemiyle antioksidan tayini.

DPPH radikal süpürücü aktivite tayininde antioksidan etkinlik ortam sıcaklığında ölçülür ve bu nedenle test edilen moleküllerin termal bozunma riski ortadan kaldırılmış olur. Bununla birlikte antioksidan ve DPPH radikali arasındaki reaksiyon mekanizması antioksidanın yapısal konformasyonunun değişmesine dayanır (Bondet ve ark., 1997).

2.10.2.3. İndirgeme Gücü Tayini

1986 yılında Oyaizu tarafından ortaya konan bu metoda göre indirgeme gücü, incelenen lipitperoksitin dolaylı olarak toplam indirgeme potansiyelini göstermektedir. Aşağıdaki reaksiyonda gösterildiği gibi $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ indirgenmesi ile meydana gelen renk değişimi 700 nm’de takip edilerek belirlenir. Sonuçlar, indirgeme potansiyeli yüksek ve aynı zamanda standart bir antioksidan madde olan askorbik asit ile karşılaştırılmak suretiyle yorumlanır.

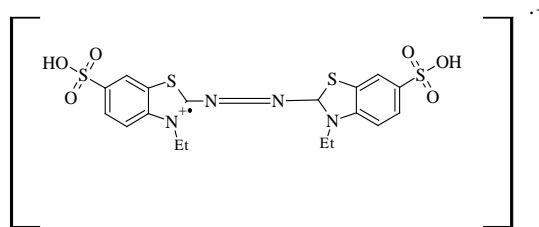


Şekil 2.103: İndirgeme yöntemiyle antioksidan tayini.

2.10.2.4. Troloks Eşdeğeri Antioksidan Kapasite Tayini (TEAC)

TEAC yöntemi orijinal olarak 1993 yılında Miller ve arkadaşları tarafından uzun ömürlü radikal anyonların süpürülmesine dayanarak belirlenmiştir. Bu yöntemde hidrojen peroksit varlığında metmiyoglobinin peroksidaz aktivitesi ile ABTS radikalleri oluşturulur ve antioksidan etkisiyle radikal oluşumundaki azalma 734 nm’de ölçülür (Van den Berg ve ark.,1999). Orijinal yöntemde ABTS radikal katyonu, H_2O_2 ve metmiyoglobinin reaksiyona girmesiyle oluşan ferrilmiyoglobin ile ABTS arasındaki etkileşim sonucu oluşmaktadır. $ABTS^{\cdot+}$ radikal katyonunun karakteristik absorpsiyon spektrumu 660, 734, 820 nm’de maksimum vermektedir (Rice-Evans ve ark.,1997).

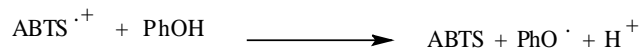
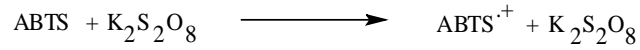
ABTS ve potasyum persülfat arasında gerçekleşen reaksiyon sonucu mavi/yeşil $ABTS^{\cdot+}$ kromoforunu oluşturur. Yani sisteme antioksidan ilave edilmeden önce radikal katyonu oluşturulmaktadır. Aşağıda molekül yapısı verilen ABTS radikal katyonu oda sıcaklığında ve karanlık ortamda 2 gün dayanıklıdır.



Şekil 2.104: ABTS radikal katyonu.

Geliştirilen metodun orjinal metottan farkı hem lipofilik hem hidrofilik antioksidanlara uygulanabilmesi ve bir dekolorizasyon (renk giderimi) yöntemi olmasıdır.

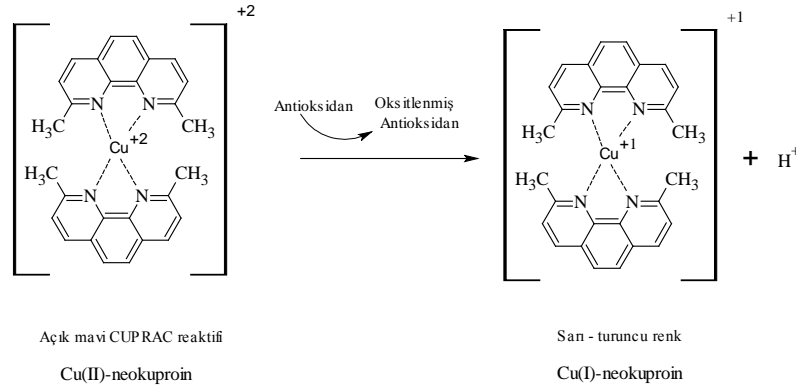
ABTS radikal katyonunun oluşumu ve ortama antioksidan ilave edilmesi ile gerçekleşen reaksiyon şöyledir (Apak ve ark., 2004).



Şekil 2.105: ABTS radikal katyonunun reaksiyonu.

2.10.2.5. Kuprik İyon İndirgeme Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC)

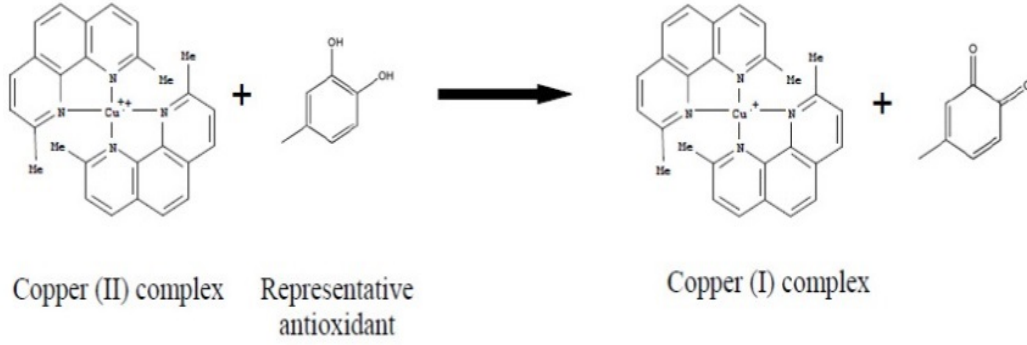
CUPRAC yönteminde kromojenik indirgeyici ajan bis(neokuproin) bakır(II) şelatıdır. Bu reaktif pH 7,0’de daha kullanışlıdır. Polifenollerin oksidasyonu ile Cu(II)-neokuproin şelatı 450 nm’de maksimum absorbands veren Cu(I)-neokuproin şelatına indirgenir.



Şekil 2.106: CUPRAC yöntemiyle antioksidan tayini.

Bu yöntem daha sonra kuprik iyonu indirgeme potansiyeli ölçülmek suretiyle bitki ekstraktlarında ve insan serumunda (Apak ve ark., 2004) total antioksidan kapasite tayini için geliştirilmiş ve bakır (II) indirgeyici antioksidan kapasite tayini olarak isimlendirilmiştir. Bu yöntemle hem hidrofilik hem lipofilik antioksidanların toplam antioksidan kapasitesi kolaylıkla tayin edilebilmektedir.

Bis(neokuproin)-Cu(II) katyonuyla antioksidan polifenol arasındaki reaksiyon aşağıdaki gibi gerçekleşir. Hidroksil grubu kinon formuna dönüşmektedir.



Şekil 2.107: CUPRAC yöntemiyle polifenolün kinon grubuna dönüşmesi

Tablo 2.6: Antioksidan aktivite tayin yöntemleri

Antioksidan Kapasite tayin yöntemleri	Ölçü Parametre	Çalışılan Dalga Boyu
Ferrik Tiyosiyanat Yöntemi ile Total Antioksidan Kapasite Tayini (FTC)	Linoleik asidin fosfat emülsiyonunun peroksidasyonu	500 nm
DPPH Radikal Süpürücü Aktivite Tayini	DPPH radikalinin antioksidan molekül tarafından süpürülmesi sonucu renk şiddetindeki azalma	517 nm
İndirgeme Gücü Tayini	$Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$ indirgenmesi ile oluşan sarı \rightarrow yeşil renk değişimi	700 nm
TEAC (Troloks Eşdeğeri Antioksidan Kapasite Tayini)	ABTS ve $K_2S_2O_8$ 'in reaksiyonu ile edilen $ABTS^{*+}$ radikalinin antioksidan bileşik tarafından süpürülmesi ile renk şiddetinin azalması	730 nm
Kuprik İyon İndirgeme Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC)	Bis(neokuproin)-Cu(II)klorür ile antioksidan polifenol arasındaki reaksiyon ile renk değişimi	450 nm

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. DENEYLERDE KULLANILAN ALETLER 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), Silikajel 60F₂₅₄ tabaka (Merck) kullanıldı. UV lamba ile aydınlatma yapılarak ince tabaka plakaları üzerindeki lekeler görünür hale getirildi. Kumarin bileşiklerinin erime noktalarına, Buchi Melting Point B-540 marka erime noktası aletinde bakıldı. Sentezlenen kumarin bileşiklerinin Fourier Transform Infrared (FT-IR) spektrumları, Mattson 1000 Series FT-IR spektrofotometresinde alındı. Shimadzu GC-MS 2010 markalı cihaz ile kütle spektrumları kontrol edildi.

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.

Kimyasalın Adı	Firma
Rezorsinol	Merck
Okzalik asit	Merck
Etil aseto asetat	Merck
Etil benzoil asetat	Merck
Hekzametilentetraamin	Merck
2-Hidroksi benzaldehit	Merck
Etanol	Merck
Aseton	Merck
Etilasetat	Merck
Metanol	Merck

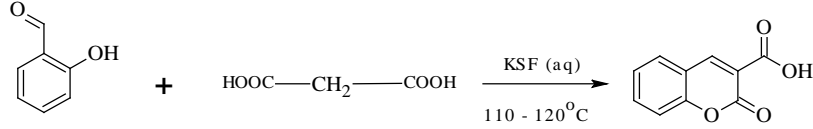
Tablo 3.1(devam): Kullanılan kimyasal malzemeler.

Sodyum karbonat (Na_2CO_3)	Merck
Sodyum sülfat (Na_2SO_4)	Merck
Silika Jel 60 (0.063-0.200 mm)	Merck
TLC Silika Jel 60 F254 (20x20)	Merck
Hidroklorik asit	Merck
Sülfirik asit	Merck
Nitrik asit	Merck
Kloroform	Merck
Hegzan	Merck
Trietil amin	Merck
Dietil eter	Honeywell
3-Amino fenol	Merck
Piridin	Merck
Malonik asit	Merck
KSF	Merck
Bizmut nitrat penta hidrat	Merck
Amberlist 15	Merck
1,4-Dioksan	Merck
3-Metoksi fenol	Merck

3.3. KUMARİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

3.3.1. Mono-Süstitüe Kumarinlerin Sentezi

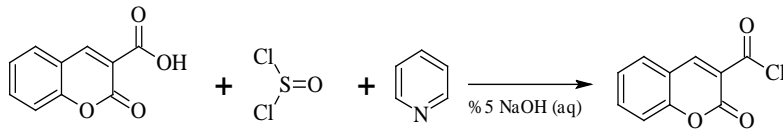
3.3.1.1. Kumarin-3-Karboksilik Asit Sentezi



KSF asit katalizörlüğünde Knoevenagel reaksiyonu ile sentezlenmiştir.

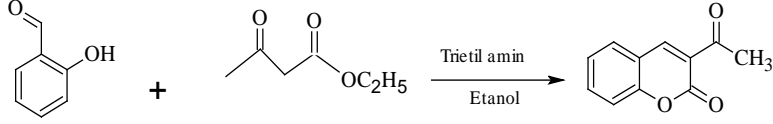
1,05ml (10mmol) Salisilaldehit ile 1,56gr (15mmol) malonik asit 3,3ml H₂O ile 1gr KSF katalizörlüğünde 110-120°C de 24 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Tamamen başlangıç maddesi bitince reaksiyon sonlandırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Buchner hunisiyle süzülde. Kalan katı kısım 60ml metanol veya etilasetatla kristallendirildi. Erime noktasına bakılarak ürünün saf olduğu gözlemlendi (Bigi ve ark., 1999).

3.3.1.2. Kumarin-3-Karboksilik Asit Klorür Sentezi



1,9gr (0,1 mol) kumarin-3-karboksilli asit 10ml tiyonil klorür (SOCl₂) birkaç damla piridin katılmış yuvarlak dipli balona üzerine siparallı geri soğutucu takılıp soğutucunun üzerine bir hortumla %5 NaOH çözeltisi ilıştırıldı. 80°C de üç saat reflüks edildi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Beyaz çökelti birkaç kez kuru hekzan ile yıkandı. Kurutulup, E.N bakılarak saf olduğu anlaşıldı (Adreani ve ark., 1960).

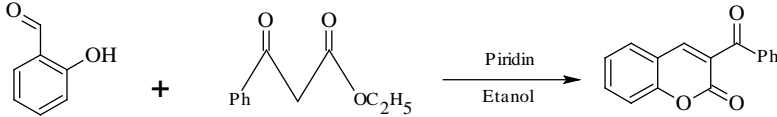
3.3.1.3. 3-Asetil Kumarin Sentezi



Trietil amin baz katalizörlüğünde Knoevenagel reaksiyonuyla sentezlenmiştir.

2,65ml (0,025mol) Salisilaldehit ile 3,175ml (0,025mol) etil asetoasetat 15ml etanol ve 5ml trietil amin katalizörlüğünde 80°C de 12 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Tamamen başlangıç maddesi bitince reaksiyon sonlandırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Buchner hunisiyle süzüldü. Kalan katı kısım etanolden kristallendirildi. Erime noktasına bakılarak ürünün saf olduğu anlaşıldı (Bolakatti ve ark., 2008).

3.3.1.4. 3-Benzoil Kumarin Sentezi



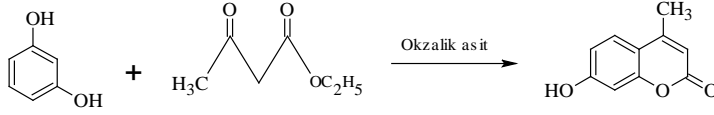
Piridin bazı katalizörlüğünde Knoevenagel reaksiyonuyla sentezlenmiştir.

1,05 ml (0,01mol) Salisilaldehit ile 3,47ml (0,020mol) etil benzoilasetat 10ml etanol ile 0,08ml piridin katalizörlüğünde 80°C de 12 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Tamamen başlangıç maddesi bitince reaksiyon sonlandırıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Buchner hunisiyle süzüldü. Kalan katı kısım etanolden kristallendirildi. Erime noktasına bakılarak ürünün saf olduğu anlaşıldı.

3.3.2. Di-Süstitüe Kumarinlerin Sentezi

3.3.2.1. 4-Metil-7-hidroksi Kumarin Sentezi

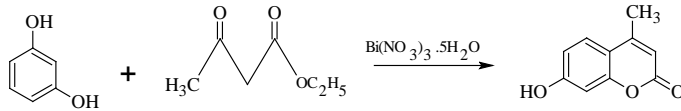
Okzalik Asit Katalizörlüğünde;



Okzalik asit katalizörlüğünde, Pechmann tepkimesiyle sentezlenmiştir.

1.1 gr (10 mmol) Rezorsinol (1,3-Dihidroksi benzen) ile 2.54 ml (20 mmol) Etil asetoasetat, 0.09 gr(1mmol) Okzalik asit katalizörlüğünde ve bir miktar su tutucu (moleküler sieve) konularak 80°C’de 12 saat reaksiyona sokuldu. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Tamamen başlangıç maddeleri bitince reaksiyon kapatılıp soğumaya bırakıldı. Reaksiyon soğuyunca içine buz ilave edildi ve ardından Buchner hunisinde süzüldü. Kalan katı kısım etanolden kristallendirildi. Erime noktasına bakılarak saf olduğu anlaşıldı (Kokare ve ark., 2007).

Bizmutnitratpentahidrat Katalizörlüğünde;

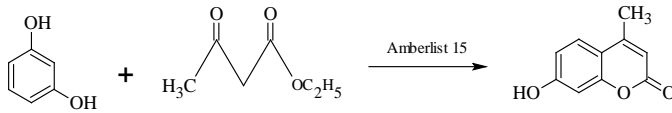


Bizmut nitrat pentahidrat asit katalizörlüğünde, Pechmann tepkimesiyle sentezlenmiştir.

1.1 gr (10 mmol) Rezorsinol (1,3-Dihidroksi benzen) ile 2.54 ml (20 mmol) Etil asetoasetat, 0,49 gr(1mmol) bizmut nitrat pentahidrat (Bi(NO₃)₃ .5H₂O) katalizörlüğünde ve bir miktar su tutucu(moleküler sieve) konularak 80°C’de 12 saat reaksiyona sokuldu. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Tamamen başlangıç maddeleri bitince reaksiyon kapatılıp soğumaya bırakıldı.

Reaksiyon soğuyunca içine buz ilave edildi ve ardından buchner hunisiyle süzüldü. Kalan katı kısım etanolden kristallendirildi. Erime noktasına bakılarak saf olduğu anlaşıldı.

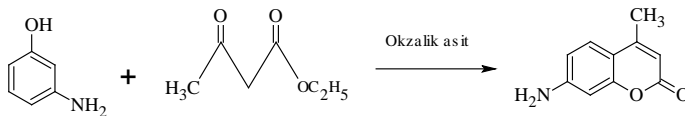
Amberlist 15 Katalizörlüğünde



Amberlist 15 asit katalizörlüğünde, Pechmann tepkimesiyle sentezlenmiştir.

1.1 gr (10 mmol) Rezorsinol (1,3-Dihidroksi benzen) ile 2.54 ml (20 mmol) Etil asetoasetat, 0,314 gr (1mmol) amberlist 15 katalizörlüğünde ve bir miktar su tutucu(moleküler sieve) konularak 110-120°C’de 12 saat reaksiyona sokuldu. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Tamamen başlangıç maddeleri bitince reaksiyon kapatılıp soğumaya bırakıldı. Reaksiyon soğuyunca içine buz ilave edildi ve ardından Buchner hunisinde süzüldü. Kalan katı kısım etanolden kristallendirildi. Erime noktasına bakılarak saf olduğu anlaşıldı (AL-haj Hussien ve ark., 2016).

3.3.2.2. 4-Metil- 7-amino Kumarin Sentezi

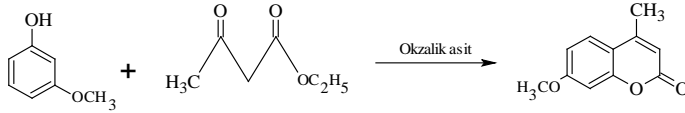


Okzalik asit katalizörlüğünde, Pechmann tepkimesiyle sentezlenmiştir.

1.09 gr (10 mmol) 3-Amino fenol ile 1,524 ml (12 mmol) Etil asetoasetat, 0.09 gr(1mmol) okzalik asit katalizörlüğünde ve bir miktar su tutucu(moleküler sieve) 80°C’de 12 saat reaksiyona sokuldu. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Tamamen başlangıç maddeleri bitince reaksiyon kapatılıp soğumaya bırakıldı. Reaksiyon soğuyunca içine buz ilave edildi ve ardından buchner hunisiyle

süzüldü. Kalan katı kısım etanol-su (9:1) karışımından kristallendirildi. Erime noktasına bakılarak saf olduğu anlaşıldı (Pozdnev, 1990).

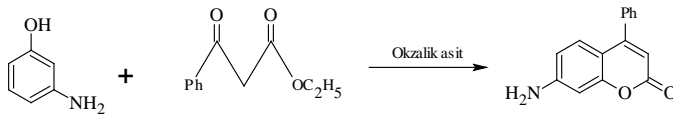
3.3.2.3. 4-Metil-7-metoksi Kumarin Sentezi



Okzalik asit katalizörlüğünde, Pechmann tepkimesiyle sentezlenmiştir.

1.08 gr (10 mmol) 3-metoksi fenol ile 1,524 ml (12 mmol) Etil asetoasetat, 0.09 gr(1mmol) okzalik asit katalizörlüğünde ve bir miktar su tutucu (moleküler sieve) konularak 80°C’de 12 saat reaksiyona sokuldu. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Tamamen başlangıç maddeleri bitince reaksiyon kapatılıp soğumaya bırakıldı. Reaksiyon soğuyunca içine buz ilave edildi ve ardından Buchner hunisinde süzüldü. Kalan katı kısım etanolden kristallendirildi. Erime noktasına bakılarak saf olduğu anlaşıldı (Murty ve ark., 1937).

3.3.2.4. 4-Fenil-7-amino Kumarin Sentezi

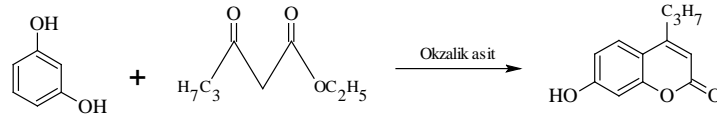


Okzalik asit katalizörlüğünde, Pechmann tepkimesiyle sentezlenmiştir.

1.09 gr (10 mmol) 3-Amino fenol ile 2,069 ml (12 mmol) Etil benzoilasetat, 0.09 gr(1mmol) okzalik asit katalizörlüğünde ve bir miktar su tutucu (moleküler sieve) 80°C’de 12 saat reaksiyona sokuldu. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Tamamen başlangıç maddeleri bitince reaksiyon kapatılıp soğumaya bırakıldı. Reaksiyon soğuyunca içine buz ilave edildi ve ardından Buchner hunisinde

süzüldü. Kalan katı kısım etanol-su (9:1) karışımından kristallendirildi. Erime noktasına bakılarak saf olduğu anlaşıldı (Reszka ve ark., 2010).

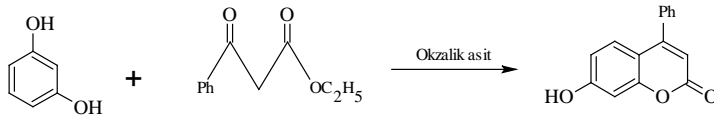
3.3.2.5. 4-Propil-7-hidroksi Kumarin Sentezi



Okzalik asit katalizörlüğünde, Pechmann tepkimesiyle sentezlenmiştir.

1.1 gr (10 mmol) Rezorsinol (1,3-Dihidroksi benzen) ile 1,6 ml (10mmol) Etil butiril asetoasetat, 0.09 gr(1mmol) Okzalik asit katalizörlüğünde ve bir miktar su tutucu (moleküler sieve) konularak 80°C'de 12 saat reaksiyona sokuldu. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Tamamen başlangıç maddeleri bitince reaksiyon kapatılıp soğumaya bırakıldı. Reaksiyon soğuyunca içine buz ilave edildi ve ardından Buchner hunisinde süzüldü. Kalan katı kısım etanolde kristallendirildi. Erime noktasına bakıldı ve saf olmadığı anlaşıldı. Yürütücü faz olarak kloroform:metanol (5:1) kullanılarak kolon kromatografisi saflaştırıldı (Mentzer ve ark.,1946).

3.3.2.6. 4-Fenil-7-Hidroksi Kumarin Sentezi



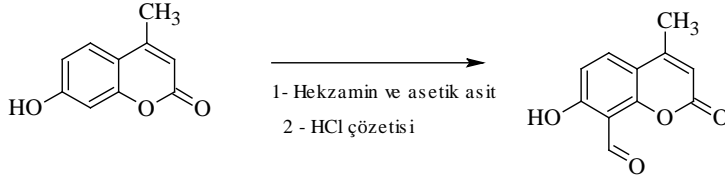
Okzalik asit katalizörlüğünde, Pechmann tepkimesiyle sentezlenmiştir.

1.1 gr (10 mmol) Rezorsinol (1,3-Dihidroksi benzen) ile 2,069ml (12 mmol) Etil benzoilasetat, 0,314 gr (1mmol) amberlist 15 katalizörlüğünde ve bir miktar su tutucu(moleküler sieve) konularak 80°C'de 12 saat reaksiyona sokuldu. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Tamamen başlangıç maddeleri bitince reaksiyon kapatılıp soğumaya bırakıldı. Reaksiyon soğuyunca içine buz ilave

edildi ve ardından Buchner hunisinde süzüldü. Kalan katı kısım etanolden kristallendirildi. Erime noktasına bakılarak saf olduğu anlaşıldı (Timonen ve ark., 2011).

3.3.3. Tri-Süstitüe Kumarinlerin Sentezi

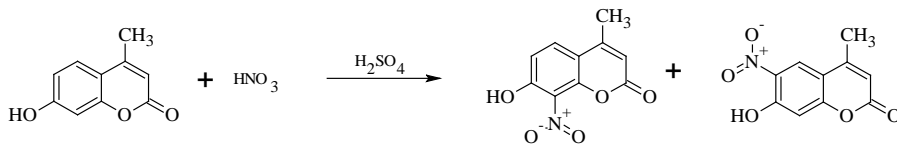
3.3.3.1. 4-Metil-7-hidroksi-8-formil Kumarin Sentezi



Bu bileşik Duff reaksiyonu ile sentezlenmiştir.

6,5gr 4-Metil-7-hidroksi kumarin 12gr heksametilentetraamin(hekzamin) 61,5ml Glacial asetik asit konularak 85-90°C de 12 saat reflüks edildi. Üzerine %20'lik 92,18ml HCl çözeltisi (49,83ml HCl ; 42,35ml destile su) ilave edilip 4 saat daha reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına soğutuldu. Diethyl eter ile ekstrakte edildi. Oluşan ekstrakt sodyum sülfatta(Na_2SO_4) 15dk bekletilerek kurutuldu. Evaporatörde çözücü uzaklaştırılarak, açık sarı renkli katı madde elde edildi. Etanol-1,4-Dioksan (9:1) çözücü karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı (Dong ve ark., 2011).

3.3.3.2. 4-Metil-7-Hidroksi-8-Nitro Kumarin ve 4-Metil-7-Hidroksi-6-Nitro Kumarin Sentezi



1,2 gr 4-Metil-7-hidroksi kumarin 0-5 °C de 10 ml H_2SO_4 içinde çözüldürüldü. 1,5 ml H_2SO_4 ve 0,5ml HNO_3 karıştırılıp damla damla balona cam damlalıklarla bırakıldı. Dört saat 0-5 °C de karıştırıldı. Buchner hunisinden süzüldü. Etanolden kristallendirildiğinde süzgeç kağıdında kalan katı kısım 4-metil-7-hidroksi-6-nitro kumarin olarak ayrıldı.

Süzüntüde kalan 4-Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarin ise buzdolabında iyice soğutulup kristal geldikten sonra Buchner hunisinden süzüldü (Hussien, ve ark., 2016).

3.4.DPPH YÖNTEMİ İLE ANTIOKSİDAN TAYİNİ

Antioksidan aktivite tayin yöntemlerinden biri olan DPPH metodunun temeli; pembemsi mor renkli DPPH radikal çözeltisinin indirgenerek antioksidan aktivitesine göre sarı renkten başlayarak renksiz doğru DPPH-H çözeltisine dönüşmesi esasına dayanmaktadır. Ne kadar renksizse o kadar antioksidan aktivitesi fazladır. Renk değişimi 517 nm de spektrofotometrik olarak ölçülür.

Sentezlenen kumarin türevlerinin antioksidan aktivitelerinin DPPH yöntemiyle tayininde Brand-Williams'ın modifiye metodu kullanıldı (Al-Majedy ve ark., 2016). Standartların ve kumarin bileşiklerinin konsantrasyonları 250,500,1000µg/ml aralığında çalışıldı. Denemede 1 ml örnek çözeltisine, metanolde hazırlanılmış 0.002% konsantrasyondaki DPPH çözeltisinden 1 ml karıştırıldı. 30 dakika karanlıkta bekletildikten sonra 517 nm de absorbans ölçümü yapıldı. Spektrofotometrenin sıfır ayarı metanol çözeltisi ile yapıldı. 1ml DPPH çözeltisi ile 1 ml metanolden hazırlanan karışım kontrol numunesi olarak ölçüldü.

DPPH çözeltisi günlük, taze olarak hazırlandı ve kullanımı sırasında kabın etrafı alüminyum folyo ile örtülerek karanlıkta ve 4 °C de saklandı.

DPPH inhibisyonu aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$IC (\%) = [(A_0 - A_t) / A_0] \times 100$$

Formülde ;

A₀: Kontrol numunesinin absorbansı,

A_t: Test edilen numunenin absorbans değeridir.

Deneyde Askorbik asit, NDGA (Nordihidroguaretik asit), BHA (Butillenmişhidroksianisol), BHT (Butillenmişhidroksitoluen), ve α-tokoferol gibi doğal

antioksidanlar da kullanılmış ve bunların antioksidan etkinlikleri de hesaplanarak karşılaştırma yapılmıştır.

3.5. CUPRAC YÖNTEMİ İLE ANTIOKSİDAN TAYİNİ

Antioksidan aktivite tayin yöntemlerinden biri olan Cuprac metodunun temeli; neocuprin varlığında antioksidanın Cu^{+2} den Cu^{+1} 'e indirgeme gücünün ölçümüne dayanır. Renk değişimi 450 nm de spektrofotometrik olarak ölçülür. Başlangıçta mavi renk olan çözelti antioksidan ilavesiyle sarı turuncu renge dönmektedir (Apak ve ark., 2004).

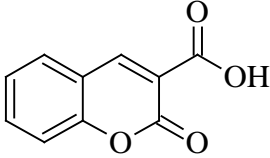
1ml. $1,0 \cdot 10^{-2}$ M bakır(II)-klorür, 1ml. $7,5 \cdot 10^{-3}$ M neocuproin çözeltisi, 1ml. 1,0M amonyumasetat tamponu (pH=7,0) ve 1ml örnek çözeltisi (250,500,1000 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarında) tüpe konuldu ve karıştırıldı. Karışım 30 dakika oda sıcaklığında, karanlıkta bekletildi ve 450nm de absorbans okundu. Okuma köre karşı sıfırlanarak yapıldı.

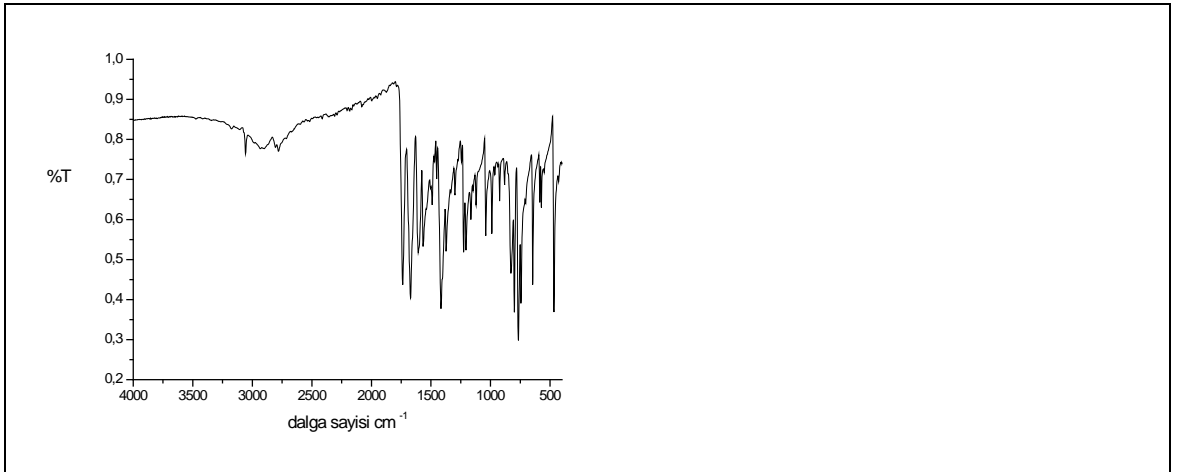
Kör: 1ml örnek yerine 1ml metanol konarak hazırlanır.

Absorbansların yüksek çıkması ve rengin açılması maddenin antioksidan aktivitesinin yüksek çıkması anlamına gelmektedir.

4. BULGULAR

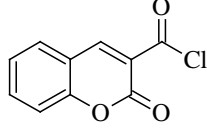
Tablo 4.1: Kumarin-3-karboksilli asitin özellikleri.

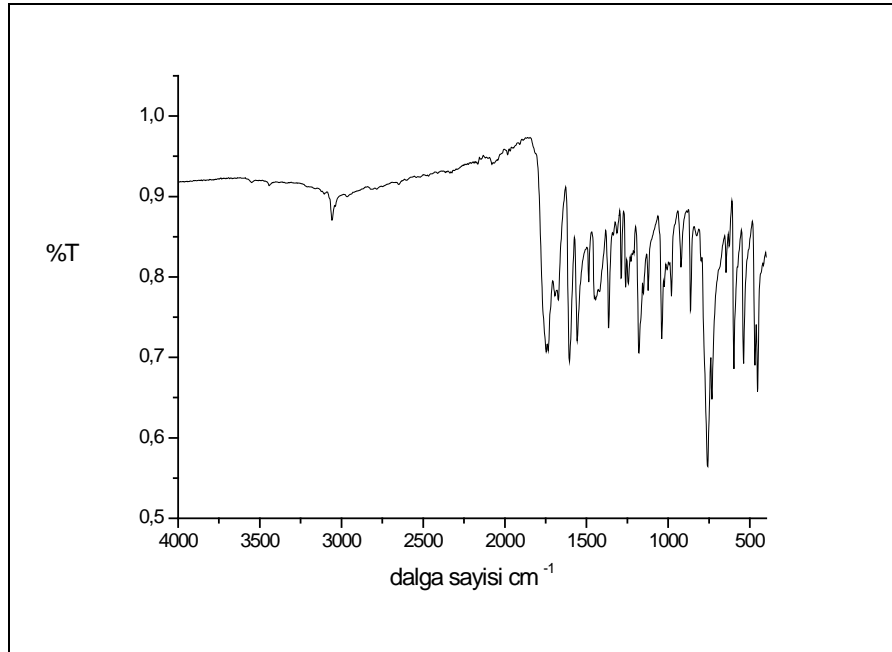
Reaksiyonun adı	Kumarin-3-karboksilli asit
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₀ H ₆ O ₄]
Mol Kütlesi (gr/mol)	190
Renk	Beyaz (Renksiz) kristal
Erime noktası (°C)	192 Lit. [190-192(Maussaaoui ve ark., 2007) 190-191(Bigi ve ark., 1999)]
Verim (%)	95
IR(KBr, cm ⁻¹)	3174, 3057, 1737, 1672, 1607,1566, 1226.
MS(EI) m/z	190, 173,146, 118, 89,77, 63. Lit. (Zhag, 2011)



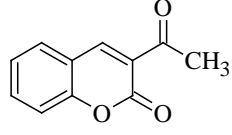
Şekil 4.1: Kumarin-3-karboksilli asitin IR spektrumu.

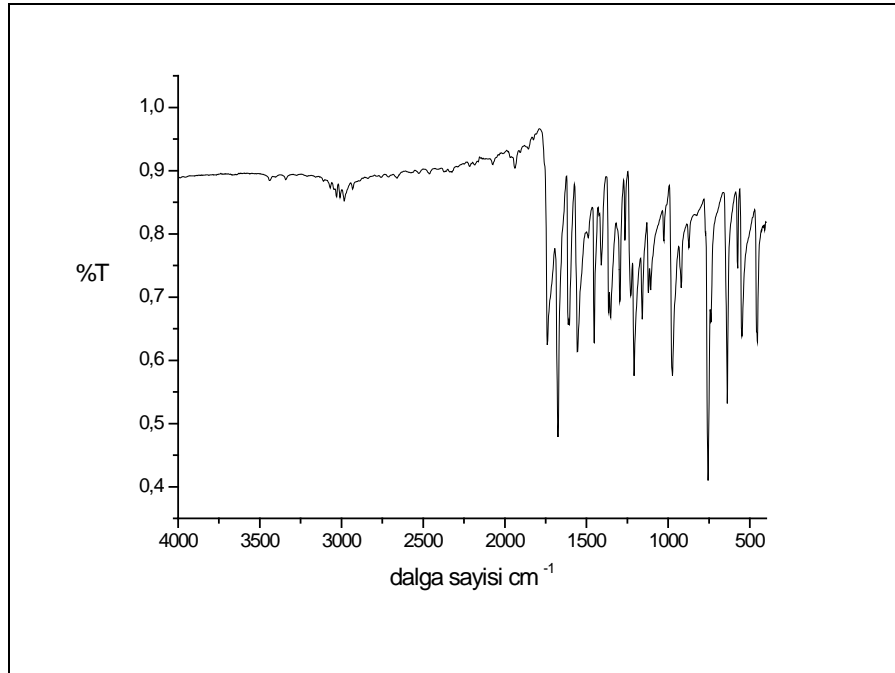
Tablo 4.2: Kumarin-3-karboksilli asit klorürün özellikleri.

Reaksiyonun adı	Kumarin-3-karboksilli asit klorür
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₀ H ₅ O ₃ Cl]
Mol Kütle (gr/mol)	208
Renk	Renksiz kristal
Erime noktası (°C)	145 Lit. [141-143 (Adreani ve ark., 1960)]
Verim (%)	70
IR(KBr, cm ⁻¹)	3038, 1747, 1693, 1605, 1179, 759. Lit. (Polyansky ve ark., 2005)
MS(EI) m/z	208, 173, 145, 101, 89, 63.

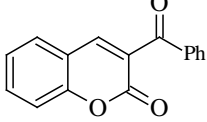
**Şekil 4.2:** Kumarin-3-karboksilli asit klorürün IR spektrumu.

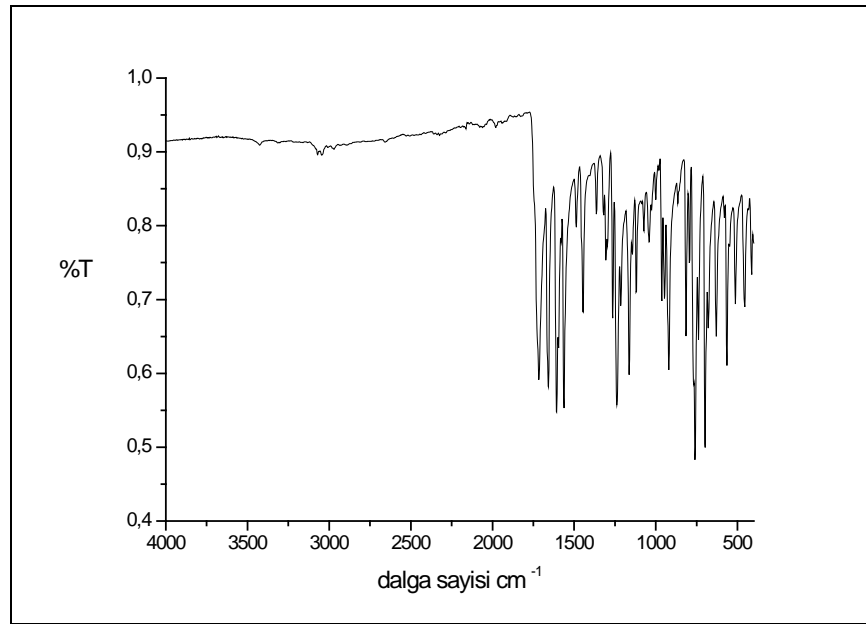
Tablo 4.3: 3-Asetil kumarinin özellikleri.

Reaksiyonun adı	3-Asetil kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₁ H ₈ O ₃]
Mol Kütlesi (gr/mol)	188
Renk	Beyaz (Renksiz)
Erime noktası (°C)	120 Lit. 120 (Bolakatti, ve ark., 2008)
Verim (%)	60
IR(KBr, cm ⁻¹)	3031, 2983, 1740, 1675, 1612, 1265. Lit. (Ajani ve ark., 2010) (Venugopala, 2004)
MS(EI) m/z	188, 173, 145, 118, 101, 89, 63. Lit.(Tanaka ve ark., 2010)

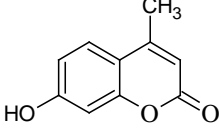
**Şekil 4.3.** 3-Asetil kumarinin IR spektrumu.

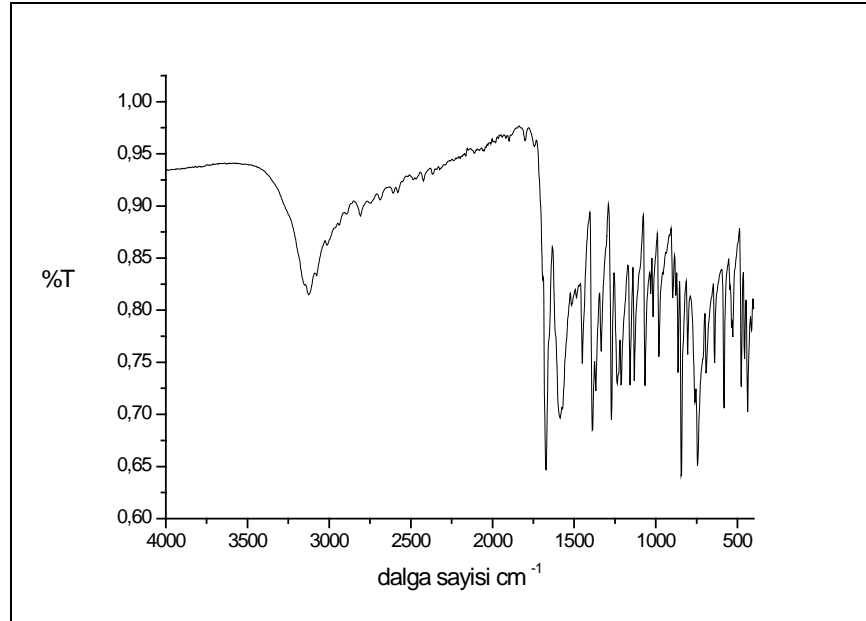
Tablo 4.4: 3-Benzoil kumarinin özellikleri.

Reaksiyonun adı	3-Benzoil kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₆ H ₁₀ O ₃]
Mol Kütle (gr/mol)	250
Renk	Açık kahve
Erime noktası (°C)	138
Verim (%)	60
IR(KBr, cm ⁻¹)	3046, 1716, 1658, 1608, 1264. Lit.(Yuan ve ark., 2009)
MS(EI) m/z	250, 222, 194, 173, 105, 77, 51. Lit.(İto ve ark., 1988)

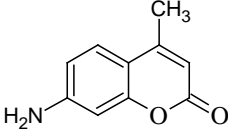
**Şekil 4.4:** 3-Benzoil kumarinin IR spektrumu.

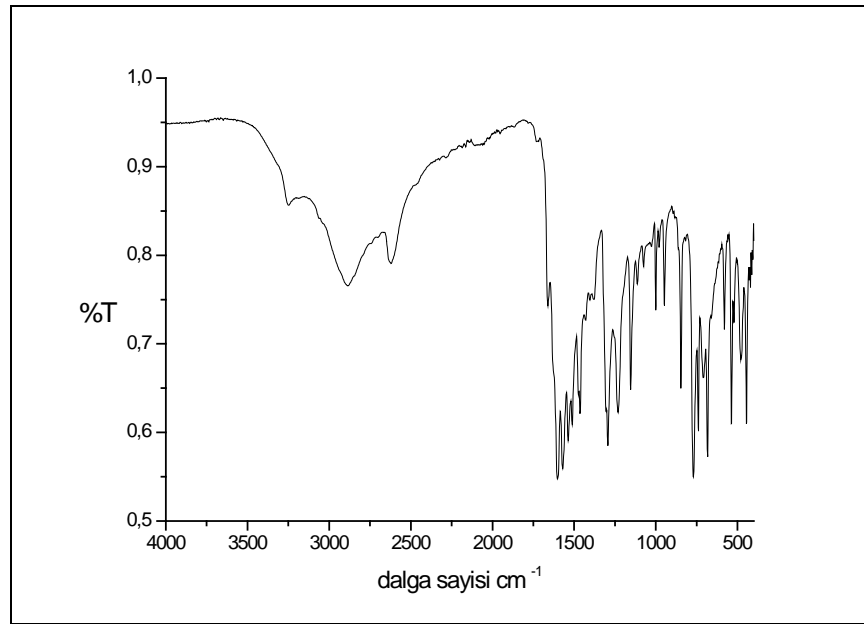
Tablo 4.5: 4-Metil-7-hidroksi kumarinin özellikleri.

Reaksiyonun adı	4-Metil-7-hidroksi kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₀ H ₈ O ₃]
Mol Kütlesi (gr/mol)	176
Renk	Beyaz kristal
Erime noktası (°C)	188 Lit. [186-187(Kokare ve ark., 2007)185-187(Montazeri ve ark., 2011)]
Verim (%)	60
IR(KBr, cm ⁻¹)	3225, 3077, 3013, 1673, 1586, 1450, 1272. Lit. (Kostova ve ark., 2001)
MS(EI) m/z	176, 148, 133, 116, 105, 91, 74, 65. Lit.(Madhav ve ark., 2008)

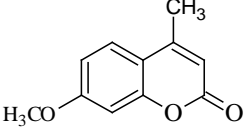
**Şekil 4.5:** 4-Metil-7-hidroksi kumarinin IR spektrumu.

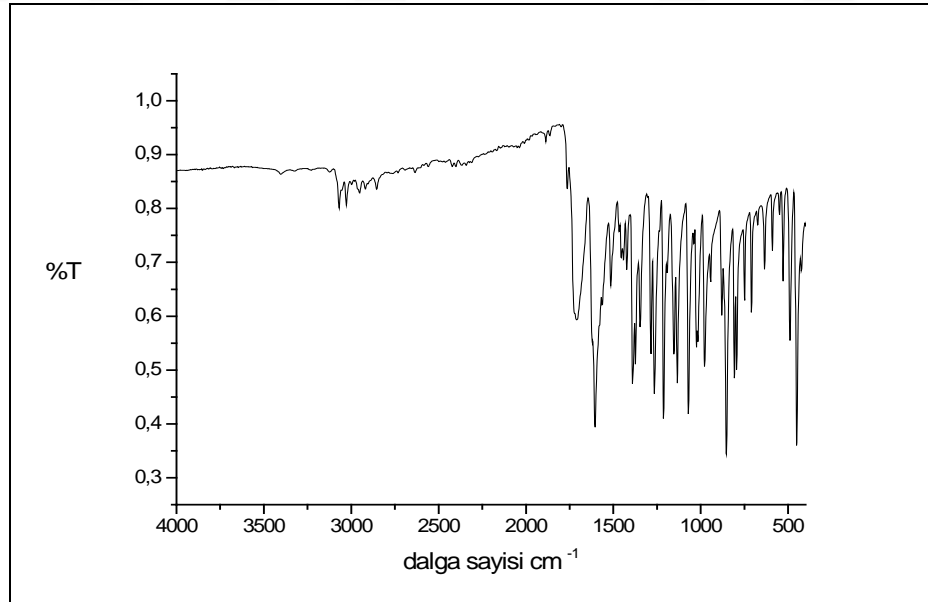
Tablo 4.6: 7-Amino-4-metil kumarinin özellikleri.

Reaksiyonun adı	7-Amino-4-metil kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₉ H ₉ O ₂ N]
Mol Kütle (gr/mol)	175
Renk	Fıstık yeşili
Erime noktası (°C)	223,8 Lit. [219-220 (Pozdnev, 1990)]
Verim (%)	80
IR(KBr, cm ⁻¹)	3249, 2885, 1661, 1603, 1294. Lit.(Anand ve ark., 2013)
MS(EI) m/z	175, 147, 132, 115, 91, 73, 65, 44. Lit.(Ronad, 2008)

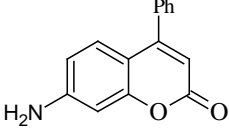
**Şekil 4.6:** 7-Amino-4-metil kumarinin IR spektrumu.

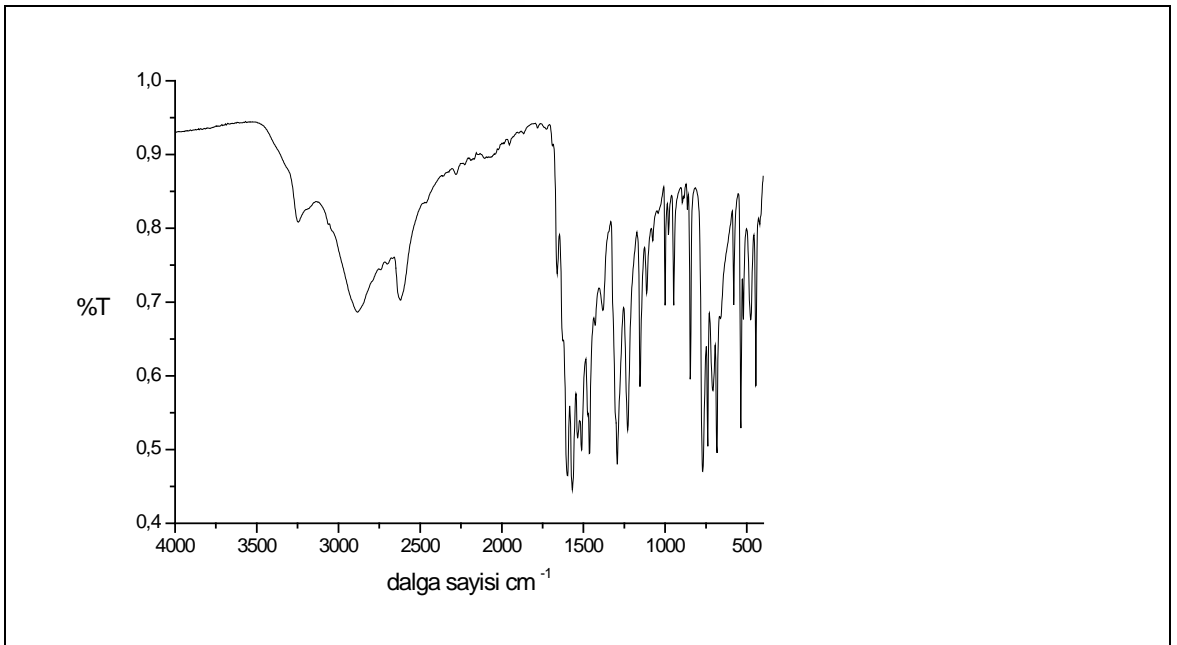
Tablo 4. 7: 4-Metil-7-metoksi kumarinin özellikleri.

Reaksiyonun adı	4-Metil-7-metoksi kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₁ H ₁₀ O ₃]
Mol Kütlesi (gr/mol)	190
Renk	Krem
Erime noktası (°C)	159,2 Lit.[160(Murty ve ark., 1937)155-156(Jung ve ark., 2009)]
Verim (%)	75
IR(KBr, cm ⁻¹)	3028, 2952, 2919, 1711, 1605, 1515, 1264. Lit. (Saidi ve ark., 2003)
MS(EI) m/z	190, 162, 147, 116, 91, 77, 65. Lit.(Jung ve ark., 2008)

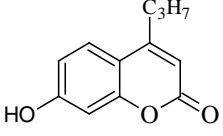
**Şekil 4.7:** 4-Metil-7-metoksi kumarinin IR spektrumu.

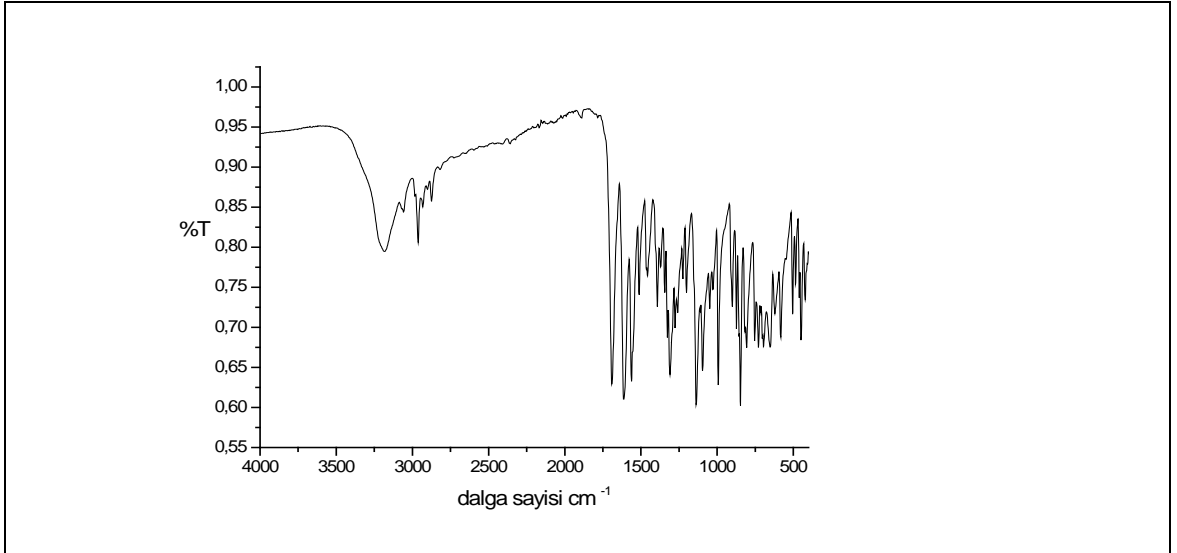
Tablo 4.8: 7-Amino-4-fenil kumarinin özellikleri.

Reaksiyonun adı	7-Amino-4-fenil kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₅ H ₁₁ O ₂ N]
Mol Kütle (gr/mol)	237
Renk	Açık fıstık yeşili
Erime noktası (°C)	222,6 Lit [223; (Reszka ve ark., 2010)]
Verim (%)	60
IR(KBr, cm ⁻¹)	3245, 1661, 1598, 1568, 1293.
MS(EI) m/z	237, 209, 193, 116.

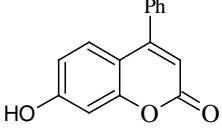
**Şekil 4.8:** 7-Amino-4-fenil kumarinin IR spektrumu.

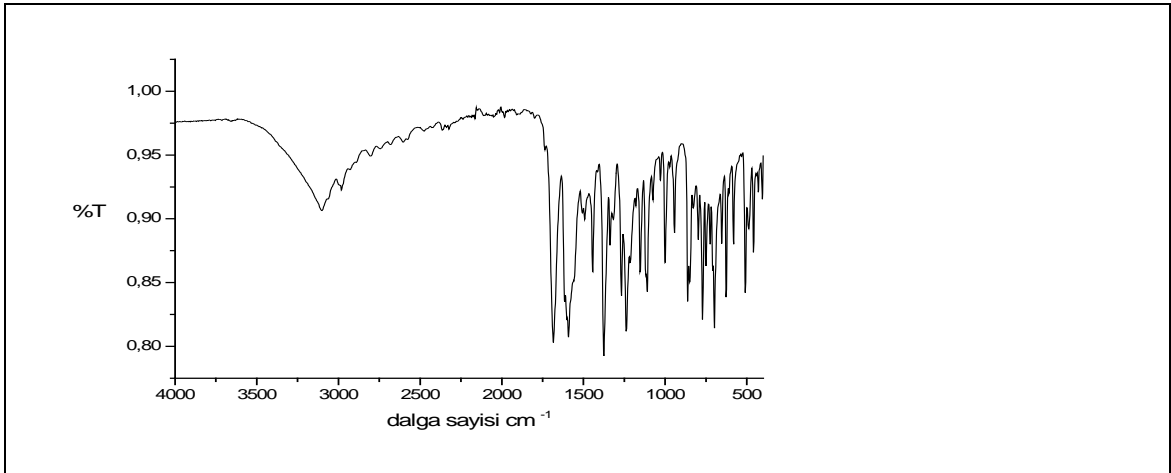
Tablo 4.9: 4-Propil-7-hidroksi kumarinin özellikleri.

Reaksiyonun adı	4-Propil-7-hidroksi kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₂ H ₁₂ O ₃]
Mol Kütle (gr/mol)	204
Renk	Sarı
Erime noktası (°C)	133 Lit. [136(Mentzer ve ark., 1946)133(Kotwani ve ark., 1942)]
Verim (%)	65
IR(KBr, cm ⁻¹)	3253, 3058, 2962, 2932, 1691, 1614, 1562, 1310.
MS(EI) m/z	204, 189, 176, 161, 148, 133, 105, 91, 77, 44. Lit. (Timonen ve ark., 2009)

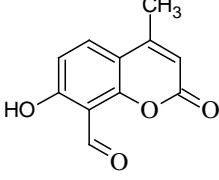
**Şekil 4.9:** 4-Propil-7-hidroksi kumarinin IR spektrumu.

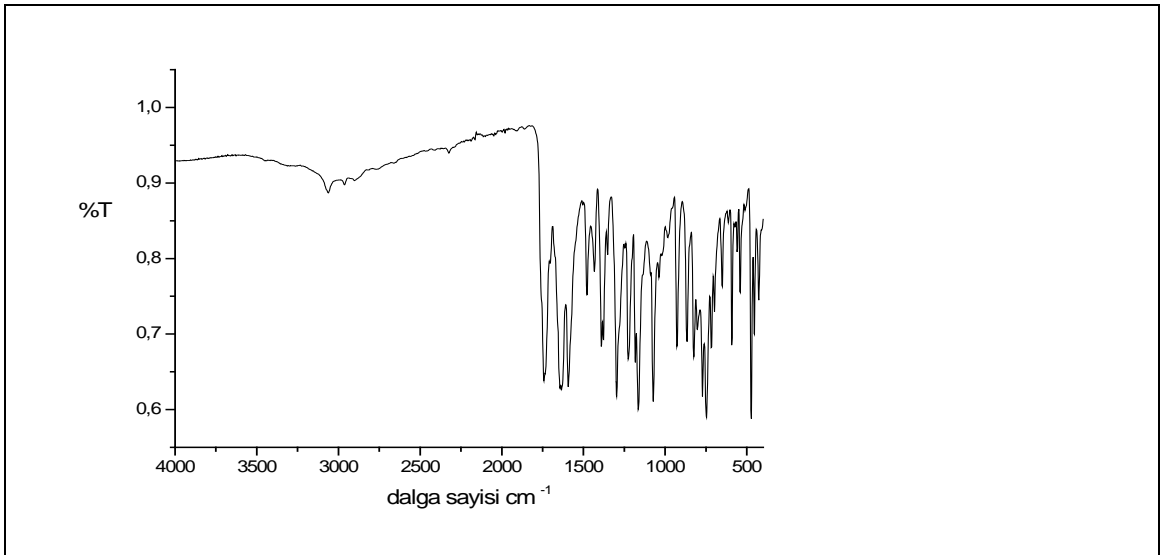
Tablo 4.10: 7-Hidroksi-4-fenil kumarinin özellikleri.

Reaksiyonun adı	7-Hidroksi-4-fenil kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₅ H ₁₀ O ₃]
Mol Kütle (gr/mol)	238
Renk	Kırmızı pembe karışımı
Erime noktası (°C)	249 Lit. [251-253, (Timonen ve ark., 2011) 249-251(Taylor ve ark., 1982)]
Verim (%)	60
IR(KBr, cm ⁻¹)	3115, 1684, 1592, 1518, 1268. Lit. (Madhav ve ark., 2008) (Timonen ve ark., 2011) (Wang ve ark., 2009) (Sharma ve ark., 2011)
MS(EI) m/z	238, 210, 181, 152, 139, 127, 76, 63, 51. Lit. (Timonen ve ark., 2011) (Timonen ve ark., 2009) (Raju ve ark., 2009) (Madhav ve ark., 2008) (Kathevis ve ark., 2007)

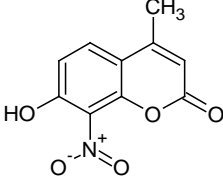
**Şekil 4.10:** 7-Hidroksi-4-fenil kumarinin IR spektrumu.

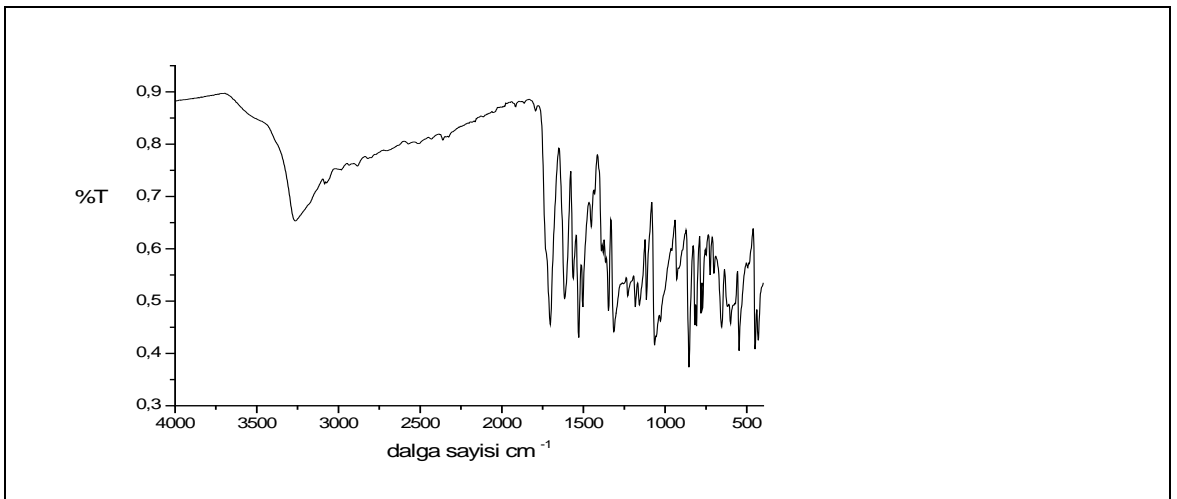
Tablo 4.11: 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarinin özellikleri.

Reaksiyonun adı	4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₁ H ₈ O ₄]
Mol Kütle (gr/mol)	204
Renk	Açık sarı
Erime noktası (°C)	176 Lit. [178-179(Lamani ve ark., 2009)176-177(Kulkarni ve ark., 2010)]
Verim (%)	18
IR(KBr, cm ⁻¹)	3125, 3062, 2963, 2902, 1742, 1644, 1518, 1268. Lit. (Rao ve ark., 2008) (Lamani ve ark., 2009) (Huang, ve ark., 2013)
MS(EI) m/z	204, 176, 148, 119, 91, 77, 65, 44. Lit. (Chilin ve ark., 2008)

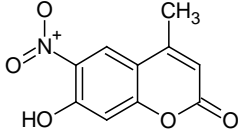
**Şekil 4.11:** 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarinin IR spektrumu.

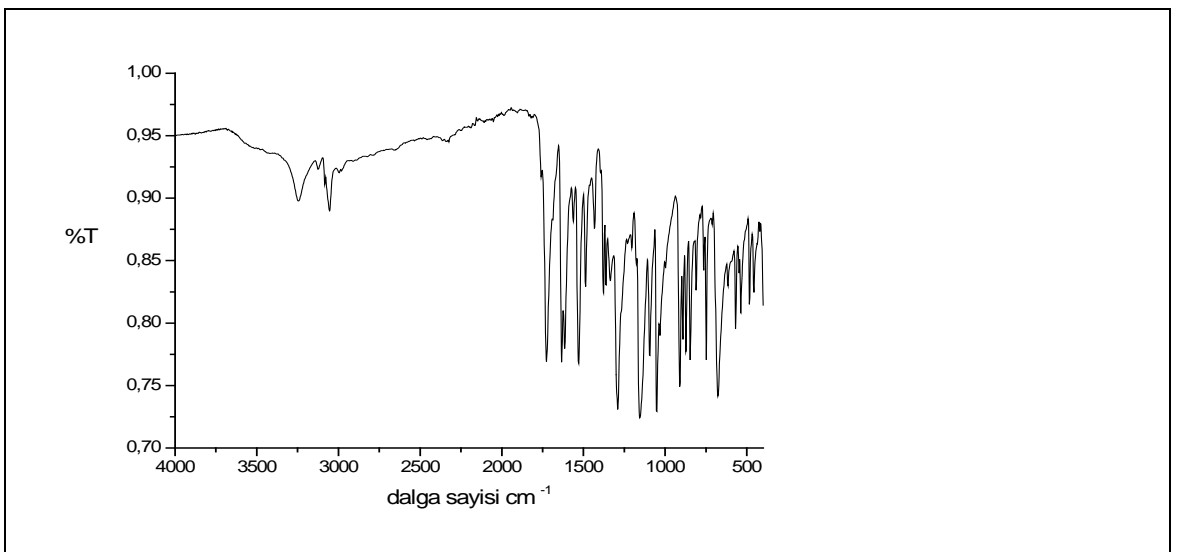
Tablo 4.12: 4-Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarinin özellikleri.

Reaksiyonun adı	4-Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₀ H ₇ O ₅ N]
Mol Kütle (gr/mol)	221
Renk	Koyu sarı
Erime noktası (°C)	254,6 Lit.[256(Ramana ve ark., 2004)255(Kanodia ve ark.,2011)]
Verim (%)	40
IR(KBr, cm ⁻¹)	3265, 1703, 1615, 1569, 1529, 1346, 1314.
MS(EI) m/z	221, 193, 176, 147, 135, 119, 91, 77, 65, 51, 44. Lit.(Chilin ve ark., 2008)

**Şekil 4.12:** -Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarinin IR spektrumu.

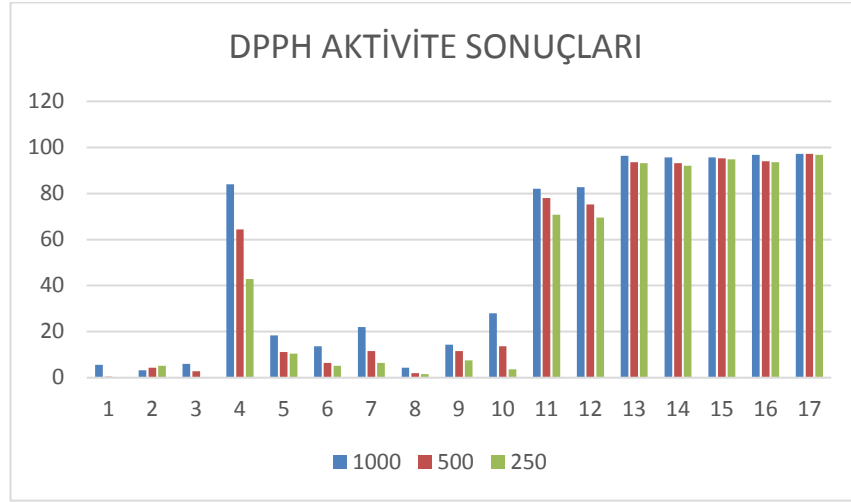
Tablo 4.13: 7-Hidroksi-4-metil-6-nitro kumarinin özellikleri.

Reaksiyonun adı	7-Hidroksi-4-metil-6-nitro kumarin
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	[C ₁₀ H ₇ O ₅ N]
Mol Kütle (gr/mol)	221
Renk	Açık sarı
Erime noktası (°C)	261 Lit. [263(Kanodia ve ark., 2011) 262(Ramana ve ark., 2004)]
Verim (%)	30
IR(KBr, cm ⁻¹)	3244, 1727, 1634, 1615, 1530, 1363, 1290. Lit. (Lei ve ark., 2004) (Mashelkar ve ark., 2005)
MS(EI) m/z	221, 193, 163, 147, 119, 91,77, 65, 51, 41. Lit.(Lei ve ark., 2004)

**Şekil 4.13:** 7-Hidroksi-4-metil-6-nitro kumarinin IR spektrumu.

Tablo 4.14: DPPH Antioksidan kapasite tayin sonuçları.

No	Örnek	%DPPH(1000µg/ml)	%DPPH(500µg/ml)	%DPPH(250µg/ml)
1	3-Benzoil kumarin	5,6	0,4	0
2	Kumarin-3-karboksilli asit	3,2	4,4	5,2
3	3-Asetil kumarin	6	2,8	0
4	Kumarin-3-karboksilli asit klorür	84	64,4	42,8
5	4-Metil-7-hidroksi kumarin	18,4	11,2	10,4
6	4-Propil-7-hidroksi kumarin	13,6	6,4	5,2
7	4-Fenil-7-hidroksi kumarin	22	11,6	6,4
8	4-Metil-7-metoksi kumarin	4,4	2	1,6
9	4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarin	14,4	11,6	7,6
10	4-Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarin	28	13,6	3,6
11	4-Metil-7-amino kumarin	82	78	70,8
12	4-Fenil-7-amino kumarin	82,8	75,2	69,6
13	α -Tokoferol	96,4	93,6	93,2
14	NDGA	95,6	93,2	92
15	BHT	95,6	95,2	94,8
16	BHA	96,8	94	93,6
17	Askorbik asit	97,2	97,2	96,8



Şekil 4.14: DPPH Yöntemiyle Antioksidan kapasite tayin şeması,

1: 3-Benzoil kumarin, **2:** Kumarin-3-karboksilli asit, **3:** 3-Asetil kumarin, **4:** Kumarin-3-karboksilli asit klorür, **5:** 4-Metil-7-hidroksi kumarin, **6:** 4-Propil-7-hidroksi kumarin, **7:** 4-Fenil-7-hidroksi kumarin, **8:** 4-Metil-7-metoksi kumarin, **9:** 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarin, **10:** 4-Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarin, **11:** 4-Metil-7-amino kumarin, **12:** 4-Fenil-7-amino kumarin, **13:** α -Tokoferol, **14:** NDGA, **15:** BHT, **16:** BHA, **17:** Askorbik asit

Tablo 4.15: CUPRAC Antioksidan kapasite tayin sonuçları.

No	Örnek	%Absorbans(1000µg/ml)	%Absorbans (500µg/ml)	%Absorbans (250µg/ml)
9	4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarin	0,664 ± 0,0202	0,199 ± 0,0263	0,022 ± 0,0021
10	4-Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarin	0,457 ± 0,0025	0,226 ± 0,0036	0,116 ± 0,001
11	4-Metil-7-amino kumarin	0,209 ± 0,0035	0,136 ± 0,0062	0,095 ± 0,0043
12	4-Fenil-7-amino kumarin	0,196 ± 0,0020	0,142 ± 0,0037	0,098 ± 0,0049
16	BHA	0,734 ± 0,0117	0,489 ± 0,001	0,456 ± 0,0035
17	Askorbik asit	0,476 ± 0,0041	0,443 ± 0,001	0,432 ± 0,0007

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. BİLEŞİKLERİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

5.1.1. Kumarin-3-karboksilli asit; E.N. 192(Maussionsaoui ve ark., 2007; 190-192), (Bigi ve ark., 1999; 190-191), %95 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 190, 173, 146, 118, 89, 77, 63 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 190 molekül pikine (M) karşılıktır. $M-OH = M^{+1}(173)$, $M^{+1}-CO = M^{+2}(145)$, $M^{+2}-CO = M^{+3}(117)$, bu yarılmalar (pikler) molekülümüzle uyum içerisindedir.

IR spektrumunda ise 3174cm^{-1} (-OH) gerilmesi 3057cm^{-1} (Ar, C-H) aril gerilmesi, 1737cm^{-1} (C=O) lakton karbonili gerilmesi, 1672cm^{-1} (C=O) asit karbonili gerilmesi, 1607cm^{-1} , 1566cm^{-1} (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, 1226cm^{-1} (C-O) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.1.2. Kumarin-3-karboksilli asit klorür; E.N. 145 (Adreani ve ark., 1960; 141-143), %70 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 208, 173, 145, 101, 89, 63 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 208, molekül pikine(M) karşılıktır. $M-Cl = M^{+1}(173)$, $M^{+1}-CO = M^{+2}(145)$, bu yarılmalar (pikler) molekülümüzle uyum içerisindedir.

IR spektrumunda ise 3038cm^{-1} (Ar, C-H) aril gerilmesi, 1747cm^{-1} (C=O) lakton karbonili gerilmesi, 1693cm^{-1} (C=O) açil karbonili gerilmesi, 1605cm^{-1} (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, 1179cm^{-1} (C-O) gerilmesi, 759cm^{-1} (C-Cl) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.1.3. 3-Asetil kumarin; E.N. 120(Bolakatti, ve ark., 2008; 120), %60 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 188, 173, 145, 118, 101, 89, 63 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 188 molekül pikine(M) karşılıktır. $M-CH_3 = M^{+1}(173)$, $M^{+1}-CO = M^{+2}(145)$, $M^{+2}-CO = M^{+3}(118)$, bu yarılmalar (pikler) molekülümüzle uyum içerisindedir.

IR spektrumunda ise 3031cm^{-1} (Ar, C-H) aril gerilmesi, 2983 (Alifatik, C-H) alifatik karbon gerilmesi, 1740cm^{-1} (C=O) lakton karbonili gerilmesi, 1675cm^{-1} (C=O) keton karbonili gerilmesi, 1612cm^{-1} , (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, 1265cm^{-1} (C-O) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.1.4. 3-Benzoil kumarin; E.N. 138, %60 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 250, 222, 194, 173, 105, 77, 51 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 250 molükül pikine(M) karşılıktır.M-CO= M^{+1} (222), M^{+1} -CO = M^{+2} (194), M-C₆H₅ = M^{+1} (173), bu yarımlar (pikler) molekülümüzle uyum içerisindedir.

IR spektrumunda ise 3046cm^{-1} (Ar, C-H) aril gerilmesi, 1716cm^{-1} (C=O) lakton karbonili gerilmesi, 1658cm^{-1} (C=O) keton karbonil gerilmesi, 1608cm^{-1} , (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, 1264cm^{-1} (C-O) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.1.5. 4-Metil-7-hidroksi kumarin; E.N. 188(Kokare ve ark., 2007;186-187), (Montazeri ve ark., 2011; 185-187), %60 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 176, 148, 133, 116, 105, 91, 74, 65 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 176 molekül pikine(M) karşılıktır.M-CO= M^{+1} (148), M^{+1} -CH₃ = M^{+2} (133), M^{+2} -OH (116), bu yarımlar (pikler) molekülümüzle uyum içerisindedir.

IR spektrumunda ise 3225cm^{-1} (-OH) gerilmesi, 3077cm^{-1} (Ar, C-H) aril gerilmesi, 3013cm^{-1} (Alifatik, C-H) alifatik karbon gerilmesi, 1673cm^{-1} (C=O) lakton karbonili gerilmesi, 1586cm^{-1} (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, 1272cm^{-1} (C-O) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.1.6. 7-Amino-4-metil kumarin; E.N. 223,8 (Pozdnev, 1990;219-220), %80 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 175, 147, 132, 116, 91, 73, 65, 44 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 175 molekül pikine(M) karşılıktır.M-CO= M^{+1} (147), $M^{+1}-CH_3 = M^{+2}$ (132), $M^{+2}-OH = M^{+3}$ (115), bu yarılmalar (pikler) molekülümüzle uyum içerisindedir.

IR spektrumunda ise $3249cm^{-1}$ (N-H) gerilmesi, $2885cm^{-1}$ (Alifatik, C-H) alifatik karbon gerilmesi, $1661cm^{-1}$ (C=O) lakton karbonili gerilmesi, $1603cm^{-1}$ (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, $1294 cm^{-1}$ (C-O) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.1.7 4-metil-7-metoksi kumarin; E.N. 159,2(Murty ve ark., 1937;160), (Jung ve ark., 2009;155-156), %80 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 190, 162, 147, 116, 91, 77, 65 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 190 molekül pikine(M) karşılıktır. M-CO= M^{+1} (162), $M^{+1}-CH_3 = M^{+2}$ (147), $M^{+2}-OCH_3 = M^{+3}$ (116), bu yarılmalar (pikler) molekülümüzle uyum içerisindedir.

IR spektrumunda ise $3028cm^{-1}$ (Ar, C-H) aril gerilmesi, $2952cm^{-1}$, $2919cm^{-1}$ (Alifatik, C-H) alifatik karbon gerilmesi, $1711cm^{-1}$ (C=O) lakton karbonili gerilmesi, $1605 cm^{-1}$, $1515 cm^{-1}$ (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, $1264 cm^{-1}$ (C-O) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.1.8. 7-Amino-4-fenil kumarin; E.N. 222,6 (Reszka ve ark., 2010; 223) %75 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 237, 209, 193, 116 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 237 molekül pikine(M) karşılıktır. M-CO = M^{+1} 209, $M^{+1}-NH_2 = M^{+2}$ (193), $M^{+2}-C_6H_5 = M^{+3}$ (116), bu yarılmalar (pikler) molekülümüzle uyum içerisindedir.

IR spektrumunda ise $3245cm^{-1}$ (N-H) gerilmesi, $1661cm^{-1}$ (C=O) karbonil lakton gerilmesi , $1598 cm^{-1}$, $1568 cm^{-1}$ (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, $1293cm^{-1}$ (C-O) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.1.9. 4-Propil-7-hidroksi kumarin; E.N. 133(Mentzer ve ark., 1946;136), (Kotwani ve ark., 1942;133), %65 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 204, 189, 176, 161, 148, 133, 105, 91, 77, 44 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 204 molekül pikine(M) karşılıktır. $M-CH_3 = M^{+1}$ (189), $M-CO = M^{+1}$ (176), $M^{+1}-C_3H_7 = M^{+2}$ (133), bu yarımlar (pikler) molekülümüzle uyum içerisinde.

IR spektrumunda ise $3253cm^{-1}$ (-OH) gerilmesi, $3058cm^{-1}$ (Ar, C-H) aril gerilmesi, $2962cm^{-1}$, $2932cm^{-1}$ (Alifatik, C-H) alifatik karbon gerilmesi, $1691cm^{-1}$ (C=O) lakton karbonili gerilmesi, $1614 cm^{-1}$, $1562cm^{-1}$ (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, $1310 cm^{-1}$ (C-O) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.1.10. 7-Hidroksi-4-fenil kumarin; E.N. 249 (Timonen ve ark., 2011; 251-253), (Taylor ve ark., 1982; 249-251), %60 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 238, 210, 181, 152, 139, 127, 76, 63, 51 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 238 molekül pikine(M) karşılıktır. $M-CO = M^{+1}$ (210), $C_6H_5^+$ 76, bu yarımlar (pikler) molekülümüzle uyum içerisinde.

IR spektrumunda ise $3115cm^{-1}$ (-OH) gerilmesi, $1684cm^{-1}$ (C=O) lakton karbonili gerilmesi, $1592 cm^{-1}$, $1518cm^{-1}$ (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, $1268 cm^{-1}$ (C-O) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.1.11. 4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarin;E.N. 176 (Lamani ve ark., 2009;178-179), (Kulkarni ve ark., 2010;176-177), %18 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 204, 176, 148, 119, 91, 77, 65, 44 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 204 molekül pikine(M) karşılıktır. $M-CO = M^{+1}$ (176), $M^{+1}-CO = M^{+2}$ (148), bu yarımlar (pikler) molekülümüzle uyum içerisinde.

IR spektrumunda ise 3125cm^{-1} (-OH) gerilmesi, 3062cm^{-1} (Ar, C-H) aril gerilmesi, 2963cm^{-1} , 2902cm^{-1} (Alifatik, C-H) alifatik karbon gerilmesi, 1742cm^{-1} (C=O) lakton karbonili gerilmesi, 1644cm^{-1} (C=O) aldehit karbonil gerilmesi, 1518cm^{-1} (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, 1268cm^{-1} (C-O) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.1.12. 4-Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarin; E.N. 254,6 (Ramana ve ark., 2004; 256), (Kanodia ve ark.,2011; 255), %40 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 221, 193, 176, 147, 135, 119, 91, 77, 65, 51, 44 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 221 molekül pikine(M) karşılıktır. M-CO = M^{+1} 193, M^{+1} -OH 176, M^{+1} -NO₂ = M^{+2} (147), bu yarılmalar (pikler) molekülümüzle uyum içerisindedir.

IR spektrumunda ise 3265cm^{-1} (-OH) gerilmesi, 1703cm^{-1} (C=O) lakton karbonili gerilmesi, 1615cm^{-1} , 1569cm^{-1} (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, 1529cm^{-1} , 1346cm^{-1} , (-NO₂) nitro gerilmesi, 1314cm^{-1} (C-O) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.1.13. 4-Metil-6-nitro-7-hidroksi kumarin; E.N; 261(Kanodia ve ark., 2011; 263), (Ramana ve ark., 2004; 262), %30 verim ile sentezlendi.GC/MS cihazının analizi sonucunda MS pikleri, 221, 193, 163, 147, 119, 91,77, 65, 51, 41 olduğu gözlemlendi. Bu değerlerden 221 molekül pikine(M) karşılıktır. M-CO = M^{+1} (193), M^{+1} -NO₂ = M^{+2} (147), bu yarılmalar (pikler) molekülümüzle uyum içerisindedir.

IR spektrumunda ise 3244cm^{-1} (-OH) gerilmesi, 1727cm^{-1} (C=O) lakton karbonili gerilmesi, 1634cm^{-1} , 1615cm^{-1} (C=C) aril çifte bağ gerilmesi, 1530cm^{-1} , 1363cm^{-1} , (-NO₂) nitro gerilmesi, 1290cm^{-1} (C-O) gerilmesi gözlemlendi.

Bütün bu değerler literatür ile uyum içerisinde ve molekülümüzün yapısının doğruluğunu ispatlamaktadır.

5.2. ANTIOKSİDAN AKTİVİTE SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

5.2.1. DPPH antioksidan kapasite tayini; DPPH antioksidan kapasite tayininde, Tablo 4.14 de görüldüğü gibi sadece kumarin-3-karboksilli asitte konsantrasyon azaldıkça DPPH aktivitesinin daha fazla arttığı gözlenmiştir. Diğer maddelerde konsantrasyon azaldıkça DPPH aktivitelerinin azaldığı görülmüştür.

Kumarin-3-karboksilli asit klorür, 4-Metil-7-amino kumarin, 4-Fenil-7-amino kumarin bileşikleri 1000µg/ml konsantrasyon değerlerinde standart olarak çalışılan α -Tokoferol, NDGA, BHT, BHA ve Askorbik asidin gösterdiği DPPH aktivitesine yakın değerler göstermişlerdir. Sentezlenen bütün bileşiklerin DPPH aktivitesi mevcuttur.

5.2.2. CUPRAC antioksidan kapasite tayini; CUPRAC antioksidan kapasite tayininde, Tablo 4.15 de görüldüğü gibi konsantrasyon azaldıkça CUPRAC indirgenme aktivitelerinin azaldığı görülmüştür.

4-Metil-7-hidroksi-8-formil kumarin, 4-Metil-7-hidroksi-8-nitro kumarin bileşikleri 1000µg/ml konsantrasyon değerlerinde standart olarak çalışılan BHA ve Askorbik asidin gösterdiği CUPRAC indirgenme aktivitesine yakın değerler göstermişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden sadece dört tanesinin CUPRAC indirgenme aktivitesi gözlenmiştir. Diğer bileşiklerde değerler dikkate alınmayacak kadar küçük olduğundan tabloya eklenmemişlerdir.

Sonuç olarak tezimizde toplam onüç adet madde sentezlenmiş; erime noktaları, IR ve GC/MS spektrumları literatür değerleri ile karşılaştırılarak sentezlenen maddelerin yapıları doğrulanmıştır. Ayrıca DPPH ve Cuprac yöntemlerine göre antioksidan aktiviteleri belirlenmiş ve standartlarla karşılaştırma yapılmıştır.

Bu bileşiklerden özellikle; Kumarin-3-karboksilik asit klorür, 4-metil-7-amino kumarin, 4-fenil-7-amino kumarin, 4-metil-7-hidroksi-8-formil kumarin ve 4-metil-7-hidroksi-8-nitro kumarin bileşiklerinin antioksidan aktivite açısından daha etkin oldukları belirlenmiştir. Bu kumarin bileşikleri antioksidan aktivite özellikleriyle değerlendirilebilirler.

KAYNAKLAR

- Abdel-Kader, 2003, New ester and furocoumarins from the roots of pituranthos Tortuous, *Journal of Chemical Education*, 14 (1), 48-51.
- Acar, J., 1998, Fenolik bileşikler ve doğal renk maddeleri, *Gıda Kimyası*, Editör: İlbilge Saldamlı, İ., Hacettepe Üniv., Yayınları, Ankara, 435-452.
- Adreani, L. L., Lapi, E., 1960, One some new esters of coumarin-3-carboxylic acid wit balsamic and bronchodilator acition, *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 99,583-586.
- Agostinha, E., M., Matos, R., Sousa C. C. S., et al., 2009, Energetics of Coumarin and Chromone, *The Journal of Physical Chemistry B*, 113 (32), 11216- 11221.
- Ajani, O.O., Nwinyi, O. C., 2010, Microwave-assisted synthesis of and evaluation of antimicrobial activity of 3-{3-(s-aryl and s-hetreoaromatic)acryloyl}-2H-chromen- 2-one derivatives, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47 (1), 179-187.
- Al-Amiery, A.A., Kathum, A., Mohamad, A., 2012, Antifungal activities of new coumarins, *Molecules*, 17, 5713-5723.
- Al-haj Hussien F., Merza, J., Karam, A., 2016, Eco-friendly Synthesis of Coumarins Derivatives via Pechman condensation Using Heterogeneous Catalysis, *Chemistry and Meterial Research*, ISSN 2224-3224, ISSN 2225-0956, 8 (1), 16-19.
- Alghool, S., 2010, Metal complexes of azo coumarin derivatives: synthesis, spectrocop., thermal and antimicrobial studies, *Journal of Coordination Chemistry*, 63 (18), 3222-3333.
- Ali, M.Y., Jannat, S., Jung H.A., Choi, R.J., Roy A., Choi J.S., 2016, Anti-Alzheimer's disease potential of coumarins from Angelica decursiva and Artemisia capillaris and structure-activity analysis, *Asian Pac. J. Trop Med.*, 9 (2),103-11.
- Allan, J., and Robinson, R., 1924, CCXC. An accessible derivative of chromonol, *J.Chem. Soc.*,125, 2192-2195.
- Al-Majedy, Y.K., Al-Duhaidahawi, D.L., Al-Azawi, K.F., Kadhum, A.A.H., Mohamad, A.B., 2016, Coumarins as Potential Antioxidant Agents Complemented with sugge-stted Mechanisms and Approved by Molecular Modeling Studies, *Molecules*, 21 (2),135.
- Anand, B., Roy, N., Sai, S.S.S., Philip, R., 2013, Spectral dispersion of ultrafast optical limiting in Coumarin-120 by white-light continuum Z-scan, *Applied Physics Letters*, 102 (20), 23302.

- Aoki, S., Amamoto, C., Oyamada, J., Kitamura, T., 2005, 'A convenient synthesis of dihydrocoumarins from phenols and cinnamic acid derivatives,' *Tetrahedron*, 61, 9291-9297.
- Aoyama, Y., Katayama, T., Yamamoto, M., Tanaka, H., Kon, K., 1992, New antitumor antibiotic product, demethylchartreusin. Isolation and biological activities," *The Journal of Antibiotics*, 45 (6), 875–878.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M., Karademir, S.E., 2004, ' A novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols, vitamin C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine, CUPRAC method,' *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 7970-7981.
- Aragade, P., Narayanan, R.V., Maddi, V., Patil, P., Shinde, P., Agrawal, M., 2012, Synthesis and antibacterial activity of a new series of 3 - [3-(substituted phenyl)-1- phenyl-1H-pyrazol-5- yl]-2H-chromen-2-one derivatives, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, ISSN: 1475-6366, 2 (6),1475-6374.
- Arezzini, B., Lunghi, B., Lungarella, G., Gardi, C., 2003, Iron overload enhances the development of experimental liver cirrhosis in mice, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 35 (4),486-495.
- Ardağ, A., 2008, *Antioksidan Kapasite Tayin Yöntemlerinin Analitik Açından Karşılaştırılması*, Yüksek lisans tezi, Adnan Menderes Üniv., Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Atay, Z., 2005, *Yeni Benzokumarin Türevi Taç Eterlerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması*, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniv., Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Bahekar, S.S., Shinde, D.B., 2004, Samarium(III) catalyzed one-pot construction of coumarins, *Tetrahedron Lett.*, 45, 7999–8001.
- Bauer, and Schoder, 1929, 4-Hydroxy Coumarins, *Arch. Pharm.*, 259,53.
- Barik, B. R., Dey, A. K., Chatterjee, A., 1983, "Murrayatin, a coumarin from *Murraya exotica*," *Phytochemistry*, Vol., 22, No.10, p-2273–2275.
- Basile, A., Sorbo, S., Spadaro, V., et al., 2009, "Antimicrobial and antioxidant activities of coumarins from the roots of *Ferulago campestris* (apiaceae)," *Molecules*, 14 (3), 939–952.
- Belavagi, N.S., Deshapande, N., Sunagar, M.G., Khazi, I.A.M., 2014,' Partical one-pot synthesis of coumarins in aqueous sodium bicarbonate via intramolecular Witting reaction at room temprature,' *royal society of chemistry*, 4, 39667-39671.

- Bhattacharyya, S.S., Paul, S., Mandal, S.K., Banerjee, A., Bourjedaini, N., Khuda-Bukhsh, A.R., 2009, A synthetic coumarin (4-methyl-7-hydroxy coumarin) has anti-cancer potentials against DMBA-induced skin cancer in mice, *Eur. J. Pharm.*, 614 (1-3), 128-136.
- Bigi, F., Chesini, L., Maggi, R., Sartori, G., 1999, Montmorillonite KSF as an Inorganic Water Stable, and Reusable Catalyst for the Knoevenagel Synthesis of Coumarin-3- carboxylic Acids' *J. Org. Chem.*, 64 (3), 1033–1035.
- 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*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Bolakatti, G. S., Maddi, V.S., Mamledesai, S.N., Ronad, P. M., Palkar, M. B., Swamy, S., 2008, Synthesis and evaluation of antiinflammatory and analgesic activities of a novel series of coumarin Mannich bases, *Arzneimittel Forschung*, 58 (10), 515-520.
- Bondet, V., Brand-Williams, W., Berset, C., 1997, Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH• free radical method, *Lebensmittel- Wissenschaft und Technologie*, 30, 609–615.
- Borah, K. J., Borah, R., 2011, Poly(4-vinylpyridine)-supported sulfuric acid: an efficient solid acid catalyst for the synthesis of coumarin derivatives under solvent-free conditions, *Monatshefte fuer Chemie*, 142 (12), 1253-1257.
- Bose, D.S., Rudradas, A.P., Babu, M.H., 2002, The Indium (III) chloride-catalyzed Von Pechmann reaction, A simple and effective procedure for the synthesis of 4-substituted coumarins, *Tetrahedron Letters*, 43, 9195-9197.
- Bourgaud, F., Hehn, A., Larbat R., et al., 2006, “Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes, *Phytochemistry Reviews*, 5 (2-3), 293–308.
- Cao, G., Prior, R.L., 1999, Measurement of oxygen radical absorbance capacity in samples, *Science Direct*, 259, 50-62
- Casiraghi, G., Casnati, G., Puglia, G., Sartori, G., Terenghi, G., 1980, Perkin trans, *J. Chem. Soc.*, 1862.
- Chavan, O.S., Baseer, M.A., 2014, Comparative study of various synthetic methods of 7-hydroxy -4-methyl coumarins via Pechmans reactions, *Palagia Research library*, 5 (5), 67-70.

- Chen, J., Liu, W., Ma, J., Xu, H., Wu, J., Tang, X., Fan, Z., Wang, P., 2012, Synthesis and properties of fluorescence dyes, Tetracyclic pyrazolo[3,4-b] pyridine-based coumarin chromophores with intramolecular charge transfer character, *J. Org. Chem.*, 77, 3475–3482.
- Chiang, C. C., Cheng, M. J., Peng, C. F., Huang, H. Y., Chen, I. S., 2010, “ A novel dimeric coumarin analog and antimycobacterial constituents from *Fatoua pilosa*,” *Chemistry and Biodiversity*, 7 (7) , 1728–1736.
- Chilin, A., Battistutta, R., Bortolato, A., Cozza, G., Zanatta, S., Poletto, G., Mazzorana, M., Zagotto, G., Uriarte, E., Guiotto, A., et. al., 2008, *Journal of Medicinal Chem.*, 51 (4), 752-759.
- Chavan, O.S., Baseer, M.A., 2014, ‘Comparative study of various synthetic methods of 7-hydroxy -4-methyl coumarins via Pechmans reactions,’ *Palagia Research library*, 5(5), 67-70.
- Cirico, T.L., Omaye, S.T., 2006, Additive or Synergetic Effects of Phenolic Compounds on Human Low Density Lipoprotein Oxidation, *Food and Chemical Toxicology*, 44, 510-516.
- Clayton, A., 1910, Coumarins, *J. Indian Chem. Soc.*, 97, 1388.
- Cuca-Suarez, L. E., Martinez, J. C., Delle Monache, F., 1998, Constituentes químicos de *Zanthoxylum mo-nophyllum*, *Ve. Col. Quim.*, 27,17-27.
- Cuca-Suarez, L. E., Menichini, F., Delle Monache, F., 2002, Tetranortriterpenoids and dihydro cinnamic acid derivatives from *Hortia colombiana*, *J. Braz. Chem. Soc.*, 13, 339-344.
- Delle Monache, F., Marletti, F., Marin Bertolo, G. B., De Mello, J. F., De Lima O. G., 1976, Coumarins of *Hortia Arbo´rea*: hortiline and hortiolone, *Gazz. Chim. Ital.*, 106, 681-689.
- Domile, D.W., Que, E.L., Chang, C.J., 2008, Synthetic fluorescent sensors for studying the cell biology of metals, *Nat. Chem Biol*, 4 (3),168-75.
- Dong, Y., Mao, X., Jiang, X., Hau, J., Cheng, Y., Zhu, C., 2011, Elect. Supplementary Information, Proline promoted fluorescent sensor for Mg^{+2} detection in multicomponent sensory system, *The Royal society of chemistry*, editor, Cheng., Y., Zhu, C., China, p-1-10.
- Erazo, S., Garcia, R., Delle Monache, F., 1990, Bakuchiol and other compounds from *Psoralea glandulosa*, *Rev. Latinoam. Quim.*, 21, 62.

- Erderfield, R.C., Wiley, F., 1951, Coumarins, *Heterocyclic Compounds*, Columbia Univ., Newyork, 2, 173-216.
- Erdik, E., 2007, Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, *Gazi Kitabevi*, Ankara , 10, 82-166.
- Farooq, S., 2005, Field and Laboratory Manual, International Book Distributors, Dehradun, *Medicinal Plants*, India, 555.
- Felter, S.P., Vassallo, J.D., Carlton, B.D., Daston, G.P., 2006, "A Safety Assessment of Coumarin Taking into Account Species-specificity of Toxicokinetics", *Food and Chemical Toxicology*, 44, 462-475.
- Fylaktakidou, K.C., Hadjipavlou-Litina, D. J., Litinas, K. E., Nicolaidis, D. N., 2004, Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/ antioxidant activities, *Curr., Pharm., Des.*, 10 (30), 3813-3833.
- Gann, P.H., Ma, J., Goivannucci, E., Willet, W., Sacks, F.M., Hennekes, C.H., Stamfer, M. J., 1999, Lower prostate cancer in men with elevated plasmalike open levels: result of a prospective analysis, *Cancer Res.*, 59, 1225-1230.
- Gao, Z., Xu, H., Chen, X., Chen, H., 2003, "Antioxidant Status and Mineral Contents in Tissues of Rutin and Baicalin Fed Rats", *Life Sciences*, 73, 1599-1607.
- Gautam, D. R., Protopappas, J., Fylaktakidou, K.C., Litinas, K.E., Nicolaidis, D.N., Tsoleridis, C. A., 2009, Unexpected one-pot synthesis of new polycyclic coumarin [4,3-c]pyridine derivatives via a tandem hetero-Diels–Alder and 1,3-dipolar cyclo- addition reaction, *Tet. Lett.*, 50, 448-451.
- Gellert, M., O’Dea, M. H., Itoh, T., Tomizawa, J. I., 1976, "Novobiocin and coumermycin inhibit DNA supercoiling catalyzed by DNA gyrase," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 73 (12), 4474–4478.
- Gorotti, R., Marrochi, A., Muniti, L., Piermatti, O., Pizzo, F., Vaccaro L., 2006, Diels-Alder Reactions of 3-Substituted Coumarins in Water and under High-Pressure Condition, An Uncatalyzed Route to Tetrahydro-6H-benzo [c] chromen-6- ones, *J. Org. Chem.*, 71 (1),70–74.
- Gottlieb, H. E., Alves De Lima R., Delle Monache F., 1979, ¹³C NMR of 6- and 7-substituted coumarins, Correlations with Hammett constants, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 435-437.
- Grazul, M., Budzisz, E., 2009, 'Biological activity of metal ions complexes of chromones, coumarins and flavones' *ScienceDirect*, 253, 2588-2598.

- Gunnewegh, E. A., Hoefnagel, A. J., Bekkum, H., 1995, Zeolite catalysed synthesis of coumarin derivatives, *Journal of Molecular Catalysis A, Chemical*, 100,87-92.
- Harayama, T., Nakatsuka, K., Nishioka, H., Murakami, K., Hayashida, N., Ishii, H., 1994, Convenient synthesis of a simple coumarin from salicylaldehyde and Wittig reagent. II: Synthesis of bromo- and methoxycarbonylcoumarins, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 42 (10), 2170-2173.
- Hashim, S., Jan, A., Marwat, K.B., Khan M.A., 2014, Phytochemistry and Medicinal Properties of ammi Visnaga (Apiaceae), *Pak. J. Bot.*, 46,(3), 861-867.
- Higashida, S., Harada, A., Kawakatsu, R., Fujiwara, N., Matsumura, M., 2006, Synthesis of a coumarin compound from phenanthrene by a TiO₂-photocatalyzed reaction *Synth. Commun.*, 14, (26),2804-2806 .
- Huang, X., Dong, Y., Huang, Q., Cheng, Y., 2013, Hydrogen bond induced fluorescence recovery of coumarin-based sensor system, *Tetrahedron Letters*, 54 (29), 3822-3825.
- Hussien, F. A. H., Keshe, M., Alzobar, K., Merza, J., Karam, A., 2016, Synthesis and Nitration of 7-Hydroxy-4-Methyl Coumarin via Pechmann Condensation Using Eco-Friendly Medias, *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy Submitted*, ISSN,2299-3843, 69, 66-73.
- Inoue, Y., Kondo, H., Taguchi, M., Jinbo, Y., Sakamoto, F., Tsukamoto, G., 1994, Synthesis and antibacterial activity of thiazolopyrazine-incorporated tetracyclic quinolone antibacterials, *J. Med. Chem.*, 37, 586-592
- Iranshahi, M., Askari, M., Sahebkar, A., HadjipavlouLitina, D., 2009, " Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipoxygenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin,"*Daru*, 17 (2), 99-103
- Ito, K., Nakajima, K., 1988, Selenium dioxide oxidation of alkylcoumarins and related methyl-substituted heteroaromatics, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 25 (2), 511- 515.
- Jensen, S.J.K., 2003, Oxidative stress and free radicals , *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 666–667, 387–392.
- Jones, G., 1967, The Knoevenagel Condensation Reaction, *In Organic Reactions* editor, Wiley, J., New York, NY, USA, Volume 15, 204–599.
- 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.

- Jung, K., Park, Y. J., Ryu, J. S., 2008, Scandium(III) Triflate–Catalyzed Coumarin Synthesis, *Synth. Commun.*, 38 (1), 4395-4406.
- Jung, M. E., Allen, D. A., 2009, Use of 4-Cyanocoumarins as Dienophiles in a Facile Synthesis of Highly Substituted Dibenzopyranones, *Organic Letters*, 11 (3), 757-760.
- 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.
- Kahkönen, M.P., Hopia, A.I., Vuorela, H.J., Rauha, J., Pihlaja, K., Kujala, T.J., Heinonen, M., 1999, Antioxidant Activity of Plant Extracts Containing Phenolic Compounds, *J. Agric. Food Chem.*, 47, 3954–3962.
- Kahraman, A., Serteser, M., Köken, T., 2002, Flavonoidler, *Kocatepe tip dergisi*, 3,01-08.
- Kanodia, S., Thapliyal, P. C., 2011, Regioselective mononitration of coumarins using claycop reagent, *Journal of the Indian Chemical Society*, 88(2), 241-244.
- Katkevics, M., Kontijevskis, A., Mutule, I., Suna, E., 2007, Microwave-promoted automated synthesis of a coumarin library *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, New-york, NY, United States, 43 (2), 151-159.
- Kayser, O., Kolodziej, H., 1997, Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, *Planta Medica*, 63 (6), 508-510.
- Khan, K.M., Saify, Z.S., Hayat, S., Khan, M.Z., Noor, F., Makhmoor, T., Choudhary, M.I., Zia-ullah, Perveen, S., 2002, Synthesis, antioxidant and insecticidal activities of some coumarin derivatives, *Journal Chem. Society*, Pakistan, 24 (3), 226-230.
- Kıncal, A., Eroğlu, B., Güller, F., Coşkun, Y., 2010, *Fenolik maddeler*, [http: www.gıda.mersin.edu.tr](http://www.gıda.mersin.edu.tr), 17.02.2017.
- Koca, İ., Karadeniz, B., Tural, S., 2006, ‘Antosiyaninlerin Antioksidan Aktivitesi’ 9-gıda kongresi, [http: www.gidadernegi.org](http://www.gidadernegi.org), 20.02.2017.
- Kokare, N.D., Sangshetti, J. N., Shinde, D. B., 2007, Oxalic acid catalyzed solvent-free one pot synthesis of coumarins, *Chinese Chemical Letters*, 18 (11), 1309-1312.
- Kong, J.M., Chia, L.S., Goh, N.K, et al., 2003, "Analysis and biological activities of anthocyanins," *Phytochemistry*, 64 (5), 923–33.

- Kosmider, B., Zawlik, I., Liberski, P.P., Osiecka, R., Zyner, E., Ochocki, J., Bartkowiak, J., 2006, Evaluation of P53 and BAX gene expression and induction of apoptosis and necrosis by the cis-Pt(II) complex of 3-aminoflavone in comparison with cis-diamminedichloroplatinum(II) (cis-DDP) in human lymphocytes, *Mutat. Res.*, 604 (1-2), 28-35
- Kostova, I., Manolov, I., Nicolova, I., Konstantinov, S., Karaivanova, M., 2001, New lanthanide complexes of 4-methyl-7-hydroxycoumarin and their pharmacological *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36 (4), 339-347.
- Kotwani, N. G., Sethna, S. M.; Advani, G. D., 1942, Coumarins, *Proceedings- Indian Academy of Sciences*, Section, 15A, 441-4.
- Kulkarni, A., Patil, S. A., Badami, P.S., 2010, DNA cleavage and in vitro antimicrobial studies of Co(II), Ni(II), and Cu(II) complexes with ONNO donor Schiff bases: Synthesis, spectral characterization, and electrochemical studies, *Journal of Enzyme Inhibition and Medical chem.*, 25 (1), 87-96.
- Lamani, K. S. S., Kotresh, O., Phaniband, M.A., Kadakol, J. C., 2009, "Synthesis, characterization and antimicrobial properties of Schiff bases derived from condensation of 8-formyl-7-hydroxy-4-methylcoumarin and substituted triazole derivatives," *E-Journal of Chemistry*, 6 (1), 239-246.
- Lei, L., Yang, D., Liu, Z., Wu, L., 2004, Mono-nitration of Coumarins by Nitric Oxide, *Synthetic Communications*, 34, (6), 985-992.
- Madhav, J. V., Kuarm, B. S., Someshwar, P., Rajitha, B., Reddy, Y.R.T., Crooks, P. A., 2008, Modified Pechmann condensation using grinding technique under solvent-free condition at room temperature(ref.), *Journal of Chemical Research*, 4, 232-234
- Majumdar, K. C., Ansary, I., Samanta, S., Roy, B., 2011, Aromatic Electrophilic Substitution vs. Intramolecular Wittig Reaction: Vinyltriphenylphosphonium Salt Mediated Synthesis of 4-Carboxyalkyl-8-formyl Coumarins, *Synlett*, ID: J60-2011-0760, 694-698.
- Manidhar, D. M., Uma Maheswara Rao, K., Bakthavatchala Reddy, N., Syama Sundar, Ch., Suresh Reddy, C., 2012, Synthesis of New 8-Formyl-4-methyl-7-hydroxy Coumarin Derivatives, *Journal of the Korean Chemical Society*, 56 (4), 459-462.
- Mao, G., Zhanga, S., Songa, H., Dinga, S., Zhua, P., Wangb, X., Lianga, C., 2015, Synthesis, biological activities and therapeutic properties of esculetin and its derivatives, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, ISSN : 0975-7384 7 (4), 122-130.
- Mashelkar, U. C., Audi A. A., 2006, synthesis of some novel 4-substituted coumarins having potential of biological activity, *J. Ind. Chem. Soc.*, 45B, 1463-1469.

- Maussaaoui, Y., Ben Selam, R., 2007, *Comptes Rendus Chimie*, 10, (12), 1162-1169.
- Mentzer, C., Gley, P., Molho, D., Billet, D., 1946, Estrogenic substances of the coumarin series. II. , *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 271-276.
- Manolov, I. D., 2003, Synthesis and pharmacological investigations of some 4-hydroxycoumarin derivatives, *Arch. Pharm.*, 336, 83.
- Montazeri, N., Khaksar, S., Nazari, A., Alavi, S.S., Vahdat, S.M., Tajbakhsh, M., 2011, Pentafluorophenylammonium triflate (PFPAT): An efficient, metal-free and Reusable catalyst for the von Pechmann reaction, *Journal of Fluorine Chemistry*, 132 (7), 450-452.
- Montefiori, D.C., Robinson W.E., Schuffman, S.S., Mitchell, W.M., 1988, Evaluation of antiviral drugs and neutralizing antibodies to human immunodeficiency virus by a rapid and sensitive microtiter infection assay, *J. Clin. Microbiol.*, 26 (2), 231-235.
- Murty K.S., Rao P. S., Seshadri, T.R., Geometrical Inversion in the Acids derived from the Coumarins Part 6 The Behaviour of the Acids derive from 4-Methyl-Coumarin, *Proceedings-Indian Academy of Sciences*, 6, 316-327.
- Mulder, G. J., 1992, Glucuronidation and its role in regulation of biological activity of drugs, *Annu., Reviews Inc., all right reserved*, Vol., 32, 25-29.
- Narasimhan, N. S., Mali, R. S., 1975, New Syntheses of Linear and Angular Naphtofurans and Benzocoumarins, *Tetrahedron*, 31, 1005-1009.
- O'Kennedy, R., Thornes, R. D., 1997, Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action, *John Wiley & Sons, Chichester*, Editor, O'Kennedy, R., Thornes R.D., ISBN: 978-0-471-96997-6, 348-360 .
- Özata, M., 2005, *Antioksidan vitaminler*, [http: www.diyetdr.com](http://www.diyetdr.com), 17.04.2017.
- Pei, K., Ou, J., Huang, J., Ou S., 2016, p-Coumaric acid and its conjugates: dietary sources, pharmacokinetic properties and biological activities, *J. Sci. Food Agric.*, 96 (9), 2952-62.
- Piotrowska, H., Kucinska M., Murias M., 2012, Biological activity of piceatannol: leaving the shadow of resveratrol, *Pubmed Commons*, 750 (1), 60-82.
- Polyansky, D.E., Necker D.C., 2005, Photodecomposition of Organic Peroxides Containing Coumarin Chromophore: Spectroscopic Studies, *Journal of Physical Chem.* 109 (12), 2793-2800.

- Potdar, M. K., Mohile, S. S., Salunkhe, M. M., 2001, Coumarin synthesis via Pechmann condensation in Lewis acidic chloroaluminate ionic liquid, *Tetrahedron Letters*, 42, 9285-9287.
- Potdar, M. K., Rasalkar, M. S., Mohile, S. S., Salunkhe, M. M., 2005, Convenient and efficient protocols for coumarin synthesis via Pechmann condensation in neutral ionic liquids, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 235 (1-2), 249-252.
- Pozdnev, V. F., 1990, Improved method for synthesis of 7-amino-4-methylcoumarin, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 26 (3), 264-265.
- Rajasekaran, S., Rao, G. K., Pai, S. P. N., Ranjan, A., 2011, Synthesis of Substitute coumarin derivative and vb , *International journal of chem tech research*, 3 (2), 555-559.
- Raju, B. C., Babu, T. H., Rao, J. M., 2009, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Org. Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 48B (1), 120-123.
- Ramana, M. M. V., Malik, S. S., Parihar, J. A., 2004, Guanidinium nitrate : a novel reagent for aryl nitrations, *Tetrahedron Letters*, 45,(47), 8681-8683.
- Rao, G. N., Ramakrishna, A., Raghavachary, K., 2008, *Proceedings of the National Academy of Sciences, India, Section A: Physical Sciences* , 78(1), 1-6.
- Reddy, B. M., Reddy, V. R., Giridhar, D., 2001, Synthesis of coumarins catalyzed by eco-friendly W/ZRO₂ solid acid catalyst, *Synth. Commun.*, 31, 3603–3607.
- 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(14), 4093-4097.
- Reszka, P., Schulz, R., Methling, K., Lalk, M., Bednarski, P.J., 2010, Synthesis, Enzymatic Evaluation, and Docking Studies of Fluorogenic Caspase 8 Tetrapeptide Substrates, *Chem. Med. Chem.*, 5 (1), 103–117.
- Rice-Evans, C., Miller, A., Paganga, G., 1997, Antioxidant properties of phenolic compounds, *Trends in Plant Science*, 2, 152-159.
- Romanelli, G.P., Bennardi, D., Ruiz, D.M., Baronetti, G., Thomas, H.J., Autino, J.C., 2004, A Solvent-free synthesis of coumarins using a Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst., *Tetrahedron Letters*, 45, 8935-8939.
- Ronad, P. M., Hunashal, R. D., Darbhamalla, S., Maddi, V. S., 2008, Synthesis and evaluation of antiinflammatory and analgesic activities of a novel series of

- substituted -N-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl) benzamides, *Arzneimittel Forschung*, 58, (12), 641-646.
- Sahoo, S.S., Shukla, S., Nandy, S., Sahoo, H.B., 2012, 'Synthesis of novel coumarin derivatives and its biological evaluations,' *Pelagia Research Library European Journal of Experimental Biology*, 2, (4), 899-908.
- Saidi, M. R., Rajabi, F., 2003, A New Protocol for O-Methylation of Phenolic Compounds with Trimethyl Phosphite or Trimethyl Phosphate Under Solvent-Free Condition and Microwave Irradiation, *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 178 (11), 2343-2348.
- Satué-Garcia, M.T., Heinonen, M., Frankel E.N., 1997, Anthocyanins as antioxidants on human low-density lipoprotein and lecithin liposome systems, *J. Agric. Food Chem.*, 45, 3362-3367.
- Schwarz, K.B. 1996, Oxidative stress during viral infection, *A Review, Free Radical Biology and Medicine*, 21, 641 .
- Sethna, S. M., Shah, N. M., Shah, R. C., 1938, Aluminium chloride, a new reagent for the condensation of β -ketonic esters with phenols. part I. The condensations of methyl β -resorcyate, β -resorcylic acid, and resacetophenone with ethyl cetoacetate *J. Chem. Soc.*, 228-232.
- Sethna, S. M., Shah, N. M., 1945, "The Chemistry of Coumarins", *Chemical Reviews*, 36, 1-62.
- Sharma, R., Arya, V., 2011, A Review on Fruits Having Anti-Diabetic Potential, *J. Chem. Pharm. Res.*, 3 (2), 204-212.
- Sharma, D., Kumar, S., Makrandi, J. K., 2011, Modified Pechmann condensation using grinding technique under solvent-free condition at room temperature, *Green Chem. Letters and Reviews*, 4 (2), 127-129.
- Shin, E., Choi, K. M., Yoo, H.S., Lee, C.K., Hwang, B.Y., Lee, M. K., 2010, Inhibitory effects of coumarins from the stem barks of *Fraxinus rhynchophylla* on adipocyte differentiation in 3T3-L1, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 33 (9), 1610-1614.
- Shriner, R.L., 1942, Reformatsky Reaction, *In Organic Reactions*, Editor, Wiley J., & Sons: New York, NY, USA, 1, 1-37.
- Skoog, D.A., West, D.M., 1981, 'Principles of Instrumental Analysis,' II. Ed. , http://www.chemicalbook.com/ProductIndex_EN.aspx, 20.02.2017.
- Soine, T. O., 1964, Naturally occurring coumarins and related physiological activities, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53, (3), 231-264.

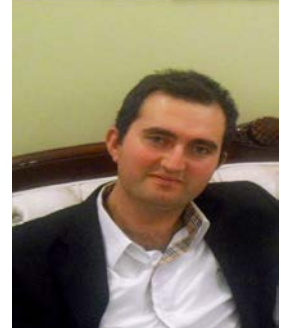
- Souza, M.S., Monache, F.D., Sma[^]nia, A.Jr., Naturforsch, Z., 2005, Antibacterial activity of Coumarins,' *Plant of medicines*, 693-700.
- Stintzing, F.C., Stintzing, A.S., Carle, R., Frei, B., Wrolstad. R.E., 2002, 'Color and antioxidant properties of cyanidin-based anthocyanins pigments,' *J. Agric. Food Chem.*, 50, 6172-6181.
- Suttie, J.W., 1987, The biochemical basis of warfarin therapy, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 214, 3-16.
- Swain, T., 1976, Nature and properties of flavonoids, *In Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments*, TW Goodwin (ed), sec. ed., 2, 166-206, Academic Press, London.
- Swings, J., Lanoot B., Vancanneyt, M., Cleenwerck, I., Wang, L., Li, W., Liu, Z., 2002, The search for synonyms among streptomycetes by with SDS-PAGE of whole-cell proteins. Emendation of the species *Streptomyces aurantiacus*, *Streptomyces cacaoi* subsp. *cacaoi*, *Streptomyces caeruleus* and *Streptomyces violaceus*, *Int. J.Syst.Evol.Microbiol.*, 52 (3), 823-829.
- Tanaka, T., Yamashita, K., Hayashi, M., 2010, Titanium Tetraisopropoxide Promoted Reactions for the Synthesis of Substituted Coumarins, Heterocycles, 80 (1),631-636.
- Taylor, R. T., Cassell, R. A., 1982, "Trimethylsilylketene: synthesis of coumarins via cyclization-elimination, *Synthesis*, (8), 672-673.
- Thimons, M., Chua, C.A., Achalabun, M., 1998, The Pechmann reaction, *Journal The Brazilian Chemical Society*, 75, 12.
- Thornes, R.D., Lynch, G., Sheehan, M.W., 1982, Relationship between structure and Anti-Coagulant activity of coumarin derivatives, *Lancet*, 2,328-339.
- Timonen, J., Aulaskari, P., Hirva, P., Vainiotalo, P., 2009, Coumarin M. Spectrometry, *European Journal of Mass Spectrometry*, 15 (5), 595-603.
- Timonen, J. M., Nieminen, R. M., Sareila, O., Goulas, A., Moilanen, L. J., Haukka, M., Vainiotalo, P., Moilanen, E., Aulaskari, P. H., 2011, *European Journal of Med., Chemistry*, 46 (9), 3845-3850.
- Trani, M., Delle Monache, F., Delle Monache, G., Yunes, R. A., Falkenberg D., 1997, Dihydrochalcones and coumarins of *Esembeckia grandiflora* subsp. *Grandiflora*, *Gazz. Chim., Ital.*, 127, 415-418.

- Van den Berg, H., Faulks, R., Fernando-Granado, H., Hirschberg, J., Olmedilla, B., Sandmann, G., Southon, S., Stahl, W., 2000, The potential for the improvement of carotenoid levels in foods and the likely systemic effects, *Journal of the Sci., of food and Agriculture*, 80, 880–912.
- Van den Berg, R., Haenen, G.R.M.M., Van den Berg, H., Bast, A., 1999, Applicability of an improved Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) assay for evaluation of antioxidant capacity measurements of Mixtures, *Food Chemistry*, 66, 511–517.
- Venugopala, K. N., Jayashree, B. S., Attimarad, M., 2004, Synthesis and evaluation of some substituted 2-arylamino coumarinyl thiazoles as potential NSAIDs, *Asian Journal of Chemistry*, 16 (2), 872–876.
- Venugopala, K.N., Rashmi, V., Odhav, B., 2013, Review on Natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity, *Hindawi Publishing Corporation Biomed researched intrational*, Article, ID 963248, 2013,14.
- Vogel, A., 1820, "Darstellung von Benzoesäure aus der Tonka-Bohne und aus den Meliloten- oder Steinklee-Blumen" [Preparation of benzoic acid from tonka beans and from the flowers of melilot or sweet clover] *Annalen der Physik* (in German), 64 (2), 161–166.
- Von Elbe, J.H., Schwartz, S.J., 1996, Colorants, *Food Chemistry*, Editor, Fennema, O.R., Marcel Dekker Inc., New York, Chapter, 10, 651–722.
- Wang, C.M., Zhou, W., Li, C.X., Chen, H., Shi, Z.Q., Fan, Y.J., 2009, Efficacy of osthol, a potent coumarin compound, in controlling powdery mildew caused by *Sphaerotheca fuliginea*, *Journal of Asian Natural Products Research*, 11 (9), 783–791.
- Watson, B.T., Christiansen, G. E., 1998, 'Solid Phase Synthesis of Substituted Coumarin-3-Carboxylic Acids via the Knoevenagel Condensation,' *Tetrahedron Letters*, 39, 6087–6090.
- Weigt, S., Huebler, N., Strecker, R., Braunbeck, T., Broschard, T.H., 2012, Developmental effects of coumarin and the anticoagulant coumarin derivative warfarin on zebrafish (*Danio rerio*) embryos, *Reprod. Toxicol*, 33, 133–141.
- Whang, W. K., Park, H. S., Ham, I., et al., 2005, "Natural compounds, fraxin and chemicals structurally related to fraxin protect cells from oxidative stress," *Experimental and Molecular Medicine*, Vol.37, No.5, 436–446.
- Witaicenis, A., Seito, L. N., Di Stasi, L. C., 2010, "Intestinal antiinflammatory activity of esculetin and 4-methylsculetin in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis," *Chemico Biological Interactions*, 186 (2), 211–218.
- Woods, L. L., Sapp, J., 1962, A New one-step synthesis of substituted coumarins, *J. Org. Chem.*, 27, 3703–3705.

- Wu, Y., Liang, D., Wang, Y., Bai, M., Tang, W., Bao, S., Yan, Z., Li, D., Li, J., 2013, Correction of a Genetic Disease in Mouse via Use of CRISPR-Cas9, *Cell Stem Cell*, Chine, 13, 659–662.
- Wu, Y., Zhang, W., Xu, L., Zhao, X., 2015, The Study on Biological and Pharmacological Activity of Coumarins, *Asia-Pacific Energy Equipment Engineering research Conference*, Chine, 135-138.
- Yao, C., Zeng, H., 2011, ‘Synthesis and Spectroscopic Study of Coumarin Derivatives,’ *UV-Vis absorption spectroscopy and fluorescence spectroscopy*, 27 (4), 599-603.
- Yıldız, L., 2007, *Bazı Bitki Örneklerinde Antioksidan Kapasitenin Spektrofotometrik ve Kromatografik Tayini*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Yuan, H-Y., Wang, M., Liu, Y.J., Liu, Q., 2009, Copper(II)-Catalyzed C-C Bond-Forming Reactions of α -Electron -Withdrawing Group-Substituted Ketene *S,S*-Acetals with Carbonyl Compounds and a Facile Synthesis of Coumarins, *Advanced Syn- thesis & Catalysis*, 351 (1-2), 112-116.
- Zhag, Y., Wang, K., Zou, B., Liu, X., Yi, X., 2011, Synthesis and DNA-Binding Studies of Two Europium(III)Complexes, *Asian Journal of Chemistry*, 7, (23) 3114-3316.
- Zhang, Z.-H., Li, T.-S., Yang, F., Fu, C.-G., 1998, Montmorillonite clay catalysis. Part 7.¹ An environmentally friendly procedure for the synthesis of coumarins via Pechmann condensation of phenols with ethyl acetoacetate, *J. Chem. Research*, 1, 38-39.
- Zhou, J., Wang, L., Wang, J., Tang, N., 2001, Synthesis, characterization, antioxidative and antitumor activities of solid quercetin rare earth(III) complexes, *J. Inorg. Bio- chem.*, 83 (1),41-48.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Oktay SİN
Doğum Yeri	Üsküdar
Doğum Tarihi	24.11.1979
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	05468852018
E-Posta Adresi	muh_oktaysin@hotmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
Fakülte	MÜHENDİSLİK FAKÜLTESİ
Bölümü	KİMYA
Mezuniyet Yılı	01.01.2003

Yüksek Lisans	
Üniversite	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
Enstitü Adı	FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Anabilim Dalı	KİMYA ANA BİLİM DALI
Programı	ORGANİK KİMYA PROGRAMI
Mezuniyet Tarihi	01.01.2017