



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BAZI KALKON-KUMARİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

Hava Dudu TASLAK

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR**

Kimya Anabilim Dalı

Organik Kimya Programı

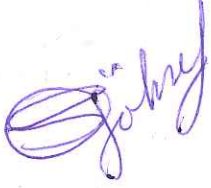
İSTANBUL-2019

Bu çalışma 27.06.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından
Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ



Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. F. Serpil GÖKSEL
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Zuhall TURGUT
Yıldız Teknik Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa’nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin FYL-2018-30372 numaralı projesi ile desteklenmiştir..

ÖNSÖZ

Yüksek lisans hayatım boyunca benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, bana verdiği destek ve tecrübelerinden faydalanma olanağı sayesinde akademik açıdan gelişmemde yardımcı olan, bu çalışmanın oluşmasını ve katkılarıyla şekillenmesini sağlayan, çalışmayı sabır ve titizlikle takip eden çok değerli hocam Sayın Doç.Dr.Hülya ÇELİK ONAR'a teşekkür ederim

Çalışmalarım süresince benden yardımlarını, sonsuz hoşgörüsünü esirgemeyen Organik Kimya Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma, yüksek lisans hayatım ve akademik çalışmalarım sırasında yanımda olup, beni yüreklendiren arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen ve hep yanımda olup bana destek olan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2019

Hava Dudu TASLAK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	viii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ.....	xvi
ÖZET	xvii
SUMMARY	xviii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL KISIMLAR.....	4
2.1. KUMARİNLER	4
2.2. KUMARİNLERİN SENTEZİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER.....	5
2.2.1. Perkin Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi	5
2.2.2. Pechmann Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi.....	6
2.2.3. Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentez Reaksiyonu	6
2.2.4. Wittig Kondenzasyonu ile Kumarin Sentez Reaksiyonu	8
2.2.5.Reformatsky Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi.....	9
2.2.6. Sonn ile Kumarin Sentezi	9
2.2.7. Weiss ve Merksammer ile Kumarin Sentezi	10
2.2.8. Baker ile Kumarin Sentezi.....	10
2.2.9. Allan-Robinson ile Kumarin Sentezi.....	11
2.3. KUMARİNLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTESİ.....	12
2.4. KALKONLAR.....	16
2.5. KALKONLARIN SENTEZİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER	17
2.6. KALKONLARIN BİYOLOJİK AKTİVİTESİ	24
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	30
3.1. KULLANILAN CİHAZ VE KİMYASALLAR.....	30
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER	30
3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ.....	32
3.3.1. Salisilaldehitin Diazolandırılması	32
3.3.1.1. 5-(2-diazenil)salisilaldehit (2) ve 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]- salisilaldehit (3) Sentezi.....	32

3.3.2.	3-Asetil Kumarin Bileşiklerinin Sentezi.....	33
3.3.2.1.	3-Asetil Kumarin (4) , 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin (5) ve 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin(6) Sentezi	33
3.4.	KALKON-KUMARİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ.....	34
3.4.1.	3-(1-keto-3-fenil-2-propen-1-il)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4a).....	34
3.4.2.	3-[3-(4-nitrofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4b).....	34
3.4.3.	3-[3-[(4-Dimetilamino)fenil]-1keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4c)	35
3.4.4.	3-[3-(2-Furanil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4d)	35
3.4.5.	3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4e).....	35
3.4.6.	3-[3-(3-bromofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4f)	36
3.4.7.3.	3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4g)	36
3.4.8.	3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5a)	37
3.4.9.	3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran -2-on Sentezi (5b)	37
3.4.10.	3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5c).....	38
3.4.11.	3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5d)	38
3.4.12.	3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5e).....	39
3.4.13.	3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5f).....	39
3.4.14.	3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6a).....	40
3.4.15.	3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6b)	40
3.4.16.	3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6c)	41
4.	BULGULAR.....	42
4.1.	SENTEZLENEN DİAZOSALİSİLALDEHİTLER	42
4.1.1.	5-(2-diazenil)salisilaldehit (2)	42
4.1.2.	5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3).....	43
4.2.	SENTEZLENEN 3-ASETİL KUMARİN BİLEŞİKLERİ	47

4.2.1.	3-Asetil Kumarin (4)	47
4.2.2.	6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin (5).....	48
4.2.3.	6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin(6)	49
4.3.	SENTEZLENEN KALKON-KUMARİN BİLEŞİKLERİ	53
4.3.1.	3-(1-keto-3-fenil-2-propen-1-il)-2H-1-benzopiran-2-on (4a)	53
4.3.2.	3-[3-(4-nitrofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4b).....	54
4.3.3.	3-[3-[(4-Dimetilamino)fenil]-1keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4c).....	55
4.3.4	3-[3-(2-Furanil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4d).....	56
4.3.5.	3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4e)	57
4.3.6.	3-[3-(3-bromofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4f)	61
4.3.7.	3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1- benzopiran-2-on (4g)	62
4.3.8.	3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2- on (5a).....	66
4.3.9.	3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1- benzopiran-2-on Sentezi (5b)	70
4.3.10.	3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1- benzopiran-2-on (5c)	74
4.3.11.	3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1- benzopiran-2-on (5d)	78
4.3.12.	3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1- benzopiran-2-on (5e)	82
4.3.13.	3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil)-1'-keto-2'-propen-1- il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5f).....	86
4.3.14.	3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-)-2H-1- benzopiran-2-on (6a)	90
4.3.15.	3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]- 2H-1-benzopiran-2-on (6b).....	94
4.3.16.	3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]- 2H-1-benzopiran-2-on (6c).....	98
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	102
	KAYNAKLAR.....	105
	ÖZGEÇMİŞ.....	118

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: Benzo- α -piron ve benzo- γ -piron moleküllerin iskelet yapıları.....	4
Şekil 2.2: Kumarin iskelet yapısı ve numaralandırması	4
Şekil 2.3: Perkin tepkimesi	5
Şekil 2.4: Pechmann tepkimesi	6
Şekil 2.5: Knoevenagel tepkimesi.....	7
Şekil 2.6: Pirolin katalizörlüğünde knoevenagel yöntemiyle kumarin sentezi.....	7
Şekil 2.7: Pirolin katalizörlüğünde knoevenagel yöntemiyle kumarin sentezi mekanizması.....	8
Şekil 2.8: Wittig tepkimesi.....	9
Şekil 2.9: Reformatsky tepkimesi	9
Şekil 2.10: Sonn tepkimesi.....	10
Şekil 2.11: Weiss ve Merksammer tepkimesi	10
Şekil 2.12: Baker tepkimesi	10
Şekil 2.13: Allan-Robinson tepkimesi	11
Şekil 2.14: Kalkonların yapısı ve numaralandırılması.....	16
Şekil 2.15: Claisen-Schmidt yöntemi ile kalkon sentezi.....	17
Şekil 2.16: Mamolo ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	17
Şekil 2.17: Kalashnikov ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	18
Şekil 2.18: Montes-Avila ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	18
Şekil 2.19: Zhang ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	19
Şekil 2.20: Revanasiddappa ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	19
Şekil 2.21: Acharya ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	19
Şekil 2.22: Tiwari ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	20

Şekil 2.23: Tiwari ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	20
Şekil 2.24: Ali ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri	21
Şekil 2.25: Suryawanshi ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	21
Şekil 2.26: Petrov ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	22
Şekil 2.27: Cheng ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	22
Şekil 2.28: Zhou ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	22
Şekil 2.29: Yaylı ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri	23
Şekil 2.30: Champelovier ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	23
Şekil 2.31: Rao ve Reddy tarafından sentezlenen kumarin-kalkon türevleri.....	23
Şekil 3.1: 5-(2-fenildiazenil)-salisilaldehit sentez reaksiyonu	32
Şekil 3.2: 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit sentez reaksiyonu	33
Şekil 3.3: 3-asetil kumarin sentez reaksiyonu.....	33
Şekil 3.4: 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin sentez reaksiyonu	33
Şekil 3.5: 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin sentez reaksiyonu.....	33
Şekil 3.6: 3-(1-keto-3-fenil-2-propen-1-il)-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu.....	34
Şekil 3.7: 3-[3-(4-nitrofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu.....	34
Şekil 3.8: 3-[3-[(4-Dimetilamino)fenil]-1keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu.....	35
Şekil 3.9: 3-[3-(2-Furanil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu.....	35
Şekil 3.10: 3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu.....	36
Şekil 3.11: 3-[3-(3-bromofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu.....	36
Şekil 3.12: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil]-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu	37
Şekil 3.13: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu	37

Şekil 3.14: 3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu	38
Şekil 3.15: 3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu	38
Şekil 3.16: 3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu	39
Şekil 3.17: 3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu	39
Şekil 3.18: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil]-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu.....	40
Şekil 3.19: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu	40
Şekil 3.20: 3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu.....	41
Şekil 3.21: 3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on sentez reaksiyonu.....	41
Şekil 4.1: 5-(2-diazenil)salisilaldehit (2).....	42
Şekil 4.2: 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3)'in IR spektrumu.....	44
Şekil 4.3: 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3)'in ¹ H-NMR spektrumu.....	45
Şekil 4.4: 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3)'in ¹³ C-NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.5: 3-asetil kumarin (4) IR spektrumu.....	47
Şekil 4.6: 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin(5) IR spekturumu	48
Şekil 4.7: 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin(5) IR spektrumu.....	50
Şekil 4.8: 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin(5) ¹ H-NMR spektrumu	51
Şekil 4.9: 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin(5) ¹³ C-NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.10: 3-(1-keto-3-fenil-2-propen-1-il)-2H-1-benzopiran-2-on (4a) IR spekturumu.....	53
Şekil 4.11: 3-[3-(4-nitrofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4b) IR spekturumu	54
Şekil 4.12: 3-[3-[(4-Dimetilamino)fenil]-1keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4c) IR spektrumu.....	55
Şekil 4.13: 3-[3-(2-Furanil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4d) IR spekturumu	56

Şekil 4.14: 3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4e) IR spekturumu.....	58
Şekil 4.15: 3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4e) ¹ H-NMR spekturumu	59
Şekil 4.16: 3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4e) ¹³ C-NMR spekturumu	60
Şekil 4.17: 3-[3-(3-bromofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4f) IR spekturumu	61
Şekil 4.18: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil]-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4g) IR spekturumu	63
Şekil 4.19: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil]-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4g) ¹ H-NMR spekturumu.....	64
Şekil 4.20: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil]-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4g) ¹³ C-NMR spekturumu.....	65
Şekil 4.21: 3-[3'-(Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5a) IR sepekturumu	67
Şekil 4.22: 3-[3'-(Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5a) ¹ H-NMR sepekturumu	68
Şekil 4.23: 3-[3'-(Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5a) ¹³ C-NMR spekturumu	69
Şekil 4.24: 3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5b) IR spekturumu	71
Şekil 4.25: 3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5b) ¹ H-NMR spekturumu.....	72
Şekil 4.26: 3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5b) ¹³ C spekturumu	73
Şekil 4.27: 3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5c) IR spekturumu.....	75
Şekil 4.28: 3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5c) ¹ H-NMR spekturumu	76
Şekil 4.29: 3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5c) ¹³ C-NMR spekturumu.....	77
Şekil 4.30: 3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5d) IR spekturumu	79

Şekil 4.31:	3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5d) ¹ H-NMR spekturumu.....	80
Şekil 4.32:	3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5d) ¹³ C-NMR spekturumu.....	81
Şekil 4.33:	3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5e) IR spekturumu.....	83
Şekil 4.34:	3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5e) ¹ H-NMR spekturumu.....	84
Şekil 4.35:	3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5e) ¹³ C-NMR spekturumu.....	85
Şekil 4.36:	3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5f) IR spekturumu.....	87
Şekil 4.37:	3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5f) ¹ H-NMR spekturumu.....	88
Şekil 4.38:	3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5f) ¹³ C-NMR spekturumu.....	89
Şekil 4.39:	3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6a) IR spekturumu.....	91
Şekil 4.40:	3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6a) ¹ H-NMR spekturumu.....	92
Şekil 4.41:	3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6a) ¹³ C-NMR spekturumu.....	93
Şekil 4.42:	3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6b) IR spekturumu.....	95
Şekil 4.43:	3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6b) ¹ H-NMR spekturumu.....	96
Şekil 4.44:	3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6b) ¹³ C-NMR spekturumu.....	97
Şekil 4.45:	3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6c) IR spekturumu.....	99
Şekil 4.46:	3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6c) ¹ H-NMR spekturumu.....	100
Şekil 4.47:	3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6c) ¹³ C-NMR spekturumu.....	101

Şekil 5.1: Sentezlenen kalkon-kumarin bileşiklerinin gösterimi.....103



TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2.1: Kumarin biyolojik aktiviteleri.....	12
Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler.....	30
Tablo 4.1: 5-(2-diazenil)salisilaldehit (2).....	42
Tablo 4.2: 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3).....	43
Tablo 4.3: 3-Asetil kumarin (4).....	47
Tablo 4.4: 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin (5).....	48
Tablo 4.5: 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin (6).....	49
Tablo 4.6: 3-(1-keto-3-fenil-2-propen-1-il)-2H-1-benzopiran-2-on (4a).....	53
Tablo 4.7: 3-[3-(4-nitrofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4b).....	54
Tablo 4.8: 3-[3-[(4-Dimetilamino)fenil]-1keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4c).....	55
Tablo 4.9: 3-[3-(2-Furanil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4d).....	56
Tablo 4.10: 3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4e).....	57
Tablo 4.11: 3-[3-(3-bromofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4f).....	61
Tablo 4.12: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopira-2-on (4g).....	62
Tablo 4.13: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5a).....	66
Tablo 4.14: 3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1 benzopiran-2-on (5b).....	70
Tablo 4.15: 3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5c).....	74

Tablo 4.16: 3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5d).....	78
Tablo 4.17: 3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5e).....	82
Tablo 4.18: 3-[3'-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil)]-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5f).....	86
Tablo 4.19: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6a).....	90
Tablo 4.20: 3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6b).....	94
Tablo 4.21: 3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6c).....	98
Tablo 5.1 : Elde edilen kalkon-kumarin bileşiklerinin sonuçları.....	103

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler

Açıklama

δ : ^1H NMR kimyasal kayma sembolü

Kısaltmalar

Açıklama

DMSO-d₆ : Dötorolanmış Dimetilsülfoksit

TLC : İnce Tabaka

ÖZET

BAZI KALKON-KUMARİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hava Dudu TASLAK

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Hülya ÇELİK ONAR

Tez çalışmamızda başlangıç maddesi olarak; salisilaldehit ve salisililaldehidin; anilin ve 4-aminobenzamid ile diazolandırılması ile elde edilen iki adet diazosalisilaldehid kullanılmıştır. Salisilaldehitlerin etilasetoasetat ile Knoevenagel reaksiyonundan 3 adet 3-asetil kumarin türevi sentezlenmiştir. Bunlardan 6-[2-(4-amidofenil)diazenil]-3-asetilkumarin bileşiği orjinaldir. Yapısı, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bu 3 adet 3-asetilkumarin bileşiği çeşitli aromatik aldehitler ile Claisen-Schmidt reaksiyonuna girerek kalkon-kumarin bileşikleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada farklı süstitüe gruplara sahip 16 adet kalkon-kumarin türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen kalkon türevlerinin 11 tanesi orjinaldir. Yapıları; IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Literatürde sentezi mevcut olan maddelerin yapıları ise erime noktaları ve IR spektrumlarına bakılarak doğrulanmıştır.

Haziran 2019, 137 sayfa.

Anahtar kelimeler: Kalkon-kumarin, Claisen-Schmidt, Knoevenagel

SUMMARY

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME CHALCONE-COUMARIN COMPOUNDS

M.Sc. THESIS

Hava Dudu TASLAK

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemistry

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Hülya ÇELİK ONAR

In our thesis, as a starting material; salicylaldehyde and two diazosalicylaldehyde were used. These derivatives were obtained by the diazotization reaction of aniline and 4-aminobenzamidine with salicylaldehyde. Three 3-acetyl coumarin derivatives were synthesized with salicylaldehyde and ethylacetoacetate from the Knoevenagel reaction. 6-[2-(4-amidophenyl) diazenyl] - 3-acetylcoumarin compound is original. The structure was illuminated by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. The three 3-acetylcoumarin compounds were reacted with various aromatic aldehydes to obtain the chalcone-coumarin compounds according to Claisen-Schmidt reaction. In this study, 16 chalcone-coumarin derivatives with different substitution groups were synthesized. 11 of the synthesized chalcone derivatives are originals. Structures; IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis. In the literature, the structure of the existing compounds was confirmed by looking at the melting points and IR spectras.

June 2019, 137 pages.

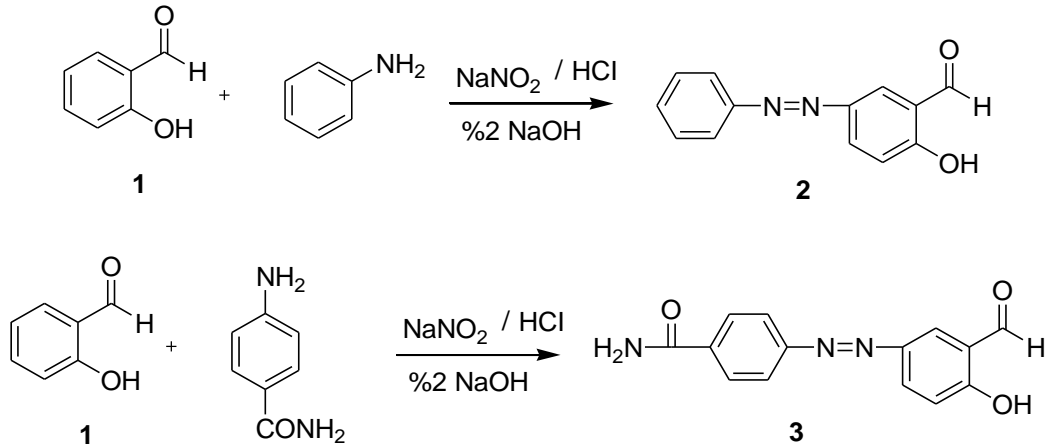
Keywords: Chalcone-coumarin compound, Claisen-Schmidt, Knoevenagel

1. GİRİŞ

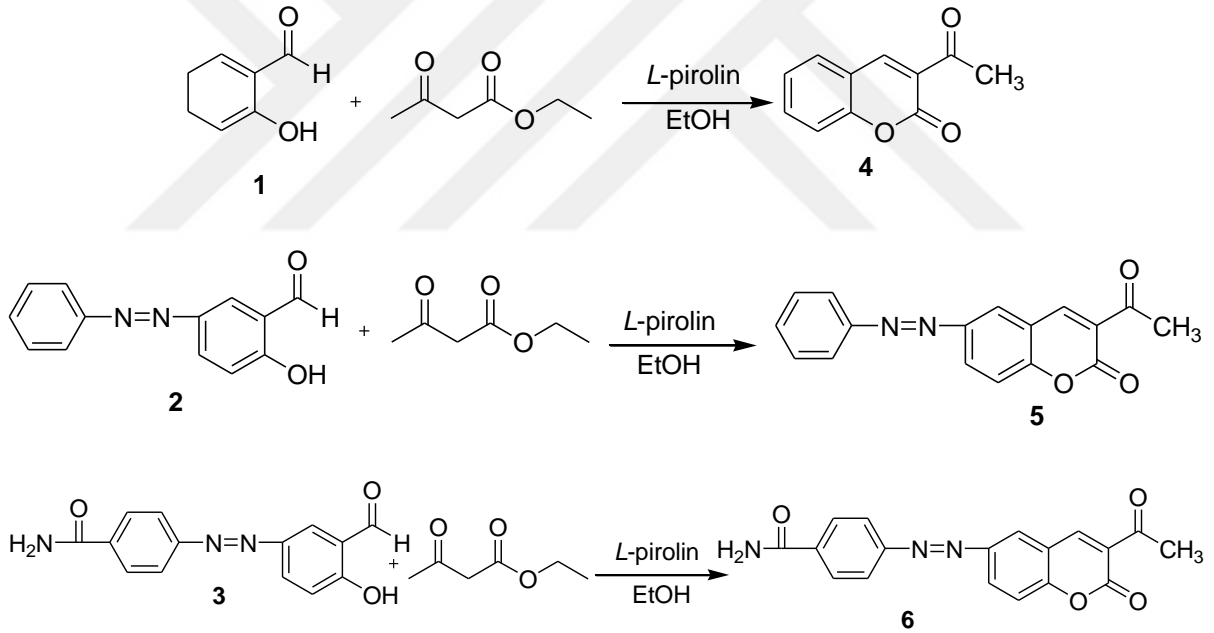
Kumarinler yaygın olarak bitkilerde bulunan geniş bir dizi biyoaktif bileşiklerdir. Yapısal olarak kumarin türevleri oldukça çeşitlilik gösterir. Bu çeşitliliğin sebebi, temel yapılarının farklı süstitüsyon tiplerini mümkün kılmasıdır. Bu süstitüsyon çeşitliliği kumarinin biyolojik aktivitesini de değiştirmektedir. Birçok kumarin türevi ilaç, parfüm ve gıda alanlarında, böcek ilaçlarının ve optik parlaticıların hazırlanmasında, fluoresans yayımında, lazer boyalarında, elektro-optik sistemlerde materyal gibi çok farklı alanlarda kullanılmaktadırlar. Bu nedenle de kumarin ve türevlerinin sentezi çok ilgi çekmektedir (Bose ve diğ., 2002). Kalkonlar; meyvelerde, sebzelerde, baharatlarda, çayda ve soya bazlı yiyeceklerde çokça rastlanan doğal ürünlerden biridir ve sahip olduğu farmakolojik aktiviteleri açısından da günümüzde büyük bir ilgi görmektedir (Nowakowska, 2007). Hem doğal hem de sentetik olarak elde edilebilen kalkonlar flavonoid ailesine üye bileşikler olup geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahiptirler. Günümüzde kalkon ve türevleri yoğun bir ilgi odağı olmuş ve özellikle biyolojik aktivite üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda kalkon türevleri, antibakteriyel, anti-sıtma, antihelmintik, antiülser, antiviral, böcek öldürücü, antiprotozoal, antikanser, antiinflamatuvar, sitotoksik, anti-HIV aktivitesi gösterdikleri ve immünoşüpresif bakımından geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olduklarını göstermektedir (Lunardi ve diğ., 2003).

Günümüzde hibrid moleküller farmakolojik olarak önemli ve popüler bileşiklerdir. Özellikle tıp alanında tek bir ilacın yeterli olmadığı durumlar için hibrid moleküller daha da önem kazanmaktadır.

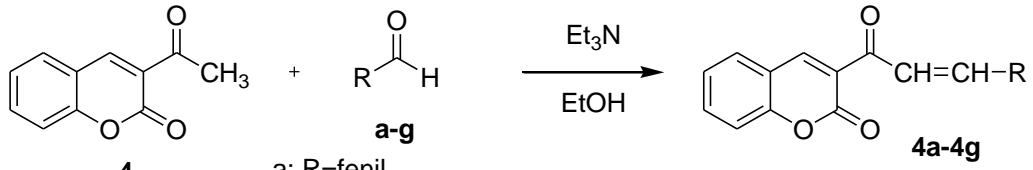
Biz de bu verilerden yola çıkarak biyolojik aktivitelerinin var olabileceğini düşündüğümüz kalkon-kumarin türevlerini sentezlemeye çalıştık. Tez çalışmamızda başlangıç maddesi olarak; salisilaldehit ve salisilaldehidin; anilin ve 4-aminobenzamid ile diazolandırılması ile elde edilen iki adet diazosalisilaldehid (5-(2-fenildiazenil)-salisilaldehit (2), 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3) kullandık.



Salisilaldehitlerin etilasetoasetat ile Knoevenagel reaksiyonundan 3 adet 3-asetil kumarin türevi (3-asetilkumarin (4), 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin (5), 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin) (6) sentezledik.

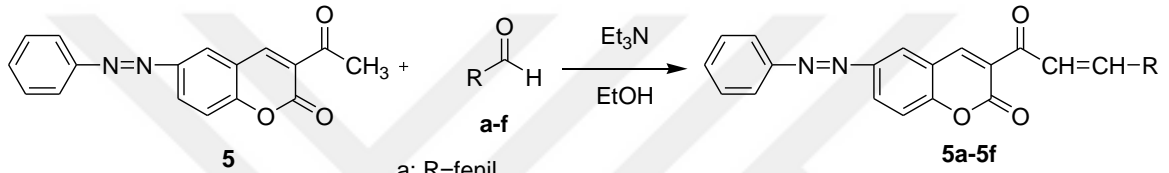


Bunlardan 6-[2-(4-amidofenil)diazenil]-3-asetilkumarin (6) bileşiği orjinaldir. Yapısı, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bu 3 adet 3-asetilkumarin bileşiği çeşitli aromatik aldehitler ile (benzaldehit, 3-bromobenzaldehit, p.dimetilaminobenzaldehit, p.nitrobenzaldehit, 2-furanal , 3-metilbenzaldehit , 5-(2-fenildiazenil)- salisilaldehit ve 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit) Claisen-Schmidt reaksiyonuna sokularak kalkon-kumarin bileşikleri sentezlenmiştir.



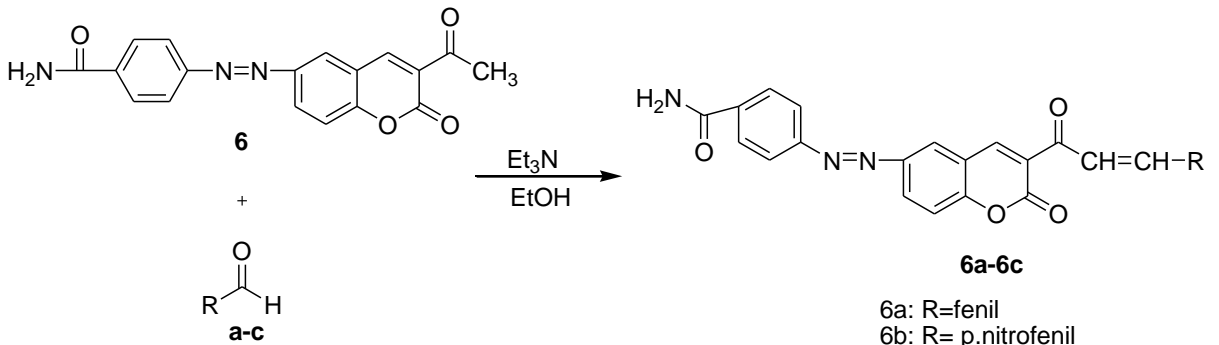
a: R=fenil
 b: R= p.nitrofenil
 c: R= p.dimetilaminofenil
 d: R= furil
 e: R= 2-metilfenil
 f: R= 3-bromofenil
 g: R= 2-hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil

4a: R=fenil
 4b: R= p.nitrofenil
 4c: R= p.dimetilaminofenil
 4d: R= furil
 4e: R= 2-metilfenil
 4f: R= 3-bromofenil
 4g: R= 2-hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil



a: R=fenil
 b: R= p.nitrofenil
 c: R= p.dimetilaminofenil
 d: R= furil
 e: R= 3-bromofenil
 f: R= 2-hidroksi-5-[2-(4-amidofenil) diazenil]-fenil

5a: R=fenil
 5b: R= p.nitrofenil
 5c: R= p.dimetilaminofenil
 5d: R= furil
 5e: R= 3-bromofenil
 5f: R=2-hidroksi-5-[2-(4-amidofenil) diazenil]-fenil



a: R=fenil
 b: R= p.nitrofenil
 c: R= p.dimetilaminofenil

6a: R=fenil
 6b: R= p.nitrofenil
 6c: R= p.dimetilaminofenil

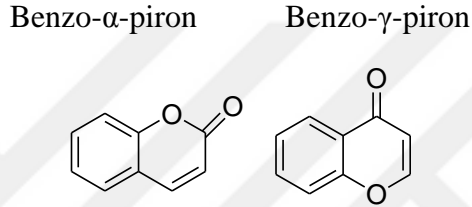
Bu çalışmada toplam 16 adet kalkon-kumarin türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen kalkon türevlerinin 11 tanesi orjinaldir (**4e**, **4g**, **5a-5f**, **6a-6c**). Orijinal bileşiklerin yapıları; IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Literatürde sentezi mevcut olan maddelerin yapıları ise erime noktaları ve IR spektrumlarına bakılarak doğrulanmıştır.

Sentezlediğimiz kalkon-kumarin türevlerinin biyolojik aktiviteleri daha sonra araştırılacaktır.

2. GENEL KISIMLAR

2.1.KUMARİNLER

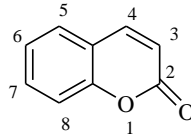
Bir piron halkası ve benzen çekirdeği içeren ve aynı zamanda heterohalkalı bileşik olarak da bilinen iki farklı tür moleküler yapı bulunmaktadır. Bunlar; benzo- α -pironlar (kumarinler) ve benzo- γ -pironlar (kromonlar). Bu sınıflandırma, heterohalkalı yapıda bulunan karbonil gruplarının heterohalkadaki pozisyonlarına göre yapılmıştır (Venugopolo, 2013).



Şekil 2.1: Benzo- α -piron ve benzo- γ -piron moleküllerin iskelet yapıları

Bu bileşikler ve farklı türevleri doğal bitkilerde bulunabilir. Benzo- α -piron grubundan olan kumarinler, ilk defa 1822 yılında Güney Amerika'da yetişen *Fabaceae* familyasından Tonka baklası (*Semen Tonca*) isimli bitkiden Vogel tarafından izole edilmiştir (Çamur, 2005).

Kapalı formülü $C_9H_6O_2$ olan temel kumarin yapısının IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) adı 2H-1-benzopiran-2-on'dur. Molekül ağırlığı 146,14 g/mol, erime noktası 69-71 °C ve kaynama noktası 301 °C'dir. Bileşikte numaralandırma piron halkasındaki oksijenden başlanarak yapılır.



Şekil 2.2: Kumarin iskelet yapısı ve numaralandırması

Kumarin ve türevleri doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Günümüzde doğal ve sentetik kumarin türevleri kimya, biyoloji, tıp ve fizik alanında farklı uygulamalarda kullanılmaktadır.

Kumarin ve türevleri gıda, parfüm, kozmetik ve ilaç alanlarında, böcek ilaçlarının ve optik parlaticıların hazırlanmasında, floresans yayımında, lazer boya gibi çok geniş alanda kullanılmaktadırlar. Bu nedenle de kumarin ve türevlerinin sentezi çok ilgi çeken bir alandır (Bose ve diğ., 2002).

2.2.KUMARİNLERİN SENTEZİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

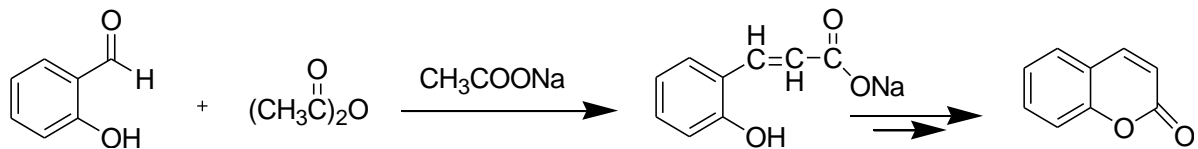
Biyoloji, tıp, malzeme bilimi gibi alanlarda geniş kullanımları olan kumarinlerin, başlıcaları Pechmann, Perkin, Reformatsky, Knoevenagel, Wittig olan çeşitli reaksiyonlarla sentezleri yapılmaktadır.

2.2.1. Perkin Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

1868 yılında William Henry Perkin tarafından gerçekleştirilen; benzaldehit ve asetik anhidrit arasında baz katalizör varlığında sinamik asit üzerinden kumarin oluşumunu gerçekleştiren reaksiyon Perkin Reaksiyonu olarak adlandırılmıştır (Abernelhy, 1969; Çamur ve Bulut, 2008; Manhas ve diğ., 2006).

Reaksiyonda asit anhidritin konjuge bazı ile aromatik aldehytlerin kondense olduğu düşünülmektedir (Manhas ve diğ., 2006). Bu reaksiyon o-hidroksi sinamik asit türevli ara ürünün oluşması ve devamındaki adımda o-hidroksi sinamik asit türevli sodyum tuzundan lakton halkasının oluşumu şeklindedir. Bu metod genellikle piron halkası içeren süstitüe olmamış kumarinlerin sentezinde kullanılır (Sethna ve diğ., 1944).

Perkin reaksiyonu kumarin sentezinde kullanılan ilk reaksiyon olmasına rağmen verimin düşük olması, reaksiyonun yüksek sıcaklık ortamında gerçekleşmesi ve reaksiyon süresinin uzun sürmesi nedeniyle günümüzde daha az kullanılmaktadır (Manhas ve diğ., 2006).



Şekil 2.3: Perkin tepkimesi

2.2.2. Pechmann Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

1883 yılında Pechmann tarafından geliştirilen bu metod; β -keto-esterleri ile fenol türevlerinin kondenzasyonu ile gerçekleşir. Geleneksel Pechmann reaksiyonu derişik H_2SO_4 , fosfor pentaoksit, trifloroasetik asit veya Lewis asidi varlığında gerçekleştirilir. Bunların yanında iyonik çözücüler, kil ve mikrodalga ışıması kullanıldığı birçok sentez yöntemi de vardır. Asit katalizli Pechmann reaksiyonu ile kumarinler, özellikle meta pozisyonunda elektron verici grup bulunan aktif m-süstitüe fenoller ile β -keto-esterler ya da doymamış karboksilik asitlerden sentezlenir (Tyagi ve diğ., 2007). Ayrıca bu reaksiyon 4-süstitüe kumarinlerin sentezinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (Selvakumar ve diğ., 2007)

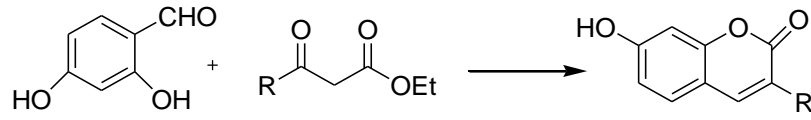
Reaksiyon verimini arttırmak için , reaksiyon süresinin uzun olması ise istenmeyen yan ürünlerin oluşmasına ve kullanılan asit sebebiyle korozyona neden olması gibi dezavantajları vardır. Bu dezavantajları en aza indirmek için özellikle son yıllarda mikrodalga ışıması, iyonik çözücü kullanımı ve ultrason yardımı gibi alternatifler kullanılarak dezavantajların en aza indirildiği belirtilmiştir (Tyagi ve diğ., 2007).



Şekil 2.4: Pechmann tepkimesi

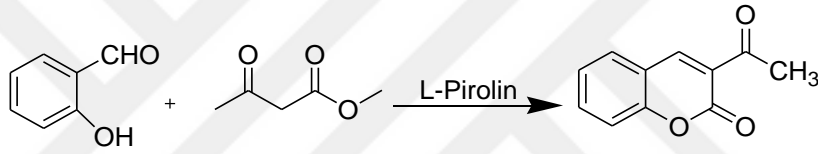
2.2.3. Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentez Reaksiyonu

1898 yılında Knoevenagel tarafından malonik asit ve o-hidroksibenzaldehitin kondenzasyonu ile kumarin sentez mekanizması gerçekleştirilmiştir (Watson ve Christiansen, 1998). 3-süstitüe kumarinleri sentezlemek için genellikle Knoevenagel reaksiyonu tercih edilir. Tek basamakta gerçekleşen kumarin sentezinde NaOH, KOH, lityum tuzları, kil, organik bazlar, piperidinyum asetat ve piridin kullanılmaktadır (Sethna ve diğ.,1944; Song ve diğ., 2003). Knoevenagel kondenzasyonu ile reaksiyon sonunda yüksek verimle kumarin elde edilir (Watson ve Christiansen, 1998; Song ve diğ., 2003).

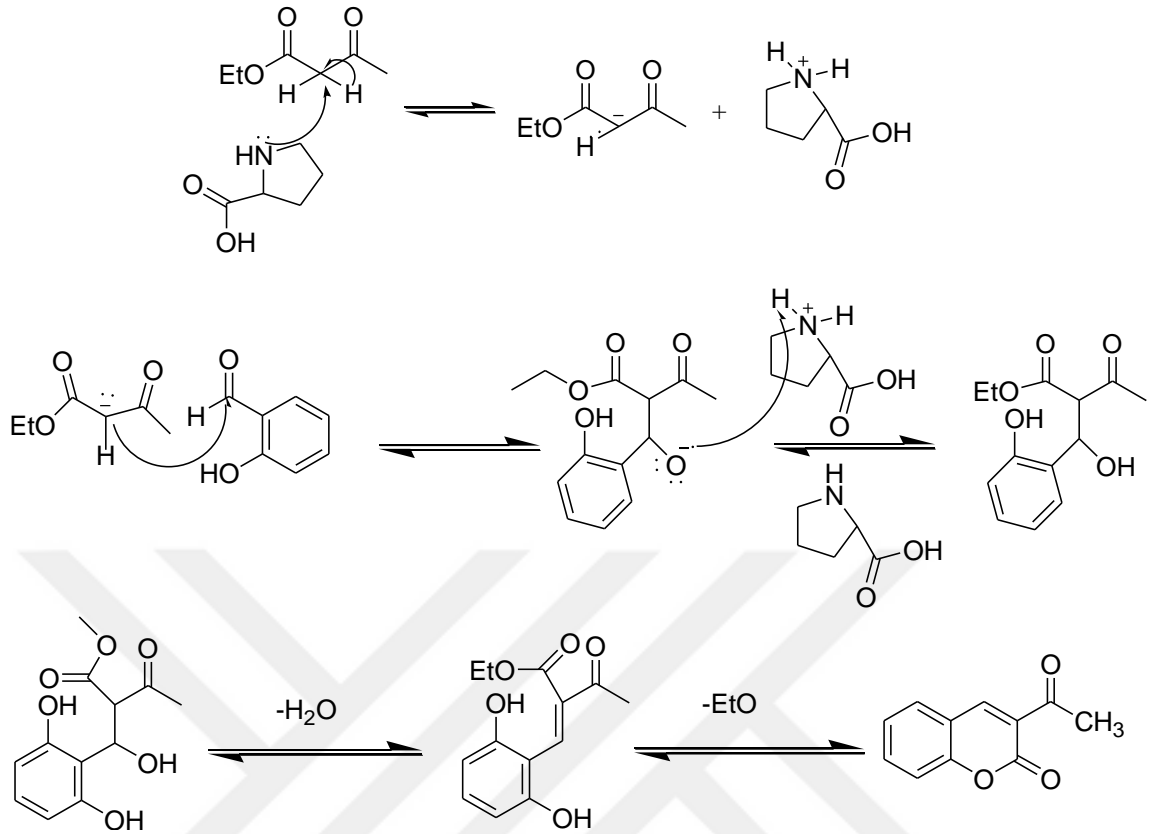


Şekil 2.5: Knoevenagel tepkimesi

Yakın geçmişte yapılan bir çalışmada bilinen baz katalizörler yerine bazik özellik gösteren L-Pirolin amino asidi kullanılarak oldukça yüksek verimle kumarin sentezlenmiştir. Çalışmada salisiladehit ile etilasetoasetat bileşikleri L-Pirolin varlığında çözücüsüz ortamda geri soğutucu düzeneğinde 80-900C’de reaksiyon gerçekleştirilmiş, ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırılmıştır. Daha sonra oluşan ürün etanolden kristalizasyon ile saflaştırılmıştır (Karade ve diğ., 2007)



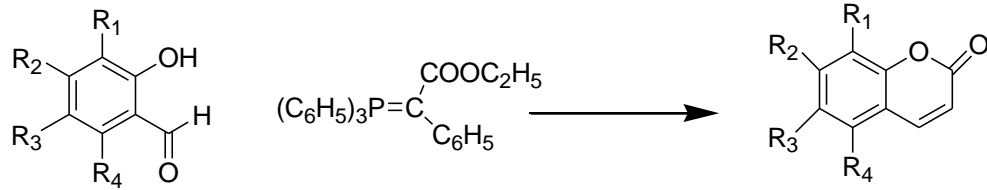
Şekil 2.6: Pirolin katalizörlüğünde knoevenagel yöntemiyle kumarin sentezi



Şekil 2.7: Prolin katalizörlüğünde Knoevenagel yöntemiyle kumarin sentezi mekanizması

2.2.4. Wittig Kondenzasyonu ile Kumarin Sentez Reaksiyonu

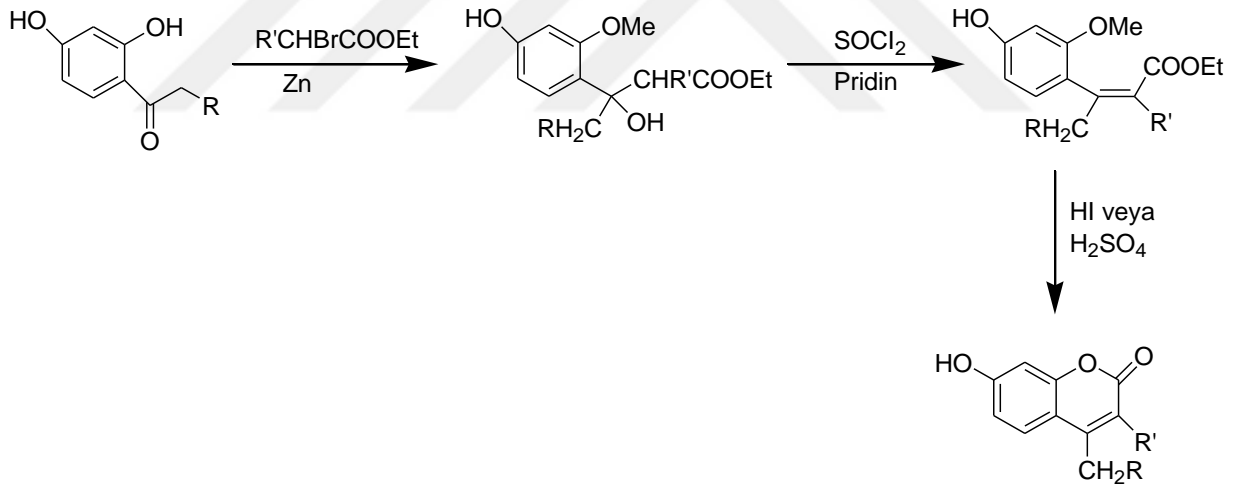
Pechmann, Knoevenagel veya Perkin reaksiyonlarıyla 3- ya da 4- pozisyonunda süstitüe olmuş kumarin bileşikleri sentezlenir. Wittig reaksiyonu ise 3- veya 4- pozisyonundan süstitüe olmamış kumarin bileşiklerinin sentezi için uygulanmaktadır (Meas ve diğ., 2008; Upadhyay ve Kumar, 2009). Wittig reaksiyonu genel olarak uygun o-hidroksibenzaldehitlerin, N,N-dietilanilin içinde metoksi karbonil metilen trifenil fosforan ile 210-215 °C'de gerçekleşir (Meas ve diğ., 2008).



Şekil 2.8: Wittig tepkimesi

2.2.5.Reformatsky Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

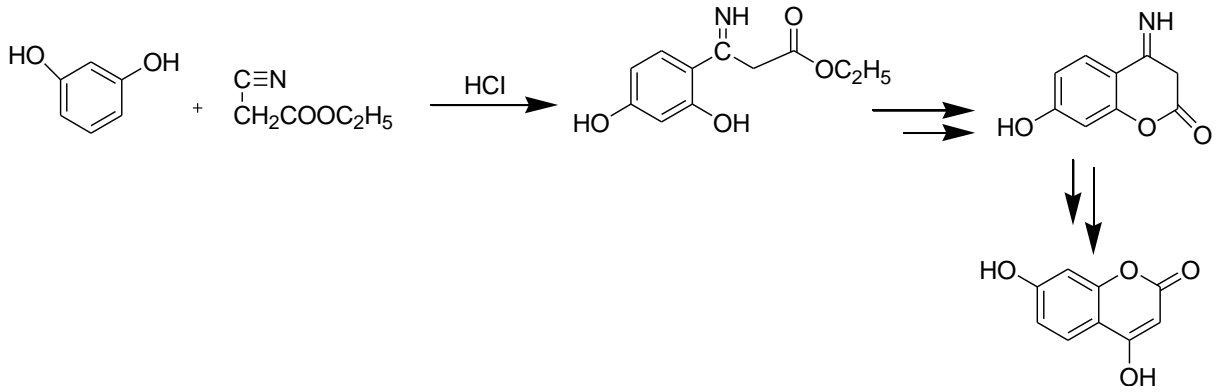
Reformatsky reaksiyonu 1887 yılında 3,4-Dialkil sübstitüe kumarinlerin sentezlenebilmesi için geliştirilmiş bir metoddur. Reaksiyon çinko varlığında aldehit veya ketonlarla , etil α -haloasetatlardan β -hidroksialkonatların oluşmasını içerir (Ocampo ve Dolbier, 2004). Günümüzde Reformatsky reaksiyonunda çinko yerine alternatif olarak samaryum, rodyum (katalitik)-diethyl çinko, indiyum, krom, titanosen ve ultrason kullanılmaya başlanmıştır (Dittmer ve diğ., 2005). Reformatsky reaksiyonunu nötral ortamda gerçekleşmesi ve ara ürün oluşmaması gibi avantajları vardır (Ocampo ve Dolbier, 2004).



Şekil 2.9: Reformatsky tepkimesi

2.2.6. Sonn ile Kumarin Sentezi

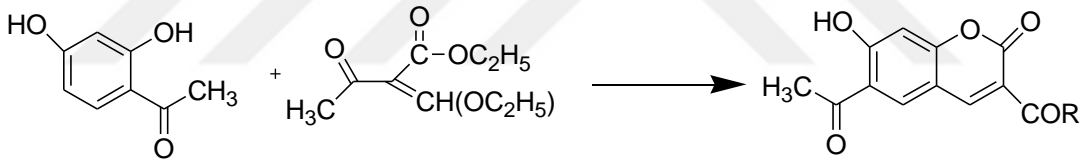
Rezorsinol ile siyanoasetik esterin Hoesch tepkimesi koşullarında kondenzasyonu ile ketimin hidroklorür oluştuğunu gözlemlenmiştir. Oluşan ketimin hidroklorürün hidrolizi sonucunda da 4,7-dihidroksikumarin sentezlenmiştir (Sonn, 1918; Setena, 1945).



Şekil 2.10: Sonn tepkimesi

2.2.7. Weiss ve Merksammer ile Kumarin Sentezi

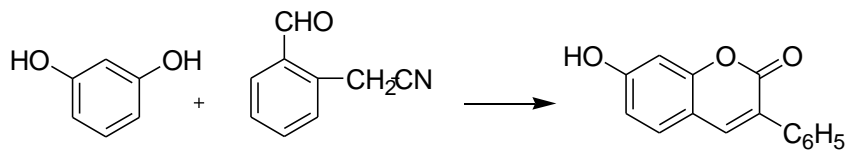
Weiss ve Merksammer 2,4-dihidroksiasetofenon ile etil etoksümetilenasetoasetatın ısı ve sodyum etoksit kullanılarak kondenzasyonu sonucunda 7-hidroksi-3,6-diasetilkumarin sentezlemişlerdir (Setena, 1945; Weiss ve Merksammer, 1928).



Şekil 2.11: Weiss ve Merksammer tepkimesi

2.2.8. Baker ile Kumarin Sentezi

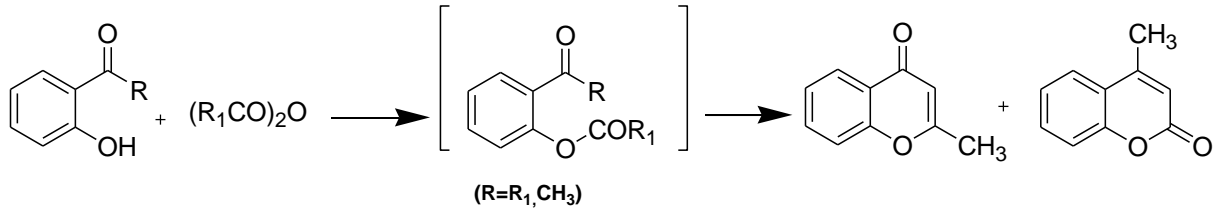
α -Formilfenilasetonitril ve türevlerinin resorsinol ve diğer fenollerle; fosfor oksiklorür veya kuru hidrojen klorür gibi kondenzasyon reaktifleriyle kondenzasyonu sonucunda düşük verimle 3-fenilkumarinler sentezlenmiştir (Baker ve Robinson, 1925; Setena, 1945).



Şekil 2.12: Baker tepkimesi

2.2.9. Allan-Robinson ile Kumarin Sentezi

Allan ve Robinson doğal oluşan çok sayıdaki kromon ve kromanollerin sentezi için aşağıdaki metodu kullanmışlardır. Ancak metot, sadece kromon sentezi için uygun olmayıp, kroman ile birlikte kumarin oluşumuyla sonuçlanmaktadır (Allan ve Robinson,1924; Setena, 1945).



Şekil 2.13: Allan-Robinson tepkimesi

2.3. KUMARİNLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTESİ

Tablo 2.1: Kumarinlerin biyolojik aktiviteleri

Kumarin Türü	Biyolojik Aktivitesi	Çalışma Kaynağı
İmperatorin	Antibakteriyel aktivite, anti-enflamatuvar, anti-kanser, anti-hipertansiyon, anti –kalp damar hastalıkları	(Trani ve diğ., 1997; Wu ve diğ., 2013; Wu ve diğ., 2015)
7-mono süstitüe kumarin türevleri R: -CH ₃ , -COCH ₃ , -Cl, -NO ₂	Antibakteriyel aktivite	(Gottlieb ve diğ.,1979)
6-mono süstitüe kumarin türevleri R: -CH ₃ , -OCH ₃ , -OH, -Cl, -I, -NO ₂ , -COH, -CO	Antibakteriyel aktivite	(Gottlieb ve diğ.,1979)
Flavonol Türü olan Morin	Antibakteriyel aktivite, anti-diyabet, hücre düzenleyici, Anti-alzheimer aktivite	(Grazul ve diğ., 2009)
7-metoksi kumarin, Skopolin,Skoparo Umberifenol-6-karboksilik asit, Dafnetin, Eskuletin, Skopoletin, İzoskopoletin,	Anti-alzheimer aktivite Antispazmolitik Etki (Düz kas gevşeticiler)	(Ali ve diğ., 2016; Soine, 1964)
Hortiline, Alloxanthoxyletin	Antibakteriyel aktivite antimikrobiyel antikanser	(Delle Monache ve diğ.,1976) Cuca-Suarez ve diğ., 2002)
Kolumbianetin, anjelisin	Antibakteriyel aktivite	(Cuca-Suarez ve diğ.,1998) (Erazo ve diğ., 1990)
7-Glikozit eskuletin kumarin türü	Antibakteriyel aktivite	(Souza ve diğ., 2005)
Osthenol	Antibakteriyel aktivite	(Cuca-Suarez ve diğ., 1998)
Kumarin-3-karboksilik asit	Anti- lösemi	(Kostova ve diğ., 2001)

Tablo 2.1 (devam): Kumarinlerin biyolojik aktiviteleri

Osthole	Antioksidan, antikanser, antiepilepsi ilacı(sinirsel epilepsi kullanılan ilaç)	(Wang ve diğ., 2009)
Rutin,Sitrin,hesperidin	İdrar azaltıcı aktivite Antioksidan, damar açıcı, anti-inflamatuvar, antikanser, kolesterol düşürücü (lipit düşürücü), antibakteriyel, immün-uyarıcı, antialerjik ve antiviral etkileri	(Gao ve diğ., 2003; Cirico ve Omaye ,2006)
7-monohidroksi-etil rutosid	Anti-Thalassemia kan hastalığı	(Grazul ve diğ., 2009)
Balisilin	Anti-Thalassemia kan hastalığı	(Grazul ve diğ., 2009)
Fenprokumon (pirano kumarin türevi)	HIV-1 proteaza engelleyici (Antiviral etki)	(Thimons ve diğ.,1998)
Mammein, Gerpavein ve Mikromelin	Antikanserojen etki	(Reddy ve diğ., 2004)
Novobiosin , Albimisin, Katomisin,Kloromisin ve Kumermisin	Antibiyotik etki	(Swings ve diğ., 2002)
4-Hidroksikumarin türevleri olan Novobiosin , Kumermisin, Chartreusin, 4-hidroksi sinamik asit	Antibakteriyel, antikoagülan, HIV-1 proteaz inhibitörleri Antikanser , antioksidan	(Gellert ve diğ., 1976; Innue ve diğ; 1994; Jung ve diğ., 2004; Pei ve diğ., 2016)
Kehlin (Furano kumarin türevi)	Antispazmodik etki (düz kas gevşetici)	(Hashım ve diğ., 2014)
Glukonorik asit	İdrar azaltıcı aktivite	(Mulder ve diğ., 1992)
Murrayatin, Auraptene, Phellodenol- A	Tüberküloza karşı etkili ilaç	(Barik ve diğ., 1983; Farooq ve diğ., 2005)

Tablo 2.1 (devam): Kumarinlerin biyolojik aktiviteleri

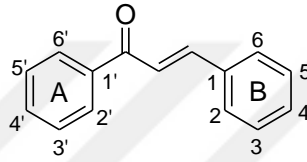
7-hidroksi kumarin	Antibakteriyel, antifungal, hücre büyümesini önleyici etki, tüberküloza karşı etkili ilaç	(Kayser ve Kolodziej 1997; Inoue ve diğ., 1994; Chiang ve diğ., 2010; Soine, 1964)
3-Fenilkumarin	Östrojenik aktivite etkisi, antikoagülan etki	(Soine, 1964)
Visnadin	Antispazmodik etki (düz kas gevşetici), damar genişletici	(Hashım ve diğ., 2014)
Furano kumarin türevi olan Bergapten, 5-metoksi psoralen, Pimpinellin, Anjelisin, Ksantotoksin,	Derinin bronzlaşmasında ve sedef hastalığı tedavisinde etkili tüberküloza karşı etkili ilaç, analjezik, antibakteriyel, antiviral, antikoagülan, antifungal etki anti-tüberküloz etki	(Abdel-Kader, 2003) Bourgaud, 2006) (Chiang, 2010)
3-amino flavon	Anti- lösemi kanseri aktivite	(Kosmider ve ark., 2006)
7,8-dihidroksi kumarin	Antiromatizmal etki	(Soine, 1964; Alghool, 2010)
4-Metil-7-hidroksi kumarin	Anti-cilt kanseri aktivitesi	(Bhattacharyya ve diğ., 2009)
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 diğ., 2010; Shin ve diğ., 2010; Maoa ve diğ., 2015)

Tablo 2.1 (devam): Kumarinlerin biyolojik aktiviteleri

7-metoksi kumarin (özel adı: Herniarin)	İltihap önleyici etki, antibakteriyel etki	(O'Kennedy ve Thornes,1997; Gottlieb ve diğ., 1979)
Kumestan ve kumestrol	Fitoöstrojenik aktivite etkisi	(Soine, 1964)
Narigin (Flavonol türevi)	Anti- lösemi kanseri aktivite	(Domicile ve diğ., 2008)
Fraksin(6-OMe-7-OH-8- glikozit kumarin)	Antikanserojen, tüberkiloza karşı etkili ilaç, antioksidan	(Whang ve diğ., 2005)
3-hidroksi-5-metoksi-6- metil-2pentil-4H-piran-4-on (özel adı:Allixin)	Anti-diyabet aktivite	(Zhou ve diğ., 2001)
Walfarin	Antikanser aktivite, antikoagölan madde	(Weight ve diğ., 2012)
Mendiaxon ,Coumachlor ,Nifcumar	Anti- lösemi	(Arezzini ve diğ., 2003)
Resveratrol	Antikanserojen, antioksidan, antiviral, antimikrobiyal, lipit düşürücü (kolesterol düşürücü), P vitamini aktivite edici, anti-inflamasyon, östrojenik aktivite	(Piotrowska ve diğ., 2012)

2.4. KALKONLAR

Kalkon türevleri, flavanoidlerin heterosiklik karbon halkasına sahip olmayan üyelerinden biridir. Flavanoidlerin temel yapısındaki propan zinciri üzerinde bir keton grubunun yer alması ve α,β doymamış karbonil grubunun bulunması yani bir çift bağ kalkonları ortaya çıkarır. Kalkonlar 1,3-diaril-2-propen-1-on olarak adlandırılır. Kalkon yapısında iki halka bulunur ve keton grubuna komşu aromatik halka A simgesi ile gösterilir ve karbonlar numaralandırılması üssü (') numaralar olarak yapılır. Kalkon yapısında bulunan diğer aromatik halka ise B ile simgelenir ve normal numaralandırma yapılır (Patil ve diğ., 2009).



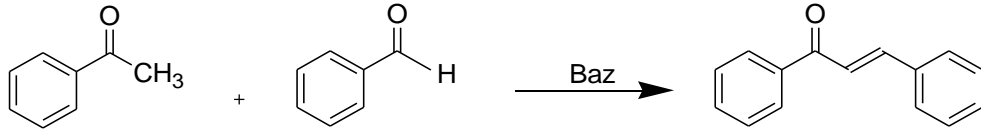
Şekil 2.14: Kalkonların yapısı ve numaralandırılması

Kalkonlar; meyvelerde, baharatlarda, sebzelerde, çayda ve soya bazlı gibi ürünlerde bulunan doğal ürünlerden biridir ve farklı kalkon türevlerinin sahip olduğu çeşitli biyolojik aktiviteleri açısından da günümüzde oldukça ilgi çekmektedir (Nowakowska, 2007).

Flavonoid ailesine üye olan kalkon bileşikleri hem doğal hem de sentetik olarak elde edilebilir ve geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptirler (Lunardi ve diğ., 2003). Günümüzde kalkon ve türevleri oldukça ilgi çekici bileşiklerdir ve özellikle biyolojik aktiviteleri hakkında çok sayıda araştırmalar yapılmış ve hala çalışılmaya devam edilmektedir. Kalkonlar, yenilebilir bitkilerde bol olan flavonoid ve izoflavonoidlerin öncüsü sayılırlar. Yapılan çalışmalar sonucunda kalkonların, antiviral, antibakteriyel, antiinflamatuvar, anti-sıtma, antihelminitik, amoebicidal, antiülser, böcek öldürücü, antiprotozoal, antikanser, sitotoksik, anti-HIV aktivitesi gösterdikleri ve immunosuppressive bakımından geniş bir biyolojik aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur (Lunardi ve diğ., 2003).

2.5.KALKONLARIN SENTEZİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

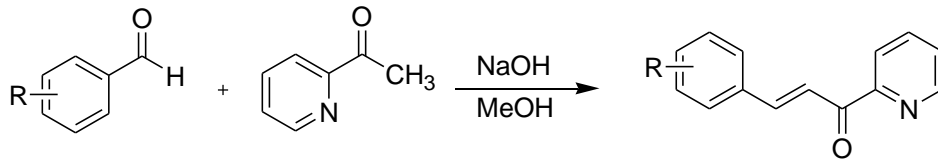
Kalkonların sentezinde genellikle en bilindik yöntem olan Claisen-Schmidt yöntemi kullanılır. Asetofenon ve benzaldehit türevlerinden bazık ortamda kolayca kalkon sentezlenebilmektedir. Aldehit ve ketonun uygun bir çözücü içerisinde bir bazla etkileştirilerek yapılan sentez bilinen klasik ve en çok kullanılan yöntemdir (Claisen ve Claparede, 1881).



Şekil 2.15: Claisen-Schmidt yöntemi ile kalkon sentezi

α,β -Doymamış karbonil gruplarına sahip önemli bir bileşik olan kalkonlar gösterdikleri çeşitli farmakolojik aktiviteler ile dikkat çekmektedir ve bu nedenle farklı kalkon türevleri için genel olarak bilinen Claisen-Schmidt sentezinin yanısıra farklı sentez yöntemleri geliştirilmiştir (Tiwari ve diğ., 2010).

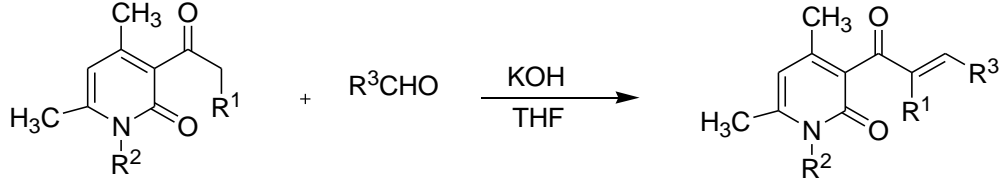
Yapılan çalışmada uygun görülen aromatik aldehit metanol içerisinde soğuk ortamda (0-5°C) NaOH ve damla damla asetil piridin eklenip karıştırılmıştır. Ekleme tamamlandıktan sonra 2 saat reaksiyon ortamı 10°C'nin altında tutularak reaksiyon devam ettirilmiştir. Son olarak süzme işleminden sonra etanol ile kristalizasyon yapılmıştır (Mamolo ve diğ., 2001).



Şekil 2.16: Mamolo ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

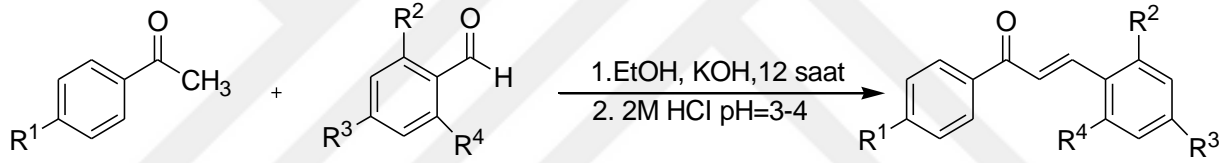
Yapılan çalışmada yapısında keton bulunan bir piridin bileşiğinden yola çıkılarak heterosiklik kalkonların türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Kullanılan metotta, KOH'ın sulu çözeltisine piridin türevi eklendikten sonra aromatik aldehitin THF'deki çözeltisi eklenmiştir. Reaksiyon 30°C'de 24-72 saat devam etmiştir. Daha sonra 1 saat geri soğutucu altında asetik

asitle uygun görülen pH ayarı (pH=6) yapıp su ile seyreltmıştır. Süzüldükten sonra elde edilen ürün etanol veya DMF ile tekrar kristallendirilmiştir (Kalashnikov ve diğ., 2008).



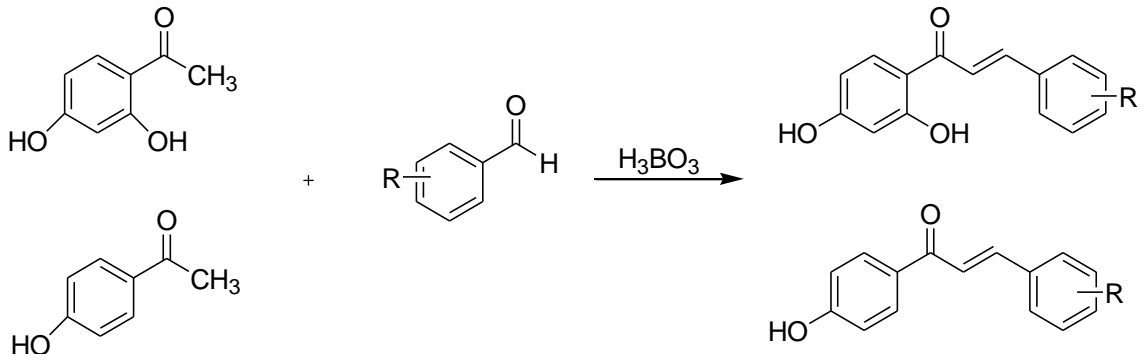
Şekil 2.17: Kalashnikov ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

Çalışmada sübtitüe asetofenon ve aldehitin etanoldeki karışımına %50'lik KOH çözeltisi eklenmiştir. Reaksiyon balonu gece boyunca karışmaya bırakılmıştır. Daha sonra HCl çözeltisi ile pH 3-4'e ayarlandıktan sonra ürün süzülüp etanolden tekrar kristallendirerek saflaştırılmıştır (Montes-Avila ve diğ., 2009).



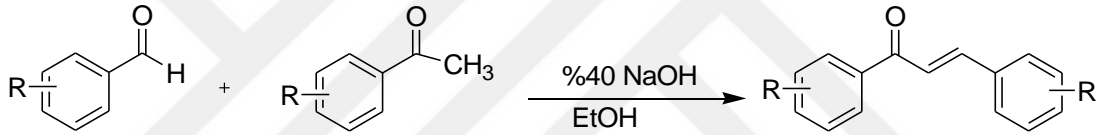
Şekil 2.18: Montes-Avila ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

Diğer bir reaksiyonda, sübtitüe aldehit ile 1-(2,4-dihidroksifenil)etanon/1-(4hidroksifenil)etanon etilen glikol ve H3BO3 varlığında 120°C'de 6 saat geri soğutucuda reaksiyona sokulmuştur. Çözücü evaporatörden uzaklaştırılarak elde edilen katı kısım, dietil eter ile 3 kez ekstrakte edilmiş ve kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır (Zhang ve diğ., 2009).



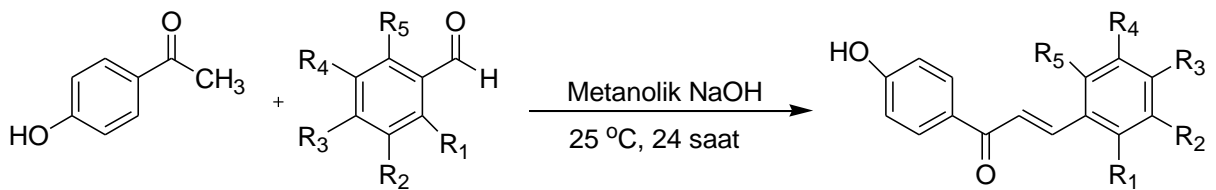
Şekil 2.19: Zhang ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

Yapılan farklı bir çalışmada süstitüe aldehit ile ketonların etanoldeki çözeltisini %40'lık NaOH varlığında oda sıcaklığında 24 saat karıştırdıktan sonra HCl ile pH ayarı yapılarak kalkon ürünlerini hazırlamışlardır (Revanasiddappa ve diğ., 2010).



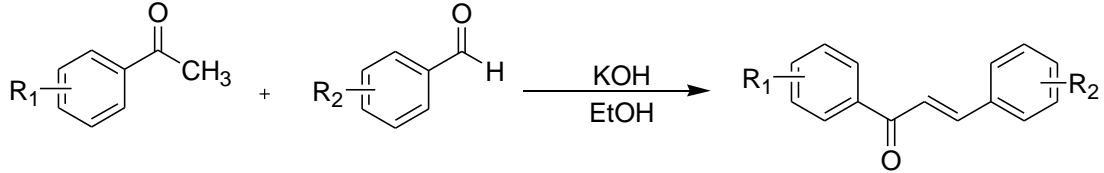
Şekil 2.20: Revanasiddappa ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

Diğer bir kalkon sentezinde ise etanolde çözülmüş 2-hidroksi asetofenonun çözeltisine yeni hazırlanmış metanolik 2N NaOH çözeltisini eklenerek 10 dakika karıştırılmış ve reaksiyon karışımına seçilen uygun aldehit türevi eklenmiş ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırmışlardır. Sonrasında reaksiyon karışımını HCl ile nötrale etmişler ve metanol ile kristalizasyon yapılarak saflaştırılmıştır (Acharya ve diğ., 2010).



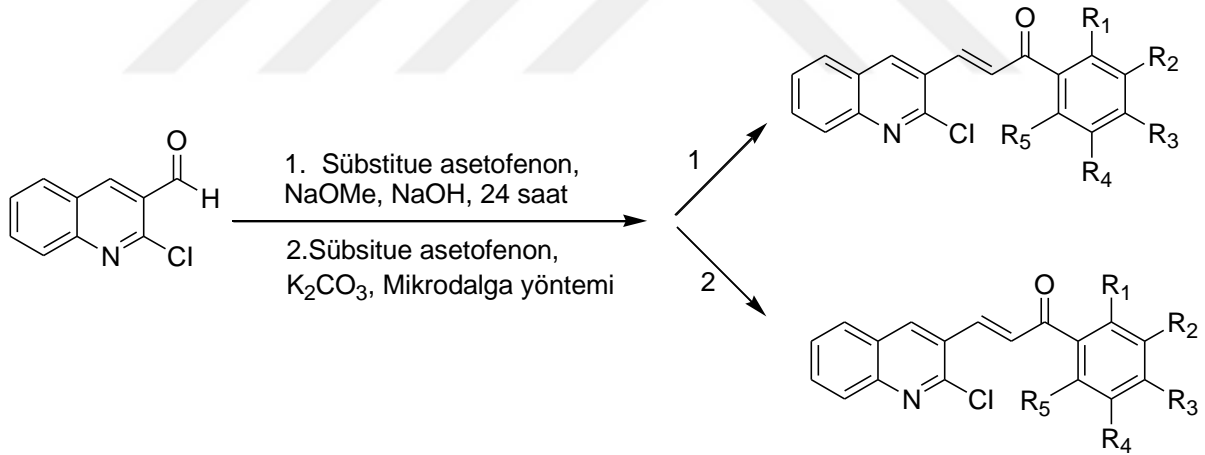
Şekil 2.21: Acharya ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

Başka bir kalkon sentezinde 4-floro/4-nitro asetofenon ve sübtitüe aril aldehitler KOH varlığında etanolde gece boyunca karıştırılmış sonra buz içerisinde dökülmüş ve seyreltik HCl ile asitlendirilmiştir. Oluşan kalkon türevi bileşikleri etanolden kristallendirilmiştir. (Tiwari ve diğ., 2010).



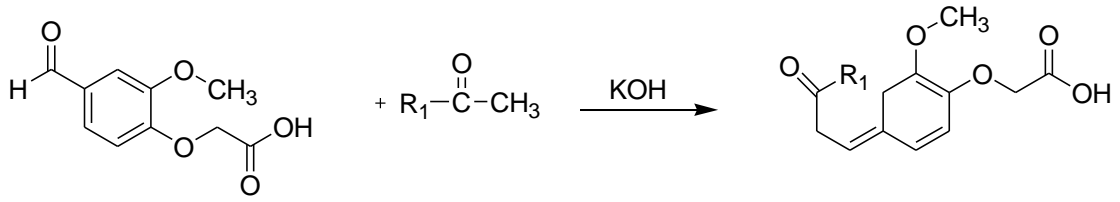
Şekil 2.22: Tiwari ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

Kalkon sentezinde bazik ortamda gerçekleştirilen reaksiyonlarda katalizör olarak kullanılan CH3ONa, NaOH, gibi kimyasalların yanı sıra mikrodalga tekniğinin yardımıyla da K2CO3 ortamında, 2-klorokinolin-3-karbaldehit ile sübtitüe asetofenonu etkileştirerek kalkon türevleri hazırlanılmıştır (Tiwari ve diğ., 2010).



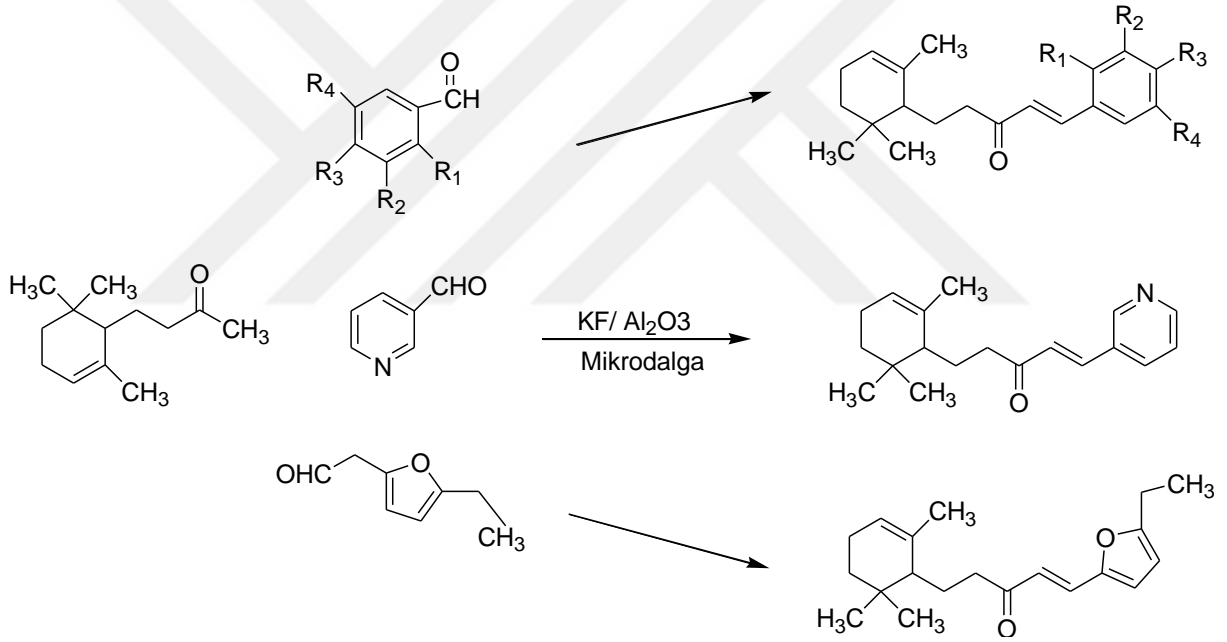
Şekil 2.23: Tiwari ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

Farklı bir kalkon sentezi yönteminde 2-(4-formil-2-metoksifenoksi)asetik asit etanoldeki çözeltisine KOH ve petrol eterinde çözülmüş uygun asetofenon eklenmiş 4 saat karıştırıldıktan sonra buzlu su içerisinde HCl ile nötralize edilmiştir. Oluşan ürün süzülerek kurutulmuş ve etanol ile saflaştırılmıştır (Ali ve diğ., 2007).



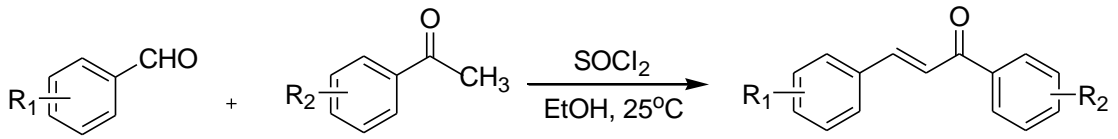
Şekil 2.24: Ali ve diğ. tarafından sentezlenen kalkan türevleri

Yapılan çalışmada dihidro- α -iyonon, süstitue aldehit , $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ katalizörlüğünde 5 dakika mikrodalgada reaksiyona sokulmuş süre sonunda karışıma etil asetat ekleyerek süzölmüşlerdir. Çözücü evaporatör ile uçurulduktan sonra elde edilen ham ürünler eter:hekzan çözücü karışımında kristallendirilmişlerdir (Suryawanshi ve diğ., 2008).



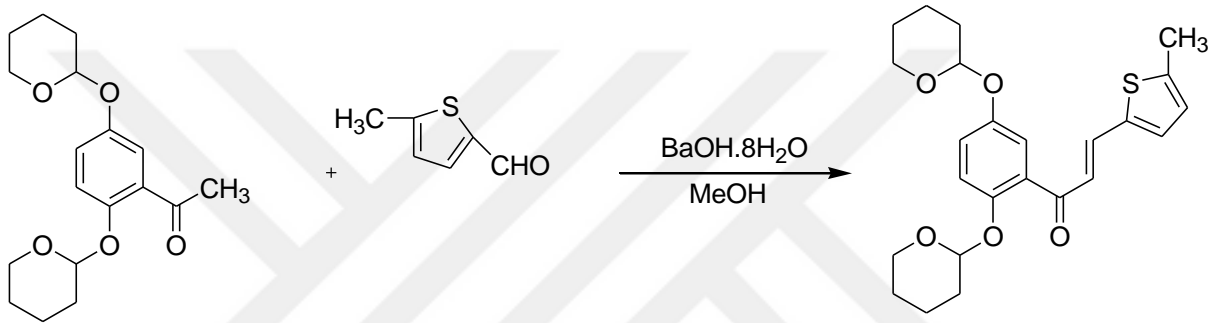
Şekil 2.25: Suryawanshi ve diğ. tarafından sentezlenen kalkan türevleri

Aldol kondenzasyonu kullanarak kalkan sentezlenen başka bir yöntemde ise 4-metoksiasetofenon ve benzaldehitin etanoldeki karışımına SOCl_2 damla damla eklemişler ve reaksiyonu oda sıcaklığında 2 saat karıştırmışlardır. 12 saat bekledikten sonra reaksiyona su eklenip süzdükten sonra etanol ile kristalizasyon yapılmıştır (Petrov ve diğ., 2008).



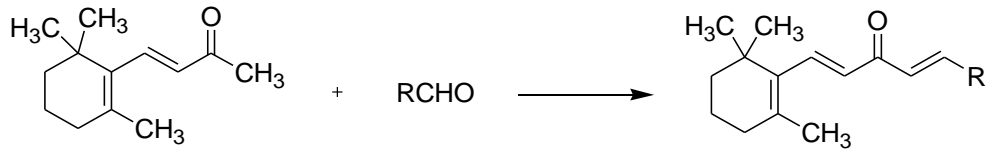
Şekil 2.26: Petrov ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

2,5'-di(tetrahidropiran-2-iloksi) asetefenon ile 5-metiltiyofen-2aldehit baryum hidroksit oktahidrat varlığında metanol içerisinde ısıtılarak kalkon türevi sentezlemiştir (Cheng ve diğ., 2008).



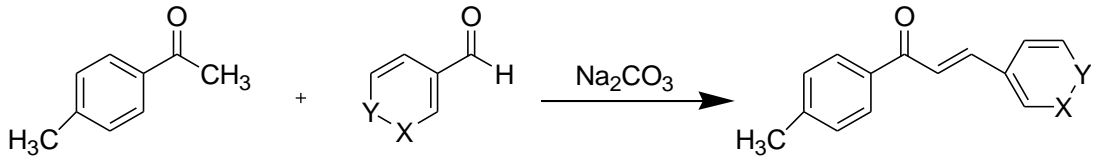
Şekil 2.27: Cheng ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

Yapılan farklı bir çalışmada aldol kondenzasyonu ile kalkon türevleri reaksiyonunda katalizör olarak H₂SO₄, NaOH ve NaOH-setil trimetil amonyum bromür karışımını kullanılmıştır ve H₂SO₄ katalizöründeki reaksiyonun veriminin daha iyi olduğunu bulmuşlardır (Zhou ve diğ., 2009)



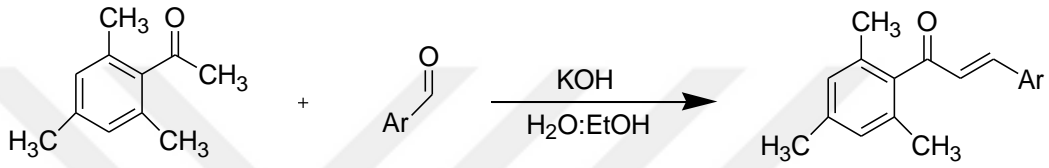
Şekil 2.28: Zhou ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

Keton içeren bir bileşik ile aldehit, Na₂CO₃ varlığında reaksiyona girerek kalkon ürünlerini vermiştir. (Yaylı ve diğ., 2010).



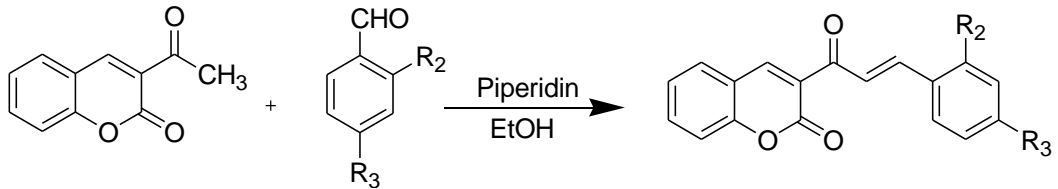
Şekil 2.29: Yaylı ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

2',4',6'-trimetilasetofenon ve aril alditler etanol içersinde sulu KOH varlığında reaksiyona girerek kalkon meydana getirmişlerdir (Champelovier ve diğ., 2013).



Şekil 2.30: Champelovier ve diğ. tarafından sentezlenen kalkon türevleri

3-asetil kumarin ve aromatik alditler piperidin varlığında 45-50°C'de ısıtılarak kalkon sentezi gerçekleştirilmiştir (Rao ve Reddy, 2006).



Şekil 2.31: Rao ve Reddy tarafından sentezlenen kumarin-kalkon türevleri

2.6. KALKONLARIN BİYOLOJİK AKTİVİTESİ

Severi ve arkadaşları tarafından hazırlanan bir dizi yeni kalkon türevi bileşiklerin in vitro aldo-redüktaz enzimine karşı inhibisyon etkinliği ve diğer hedef oksidoredüktazlara karşı seçiciliği değerlendirilmiştir. Tüm bileşiklerin aldo-redüktaz enzimine karşı affinite gösterdikleri belirtilmiştir (Severi ve diğ., 1998).

Oksijence zengin yeni kalkon bileşiklerinin *Leishmania donovani* amastigotes'in, *Leishmania major* promastigotes'in in vitro gelişimini inhibe ettikleri bulunmuştur (Nowakowska,2007).

Glycyrrhiza inflata'dan (meyan kökü) izole edilen Likoris, özellikle son yıllarda şekerleme, ilaç ve tütün endüstrisinde kullanılmaktadır. Bu yapılardan likokalkon A ve likokalkon C özellikle *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* ve *Micrococcus luteus*'a karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir (Nowakowska,2007).

Sentezlenen yeni florlu 3,4-dihidroksikalkonların 5-lipoksijenaz inhibitörleri tasarlanmış ve antiperoksidasyon ve invitro antitümör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Tüm florlu kalkonlar sıçan karaciğer mikrozomlarındaki lipid peroksidasyonuna bağlı NADPH'ı uyararak Fe³⁺-ADP inhibisyonunu gerçekleştirmişlerdir ve sıçanlardaki basofilik lesömi-1 (RBL-1) hücrelerini inhibe etmişlerdir (Nakamura ve diğ., 2002).

Senetezlenen yeni alifatik amin grupları içeren kalkon bileşikleri üzerinde yapılan çalışmada en etkili bulunan bileşik, A halkasının 2 konumunda piperazin bulundurmaktadır ve Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a, *Enterococcus faecium* ve *Escherichia coli* bakterilerine karşı aktif olduğu gözlenmiştir (Nielsen ve diğ., 2005).

Yapılan bir çalışmada; B halkasında süstitüe bir seri fenil ürenil kalkon türevleri üzerinde yaptıkları analizlerden elde edilen verilere göre, aromatik A halkasına bağlı büyük gruplar (difloro, dikloro, trimetoksi gibi) varlığında birçok durumda aktivite gözlenmiş ve *Plasmodium falciparum* parazitine karşı bu türevlerin oldukça etkili inhibitörler oldukları ortaya çıkmıştır (Dominguez ve diğ., 2005).

Doğal bir ürün olan *Turmerik* baharatından izole edilen kurkumin ana bileşik olarak ele alınarak anti-anjiyojenez analogları olarak bir dizi kalkon bileşiği sentezlenmiş ve poliferasyon testi uygulanmıştır. Bu bileşiklerden çoğu *in vitro* endotelial hücre gelişimini inhibe etme özelliği göstermişlerdir (Robinson ve diğ., 2005).

Çalışmada Claisen-Schmidt reaksiyonu ile kalkon türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin COX-1/COX-2 izozim inhibisyonları üzerine yapılan incelemeler sonucunda bileşiklerden biri, referans ilaç rofekoksib ile kıyaslanabilir yüksek COX-2 seçicilik indeksi ile dikkate değer inhibisyon göstermiştir (Zarghi ve diğ., 2006).

Başka bir çalışmada sentezlenen yeni kalkon bileşiklerini olası interlökin (IL)-5 inhibitörleri olarak bildirmişlerdir. Sentezlenen bir kalkon bileşiğin 50 µM'da %99.5 inhibisyon, IC₅₀:1.8 µM) en güçlü etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Yang ve diğ., 2007).

Bir dizi hidroksikalkon sentezi gerçekleştirilmiş ve bu bileşiklerin tirozinaz inhibitör aktivitesini araştırılmıştır. Yapılan tetkikler sonucunda birkaç bileşiğin tirozinazda yüksek inhibitör etkisine sahip olduğu gözlenmiştir (Yun ve diğ., 2007).

Farklı bir çalışmada sentezlenen kalkon türevlerinin voltaja bağlı K⁺ kanalı inhibisyon aktivitesi araştırılmış ve sülfonat kalkonlarının etkili bir K⁺ kanal blokörleri olduğu bulunmuştur (Yarishkin ve diğ., 2008).

Sentezlenen 1-fenil-3-{4-[(2E)-3-fenilprop-2enoil]fenil}-tiyoüre ve üre türevlerinin farelerde asetik asit, formalin glutamat uygulanmış ağrılarda bilinen anti-inflamatuvar non-steroidal ve analjezikler ile kıyaslandığında gelecek vaat eden anti-nosiseptif aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Santos ve diğ., 2008).

Kanser tedavisinde kullanılmak için yeni ilaçlar keşfetmek amacıyla on üç hidroksi kalkonların melanoma hücre hatlarına karşı toksisitelerini araştırmışlardır. Bileşiklerden üçünün, hücre hatlarına sitotoksik aktivitesi gözlemlenmiştir. Bu üç bileşikten ikisinin mitokondriyal ATP ve GSH tüketimi gözlenmiş ve melanoma hücrelerinde apoptoz ile hücre ölümünü kolaylaştırdığı bulunmuştur (Navarini ve diğ., 2009).

Yapılan araştırmada 3,4-Metilendioksi kalkon türevlerinin *invivo* ve *invitro* anti-hiperglisemik aktiviteleri üzerine çalışma yapılmış ilk defa kalkonların insülin salgısını arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu durum oral glukoz toleransı testinde serumdaki glukoz düşüşü ile kesişmektedir. Ayrıca çalışılan kalkonlar insülin salgısında ve serum glukozunun düşüşünde glikozid gibi özellik göstermişlerdir. Kalkonların, uygulanmasından 30 dakikadan sonra insülin salgısını arttırma etkisi glipizite göre daha fazladır. Ayrıca kalkonlar insülin hormonunun varlığında veya yokluğunda kas içine glukoz alımını uyarmamaktadır. Oral uygulanan kalkonlar diabetli sıçanlarda glisemide herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Yapılan çalışmaların sonucunda kalkonların insülin salgısına etki ederek antihiperglisemik özelliklere sahip yeni bir bileşik olarak buldukları rapor edilmiştir (Damazio ve diğ., 2009).

Claisen-Schmidt kondenzasyonu kullanılarak baz katalizli ortamda yirmi beş adet kalkon türevi sentezlenmiştir. Bunlardan üçünün *Giardia lamblia*'ya karşı *in vitro* antiparazit etki gösterdiği bildirilmiştir (Montes-Avila ve diğ., 2009).

Yapılan çalışmada yirmi üç adet 3',4',5'-trimetoksikalkon analogları sentezlenmiş ve bu türevlerin LPS/IFN-c makrofajlardaki nitrik oksit (NO) üzerindeki inhibisyon etkileri ve tümör hücrelerindeki çoğalmaya etkisi araştırılmıştır. Bazı kalkon bileşikleri NO üretiminin inhibisyonunda etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca tümör hücrelerindeki çoğalma testi sonuçlarında bazı kalkon bileşiklerin farklı kanser hücre hatlarına karşı dikkate değer inhibisyon gösterdikleri rapor edilmiştir (Rao ve diğ., 2009).

Çeşitli hidroksil sübstitüenti içeren kalkonların ve bazı kalkon analoglarının sıçan karaciğer hücrelerinden elde edilen mitokondriler üzerindeki sitotoksik mekanizmasını araştırılmış ve bazı kalkon bileşiklerinin fosforilasyonu inhibe ettikleri gözlenmiştir (Guzy ve diğ., 2010).

İnsan akciğer karsinoma hücrelerine, 4'-(p-toluen sülfonilamino)-3,4-dihidroksi kalkon bileşiği uygulandığında kayda değer hücre ölümüne neden olmuştur. Bu araştırmanın sonunda kalkon türevinin olası bir antikanser ilaç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Kim ve diğ., 2010).

Sülfonat ve sülfonamid türevi kalkonlarla yapılan bir çalışmada hormon seviyelerinin ve nöronal transmitterlerin düzenlenmesinde görev alan TREK2 kanalını farklı şekilde düzenledikleri bildirilmiştir. (Kim ve diğ., 2010).

Sentetik bir kalkon olan flavokavin B'nin (6'-hidroksi-2',4'-dimetoksikalkon) muhtemel antinosiseptif aktivitesi araştırılmıştır. Oral ve intraperitoneal yolla uygulanmış flavokavin B'nin dikkate değer ve doza bağlı olarak inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışma sonunda elde edilen bulgulara göre flavokavin B'nin, farelerde hem kimyasal hem de termal model ağrılara karşı etkili olduğu gözlenmiş ve hem periferik hem de merkezi analjezik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Mohamad ve diğ., 2010).

Yeni bir türev olan (E)- α -benziltiyo kalkonlar referans ilaç olarak imatinib ile kıyaslandığında lösemik K562 hücrelerindeki BCR-ABL fosforilasyonunda etkili inhibitörler olarak gösterilmektedirler. Bu kalkon türevleri lösemik hücrelerdeki BCR-ABL fosforilasyonunu bloke edebilme özelliği ve K562 hücrelerinin çoğalmasını inhibe etme özelliği ile bu yapının antikanser ajanların geliştirilmesi çalışmalarında gelecek vaat eden bir yapı olduğu gösterilmiştir (Reddy ve diğ., 2010).

Sentezlenen on adet yeni mono- ve di-O-prenil kalkon türevlerinin 5-lipooksijenaz (5-LOX) inhibisyon aktivitesini araştırılmış ve in vitro 5-LOX inhibisyon testi sonucunda di-O-prenil kalkonların mono-O-prenil kalkonlardan daha yüksek potansiyele sahip oldukları görülmüştür. Yapılan ileri araştırmalar sonucunda bu bileşiğin meme kanseri hücre hattı MCF-7'de antiproliferatif etki gösterdiği belirtilmiştir (Reddy ve diğ., 2010).

Helicobacter pylori inhibitörleri elde etmek amacıyla yirmi üç adet 3',4',5'-trimetoksikalkon analogları sentezlenmiştir. Bu bileşikler ayrıca hem referans *Helicobacter pylori* suşuna karşı hem de çoklu ilaç dirençli *Helicobacter pylori* suşlarına karşı bakterisid aktivite göstermişlerdir (Lai ve diğ., 2010).

Yapılan çalışmada yirmi dört adet kalkon türevinin limfoblastik lösemi hücre hattına karşı etkinliği araştırılmıştır. Üç kalkon türevi konsantrasyona bağlı sitotoksikite göstermiş ve apoptozis ile hücre ölümünün azaldığı gözlemlenmiştir (Winter ve diğ., 2010).

Sentezlenen 6-kloro-2H-kromen-3-il grubu içeren bir dizi kalkon türevi *Leishmania major*'ün promastigot formuna karşı in vitro olarak test edilmiştir. Test edilen bütün türevlerin yüksek antileişmanyal aktivite gösterdikleri belirtilmiştir (Nazarian ve diğ., 2010).

Sentezlenen bir dizi kalkon türevleri olan (2E,2'E)-1,1'-(3-hidroksi-5-metilbifenil-2,6-diil) bis(3-sübstitüe fenil-prop-2-en-1-on)'ların, insan meme kanserine, MCF-7 (östrojene duyarlı çoğalan meme kanseri modeli) ve HeLa (servikal kanser) hücre hattına ve insan embriyonik böbrek (HEK-293) hücrelerine, MDA-MB-231 (östrojene bağılı agresif meme kanseri modeli) hücre hatlarına karşı antikanser aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Sharma ve diğ., 2010).

İmidazon içeren yeni kalkon türevlerinin dokuz farklı tip kanserden türeyen (akciğer, melanoma, kolon, CNS, lösemi, ovarian renel, meme ve prostat) elli üç adet panel insan tümör hücre hatlarına karşı antikanser aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Kamal ve diğ., 2010).

Azot içeren bazı kalkonlar sentezlenmiş ve antiinflamatuvar aktivite ile ilgili siklooksijenaz-2 (COX-2), tripsin ve β -glukuronidaz inhibisyonu gibi aktiviteleri test edilmiştir. Antioksidant potansiyelleri ise, 1,1-difenil-2-pikril hidrazin (DPPH) radikalini temizleme aktivitesi kullanılarak gösterilmiştir. Bu kalkon türevlerinin pro inflamatuvar enzimler üzerinde etkili inhibitörler oldukları ve orta etkili radikal temizleme potansiyeline sahip oldukları bildirilmiştir (Bandgar ve diğ., 2010).

β -laktam-kalkon'a bağılı 1,2,3-triazol türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin akciğer, lösemi, prostat, , kalın bağırsak kanser hücrelerine karşı aktivitelerini incelemiştir. Çalışmanın bulgularına göre -OCH₃ grubunun bağılı olduğu kalkon türevinin kalın barsak kanser hücresine karşı en etkili olduğunu bildirmiştir (Pardeep ve diğ., 2011).

Yapılan çalışmada kalkonların A halkasının 2-konumuna bağılı bulunan -Br, -Cl, -I, -OH gruplarının normal konsantrasyonda (210-236 mg/dl), rosiglitazon ve pioglitazon gibi referans ilaçlara göre daha iyi antidiyabetik aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (Hsieh ve diğ., 2012).

Bir dizi yeni 4-metoksi-2-asetilbenzofuran bazlı kalkonlar sentezlemiş ve bunların antioksidant aktiviteleri, butilhidroksianisol (BHA) referans alınarak in vitro ortamda incelemiştir. Sonuç olarak çalışmada sentezlenen 2-hidroksi-3metoksifenil türevi taşıyan kalkon yapısının standarttan daha aktif olduğunu tespit edilmiştir (Naik ve diğ., 2012).

Sülfon ve bisülfon içerikli iki farklı kalkon türevinin *Aspergillus niger* ve *Candida albicans* bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri olduğu belirtilmiştir (Konduru ve diğ., 2012).

Kalkon türevi olan altı farklı prenil (3-metilbut-2-en-1-il) molekülleri sentezlenmiş ve bunların in vitro antikanser aktivitesi üç farklı tümör hücresine karşı incelemiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda sentezlenen (E)-1-(2-((1Z,5E)-2,7dimetilokta-1,5-dieniloksi)fenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil) prop-2-en-1-on' un üç farklı tümör hüresine karşı aktif olduğu belirtilmiştir (Neves ve diğ., 2012).

N-4-piperazinil-siproflaksin-kalkon türevleri sentezlenmiş ve bunların farklı kanser hücreleri ile bu hücrelerin çoğalmasına karşı etkileri incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda 3-nitrofenil içeren kalkon türevinin lösemiye sebep olan hücrelere karşı etkili olduğu belirtilmiştir (Abdel-Aziz ve diğ., 2013).

Yapılan araştırmada (E)-6-(3-(4-(1-karboksietoksi)fenil)-3-oksoprop-1-enil)-2okso-2H-kromin-3-karboksilikasit kalkon türevinin hiperlimidemik sıçanlarda etkili olduğunu ve sıçanlarda kolesterol, fosfolipid ve trigliserid oranlarını % 26, % 24 ve % 25 oranlarında düşürdüğünü belirtmişlerdir (Sashidhara ve diğ., 2013)

Başka bir çalışmada 3-(4-hidroksifenil)-1-(2-hidroksifenil)-propenon ve 1-(2,6-dihidroksi-4-metoksifenil)-3-fenilpropenon yapısındaki iki farklı kalkon türevinin in vivo anti inflamatuvar etkisi olduğu belirtilmiştir (Chen ve diğ., 2013).

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1.KULLANILAN CİHAZ VE KİMYASALLAR

Tez çalışmasında sentezlenen moleküllerinin karakterizasyonun aydınlatılması için;

- FT-IR analizleri; kürsümüzde bulunan Bruker Vertex 70 FT-IR Spektrofotometresi ile ATR tekniği kullanılarak alınmıştır.
- NMR analizi Bruker 500 MHz Gemini ve C-NMR analizi Varian 125 MHz Gemini Spektrofotometreleri ile İ.Ü.Cerrahpaşa İleri Analizler Lab. ve Yıldız Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü NMR laboratuvarında alınmıştır.
- Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları ise, Buchi Melting Point B-540 erime noktası cihazı ile belirlenmiştir.

3.2.KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER

Tablo 3.1: Kullanılan kimyasal malzemeler

Kullanılan Kimyasal	Firma Adı
Salisilaldehit	Merck
Etilasetoasetat	Merck
Trietil amin	Merck
<i>L</i> -pirolin	Merck
Anilin	Merck
4-amino benzamid	Merck
Benzaldehit	Merck

Tablo 3.1 (devam): Kullanılan kimyasal malzemeler devamı

p-nitro benzaldehit	Merck
p-dimetilamino benzaldehit	Merck
Furfural	Merck
2-metil benzaldehit	Merck
3-brom benzaldehit	Merck
TLC Silika Jel 60 F254 (20x20)	Merck
Hidroklorik asit	Merck
Sodyum nitrit (NaNO_2)	Merck
Etanol	Merck
Metanol	Merck
Sodyum hidroksit (NaOH)	Merck
Etilasetat	Merck

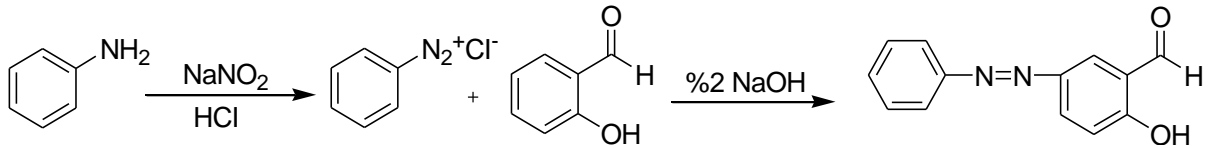
3.3. BAŞLANGIÇ MADDELERİNİN SENTEZİ

Çalışmamızda ilk olarak salisililaldehidin; anilin ve 4-aminobenzamid ile diazolandırılması ile elde edilen iki adet diazosalisilaldehid (5-(2-fenildiazenil)-salisilaldehit, 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit) kullanılmıştır. Daha sonra salisilaldehit ve diazosalisilaldehit türevlerinin etilasetoasetat ile Knoevenagel reaksiyonundan 3 adet 3-asetil kumarin türevi (3-asetilkumarin, 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin, 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin) sentezlenmiştir.

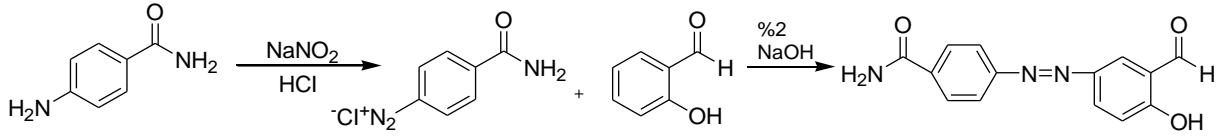
3.3.1. Salisilaldehitin Diazolandırılması

3.3.1.1. 5-(2-diazenil)salisilaldehit (2) ve 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3) Sentezi

0,05 mol anilin (veya 4-aminobenzamid) bir balonda yaklaşık 10 mL derişik hidroklorik asit içinde çözdürülür ve manyetik karıştırıcı ile sürekli karıştırılır. Hazırlanan çözelti buz banyosuna yerleştirilerek soğutulur, reaksiyon 0-5⁰C arasında gerçekleşmektedir. Bir beherde 20 mL %20'lik NaNO₂ çözeltisi hazırlanır ve hazırlanan anilin çözeltisine damla damla eklenir. İlave işleminden sonra karışım buz banyosunda sıcaklık 0-5⁰C 'yi geçmeyecek şekilde 1 saat karıştırılır. Bu sırada 0,05 mol salisilaldehit %2 NaOH (100 mL) çözeltisine eklenir ve 0-5⁰C'ye soğutulur. Hazırlanan bu çözelti 0-5⁰C'de 1 saatte karışan anilin çözeltisinin üzerine damla damla ilave edilir. Daha sonra reaksiyon balonu 1-2 saat buz banyosunda karışmaya devam eder. Oluşan katı kısım süzülür ve etanolden kristalizasyon ile saflaştırılır (Li ve diğ.,2012).



Şekil 3.1: 5-(2-fenildiazenil)-salisilaldehit (2) sentez reaksiyonu

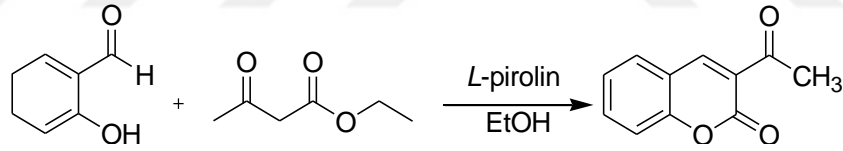


Şekil 3.2: 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3) sentez reaksiyonu

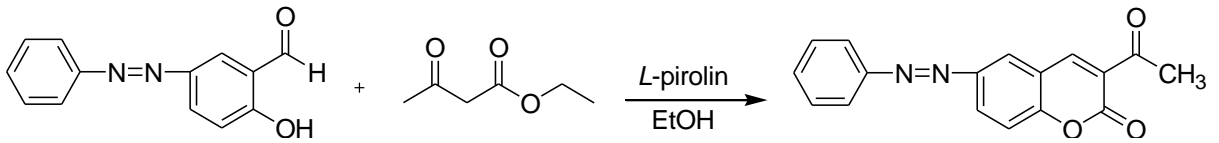
3.3.2. 3-Asetil Kumarin Bileşiklerinin Sentezi

3.3.2.1. 3-Asetil Kumarin (4) , 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin (5) ve 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin(6) Sentezi

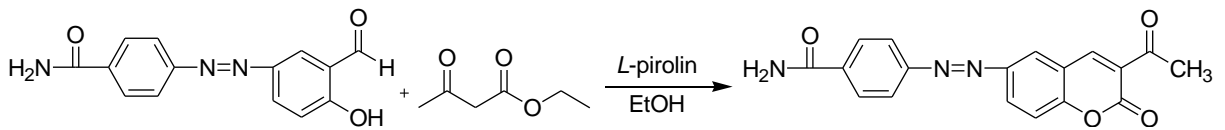
0,01 mol salisilaldehit [veya 5-(2-fenildiazenil)-salisilaldehit veya 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit] ile 0,01 mol etil asetoasetat 40 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 30 mg L-pirolin katalizörlüğünde 90°C de 12 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kiristallendirilerek saflaştırıldı (Karade ve diğ., 2007; Li ve diğ., 2012).



Şekil 3.3: 3-asetil kumarin (4) sentez reaksiyonu



Şekil 3.4: 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin (5) sentez reaksiyonu

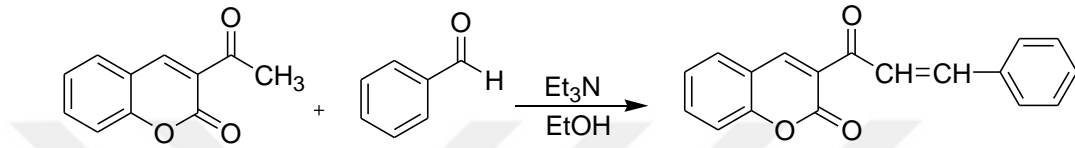


Şekil 3.5: 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin (6) sentez reaksiyonu

3.4.KALKON-KUMARİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ

3.4.1. 3-(1-keto-3-fenil-2-propen-1-il)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4a)

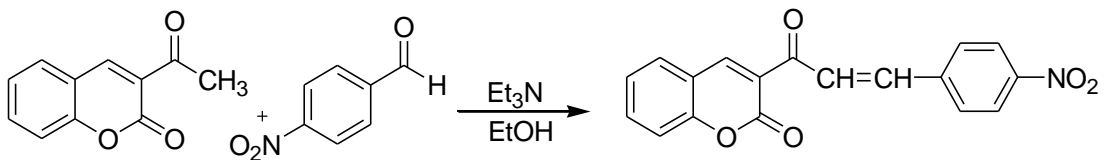
0,015 mol 3-asetil kumarin ile 0,018 mol benzaldehit 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,3 mL Et₃N katalizörlüğünde 90⁰C de 16 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kiristallendirilerek saflaştırıldı (Rao ve Reddy, 2006).



Şekil 3.6: 3-(1-keto-3-fenil-2-propen-1-il)-2H-1-benzopiran-2-on sentez (4a) reaksiyonu

3.4.2 3-[3-(4-nitrofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4b)

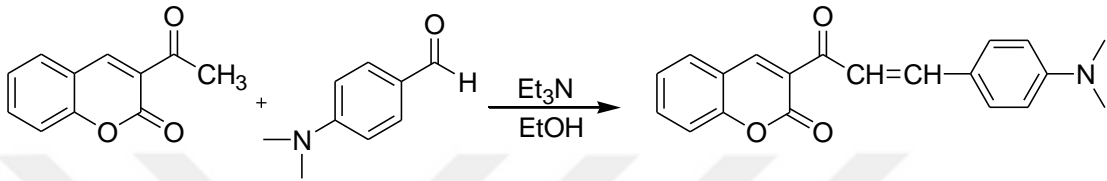
0,015 mol 3-asetil kumarin ile 0,018 mol p-nitro benzaldehit 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,3 mL Et₃N katalizörlüğünde 90⁰C de 16 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kiristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.7: 3-[3-(4-nitrofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on sentez (4b) reaksiyonu

3.4.3. 3-[3-[(4-Dimetilamino)fenil]]-1keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4c)

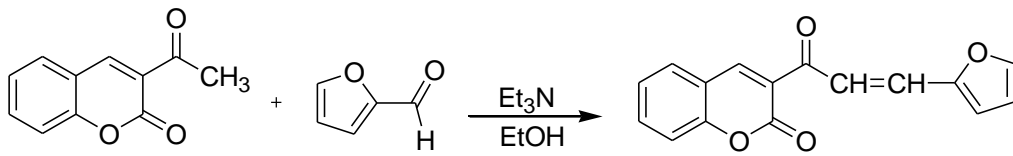
0,015 mol 3-asetil kumarin ile 0,018 mol p-dimetilamino benzaldehit 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,3 mL Et₃N katalizörlüğünde 90⁰C de 16 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.8: 3-[3-[(4-Dimetilamino)fenil]]-1keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4c) sentez reaksiyonu

3.4.4. 3-[3-(2-Furanil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4d)

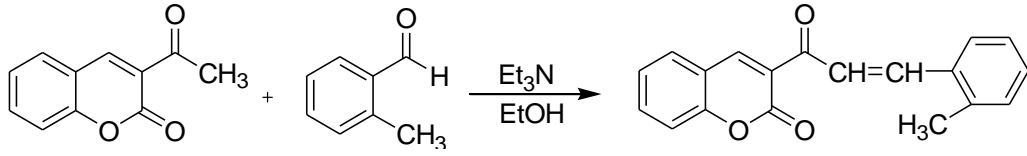
0,015 mol 3-asetil kumarin ile 0,018 mol furfural 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,3 mL Et₃N katalizörlüğünde 90⁰C de 16 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.9: 3-[3-(2-Furanil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4d) sentez reaksiyonu

3.4.5. 3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4e)

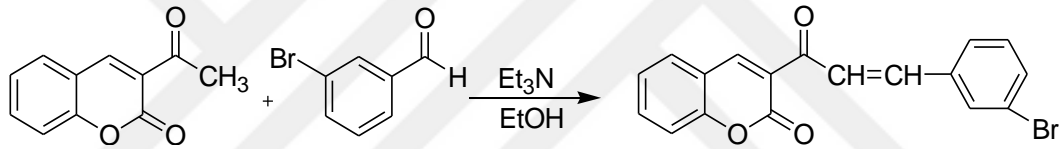
0,015 mol 3-asetil kumarin ile 0,018 mol 2-metil benzaldehit 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,3 mL Et₃N katalizörlüğünde 90⁰C de 16 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.10: 3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4e) sentez reaksiyonu

3.4.6. 3-[3-(3-bromofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4f)

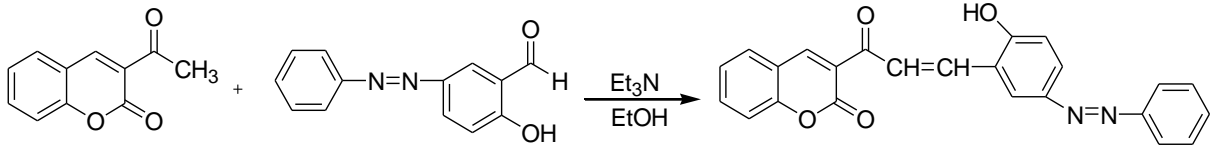
0,015 mol 3-asetil kumarin ile 0,018 mol 3-brom benzaldehit 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,3 mL Et₃N katalizörlüğünde 90⁰C de 16 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.11: 3-[3-(3-bromofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4f) sentez reaksiyonu

3.4.7. 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4g)

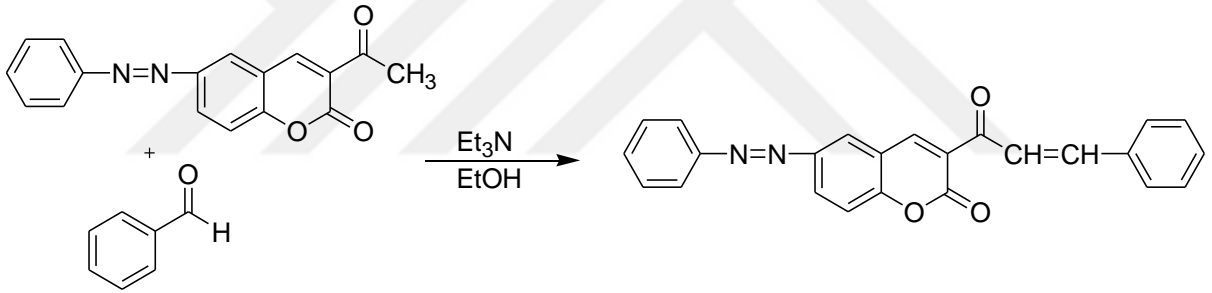
0,015 mol 3-asetil kumarin ile 0,018 mol 5-(2-fenildiazenil)-salisilaldehit 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,3 mL Et₃N katalizörlüğünde 90⁰C de 16 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.12: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil]-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4g) sentez reaksiyonu

3.4.8. 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5a)

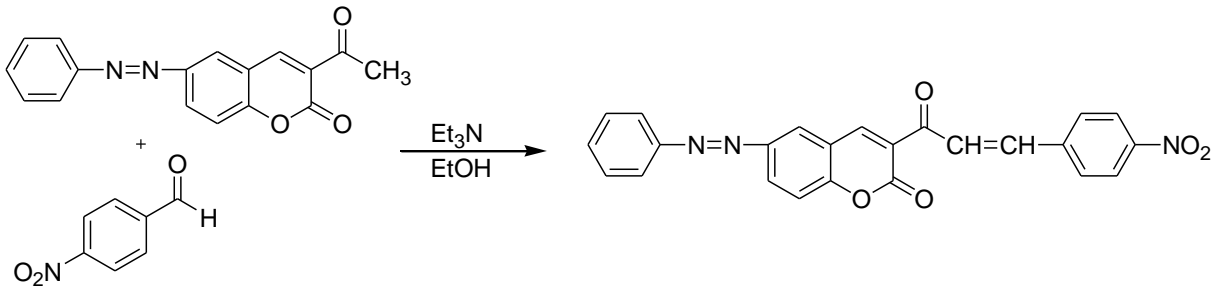
0,015 mol 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin ile 0,018 mol benzaldehit 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,6 mL Et_3N katalizörlüğünde 90°C de 24 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kiristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.13: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5a) sentez reaksiyonu

3.4.9. 3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5b)

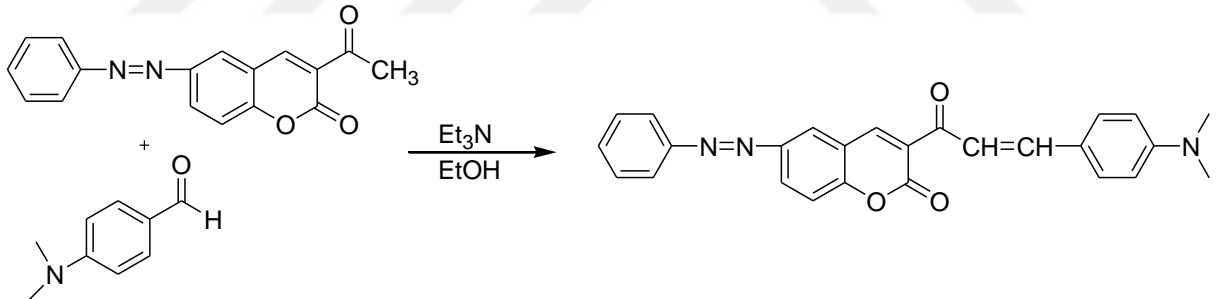
0,015 mol 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin ile 0,018 mol p-nitro benzaldehit 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,6 mL Et_3N katalizörlüğünde 90°C de 24 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım metanolden kiristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.14: 3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on sentez (5b) reaksiyonu

3.4.10. 3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5c)

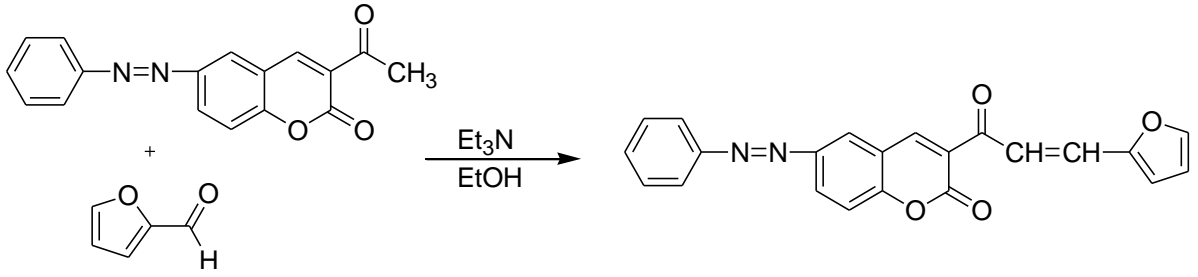
0,015 mol 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin ile 0,018 mol p-dimetilamino benzaldehit 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,6 mL Et₃N katalizörlüğünde 90⁰C de 24 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.15: 3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5c) sentez reaksiyonu

3.4.11. 3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5d)

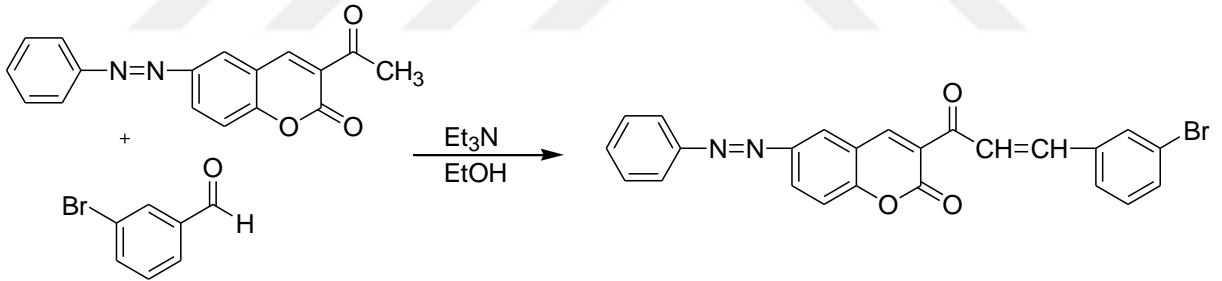
0,015 mol 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin ile 0,018 mol furfural 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,6 mL Et₃N katalizörlüğünde 90⁰C de 24 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.16: 3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on sentez (5d) reaksiyonu

3.4.12. 3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5e)

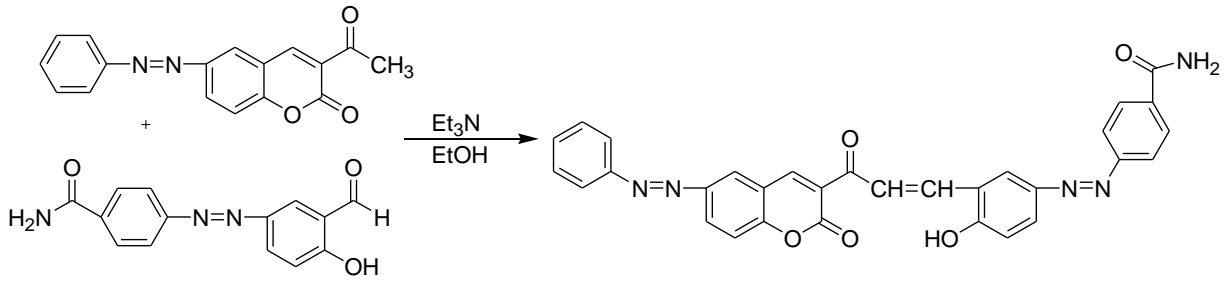
0,015 mol 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin ile 0,018 mol 3-bromo benzaldehit 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,6 mL Et₃N katalizörlüğünde 90⁰C de 24 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kiristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.17: 3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5e) sentez reaksiyonu

3.4.13. 3-[3'-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil) diazenil)fenil]-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5f)

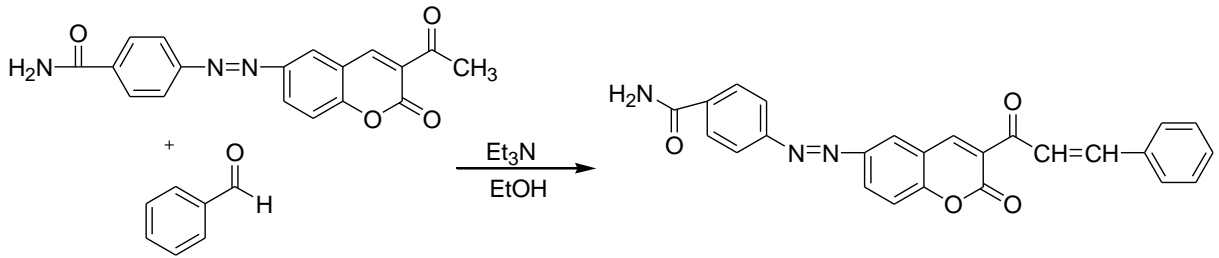
0,015 mol 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin ile 0,018 mol 5-[2-(4-amidofenil) diazenil]-salisilaldehit 5 mL etanol içerisinde çözündürülmüş ve 0,6 mL Et₃N katalizörlüğünde 90⁰C de 24 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kiristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.18: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil]-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5f) sentez reaksiyonu

3.4.14. 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6a)

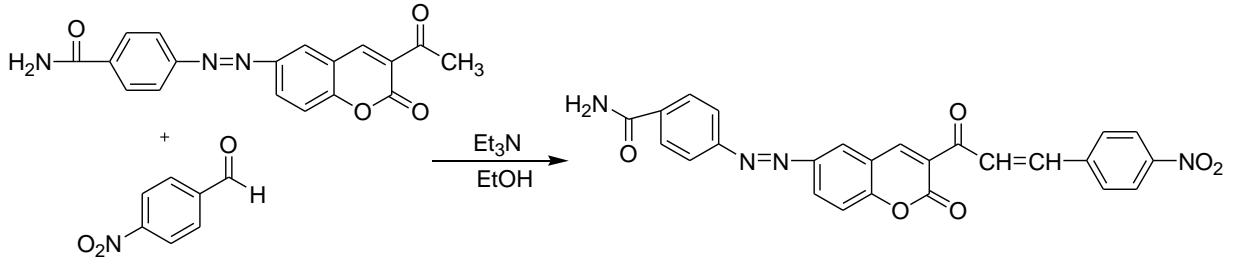
0,015 mol 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin ile 0,018 mol benzaldehit 5 mL etanol içerisinde çözüldürülmüş ve 0,6 mL Et_3N katalizörlüğünde 90°C de 24 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kiristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.19: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-)-2H-1-benzopiran-2-on (6a) sentez reaksiyonu

3.4.15. 3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6b)

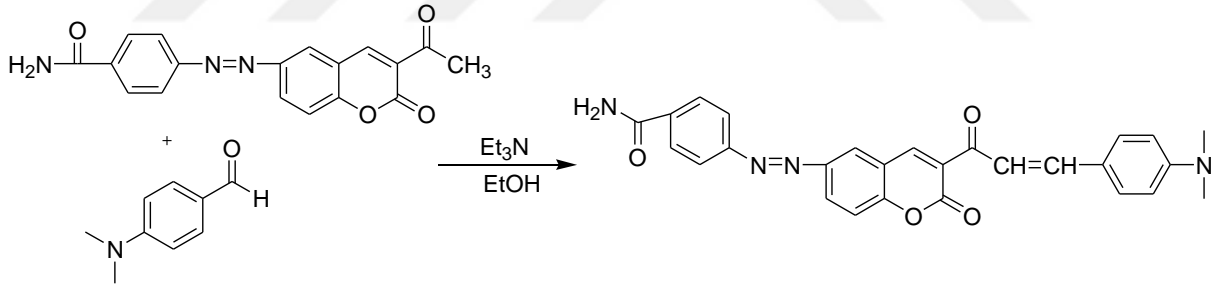
0,015 mol 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin ile 0,018 mol p-nitro benzaldehit 5 mL etanol içerisinde çözüldürülmüş ve 0,6 mL Et_3N katalizörlüğünde 90°C de 24 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kiristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.20: 3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6b) sentez reaksiyonu

3.4.16. 3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (6c)

0,015 mol 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin ile 0,018 mol p-dimetilamino benzaldehit 5 mL etanol içerisinde çözüldürülmüş ve 0,6 mL Et₃N katalizörlüğünde 90⁰C de 24 saat reflüks edildi. TLC ile reaksiyon kontrol edilerek yeni ürün oluştuğu gözlemlendi. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan katı kısım etanolden kiristallendirilerek saflaştırıldı.



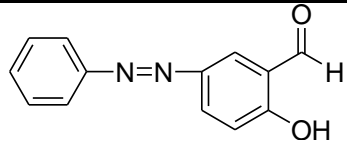
Şekil 3.21: 3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6c) sentez reaksiyonu

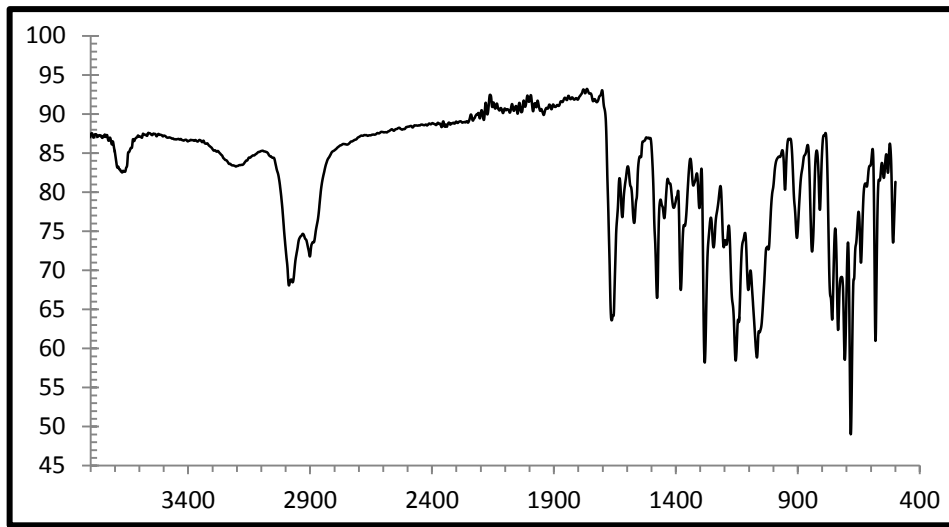
4. BULGULAR

4.1.SENTEZLENEN DİAZOSALİSİLALDEHİTLER

4.1.1. 5-(2-diazenil)salisilaldehit (2)

Tablo 4.1: 5-(2-diazenil)salisilaldehit (2)

Bileşğin Adı	5-(2-diazenil)salisilaldehit (2)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂
Mol Tartısı (g mol ⁻¹)	226.23
Erime Noktası (°C) Bulunan	128,4-129,9
Erime Noktası (°C) Literatür	128-130 (Odabaşı ve diğ., 2006)
Fiziksel Hali	Kahverengi kristal
Verim (%)	90,1
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol

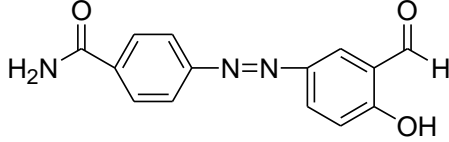


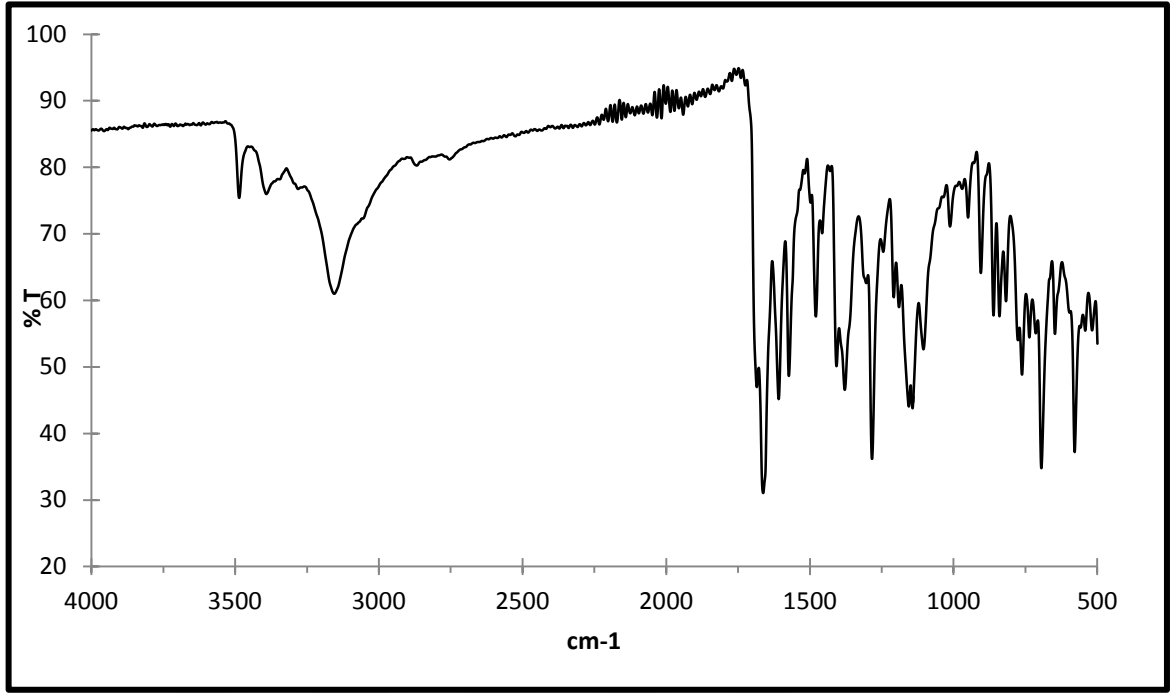
Şekil 4.1: 5-(2-diazenil)salisilaldehit (2)

IR (ATR, cm⁻¹): 3654, 2992, 2889, 1654, 1478, 1381, 1280, 1152, 1064.

4.1.2. 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3)

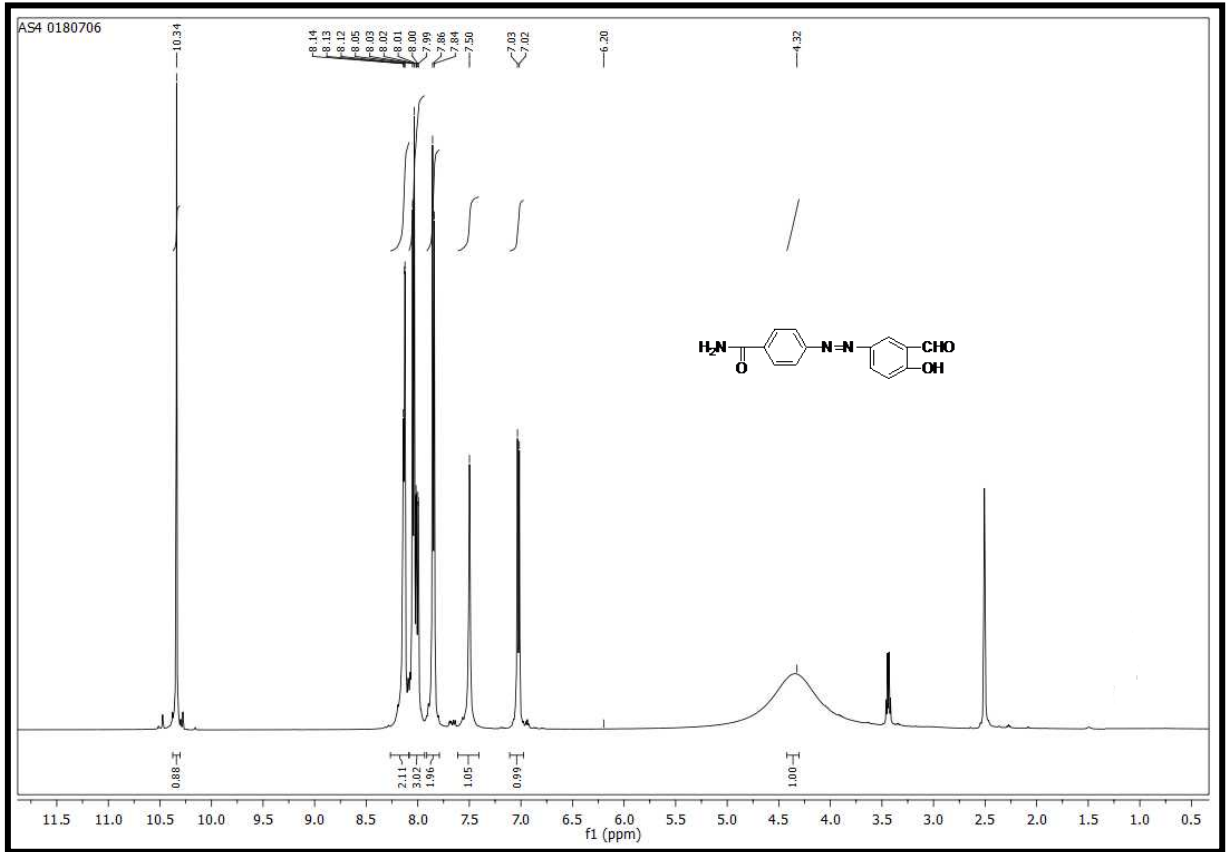
Tablo 4.2: 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3)

Bileşğin Adı	5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	269.26
Erime Noktası (°C) Bulunan	310 °C de bozundu.
Erime Noktası (°C) Literatür	--
Fiziksel Hali	Turuncu kristal
Verim (%)	84
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 62,25, H: 4,12, N: 15,61 , O: 17,83
Bulunan	C: 62,22, H: 4,13, N: 15,64 , O: 17,81



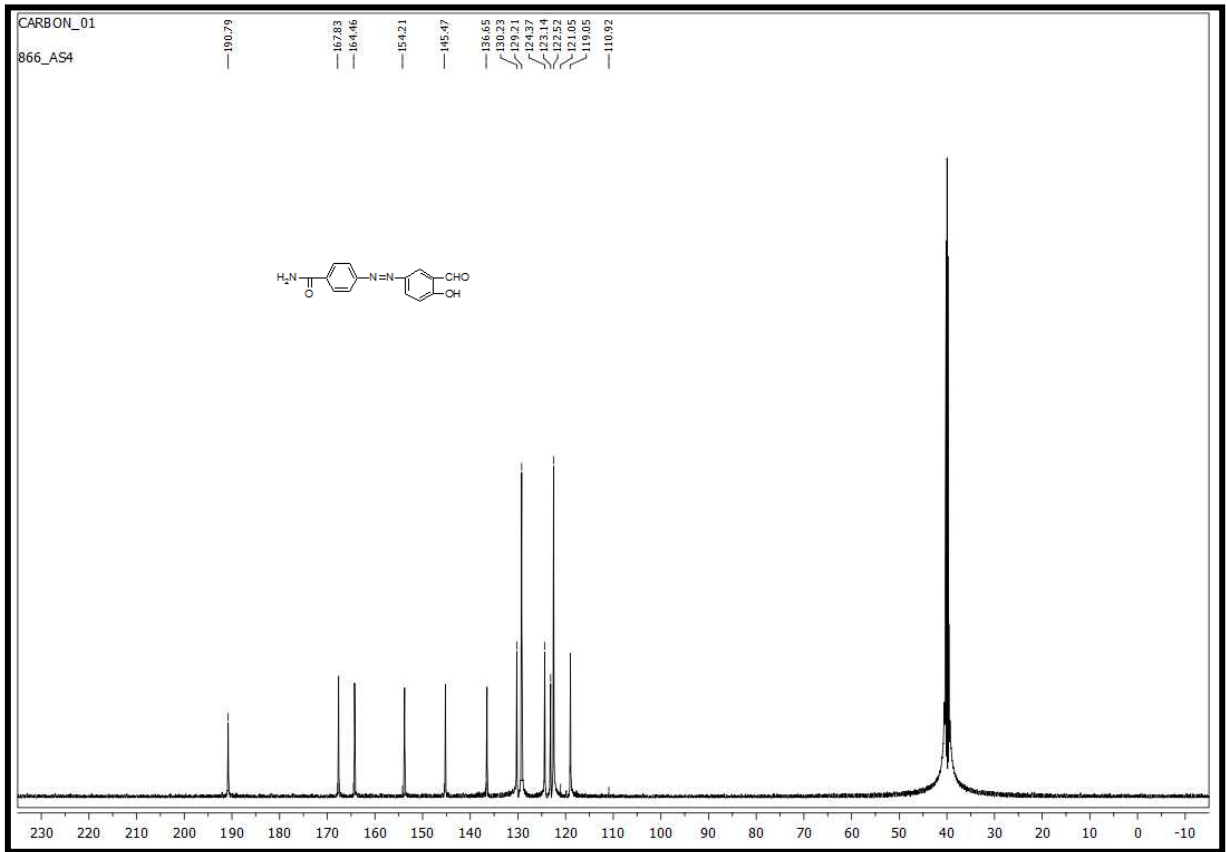
Şekil 4.2: 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3)'in IR spektrumu

IR (ATR, cm^{-1}): 3489, 3397, 3166, 1665, 1610, 1574, 1477, 1409, 1381, 1282, 1137, 1108.



Şekil 4.3: 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3)'in ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm): 10.34 (s, 1H, CHO), 8.14 (s, 1H, Arom. CH), 8.13 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, Arom. CH), 8.05 (s, 1H, Arom. CH), 8.03 (s, 1H, Arom. CH), 8.01 (dd, 1H, $J=9.0$ ve $J=2.4$ Hz, Arom. CH), 7.85 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, NH₂), 7.50 (s, 1H, Arom. CH), 7.02 (d, 1H, $J=9.0$ Hz, Arom. CH), 4.39 (s, 1H, OH)



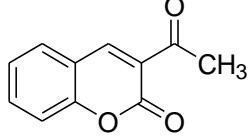
Şekil 4.4: 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (3)'in ^{13}C NMR spektrumu

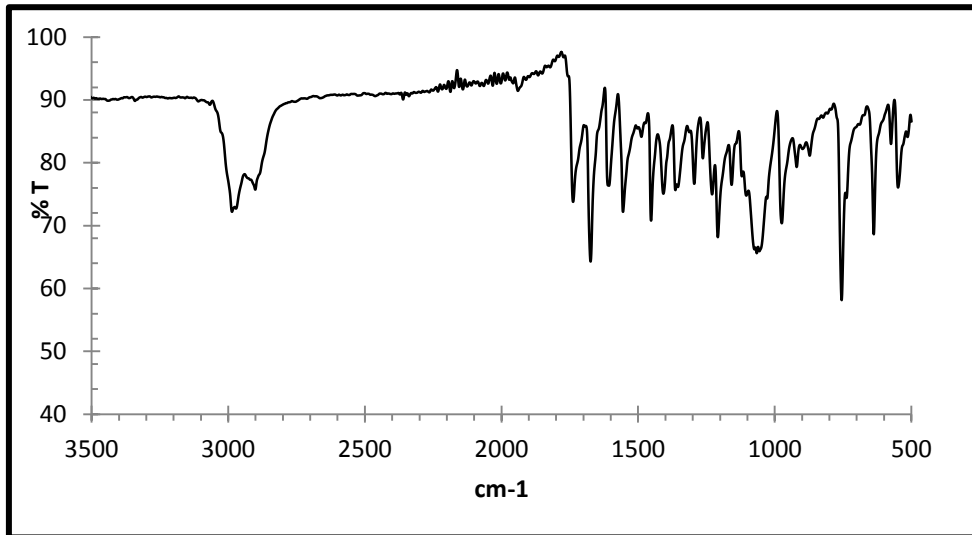
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 190.79 (C=O; aldehit), 167.83 (C=O; amid), 164.46, 154.21, 145.47, 136.65, 130.23, 129.21, 124.37, 122.52, 119.05.

4.2.SENTEZLENEN 3-ASETİL KUMARİN BİLEŞİKLERİ

4.2.1. 3-Asetil Kumarin (4)

Tablo 4.3: 3-Asetil kumarin (4)

Bileşğin Adı	3-Asetil kumarin (4)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₁ H ₈ O ₃
Mol Tartısı (g mol ⁻¹)	188.18
Erime Noktası (°C) Bulunan	120.8-121 °C
Erime Noktası (°C) Literatür	120-122 °C (Karade ve diğ., 2012)
Fiziksel Hali	Sarı kristal
Verim (%)	76
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol

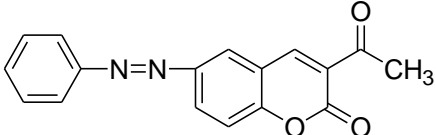


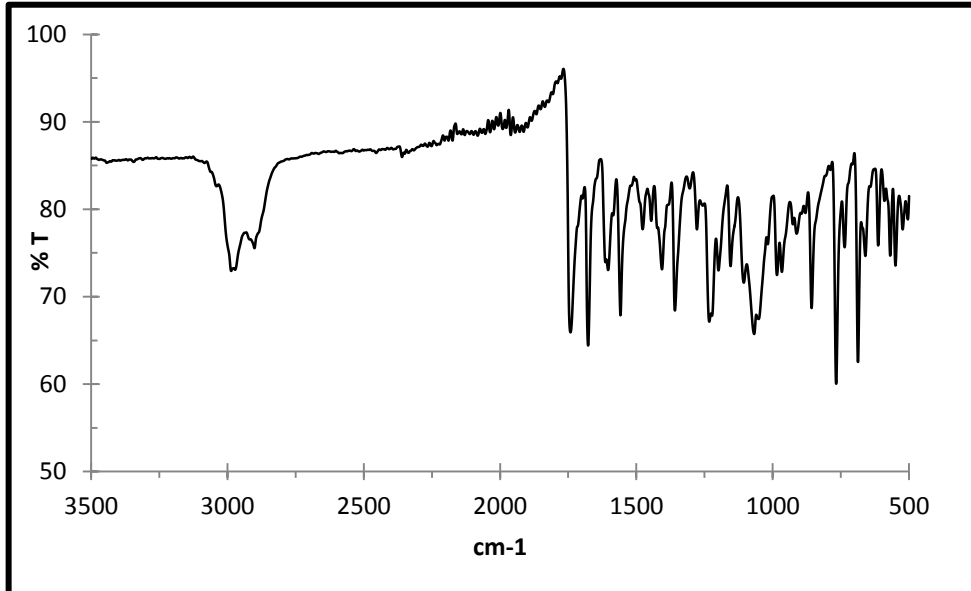
Şekil 4.5: 3-asetil kumarin (4) IR spektrumu

IR (ATR, cm⁻¹): 2990, 2894, 1740, 1673, 1602, 1551, 1450, 1208, 1077.

4.2.2. 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin (5)

Tablo 4.4: 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin(5)

Bileşğin Adı	6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin (5)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₃
Mol Tartısı (g mol ⁻¹)	292.29
Erime Noktası (°C) Bulunan	209,1-209,3 °C
Erime Noktası (°C) Literatür	200-202 °C (Sivaguru ve diğ., 2016) 213-214 °C (Li ve diğ., 2012)
Fiziksel Hali	Turuncu kristal
Verim (%)	58
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol

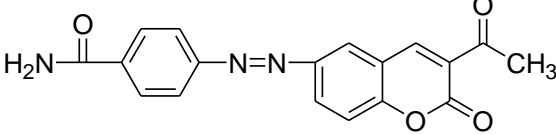


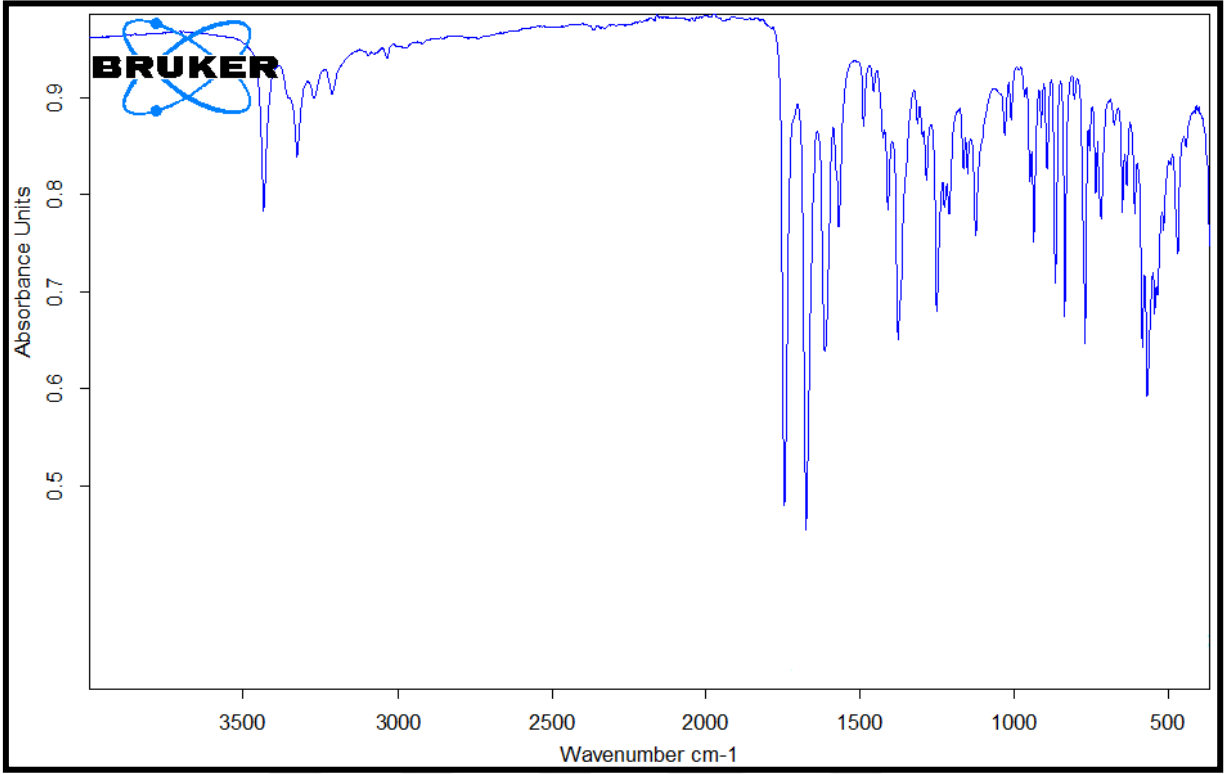
Şekil 4.6: 6-(2-fenildiazenil)-3-asetilkumarin (5) IR spekturumu

IR (ATR, cm⁻¹): 2990, 2874, 1726, 1606, 1555, 1334, 1177, 1063.

4.2.3. 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin(6)

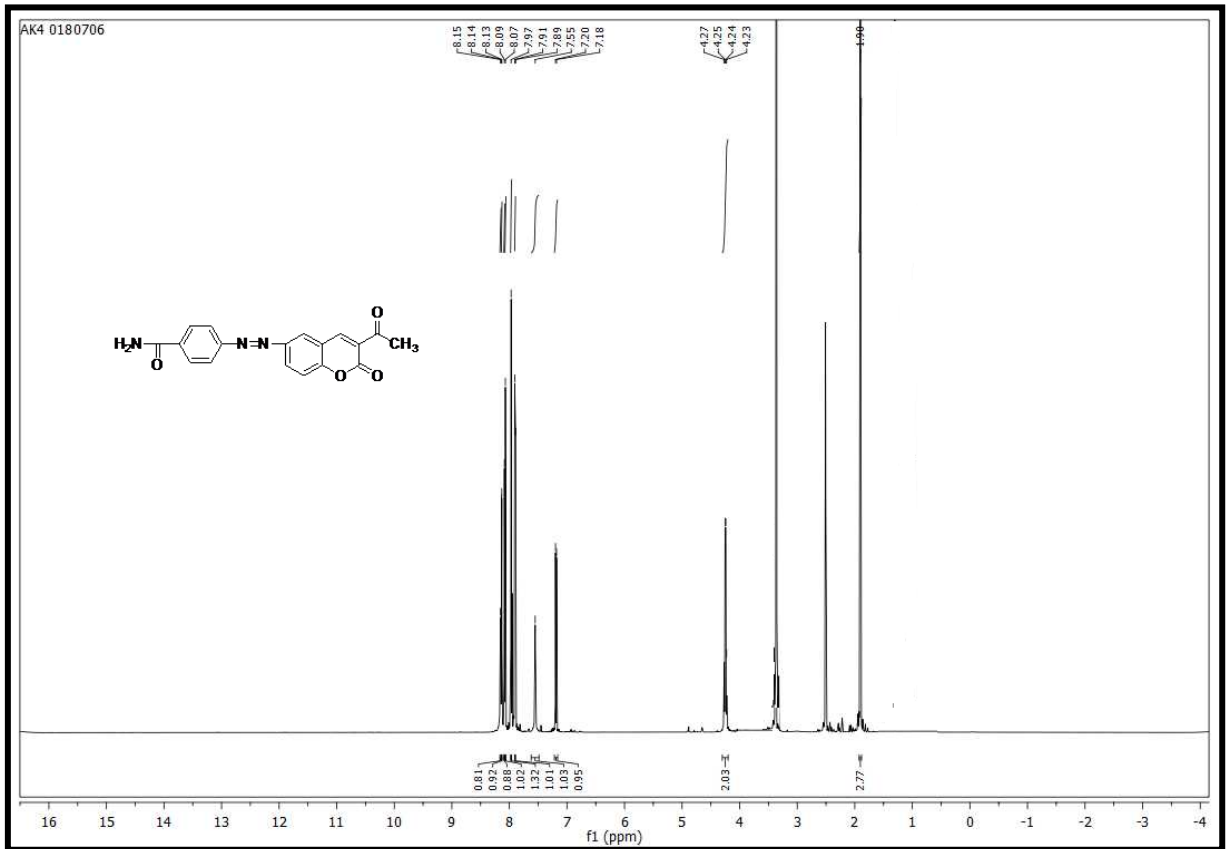
Tablo 4.5: 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin(6)

Bileşğin Adı	6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin (6)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₄
Mol Tartısı (g mol ⁻¹)	335.31
Erime Noktası (°C) Bulunan	400 °C'de bozundu
Erime Noktası (°C) Literatür	---
Fiziksel Hali	Turuncu kristal
Verim (%)	52,5
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 64,47; H 3.91; N: 12,53; O:19,09
Bulunan	C: 64,45; H 3.90; N: 12,55; O:19,06



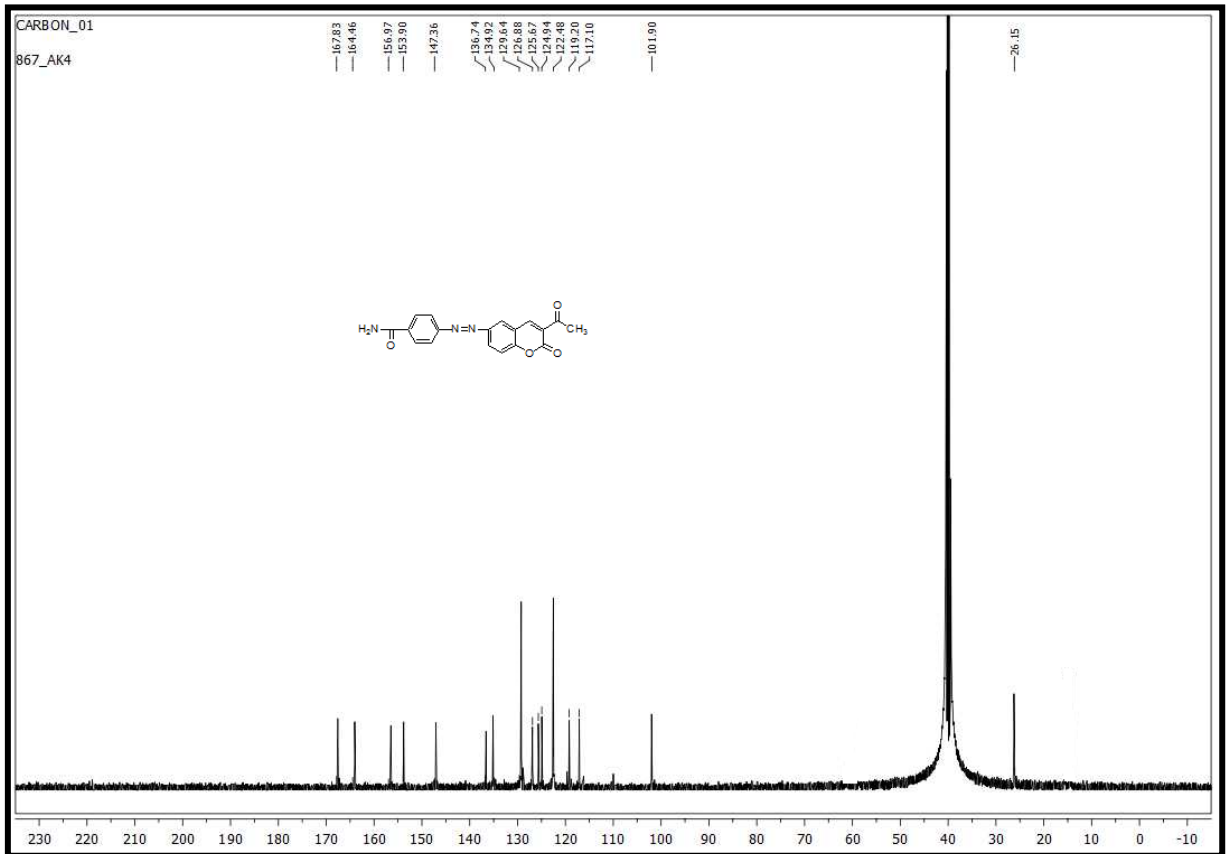
Şekil 4.7: 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin (6) IR spektrumu

IR (ATR, cm⁻¹): 3433, 3325, 1742, 1673, 1567, 1375, 1249, 1124, 649.



Şekil 4.8: 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin (6) ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ /ppm): 8.15 (s, 1H, Olefinik CH), 8.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, Arom. CH), 8.09 (s, 1H, Arom. CH), 8.07 (s, 1H, Arom CH), 7.97 (s, 1H, Arom. CH), 7.90 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, Arom. CH), 7.55 (s, 1H, Arom. CH), 7.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, Arom. CH), 4.23-4.27 (m, 2H, NH_2), 1.90 (s, 3H, CH_3)



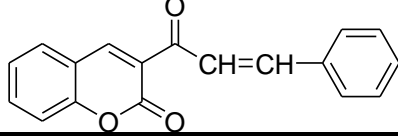
Şekil 4.9: 6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-3-asetilkumarin (6) ^{13}C NMR spektrumu

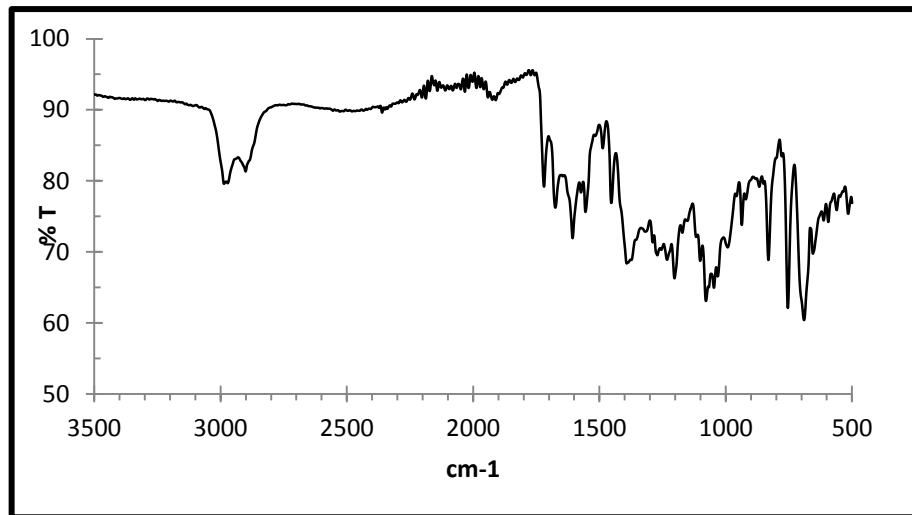
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 167.83 (C=O; amid), 164.45 (C=O; keton), 156.97 (C=O; lakton), 153.90, 147.36, 136.74, 134.92, 129.64, 126.88, 125.67, 124.94, 122.48, 119.20, 117.20, 101.90, 26.15 (CH_3)

4.3.SENTEZLENEN KALKON-KUMARİN BİLEŞİKLERİ

4.3.1. 3-(1-keto-3-fenil-2-propen-1-il)-2H-1-benzopiran-2-on (4a)

Tablo 4.6: 3-(1-keto-3-fenil-2-propen-1-il)-2H-1-benzopiran-2-on(4a)

Bileşğin Adı	3-(1-keto-3-fenil-2-propen-1-il)-2H-1-benzopiran-2-on (4a)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₈ H ₁₂ O ₃
Mol Tartısı (g mol ⁻¹)	276.29
Erime Noktası (°C) Bulunan	173,3-174,6 °C
Erime Noktası (°C) Literatür	170-172°C (Lunkad ve Sawat, 2018) 185-187°C (Gupta ve diğ., 2012)
Fiziksel Hali	Mat sarı kristal
Verim (%)	63
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol

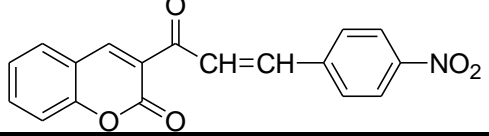


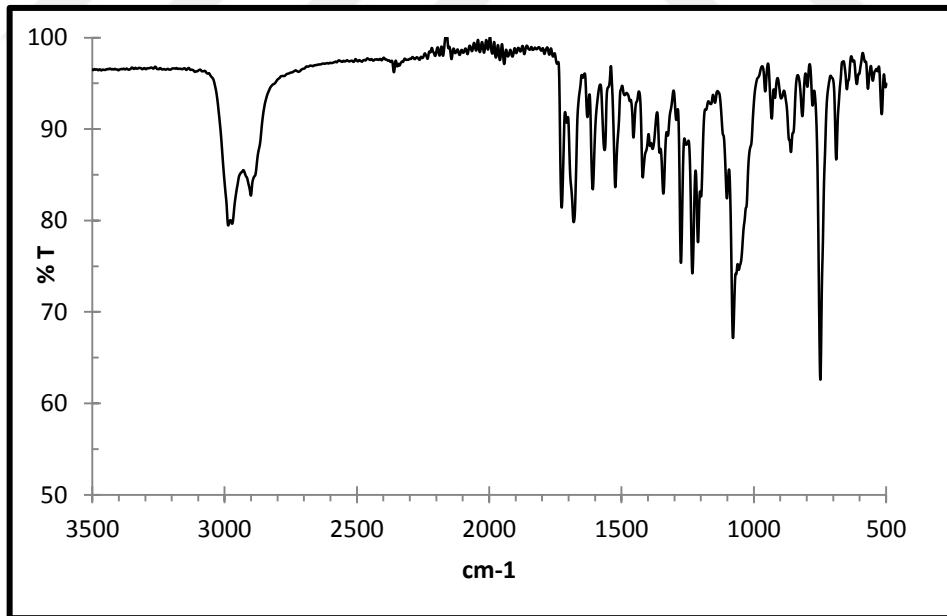
Şekil 4.10: 3-(1-keto-3-fenil-2-propen-1-il)-2H-1-benzopiran-2-on (4a) IR spekturumu

IR (ATR, cm⁻¹): 2971, 2894, 1722, 1667, 1609, 1550, 1455, 1396, 1196, 1080.

4.3.2. 3-[3-(4-nitrofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4b)

Tablo 4.7: 3-[3-(4-nitrofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on(4b)

Bileşğin Adı	3-[3-(4-nitrofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4b)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₈ H ₁₁ NO ₅
Mol Tartısı (g mol⁻¹)	321.28
Erime Noktası (°C) Bulunan	300,3-300,8 °C
Erime Noktası (°C) Literatür	272-274 °C (Mahmoud, 2015)
Fiziksel Hali	donuk sarı kristal
Verim (%)	47
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol

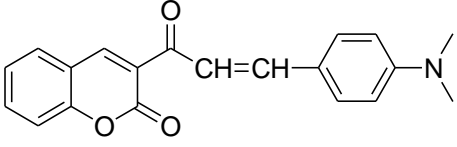


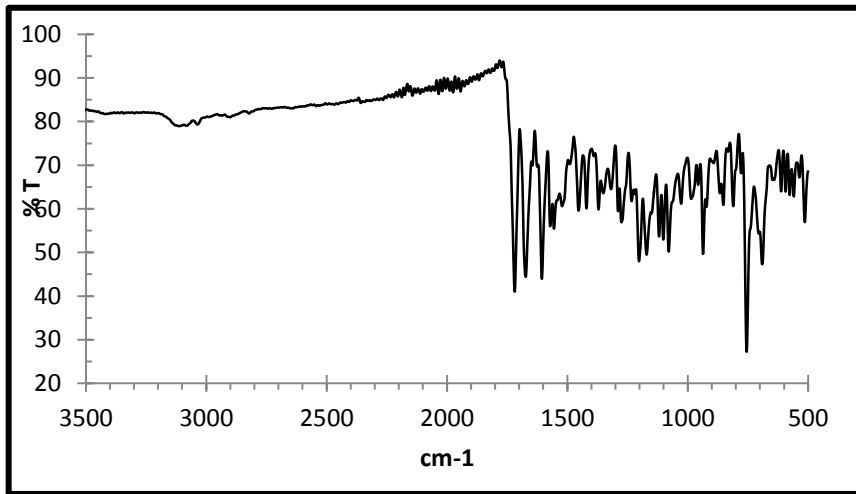
Şekil 4.11: 3-[3-(4-nitrofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4b) IR spekturumu

IR (ATR, cm⁻¹): 2978, 2898, 1724, 1675, 1607, 1525, 1416, 1345, 1273, 1228, 1078.

4.3.3. 3-[3-[(4-Dimetilamino)fenil]]-1keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4c)

Tablo 4.8: 3-[3-[(4-Dimetilamino)fenil]]-1keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on(4c)

Bileşğin Adı	3-[3-[(4-Dimetilamino)fenil]]-1keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4c)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃
Mol Tartısı (g mol ⁻¹)	319.95
Erime Noktası (°C) Bulunan	279,9-280,5 °C
Erime Noktası (°C) Literatür	281-282°C (Rao ve Reddy, 2006)
Fiziksel Hali	Açık pembe kristal
Verim (%)	65
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol

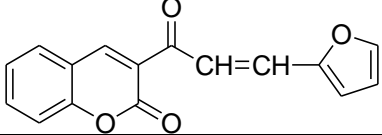


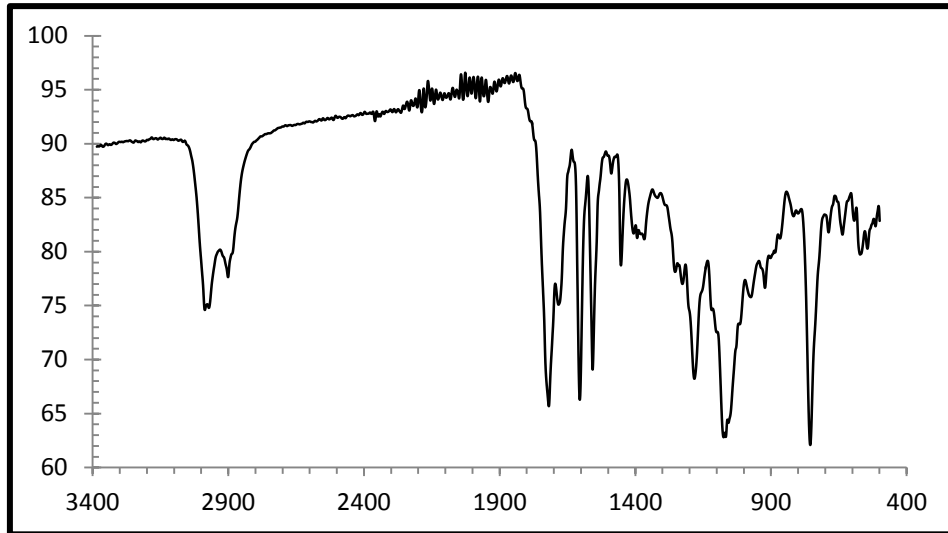
Şekil 4.12: 3-[3-[(4-Dimetilamino)fenil]]-1keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4c) IR spektrumu

IR (ATR, cm⁻¹): 3110, 1721, 1668, 1608, 1572, 1553, 1455, 1417, 1276, 1203, 1165, 1077.

4.3.4 3-[3-(2-Furanil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4d)

Tablo 4.9: 3-[3-(2-Furanil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on(4d)

Bileşğin Adı	3-[3-(2-Furanil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4d)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₁₀ O ₄
Mol Tartısı (g mol ⁻¹)	266.25
Erime Noktası (°C) Bulunan	156,7-157,2 °C
Erime Noktası (°C) Literatür	152-154°C (Patil ve Sawant, 2015)
Fiziksel Hali	Sarı kristal
Verim (%)	53
Saflaştırma	Kristalizasyon : Etanol

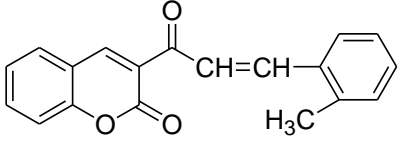


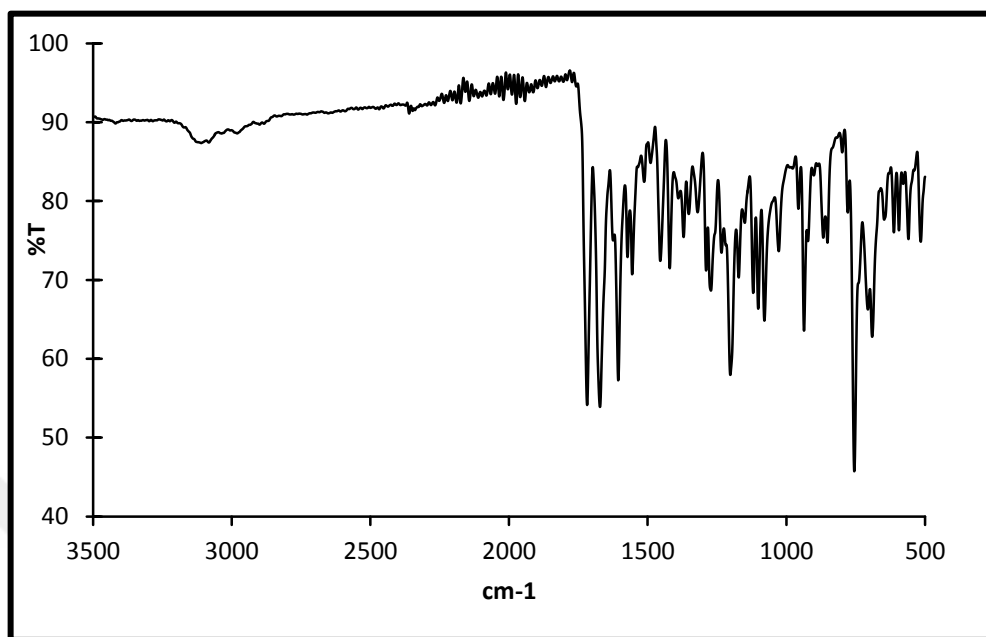
Şekil 4.13: 3-[3-(2-Furanil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4d) IR spektrumu

IR (ATR, cm⁻¹): 2970, 2906, 1725, 1681, 1606, 1555, 1455, 1185, 1078.

4.3.5. 3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4e)

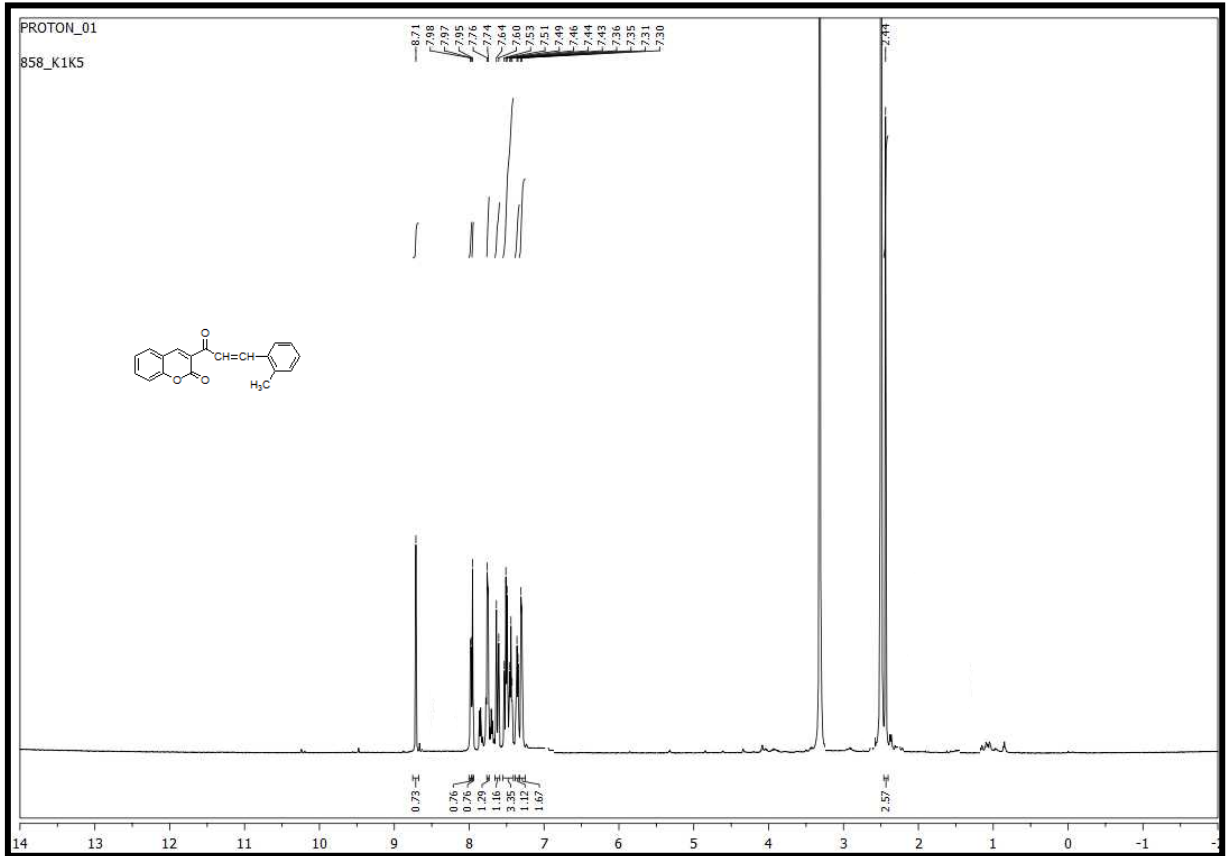
Tablo 4.10: 3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4e)

Bileşğin Adı	3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4e)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₁₉ H ₁₄ O ₃
Mol Tartısı (g mol⁻¹)	290.31
Erime Noktası (°C) Bulunan	168.3-169.5°C
Erime Noktası (°C) Literatür	--
Fiziksel Hali	Açık sarı kristal
Verim (%)	46
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 78,61; H:4,86; O: 16,53
Bulunan	C: 78,64; H:4,83; O: 16,51



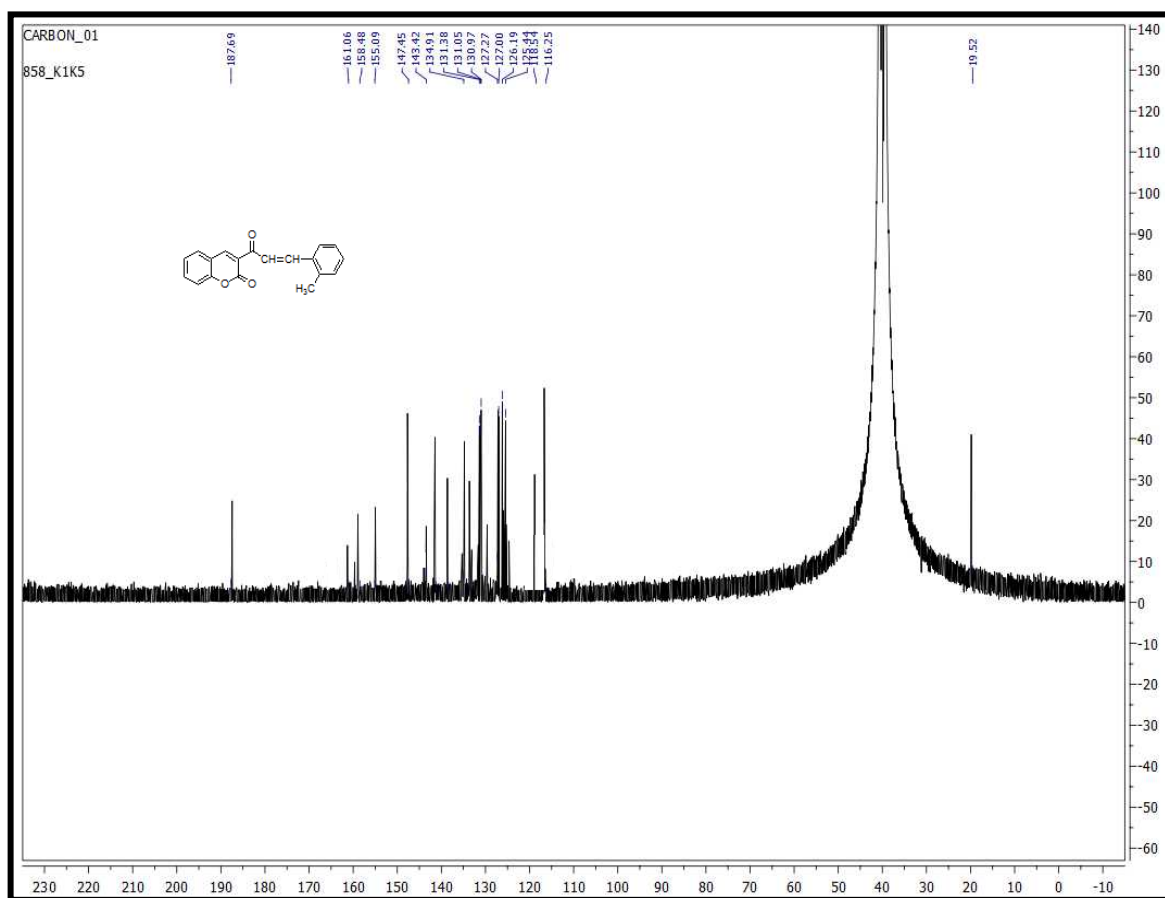
Şekil 4.14: 3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4e) IR spektrumu

IR (ATR, cm⁻¹): 3112, 1717, 1674, 1608, 1456, 1422, 1204, 1101, 1077.



Şekil 4.15: 3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4e) ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm): 8.71 (s, 1H, Olefinik CH), 7.98 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.95 (s, 1H, Arom. CH), 7.75 (d, 1H, $J=8.1$ Hz, Arom. CH), 7.62 (m, 1H, Arom. CH) veya 7.62 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, Arom. CH), 7.48 (dt, $J=15.0$ ve $J=9.3$ Hz, 3H, Arom. CH), 7.35 (d, $J=7.0$ Hz, 1H, Arom. CH), 7.30 (d, $J=6.0$ Hz, 2H, Arom. CH ve $\text{CH}=\text{CH}$), 2.44 (s, 3H, CH_3)



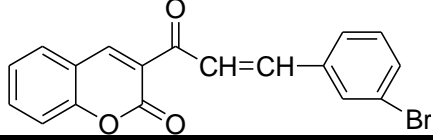
Şekil 4.16: 3-[3-(2-metilfenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4e)

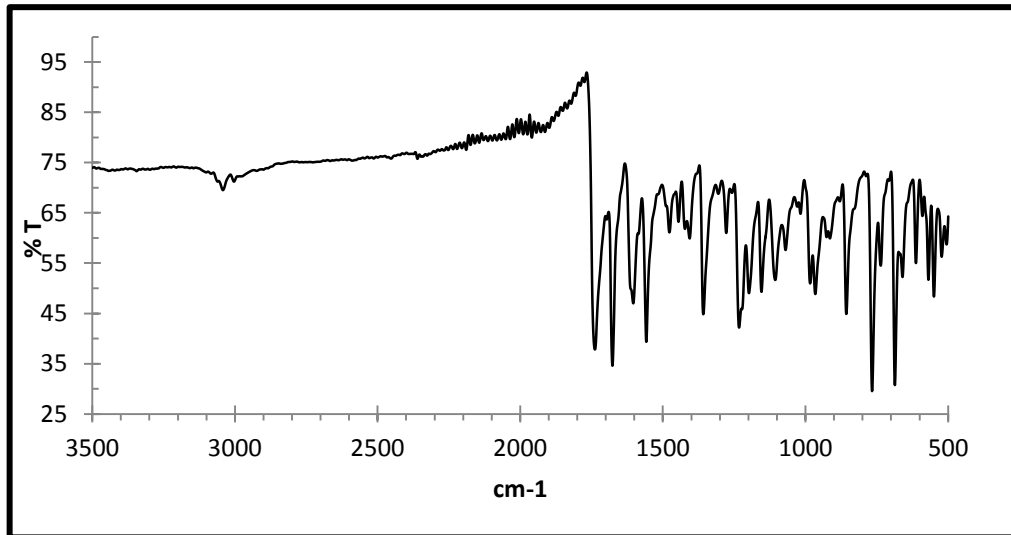
^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 187.7 (=CH-CO), 161.06 (C=O; lakton), 158.48, 155.09, 145.45, 141.21, 138.38, 134.91, 133.51, 131.38, 131.05, 130.97, 127.27, 127.0, 126.19, 125.44, 118.54, 116.25, 19.52

4.3.6. 3-[3-(3-bromofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4f)

Tablo 4.11: 3-[3-(3-bromofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4f)

Bileşğin Adı	3-[3-(3-bromofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{18}H_{11}BrO_3$
Mol Tartısı (gmol^{-1})	355.18
Erime Noktası ($^{\circ}C$) Bulunan	196,8-198,7 $^{\circ}C$
Erime Noktası ($^{\circ}C$) Literatür	185-187 $^{\circ}C$ (Gupta ve diğ., 2012)
Fiziksel Hali	Koyu sarı kristal
Verim (%)	67
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol

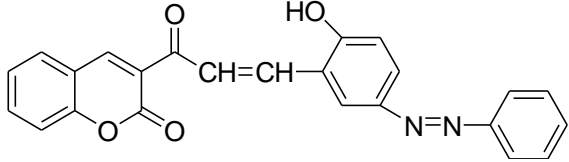


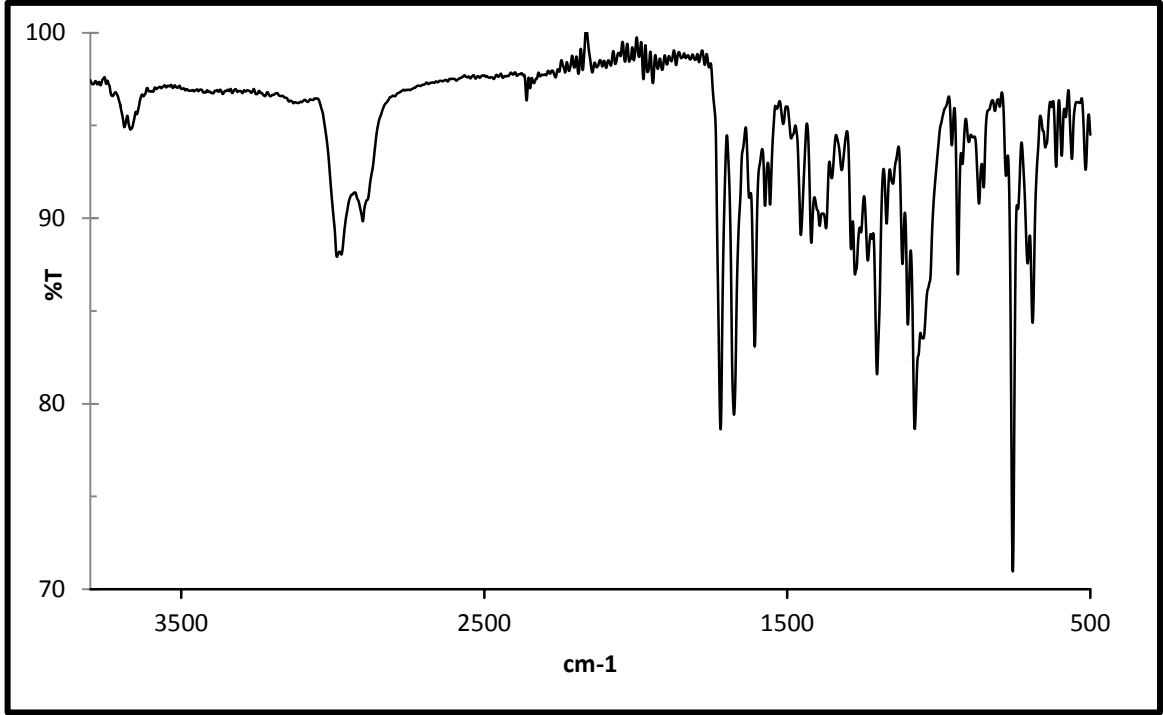
Şekil 4.17: 3-[3-(3-bromofenil)-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (4f) IR spektrumu

IR (ATR, cm^{-1}): 3046, 3009, 1742, 1674, 1598, 1556, 1355, 1228, 1152, 764, 686.

4.3.7. 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil]-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4g)

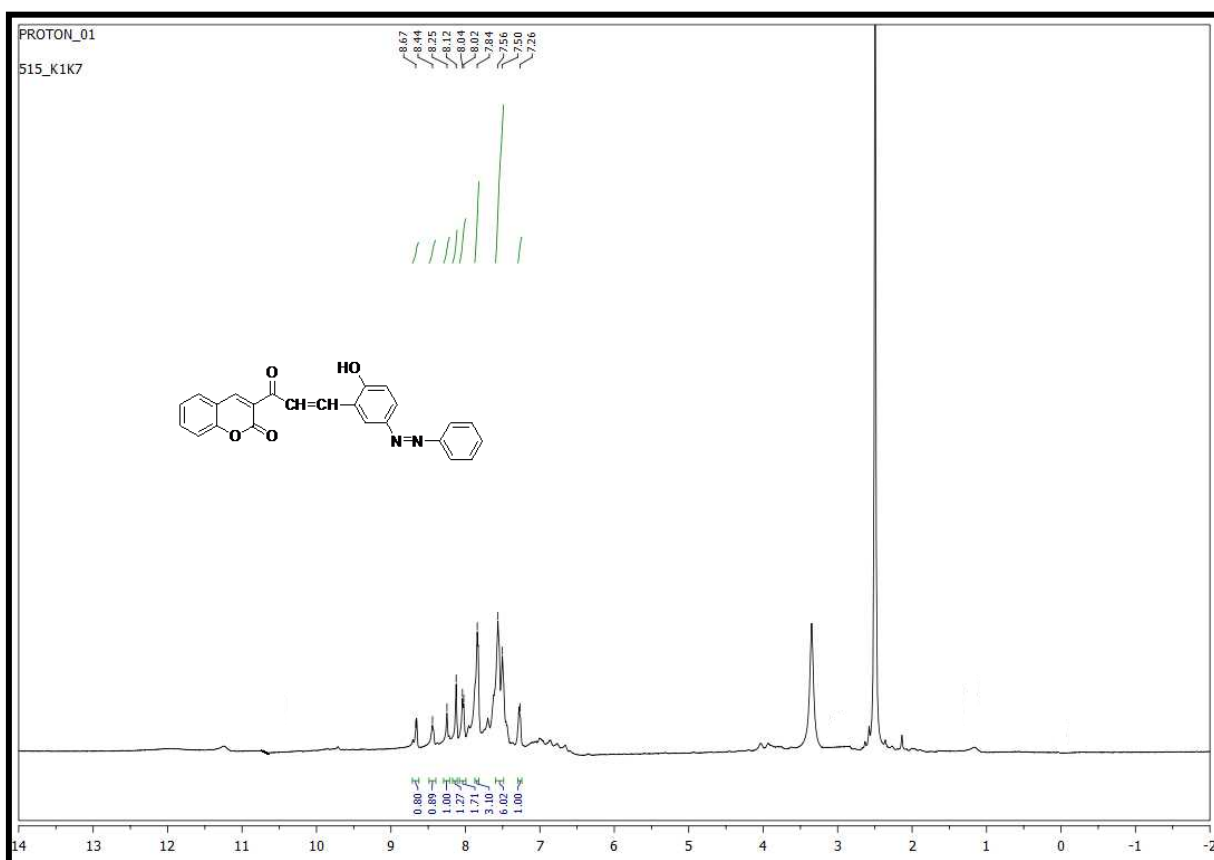
Tablo 4.12: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil]-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4g)

Bileşimin Adı	3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil]-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4g)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₄ H ₁₆ N ₂ O ₄
Mol Tartısı (g mol⁻¹)	396.39
Erime Noktası (°C) Bulunan	248 °C'de bozundu
Erime Noktası (°C) Literatür	--
Fiziksel Hali	Koyu mat sarı kristal
Verim (%)	49
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 72,72; H:4,07; N: 7,07; O: 16,14
Bulunan	C: 72,70; H:4,05; N: 7,04; O: 16,11



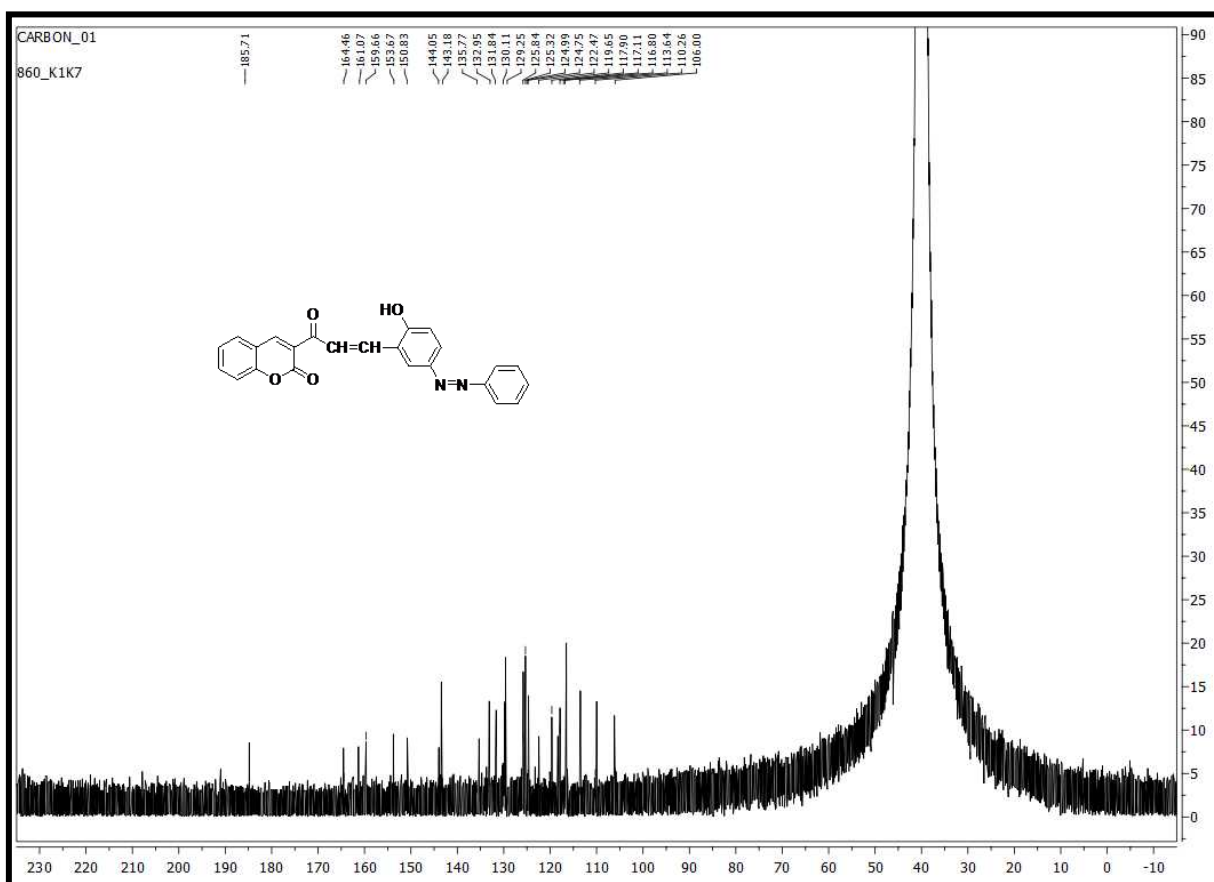
Şekil 4.18: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil]-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4g) IR spekturumu

IR (ATR, cm⁻¹): 3691, 2990, 2889, 1721, 1673, 1608, 1561, 1204, 1076



Şekil 4.19: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil]-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4g) ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm): 8.67 (s, 1H, Olenifik CH), 8.44 (s, 1H, Arom. CH), 8.25 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 8.12 (s, 1H, Arom. CH), 8.03 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Arom. CH), 7.84 (s, 3H, Arom. CH), 7.50-7.56 (m, 6H, Arom. CH . $\text{CH}=\text{C}$), 7.26 (s, 1H, OH)

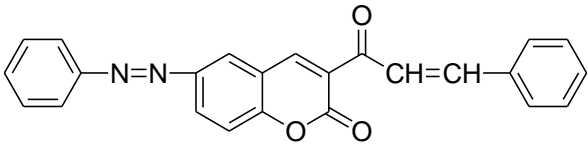


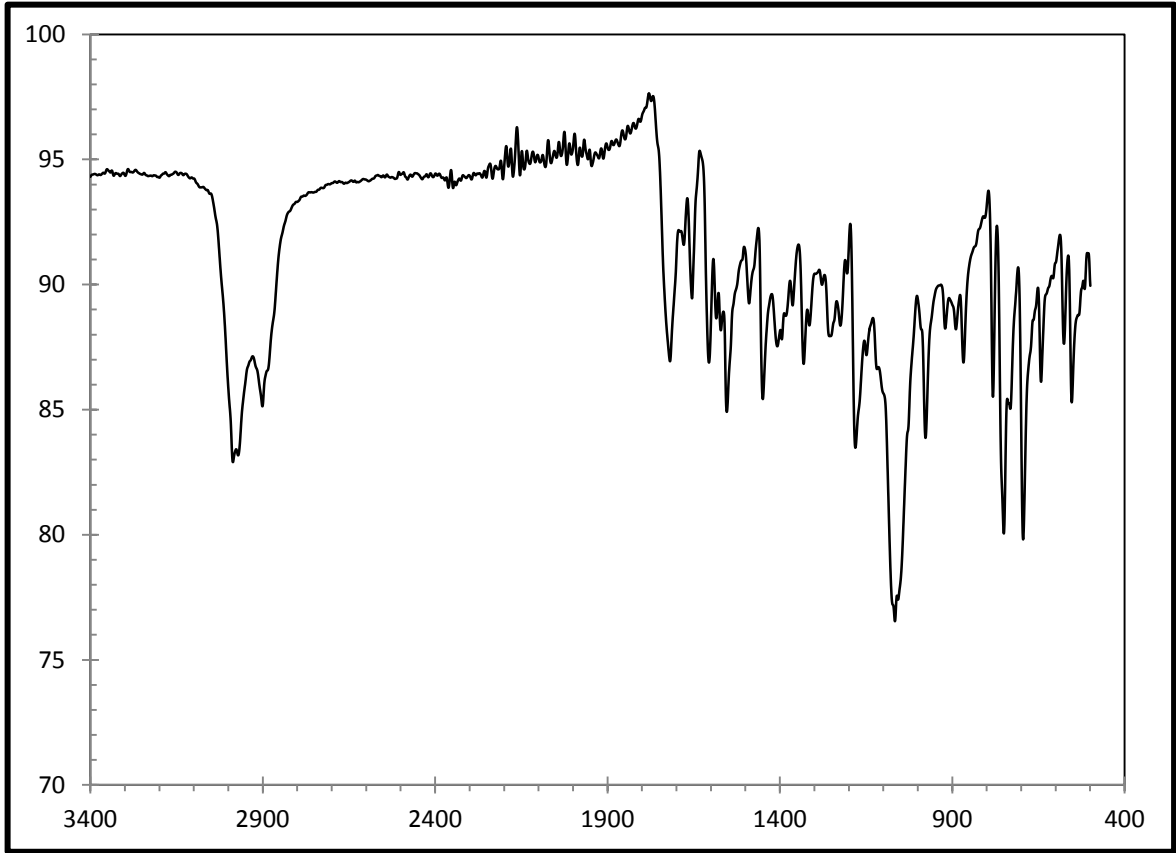
Şekil 4.20: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-fenildiazenil)fenil]-1-keto-2-propen-1-il]-2H-1-benzopiran-2-on (4g) ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 185.71 ($=\text{CH}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 164.46 ($\text{C}=\text{O}$; lakton), 161.07, 159.66, 150.83, 144.05, 143.18, 135.77, 132.95, 131.84, 130.11, 129.25, 125.84, 125.32, 124.99, 124.75, 122.47, 119.65, 117.90, 116.80, 113.64, 110.26, 106.00

4.3.8. 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5a)

Tablo 4.13: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5a)

Bileşğin Adı	3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5a)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{24}H_{18}N_2O_2$
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	366.41
Erime Noktası (°C) Bulunan	286 °C'de bozundu
Erime Noktası (°C) Literatür	--
Fiziksel Hali	Sarı kristal
Verim (%)	68
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 75,78; H:4,24; N: 7,36; O: 12,62
Bulunan	C: 75,77; H:4,25; N: 7,34; O: 12,60



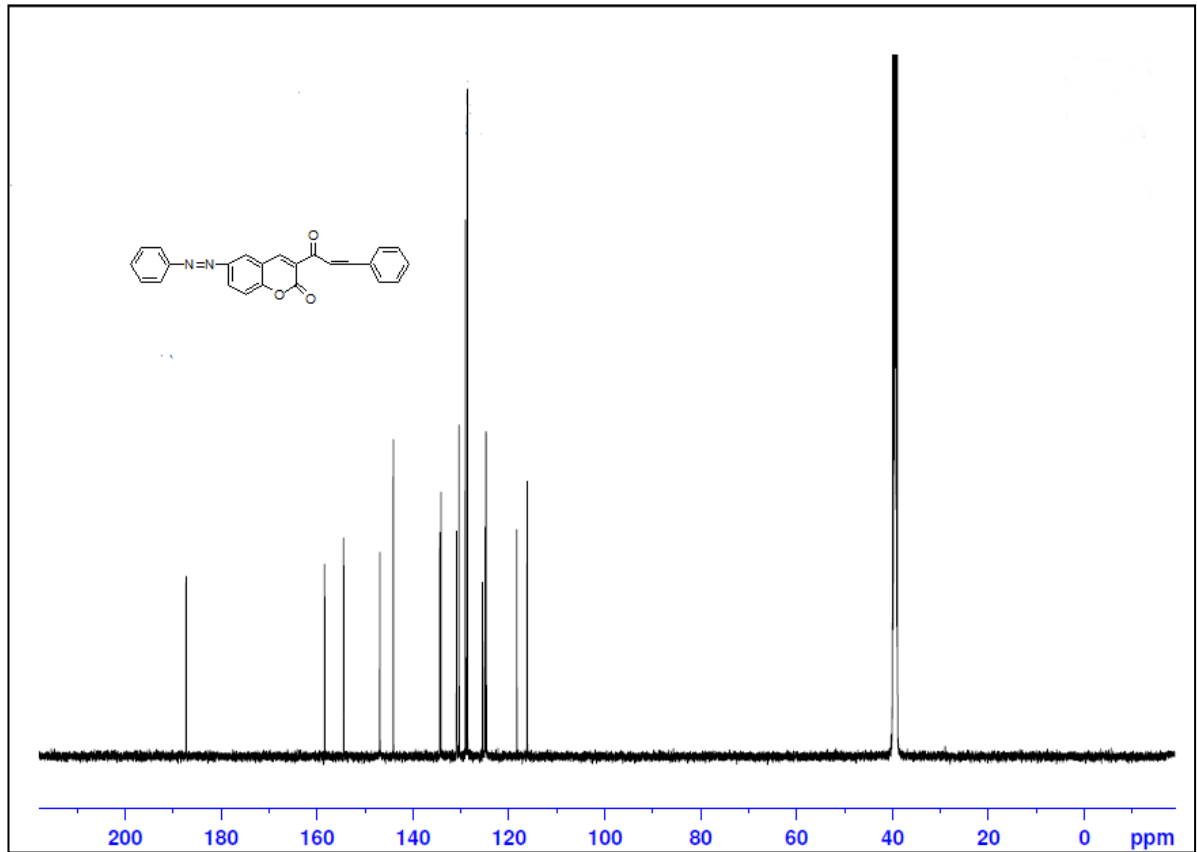
Şekil 4.21: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5a) IR spektrumu

IR (ATR, cm^{-1}): 2990, 2874, 1726, 1672, 1606, 1555, 1334, 1177, 1063.



Şekil 4.22: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopirran-2-on (5a) ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm): 8.68 (s 1H, olefinik CH), 7.95 (d, $J=8.3$ Hz, Arom. CH), 7.76 (m, 6H, Arom. CH), 7.69 (s, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.50 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, Arom CH), 7.47 (dd, 5H, $J=6.8$ ve $J=3.6$ Hz, Arom. CH), 7.44 (t, 1H, $J=8.2$, $\text{CH}=\text{}$)

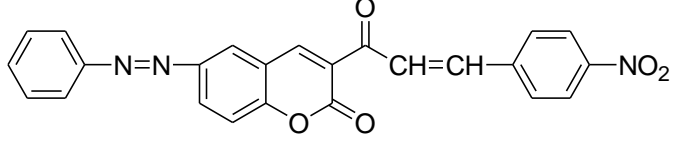


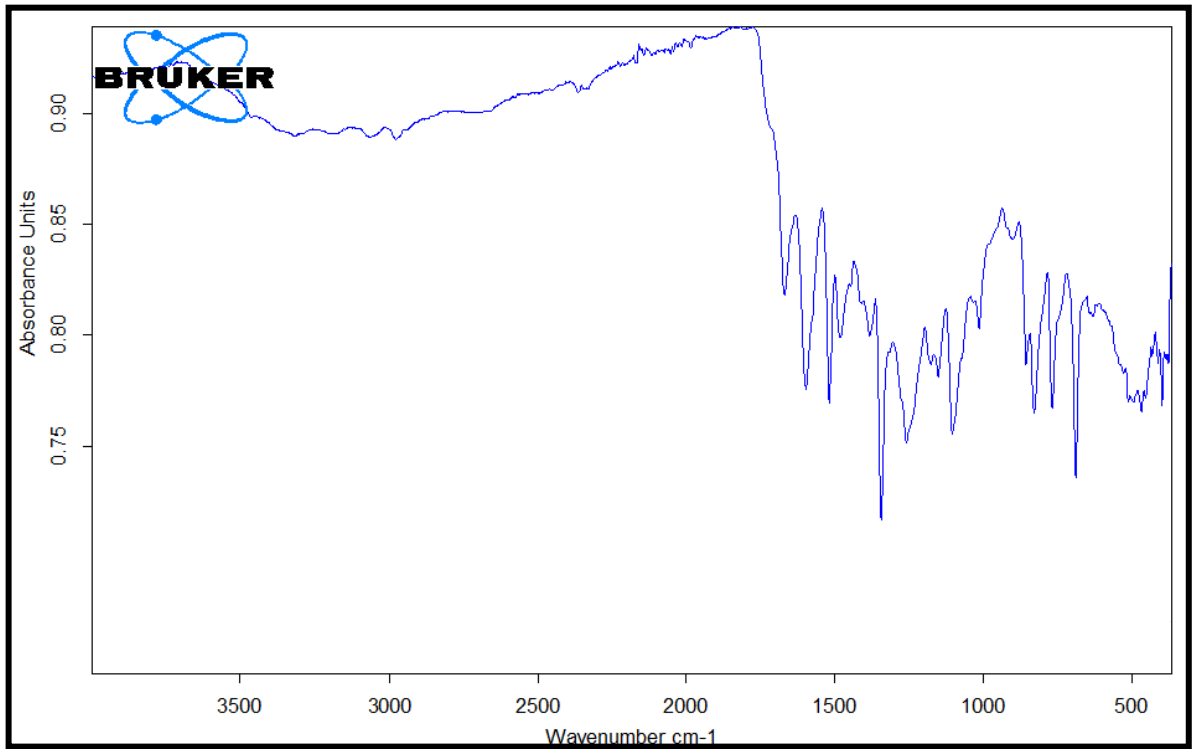
Şekil 4.23: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5a) ^{13}C NMR spekturumu

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 187.33 ($=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 158.61 ($\text{C}=\text{O}$; lakton), 154.28, 146.74, 143.84, 134.41, 134.19, 130.89, 130.41, 129.00, 126.68, 125.43, 124.94, 124.65, 118.32, 116.2 .

4.3.9. 3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on Sentezi (5b)

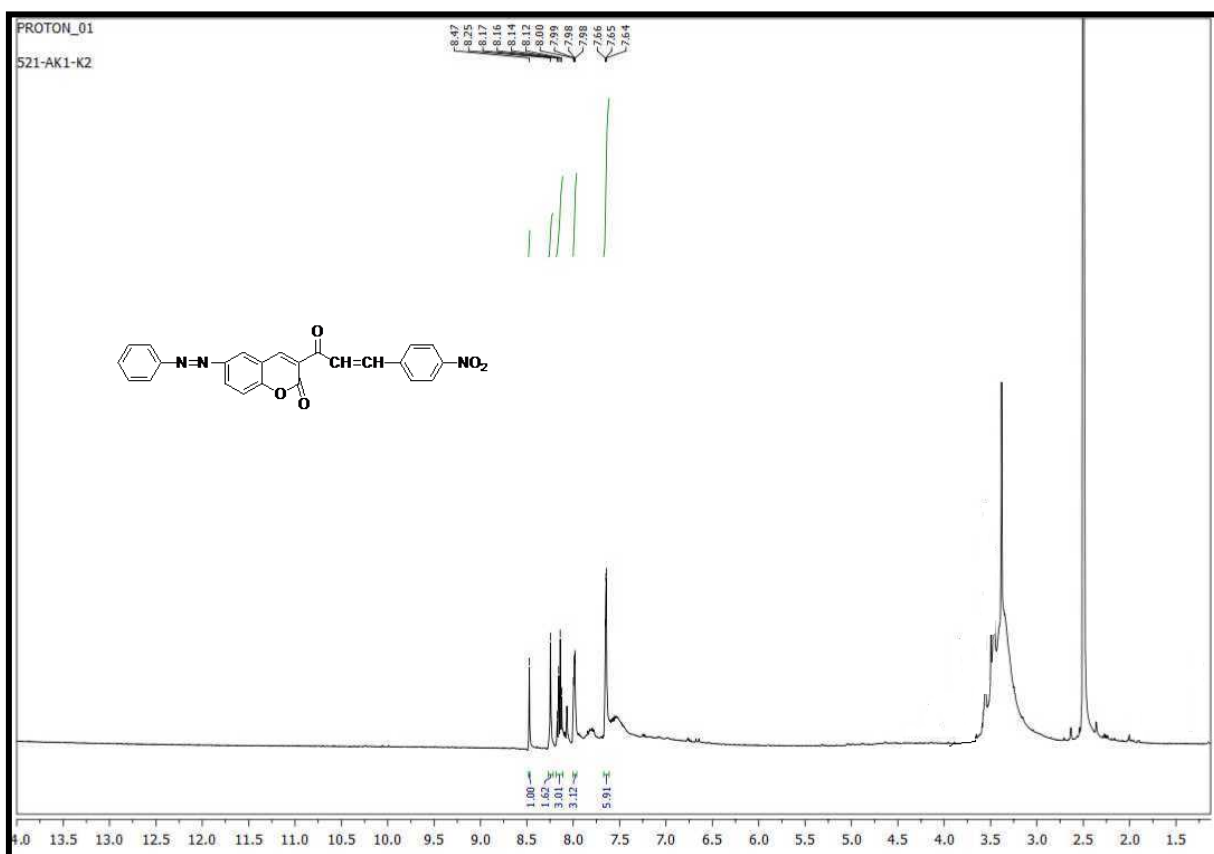
Tablo 4.14: 3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5b)

Bileşğin Adı	3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5b)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{24}H_{17}N_3O_4$
Mol Tartısı ($g\text{mol}^{-1}$)	411.41
Erime Noktası ($^{\circ}C$) Bulunan	230 $^{\circ}C$ 'de bozundu
Erime Noktası ($^{\circ}C$) Literatür	--
Fiziksel Hali	Koyu kahve kristal
Verim (%)	53
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 67,76; H:3,55; N: 9,88; O: 18,81
Bulunan	C: 67,75; H:3,56; N: 9,86; O: 18,80



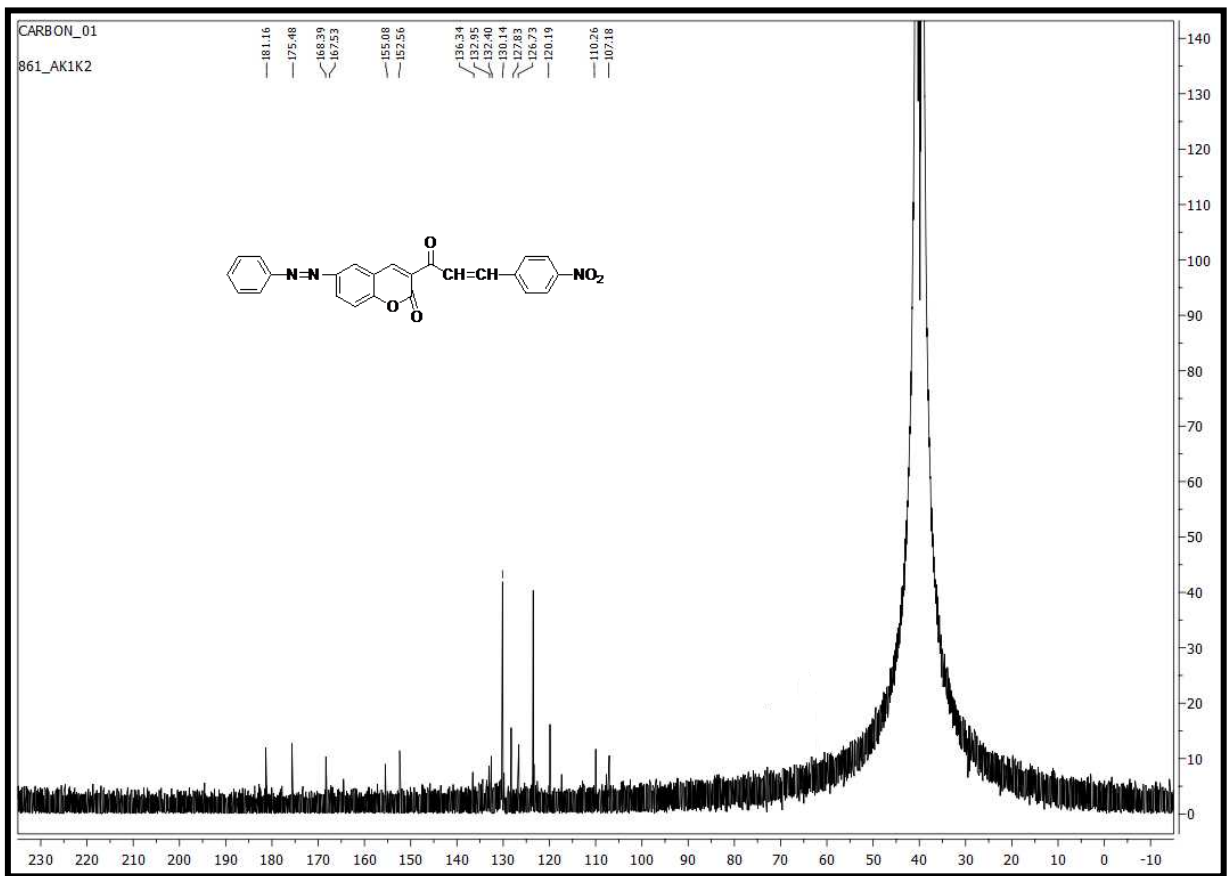
Şekil 4.24: 3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5b) IR spektrumu

IR (ATR, cm⁻¹): 3059, 2976, 1717, 1666, 1595, 1517, 1479, 1381, 1342, 1258, 1104, 689



Şekil 4.25: 3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5b) ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm): 8.47 (s, 1H, Olefinik CH), 8.25 (s, 2H, Arom. CH), 8.12-8.17 (m, 3H, Arom. CH), 7.98-8.00 (s, 3H, Arom. CH, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.64-7.66 (s, 6H, Arom. CH, $\text{CH}=\text{CH}$)

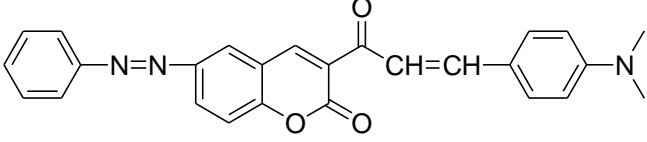


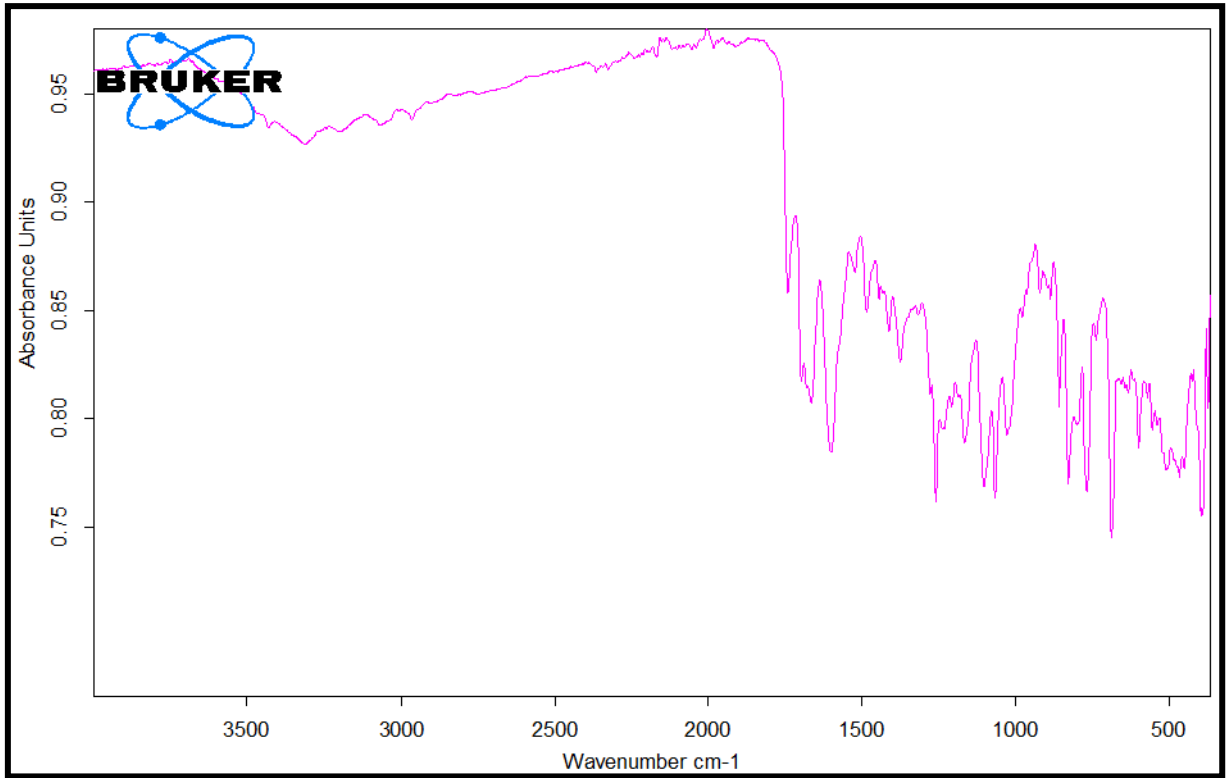
Şekil 4.26: 3-[3'-(4'-nitro-fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5b) ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 181.16 (=CH-C=O), 175.48 (C=O; lakton), 168.39, 167.53, 155.08, 152.56, 136.34, 132.95, 132.40, 130.14, 127.83, 126.73, 120.19, 110.26, 107.18

4.3.10. 3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5c)

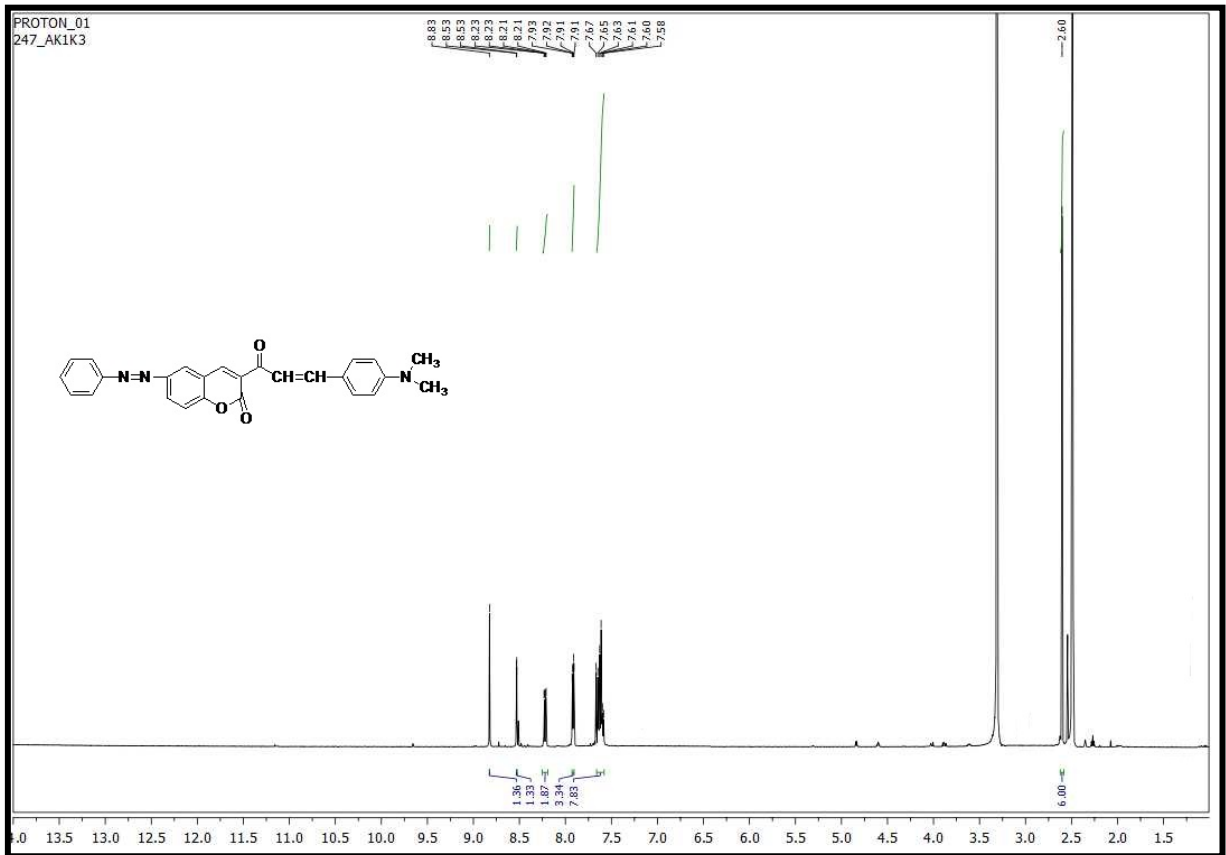
Tablo 4.15: 3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5c)

Bileşğin Adı	3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5c)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{26}H_{23}N_3O_2$
Mol Tartısı ($g\text{mol}^{-1}$)	409.48
Erime Noktası ($^{\circ}\text{C}$) Bulunan	400 $^{\circ}\text{C}$ 'de bozundu
Erime Noktası ($^{\circ}\text{C}$) Literatür	--
Fiziksel Hali	Koyu sarı kristal
Verim (%)	68
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 73,74; H:5,00; N: 9,88; O: 11,33
Bulunan	C: 73,72; H:5,01; N: 9,87; O: 11,34



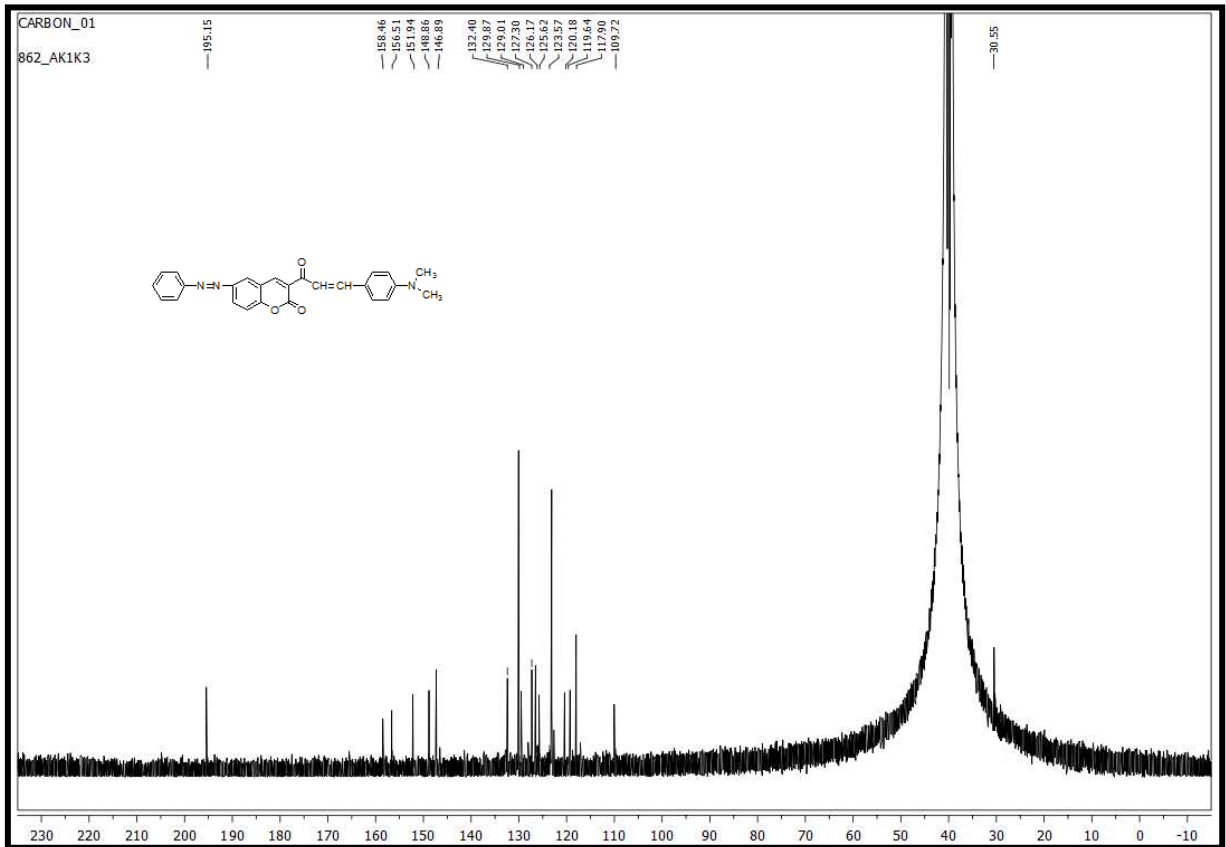
Şekil 4.27: 3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5c) IR spektrumu

IR (ATR, cm⁻¹): 3066, 2963, 1739, 1694, 1662, 1598, 1516, 1258, 1101, 1065, 827



Şekil 4.28: 3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5c) ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm): 8.83 (s, 1H, Olefinik CH), 8.53 (s, 1H, Arom. CH), 8.22 (d, 2H, $J=6.5$ Hz, Arom. CH), 7.92 (dd, 3H, $J=8.1$ ve $J=1.5$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$, Arom. CH), 7.58-7.67 (m, 8H, $\text{CH}=\text{CH}$, Arom. CH), 2.60 (s, 6H, CH_3)

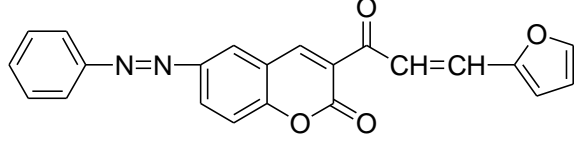


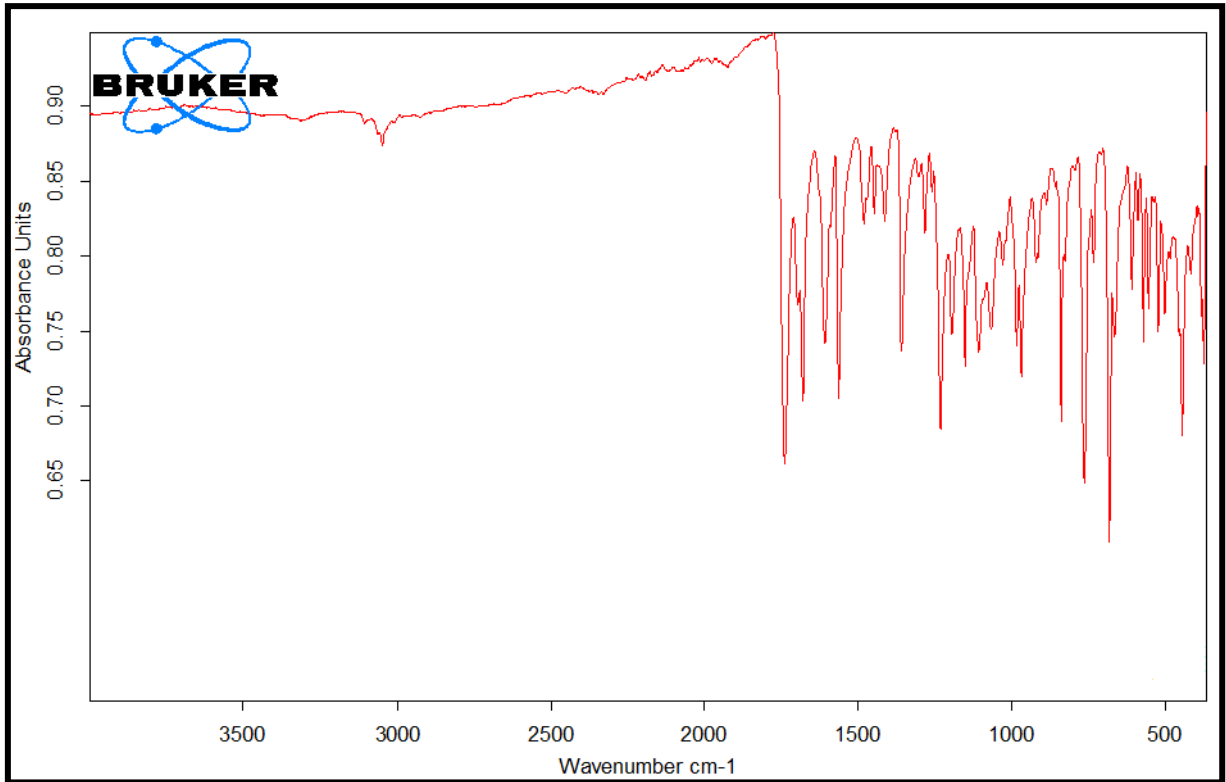
Şekil 4.29: 3-[3'-(4'-aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5c) ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 195.15 ($=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 158.46 ($\text{C}=\text{O}$; lakton), 156.51, 151.94, 148.86, 146.89, 132.40, 129.87, 129.01, 127.30, 126.17, 125.62, 123.57, 120.18, 119.64, 117.90, 109.72, 30.55 (CH_3)

4.3.11. 3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5d)

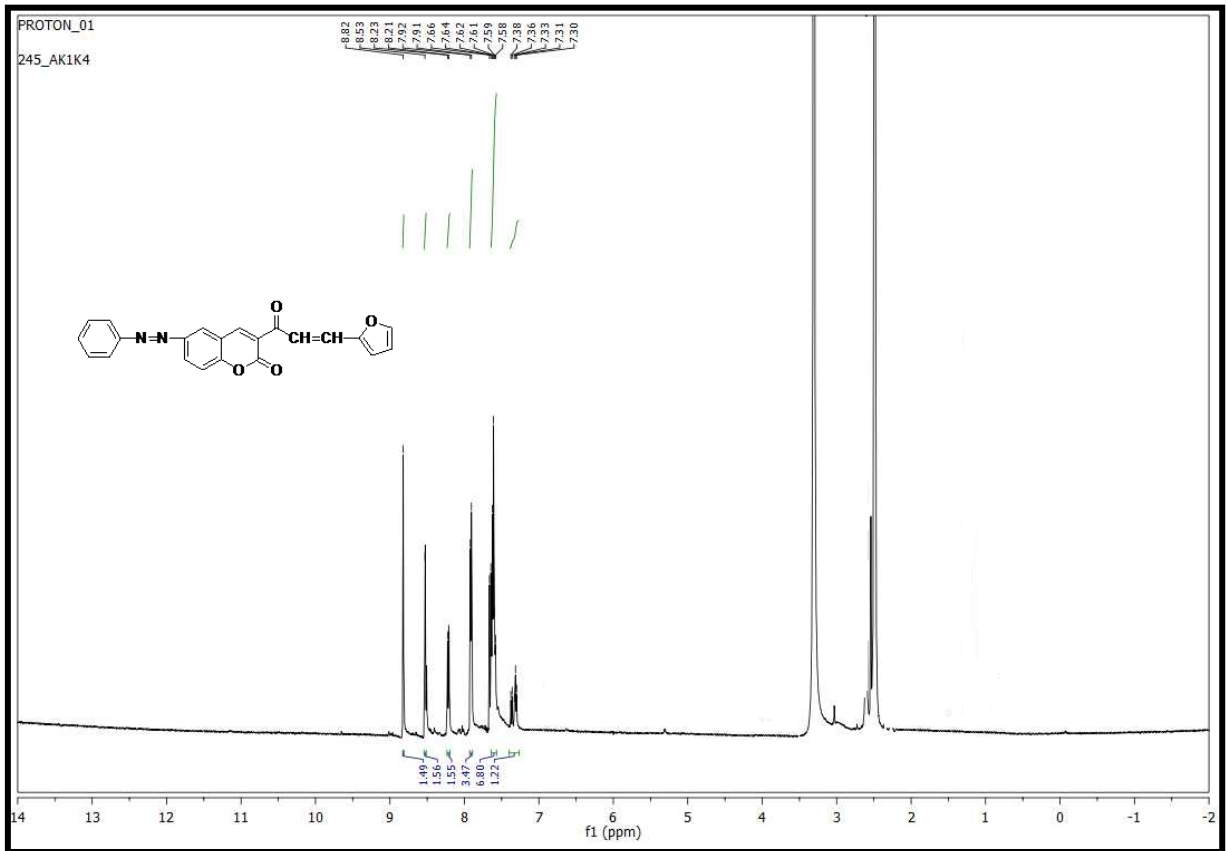
Tablo 4.16: 3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5d)

Bileşğin Adı	3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5d)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{22}H_{16}N_2O_3$
Mol Tartısı (gmol^{-1})	356.37
Erime Noktası (°C) Bulunan	254,7-255,5 °C
Erime Noktası (°C) Literatür	--
Fiziksel Hali	Açık yeşil kristal
Verim (%)	46
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 71,35; H:3,81; N: 7,56; O: 17,28
Bulunan	C: 71,35; H:3,80; N: 7,54; O: 17,27



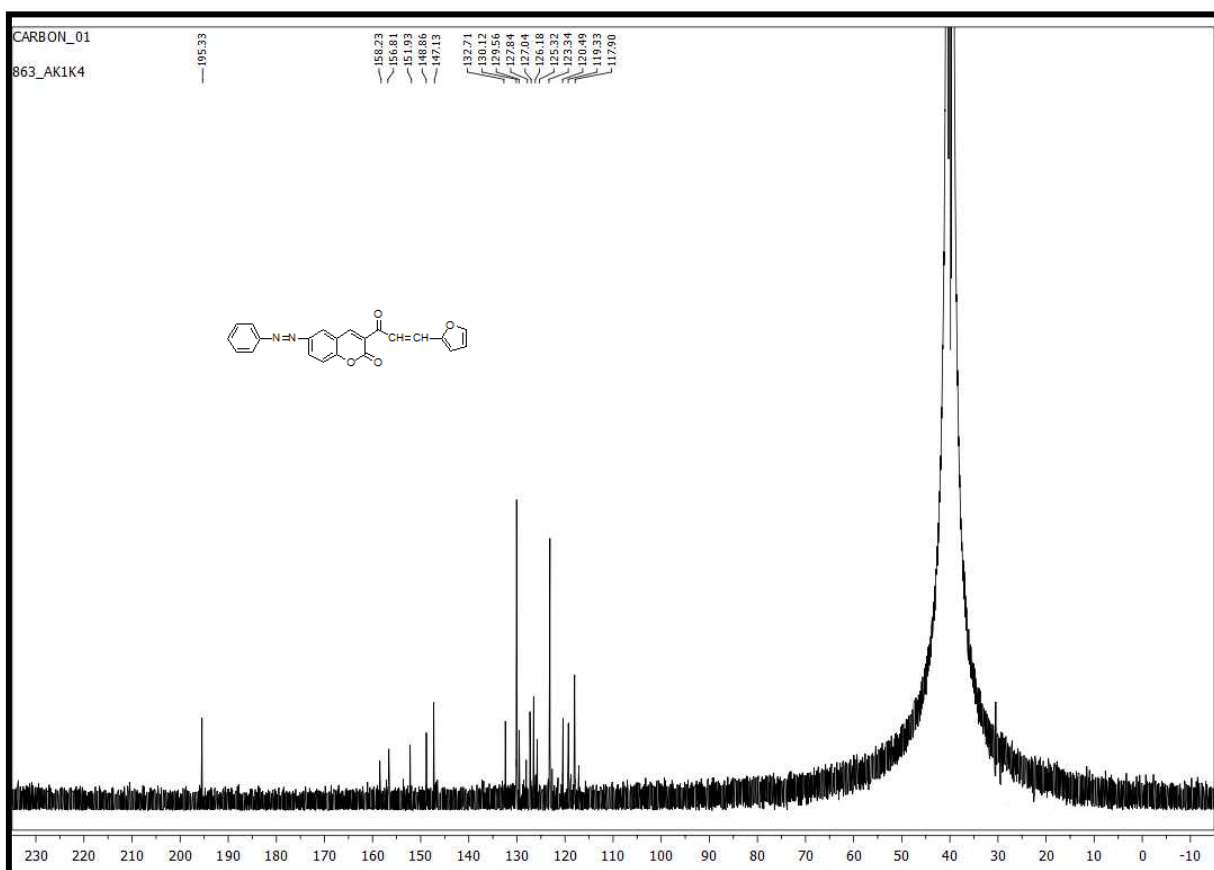
Şekil 4.30: 3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5d) IR spektrumu

IR (ATR, cm^{-1}): 3061, 1736, 1678, 1606, 1561, 1356, 1231, 1151, 921



Şekil 4.31: 3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5d) ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm): 8.82 (s, 1H, olefinik CH), 8.53 (s, 1H, Arom. CH), 8.22 (d, $J=7.1$ Hz, 3H, Arom. CH, $\text{CH}=\text{}$), 7.58-7.66 (m, 7H, Arom. CH), 7.30-7.38 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$)

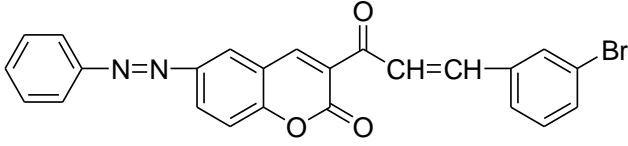


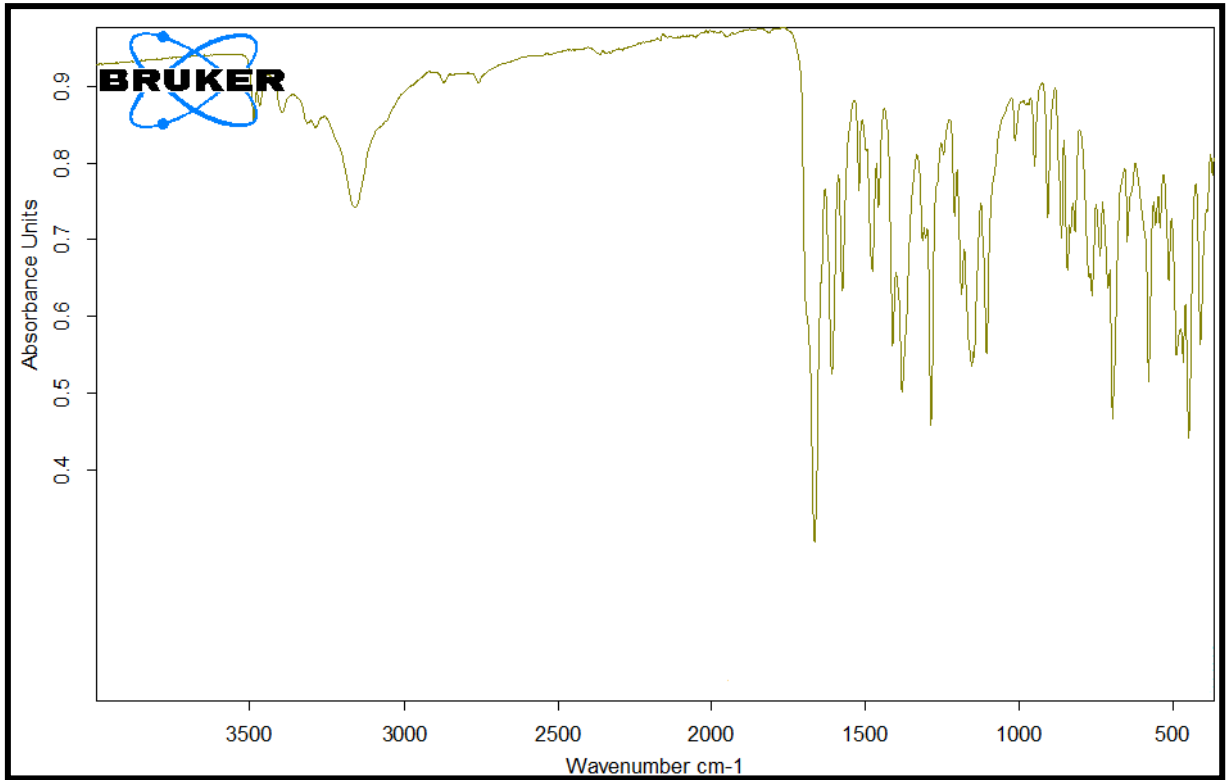
Şekil 4.32: 3-[3'-(2-furanil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5d) ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 195.33 (=CH-C=O), 158.23 (C=O; lakton), 156.81, 148.86, 147.13, 132.71, 130.12, 129.56, 127.84, 127.04, 126.18, 125.32, 123.34, 120.49, 119.33, 117.90

4.3.12. 3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5e)

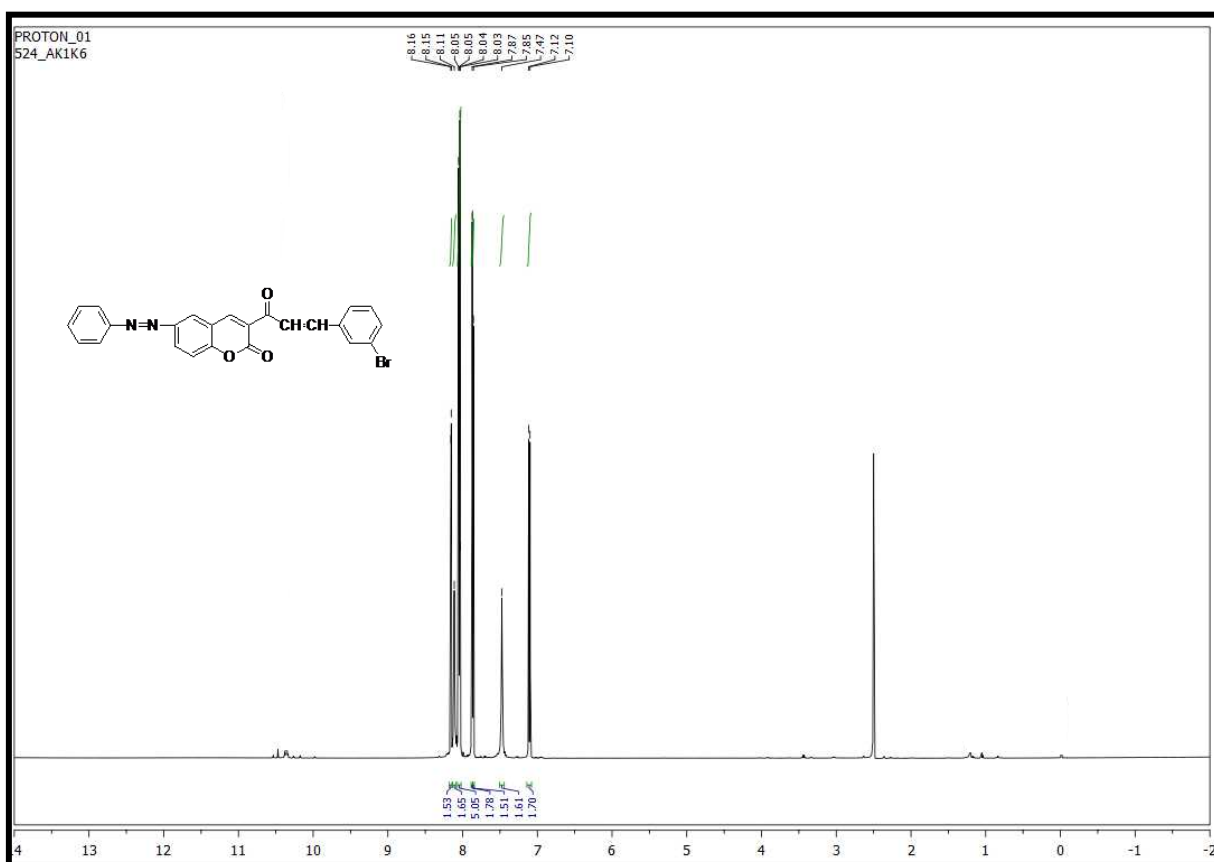
Tablo 4.17: 3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5e)

Bileşğin Adı	3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5e)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₄ H ₁₇ BrN ₂ O ₂
Mol Tartısı (g mol⁻¹)	445.31
Erime Noktası (°C) Bulunan	400 °C'de bozundu
Erime Noktası (°C) Literatür	--
Fiziksel Hali	Turuncu kristal
Verim (%)	53
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 62,76; H:3,29; N: 6,10; O: 10,45; Br: 17,40
Bulunan	C: 62,78; H:3,27; N: 6,11; O: 10,43; Br: 17,41



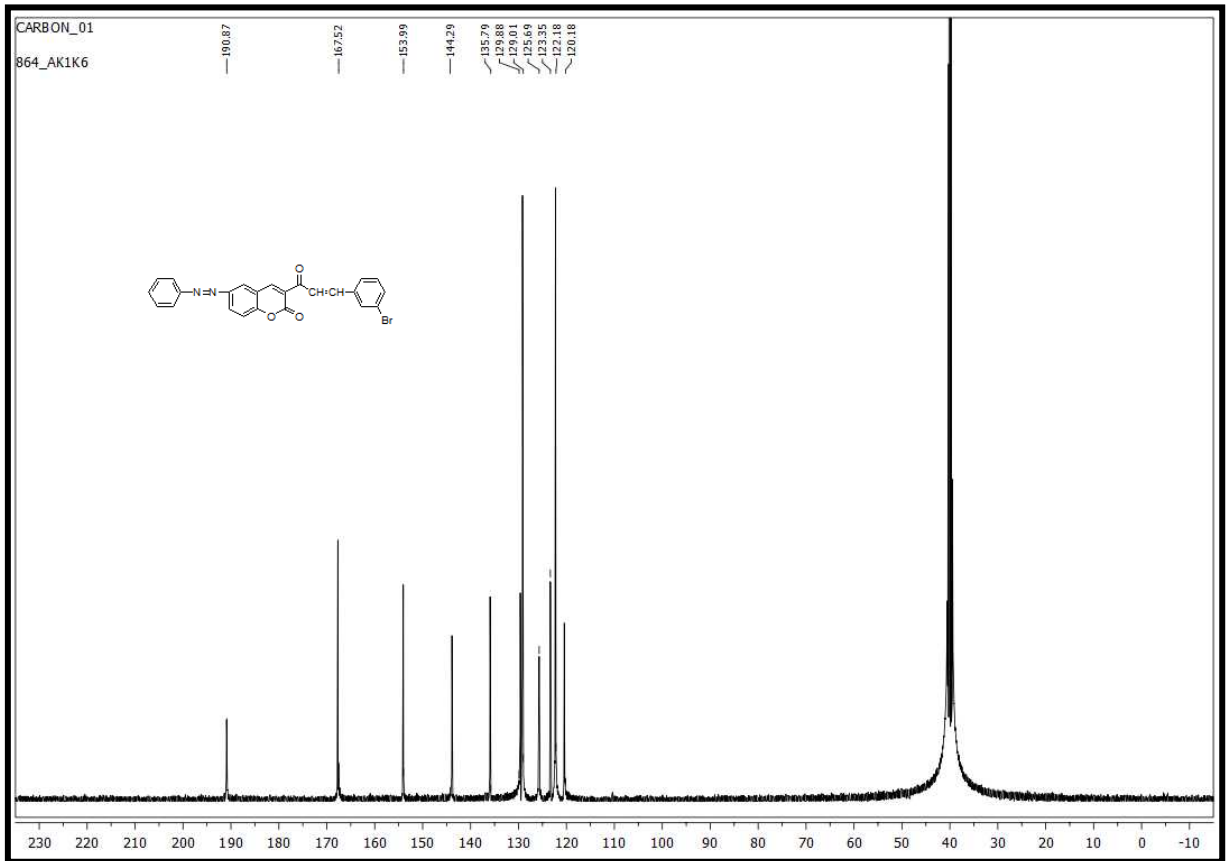
Şekil 4.33: 3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5e) IR spektrumu

IR (ATR, cm⁻¹): 3158, 1663, 1607, 1573, 1519, 1475, 1409, 1379, 1286, 1209, 1186, 1012, 696



Şekil 4.34: 3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5e) ¹H NMR spektrumu

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, δ / ppm): 8.16 (d, J=2.6 Hz, 1H, Olefinik CH), 8.11 (s, 2H, Arom. CH), 8.03-8.05 (m, 5H, Arom. CH, CH=), 7.87 (s, 2H, Arom. CH), 7.85 (s, 1H, Arom. CH), 7.47 (s, 2H, Arom. CH), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 2H, Arom. CH, CH=)

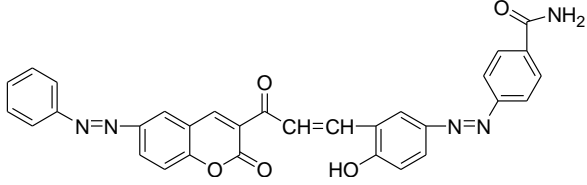


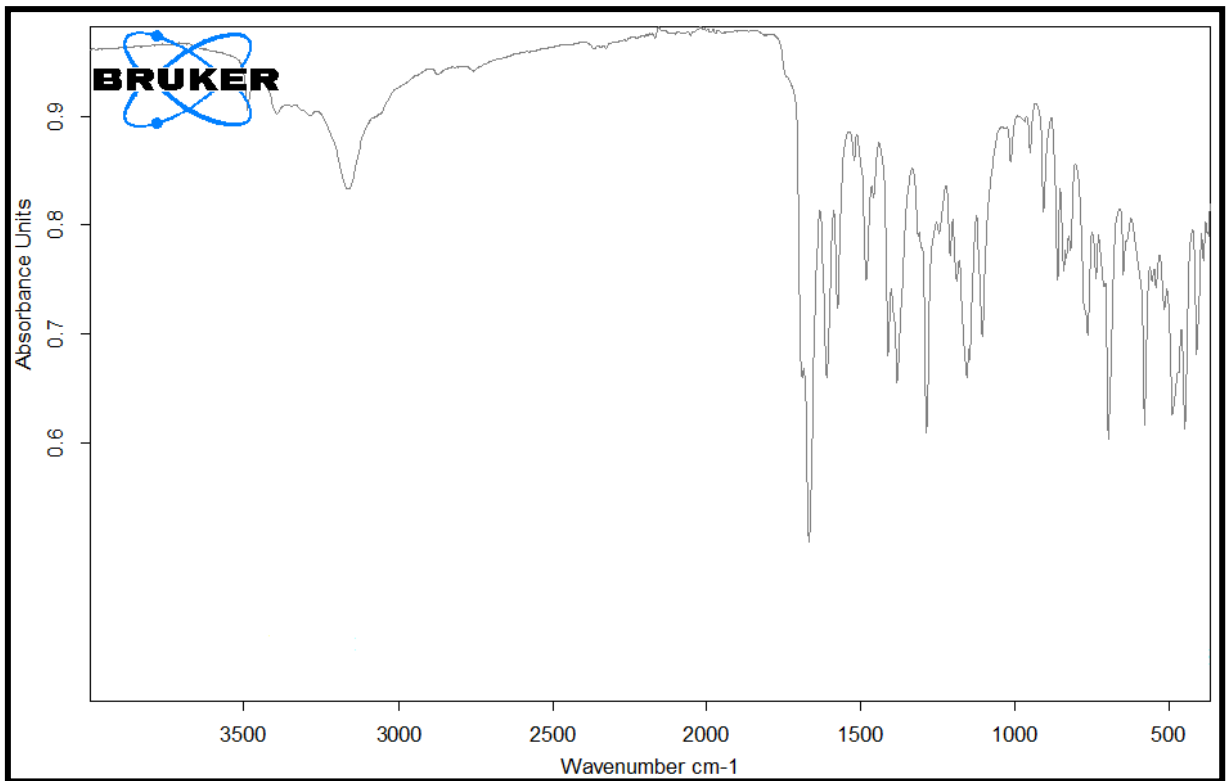
Şekil 4.35: 3-[3'-(3-bromofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5e) ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 190.87 ($=\text{CH}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 167.52 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$; lakton), 153.99, 144.29, 135.79, 129.88, 129.01, 125.69, 123.35, 122.18, 120.18

4.3.13. 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil]-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5f)

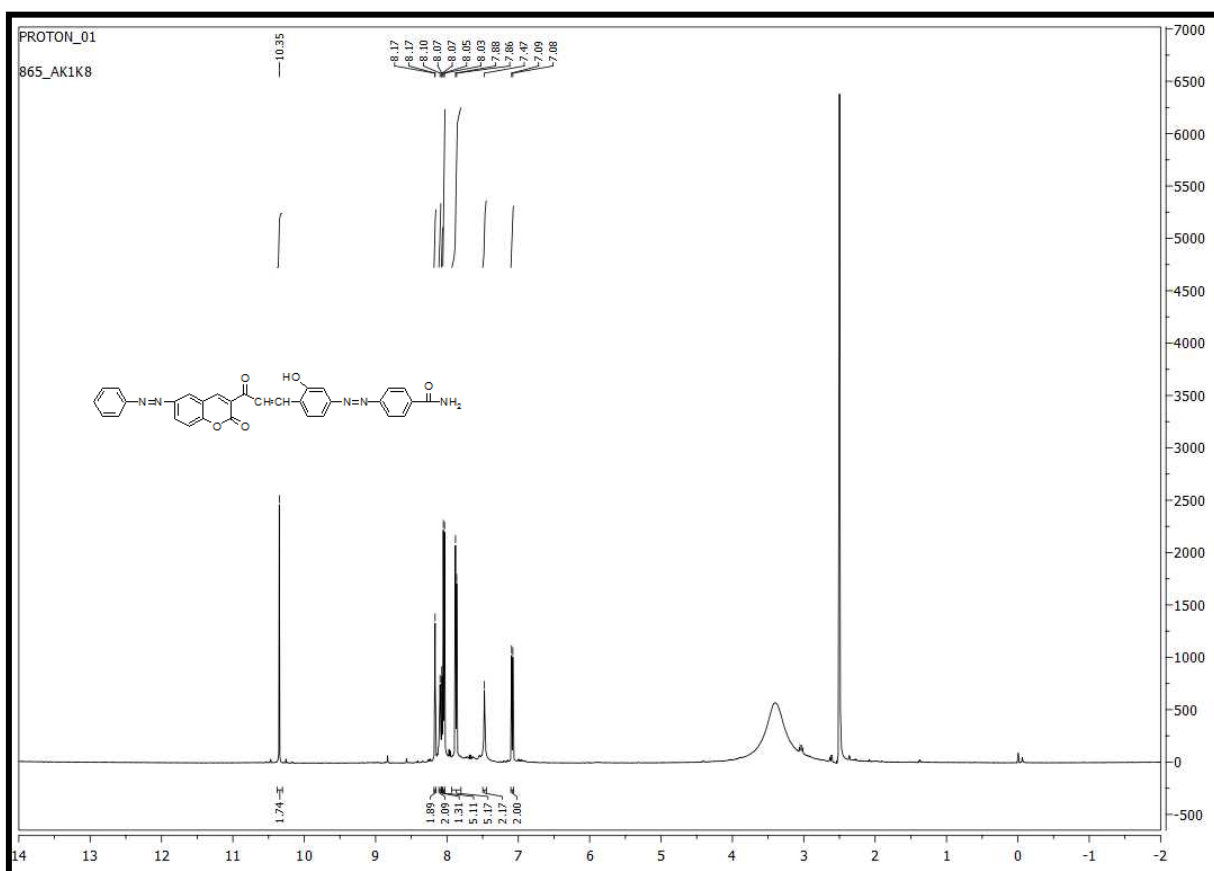
Tablo 4.18: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil]-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5f)

Bileşğin Adı	3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil]-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5f)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{31}H_{23}N_5O_4$
Mol Tartısı (gmol^{-1})	529.55
Erime Noktası (°C) Bulunan	303° C'de bozundu
Erime Noktası (°C) Literatür	--
Fiziksel Hali	Mat turuncu kristal
Verim (%)	60
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 68,50; H:3,89; N: 12,88; O: 14,72
Bulunan	C: 68,52; H:3,88; N: 12,86; O: 14,71



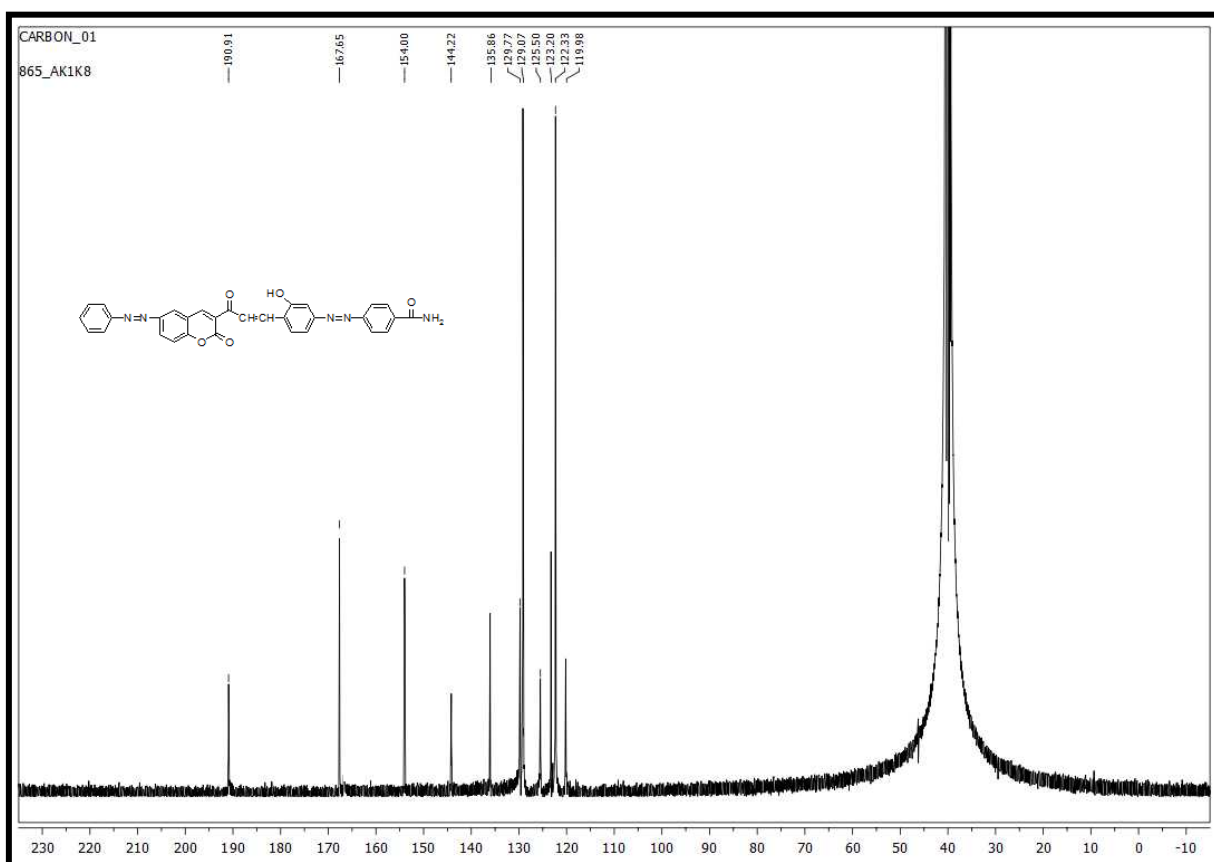
Şekil 4.36: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil]-1'-keto-2'-propen-1-il)-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5f) IR spektrumu

IR (ATR, cm^{-1}): 3488, 3163, 1688, 1665, 1608, 1574, 1520, 1480, 1456, 1286, 1187, 696



Şekil 4.37: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil]-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5f) ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm): 10.35 (s, 2H, NH_2), 8.17 (d, $J=2.6$ Hz, 2H, Olefinik CH, Arom. CH), 8.10 (s, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$, Arom. CH), 8.07 (d, $J=2.6$ Hz, 1H, Arom CH), 8.04 (d, $J=8.4$ Hz, 5H, Arom. CH), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 5H, Arom. CH), 7.09 (d, 2H $J=8,9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$, OH)

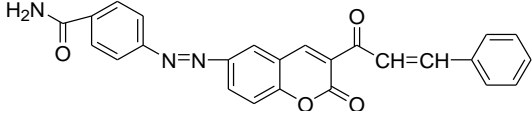


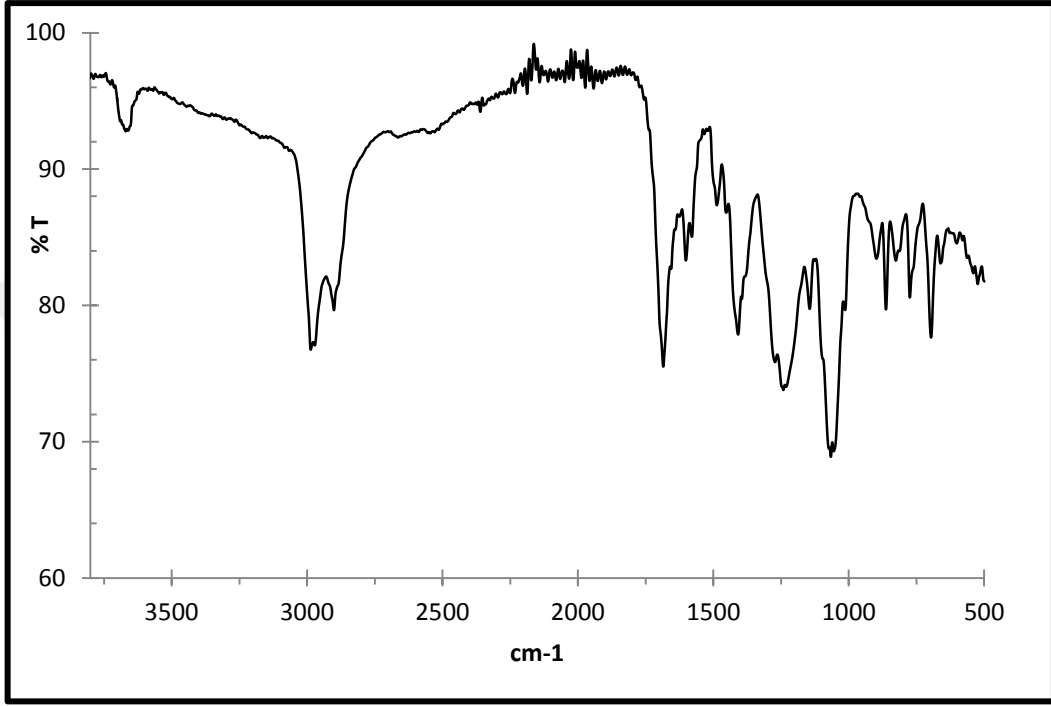
Şekil 4.38: 3-[3-[(2-Hidroksi-5-(2-(4'-amidofenil)diazenil)fenil]-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-(2'-fenildiazenil)-2H-1-benzopiran-2-on (5f) ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 190.91(=CH-C=O), 167.65 (C=O; amid, C=O, lakton), 154.0, 144.22, 135.86, 129.77, 129.07, 125.50, 123.20, 122.33, 119.98

4.3.14. 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil)]-2H-1-benzopiran-2-on (6a)

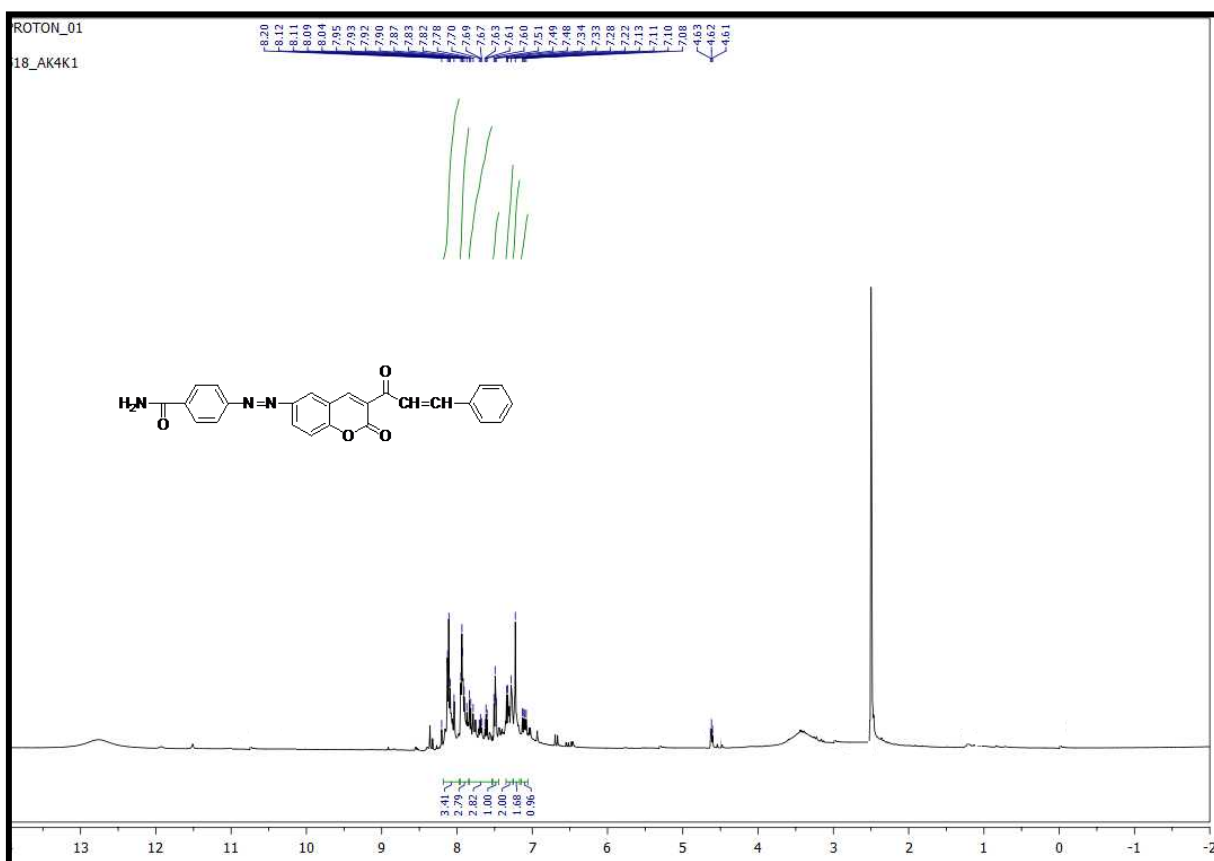
Tablo 4.19: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil)]-2H-1-benzopiran-2-on (6a)

Bileşğin Adı	3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil)]-2H-1-benzopiran-2-on (6a)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{25}H_{17}N_3O_4$
Mol Tartısı (gmol⁻¹)	423.42
Erime Noktası (°C) Bulunan	365,1-365,9 °C
Erime Noktası (°C) Literatür	--
Fiziksel Hali	Turuncu kristal
Verim (%)	62
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 70,91; H:4,05; N: 9,92; O: 15,11
Bulunan	C: 70,90; H:4,04; N: 9,94; O: 15,13



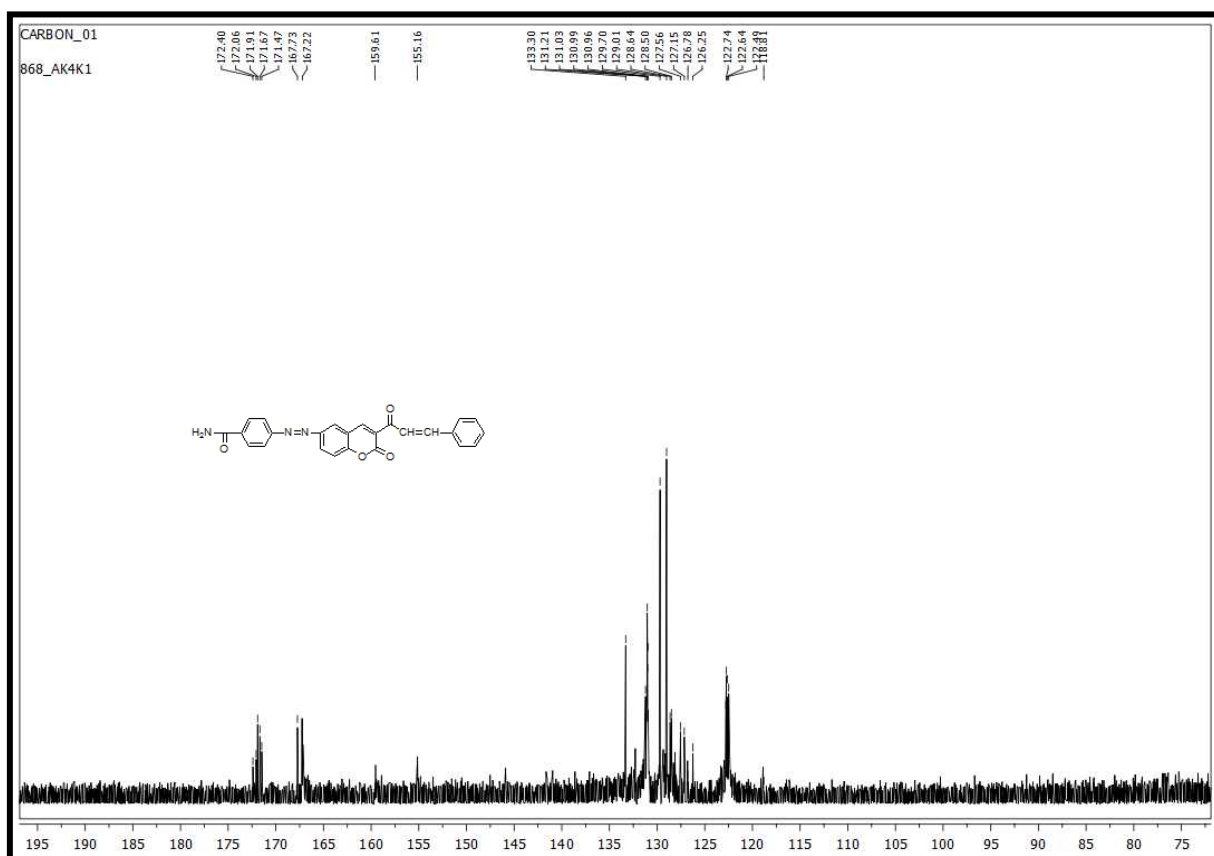
Şekil 4.39: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil)]-2H-1-benzopiran-2-on (6a) IR spektrumu

IR (ATR, cm⁻¹): 3648, 2965, 2893, 1690, 1598, 1415, 1252, 1078.



Şekil 4.40: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil)]-2H-1-benzopiran-2-on (6a) ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm): 8.04-8.12 (m, 3H, Arom. CH), 7.28-7.34 (m, 2H, Arom. CH , $\text{CH}=\text{}$), 7.22 (s, 2H, Arom. CH), 7.08-7.13 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 4.62 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, NH_2)

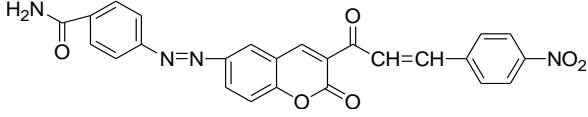


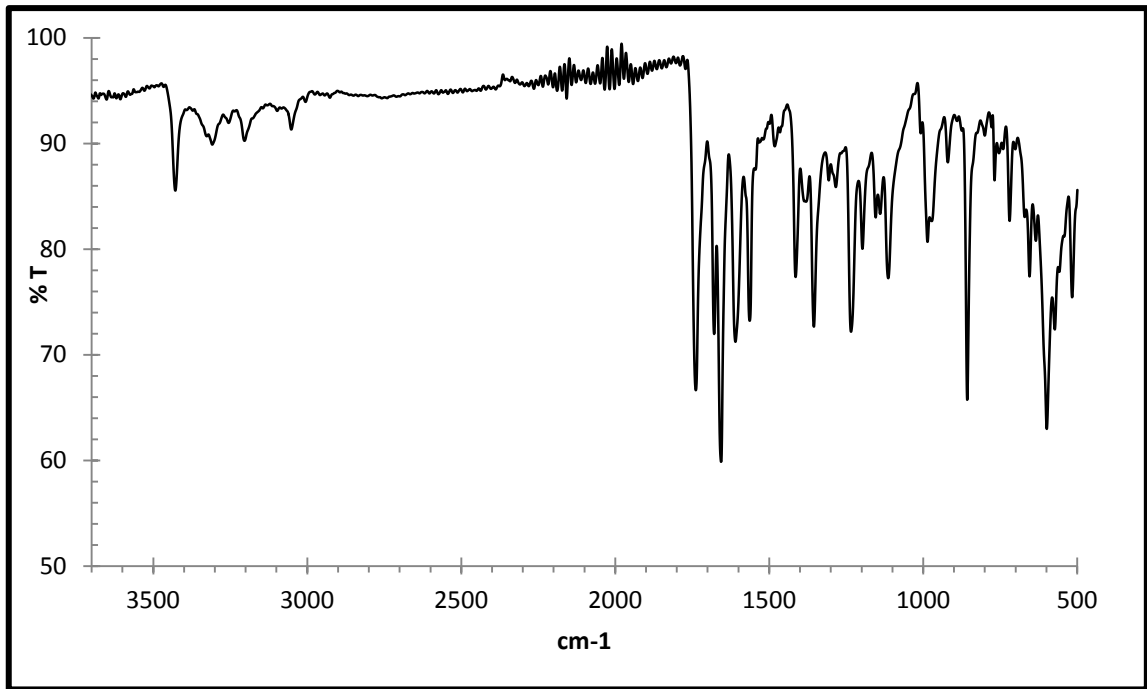
Şekil 4.41: 3-[3'-Fenil-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil)]-2H-1-benzopiran-2-on (6a) ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 172.40(=CH-C=O), , 172.06 (C=O, amid), 171.91 (C=O, lakton), 171.67, 171.47, 167.73, 167.22, 159.61, 155.16, 133.29, 131.21, 131.03, 130.99, 130.96, 129.70, 129.01, 128.64, 128.50, 127.56, 127.15, 126.78, 126.25, 122.80, 122.74, 122.64, 122.49, 118.81

4.3.15. 3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil)]-2H-1-benzopiran-2-on (6b)

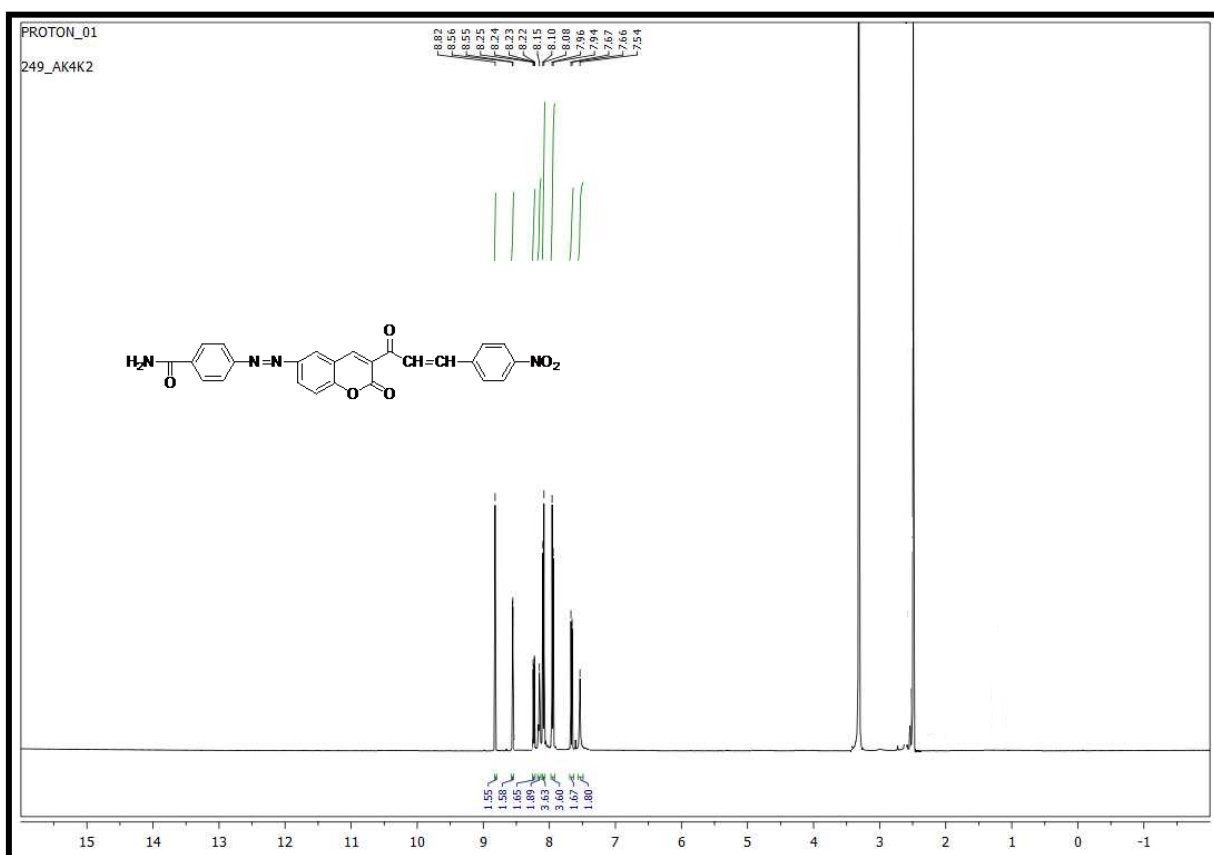
Tablo 4.20: 3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil)]-2H-1-benzopiran-2-on (6b)

Bileşğin Adı	3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil)]-2H-1-benzopiran-2-on (6b)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	$C_{25}H_{16}N_4O_6$
Mol Tartısı ($g\text{mol}^{-1}$)	468.42
Erime Noktası ($^{\circ}C$) Bulunan	271,2 $^{\circ}C$ 'de bozundu
Erime Noktası ($^{\circ}C$) Literatür	--
Fiziksel Hali	Turuncu kristal
Verim (%)	57
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 64,10; H:3,44; N: 11,96; O: 20,49
Bulunan	C: 64,11; H:3,46; N: 11,97; O: 20,48



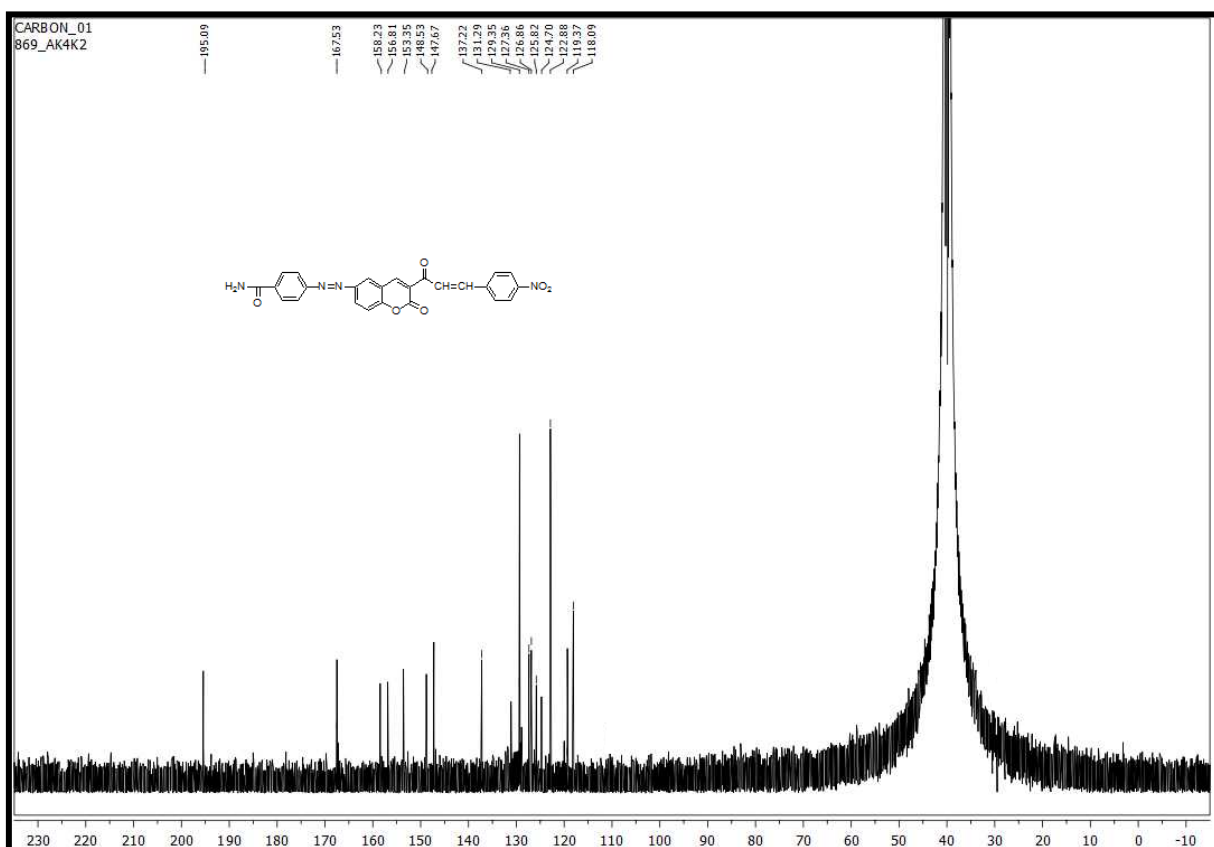
Şekil 4.42: 3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6b) IR spektrumu

IR (ATR, cm^{-1}): 3428, 3293, 3209, 3044, 1741, 1654, 1613, 1560, 1416, 1356, 1230, 1115.



Şekil 4.43: 3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6b) ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm): 8.82 (s, 1H, Olefinik CH), 8.55 (d, $J=2,3$ Hz, 1H, Arom: CH), 8.23 (d, $J=8,9$ Hz ve $J=2,4$ Hz, 1H, Arom. CH), 8.15 (s, 2H, Arom. CH), 8.09 (d, $J=8,5$ Hz, 4H, Arom CH), 7.95 (d, $J=8,5$ Hz, 4H, Arom. CH , $\text{CH}=\text{CH}$), 7.66 (d, $J=8,9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.54 (s, 2H, NH_2)

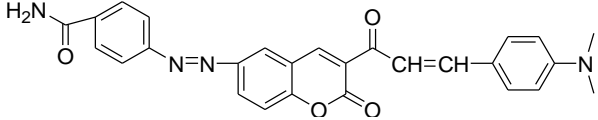


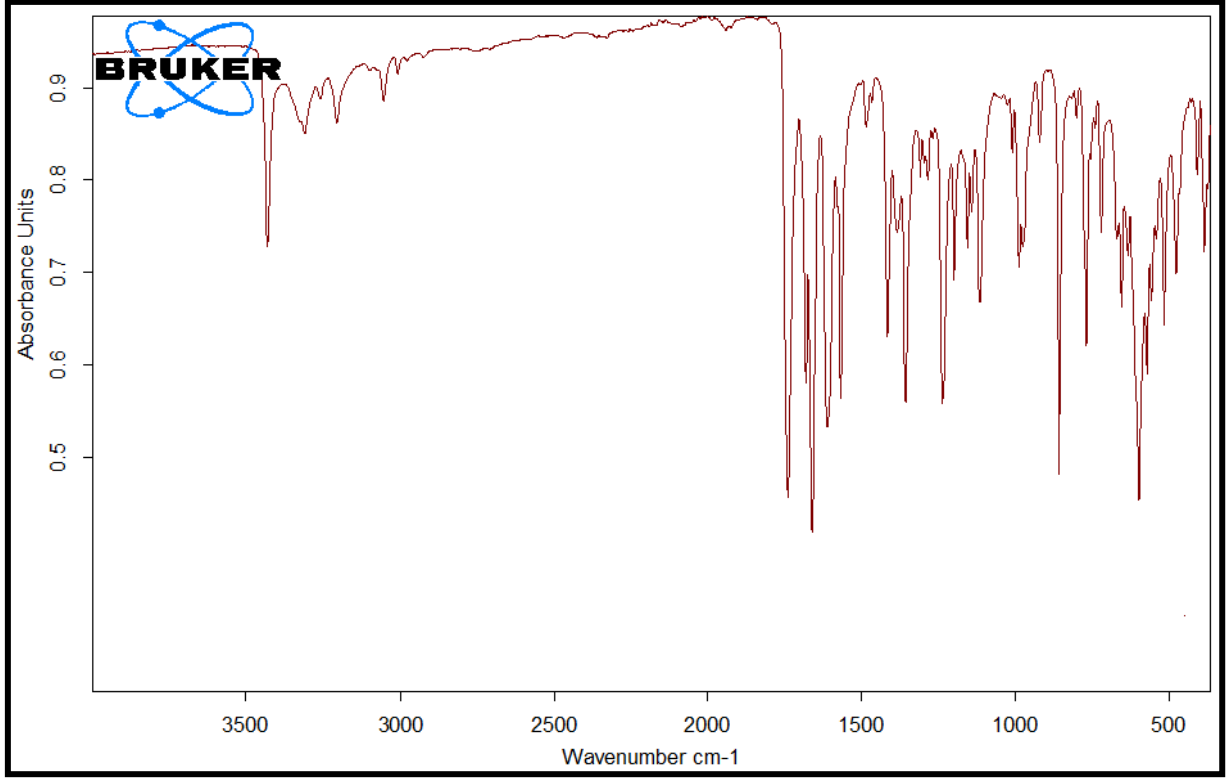
Şekil 4.44: 3-[3'-(4nitrofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6b) ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 195.09 (=HC-C=O), 167.53 (C=O; amid), 158.23 (C=O; lakton), 156.81, 153.35, 148.53, 147.67, 137.22, 131.29, 129.35, 127.36, 126.86, 125.82, 124.70, 122.88, 119.37, 118.09

4.3.16. 3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6c)

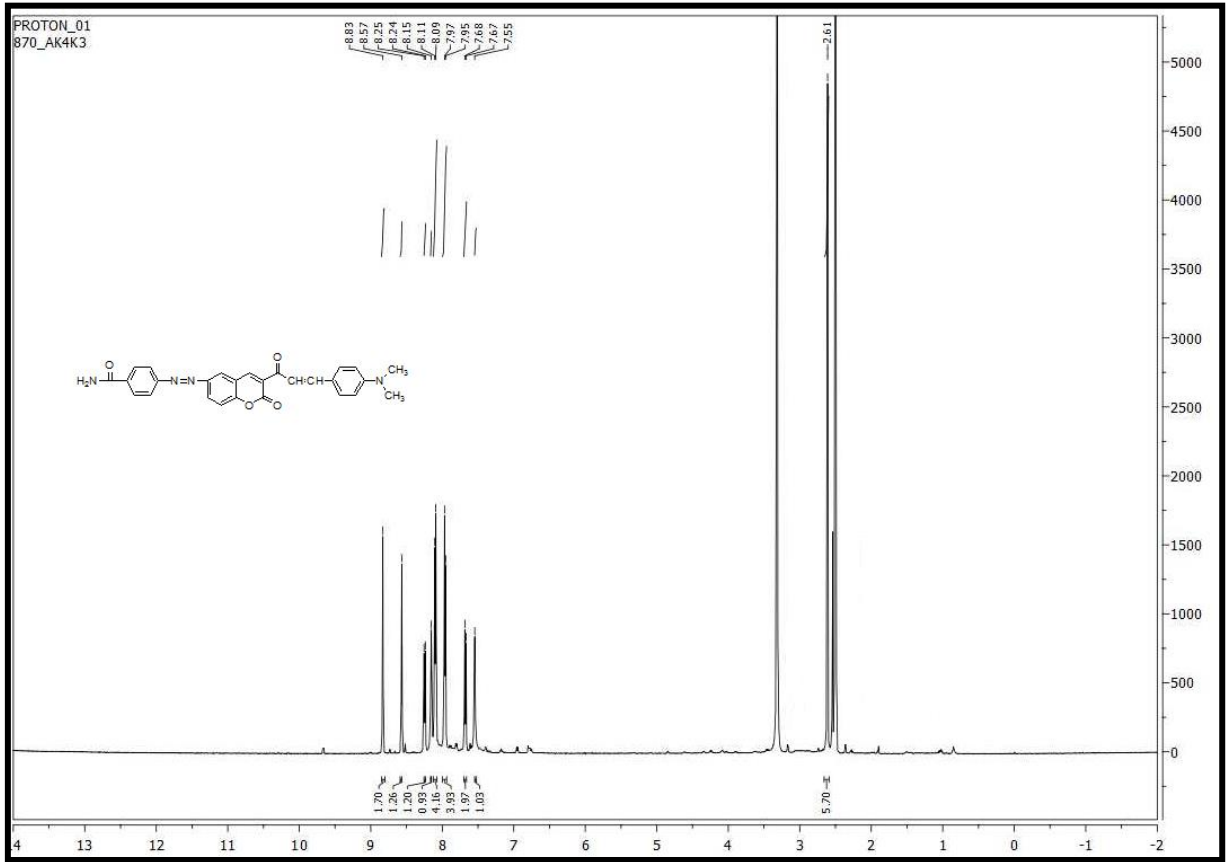
Tablo 4.21: 3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6c)

Bileşğin Adı	3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6c)
Açık Formülü	
Kapalı Formülü	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄
Mol Tartısı (g mol ⁻¹)	466.49
Erime Noktası (°C) Bulunan	410°C bozundu
Erime Noktası (°C) Literatür	--
Fiziksel Hali	Turuncu kristal
Verim (%)	51
Saflaştırma	Kristalizasyon : Metanol
Elementel Analiz (%)	
Hesaplanan	C: 66,83; H:3,66; N: 10,16; O: 19,35
Bulunan	C: 66,84; H:3,65; N: 10,15; O: 19,34



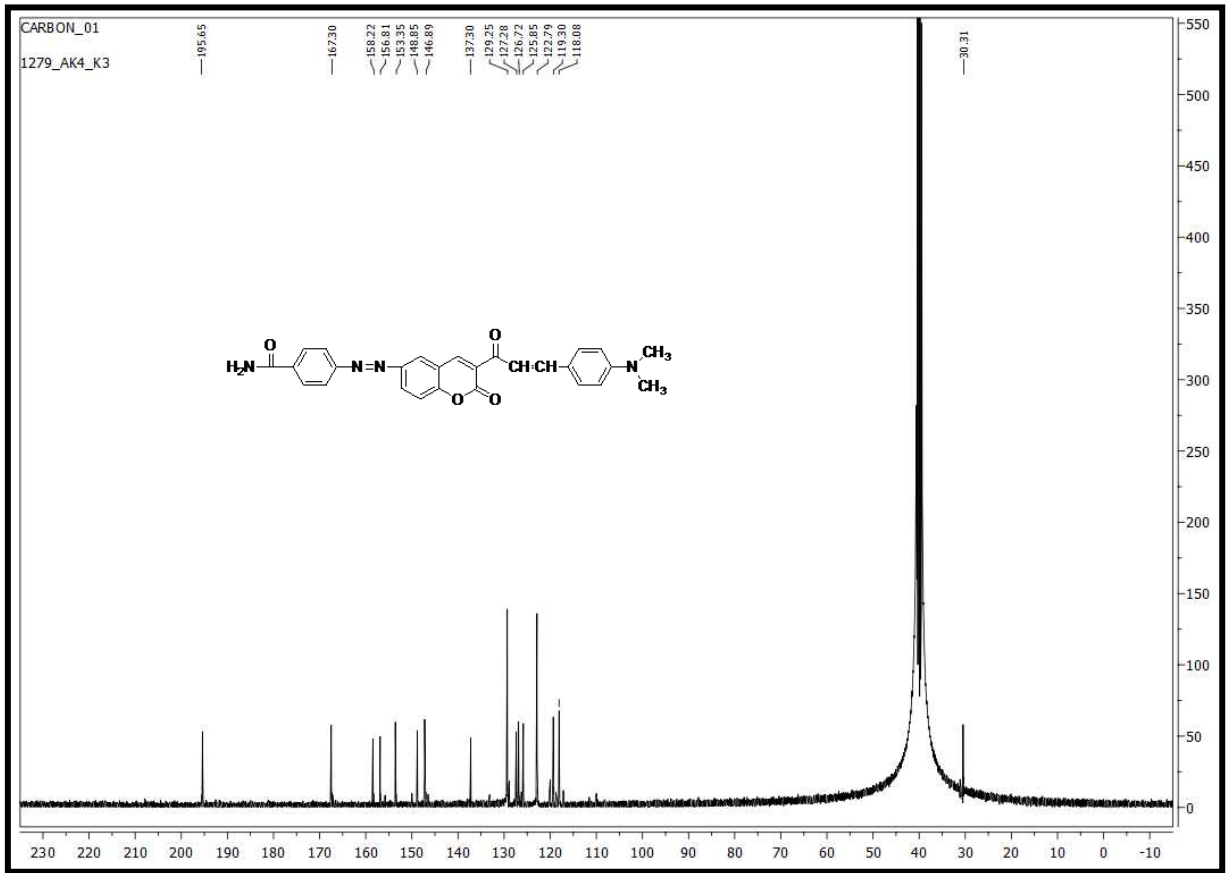
Şekil 4.45: 3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6c) IR spektrumu

IR (ATR, cm^{-1}): 3430, 3053, 1737, 1679, 1659, 1609, 1565, 1415, 1354, 1236, 1113, 857



Şekil 4.46: 3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6c) ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, δ / ppm): 8.83 (s, 2H, NH_2), 8.57 (s, 1H, Olefinik CH), 8.25 (d, 1H, $J=8.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 8.15 (s, 1H, Arom. CH), 8.10 (d, $J=7.4$ Hz, 4H, Arom. CH), 7.96 (d, $J=7.4$ Hz, 4H, Arom. CH), 7.68 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$, Arom. CH), 7.55 (s, 1H, Arom. CH), 2.62 (s, 6H, CH_3)



Şekil 4.47: 3-[3'-(4aminofenil)-1'-keto-2'-propen-1-il]-6-[2-(4-amido)fenildiazenil]-2H-1-benzopiran-2-on (6c) ^{13}C NMR spektrumu

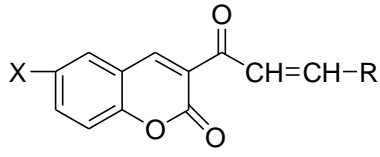
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, δ / ppm): 195.65 ($=\text{CH}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 167.30 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$; amid), 158.22 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$, lakton), 156.81, 153.35, 148.85, 146.89, 137.30, 129.25, 127.28, 126.72, 125.85, 122.79, 119.30, 118.08, 30.31($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Tezimizde başlangıç maddesi olarak salisilaldehit ve türevleri kullanıldı. Salisilaldehit türevleri; salisilaldehitin anilin ve 4-aminobenzamid ile diazolandırılması ile % 90.1 ve % 84 verimlerde gerçekleştirildi. Anilin ile gerçekleştirilen diazolandırmadan elde edilen 5-(2-diazenil)salisilaldehit (**2**) orjinal değildir. Erime noktası: 128.4-129.9 °C bulunmuş olup literatür değerine uygundur. Ayrıca IR spektrumuna da bakılarak yapı doğrulanmıştır. 4-aminobenzamid ile elde edilen 5-[2-(4-amidofenil)diazenil]-salisilaldehit (**3**) bileşiği ise orjinaldir. Yapısı IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. IR spektrumunda 3489 cm⁻¹ de -NH₂, 3397 cm⁻¹ de OH, 1665 ve 1610 cm⁻¹ lerde C=O aldehit ve C=O amid pikleri gözlenmiştir. ¹H NMR de 10.34 ppm de C=O aldehit pikine rastlanmıştır. ¹³C NMR de ise 190.79 ve 167.83 ppm de mevcut iki C=O karbonu gözlenmiştir. Bu sonuçlar bileşiğimizin yapısı ile uyum içerisindedir.

Salisilaldehit türevlerinin sentezinden 3-asetil kumarin türevlerinin (**4**, **5**, **6**) sentezine geçilmiştir. Elde edilen 3-asetilkumarinlerin verimleri %52.5-76 aralığındadır. IR spektrumlarında 1606 ve 1740 cm⁻¹ aralığında ikişer adet C=O piki gözlenmiştir. Bunlardan sadece **6** bileşiği orjinaldir. ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz ile yapısı aydınlatılmıştır.

3-Asetil kumarinlerin çeşitli aldehitler ile Claisen-Schmidt reaksiyonuna sokulması ile 16 adet kalkon kumarin bileşiği sentezlenmiştir (**4a-4g**, **5a-5f**, **6a-6c**). Bunlardan 11 tanesi orjinaldir (**4e,4g**, **5a-5f,6a-6c**). Yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz ile aydınlatılmıştır. Kumarin- kalkonların verimleri % 46-68 aralığındadır. IR spektrumunda 1613 - 1742 cm⁻¹ aralığında C=O gruplarına ait pikler gözlenmiştir. ¹H NMR spektrumlarında pikler genelde 7-8.5 ppm aralığında gözlenmiştir. ¹³C NMR spektrumlarında ise =CH-C=O piki 181.16 – 195.65 ppm aralığında, C=O ,lakton piki ise 158.22 – 164.46 ppm aralığında gözlenmiştir. Elementel analiz sonuçları hesaplanan değerlerle uyum içerisindedir. Analizler ışığında yapılarımızın doğru olduğu kanaatindeyiz.



Şekil 5.1: Sentezlenen kalkon-kumarin bileşiklerinin gösterimi

Şekil 5.1’de verilen genel formüle göre sentezlenen kalkon kumarin bileşiklerimizin toplu olarak gösterimi Tablo 5.1’de verilmiştir.

Tablo 5.1 : Elde edilen kalkon-kumarin bileşiklerinin sonuçları

X	R	Kalkon-Kumarin Bileşikleri	Verim (%)	Erime Noktası (°C)
—H		4a	63	173.3-174.6
—H		4b	47	300.3-300.8
—H		4c	65	279.9-280.5
—H		4d	53	156.7-157.2
—H		4e	46	168.3-169.5
—H		4f	67	196.8-198.7
—H		4g	49	248 (Bozundu)

Tablo 5.1 (devamı) : Elde edilen kalkon-kumarin bileşiklerinin sonuçları

		5a	68	286 (Bozundu)
		5b	53	230 (Bozundu)
		5c	68	400 (Bozundu)
		5d	46	254.7-255.5
		5e	53	400 (Bozundu)
		5f	60	303 (Bozundu)
		6a	62	365.1-365.9
		6b	57	271.2 (Bozundu)
		6c	51	410 (Bozundu)

Sentezlediğimiz bileşiklerin çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu düşüncesindeyiz. Bu konudaki araştırmalarımız devam edecektir.

KAYNAKLAR

- Abdel Aziz, M., Park, S., Gamal, A.A, Sayed, M.A, Kwon, Y., 2013, Syntheses, physicochemical properties, anticancer and topoisomerase I and II inhibitory activity of novel N-4-piperazinyl-ciprofloxacin-chalcone hybrids, *European Journal of Medical Chemistry*, 69, 427-438
- Abdel-Kader, 2003, New ester and furocoumarins from the roots of *Pituranthos tortuosus*, *Journal of Chemical Education*, 14 (1), 48-51
- Abernelhy, J.L., 1969, The Historical and Current Interest in Coumarin, *Journal of Chemical Education*, 46(9), 561-568.
- Acharya, B.N., Saraswat, D., Tiwari, M., Shrivastava, A.K., Ghorpade, R., Bapna, S. ve Kaushik, M.P., 2010, Synthesis and antimalarial evaluation of 1,3,5-trisubstituted pyrazolines, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 430-438.
- Alghool, S., 2010, Metal complexes of azo coumarin derivatives: synthesis, spectroscopy, thermal and antimicrobial studies, *Journal of Coordination Chemistry*, 63 (18), 3222-3333
- Ali, M.A., ve Yar, M.S., 2007, Synthesis and antimycobacterial activity of novel 4-[5-(substituted phenyl)-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-3-pyrazolyl]-2-methylphenol derivatives, *Medicinal Chemistry Research*, 15, 463-470.
- 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),103-111.
- Allan, J., Robinson R., 1924, Accessible derivative of chromonol, *J. Chem. Soc.*, 2192.
- 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.
- Baker W., Robinson R., 1925, CCLXVI- Synthetical experiments in the isoflavone group, Part I, *J. Chem. Soc.*, 127,1981

- Bandgar, B.P., Patil, S.A., Gacche, R.N., Korbadi, B.L., Hote, B.S., Kinkar, S.N., Jalde S.S., 2010, Synthesis and biological evaluation of nitrogen-containing chalcones as possible antiinflammatory and antioxidant agents, *Bioorg & Med Chem Lett*, 20: 730-733.
- Barik, B. R., Dey, A.K., Chatterjee, A., 1983, Murrayatin, a coumarin from *Murraya exotica*, *Phytochemistry*, 22 (10), 2273–2275.
- 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. Phram.*, 614 (1-3), 128-136.
- Bose, D.S., Rudradas, A., Babu, M.H., 2002, The Indium (III) chloride-catalyzed von Pechmann Reaction: A Simple and Effective Procedure for the Synthesis of 4substituted Coumarins, *Tetrahedron Letters*, 43, 9195-9197.
- Bourgaud, F., Hehn, A., Larbat, R., 2006, Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes, *Phytochemistry Reviews*, 5 (2-3), 293–308.
- Champelovier, P., Chauchet, X., Puch, F. H., Vergnaud, S., Garrel, C., Laporte, F., Boutonnat, J., Boumendjel, A., 2013, Cellular and Molecular Mechanisms Activating The Cell Death Processes by Chalcones: Critical Structural Effects, *Toxicology In Vitro*, 27, 2305-2315
- Chen, Y., Wang, W., Lin, Z., 2013, Evaluation of the Anti-Inflammatory Effect of Chalcone and Chalcone Analogues in a Zebrafish Model, *Molecules*. 18, 2052-2060
- Cheng, J.H., Hung, C.F., Yang, S.C., Wang, J.P., Won, S.J. ve Lin, C.N., 2008, Synthesis and cytotoxic, anti-inflammatory, and anti-oxidant activities of 2',5'dialkoxychalcones as cancer chemopreventive agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 7270-7276.
- 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.
- 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
- Cuca-Suarez, L.E., Martinez, J.C., Delle Monache, F., 1998, Constituentes químicos de *Zanthoxylum monophyllum*, *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
- Çamur, M.; Bulut, M., 2008, The synthesis and Characterization of Novel Soluble Phthalocyanines Substituted with 7-octyloxy-3-(4-oxyphenyl)coumarin Moieties”, *Dyes and Pigments*, 77, 165-170.
- Çamur, M., 2005, Bazı 4-Hidroksifenilasetikasit Türevi Ftalosiyenin Metal
- Damazio, R.G., Zanatta, A.P., Cazarolli, L.H., Mascarello, A., Chiaradia, L.D., Nunes, R.J., Yunes, R.A., Silva, F.R.M.B., 2009, Nitrochalcones: Potential in vivo insulin secretagogues. *Biochimie*, 91: 1493-1498.
- 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.
- Dittmer, D.C., Li, Q., Avilov, D.V.. 2005, Synthesis of Coumarins, 4Hydroxycoumarins, and 4-Hydroxyquinolinones by Tellurium-Triggered Cyclizations, *J. Org. Chem.*, 70 4682-4686.
- Domicile**, 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.
- Domínguez, J.N., León, C., Rodrigues, J., Domínguez, N.G., Gut, J., Rosenthal, P.J., 2005, Synthesis and evaluation of new antimalarial phenylurenyl chalcone derivatives, *J Med Chem*, 48: 3654-3658.
- Erazo, S., Garcia, R., Delle Monache, F., 1990, Bakuchiol and other compounds from *Psoralea glandulosa*, *Rev. Latinoam. Quim.*, 21, 62.
- Farooq, S., 2005, Field and Laboratory Manual, International Book Distributors, Dehradun, Medicinal Plants, India, 555.
- 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
- Gellert, M., O’Dea, M.H., Itoh, T., Tomizawa, J.I., 1976, Novobiocin and coumermy- cin inhibit DNA supercoiling catalyzed by DNA gyrase, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 73 (12), 4474– 4478.

- Gottlieb, H.E., Alves De Lima R., Delle Monache F., 1979, ^{13}C 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.
- Gupta, J.K., Sharma, P.K., Dudhe, R., Chaudhary, A., Singh, A., Verma, P.K., Mondal, S.C., Yadav, R.K., Kashyap, S., 2012, Analgesic study of novel pyrimidine derivatives linked with coumarin moiety, *Med Chem Res*, 21, 1625–1632
- Guzy, J., Vašková-Kubálková, J., Rozmer, Z., Fodor, K., Mareková, M., Poškrobová, M., Perjési, P., 2010, Activation of oxidative stress response by hydroxyl substituted chalcones and cyclic chalcone analogues in mitochondria, *FEBS Lett*, 584: 567-570
- 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.
- Hsieh, C., Hsieh T.J., El-Shazly, M., Chuang, D.W., Tsai, Y.H., Yen, C.T., Wu, S.F., Chang, F.R. 2012, Synthesis of chalcone derivatives as potential anti-diabetic agents., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter*, 22, 3912-3915
- 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
- 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.
- Kalashnikov, V.V., Kalashnikova, I.P. ve Shestov, V.I., 2008, Synthesis of Chalcones on the Basis of Pyridin-2(1H)-one, *Russian Journal of General Chemistry*, 78, 1247-1252
- Kamal, A., Ramakrishna, G., Raju, P., Viswanath, A., Ramaiah, M.J., Balakrishna, G., Pal-Bhadra, M., 2010, Synthesis and anti-cancer activity of chalcone linked imidazolones, *Bioorg & Med Chem Lett*, 20, 4865-4869.

- Karade, N.N., Gampawar, S.V., Shinde, S.V., Jadhav, W.N., 2007, L-Proline Catalyzed Solvent-Free Knoevenagel Condensation for the Synthesis of 3-Substituted Coumarins, *Chinese Journal of Chemistry*, 25, 1686—1689.
- Kayser, O., Kolodziej, H., 1997, Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, *Planta Medica*, 63 (6), 508-510.
- Kim, E.J., Ryu, H.W., Curtis-Long, M.J., Han, J., Kim, J.Y., Cho, J.K., Kang, D., Park, K.H., 2010, Chemoselective regulation of TREK2 channel: Activation by sulfonate chalcones and inhibition by sulfonamide chalcones, *Bioorg & Med Chem Lett*, 20: 4237-4239.
- Kim, T.H., Seo, W.D., Ryu, H.W., Seo, H.R., Jin, Y.B., Lee, M., Ji, Y.H., Park, K.H., Lee, Y.S., 2010, Anti-tumor effects by a synthetic chalcone compound is mediated by c-Myc-mediated reactive oxygen species production, *Chem-Biol. Interact*, 188, 111-118
- Çamur, M., 2005, Bazı 4-Hidroksifenilasetikasit Türevi Ftalosiyanın Metal *Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Spektroskopik Yöntemlerle Aydınlatılması*. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Konduru, K.N., Dey, S., Mohammad, S., Owais, M., Ahmed, N., 2012, Synthesis and antibacterial and antifungal evaluation of some chalcone based sulfones and bisulfones, *European Journal of Medical Chemistry*, 59, 23-30.
- 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 cisdiamminedichloroplatinum(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.
- Lai, C.H., Rao, Y.K., Fang, S.H., Sing, Y.T., Tzeng, Y.M., 2010, Identification of 3',4',5'-trimethoxychalcone analogues as potent inhibitors of *Helicobacter pylori*-induced inflammation in human gastric epithelial cells *Bioorg & Med Chem Lett*, 20, 5462-5465.

- Lunardi, F., Guzela, M., Rodrigues, A. T., Correa, R., Egermangrich, I., Steindel, M., Grisard, E. C., Assreuy, J., Calixto, J. B. Ve Santos, A. R. S., 2003 Tripanocidal and Leishmanicidal Properties of Substitution-Containing Chalcones, *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 1449-1451.
- Lunkad, A.S. and Sawant R.L., *IJPSR*, 2018; Vol. 9(7); 2852-2858
- Mahmoud A E A A A E R, 2015, Bismuth triflate: A highly efficient catalyst for the synthesis of bio-active coumarin compounds via one-pot multi-component reaction, *Chinese Journal of Catalysis* 36, 1124-1130.
- Mamolo, M.G., Zampieri, D., Falagiani, V., Vio, L. ve Banfi, E., 2001, Synthesis and antimycobacterial activity of 5-aryl-1-isonicotinoyl-3-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydro 1H-pyrazole derivatives, *Il Farmaco*, 56, 593-599.
- Manhas, M.S., Ganguly, S.N., Mukherjee, S., Jain, A.K., Bose, A.K., 2006, Microwave Initiated Reactions: Pechmann Coumarin Synthesis, Biginelli Reaction, and Acylation, *Tetrahedron Letters*, 47, 2423–2425.
- Maoa, 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*, 7 (4), 122-130.
- Meas, D., Riveiro, M.E., Shayo, C., Davio, C., Debenedetti, S., Kimpe, N.D., 2008, Total Synthesis of Naturally Occurring 5,6,7- and 5,7,8-trioxygenated Coumarins, *Tetrahedron*, 64 , 4438-4443.
- Mohamad, A.S, Akhtar, M.N., Zakaria, Z.A., Perimal, E.K., Khalid, S., Mohd, P.A., Khalid, M.H., Israf, D.A., Lajis, N.H., Sulaiman, M.R., 2010, Antinociceptive activity of a synthetic chalcone, flavokawin B on chemical and thermal models of nociception in mice, *Eur J Pharmacol*, 647, 103-109.

- Montes-Avila J., Díaz-Camacho, S.P., Sicairos-Félix, J., Delgado-Vargas, F., Rivero, I.A., 2009, Solution-phase parallel synthesis of substituted chalcones and their antiparasitary activity against *Giardia lamblia*, *Bioorg & Med Chem*, 17, 6780-6785
- 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
- Naik, N., Kumar, V.H., Dias, M.S., Swamy, J.R., 2012, Novel 4-methoxy-2acetyl benzofuran based chalcones: A new perceptivit into their antioxidant potentials, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5, 1491-1504.
- Nakamura, C., Kawasaki, N., Miyataka, H., Jayachandran, E., Kim, I.H., Kirk, K.L., Taguchi, T., Takeuchi, Y., Hori, H. ve Satoh, T., 2002, Synthesis and Biological Activities of Fluorinated Chalcone Derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 699-706.
- Navarini, A.L.F., Chiaradia, L.D., Mascarello, A., Fritzen, M., Nunes, R.J., Yunes, R.A., Creczynski-Pasa, T.B., 2009, Hydroxychalcones induce apoptosis in B16-F10 melanoma cells via GSH and ATP depletion, *Eur J Med Chem*, 44, 1630-1637.
- Nazarian, Z., Emami, S., Heydari, S., Ardestani, S.K., Nakhjiri, M., Poorrajab, F., Shafiee, A., Foroumadi, A., 2010, Novel antileishmanial chalconoids: Synthesis and biological activity of 1- or 3-(6-chloro-2H-chromen-3-yl)propen-1-ones, *Eur J Med Chem*, 45, 1424-1429.
- Neves, M.P., Lima, R.T, Choosang, K., Pakkong, P., Vasconcelos, M.H., Cidade, H., 2012, Synthesis of a Natural Chalcone and Its Prenyl Analogs-Evaluation of Tumor Cell Growth-Inhibitory Activities and Effects on Cells Cycle and Apoptois, *Chemistry & Biodiversity*, 9, 1133-1139
- Nielsen, S.F., Larsen, M., Boesen, T., Schønning, K., Kromann, H., 2005, Cationic chalcone antibiotics, Design, synthesis, and mechanism of action, *J Med Chem*, 48, 2667-2677.
- Nowakowska, Z., 2007, A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (2), 125-137.
- Ocampo, R., Dolbier, W.R., 2004, The Reformatsky Reaction in Organic Synthesis: Recent Advances, *Tetrahedron*, 60, 9325-9374.

- Odabaşoğlu, M., Albayrak, Ç., Özkanca, R., Aykan, F.Z., Lonecke, P., 2007, Some polyhydroxy azo-azomethine derivatives of salicylaldehyde: Synthesis, characterization, spectroscopic, molecular structure and antimicrobial activity studies, *Journal of Molecular Structure*, 840, 71-89.
- 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 .
- Pardeep, S., Raj, R., Kumar, V., Mahajan, M. P., Bedi, P. M. S., Kaur, T., Sexena, A.K. 2011, 1,2,3-triazole tethered β -lactam-Chalcone bifunctional hybrids: Synthesis and anticancer evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 594-600.
- Patil R.B., Sawant S.D., 2015, Synthesis, characterization, molecular docking and evaluation of antimicrobial and antiproliferative properties of 3-substituted chromen-2-one derivatives , *Der Pharma Chemica*, 7(3):26-37.
- Patil, C.B., Mahajan, S.K., Katti, S.A., 2009, Chalcone: A Versatile Molecule, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1, 11-22.
- 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.
- Petrov, O., Ivanova, Y., Gerova, M., 2008, $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$: Catalytic system for synthesis of chalcones, *Catalysis Communications*, 9, 315-316.
- Piotrowska, H., Kucinska M., Murias M., 2012, Biological activity of piceatannol: leaving the shadow of resveratrol, *Pubmed Commons*, 750 (1),60-82.
- Rao V. R., Reddy M. M M , 2006, A facile one pot synthesis of 2-aryl-4-[2h-2-oxo-[1]benzopyran-3-yl]2,3-dihydro and 2,5-dihydro-1,5benzothiazepines, *Phosphorus Sulfur*, 181,461-471
- Rao, Y.K., Fang, S.H., Tzeng, Y.M., 2009, Synthesis and biological evaluation of 3',4',5'trimethoxychalcone analogues as inhibitors of nitric oxide production and tumor cell proliferation, *Bioorg & Med Chem*, 17, 7909-7914.

- Reddy, N.P., Aparoy, P., Reddy, T.C.M., Achari, C., Sridhar, P.R., Reddanna, P., 2010, Design, synthesis, and biological evaluation of prenylated chalcones as 5-LOX inhibitors, *Bioorg & Med Chem*, 18, 5807-5815.
- 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.
- Revanasiddappa, B.C., Rao, R.N., Subrahmanyam, E.V.S., Satyanarayana, D., 2010, Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines, *E-Journal of Chemistry*, 7, 295-298
- Robinson, T.P., Hubbard, R.B., Ehlers, T.J., Arbiser, J.L., Goldsmith, D.J., Bowen, J.P., 2005, Synthesis and biological evaluation of aromatic enones related to curcumin, *Bioorg & Med Chem*, 13, 4007-4013.
- Santos, L., Lima, L.A., Cechinel-Filho, V., Corrêa, R., Buzzi, F.C., Nunes, R.J., 2008, Synthesis of new 1-phenyl-3-{4-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]phenyl}-thiourea and urea derivatives with anti-nociceptive activity, *Bioorg & Med Chem*, 16, 8526-8534.
- Sashidhara, K.V., Palnati, G.R., Avula, S.R., Awasthi, C, Bhatia, G., 2013, Coumarin chalcone fibrates: A new structural class of lipid lowering agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 422-431.
- Selvakumar, S., Chidambaram, M., Singh, A.P., 2007, Benzylsulfonic Acid Functionalized Mesoporous Zr-TMS Catalysts: An Efficient and Recyclable Catalyst for The Preparation of Coumarin Derivatives by Pechmann Condensation Reaction, *Catalysis Communications*, 8, 777-783.
- Sethna, S. M., Shah, N. M., 1945, The Chemistry of Coumarins, *Chemical Reviews*, 36, 1-62.
- Severi, F., Benvenuti, S., Costantino, L., Vampa, G., Melegafi, M., Antolini, L., 1998, Synthesis and activity of a new series of chalcones as aldose reductase inhibitors, *Eur J Med Chem*, 33, 859-866.

- Sharma, A., Chakravarti, B., Gupt, M.P., Siddiqui, J.A., Konwar, R., Tripathi, R.P., 2010, Synthesis and anti breast cancer activity of biphenyl based chalcones, *Bioorg & Med Chem*, 18,4711-4720.
- 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.
- Sivaguru, P., Sandhiya, R., Adhiyaman, M., Lalitha, A., 2016, Synthesis and antioxidant properties of novel 2H-chromene-3- carboxylate and 3-acetyl-2H-chromene derivatives, *Tetrahedron Letters*, 57, 2496–2501
- Soine, T.O., 1964, Naturally occurring coumarins and related physiological activities, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53, (3), 231-264.
- Song, A., Wang, X., Lam, K.S., 2003, A Convenient Synthesis of Coumarin-3Carboxylic Acids Via Knoevenagel Condensation of Meldrum's Acid with Orthohydroxyaryl Aldehydes or Ketones, *Tetrahedron Letters*, 44, 1755–1758.
- Sonn, 1918, 2-phenylcoumarins, *Chem. Ber.*, 51, 821-827.
- Souza, M.S., Monache, F.D., Sma[^]nia, A.Jr., *Naturforsch, Z.*, 2005, Antibacterial activity of Coumarins, *Plant of medicines*, 693-700.
- Suryawanshi, S.N., Chandra, N., Kumar, P., Porwal, J. ve Gupta, S., 2008, Chemoterapy of leishmaniasis part-VIII: Synthesis and bioevaluation of novel chalcones, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2473-2478.
- 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 wholecell 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.
- Thimons, M., Chua, C.A., Achalabun, M., 1998, The Pechmann reaction, *Journal The Brazilian Chemical Society*, 75, 12.

- Tiwari, V., Ali, P., Meshram, J., 2010, Microwave Assisted Synthesis of 3-(2-chloroquinolin-3-yl)-1-substituted phenyl prop-2-en-1-ones Using K_2CO_3 as a Mild, Cheap and Inexpensive Catalyst, *International Journal of Chemical Technology Research*, 2, 1031-1035.
- Tyagi, B., Mishra, M.K., Jasra, R.V., 2007, Synthesis of 7-substituted 4-methyl Coumarins by Pechmann Reaction Using Nano-crystalline Sulfated-zirconia”, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 276, 47–56.
- Upadhyay, P.K., Kumar, P., 2009, A Novel Synthesis of Coumarins Employing Triphenyl(a-carboxymethylene) Phosphorane Imidazolide as a C-2 Synthon”, *Tetrahedron Letters*, 50, 236–238.
- Venugopala, K.N., Rashmi, V., Odhav., B., 2013, Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity, *BioMed Research International*, 2013, 96, 32-48.
- Wang, C.M., Zhou, W., Li, C.X., Chen, H., Shi, Z.Q., Fan, Y.J., 2009, Efficacy of fosthol, 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.
- Weight, 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.
- Weiss, R., Merksammer, E., 1928, New synthesis of coumarin derivatives, *Monatsh. Chem.*, 50, 115-122
- Whang, W. K., Park, H. S., Ham, I., 2005, Natural compounds, fraxin and chemicals structurally related to fraxin protect cells from oxidative stress, *Experimental and Molecular Medicine*, 37 (5), 436–446.

- Winter, E., Chiaradia, L.D., Cordova, C.A.S, Nunes, R.J., Yunes, R.A., Creczynski-Pasa T.B., 2010, Naphthylchalcones induce apoptosis and caspase activation in a leukemia cell line: The relationship between mitochondrial damage, oxidative stress, and cell death, *Bioorg & Med Chem*, 18: 8026-8034.
- Witaicenis, A., Seito, L.N., Di Stasi, L.C., 2010, Intestinal antiinflammatory activity of esculetin and 4-methylesculetin in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis, *Chemico Biological Interactions*, 186 (2) ,211–218.
- 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.
- Yang, H.M., Shin, H.R., Cho, S.H., Bang, S.C., Song, G.Y., Ju, J.H., Kim, M.K., Lee, S.H., Ryu, J.C., Kimb, Y., Jung, S.H., 2007, Structural requirement of chalcones for the inhibitory activity of interleukin-5, *Bioorg & Med Chem*, 15: 104-111.
- Yarishkin, O.V., Ryu, H.W., Park, J.Y., Yang, M.S., Hongb, S.G., Park, K.H., 2008, Sulfonate chalcone as new class voltage-dependent K⁺ channel blocker, *Bioorg & Med Chem Lett*, 18: 137-140.
- Yaylı, N., Mısıır, G., Yaylı, N., Yaşar, A., Demir, E. ve Demirbağ, Z., 2010, Synthesis and antimicrobial activity of N-alkyl substituted p-methyl (E) and 4azachalconium bromides, *Turkish Journal Chemistry*, 34, 219-228.
- Zarghi, A., Arfaee, S.P., Rao, P.N.P., Knaus, E.E., 2006, Design, synthesis, and biological evaluation of 1,3-diarylprop-2-en-1-ones: A novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors, *Bioorg & Med Chem*, 14: 2600-2605.
- Zhang, L., Wang, X.J., Wang, J., Grinberg, N., Krishnamurthy, D. ve Senanayake, C.H., 2009, An improved method of amide synthesis using acyl chlorides, *Tetrahedron Letters*, 50, 2964-2966

Zhou, J., Geng, G., Batist, G. ve Wu, J.H., 2009, Syntheses and potential antiprostata cancer activities of ionone-base chalcones, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 1183-1186.

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	Hava Dudu TASLAK
Doğum Yeri	İstanbul
Doğum Tarihi	11.06.1992
Uyruğu	x T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0542 511 74 11
E-Posta Adresi	havataslak@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Sakarya Üniversitesi
Fakülte	Fen-Edebiyat Fakültesi
Bölümü	Kimya Bölümü
Mezuniyet Yılı	2014

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Anabilim Dalı
Programı	Organik Kimya

Makale ve Bildiriler

Hava Dudu Taslak, Begum Gurel Gokmen, Ozan Ozcan, Tugba Tunali-Akbay, Usage Of Bioactivated PCL Nanofiber As A Fluoxetine Capturing Matrix In Milk, Separation Science And Technology, 2019

Hava TASLAK, Hülya ÇELİK-ONAR, Synthesis and Characterization of Novel Coumarin-Chalcone Compound, International Symposium on Graduate Researches in Science, İstanbul 2018

