

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SÜBSTİTÜE 2-METİLKROMON VE FLAVON
TÜREVLERİNİN SENTEZİ

BAYHAN KARABULUT

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

07 / 2013

Tezin Başlığı : Sübstitüe 2-Metilkromon ve Flavon Türevlerinin Sentezi

Tezi Hazırlayan : Bayhan KARABULUT

Sınav Tarihi : 30.07.2013

Yukarıda adı geçen tez Jrimizce değerlendirilerek Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jüri yeleri:

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet METE
İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Bülent ALICI
İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. İsmet YILMAZ
İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet ALPARSLAN
Enstitü Müdürü

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “ Sübstitüe 2-Metilkromon ve Flavon Türevlerinin Sentezi” başlıklı bu tez çalışmasının bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yaralandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden olduğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Bayhan KARABULUT

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SÜBSTİTÜE 2-METİLKROMON VE FLAVON TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Bayhan KARABULUT

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

x+ 38 sayfa

2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet METE

Bu tezde amacımız, çeşitli 2-metilkromon ve flavon türevlerinin sentezlenmesidir ve sadece bu tür bileşiklerin sentezlenmesiyle ilgili deneyler ve sonuçlar sunulmuştur.

Yapılan çalışmada, çeşitli fenolik bileşikler önce etil asetoasetatla, sonra etil benzoilasetatla etkileştirilmiştir. Bu tepkimeler hemen hemen pürüzsüz olarak gerçekleşmiş olup, ürünler tatminkar verimlerle elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Fenoller, Oksijenli heterosiklik bileşikler, Kromonlar, Flavonlar, Simonis kromon halkalaşması.

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 2-METHYLCHROMONE AND FLAVONE
DERIVATIVES

Bayhan KARABULUT

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

x+38 pages

2013

Supervisor : Prof. Dr. Ahmet METE

In this thesis our aim is to synthesize various 2-methylchromone and flavone derivatives, and just experiments and results about synthesize of that kind of compounds are presented.

In these experiments, various phenolic compounds firstly with ethyl acetoacetate and then with ethyl benzoylacetate are reacted. These reactions are taken form approximately smooth and wanted products are prepared with good outputs. The products are obtained with satisfactorily yields.

Keywords : Phenols, Oxygenous heterocycles, Chromones, Flavones, Simonis chromone cyclization.

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın tez konusu olarak seçilmesinde, planlanmasında ve yürütülmesinde bana yön veren, her konuda destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve hoőgörüsünden yararlandığım sayın hocam Prof. Dr. Ahmet METE'ye sonsuz saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Çalıőmalarım boyunca desteği ve birikiminden yararlandığım Arő. Gör. Kamiran SARAÇ'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
ONUR SÖZÜ	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Flavonoidler	1
1.2. 2-Metilkromonlar	4
1.3. Flavonlar.....	4
1.4. Simonis Kromon Halkalaşması	5
2. KURAMSAL TEMELLER	7
2.1. Fenoller	7
2.1.1. Fenollerin Özellikleri.....	8
2.1.2. Fenollerin Elde Edilişleri.....	8
2.1.3. Fenollerin Reaksiyonları	9
2.1.4. Fenollerin Organik Maddeler Karışımından Ayrılması	10
2.1.5. Fenollerin Asit Gücü ve Halkadaki Sübstitüentlerin Asitlik Gücüne Etkisi	10
2.2. Kromonlar	11
2.2.1. Kromon Genel Sentez Yöntemleri	12
2.2.2. Kromon Reaksiyonları.....	12
2.3. Simonis Kromon Halkalaşması	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM	17
3.1. Materyal	17
3.2. Yöntem.....	17
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	18

4.1. Kromon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi	18
4.1.1. 6-Brom-2-metilkromonun Sentezi.....	18
4.1.2. 7-Etil-6-klor-2-metilkromonun Sentezi.....	20
4.1.3. 6-Klor 2,7-dimetilkromonun Sentezi.....	21
4.1.4. 6-Klor-2-metilkromonun Sentezi	23
4.1.5. 6-Fluor-2-metilkromonun Sentezi.....	24
4.2. Flavon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi.....	26
4.2.1. 6-Bromflavonun Sentezi.....	26
4.2.2. 7-Etil-6-klorflavonun Sentezi.....	28
4.2.3. 6-Klor-7-metilflavonun Sentezi.....	29
4.2.4. 6-Klorflavonun Sentezi	31
4.2.5. 6-Fluorflavonun Sentezi	32
5. SONUÇ	34
6. KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

CDCl_3	: Döterokloroform (Kloroform- d_1)
cm^{-1}	: Dalga sayısı (IR)
d	: Dublet (spektral)
δ	: Kimyasal kayma değeri (NMR, ppm)
en	: Erime noktası
^1H	: Proton (NMR)
IR	: İnfrared
K_a	: Asit ayrışma sabiti
kn	: Kaynama noktası
m-	: Meta konumu
m	: Multiplet (spektral)
MHz	: Megahertz
NM	: Nükleer manyetik rezonans
o-	: Orto konumu
p-	: Para konumu
$\text{p}K_a$: $-\log K_a$
q	: Kuartet (spektral)
R	: Alkil
s	: Singlet (spektral)
t	: Triplet (spektral)
TMS	: Tetrametilsilan
X	: Halojen

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.1.a.	6-Brom-2-metilkromonun ^1H NMR Spektrumu	19
Şekil 4.1.1.b.	6-Brom-2-metilkromonun IR Spektrumu	19
Şekil 4.1.2.a.	7-Etil-6-klor-2-metilkromonun ^1H NMR Spektrumu	20
Şekil 4.1.2.b.	7-Etil-6-klor-2-metilkromonun IR Spektrumu	21
Şekil 4.1.3.a.	6-Klor 2,7-dimetilkromonun ^1H NMR Spektrumu	22
Şekil 4.1.3.b.	6-Klor 2,7-dimetilkromonun IR Spektrumu	22
Şekil 4.1.4.a.	6-Klor-2-metilkromonun ^1H NMR Spektrumu	23
Şekil 4.1.4.b.	6-Klor-2-metilkromonun IR Spektrumu	24
Şekil 4.1.5.a.	6-Fluor-2-metilkromonun ^1H NMR Spektrumu	25
Şekil 4.1.5.b.	6-Fluor-2-metilkromonun IR Spektrumu	25
Şekil 4.2.1.a.	6-Bromflavonun ^1H NMR Spektrumu	27
Şekil 4.2.1.b.	6-Bromflavonun IR Spektrumu	27
Şekil 4.2.2.a.	7-Etil-6-klorflavonun ^1H NMR Spektrumu	28
Şekil 4.2.2.b.	7-Etil-6-klorflavonun IR Spektrumu	29
Şekil 4.2.3.a.	6-Klor-7-metilflavonun ^1H NMR Spektrumu	30
Şekil 4.2.3.b.	6-Klor-7-metilflavonun IR Spektrumu	30
Şekil 4.2.4.a.	6-Klorflavonun ^1H NMR Spektrumu	31
Şekil 4.2.4.b.	6-Klorflavonun IR Spektrumu	32
Şekil 4.2.5.a.	6-Fluorflavonun ^1H NMR Spektrumu	33
Şekil 4.2.5.b.	6-Fluorflavonun IR Spektrumu	33

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 5.1. Süstitüe 2-Metilkromon Türevleri	34
Çizelge 5.2. Süstitüe Flavon Türevleri.....	34

1. GİRİŞ

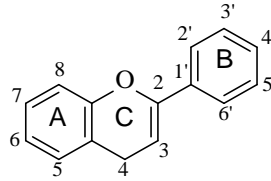
1.1. Flavonoidler

Flavonoidler önemli antioksidan ve kelatlama özelliğine sahip, düşük molekül ağırlıklı ve en geniş bitki fenolikleri sınıfıdır. 6 karbonlu A, B ve C halkalarından oluşan heterosiklik bileşikler, heterohalkanın yükseltgenme derecesine göre farklılaşır. Aromatik halkalar A ve B, heterohalka ise C olarak ifade edilir. Karbon atomları C halkasındaki oksijenden başlayarak, B halkasındaki karbon atomları ise üslü rakamlarla numaralandırılır. Meyve, sebze, şarap, kakao ve çayda bol miktarda bulunur. Antioksidan aktivitelerini belirleyen ve aromatik halkalara bağlı olan birçok fenolik hidroksil grupları içerir, metal kelatlama, lipid peroksidasyonunu engelleme, reaktif oksijen türlerini içeren diğer prosesleri azaltma özellikleri vardır. Yiyeceklerde genellikle glikozidler ve polimerler şeklinde bulunur. Glikozid birimi genellikle glukozdur ancak glukoramnoz, galaktoz, arabinoz ve ramnoz da bulunabilmektedir. Bu bileşikler yapılarına bağlanan grupların çeşidi, pozisyonu ve sayısına göre farklı radikal yutma ve kelatlama aktivitesine sahiptir [1-5].

Flavonoidler bitki kaynaklı bileşikler olup doğada yaygın olarak bulunur. Bugün bitkilerden 4000'den fazla flavonoid izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Bitkilerde rastlanan bu bileşikler, önceleri çiçeklerin sarı, kırmızı, turuncu, lacivert vb. renklerinden sorumlu olan pigmentler olarak biliniyorlardı [6]. Flavonoidlere genellikle meyve, sebze, tohum, çiçek, yaprak ve dallarda rastlanır. Flavonoidler bitkilerde antoksidan, enzim inhibitörü ve aynı zamanda ışıktan koruma gibi bir dizi önemli fonksiyona sahiptir [7]. Bunlardan başka flavonoidler, bitkilerde enerjinin dönüşümüne ve büyüme hormonlarına etki eder[8]. Diğer yandan flavonoidlerin çok yönlü biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir. Bu bileşiklerin antioksidatif [9], antiinflamatuvar [10], antimikrobiyal [11], antiülserojen, antiviral, hepatoprotektif ve hipolipidemik [12] etkiye sahip oldukları açıklanmıştır. Bazı flavonoidler, UV-ışınlarından koruma özelliklerine sahip olmaları sebebiyle kozmetik ürünlerinde, özellikle kremlerde önemli katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Günümüzde flavonoidlerin biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri ile ilgili bilgi birikimi gittikçe artmaktadır. Geniş kapsamlı kullanım alanına sahip olan flavonoidlerin sentetik üretimi günümüzde gerçekleşmediğinden, elde edilmeleri için tek kaynak flavonoidli bitkilerdir. Bu nedenle yeni flavonoid kaynaklarının açığa

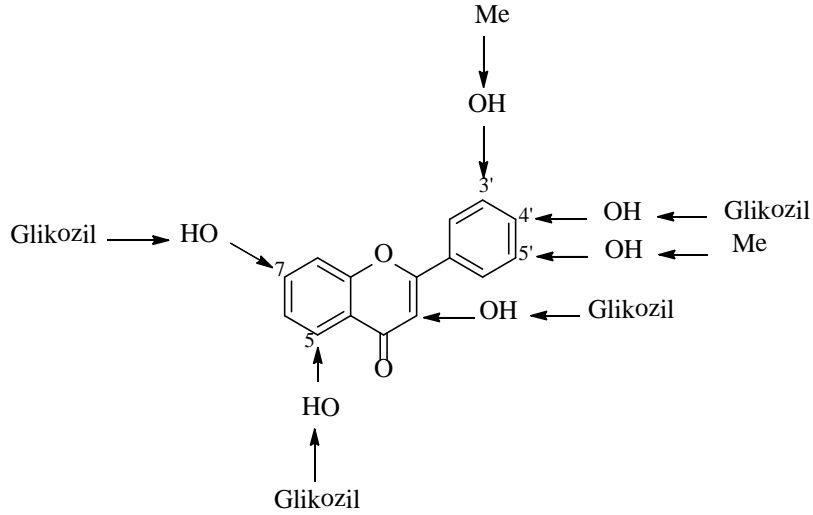
çıkarılması, elde edilmesi, özelliklerinin belirlenmesi ve kullanım alanlarının genişletilmesi güncel ve önemli problemlerdendir.

Genellikle flavon türevlerine flavonoidler flavan türevlerine ise flavanoidler denir. Flavonoid yapılarında yer alan en yaygın süstitüentler hidroksil gruplarıdır. Doğal flavonoidlerin yapısında en fazla yedi hidroksil grubunun bulunduğu bilinmektedir. Aromatik halkalarda hidroksil grubu içermeyen veya C-2' pozisyonu hidroksillenmiş flavonoidler doğada nadir hallerde bulunur. Flavonoidlerin yapısındaki hidroksil grupları, reaktif özelliklerinden dolayı, kolaylıkla alkillenir veya glikozillenir. Bu nedenle flavonoidlerin metoksi ve glukozil türevlerine bitkilerde sık rastlanır. Metoksi flavonoidlerin yapılarında birden yediye kadar metoksil grubuna rastlanmaktadır. Ancak doğada mono-, di- veya trimetoksi flavonoidlere daha sık rastlanır. Flavonoidlerin C-5 ve C-7 pozisyonundaki hidroksil grupları nadir hallerde metillenmiş olur.



Flavonoidlerin genel yapısı

Bitkilerde flavonoidlere çoğunlukla mono-O-glikozitler halinde rastlanır. Ancak di- ve trisakkaritlerle glikozillenmiş flavonoidler de doğada yaygındır. Flavonoidlerin, özellikle antosiyanidin ve flavonollerin, 3-O- glikozitlerine daha sık rastlanır.



Flavonoid yapılarında sübstüentlerin en yaygın yerleşme pozisyonları

Bazı flavonoidlerin biyolojik aktivite göstermesinden dolayı, flavonoidlere karşı ilgi 1940'lı yıllardan itibaren artmaya başlamıştır. Bu ilginin başlıca nedenlerinden biri, 1936 yılında limon kabuklarından elde edilen flavonoidli bir preparatın P-vitamini aktivitesi göstermesi olmuştur.

Flavonoidlerin ilk olarak belirlenen biyolojik özelliği kılcal damar duvarlarına olumlu etkileridir. Bu bileşiklerin kılcal damar sistemine olumlu etkisi, genellikle kan sızdırmanın önlenmesinde, kırılabilirlik ve geçirgenliğin ortadan kalkmasında kendini göstermiştir. Flavonoidlerin kan damarlarına olumlu etkisinin, spazmolitik özelliklerinden ileri geldiği gösterilmiştir [13].

Flavonoidlerin kanın bileşenleri üzerine etkisi de açıklanmıştır. Örneğin, Hedusarum L. türünün toplam flavonoidlerinin eritropoezi (eritrosit oluşumu) teşvik ettiği ve kanda lökositlerin (akyuvarlar) miktarını artırdığı açıklanmıştır. Flavonoidler kan damarlarına etkileri ile birlikte, zayıf kardiyotonik (kalp kuvvetlendirici) maddeler olarak da bilinir. Bunlar kalp ritmlerinin kısılmasını sınırlama ve amplitüdünü artırma özelliği gösterir. Başka bir araştırma sonuçlarına göre quercetin, rutin ve bazı flavonoller zayıf (hipodinamik) kalbi kuvvetlendirme, nabızı normalleştirme özelliğine sahiptir. Bazı flavonoidlerin zayıf hipotansif etki gösterdikleri de açıklanmıştır.

Flavonoidlerin en önemli özelliklerinden biri de, karaciğer fonksiyonuna olumlu etkileridir. Flavonoidlerin safra salgılanmasını hızlandırdığı, karaciğerin

barbiturat ve arsenik gibi bileşiklere karşı detoksikasyonuna etki ettiği açıklanmıştır. Bazı flavonoidler bağırsakların kuvvetini yükselterek, hazım prosesine olumlu etki gösterir.

1.2. 2-Metilkromonlar

Kromon ve türevleri, doğada önemli biyolojik görevler yapan, iyi bilinen doğal kaynaklı oksijen içeren heterosiklik bileşiklerdir. Bazı doğal ve sentetik kromon türevleri antitümör [14], antihepatotoksik, antioksidan [15], antiinflamator [16], antispazmolitik, estrogenik [17] ve antibakteriyel [18] gibi önemli biyolojik etkinlikler gösterir. Bu uygulamalar ve zaten piyasada bazı ilaçların bulunuyor oluşu, bu alanda yeni bileşiklerin sentezi için sürekli araştırmaları canlandırmıştır [19].

2-Metilkromonlar doğal kromonlar sınıfında az yer alanlardan biridir ve doğal kaynaklı bileşiklerin küçük bir sınıfını oluştursa da sentezleri fazlaca çalışılmıştır.

Fenollerin β -ketoesterle difenil eter ya da derişik sülfürik asit varlığında verdiği Simonis tepkimesinden etanol ve su molekülleri kaybıyla 2-metilkromonlar oluşur[20-23].

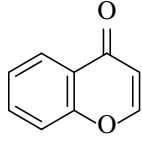
Salisilik asitlerin asetillenmesi, klorlanması ve dietil malonatla tepkimesi yoluyla elde edilen araürünlerin, asit katalizli hidrolizi ve dekarboksilasyonu 2-metilkromonları verir [24].

2-Metilkromonlar fluorbenzoil klorürlerin karşılık gelen 1,3-dikarbonil türevleriyle bazik şartlar altında tepkimesi yoluyla sentezlenir [25-27].

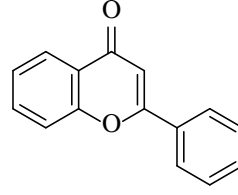
2-Hidroksiasetofenonların bazı reaktiflerle farklı şartlar altında etkileştirilmesi 2-metilkromonları verir [28-37].

1.3.Flavonlar

Kromon türevlerinden olan flavonlar bitkilerin köklerinde, çiçek yapraklarında ve diğer kısımlarında serbest halde ya da glikozitler halinde bulunabilen, genellikle sarı renkli bitkisel pigmentlerdir ve fitokimya (bitkiler kimyası) konularının önemli bir kısmını oluşturur. Aşağıda bu bileşiklerin yapı formülleri verilmiştir.



Kromon
(Benzo-4-piron)



Flavon
(2-Fenilkromon)

Flavonlardan bazıları eskiden boyarmadde olarak kullanılmıştır [38]. Flavon yani 2-fenilkromonun özellikle benzen ve/veya kromon halkası üzerinde hidroksi türevleri doğada, bitkiler aleminde yaygın olarak bulunur. Şimdiye dek bunlardan yüzlercesi yalıtılmış, incelenmiş ve özellikleri literatüre geçmiştir. Bunlardan bir kısmının fizyolojik etkinliği vardır [39].

Flavonlar, flavonoidlerin bitki aleminde yaygın olarak rastlanan bir sınıfıdır. Flavonlar, flavanonların 2,3-dehidro türevleridir. Bitkilerde hem serbest (aglikon) hem de glikozitleri halinde bulunur. Günümüzde bitkilerden 300'ün üstünde flavonaglikon izole edilmiştir.

Flavonların basit üyeleri, aromatik halkalarda hidroksil ve/veya metoksil grupları içeren türevleridir. Yapılarında yalnız oksijen fonksiyonu (hidroksil ve/veya metoksil grupları) içermelerinden dolayı, bu grup bileşiklere, oksijenli veya O-substitüe flavonlar da denir. Flavonların O-sübstitüe türevleri doğada yaygındır. Flavonlar yapılarında bulunan, O-sübstitüentlerin (hidroksil ve metoksil gruplarının) sayısına bağlı olarak gruplandırılabilir.

1.4.Simonis Kromon Halkalaşması

Fenollerin β -ketoesterle fosfor pentoksit varlığında reaksiyonunun bir varyasyonunda bir kromon oluşur. Bu reaksiyon Simonis Kromon Halkalaşması adını alır [40] .

Simonis ve çalışma arkadaşları kondansasyon aracı olarak sülfürik asit yerine fosfor pentoksit geçirildiğinde reaksiyonun alternatif bir yoldan ilerlediğini ve 1,4-pironların oluştuğunu bulmuşlardır [41] . Önce ketoesterdeki keton grubu fenol hidroksil grubuyla reaksiyona girmek üzere fosfor pentoksitle aktif hale gelmekte, sonra ester grubu arenin elektrofilik saldırısı için aktif hale gelmektedir.

Bir fenolün bir β -ketonik esterle kondansasyonu iki farklı üründen birini, bir kumarin ya da bir kromon verebilir. Pechmann kondansasyon aracı olarak sülfürik asit kullanıldığında kumarinlerin [42] ve Simonis fosfor pentoksit kullanıldığında kromonların elde edildiğini [43] göstermiştir.

Chakravarti tarafından yapılan genellemeye göre, β -ketonik esterlerle sülfürik asit varlığında kolayca kumarin veren fenoller, fosfor pentoksit varlığında da kumarin vermekte, kromon vermemekte ve sülfürik asitle hiç etkileşmeyen ya da çok düşük verimle kumarin veren fenoller iyi verimlerle kromon vermektedir [44].

Yine Chakravarti ve diğerleri göstermiştir ki, Pechmann tepkimesine tatminkar şekilde cevap vermeyen fenollerde, özellikle monohidrik fenoller durumunda, fenol molekülüne halojen ve nitro grupları girdiğinde kromon kondansasyonu kolaylaşmaktadır [45,46].

Goodall ve Robertson bazı durumlarda fosforil klorürün kromon kondansasyonu verdiğini bulmuşlardır [47].

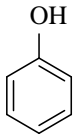
Bu çalışma kapsamında fenolik bileşiklerden çıkılarak hedeflenen süstitüe 2-metilkromon ve flavon türevleri elde edilecektir. Ürünler süstitüe fenoller kullanılarak Simonis tepkimesiyle, ancak fosfor pentoksit yerine polifosforik asit kullanılarak sentez edilecek, organik kimyanın temel tekniklerinden yararlanılacaktır. Elde edilen ürünler NMR ve IR spektroskopisi teknikleriyle karakterize edilecek ayrıca erime noktaları da belirlenecektir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1.Fenoller [48]

Fenoller, hidroksiaren veya arenoldür fakat aril alkol değildir. Örneğin en basit fenol hidroksibenzen veya benzenoldür fakat fenil alkol değildir. Çünkü fenollerin özellikleri, elde edilme yöntemleri ve reaksiyonları alkollere hiç benzemez. "Fenol" adı yaygın olarak kullanılır.

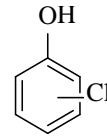
Aşağıda bazı fenollerin formülleri ve özellikleri verilmiştir.



Fenol

en 48 °C; kn 181 °C

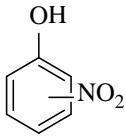
o-(9,39); en 37 °C; kn 217 °C



Klorfenoller

o-(9,11); en 8 °C; kn 181 °C

m-() ; en 29 °C; kn 214 °C

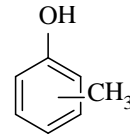


Nitrofenoller

o-(7,21); en 45 °C; kn 214 °C

m-(8,0); en 96 °C;

p-(7,16); en 114 °C;

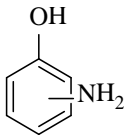


Krezoller

o-(10,20); en 30 °C; kn 191 °

m-(10,01); en 11 °C; kn 201 °C

p-(10,17); en 35 °C; kn 201 °C

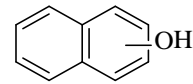


Aminofenoller

o-(9,71); en 174 °C; kn 214 °C

m-() ; en 123 °C;

p-(7,16); en 186 °C



Naftoller

1-(8,01); en 94 °C; kn 288 °C

2-() ; en 123 °C; kn 285 °C

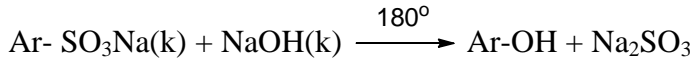
2.1.1. Fenollerin Özellikleri

Küçük moleküllü fenollerin erime noktaları düşüktür; krezoller, klorfenoller gibi bir kısmının erime noktası oda sıcaklığına yakın olduğundan, çok saf olmadıklarından sıvıdır. Suda biraz çözünür, örneğin fenol suda %8, krezoller yüzde birkaç çözünür. Krezollerin sulu çözeltisi "lizol" adı ile hastanelerde dezenfektan olarak kullanılır. Büyük moleküllü olanların erime noktaları yüksektir ve suda çözünmez fakat hepsi organik çözücülerde çözünür, pKa 'ları 10 dolaylarında olan zayıf asittir. Fenoller suda çözünmese bile NaOH ile tuz oluşturabilir. Bu tuzlar suda çözünür ve hidroliz olarak bazik reaksiyon gösterir.

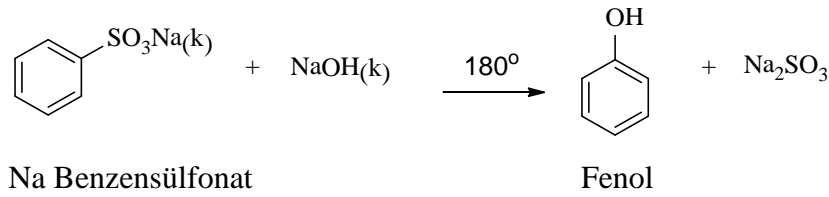
2.1.2. Fenollerin Elde Edilişleri

-OH grubu elektrofil olmadığından, halkaya doğrudan sokulamaz; yükseltgenme yöntemiyle de arenlerden fenol yapılamaz, etkin koşullarda aren parçalanır. Bu nedenle fenoller, aromatik halkada bulunan uygun bir grup üzerinde değişiklikler yapılarak elde edilebilir. Bu, hem laboratuvarlarda hem de endüstride böyledir. Fenole dönüştürülebilecek gruplar şunlardır: SO₃Na, NO₂→NH₂ (diazonyum tuzu üzerinden), halojenler ve dolaylı olarak sekonder alkil grupları. Arensülfonik asit tuzları katı ve kuru olarak katı NaOH ile karıştırılıp ısıtıldıklarında, OH nükleofili sülfonik asit grubunu halkadan çıkararak yerine geçer ve fenol meydana gelir.

Genel:



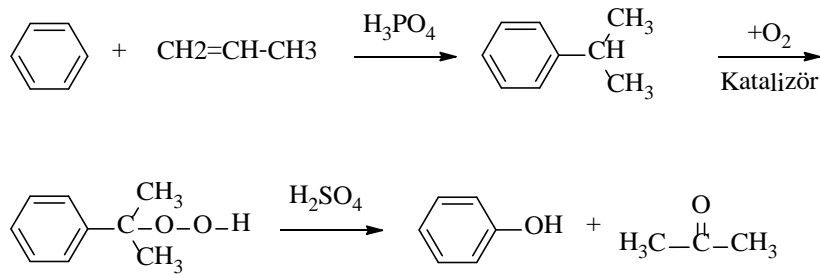
Örnek:



Bu, fenol elde etmek için eski bir yöntem olup burada fenol elde etmek için verim düşüktür; naftoller için daha iyidir.

Klorbenzeni sulu NaOH ile uzun bir boru düzeneği içinde ısı ve basınç altında etkileştirerek, sürekli çalışan bir işlemle fenol elde edilebilir. Aromatik halkada nitro grupları varsa, fenol elde etme koşulları daha ılıman olur.

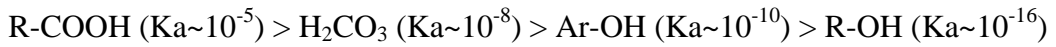
Yeni bir fenol elde etme yönteminde benzen, H_3PO_4 katalizörlüğünde propen ile etkileşerek kümen (izopropilbenzen) elde edilir. Bu, bir katalizör ve hava oksijeni ile kümen hidroperoksida dönüştürülür ve asitli ortamda ısıtılarak fenol ve asetona ayrışır:



2.1.3. Fenollerin Reaksiyonları

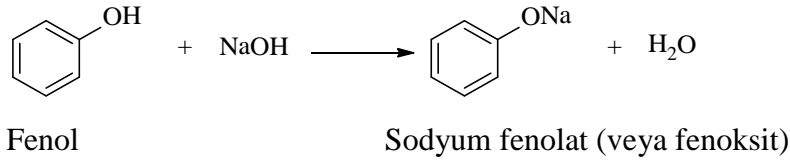
Fenollerin reaksiyonları, 1. OH grubu üzerinde, 2. aromatik halka üzerinde olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

Fenollerin Asitliği ve Tuzları: Fenoller alkollerden daha güçlü, karbonik asitten ve karboksilik asitlerden daha zayıf asittir:

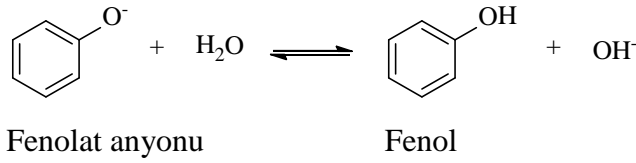


Fenoller NaOH ile tuz verir fakat Na_2CO_3 ile vermez; fenol tuzlarına fenolat veya fenoksit denir. Örneğin $\text{Ar}-\text{ONa}$ sodyum fenolat veya sodyum fenoksittir. Bu tuzlar suda çözünür ve hidroliz sonucu bazik reaksiyon verir. Fenolat tuzları mineral asit, karboksilik asit veya karbonik asit (yani $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$) ile serbest fenollere dönüşür:

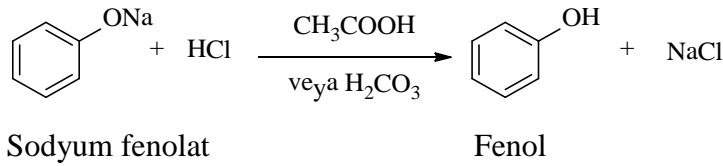
Fenollerin tuz oluşturması:



Fenolat anyonunun hidrolizi:



Fenolat tuzlarının asitlerle etkileşmesi:



2.1.4. Fenollerin Organik Maddeler Karışımından Ayrılması

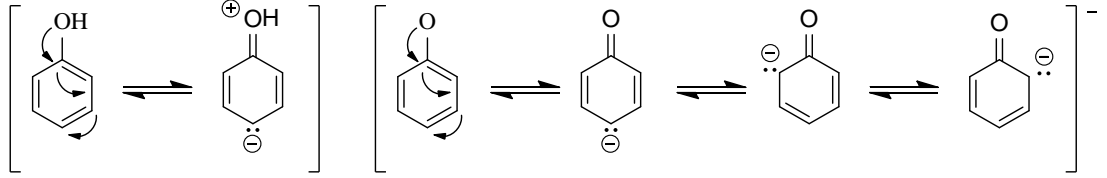
Fenollerin yukarıdaki reaksiyonlarından yararlanılarak, fenollerin karışımlardan ayrılmasında yararlanılabilir. şöyle ki; fenol içeren organik tuz karışımı sulu NaOH ile özütleir, NaOH'li faza fenolat ve karboksilat tuzları geçer; faz ayrılır ve içinden CO₂ geçirilir; fenolattan sadece fenol serbest hale geçer, karboksilat tuzları çözeltide kalır. Karışım bir organik çözücü ile özütleirerek fenoller yalıtılır.

2.1.5. Fenollerin Asit Gücü ve Halkadaki Sübstitüentlerin Asitlik Gücüne Etkisi

Fenollerin asit güçlerinin alkollerinkinden yaklaşık olarak bir milyon kat daha fazla olmasının nedeni 1) rezonansla -OH'in Hidrojen gevşekliğinin artması ve 2) fenolat anyonunun rezonansla karalılık kazanmasıyla açıklanabilir. Aromatik halka üzerinde bulunan hidrojen, amino, nitro, hidroksil, sülfonik asit gibi gruplar bu iki etmeden bir veya ikisini olumlu yönde etkiler ve fenolün asit gücünün biraz

artmasına neden olur. Olayın açıklanması için, fenol, fenolat ve bazı sübstitüe fenollerin rezonans formülleri aşağıda verilmiştir.

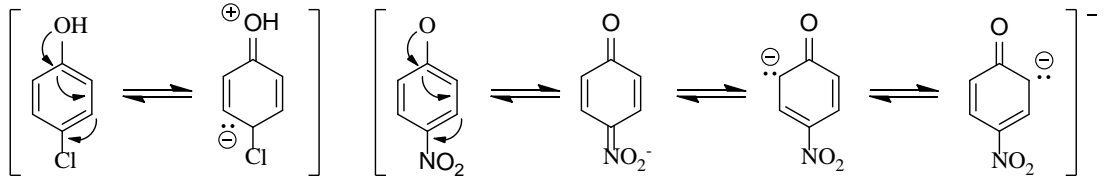
Fenolün asit gücüne fenol ve fenolat rezonansının etkileri:



1) Fenolün rezonansında üzerinde oluşan (+) yük protonu iteceğinden asit gücü artar.

2) Fenolün rezonansında (-) yük halka üzerinde dağılacağı için (delokalizasyon) kararlılık kazanır, bu ise asit gücünü artırır.

Sübstitüe fenollerin asit güçlerinin rezonans ve indüktif etkileri:

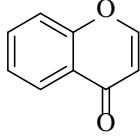


p-klorfenolün asitlik gücü, p-nitrofenol anyonu, negatif yükün NO₂ üzerine dağıl-
klorun indüktif etki ile elek- ması ve rezonans katkı formülünün kinoit yapıya dö-
ron çekerek aromatik halka- nüşmesiyle fenolat anyonuna göre daha kararlı olur;
nın elektronca fakirleşmesi ayrıca nitro grubunun elektron çekici indüktif etkisiyle
ve bu etkinin -OH oksijenine -OH oksijeni daha çok pozitif olur. p-nitrofenolün
iletilerek oksijenin pozitif- asitlik gücü her iki etkiyle artar.
liğinin artması ile artar.

2.2. Kromonlar [49]

Kromon , 1,4-Benzopiron / Benzo- γ -piron kimyasal formülü için kullanılan kimyasal bir terimdir. Kromonlar, bu kimyasal yapıyı taşıyan ve bazısı ilaç olarak kullanılan bileşikler içeren oldukça geniş bir sınıfı kapsamaktadır. Yapılarında piron halkasına kondanse olmuş benzen içeren heterosiklik bileşiklerdir. Bunlar aynı

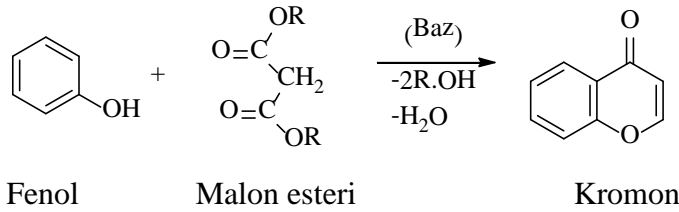
zamanda piran halkasının 4. konumunda karbonil grubu içeren benzopiran türevleri olarak da adlandırılabilir. Sistematik olarak 4H-1-benzopiran-4-on şeklinde adlandırılmaktadır.



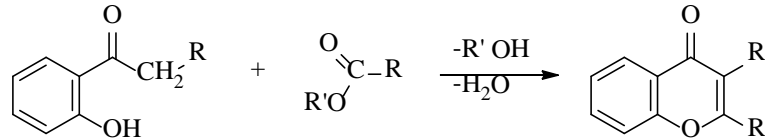
Kromon

2.2.1. Kromon Genel Sentez Yöntemleri

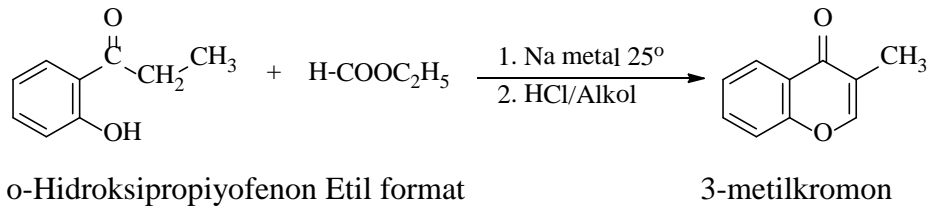
Kromon türevlerinin sentezi fenol+ β -diester etkileşmesiyle yapılabilir.



o-Hidroksiasetofenon + esterden kromon türevi elde edilebilir.

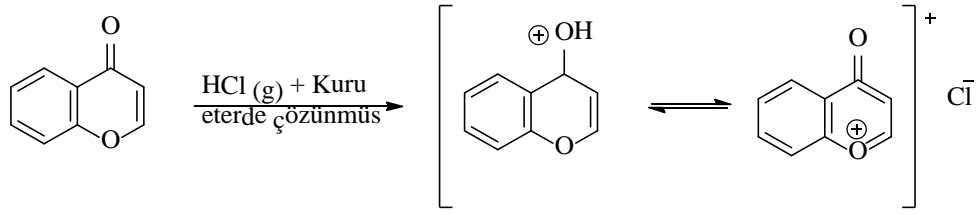


o-Hidroksipropiyofenon + formik asit esterlerinden 3-metilkromon elde edilebilir.



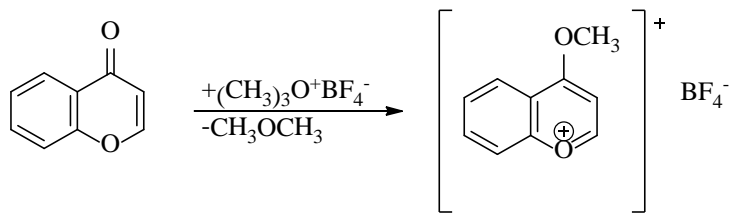
2.2.2. Kromon Reaksiyonları

Kromon kumarinden daha güçlü bir bazdır, susuz ortamlarda örneğin eterde çözülmüş asitlerle tuz oluşturabilir.

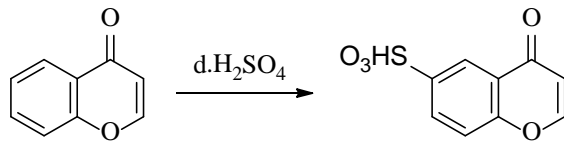


Kromon

Kromon, g\u00fc\u0131l\u00fc metilleme ara\u00e7larıyla metillenebilir. \u00d6rne\u011fin, trimetiloksonyum tetrafluorborat ile:

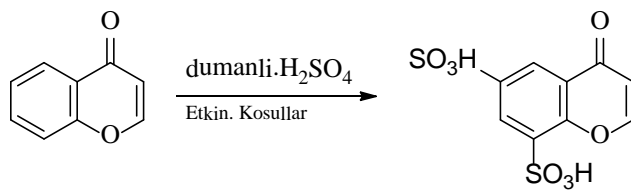


Nitrolama ve s\u00fclfolama, geleneksel ko\u015fullarda 6-yerinde olur. Etkin ko\u015fullardaki s\u00fclfolama ise 6,8-dis\u00fclfonik asit \u015feklinde olur:



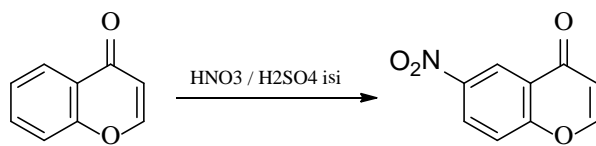
Kromon

Kromon-6-s\u00fclfonik asit



Kromon

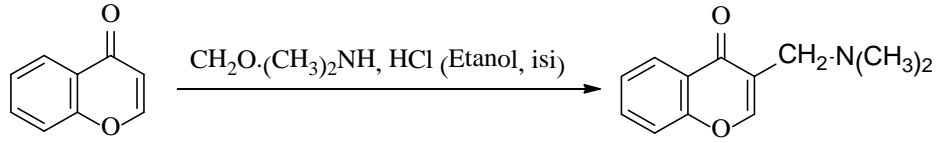
Kromon-6,8-dis\u00fclfonik asit



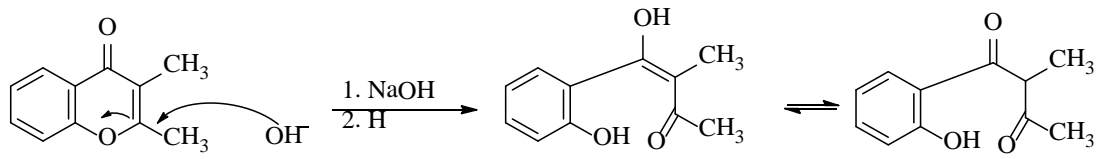
Kromon

6-Nitrokromon

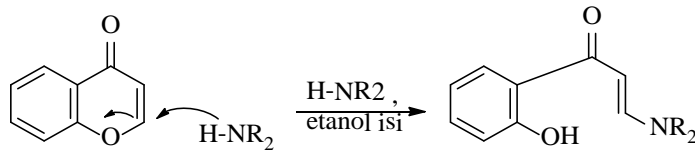
Kromon Mannich reaksiyonu verebilir ve N,N-dimetilaminometil grubu 3-yerine girer:



Bazık maddelerle halka açılır. Örneğin, NaOH, NH₃, dimetilamin ile belirli ürünler meydana gelir ve sentezlerde yararlanılabilir.



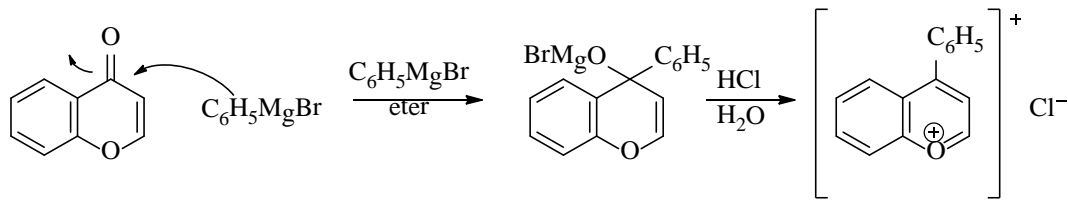
2,3-Dimetilkromon



Kromon

Enamin %80

Grignard reaktiflerinde karbanyon 4-yerine katılır, asitlendiğinde 4-süstitüe kromilyum tuzları elde edilebilir.

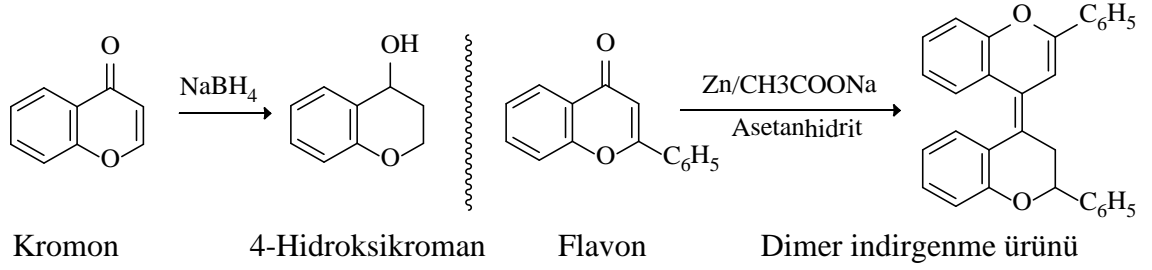


Kromon

Katılma Ürünü

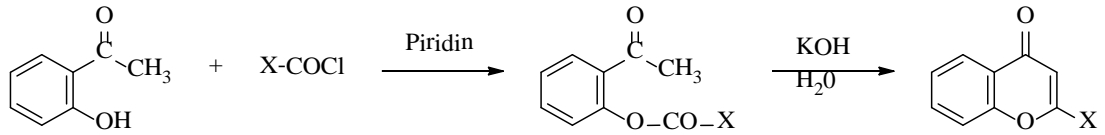
4-Fenilkromilyum klorür

Kromonun indirgenmesi, halka açılmadan monomer veya dimer ürün verecek şekilde olabilir. Örneğin, NaBH₄ ile 4-hidroksikromon verir; flavon (2-fenilkromon) Zn / sodyum asetat ile dimer olarak indirgenebilir:



Kromonun yükseltgenmesiyle genellikle halka parçalanması olur ve belirli ürünler meydana gelmez. Bazı durumlarda belirli ürünler elde edilebilir. Örneğin, flavon bazik H_2O_2 ile soğukta salisilik asit + benzoik asit karışımını (anyon halinde) verir.

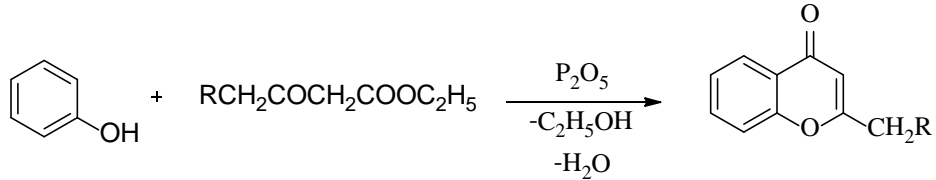
o-Hidroksiasetofenon + benzoil klorürden flavon (2-fenilkromon) elde edilebilir.



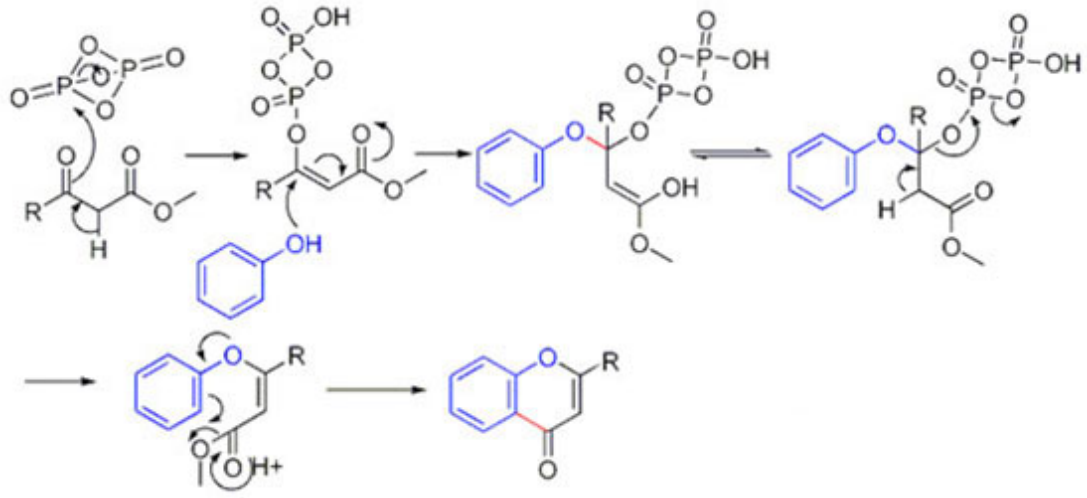
o-Hidroksiasetofenon Benzoil klorür o-Benzoiloksiasetofenon Flavon
2-fenilkromon

2.3. Simonis Kromon Halkalaşması [50-54]

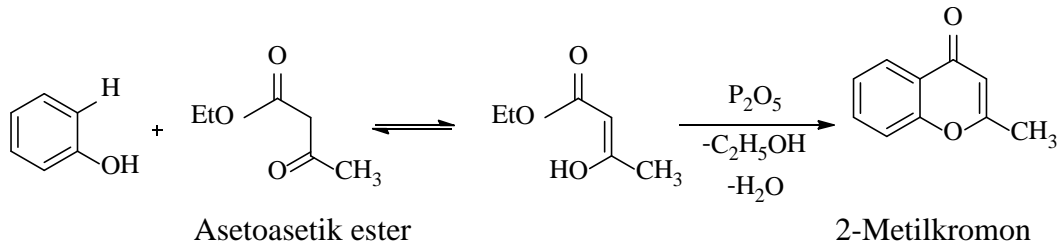
Simonis kromon halkalaşması fenol ve β -keto esterlerden fosfor pentoksit varlığında kromonların oluşmasıdır.



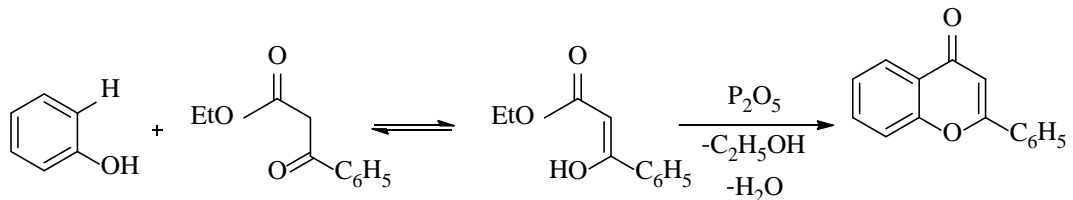
Reaksiyonun mekanizması



Bu yöntemde fenollerin ve asetoasetik esterin fosfor pentoksit varlığında reaksiyonundan 2-metilkromonlar elde edilir [55].



Bu reaksiyonda, asetoasetik ester yerine benzoilasetik ester kullanılırsa 2-fenilkromonlar (flavonlar) elde edilir.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Yapılan sentezlerde fenolik çıkış maddesi olarak 4-bromfenol, 3-etil-4-klorfenol, 4-klor-3-metilfenol, 4-klorfenol ve 4-fluorfenol; bunlarla etkileştirmek üzere 2-metilkromon türevlerinin elde edilmesinde etil asetoasetat, flavon türevlerinin elde edilmesinde de etil benzoilasetat kullanıldı. Halkalaşma aracı olarak literatürde Simonis reaksiyonu için fosfor pentoksit kullanılmışken bu çalışmada polifosforik asit kullanıldı. Polifosforik asit (tetrafosforik asit) yaklaşık olarak $2 P_2O_5 \cdot 3H_2O$ bileşimine sahiptir ve fosforik oksit eşdeğeri %82-84'tür. Ticari olarak temin edilebilen çok viskoz bir sıvıdır ve laboratuvar sıcaklığında kullanımı zordur. Bir su banyosunda ısıtıldığında akıcılık kazanır ve kolayca dökülebilecek hale gelir. Alternatif olarak laboratuvarında, ağırlıkça 1,8 kısım fosforik oksidin 1 kısım ağırlıkça %88-90'luk H_3PO_4 'te çözülmesiyle de hazırlanabilir, bu reaktifin fosforik oksit eşdeğeri %87'dir [56].

3.2. Yöntem

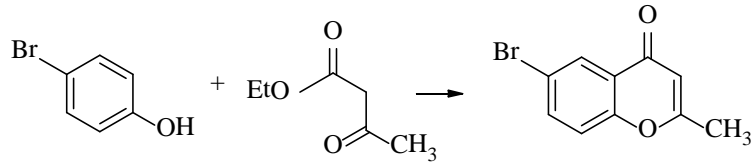
Yapılan sentezlerde Simonis reaksiyonundan yararlanıldı, ancak halkalaşma aracı olarak literatürde verilmiş olan fosfor pentoksit yerine polifosforik asit kullanıldı. Elde edilen ürünler NMR ve IR spektroskopisi teknikleriyle karakterize edildi ve ayrıca erime noktaları da belirlendi [57]. 1H NMR spektrumları sıfır noktası referansı olarak TMS kullanılarak 60 MHz Varian EM 360 L NMR spektrometresiyle, IR spektrumları saf örneklerle Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spektrometresiyle alındı, erime noktaları da Electrothermal 9100 Erime Noktası Tayin cihazıyla belirlendi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

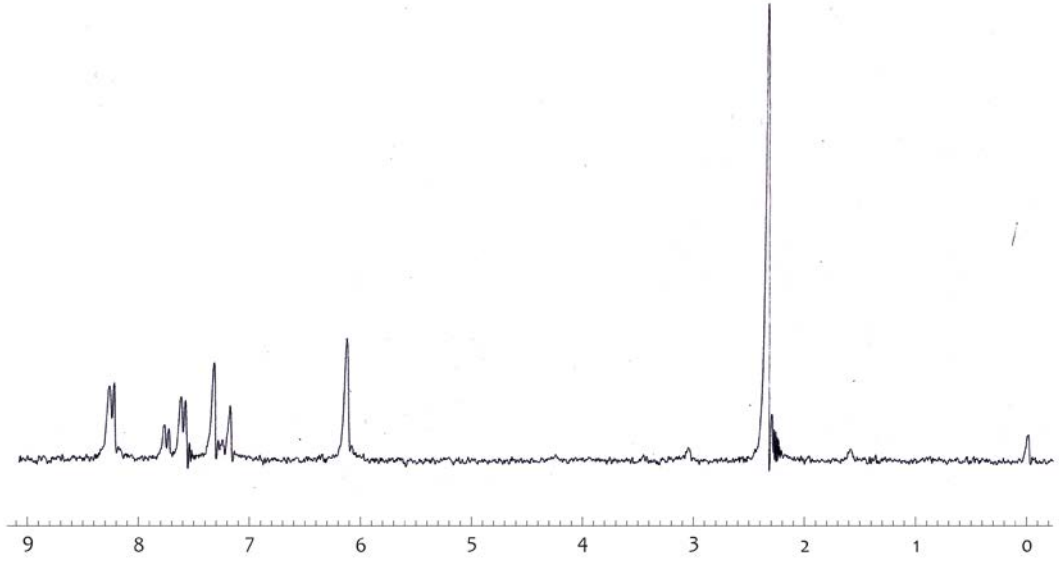
4.1. Kromon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi

50 mL'lik bir erlende, fenolik bileşiğin (10 mmol) etil asetoasetattaki (1,5 mL, 12 mmol) çözeltisine, polifosforik asit (16 g, 47 mmol) katıldı. Bagetle karıştırarak, çok viskoz bir sıvı durumundaki polifosforik asitle diğer maddelerin iyice karışması sağlandı. Karışım su banyosunda 75-80° C de 1 saat ısıtıldı. Soğutulan sarı renkli viskoz karışıma buzlu su katılarak polifosforik asit hidroliz edildi. Oluşan, suda çözünmeyen katı, vakumda süzüldü, suyla iyice yıkandı. Süzgeç kâğıdı üstünde açık havada kurutulan ham ürün etanolden kristallendirildi.

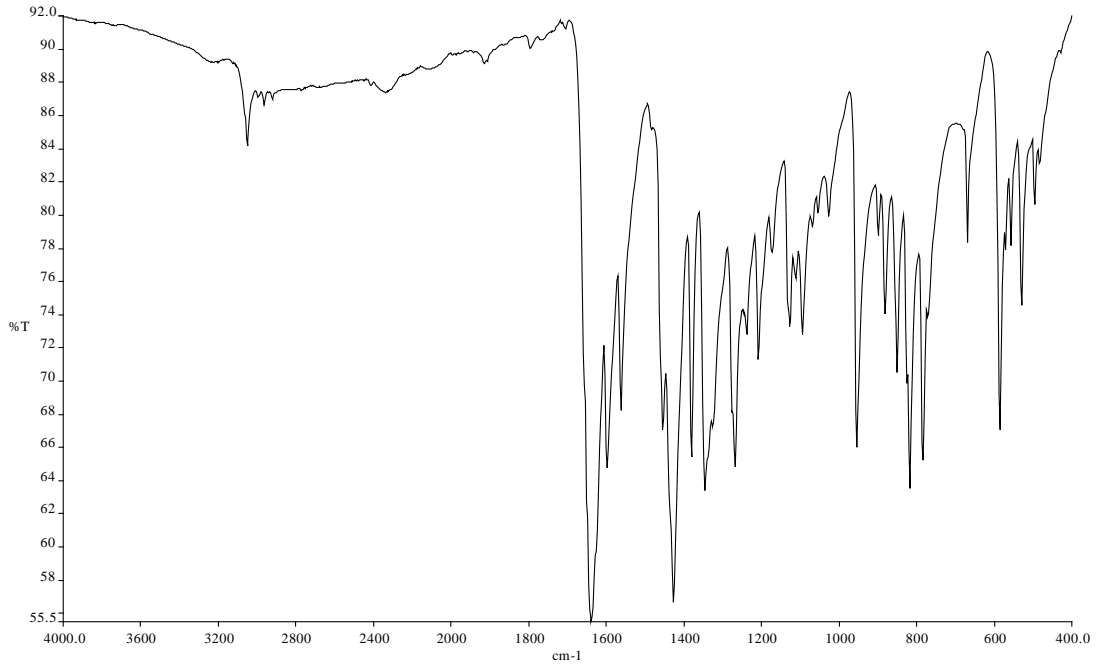
4.1.1. 6-Brom-2-metilkromonun Sentezi



4-Bromfenol (1,73 g, 10 mmol), etil asetoasetat (1,5 mL, 12 mmol) ve polifosforik asit (16 g, 47 mmol) kullanılarak ürün elde edildi, en: 127°C, verim: 1,20 g (%50). ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 2,35 (s, 3H) CH₃; 6,10 (s, 1H) (C-3); 7,40 (m, 2H) (C-7 ve C-8); 8,2 (d, 1H) (C-5) . IR (saf, cm⁻¹) : 1640 (C=O).

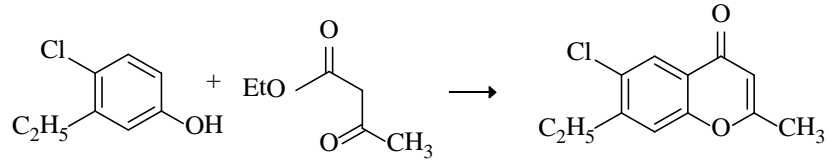


Şekil 4.1.1.a. 6-Brom-2-metilkromonun ¹H NMR Spektrumu

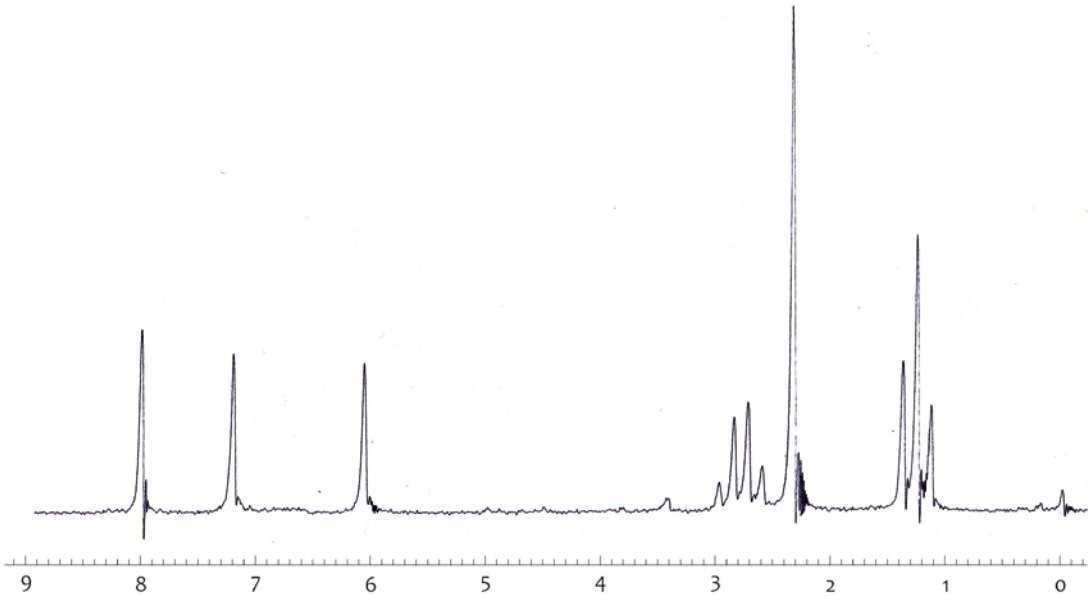


Şekil 4.1.1.b. 6-Brom-2-metilkromonun IR Spektrumu

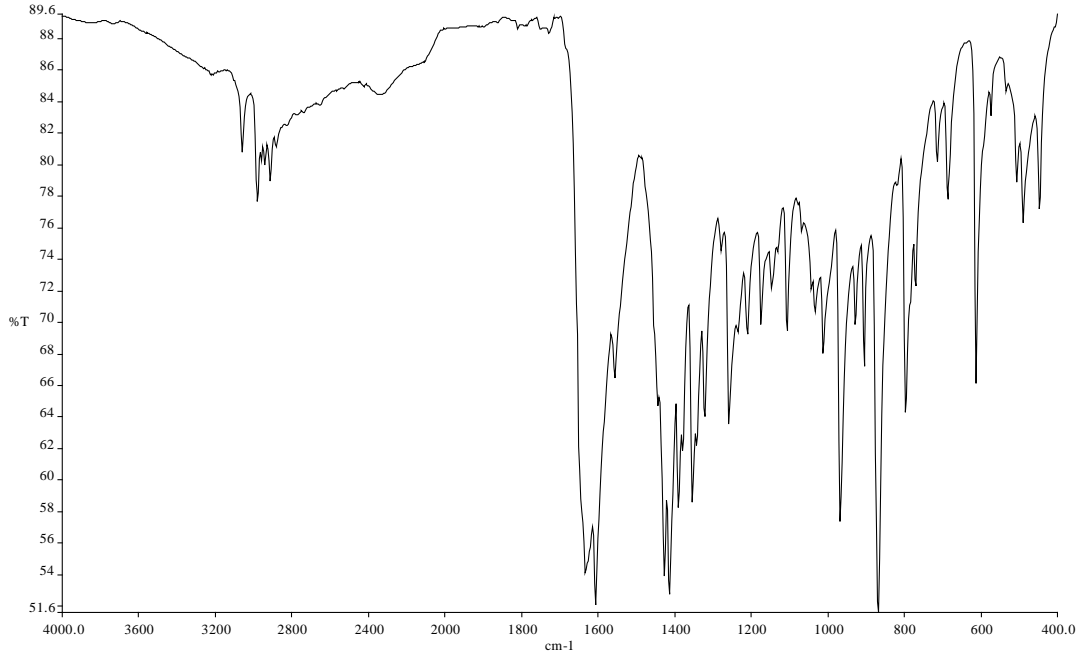
4.1.2. 7-Etil-6-klor-2-metilkromonun Sentezi



3-Etil-4-klorfenol (1,56 g, 10 mmol), etil asetoasetat (1,5 mL, 12 mmol) ve polifosforik asit (16 g, 47 mmol) kullanılarak ürün elde edildi, en: 96°C, verim: 1,36 g (%61). ^1H NMR (60 MHz, CDCl_3) : δ 1,30 (t, 3H) CH_3CH_2 ; 2,40 (s, 3H) CH_3 (C-2); 2,85 (q, 2H) CH_3CH_2 ; 6,10 (s, 1H) (C-3); 7,25 (s, 1H) (C-8); 8,10 (s, 1H) (C-5). IR (saf, cm^{-1}) : 1640 (C=O).

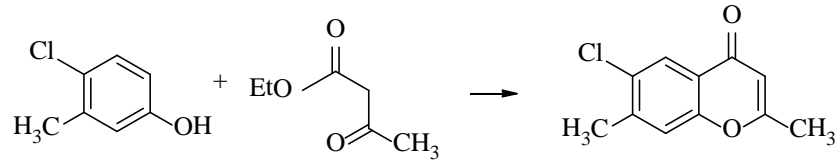


Şekil 4.1.2.a. 7-Etil-6-klor-2-metilkromonun ^1H NMR Spektrumu

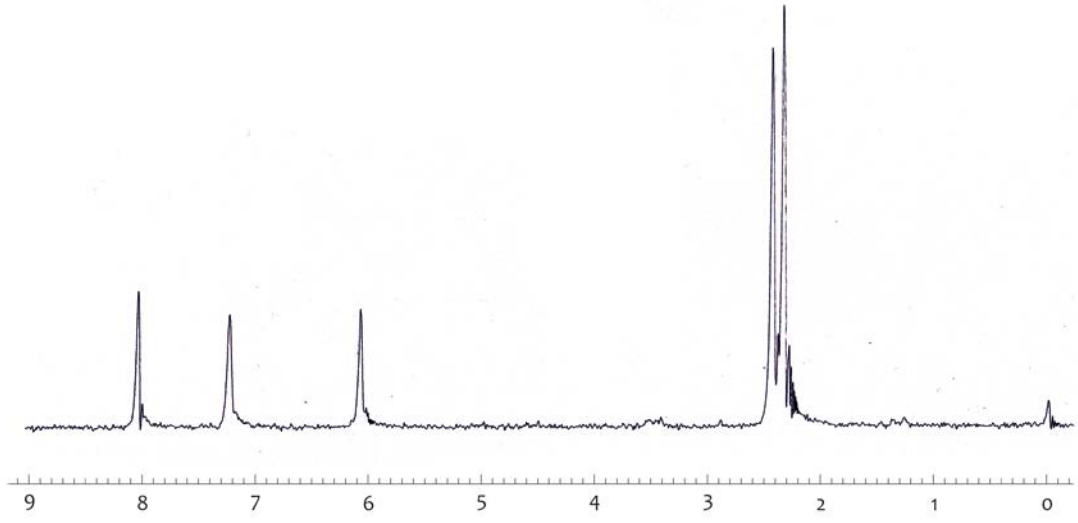


Şekil 4.1.2.b. 7-Etil-6-klor-2-metilkromonun IR Spektrumu

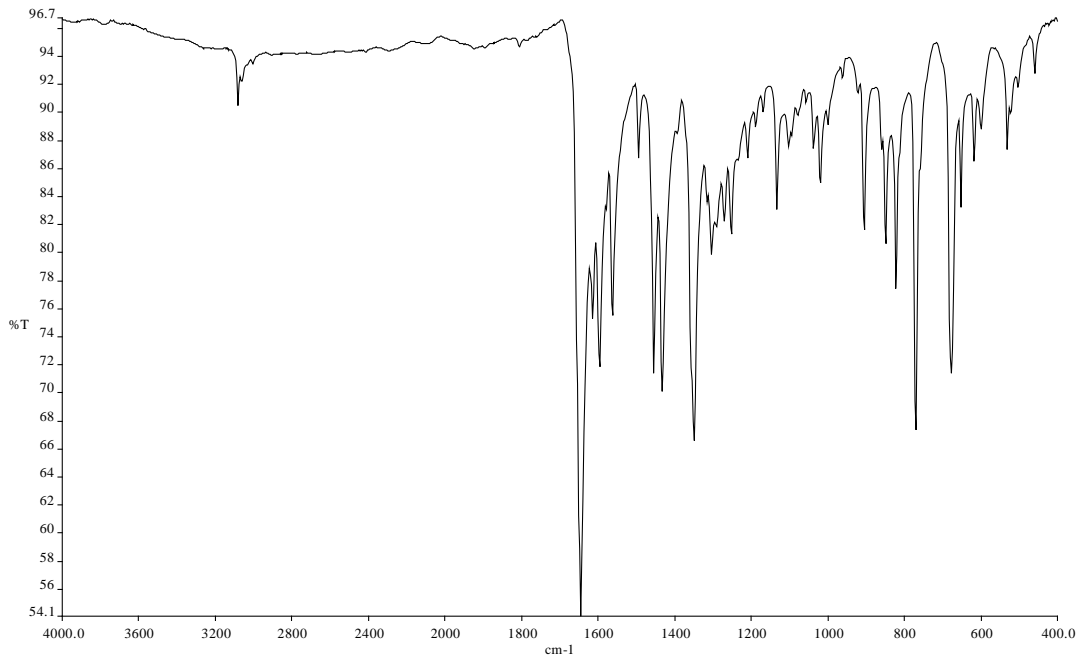
4.1.3. 6-Klor 2,7-dimetilkromonun Sentezi



4-Klor-3-metilfenol (1,43 g, 10 mmol), etil asetoasetat (1,5 mL, 12 mmol) ve polifosforik asit (16 g, 47 mmol) kullanılarak ürün elde edildi, en: 106°C, verim: 1,22 g (%58). ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 2,30 (s, 3H) CH₃ (C-7); 2,40 (s, 3H) CH₃ (C-2); 6,10 (s, 1H) (C-3); 7,25 (s, 1H) (C-8); 8,10 (s, 1H) (C-5). IR (saf, cm⁻¹) : 1640 (C=O).

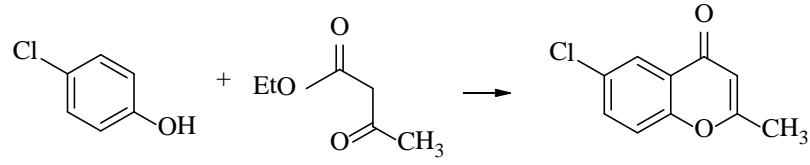


Şekil 4.1.3.a. 6-Klor 2,7-dimetilkromonun ^1H NMR Spektrumu

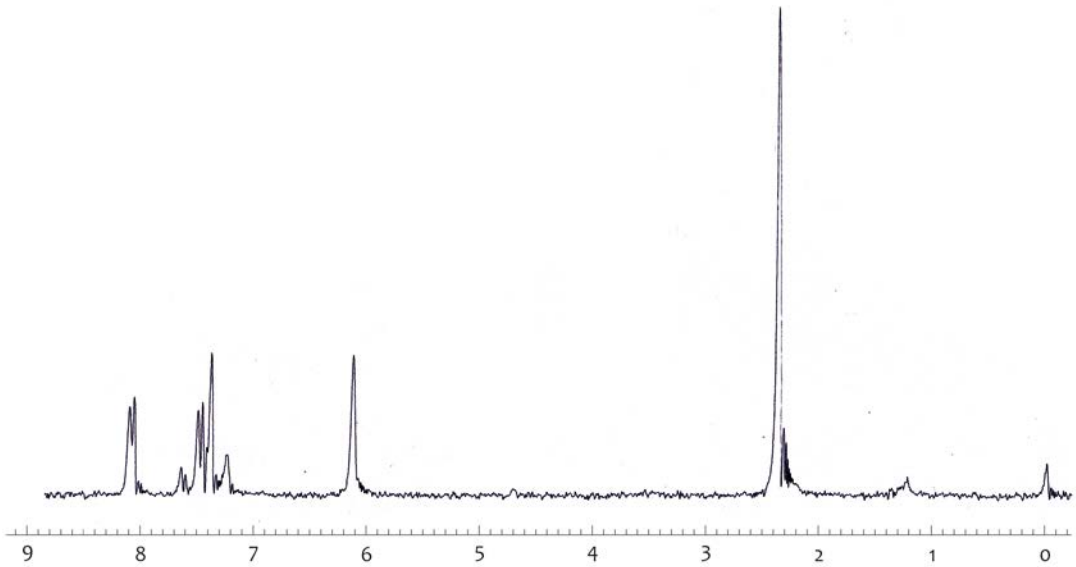


Şekil 4.1.3.b. 6-Klor 2,7-dimetilkromonun IR Spektrumu

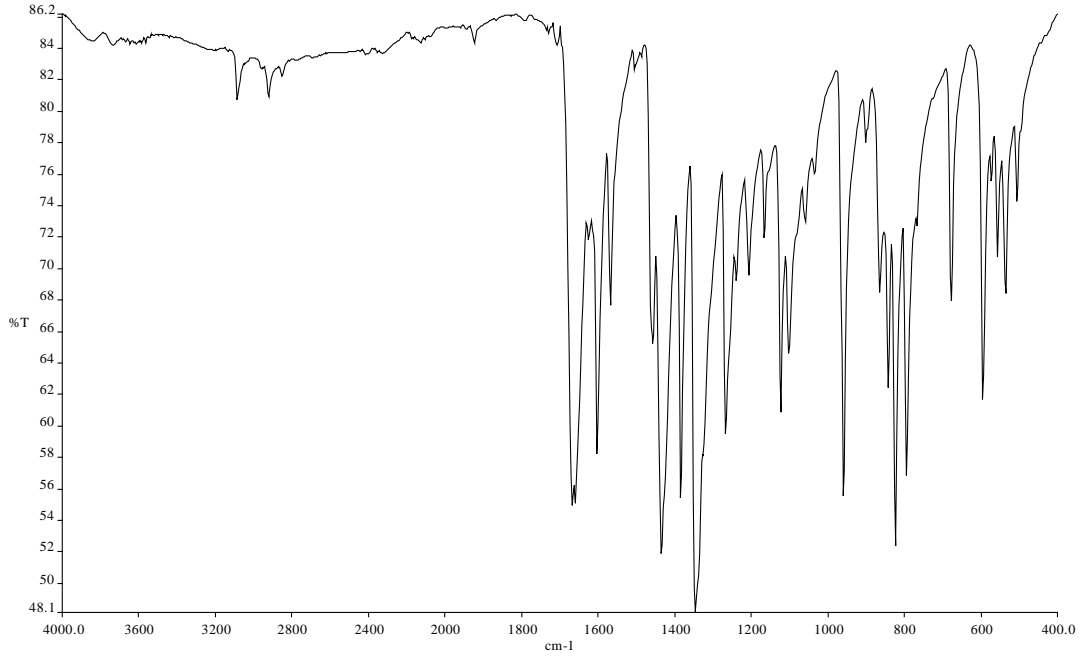
4.1.4. 6-Klor-2-metilkromonun Sentezi



4-klorfenol (1,29 g, 10 mmol), etil asetoasetat (1,5 mL, 12 mmol) ve polifosforik asit (16 g, 47 mmol) kullanılarak ürün elde edildi, en: 145°C, verim: 1,04 g (%53). ^1H NMR (60 MHz, CDCl_3) : δ 2,40 (s, 3H) CH_3 ; 6,10 (s, 1H) (C-3); 7,45 (m, 2H) (C-7 ve C-8); 8,10 (s, 1H) (C-5) . IR (saf, cm^{-1}) : 1640 (C=O).

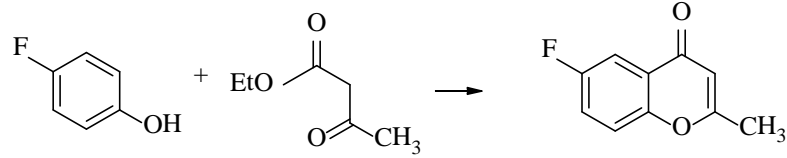


Şekil 4.1.4.a. 6-Klor-2-metilkromonun ^1H NMR Spektrumu

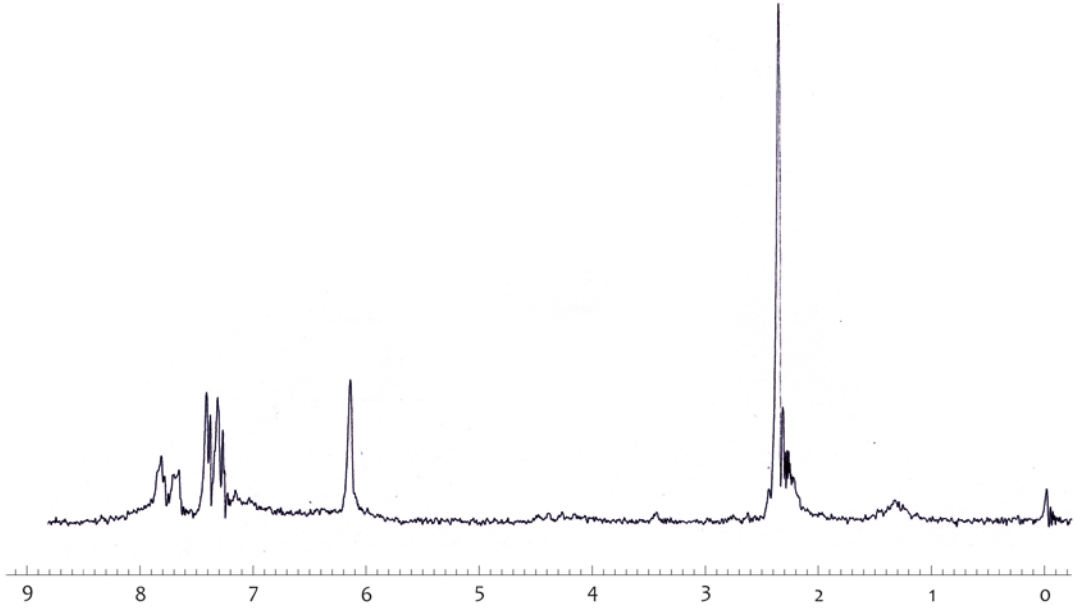


Şekil 4.1.4.b. 6-Klor-2-metilkromonun IR Spektrumu

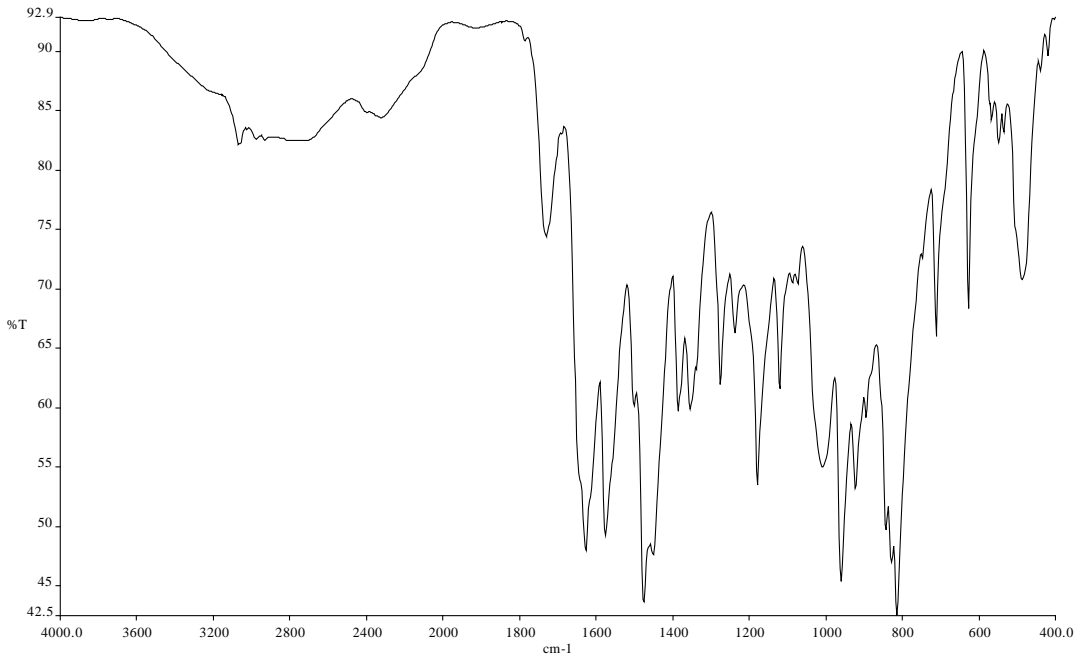
4.1.5. 6-Fluor-2-metilkromonun Sentezi



4-Fluorfenol (1,12 g, 10 mmol), etil asetoasetat (1,5 mL, 12 mmol) ve polifosforik asit (16 g, 47 mmol) kullanılarak ürün elde edildi, en: 82°C, verim: 0,98 g (%55). ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 2,40 (s, 3H) CH₃; 6,15 (s, 1H) (C-3); 7,40 (m, 2H) (C-7 ve C-8); 7,80 (m, 1H) (C-5) . IR (saf, cm⁻¹) : 1640 (C=O).



Şekil 4.1.5.a. 6-Fluor-2-metilkromonun ¹H NMR Spektrumu

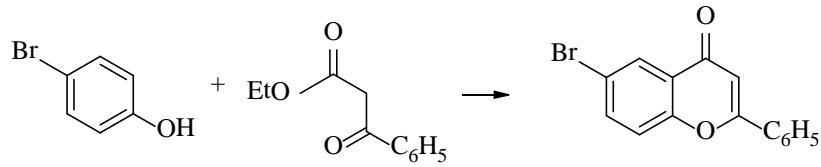


Şekil 4.1.5.b. 6-Fluor-2-metilkromonun IR Spektrumu

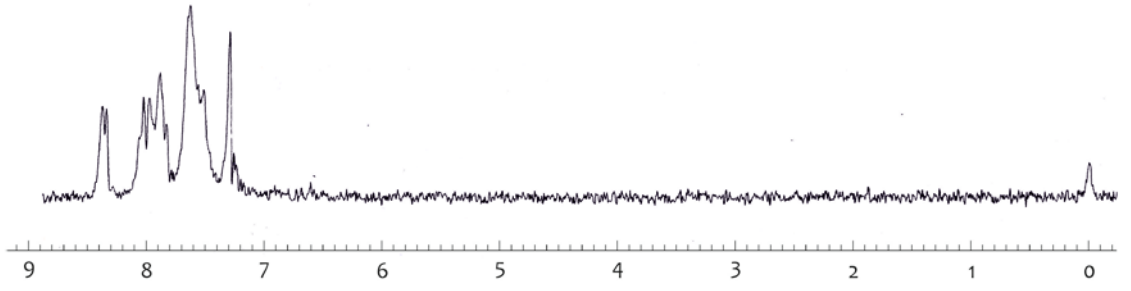
4.2. Flavon Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi

50 mL'lik bir erlende fenolik bileşimin (10 mmol) etil benzoilasetattaki (2 mL, 12 mmol) çözeltisine, polifosforik asit (16 g, 47 mmol) katıldı. Bagetle karıştırarak çok viskoz bir sıvı durumundaki polifosforik asitle diğer maddelerin iyice karışması sağlandı. Karışım su banyosunda 75-80° de 1 saat ısıtıldı. Soğutulan sarı renkli viskoz karışıma buzlu su katılarak polifosforik asit hidroliz edildi. Oluşan, suda çözünmeyen katı, vakumda süzülde, suyla iyice yıkandı. Süzgeç kâğıdı üstünde açık havada kurutulan ham ürün etanolden kristallendirildi.

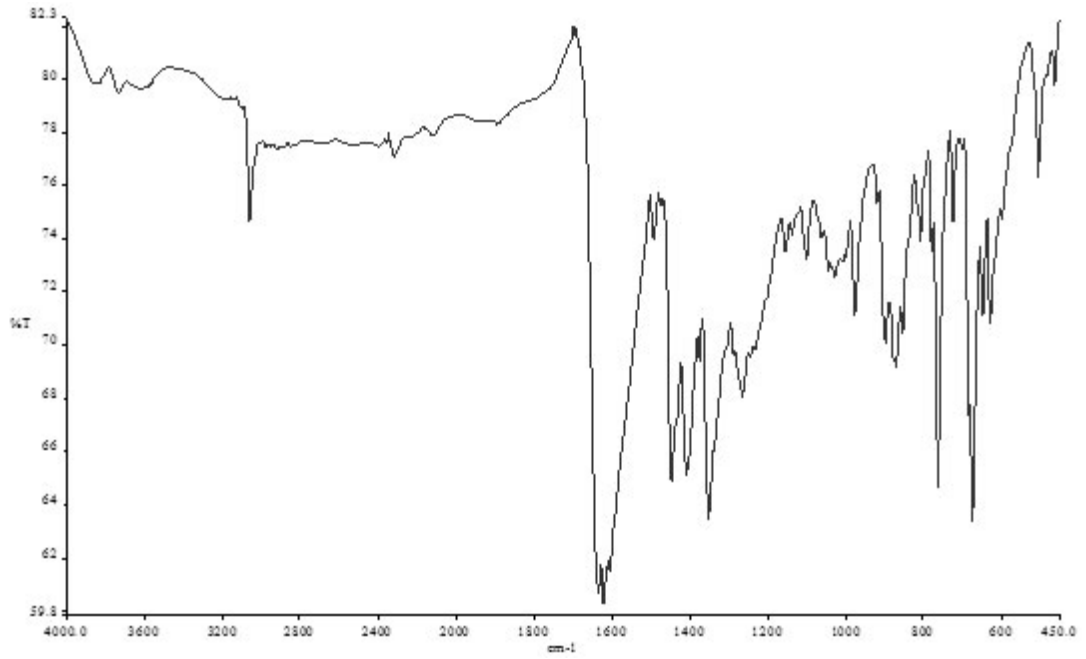
4.2.1. 6-Bromflavonun Sentezi



4-Bromfenol (1,73 g, 10 mmol), etil benzoilasetat (2,0 mL, 12 mmol) ve polifosforik asit (16 g, 47 mmol) kullanılarak ürün elde edildi, en: 190°C, verim: 1,15 g (%38). ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 7,30 (s, 1H) (C-3); 7,60 (m, 5H) C₆H₅; 7,95 (m, 2H) (C-7 ve C-8); 8,35 (d, 1H) (C-5) . IR (saf, cm⁻¹) : 1640 (C=O).

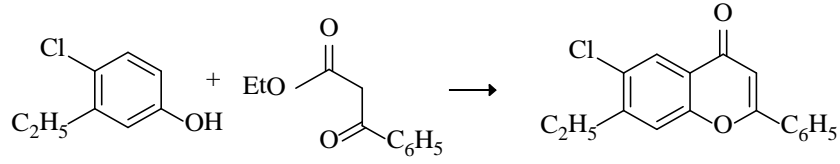


Şekil 4.2.1.a. 6-Bromflavonun ¹H NMR Spektrumu

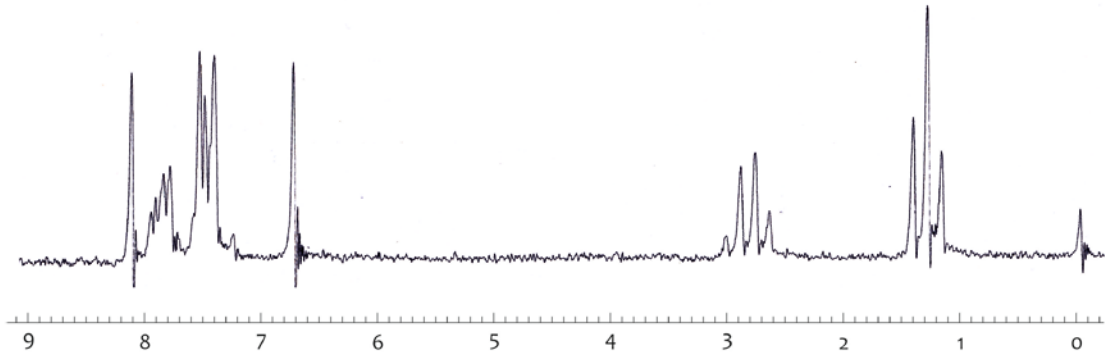


Şekil 4.2.1.b. 6-Bromflavonun IR Spektrumu

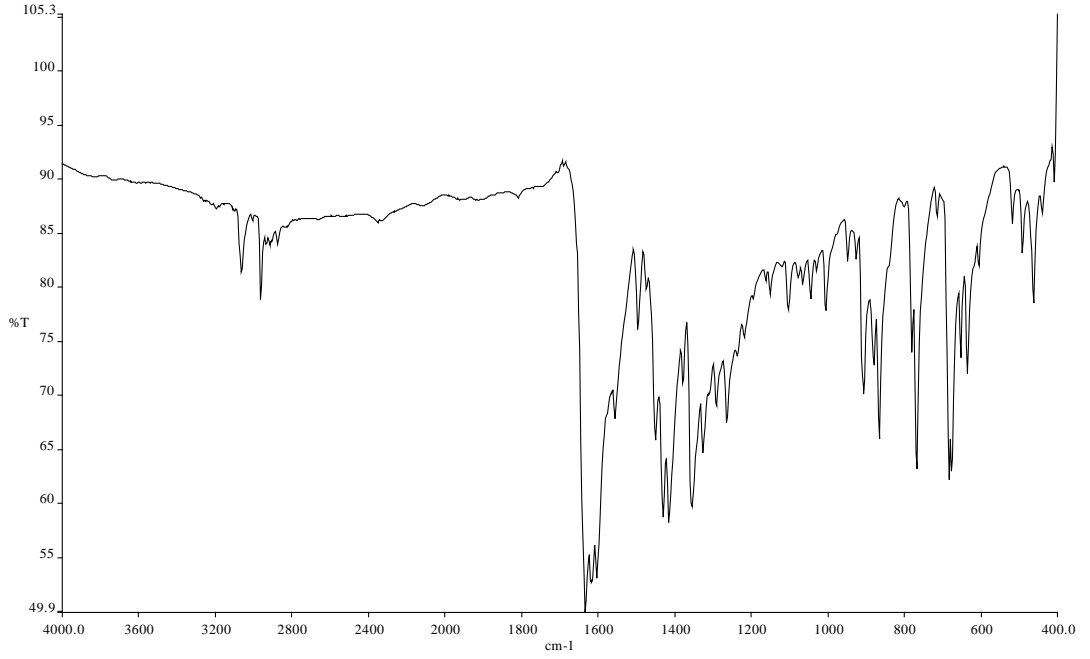
4.2.2. 7-Etil-6-klorflavonun Sentezi



3-Etil-4-klorfenol (1,56 g, 10 mmol), etil benzoilasetat (2,0 mL, 12 mmol) ve polifosforik asit (16 g, 47 mmol) kullanılarak ürün elde edildi, en: 152°C, verim: 0,86 g (%30). ^1H NMR (60 MHz, CDCl_3) : δ 1,35 (t, 3H) CH_3CH_2 ; 2,90 (q, 2H) CH_3CH_2 ; 6,80 (s, 1H) (C-3); 7,55 (m, 5H) C_6H_5 ; 7,90 (m, 1 H) (C-8); 8,15 (s, 1H) (C-5) . IR (saf, cm^{-1}) : 1640 (C=O).

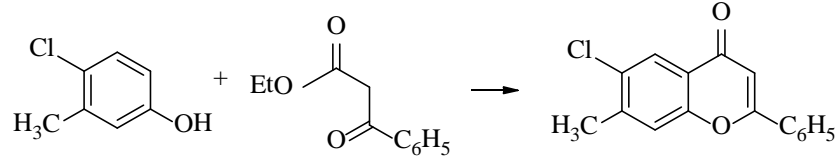


Şekil 4.2.2.a. 7-Etil-6-klorflavonun ^1H NMR Spektrumu

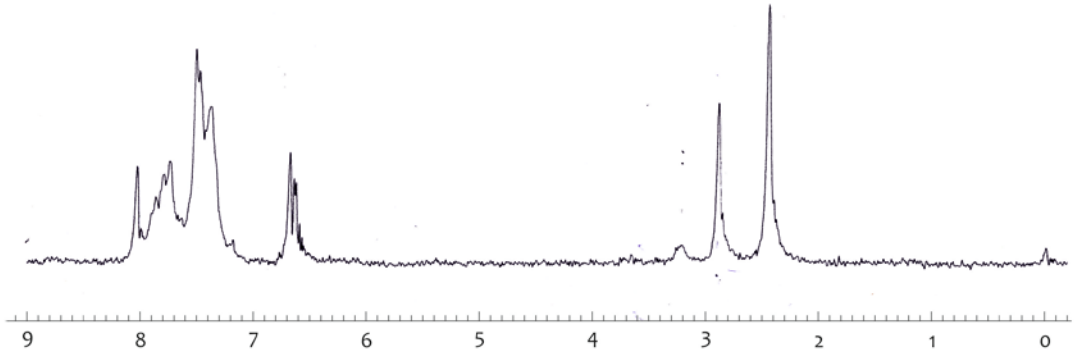


Şekil 4.2.2.b. 7-Etil-6-klorflavonun IR Spektrumu

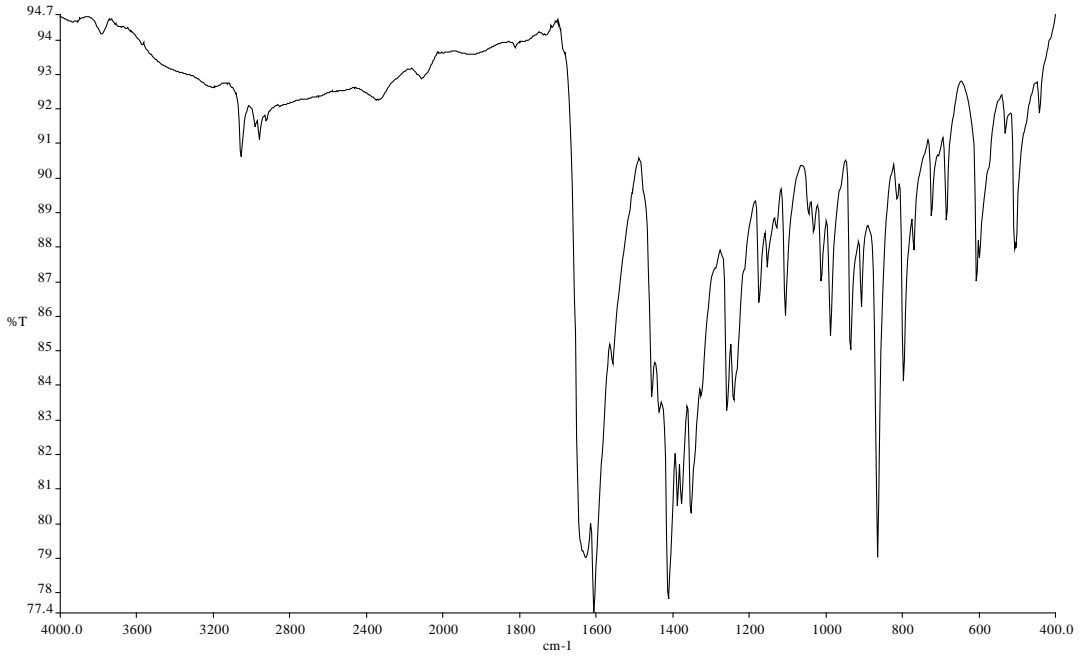
4.2.3. 6-Klor-7-metilflavonun Sentezi



4-Klor-3-metilfenol (1,43 g, 10 mmol), etil benzoilasetat (2,0 mL, 12 mmol) ve polifosforik asit (16 g, 47 mmol) kullanılarak ürün elde edildi, en: 147°C, verim: 1,09 g (%40). ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃) : δ 2,45 (s, 3H) CH₃ ; 6,70 (s, 1H) (C-3); 7,45 (m, 5H) C₆H₅; 7,80 (m, 1H) (C-8) ; 8,10 (s, 1H) (C-5) . IR (saf, cm⁻¹) : 1640 (C=O).

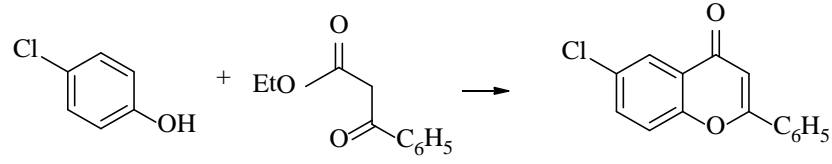


Şekil 4.2.3.a. 6-Klor-7-metilflavonun ^1H NMR Spektrumu

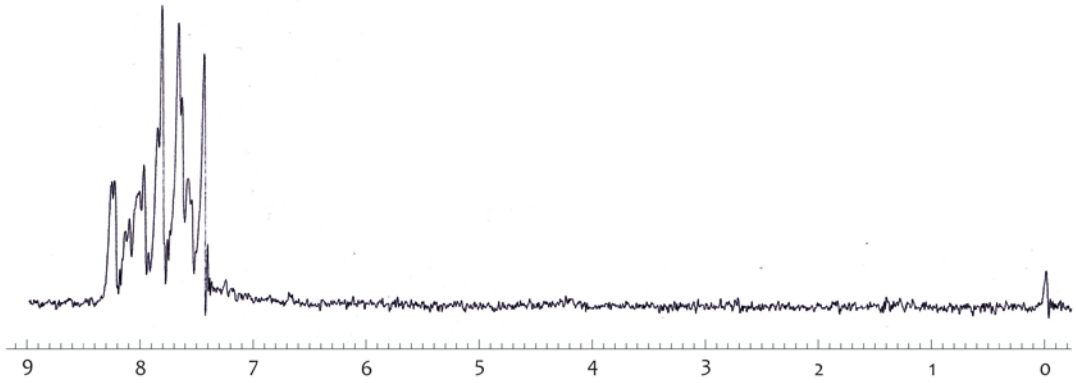


Şekil 4.2.3.b. 6-Klor-7-metilflavonun IR Spektrumu

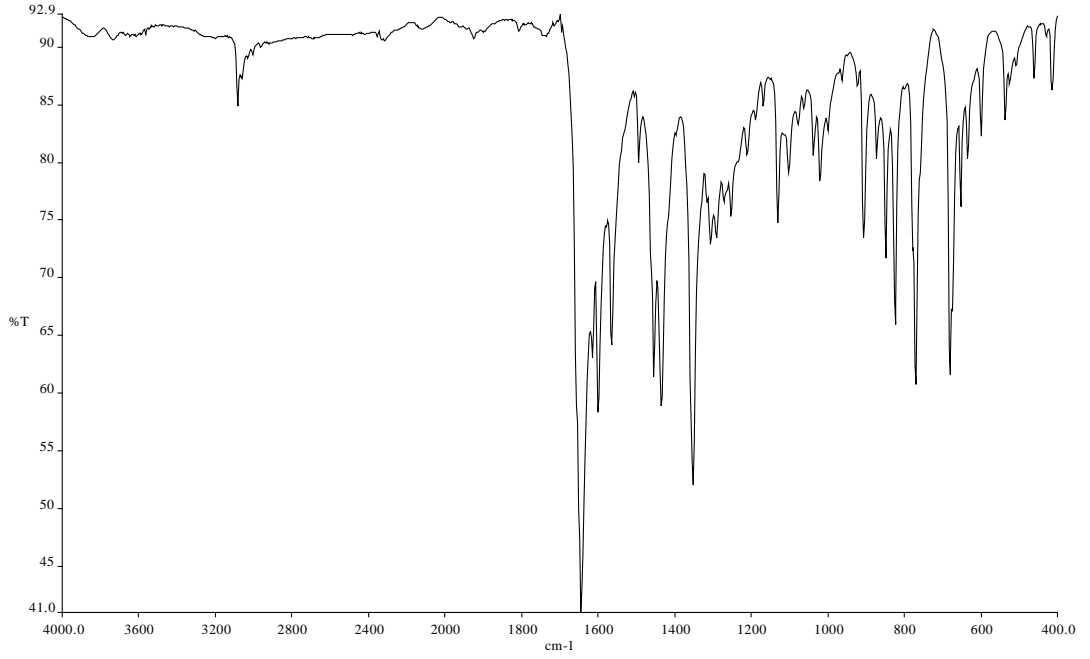
4.2.4. 6-Klorflavonun Sentezi



4-Klorfenol (1,29 g, 10 mmol), etil benzoilasetat (2,0 mL, 12 mmol) ve polifosforik asit (16 g, 47 mmol) kullanılarak ürün elde edildi, en: 186°C, verim: 0,85 g (%33). ^1H NMR (60 MHz, CDCl_3) : δ 7,40 (s, 1H) (C-3); 7,70 (m, 5H) C_6H_5 ; 8,10 (m, 2H) (C-7 ve C-8); 8,25 (d, 1H) (C-5) . IR (saf, cm^{-1}) : 1640 (C=O).

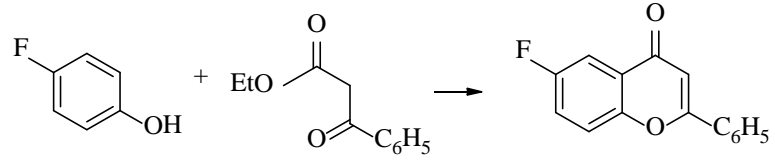


Şekil 4.2.4.a. 6-Klorflavonun ^1H NMR Spektrumu

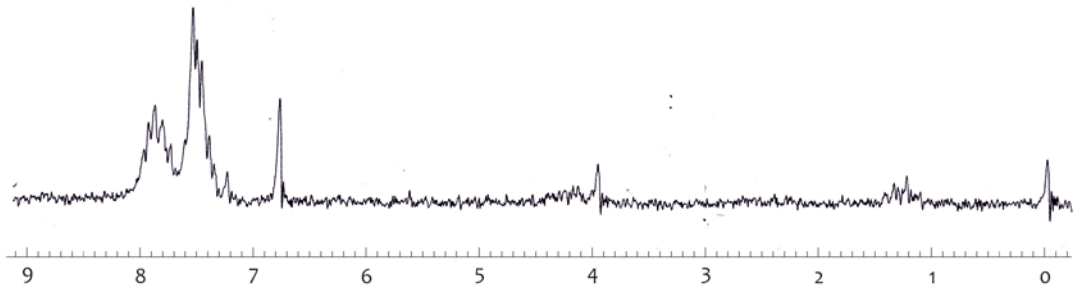


Şekil 4.2.4.b. 6-Klorflavonun IR Spektrumu

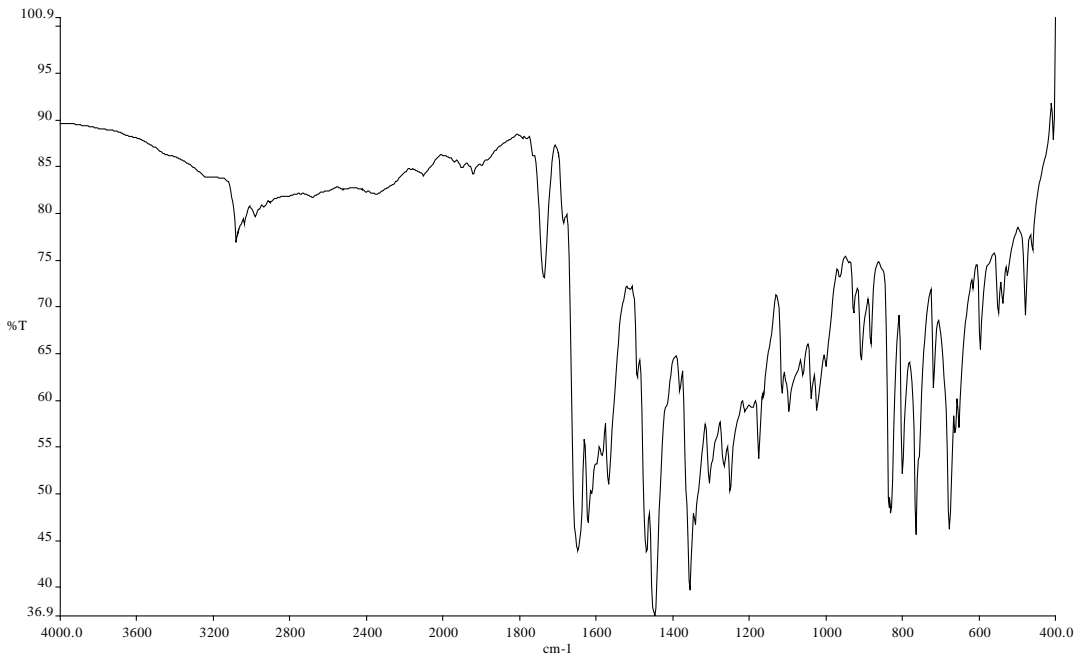
4.2.5. 6-Fluorflavonun Sentezi



4-Fluorfenol (1,12 g, 10 mmol), etil benzoilasetat (2,0 mL, 12 mmol) ve polifosforik asit (16 g, 47 mmol) kullanılarak ürün elde edildi, en: 121°C, verim: 0,75 g (%31). $^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) : δ 6,80 (s, 1H) (C-3); 7,55 (m, 5H) C_6H_5 ; 7,90 (m, C-5, C-7 ve C-8). IR (saf, cm^{-1}) : 1640 (C=O).

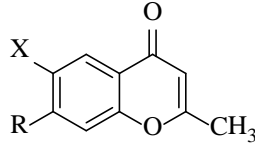


Şekil 4.2.5.a. 6-Fluorflavonun ^1H NMR Spektrumu



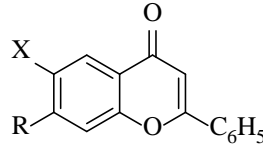
Şekil 4.2.5.b. 6-Fluorflavonun IR Spektrumu

5. SONUÇ



Çizelge 5.1. Sübstütie 2-Metilkromon Türevleri

Bileşik No.	Adı	X	R	en (°C)	Verim (%)
4.1.1.	6-Brom-2-metilkromon	Br	H	127	50
4.1.2.	7-Etil-6-klor-2-metilkromon	Cl	C ₂ H ₅	96	61
4.1.3.	6-Klor-2,7-dimetilkromon	Cl	CH ₃	106	58
4.1.4.	6-Klor-2-metilkromon	Cl	H	145	53
4.1.5.	6-Fluor-2-metilkromon	F	H	82	55



Çizelge 5.2. Sübstütie Flavon Türevleri

Bileşik No.	Adı	X	R	en (°C)	Verim (%)
4.2.1.	6-Bromflavon	Br	H	190	38
4.2.2.	7-Etil-6-klorflavon	Cl	C ₂ H ₅	152	30
4.2.3.	6-Klor-7-metilflavon	Cl	CH ₃	147	40
4.2.4.	6-Klorflavon	Cl	H	186	33
4.2.5.	6-Fluorflavon	F	H	121	31

6. KAYNAKLAR

- [1] K.B.G. Torrsell, *Natural Product Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd., 1983, New York, 138-141.
- [2] J.B. Hendrickson, D.J. Cream, G.S. Hammond, *Organic Chemistry*, Third Ed., Mc Graw Hill, 1970, New York, 1096-1099.
- [3] T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, Pitman Publising Ltd., 1985, London, 296.
- [4] M. Tanker, N. Tanker, *Farmakognozi*, Cilt 1, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No. 58, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1985, Ankara, 198-201.
- [5] T. Baytop, *Farmakognozi*, Cilt 1, İstanbul Üniversitesi Yayınları No. 2783, Eczacılık Fakültesi No. 29, Fatih Yayınevi Matbaası, 1980, İstanbul, 84.
- [6] Kumar, J.K. ve Sinha, A.K. (2004). *Resurgence of Natural Colourants*.
- [7] Harborne ve Mabry, 1982, *The Flavonoids: Advances in Research*, Chapman and Hall, London.
- [8] Smith ve Banks, 1986, *in Plant Flavonoids in Biology and Medicine*.
- [9] Bors ve Saran, 1987, *FreeRadical Res. Commun.*
- [10] Moroney ve ark., 1988, *J. Pharm. Pharmacol.*
- [11] Pratt ve Hudsn, 1990, *In Food Antioxidants*.
- [12] Wagner, 1989 Hikino ve Kiso 1988, *Economic and Medicinal Plant Research*.
- [13] Bors.W., Heller. W., Michel, C. and Saran, M., *Methods Enzymol*, 1990, 186,343.
- [14] McClure, J. W.; Harborne, J. B.; Mabry, T. J.; Mabry, H. *The Flavonoids* Eds; Chapman and Hall: London, 1975; p 970.
- [15] Atassi, G.; Briet, P.; Berthelon, J. P.; Collonges, F. *J. Med. Chem.* 1985, 20, 393.
- [16] Middleton Jr. E.; Kandaswami, C.; Arborne, J. B. *The Flavonoids Advances in Research Since 1986* Ed.; Chapman and Hall: London, 1994, p 619.
- [17] Bruneton, J. *Pharmacognosy, Phytochemistry and Medicinal Plants*; English Translation by Hatton, C. K.; Lavoisier Publishing: Paris, 1995; p 265.
- [18] Harborne, J. B.; Williams, C. A. *Phytochemistry* 2000, 55, 481.
- [19] Wagner, H.; Lacaille-Dubois, M. A. *Flavonoids and Bioflavonoids 1995- Proceedings of the International Bioflavonoid Symposium* Antus, S.; Gbor, M.; Vetschera, K., Eds; Akadémiai Kiad.: Budapest, 1996; p 53.

- [20] Dallemagne, J.; Martinet, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1950, 1132.
- [21] Pardanani, K. N. H.; Trivedi, K.N. *J. Indian Chem. Soc.* 1972, 49, 283.
- [22] Chandrasekhar, M.V.; Raju, K. M.; Raju, M. S. *Acta Ciencia Chem.* 1985, 11, 247.
- [23] Soliman, A. Y.; Mahmoud, M. R.; Madkur, H. M. F. *Rev. Roum. Chim.* 1993, 38, 1117.
- [24] Jung, J. C.; Min, J. P.; Park, O. S. *Synth. Commun.* 2001, 31, 1837.
- [25] Prudchecko, A.T.; Vovdenko, L.P.; Barkhash, V.A.; Vorozhtsov, N. N. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1968, 4, 967.
- [26] Coppola, G. M.; Dodsworth, R. W. *Synthesis* 1981, 7, 523.
- [27] Lipunova, G. N.; Nosova, E.V.; Kodess, M. I.; and Charushin, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* 2004, 40, 1162.
- [28] Desai, R. D.; Hamid, S. A. *Indian Acad. Sci.* 1937, 6A, 287.
- [29] Thanawalla, C. B.; Seshadri, S.; Trivedi, P. L. *J. Indian Chem. Soc.* 1959, 36, 674.
- [30] Kimura, M.; Hosaka, K.; *Kokai Tokai Tokkyo*, 1987, JP 85-214584 19850930; *Chem. Abstr.* 1987, 107, 236511.
- [31] Rao, C. B.; Subramanyam. G.; Venkateswarlu, V. *J. Org. Chem.* 1959, 24, 685.
- [32] Saha, M. V.; Sethna, S. S. *J. Chem. Soc.* 1961, 2663.
- [33] Okamoto Y. *Ritsumeikan Daigak Rikogaku Kenkyusho Kiyō* 1971, 20, 1; *Chem. Abstr.* 1972, 76, 14253.
- [34] Ganguly, A. K.; Kaur, S.; Mahata, P. K.; Biswas, D.; Pramanik, B. N.; Chan, T. M. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 4119.
- [35] Nagasawa, k.; Kanbara, H.; Matsushita, K. *Heterocycles* 1988, 27, 1159.
- [36] Budzisz, E. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2004, 179, 2131.
- [37] Abdel-Rahman, A. H.; Keshk, E. M.; El-Telbani, E. M. *Z. Naturforsch* 2002, 57b.
- [38] A. İközler, *Heterohalkalı Bileşikler*, Karadeniz Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Genel Yayın No. 84, Fakülte Yayın No. 38, Karadeniz Üniversitesi Basımevi, 1996, Trabzon, 78.
- [39] C.Tüzün, *Organik Kimya*, Yedinci Baskı, Palme Yayın Dağıtım, 1996, Ankara,97.
- [40] E. Petschek, H. Simonis, *Ber.* 46, 2014 (1913).
- [41] (*Ber.*, 1913,46,2014 ; 1914, 47, 697, 2229.

- [42] Pechmann et al, *Ber.*, 1883, 16, 2119 .
- [43] Simonis et al, *Ber.*, 1913, 46, 2015; 1914, 47, 697, 2229.
- [44] Chakravarti, *J. Indian Chem. Soc.*, 1932, 9, 31.
- [45] Chakravarti and Ghosh, *J. Indian Chem. Soc.*, 1935, 12, 622.
- [46] Chakravarti, *J. Indian Chem. Soc.*, 1931, 8, 130,407.
- [47] Goodall and Robertson, *J. Chem. Soc.*, 1936, 426.
- [48] C. Tüzün, *Organik Kimya*, Yedinci Baskı, Palme Yayın Dağıtım, 1996, Ankara,440-443.
- [49] C. Tüzün, *Organik Kimya*, Yedinci Baskı, Palme Yayın Dağıtım, 1996, Ankara, 591-598.
- [50] E. Petschek, H. Simonis, *Ber.* 46, 2014 (1913).
- [51] S. M. Sethna, N. M. Shah, *Chem. Rev.* 36, 14 (1945).
- [52] S. M. Sethna, R. Phadke, *Org. React.* 7, 15 (1953).
- [53] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc.* 1954, 854; O. Dann, G. Illing, *Ann.* 605, 158 (1957);
- [54] S. F. Tan, *Aust. J. Chem.* 25, 1367 (1972).
- [55] A. İkizler, *Heterohalkalı Bileşikler*, Karadeniz Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Genel Yayın No. 84, Fakülte Yayın No. 38, Karadeniz Üniversitesi Basımevi, 1996, Trabzon, 75-77.
- [56] B. S. Furniss, A. J. Hannaford, V. Rogers, Pç W. G. Smith, A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Fourth Ed. , Longman, London, 1978.
- [57] E. Erdik , M. Obalı, N. Yüksekışık, A. Öktemer, T. Pekel, E. İhsanoğlu, *Denel Organik Kimya*, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, 1987, Ankara, 622.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Bayhan KARABULUT

Doğum Yeri ve Tarihi : Malatya - 05.06.1974

Adres : Şifa Mah. Terminal Cad. Karabulut Apt. No.14/2 MALATYA

E-posta : bayhankarabulut@gmail.com

Lisans : İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü