

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ozan TAPANYİĞİT

**ÇEŞİTLİ KARBOKSİLİK ASİT HİDRAZİT- KUMARİN
HİBRİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZLENMESİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

KİMYA ANABİLİM DALI

ADANA, 2019

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÇEŞİTLİ KARBOKSİLİK ASİT HİDRAZİT- KUMARİN HİBRİT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZLENMESİ VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI**

Ozan TAPANYİĞİT

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Bu Tez 03/08/2019 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından
Oybirliği/Oyçokluğu ile Kabul Edilmiştir.

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

.....
Prof. Dr.
ÜYE

.....
Prof. Dr.
ÜYE

.....
Doç. Dr.
ÜYE

.....
Doç. Dr.
ÜYE

Bu Tez Enstitümüz Kimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır.
Kod No:

Prof.Dr. Mustafa GÖK
Enstitü Müdürü

Bu Çalışma Ç. Ü. Araştırma Projeleri Birimi Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: FYL-2016-7591

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

ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇEŞİTLİ KARBOKSİLİK ASİT HİDRAZİT- KUMARİN HİBRİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZLENMESİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

Ozan TAPANYİĞİT

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman :Prof. Dr. E. Sultan GİRAY

Yıl: 2019, Sayfa: 119

Jüri :Prof. Dr. E. Sultan GİRAY

:Prof. Dr. Ramazan BİLGİN

:Doç. Dr. Özgür SÖNMEZ

Kumarin ve asit hidrazitlerinin, THF ortamında asit katalizörlüğünde 3-12 saat zaman aralığında geri soğutucu altında ısıtılmasıyla (E)- N'-(3-(4-hidroksifenil)akrilol)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazit **27** %70 verim ile sentezlenmiş olup, diğer beş hidrazit-kumarin hibritleri %80-95 verimle sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bu tez çalışması kapsamında literatürde olmayan altı yeni hidrazit-kumarin hibrit bileşikleri sentezlenmiştir. Özellikle fenolik asit türevlerinden olan 3,4,5-trihidroksibenzoik asit **6**, (E)-3-(4-hidroksifenil)akrilik asit **2**, 2-hidroksibenzoik asit **4** ve 5-amino-2-hidroksibenzoik asit **5** ile nikotinik asit **1** ve (2E)-3-fenilakrilik asidin **3** metil esterleri sentezlenmiştir. Bu asit esterlerinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucunda hidrazit bileşikleri hazırlanmıştır. Asit hidrazitlerin kumarin ile hibritlerinin oluşturulması için 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen ester, hidrazit, kumarin ve hibrit bileşiklerinin yapıları FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR gibi yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fenolik asit, Hidrazit, Kumarin, Hibrit

ABSTRACT

MSc THESIS

SYNTHESIS AND IDENTIFICATION OF COUMARIN-CARBOXYLIC ACID HYDRAZIDE HYBRID COMPOUNDS

Ozan TAPANYİĞİT

ÇUKUROVA UNIVERSITY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF PLANT PROTECTION

Supervisor : Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
Year: 2019, Pages: 119
Jury : Prof. Dr. E. Sultan GİRAY
: Prof. Dr. Ramazan BİLGİN
: Doc. Dr. Özgür SÖNMEZ

In this thesis, six novel hydrazide-coumarin hybrids have not been synthesized in the literature. At first methyl esters of 3,4,5-trihydroxybenzoic acid **6**, (E)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylic acid **2**, 2-hydroxybenzoic acid **4** and 5-amino-2-hydroxybenzoic acid **5**, nicotinic acid **1** and (2E)-3-Phenylacrylic acid **3**, which are phenolic acid derivatives, were synthesized and hydrazide compounds were prepared by reaction of these acid esters with hydrazine hydrate. To form hybrids of these acid hydrazides with coumarin, 3-carboxy chlorine coumarin compound was synthesized. The (E)-N'-(3-(4-hydroxyphenyl)acryloyl)-2-oxo-2H-chromene-3-carbohydrazide **25** was synthesized in 70% yield and the other five hydrazide-coumarin hybrids were synthesized in 90-95% yield. The structures of the synthesized ester, hydrazide, coumarin and hybrid compounds were illuminated using FT-IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy.

Key Words: Phenolic acid, Hydrazite, Coumarin, Hybrid.

GENİŞLETİLMİŞ ÖZET

Kumarinler, benzopiran-2-on yapısına sahip heterosiklik bileşikler sınıfının üyeleridir ve farklı radikal grupları bulundurmalarına bağlı olarak geniş bir biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniyle özellikle ilaç sektörü için önemli bileşiklerdir. Oksijen içeren heterosiklik yapılardan olan kumarinler; birçok bitki grubunda doğal olarak bulunan ve ticari kullanım amacıyla yıllardır bitkilerden izole edilmeleriyle birlikte sentetik olarak da üretilen önemli bir gruptur. Kumarin türevleri, parfüm, gıda, plastik, boya endüstrisi gibi geniş kullanım alanları mevcuttur.

Hidrazitler organik kimyada çoğunlukla sentezlenen ara basamak ürünlerindendir. Uç azot atomunun etkin olması nedeniyle reaksiyonların karbonil ya da tiyonil karbonuna nükleofilik atağı sonucu gerçekleştiği görülmektedir. Hidrazitlerin ara basamak ürünü olmaları dışında diğer kullanım alanları incelendiğinde maleik hidrazitler uzun yıllardır tarımda bitkilerin büyümeleri düzenlemek amacıyla kullanıldığı görülmüştür.

Bu tez çalışmasında altı yeni kumarin-hidrazit türevi molekül sentezlenmiştir. Sentez çalışması beş basamakta gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada aromatik asit molekülleri 3,4,5-trihidroksibenzoik asit **6**, (E)-3-(4-hidroksifenil)akrilik asit **2**, 2-hidroksibenzoik asit **4** ve 5-amino-2-hidroksibenzoik asit **5** ile nikotinik asit **1** ve (2E)-3-fenilakrilik asidin **3** metil esterlerine dönüştürülmüştür. Bu metil esterleri moleküller hidrazin hidrat ile tepkimeye girerek hidrazitleri oluşturmuşlardır.

Öte yandan 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** bileşigi salisil aldehit **21** ve malonik asitin **22** tepkimesinden sonra tiyonil klorür **24** ile reaksiyounu sonucunda hazırlanmıştır. Molekül **25** ile karboksilik asit hidrazitlerinin **15-20** tepkimelerinden ise yeni hidrazit-kumarin türevi moleküller **26-31** hazırlanmıştır. Tüm sentezlenen ara ürün ve hedef ürünlerin yapısal aydınlatılması FT-IT, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisi ile yapılmıştır.



TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında yapıcı ve yönlendirici fikirleri ile bana daima yol gösteren, araştırmamın gerçekleştirilmesi ve değerlendirilmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. E.Sultan GİRAY'a sonsuz teşekkürler.

Organik Kimya Anabilim Dalı başta olmak üzere Kimya Bölümündeki tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında ve tez hazırlama aşamasında her daim yardımcı ve destek olan, deneyimlerinden faydalandığım, değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Mehmet ERŞATIR, Öğr.Gör.Dr. Onur DEMİRKOL'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında sıkıntı yaşadığım her konuda yardımcı olan ve motive edici davranışlarıyla desteğini hiç esirgemeyen eşim Eylül TAPANYİĞİT'e sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak maddi manevi her türlü fedakârlığı gösteren, eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda ve destek olan, beni bugünlere getiren, annem Ayten TAPANYİĞİT, babam Ömer TAPANYİĞİT, kardeşim Beste TAPANYİĞİT başta olmak üzere en çokta anneannem Safiye ERÇETİN'e çok teşekkür ederim. Aynı zamanda, HEREYTANI ailesine her konuda yanımda oldukları için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ	I
ABSTRACT.....	II
GENİŞLETİLMİŞ ÖZET	III
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XIV
1. GİRİŞ	1
1.1. Kumarin ve türevlerinin sentez yöntemleri.....	2
1.1.1. Perkin reaksiyonu ile kumarin sentezi	2
1.1.2. Knoevenagel Kondensasyonu ile Kumarin Sentezi	2
1.1.3. Pechmann-Duisberg Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi	3
1.2. Kumarin ve türevlerinin kullanım alanları.....	3
1.3. Hidrazit ve Hidrazonların Sentezi ve Özellikleri.....	4
2.ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	7
3. MATERYAL VE METOD.....	13
3.1. Materyal.....	13
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar	13
3.2. Kullanılan Cihaz ve Analiz Yöntemleri.....	13
3.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzleme ve Safılık Kontrolleri	14
3.2.2. Erime Noktası Tayini	14
3.2.3. IR Spektroskopisi ile analiz	14
3.2.4. ¹ H ve ¹³ C NMR	14
3.3. Metod.....	15
3.3.1. Asit Esterlerinin Sentezi.....	16

3.3.1.1. Metil Nikotinat 8 Esterinin Sentezi	17
3.3.1.2. (E)-metil 3-(4-hidroksi fenil)akrilat 9 Esterinin Sentezi	18
3.3.1.3. Metil (2E)-3- fenil)akrilat 10 Esterinin Sentezi.....	19
3.3.1.4. Metil 2-hidroksibenzoat 11 Esterinin Sentezi	20
3.3.1.5. metil 5-amino-2- hidroksibenzoat 12 Esterinin Sentezi	20
3.3.1.6. Metil 3,4,5-trihidroksi benzoat 13 Esterinin Sentezi	21
3.3.2. Hidrazitlerin Sentezi.....	22
3.3.2.1. Nikotinik Hidrazit 15 Sentezi.....	23
3.3.2.2. (E)-3-(4- hidroksi fenil)akrilik hidrazit 16 Sentezi.....	23
3.3.2.3. (2E)-3- fenilakrilik hidrazit 17 Sentezi.....	24
3.3.2.4. 2- hidroksibenzo hidrazit 18 Sentezi	25
3.3.2.5. 5-amino-2-hidroksibenzo hidrazit 19 Sentezi.....	26
3.3.2.6. 3,4,5- hidroksibenzohidrazit 20 Sentezi	27
3.3.3. 2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit 23 Sentezi	27
3.3.3.1 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür 25 Sentezi	28
3.3.4. Kumarin- Karboksilik Asit Hidrazitleri ile Hibrit	
Bileşiklerinin Hazırlanması	29
3.3.4.1.N'-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)nikotinohidrazitin 26	
Hazırlanması.....	30
3.3.4.2.(E)-N'-(3-(4-hidroksifenil)akrilol)-2-okso-2H-kromen-3-	
karbohidrazitin 27 Hazırlanması	31
3.3.4.2.(E)-N'-sinnamol-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin	
28 Hazırlanması.....	32
3.3.4.3.N'-(2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-	
karbohidrazitin 29 Hazırlanması	33
3.3.4.4.N'-(5-amino-2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-	
karbohidrazitin 30 Hazırlanması	34
3.3.4.5.2-okso-N'-(3,4,5-trihidroksibenzoil)-2H-kromen-3-	
karbohidrazitin 31 Hazırlanması	35

4. BULGULAR VE TARTIŞMA	37
4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu	37
4.1.1. Metil nikotinat 8 esterinin karakterizasyonu.....	37
4.1.2. (E)-metil 3-(4-hidroksi fenil)akrilat 9 esterinin karakterizasyonu.....	38
4.1.3. Metil (2E)-3- fenil)akrilat 10 esterinin karakterizasyonu.....	39
4.1.4. Metil 2-hidroksibenzoat 11 esterinin karakterizasyonu	39
4.1.5. Metil 5-amino-2- hidroksibenzoat 12 esterinin karakterizasyonu.....	40
4.1.6. Metil 3,4,5-trihidroksi benzoat 13 esterinin karakterizasyonu.....	41
4.1.7. Nikotinik hidrazitin 15 karakterizasyonu.....	41
4.1.8. (E)-3-(4- hidroksi fenil)akrilik hidrazitin 16 karakterizasyonu.....	42
4.1.9. (2E)-3- fenilakrilik hidrazitin 17 karakterizasyonu.....	42
4.1.10. 2- hidroksibenzo hidrazitin 18 karakterizasyonu	43
4.1.11. 5-amino-2-hidroksibenzo hidrazitin 19 karakterizasyonu.....	44
4.1.12. 3,4,5- hidroksibenzohidrazitin 20 karakterizasyonu	44
4.1.13. 2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asitin 23 karakterizasyonu.....	45
4.1.14. 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorürün 25 karakterizasyonu	45
4.1.15.N'-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)nikotinohidrazitin 26 karakterizasyonu.....	46
4.1.16.(E)-N'-(3-(4-hidroksifenil)akrilol)-2-okso-2H-kromen-3- karbohidrazitin 27 karakterizasyonu	47
4.1.17.(E)-N'-sinnamol-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 28 karakterizasyonu.....	48
4.1.18.N'-(2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 29 karakterizasyonu.....	48
4.1.19.N'-(5-amino-2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3- karbohidrazitin 30 karakterizasyonu	49

4.1.20.2-okso-N'-(3,4,5-trihidroksibenzoil)-2H-kromen-3-	
karbohidrazitin 31 karakterizasyonu	50
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	53
ÖZGEÇMİŞ	57
EKLER.....	58



ÇİZELGELER DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 2.1.Elde edilen süstitüe kumarinler.....	9
--	---





ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1.1.	Kumarin bileşiğinin yapısı	2
Şekil 1.2.	Perkin reaksiyonu ile Kumarin Sentezi	2
Şekil 1.3.	Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi	3
Şekil 1.4.	Pechmann-Duisberg Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi.....	3
Şekil 1.5.	Hidrazit Sentez Reaksiyonu	4
Şekil 1.6.	Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilk ilaçlardan olan nikotinik hidrazit.....	5
Şekil 2.1.	Metil 3,4,5-trihidroksi benzoattan oda koşullarında 3,4,5-trihidroksi benzohidrazit sentezi.....	7
Şekil 2.2.	3,4,5-trihidroksibenzohidrazit sentezi	7
Şekil 2.3.	Farklı sübstitüentler içeren benzoik asit klorürün hidrazin ile reaksiyonu	8
Şekil 2.4.	Etil Nikotinattan Nikotinik Hidrazit sentezi.....	8
Şekil 2.5.	3-asetilkumarinden α -piranokalkonların sentezi	9
Şekil 2.6.	Kumarin sentezi.....	9
Şekil 2.7.	Hidrazon sentezi	10
Şekil 2.8.	3-formilkromon sentezi	10
Şekil 2.9.	2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit sentezi	11
Şekil 3.1.	Sentezlenen moleküllerin retrosentetik analizi.....	15
Şekil 3.2.	Karboksilik Asit Hidraziti-Kumarin hibritlerinin sentezlenmesi	16
Şekil 3.3.	Asitlerin asit katalizli esterleşme mekanizması.....	17
Şekil 3.4.	Metil nikotinat 8 sentezi	18
Şekil 3.5.	(E)-metil 3-(4-hidroksi fenil)akrilat 9 sentezi	18
Şekil 3.6.	Metil (2E)-3- fenil)akrilat 10 sentezi.....	19
Şekil 3.7.	Metil 2-hidroksibenzoat 11 sentezi	20
Şekil 3.8.	Metil 5-amino-2- hidroksibenzoat 12 sentezi.....	21
Şekil 3.9.	Metil 3,4,5-trihidroksi benzoat 13 sentezi	22

Şekil 3.10.	Asit esterinin Hidrazin hidrat ile Hidrazit sentezi	22
Şekil 3.11.	Nikotinik Hidrazit 15 sentezi	23
Şekil 3.12.	(E)-3-(4- hidroksi fenil)akrilik hidrazit 16 sentezi	24
Şekil 3.13.	(2E)-3- fenilakrilik hidrazit 17 sentezi	25
Şekil 3.14.	2- hidroksibenzo hidrazit 18 sentezi.....	25
Şekil 3.15.	5-amino-2-hidroksibenzo hidrazit 19 sentezi	26
Şekil 3.16.	3,4,5- hidroksibenzohidrazit 20 sentezi.....	27
Şekil 3.17.	2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit 23 sentezi	28
Şekil 3.18.	2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür 25 sentezi.....	29
Şekil 3.19.	Hidrazit türevlerinin kumarin ile hibrit bileşiklerinin sentezi	29
Şekil 3.20.	N'-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)nikotinohidrazitin 26 Sentezi.....	30
Şekil 3.21.	(E)-N'-(3-(4-hidroksifenil)akrilol)-2-okso-2H-kromen-3- karbohidrazitin 27 Sentezi.....	31
Şekil 3.22.	(E)-N'-sinnamol-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 28 Sentezi ...	32
Şekil 3.23.	N'-(2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 29 Sentezi	33
Şekil 3.24.	N'-(5-amino-2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3- karbohidrazitin 30 Sentezi.....	34
Şekil 3.25.	2-okso-N'-(3,4,5-trihidroksibenzoil)-2H-kromen-3- karbohidrazitin 31 Sentezi.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

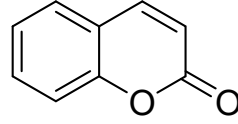
cm^{-1}	: Dalga Sayısı
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat Derece
g	: Gram
dk	: Dakika
THF	: Tetrahidrofur
mL	: Mililitre
M_a	: Molekül Ağırlığı
UV	: Ultra Viyole
KBR	: Potasyum Bromür
H_2SO_4	: Sülfürik Asit
Na_2CO_3	: Sodyum Bikarbonat
SOCl_2	: Tiyonil Klorür
$^1\text{H-NMR}$	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
$^{13}\text{C-NMR}$	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
M	: Molarite
Mmol	: Mili Mol
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
CDCl_3	: Kloroform



1. GİRİŞ

Kumarin ve hidrazitler biyoloji, tıp, ilaç, kimya, boya, kozmetik vb. alanlarda farklı amaçlar ile (örn; antimikrobiyal, boyar madde, koruyucu madde) kullanılmaktadır. Bu bileşikler gösterdikleri biyolojik aktiviteler sebebiyle son yıllarda araştırmaların ilgi odağı olmuşlardır. Birçok araştırmacı bu bileşiklerin farklı türevlerinin yer aldığı çalışmalar gerçekleştirmiştir. Bu nedenle bu tez çalışması kapsamında daha önce literatürde birlikte kullanımına rastlanmayan kumarin-hidrazit hibrit moleküllerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. 3,4,5-trihidroksibenzoik asit **6**, (E)-3-(4-hidroksifenil)akrilik asit **2**, 2-hidroksibenzoik asit **4** ve 5-amino-2-hidroksibenzoik asit **5** ile nikotinik asit **1** ve (2E)-3-fenilakrilik asit **3** kullanılarak altı farklı kumarin-hidrazit bileşiği sentezlenmiştir.

Kumarinler ilk kez 1940'lı yıllarda Campel ve Link tarafından, Alberto'da küflü tatlı yonca ile beslenen hayvanların hastalanmalarına sebep olan aktif maddenin bishidroksikumarin olduğunu bulmalarayla keşfedilmiştir. Tonka fasülyesi, akasya, lavanta, sarıyonca, geyikdili, kayısı, çilek, kiraz ve tarçını kapsayan pek çok bitkinin meyve, kabuk, gövde, yaprak ve dallarında bulunan doğal bir moleküldür. Kumarin ve kumarin türevleri, bitkilerde serbest veya glikozitleri şeklinde bolca bulunan ve birçok biyolojik aktiviteleri sebebi ile son yıllarda önemini arttırmış doğal bileşiklerdir. Bugün; doğal olarak bulunan 900 kadar kumarin türevi bileşik, 100 familyaya ait yaklaşık 650 cins bitkiden elde edilmiştir. Şimdilerde Tonka baklasından veya sentetik olarak elde edilmektedir. Bitki türlerinde bulunan oksijenli heterosiklik moleküllerin bir grubunu oluşturan laktonlara kumarin denir (Sethna, 1945) Şekil 1.1 de kumarin bileşiğinin yapısı görülmektedir.



Kumarin
(2H-chromen-2-one)

Şekil 1.1. Kumarin bileşiğinin yapısı

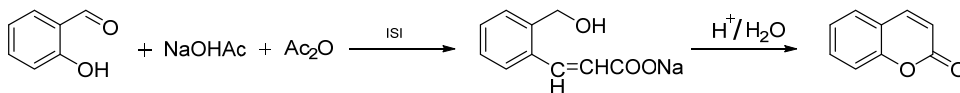
Kumarin türevleri genellikle 6 farklı grupta incelenebilir:

Benzen halkasında sübstitüent bulunduran kumarinler, piron halkasında sübstitüent bulunduran kumarinler, hem benzen hem de piron halkasında sübstitüent bulunduran kumarinler, benzen halkasıyla halkalı yapıların reaksiyonu ile oluşan kumarinler, piron halkasıyla halkalı yapıların reaksiyonu ile oluşan kumarinler ve dimer kumarinler olarak sınıflandırılabilirler.

1.1. Kumarin ve türevlerinin sentez yöntemleri

1.1.1. Perkin reaksiyonu ile kumarin sentezi

W.H.Perkin, salisilaldehiti kuru sodyum asetat ortamında asetik anhidrit ile ısıtarak substituenti olmayan kumarin halkasını (2H-1-benzo-piran-2-on) ilk kez sentezlemiştir (Perkin 1868). Sentez Şekil 1.2 de görülmektedir.

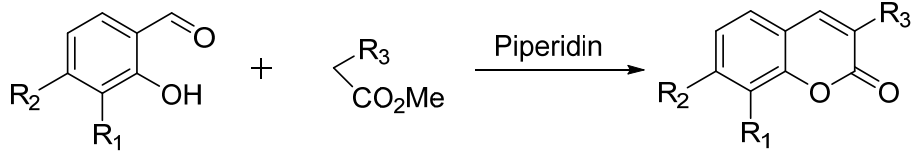


Şekil 1.2. Perkin reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

1.1.2. Knoevenagel Kondensasyonu ile Kumarin Sentezi

Salisilaldehit ve türevlerinin metilasetoasetat gibi, reaktif metilen grubu içeren bileşiklerle piridin veya piperidin gibi organik yapıları bazların varlığında alkol çözeltisinde ısıtılması ile kumarin türevleri sentezlenebilmektedir

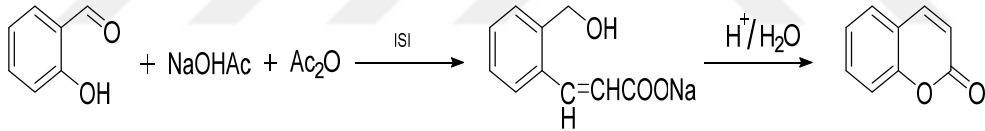
(Knoevenagel 1898). Knoevenagel kondenzasyonu ile kumarin sentezi Şekil 1.3 de görülmektedir.



Şekil 1.3. Knoevenagel Kondenzasyonu ile Kumarin Sentezi

1.1.3. Pechmann-Duisberg Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

Bu reaksiyonda kumarin türevleri, fenollerin reaktif metilen grubu içeren bileşiklerle sülfürik asit katalizörlüğünde 100-120 °C de ısıtılmalarıyla sentezlenmektedir. Bu reaksiyon hem aromatik halka üzerinde hem de piron halkası üzerinde sübstituent bulunan kumarinlerin sentezinde kullanılmaktadır (Pechmann 1884) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Pechmann-Duisberg Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

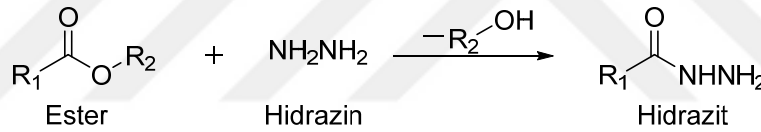
1.2. Kumarin ve türevlerinin kullanım alanları

Kumarin ve türevlerinin, biyoloji, tıp, endüstri, botanik ve kimya gibi alanlarda birçok etkin rolünden dolayı geniş bir kullanım alanı bulunmaktadır. Katkı maddesi olarak parfümlerde ve gıda ürünlerinde, temizlik ürünlerinde, kozmetikte, böcek ilaçlarında, optikçe parlaticı ajanlar olarak, sensitizör, dağılabilen floresans ve lazer boyalarda kullanılmaktadırlar (Karaliota, 2000, Georgieva, 2010). Ayrıca bazı kumarin türevleri, sahip oldukları floresans özellik sebebiyle birçok farklı uygulam ve araştırmada kullanılmaktadır. Örneğin; Kalanolid bir kumarin türevidir ve HIV 11 virüsüne karşı inhibitör olarak

kullanılmaktadır. Clemincosin A' da bir kumarin türevi olup, tümörleri durdurucu etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan araştırma ve çalışmalarda amino kumarinler ve bazı türevlerinin anti-bakteriyel etkisi ve biyolojik aktivitesi olduğunda bulunmuştur (Shen W. 2010, Joshi SD. 2008). Kumarin ve türevleri hoş kokulu olmaları nedeniyle parfüm sanayinde de koku verici olarak sıklıkla kullanılmaktadırlar. Örneğin; 3,4-Dihidroksi kumarin parfüm endüstrisinde başlıca kullanılan kumarin türevlerindendir.

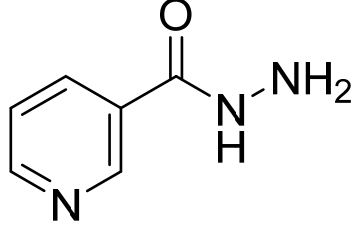
1.3. Hidrazit ve Hidrazonların Sentezi ve Özellikleri

Hidrazitler organik sentez reaksiyonlarında yaygın olarak kullanılan önemli bileşiklerdir. Asit hidrazitleri ($RCON_2H_3$); asit klorürlerle veya esterlerle hidrazinin reaksiyonu sonucu elde edilen bileşiklerdir. Hidrazit sentezi Şekil 1.5 de verilmiştir.



Şekil 1. 5.Hidrazit Sentez Reaksiyonu

Hidrazitler organik kimyada çoğunlukla sentezi yapılan bir ara basamak ürünüdür. Uç azot atomunun etkinliğinden dolayı reaksiyonların karbonil ya da tiyonil karbonuna nükleofilik saldırısı sonucu gerçekleştiği görülmektedir. Hidrazitlerin ara basamak ürünü olarak kullanılmalarının dışında diğer kullanım alanlarını incelediğimizde maleik hidrazitler uzun yıllardır tarımda bitkilerin büyümeleri düzenlemek amacıyla kullanılmaktadır. İzonikotinik asit hidrazit ya da başka bir deyişle izoniyazid ise tüberküloz tedavisinde kullanılan ilk ilaçlardandır (Arslan, 2005) (Şekil 1.6).

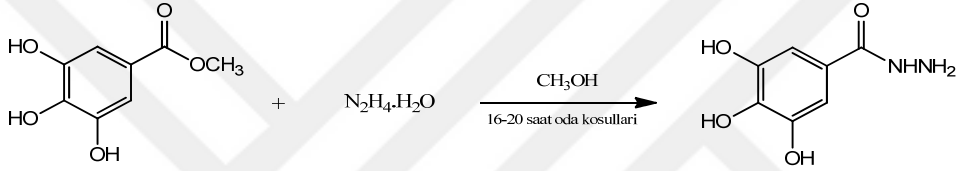


Şekil 1.6. tüberküloz tedavisinde kullanılan ilk ilaçlardan olan nikotinik hidrazit



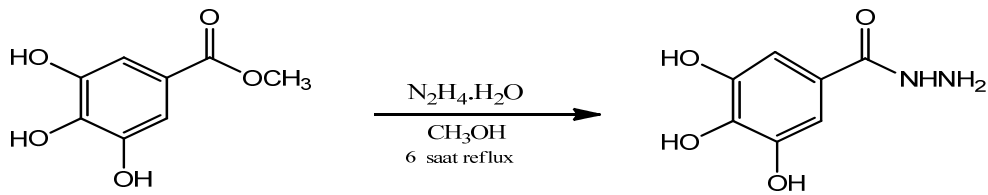
2.ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Gwaram ve arkadaşları (2012), Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılabilecek bazı 3,4,5-trihidroksi benzohidrazit türevli Schiff bazlarının keton türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin antioksidant aktivitelerini incelemişlerdir. Ferrik indirgeyici antioksidan gücü (FRAP) ve 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) deneyleri, tüm bileşiklerin güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (Şekil 2.1).



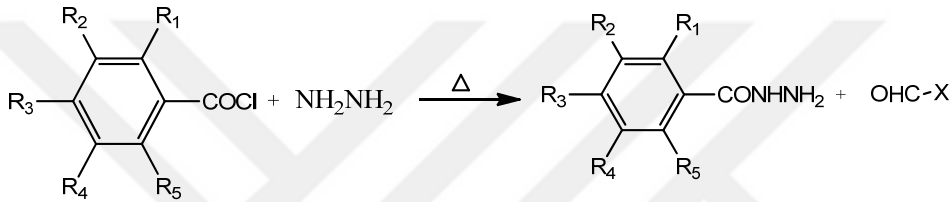
Şekil 2.1. Metil 3,4,5-trihidroksi benzoattan oda koşullarında 3,4,5-trihidroksi benzohidrazit sentezi

Taha ve arkadaşları (2015), 3,4,5-trihidroksibenzohidrazitten sentezledikleri 3,4,5-trihidroksibenzohidrazit, metil 3,4,5-trihidroksibenzoatın hidrazin hidrat ile geri soğutucu altında 6-8 saat $60-80^\circ C$ de ısıtılmasıyla elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler üreaz inhibisyonu için değerlendirildi ve tiyoüre standartlarına yakın mükemmel sonuçlar gösterdi. Verim %74-87 arasında bulunmuştur (Şekil 2.2).



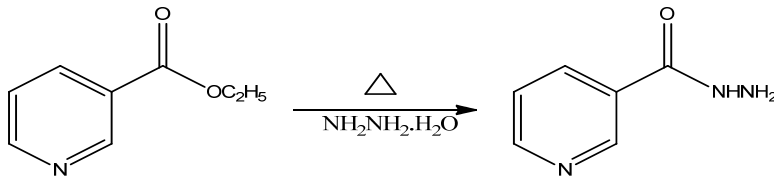
Şekil 2.2. 3,4,5-trihidroksibenzohidrazit sentezi

Kumar ve arkadaşları (2008), Farklı substitüentlere sahip benzoik asit hidrazidler ile süstitüe aromatik ve heteroaromatik aldehytlerin hedef ürün verimliliği üzerine yoğunlaşmışlardır. Sentezlenen komplekslerin antimikrobiyal aktiviteleri için Gram pozitif ve Gram negatif bakteri ve özel mantarlar üzerinde testler yapılmıştır. Antibakteriyel ve antifungal aktiviteyi tarif etmede elektronik parametrelerin, dipol momentinin (μ) ve en düşük boş moleküler orbitalin (LUMO) enerjisinin önemini gösterilmiştir (Şekil 2.3).



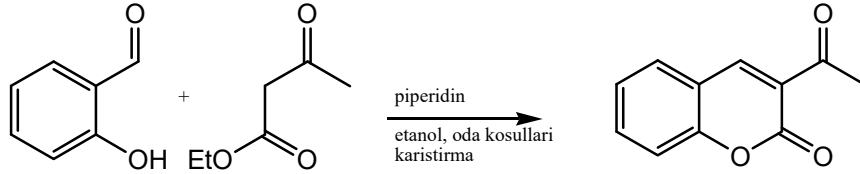
Şekil 2.3. Farklı süstitüentler içeren benzoik asit klorürün hidrazin ile reaksiyonu

Narang ve arkadaşları (2011), Bir seri nikotinik asit benzlidin hidrazid türevlerini sentezlemiş ve biyolojik aktivitelerini test etmişlerdir. Antimikrobiyal aktivite sonuçları elektron çekici halojen grupların para pozisyonda bulunmasının fenil halkasını aktive ettiği gözlemlenmiştir (Şekil 2.4).

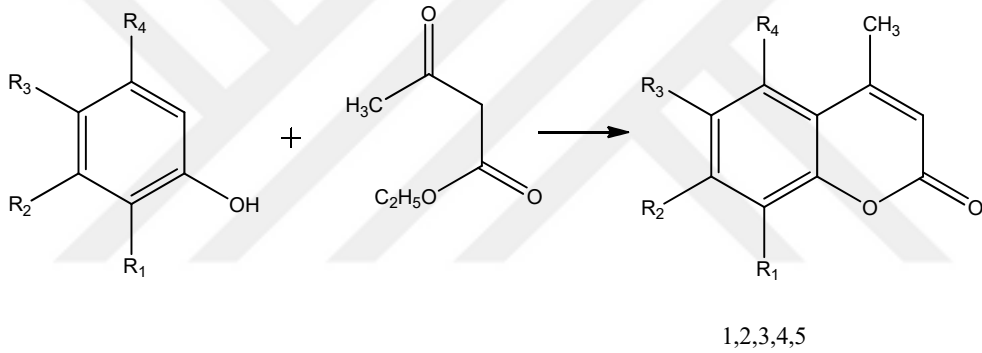


Şekil 2.4. Etil Nikotinattan Nikotinik Hidrazit sentezi

Wanare ve arkadaşları (2010), 3-asetil kumarinin benzaldehyt türevleriyle kondenzasyonunu heterojen katalizör (silika sülfürik asit) kullanarak çözücüsüz ortamda gerçekleştirerek α -piranokalkonları sentezlemişlerdir. Test edilen tüm bileşikler, sıtma parazitine karşı uygulamalarda seçici olduklarını düşündüren yüksek tedavi edici endeksler göstermiştir (Şekil 2.5).

Şekil 2.5. 3-asetilkumarinden α -piranokalkonların sentezi

Saraç ve arkadaşları (2015), Sübstütüe 4-metilkumarin türevi bileşikleri sentezlemişlerdir. Sübstütüe 4-metilkumarin sentezi için sübstütüe fenol ve etil asetoasetat maddelerinden çıkarak iyi bir verimle kumarin eldesini mümkün kılan Pechmann yöntemini kullanmışlardır. Verim %27 olarak bulunmuştur (Şekil 2.6).



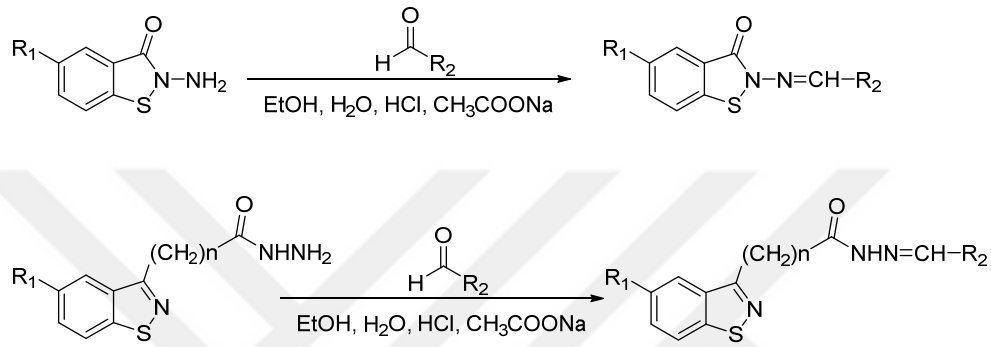
Şekil 2.6. Kumarin sentezi

Çizelge 2.1.Elde edilen sübstütüe kumarinler

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	H
2	H	H	C(CH ₃) ₃	H
3	H	CH ₃	H	H
4	C(CH ₃) ₃	H	H	H
5	H	H	CH ₃	H

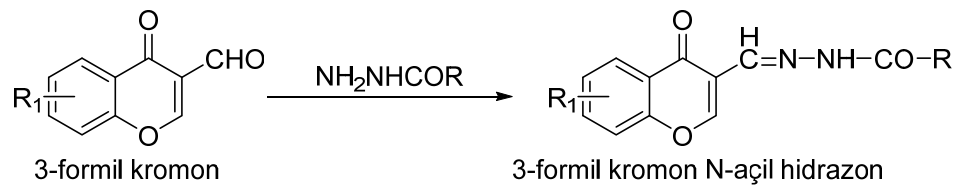
Vicini ve arkadaşları (2002), 2-amino-1,2-benzizotiyazol-3-(2H)-on'ları (5 mmol) karıştırarak su içerisine alıp asidik pH'a kadar HCl eklemişlerdir ve sodyum asetat ile süspansiyonu tamponlamışlardır. Daha sonra antimikrobiyal aktivite

taşıdıkları düşünülen NO₂ ve Cl gibi grupları içeren aldehytleri (5.7 mmol) etanolde çözerek süspansiyonun üzerine eklemişlerdir. Sonuçta halkalı ve düz zincir 1,2 benzizotiyazol hidrazitlerden tamponlu pH'da hidrazonlarını sentezlemişlerdir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Hidrazon sentezi

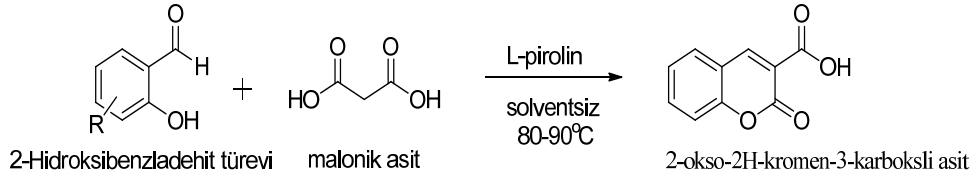
El-Shaaer ve arkadaşları (1998), 3-formil kromonlarla çeşitli hidrazit türevlerinin etanolü ortamda tepkimesinden 60 °C'de p-toluen sülfonik asit katalizörlüğünde % 80-82 verimle 3-formilkromon N-açıl hidrazonlarını sentezlemişlerdir. Kromon halkası 2-pozisyonda nükleofilik saldırıya açık olduğu halde bu reaksiyonda kromon halkasının 2-pozisyonuna katılma olmamıştır (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. 3-formilkromon sentezi

Karade ve arkadaşları (2007), Çözücü içermeyen koşullar altında reaktif metilen bileşikleri ile süstitüe 2-hidroksibenzaldehitin Knoevenagel

kondansasyonu ile 3-süstitüe kumarinlerin sentezi için verimli bir organo-katalizör olarak L-Prolin kullanılarak yeşil bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. 2-okso-2H-kromen-3-karboxilik asit sentezi



3. MATERYAL VE METOD**3. 1. Materyal****3.1.1. Kullanılan Kimyasallar**

Deneylerde kullanılan tüm kimyasal maddeler Merck ve Sigma Aldrich firmalarından temin edilmiştir. Bu kimyasallar analitik saflıkta temin edildiğinden deneylerde herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanılmıştır. Bunlar;

- Nikotik asit,
- (E)-3-(4-hidroksifenil)akrilik asit,
- (2E)-3-fenilakrilik asit,
- 2-hidroksibenzoik asit,
- 5-amino-2-hidroksibenzoik asit,
- 3,4,5-trihidroksibenzoik asit,
- Hidrazin hidrat,
- Malonik asit,
- Salisilaldehit,
- Tiyoniklorür,
- Sülfürik asit,
- Asetik asit,
- Tetrahidrofuran'dır.

3.2. Kullanılan Cihaz ve Analiz Yöntemleri

Sentezlerin gerçekleştirilmesinde ve yapılarının aydınlatılmasında aşağıda yer alan yöntem ve cihazlar kullanılmıştır.

3.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Reaksiyon İzleme ve Saflık Kontrolleri

Bu çalışmada reaksiyonları takip etmek ve elde edilen maddelerin saflıklarını saptamak amacıyla ince tabaka kromatografisi (İTK) kullanılmıştır. İnce tabaka kromatografisi analizlerinde; adsorban olarak 25 mm kalınlığında Silika Jel 60 F254 (Merck) ile kaplanmış 20x20 cm boyutlarındaki alüminyum plaklar kesildikten sonra uygun çözücü karışımları kullanılarak reaksiyonlar takip edilmiştir. Reaksiyon sonunda oluşan ürünlerin saflıklarını belirlemek ve lekeleri görünür hale getirmek amacıyla İTK kartlarına;

- 1) 254 nm dalga boyunda UV ışık altında bakılmıştır.
- 2) *p*-Anisaldehit çözeltisine daldırılarak görünmeyen spotların görünürlüğü sağlanmıştır.

3.2.2. Erime Noktası Tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının saptanması için toz haline getirilmiş madde, bir ucu açık kapiler boruya ½ cm kadar doldurulmuş ve Elektrotermal 9100 cihazına yerleştirilmiştir. 10 °C'lik aralıklarla ısı artışı sağlanarak maddelerin erime noktaları tayin edilmiştir.

3.2.3. IR Spektroskopisi ile analiz

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, KBr içinde madde miktarının yaklaşık %1 oranında olduğu karışımla hazırlanan tabletler kullanılarak Perkin Elmer 55148 Spektrofotometre'de alınmıştır.

3.2.4. ¹H ve ¹³C NMR

NMR spektrumları İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde bulunan Bruker 600Mhz Ultrashield marka NMR cihazında (¹H 600 Mhz, ¹³C 150 Mhz) alınmıştır. NMR analizlerinde çözücü olarak CDCl₃ (çözücü

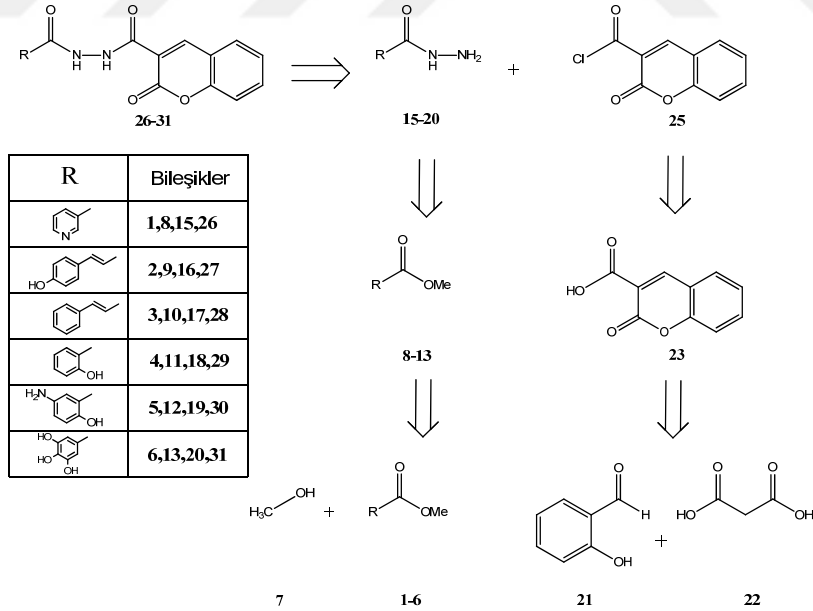
pikleri; δ ppm H 7.24; δ ppm C 77.23) veya DMSO- d_6 (çözücü pikleri; δ ppm H 2.50; δ ppm C 39.51) kullanılmıştır.

3.3. Metod

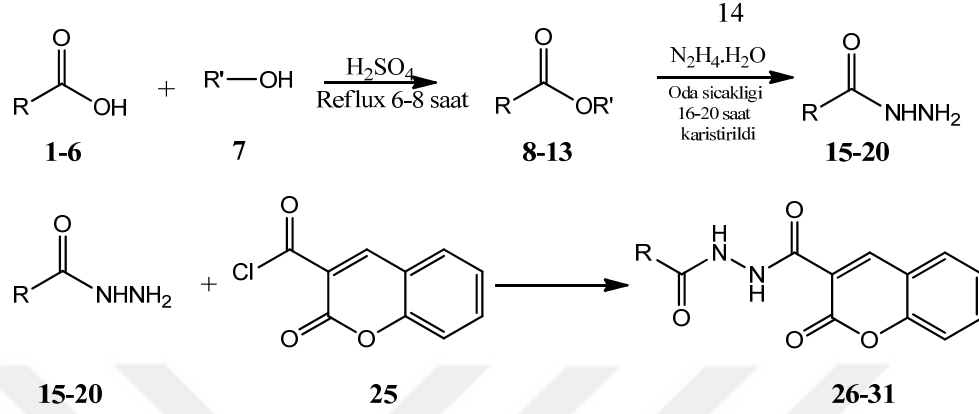
Sentez deneyleri 5 aşamadan oluşmaktadır.

- İlk aşamada; asit esterlerinin **8-13** sentezi gerçekleştirilmiştir.
- İkinci aşamada; hibrit bileşiğini oluşturacak birinci reaktan olan asit hidrazitleri **15-20** sentezlenmiştir.
- Üçüncü aşamada Knoevenagel yöntemi ile 2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit **23** bileşiği sentezlenmiştir.
- Dördüncü aşamada hibrit bileşik sentezi için gerekli 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** bileşiği sentezlenmiştir.
- Son basamakta ise asit hidrazitleri **15-20** ile 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** tepkimelerinden hibrit bileşikler **26-31** sentezlenmiştir.

Şekil 3.1’de Sentezlenen moleküllerin retrosentetik analiz çalışması verilmiştir.



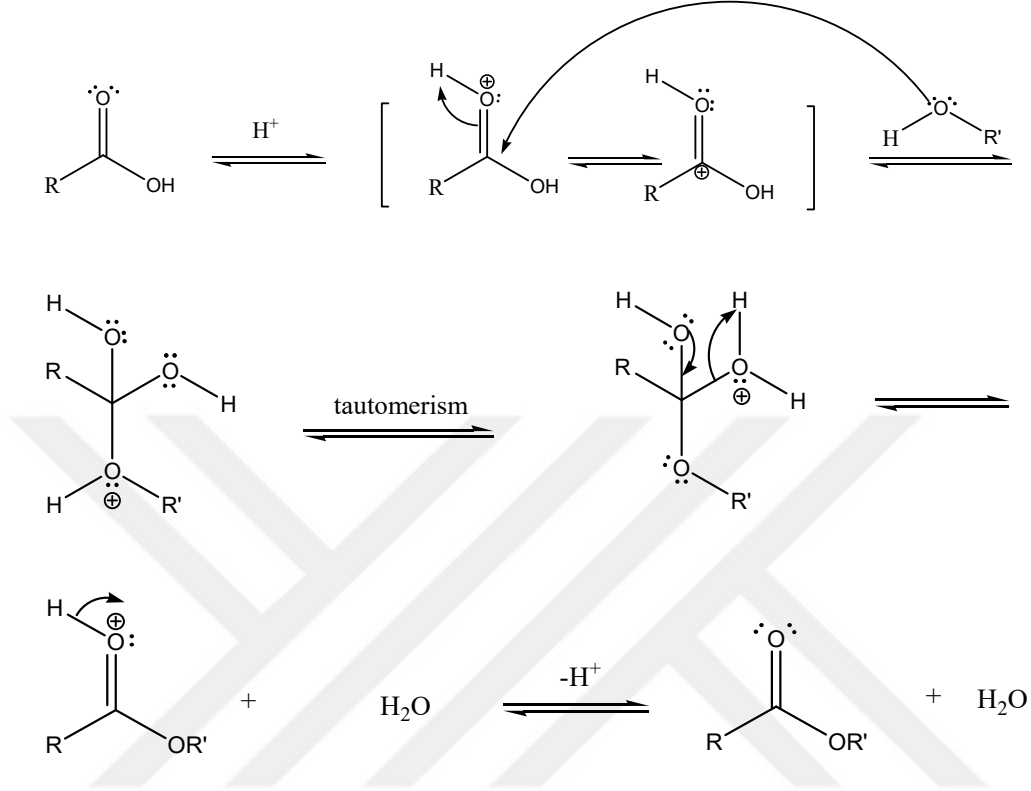
Şekil 3.1. Sentezlenen moleküllerin retrosentetik analizi.

Genel Tepkime

Şekil 3.2. Karboksilik Asit Hidraziti-Kumarin hibritlerinin sentezlenmesi

3.3.1. Asit Esterlerinin Sentezi

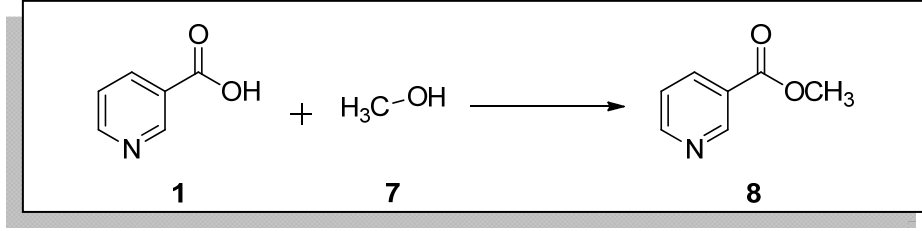
Esterleşme reaksiyonu için 1:10 oranında alınan karboksilik asit ve metanol 60-80°C de 6 saat kadar geri soğutucu altında reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Tepkime tamamlandıktan sonra metil alkolün fazlası destilasyonla uzaklaştırılmıştır. Oluşan katı soğuk su ile yıkanıp safsızlıklardan arındırılmıştır. Katı, etanolde çözülerek, bulanık renk sağlanıncaya kadar su ilave edilip kristallenmeye bırakılmıştır.



Şekil 3.3. Asitlerin asit katalizli esterleşme mekanizması

3.3.1.1. Metil Nikotinat 8 Esterinin Sentezi

10 mmol Nikotinic asit **1** (1,2311 g) 100 mmol metanolde **7** (4,04 ml) çözülmüştür ve reaksiyon ortamına katalizör olarak 2-3 damla H_2SO_4 ilave edilmiştir. 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılarak reaksiyon sonlandırılmıştır. Ardından reaksiyon ortamındaki metil alkolün fazlası destilasyonla uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 1,165 g beyaz renkli kristal %85 verimle sentezlenmiştir (MA: 137.14 g/mol). Gerçekleşen reaksiyon Şekil 3.4. de verilmiştir.

Şekil 3.4. Metil nikotinat **8** sentezi

FT-IR (KBr): 1281 cm⁻¹ (k, C-O), 1710 cm⁻¹ (k, C=O), 2966 cm⁻¹ (k, C-H, alifatik), 3068 cm⁻¹ (k, =C-H, aromatik)

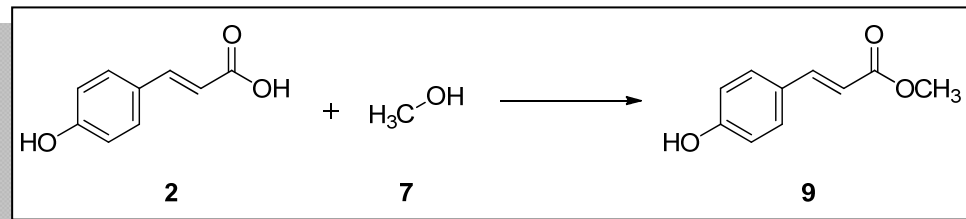
¹H-NMR (DMSO-d⁶, ppm) δ : 3.86 (s, 3H), 6.73 (d, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 9.79 (s, 1H)

¹³C-NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ : 52.22, 113.12, 117.61, 123.30, 140.66, 151.81, 169.68

Erime Sıcaklığı: 42-44 °C

3.3.1.2. (E)-metil 3-(4-hidroksi fenil)akrilat **9** Esterinin Sentezi

10 mmol (E)-3-(4-hidroksifenil)akrilik asit **2** (1,6416 g) 100 mmol metanolde **7** (4,04 ml) çözülmüştür ve reaksiyon ortamına katalizör olarak 2-3 damla H₂SO₄ ilave edilmiştir. 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılarak reaksiyon sonlandırılmıştır. Ardından reaksiyon ortamındaki metil alkolün fazlası destilasyonla uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 1,3365 g sarı renkli kristal %65 verimle sentezlenmiştir (MA: 178.18 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.5. de verilmiştir.

Şekil 3.5. (E)-metil 3-(4-hidroksi fenil)akrilat **9** sentezi

FT-IR (KBr): 825 cm^{-1} (k, C=C trans), 1280 cm^{-1} (k, C-O ester), 1597 cm^{-1} (k, C=C), 1681 cm^{-1} (k, C=O), 2951 cm^{-1} (z, C-H, alifatik), 3052 cm^{-1} (z, =C-H, aromatik), 3355 cm^{-1} (k, -OH)

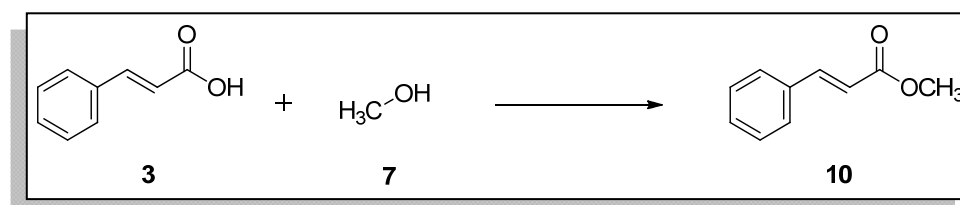
^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) δ : 3.85 (s,3H), 6.65 (d,1H), ve 7.19 (d, 1H) , 6.97 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 8.96 (s, 1H)

^{13}C -NMR (DMSO - d_6 , ppm, 25 $^\circ\text{C}$) δ : 61.56, 115.01, 128.99, 131.19, 155.44, 114.88, 145.54, 170.93

Erime Sıcaklığı: 143-145 $^\circ\text{C}$

3.3.1.3. Metil (2E)-3- fenil)akrilat 10 Esterinin Sentezi

10 mmol (2E)-3-fenilakrilik asit **3** (1,4816 g) 100 mmol metanolde **7** (4,04 ml) çözülmüştür ve reaksiyon ortamına katalizör olarak 2-3 damla H_2SO_4 ilave edilmiştir. 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılarak reaksiyon sonlandırılmıştır. Ardından reaksiyon ortamındaki metil alkolün fazlası destilasyonla uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 1,5246 g açık sarı renkli katı %94 verimle sentezlenmiştir (MA: 162.19 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.6. da verilmiştir.



Şekil 3.6. Metil (2E)-3- fenil)akrilat **10** sentezi

FT-IR (KBr): 830 cm^{-1} (k, C=C trans), 1327 cm^{-1} (k, C-O), 1681 cm^{-1} (k, C=C), 2951 cm^{-1} (z, C-H, alifatik), 3111 cm^{-1} (m, =C-H, aromatik)

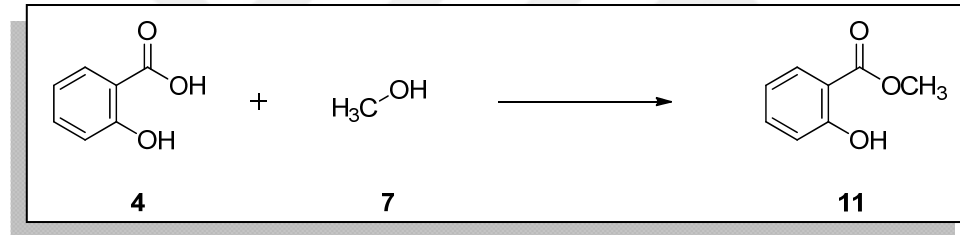
^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) δ : 3.64 (s, 3H), 7.09 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.64-6.74 (m, 1H) , 6.97 (d, 2H) ve 7.38 (d, 2H)

^{13}C -NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ : 63.75, 127.87, 131.18, 132.23, 134.15, 116.58, 156.66, 163.97

Erime Sıcaklığı: 125-127 °C

3.3.1.4. Metil 2-hidroksibenzoat 11 Esterinin Sentezi

10 mmol 2-hidroksibenzoik asit **4** (1,3812 g) 100 mmol metanolde **7** (4,04 ml) çözülmüştür ve reaksiyon ortamına katalizör olarak 2-3 damla H₂SO₄ ilave edilmiştir. 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılarak reaksiyon sonlandırılmıştır. Ardından reaksiyon ortamındaki metil alkolün fazlası destilasyonla uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 1,3694 g şeffaf sıvı %90 verimle sentezlenmiştir (MA: 152.15 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.7. de verilmiştir.



Şekil 3.7. Metil 2-hidroksibenzoat **11** sentezi

FT-IR (KBr): 1250 cm⁻¹ (k, C-O ester), 1614 cm⁻¹ (k, C=C aromatik), 1673 cm⁻¹ (k, C=O), 2955 cm⁻¹ (z, C-H, alifatik), 3152 cm⁻¹ (z, =C-H, aromatik), 3188 cm⁻¹ (k, -OH)

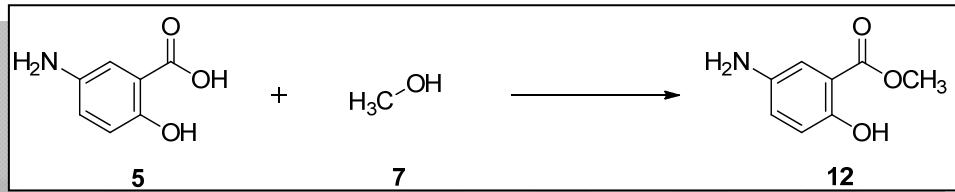
^1H -NMR (DMSO-d₆, ppm) δ : 3.88(s, 3H), 6.89-7.78 (m, 4H), 10.55 (s, 1H)

^{13}C -NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ : 52.33, 112.76, 117.31, 119.29, 129.87, 135.59, 160.14, 169.31

3.3.1.5. metil 5-amino-2- hidroksibenzoat 12 Esterinin Sentezi

10 mmol 5-amino-2-hidroksibenzoik asit **5** (1,5314 g) 100 mmol metanolde **7** (4,04 ml) çözülmüştür ve reaksiyon ortamına katalizör olarak 2-3 damla H₂SO₄ ilave edilmiştir. 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılarak

reaksiyon sonlandırılmıştır. Ardından reaksiyon ortamındaki metil alkolün fazlası destilasyonla uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 1,5044 g beyaz renkli kristal %90 verimle sentezlenmiştir (MA: 167.16 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.8. de verilmiştir.



Şekil 3.8. Metil 5-amino-2- hidroksibenzoat **12** sentezi

FT-IR (KBr): 1339 cm^{-1} (k, C-O ester), 1613 cm^{-1} (k, C=C aromatik), 1670 cm^{-1} (k, C=O), 2962 cm^{-1} (z, C-H, alifatik), 3058 cm^{-1} (z, =C-H, aromatik), 3325 cm^{-1} (z, N-H primer), 3408 cm^{-1} (k, -OH)

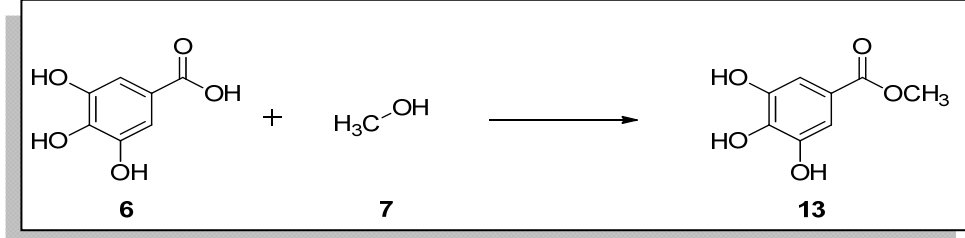
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) δ : 3.35 (s, 3H), 6.98-7.72 (m, 3H), 9.02 (s, 1H) ve 11.14 (s, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO - d_6 , ppm, 25 $^\circ\text{C}$) δ : 54.39, 113.53, 117.90, 120.21, 128.03, 134.45, 157.94, 168.53

Erime Sıcaklığı: 95-97 $^\circ\text{C}$

3.3.1.6. Metil 3,4,5-trihidroksi benzoat **13** Esterinin Sentezi

10 mmol 3,4,5-trihidroksibenzoik asit **6** (1,7012 g) 100 mmol metanolde **7** (4,04 ml) çözülmüştür ve reaksiyon ortamına katalizör olarak 2-3 damla H_2SO_4 ilave edilmiştir. 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılarak reaksiyon sonlandırılmıştır. Ardından reaksiyon ortamındaki metil alkolün fazlası destilasyonla uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 1,8415 g beyaz renkli kristal %100 verimle sentezlenmiştir (MA: 184.15 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.9. da verilmiştir.

Şekil 3.9. Metil 3,4,5-trihidroksi benzoat **13** sentezi

FT-IR (KBr): 1250 cm^{-1} (k, C-O ester), 1614 cm^{-1} (k, C=C aromatik), 1673 cm^{-1} (k, C=O), 2952 cm^{-1} (z, =C-H, aromatik), 3355 cm^{-1} (k, -OH)

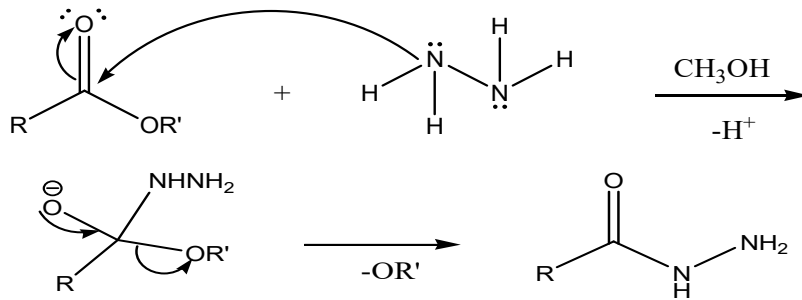
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) δ : 3.74 (s, 3H), 6.79 (s, 2H), 8.31(s, 1H) ve 9.20 (s, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO - d_6 , ppm, 25 $^\circ\text{C}$) δ : 54.45, 106.23, 123.17, 136.40, 145.40, 166.45

Erime Sıcaklığı: 201-203 $^\circ\text{C}$

3.3.2. Hidrazitlerin Sentezi

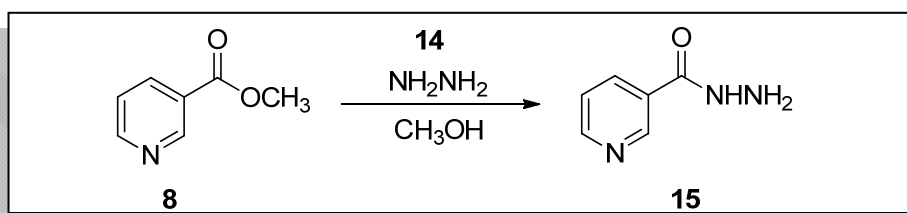
İlk basamakta elde edilen esterler metanolde çözülmüş ve üzerine hidrazin hidrat ilave edilerek oda koşullarında 16-18 saat boyunca karıştırılarak reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucu elde edilen katı süzme düzeneğinde metanol ile yıkanarak safsızlıklardan uzaklaştırılmıştır.



Şekil 3.10. Asit esterinin Hidrazin hidrat ile Hidrazit sentezi

3.3.2.1. Nikotinik Hidrazit 15 Sentezi

5 mmol Metil nikotinat **8** (0.6857 g) 50 mmol metanolde (2.02 ml) çözülmüş ve üzerine hidrazin hidrat **14** ilave edilmiştir. Karışım oda koşullarında 16-18 saat karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucu elde edilen katı süzme düzeneğinde metanol ile yıkanarak safsızlıklardan uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 0.4594 g beyaz renkli kristal %67 verimle sentezlenmiştir (MA: 137.14 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.11. de verilmiştir.



Şekil 3.11. Nikotinik Hidrazit **15** sentezi

FT-IR (KBr): 1643 cm⁻¹ (k, N-H), 1710 cm⁻¹ (k, C=O), 3168 (z, =C-H, aromatik), 3279 cm⁻¹ (z, N-H sekonder), 3367 cm⁻¹ (z, N-H primer)

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ: 4.33(s, 2H), 9.36 (s, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.04(d, 1H), 7.98 (s, 1H)

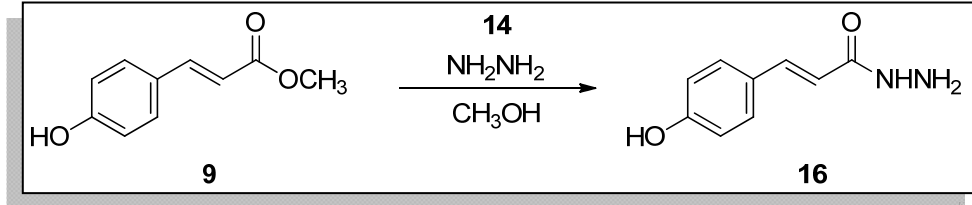
¹³C-NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ: 112.13, 116.43, 121.46, 138.95, 150.23, 168.48

Erime Sıcaklığı: 200-202 °C

3.3.2.2. (E)-3-(4- hidroksi fenil)akrilik hidrazit 16 Sentezi

5 mmol (E)-metil 3-(4-hidroksi fenil)akrilat **9** (0.8910 g) 50 mmol metanolde (2.02 ml) çözülmüş ve üzerine hidrazin hidrat **14** ilave edilmiştir. Karışım oda koşullarında 16-18 saat karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucu elde edilen katı süzme düzeneğinde metanol ile yıkanarak safsızlıklardan uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 0.6415 g beyaz renkli

kristal %72 verimle sentezlenmiştir (MA: 178.19 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.12. de verilmiştir.



Şekil 3.12. (E)-3-(4- hidroksi fenil)akrilik hidrazit **16** sentezi

FT-IR (KBr): 1596 cm⁻¹ (k, C=C), 1636 cm⁻¹ (k, C=O), 3011 cm⁻¹ (z, =C-H, aromatik), 3187 cm⁻¹ (z, N-H sekonder), 3224 cm⁻¹ (k, -OH), 3267 cm⁻¹ (k, N-H primer)

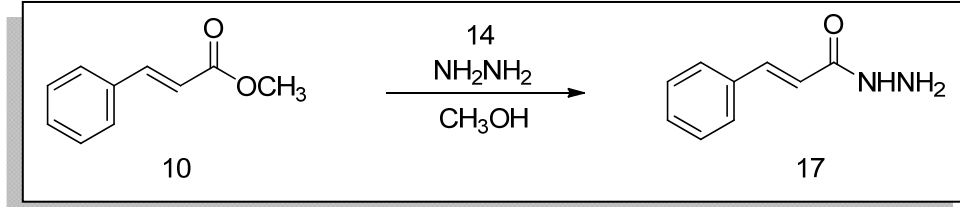
¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ: 4.46 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.09 (d, 1H) ve 7.20 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 8.96 (s, 1H)

¹³C-NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ: 116.08, 128.73, 130.36, 153.43, 118.29, 147.86, 168.67

Erime Sıcaklığı: 143-145 °C

3.3.2.3. (2E)-3- fenilakrilik hidrazit **17** Sentezi

5 mmol Metil (2E)-3- fenilakrilat **10** (0.8110 g) 50 mmol metanolde (2.02 ml) çözülerek çözülmüş ve üzerine hidrazin hidrat **14** ilave edilmiştir. Karışım oda koşullarında 16-18 saat karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucu elde edilen katı süzme düzeneğinde metanol ile yıkanarak safsızlıklardan uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 0.6163g koyu kahve renkli kristal %76 verimle sentezlenmiştir (MA: 162.19 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.13. de verilmiştir.

Şekil 3.13. (2E)-3- fenilakrilik hidrazit **17** sentezi

FT-IR (KBr): 1596 cm^{-1} (k, C=C), 1650 cm^{-1} (k, C=O), 3011 cm^{-1} (z, =C-H, aromatik), 3187 cm^{-1} (z, N-H sekonder), 3267 cm^{-1} (k, N-H primer)

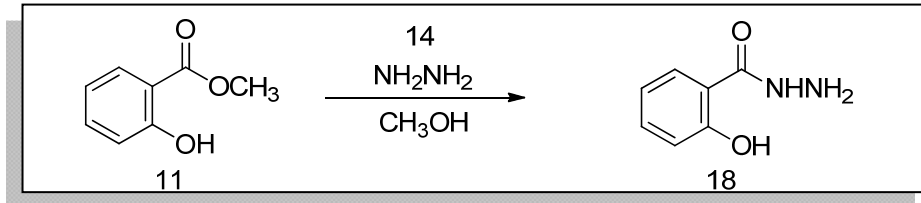
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) δ : 3.83 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 7.71-7.72 (m, 1H), 8.30 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO - d_6 , ppm, 25°C) δ : 115.85, 118.08, 128.46, 132.95, 140.89, 154.36, 163.89

Erime Sıcaklığı: $114-116^\circ\text{C}$

3.3.2.4. 2- hidroksibenzo hidrazit **18** Sentezi

5 mmol metil 2-hidroksibenzoat **11** (0.7608 g) 50 mmol metanolde (2.02 ml) çözülerek çözülmüş ve üzerine hidrazin hidrat **14** ilave edilmiştir. Karışım oda koşullarında 16-18 saat karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucu elde edilen katı süzme düzeneğinde metanol ile yıkanarak safsızlıklardan uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 0.5554 g beyaz kristal %73 verimle sentezlenmiştir (MA: 152.15 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.14. de verilmiştir.

Şekil 3.14. 2- hidroksibenzo hidrazit **18** sentezi

FT-IR (KBr): 1059 cm^{-1} (k, C-O), 1332 cm^{-1} (k, N-H), 1605 cm^{-1} (k, C=C aromatik), 3190 cm^{-1} (k, N-H sekonder), 3265 cm^{-1} (k, -OH), 3339 cm^{-1} (k, N-H primer)

^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) δ : 4.44 (s, 2H), 6.64-7.22 (m, 4H), 8.17 (s, 1H), 8.96 (s, 1H)

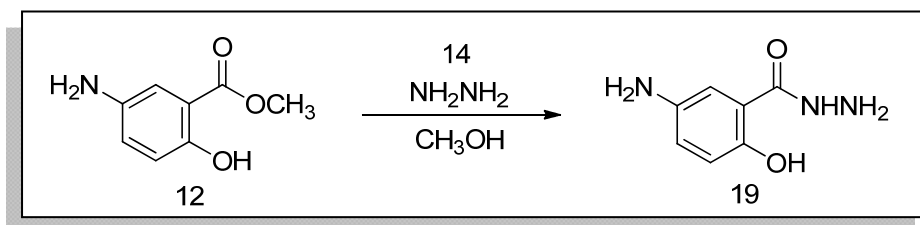
^{13}C -NMR (DMSO - d_6 , ppm, 25 $^\circ\text{C}$) δ : 114.92, 127.87, 128.98, 131.18, 134.08, 155.43, 163.97

Erime Sıcaklığı: 149-151 $^\circ\text{C}$

3.3.2.5. 5-amino-2-hidroksibenzo hidrazit **19** Sentezi

5 mmol metil 5-amino-2- hidroksibenzoat **12** (0.8358 g) 50 mmol metanolde

(2.02 ml) NH_2NH_2 ve üzerine hidrazin hidrat **14** ilave edilmiştir. Karışım oda koşullarında 16-18 saat karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucu elde edilen katı süzme düzeneğinde metanol ile yıkanarak safsızlıklardan uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 0.6101 g beyaz kristal %73 verimle sentezlenmiştir (MA: 167.17 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.15. de verilmiştir.



Şekil 3.15. 5-amino-2-hidroksibenzo hidrazit **19** sentezi

FT-IR (KBr): 1080 cm^{-1} (k, C-N), 1470 cm^{-1} (k, C=C), 1584 cm^{-1} (k, -NH), 3196 cm^{-1} (k, N-H sekonder), 3266 cm^{-1} (k, -OH), 3336 cm^{-1} (k, N-H primer)

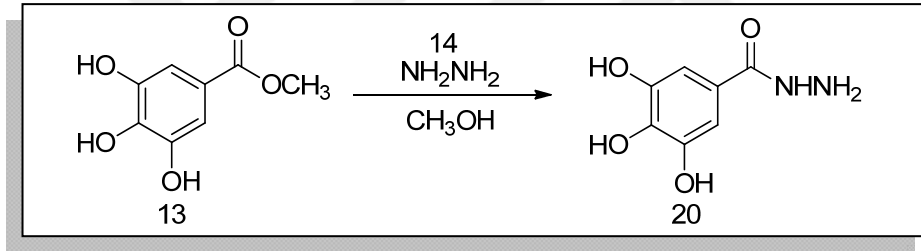
^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) δ : 4.71 (s, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 10.23(s, 1H), 11.41 (s, 2H)

^{13}C -NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ : 115.03, 128.99, 131.19, 134.17, 145.53, 155.43, 170.92

Erime Sıcaklığı: 190-192 °C

3.3.2.6. 3,4,5- hidroksibenzohidrazit 20 Sentezi

5 mmol metil 3,4,5-trihidroksi benzoat **13** (0.9207 g) 50 mmol metanolde (2.02 ml) çözülmüş ve üzerine hidrazin hidrat **14** ilave edilmiştir. Karışım oda koşullarında 16-18 saat karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonucu elde edilen katı süzme düzeneğinde metanol ile yıkanarak safsızlıklardan uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 0.8747 g beyaz kristal %95 verimle sentezlenmiştir (MA: 184.15 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.16. da verilmiştir.



Şekil 3.16. 3,4,5- hidroksibenzohidrazit **20** sentezi

FT-IR (KBr): 1052 cm⁻¹ (k, C-N), 1465 cm⁻¹ (k, C=C), 1498 cm⁻¹ (k, -NH), 1602 cm⁻¹ (k, C=C aromatik), 3142 cm⁻¹ (k, -OH), 3297cm⁻¹ (k, N-H sekonder), 3413 cm⁻¹ (k, N-H primer)

^1H -NMR (DMSO-d₆, ppm) δ : 4.41 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 8.38 (s, 3H), 9.33(s, 1H)

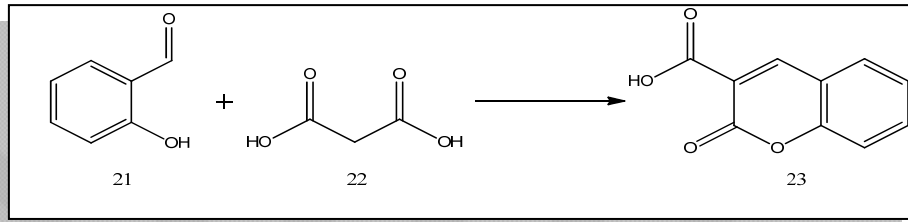
^{13}C -NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ : 106.40, 123.30, 136.40, 145.48, 166.46

Erime Sıcaklığı: 283-285 °C

3.3.3. 2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit 23 Sentezi

10 mmol Malonik asit **22** (1,0406 g) 50 ml'lik yuvarlak dipli balona alınarak çözücüsüz ortamda üzerine 10 mmol salisilaldehit **21** (1,2212 g)

eklenerek L-prolin katalizörlüğünde 80-90 °C de 30 dk. manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Ardından elde edilen katı süzme düzeneğinde saf su ile yıkanarak safsızlıklarından uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 1,7114 g beyaz kristal %90 verimle sentezlenmiştir (MA: 190.15 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.17. de verilmiştir.



Şekil 3.17. 2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit **23** sentezi

FT-IR (KBr): 1226 cm^{-1} (k, C-O), 1451 cm^{-1} (k, C=C), 1557 cm^{-1} (k, C=C), 1670 cm^{-1} (k, C=O), 1736 cm^{-1} (k, C=O), 2912 cm^{-1} (z, C-H, alifatik), 3058 cm^{-1} (z, =C-H, aromatik), 3456 cm^{-1} (z, -OH)

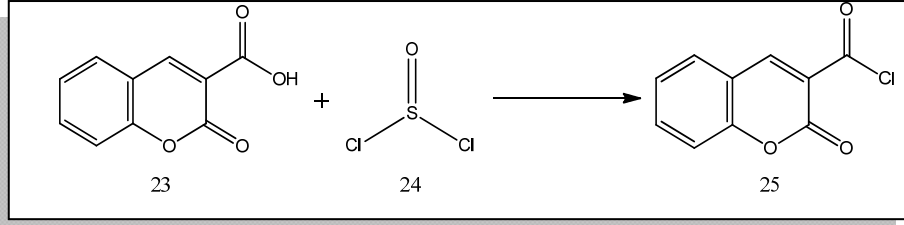
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) δ : 7.33-7.88 (m, 4H), 8.71 (s, 1H), 13.69 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO - d_6 , ppm, 25 °C) δ : 116.01, 117.87, 118.12, 124.72, 130.10, 134.19, 148.32, 154.37, 156.68, 163.74

Erime Sıcaklığı: 185-187 °C

3.3.3.1 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** Sentezi

10 mmol 2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit **23** (1,9015 g) 50 ml'lik yuvarlak dipli balona alınarak çözücüsüz ortamda üzerine 20 mmol tiyonil klorür **24** (2,05 ml) eklenerek 6-8 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılmıştır. Ardından ortamdaki tiyonil klorür ve reaksiyon sonucunda oluşan HCl evaporatörde uçurularak uzaklaştırılmıştır. Reaksiyon sonucunda 1,817 g sarı kristal %95 verimle sentezlenmiştir (MA: 208.60 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.18. de verilmiştir.

Şekil 3.18. 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** sentezi

FT-IR (KBr): 758 cm^{-1} (k, C-Cl), 1261 cm^{-1} (k, C-O), 1555 cm^{-1} (k, C=C), 1604 cm^{-1} (k, C=C), 1768 cm^{-1} (k, C=O), 3059 (z, =C-H, aromatik)

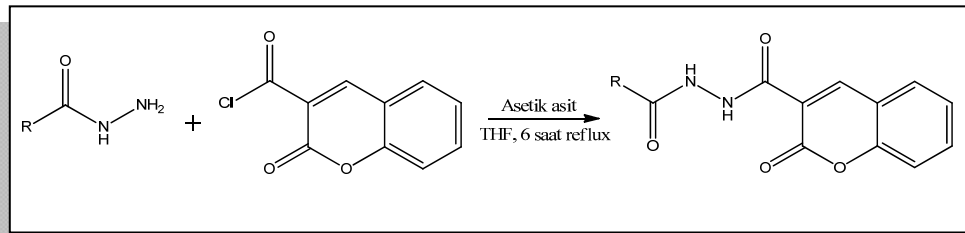
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) δ : 7.34-7.88(m, 4H), 8.71 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO - d_6 , ppm, 25 $^\circ\text{C}$) δ : 115.22 118.61, 120.35, 125.03, 128.13, 136.19, 153.11, 147.90, 159.33, 160.30

Erime Sıcaklığı: 155-157 $^\circ\text{C}$

3.3.4. Kumarin- Karboksilik Asit Hidrazitleri ile Hibrit Bileşiklerinin Hazırlanması

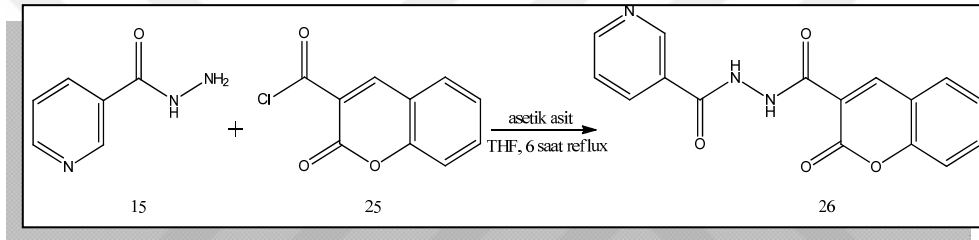
Hazırlanan hidrazitler **15,16,17,18,19,20** THF ortamında çözülerek 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** ile tepkimesi asetik asit katalizörlüğünde 6 saat geri soğutucu altında kaynatılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonunda çözelti süzülerek oluşan katı ayrılmış ve etanol-su karışımında kristallendirilmiştir. Hibrit bileşiklerinin genel sentez yöntemi Şekil 3.19 da verilmiştir.



Şekil 3.19. Hidrazit türevlerinin kumarin ile hibrit bileşiklerinin sentezi

3.3.4.1.N'-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)nikotinohidrazitin 26 Hazırlanması

10 mmol Nikotinik hidrazit **15** (1.3714 g) 50 ml'lik yuvarlak dipli balona alınarak THF ile çözülerek 3-4 damla asetik asit ilave edilerek karıştırılmıştır. Üzerine 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** (10 mmol 2,0860 g) eklenerek 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılmıştır. Tepkime tamamlandıktan sonra THF'nin fazlası destile edilerek uzaklaştırılmıştır. Kalan katı sulu Na₂CO₃ ile nötralize edilmiştir. Reaksiyon sonucunda 2,7835 g beyaz renkli kristal %90 verimle sentezlenmiştir (MA: 309.28 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.20. de verilmiştir.



Şekil 3.20. N'-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)nikotinohidrazitin **26** Sentezi

FT-IR (KBr): 1314 cm⁻¹ (k, C-O ester), 1710 cm⁻¹ (k, C=O), 1736 cm⁻¹ (k, C=O), 2923 cm⁻¹ (k, C-H, alifatik), 3060 cm⁻¹ (k, =C-H, aromatik), 3282 cm⁻¹ (k, N-H sekonder), 3365 cm⁻¹ (k, N-H sekonder)

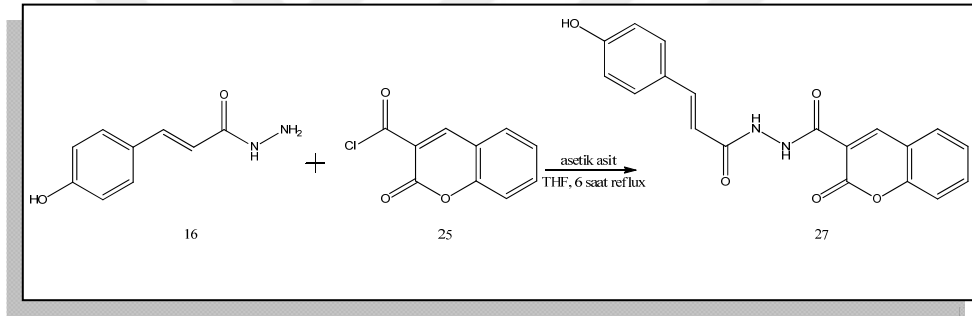
¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ: 6.71-7.01 (m, 4H), 8.22-8.41 (m, 3H), 8.73(s, 1H), 9.14(s, 1H), 9.79(s, 2H)

¹³C-NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ: 112.84, 116.06, 117.92, 118.25, 124.75, 127.69, 130.13, 134.22, 148.33, 154.41, 156.65, 163.93

Erime Sıcaklığı: >300 °C

3.3.4.2.(E)-N'-(3-(4-hidroksifenil)akrilol)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 27 Hazırlanması

10 mmol (E)-3-(4- hidroksi fenil)akrilik hidrazit **16** (1.7819 g) 50 ml'lik yuvarlak dipli balona alınarak THF ile çözülerek 3-4 damla asetik asit ilave edilerek karıştırılmıştır. Üzerine 10 mmol 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** (2,0860 g) eklenerek 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılmıştır. Tepkime tamamlandıktan sonra THF'nin fazlası destile edilerek uzaklaştırılmıştır. Kalan katı sulu Na₂CO₃ ile nötralize edilmiştir. Reaksiyon sonucunda 2,4522 g açık kahverengi renkli kristal %70 verimle sentezlenmiştir (MA: 350.32 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.21. de verilmiştir.



Şekil 3.21. (E)-N'-(3-(4-hidroksifenil)akrilol)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 27 Sentezi

FT-IR (KBr): 1241 cm⁻¹ (k, N-H), 1260 cm⁻¹ (k, C-H), 1619 cm⁻¹ (k, C=C), 1652 cm⁻¹ (k, C=O), 2954 cm⁻¹ (k, C-H, alifatik), 3028 cm⁻¹ (k, =C-H, aromatik), 3200-3323 cm⁻¹ (k, N-H sekonder), 3684 cm⁻¹ (k, -OH)

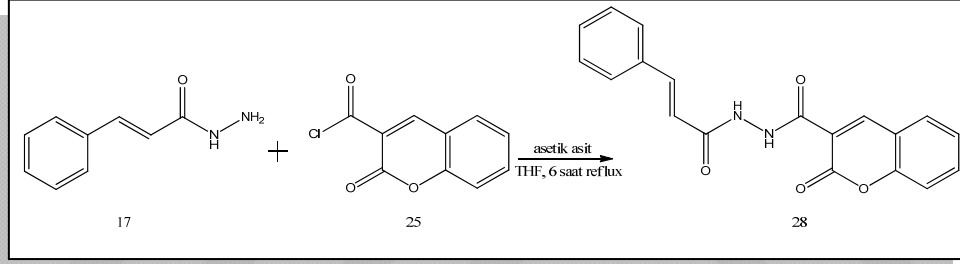
¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ: 7.12 (d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.39-7.43 (m, 4H), 7.69-7.90 (m, 4H), 8.45 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 13.27 (s, 1H)

¹³C-NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ: 116.06, 117.92, 118.25, 124.75, 130.13, 134.21, 148.33, 154.421, 156.64, 163.93

Erime Sıcaklığı: >300 °C

3.3.4.2.(E)-N'-sinnamol-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 28 Hazırlanması

10 mmol (2E)-3- fenilakrilik hidrazit **17** (1.6219g) 50 ml'lik yuvarlak dipli balona alınarak THF ile çözülerek 3-4 damla asetik asit ilave edilerek karıştırılmıştır. Üzerine 10 mmol 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** (2,0860g) eklenerek 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılmıştır. Tepkime tamamlandıktan sonra THF'nin fazlası destile edilerek uzaklaştırılmıştır. Kalan katı sulu Na₂CO₃ ile nötralize edilmiştir. Reaksiyon sonucunda 2,8418 g açık sarı renkli kristal %85 verimle sentezlenmiştir (MA: 334.33 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.22. de verilmiştir.



Şekil 3 22. (E)-N'-sinnamol-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin **28** Sentezi

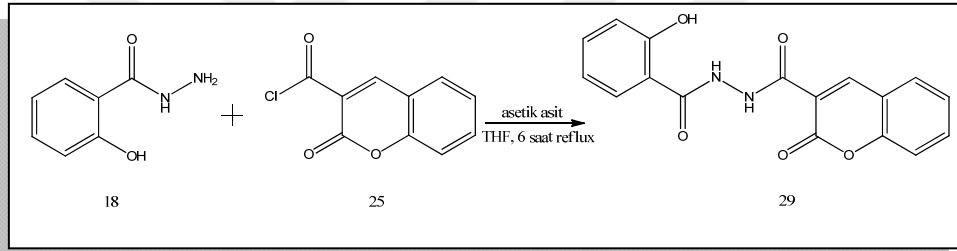
FT-IR (KBr): 1247 cm⁻¹ (k, C-O), 1611 cm⁻¹ (k, C=C), 1709 cm⁻¹ (k, C=O), 2838 cm⁻¹ (k, C-H, alifatik), 3061 cm⁻¹ (k, =C-H, aromatik), 3284-3367 cm⁻¹ (k, N-H sekonder)¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ: 7.12 (d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.39-7.43 (m, 4H), 7.69-7.90 (m, 4H), 8.60 (s, 1H), 9.01 (s, 2H)

¹³C-NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ: 115.28, 117.04, 119.90, 126.32, 132.58, 136.62, 140.21, 152.50, 158.47, 165.87

Erime Sıcaklığı: >300 °C

3.3.4.3.N'-(2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 29**Hazırlanması**

10 mmol 2- hidroksibenzo hidrazit **18** (1.5215g) 50 ml'lik yuvarlak dipli balona alınarak THF ile çözülerek 3-4 damla asetik asit ilave edilerek karıştırılmıştır. Üzerine 10 mmol 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** (2,0860g) eklenerek 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılmıştır. Tepkime tamamlandıktan sonra THF'nin fazlası destile edilerek uzaklaştırılmıştır. Kalan katı sulu Na₂CO₃ ile nötralize edilmiştir. Reaksiyon sonucunda 2,9186 g açık sarı renkli kristal %90 verimle sentezlenmiştir (MA: 324.29 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.23. de verilmiştir.



Şekil 3.23. N'-(2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin **29** Sentezi

FT-IR (KBr): 1623 cm⁻¹ (k, C=C), 1699 cm⁻¹ (k, C=O), 3058 cm⁻¹ (k, =C-H, aromatik), 3264-3361 cm⁻¹ (k, N-H sekonder), 3321 cm⁻¹ (k, -OH)

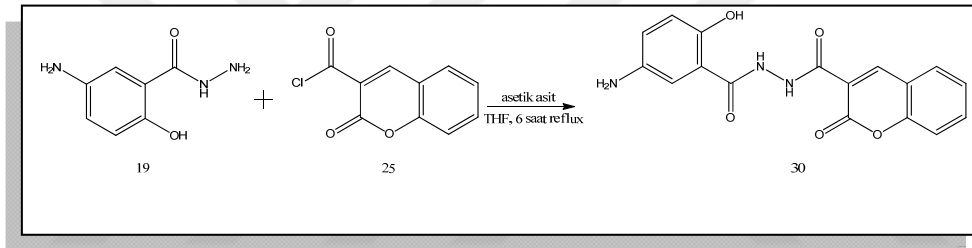
¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ: 6.95-7.00 (m, 4H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 11.13 (s, 2H)

¹³C-NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ: 116.51, 118.17, 119.59 , 124.75, 128.38 130.80, 133.24, 141.56, 154.23, 158.61, 162.75

Erime Sıcaklığı: >300 °C

3.3.4.4.N'-(5-amino-2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin**30 Hazırlanması**

10 mmol 5-amino-2-hidroksibenzo hidrazit **19** (1.6719g) 50 ml'lik yuvarlak dipli balona alınarak THF ile çözülerek 3-4 damla asetik asit ilave edilerek karıştırılmıştır. Üzerine 10 mmol 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** (2,0860g) eklenerek 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılmıştır. Tepkime tamamlandıktan sonra THF'nin fazlası destile edilerek uzaklaştırılmıştır. Kalan katı sulu Na₂CO₃ ile nötralize edilmiştir. Reaksiyon sonucunda 2,7144 g açık kahverengi renkli kristal %80 verimle sentezlenmiştir (MA: 339.30 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.24. de verilmiştir.



Şekil 3.24. N'-(5-amino-2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin **30** Sentezi

FT-IR (KBr): 1260 cm⁻¹ (k, C-O), 1632 cm⁻¹ (k, C=C), 1697 cm⁻¹ (k, C=O), 2931 cm⁻¹ (k, C-H, alifatik), 3052 cm⁻¹ (k, =C-H, aromatik), 3265 cm⁻¹ (k, N-H sekonder), 3290 cm⁻¹ (k, -OH), 3381 cm⁻¹ (k, -NH, primer)

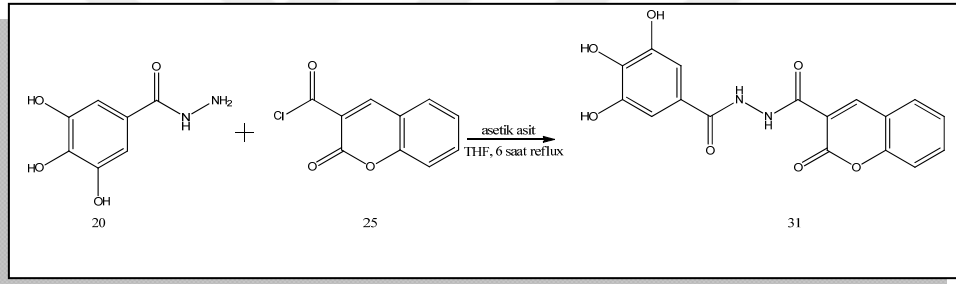
¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ: 7.45-7.58 (m, 4H), 7.78 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 9.08 (s, 1H), 10.88 (s, 2H)

¹³C-NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ: 116.22, 118.29, 118.45, 123.55, 125.19, 128.32, 130.33, 134.35, 135.26, 147.92, 148.54, 152.26, 153.95, 159.69, 159.71, 163.33

Erime Sıcaklığı: >300 °C

3.3.4.5.2-okso-N'-(3,4,5-trihidroksibenzoil)-2H-kromen-3-karbohidrazitin 31 Hazırlanması

10 mmol 3,4,5- hidroksibenzohidrazit **20** (1.8415g) 50 ml'lik yuvarlak dipli balona alınarak THF ile çözülerek 3-4 damla asetik asit ilave edilerek karıştırılmıştır. Üzerine 10 mmol 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** (2,0860g) eklenerek 6 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırılmıştır. Tepkime tamamlandıktan sonra THF'nin fazlası destile edilerek uzaklaştırılmıştır. Kalan katı sulu Na₂CO₃ ile nötrale edilmiştir. Reaksiyon sonucunda 3,3848 g sarı renkli kristal %95 verimle sentezlenmiştir (MA: 356.29 g/mol). Reaksiyon Şekil 3.25. de verilmiştir.



Şekil 3.25. 2-okso-N'-(3,4,5-trihidroksibenzoil)-2H-kromen-3-karbohidrazitin **31** Sentezi

FT-IR (KBr): 1207 cm⁻¹ (k, C-O), 1605 cm⁻¹ (k, C=C), 1687 cm⁻¹ (k, C=O), 2931 cm⁻¹ (k, C-H, alifatik), 3053 cm⁻¹ (k, =C-H, aromatik), 3195 cm⁻¹ (k, -OH), 3198 cm⁻¹ (k, N-H sekonder), 3337 cm⁻¹ (k, -NH, sekonder)

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) δ: 6.93 (s, 2H), 7.45-8.04 (m, 4H), 8.83 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 10.56 (s, 1H)

¹³C-NMR (DMSO -d₆, ppm, 25 °C) δ: 107.11, 116.21, 118.27, 118.40, 122.07, 125.19, 130.33, 134.36, 137.05, 145.48, 147.98, 153.94, 159.82, 159.93 165.04

Erime Sıcaklığı: >300 °C



4.BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu tez çalışması kapsamında karboksilik asitler önce esterlerine ardından da hidrazitlerine dönüştürülmüştür. Öte yandan sentezlenen moleküller 25-31 iki farklı molekül sınıfı için toplamda 5 basamakta sentezlenmiştir. Knoevenagel yöntemiyle salisilaldehit **21** ve malonik asit'in **22** tepkimesinden önce 2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asit **23** bileşiği ve bunun tiyonil klorür **24** ile tepkimesinden 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** bileşiği sentezlenmiştir. **25** ve **15,16,17,18,19,20** bileşiklerinin tepkimesinden yeni hidrazit-kumarin türevleri **26,27,28,29,30,31** hazırlanmıştır. Yapısal karakterizasyonları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR gibi spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır. FT-IR spektrumları; N-H, -OH, C-H, C=N, C=C ve C=O gibi fonksiyonel gruplara ait titreşim ve gerilme pikleri ile yapının karakterizasyonunda yardımcı olmuştur. Sentezlenen moleküllerin erime noktaları tayin edilmiştir.

4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonu**4.1.1. Metil nikotinat 8 esterinin karakterizasyonu**

Metil nikotinat **8** esteri tez kapsamında sentezlenen hidrazit türevinin hazırlanmasında kullanılan ara maddedir. Literatürde belirtilen Fischer esterleşme yöntemiyle sentezlenen bu esterinin erime noktası 42-44 °C olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (Ek 1) incelendiğinde; 3.86 ppm de -CH₃ grubuna ait (3H) singlet pik, 6.73 ppm de Ar-H a ait (1H) dublet pik, 6.83-6.87 ppm de Ar-H a ait (1) multipler pikler, 7.04 ppm de Ar-H a ait (1H) dublet pik, 9.79 ppm de ise Ar-H a ait (1H) singlet pikler görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu (Ek 2) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 7 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 52.22 ppm de -CH₃ grubuna ait alifatik karbon atomu olduğu görülürken, 113.12, 117.61, 123.30, 140.66, 151.81 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarına ve 169.68 ppm de ki -C=O karbonil

karbon atomuna ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR spektrumunda (Ek 41) ise; 1281 cm^{-1} de estere ait C-O gerilmesi, 1710 cm^{-1} de C=O gerilmesi, 2966 cm^{-1} de =C-H ve 3478 cm^{-1} de C-H gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.2. (E)-metil 3-(4-hidroksi fenil)akrilat 9 esterinin karakterizasyonu

(E)-metil 3-(4-hidroksi fenil)akrilat 9 esterini tez kapsamında sentezlenen hidrazit türevinin hazırlanmasında kullanılan ara maddedir. Fischer esterleşme yöntemiyle sentezlenen bu esterinin erime noktası $143\text{--}145\text{ }^\circ\text{C}$ olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (Ek 3) incelendiğinde; 3.85 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait (3H) singlet pik, alken sp^2 C-H a ait dublet (2H) pikler visinal etkileşmeye girerek 6.65 ppm de ve 7.19 ppm de görülmektedir, 6.97 ppm de ve 7.09 ppm de Ar-H a ait (4H) dublet pikler, 8.96 ppm de ise -OH a ait (1H) singlet pikler görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 4) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 8 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 61.56 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait alifatik sp^3 hibrit karbon atomu olduğu görülürken, 115.01 , 128.99 , 131.19 , 155.44 ppm de bulunan aromatik sp^2 karbon atomlarına, 114.88 , 145.54 ppm de $-\text{C}-\text{H}$ lar a ait sp^2 karbon atomlarına ve 170.93 ppm de ki $-\text{C}=\text{O}$ karbonil karbon atomuna ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR spektrumunda (Ek 42) ise; 825 cm^{-1} C=C nin trans eğilimi, 1280 cm^{-1} de estere ait C-O gerilmesi, 1597 cm^{-1} C=C gerilmesi, 1681 cm^{-1} de karbonil grubunun C=O gerilmesi, 2951 cm^{-1} de C-H a ait alifatik, 3052 cm^{-1} de =C-H a ait aromatik ve 3355 cm^{-1} de O-H gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.3. Metil (2E)-3- fenil)akrilat 10 esterinin karakterizasyonu

Metil (2E)-3- fenil)akrilat **10** esteri tez kapsamında sentezlenen hidrazit türevinin hazırlanmasında kullanılan ara maddedir. Fischer esterleşme yöntemiyle sentezlenen bu esterinin erime noktası 125-127 °C olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (Ek 5) incelendiğinde; 3.64 ppm de –CH₃ grubuna ait (3H) singlet pik, alken sp² C-H a ait dublet (2H) pikler visinal etkileşmeye girerek 7.09 ppm de ve 7.20 pmm de görülmektedir, 6.64-6.74 ppm de (1H) multiplet, 6.97 ppm (1H) de ve 7.38 pmm (1H) de Ar-H a ait dublet pikler görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu (Ek 6) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 8 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 63.75 ppm de –CH₃ grubuna ait alifatik karbon atomu olduğu görülürken, 127.87, 131.18, 132.23, 134.15 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarına, 116.58, 156.66 ppm de –C-H lar a ait karbon atomlarına ve 163.97 ppm de ki –C=O karbonil karbon atomuna ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR spektrumunda (Ek 43) ise; 830 cm⁻¹ C=C nin trans eğilimi, 1327 cm⁻¹ de estere ait C-O gerilmesi, 1681 cm⁻¹ C=C gerilmesi, 2951 cm⁻¹ de =C-H ve 3111 cm⁻¹ de C-H gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.4. Metil 2-hidroksibenzoat 11 esterinin karakterizasyonu

Metil 2-hidroksibenzoat **11** esteri tez kapsamında sentezlenen hidrazit türevinin hazırlanmasında kullanılan ara maddedir. Literatürde belirtilen Fischer esterleşme yöntemiyle sentezlenmiştir. Bu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (Ek 7) incelendiğinde; 3.88 pmm de –CH₃ grubuna ait (3H) singlet pik, 6.89-7.78 ppm de Ar-H a ait (4H) multiplet pikler, 10.55 ppm de ise -OH a ait singlet (1H) pikler görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu (Ek 8) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 8 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon

atomları sırasıyla; 52.33 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait alifatik karbon atomu olduğu görülürken, 112.76, 117.31, 119.29, 129.87, 135.59, 160.14 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarına ve 169.31 ppm de ki $-\text{C}=\text{O}$ karbonil karbon atomuna ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR spektrumunda (Ek 44) ise; 1250 cm^{-1} de estere ait C-O gerilmesi, 1614 cm^{-1} C=C aromatik gerilmesi, 1673 cm^{-1} de C=O gerilmesi, 2955 cm^{-1} de C-H, alifatik, 3152 cm^{-1} de =C-H, aromatik ve 3188 cm^{-1} de -OH gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.5. Metil 5-amino-2- hidroksibenzoat 12 esterinin karakterizasyonu

Metil 5-amino-2- hidroksibenzoat 12 esteri tez kapsamında sentezlenen hidrazit türevinin hazırlanmasında kullanılan ara maddedir. Literatürde belirtilen Fischer esterleşme yöntemiyle sentezlenen bu esterinin erime noktası $95-97\text{ }^\circ\text{C}$ olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (Ek 9) incelendiğinde; 3.35 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait (3H) singlet pik, 6.98-7.72 ppm de Ar-H a ait (3H) multiplet pikler, 9.02 ppm de -OH a ait singlet (1H) pik ve 11.14 ppm de -NH in primer aminine özgü (2H) ait yayvan bir singlet pikleri görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 10) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 8 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 54.39 ppm de $-\text{CH}_3$ grubuna ait alifatik karbon atomu olduğu görülürken, 113.53, 117.90, 120.21, 128.03, 134.45, 157.94 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarına ve 168.53 ppm de ki $-\text{C}=\text{O}$ karbonil karbon atomuna ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR spektrumunda (Ek 45) ise; 1339 cm^{-1} de estere ait C-O gerilmesi, 1613 cm^{-1} C=C aromatik gerilmesi, 1670 cm^{-1} de C=O gerilmesi, 2962 cm^{-1} de C-H alifatik, 3058 cm^{-1} de =C-H aromatik ve 3325 cm^{-1} de primer N-H gerilmesi ve 3408 cm^{-1} de -OH gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.6. Metil 3,4,5-trihidroksi benzoat 13 esterinin karakterizasyonu

Metil 3,4,5-trihidroksi benzoat **13** esteri tez kapsamında sentezlenen hidrazit türevinin hazırlanmasında kullanılan ara maddedir. Literatürde belirtilen Fischer esterleşme yöntemiyle sentezlenen bu esterinin erime noktası 201-203 °C olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (Ek 11) incelendiğinde; 3.74 ppm de -CH₃ grubuna ait (3H) singlet pik, 6.79 ppm de Ar-H lere ait (2H) singlet pikler, 8.31 (1H) ve 9.20 ppm de (2H) Ar-OH a ait singlet pikler görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu (Ek 12) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 8 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 54.45 ppm de -CH₃ grubuna ait alifatik karbon atomu olduğu görülürken, 106.23, 123.17, 136.40, 145.40 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarına ve 166.45 ppm de ki -C=O karbonil karbon atomuna ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR spektrumunda (Ek 46) ise; 1250 cm⁻¹ de estere ait C-O gerilmesi, 1614 cm⁻¹ C=C aromatik gerilmesi, 1673 cm⁻¹ de C=O gerilmesi, 2952 cm⁻¹ de =C-H aromatik gerilmesi ve 3355 cm⁻¹ de -OH gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.7. Nikotinik hidrazitin 15 karakterizasyonu

Sentezlenen hidrazitin erime noktası 200-202 °C olarak belirlenmiştir. ¹H NMR spektrumu (Ek 13) incelendiğinde; 4.33 ppm de primer amine özgü (2H) ait yayvan bir singlet, 9.36 ppm de -NH a ait (1H) singlet pikler, 6.83-6.87 ppm deki Ar-H a ait (1H) multipler pikleri, 6.72 ppm de (1H) ve 7.04 ppm de (1H) Ar-H a ait dublet pikler, 7.98 ppm de (1H) Ar-H a ait singlet pik görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu (Ek 14) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 6 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 112.13, 116.43, 121.46, 138.95, 150.23 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu görülürken, 168.48 ppm de ki -C=O karbonil karbon atomuna ait olduğu

belirlenmiştir. Elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR spektrumunda (Ek 47) ise; 1643 cm^{-1} N-H eğilmesi, 1710 cm^{-1} de C=O gerilmesi, 3168 cm^{-1} de =C-H aromatik gerilmesi , 3279 cm^{-1} de sekonder N-H gerilmesi ve 3367 cm^{-1} de primer N-H gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.8. (E)-3-(4- hidroksi fenil)akrilik hidrazitin 16 karakterizasyonu

Sentezlenen hidrazitin erime noktası $143\text{-}145\text{ }^{\circ}\text{C}$ olarak belirlenmiştir. ^1H NMR spektrumu (Ek 15) incelendiğinde; 4.46 ppm de primer amine özgü (2H) ait yayvan bir singlet, 8.17 ppm de -NH a ait (1H) singlet pikler, 7.09 ppm de ve 7.20 ppm deki alifatik C-H a ait (2H) dublet pikler, 6.69 ppm de (2H) ve 6.97 ppm de (2H) Ar-H a ait dublet pikler, 8.96 ppm de ise -OH a ait (1H) singlet pikler görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 16) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 7 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 116.08 , 128.73 , 130.36 , 153.43 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu görülürken, 118.29 , 147.86 ppm de -C-H lar a ait karbon atomlarına ve 168.67 ppm de ki -C=O karbonil karbon atomuna ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR (Ek 48) spektrumunda ise; 1596 cm^{-1} C=C gerilmesi, 1636 cm^{-1} C=O gerilmesi, 3011 cm^{-1} de =C-H aromatik gerilmesi, 3187 cm^{-1} sekonder N-H gerilmesi, 3224 cm^{-1} -OH gerilmesi, 3267 cm^{-1} primer N-H gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.9. (2E)-3- fenilakrilik hidrazitin 17 karakterizasyonu

Sentezlenen hidrazitin erime noktası $114\text{-}116\text{ }^{\circ}\text{C}$ olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (Ek 17) incelendiğinde; 3.83 ppm de primer amine özgü (2H) ait yayvan bir singlet, 6.86 ppm de (1H) ve 7.31 ppm deki (1H) C-H a ait dublet pikler, 7.42 ppm de (2H) ve 7.91 ppm de (2H) Ar-H a ait dublet pikler ,

7.71-7.77 ppm de (1H) Ar-H a ait multipler pikler ile 8.30 ppm de (1H) –NH a ait singlet pikler görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 18) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 7 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 118.08, 128.46, 132.95, 140.89 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu görülürken, 115.85, 154.36 ppm de –C-H lar a ait karbon atomlarına ve 163.89 ppm de ki –C=O karbonil karbon atomuna ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR (Ek 49) spektrumunda ise; 1596 cm^{-1} C=C gerilmesi, 1650 cm^{-1} C=O karbonil gerilmesi, 3011 cm^{-1} =C-H aromatik gerilmesi, 3187 cm^{-1} primer N-H gerilmesi, 3266 cm^{-1} sekonder N-H gerilmesi, 3267 cm^{-1} primer N-H gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.10. 2- hidroksibenzo hidrazitin 18 karakterizasyonu

Sentezlenen hidrazitin erime noktası $149\text{--}151\text{ }^{\circ}\text{C}$ olarak belirlenmiştir. ^1H NMR spektrumu (Ek 19) incelendiğinde; 4.44 ppm de primer amine özgü (2H) ait yayvan bir singlet, 8.17 ppm de –NH a (1H) ait singlet pikler, 6.64-7.22 ppm de Ar-H a (4H) ait multipler pikler, 8.96 ppm de ise –OH a ait (1H) singlet pikler görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 20) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 7 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 114.92, 127.87, 128.98, 131.18, 134.08, 155.43 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu görülürken, 163.97 ppm de ki –C=O karbonil karbon atomuna ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR spektrumunda (Ek 50) ise; 1059 cm^{-1} C-O eğilmesi, 1332 cm^{-1} N-H eğilmesi, 1605 cm^{-1} de aromatik halkaya ait C=C gerilmesi, 3190 cm^{-1} sekonder N-H gerilmesi, 3339 cm^{-1} primer N-H gerilmesi ve 3265 cm^{-1} de –OH gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.11. 5-amino-2-hidroksibenzo hidrazitin 19 karakterizasyonu

Sentezlenen hidrazitin erime noktası 190-192 °C olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (Ek 21) incelendiğinde; 4.71 ppm de primer amine özgü (2H) ait yayvan bir singlet, 10.23 ppm de $-\text{NH}$ a (1H) ait singlet pikler, 6.74 ppm (1H), 6.82 ppm (1H) de Ar-H a ait dublet pikler, 7.04 de Ar-H a (1H) ait singlet pik, 9.32 ppm de $-\text{OH}$ a (1H) ait singlet pikler ve 11.41 ppm de ki primer amine özgü (2H) ait yayvan bir singlet görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 22) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 7 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 115.03, 128.99, 131.19, 134.17, 145.53, 155.43 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu görülürken 170.92 ppm de ki $-\text{C}=\text{O}$ karbonil karbon atomuna ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR spektrumunda (Ek 51) ise; 1080 cm^{-1} C-N eğilmesi, 1470 cm^{-1} C=C gerilmesi, 1584 cm^{-1} N-H gerilmesi, 3196 cm^{-1} sekonder N-H gerilmesi, 3336 cm^{-1} primer N-H gerilmesi ve 3266 cm^{-1} de $-\text{OH}$ gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.12. 3,4,5- hidroksibenzohidrazitin 20 karakterizasyonu

Sentezlenen hidrazitin erime noktası 283-285 °C olarak belirlenmiştir. ^1H NMR spektrumu (Ek 23) incelendiğinde; 4.41 ppm de primer amine özgü (2H) ait yayvan bir singlet, 9.33 ppm de $-\text{NH}$ (1H) a ait singlet pikler, 6.75 ppm de Ar-H (2H) a ait singlet pik, 8.38 ppm de ise $-\text{OH}$ (3H) a ait singlet pikler görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 24) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 5 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 106.40, 123.30, 136.40, 145.48 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu görülürken, 166.46 ppm de ki $-\text{C}=\text{O}$ karbonil karbon atomuna ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatürdeki

verilerle uyumludur. FT-IR spektrumunda (Ek 52) ise; 1052 cm^{-1} C-N gerilmesi, 1465 cm^{-1} C=C gerilmesi, 1498 cm^{-1} N-H gerilmesi, 1602 cm^{-1} de aromatik halkaya ait C=C gerilmesi, 3297 cm^{-1} sekonder N-H gerilmesi, 3413 cm^{-1} primer N-H gerilmesi ve 3142 cm^{-1} de –OH gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.13. 2-okso-2H-kromen-3-karboksilik asitin 23 karakterizasyonu

Sentezlenen kumarinin erime noktası $185\text{-}187\text{ }^{\circ}\text{C}$ olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (Ek 25) incelendiğinde; $7.33\text{-}7.88\text{ ppm}$ de Ar-H (4H) a ait multiplet pikler, 8.71 ppm de ise sp^2 C-H (1H) a ait singlet pik ve karboksilik asitlere özgü 13.69 ppm de ki (1H) singlet pikler görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 26) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 10 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 116.01 , 117.87 , 124.72 , 130.10 , 134.19 , 154.37 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu, 118.12 , 148.32 ppm deki pikler C=C atomları olduğu görülürken, 156.68 , 163.74 ppm de ki –C=O karbonil karbon atomlarına ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR spektrumunda (Ek 53) ise; 1226 cm^{-1} C-O gerilmesi, 1451 cm^{-1} C=C gerilmesi, 1557 cm^{-1} de aromatik halkaya ait C=C gerilmesi, 1670 cm^{-1} C=O gerilmesi, 1736 cm^{-1} C=O gerilmesi, 2912 cm^{-1} C-H alifatik gerilmesi, 3058 cm^{-1} de =C-H aromatik ve 3456 cm^{-1} –OH gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.14. 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorürün 25 karakterizasyonu

Sentezlenen kumarinin erime noktası $155\text{-}157\text{ }^{\circ}\text{C}$ olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (Ek 27) incelendiğinde; $7.34\text{-}7.88\text{ ppm}$ de Ar-H (4H) a ait multiplet pikler, 8.71 ppm de ise sp^2 C-H (1H) a ait singlet piklerin görülmesi ve karboksilik asitlere özgü 2-okso-2H-kromen-3-karboksli asit **23** de bulunan

13.69 ppm de ki singlet pikin de görülmemesi yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 28) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 10 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 115.22 118.61, 125.03, 128.13, 136.19, 153.11 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu, 120.35, 147.90 ppm deki pikler C=C atomları olduğu görülürken, 159.33, 160.30 ppm de ki $\text{C}=\text{O}$ karbonil karbon atomlarına ait olduğu belirlenmiştir. Elde edilen ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları literatürdeki verilerle uyumludur. FT-IR spektrumunda (Ek 54) ise; 758 cm^{-1} de C-Cl a ait spesifik gerilim, 1261 cm^{-1} C-O gerilmesi, 1555 cm^{-1} C=C gerilmesi, 1604 cm^{-1} de aromatik halkaya ait C=C gerilmesi, 1768 cm^{-1} C=O gerilmesi, 3059 cm^{-1} =C-H aromatik gerilmelerinin görülmesi ve $\sim 2500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ de görülebilen OH gerilmesinin görülmemiş olmasıyla yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.15.N'-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)nikotinohidrazitin karakterizasyonu

26

N'-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)nikotinohidrazit **26** nikotinik hidrazit **15** ve 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorürün **25** reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen bu yeni hibritin erime noktası $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$ olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (Ek 29) incelendiğinde; 6.71-7.04 ppm de kumarinin Ar-H lerine (4H) ait multipler pikler, 8.73 ppm de ise C-H a ait singlet pikler, 8.22-8.73 ppm (4H) de multipler ve 9.14 ppm de (1H) singlet nikotinik hidrazit e ait aromatik halkadaki Ar-H pikleri ve 9.79 ppm de NH_2 ye ait primer amine özgü (2H) ait yayvan bir singlet görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 30) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 12 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 116.06, 117.92, 124.75 ,127.69, 130.13, 134.22, 148.33, 154.41 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu, 112.84, 118.25 ppm deki pikler C=C atomları olduğu görülürken, 156.65, 163.93

ppm de ki C=O karbonil karbon atomlarına ait olduğu belirlenmiştir. FT-IR spektrumunda (Ek 55) ise; 1314 cm^{-1} de estere ait C-O gerilmesi, 1710 cm^{-1} de C=O gerilmesi, 1736 cm^{-1} de lakton grubuna ait C=O gerilmesi, 2923 cm^{-1} de alifatik C-H, 3060 cm^{-1} de aromatik C-H , 3282 ve 3365 cm^{-1} de sekonder N-H gerilmesi görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.16.(E)-N'-(3-(4-hidroksifenil)akrilol)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 27 karakterizasyonu

(E)-N'-(3-(4-hidroksifenil)akrilol)-2-okso-2H-kromen-3- karbohidrazit 27 (E)-3-(4- hidroksi fenil)akrilik hidrazit 16 ve 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorürün 25 reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen bu hibritin erime noktası $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$ olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (Ek 31) incelendiğinde; $7.39\text{-}7.43\text{ ppm}$ de p-kumarik hidrazite ait Ar-H (4H) multiplet pikleri, $7.69\text{-}7.90\text{ ppm}$ de kumarine ait Ar-H (4H) multiplet pikleri, 7.12 (1H), 7.37 (1H) ve 8.45 (1H) ppm de $\text{sp}^2\text{ C-H}$ a ait singlet piklerin görülmesi, -NH a ait (2H) 8.73 ppm deki pikler ve 13.27 ppm de -OH (1H) a ait singlet pik görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 32) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 10 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 116.06 , 118.25 , 124.75 , 130.13 , 134.21 , 154.421 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu, 117.92 , 148.33 ppm deki pikler C=C atomları olduğu görülürken, 156.64 , 163.93 ppm de ki C=O karbonil karbon atomlarına ait olduğu belirlenmiştir. FT-IR spektrumunda (Ek 56) ise; 1241 cm^{-1} de N-H eğilmesi, 1260 cm^{-1} de C-H, 1619 cm^{-1} de C=C gerilmesi, 1652 cm^{-1} de lakton grubuna ait C=O gerilmesi, 2954 alifatik C-H , 3028 cm^{-1} aromatik C-H , $3200\text{-}3323\text{ cm}^{-1}$ de sekonder N-H gerilmesi, 3684 cm^{-1} de -OH piki görülmüş ve yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.17.(E)-N'-sinnamol-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 28 karakterizasyonu

(E)-N'-sinnamol-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin **28** (2E)-3-fenilakrilik hidrazit **17** ve 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorürün **25** reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen bu hibritin erime noktası >300 °C olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (Ek 33) incelendiğinde; 7.39-7.43 ppm de sinamik hidrazite ait Ar-H (4H) multiplet pikleri, 7.69-7.90 ppm de kumarine ait Ar-H (4H) multiplet pikleri, 7.12 (1H), 7.37 (1H) ve 8.60 (1H) ppm de sp² C-H a ait singlet piklerin görülmesi, –NH a (2H) ait 9.01 ppm deki pikler görülmektedir. ¹³C NMR spektrumu (Ek 34) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 10 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 115.28, 119.90, 126.32, 132.58, 136.62, 152.50 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu, 117.04, 150.21 ppm deki pikler C=C atomları olduğu görülürken, 158.47, 165.87 ppm de ki –C=O karbonil karbon atomlarına ait olduğu belirlenmiştir. FT-IR spektrumunda (Ek 57) ise; 1247 cm⁻¹ de aromatik C-O gerilmesi, 1611 cm⁻¹ de C=C gerilmesi, 1709 cm⁻¹ de C=O lakton grubuna ait gerilmesi, 2838 cm⁻¹ alifatik C-H gerilmesi, 3061 cm⁻¹ aromatik =C-H gerilmesi ve 3284-3367 cm⁻¹ de sekonder N-H gerilmesiyle yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.18.N'-(2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 29 karakterizasyonu

N'-(2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazit **29** 2-hidroksibenzo hidrazit **18** ve 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorürün **25** reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen bu hibritin erime noktası >300 °C olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ¹H NMR spektrumu (Ek 35) incelendiğinde; 6.95-7.00 (4H), 7.38-7.44 (2H), 7.69-7.72 (2H) ppm de Ar-H multiplet pikleri, 8.27 ppm de sp² C-H (1H) a ait singlet pik, 9.01 ppm de -OH a (1H) ait singlet pik ve –NH a ait

(2H) 11.13 ppm deki pikler görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 36) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 11 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 118.17, 124.75, 128.38 130.80, 133.24, 141.56, 154.23 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu, 116.51, 119.59 ppm deki pikler C=C atomları olduğu görülürken, 158.61, 162.75 ppm de ki $-\text{C}=\text{O}$ karbonil karbon atomlarına ait olduğu belirlenmiştir. FT-IR spektrumunda (Ek 58) ise; 1623cm^{-1} de C=C gerilmesi, 1699cm^{-1} de C=O lakton grubuna ait gerilmesi ve 3058cm^{-1} de aromatik $=\text{C}-\text{H}$, $3264-3361\text{cm}^{-1}$ de sekonder N-H gerilmesi ve 3321cm^{-1} de -OH gerilmesiyle yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.19.N'-(5-amino-2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 30 karakterizasyonu

N'-(5-amino-2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazit **30** 5-amino-2-hidroksibenzo hidrazit **19** ve 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorürün **25** reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen bu hibritin erime noktası $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$ olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (Ek 37) incelendiğinde; 7.45-7.58 ppm (4H) multiplet, 7.78 ppm (1H) dublet, 8.03 ppm (1H) dublet, 8.25 ppm de (1H) singlet Ar-H pikleri, 8.75 ppm de $\text{sp}^2\text{C}-\text{H}$ a ait (1H) singlet pik, $-\text{NH}$ a ait 8.92 ppm de (2H) singlet pikler, 9.08 ppm de -OH a ait (1H) singlet pik ve 10.88 ppm de $-\text{NH}_2$ ye ait primer amine özgü (2H) ait yayvan bir singlet görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 38) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 16 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 118.29, 118.45, 123.55, 128.32, 130.33, 134.35, 135.26, 147.92, 148.54, 152.26, 153.95 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu, 116.22, 125.19 ppm deki pikler C=C atomları olduğu görülürken, 159.69, 159.71, 163.33 ppm de ki $-\text{C}=\text{O}$ karbonil karbon atomlarına ait olduğu belirlenmiştir. FT-

IR spektrumunda (Ek 59) ise; 1260 cm^{-1} de C-O aromatik ester gerilmesi, 1623 cm^{-1} de C=C gerilmesi, 1697 cm^{-1} de C=O lakton grubuna ait gerilmesi, 2931 cm^{-1} de alifatik C-H gerilmesi, 3052 cm^{-1} de aromatik =C-H gerilmesi, 3265 cm^{-1} de sekonder -NH gerilmesi, 3290 cm^{-1} de cm^{-1} de -OH gerilmesi ve 3381 cm^{-1} de sekonder N-H gerilmesiyle yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

4.1.20.2-okso-N'-(3,4,5-trihidroksibenzoil)-2H-kromen-3-karbohidrazitin 31 karakterizasyonu

2-okso-N'-(3,4,5-trihidroksibenzoil)-2H-kromen-3-karbohidrazit 31

3,4,5- hidroksibenzohidrazit **20** ve 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorürün **25** reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen bu hibritin erime noktası $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$ olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin ^1H NMR spektrumu (Ek 39) incelendiğinde; 6.93 ppm de (2H) singlet, 7.45-8.04 ppm de Ar-H (4H) multiplet pikleri, 8.83 ppm de sp^2 C-H a ait (1H) singlet pik, -NH a ait (2H) 9.19 ppm deki pikler ve 8.91 ppm (1H), 10.44 ppm (1H), 10.56 ppm (1H) de ki -OH a ait singlet pik görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumu (Ek 40) ve bileşiğin yapısı incelendiğinde kimyasal çevreleri farklı 15 tane karbon atomu olduğu ve spektrumda da bu karbon atomlarına ait piklerin varlığı görülmüştür. Bu pikler ve ait oldukları karbon atomları sırasıyla; 107.11, 118.27, 122.07, 125.19, 130.33, 134.36, 137.05, 145.48, 147.98, 153.94 ppm de bulunan aromatik karbon atomlarının olduğu, 116.21, 118.40 ppm deki pikler C=C atomları olduğu görülürken, 159.82, 159.93 165.04 ppm de ki -C=O karbonil karbon atomlarına ait olduğu belirlenmiştir. FT-IR spektrumunda (Ek 60) ise; 1207 cm^{-1} de C-O aromatik ester, 1605 cm^{-1} de C=C gerilmesi, 1687 cm^{-1} de C=O lakton grubuna ait gerilmesi, 2931 cm^{-1} de alifatik C-H gerilmesi, 3053 cm^{-1} de aromatik =C-H gerilmesi, 3195 cm^{-1} de -OH gerilmesi ve 3198-3337 cm^{-1} de sekonder N-H gerilmesiyle yapı ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tez kapsamında literatürde daha önce yer almayan farklı hidrazit ve kumarin hibritleri yüksek verim ve saflıkta başarıyla sentezlenmiştir.

Hibrit sentezinde kullanılacak reaktiflerden olan kumarin bileşiğinin sentezinde reaksiyona girme hızını arttırmak için SOCl_2 yardımıyla klorlanmış ve 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** elde edilmiştir.

Fenolik asit türevlerinden olan 3,4,5-trihidroksibenzoik asit **6**, (E)-3-(4-hidroksifenil)akrilik asit **2**, 2-hidroksibenzoik asit **4** ve 5-amino-2-hidroksibenzoik asit **5** ile nikotinik asit **1** ve (2E)-3-fenilakrilik asitin **3** metil esterleri hazırlanmış, hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucunda hidrazitleri sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR ile yapıları aydınlatılmıştır.

Literatür çalışmalarında hidrazit ve kumarin sentezi ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu bileşiklerin yaygın kullanım alanı ve tıp alanındaki yararları sebebiyle farklı sentez yöntemleri geliştirilmektedir. Geliştirilen yöntemler bu bileşiklerin en verimli ve etkin şekilde sentezlenmelerine yöneliktir. Literatürde kumarin ile ilgili yapılan birçok sentez çalışması incelendiğinde, kumarinin biyoaktif bileşikler ile birlikte bulunduğu yapılarda biyolojik özelliklerin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Çalışma kapsamında kumarin ile hidrazit türevlerinin bir arada kullanılması ile elde edilen hibrit bileşiklerin sahip oldukları etkilerin (örn; biyolojik aktiviteleri) artırılması ve bu alanlarda yaygın kullanım alanına sahip olacağı öngörülmektedir.

Elde edilen 2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorür **25** bileşiğinin ve hidrazitlerin çeşitli türevleri kullanılarak farklı radikal grupları bulunan türevleri sentezlenerek hibritlerin çeşitliliği artırılabilir. Bu hibrit bileşiklerinin farmakolojik etkileri incelenerek ilaç endüstrisi için de oldukça önemli yapılar literatüre kazandırılabilir.



KAYNAKLAR

- Backes G. L. , Synthesis And Antifungal Activity Of Substituted Salicylaldehyde Hydrazones, Hydrazides And Sulfohydrazides. 2014 Bioorg Med Chem 22: 4629–4636
- Bingul M. Synthesis, Characterization And Anti-Cancer Activity Of Hydrazide Derivatives Incorporating A Quinoline Moiety. 2016 Molecules 21 (7), 916
- Boğa, M., 2005 Kumarin Türevi Yeni 14:4 Taç Eter Bileşiklerinin Sentezi Ve Yapılarının Aydınlatılması, Kimya, İstanbul Marmara Üniversitesi
- Erşatır, M., 2015 Çeşitli Kalkon-Kumarin Hibrid Bieşiklerinin Sentezi, Kimya, Çukurova Üniversitesi
- Gemma S. Synthesis Of N1-Arylidene-N2-Quinolyl- And N2-Acrydinylhydrazones As Potent Antimalarial Agents Active Against Cq-Resistantp. Falciparum Strains Bioorg Med Chem Lett 16:5384–5388
- Georgieva I., Kostova I., Trendafilova N. , Rastogic V. And Kiefer W.,2010, Dft, Ir, Raman And Nmr Study Of The Coordination Ability Of Coumarin-3-Carboxylic Acid To Pr(III) , Volume 979 .
- Guenther , E., 1975, The Essential Oils, Vol.II, D.Von Nostrand Ltd., New
- Gupta U. Synthesis And Antifungal Activity Of New Fluorine Containing 4-(Substitutedphenyl) Hydrazono-3-Methyl-2-Pyrazolin-5-Ones And 2-Isoxazolin-5-Ones 2004 Heterocycl Chem., 14, 351-354
- Gwaram N. S. , Synthesis, Characterization, X-Ray Crystallography, Acetyl Cholinesterase Inhibition And Antioxidant Activities Of Some Novel Ketone Derivatives Of Gallic Hydrazide-Derived Schiff Bases 2012 Molecules, 17, 2408-2427
- Jain V K. Synthesis And Anti-Inflammatory Activity Of Some Novel Pyrazole Derivatives Of Gallic Acid Indian Drugs, 2004, 7, 334-338.

- Joshi Sd. Synthesis Of New 4-Pyrrol-1-Yl Benzoic Acid Hydrazide Analogs And Some Derived Oxadiazole, Triazole And Pyrrole Ring Systems: A Novel Class Of Potential Antibacterial And Antitubercular Agents. 2008 Eur J Med Chem 43:1989–1996
- Karaliota, A., . 2001. “ Synthesis And Characterization Of A Binuclear Coumarin-3-Carboxylate Copper(I) Complex” Journal Of Inorganic Biochemistry, 84, 33-37.
- Kozyra K. A., Heldt J. R., Diehl H. A., 2002. Electronic Energy Transfer Efficiency Of Mixed Solutions Of The Donor-Acceptor Pairs: Coumarin Derivatives-Acridinorange. J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 152, 199-205.
- Kumar P. Substituted Benzoic Acid Benzylidene/Furan-2-Yl-Methylene Hydrazides: Synthesis, Antimicrobial Evaluation And Qsar Analysis 2008 Arkivoc 13 159-178.
- Leite A. Synthesis, Docking, And In Vitro Activity Of Thiosemicarbazones, Aminoacyl-Thiosemicarbazides And Acyl-Thiazolidones Against Trypanosoma Cruzi 2006. Bioorg Med Chem 14: 3749–3757
- Lembege Mv. Synthesis And Antiproliferative Activity Of Aryl- And Heteroaryl-Hydrazones Derived From Xanthone Carbaldehydes 2008 Eur J Med Chem 43:1336–1343
- Manisha, A., Berad, B.N., 2007 Synthesis And Antimicrobial Activity Of 2-Phenylimino-3-Amido-5-Aryl/Alkylimino-1,3,4-Thiadiazolidines Asian J. Chem, 19, 784-786.
- Metin Obalı, “Alifatik Ve Aromatik Bileşikler”, (Ed. Prof. Dr. Ender Erdik), Denel Organik Kimya, Gazi Kitabevi, Ankara, Eylül 2011, S.820 1.21.3.
- Metin Obalı, “Karboksilli Esterler”, (Ed. Prof. Dr. Ender Erdik), Denel Organik Kimya, Gazi Kitabevi, Ankara, Eylül 2011, S.681 1.14.1.1.
- Narang R. Synthesis, Antimycobacterial, Antiviral, Antimicrobial Activities, And Qsar Studies Of Nicotinic Acid Benzylidene Hydrazide Derivatives 2012 Med Chem Res 21:1557–1576

- Narasimahan, N. S., Mali, R. S., Barve, M. V., 1979 Synthesis Application Of Lithiation
- O'kenney Ve Thornes, 1997 Coumarins: Biology, Applications And Mode Of Action
- Osama I. Synthesis Of New Acridines And Hydrazones Derived From Cyclic B-Diketone For Cytotoxic And Antiviral Evaluation 2009.Eur.J Med Chem 44: 3680–3686
- Pechmann, H. V., Ve Duisberg, C., 1883 Ber. Dtsh. Chem. Ges., 16;2119-2128
- Perkin. W. H., 1968 On The Artificial Production Of Coumarin And Formation Pf Its Homologous Acid From The Aromatic Aldehydes, Journal Of The Chemical Society, Transactions, 31;388-427
- Rasching, F., 1909 Verfahren Zur Derstellung Von Coumarin.
- Reactions ; Part XIII. Synthesis Of 3-Phenylcoumarins And Their Benzo Derivatives Synthesis, 906-909
- Reformatsky, 1887, Ber. , 20; 1210
- Sang-Hyun Kim., Anti-Allergic Effects Of Artemisia İwayomogi On Mast Cell–Mediated Allergy Model Toxicol. Sci., 2006, 91, 123-131
- Sarac K. 2015 Süstitüe 4-Metilkumarinlerin Sentezi Ve Karakterizastonu Beu Journal Of Science 4(1), 21-25
- Sethna, S. M., Shah, N. M., 1944 The Chemistry Of Coumarins, 36;1-62
- Shen W. Hydrazine As A Nucleophile And Antioxidant For Fas Aminolysis Of Raft Polymers İn Air 2010, Macromol. Rap. Commun. 31, 1444–1448.
- Taha M. , Synthesis Of 3,4,5-Trihydroxybenzohydrazone And Evaluation Of Their Urease İnhibition Potential 2015 Arab. J. Of Chem. 06. 36
- Wanare G. Synthesis Of Novel Alpha-Pyranochalcones And Pyrazoline Derivatives As Plasmodium Falciparum Growth İnhibitors 2010 Bioorg Med Chem 20:4675-4678



ÖZGEÇMİŞ

30/04/1991 yılında Adana’da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Adana’da tamamladı. 2010 yılında başladığı Çukurova Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü’nden 2014 yılında mezun oldu. 2015 yılında Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim dalında yüksek lisansa başladı.



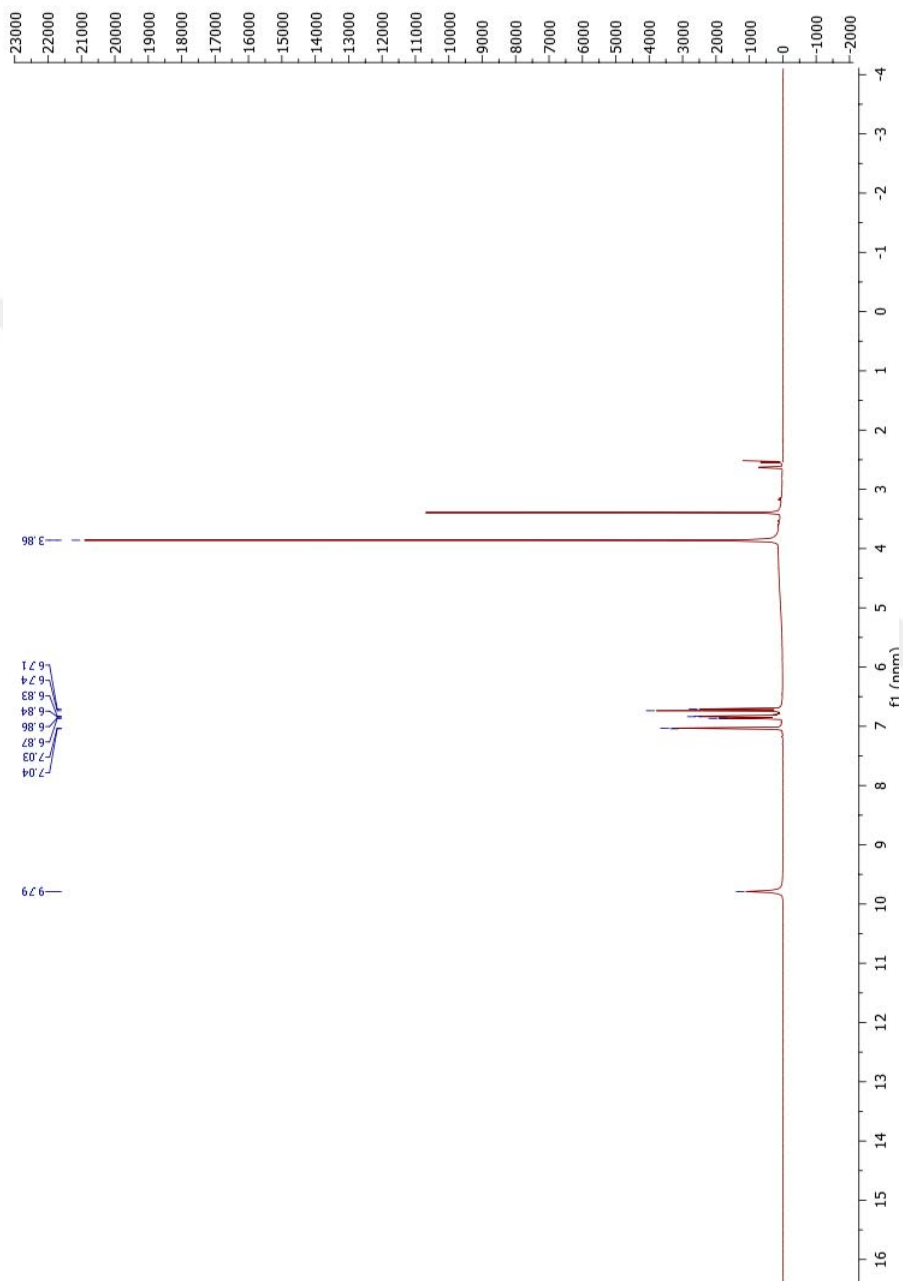


EKLER



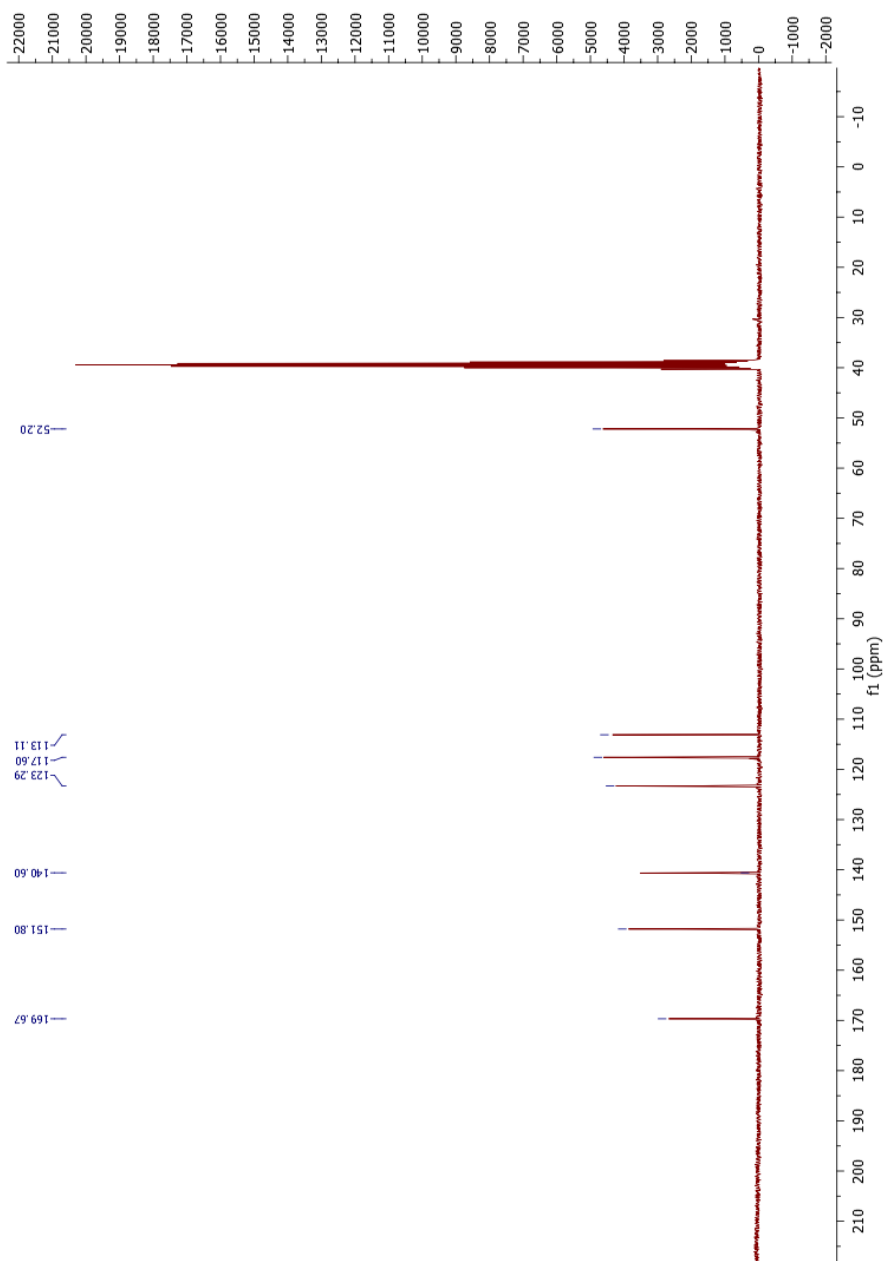
EK 1

Metil nikotinat 8 esterinin ^1H -NMR spektrumu



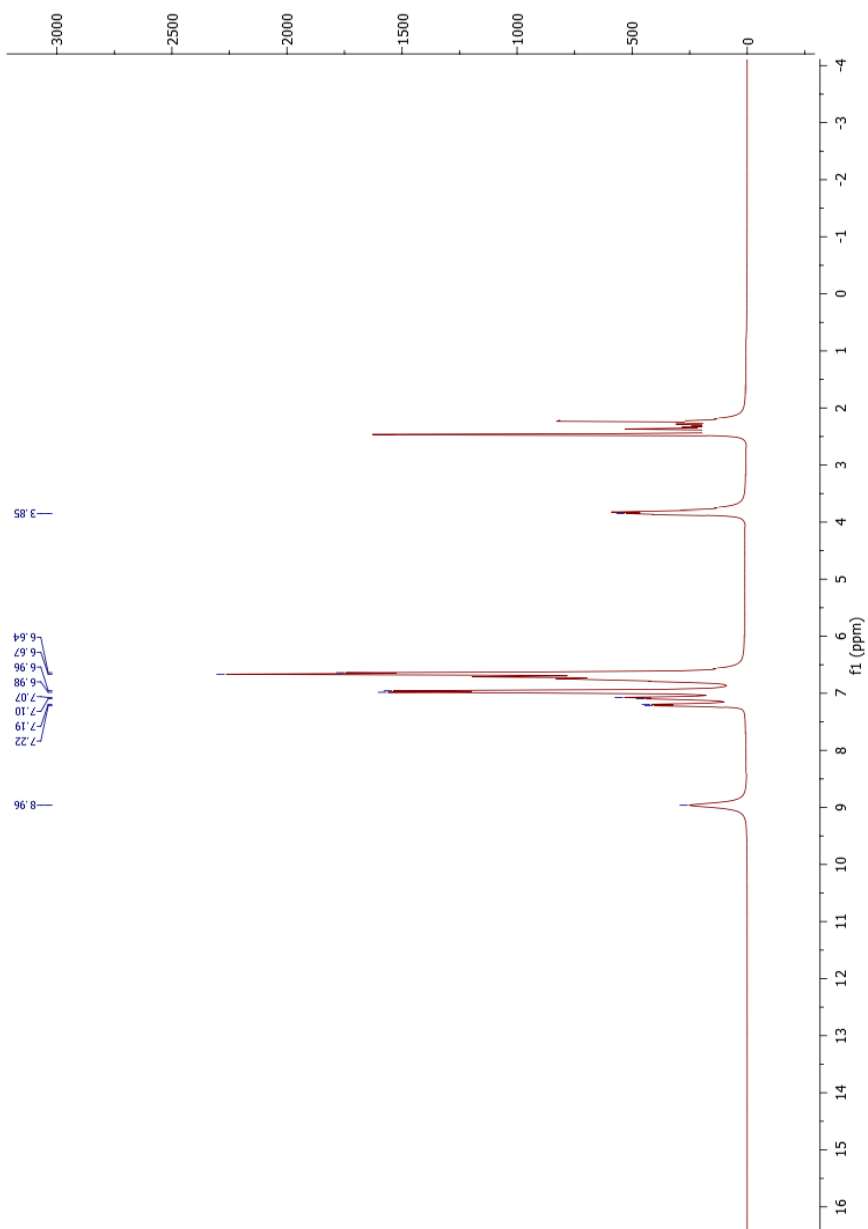
EK 2

Metil nikotinat 8 esterinin ^{13}C -NMR spektrumu



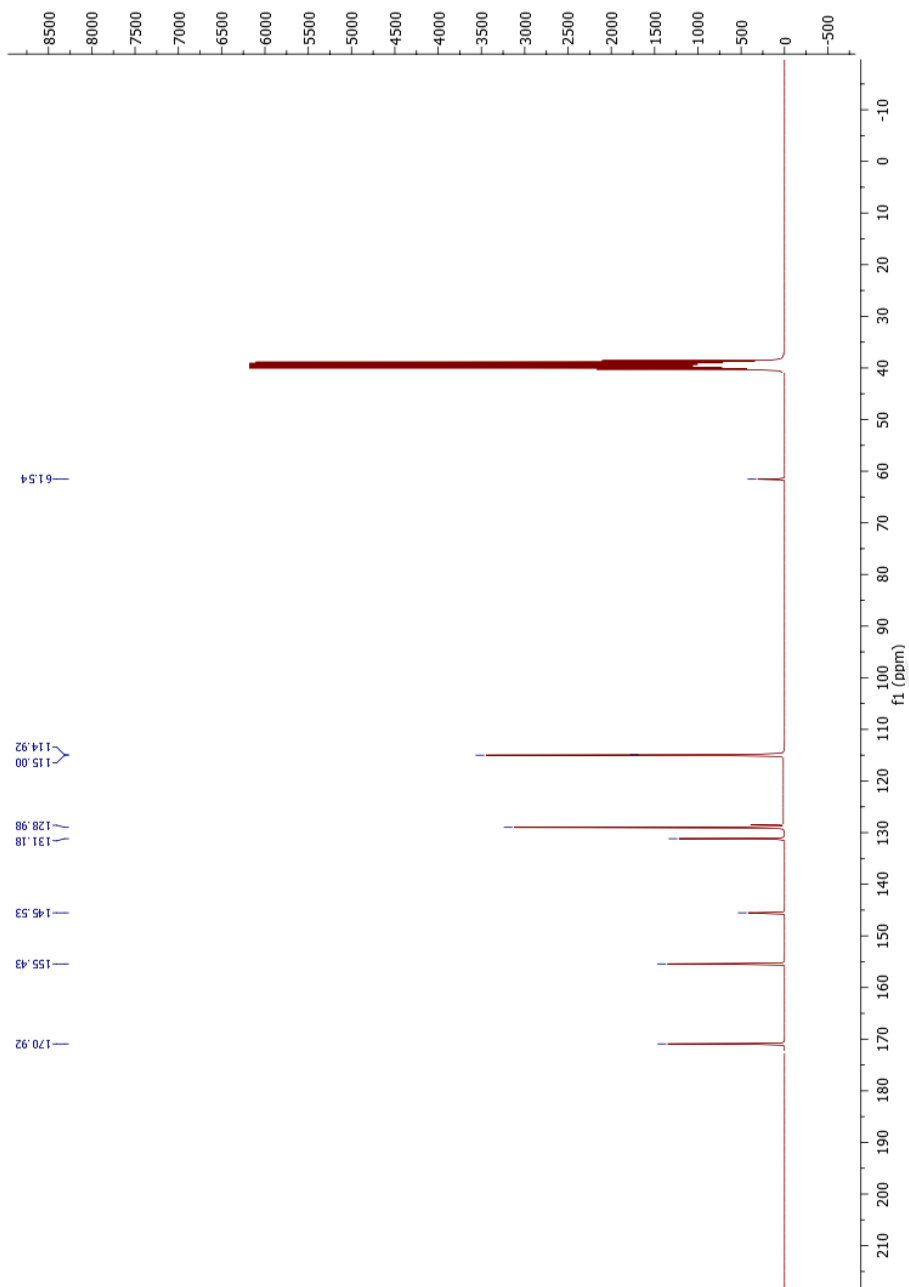
EK 3

(E)-metil 3-(4-hidroksi fenil)akrilat 9 esterinin ^1H -NMR Spektrumu



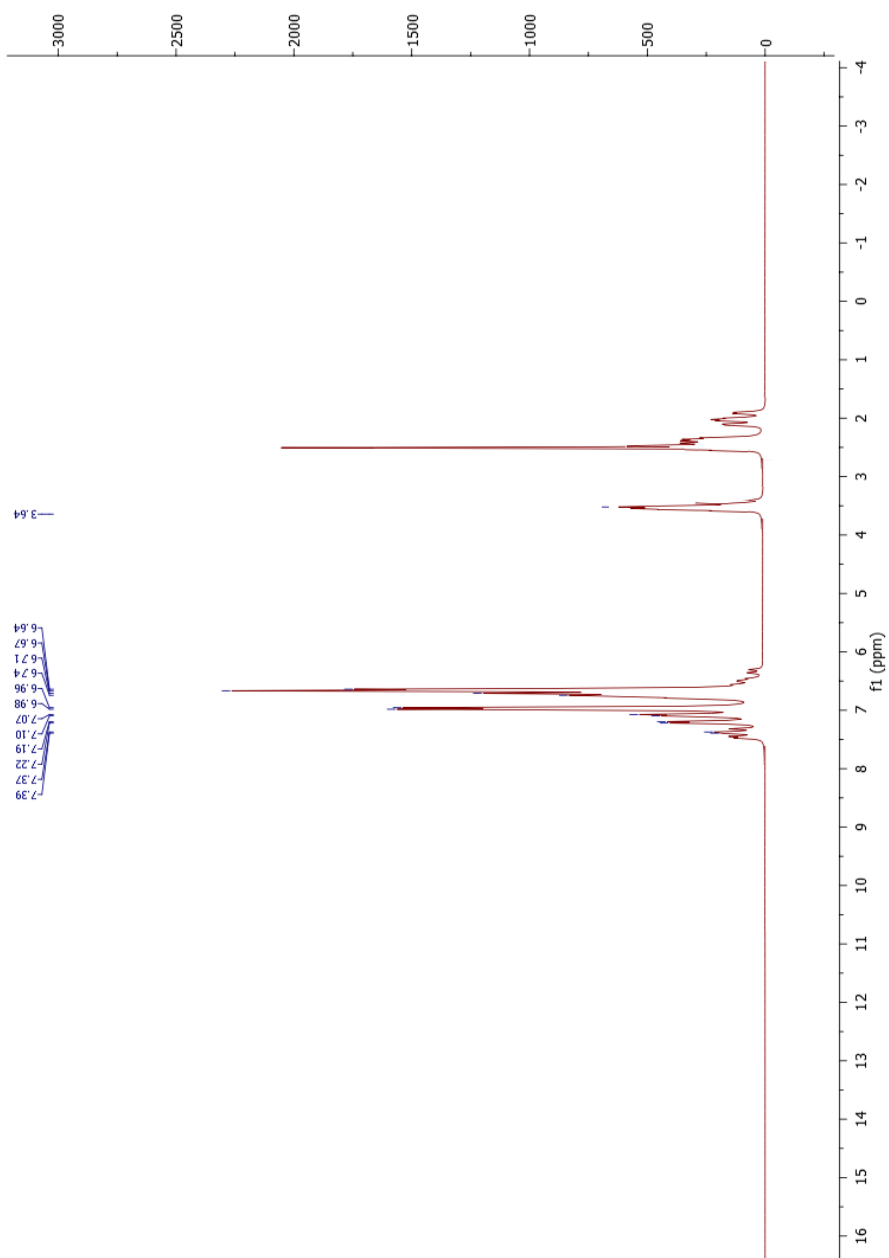
EK 4

(E)-metil 3-(4-hidroksi fenil)akrilat 9 esterinin ^{13}C -NMR Spektrumu



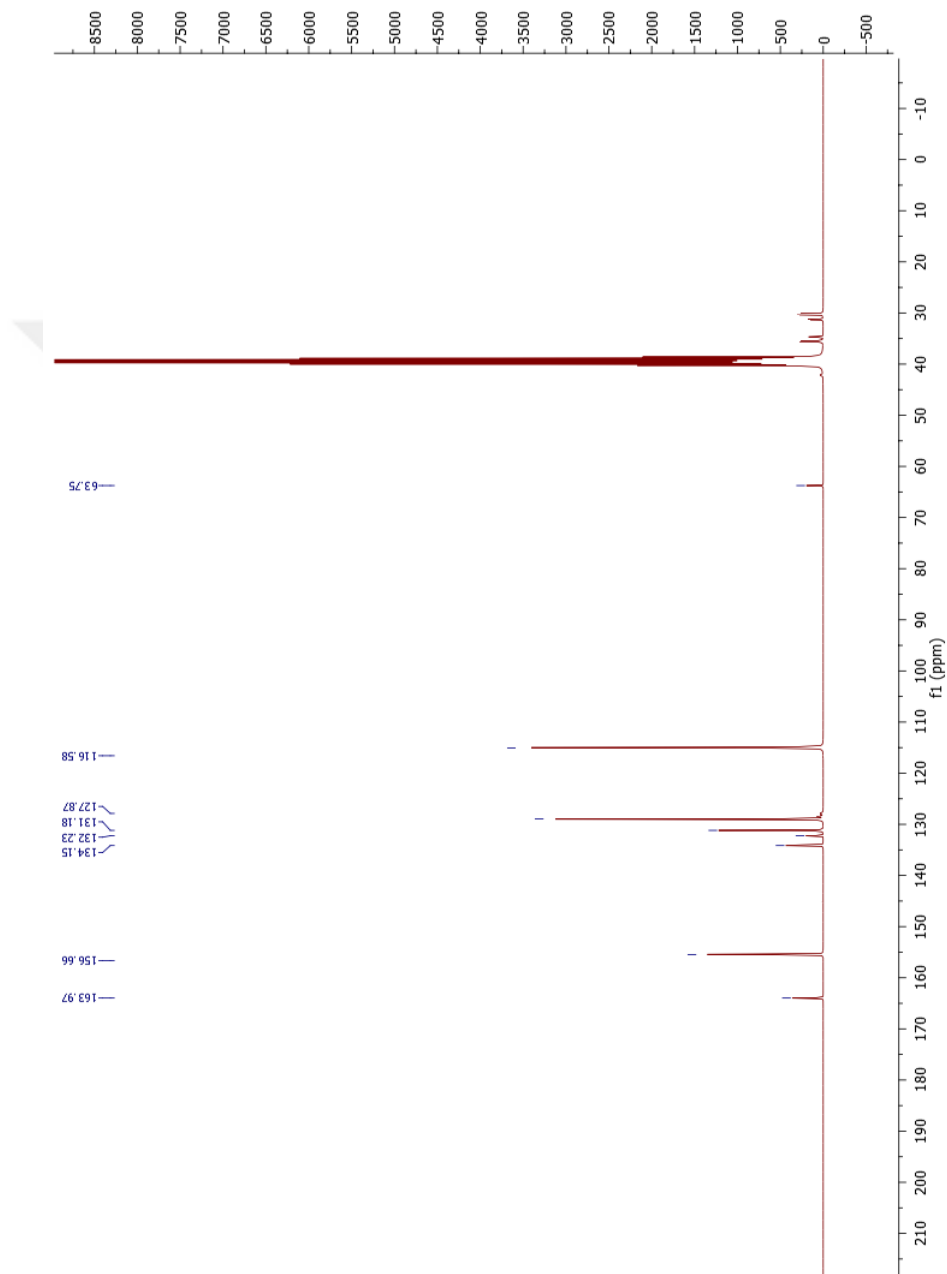
EK 5

metil (2E)-3- fenil)akrilat 10 esterinin ^1H -NMR Spektrumu



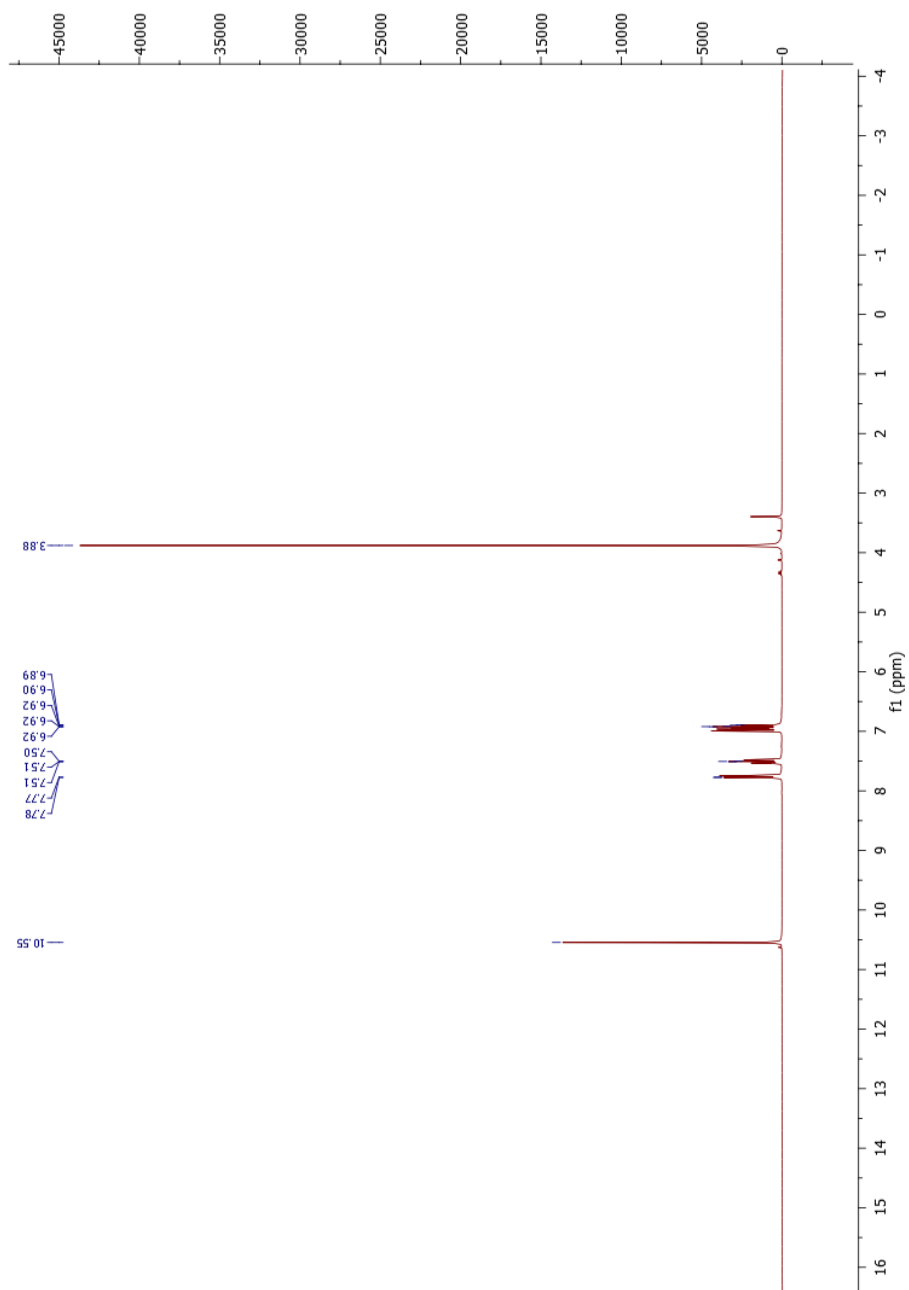
EK 6

metil (2E)-3- fenil)akrilat 10 esterinin ^{13}C -NMR Spektrumu



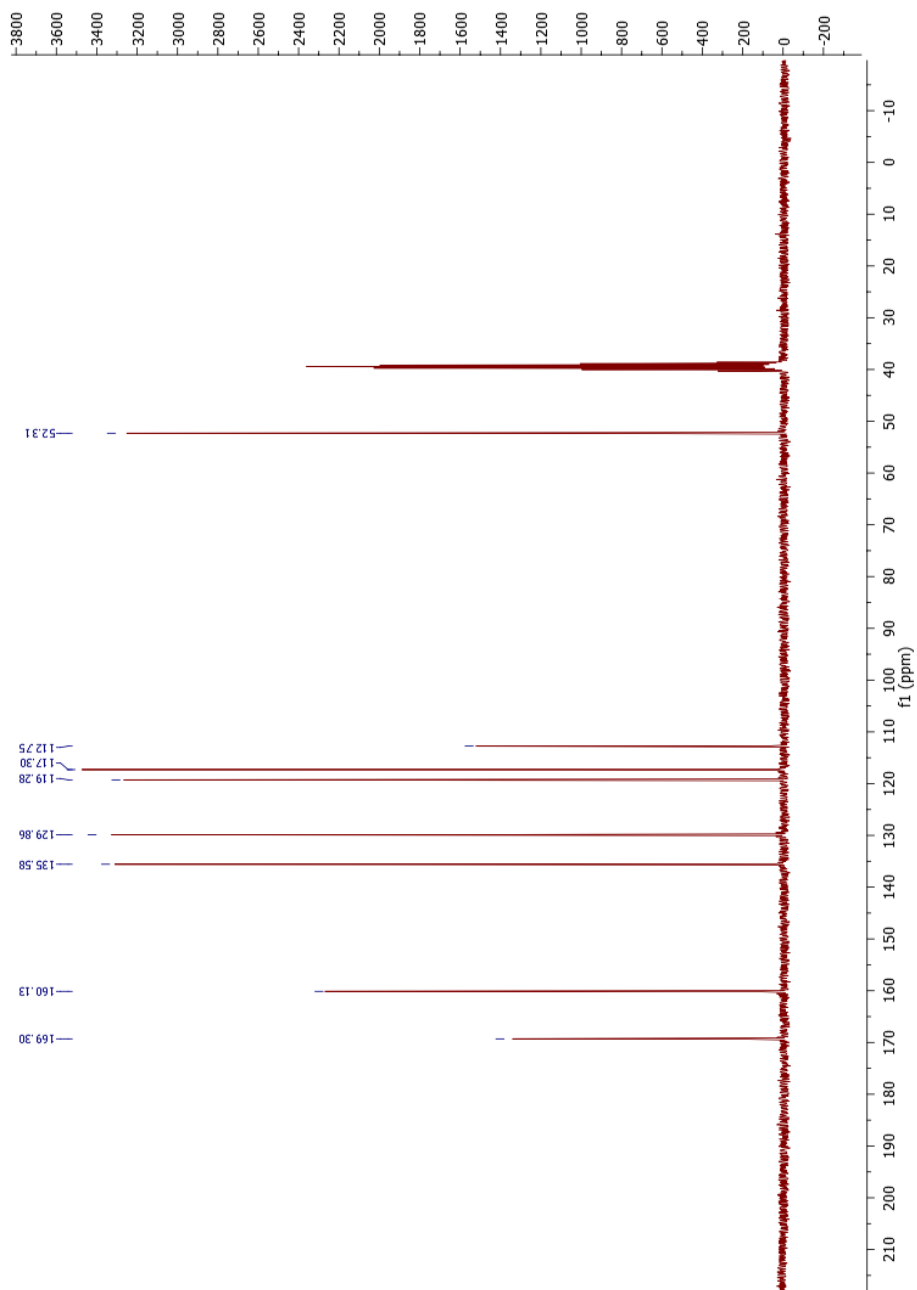
EK 7

metil 2-hidroksibenzoat 11 esterinin ^1H -NMR Spektrumu



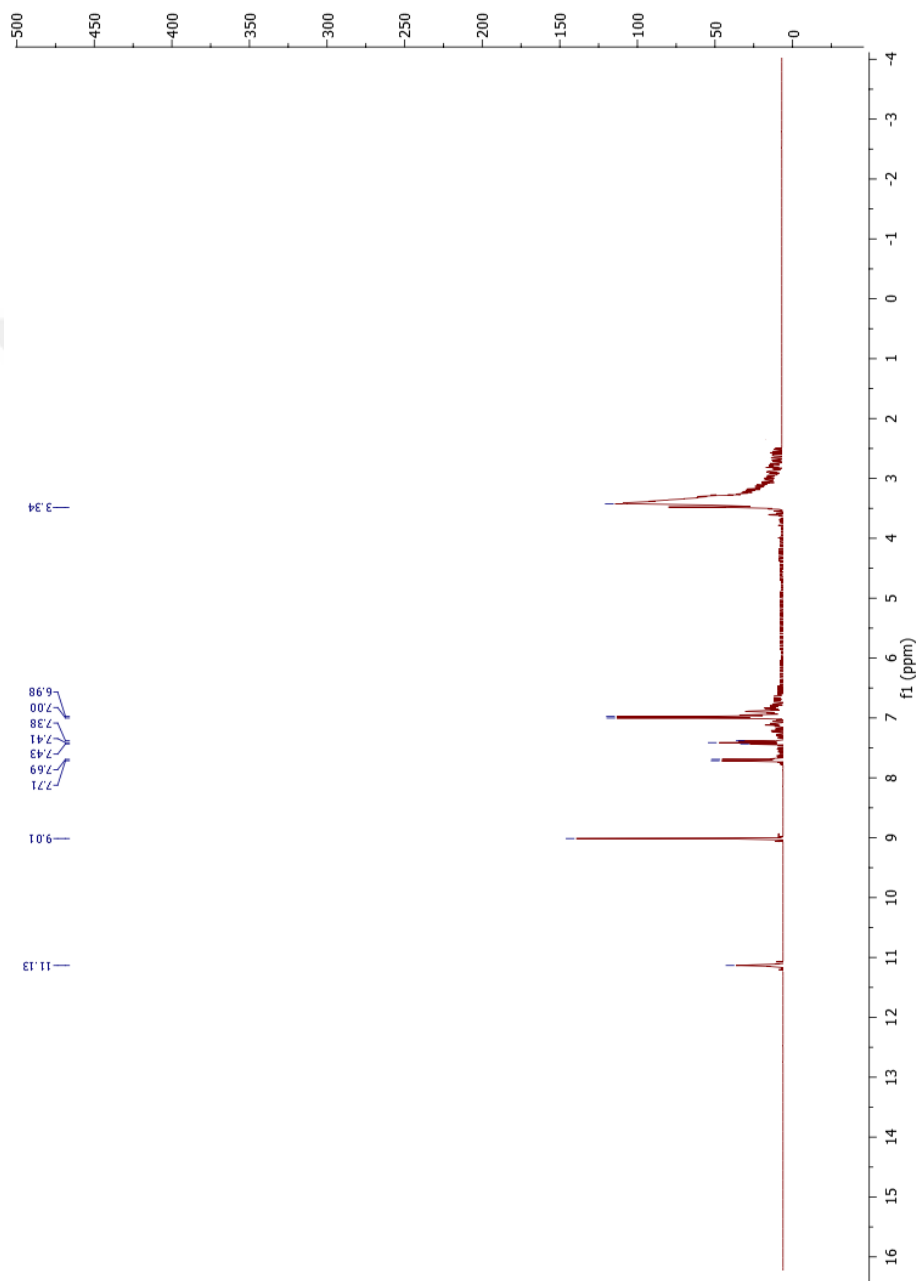
EK 8

metil 2-hidroksibenzoat 11 esterinin ^{13}C -NMR Spektrumu



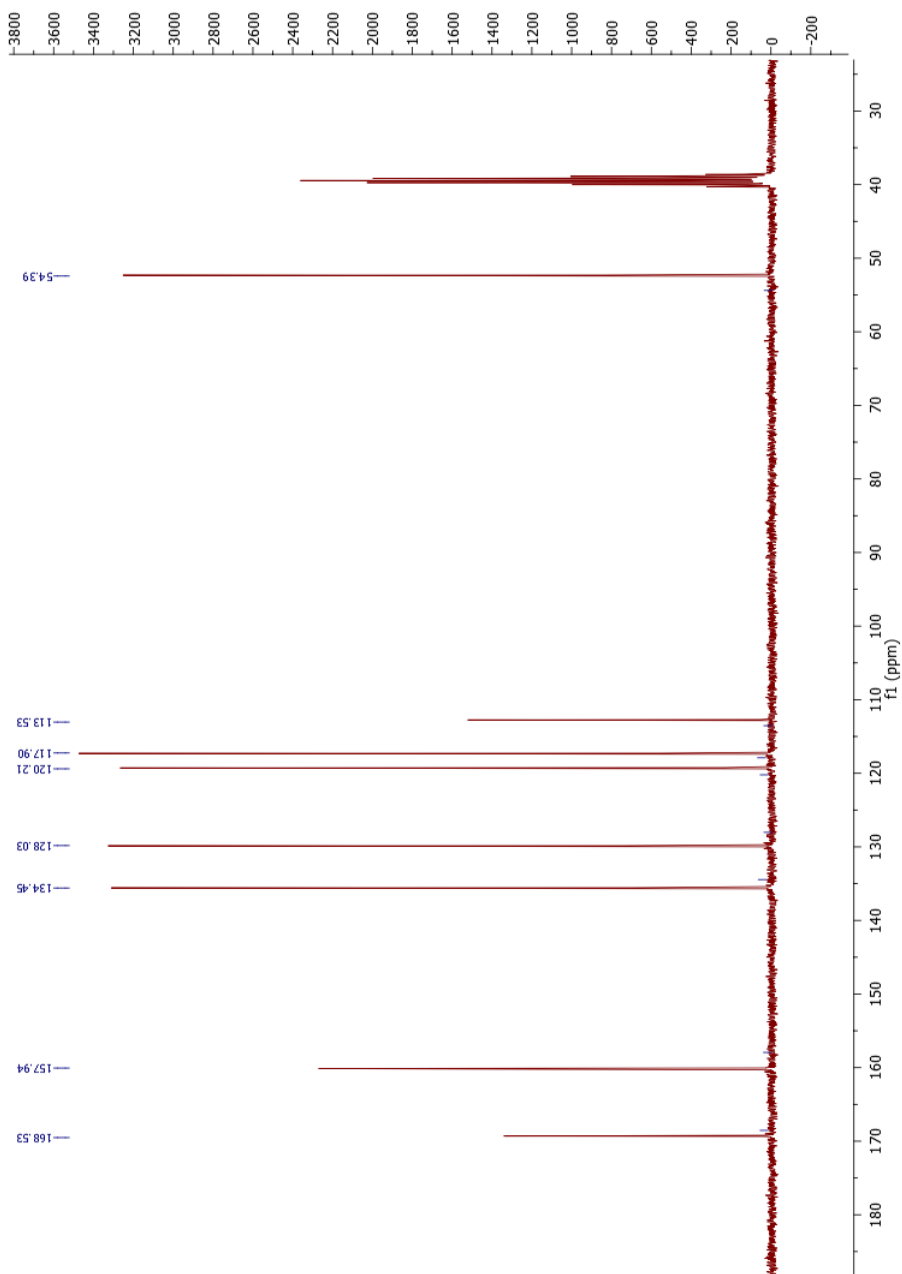
EK 9

metil 5-amino-2- hidroksibenzoat 12 esterinin ^1H -NMR Spektrumu



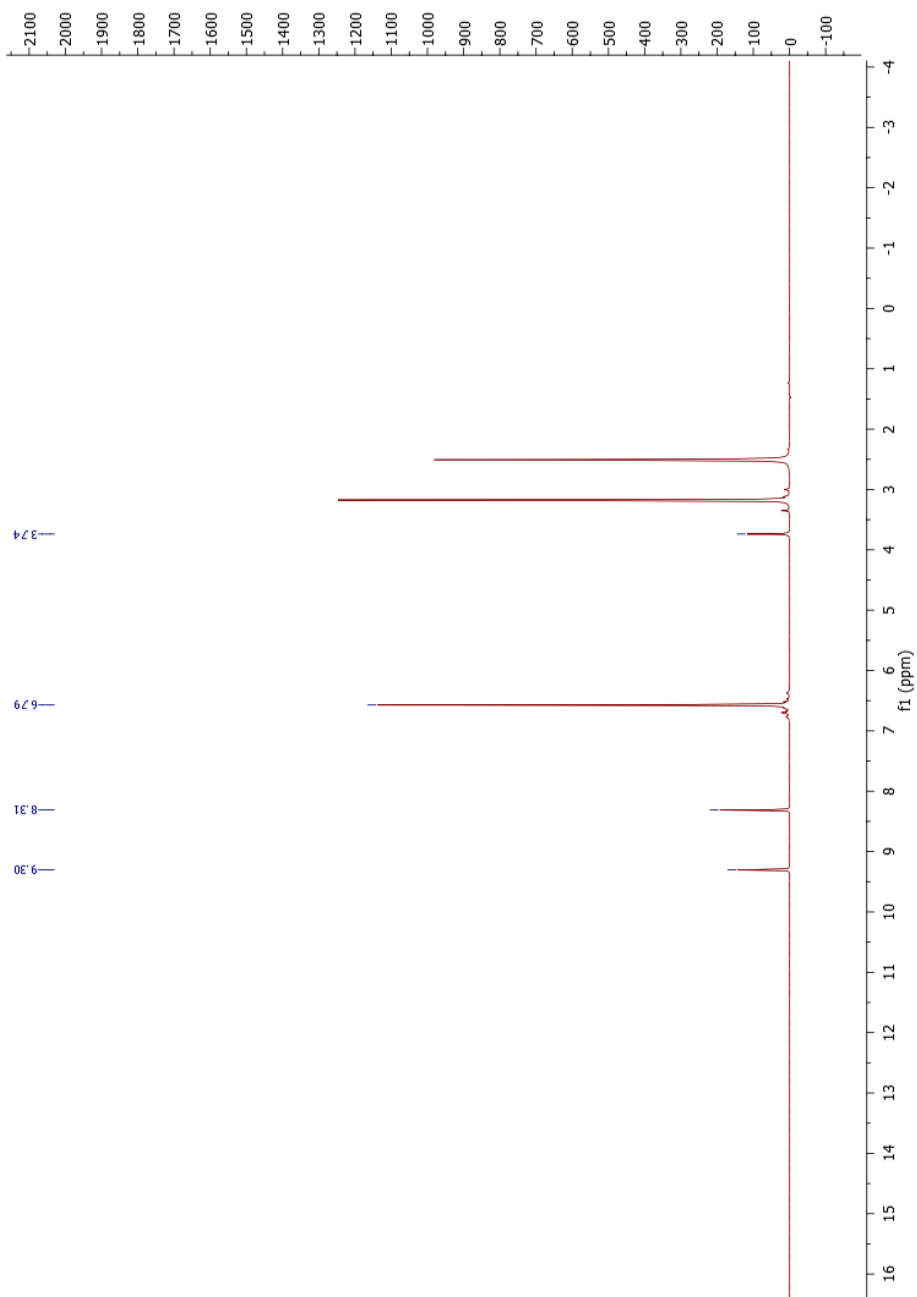
EK 10

metil 5-amino-2- hidroksibenzoat 12 esterinin ^{13}C -NMR Spektrumu



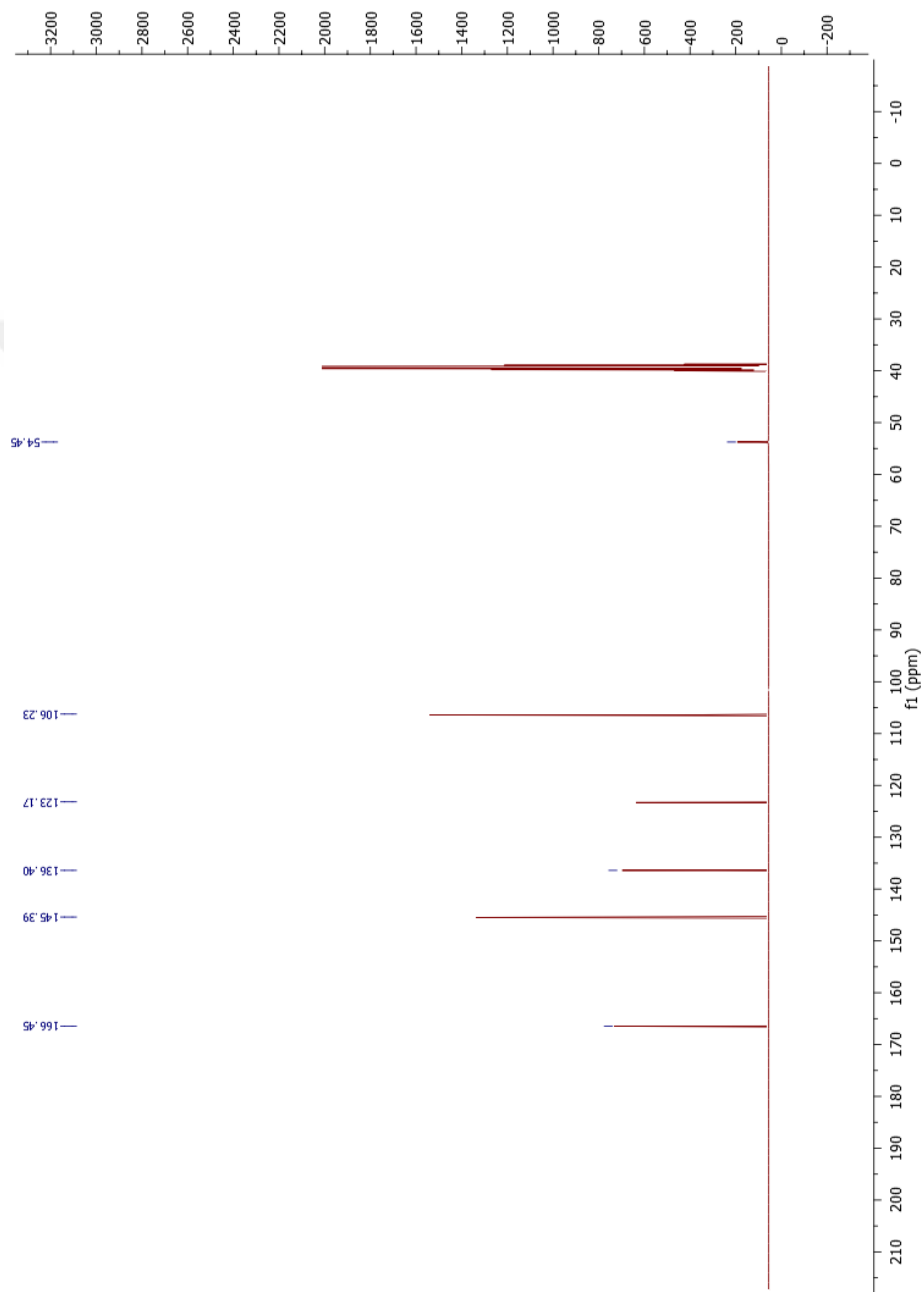
EK 11

metil 3,4,5-trihidroksi benzoat 13 esterinin ^1H -NMR Spektrumu



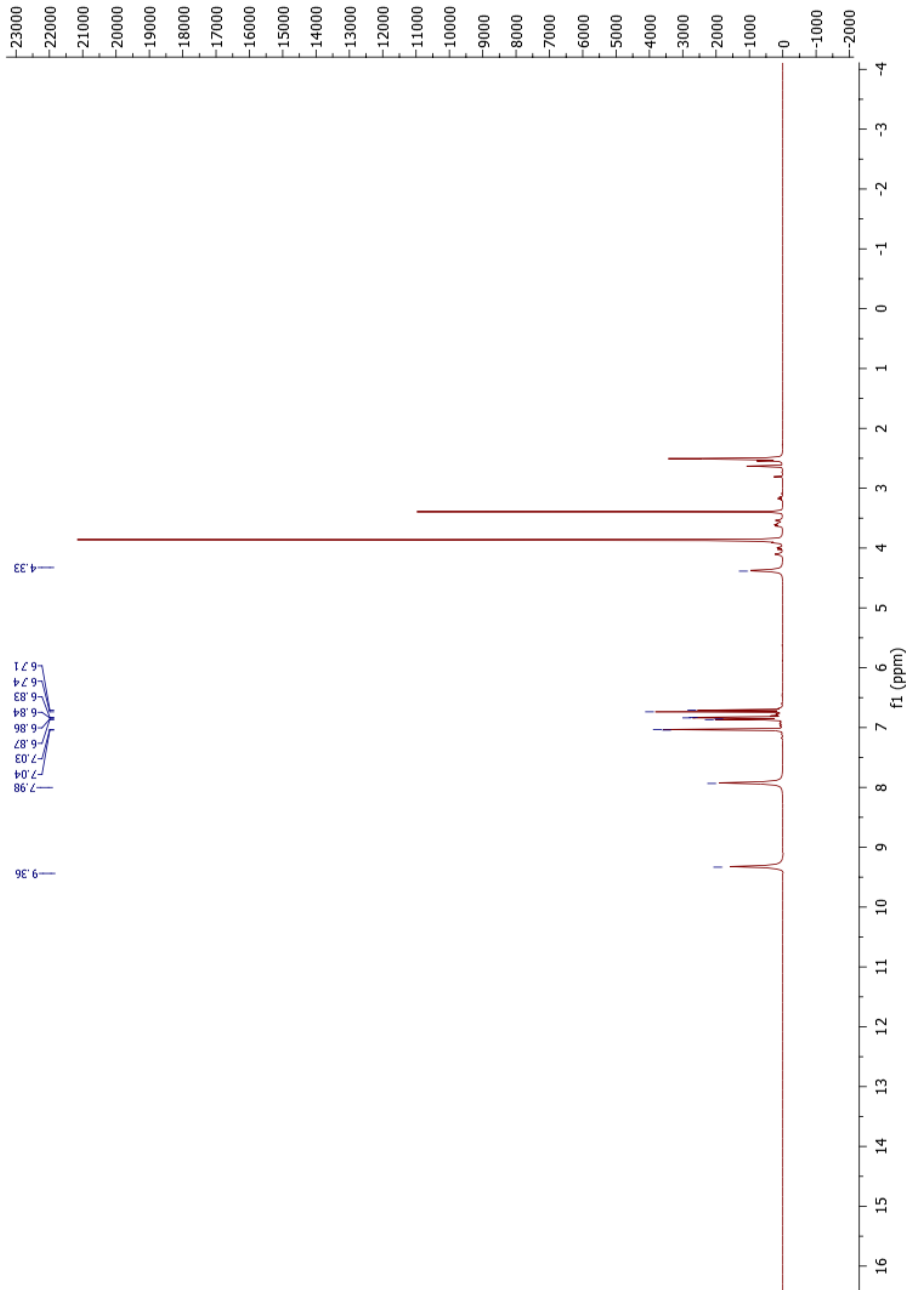
EK 12

metil 3,4,5-trihidroksi benzoat 13 esterinin ^{13}C -NMR Spektrumu



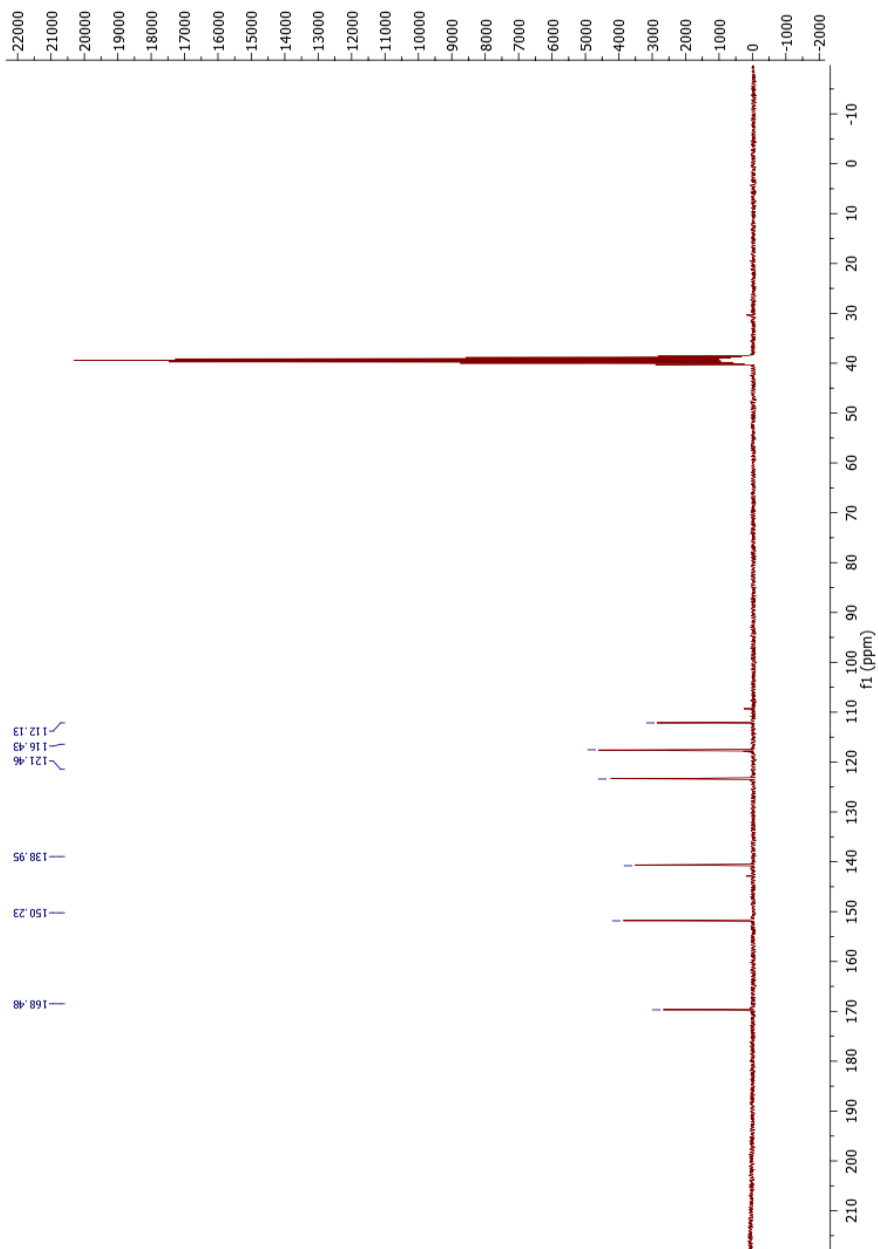
EK 13

Nikotinik hidrazitin ^{15}H -NMR Spektrumu



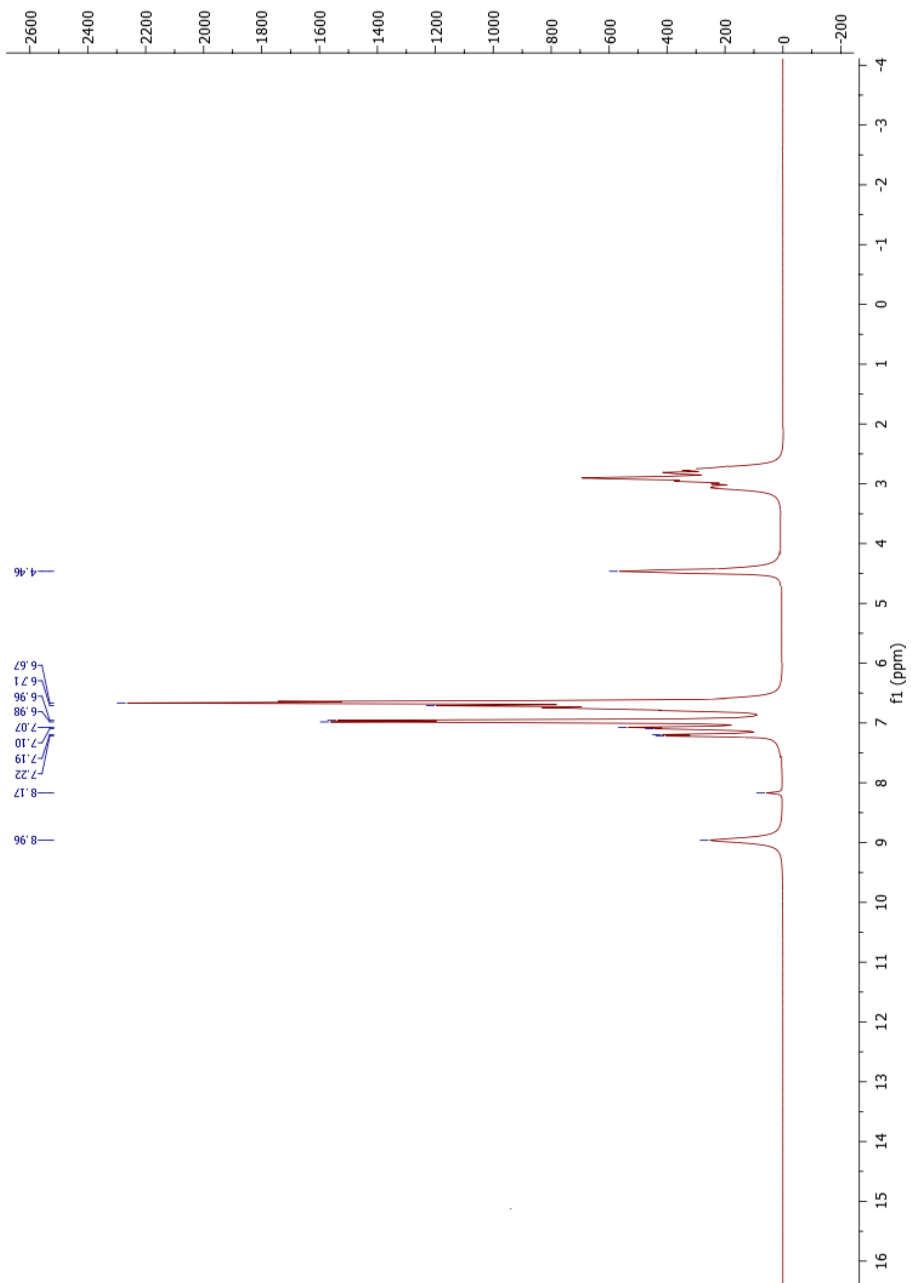
EK 14

Nikotinik hidrazitin ^{13}C -NMR Spektrumu



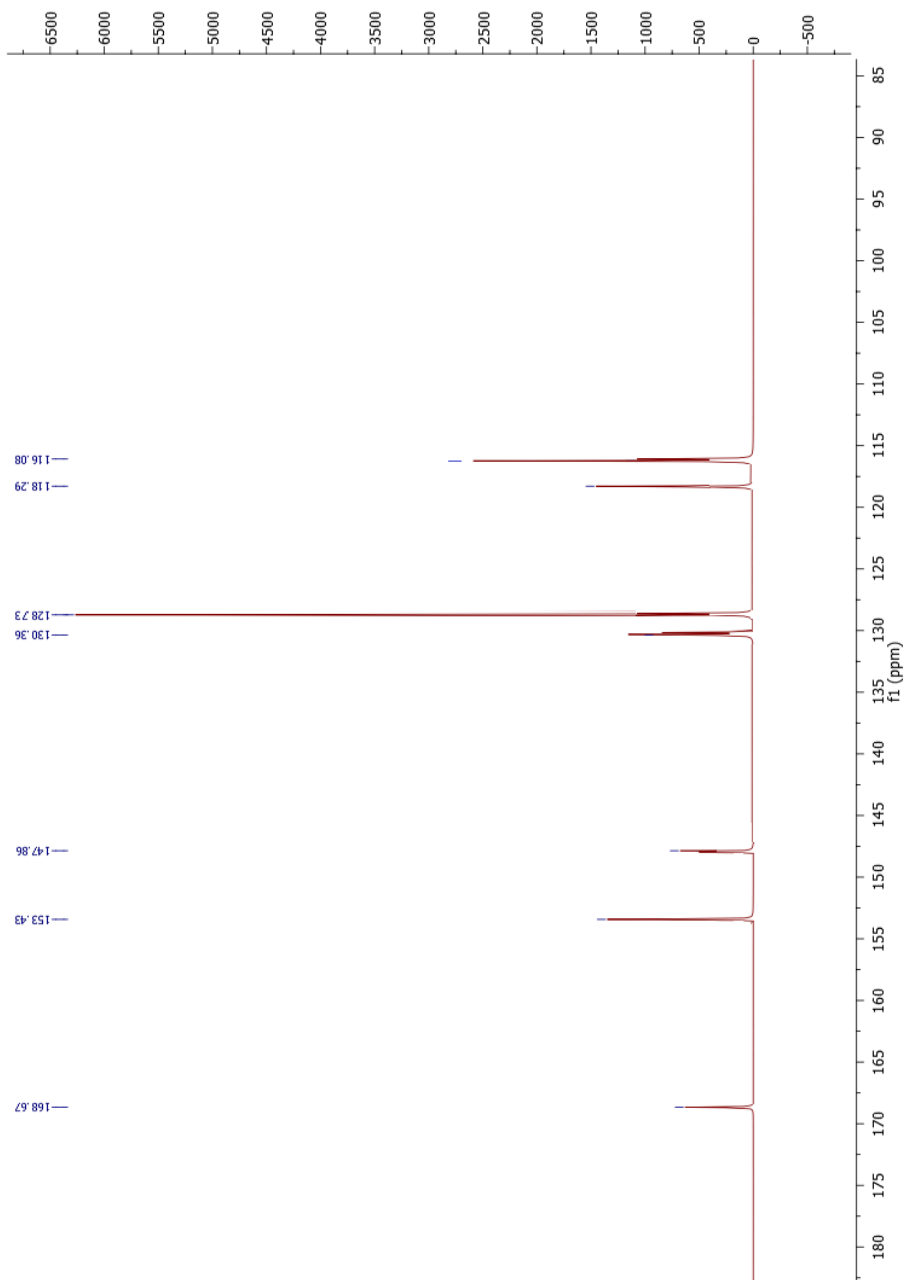
EK 15

(E)-3-(4- hidroksi fenil)akrilik hidrazitin 16 ^1H -NMR Spektrumu



EK 16

(E)-3-(4- hidroksi fenil)akrilik hidrazitin 16 ^{13}C -NMR Spektrumu

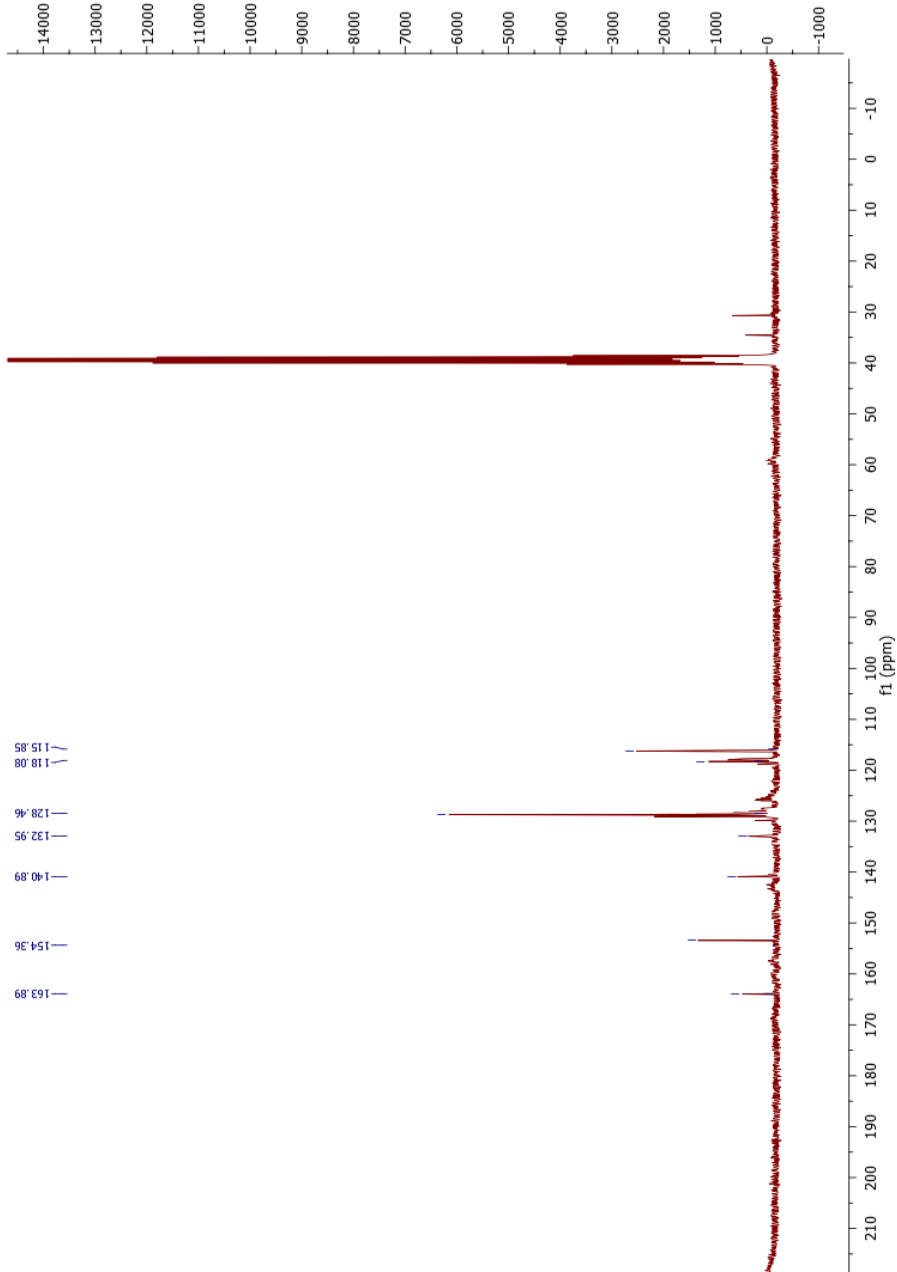


(2E)-3- fenilakrilik hidrazitin 17 ¹H-NMR Spektrumu



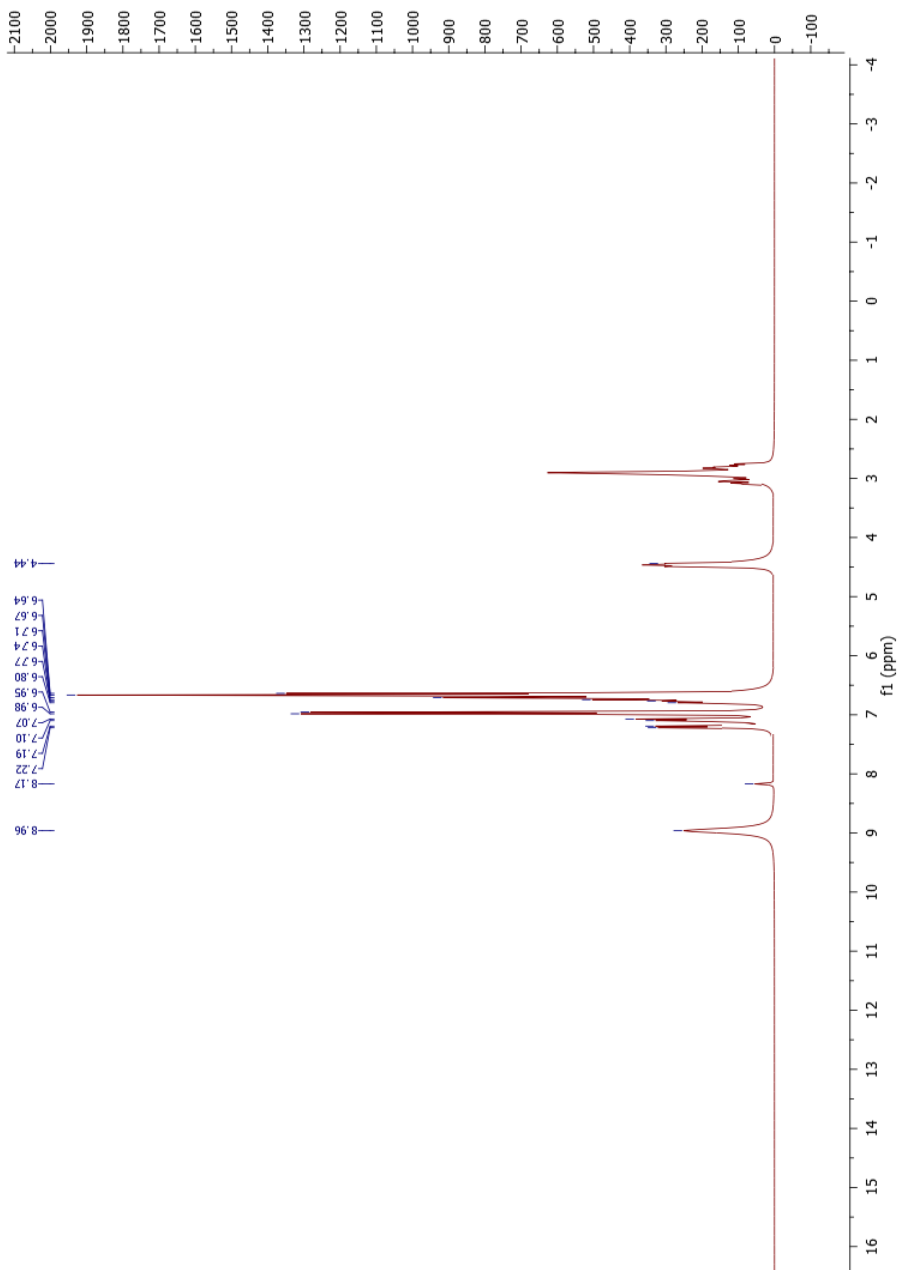
EK 18

(2E)-3- fenilakrilik hidrazitin ^{13}C -NMR Spektrumu



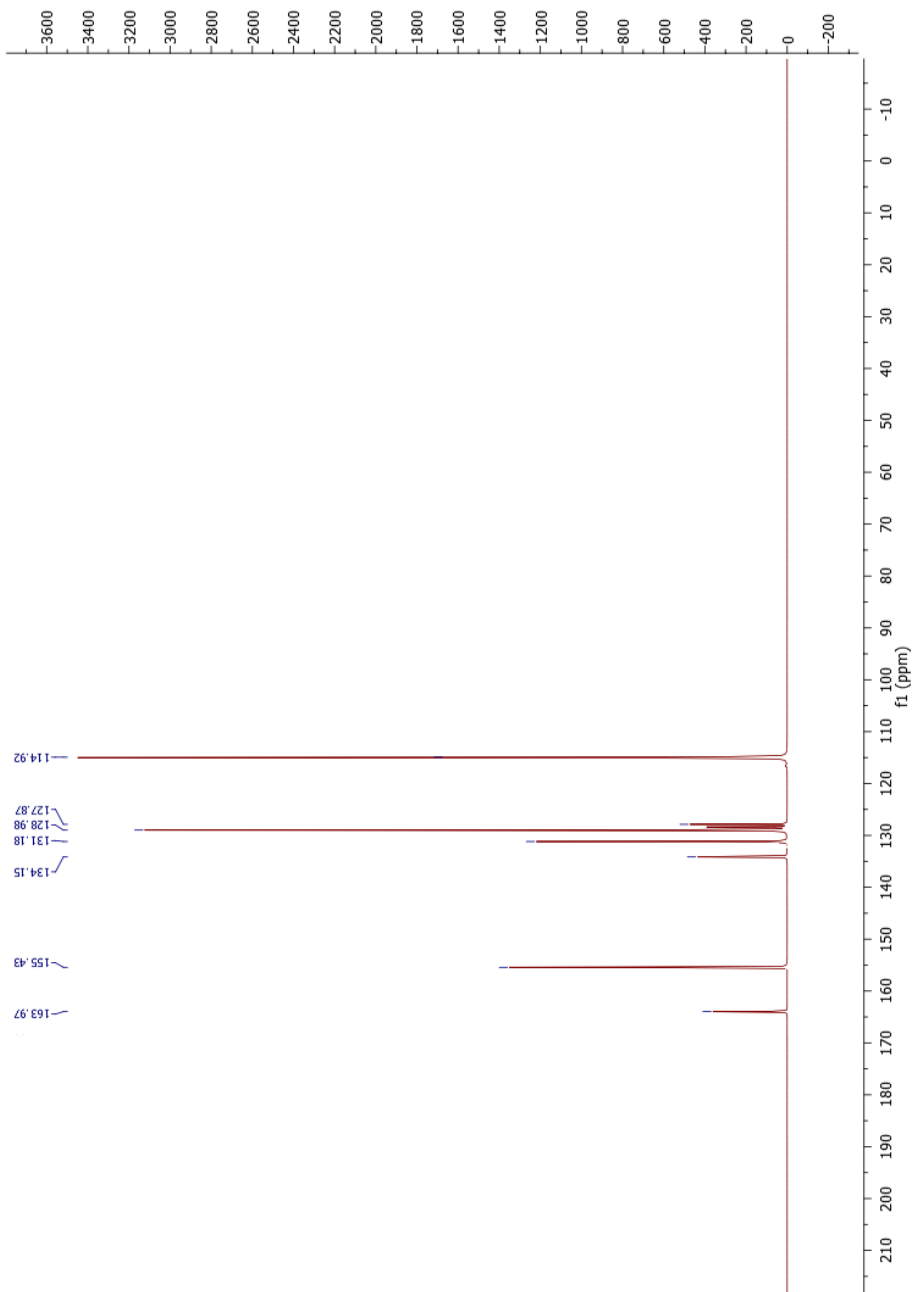
EK 19

2- hidroksibenzo hidrazitin 18 ^1H -NMR Spektrumu



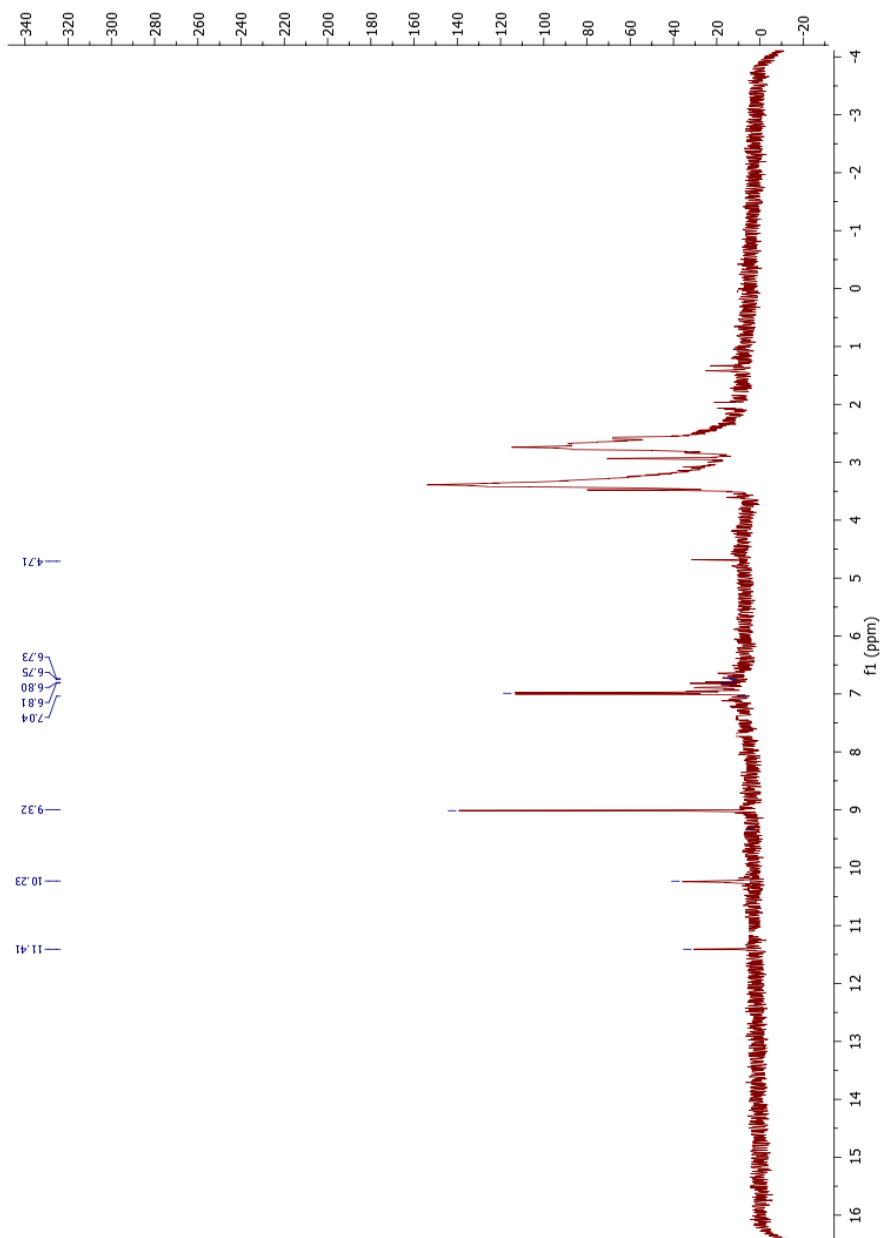
EK 20

2- hidroksibenzo hidrazitin 18 ^{13}C -NMR Spektrumu



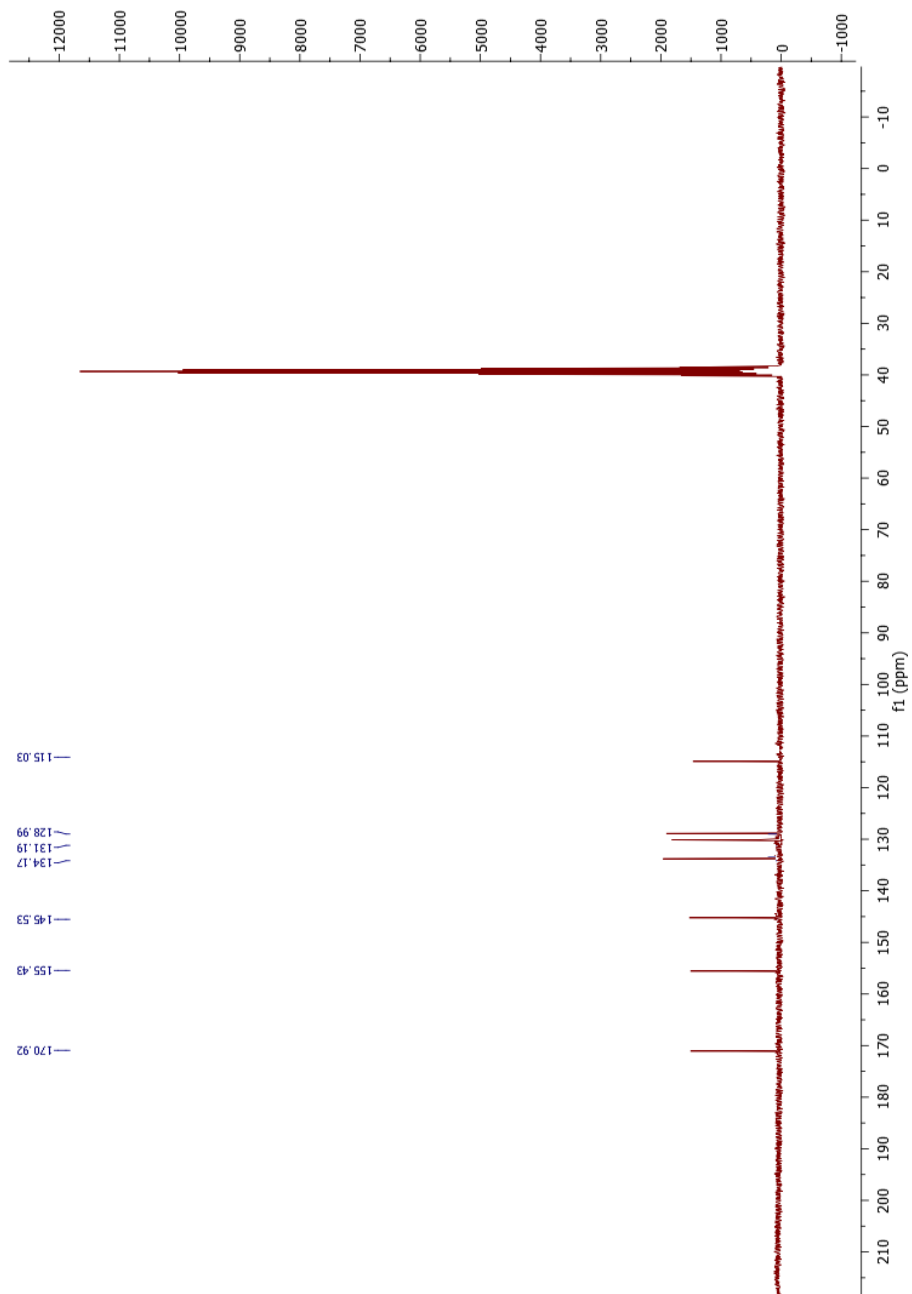
EK 21

5-amino-2-hidroksibenzo hidrazitin 19 ^1H -NMR Spektrumu



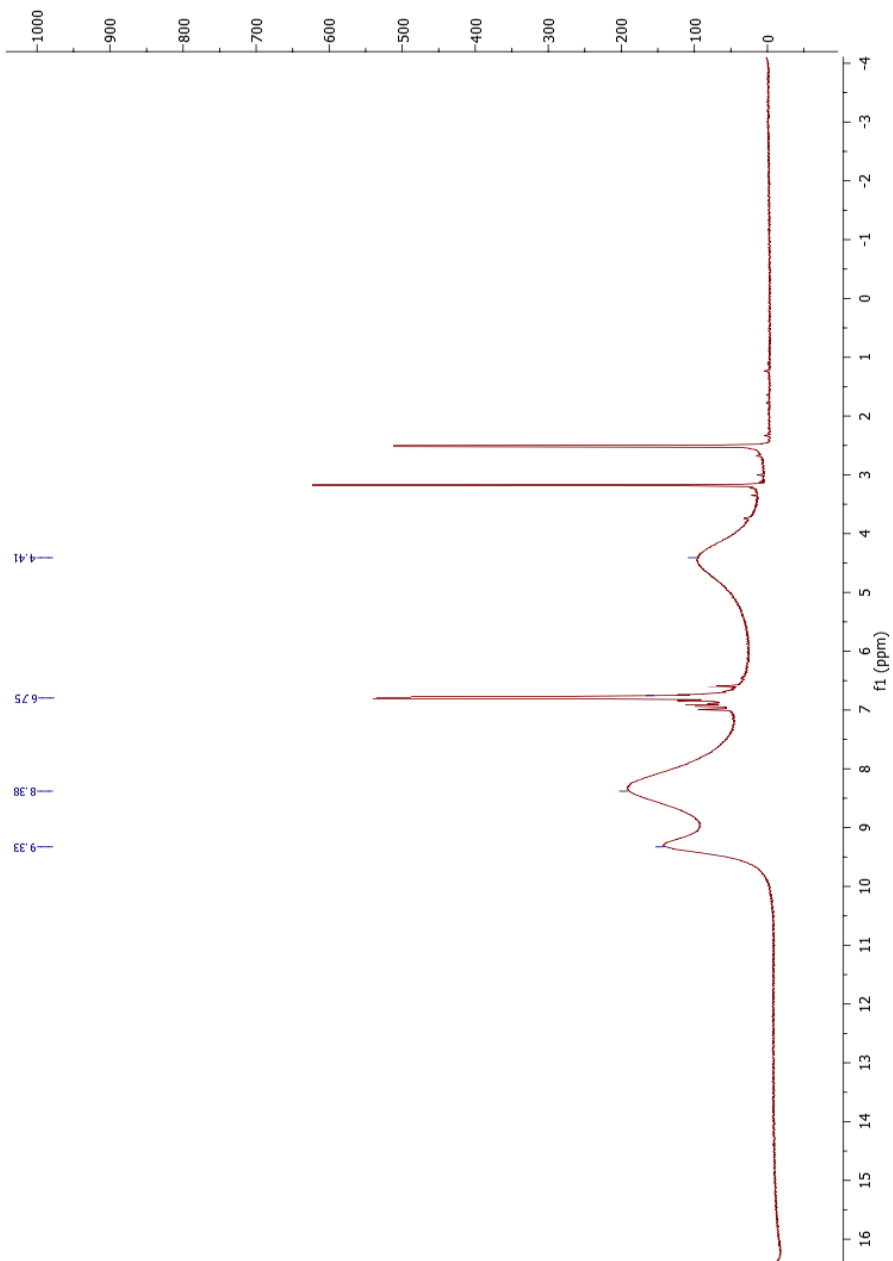
EK 22

5-amino-2-hidroksibenzo hidrazitin 19 ^{13}C -NMR Spektrumu



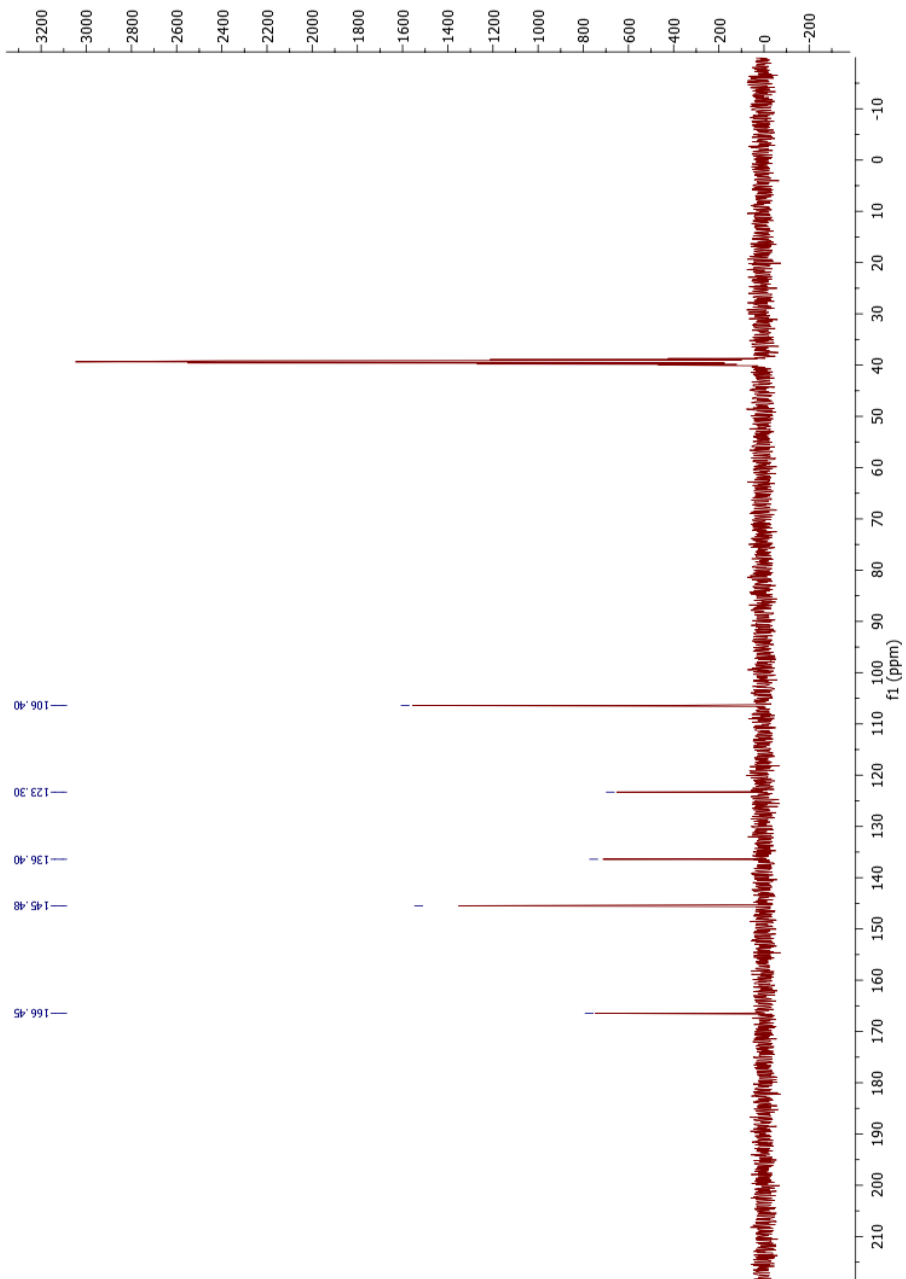
EK 23

3,4,5- hidroksibenzohidrazitin 20 ^1H -NMR Spektrumu



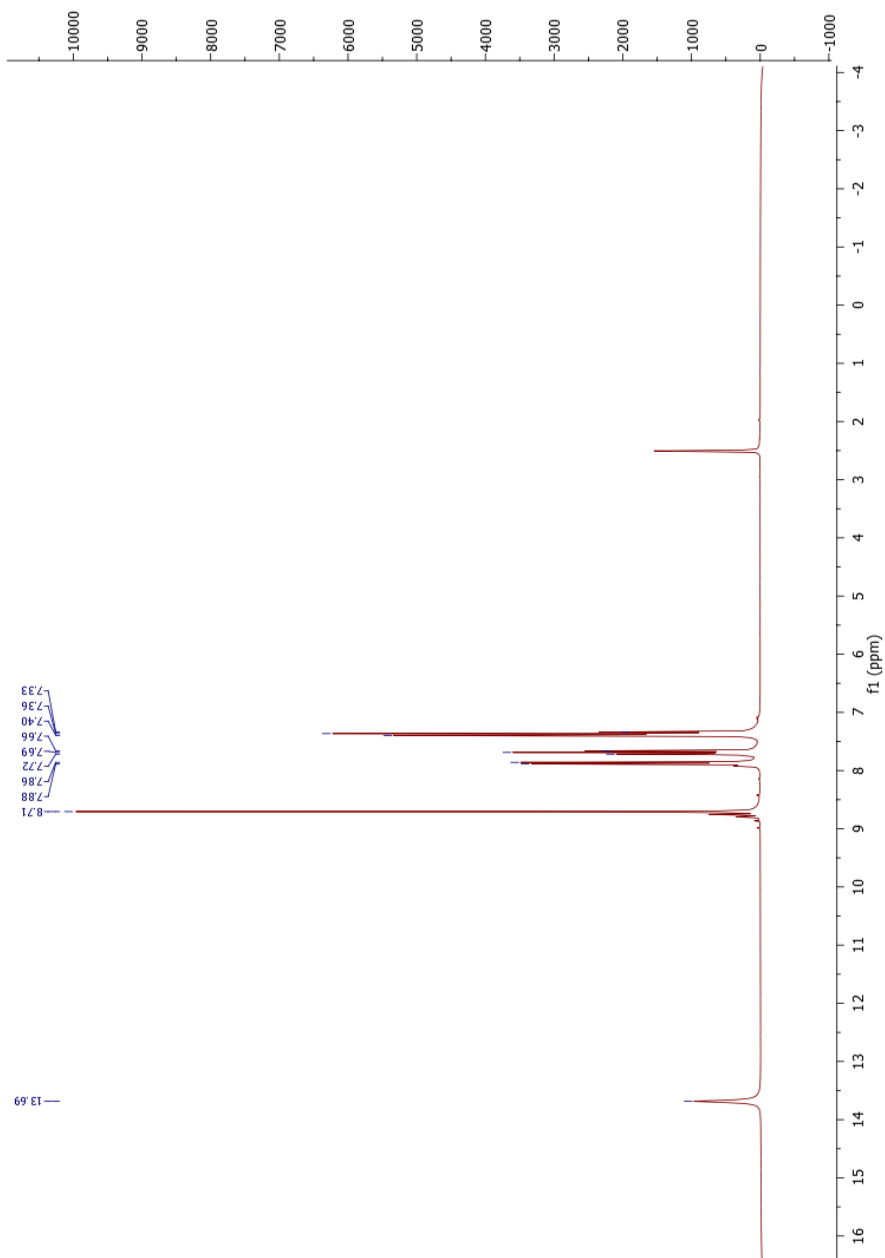
EK 24

3,4,5- hidroksibenzohidrazitin 20 ^{13}C -NMR Spektrumu



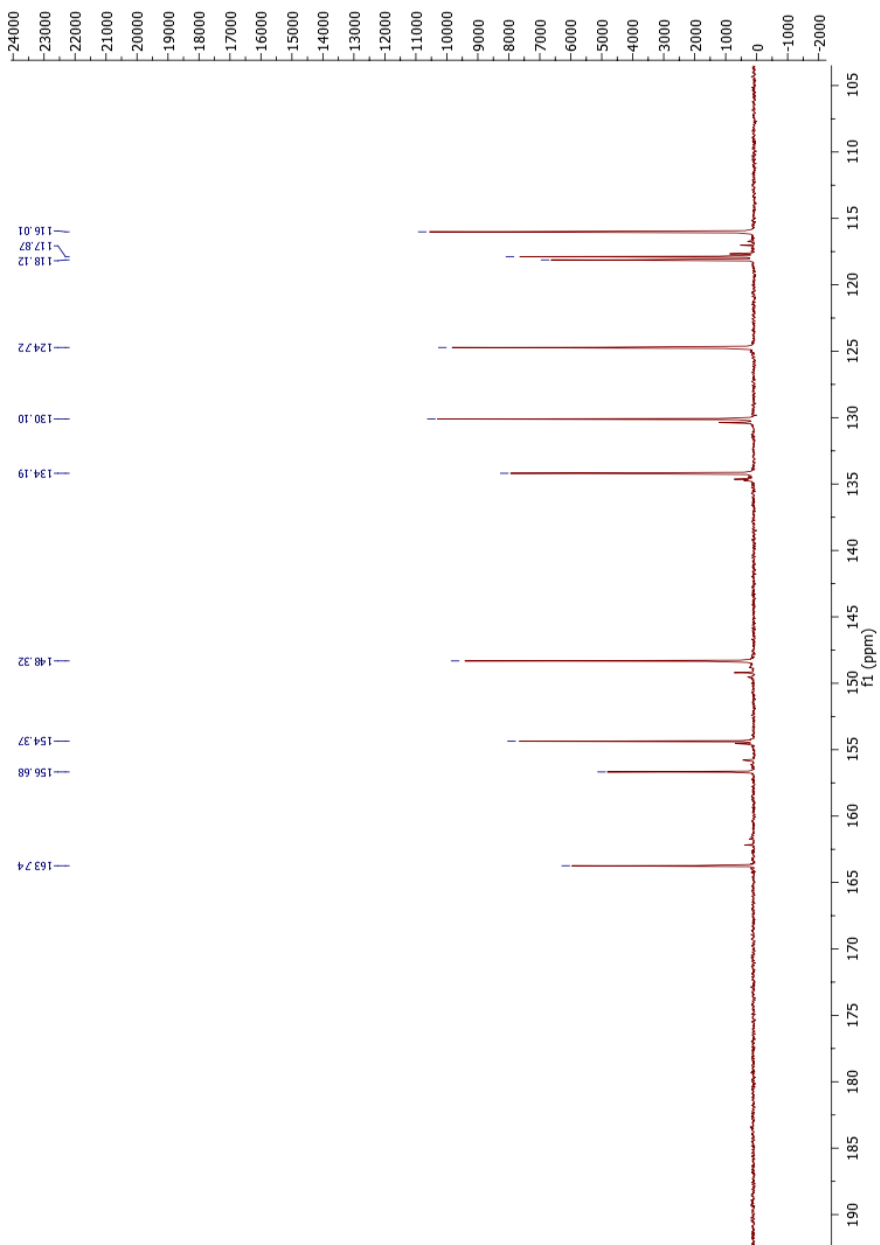
EK 25

2-okso-2H-kromen-3-karboksli asitin ^1H -NMR Spektrumu



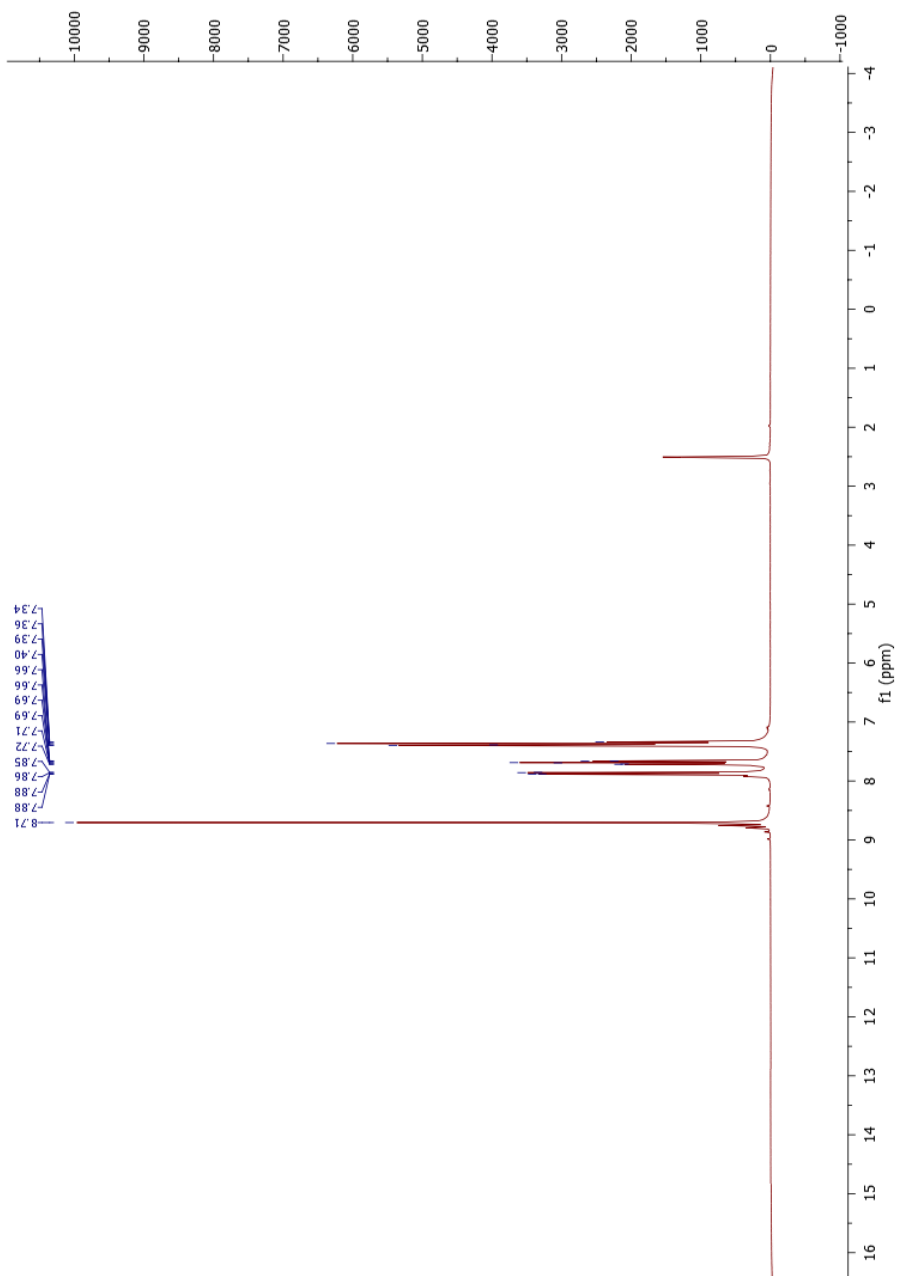
EK 26

2-okso-2H-kromen-3-karboksli asitin 23 ^{13}C -NMR Spektrumu



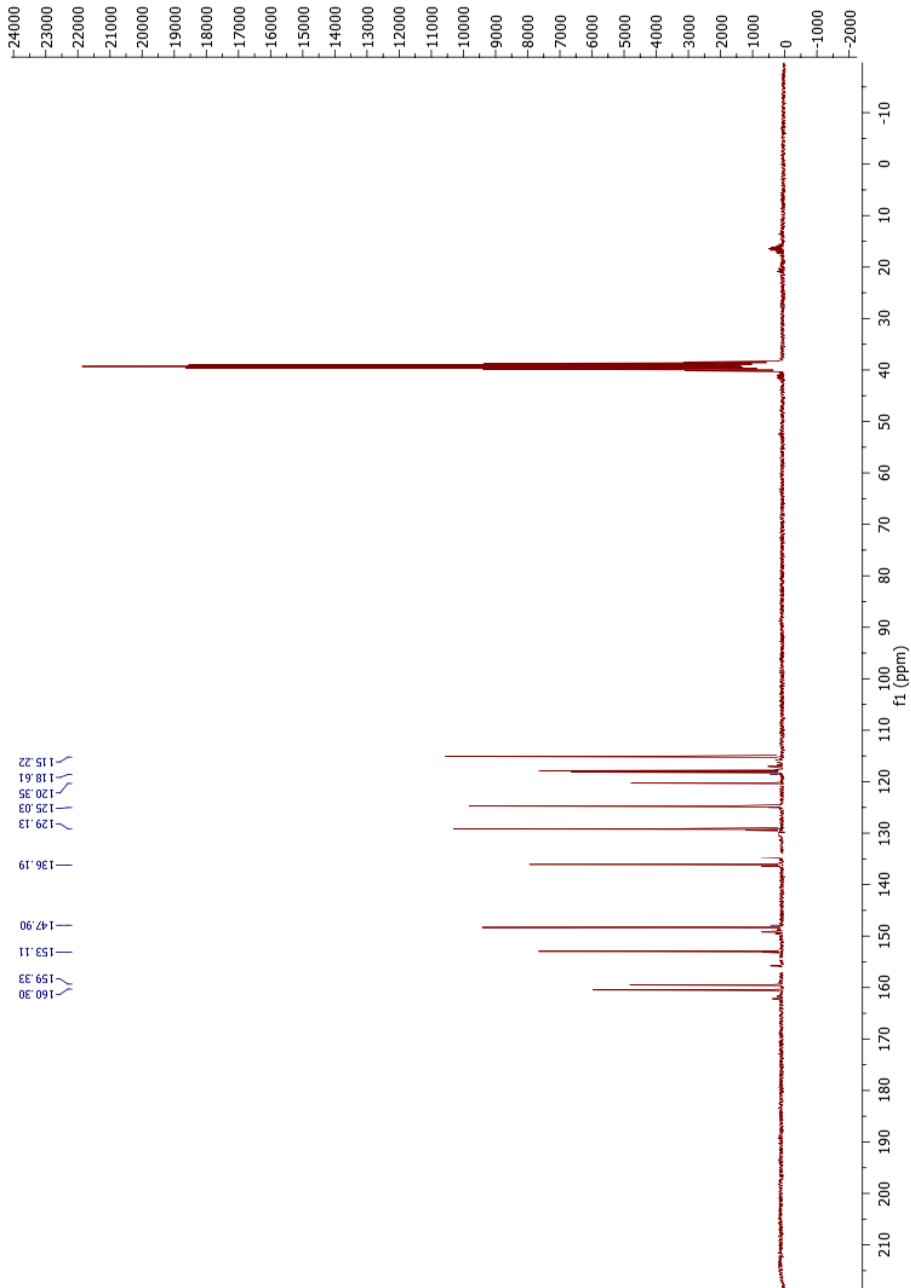
EK 27

2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorürün 25 ¹H-NMR Spektrumu



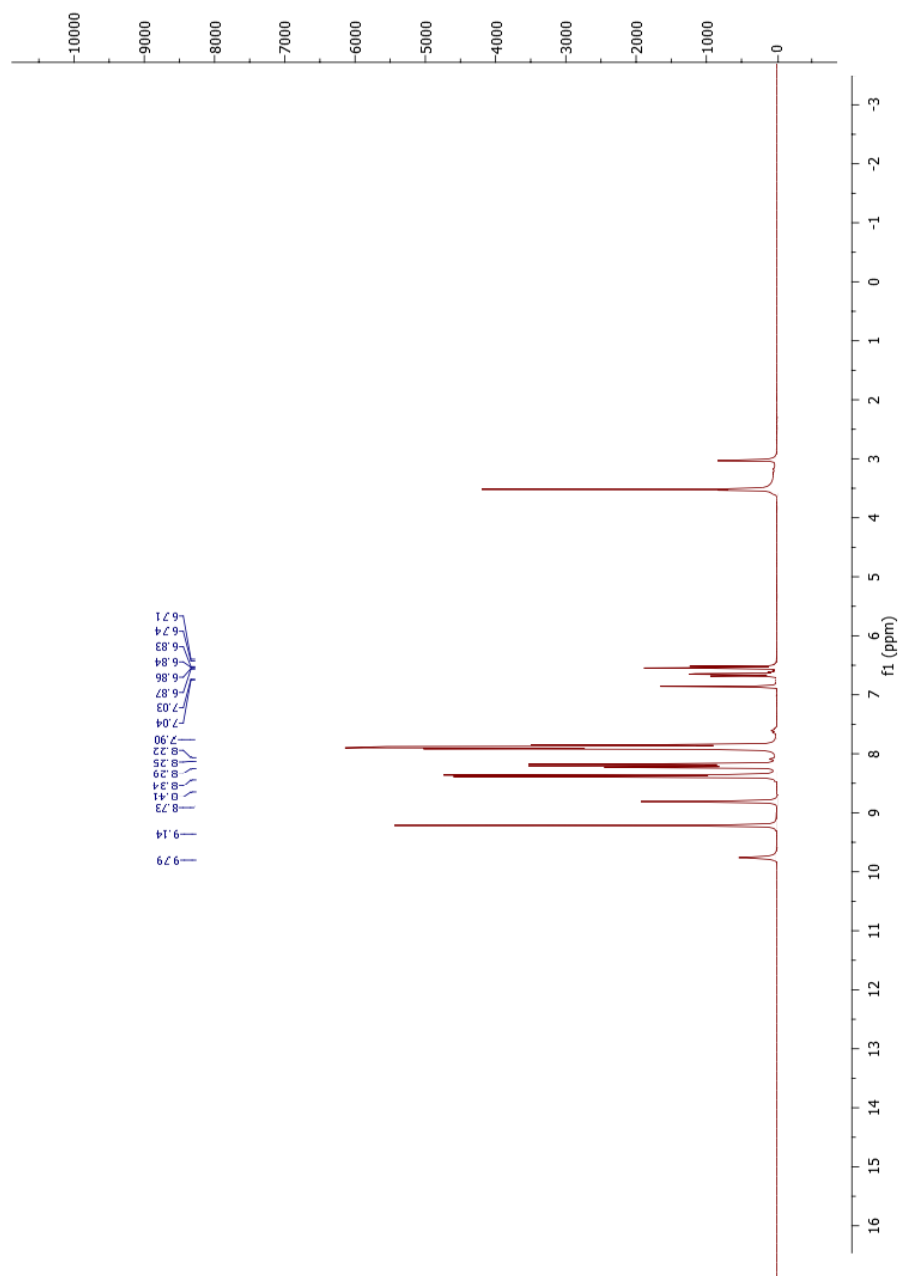
EK 28

2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorürün 25 ^{13}C -NMR Spektrumu



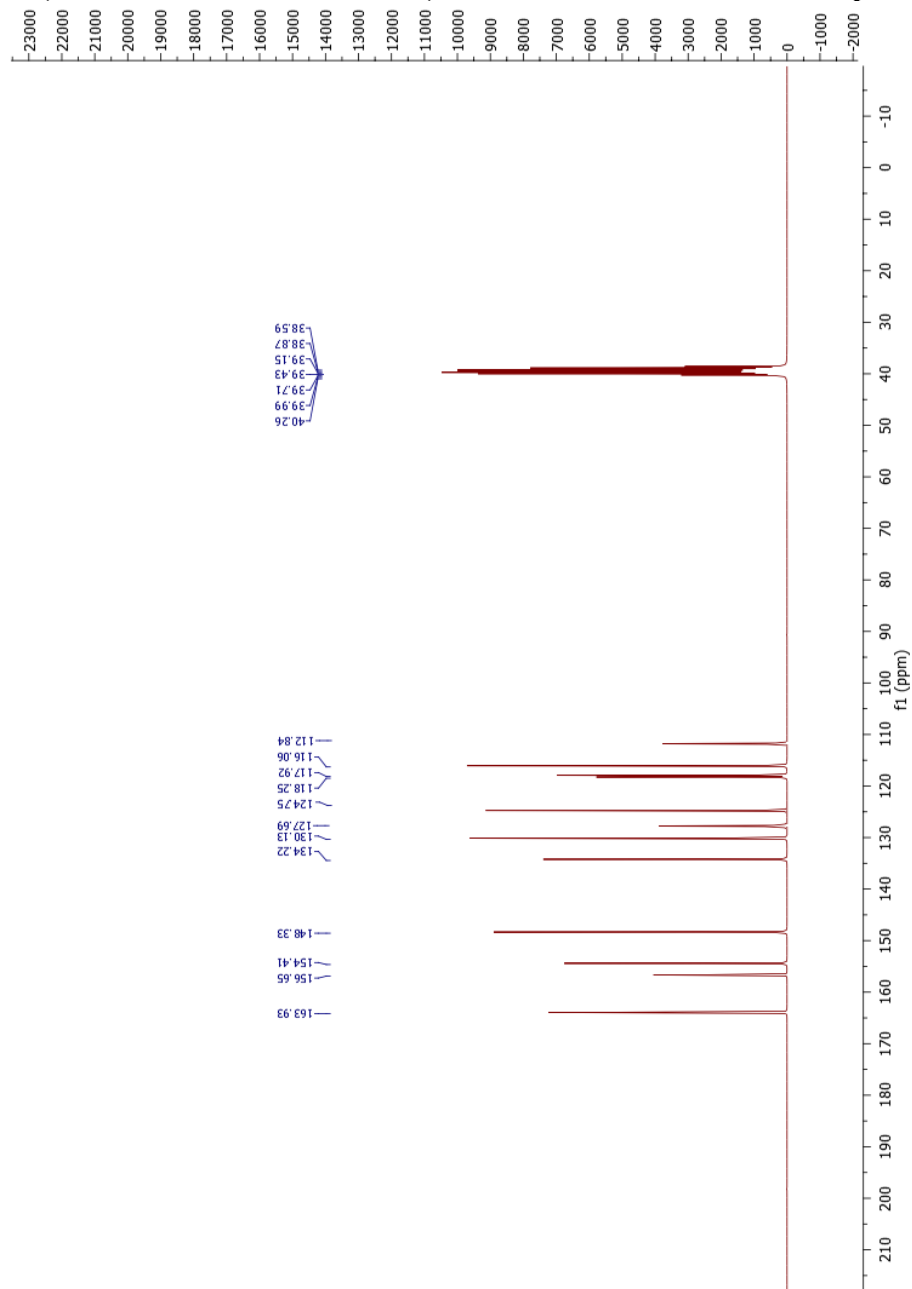
EK 29

N'-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)nikotinohidrazitin 26 ^1H -NMR Spektrumu



EK 30

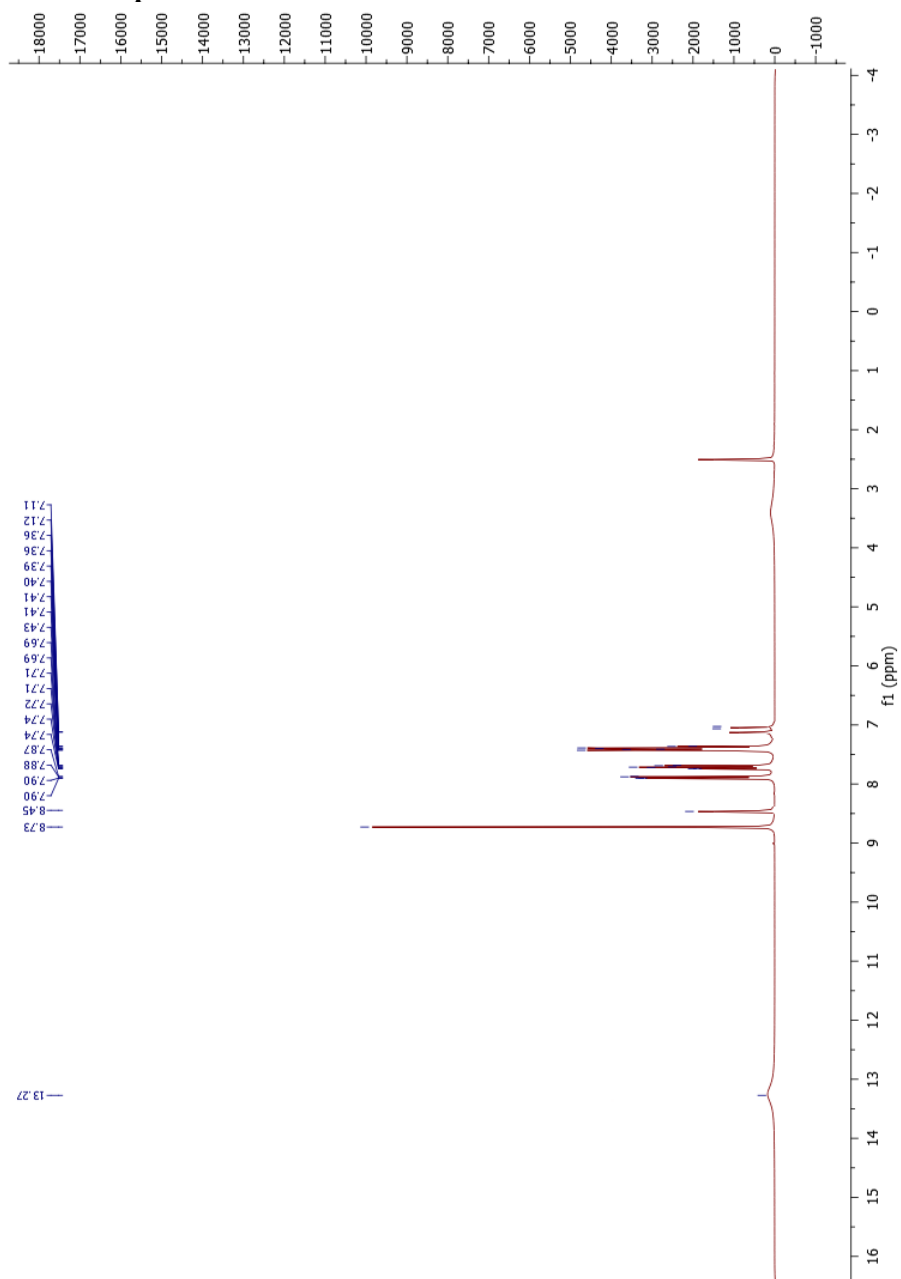
N'-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)nikotinohidrazitin 26 ^{13}C -NMR Spektrumu



EK 31

(E)-N'-(3-(4-hidroksifenil)akrilol)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 27

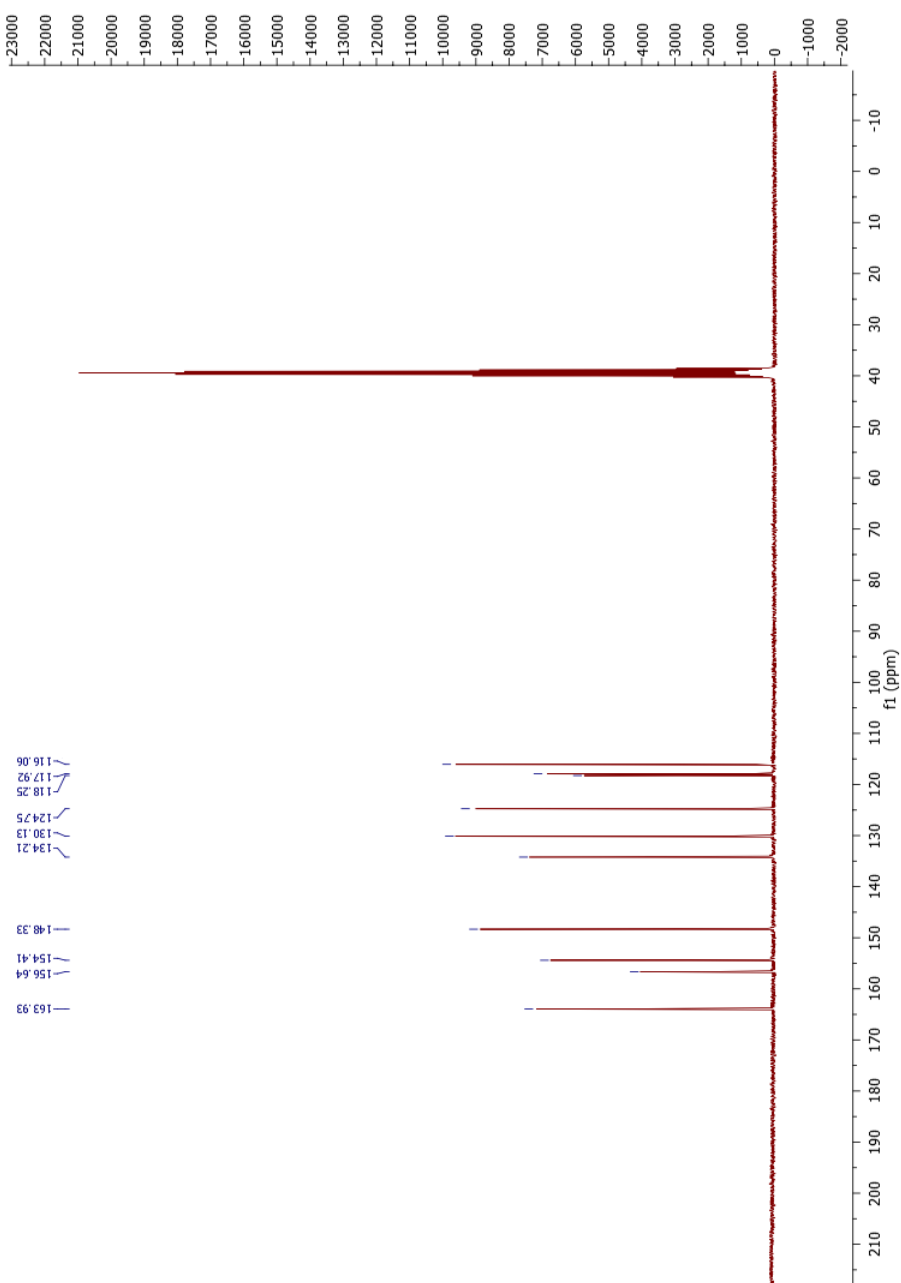
¹H-NMR Spektrumu



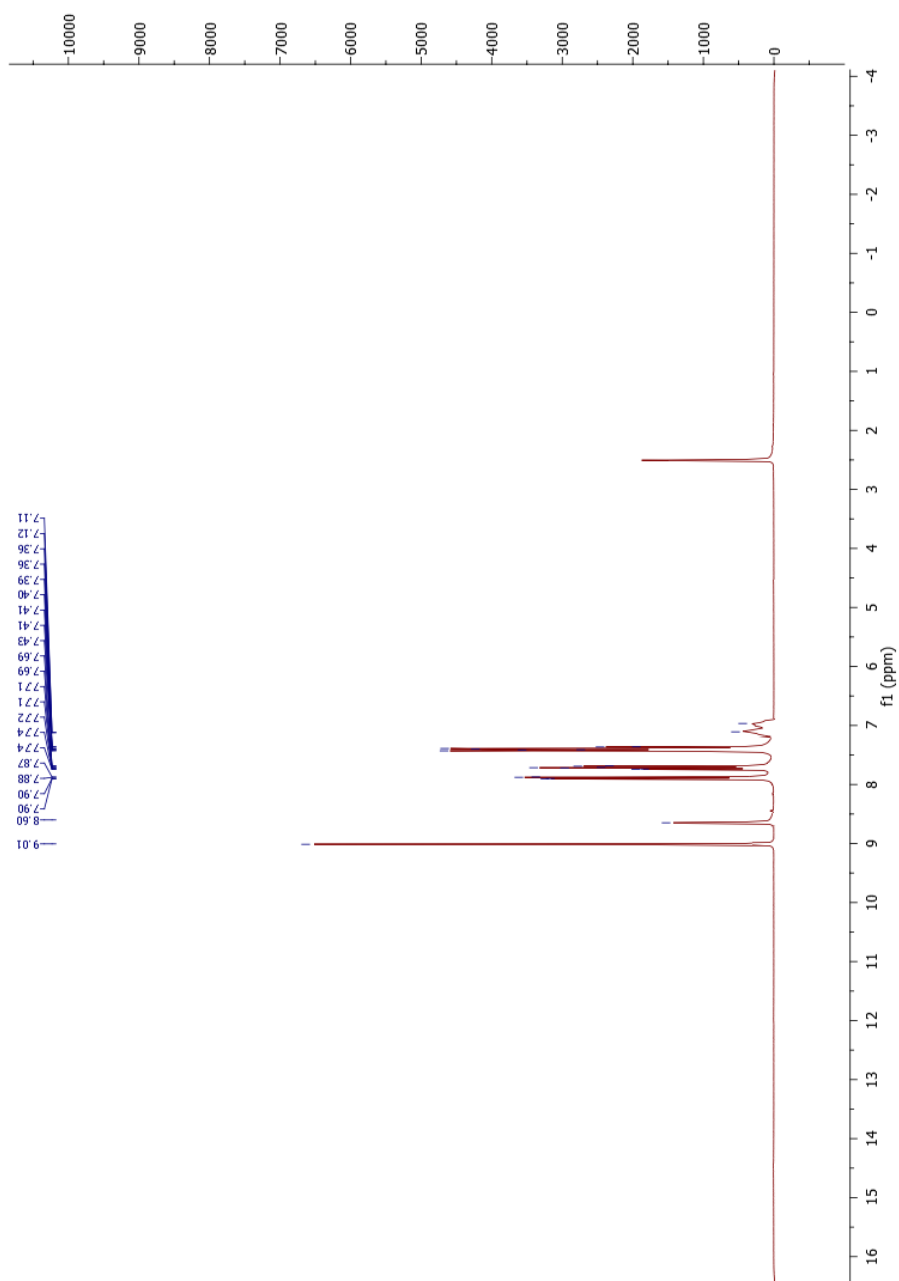
EK 32

(E)-N'-(3-(4-hidroksifenil)akrilol)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 27

¹³C-NMR Spektrumu

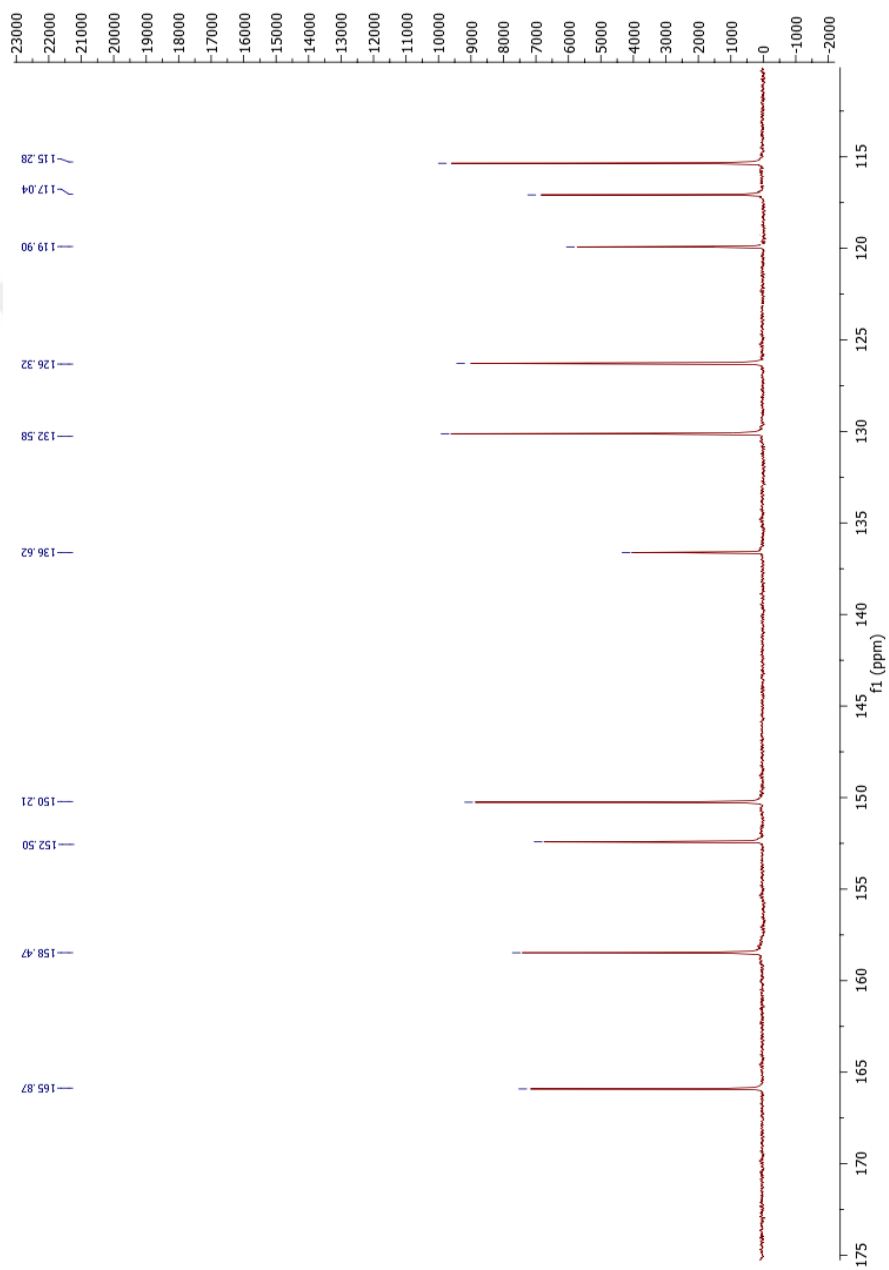


(E)-N'-sinnamol-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 28 ¹H-NMR Spektrumu



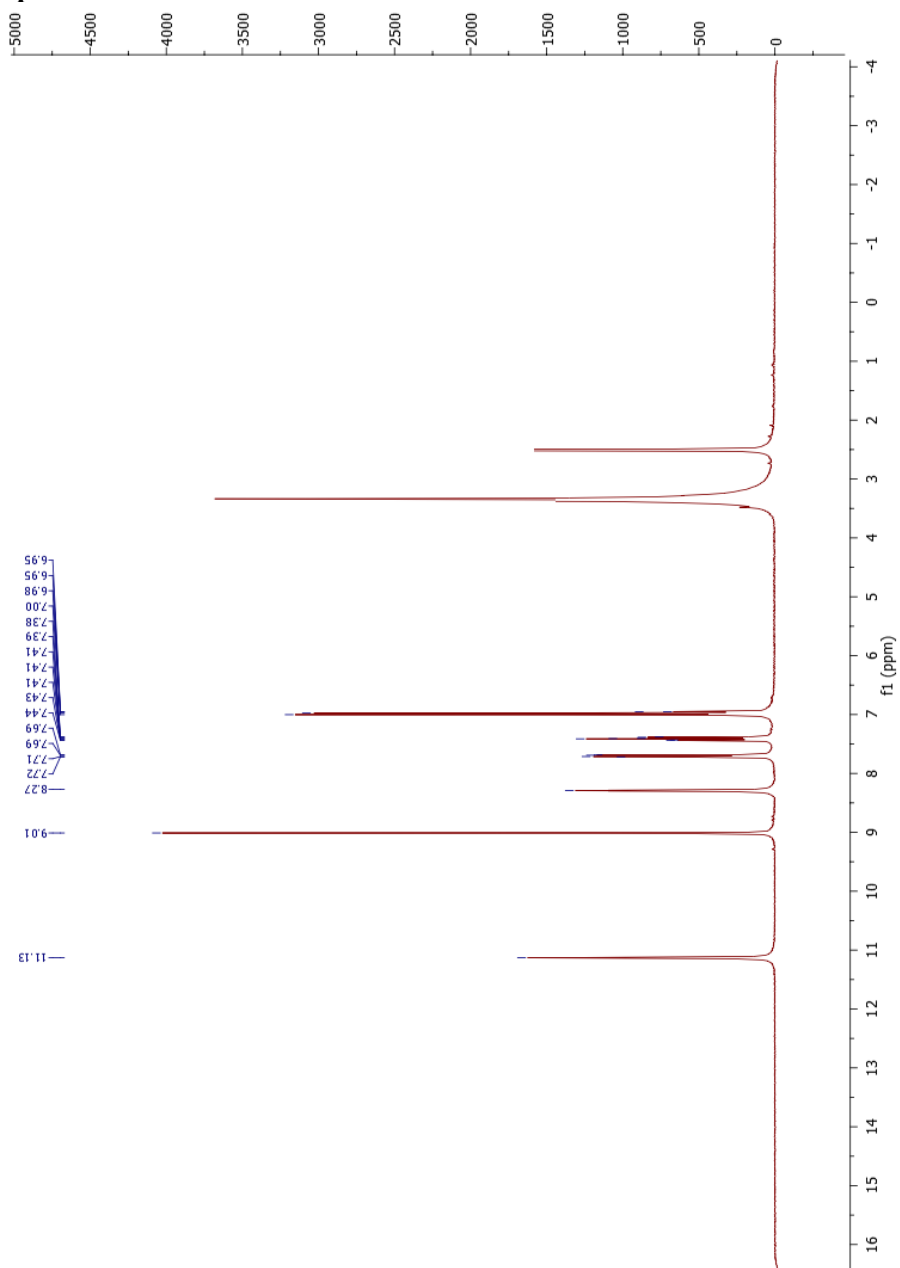
EK 34

(E)-N'-sinnamol-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 28 ^{13}C -NMR Spektrumu



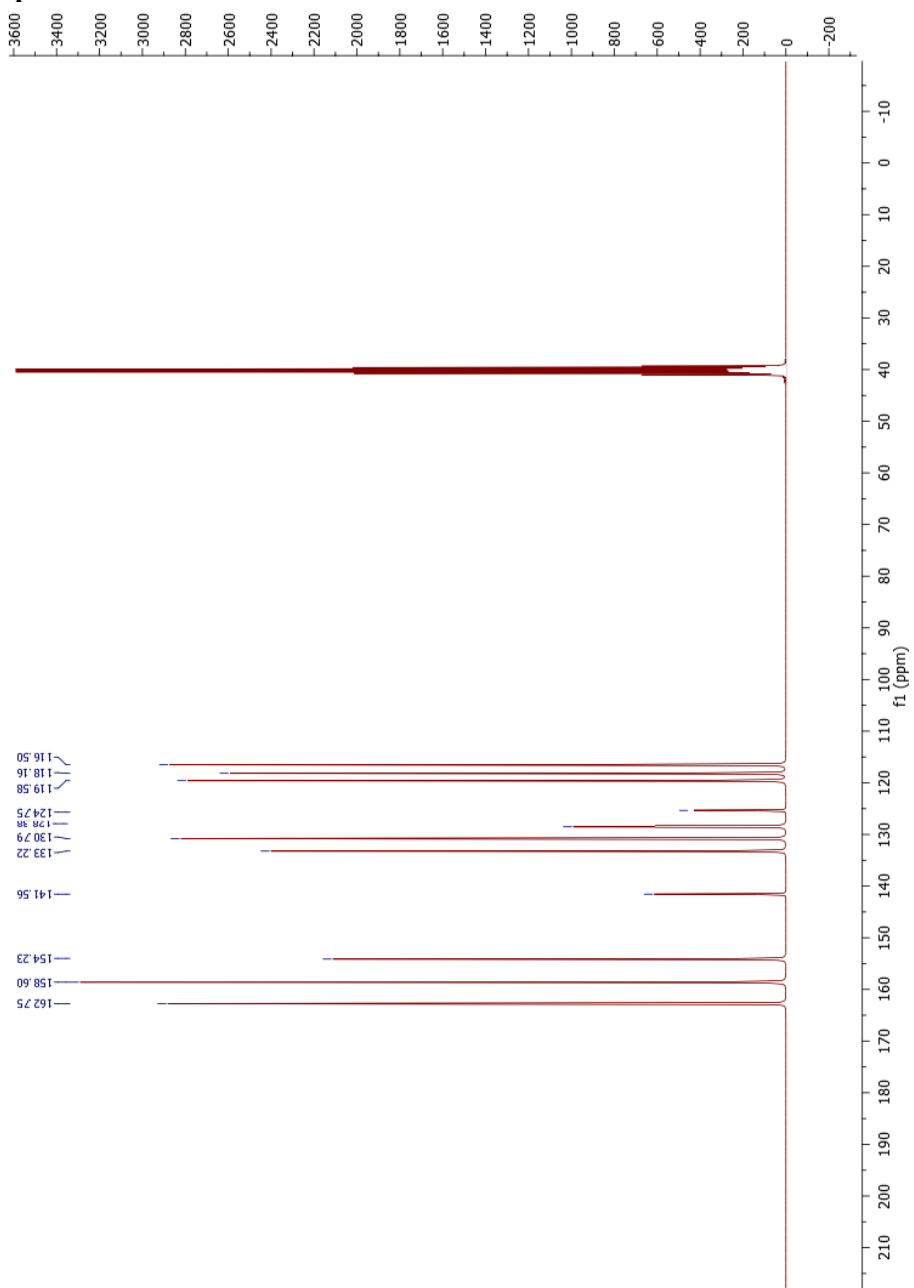
EK 35

N'-(2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 29 ^1H -NMR Spektrumu



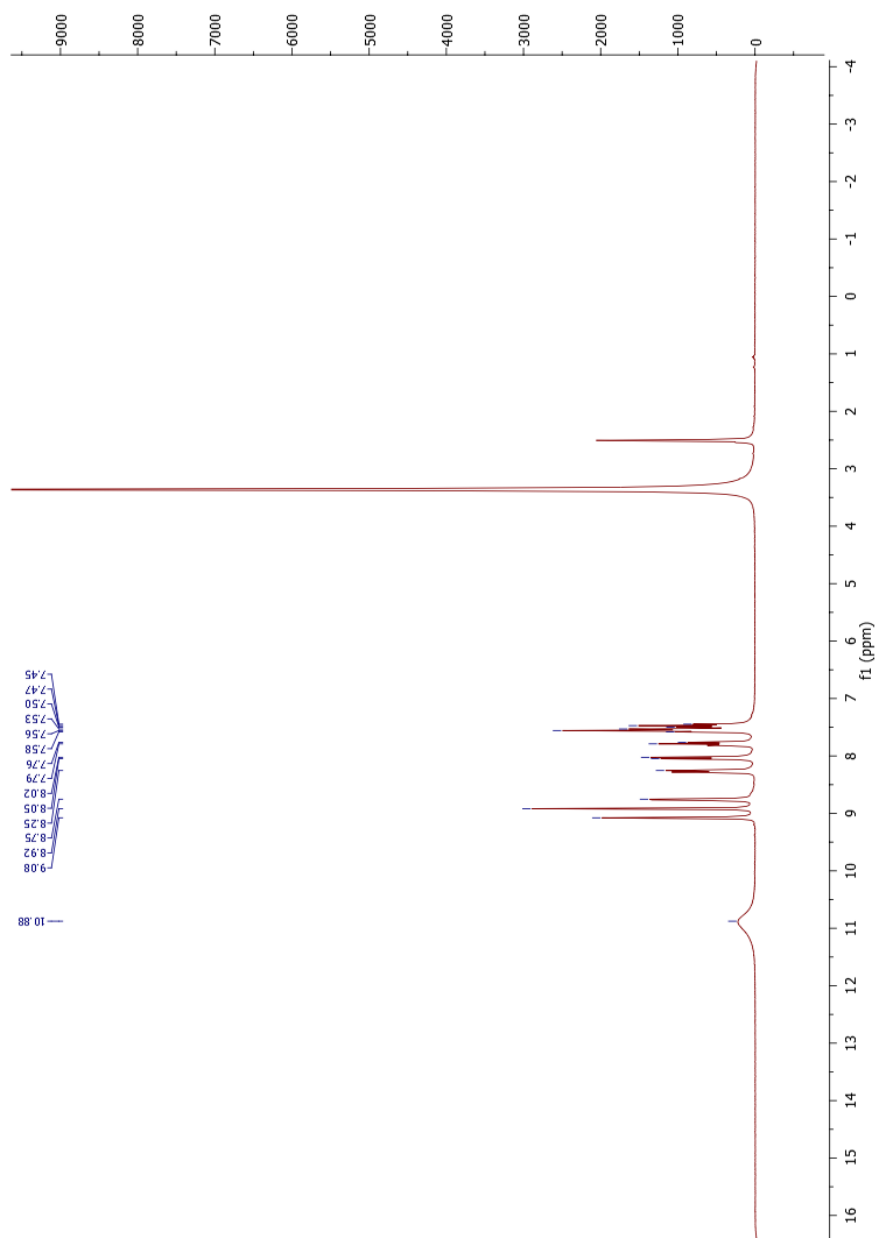
EK 36

N'-(2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 29 ^{13}C -NMR Spektrumu



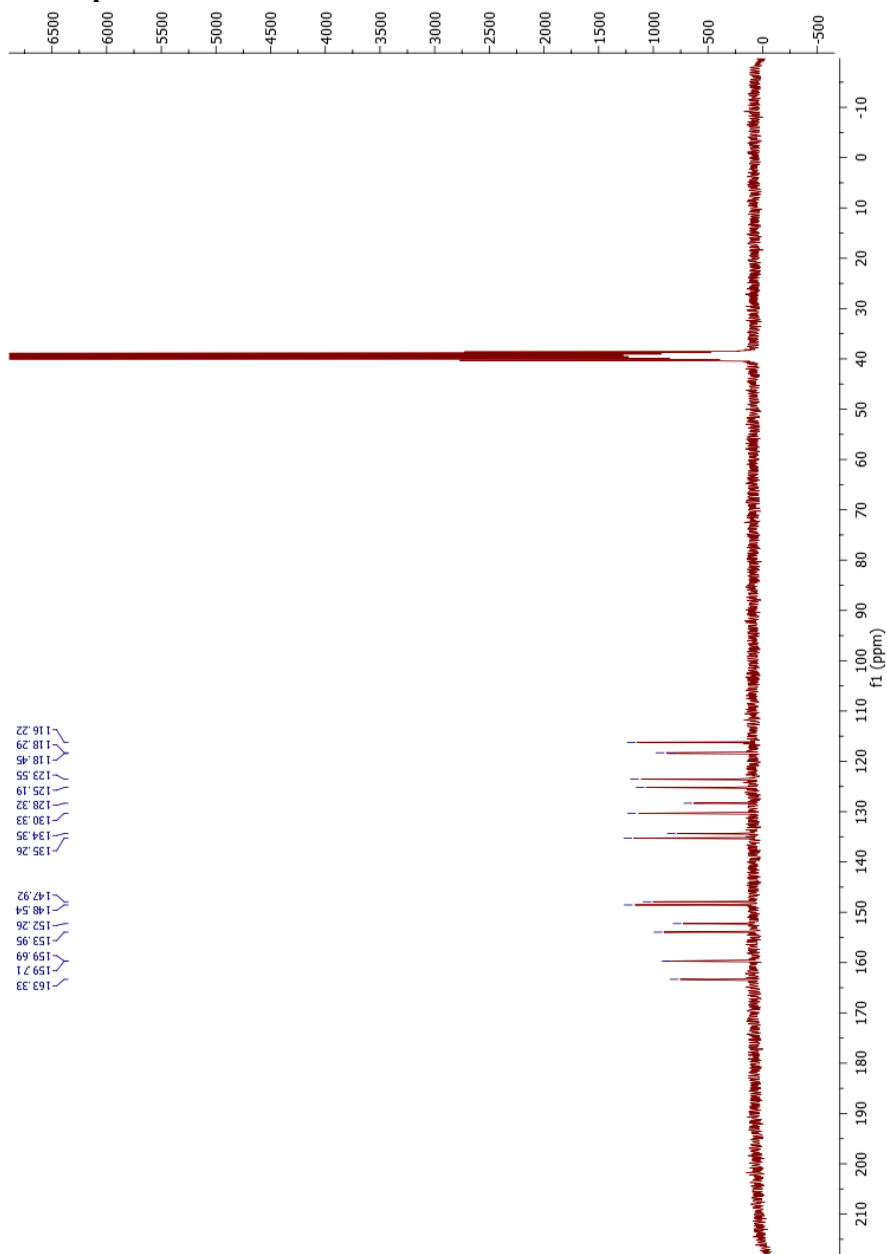
EK 37

N'-(5-amino-2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 30 ^1H -NMR Spektrumu



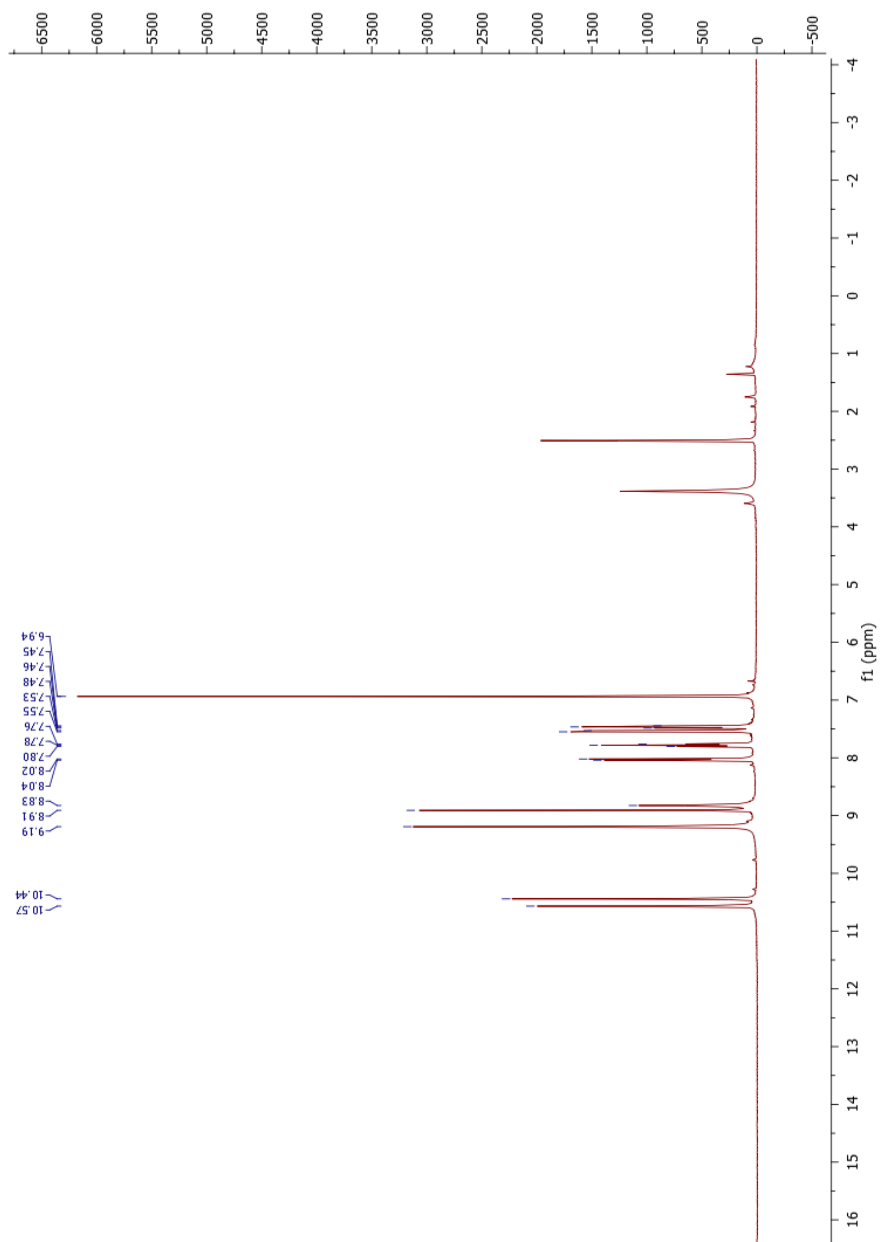
EK 38

N'-(5-amino-2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 30 ^{13}C -NMR Spektrumu



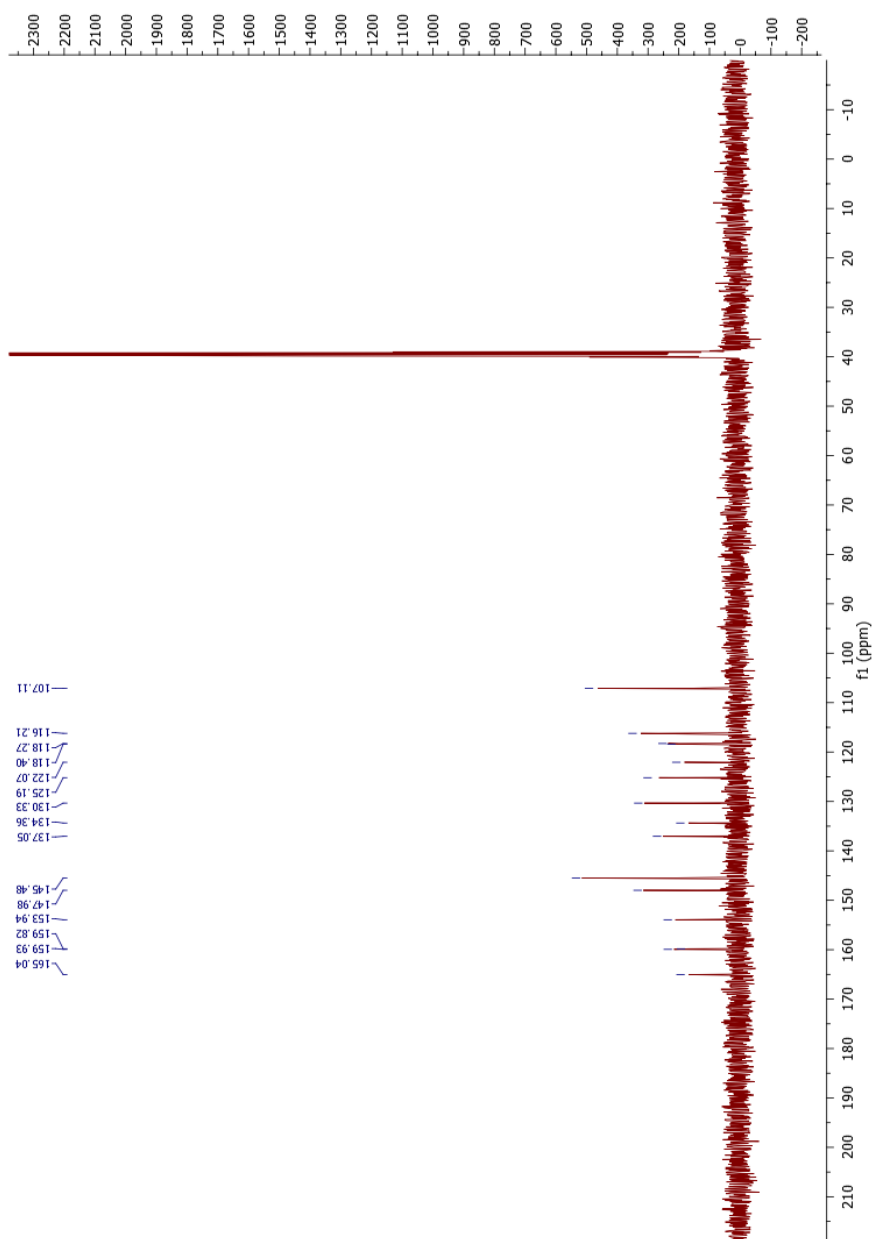
EK 39

2-okso-N'-(3,4,5-trihidroksibenzoil)-2H-kromen-3-karbohidrazitin 31 ^1H -NMR Spektrumu



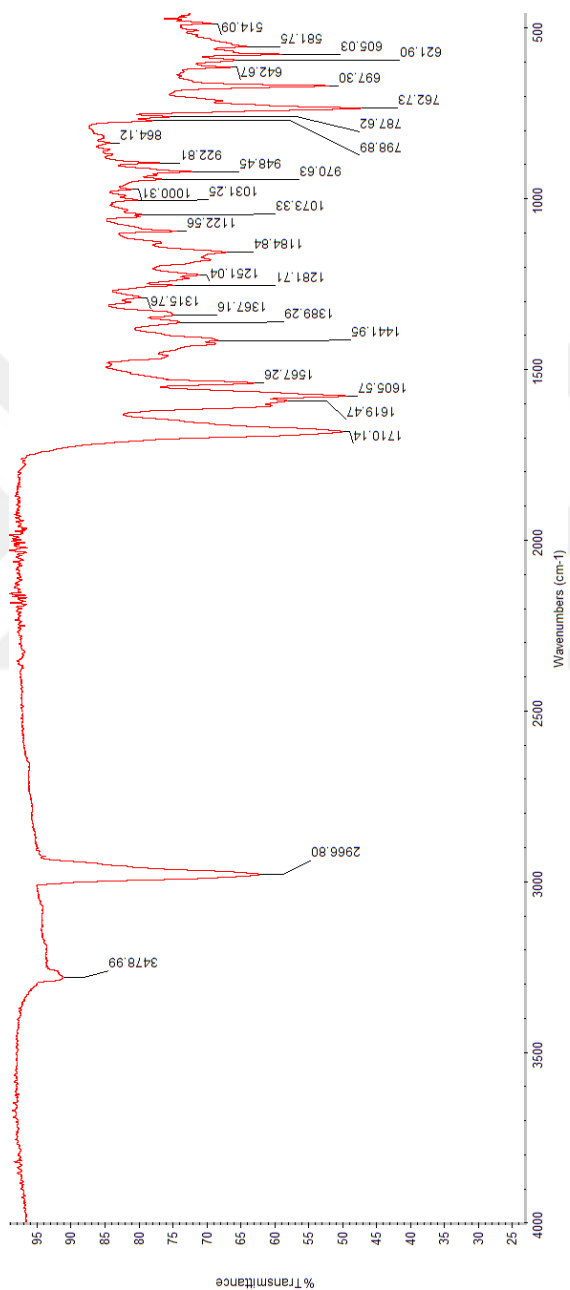
EK 40

2-okso-N'-(3,4,5-trihidroksibenzoil)-2H-kromen-3-karbohidrazitin 31 ^{13}C -NMR Spektrumu



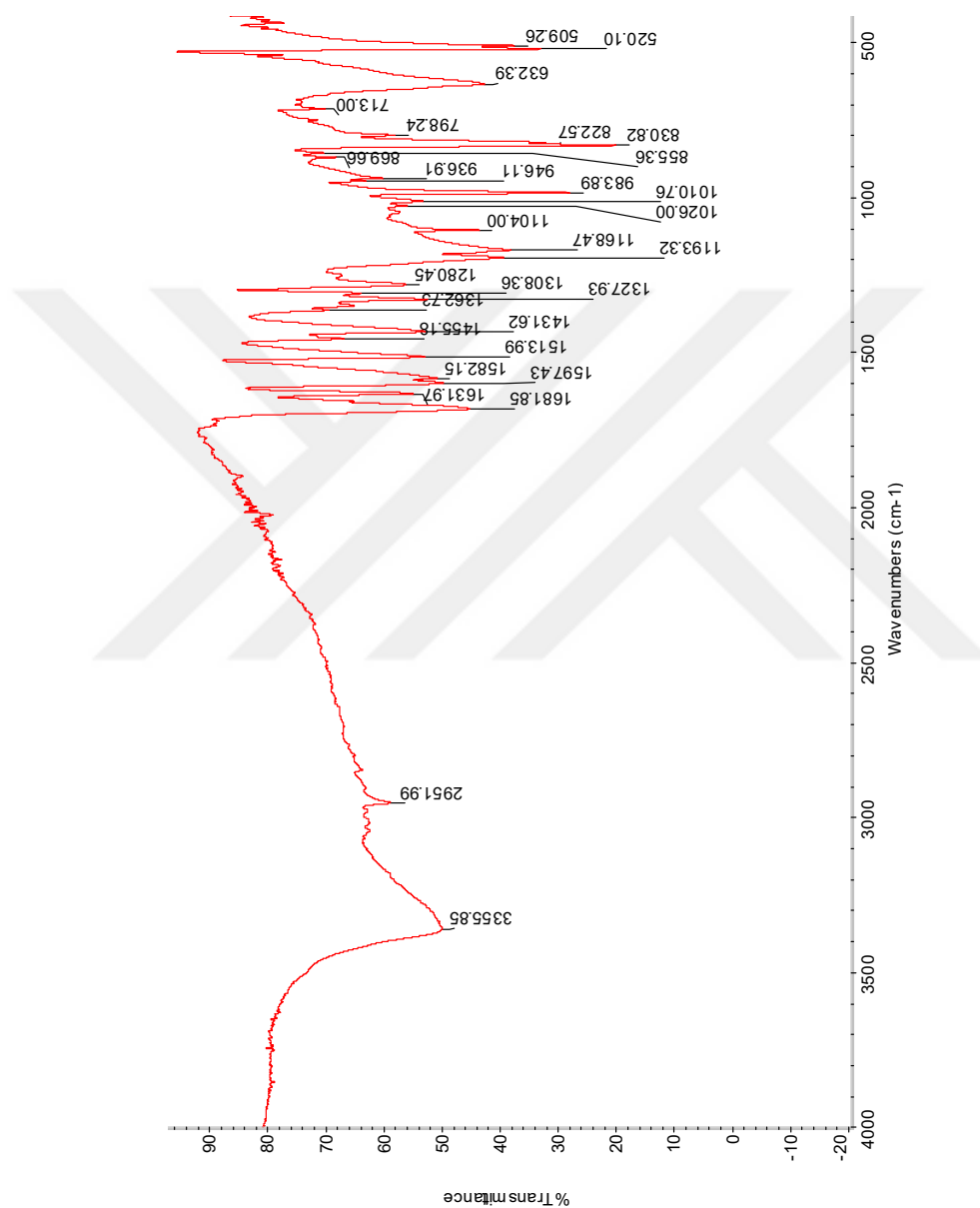
EK 41

Metil nikotinat 8 esterinin FT-IR Spektrumu



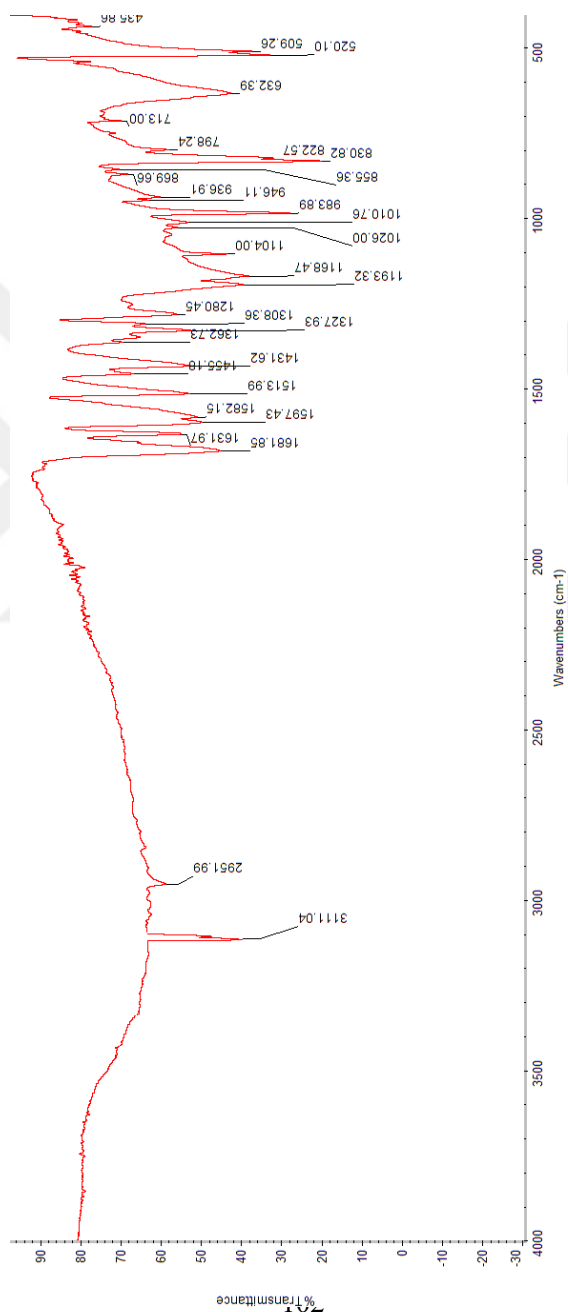
EK 42

(E)-metil 3-(4-hidroksi fenil)akrilat 9 esterinin FT-IR Spektrumu



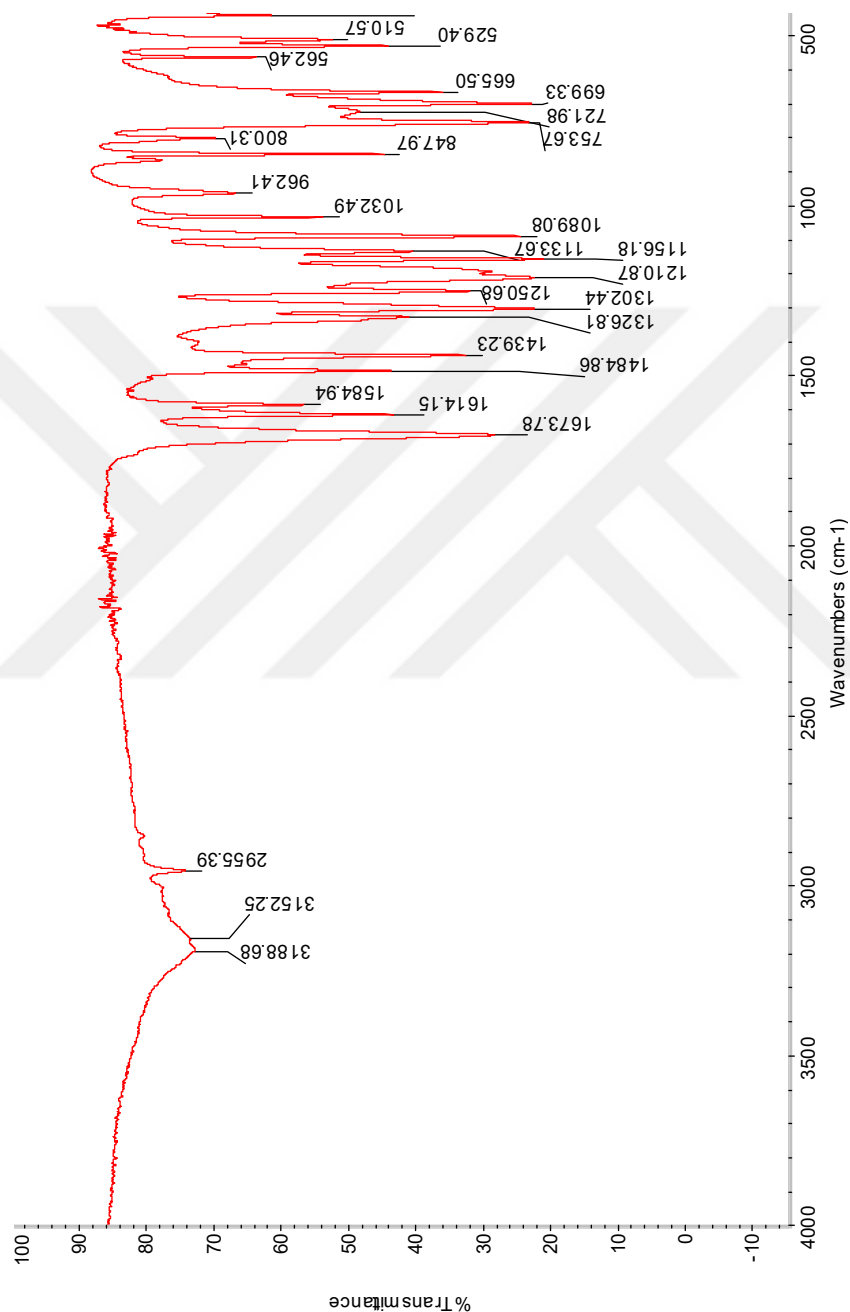
EK 43

metil (2E)-3- fenil)akrilat 10 esterinin FT-IR Spektrumu

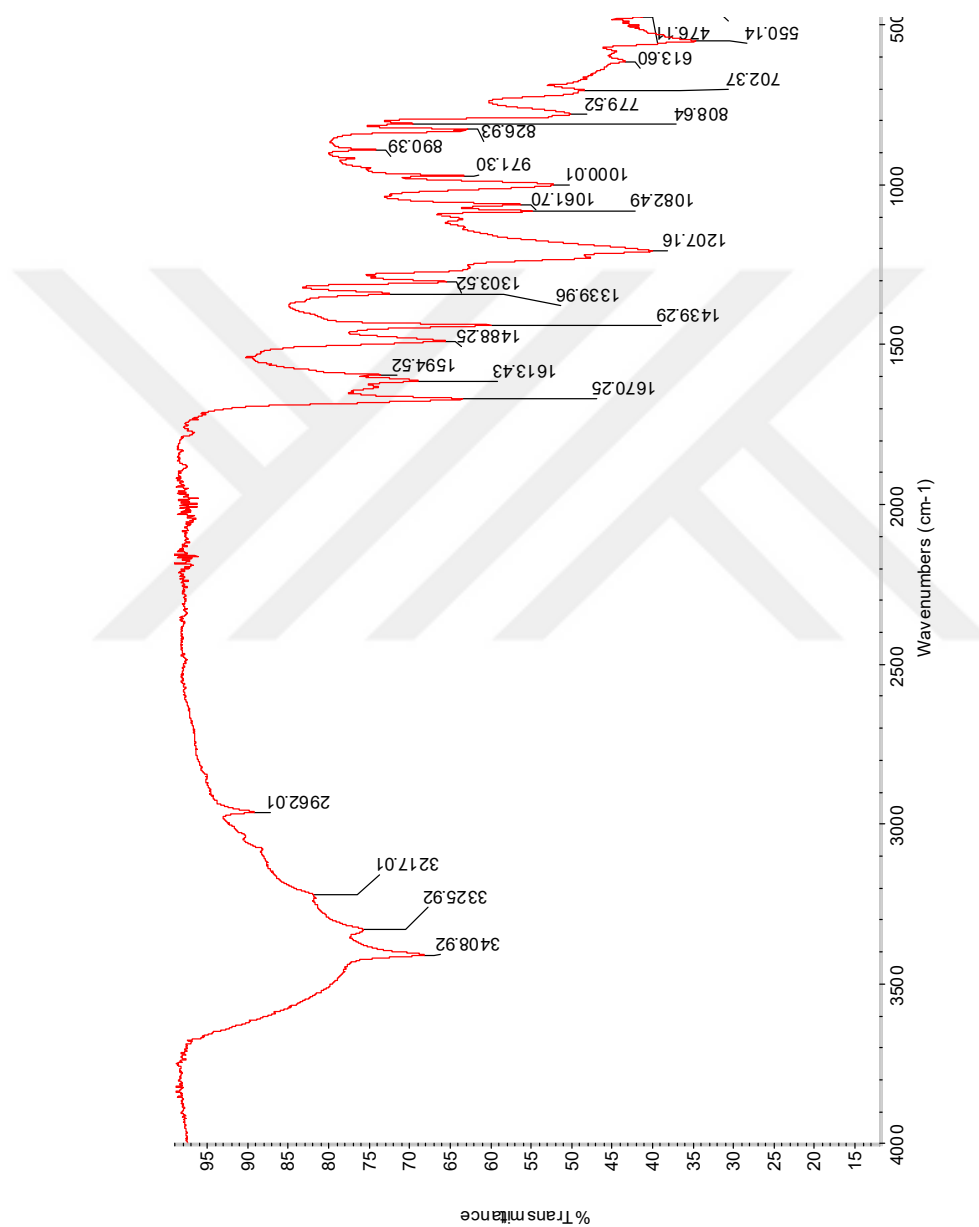


EK 44

metil 2-hidroksibenzoat 11 esterinin FT-IR Spektrumu

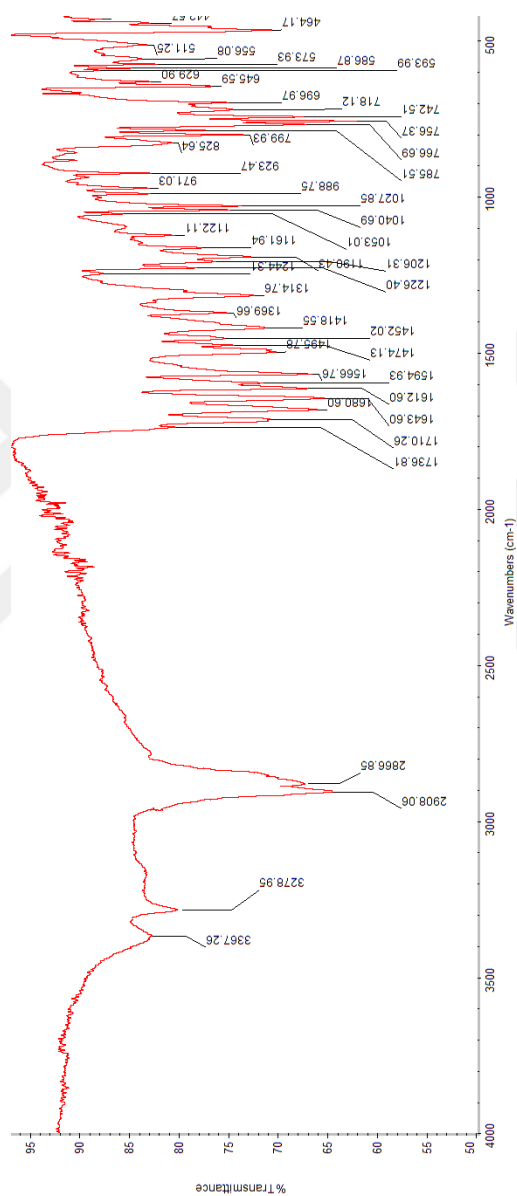


metil 5-amino-2- hidroksibenzoat 12 esterinin FT-IR Spektrumu



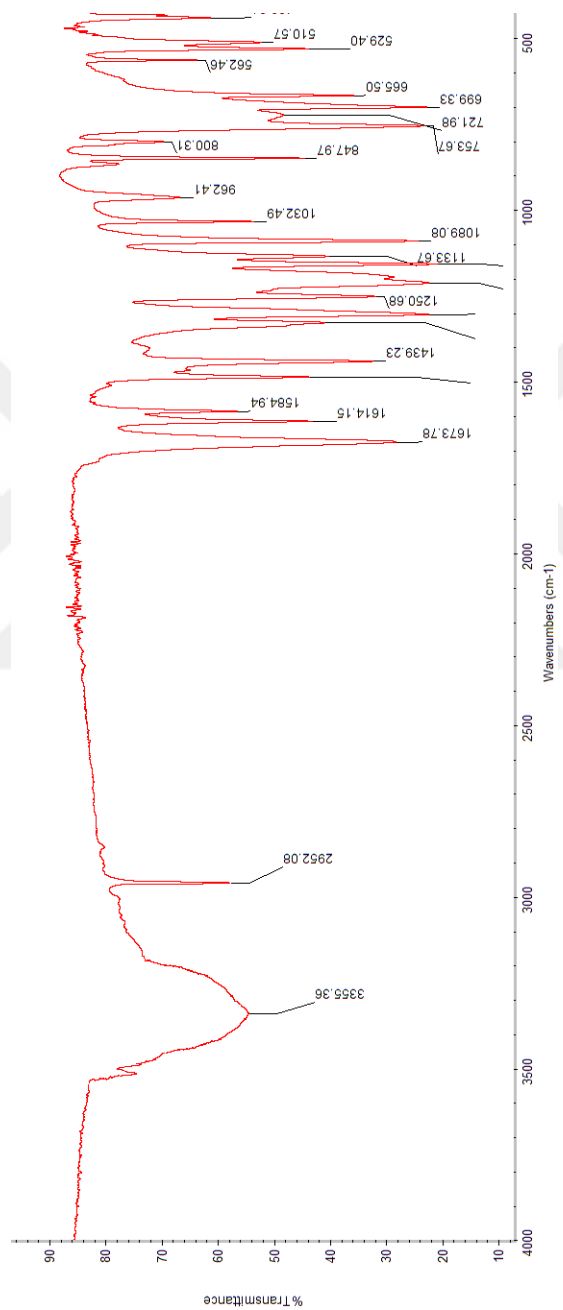
EK 46

metil 3,4,5-trihidroksi benzoat 13 esterinin FT-IR Spektrumu



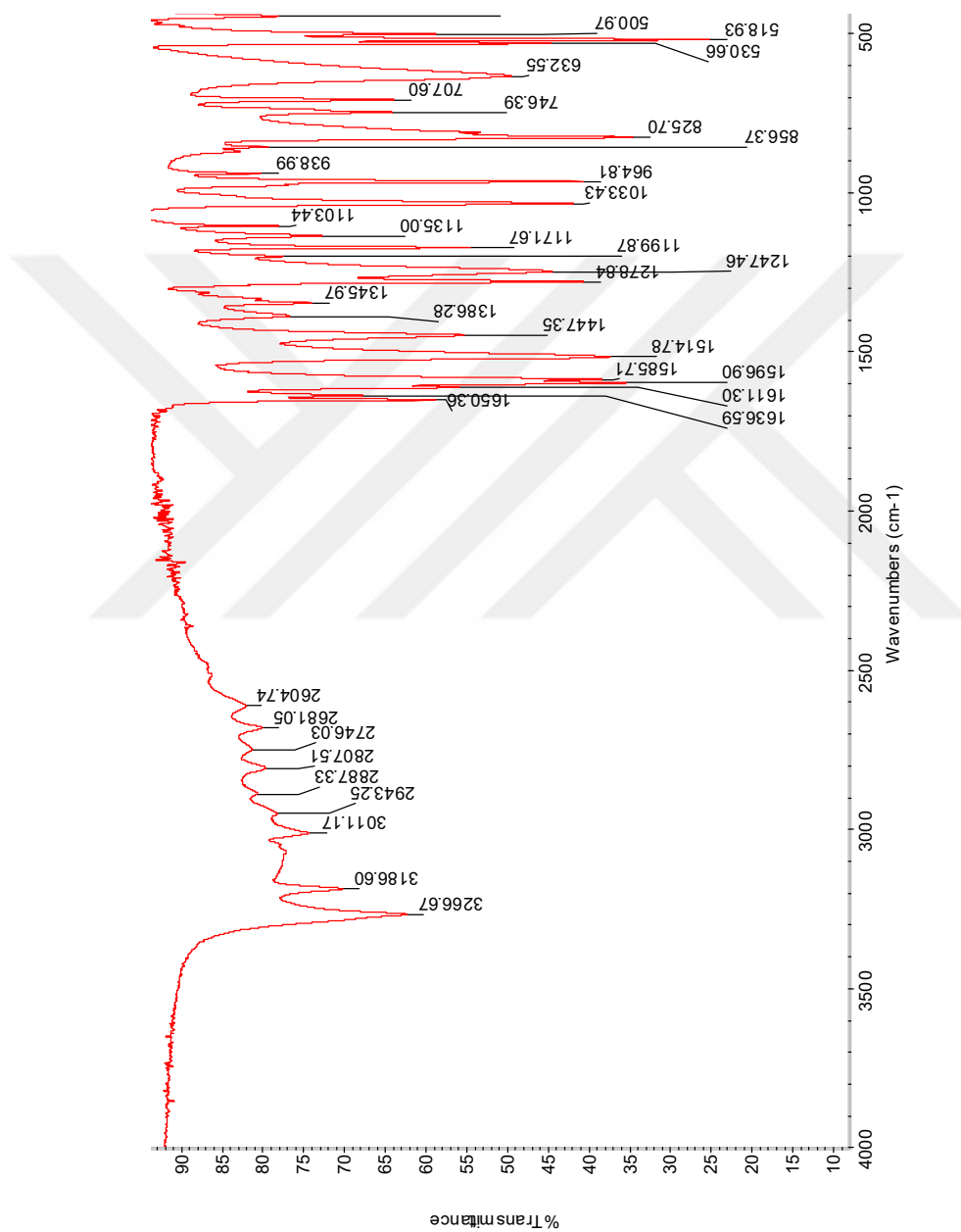
EK 47

Nikotinik hidrazitin 15 FT-IR Spektrumu



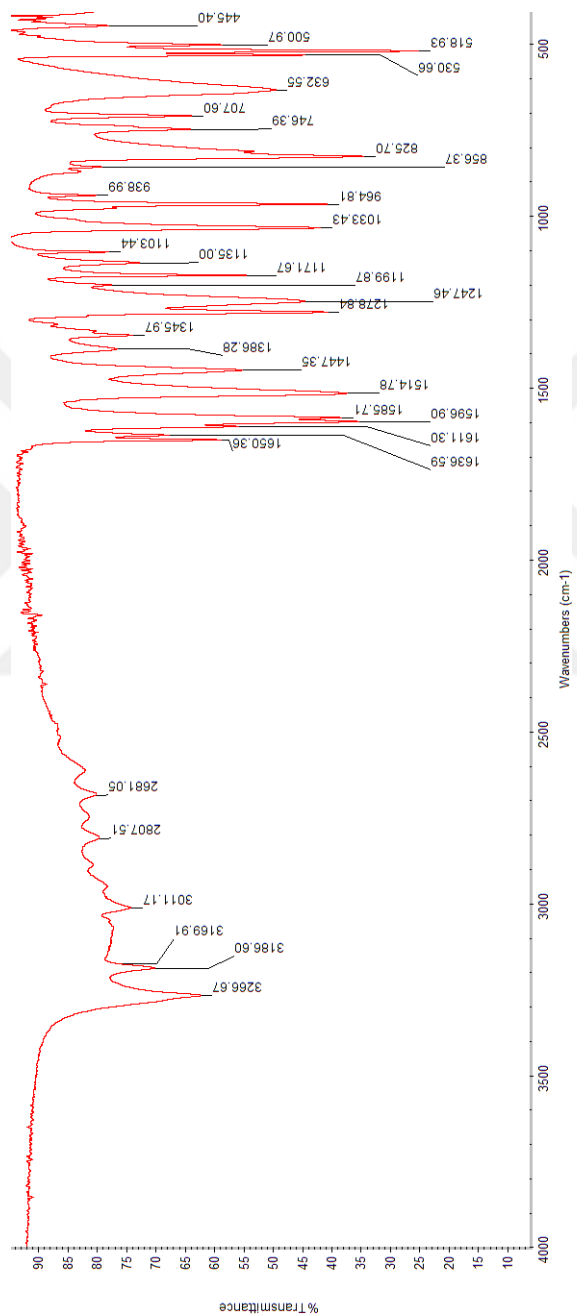
EK 48

(E)-3-(4- hidroksi fenil)akrilik hidrazitin 16 FT-IR Spektrumu



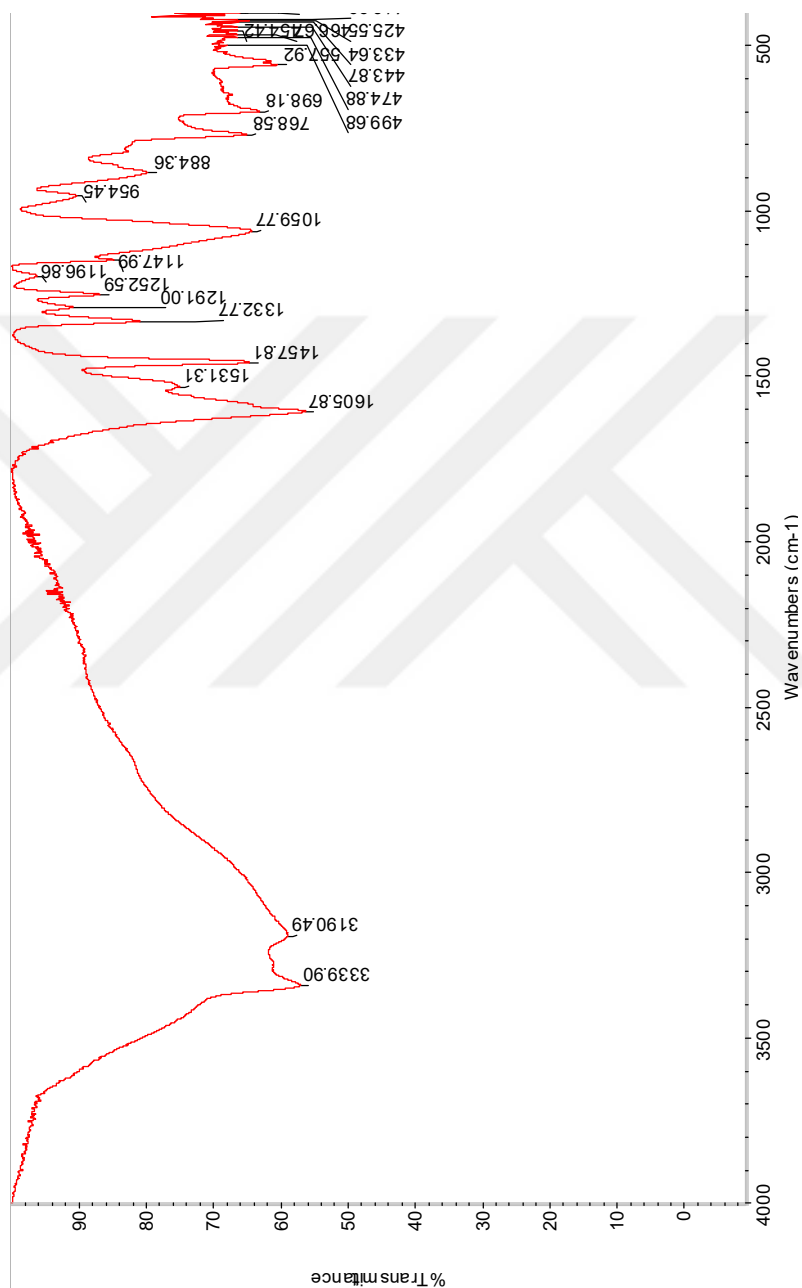
EK 49

(2E)-3- fenilakrilik hidrazitin 17 FT-IR Spektrumu



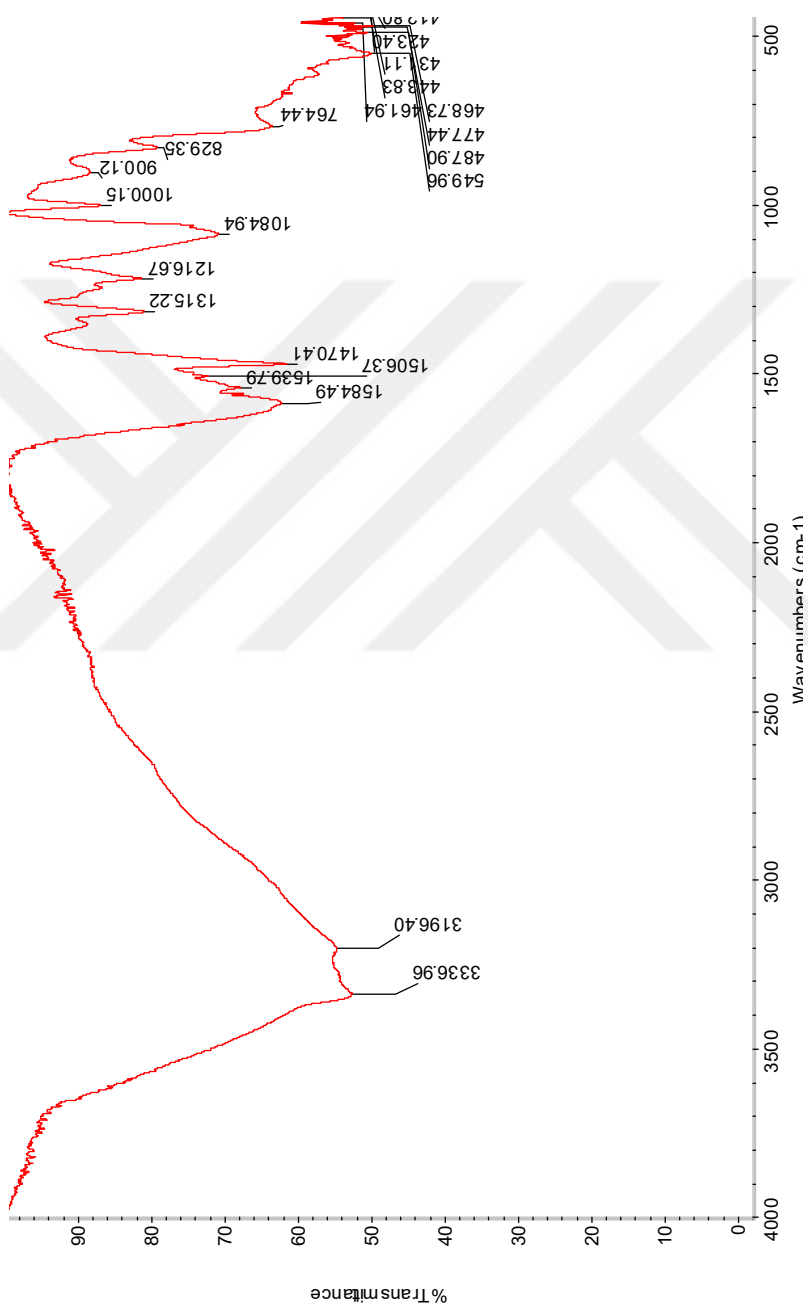
EK 50

2- hidroksibenzo hidrazitin 18 FT-IR Spektrumu



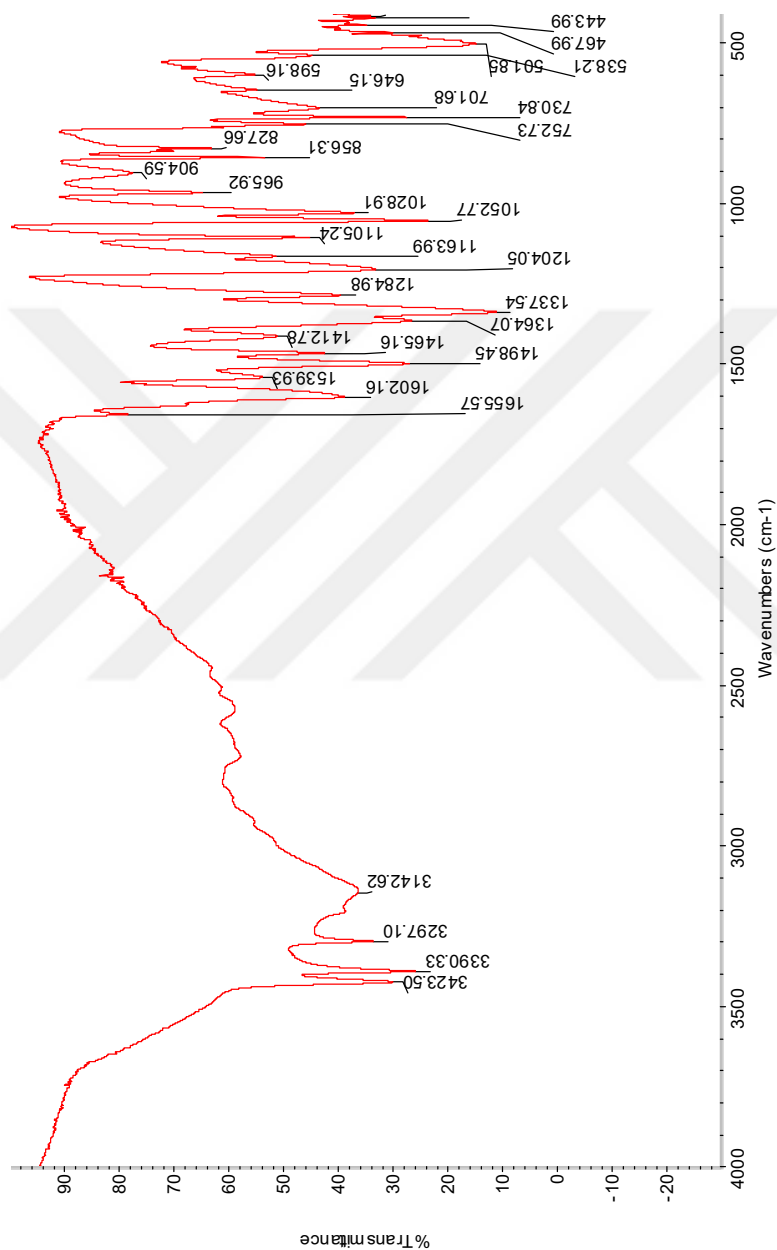
EK 51

5-amino-2-hidroksibenzo hidrazitin 19 FT-IR Spektrumu



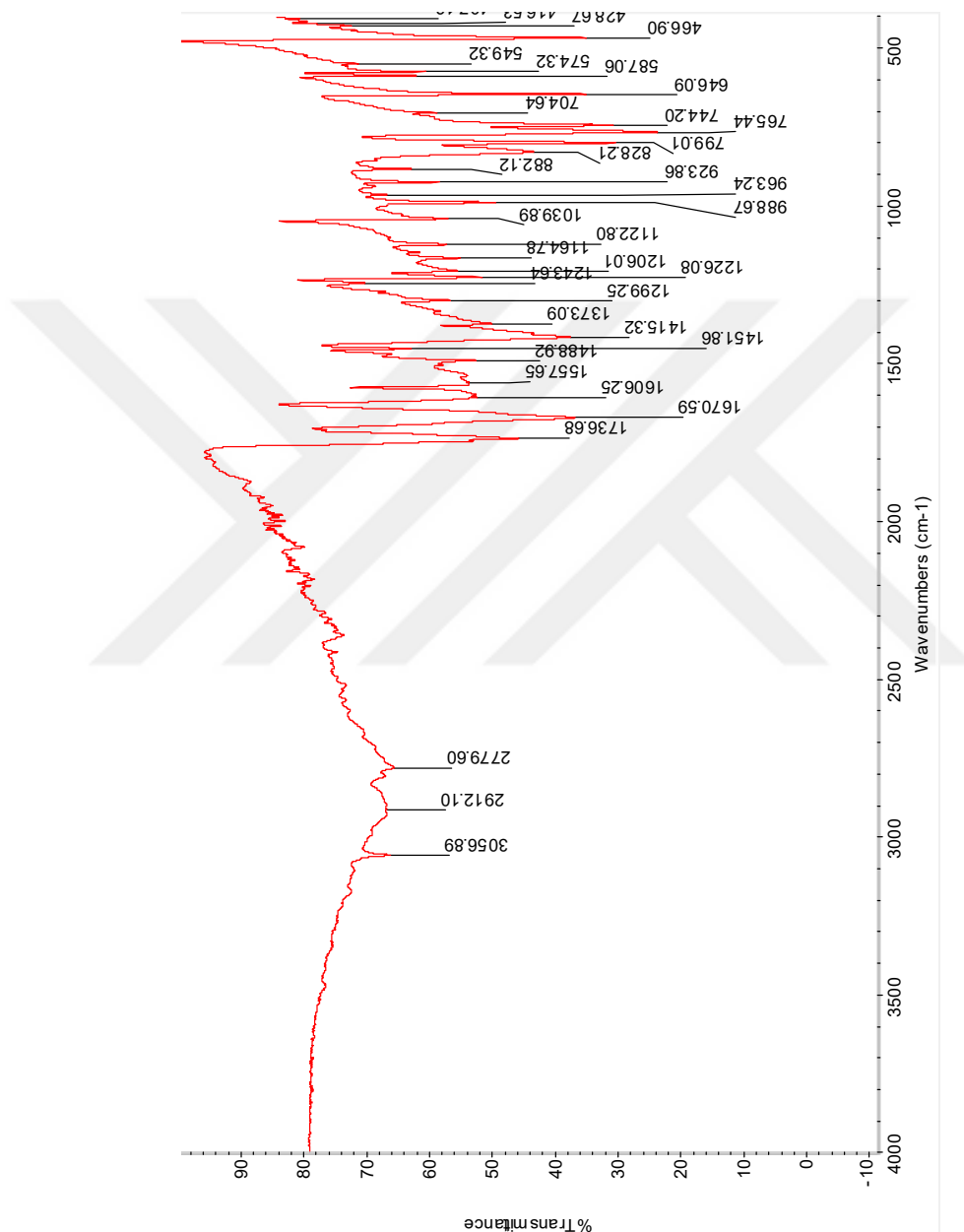
EK 52

3,4,5- hidroksibenzohidrazitin 20 FT-IR Spektrumu



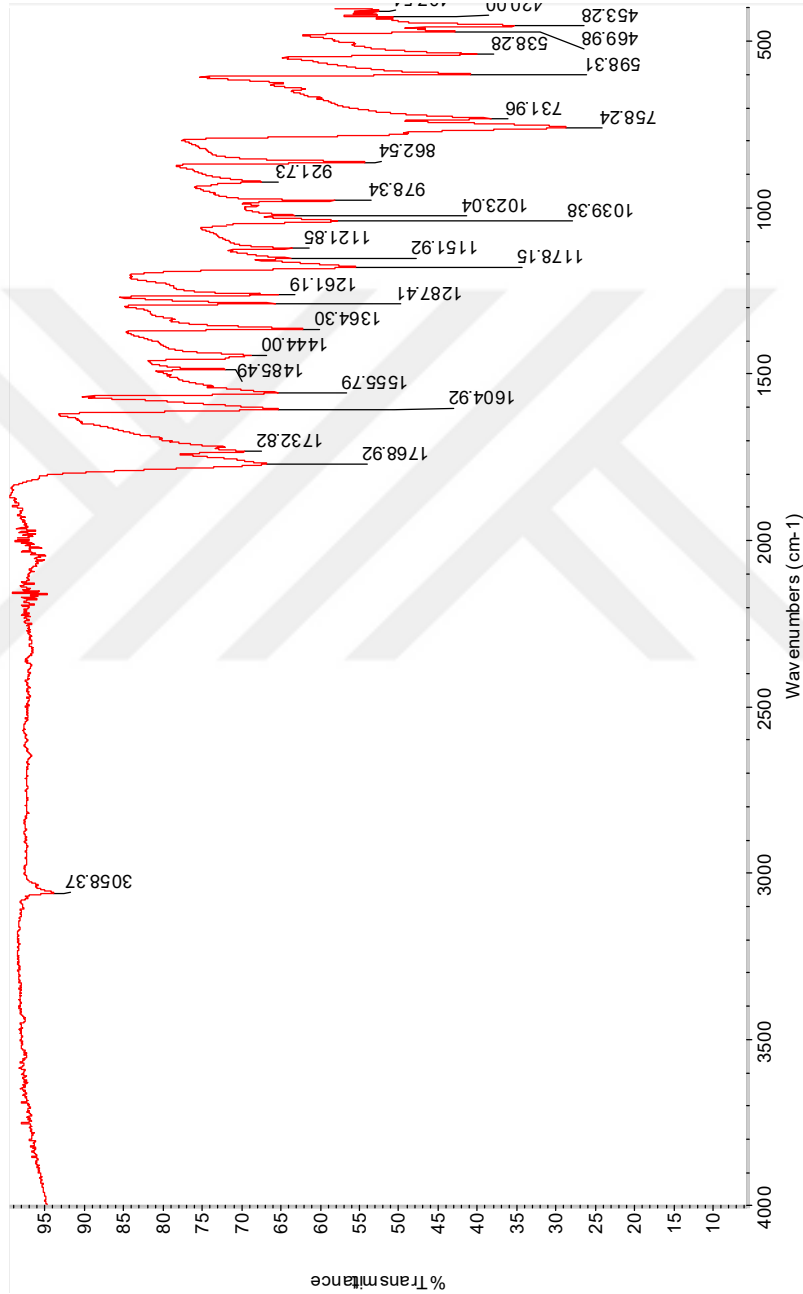
EK 53

2-okso-2H-kromen-3-karboksli asitin 23 FT-IR Spektrumu



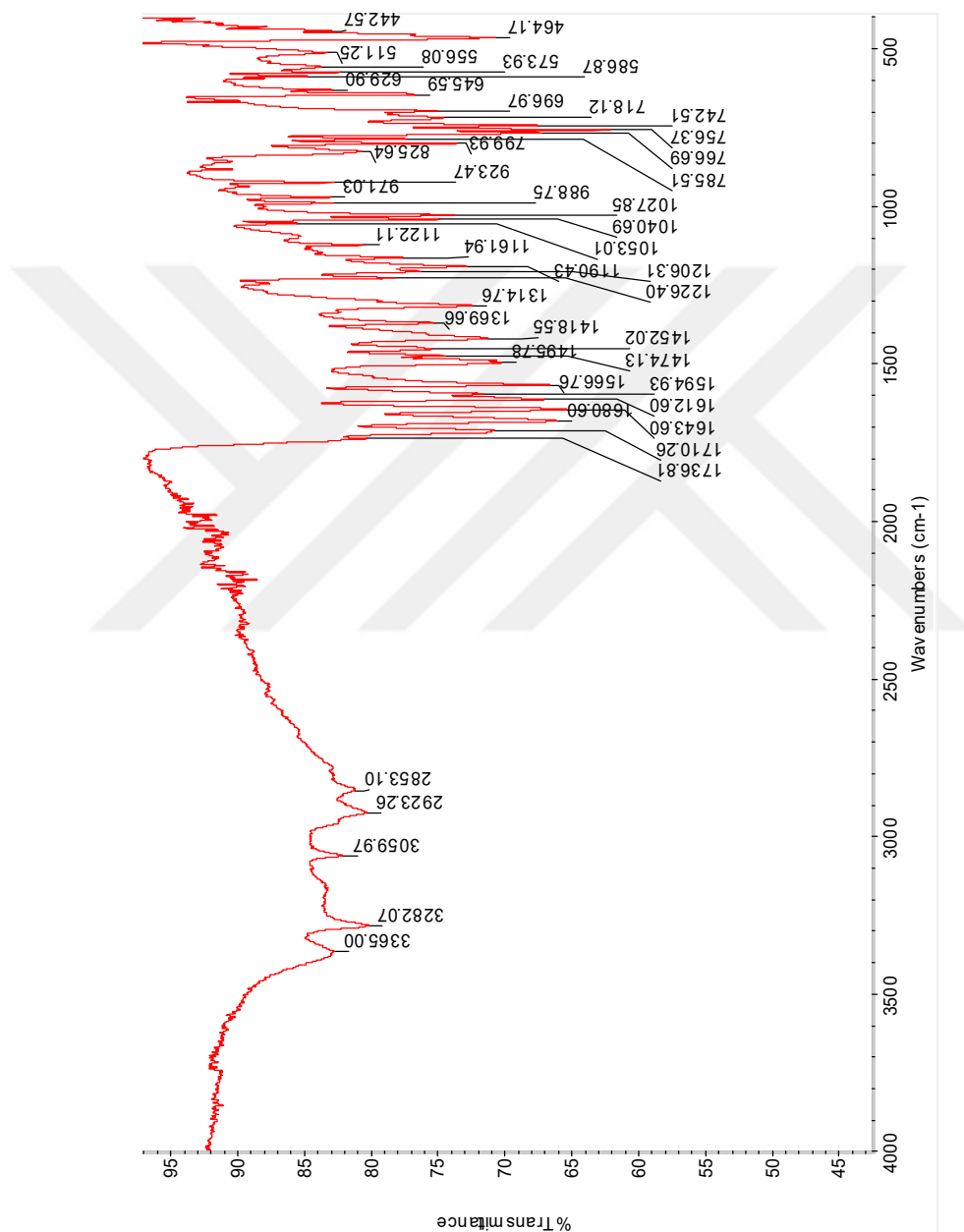
EK 54

2-okso-2H-kromen-3-karbonil klorürün 25 FT-IR Spektrumu



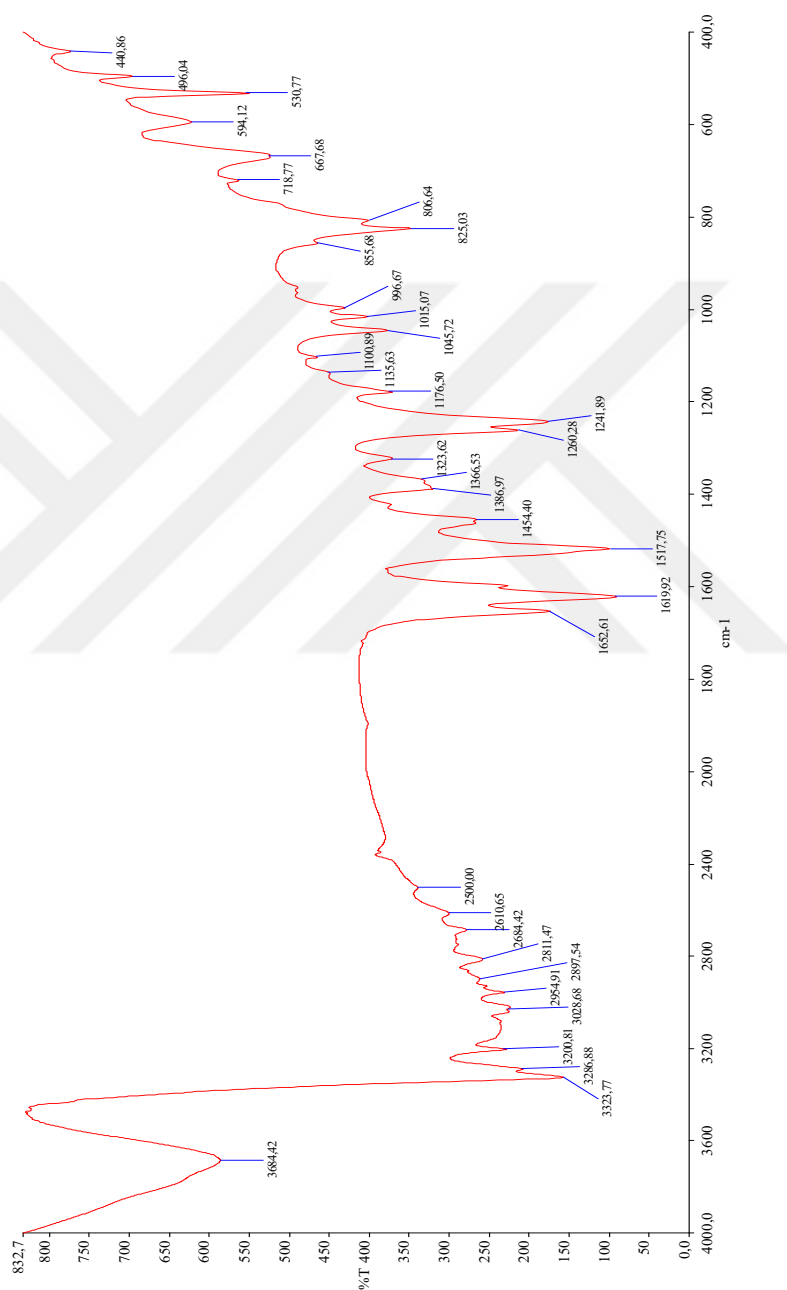
EK 55

N'-(2-okso-2H-kromen-3-karbonil)nikotinohidrazitin 26 FT-IR Spektrumu



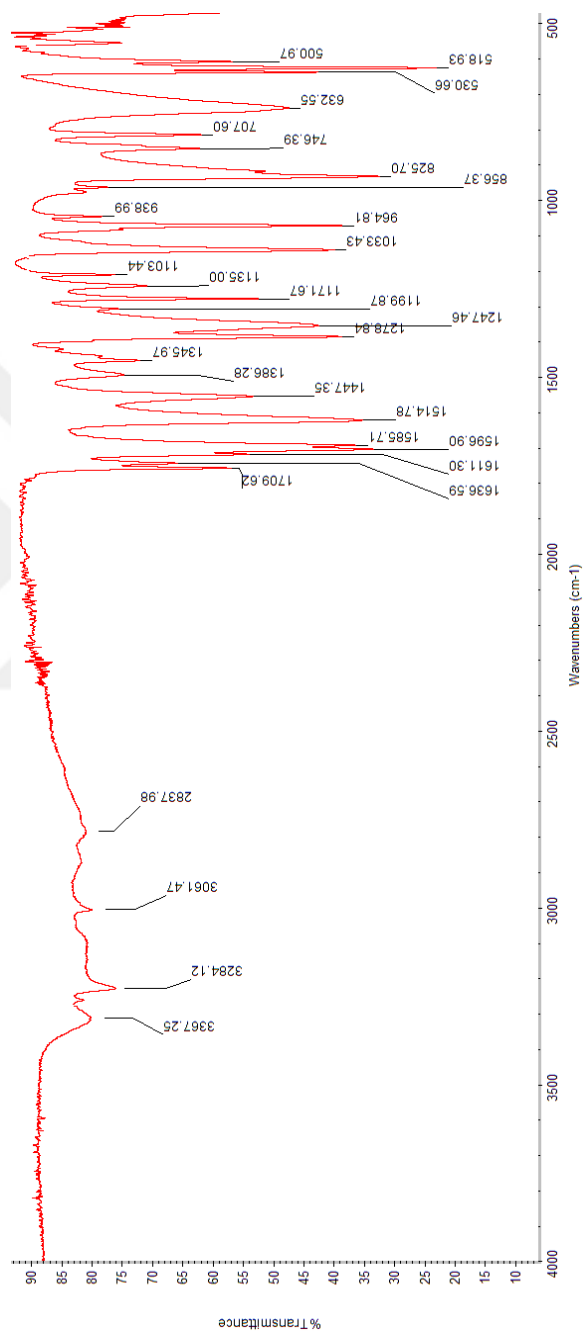
EK 56

(E)-N'-(3-(4-hidroksifenil)akrilol)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 27
FT-IR Spektrumu



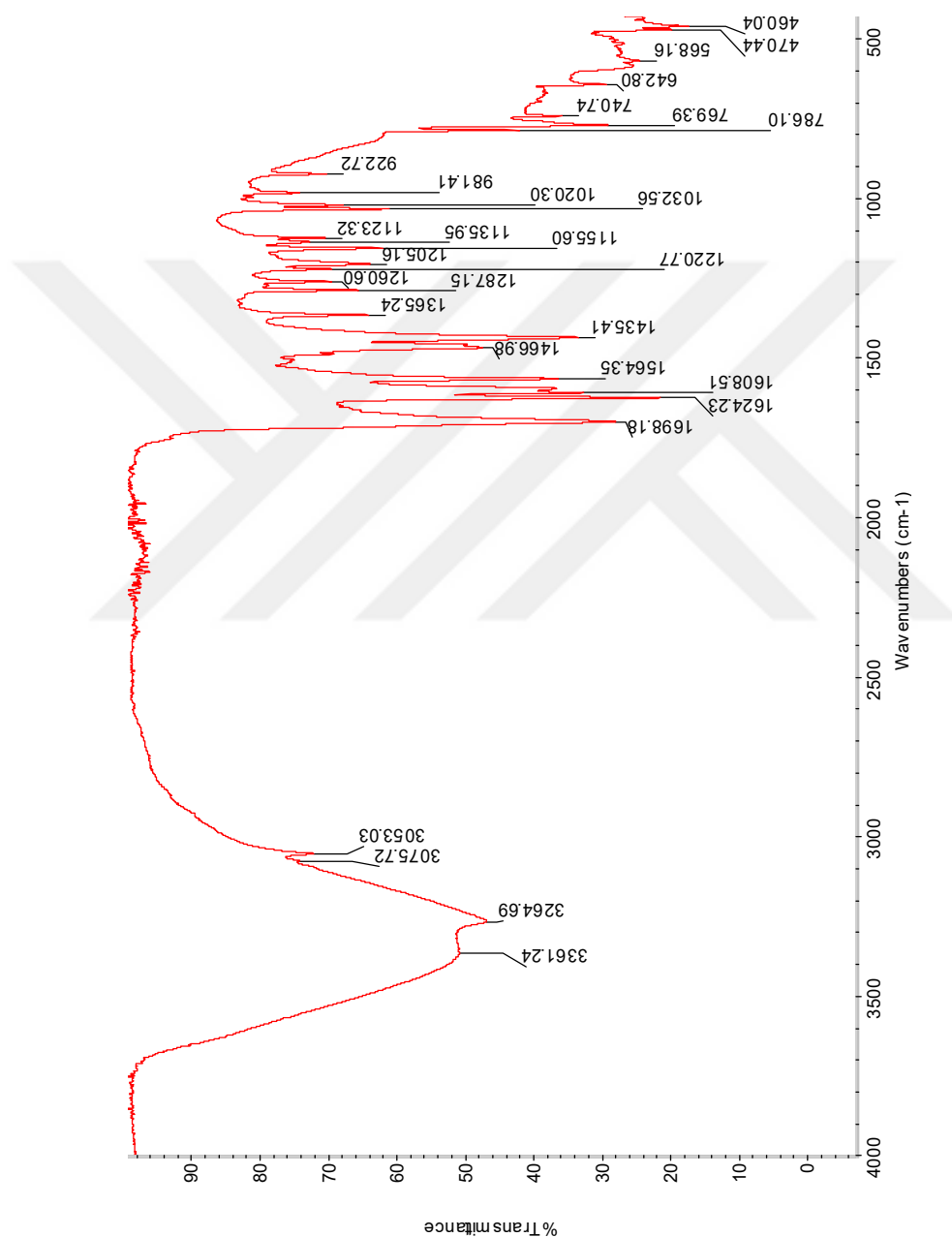
EK 57

(E)-N'-sinnamol-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 28 FT-IR Spektrumu



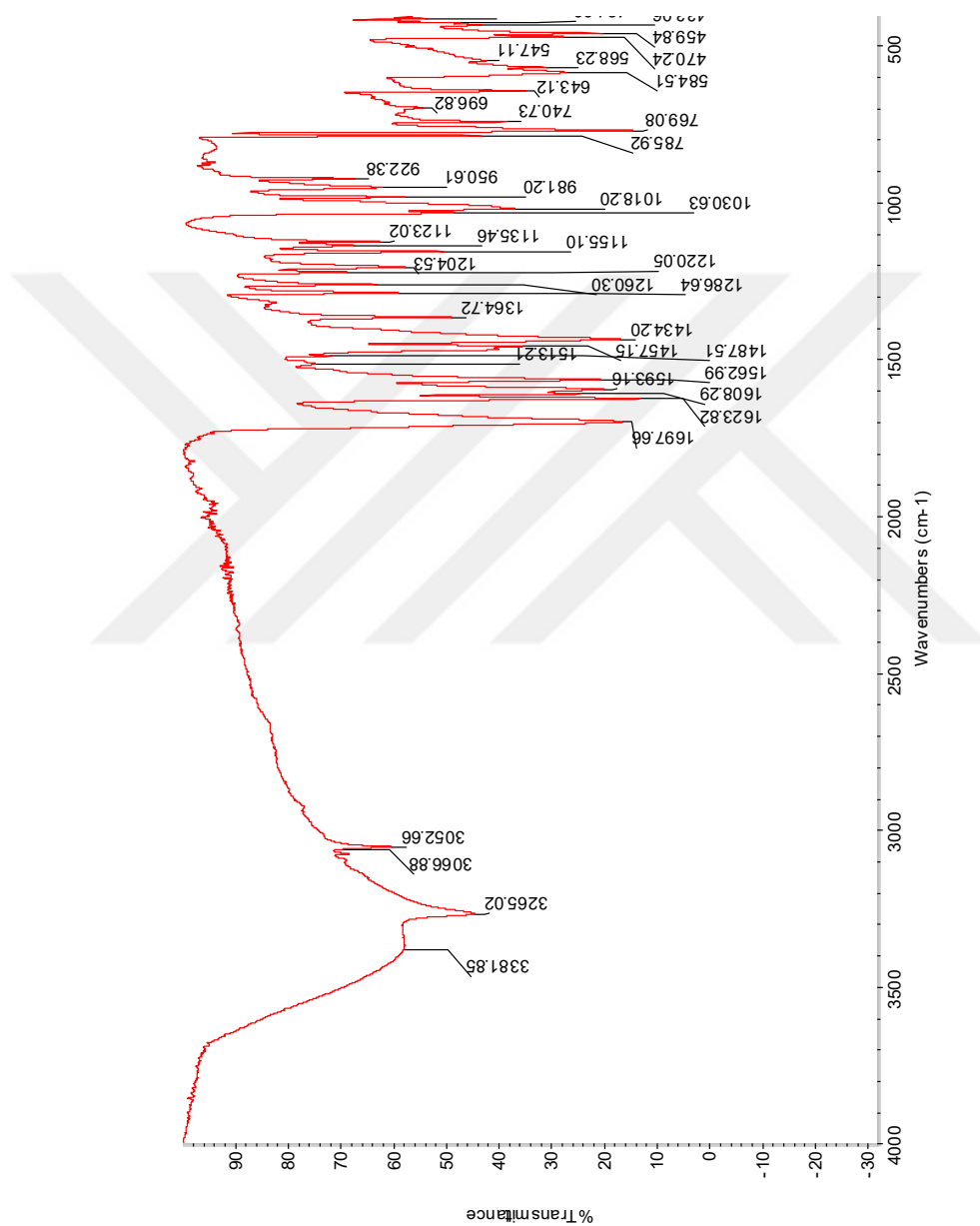
EK 58

**N'-(2-hidroksibenzoil)-(2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 29 FT-IR
Spektrumu**



EK 59

N'-(5-amino-2-hidroksibenzoil)-2-okso-2H-kromen-3-karbohidrazitin 30 FT-IR Spektrumu



EK 60

2-okso-N'-(3,4,5-trihidroksibenzoil)-2H-kromen-3-karbohidrazitin 31
FT-IR Spektrumu

