
Araştırma Makalesi / Research Article

Süstitüe 4-Metilkumarinlerin Sentezi ve Karakterizasyonu

Kamiran SARAÇ*

*Bitlis Eren Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi,
Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü, Bitlis, Türkiye*

Özet

Bu çalışmada süstitüe 4-metilkumarin türevleri bileşik sentezlendi. Süstitüe 4-metilkumarin sentezi için süstitüe fenol ve etil asetoasetat maddelerinden çıkarak iyi bir verimle kumarin eldesini mümkün kılan pechmann yöntemi seçildi. Katalizör olarak sülfürik asit kullanıldı. Elde edilen bileşikler kristallendirme yöntemi ile saflaştırılıp yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Kumarin, Pechmann, Aroil klorür, Fenol

Synthesis and Characterization of Substitued 4-Methylcoumarin

Abstract

In this study, substituted 4-methylcoumarin derivates were synthesized in the presence of sulfuric acid as a catalyst via Pechmann condensation reaction starting from substituted phenol and ethyl acetoacetate. The synthesized compounds were purified through crystallization and characterized with FT-IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR, respectively.

Keywords: Coumarins, Pechmann, Aroyl chloride, Phenol

1. Giriş

Kumarinler piron halkasının benzen halkası ile kondensasyonu sonucu benzopiron olarak bilinen heterosiklik bileşiklerdir [1]. Serbest halde ilk defa 1820 yılında vogel tarafından tonka baklasının tohumlarından izole edilmiştir [2-3]. Kumarinler ve türevleri pechmann, knovengel, witting ve perkin gibi farklı yöntemlerle sentezlenebilen türevleri ilk defa 1868 yılında perkin yöntemiyle sentezlenmiştir [4-6]. Kumarinler renksiz bileşiklerdir. Ancak kumarin halkasına takılan süstitüentlere göre renkli yapılabilmektedir. Ayrıca takılan süstitüentlerin konumuna göre farklı özellik göstermektedir. Örneğin 7 konumunda elektron verici gruplar bulunduran yapılar floresans özelliği, 6 konumunda hidroksit yapılı olanlar anti fungal özelliği gösterir [7-9].

Kumarinler anti bakteriyel, anti HIV, anti karsinojen, antikoagulan (kanın pıhtılaşmasını engeller), ateş düşürücü, vazodilatör (damar genişletici) gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiptir [10-14].

Organik kimyada önemli bir yere sahip olan kumarinler, gıda, parfüm katkı maddesi, boya, serbest radikal yok edici gibi birçok uygulama alanında mevcut olup gelişen teknolojide artarak yer almaktadır [15-18].

*Sorumlu Yazar: ksarac@beu.edu.tr

2. Materyal ve Metot

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Başlangıç maddeleri, 4-t-Bütil-2-metilfenol, 4-t-Bütilfenol, 3-Metilfenol, 2-t-Bütilfenol, 4-Metilfenol ve Etil asetoasetat ticari olarak temin edildi. Çözücü ve katalizör olarak sülfürik asit kullanıldı.

2.2. Spektroskopik Çalışmalar

Elde edilen ürünlerin karakterizasyonunda erime noktası Elektrotermal 9100 erime noktası tayin cihazı ile belirlendi. IR ölçümleri için Perkin Elmer Spektrum 100 serisi FT-IR Spektrofotometresi kullanıldı. ¹H ve ¹³C-NMR ölçümleri için Bruker Ascend TM 600 MHz spektrofotometresi ve çözücü olarak CDCl₃ kullanıldı.

2.3. Gerçekleştirilen Reaksiyonlar ve Sentezlenen Maddeler

2.3.1. 6-t-Bütil-4,8-dimetilkumarin Sentezi (1)

%98'lik sülfürik aside (6 mL), 4-t-Bütil-2-metilfenol (1.18g.10mmol) bileşiğin etil asetoasetattaki (1,5 mL, 12 mmol) çözeltisi damla damla ilave edildi. Oluşan karışım su banyosunda 75-80 °C de 2 saat ısıtıldı. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve buzlu su içine döküldü. Karışımın buzlu su içine dökülmesiyle beraber çökme başladı. Elde edilen çökelek vakumda süzülde, suyla iyice yıkandı ve süzgeç kâğıdı üstünde açık havada kurutulan hamürün metanolde kristallendirildi. 0.90g (%40) kapalı formülü: C₁₅H₁₇O₂ MA: 229.14 g/mol E.N: 157-159 °C (Tablo 1:1).

2.3.2. 6-t-Bütil-4-metilkumarin Sentezi (2)

%98'lik sülfürik asit (6 mL), 4-t-Bütilfenol (1,5g.10 mmol) ve etil asetoasetat (1,5 mL, 12 mmol) yukarıdaki 1'in hazırlanmasında kullanılan prosedüre göre sentezlendi. 0,79 g (%35) kapalı formülü: C₁₅H₁₇O₂ MA: 215,17 g/mol E.N: 119-121 °C (Tablo 1:2).

2.3.3. 4,7-Dimetilkumarin Sentezi (3)

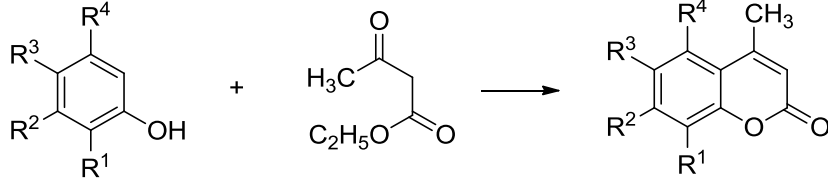
%98'lik sülfürik asit (6 mL), 3-Metilfenol (1,08g.10mmol) etil asetoasetat (1,5 mL, 12 mmol) yukarıdaki 1'in hazırlanmasında kullanılan prosedüre göre sentezlendi. 1,00 g (%30) kapalı formülü: C₁₀H₉O₂ MA: 161,15 g/mol E.N: 128-129 °C (Tablo 1:3).

2.3.4. 8-t-Bütil-4-metilkumarin Sentezi (4)

%98'lik sülfürik asit (6 mL), 2-t-Bütilfenol (1,5g.10mmol) etil asetoasetat (1,5 mL, 12 mmol) yukarıdaki 1'in hazırlanmasında kullanılan prosedüre göre sentezlendi. 0,80g (%38) kapalı formülü: C₁₃H₁₆O₂ MA: 204,17 g/mol E.N: 120-122 °C (Tablo 1:4).

2.3.5. 4,6-Dimetilkumarin Sentezi (5)

%98'lik sülfürik asit (6 mL), 4-Metilfenol (1.08g.10mmol) etil asetoasetat (1,5 mL, 12 mmol) yukarıdaki 1'in hazırlanmasında kullanılan prosedüre göre sentezlendi. 0,90 g (%27) kapalı formülü: $C_{10}H_9O_2$ MA: 161,15 g/mol E.N: 152-154 °C (Tablo 1:5).



1, 2, 3, 4, 5

Şekil 1. Kumarin Sentezi

Tablo 1. Elde Edilen Sübstitüe 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

3. Bulgular ve Tartışma

Bu çalışmada sübstitüe fenoller etil asetoasetat ile etkileştirilerek 1, 2, 3, 4 ve 5 bileşikleri sentezlendi. Yöntem olarak iyi bir verimle kumarin eldesini mümkün kılan von pechman seçildi. Bileşikler kristallendirme yapılarak saflaştırılıp yapıları IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Elde edilen sonuçlar beklenen yapılarla uyumlu bulundu.

3.1. İnfrared (IR) Spektrumu

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumundaki kumarinin belirleyici keskin piki (C=O) lakton karbonilidir.

Tablo 2. Elde Edilen Sübstitüe Kumarinlerin İnfrared Spektrum Değerleri

Bileşik	Aromatik (C=O) gerilme titreşimi (cm ⁻¹)	Aromatik (C=C) gerilme titreşimi (cm ⁻¹)	Alifatik (C-O) gerilme titreşimi (cm ⁻¹)
1	1710	1587	1147
2	1714	1622	1182
3	1698	1619	1145
4	1715	1625	1179
5	1707	1609	1175

3.2. Nükleer Manyetik Rezonans ($^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$) Spektrumları

Sentezlenen yapıların $^1\text{H-NMR}$ spektrumundaki kumarin halkasının oluşumuna ait karakteristik pik (CH) (C-3) hidrojenin sigma (δ) değeri yaklaşık 6,2 ppm civarlarında çıkmasıdır, $^{13}\text{C-NMR}$ 'ında ise lakton karbonun (C=O) sigma (δ) değeri yaklaşık 160 ppm civarlarında çıkmasıdır.

Tablo 3. Elde Edilen Sübstitüe Kumarinlerin Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrum Değerleri

Bileşik	$^1\text{H-NMR(ppm)}$	$^{13}\text{C-NMR(ppm)}$
1	6,30 (CH) (C-3)	163 (lakton)
2	6,25 (CH) (C-3)	164 (lakton)
3	6,15 (CH) (C-3)	163 (lakton)
4	6,30 (CH) (C-3)	164 (lakton)
5	6,20 (CH) (C-3)	163 (lakton)

4. Tartışma ve Sonuç

Süstitüe fenol ve etil asetoasetat'ın sülfürik asit katalizörlüğünde sentezlenen reaksiyonlar Şekil 1'de gösterilmiştir. Sentezlenen bu bileşikler kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı ve verimleri sırasıyla %40, %35, %30, %38, %27 hesaplandı, erime sıcaklıkları 115°C nin üzerinde ölçüldü. Bileşiklerin tablo-2' te verilen IR spektrumlarında belirleyici lakton karbonil pikleri 1710 cm^{-1} (**1**), 1714 cm^{-1} (**2**), 1698 cm^{-1} (**3**), 1715 cm^{-1} (**4**) ve 1707 cm^{-1} (**5**) görüldü, Bileşiklerin Tablo-3'te $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda belirleyici lakton karbon piki (C=O) 163 ppm (**1,3 ve 5**), 164 ppm (**2 ve 4**) görüldü, yine aynı tabloda $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde **1** bileşiğinin 1,35ppmde $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ (C-6) protonları singlet, kumarin halkasının oluşumunu belirleyen karakteristik (CH) (C-3) protonu 6,30 ppm'de singlet ve aromatik halkaya ait (C-5 ve C-7) deki protonlar 7,45 ppm'de singlet olarak görülmektedir. Ayrıca çıkış maddesinde kullanılan fenolün (OH) protonu 5,35 ppm'de gözlenmemiştir **2** bileşiğinin 1,35 ppm'de $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ (C-6) protonları singlet, kumarin iskeletinin oluşum (CH) (C-3) protonu 6,25 ppm'de singlet ve 7,10-7,70 ppm arasında aromatik protonlar multipler görülmektedir. **3** bileşiğinin 2,30 ppm'de (CH_3) (C-4 ve C-7) protonları singlet kumarinin karakteristik (CH) (C-3) protonu 6,15 ppm'de singlet ve 6,95-7,50 ppm arasında multipler olarak görülmektedir. **4** bileşiğinin 1,35 ppm'de $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ (C-8) protonları singlet, kumarin iskeletinin oluşum (CH) (C-3) protonu 6,30 ppm'de singlet ve 7,20-7,80 ppm arasında aromatik protonlar multipler görülmektedir. **5** bileşiğinin 2,35 ppm'de (CH_3) (C-4 ve C-6) protonları singlet kumarinin karakteristik (CH) (C-3) protonu 6,20 ppm'de singlet ve 7,20-7,40 ppm arasında multipler olarak görülmektedir tüm bu veriler sentezlenen bileşiklerin yapılarını doğrulamaktadır.

Kaynaklar

1. Nachiket D. Shashikant P.Santosh D. Deepak M. Madhuri S. Vishal T. and Mangesh B.H. 2010. Synthetic and pharmacological profiles of coumarins, Scholars Research Library Archives of Applied Science Research, 2: 65-71.
2. Sethna M., Shah M. 1945. The Chemistry of Coumarin, Chemical Reviews, 36: 1-62.
3. Coffey S., Rood S. 1977. Chemistry of Carbon Compounds, Tetrahedron letters, 21: 1197-1200

4. Masoud M., Faranak N. 2012. Polyvinylpolypyrrolidone-bound boron trifluoride (PVPP-BF₃), a mild and efficient catalyst for synthesis of 4-methyl coumarins via the Pechmann reaction, *Comptes Rendus Chimie*, 15: 530-532.
5. Bailey G.C., Boettner F. 1921. Production of coumarins from maleic and malic acids, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 13: 905-906.
6. Perkin W.H. 1868. On the artificial production of coumarin and formation of its homologues. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 21: 53-63.
7. Giles E., Poulou M.P., Karanis M., Varagianis A. 2003. *Analtica Chimica Acta*.
8. Topkaya T.D., Alp S. 2010. Kumarin türevlerinin sentezleri, karakterizasyonları ve sensör uygulamaları, Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
9. Maria E., Riveiro A.M., Ramiro V., Natalia G., Graciela F., Lidia P., Emilio R.C., Carina S., Carlos D. 2008. Structural insights into hydroxycoumarin-induced apoptosis in U-937 cells, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16:2665–2675.
10. Inoue Y., Kondo H., Taguchi M., Jinbo Y., Sakamoto F., Tsukamoto G.J. 1994. Synthesis and antibacterial activity of thiazolopyrazine-incorporated tetracyclic quinolone antibacterials, *J. Med. Chem.*, 37: 586-592.
11. Ivezic Z., Trkovnik M. 2000. Synthesis of some new coumarin-quinolone carboxylic acid *journal of heterocyclic chemistry*, 37: 137-141.
12. Kempen I., Papapostolou D., Thierry N., Pochet L., Couterotte S., Masereel B., Foidart J.M., Reboud-Ravaux M., Noel A., Pirotte B. 2003. 3-Bromophenyl 6- acetoxymethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxylate inhibits cancer cell invasion in vitro and tumour growth in vivo, *British Journal of Cancer*, 88: 1111-1118.
13. Manolov I. D. 2003. Synthesis and pharmacological investigations of some 4-hydroxycoumarin derivatives. *Arch. Pharm.*, 336: 83p.
14. Hoult J.R.S., Paya M. 1996. Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential. *General Pharmacology*, 27: 713-722.
15. Daryoush Z., Mahshad Serehneh D. 2014. Recyclable CMK-5 supported sulfonic acid as an environmentally benign catalyst for solvent-free one-pot construction of coumarin through Pechmann condensation, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 391: 88–91.
16. Meuly W.C., Kirk-Othmer. 1979. *Encyclopedia of Chemical Technology*, Wiley Interscience Publishers, 7: 1157-1160.
17. Abdel-Mottaleb M.S.A., Antonious M.S., Abo-Aly M.M., Ismaiel L.F.M., El-Sayed, B.A., Sherief A.M.K. 1989. Photophysics and dynamics of rigidized coumarin laser dyes. *Journal of Photochemistry and Photobiology, A: Chemistry*, 50: 259-273.
18. Mora A., Paya M.J.L., Alcaraz, M.J. 1990. Structure-activity relationships of polymethoxyflavones and other flavonoids as inhibitors of nonenzymic lipid peroxidation, *Biochemical Pharmacology*, 40: 793-797.

Geliş Tarihi: 19/02/2015

Kabul Tarihi: 10/06/2015