ÇEŞİTLİ KALKON-KUMARİN HİBRİD BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ[1]

SYNTESİS OF VARİOUS CHALCONE-COUMARİN HYBRİD COMPOUNDS

Mehmet ERŞATIR
Kimya Anabilim Dalı

E.Sultan GİRAY
Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Oksijen içeren heterosiklik bileşiklerden olan kumarinler; geniş bir bitki grubunda doğal olarak bulunan ve ticari kullanımları için yıllardır bitkilerden izole edilmelerinin yanında sentetik olarak da üretilen önemli bir gruptur.

Kumarin türevleri, geniş bir biyolojik aktiviteye sahip olmaları nedeniye özellikle ilaç sektörü için önemli bileşiklerdir. Ayrıca parfüm, gıda, plastik, boya endüstrisi gibi geniş kullanım alanları mevcuttur.

Kalkonlar flavonoid ailesine ait doğal ya da sentetik bileşiklerdir. Kimyasal olarak üç karbonlu bir α, β-doymamış karbonil sistemiyle birbirine bağlanan iki aromatik halkadan oluşurlar. Pek çok kalkon türevi geniş bir biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu yüzden kalkon türevleri üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Bu çalışmada kalkon sentezinde kullanılacak 3-asetilkumarin bileşiği geleneksel yöntem ve ultrasonik titreşimle sentezlenmiş, ikinci basamakta ise benzaldehit türevleriyle reaksiyona sokularak ve üç farklı katalizör kullanılarak 5-24 saat zaman aralığında %40-92 verimle beş farklı kalkon türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: 3-asetilkumarin, kalkon, Amberlist 26A, ultrasonik titreşim.

ABSTRACT

Coumarins, heterocyclic compounds having oxygen, occur naturally in a number of plants. They are isolated from various plants or obtained synthetically, in the commercial uses. Coumarin derivatives are especially important in medicine due to variety of biological activity.Furthermore, their applications range in perfume, food, plastic and dye industries.

Chalcones are natural or synthetic compounds belonging to the flavonoid family.Chemically, they consist of two aromatic rings joined by a three-carbon α, β-unsaturated system.Both extracted from plants and chemical synthesized chalcone derivatives have largely biologically active. Therefore, many investigations have been done on the chalcone derivatives.In this study, we synthesized 3-acetylcoumarin, which will be used for synthesis of chalcone, with traditional method and ultrasonic vibration.In the second step this coumarin compound reacted with benzaldehyde derivatives and three different catalysts.The five desired chalcone derivatives were obtained in %40-92 yields after 2-5 hours reaction time.

Key words: 3-acetylcoumarin, chalcone, Amberlyst 26A, ultrasonic vibration

[1] Aynı başlıklı Yüksek Lisans tezinden üretilmiştir.

Giriş

Flavanoidler, çoğu bitkinin tohum, yaprak, meyve ve çiçeklerinde yoğun olarak bulunan doğal bileşiklerdir. Flavanoidlerin hidroksil radikallerini, süperoksit anyonlarını ve lipit peroksi radikallerini yakaladığı bu yüzden de çok iyi bir antioksidan olduğu çeşitli araştırmalar sonucunda tespit edilmiştir (Bilaloğlu ve ark, 1997).

Kumarinler bitkilerden, özellikle de yeşil bitkilerden izole edilen ve oksijen içeren heterosiklik bileşiklerdendir. Farmakolojik açıdan flavanoid grubuna girerler.Kumarin türevleri özellikle biyolojik aktiviteye sahip oldukları için ilaç endüstrisinde antibakteriyal (Torre ve ark, 2002), antifungal (Ito ve ark, 2003), antikoagulan madde olarak (Kidane ve ark, 2004), bunun yanında, optik beyazlatıcı madde olarak; floresans ve lazer boyar madde yapısında (Murray ve ark, 1982), parfümlerde, sabunlarda, temizlik ürünlerinde ve gıda maddelerinde hoş kokusu nedeniyle ve tatlandırıcı olarak kullanılmaktadırlar.

Kalkon, kimyasal olarak açık zincirli bir flavanoid yapısına sahiptir. Bitkilerde yaygın olarak bulunmakla birlikte, miktarlarının az oluşunun yanı sıra önemli farmakolojik aktivitelere sahip olmaları da araştırmacıları bu bileşiklerin sentezine ve biyolojik aktiviteleri üzerine çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. Yapılan çalışmalarda kalkonların; anti oksidant, anti sıtma, anti ülser, antiviral, antitümör, antimalarial, antileishmanyal (Satyanarayana ve ark, 2004) böcek öldürücü (Rao, Fang ve Tzeng, 2004), anti kanser (Boulamwini ve ark, 2005), anti inflamatuar (Herencia ve ark, 1998) ve anti-HIV (Jiu-Hong Wu ve ark, 2003) aktivitesi gösterdikleri belirtilmiştir.

Hibrid ilaçlar farmakolojik olarak önemli ve popüler bileşiklerdir. Tek bir ilacın yeterli olmadığı durumlarda hibrid ilaçlar daha da önem kazanmaktadır. Hibrid ilaçların en önemli örnekleri kalp rahatsızlıkları ve malarya ile ilgili olanlarıdır.

MATERYAL VE METOD

Materyal

Erime Noktası Tayini: Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının saptanması, toz haline getirilmiş maddenin bir ucu açık kapiler borulara ½ cm kadar doldurularak Elektrotermal 9100 erime noktası için kullanılmıştır.

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

^{1}H ve ^{13}C NMR: NMR spektrumları İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde bulunan Bruker 600 Mhz Ultrashield marka NMR cihazında (^{1}H 600 Mhz , ^{13}C 150 Mhz) alınmıştır.NMR analizlerinde çözücü olarak $CDCl_3$ (çözücü pikleri; δppm H 7.24; δ C 77.23) veya $DMSO_4$-d_6 (çözücü pikleri; δppm H 2.50; δ C 39.51) kullanılmıştır.

Metod

Deneyler iki aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada kalkonların sentezinde de kullanılacak olan 3-asetilkumarin bileşiği sentezlenmiştir. 3-asetilkumarin bileşiğin sentezi iki farklı katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bunun ilki geleneksel olan yöntemdir ve oda sıcaklığında iki boyunlu balonda çözücüsüz ortamda gerçekleştirilmiştir. İkinci yöntemde ise ultra sonik banyoda yine çözücüsüz ortamda deney gerçekleştirilmiştir (Şekil 1).

Geleneksel Yöntemle Sentez

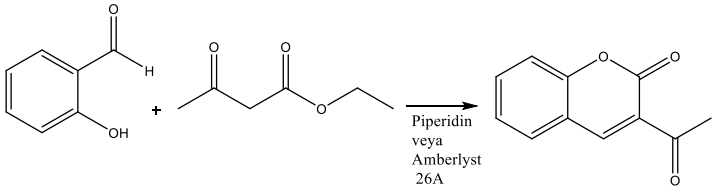
İki boyunlu balona etil asetoasetat (10 mmol), salisilaldehit (10 mmol) eklenerek magnetik karıştırıcıda oda sıcaklığında karıştırılmış daha sonra katalitik miktarda (molce %10) piperidin damla damla eklenmiştir. Piperidin eklenmesiyle birlikte ortam önce sarımsı sonra turuncu renk almıştır. 5 dakika sonra katılaşma gözlenmiş ve deney sonlandırılmıştır. Ortamı nötürleştirmak için %5'lik HCl kullanılmıştır. Katalizörün fazlası asit ile alındıktan sonra sarımsı katı etanolde kristallendirilmiştir. Ürün oluşumu ince tabaka kromatografisi (İTK) [hekzan:etil asetat (4:1)] ile kontrol edilmiştir. Aynı işlem katalizör olarak Amberlyst 26A kullanılarak da tekrarlanmış ve sentezlenen 3-asetil kumarin etanolde kristallendirilmiştir.

Ultrasonik Titreşimle Sentez

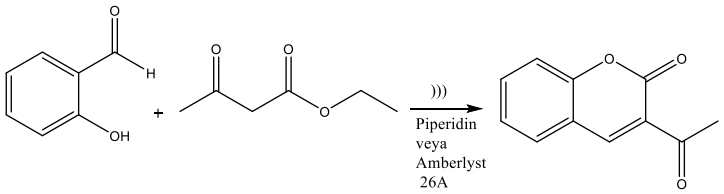
Hem piperidin kullanılarak yapılan hem de Amberlyst 26A kullanılarak yapılan deneyler 10 mmol salisilaldehit ve 10 mmol etilasetoaetat kullanılarak ultrasonik banyoda da gerçekleştirilmiştir (Şekil 2). Sentez sırasında herhangi bir çözücü kullanılmamıştır.

Kalkon Sentezi

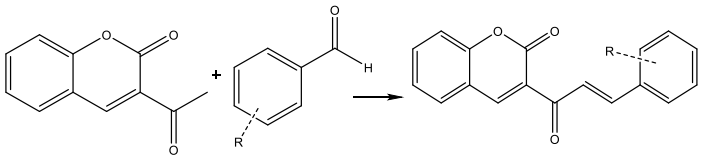
Sentezlenen 3-asetilkumarin bileşiği ikinci aşamada çeşitli kalkon türevlerinin sentezi için kullanılmıştır. Her bir kalkon türevi için iki boyunlu balonda 3-asetil kumarin (10 mmol) ve aldehit bileşiği (10 mmol) (salisilaldehit , 4-metoksibenzaldehit , 4-metilbenzaldehit , benzaldehit ve 4-klorobenzaldehit), 50 ml etanol içinde çözülerek yağ banyosunda magnetik ısıtıcı kullanılarak geri soğutucu altında ısıtılmış, tam çözünme gerçekleştikten sonra katalitik miktarda katalizör (molce %10) (piperidin, NaOH veya Amberlyst 26A) eklenmiştir. Katalizör ilavesi tamamlandıktan sonra karışım magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak geri soğutucu altında 3-9 saat ısıtılmıştır (Şekil 3). Reaksiyon süresince sıcaklık 80^{o}C'yi geçmemiş ve katalizör ilavesinden itibaren katı oluşumu gözlenmiştir. Ürün oluşup oluşmadığı İTK [hekzan:etil asetat (3:2)] ile kontrol edilmiştir. Reaksiyon sonunda oluşan katı soğukta süzülerek alınmış, etanol ile 3 defa yıkama işlemi yapıldıktan sonra kalan katı kloroformda çözülerek kristallendirilmiştir.



Şekil 1. 3-asetilkumarin sentezi genel reaksiyon denklemi



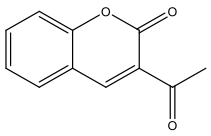
Şekil 2. Ultrasonik titreşimlerle gerçekleştirilen 3-asetilkumarin sentezi



R: H; OH; CH_3; OCH_3; Cl

Şekil 3. Çeşitli kalkon türevlerinin sentezi için genel reaksiyon

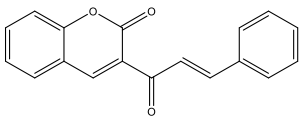
Araştırma Bulguları ve Tartışma
3-asetil-2H-kromen-2-on



Sarı kristal madde; Erime Noktası: 119,8-120,0^oC; Verim (%99)
IR V_{max} (KBR)/cm^{-1}:3029.59(k,C-H), 1738.64(k,C=O), 1674.0(k,C=O),1555.79 ve 1452.87(k,C=C), 1264.24(k,C-O)
δ_H (300 MHz, $DMSO_4$-d_6) 8.65 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 2.58 (s, 3H);

δ_C (75 MHz, $DMSO_4$-d_6) 195.06, 158.39, 154.56, 147.01, 134.45, 130.74, 124.90, 118.12, 116.07, 30.01.

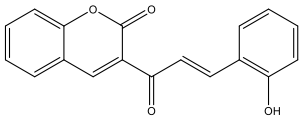
3-Sinnamoil-2H-kromen-2-on



Sarı kristal madde; Erime Noktası: 201-202^oC; Verim (%88)
IR V_{max} (KBR)/cm^{-1}:3029.59(k,C-H), 1738.64(k,C=O), 1674.0(k,C=O),1555.79 ve 1452.87(k,C=C), 1264.24(k,C-O)

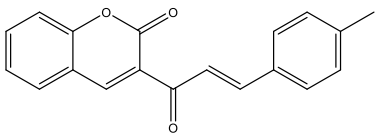
δ_H (300 MHz, $DMSO_4$-d_6) 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J_1= 7.8 Hz, J_2= 1.2 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 5H) ;

(Z)-3-(3-(2-hidroksifenil)akriloil)-2H-kromen-2-on



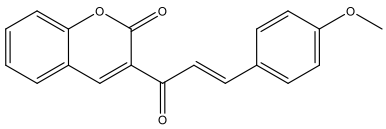
Beyaz kristal madde; Erime Noktası: 280-281^{o}C; Verim (%55)
IR V_{max} (KBR)/cm^{-1} :3121.17(k,OH), 3029.59(k,C-H), 1738.64(k,C=O), 1674.0(k,C=O),1555.79 ve 1452.87(k,C=C), 1264.24(k,C-O)
δ_H (300 MHz, $DMSO_4$-d_6) 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J_1= 7.8 Hz, J_2= 1.5 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 5.35 (s, 1H);

(Z)-3-(3-(p-tolil)akriloil)-2H-kromen-2-on



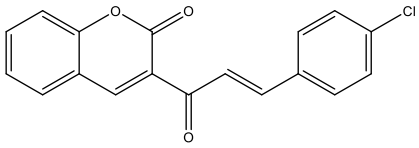
Sarı kristal madde; Erime Noktası: ^{o}C; Verim (%87)
IR V_{max} (KBR)/cm^{-1} :3029.59(k,C-H), 1738.64(k,C=O), 1674.0(k,C=O),1555.79 ve 1452.87(k,C=C), 1264.24(k,C-O)
δ_H (300 MHz, $DMSO_4$-d_6) 8.59 (s, 1H), 8.39 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 7.73-7.60(m, 2H), 7.51-7.41 (m, 4H), 2.43 (s, 3H) ;

(Z)-3-(3-(4-metoksifenil)akriloil)-2H-kromen-2-on



Sarı kristal madde; Erime Noktası: 205-206^{o}C; Verim (%92)
IR V_{max} (KBR)/cm^{-1} :3029.59(k,C-H), 1738.64(k,C=O), 1674.0(k,C=O),1555.79 ve 1452.87(k,C=C), 1264.24(k,C-O)
δ_H (300 MHz, $DMSO_4$-d_6) 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J_1= 7.8 Hz, J_2= 1.2 Hz, 1H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 4H), 3.84 (s, 3H) ;

(Z)-3-(3-(4-klorofenil)akriloil)-2H-kromen-2-on



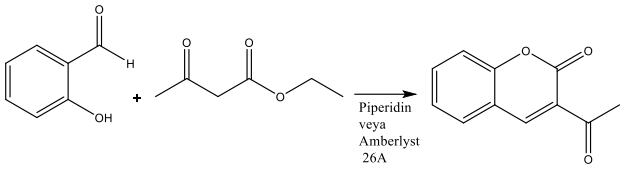
Sarı kristal madde; Erime Noktası: 188-190^{o}C; Verim (%78)
IR V_{max} (KBR)/cm^{-1} :3029.59(k,C-H), 1738.64(k,C=O), 1674.0(k,C=O),1555.79 ve 1452.87(k,C=C), 1264.24(k,C-O), 756.12(k,C-Cl)
δ_H (300 MHz, $DMSO_4$-d_6) 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87-7.55 (m, 5H), 7.52-7.42 (m, 3H) ;

Bu tez çalışmasında çözücüsüz ortamda piperidin ve Amberlyst 26A katalizör olarak kullanılarak oda sıcaklığında ve ultrasonik titreşimle 20-25^{o}C sıcaklık aralığında iki farklı yöntemle 3-asetilkumarin sentezlenmiştir. Genel tepkime denklemi ve bu tepkimeye ait mekanizma Şekil 4.1 ve Şekil 4.2 de verilmiştir. 10 mmol salisilaldehit ve 10 mmol etilasetoasetat kullanılarak oda sıcaklığında çözücü kullanmadan geleneksel yöntemle gerçekleştirilen deneylerden piperidinin katalizör olarak kullanılarak literatürde bilinen şekliyle yapılmış ve %93 verim elde edilmiştir. Etil asetoasetat ve salisilaldehitten (1:1) oranında alınarak yapılan her deney sonunda elde edilen sarımsı madde üzerinde turuncu renkte katalizör kalıntısı kalmış ve yapılan ince tabaka kromatografisi (İTK) analizinde ortamda salisilaldehitin de az miktarda bulunduğunu göstermiştir. Aynı deneyin Amberlyst 26A kullanılarak yapılmasıyla da verim %70 olarak elde edilmiştir (Çizelge 1).

Çizelge 1. 3-asetil kumarin **3** sentezi elde edilen verimler

Reaksiyon Ortamı	**Verim (%)**	
	Piperidin	Amberlyst 26A
Oda sıcaklığı	93	70
Ultrasonik Banyo	99	85

Tam homojen karışımın elde edilmesi için aynı reaksiyon ultrasonik titreşimlerle gerçekleştirilmiştir. Salisilaldehit (10 mmol) ve etil asetoasetat (10 mmol) eklenerek çözücü kullanmadan beş dakika reaksiyon süresinde piperidin ile yapılan deneyde tam sarımsı madde elde edilmiştir. Bu reaksiyon sonunda verim %99 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4). Amberlyst 26A ile ultrasonik banyoda yapılan deneyde de verim artışı elde edilmiştir (Verim %85). Burada ultrasonik banyodaki titreşim dalgaları reaktantların daha iyi homojenize olmalarına yardımcı olarak ve çarpışma olasılığını arttırarak manyetik karıştırıcıdan daha etkili bir karışma sağlamış dolayısıyla verimi de arttırmıştır.



Şekil 4. 3-asetilkumarin sentezi genel tepkime

Elde edilen 3-asetil kumarin bileşiği kalkon sentezi için başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Beş farklı aldehit bileşiğinin 3-asetilkumarin ile reaksiyonundan beş-farklı kalkon türevi sentezlenmiştir. Çözücü olarak etanol, katalizör olarak da NaOH, piperidin ve Amberlyst 26A kullanılmıştır. Ortalama 80^{o}C sıcaklıkta 5-7 saat aralığındasürdürülen deneylerde ürün oluşumu İTK ile takip edilmiş ve tüm deneylerde 7 saat sonunda ısıtıcı kapatılarak 1 gün boyunca karıştırılmaya devam edilmiş ve bu şekilde verim artışı tespit edilmiştir (Çizelge 2, Çizelge 3, Çizelge 4).

Çizelge 2. Elde edilen verim değerleri (Katalizör: Piperidin)

Kalkonlar	**Verim (%)**	
	7 saat	24 saat
3a	82*	88
3b	40	55
3c	78	87
3d	80	92
3e	70	78

*benzaldehit deneyi 5 saat sonunda tamamlanmıştır.

Çizelge 3. Elde edilen verim değerleri (katalizör: Amberlist 26A)

Kalkonlar	**Verim (%)**	
	7 saat	24 saat
3a	72*	80
3b	40	55
3c	75	85
3d	75	85
3e	61	72

*benzaldehit deneyi 5 saat sonunda tamamlanmıştır.

Çizelge 4. Elde edilen verim değerleri (katalizör: NaOH)

Kalkonlar	**Verim (%)**	
	7 saat	24 saat
3a	70*	78
3b	50	55
3c	60	72
3d	63	74
3e	55	63

*benzaldehit deneyi 5 saat sonunda tamamlanmıştır.

Katalizör miktarı ile ilgili çalışmalar NaOH ile denenmiştir. NaOH çözeltisi kullanıldığında kalkon oluşumunun olumsuz etkilendiği sonucu verimlerden anlaşılmaktadır (Çizelge 5). Bu nedenle NaOH'ın katı halde kullanılması tercih edilmiştir. Bu denemeler sonucunda en iyi verim molce %10 NaOH kullanılması halinde gözlenmiştir. (Çizelge 6).

Çizelge 5. NaOH'in sulu çözeltisi yapılan kalkon sentezi verim değerleri

	Verim (%)				
NaOH çözeltisi	**3a**	**3b**	**3c**	**3d**	**3e**
%5	30	-	25	28	18
%10	33	-	30	30	22
%20	40	-	30	35	25
%40	50	18	40	42	33

Çizelge 6. Katı NaOH kullanıldığında yapılan kalkon sentezi

	Verim (%)				
NaOH	**3a**	**3b**	**3c**	**3d**	**3e**
%5	50	35	42	45	33
%10	70	50	60	63	55
%20	-	-	-	-	-
%40	-	-	-	-	-

NaOH derişiminin molce %10'dan daha fazla olması durumunda (%20 ve 40) reaksiyon ortamının kontrolü sırasıyla, 120 ve 30 dk sonunda zorlaştığı için deneylere devam edilememiştir.

Yapılan kalkon sentez deneylerinde en yüksek verimlerin, literatürde en iyi katalizör olarak yer alan piperidin kullanılması durumunda elde edilmiştir. Bu çalışmada literatürde yer almayan Amberlyst 26A katalizörü kullanılarak da kalkon sentezleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca kalkon sentezlerine katalizör ve katalizör miktarının etkisi araştırılmıştır. Kalkon sentezlenirken ortamda su oluşmaktadır. Bu da katalizör verimliliğini etkilediği için NaOH'in sulu çözeltisi yerine direkt katı halde kullanma yoluna gidilmiştir. Katı halde kullanımında da fazla miktarda kullanıldığında reaksiyon ortamının kontrolünü güçleştirmiş deneyin tamamlanamamasına neden olmuştur. Yapılan bu çalışmalarda en iyi oranın molce %10 olduğu sonucuna varılmış ve diğer katalizörlerin de bu oranda kullanılmasına karar verilmiştir.

Yapılan deneylerde kalkon sentezinde kullanılan benzaldehit türevlerinde, substitüentin elektron verici grup olması durumunda sentezlenen kalkonun verimi genellikle yüksek olmuştur. Sadece salisilaldehitle yapılan deneyde düşük verim elde edilmiştir. Bunun nedeni olarak da substitüe –OH grubu ile aldehitin karbonil grubu arasında molekül içi hidrojen bağı etkileşimi oluştuğu düşünülmektedir.

Çıkış maddemiz olan kumarini ultrasonik banyo kullanarak daha saf elde etmekle birlikte, kalkon türevlerinin sentezi için gerekli katalizör miktarının yapılan deneyler sonucunda molce %10 olması gerektiği sonucuna da ulaşılmıştır.

Kromotografik çalışmalar sonucunda tamamıyla saf olduğu gözlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR verileriyle aydınlatılmıştır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada önce kalkon sentezinde kullanılacak olan kumarin bileşiği iki farklı ortamda ve 2 farklı katalizörle ayrı ayrı sentezlenmiştir. Daha sonra ikinci aşamada kalkon bileşiklerinin sentezi 3 farklı katalizör kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Literatür çalışmalarında kumarin ve kalkon sentezi ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu bileşiklerin yaygın kullanım alanı ve farmakolojik alandaki yararları sebebiyle çeşitli sentez yöntemleri geliştirilmekte, verimli ve etkin bir şekilde sentezlenmelerine çalışılmakta ve her geçen gün farklı grupların bağlanmasıyla elde edilen kumarin ve kalkon bileşiği literatüre kazandırılmaktadır.

Bu çalışmada literatürde daha önce yer almayan farklı bir katalizör kalkon ve kumarin sentezinde denenmiş ve verime olan etkisi literatürdeki örnekleriyle kıyaslanmıştır. Ayrıca kumarin sentezine ultrasonik titreşimlerin etkisi çalışılmış ve olumlu etki yaptığı sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda sentezlenen bileşiklerin polimer, sentetik kimya ve farmakolojik alanda yararları vardır.

Kumarin sentezi çözücüsüz ortamda katalizör ile gerçekleşmektedir. Etkin bir katalizör bulunursa kalkon sentezi de çözücüsüz ortamda gerçekleştirilebilir. Aynı zamanda reaksiyon süresi kısaltılabilir. Elde edilen 3-asetilkumarin bileşiğinin türevleri ya da çeşitli halkalı aldehit türevleri kullanılarak farklı kalkon türevleri sentezlenebilir. Ya da elde edilen kalkon türevlerine çeşitli azot içeren substitüe gruplar yerleştirilerek buradan kalkon-imin bileşiklerine gidilebilir ki bu bileşikler hibrit bileşikler olarak bilinmekte birlikte ilaç endüstrisi için oldukça önemli yapılardır. Hem kumarin hem de kalkonda bulunacak substitüe gruplar yardımı ile bu hibrit bileşiklere geçiş yapılarak ilaç endüstrisi için önemli yeni bileşikler literatüre kazandırılabilir.

KAYNAKLAR

Bilaloğlu, G. V., Harmandar, M., 1997 Flavonoidler, *Aktif Yayınevi, İstanbul,* Syf. 1-21, 107-127.

Buolamwini, J. K., Addo, J., Kamath, S., Patil, S., Mason, D., Ores, M., 2005. Small Molecule Antagonists of The MDM2 Oncoprotein as Anticancer Agents, *Current Cancer Drug Targets* , 5; 57-68.

Herencia, F., Ferrandiz, M. L., Ubeda, A., Dominguez, J. N., Charris, J. E., Lobo, G. M., Alcarez, M. J., 1998. Synthesis and Anti-İnflammatory Activity of Chalcone Derivatives, *Bioorg. And Med. Chem.* 8; 1169-1174.

ITO, C., ITOIGAWA, M., MİSHİNA, Y., FILHO, V. C., ENJO, F., TOKUDA, H., NİSHİNO, H., FURUKAWA, H., 2003. Chemical Constituent of Calophyllum Brasiliense. 2. Structure of Three New Coumarins and Cancer

Chemopreventive Activity of 4-Substitue Coumarins, *Faculty Of Pharmacy, Meijo University, Tempaku, Nagoya.* p., 468-503.

Kidane, A. G., Salacinski, H., Tiwari, A., Bruckdorfer, K. R., Seifailan, A. M., 2004. Antikoagulant and Antiplatanet Agents: Their Clinical and Device Application(s) Together With Usages to Engineer Surfaces, *Biomacromolecules, May-June ;* (3). 798-813.

Murray, D. H. R., Mendez, J., Stewart, A. B., 1982. The Natural Coumarins: Occurrance, Chemistry And Biyochemistry, *Wiley,* p.,595-667.

Rao, Y. K., Fang, S. H., Tzeng, Y. M., 2004. Differential Effects of Synthesized 2'-Oxigenated Chalcone Derivatives : Modulation of Human Cell Cycle Phase Distribution, *Bioorganic And Medicinal Chemistry,* 12; 2679-2686.

Satyanarayana, M., Tiwari, P., Tripathi, B. K., Srivastava, A. K., Pratap, R., 2004. Synthesis and Antihyperglycemic Activity of Chalcone Based Arlyoxypropanolamines, *Bioorganic And Medicinal Chemistry,* 12; 883-889.

Torre, M. D. L., Marcorin, G. L., Pirri, G., Tome, A. C., Silva, A. M. S., Cavaleiro, J. A. S., 2002. Synthesis of Novel [60] Fullerene-Flavonoid Dyads, *Tetrahedron Letters,* 43; 1689-1691. Portugal.

Wu, J. H., Wang, X. H., Yi, Y. H., Lee, K. H., 2003. Anti-AIDS Agents 54. A Potent Anti-HIV Chalcone and Flavonoids From *Genus desmos , Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters,* 13; 1813-1815.

Yadla S. V., Sridevi V., Lakshmi M.V.V.C., Kumari S.P.K., 2012, "A Revıew On Corrosıon Of Metals And Protectıon" Internatıonal Journal Of Engıneerıng Scıence & Advanced Technology Vol.-2, Issue-3, 637 – 644.