

Üniversitesi	: İstanbul Teknik Üniversitesi
Enstitüsü	: Fen Bilimleri
Anabilim Dalı	: Kimya
Programı	: Kimyagerlik
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Okan SİRKECİOĞLU
Tez Türü ve Tarihi	: Yüksek Lisans– Ocak 2003

ÖZET

Süstitüye Dibenzoiksanten Bileşiklerinin Sentezi

Ayça ORAKLIBEL

Bu çalışmada 1. jenerasyon dibenzoksanten türevi bileşiklere yenileri eklenmiştir. 1.jenerasyon bileşiklerin çözünürlüklerinin az olması nedeniyle, fonk-siyonlu grup bulunduran aldehit ve asetaller tercih edilmiş, böylece 2.jenerasyon ürünlere geçiş sağlanmıştır. 2.jenerasyon bileşikler de sentezlenmeye çalışılmıştır. Bu amaçla, 2-naftol ile fonksiyonlu aldehitler ve asetallerin asit katalizörlüğünde reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Bromoasetaldehit-dietilasetal'in 2-naftol ile reaksiyonu sonucu 14-(Bromo metil)-14H-Dibenzo[a,j]ksanten bileşiği sentezlenmiş, bu bileşiğin 4-hidroksi tiyofenol ve NaCN ile reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. 4-Hidroksi benzaldehit önce allillenmiş daha sonra 2-naftol ile metansülfonik asit katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonundan 14-(p-Alliloksibenzaldehit)-14H-Dibenzo[a,j]ksanten bileşiği sentezlenmiştir. Bu ürün Pd(PPh₃)₄/NaBH₄ ile indirgenerek, 14-(p-Hidroksibenzaldehit)-14H-Dibenzo[a,j]ksanten bileşiği sentezlenmiştir. p-Dimetilaminobenzaldehit ile 2-naftol'ün etil alkolde metansülfonikasit katalizör lüğündeki reaksiyonu sonucunda, N-[4-(14H-dibenzo[a,j]ksanten-14-yl)fenil]-N,N-dimetilamin bileşiği sentezlenmiştir. Siklohegzankarboksaldehit ile 2-naftol'ün reaksiyonundan 1-[siklohegzil(2-hidroksi-1-naftil)metil] -2-naftol bileşiği sentezlenmiştir. 2-Butin-1-al-dietilasetal ile 2-naftol reaksiyonu sonucunda beklenen ürün yerine fenil-etileter oluşmuştur. 2,3-Epoksi-1-propanal ile Bisiklo [2,2,1] hept-5-ene-2-karbok saldehit'in 2- naftol ile reaksiyonları reçinemsii ürünler ile sonuçlanmış ürünler saflandırılammışlardır.

Anahtar Kelimeler: Dibenzoiksanten, paladyum katalist, allil aldehit

Bilim Dalı Sayısal Kodu: 405

ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmalarım süresince danışmanım olarak her konuda desteğini gördüğüm sayın hocam Doç. Dr. Okan SİRKECİOĞLU, Prof. Dr. Ahmet AKAR ve Organik Kimya Anabilimdalı'ndaki diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Deneyisel çalışmalarım sırasında bilgisi ve tecrübesi ile bana çok yardımcı olan Araş. Gör. Bekir KARLIĞA'ya çok teşekkür ederim.

Tez yazımı sırasında yardımlarından dolayı kuzenim ve aşine, son olarak tüm eğitim ve öğretim yaşamım boyunca bana her konuda destek olan anneme, babama ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Aralık 2002

Ayça ORAKLIBEL

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
SUMMARY.....	viii
BÖLÜM 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
BÖLÜM 2. TEORİK KISIM.....	2
2.1. Friedel-Crafts Reaksiyonları.....	2
2.1.1. Friedel-Crafts Alkillemeye Reaksiyonları.....	2
2.1.1.1. Alkenlerle Alkillemeye Reaksiyonları.....	3
2.1.1.2. Alkollerle Alkillemeye Reaksiyonları.....	4
2.1.1.3. Hidroksi Aromatik Bileşiklerin Alkillemeye Reaksiyonları.....	5
2.1.1.4. Polisiklik ve Poliaromatik Bileşiklerin Sentezi.....	6
2.1.2. Friedel-Crafts Açıllemeye Reaksiyonları.....	6
2.1.2.1. Aromatik Bileşiklerin Açıllemeye Reaksiyonları.....	6
2.1.2.2. Hidroksi Aromatik Bileşiklerin Açıllemeye Reaksiyonları.....	7
2.2. Asetalleşme Reaksiyonları ve Asetaller.....	9
2.2.1. Yarı Asetaller.....	9
2.2.2. Asitli Ortamda Asetalleşme Reaksiyonu.....	11
2.2.3. Bazik Ortamda Asetalleşme Reaksiyonu.....	13
2.3. Hidroksi Aromatik Bileşiklerin ile Aldehitlerin Reaksiyonları.....	13
2.4. Eterler.....	18
2.4.1. Eterlerin Parçalanması.....	19
2.4.2. Siklik Eterler.....	20
BÖLÜM 3. DENEYSEL KISIM.....	22
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	22
3.2. Reaksiyonlarda kullanılan Alet ve Yöntemler.....	23
3.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi.....	23
3.2.2. Kolon Kromatografisi.....	23
3.2.3. FT-IR Spektrofotometresi.....	23

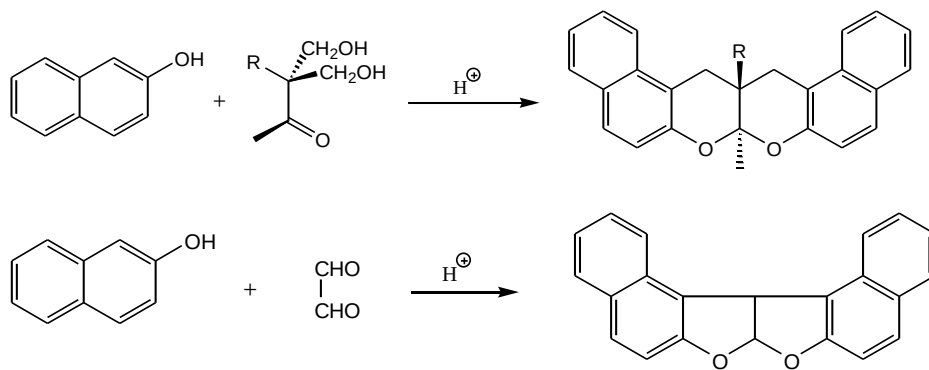
3.2.4. NMR Spektrofotometresi.....	23
3.3. 2-Naftol ile Aldehit Türevlerinin Reaksiyonları.....	23
3.3.1. p-Alliloksibenzaldehit ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu.....	24
3.3.2. Siklohegzankarboksaldehit ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu.....	25
3.3.3. p-Dimetilaminobenzaldehit ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu.....	26
3.3.4. Bisiklo [2,2,1]hept-5-ene-2-karboksaldehit ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu.....	26
3.3.5. 2,3-Epoksi-1-propanal ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu.....	26
3.4. 2-Naftol ile Asetal Türevlerinin Reaksiyonları.....	27
3.4.1. Sitraldimetilasetal ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu.....	27
3.4.2. Bromoasetaldehitdietilasetal ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu.....	27
3.4.3. 2-Butin-1-al-dietilasetal ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu.....	28
3.5. 14-(p-Alliloksibenzil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten Bileşiğinin Pd(PPh ₃) ₄ /NaBH ₄ ile İndirgenmesi	28
3.6. 14-(Bromometil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten ile 4-Hidroksitiyofenol'ün Reaksiyonu.....	29
3.7. 14-(Bromometil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten ile NaCN'ün Reaksiyonu.....	29
BÖLÜM 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR.....	30
4.1. Alliloksibenzaldehit ile 2-Naftol Reaksiyon Ürününün İncelenmesi.....	31
4.2. Bromoasetaldehit dietilasetal ile 2-Naftol Reaksiyon Ürününün İncelenmesi.....	34
4.3. Sikloheksan karboksaldehit ile 2-Naftol Reaksiyon Ürünlerinin İncelenmesi.....	36
4.4. p-Dimetilamino benzaldehit ile 2-Naftol Reaksiyon Ürününün İncelenmesi.....	38
4.5. 14-(p-Alliloksibenzil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten Bileşiğinin Pd(PPh ₃) ₄ /NaBH ₄ ile İndirgenmesi Sonucu Oluşan Bileşiğin İncelenmesi.....	39
4.6. Sitral dimetilasetal İle 2-Naftol Reaksiyonu Ürünlerinin İncelenmesi.....	42
4.7. 2-Butin-1-al-dietilasetal İle 2-Naftol Reaksiyon Ürününün İncelenmesi...	44
4.8. 4-Hidroksitiyofenol ile 14-(bromometil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten (II) Bileşiğinin Reaksiyon Ürününün İncelenmesi.....	46
4.9 14-(bromometil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten (II) Bileşiğinin NaCN İle	

Reaksiyonu.....	47
4.10. 2,3-Epoksi-1-propanal İle 2-Naftolün Reaksiyonu.....	48
4.11. Bisiklo[2,2,1]hept-5-ene-karboksaldehit ile 2-Naftolün Reaksiyonu.....	48
KAYNAKLAR.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	

ÖZET

Bu çalışmada, 2-naftol ile aldehit veya asetal türevleri dibenzoksanten bileşiklerini oluşturmak üzere asidik ortamda reaksiyona sokulmuşlardır.

2-Naftol'ün hidroksi ketonlarla ve dikarbonil bileşikleri ile reaksiyonları daha önceleri departmanımızda çalışılmıştı. Bu reaksiyonlar anti-HIV aktivitesi gösterdikleri bilinen naftopiranopiran ve naftofuranofuran tipi bileşikler vermişlerdir.



Bu çalışmayı genişletmek amacıyla, 2-naftol aldehit bileşikleriyle dibenzoksanten türevlerini oluşturmak üzere reaksiyona sokulmuşlardır. Bu bileşiklerin antiinflamatuvar özellikleri olduğu bilinmektedir.

Daha önceki çalışmalar 1.jenerasyon dibenzoksanten bileşiklerinin yeteri kadar çözünür olmadıklarını göstermişlerdir. Bu çalışmada fonksiyonlu asetaller ve aldehitler tercih edilmiştir. Bunun nedeni 2.jenerasyon bileşiklerine geçiş olanağı sağlamaktır. Amacımız 1.jenerasyon dibenzoksanten bileşiklerinin çözünürlük problemlerini çözerek biyolojik aktivitelerini arttırmaktır.

Bu çalışmada 1.jenerasyon dibenzoksanten bileşiklerini sentezlemek üzere 3 yöntem uygulandı. Aldehit bileşiklerinin reaksiyonları için yöntem 1 ve 2, asetaller için ise yöntem 2 ve 3 uygulandı. Yöntem 3 aldehitler için uygun olmamakla birlikte asetallerde yüksek verimle sonuçlandı.

Yöntem 1: Aldehit bileşikleri 2-naftol ile asetik asitte, metansülfonik asit katalizörlüğünde reaksiyona sokuldu.

Yöntem 2: Aldehit veya asetal bileşikleri 2-naftol ile etanolde metansülfonik asit katalizörlüğünde, oda sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Bu yöntemde aparatlar gün ışığından kaçınmak amacıyla alüminyum folyo ile kaplandı.

Yöntem 3: Dean-Stark metodu uygulandı. Asetaller 2-naftol ile benzen veya toluen de mmeatnsülfonik asit katalizörlüğünde reaksiyona sokuldu. Reaksiyonlar ekivalent miktar alkol elde edilene kadar devam etti.

p-Alliloksibenzaldehit'in 2-naftol ile reaksiyonu 14-(p-alliloksibenzil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten bileşimini verdi. Bu bileşiğe Pd(PPh₃)₄/NaBH₄ ile indirgeme reaksiyonu uygulandı ve 2. jenerasyon dibenzoksanten bileşiği olan 14-(p-hidroksibenzil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten bileşiği elde edildi.

Bromoasetaldehitdietilasetal'in 2-naftol ile reaksiyonu 14-(bromometil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten bileşimini verdi. Bu bileşik daha sonra 4-hidroksitiyofenol ve NaCN ile reaksiyona sokuldu fakat bu reaksiyonlardan ürün elde edilemedi.

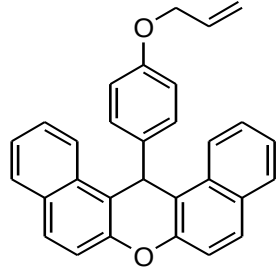
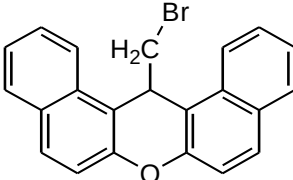
Sikloheksankarboksaldehit'in 2-naftol ile reaksiyonu 1-[sikloheksil(2-hidroksi-1-naftil)metil]-2-naftol bileşimini verdi.

Sitraldimetilasetal'in 2-naftol ile reaksiyonu 14[(1E/Z)-2,6-dimetil-1,5-heptadienil]-14Hdibenzo[a,j]ksanten bileşimini verdi.

p-Dimetilaminobenzaldehit'in 2-naftol ile reaksiyonundan beklenmeyen bir ürün olan naftil-etileter elde edildi.

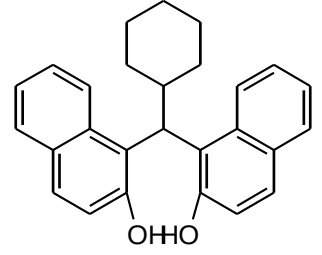
Bisiklo [2,2,1]hept-5-en-2-karboksaldehit ile 2,3-Epoksi-1-propanal'ın 2- naftol ile reaksiyonları reçine görünümündeki ürün karışımıyla sonuçlanmış ve beklenen ürünler buradan saflandırılmamışlardır. Ürünler Tablo 1 ve 2 de özetlenmiştir.

Tablo 1: Aldehit ve asetallerin 2-naftol ile reaksiyon ürünleri

Aldehit ve Asetal Bileşikleri	Naftol Bileşiği	Ürünler
Alliloksibenzaldehit	2-Naftol	
Bromoasetaldehitdietilasetal	2-Naftol	

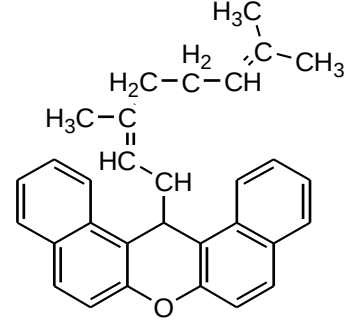
Sikloheksankarboksaldehit

2-Naftol



Sitraldimetilasetal

2-naftol



Bisiklo[2,2,1]-hept-5-en-karboksaldehit

2-Naftol

Reçine

2,3-Epoksi-1-propanal

2-Naftol

Reçine

Tablo 2: 1.Jenerasyon dibenzoksanten bileşiklerinin reaksiyon ürünleri

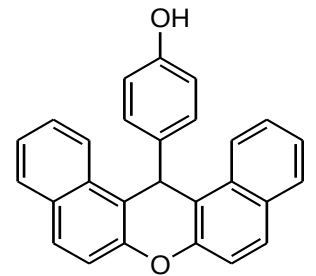
1.Jenerasyon dibenzoksanten bileşiği

Reaktif

Ürün

14-(p-alliloksibenzil)-14-H-dibenzo[a,j]ksanten

NaBH₄



14-(bromometil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten

NaCN

14-(bromometil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten

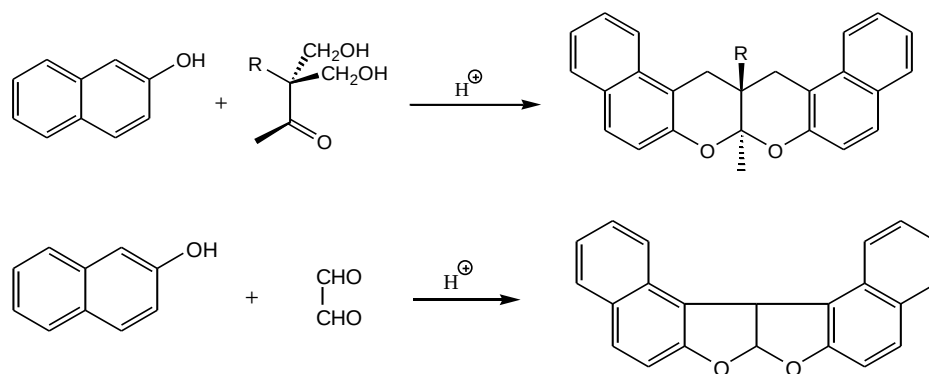
4-Hidroksityfenol

SUMMARY

SYNTHESIS OF SUBSTITUED DIBENZOXANTHENE DERIVATIVES

In this study, 2-naphthol and aldehyde or acetal derivatives were reacted under acid catalyst in order to compare dibenzoxanthene derivatives.

The reactions of 2-naphthol with hydroxy ketone and dicarbonyl compounds, were studied previously in our department. These reactions gives naphthopiranopiran and naphthofuranofuran compounds, which have anti-HIV activities.



In order to extend this work, 2-naphthol was reacted with aldehyde compounds to produce dibenzoxanthene derivatives. It was reported that these kind of compounds have antiinflammatory properties.

Preliminary studies showed that first generation dibenzoxanthene derivatives are not soluble enough. In this study we have worked with fuctional aldehyde and acetal compounds. These compounds have been chosen to be able to produce second generation dibenzoxanthene derivatives. Our aim was solve the solubility problem of first generation dibenzoxanthene derivatives, to increase their biological activities.

In this study, three methods were used for the preparation of first generation dibenzoxanthene derivatives. For the reactions of aldehyde compounds only methods 1 and 2, and for acetals methods 2 and 3 were used. Method 3 is not convenient for aldehydes, but given high yielded reactionses for acetals.

Method 1: Aldehyde compounds were refluxed with 2-naphthol in CH₃COOH, under CH₃SO₃H catalyze.

Method 2: Aldehyde or acetal compounds were reacted with 2-naphthol in EtOH, under CH₃SO₃H catalyze at room temperature. In this method aparatus must be covered to avoid from the sunlight.

Method 3: Dean-Stark method was used. Acetals were reacted with 2-naphthol in benzene or toluene under $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ catalyze. Reactions were continued until equivalent alcohol from acetals were obtained. Beside, we have tried to obtain 2.generation dibenzoxanthene derivatives.

The reaction of p-Allyloxybenzaldehyde with 2-naphthol gave 14-(p-Allyloxy benzaldehyde)-14H-Dibenzo[a,j]xanthene. After that, reduction reaction were applied to this compound to have 2nd generation product. Under catalyzing $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, reduction with NaBH_4 gave 14-(p-hydroxybenzaldehyde)-14H-dibenzo[a,j]xanthene.

The reaction of Bromoacetaldehyde diethylacetal with 2-naphthol gave 14-(Bromomethyl)-14H-Dibenzo[a,j]xanthene. To have second generation derivatives of this compound, 14-(Bromomethyl)-14H-Dibenzo[a,j]xanthene, was reacted firstly; with 4-hydroxythiophenol and secondly with NaCN , but there were no compounds obtained.

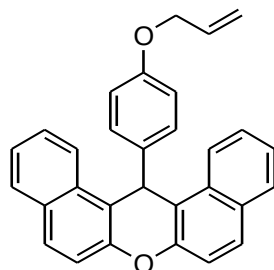
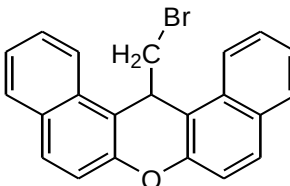
The reaction of cyclohexanecarboxaldehyde with 2-naphthol gave the opened product, called 1-[cyclohexyl(2-hydroxy-1-naphthyl)methyl]-2-naphthol.

The reaction of Citraldimethylacetal with 2-naphthol gave 14-[(1E/Z)-2,6-dimethyl—1,5-heptadienyl]-14H-dibenzo[a,j]xanthene.

The reaction of p-dimethylaminobenzaldehyde gave unexpected product, called phenyl-ethylether.

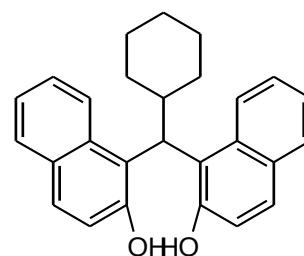
Bicyclo[2,2,1]-hept-5-ene-carboxaldehyde and 2,3-epoxy-1-propanal with 2-naphthol reactions didn't give expected products. The reaction products were summarized in Table 1. and 2.

Table 1: The reaction products of aldehydes and acetals with 2-naphthol

Aldehyde and Acetal Compounds	Naphthol Compound	Products
Allyloxybezaldehyde	2-Naphthol	
Bromoacetaldehydediethylacetal	2-Naphthol	

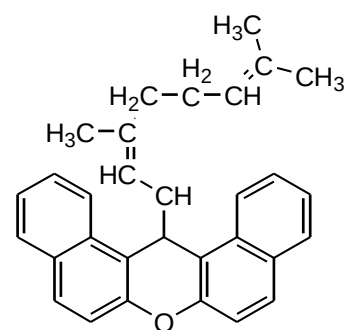
Cyclohexanecarboxaldehyde

2-Naphthol



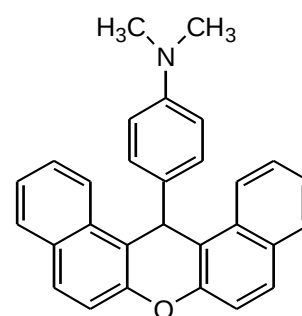
Citraldimethylacetal

2-Naphthol



p-Dimethylaminobenzaldehyde

2-Naphthol



Bicyclo[2,2,1]-hept-5-ene-carboxaldehyde

2-Naphthol

Resinous

2,3-Epoxy-1-propanal

2-Naphthol

Resinous

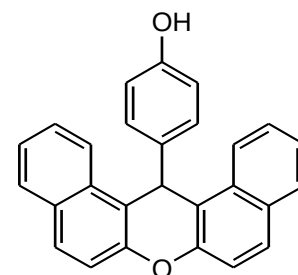
Table 2: The reaction products of 1.generation dibenzoxanthene derivatives

1.Generation dibenzoxanthene Compound
Product

Reagent

14-(p-allyloxybenzyl)-14-H-dibenzo[a,j]xanthene

NaBH₄

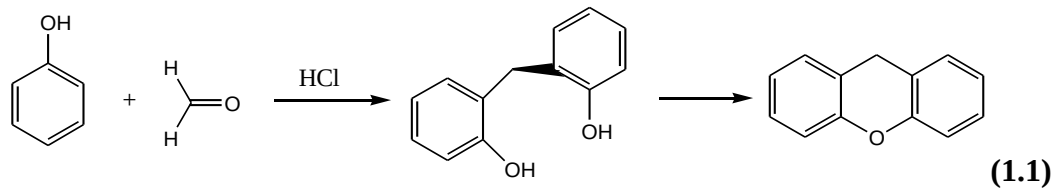


14-(bromomethyl)-14H-dibenzo[a,j]xanthene	NaCN	_____
---	------	-------

14-(bromomethyl)-14H-dibenzo[a,j]xanthene	4-Hydroxythiophenol	_____
---	---------------------	-------

BÖLÜM 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dibenzoksanten bileşiklerinin farmakolojik etkileri 1965 yılında saptanmıştır. Bu bileşikler 2 basamaklı mekanizma üzerinden oluşurlar. Birinci basamak Bisfenol A oluşum basamağı ile özdeştir. 2. basamakta iki hidroksi aromatik bileşiğindeki hidroksil grupları, asit katalizörlüğünde bir mol su kaybederek ksanten yapısını oluştururlar [17].



Daha önce grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda ilaç aktivitesi gösteren piranopiran ve furanoforan tipi bileşikler sentezlenmiş, bu çalışmaların devamı olarak ta antiinflamatuvar etki gösteren dibenzoksanten bileşiklerinin 1. jenerasyon ürünleri sentezlenmeye çalışılmıştır.

Dibenzoksanten bileşiklerinin 1. jenerasyon ürünlerinde çözünürlük problemiyle karşılaşmıştır. Bu bileşiklerden uygun reaktantlarla 2. jenerasyon bileşikleri sentezlenerek çözünürlükleri artırılmaya çalışılmaktadır.

Bu nedenle, bu çalışmamızda yapılarında fonksiyonlu grup/gruplar bulunduran aldehit ve asetaller 2-naftol ile reaksiyona sokularak 14H-süstitüye dibenzoksanten bileşiklerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır.Çalışmamızda sözü edilen 2. jenerasyon bileşiklerin sentezlerine de yer verilmiştir.

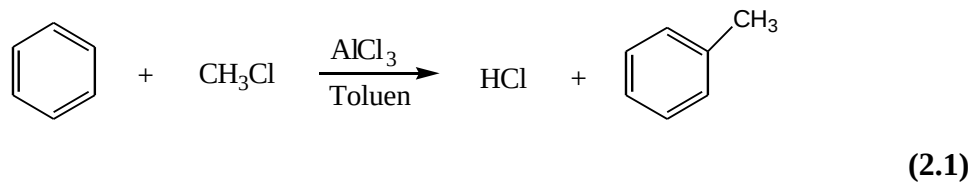
BÖLÜM 2. TEORİK KISIM

2.1. Friedel-Crafts Reaksiyonları

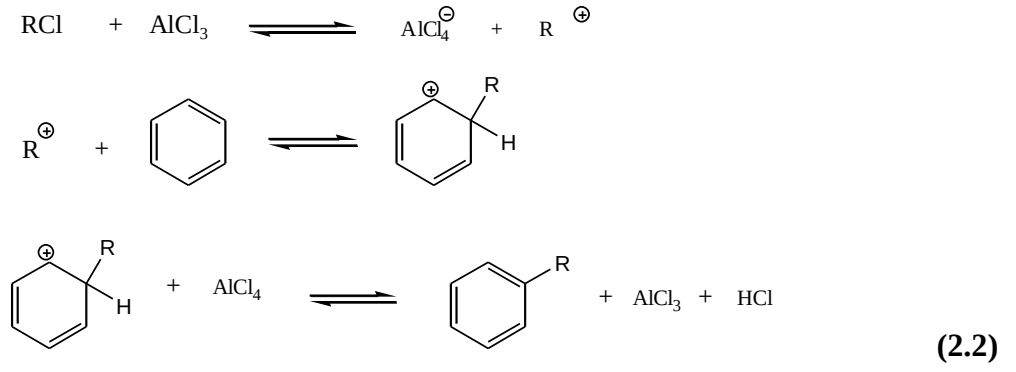
Alkil ve açıl benzen bileşikleri, ilk kez 1877’de Fransız kimyacı Charles Friedel ve Amerika’lı kimyacı James M. Crafts tarafından geliştirilen yeni bir metodla sentezlenmişlerdir. Etil benzen, sentetik kauçuk, alkilenmiş deterjanlar gibi birçok sanayi ürününün sentezlenmesinde kullanılan bu metod bugün Friedel-Crafts alkilme ve açılme reaksiyonları olarak bilinmektedir [1]. Genel olarak Friedel-Crafts alkilme ve açılme reaksiyonları birer Aromatik-Elektrofilik Süstitüsyon reaksiyonudurlar [2]. Oluşan bileşikler alkil-aromatik bileşikler ve aromatik ketonlardır. Katalizör olarak Lewis asitleri, metal alkil ve alkoksitleri, asit oksitler, sülfidler, modifiye zeolitler, katyonik reçineler, süper asitler kullanılmaktadır.

2.1.1. Friedel-Crafts Alkilme Reaksiyonları

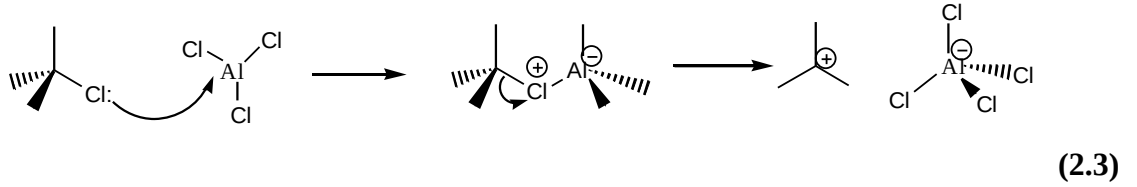
Bu konudaki ilk çalışma metil ve benzil halojenürler kullanılarak, AlCl_3 eşliğinde aromatik hidrokarbonların alkilenmesidir [3].



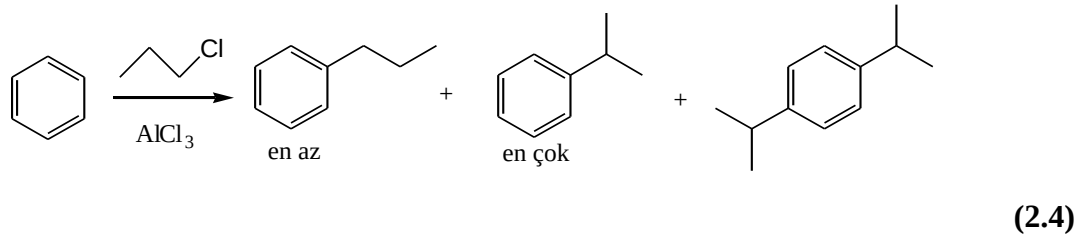
Daha sonraları geliştirilerek alkenlere, alkollere, asitklorürlere, asit anhidritlere, eterlere, aldehitlere, ketonlara ve karboksilli asitlere uygulanarak pek çok sanayi ürününün sentezinde kullanılan bu metodun genel mekanizması aşağıdaki gibidir [3];



Friedel-Crafts alkillemesi göreceli olarak daha kararlı, özellikle tersiyer katyonları tercih ederler. Uygun katyonlar özellikle alkenlerin protonlanması, tersiyer alkollerin asit katalizli dekompozisyonu veya t-alkil klorürlerin Lewis asit katalizli dekompozisyonu ile elde edilebilirler [4].



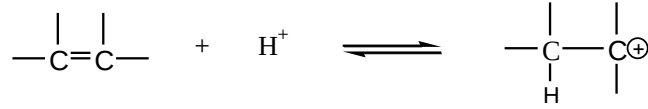
Friedel-Crafts alkillemesi primer alkil halojenürlerle uygulanamazlar. Bunun nedeni pek çok yan reaksiyonun olmasıdır;



Bu örnekte de görüldüğü gibi reaksiyon esnasında kararlı karbokasyon oluşturacak şekilde bir düzenlenme olmaktadır. Bu nedenle de istenen ürünün verimi oldukça düşüktür.

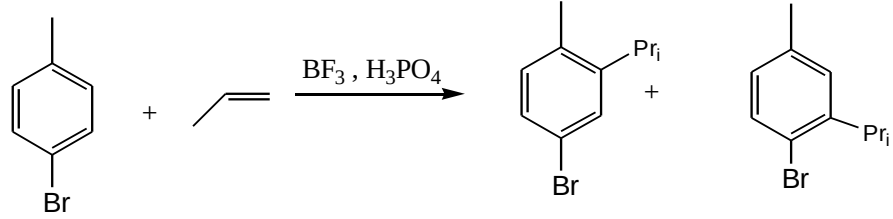
2.1.1.1. Alkenlerle Alkilme Reaksiyonları

Etilen kullanılarak pek çok petrokimyasal ürünler Friedel-Crafts reaksiyonları kullanılarak sentezlenebilmektedirler. Reaksiyon aşağıda görülen karbokasyon ara basamağından geçer [5] ;



(2.5)

Ticari olarak önem taşıyan etilbenzen ve izopropil benzen eldeleri de birer alkenlerle alkilme reaksiyonudurlar [6] ;



(2.6)

Aynı reaksiyonlar naftalen, bifenil gibi çoklu aromatik halkalara da uygulanabilmektedir [7].

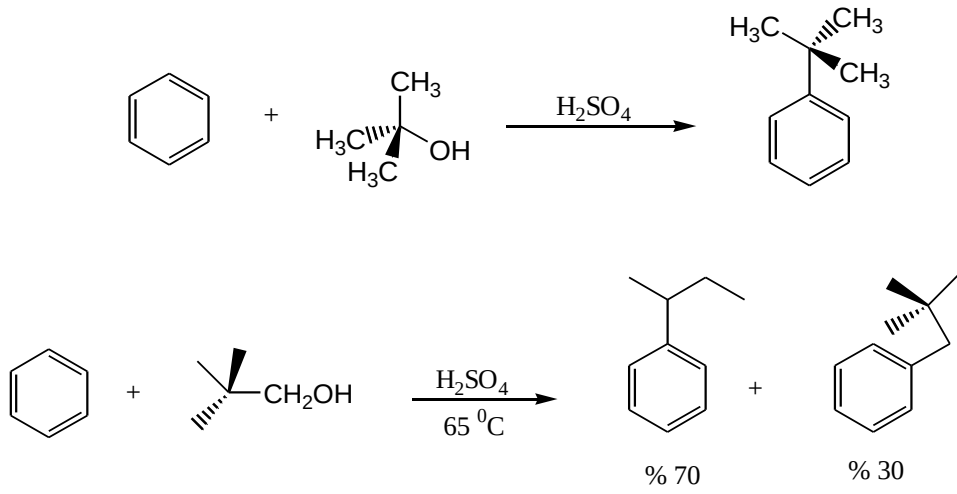
2.1.1.2 Alkollerle Alkilme Reaksiyonları

Alkollerle alkilme reaksiyonları asit katalizlidirler. Alkollerle asitler beklendiği gibi reaksiyon verirler. Önce alkol protone olur, daha sonra su ayrılarak karbokatyon oluşur [3,8].



(2.7)

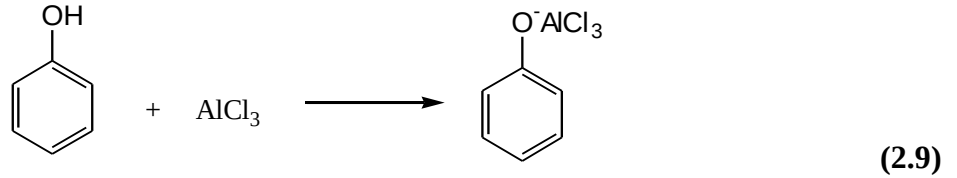
Burada oluşan karbokatyon primer ise molekül içi çevrilme ile daha kararlı olan sekonder veya tersiyer karbokatyona dönüşebilirler. Bu durumda ana ürün kararlı karbokatyondan oluşandır [3,5].



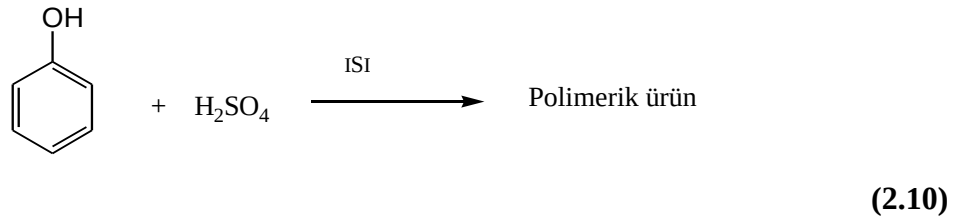
(2.8)

2.1.1.3. Hidroksi Aromatik Bileşiklerin Alkilleme Reaksiyonları

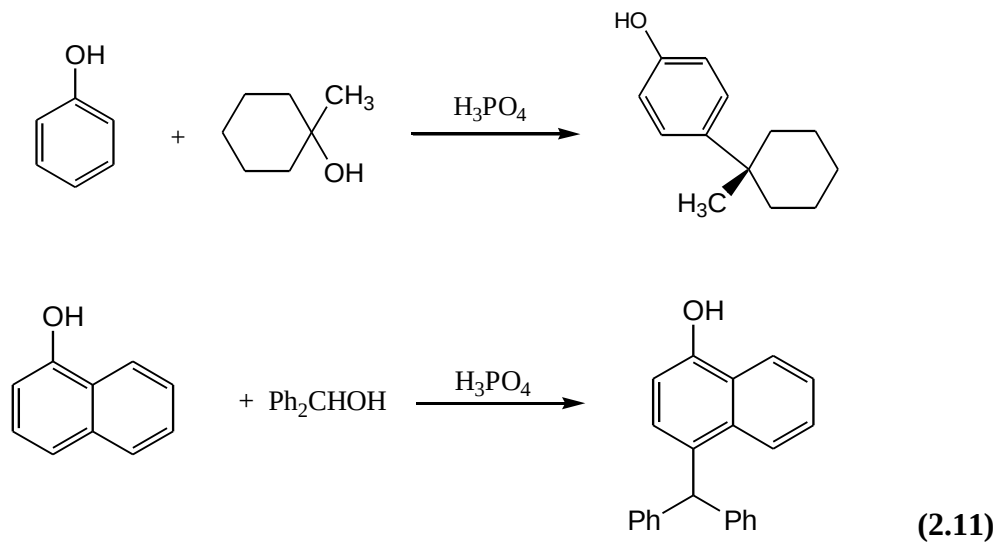
Fenol ve naftol gibi aromatik halka üzerinde OH fonksiyonu bulunduran bileşikler, OH grubunun yarattığı iki ana sorun nedeniyle normal Friedel-Crafts reaksiyonlarından biraz daha farklı yöntemlerle alkillenirler. Bu reaksiyonlarda gözlenen ilk problem, katalizörler ile hidroksi grubunun reaksiyon esnasında kompleks vermesidir [8].



Bu nedenle bu reaksiyonlarda katalizör miktarı arttırılmak zorunda kalmaktadır. İkinci zorluk ise fenolün katalizör etkisi ile polimerleşmesidir;

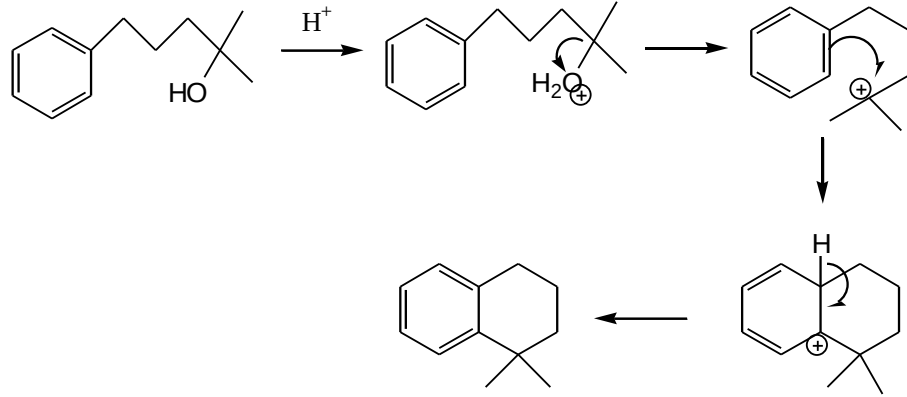


Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu zorluklar göz önüne alınarak alkilleyici olarak alkoller tercih edilmiş ve en ideal katalizörün H₃PO₄ olduğu keşfedilmiştir [9]. Bu reaksiyonlarda oluşan ürünlerin çoğu para izomerlerdir.



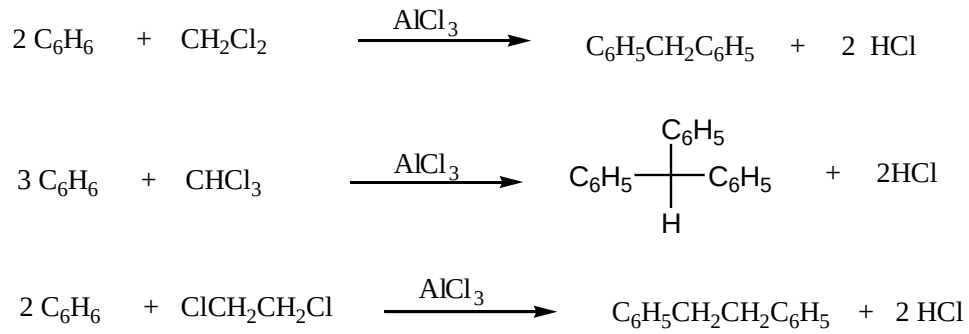
2.1.1.4. Polisiklik ve Poliaromatik Bileşiklerin Sentezi

Friedel-Crafts alkilasyoları özellikle polisiklik bileşiklerin sentezi için çok uygundurlar. Bunlar genellikle elektrofilin ve aromatik sistemin aynı bileşikte bulunduğu molekül içi reaksiyonlardır. Aşağıda basit bir örneği verilen bu tür reaksiyonlar diğer (moleküllerarası) reaksiyonlara göre çok daha hızlı gelişirler [4].



(2.12)

Ayrıca, yine Friedel-Crafts reaksiyonu yoluyla, poli halojenli alkanlar kullanılarak birden fazla aromatik halka içeren bileşikler sentezlemek de mümkündür [3].



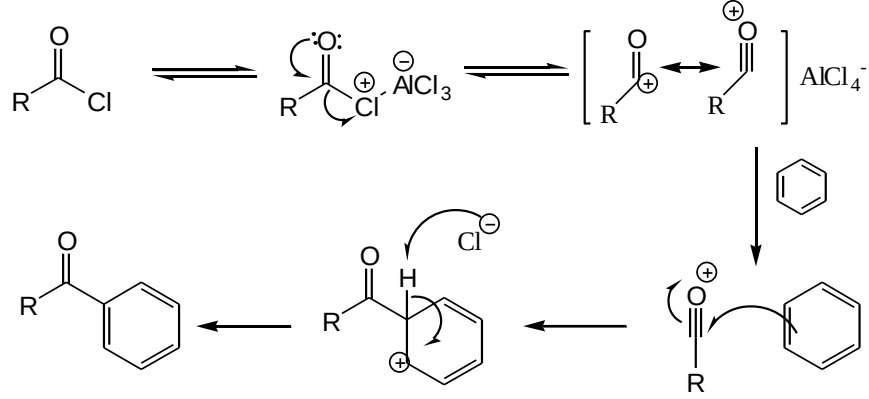
(2.13)

2.1.2 Friedel-Crafts Açılleme Reaksiyonları

2.1.2.1 Aromatik Bileşiklerin Açılleme Reaksiyonları

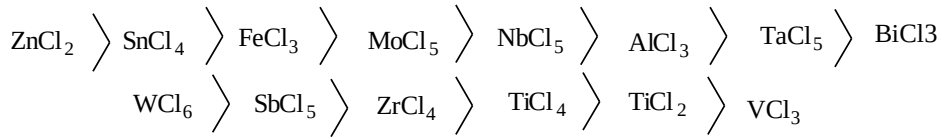
Bu reaksiyonlarda reaktant olarak genelde açıl halojenürler ve karboksilli asitler kullanılır [10,11,12]. AlCl_3 ile reaksiyona giren açıl halojenür, açıl karbokatyonu verir.

Oluşan açıl karbokatyonları benzen halkasındaki π e⁻ larıyla tipik bir aromatik sübstitüsyon reaksiyonu ile aril keton veririler [13]. Açıl karbokatyonları rezonans kararlı olduklarından bu reaksiyon verimi oldukça yüksektir.



(2.14)

Bu reaksiyonlarda kullanılan Lewis asitlerini reaktifliklerine göre sıralarsak [13];

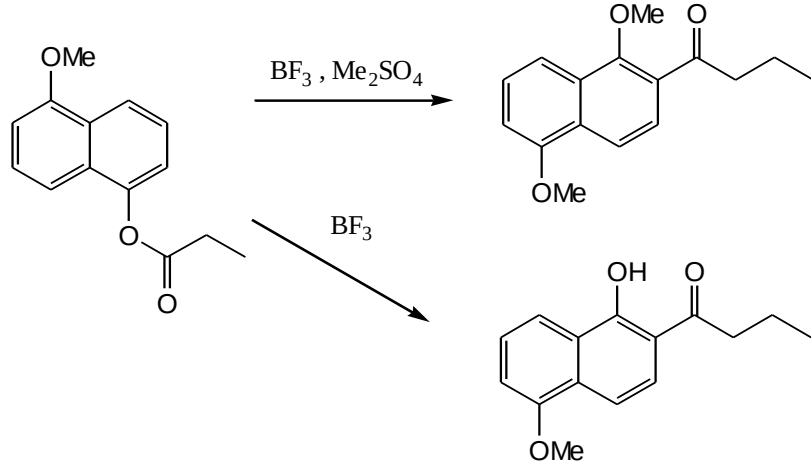


(2.15)

2.1.2.2. Hidroksi Aromatik Bileşiklerin Açillenme Reaksiyonları

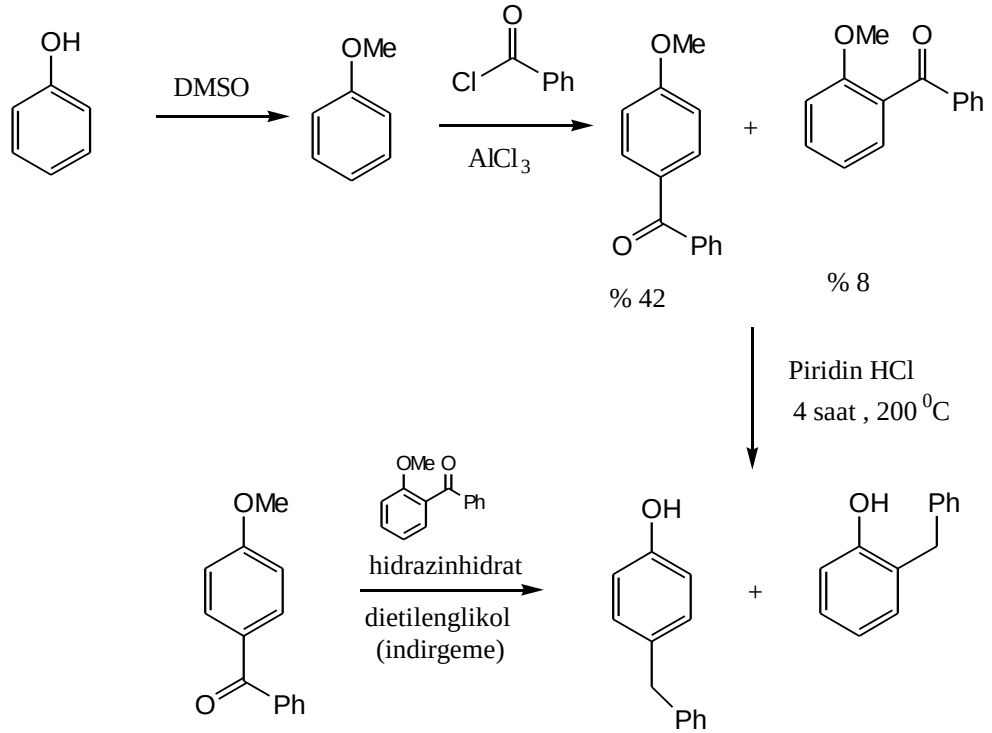
Hidroksi fonksiyonları nedeniyle bu bileşikleri doğrudan açillemek mümkün olmamaktadır [14]. Fonksiyonlu grupların bu olumsuz etkisini önleyen iki ana metod kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden birisi Fries çevrilmesi, diğeri ise metilasyon/dimetilasyon tekniğidir.

Fries Kayması: Fenil esterinin Lewis katalizörleri eşliğinde o-sübstitüe fenollerle verdikleri reaksiyonlara denir. Her türlü lewis katalizörü kullanılabilirle birlikte genellikle AlCl_3 tercih edilir [14].



(2.16)

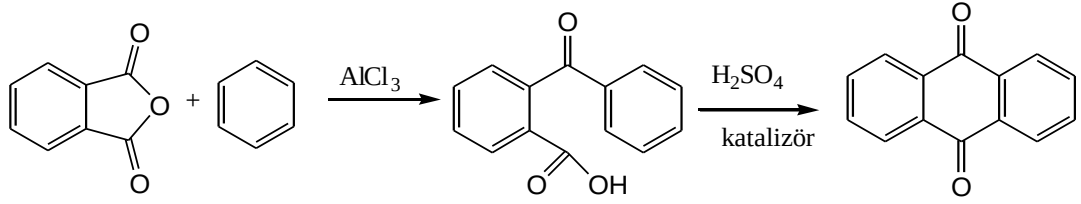
İkinci yöntem olan metilasyon/dimetilasyon tekniğinde ise fenol ve fenol türevi bileşikler öncelikle dimetilsülfoksit ile metoksi türevlerine çevrilirler. Oluşan anisol türevi bileşikler açıldikten sonra metoksi grubu tekrar hidroksi formuna çevrilir. Bu teknikle sentezlenen ürünler p-süstitüe durumdadırlar.



(2.17)

Friedel-Crafts açılasyon reaksiyonu yoluyla birçok antrasen türevi bileşikler de sentezlenebilmektedir. Önce halka kapanması ile antrakınonlar elde edilirler, bunlar daha

sonra indirgenerek antrasen ve türevleri elde edilebilirler. Boya sanayiinde çok miktarda antrakınon türevi bileşikler bu metod kullanılarak sentezlenmektedir [3].

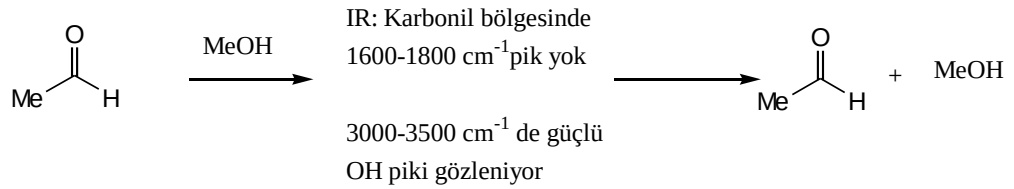


(2.18)

2.2. Asetalleşme Reaksiyonları Ve Asetaller

2.2.1. Yarı Asetaller

Aldehitler, alkollerle asit veya baz katalizörlüğünde yarı asetal verecek şekilde reaksiyona girerler, fakat oluşan yarı asetal ancak IR yolu ile belirlenebilir ve izole edilemez, çünkü oluşan yarı asetallerin çok azı kararlıdır [4]. Örneğin asetaldehit metanolde çözüldüğünde bir reaksiyon olur fakat ürün hemen bozunduğundan izole edilemez.



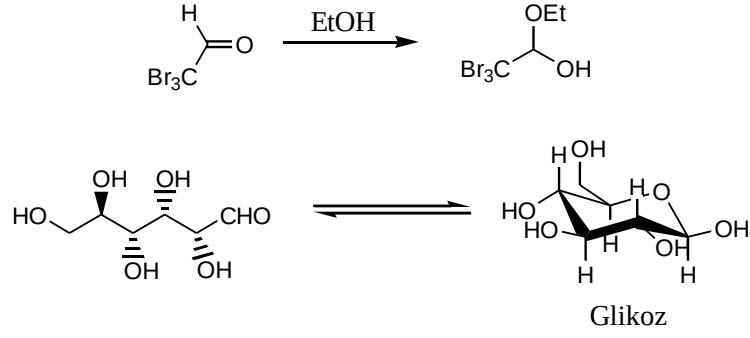
(2.19)

Buradaki izole edilemeyen ürün aslında bir yarı asetaldir ve yapısı;



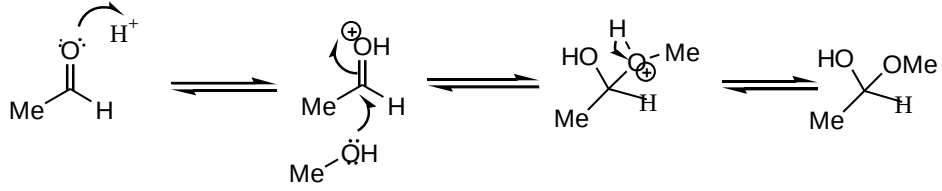
(2.20)

şeklinde. Kararlı yarı asetal yapısında çok az bileşik vardır. Bunlar ya yapılarında çok sayıda e^- çekici grup bulundurulur ya da siklik yapıdadırlar;



(2.21)

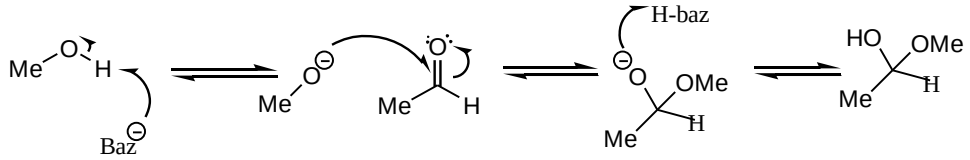
- Asit katalizli yarı asetal oluşumu;



(2.22)

(Asit katalizi, karbonil grubunun elektrofilliğini artırır.)

- Baz katalizli yarı asetal oluşumu;

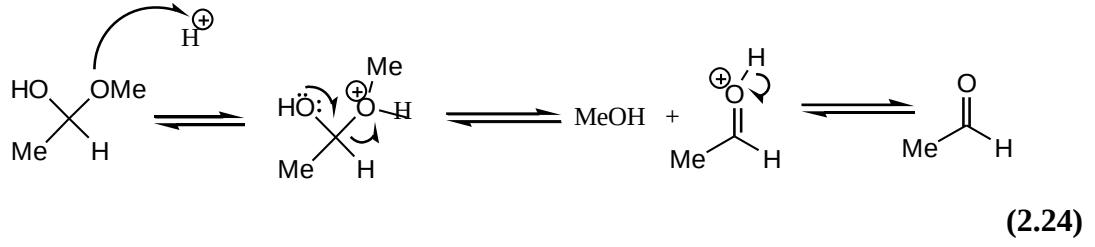


(2.23)

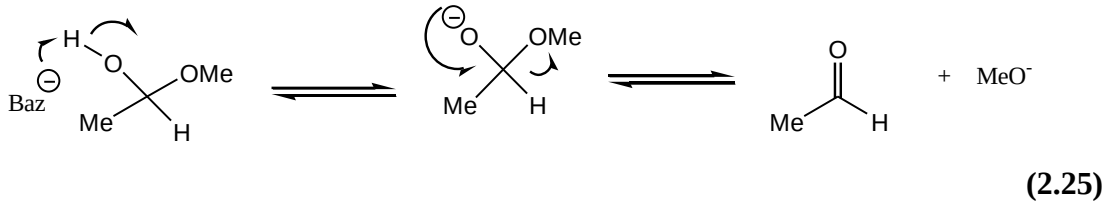
(Baz katalizi, alkolün nükleofilliğini artırır.)

- Asit katalizli yarı asetal dekompozisyonu;

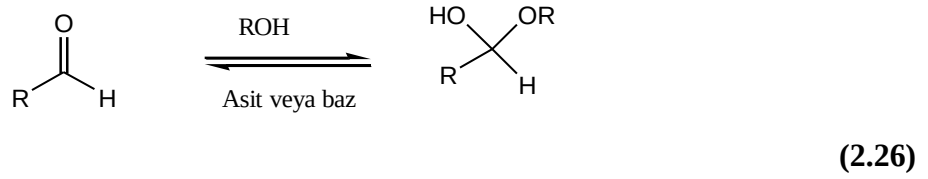
Aşağıdaki mekanizma yarı asetallerin neden kararsız moleküller olduğuna açıklık getirir. Burada, proton alkolü kolay ayrılan grup haline çevirir.



- Baz katalizli yarı asetal dakompozisyonu;



Yukarıdaki örneklerden de görüldüğü gibi yarı asetal oluşumu ve bozunması hem asit hem de baz katalizi ile mümkündür;

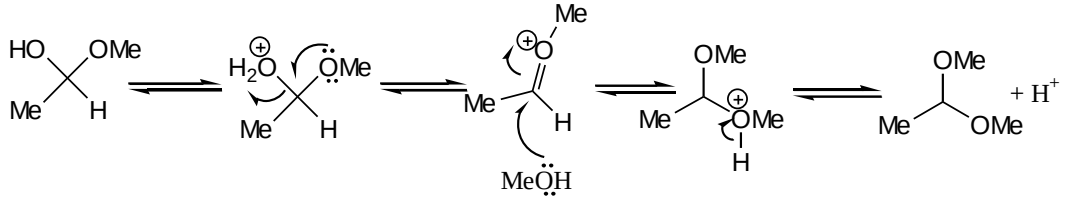


Asetal oluşumu ise yalnızca asit katalizi ile mümkündür. Baz katalizi ile asetal oluşumu istisnai durumlarda söz konusudur.

2.2.2. Asitli Ortamda Asetalleşme Reaksiyonu

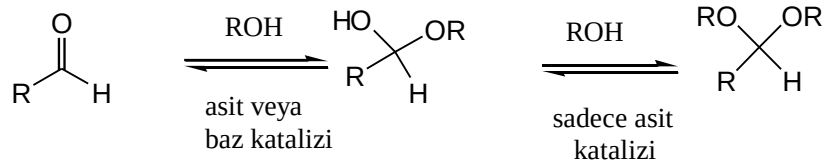
Asitli ortamda, daha önce karbonil grubuna bağlı olan oksijen atomu ayrılarak asetaller oluşur. Bu oluşum şu basamaklardan geçer;

- 1.Yarı asetaldeki hidroksil iyonunun protonlanması,
- 2.Suyun eliminasyonu, (bu eliminasyon oldukça reaktif olan oksonyum iyonu oluşumuna neden olur.)
- 3.Metanolün oksonyum iyonuna katılması,
- 4.Proton kaybı.



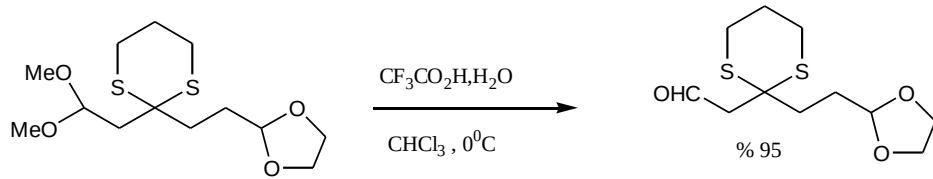
(2.27)

Yani yarı asetal oluşumu asit veya baz katalizli olabilir, asetal oluşumu ise sadece asit katalizi ile mümkündür, çünkü hidroksil iyonu iyi ayrılan grup haline çevrilmelidir.



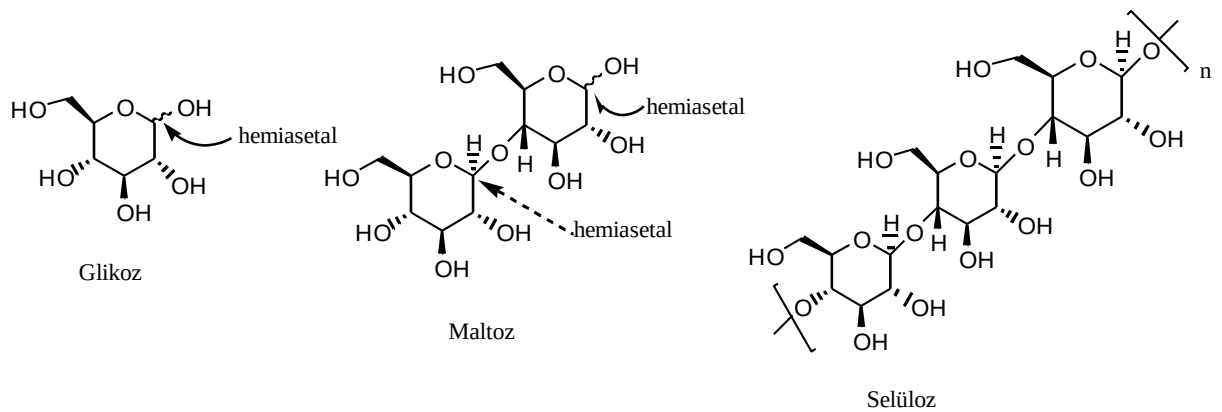
(2.28)

Siklik asetaller hidrolize karşı asiklik olanlara göre daha dayanıklıdır [15].



(2.29)

Bu nedenle asetaller doğada genellikle siklik formda bulunurlar;

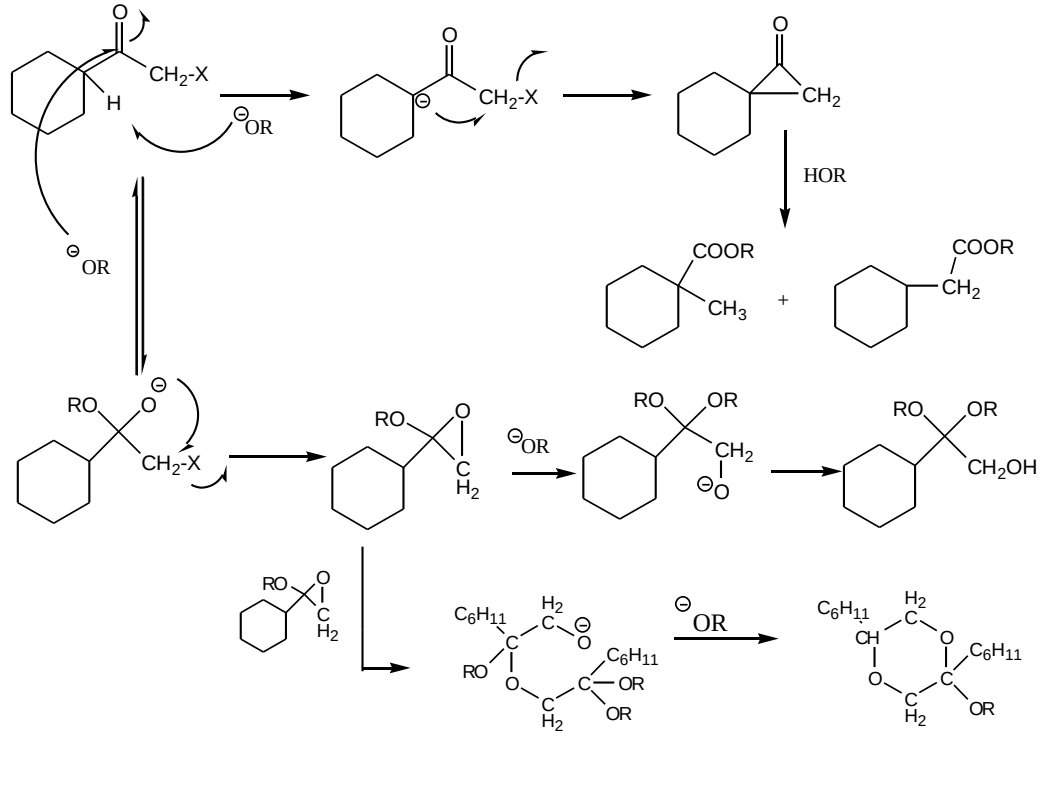


(2.30)

Asetaller hem kimyagerler hem de doğa açısından oldukça önemli bileşiklerdir. Birçok karbonhidrat asetal veya yarı asetal yapıdadır. Kimyagerler ise asetalleri koruyucu grup olarak kullanırlar.

2.2.3. Bazik Ortamda Asetalleşme Reaksiyonu

Aldehit ve ketonlar ancak karbonil grubunun güçlü elektrofili olduğu durumlarda bazik ortamda asetal oluşturabilirler. Bazik ortamda α -haloketonlar kullanılarak α -hidroksi asetaller elde edilir [16].

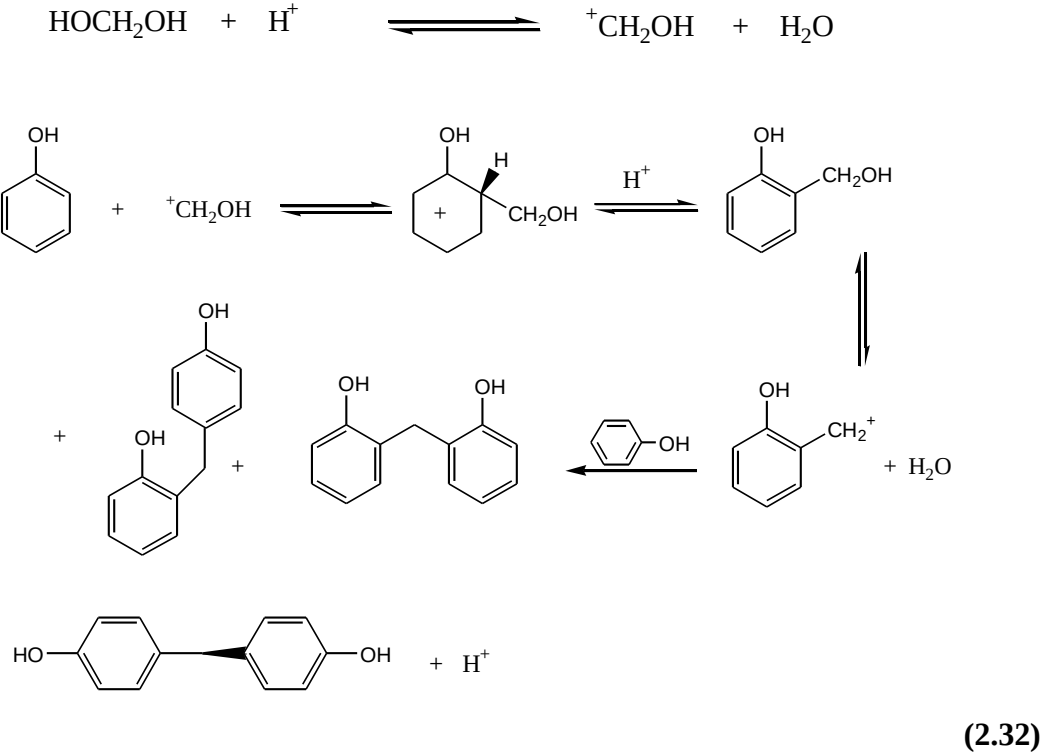


2.3. Hidroksi Aromatik Bileşikler ile Aldehitlerin Reaksiyonları

Hidroksi aromatik bileşikler ile aldehitler arasında bilinen ilk reaksiyon formaldehit ile fenol arasında gerçekleştirilmiştir. Daha sonraları iki reaktantın mol oranları değiştirilerek mono-, di- veya tri- süstitüe fenoller ve ticari açıdan büyük önem taşıyan fenol-formaldehit reçineleri sentezlenmiştir [17]. Bu konuda yapılan çalışmalara göre en uygun polimerler formaldehit kullanılarak elde edilebilmişlerdir. Bu nedenle bu gruba ait polimerler genel olarak fenol-formaldehit reçineleri olarak adlandırılırlar.

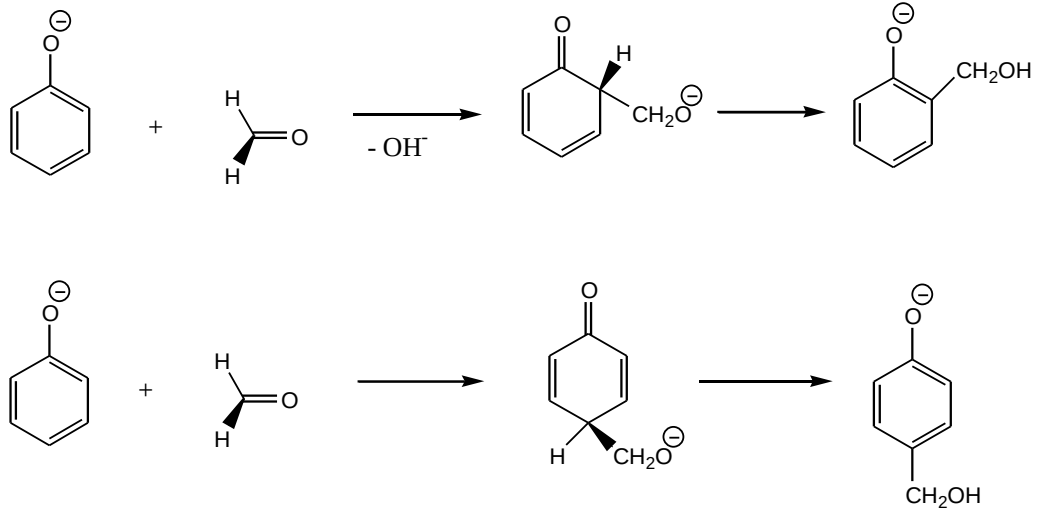
Hidroksi aromatik bileşikleri ile aldehytlerin reaksiyonlarına örnek olarak fenol-formaldehit reçineleri ele alınırsa, asidik ortamda oluşan reçineye Novalak, bazik ortamda oluşana ise Resol adı verilmektedir. Bu reaksiyonlar iki farklı katalizör sisteminde iki ayrı mekanizmaya göre ilerlerler.

a) Asidik katalizör;



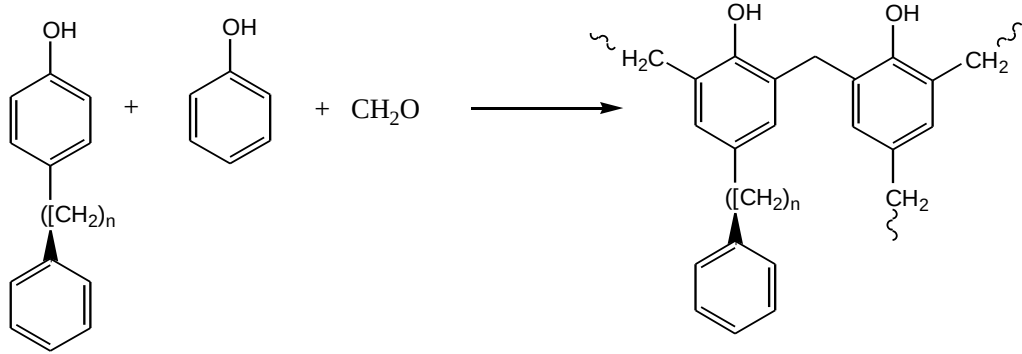
Bu reaksiyonlarda 2.formaldehit molekülü halkaya p- yerinden süstitüe olarak polimerin örgü sistemini güçlendirirler [18].

b) Bazik katalizör;



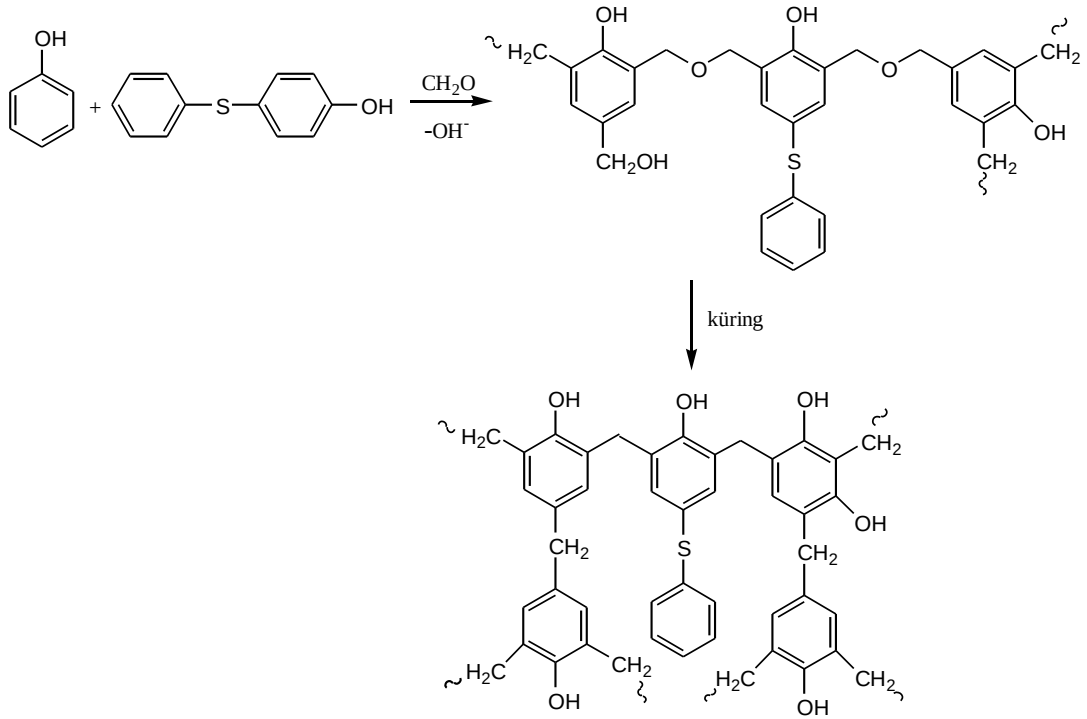
(2.33)

reaksiyon yukarıdaki basamaklar üzerinden geçerek polimerleşmeye gider.



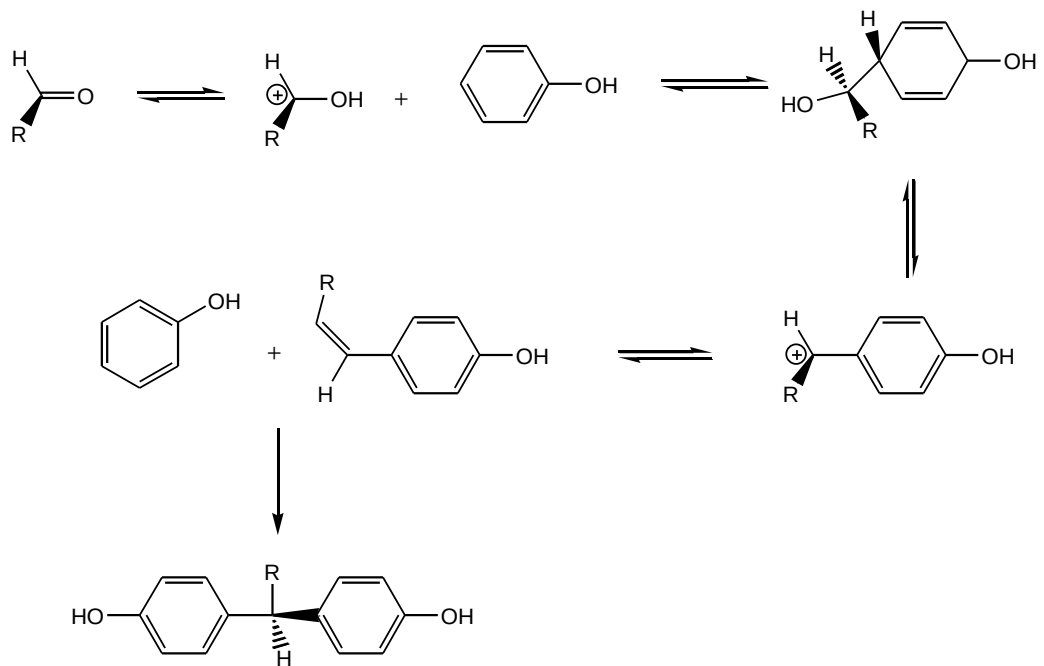
(2.34)

Burada kullanılan aldehit ve fenol bileşenleri değiştirilerek farklı amaçlar için kullanılabilecek modifiye fenol-formaldehit bileşikleri sentezlenebilmektedir. Sentetik yakıt eldesi için yapılan bir çalışma bu modifikasyona örnek gösterilebilir [19].



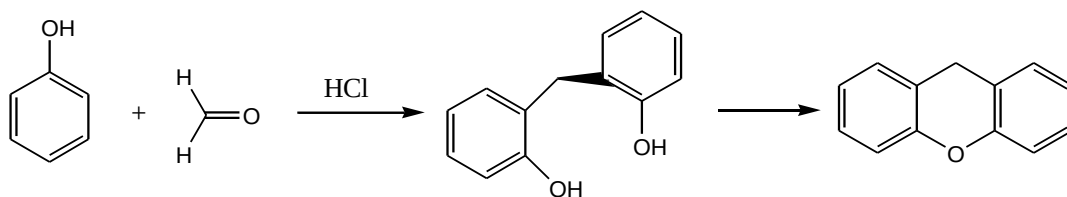
(2.35)

Formaldehit dışındaki aldehyitlerin fenollerle reaksiyonları denenmiştir. Bu aldehyitlerin reaksiyon kabiliyetleri formaldehitten az olduğu için ürünler monomer, bisfenol tipi, ksanten veya oligomerlerdir [17].



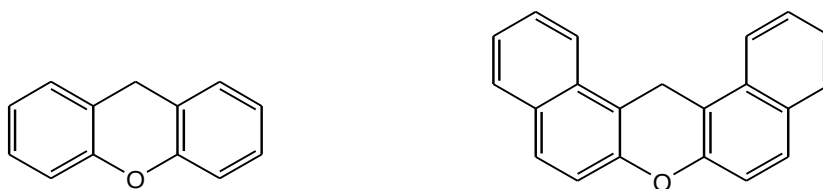
(2.36)

Burada görülen bisfenol elde edilmesi reaksiyonunda koşulları biraz daha kuvvetlendirdiğimizde ürünlerden bir mol su ayrılarak eterleşme olur ve ksanten bileşikleri oluşur.



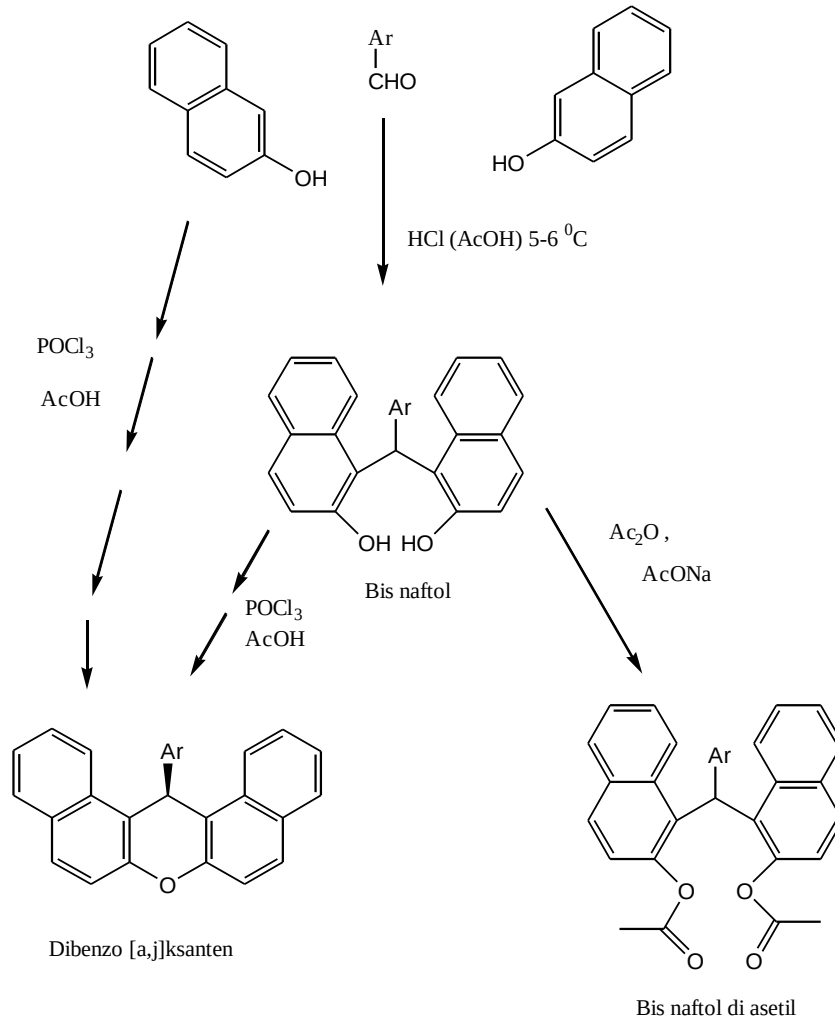
(2.37)

Ksanten konusunda bilinen en eski reaksiyon formaldehit ile fenol ve fenol türevleri arasında gerçekleştirilmiş oluşan yapılara ksanten adı verilmiştir [20]. Daha sonra formaldehit, asetaldehit ve benzaldehit ile naftollerin reaksiyonları incelenmiş ve dibenzoksanten bileşikleri sentezlenmiştir.



(2.38)

Ksanten ve dibenzoksanten bileşikleri anti-inflamatuar etkileri nedeniyle farmakoloji alanında kullanılabilirler [21]. Dibenzoksanten bileşiklerinin farmakolojik etkileri 1965 yılında saptanmıştır. Jean Pierre Poupelin ve çalışma arkadaşları 1975 yılında yalnızca aromatik aldehitlerle gerçekleştirdikleri dibenzoksanten sentezi ile ilgili geniş bir çalışma yayınlamışlardır [21]. Bu bileşikler 2 basamaklı mekanizma üzerinden oluşurlar. Birinci basamak Bisfenol A oluşum basamağı ile özdeştir. 2. basamakta iki hidroksi aromatik bileşiğindeki hidroksil grupları, asit katalizörlüğünde bir mol su kaybederek ksanten yapısını oluştururlar (2.39) [17].

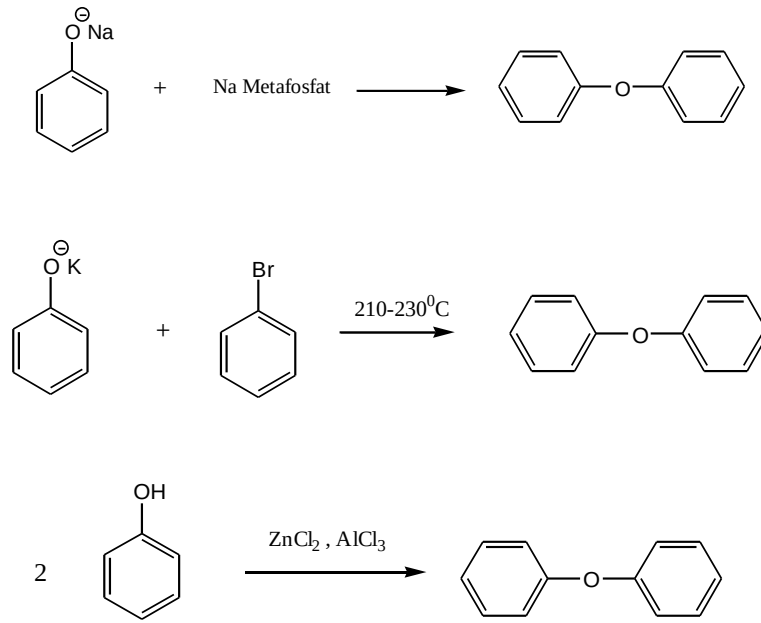


(2.39)

Bu reaksiyonun verimi, reaksiyonun oda sıcaklığının altında gerçekleştirilmesi, hidroksiaromatik bileşiklerin aldehitlere oranının minimum 2:1 olması ve katalizörün etkinliğine bağlıdır [22].

2.4. Eterler

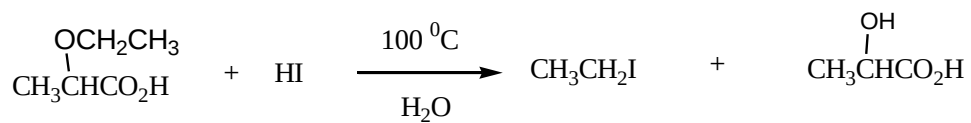
Fenolik bileşikler başta olmak üzere tüm hidroksi aromatik bileşiklerine canlı yaşamında sık rastlanılmaktadır. Bu nedenle fenol bileşikleri canlı bünyesini ilgilendiren tüm sentetik bileşiklerde kullanılmaktadır. Bu sentezler esnasında hidroksil grubunu korumak amacıyla kullanılan en yaygın metod eter oluşturmaktır [23]. Yüksek sıcaklık reaksiyonlarında çözücü olarak kullanılabilen difenil eter üç farklı metodla sentezlenebilmektedir [24].



(2.40)

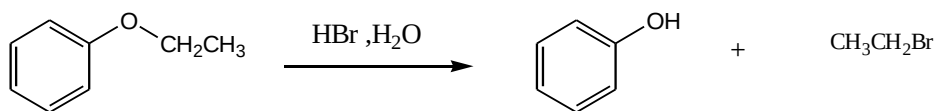
2.4.1 Eterlerin Parçalanması

Eterler organik kimyada kullanılan birçok reaktifle reaksiyon vermezler. Bu özellikleri onların çözücü olarak kullanılmalarına olanak verir. Halojenler, zayıf asitler, bazlar ve nükleofiller pek çok eterle reaksiyon vermezler, ancak eterler güçlü asitlerle parçalanma reaksiyonu verirler,



(2.41)

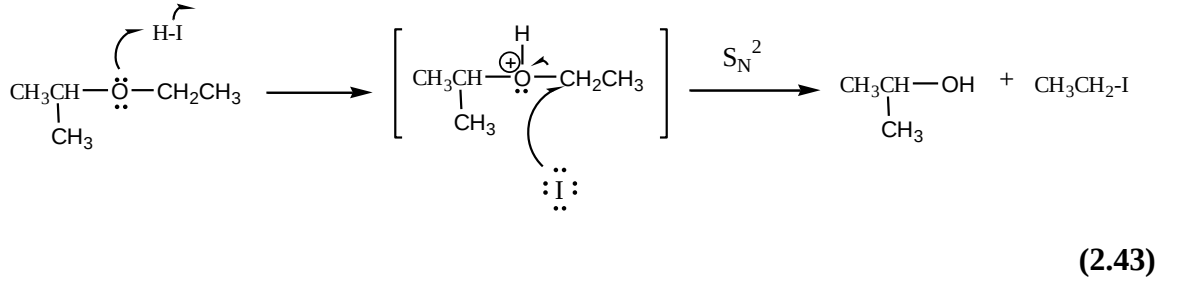
HI'e ek olarak HBr'de reaksiyon verir, fakat HCl eterleri parçalayamaz.



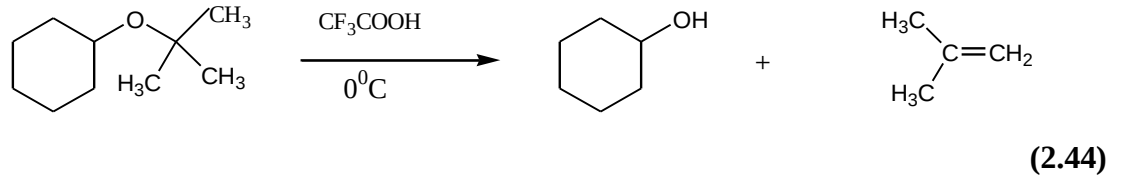
(2.42)

Eterlerin asitle parçalanma reaksiyonları tipik bir nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonudurlar. Primer ve sekonder alkil eterler S_N2 mekanizması ile yürürler ve I⁻ veya

Br^- protonlanmış etere sterik engelin az olduğu taraftan yaklaşır. Bu nedenle reaksiyon seçimli alkil halojenür ve alkollerle sonuçlanır.

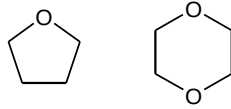


Tersiyer, benzilik ve allilik eterler $\text{S}_\text{N}1$ veya E_1 mekanizmasına göre parçalanırlar, çünkü bu reaktifler kararlı karbokatyon oluşturabilirler.



2.4.2. Siklik Eterler

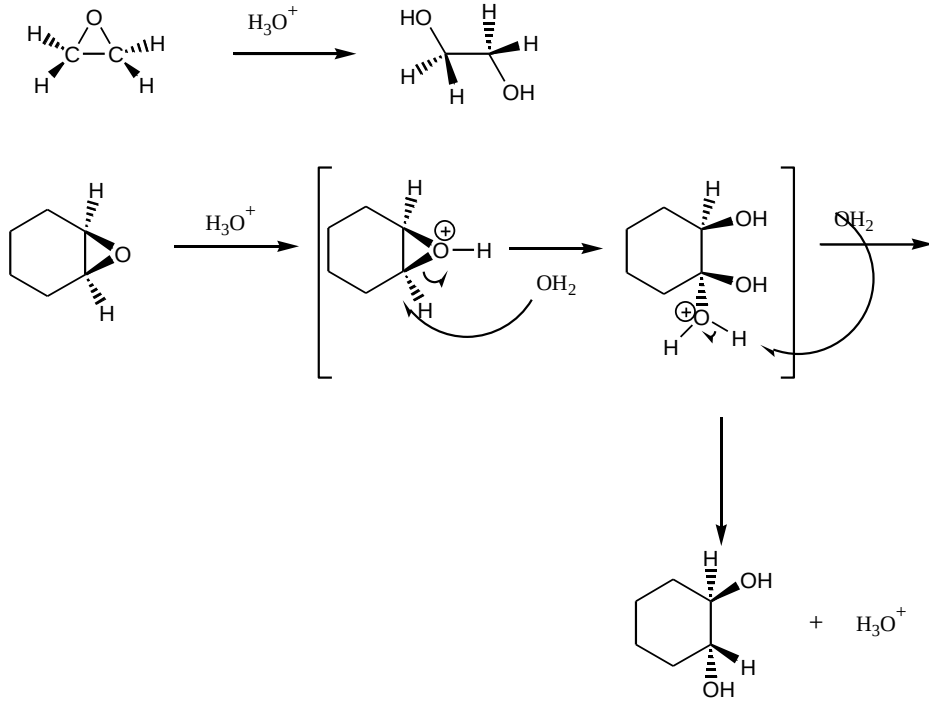
Siklik eterler pek çok özellikleri ile asiklik olanlara benzerler. Eter fonksiyonu açık zincirde ve halkada aynı şekilde davranır. THF , dioksan gibi siklik eterler inert özellikleri nedeniyle çözücü olarak kullanılırlar, fakat onlar da güçlü asitlerle parçalanırlar.



Yalnızca üç üyeli halkalar (epoksit veya oksiran) açık zincire göre farklı davranırlar.

- Asit katalizli epoksit açılımı;

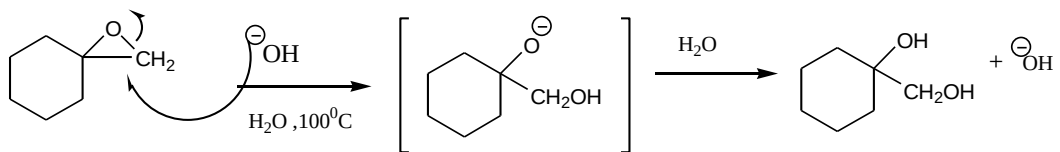
Epoksit halkaları da asitle parçalanırlar, fakat en büyük fark bunların ılımlı koşullarda bile reaksiyon vermeleridir.



(2.46)

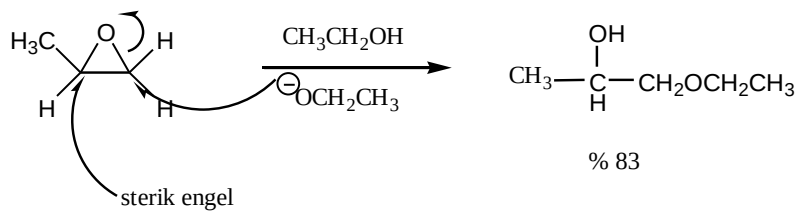
- Baz katalizli epoksit açılımı;

Diğer eterlerin aksine epoksit halkaları baz ile de asitle olduğu kadar kolay parçalanırlar. Eter oksijeninin zayıf ayrılan grup olmasına rağmen, üç üyeli halkanın gerginliği bu reaksiyonun uygun koşullarda gerçekleşmesini mümkün kılar [25].



(2.47)

Bu reaksiyon tipik bir $\text{S}_{\text{N}}2$ reaksiyonudur ve nükleofil sterik engeli az olan karbona hücum eder.



(2.48)

BÖLÜM 3. DENEYSEL KISIM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2-Naftol

p-Hidroksi benzaldehit

Bromo asetil dietilasetal

2-Bütün-1-al-dietilasetal

Siklohegzankarboksaldehit

Bisiklo [2,2,1] hept-5-ene-2-karboksaldehit

Sitral dimetilasetal

p-Dimetilaminobenzaldehit

p-Hidroksitiyofenol

Sodyumsiyanür

Palladyum Tetrakis Tri Fenil Fosfin ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$)

Sodyum borhidrür (NaBH_4)

Aseton

Asetik asit

Potasyumkarbonat

Etilasetat

Metansülfonik asit

Sodyumkarbonat

Potasyumkarbonat

Etil alkol

Sülfürik asit

Hegzan

Benzen

3.2. Reaksiyonlarda kullanılan Alet ve Yöntemler

3.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi

Ürünlerin tanınması ve ayrılması için ince tabaka kromatografisinden yararlanılmıştır. Bu amaçla 0,25 mm kalınlığında, 254 nm floresans indikatörlü silikajel tabakalar kullanılmıştır. Belirleyici olarak UV ışık ve/veya vanilin-sülfat asidi çözeltisi (3 g vanilin + 3 ml sülfat asidi + 100 ml etanol) kullanılmıştır.

3.2.2. Kolon Kromatografisi

Ürünlerin ayrımı ve saflaştırılması amaçlı 25 cm uzunluğunda, 2,5 cm çapında, 254 nm UV ışığı altında görünür floresans indikatörlü silikajel dolgulu kolon kullanılmıştır.

3.2.3. FT-IR Spektrofotometresi

FT-IR spektrumları Jasco FT-IR-5300 model cihazda kaydedilmiştir.

3.2.4. NMR Spektrofotometresi

¹H-NMR spektrumları AC 250 MHz Bruker cihazda kaydedilmiştir.

3.3. 2-Naftol ile Aldehit Türevlerinin Reaksiyonları

Aşağıda açıklandığı gibi Yöntem 1, Yöntem 2 ve Yöntem 3 olmak üzere 3 metod kullanılarak reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir.

Yöntem 1 :

Bir miktar 2-naftol bileşiği alınır 100 ml asetik asitte 30-40⁰C ye kadar ısıtılır ve 2-naftol tamamen çözünene kadar karıştırılır. Ortama katalizör olarak 5 ml kadar metansülfonik asit eklenir. 3 mol 2-naftole karşılık 1 mol olacak şekilde tartımı alınan aldehit ortama damla damla ilave edilir. Bu karışım bir gün kadar geri soğutucu altında, asetik asidin kaynama

sıcaklığında karıştırılır. Karışım soğutulur ve soğuk suya dökülür. Oluşan katılar süzülür, birkaç defa sıcak suyla yıkandıktan sonra kristallendirilir.

Yöntem 2 :

Bir erlen veya beher ışık almayacak şekilde Al folyo ile kaplanır. 3 mol 2-naftol bu miktarı tam limitte çözecek kadar etil alkolde çözülür. Ortama katalizör olarak 5 ml kadar metansülfonik asit eklenir. 1 mol aldehit bu karışıma eklenerek ağzı kapatılır. Bu karışım ışık almayacak şekilde 1 hafta kadar karıştırılır. Daha sonra Yöntem 1 deki saflaştırma metodları aynı sırayla uygulanır.

Yöntem 3 :

Dean-Stark sistemi kurulur ve 1 mol 2- naftol bileşiği benzen veya toluen içerisinde çözülür. Ortama katalizör olarak 5 ml metansülfonik asit eklenir. 3 mol aldehit bu karışıma damla damla ilave edilir. Toplanan su miktarı hesaplanarak reaksiyona son verilir. Benzen uzaklaştırılır, kalan kısım asetonda çözülür. Metansülfonik asidi nötralleştirmek için %10'luk Na_2CO_3 çözeltisi eklenir. Çöken ürün yöntem 1 ve 2 'deki gibi saflaştırılır.

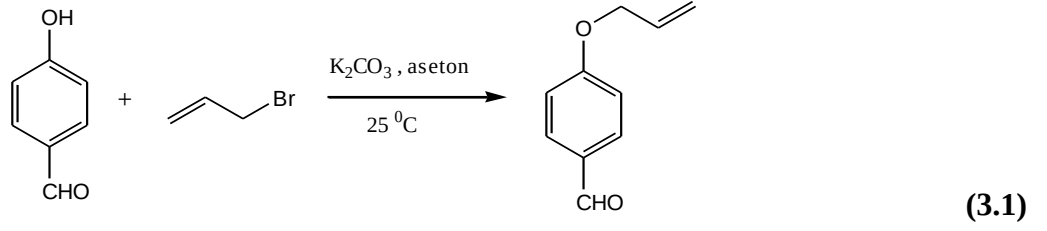
3.3.1. p-Alliloksibenzaldehit ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu

Bu amaçla ilk olarak p-Hidroksi benzaldehit bileşiğinin 2-Naftol ile reaksiyonu düşünüldü. Hidroksil grubunun aktifliği göz önünde bulundurularak önce allilbromür ile maskeleme reaksiyonu gerçekleştirildi;

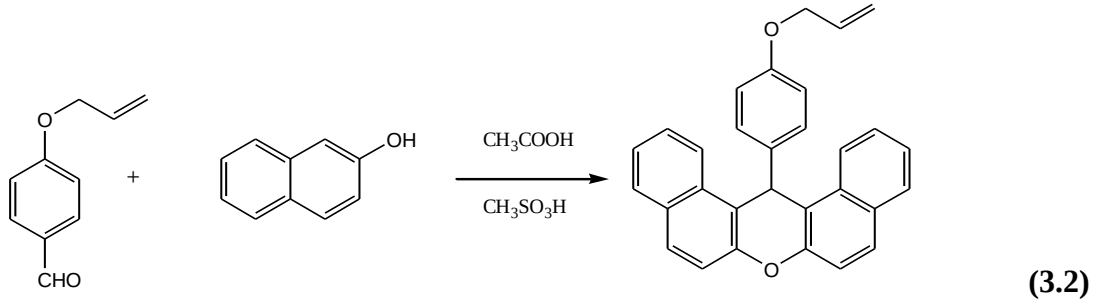
p-Alliloksi benzaldehit Sentezi [26,27]

10 g (0,0818 mol) p-hidroksibenzaldehit, 50 ml kuru asetonda çözülür. Bu karışıma 1'e 1,5 mol olacak şekilde K_2CO_3 ilave edilir. Karıştırma işlemi tüm p-hidroksibenzaldehit molekülleri tuz formuna geçene kadar devam edilir (yaklaşık 2-3 saat). Daha sonra ortama aldehit ile 1:1 mol olacak şekilde allilbromür ilave edilir. Karışım 1 gün kadar oda koşullarında karıştırılır. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi ile takip edilerek sonlandırma zamanı belirlenir. Karışım suya dökülerek dietil eterle ekstrakte edilir. p-Hidroksibenzaldehit

fazlası seyreltik K_2CO_3 ile giderilir. Organik faz susuz Na_2SO_4 üzerinden kurutulur ve vakumda damıtılır. K.n.= $85^{\circ}C$ / 15 mmHg.

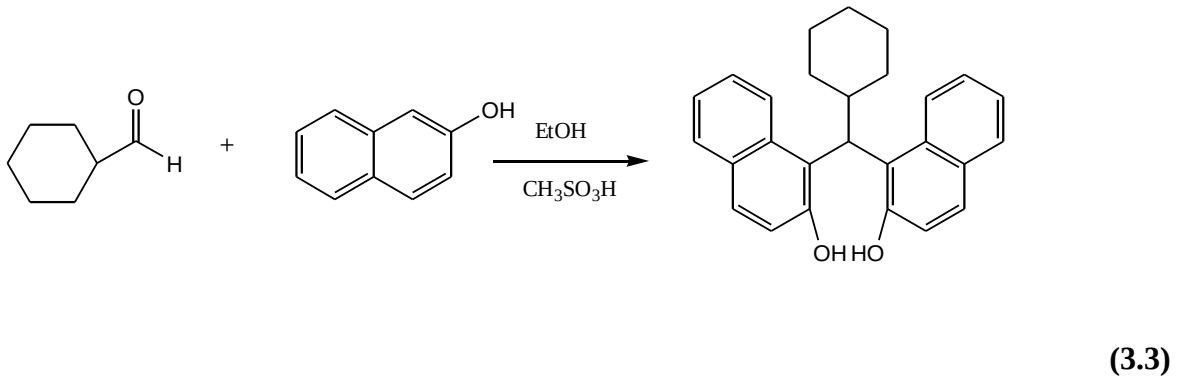


14-(p-Alliloksibenzaldehit)-14H-Dibenzo[a,j]ksanten bileşiği Yöntem 1 uygulanarak sentezlenmiştir. E.n = $175^{\circ}C$, Verim: %70 tir.



3.3.2. Siklohegzankarboksaldehit ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu

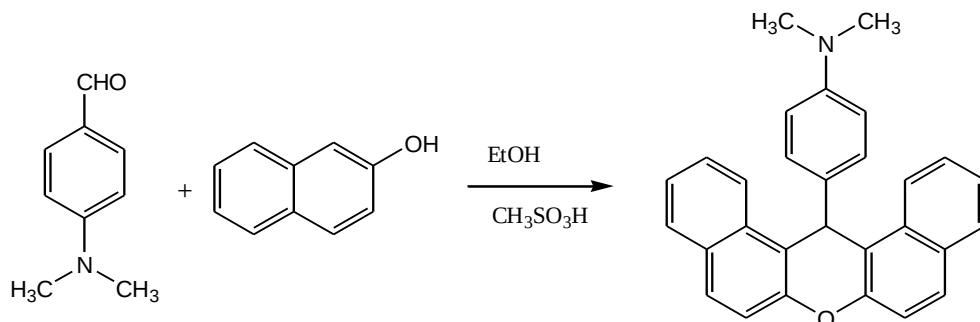
Yöntem 2 uygulanmıştır .% 90 verimle açık ürün elde edilmiştir. IUPAC kurallarına göre yapı 1-[siklohegzil(2-hidroksi-1-naftil)metil]-2-naftol olarak adlandırılmıştır. E.n.= $175-177^{\circ}C$.



3.3.3. p-Dimetilaminobenzaldehit ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu

Yöntemlerden 1 ve 2 uygulanarak sentezlenmiştir. IUPAC kurallarına göre bileşiğin adı; N-[4-(14H-dibenzo[a,j]ksanten-14-yl)fenil]-N,N-dimetilamin'dir.

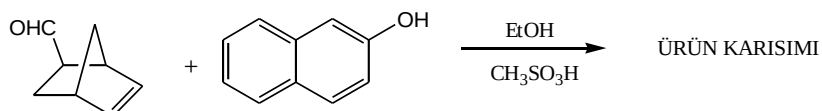
E.n.=180°C, Verim:%30.



(3.4)

3.3.4. Bisiklo [2,2,1]hept-5-ene-2-karboksaldehit ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu

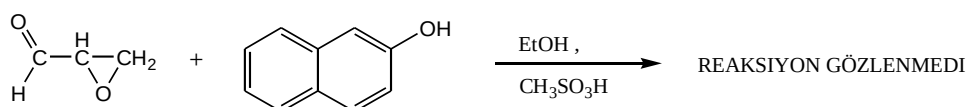
Yöntemlerden iki ve üç kullanılarak sentezlenmesi denenmiştir. Reaksiyon sonunda ele geçen balçık görünümündeki karışımdan kimyasal ve preparatif yöntemlerle ürün saflandırılmamıştır.



(3.4)

3.3.5. 2,3-Epoksi-1-propanal ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu

Yöntemlerden 1 ve 2 uygulanmıştır. Sonlandırma esnasında reaktifler başlangıçtaki miktarlarda ele geçmiştir.

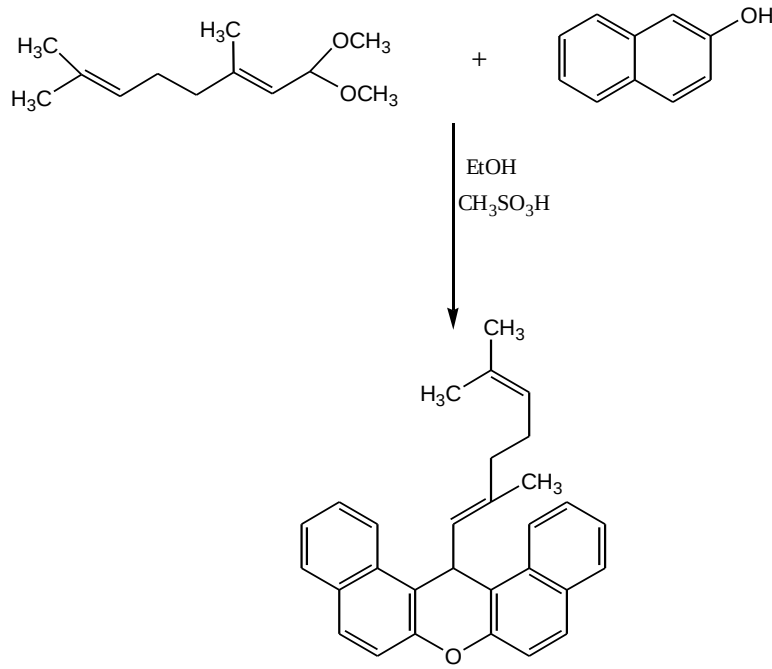


(3.5)

3.4. 2-Naftol ile Asetal Türevlerinin Reaksiyonları

3.4.1. Sitraldimetilasetal ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu

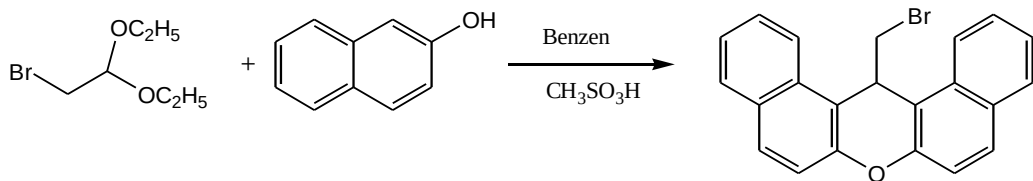
Yöntemlerden 2 ve 3 uygulanmıştır. Reaksiyon sonucunda balçık görünümündeki ürün karışımından preparatif TLC metodu uygulanarak kapalı ürün saflandırılmıştır. Kapalı yapı UIPAC kurallarına göre 14-[2-E,Z]-2,6-dimetil-1,5-heptadienil-14H-dibenzo[a,j]ksanten olarak adlandırılmıştır.



(3.6)

3.4.2. Bromoasetaldehyddietilasetal ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu

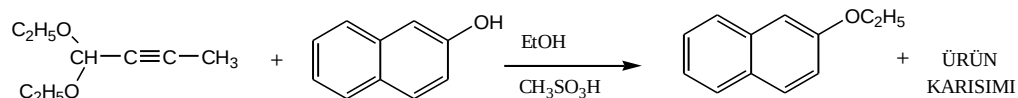
Yöntem 2 ve Yöntem 3 uygulanarak sentezlenmiştir. Yöntem 2 uygulandığında verim % 30 gibi düşük bir değerde kalırken Yöntem 2 ile % 80 verime ulaşılmıştır. E.n.=178-179⁰C. Bileşik, 14-(Bromometil)-14H-Dibenzo[a,j]ksanten olarak adlandırılmıştır.



(3.7)

3.4.3. 2-Butin-1-al-dietilasetal ile 2-Naftol'ün Reaksiyonu

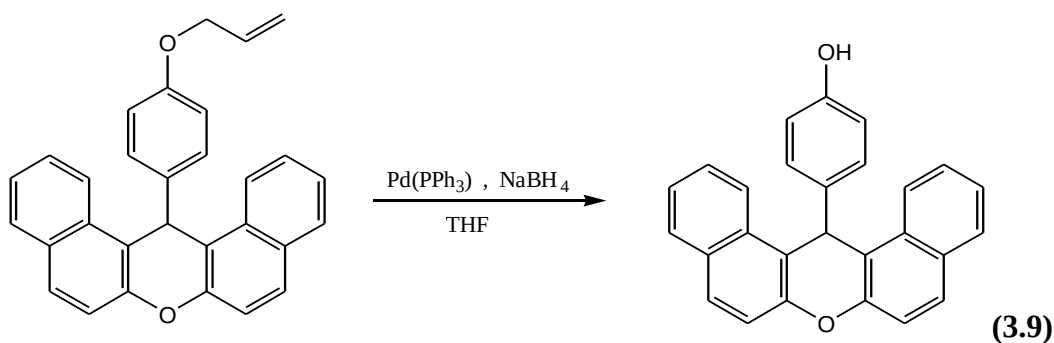
Yöntem 2 ve Yöntem 3 uygulanarak sentezlenmiştir. Ürün preparatif TLC uygulanarak saflandırılmıştır. Beklenen yapı, 14-(2butinil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten'dir, fakat baskın ürün NMR verilerine göre naftil-etil eter dir.



(3.8)

3.5. 14-(p-Alliloksibenzil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten Bileşiğinin Pd(PPh₃)₄/NaBH₄ ile İndirgenmesi [27]

Alliloksi benzil dibenzoksanten bileşiğinin (0.3g.,0.72 mmol) 50 ml THF daki çözeltisine Pd(PPh₃)₄ (1.2 mg , 0.02 eq) eklenir. Sarı çözelti 5 dakika karıştırılır ve NaBH₄ (0.025g., 1 mmol) ilave edilir. Reaksiyon karışımı bir süre sonra siyah renk alır. 1 saat sonunda NaBH₄'ün fazlası, 1 N HCl ilavesi ile giderilir.Çözücü uçurulur ve suya alınan karışım dietil eter ile ekstrakte edilir.Organik faz su ile yıkanır ve sodyum sülfat ile kurutulur. Çözücü vakum altında uzaklaştırılır, kalıntı preparatif TLC ile saflaştırılır.Ürün UIPAC kurallarına göre 14-(p-hidroksi benzil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten olarak adlandırılmıştır. Verim : % 60.

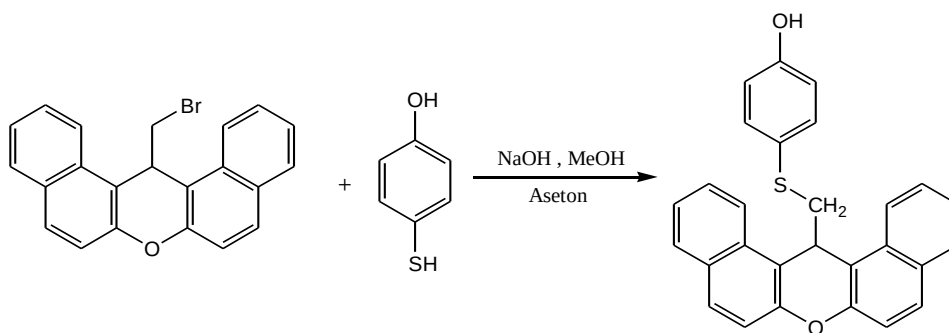


(3.9)

3.6. 14-(Bromometil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten ile 4-Hidroksitiyofenol'ün Reaksiyonu

Potasyum karbonat (0.92 mmol, 0.15 g), 50 ml metanol içerisinde çözülür. Ortama (0.1g,0.92 mmol) 4-hidroksitiyofenol eklenir.Yaklaşık bir saat kadar oda şartları altında karıştırılır. Bromometildibenzoksanten bileşiği (0.3 g , 0.83 mmol) ortama damla damla ilave edilir. Bu karışım metanolün k.n.da 3 saat kadar karıştırılır. Daha sonra karışım soğutulur ve süzülür. Kalan katı kısım bol su ile yıkanır. Ürün bu katıdan kristallendirilir.

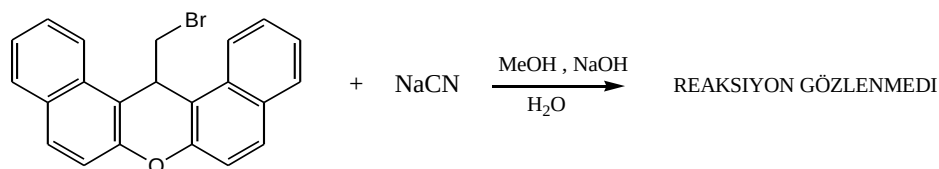
Bu prosedür uygulanarak yapılan deneyler sonucu saflandırılan bileşiğin NMR verileri beklenen yapının oluşmadığını göstermektedir.



(3.10)

3.7. 14-(Bromometil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten ile NaCN'ün Reaksiyonu

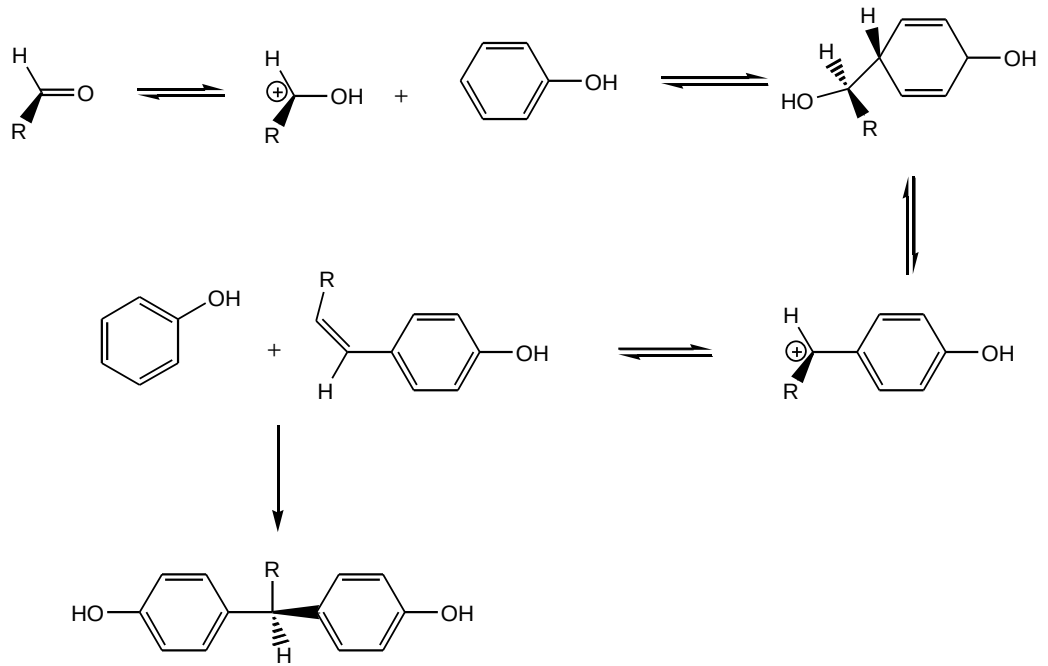
Sodyum siyanür (0.05 g , 1 mmol) yaklaşık 50 ml saf suda çözülür.Üzerine % 95 lik etil alkol+aseton karışımında çözdüğümüz bromometildibenzoksanten bileşiği (0.3 g., 0.83 mmol) eklenir. Bu karışım 4 saat kadar geri soğutucu altında kaynatılır.Daha sonra karışım soğutulur ve süzülür. NaCN'ü uzaklaştırmak için karışım bol su ile yıkanır.Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır.



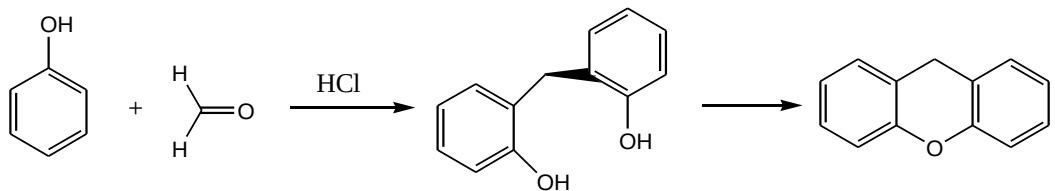
(3.11)

BÖLÜM 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Karbonil bileşikleri ile fenoller arasında asit katalizörlüğünde Friedel-Crafts alkilleme tipi bir tepkime gerçekleşir. Bu reaksiyonların en çok bilinen örneği aseton ile fenol arasında gerçekleşen, Bis-fenol A'nın elde edildiği reaksiyondur.



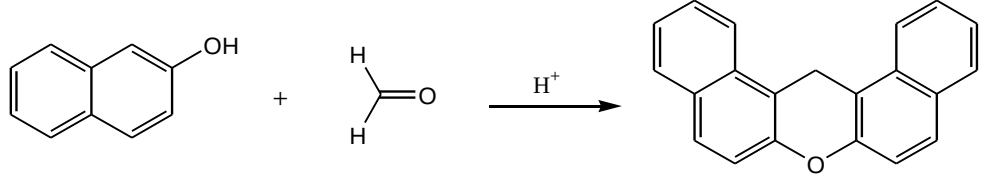
Bu reaksiyonda koşullar biraz daha kuvvetlendirildiğinde bir mol su ayrılarak eterleşme olur ve ksanten bileşikleri oluşur.



(4.2)

Benzer durum 2-naftol için de geçerlidir. Naftalen halkasında 2- konumundaki hidroksil grubu, süstitüsyonda 1 konumunu aktiflediğinden, reaksiyon 1 konumundan

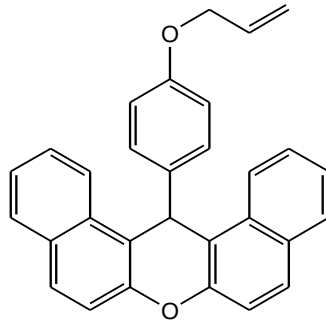
kolayca eterleşmeye gider. Sonuçta dibenzoksanten bileşiği oluşur. Ksanten ve dibenzoksanten bileşikleri kaynaklarda anti-inflamatuar etkili bileşikler olarak geçmektedirler.



(4.3)

Bu çalışmada, dibenzoksanten bileşiklerini türevlendirmek ve çözünürlüklerini artırmak amacıyla, 2-naftol ile çeşitli süstitüsyon reaksiyonları denenmiş ve elde edilen ürünlerin yapısı araştırılmıştır. Seçilen 1. grup reaktantlar yapılarında süstitüsyon, katılma ve/veya eliminasyon reaksiyonlarına elverişli gruplar bulundurmaktadırlar. Böylece ilacın çözünürlüğünü ve aktivitesini artırabilecek, ikinci jenerasyon ürünler için uygun reaktifler oluşturulmak istenmiştir. Bahsi geçen 2. jenerasyon ürünlerin sentezi bu çalışmada da denenmiştir.

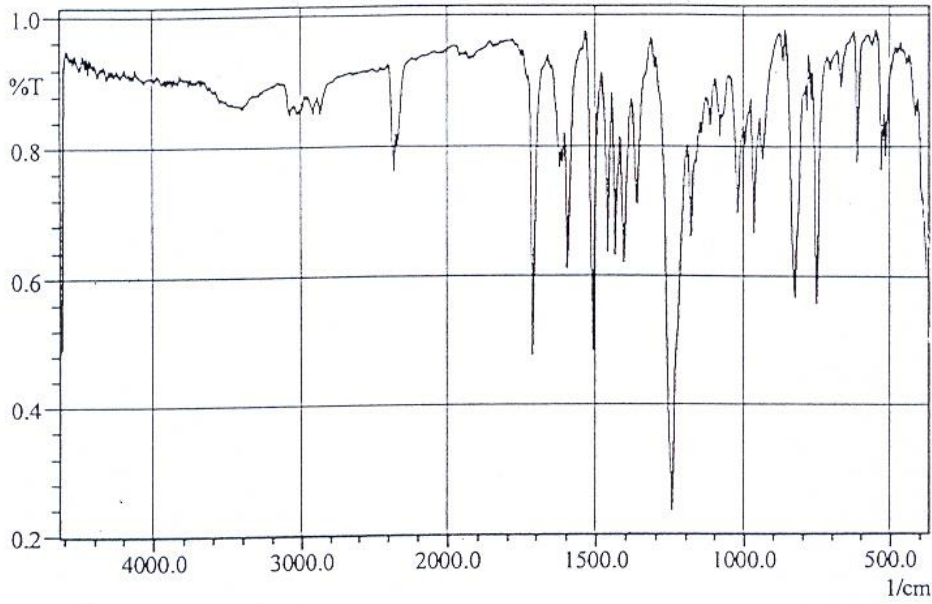
4.1. Alliloksibenzaldehit ile 2-Naftol Reaksiyon Ürününün İncelenmesi



(I)

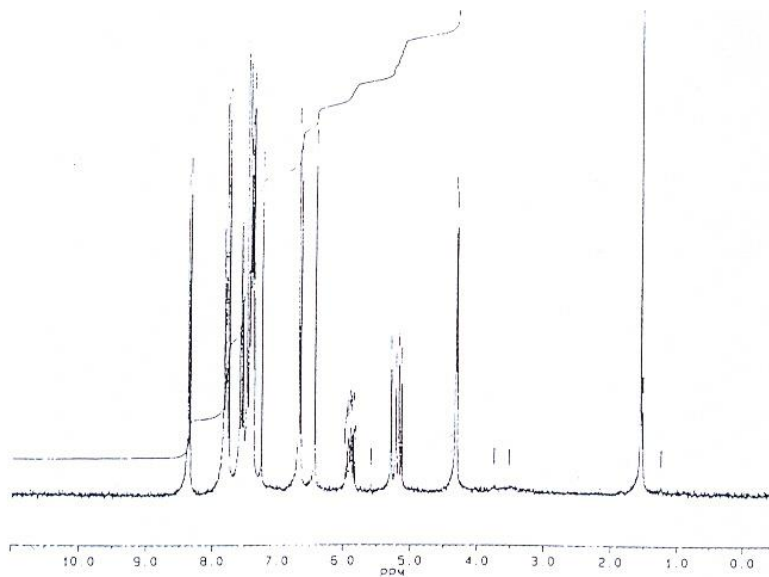
(4.4)

Alliloksi benzaldehit ile 2-Naftol reaksiyonu sonucunda elde edilen 14-(p-alliloksibenzil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten (I) bileşiğinin FT-IR spektrumu (Şekil4.1)'de verilmiştir. Spektrumda, 2950-2850 cm⁻¹'de alifatik esneme bantlarına ait pikler, 1260 cm⁻¹'de C-O bükülme bantlarına ait pikler görülmektedir.

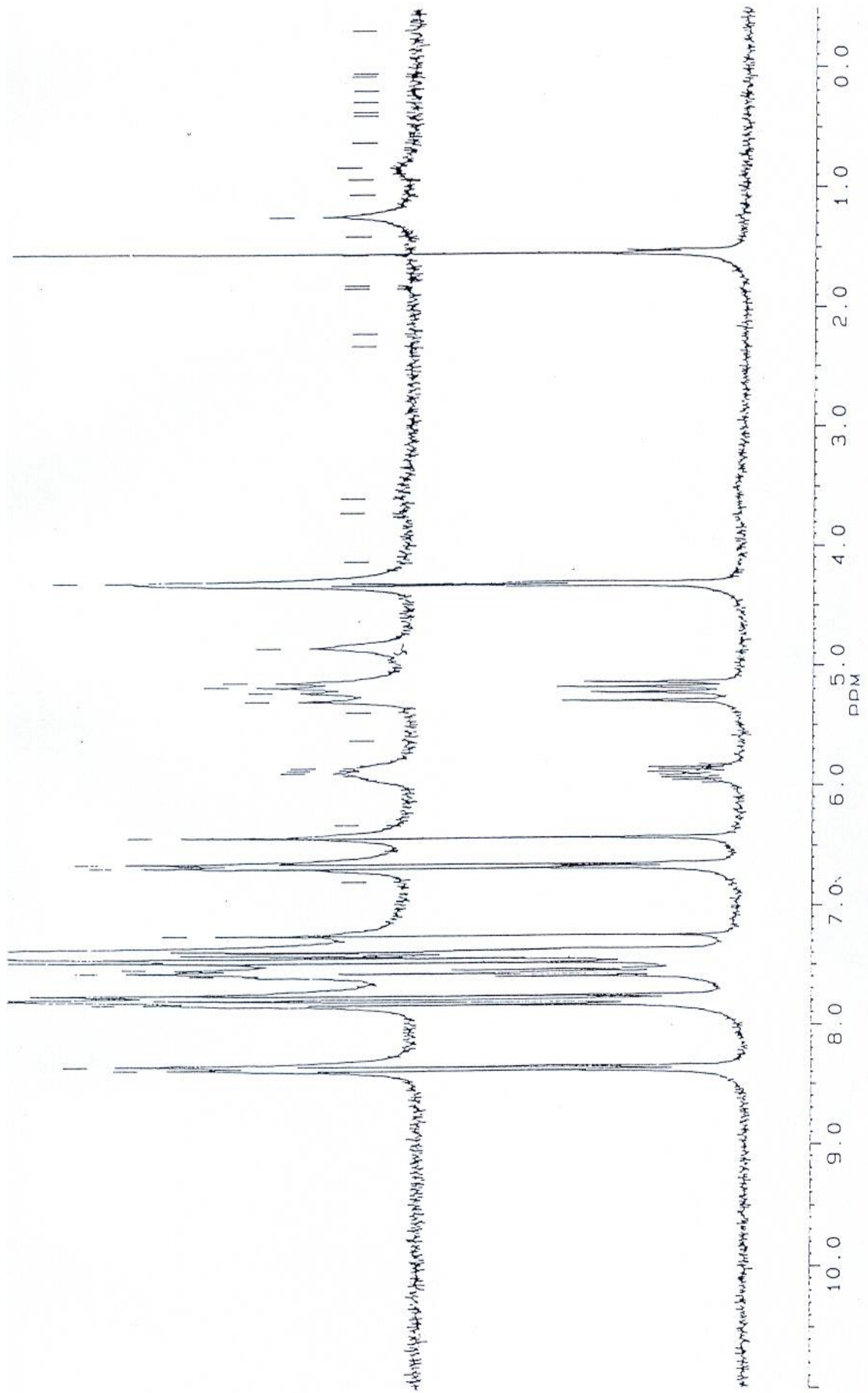


Şekil 4.1 Alliloksibenzaldehit İle 2-Naftol Reaksiyon Ürününün FT-IR Spektrumu

Elde edilen ürünün ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 4.2) 6.4 ppm'de $-\text{CH}$ protonuna ait bir singlet, 4-6 ppm arası allilik protonlara ait bir dublet, quartet ve bir multiplet pikleri saptanmıştır. 6.5-8.5 ppm arasında aromatik halkadaki protonlara ait çok sayıda pik gözlenmektedir. D_2O değişimi uygulanan ^1H -NMR analizinde (Şekil4.3) serbest protona rastlanmamıştır.

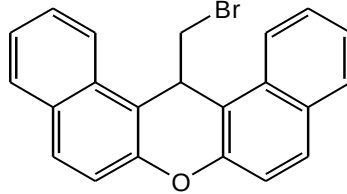


Şekil 4.2 Alliloksibenzaldehit İle 2-Naftol Reaksiyon Ürününün ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 4.3 Alliloksibenzaldehit İle 2-Naftol Reaksiyon Ürününün ^1H -NMR Spektrumu (D_2O Değişimi yapılmış spektrum ile birlikte)

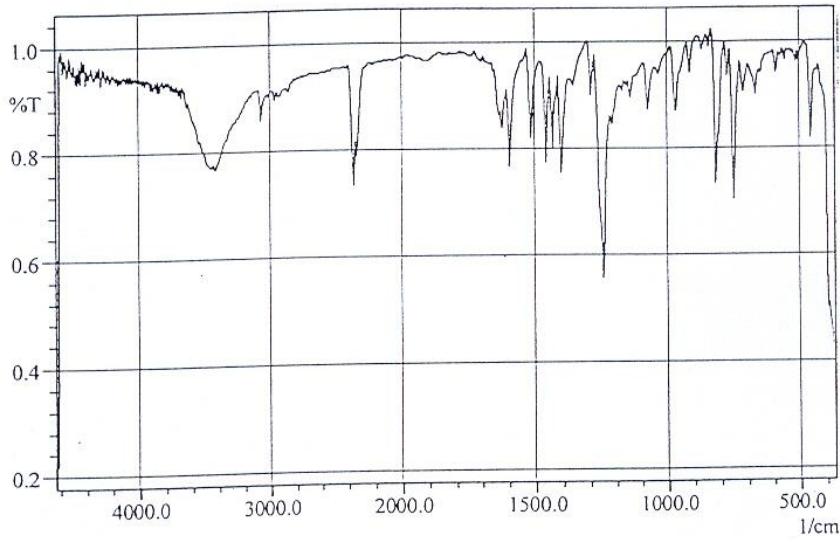
4.2. Bromoasetaldehit dietilasetal ile 2-Naftol Reaksiyon Ürününün İncelenmesi



(II)

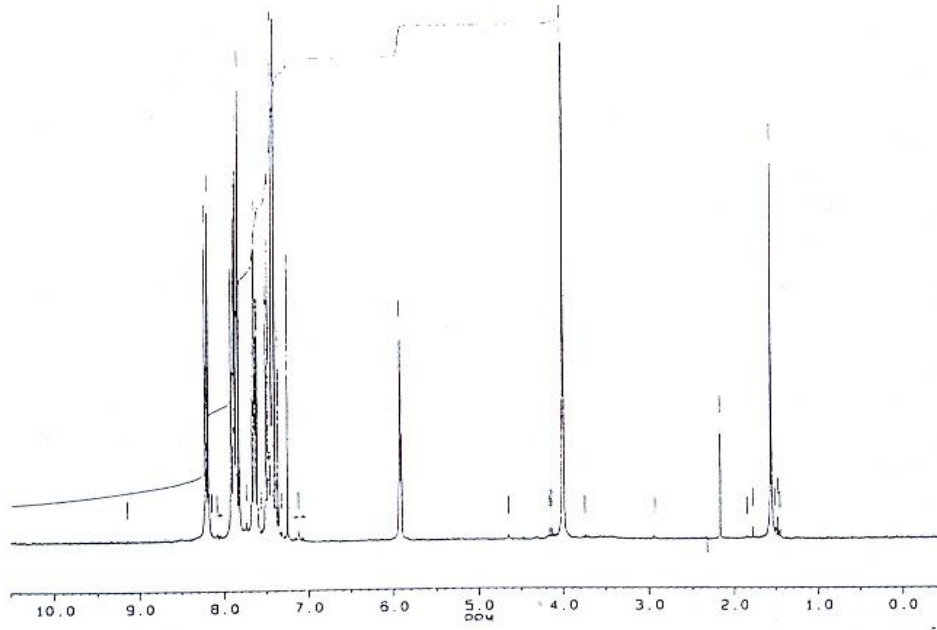
(4.5)

Bromoasetaldehit ile 2-Naftol reaksiyonu sonucunda elde edilen 14-(bromometil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten (II) bileşiğinin FT-IR spekrumu (Şekil 4.4)'de verilmiştir. Spektrumda, 2950-2850 cm^{-1} 'de alifatik esneme bantlarına ait pikler, 1260 cm^{-1} 'de C-O bükülme bantlarına ait pikler görülmektedir.

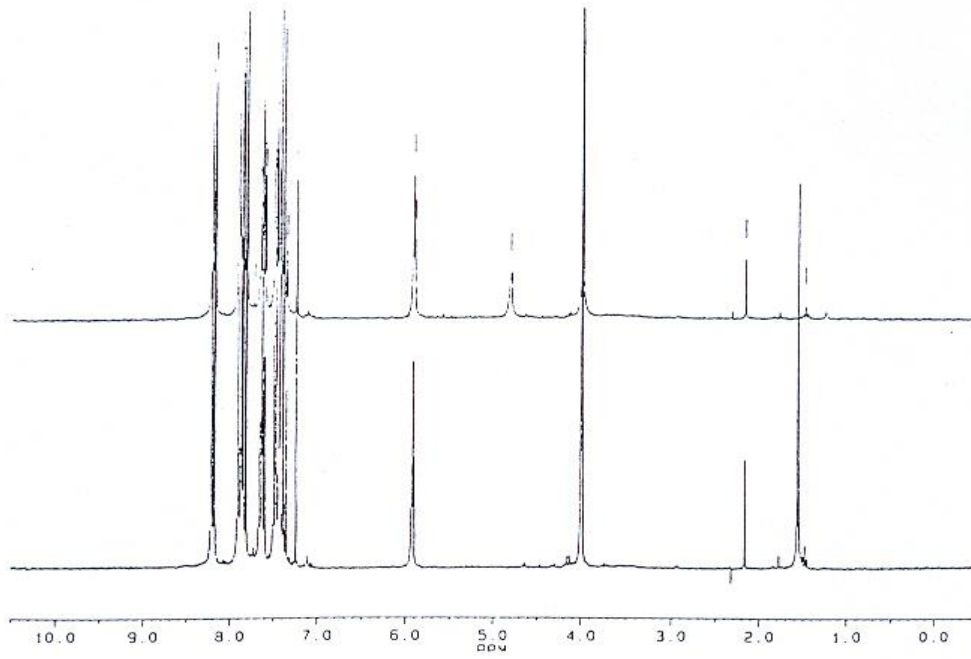


Şekil 4.4 Bromoasetaldehit ile 2-Naftol Reaksiyonu Ürününün FT-IR Spektrumu

Elde edilen ürünün ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 4.5) 5.9 ppm'de -CH protonuna ait bir triplet ($J_a = 4\text{Hz}$, $J_b = 4\text{Hz}$), 4 ppm'de allilik protonlara ait bir dublet ($J = 4\text{Hz}$) saptanmıştır. 7.0-8.5 ppm arasında aromatik halkadaki protonlara ait çok sayıda pik gözlenmektedir. D_2O değişimi uygulanan ^1H -NMR analizinde (Şekil 4.6) serbest protona rastlanmamıştır.

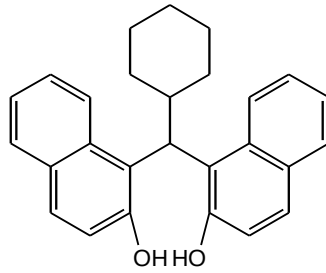


Şekil 4.5 Bromoasetaldehit ile 2-Naftol Reaksiyonu Ürününün ^1H -NMR Spektrumu



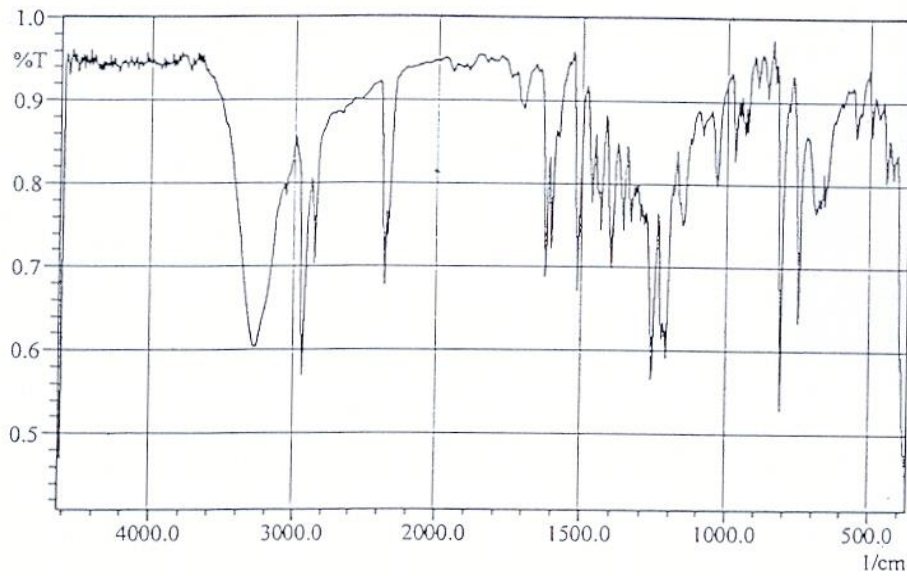
Şekil 4.6 Bromoasetaldehit ile 2-Naftol Reaksiyonu Ürününün (D_2O) ^1H -NMR Spektrumu

4.3. Siklohegzan karboksaldehit ile 2-Naftol Reaksiyon Ürünlerinin İncelenmesi



(4.6)

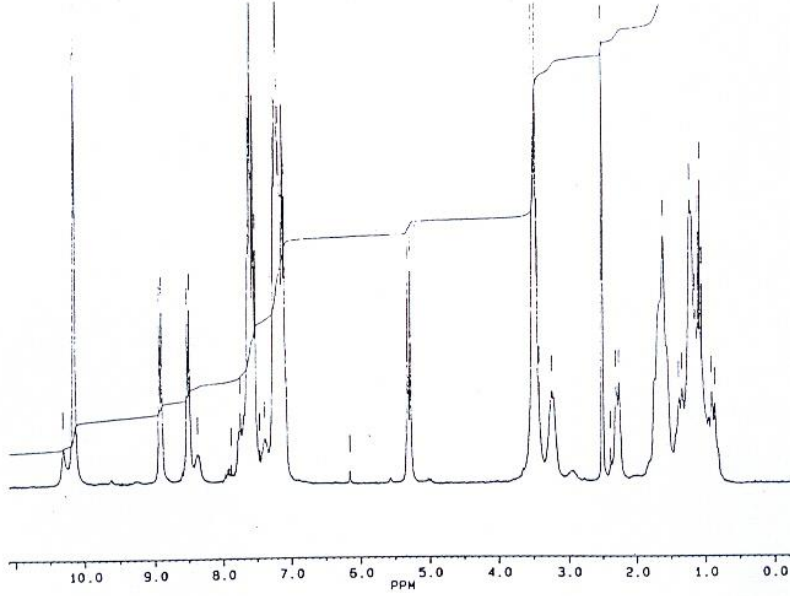
Siklohegzankarboksaldehit ile 2-Naftol reaksiyonu sonucunda elde edilen 1-[siklohegzil(2-hidroksi-1-naftil)metil]-2-naftol bileşiğinin FT-IR spektrumu (Şekil 4.7)'de verilmiştir. Spektrumda, 2950-2850 cm^{-1} 'de alifatik esneme bantlarına ait pikler, 1260 cm^{-1} 'de C-O bükülme bantlarına ait pikler, 3100-3300 cm^{-1} 'de -OH esneme bandına ait pikler görülmektedir.



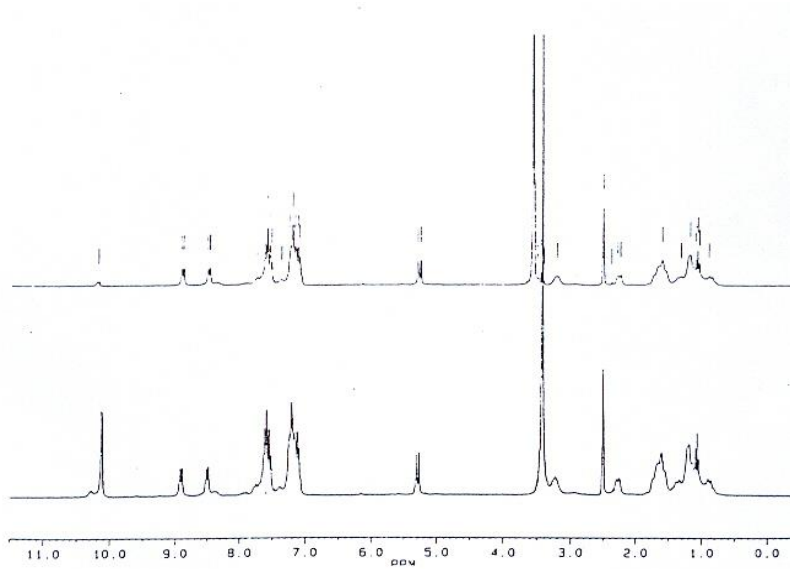
Şekil 4.7 Siklohegzankarboksaldehit ile 2-Naftol Reaksiyonu Ürününün FT-IR Spektrumu

Elde edilen ürünün ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 4.8) 5.3 ppm'de -CH protonuna ait bir dublet ($J = 10 \text{ Hz}$), 0.5-3.6 ppm arasında siklohegzil halkasının alifatik protonlarına ait iki dublet ve bir multipliket saptanmıştır. 6.9-9.0 ppm arasında aromatik halkadaki protonlara

ait çok sayıda pik gözlenmektedir. 10.2 ppm’de integrasyonu 2 eşdeğer protona karşılık gelen bir dublet gözlenmektedir. D₂O değişimi uygulanan ¹H-NMR analizinde (Şekil 4.9) 10.2 ppm’deki pik kaybolmuş ve yapıda serbest protonun varlığı kanıtlanmıştır.

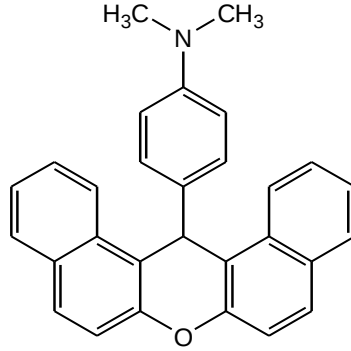


Şekil 4.8 Siklohegzankarboksaldehit ile 2-Naftol Reaksiyonu Ürününün ¹H-NMR Spektrumu



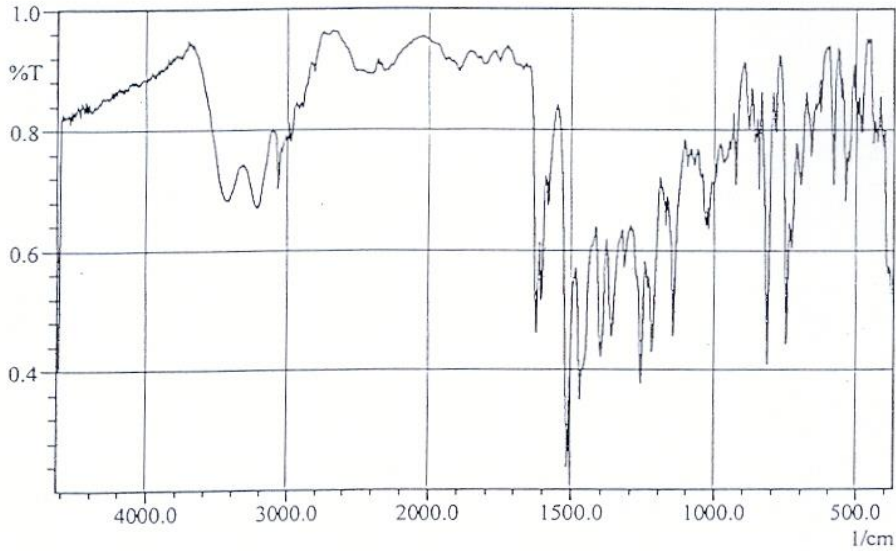
Şekil 4.9 Siklohegzankarboksaldehit ile 2-Naftol Reaksiyonu Ürününün ¹H-NMR Spektrumu (D₂O değişimi)

4.4. p-Dimetilamino benzaldehit ile 2-Naftol Reaksiyon Ürününün İncelenmesi



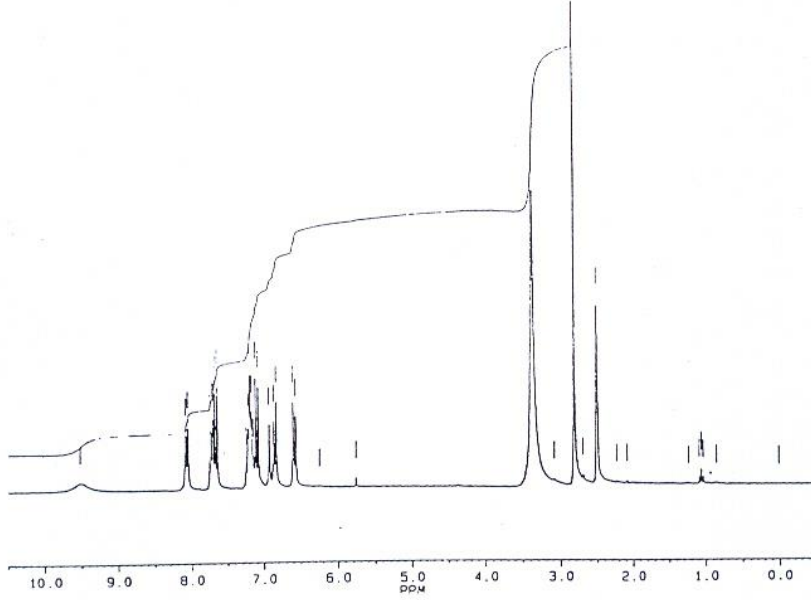
(4.7)

p-Dimetilamino benzaldehit ile 2-Naftol reaksiyonu sonucunda elde edilen N-[4-(14H-dibenzo[a,j]ksanten-14-yl)fenil]-N,N-dimetilamin bileşiğinin FT-IR spektrumu (Şekil 4.10)'da verilmiştir. Spektrumda, 3200-2600 cm^{-1} 'de sekonder amin yapısından kaynaklanan omuzlu pik, 2950-2850 cm^{-1} 'de alifatik esneme bantlarına ait pikler, 1260 cm^{-1} 'de C-O bükülme bantlarına ait pikler, 3100-3300 cm^{-1} 'de -OH esneme bandına ait pikler görülmektedir.



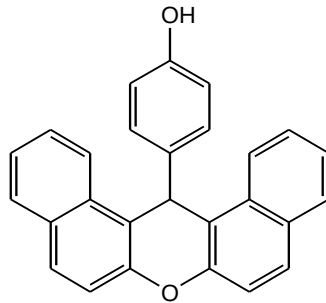
Şekil 4.10 p-Dimetilamino benzaldehit ile 2-Naftol Reaksiyonu Ürününün FT-IR Spektrumu

Elde edilen ürünün ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 4.11), 5.7 ppm'de $-\text{CH}$ protonuna ait bir singlet, 2.8 ppm'de Azot'a bağlı metil protonlarına ait bir singlet, 6.6-8.1 ppm arasında aromatik halkadaki protonlara ait çok sayıda pik gözlenmektedir.



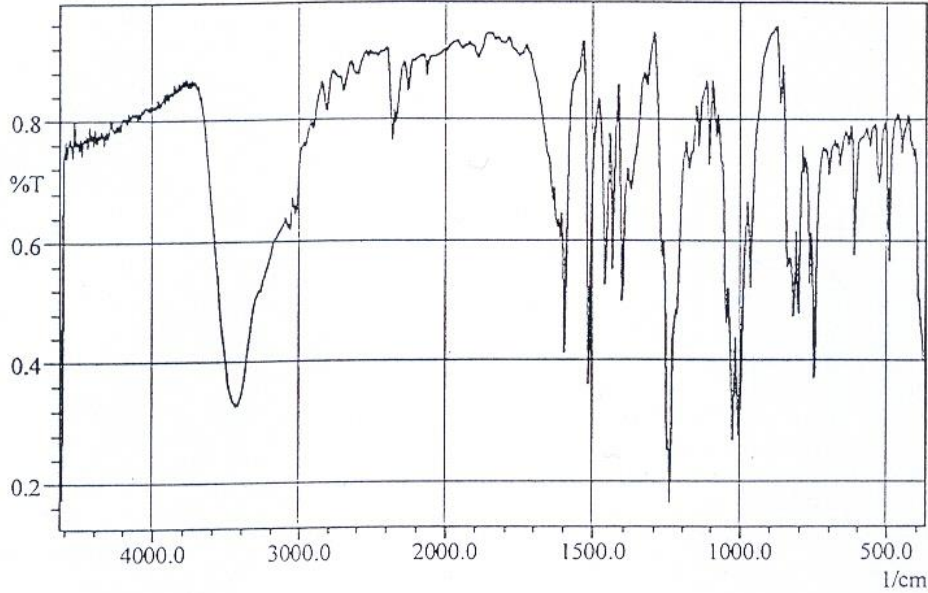
Şekil 4.11 p-Dimetilamino benzaldehit ile 2-Naftol Reaksiyonu Ürününün ^1H -NMR Spektrumu

4.5. 14-(p-Alliloksibenzil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten Bileşiğinin $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{NaBH}_4$ ile İndirgenmesi Sonucu Oluşan Bileşiğin İncelenmesi



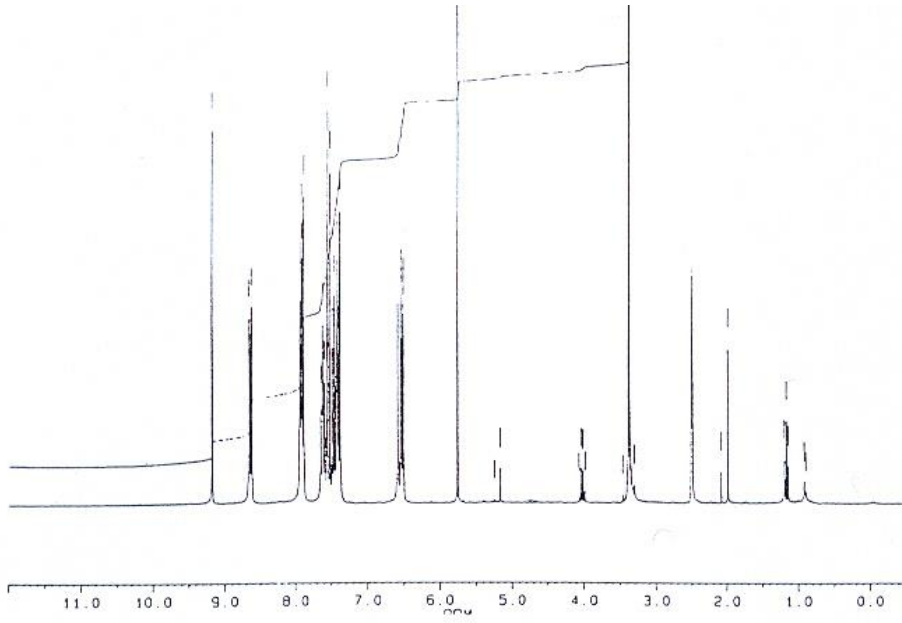
(4.8)

İndirgeme reaksiyonu sonucunda elde edilen 14-(p-hidroksi benzil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten bileşiğinin FT-IR spektrumu (Şekil 4.12)'de verilmiştir. Spektrumda, 3000-3700 cm^{-1} 'de-OH esneme bandına ait yayvan pik, 2950-2850 cm^{-1} 'de alifatik esneme bantlarına ait pikler, 1260 cm^{-1} 'de C-O bükülme bantlarına ait pikler görülmektedir.

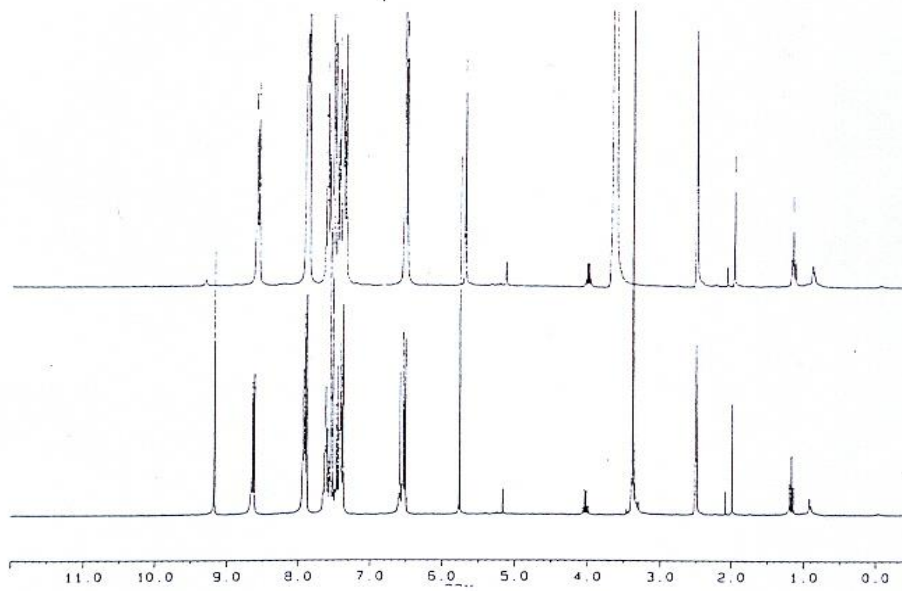


Şekil 4.12 İndirgeme Reaksiyonu Ürününün FT-IR Spektrumu

Elde edilen ürünün ^1H -NMR spektrumunda (Şekil 4.13) 5.8 ppm'de -CH protonuna ait bir singlet, 6.5-8.6 ppm arasında aromatik halkadaki protonlara ait çok sayıda pik gözlenmektedir. 9.2 ppm'de integrasyonu 1 eşdeğer protona karşılık gelen bir singlet gözlenmektedir. D_2O değişimi uygulanan ^1H -NMR analizinde (Şekil 4.14) 10.2 ppm'deki pik kaybolmuş ve yapıda serbest protonun varlığı kanıtlanmıştır.

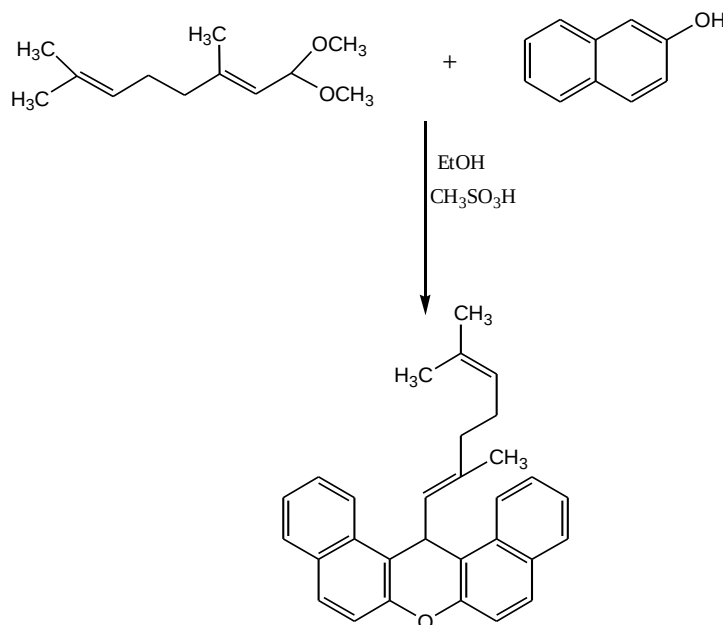


Şekil 4.13 İndirgeme Reaksiyonu Ürününün ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 4.14 İndirgeme Reaksiyonu Ürününün ^1H -NMR Spektrumu (D_2O değişiminden sonra)

4.6. Sitral dimetilasetal İle 2-Naftol Reaksiyonu Ürünlerinin İncelenmesi



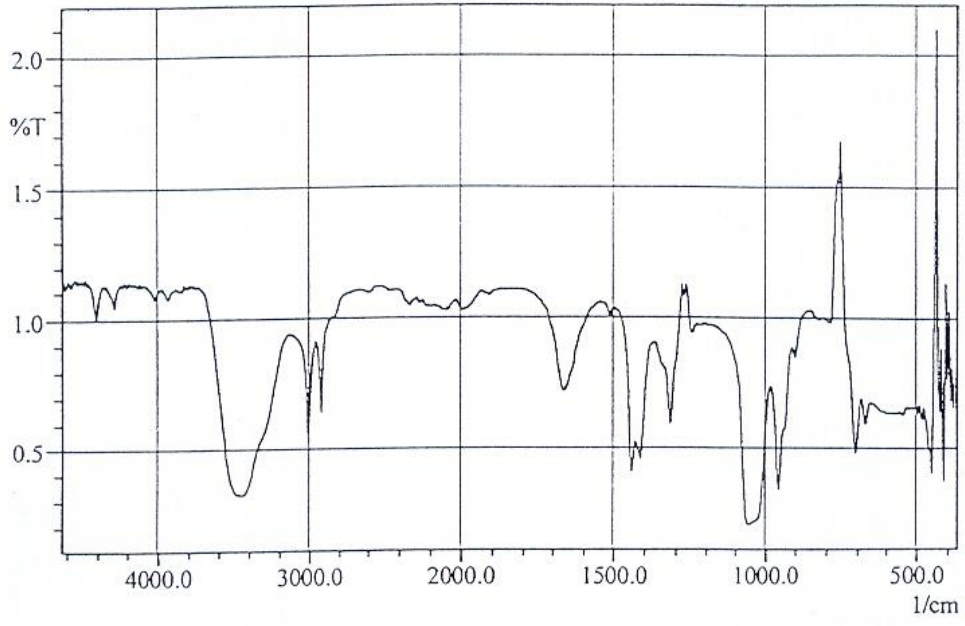
(4.9)

Sitral dimetilasetal ile 2-naftol reaksiyonu sonunda balçık görünümünde ürün karışımı elde edilmiş istenen ürün preparatif TLC ile karışımdan ayrılabilmiştir. NMR analizi sonucunda kapalı olduğu belirlenen ürün, UIPAC kurallarına göre 14-(1E,Z)-2,6-dimetil-1,5-heptadienil-14H-dibenzo[a,j]ksanten olarak adlandırılmıştır. Bileşiğin FT-IR spekrumu (Şekil 4.15)'te ve ¹H-NMR spektrumu (Şekil 4.16)'da verilmiştir.

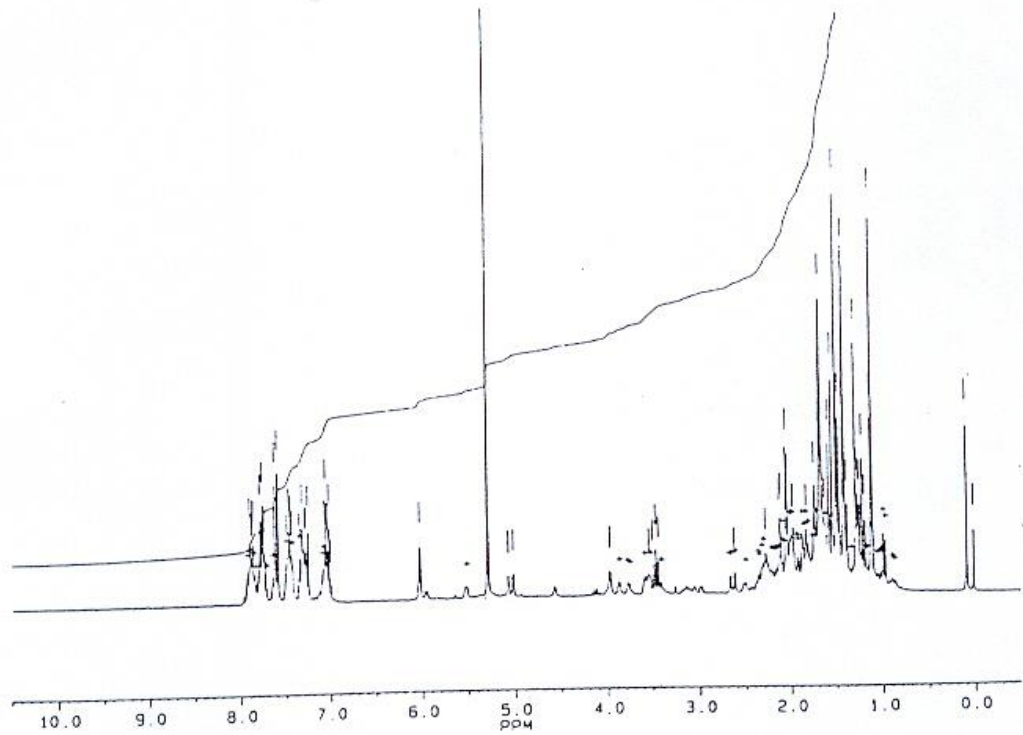
14-(1E,Z)-2,6-dimetil-1,5-heptadienil-14H-dibenzo[a,j]ksanten bileşiğinin FT-IR Spektrumunda 2950-2850 cm⁻¹ arasında alifatik esneme bantlarına ait pikler, 1240-1260 cm⁻¹'de C-O bükülme bantlarına ait pikler görülmektedir.

14-(1E,Z)-2,6-dimetil-1,5-heptadienil-14H-dibenzo[a,j]ksanten bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumunda 6 ppm'de -CH protonuna ait bir singlet, 6.9-7.8 ppm arasında aromatik halkadaki protonlara ait çok sayıda pik gözlenmektedir. D₂O değişimi uygulanan ¹H-NMR analizinde (Şekil 4.16) spektrumda bir değişiklik olmamış ve yapıda serbest protonun olmadığı kanıtlanmıştır.

,

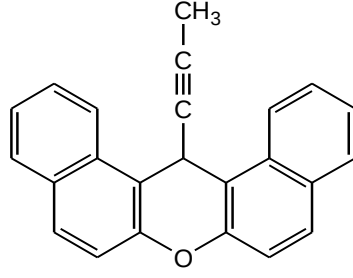


Şekil 4.15 Sitral dimetilasetal ile 2-naftol Reaksiyonu Ürününün FT-IR Spektrumu



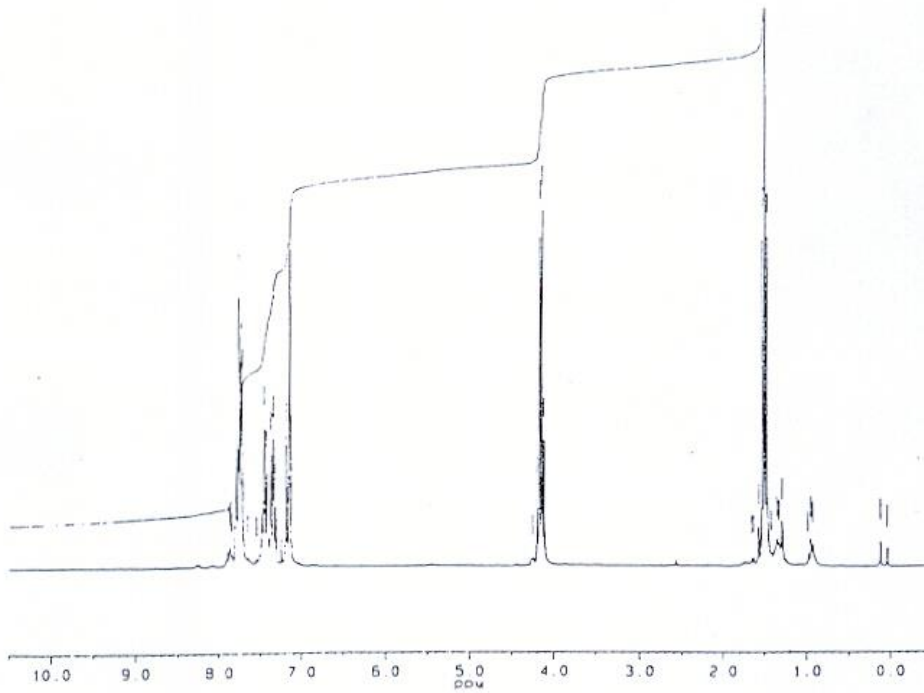
Şekil 4.16 Sitral dimetilasetal ile 2-naftol Reaksiyonu Ürününün ¹H-NMR Spektrumu

4.7. 2-Butin-1-al-dietilasetal İle 2-Naftol Reaksiyon Ürününün İncelenmesi



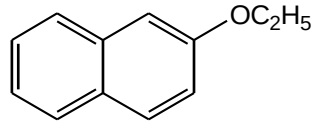
(4.10)

2-Butin-1-al-dietilasetal ile 2-Naftol reaksiyonu sonucunda elde edilmesi beklenen 14-(2butinil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten bileşiğinin yapısı yukarıda (4.10) gösterilmiştir. Elde edilen ürünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumundan (Şekil 4.17), bileşiğin bu yapıda olmadığı saptanmıştır. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda, 1.5 ppm’de bir triplet, 4.1 ppm’de bir quartet ve 7.0-8.0 ppm arasında aromatik protonlara ait pikler gözlenmektedir. D_2O değişimi ile (Şekil 4.18) yapıda serbest proton olmadığı sonucuna varılmıştır.

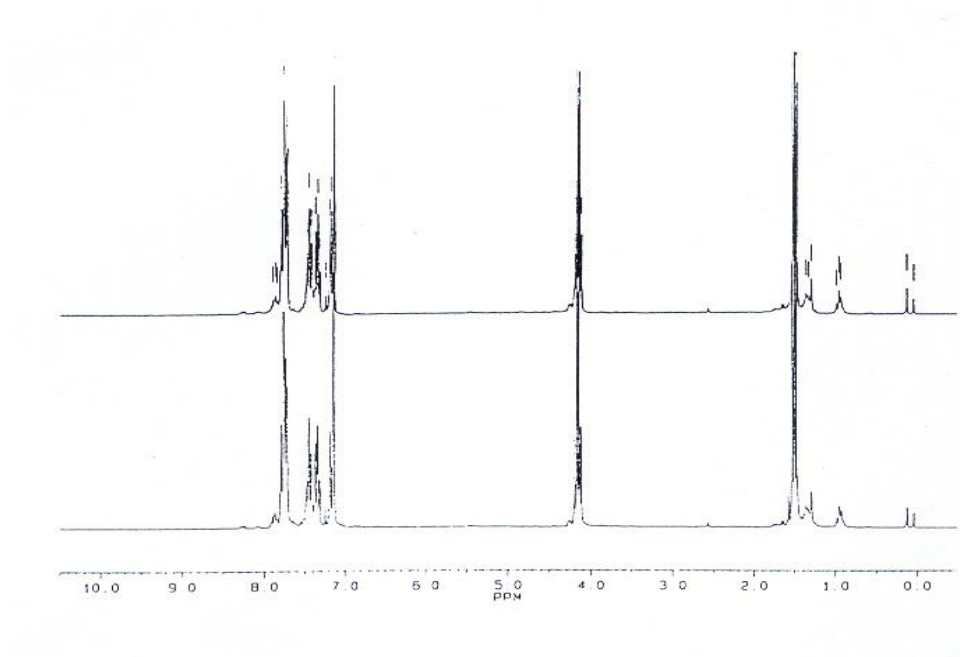


Şekil 4.17 2-Butin-1-al-dietilasetal ile 2-Naftol Reaksiyonu Ürününün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

Bu verilere göre yapı aşağıdaki gibidir;

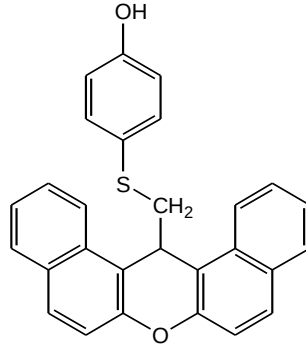


(4.11)



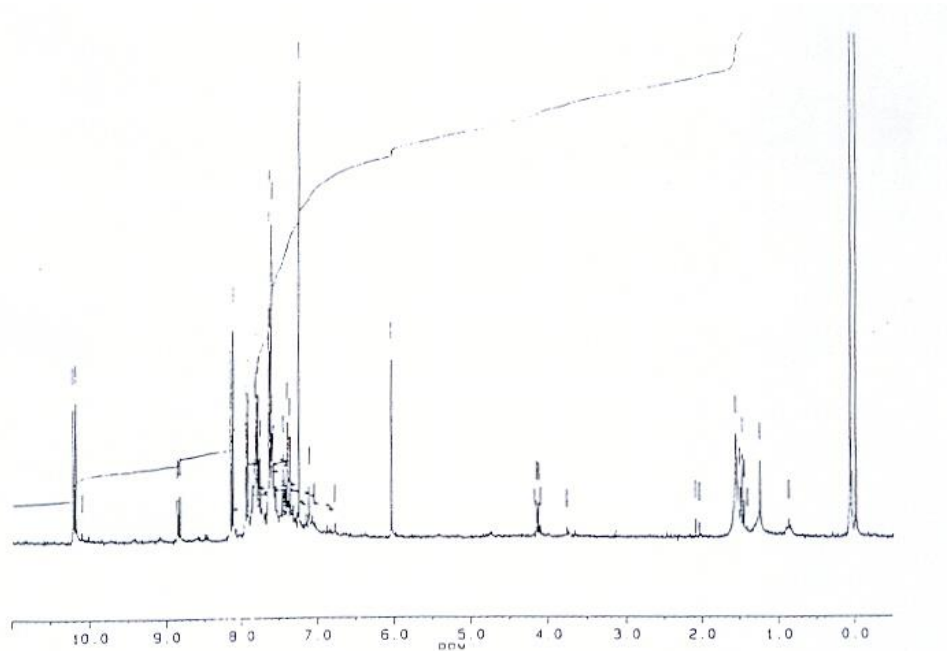
Şekil 4.18 2-Butin-1-al-dietilasetal ile 2-Naftol Reaksiyonu Ürününün ^1H -NMR Spektrumu
(D_2O Değişimi ile birlikte)

4.8 4-Hidroksitiyofenol ile 14-(bromometil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten (II) Bileşiğinin Reaksiyon Ürününün İncelenmesi

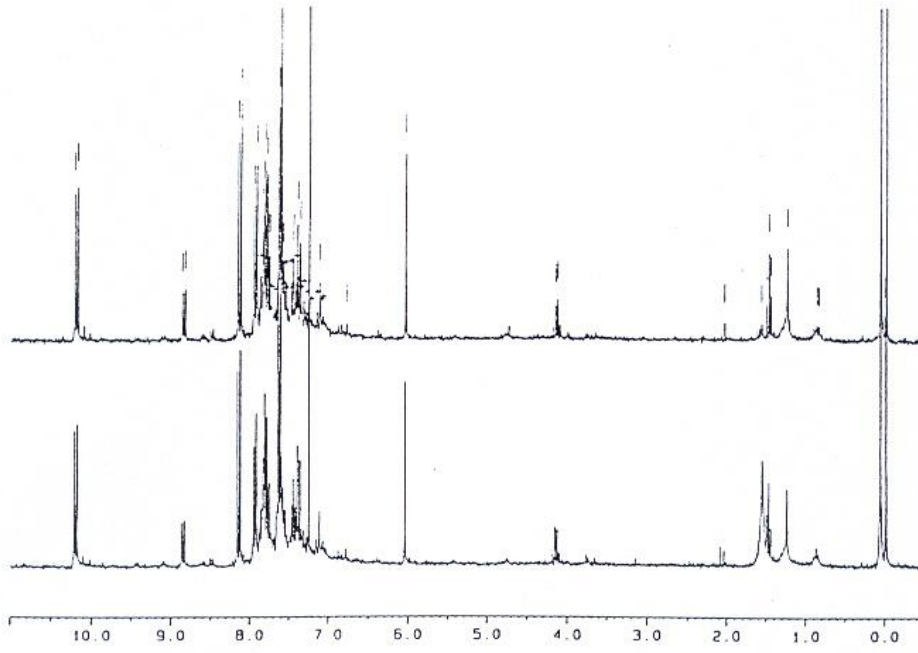


(4.12)

4-Hidroksitiyofenol ile II bileşiğinin reaksiyonu sonucunda elde edilmesi beklenen 1 - {siklohegzil(2 – hidroksi – 1 - naftil)-2-[(4-hidroksifenil)sülfanil]etil} -2-naftol bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Şekil 4.19)'da verilmiştir. D_2O değişiminden sonraki spektrumda (Şekil4.20) serbest proton gözlenmemekte, ayrıca (II) bileşiğinden gelmesi ve değişmeyeceği beklenen pikleri de görememekteyiz. Bu analizlerden yola çıkarak yapının beklenen ürün (4.12) olmadığı söylenebilir.

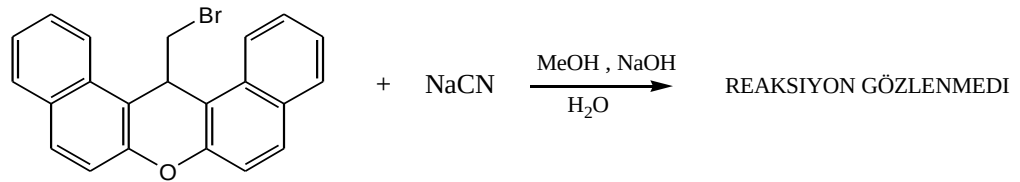


Şekil 4.19 4-Hidroksitiyofenol ile II bileşiğinin Reaksiyon Ürününün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 4.20 4-Hidroksitiyofenol ile II bileşiğinin Reaksiyon Ürününün ^1H -NMR Spektrumu (D₂O)

4.9 14-(bromometil)-14H-dibenzo[a,j]ksanten (II) Bileşiğinin NaCN İle Reaksiyonu

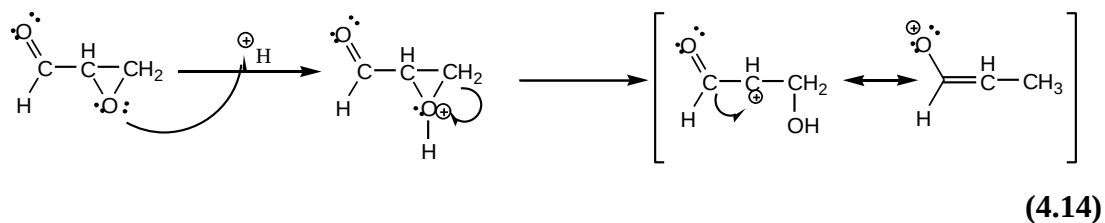


(4.13)

Saflandırma işlemlerinden sonra Bromometil bileşiği başlangıçtaki miktar kadar ele geçirildi. Bu reaksiyonun olmayış nedeni NaCN'ün tuz oluşturduğu koşullarda Bromometil bileşiğinin çözünemeyişi olduğu düşünülerek, bromometil bileşiği aseton' da çözülerek reaksiyon tekrarlandı. Bu ikinci reaksiyonda da aynı sonuçla karşılaşıldı.

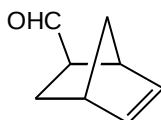
4.10 2,3-Epoksi-1-propanal İle 2-Naftolün Reaksiyonu

Asitli ortamda epoksi açılımı ile karbonil grubunun rezanansa girdiği, bu nedenle de hedef bileşiğe ulaşamadığı düşünülmektedir.



4.11 Bisiklo[2,2,1]hept-5-ene-karboksaldehit ile 2-Naftolün Reaksiyonu

Reaksiyon Yöntem 2 uygulanarak gerçekleştirilmiş, balçık görünümündeki ürün karışımına uygulanan TLC ile, bisiklo bileşiğinin reaksiyona girmediği saptanmıştır. Bu reaksiyonda sonuç alınamamasının, bisiklo bileşiğinin sterik engelli olması nedeniyle 2-naftol bileşiğinin halka kapanması (eterleşme) basamağını gerçekleştirememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.



(4.15)

KAYNAKLAR

- [1] **ROBERTS, R. M., KHALAF, A. A.**, Friedel-Crafts Alkylation Chemistry, A Century of Discovery, Dekker, New York (1984)
- [2] **OLAH, G. A.**, Friedel-Crafts and Related Reactions, **Vol III**, Part 1, Interscience Publishers, New York, (1984)
- [3] **MORRISON R. T., BOYD R. N.**, Organic Chemistry, 6th edition., New York.
- [4] **CLAYDEN J., GREEVES N., WARREN S. and WOTHERS P.**, Organic Chemistry, Oxford un Press.
- [5] **TÜZÜN C.**, Organik Kimya, 7.Baskı (1980)
- [6] **KOSAK, A. I., HARTOUGH, H. D.**, Alkyl Aromatic Compounds, CA **(43)**, 3465 (1949)
- [7] **LEONTEVA, L. I., TSUKERVANIK, I. P.**, Preparation of Alkylbenzene with Lactones, CA **(68)** 86960 (1968)
- [8] **HILLERS, S., BERKLAVA, I.**, Reaction of Esters with Benzene
- [9] **BAUER, K., MOELLEHEN, R.**, Mono- and Dihydroxyphenylalkane, CA **(84)**, 16952g (1976)
- [10] **HEANEY, H.**, Comprehensive Organic Synthesis, B. M. Trost (ed.), Pergamon Press, Oxford, **Vol:2**, Chapter 3.2 (1991)
- [11] **PEARSON, D. E., BUEHLER, C. A.**, Friedel-Crafts Acylations with little or No Catalyst, Synthesis, 533-542, (1972)
- [12] **TSUKERVANIK, I. P.**, Acylation of Alkylbenzene, CA (54), 10816 (1960)
- [13] **Michael B. Smith.** Organic Chemistry...
- [14] **OLAH, G. A.**, Friedel-Crafts and Related Reactions, **Vol:3**, Interscience Publishers, New York (1973)
- [15] **MAITLAND. J., GINGRICH. L. H.**, Organic Chemistry, Princeton University, (1997)
- [16] **LOFTFIELD R. B., SCHAAD, L.**, The Alkaline Rearrangement of α -Haloketones III: Effect of Changing The Halogen, J. Am. CHEM. Soc., 76, 35-36 (1954)
- [17] **NIEDERL, J. B., Mc GREAL, M. E.**, Studies in Synthesis of Certain Alkyl and Aryl Cryptophenols, J. Am. Chem. Soc., 57, 2625-2627 (1935)
- [18] **CASIRAGHI, G., CORNIA, I., CASNATI, G., ANDRETTI, G. D., CALESTANI, G., ZETTA, L.**, Selective Step- Growth Phenol-Aldehyde Polimerization. 4.

Regio-, Enantio- and Diastereocontrolled Entry to Chiral Non-racemic All-Ortho Novalacs, *Macromolecules*, **19**, 509-516 (1986)

[19] BROWN, S. D., SİRKECİOĞLU, O., İSMAIL, K., ANDRESEN, J., SNAPE, C. E., BUCHANAN III, A. C., BRITT, P. F., Use of Hydropyrolysis-MS to probe The Hydrocracking of Diphenylalkane Linkages in the Solid State. 801-805 (1994)

[20] CLAISEN, I., Xanthene, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 237, 271 (1887)

[21] POUPELIN, J. P., SAINT-RUF, G., LACROIX, R., NARCISSE, G., FOUSSARD-BLANPIN, O., Synthèse et propriétés Anti-inflammatoires Des Dérivés du Bis-(hydroxy-2-naphtyl-1)méthane, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Thera.* **4**(13), 381-385 (1978)

[22] WOLFF, W., **Preparation of Dibenzoxanthene Derivatives**, *Chem. Ber.*, 26, 83 (1983)

[23] GREENE, T.W., WUTS, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley and Sons, Inc. (1990)

[24] NIEDERHAUSERN, *Beilstein*, *Berichte*, **Vol:14.**, pp 187-189.

[25] Mc MURRY, *Organic Chemistry*, 5th edition (2000)

[26] YUKISHIGE İTO, OSAMU KANIE and TOMOYA OGAWA, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1996), **35**, No.21.

[27] BEUGELMANS R., BOURDET S., BIGOT A., and ZHU J., *Tetrahedron Letters*. **Vol. 35**, No. 25 pp. 4349-4350, (1994).

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Ankara’da doğdu. 1995 yılında Bursa Atatürk Lisesi’nden mezun oldu aynı yıl Ankara Üniversitesi’nde lisans eğitimine başladı.1999 yılında aynı bölümden mezun oldu. 2000 yılında İ.T.Ü Fen-Bilimleri Enstitüsü Kimya Yüksek Lisans Programını kazandı.